

18ª edición

# HARRISON

## PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA



INCLUYE DVD

LONGO

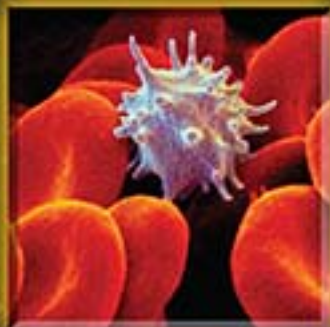
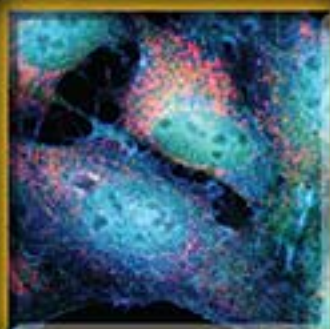
FAUCI

KASPER

HAUSER

JAMESON

LOSCALZO



Mc  
Graw  
Hill

VOLUMEN 1

18ª edición



**HARRISON**  
PRINCIPIOS DE  
**MEDICINA**  
**INTERNA**

booksmedicos  
LIBROS DE MEDICINA



## EDITORES DE LAS EDICIONES PREVIAS

### **T. R. Harrison**

Editor en Jefe, Ediciones, 1, 2, 3, 4, 5

### **W. R. Resnick**

Editor, Ediciones 1, 2, 3, 4, 5

### **M. M. Wintrobe**

Editor, Ediciones 1, 2, 3, 4, 5  
Editor en Jefe, Ediciones 6, 7

### **G. W. Thorn**

Editor, Ediciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7  
Editor en Jefe, Edición 8

### **R. D. Adams**

Editor, Ediciones 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10

### **P. B. Beeson**

Editor, Ediciones, 1, 2

### **I. L. Bennett, Jr.**

Editor, Ediciones, 3, 4, 5, 6

### **E. Braunwald**

Editor, Ediciones 6, 7, 8, 9, 10,  
12, 13, 14, 16, 17  
Editor en Jefe, Ediciones 11, 15

### **K. J. Isselbacher**

Editor, Ediciones 6, 7, 8, 10, 11, 12, 14  
Editor en Jefe, Ediciones 9, 13

### **R. G. Petersdorf**

Editor, Ediciones 6, 7, 8, 9, 11, 12  
Editor en Jefe, Edición 10

### **J. D. Wilson**

Editor, Ediciones 9, 10, 11, 13, 14  
Editor en Jefe, Edición 12

### **J. B. Martin**

Editor, Ediciones 10, 11, 12, 13, 14

### **A. S. Fauci**

Editor, Ediciones 11, 12, 13, 15, 16  
Editor en Jefe, Ediciones 14, 17

### **R. Root**

Editor, Edición 12

### **D. L. Kasper**

Editor, Ediciones 13, 14, 15, 17  
Editor en Jefe, Edición 16

### **S. L. Hauser**

Editor, Ediciones 14, 15, 16, 17

### **D. L. Longo**

Editor, Ediciones 14, 15, 16, 17  
Editor en Jefe, Edición 18

### **J. L. Jameson**

Editor, Ediciones 15, 16, 17

### **J. Lozcalzo**

Editor, Edición 17

18ª edición



# HARRISON

PRINCIPIOS DE

# MEDICINA

# INTERNA

## EDITORES

### **Dan L. Longo, MD**

Lecturer, Department of Medicine, Harvard Medical School;  
Senior Physician, Brigham and Women's Hospital; Deputy  
Editor, New England Journal of Medicine, Boston, Massachusetts;  
Adjunct Investigator, National Institute on Aging, National  
Institutes of Health, Baltimore, Maryland

### **Anthony S. Fauci, MD**

Chief, Laboratory of Immunoregulation; Director, National Institute of  
Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda,  
Maryland

### **Dennis L. Kasper, MD**

William Ellery Channing Professor of Medicine, Professor of  
Microbiology and Molecular Genetics, Harvard Medical School;  
Director, Channing Laboratory, Department of Medicine,  
Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

### **Stephen L. Hauser, MD**

Robert A. Fishman Distinguished Professor and Chairman, Department  
of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco,  
California

### **J. Larry Jameson, MD, PhD**

Robert G. Dunlop Professor of Medicine; Dean, University of  
Pennsylvania School of Medicine; Executive Vice-President of the  
University of Pennsylvania for the Health System,  
Philadelphia, Pennsylvania

### **Joseph Loscalzo, MD, PhD**

Hersey Professor of the Theory and Practice of Medicine, Harvard  
Medical School; Chairman, Department of Medicine; Physician-in-  
Chief, Brigham and Women's Hospital,  
Boston, Massachusetts

## VOLUMEN 1



MÉXICO • BOGOTÁ • BUENOS AIRES • CARACAS • GUATEMALA  
MADRID • NUEVA YORK • SAN JUAN • SANTIAGO • SÃO PAULO  
AUCKLAND • LONDRES • MILÁN • MONTREAL • NUEVA DELHI  
SAN FRANCISCO • SIDNEY • SINGAPUR • ST. LOUIS • TORONTO



#### NOTA

Los trabajos del doctor Fauci como autor y editor se realizaron fuera del ámbito de sus funciones como empleado del gobierno estadounidense. Estos trabajos representan sus puntos de vista personal y profesional y no necesariamente los del gobierno estadounidense.

*Director editorial:* Javier de León Fraga  
*Editora de desarrollo:* Norma Leticia García Carbajal  
*Composición y formación:* Arturo Rocha y Samantha Ramírez  
*Supervisora de producción:* Ángela Salas Cañada

#### **Traducción:**

Dr. José Rafael Blengio Pinto  
Dra. Martha Elena Araiza Martínez  
Dra. Ana María Pérez Tamayo Ruíz  
Dra. Gabriela Enríquez Cotera  
Dr. Saúl Lira Albarrán  
Dr. José Luis González Hernández  
Dra. Anahí Hurtado Chong

#### **Traducción de los capítulos electrónicos:**

Dr. José Rafael Blengio Pinto, Dra. Martha Elena Araiza Martínez,  
Dra. Ana María Pérez Tamayo Ruíz, Dra. Rita Gabriela León Jiménez,  
Dr. Saúl Lira Albarrán, Dra. Anahí Hurtado Chong

#### **Traductor de los videos:**

Dr. Germán Arias Rebatet

## HARRISON. PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra,  
por cualquier medio, sin autorización escrita del editor.



## Educación

DERECHOS RESERVADOS © 2012, respecto a la decimoctava edición en español, por  
McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S. A. de C. V.  
A subsidiary of *The McGraw-Hill Companies*, Inc.

Prolongación Paseo de la Reforma 1015, Torre A, Piso 17, Col. Desarrollo Santa Fe,  
Delegación Álvaro Obregón  
C. P. 01376, México, D. F.  
Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana, Reg. núm. 736

**ISBN 978-607-15-0727-3 (obra completa)**

**ISBN 978-607-15-0728-0 (volumen 1)**

**ISBN 978-607-15-0729-7 (volumen 2)**

Translated from the eighteenth English edition of:  
Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th ed  
Copyright © 2012, 2008, 2005, 2001, 1998, 1994, 1991, 1987, 1983, 1980, 1977, 1974, 1970, 1966, 1962, 1958  
by The McGraw-Hill Companies, Inc., New York, N.Y. USA.  
All Rights Reserved

ISBN 13: 978-0-07174889-6 (set)

ISBN 13: 978-0-07-163244-7 (volume 1)

ISBN 13: 978-0-07-174887-2 (volume 2)

ISBN 13: 978-0-07-174888-9 (DVD)

1234567890  
Impreso en China

1345678902  
Printed in China

## Comité asesor para la revisión científica de la edición en español

### MÉXICO

#### **Dr. José Alberto Sagástegui-Rodríguez**

Especialista en Medicina Interna y Neurología  
Profesor Asociado y Coordinador de Medicina Interna  
División de Ciencias de la Salud  
Departamento de Ciencias Clínicas  
Universidad de Monterrey  
Monterrey, Nuevo León, México

#### **Dra. Nancy de los Ángeles Segura Azuara**

Profesora de Fisiopatología en Nefrología y Enfermedades  
Infecciosas en la Escuela de Medicina del Instituto Tecnológico  
y de Estudios Superiores de Monterrey, Nuevo León, México,  
Departamento de Ciencias Médicas,  
Médica del Departamento de Medicina Interna del Hospital  
San José, Monterrey, Nuevo León, México  
Maestra en Ética Aplicada

#### **Dr. Gustavo Lij Salmerón**

Posdoctorado en Neurofisiología  
Doctorado en Neurofarmacología  
Maestría de Farmacología  
Coordinador académico de ciclos básicos de la Licenciatura  
de Médico Cirujano de la Universidad Anáhuac  
Docente de la asignatura de Fisiología y Farmacología en la  
Licenciatura de Médico Cirujano  
Miembro del Sistema Nacional de Investigadores (SNI)  
Investigador de la Facultad de Ciencias de la Salud de la  
Universidad Anáhuac  
Investigador del laboratorio de Memoria y Aprendizaje en el  
departamento de Neurobiología, CINVESTAV-IPN

#### **Dr. Rodolfo Vick Fragoso**

Maestro en Salud Pública con área de concentración en  
Bioestadística  
Especialidad en Infectología. Certificado por el Consejo  
Mexicano de Infectología  
Tutor Coordinador del Tercer Año de la Carrera de Médico  
Cirujano, UNAM  
Consejero Propietario de Medicina General I. Consejo Técnico  
de la UNAM  
Jefe de la División de Enseñanza de Pregrado. Hospital General  
Dr. Manuel Gea González, Secretaría de Salud

### ESPAÑA

#### **Dr. Carlos Escamilla Crespo**

Especialista en Neurología Clínica  
Hospital Universitario Puerta de Hierro  
Madrid (España)

#### **Dr. Juan Antonio Puerto Sebastián**

Especialista en Ginecología y Obstetricia  
Hospital Clínico Universitario de Valencia  
Valencia (España)

#### **Dr. Saturnino Muñoz Martínez**

Doctor en Ciencias Biológicas  
Investigador y docente en  
- Sección de Inmunopatología experimental e Inmunoquímica  
Hospital Universitario Ramón y Cajal  
Madrid (España)  
- Department of Nutritional Chemistry  
School of Medicine  
University of Tokushima, Japón

#### **Dra. Ana Molina Ocaña**

Doctora en Ciencias Biológicas  
Investigadora y docente en  
- Sección de Inmunopatología experimental e Inmunoquímica  
Hospital Universitario Ramón y Cajal  
Madrid (España)  
- Department of Nutritional Chemistry  
School of Medicine  
University of Tokushima, Japón

#### **Dr. Luis Senra Armas**

Especialista en Medicina Interna  
Hospital Clínicoquirúrgico “Hermanos Ameijeiras”  
Ciudad de La Habana (Cuba)

#### **Dra. María del Carmen Iglesias Osma**

Especialista en Endocrinología y Profesora Titular  
de Farmacología  
Facultad de Medicina  
Universidad de Salamanca (España)

#### **Dr. Gonzalo García de Casasola**

Jefe de Servicio de Medicina Interna y Urgencias  
Hospital Infanta Cristina (Parla-Madrid)  
Profesor de Patología General y Patología Médica  
Universidad San Pablo CEU de Madrid (España)







Dedicado a Eugene Braunwald

Esta edición de *Harrison. Principios de medicina interna*, la 18ª, está dedicada respetuosa y afectuosamente a nuestro colega, maestro, mentor y amigo, Eugene Braunwald. El doctor Braunwald ha sido un puntal en el consejo editorial de este libro desde 1967, cuando se planeaba la 6ª edición, un periodo mayor de 40 años. Nadie ha participado en un libro tanto tiempo ni con tanta distinción. Fue una fuente inagotable de ideas e innovaciones durante todo este periodo de servicio, por el cual nosotros y los editores previos estamos muy agradecidos.

Por supuesto que su trabajo en este libro sólo ha sido una pequeña fracción de su prodigiosa producción intelectual. Se graduó como primero de su clase en la *New York University (NYU) School of Medicine*, pasó dos años bajo capacitación en medicina interna en el *Mount Sinai Hospital*, regresó a la NYU un año como becario en investigación con Andre Cournand (quien luego ganaría el premio Nobel por inventar el cateterismo cardiaco), pasó dos años como Asociado Clínico en el *National Heart Institute* y luego realizó su año final de entrenamiento en medicina interna en el servicio Osler en Johns Hopkins. Después de completar su entrenamiento, regresó al *National Heart Institute* como investigador en jefe de tiempo completo en 1958, a los 29 años de edad, y se convirtió en Jefe de la Sección de Cardiología en 1959 y Director Clínico del instituto en 1966. Publicó alrededor de 370 artículos durante sus 10 años en los *National Institutes of Health*, muchos de los cuales fueron hallazgos fundamentales que se convirtieron en parte esencial de la actual estructura generadora de conocimiento cardiovascular. En 1968 se le llamó para convertirse en el Jefe fundador del Departamento de Medicina en una nueva escuela médica, la *University of California, San Diego (UCSD)*. Durante sus cuatro años ahí, demostró que no sólo era un científico creativo, sino un innovador educador médico, administrador y líder académico. En 1972 se le llamó para ser el *Hersey Professor of the Theory and Practice of Medicine* (la cátedra más antigua en medicina) en la *Harvard Medical School* y *Chairman of the Department of Medicine* en el *Peter Bent Brigham Hospital*, puesto que mantuvo por 24 años. Ahora es el *Distinguished Hersey Professor* y el *Chairman of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Study Group*, una organización de investigación conjunta que ha completado casi 60 (y los que se agreguen) estudios aleatorizados prospectivos que han definido los elementos de la atención óptima de los pacientes con síndromes coronarios agudos.

Su investigación abarca muchas dimensiones de la cardiología, tanto temporales como de alcance. En la fase inicial, se enfocó en la cardiopatía valvular, que era mucho más prevalente de lo que es ahora por los efectos tardíos de la fiebre reumática tratada de manera deficiente en la era previa a los antibióticos. Entre sus logros están los primeros registros en seres humanos del gradiente de presión a través de la válvula mitral estenótica y los efectos de la valvulotomía en la hemodinámica; el desarrollo del cateterismo cardiaco izquierdo transeptal, luego un gran avance en la medición de la función del hemicardio izquierdo *in vivo* y que ahora se usa en el tratamiento de la valvulopatía mitral, en las valoraciones electrofisiológicas, en procedimientos ablativos en la aurícula izquierda y para brindar acceso a los dispositivos de asistencia;

la demostración de la reversibilidad de la resistencia vascular pulmonar elevada con el reemplazo de la válvula mitral en pacientes con estenosis mitral (la resistencia vascular pulmonar alta se había usado para descalcificar a los pacientes para el procedimiento), y la demostración del pronóstico funesto en pacientes con estenosis aórtica cuando desarrollan síntomas de insuficiencia cardiaca, síncope o angina (que antes conducían a la intervención quirúrgica).

Su trabajo estrecho con su colega quirúrgico en los *National Institutes of Health*, Glenn Andrew Morrow, identificó una entidad nosológica desconocida hasta entonces: la miocardiopatía hipertrófica. Con base en registros de presión que mostraron un gradiente de presión dinámico inexplicable entre el ventrículo izquierdo y la aorta en presencia de válvula aórtica normal, propusieron que la obstrucción al flujo de salida ventricular izquierdo se debía a la contracción misma del ventrículo izquierdo; durante la contracción, el miocardio hipertrófico bloqueaba el flujo de sangre del ventrículo a la aorta. Ahora se sabe que la miocardiopatía hipertrófica es la cardiopatía hereditaria mendeliana más frecuente (uno de cada 500 nacimientos). El equipo del doctor Braunwald describió a detalle los fascinantes cambios fisiológicos relacionados con el trastorno, incluido el signo diagnóstico de *reducción* en la presión del pulso después de una contracción prematura en lugar de la potenciación esperada de la presión del pulso. Desarrollaron tratamientos (antagonistas beta y miotomía/miectomía) que aún son la base terapéutica 40 años después.

El doctor Braunwald definió las características fundamentales de la fisiopatología y tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Él y sus colegas documentaron que el músculo cardiaco normal sigue la ley de Starling (a mayor tensión del músculo, mayor fuerza de contracción) y que la presión ventricular izquierda al final de la diástole es un determinante clave del volumen por latido, el trabajo por latido y el poder por latido. Mostraron que estas propiedades se alteran mucho en el corazón insuficiente, con desplazamiento marcado de las curvas de longitud-tensión a la izquierda (o sea, para cualquier magnitud particular de estiramiento del músculo, se reducen la extensión y la velocidad de contracción). También demostraron la mejoría en la función cardiaca causada por fármacos que reducen la poscarga, como los antagonistas beta, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los antagonistas del receptor para ésta, tratamientos que prolongan la vida de pacientes con insuficiencia cardiaca. En la actualidad se mide la fracción de expulsión ventricular izquierda como método para valorar la función cardiaca con base en los conceptos y técnicas que aportó el equipo del doctor Braunwald.

Su trabajo sobre isquemia e infarto miocárdico estableció la base para las estrategias terapéuticas actuales (y tal vez las futuras) de esta enfermedad tan frecuente. Fue su trabajo el que definió los determinantes básicos del consumo miocárdico de oxígeno: el desarrollo de tensión, la contractilidad y la frecuencia cardiaca explican el 92% del oxígeno consumido. Este hallazgo condujo de manera directa a la observación de que el tamaño de un infarto podría modificarse mucho con el número de intervenciones fisiológicas y farmacológicas que modi-



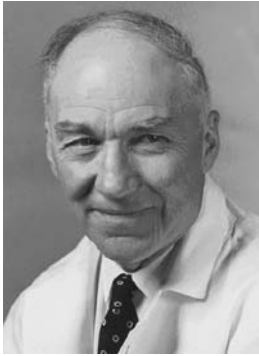
fican el consumo miocárdico de oxígeno, y las intervenciones que restauran la perfusión coronaria, sobre todo si se realizan en las tres horas siguientes a la oclusión. La formación del grupo de estudio *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) dio lugar a cambios difundidos en la práctica y ha salvado innumerables vidas. Además de explorar el tratamiento trombolítico en sus principios, el grupo probó el valor de la intervención cruenta para la angina inestable; estrategias intensivas para reducir los lípidos después de un infarto miocárdico a fin de prevenir la recurrencia y la muerte, y el uso de antiplaquetarios y otros anticoagulantes como adjuntos a la colocación de endoprótesis arteriales coronarias para prevenir la estenosis recidivante, entre otros.

Sus aportaciones administrativas son innumerables. Ha sido el director de organizaciones importantes desde que tenía 31 años de edad. Como primer Jefe de Medicina del UCSD, no sólo concibió el departamento, sino que lo convirtió en un centro líder en cuatro años, contrató a 75 miembros de la facultad y estableció un programa de entrenamiento de primer orden. Bajo su liderazgo, el *Brigham and Women's Hospital Department of Medicine* creció considerablemente, contrató a médicos y científicos sobresalientes cuyo trabajo había influido en cada parte de la medicina interna y entrenó a dos generaciones de investigadores académicos que permanecieron en uno o más de los hospitales de Harvard o se fueron a otras universidades y ejercieron una influencia importante en la medicina académica.

Su impacto educativo se extiende mucho más allá de su influencia mundial de su tutoría a cientos de científicos médicos y educadores médicos, así como sus enormes contribuciones a las secciones de cardiología, neumología y nefrología de 12 ediciones de *Harrison. Principios de medicina interna*. La enseñanza siempre ha tenido una gran prioridad para él. En la UCSD ayudó a establecer un programa educativo en el que los médicos enseñan las ciencias básicas para conservar siempre a la mano la relevancia clínica de la información. Creó el libro de cardiología *Heart Disease* (ahora conocido como *Braunwald's Heart Disease*), escribió una gran parte de sus capítulos y dirigió siete de sus ediciones.

Ha presidido casi todas las organizaciones a las que pertenece. Ha publicado casi 1 300 artículos. Es miembro de la *United States National Academy of Sciences* y su *Institute of Medicine*. Una lista de sus premios y grados honorarios rebasaría la extensión de esta dedicatoria. Eugene Braunwald es una de las luminarias directrices en la historia de la medicina. Su impacto indeleble en las instituciones que ha dirigido, en la práctica de la cardiología, en la educación médica, en este libro y los muchos profesionales a los que ha entrenado, persistirá por generaciones. Por todo ello, le dedicamos esta edición de *Harrison. Principios de medicina interna* con respeto, admiración y gratitud sincera.

## LOS EDITORES



**In Memoriam: Raymond D. Adams  
(1911-2008)**

La participación de Ray Adams como editor de *Harrison. Principios de medicina interna* comenzó con la segunda edición en 1954; luego permaneció en el consejo editorial durante más de tres décadas. El doctor Adams nació en Portland, Oregon, y se graduó de la *University of Oregon* y *Duke University Medical School*. Después de una incursión desalentadora en una carrera psicoanalítica, encontró su vocación cuando ingresó al Neurology and Neuropathology Service en el *Boston*

*City Hospital* en 1951, como Jefe del Servicio de Neurología en el *Massachusetts General Hospital*. Sus contribuciones a la neurología y la

medicina fueron prodigiosas, basadas en una valoración meticulosa de la correlación clinicopatológica. Son pocas áreas de la neurología en las que no haya tenido un impacto. Identificó los mecanismos inmunitarios y la causa de la discapacidad en la esclerosis múltiple y el síndrome de Guillain-Barré; aclaró los trastornos nutricionales, alcohólicos, sifilíticos y metabólicos del sistema nervioso; realizó estudios cuidadosos del accidente vascular cerebral embólico y la enfermedad cerebral anóxica; enfocó la atención en el retraso mental y las dificultades para el lenguaje como problemas centrales en la neurología, y describió muchas enfermedades musculares. Ray Adams también fue un médico clínico y maestro extraordinario que entrenó generaciones de médicos científicos. En la actualidad, ellos representan una parte importante de su legado. La excelencia de *Harrison* le debe mucho al doctor Adams y su compromiso con la educación aún se refleja en las páginas de cada nueva edición.



**In Memoriam: Robert G. Petersdorf  
(1926-2006)**

Editor de *Harrison. Principios de medicina interna* desde 1968 a 1990, durante muchos años Robert G. Petersdorf fue una de las figuras más poderosas en la medicina estadounidense y un experto y educador con reconocimiento internacional en las enfermedades infecciosas. Ganó notoriedad en 1961 con su estudio referente de la fiebre de origen desconocido, realizado en Yale en colaboración con Paul Beeson. Durante su distinguida carrera, el doctor Petersdorf desempeñó

puestos clave en varias instituciones, incluido el de Chair of the Department of Medicine en la *University of Washington* en Seattle, President of Brigham and Women's Hospital en Boston y Vice

Chancellor for Health Sciences y Decano de la School of Medicine en la *University of California*, San Diego. Entre 1986 y 1994 fungió como President of the *Association of American Medical Colleges*, donde abogó por una mejor comunicación entre la comunidad médica y el Congreso, por el aumento de la inclusión de las minorías poco representadas en las escuelas médicas y por una mayor cantidad de médicos de atención primaria en la medicina interna general y la medicina familiar. Como figura central en el entrenamiento de muchos líderes en la medicina estadounidense, el doctor Petersdorf fue descrito como directo y demandante, pero también muy amable; un colega recordó que constantemente recordaba a los estudiantes que debían escuchar al paciente, quien "siempre tiene la razón", sostenía. Los esfuerzos del doctor Petersdorf en siete ediciones de *Harrison* fueron cruciales para establecer la participación central del libro en la educación de estudiantes, residentes y profesionales de la medicina.

**LOS EDITORES**

## NOTA

La medicina es una ciencia en cambio constante. Conforme la nueva investigación y la experiencia clínica amplían el conocimiento, se requieren cambios en el manejo y tratamiento farmacológico. Los autores y el editor de esta obra verificaron con las fuentes que consideran confiables en sus esfuerzos por presentar información completa y en general, acorde con los estándares aceptados al momento de la publicación. Sin embargo, en vista de la posibilidad de error humano o de cambios en las ciencias médicas, ni los autores ni el editor ni cualquier otra persona participante en la preparación o publicación de este libro garantizan que la información contenida en él sea exacta o completa en todos aspectos, y niegan cualquier responsabilidad por cualquier error u omisión, así como por los resultados obtenidos con el uso de la información contenida en ella. Se alienta a los lectores a confirmar en otras fuentes la información contenida aquí. Por ejemplo, y en particular, se recomienda a los lectores revisar la hoja de información del producto incluida en el empaque de cualquier fármaco que se planea administrar para confirmar que la información contenida en este libro es exacta y que no se han hecho cambios en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para la administración. Esta recomendación tiene importancia especial con respecto a los fármacos nuevos o de uso no frecuente.

## ILUSTRACIONES DE LA PORTADA (VOLUMEN 1)

*Imagen de fondo:* Imagen estilizada de micrografía electrónica de barrido de *Mycobacterium tuberculosis*. Esta bacteria causa la mayor parte de los casos de tuberculosis. (Crédito: MedicalRF.com)

*Panel superior:* Células cancerosas privadas de oxígeno. La privación de oxígeno es una situación a la que las células tumorales se exponen a menudo en el centro de un tumor sólido; las células cancerosas que pueden sobrevivir en un ambiente con bajo contenido de oxígeno son más difíciles de tratar y destruir, lo que da importancia al estudio del crecimiento celular en condiciones con bajo contenido de oxígeno. En este caso, las células de osteosarcoma responden a un fármaco que bloquea el uso del oxígeno y desactiva gran parte de la síntesis de proteínas. Las proteínas reguladoras (verde y azul) activan y desactivan este proceso. Micrografía inmunofluorescente. (Crédito: Nancy Kedersha, fotografía; Science Faction Collection.)

*Panel central:* Plaqueta activada con eritrocitos humanos. (Crédito: David Scharf, fotógrafo; Science Faction Collection.)

*Panel inferior:* Radiografía de los pulmones. (Crédito: BSIP/Photo Researchers, Inc.)

# CONTENIDO

Resúmenes de capítulos e1 a e57 .....	xxii
Colaboradores .....	xxvii
Prefacio .....	xliii

## VOLUMEN 1



### PARTE 1: Introducción a la medicina clínica

<b>1</b> La práctica de la medicina clínica.....	2
<i>Los editores</i>	
<b>2</b> Aspectos mundiales de la medicina.....	9
<i>Jim Yong Kim/Paul Farmer/Joseph Rhatigan</i>	
<b>3</b> Toma de decisiones en medicina clínica .....	19
<i>Daniel B. Mark/John B. Wong</i>	
<b>4</b> Detección sistemática y prevención de enfermedades.....	29
<i>Gary J. Martin</i>	
<b>5</b> Principios de farmacología clínica.....	33
<i>Dan M. Roden</i>	
<b>6</b> Salud de la mujer .....	50
<i>Andrea Dunaif</i>	
<b>7</b> Trastornos médicos durante el embarazo .....	55
<i>Robert L. Barbieri/John T. Repke</i>	
<b>8</b> Valoración médica del paciente quirúrgico .....	62
<i>Wei C. Lau/Kim A. Eagle</i>	
<b>9</b> Cuidados paliativos y terminales.....	67
<i>Ezekiel J. Emanuel</i>	
<b>10</b> Seguridad y calidad en la atención de la salud .....	85
<i>David W. Bates</i>	
<b>e1</b> Atención primaria en países con ingresos medios y bajos	
<i>Tim Evans/Kumanan Rasanathan</i>	
<b>e2</b> Medicina complementaria, alternativa e integradora	
<i>Josephine P. Briggs/Stephen E. Straus</i>	
<b>e3</b> Economía de la atención a la salud	
<i>Joseph P. Newhouse</i>	
<b>e4</b> Desigualdades raciales y étnicas en la atención de la salud	
<i>Joseph R. Betancourt/Alexander R. Green</i>	
<b>e5</b> Problemas éticos en la medicina clínica	
<i>Bernard Lo</i>	
<b>e6</b> Neoplasia durante el embarazo	
<i>Dan L. Longo</i>	



### PARTE 2: Manifestaciones principales y cuadro clínico inicial de las enfermedades

<b>SECCIÓN 1</b> Dolor	
<b>11</b> Dolor: fisiopatología y tratamiento .....	93
<i>James P. Rathmell/Howard L. Fields</i>	

<b>12</b> Dolor torácico .....	102
<i>Thomas H. Lee</i>	
<b>13</b> Dolor abdominal.....	108
<i>William Silen</i>	
<b>14</b> Cefalea.....	112
<i>Peter J. Goadsby/Neil H. Raskin</i>	
<b>15</b> Dolor de espalda y cuello .....	129
<i>John W. Engstrom/Richard A. Deyo</i>	

#### SECCIÓN 2 Alteraciones de la temperatura corporal

<b>16</b> Fiebre e hipertermia .....	143
<i>Charles A. Dinarello/Reuven Porat</i>	
<b>17</b> Fiebre y exantema .....	148
<i>Elaine T. Kaye/Kenneth M. Kaye</i>	
<b>e7</b> Atlas de exantemas relacionados con fiebre	
<i>Kenneth M. Kaye/Elaine T. Kaye</i>	
<b>18</b> Fiebre de origen desconocido .....	158
<i>Jeffrey A. Gelfand/Michael V. Callahan</i>	
<b>19</b> Hipotermia y congelación .....	165
<i>Daniel F. Danzl</i>	



#### SECCIÓN 3 Disfunción del sistema nervioso

<b>20</b> Síncope .....	171
<i>Roy Freeman</i>	
<b>21</b> Mareo y vértigo.....	178
<i>Mark F. Walker/Robert B. Daroff</i>	
<b>22</b> Debilidad y parálisis .....	181
<i>Michael J. Aminoff</i>	
<b>23</b> Entumecimiento, hormigueo e hipoestesia .....	186
<i>Michael J. Aminoff/Arthur K. Asbury</i>	
<b>24</b> Trastornos de la marcha y el equilibrio.....	192
<i>Lewis Sudarsky</i>	
<b>e8</b> Videoteca de trastornos de la marcha	
<i>Gail Kang/Nicholas B. Galifianakis/Michael Geschwind</i>	
<b>25</b> Confusión y delirio .....	196
<i>S. Andrew Josephson/Bruce L. Miller</i>	
<b>26</b> Afasia, amnesia y otros trastornos cerebrales focales .....	202
<i>M.-Marsel Mesulam</i>	
<b>e9</b> Pérdida de la memoria	
<i>Bruce L. Miller/Indre V. Viskontas</i>	
<b>e10</b> Afasia primaria progresiva, pérdida de memoria y otros trastornos cerebrales focales	
<i>Maria Luisa Gorno-Tempini/Jennifer Ogar/Joel Kramer/Bruce Miller/Gil Rabinovici/Maria Carmela Tartaglia</i>	
<b>27</b> Trastornos del sueño .....	213
<i>Charles A. Czeisler/John W. Winkelman/Gary S. Richardson</i>	


#### SECCIÓN 4 Trastornos de ojos, oídos, nariz y faringe

<b>28</b> Trastornos de los ojos .....	224
<i>Jonathan C. Horton</i>	



 <b>e11</b> Videoteca de neurooftalmología <i>Shirley H. Wray</i>	
<b>29</b> Trastornos del olfato y del gusto.....	241
<i>Richard L. Doty/Steven M. Bromley</i>	
<b>30</b> Trastornos de la audición .....	248
<i>Anil K. Lalwani</i>	
<b>31</b> Faringitis, sinusitis, otitis y otras infecciones de vías respiratorias superiores .....	255
<i>Michael A. Rubin/Larry C. Ford/Ralph Gonzales</i>	
<b>32</b> Manifestaciones bucales de enfermedades .....	267
<i>Samuel C. Durso</i>	
 <b>e12</b> Atlas de manifestaciones bucales de enfermedades <i>Samuel C. Durso/Janet A. Yellowitz</i>	



### SECCIÓN 5 Alteraciones en las funciones circulatoria y respiratoria

<b>33</b> Disnea.....	277
<i>Richard M. Schwartzstein</i>	
<b>34</b> Tos y hemoptisis.....	282
<i>Patricia Kritek/Christopher Fanta</i>	
<b>35</b> Hipoxia y cianosis.....	287
<i>Joseph Loscalzo</i>	
<b>36</b> Edema.....	290
<i>Eugene Braunwald/Joseph Loscalzo</i>	
 <b>e13</b> Valoración del paciente con soplo cardiaco <i>Patrick T. O'Gara/Joseph Loscalzo</i>	
<b>37</b> Palpitaciones .....	295
<i>Joseph Loscalzo</i>	

### SECCIÓN 6 Alteraciones en la función del tubo digestivo

<b>38</b> Disfagia.....	297
<i>Ikuo Hirano/Peter J. Kahrilas</i>	
<b>39</b> Náusea, vómito e indigestión .....	301
<i>William L. Hasler</i>	
<b>40</b> Diarrea y estreñimiento .....	308
<i>Michael Camilleri/Joseph A. Murray</i>	
<b>41</b> Hemorragia del tubo digestivo .....	320
<i>Loren Laine</i>	
<b>42</b> Ictericia.....	324
<i>Daniel S. Pratt/Marshall M. Kaplan</i>	
<b>43</b> Distensión abdominal y ascitis.....	330
<i>Kathleen E. Corey/Lawrence S. Friedman</i>	

### SECCIÓN 7 Alteraciones en la función renal y de vías urinarias

<b>44</b> Hiperazoemia y anomalías urinarias .....	334
<i>Julie Lin/Bradley M. Denker</i>	
 <b>e14</b> Atlas de sedimentos urinarios y biopsias renales <i>Agnes B. Fogo/Eric G. Neilson</i>	
<b>45</b> Trastornos hidroelectrolíticos.....	341
<i>David B. Mount</i>	
 <b>e15</b> Desequilibrios hidroelectrolíticos y trastornos acidobásicos: ejemplos de casos <i>David B. Mount/Thomas D. DuBose, Jr.</i>	
<b>46</b> Hipercalcemia e hipocalcemia.....	360
<i>Sundeep Khosla</i>	

<b>47</b> Acidosis y alcalosis.....	363
<i>Thomas D. DuBose, Jr.</i>	


### SECCIÓN 8 Alteraciones en la función sexual y la reproducción

<b>48</b> Disfunción sexual .....	374
<i>Kevin T. McVary</i>	
<b>49</b> Hirsutismo y virilización.....	380
<i>David A. Ehrmann</i>	
<b>50</b> Trastornos menstruales y dolor pélvico .....	384
<i>Janet E. Hall</i>	


### SECCIÓN 9 Trastornos de la piel

<b>51</b> Valoración del paciente con trastornos cutáneos .....	389
<i>Thomas J. Lawley/Kim B. Yancey</i>	
<b>52</b> Eccema, psoriasis, infecciones cutáneas, acné y otros trastornos cutáneos frecuentes.....	395
<i>Leslie P. Lawley/Calvin O. McCall/Thomas J. Lawley</i>	
<b>53</b> Manifestaciones cutáneas de enfermedades internas.....	405
<i>Jean L. Bologna/Irwin M. Braverman</i>	
<b>54</b> Enfermedades cutáneas mediadas por mecanismos inmunitarios .....	424
<i>Kim B. Yancey/Thomas J. Lawley</i>	
<b>55</b> Reacciones cutáneas farmacológicas .....	432
<i>Kanade Shinkai/Robert S. Stern/Bruce U. Wintroub</i>	
<b>56</b> Fotosensibilidad y otras reacciones a la luz .....	440
<i>Alexander G. Marneros/David R. Bickers</i>	
 <b>e16</b> Atlas de manifestaciones cutáneas de enfermedades internas <i>Thomas J. Lawley/Robert A. Swerlick</i>	

### SECCIÓN 10 Trastornos hematológicos

<b>57</b> Anemia y policitemia .....	448
<i>John W. Adamson/Dan L. Longo</i>	
<b>58</b> Hemorragia y trombosis .....	457
<i>Barbara Konkle</i>	
<b>59</b> Linfadenopatía y esplenomegalia.....	465
<i>Patrick H. Henry/Dan L. Longo</i>	
<b>60</b> Trastornos de los granulocitos y monocitos.....	472
<i>Steven M. Holland/John I. Gallin</i>	
 <b>e17</b> Atlas de hematología y análisis de frotis de sangre periférica <i>Dan L. Longo</i>	

## PARTE 3: Genes, el medio ambiente y las enfermedades

<b>61</b> Principios de genética humana .....	486
<i>J. Larry Jameson/Peter Kopp</i>	
<b>62</b> Trastornos cromosómicos .....	509
<i>Stuart Schwartz/Terry Hassold</i>	
<b>63</b> La práctica de la genética en la medicina clínica.....	519
<i>Susan Miesfeldt/J. Larry Jameson</i>	
 <b>e18</b> DNA mitocondrial y enfermedades y rasgos hereditarios <i>Karl Skorecki/Hanna Mandel</i>	

<b>64</b>	El microbioma humano.....	526	<b>83</b>	Bases genéticas del cáncer.....	663
	<i>Jeffrey L. Gordon/Rob Knight</i>			<i>Pat J. Morin/Jeffrey M. Trent/ Francis S. Collins/Bert Vogelstein</i>	
	<b>e19</b> Sistemas de biología en la salud y la enfermedad		<b>84</b>	Biología de la célula cancerosa y angiogénesis.....	672
	<i>Joseph Loscalzo</i>			<i>Dan L. Longo</i>	

## PARTE 4: Medicina regenerativa

<b>65</b>	Biología de las células madre .....	536	<b>87</b>	Cáncer de piel.....	723
	<i>Minoru S. H. Ko</i>			<i>Walter J. Urba/Carl V. Washington/Hari Nadiminti</i>	
<b>66</b>	Células madre hematopoyéticas .....	539	<b>88</b>	Cáncer de cabeza y cuello.....	733
	<i>David T. Scadden/Dan L. Longo</i>			<i>Everett E. Vokes</i>	
<b>67</b>	Aplicaciones de la biología de las células madre en la medicina clínica .....	543	<b>89</b>	Neoplasias del pulmón .....	737
	<i>John A. Kessler</i>			<i>Leora Horn/William Pao/David H. Johnson</i>	
<b>68</b>	Genoterapia en medicina clínica .....	547	<b>90</b>	Cáncer de mama .....	754
	<i>Katherine A. High</i>			<i>Marc E. Lippman</i>	
<b>69</b>	Ingeniería de tejidos .....	552	<b>91</b>	Cáncer del aparato digestivo .....	764
	<i>David M. Hoganson/Howard I. Pryor, II/Joseph P. Vacanti</i>			<i>Robert J. Mayer</i>	

## PARTE 5: Envejecimiento

<b>70</b>	Demografía mundial del envejecimiento .....	556	<b>93</b>	Cáncer de páncreas.....	786
	<i>Richard Suzman/John G. Haaga</i>			<i>Irene Chong/David Cunningham</i>	
<b>71</b>	Biología del envejecimiento.....	562	<b>94</b>	Carcinomas de vejiga y de células renales .....	790
	<i>George M. Martin</i>			<i>Howard I. Scher/Robert J. Motzer</i>	
<b>72</b>	Problemas clínicos del envejecimiento .....	570	<b>95</b>	Enfermedades benignas y malignas de la próstata .....	796
	<i>Luigi Ferrucci/Stephanie Studenski</i>			<i>Howard I. Scher</i>	

## PARTE 6: Nutrición

<b>73</b>	Necesidades nutricionales y valoración nutricional .....	588	<b>96</b>	Cáncer testicular.....	806
	<i>Johanna Dwyer</i>			<i>Robert J. Motzer/George J. Bosl</i>	
<b>74</b>	Deficiencia y exceso de vitaminas y oligoelementos .....	594	<b>97</b>	Tumores ginecológicos.....	810
	<i>Robert M. Russell/Paolo M. Suter</i>			<i>Michael V. Seiden</i>	
<b>75</b>	Desnutrición y valoración nutricional .....	605	<b>98</b>	Sarcomas de los tejidos blandos y el hueso .....	817
	<i>Douglas C. Heimbarger</i>			<i>Shreyaskumar R. Patel/Robert S. Benjamin</i>	
<b>76</b>	Tratamiento con nutrición entérica y parenteral.....	612	<b>99</b>	Carcinoma primario de origen desconocido.....	821
	<i>Bruce R. Bistrain/David F. Driscoll</i>			<i>Gauri R. Varadhachary/James L. Abbruzzese</i>	
<b>77</b>	Biología de la obesidad .....	622	<b>100</b>	Síndromes paraneoplásicos: endocrinológicos y hematológicos .....	826
	<i>Jeffrey S. Flier/Eleftheria Maratos-Flier</i>			<i>J. Larry Jameson/Dan L. Longo</i>	
<b>78</b>	Valoración y tratamiento de la obesidad .....	629	<b>101</b>	Síndromes neurológicos paraneoplásicos.....	833
	<i>Robert F. Kushner</i>			<i>Josep Dalmau/Myrna R. Rosenfeld</i>	
<b>79</b>	Trastornos de la alimentación .....	636		<b>e20</b> Timoma	
	<i>B. Timothy Walsh/Evelyn Attia</i>			<i>Dan L. Longo</i>	
<b>80</b>	Pérdida de peso involuntaria.....	641	<b>102</b>	Consecuencias tardías del cáncer y su tratamiento .....	838
	<i>Russell G. Robertson/J. Larry Jameson</i>			<i>Carl E. Freter/Dan L. Longo</i>	

## PARTE 7: Oncología y hematología

<b>SECCIÓN 1</b>		<b>Trastornos neoplásicos</b>			
<b>81</b>	Estudio del paciente con cáncer .....	646	<b>103</b>	Ferropenia y otras anemias hipoproliferativas.....	844
	<i>Dan L. Longo</i>			<i>John W. Adamson</i>	
<b>82</b>	Prevención y detección temprana del cáncer .....	655	<b>104</b>	Hemoglobinopatías .....	852
	<i>Jennifer M. Croswell/Otis W. Brawley/Barnett S. Kramer</i>			<i>Edward J. Benz, Jr.</i>	
<b>SECCIÓN 2</b>		<b>Trastornos hematopoyéticos</b>			
<b>105</b>	Anemias megaloblásticas.....	862	<b>106</b>	Anemias hemolíticas y anemia consecutiva a hemorragia aguda .....	872
	<i>A. Victor Hoffbrand</i>			<i>Lucio Luzzatto</i>	
<b>107</b>	Anemia aplásica, mielodisplasias y síndromes relacionados con insuficiencia de médula ósea.....	887	<b>108</b>	Policitemia vera y otros trastornos mieloproliferativos.....	898
	<i>Neal S. Young</i>			<i>Jerry L. Spivak</i>	


<b>109</b>	Leucemias mieloides aguda y crónica .....	905	<b>128</b>	Diarreas infecciosas agudas e intoxicación alimentaria por bacterias.....	1084
	<i>Meir Wetzler/Guido Marcucci/Clara D. Bloomfield</i>			<i>Regina C. LaRocque/Edward T. Ryan/Stephen B. Calderwood</i>	
<b>110</b>	Neoplasias malignas de las células linfoides.....	919	<b>129</b>	Infección por <i>Clostridium difficile</i> , incluida colitis pseudomembranosa .....	1091
	<i>Dan L. Longo</i>			<i>Dale N. Gerding/Stuart Johnson</i>	
	<b>e21</b> Neoplasias malignas hematológicas menos frecuentes		<b>130</b>	Infecciones de transmisión sexual: resumen y estudio clínico.....	1095
	<i>Dan L. Longo</i>			<i>Jeanne M. Marrazzo/King K. Holmes</i>	
<b>111</b>	Trastornos de las células plasmáticas .....	936		<b>e23</b> Complicaciones infecciosas de quemaduras	
	<i>Nikhil C. Munshi/Dan L. Longo/Kenneth C. Anderson</i>			<i>Laurence C. Madoff/Florencia Pereyra</i>	
<b>112</b>	Amiloidosis .....	945		<b>e24</b> Complicaciones infecciosas de las mordeduras	
	<i>David C. Seldin/Martha Skinner</i>			<i>Laurence C. Madoff/Florencia Pereyra</i>	
<b>113</b>	Biología de la transfusión y tratamiento transfusional.....	951			
	<i>Jeffery S. Dzieczkowski/Kenneth C. Anderson</i>				
<b>114</b>	Trasplante de células hematopoyéticas .....	958			
	<i>Frederick R. Appelbaum</i>				

### SECCIÓN 3 Trastornos de la hemostasia

<b>115</b>	Trastornos de las plaquetas y de la pared vascular.....	965
	<i>Barbara Konkle</i>	
<b>116</b>	Trastornos de la coagulación .....	973
	<i>Valder R. Arruda/Katherine A. High</i>	
<b>117</b>	Trombosis arterial y venosa .....	983
	<i>Jane E. Freedman/Joseph Loscalzo</i>	
<b>118</b>	Antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y fibrinolíticos.....	988
	<i>Jeffrey I. Weitz</i>	

## PARTE 8: Enfermedades infecciosas

### SECCIÓN 1 Consideraciones básicas en las enfermedades infecciosas

<b>119</b>	Introducción a las enfermedades infecciosas: interacciones entre agente patógeno y hospedador .....	1007
	<i>Lawrence C. Madoff/Dennis L. Kasper</i>	
<b>120</b>	Mecanismos moleculares de la patogenia bacteriana.....	1013
	<i>Gerald B. Pier</i>	
<b>121</b>	Estudio y tratamiento del paciente febril con infección aguda .....	1023
	<i>Tamar F. Barlam/Dennis L. Kasper</i>	
<b>122</b>	Principios de vacunación y uso de vacunas.....	1031
	<i>Anne Schuchat/Lisa A. Jackson</i>	
<b>123</b>	Recomendaciones de salud para viajes internacionales .....	1042
	<i>Jay S. Keystone/Phyllis E. Kozarsky</i>	
	<b>e22</b> Diagnóstico de laboratorio de enfermedades infecciosas	
	<i>Alexander J. McAdam/Andrew B. Onderdonk</i>	

### SECCIÓN 2 Síndromes clínicos: infecciones extrahospitalarias

<b>124</b>	Endocarditis infecciosa.....	1052
	<i>Adolf W. Karchmer</i>	
<b>125</b>	Infecciones de la piel, músculo y tejidos blandos.....	1064
	<i>Dennis L. Stevens</i>	
<b>126</b>	Osteomielitis .....	1071
	<i>Alan D. Tice</i>	
<b>127</b>	Infecciones y abscesos intraabdominales.....	1077
	<i>Miriam J. Baron/Denis L. Kasper</i>	

### SECCIÓN 3 Síndromes clínicos: infecciones nosocomiales

<b>131</b>	Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria.....	1112
	<i>Robert A. Weinstein</i>	
<b>132</b>	Infecciones en receptores de trasplante .....	1120
	<i>Robert Finberg/Joyce Fingerhuth</i>	

### SECCIÓN 4 Fundamentos del tratamiento de las enfermedades bacterianas

<b>133</b>	Tratamiento y profilaxis de las infecciones bacterianas.....	1133
	<i>Gordon L. Archer/Ronald E. Polk</i>	

### SECCIÓN 5 Enfermedades causadas por bacterias grampositivas

<b>134</b>	Infecciones neumocócicas .....	1151
	<i>David Goldblatt/Catherine L. O'Brien</i>	
<b>135</b>	Infecciones estafilocócicas.....	1160
	<i>Franklin D. Lowy</i>	
<b>136</b>	Infecciones estreptocócicas .....	1171
	<i>Michael R. Wessels</i>	
<b>137</b>	Infecciones enterocócicas .....	1180
	<i>Cesar A. Arias/Barbara E. Murray</i>	
<b>138</b>	Difteria y otras infecciones causadas por corinebacterias y especies relacionadas .....	1188
	<i>William R. Bishai/John R. Murphy</i>	
<b>139</b>	Infecciones causadas por <i>Listeria monocytogenes</i> .....	1194
	<i>Elizabeth L. Hohmann/Daniel A. Portnoy</i>	
<b>140</b>	Tétanos .....	1197
	<i>C. Louise Thwaites/Lam Minh Yen</i>	
<b>141</b>	Botulismo .....	1200
	<i>Jeremy Sobel/Susan Maslanka</i>	
<b>142</b>	Gangrena gaseosa y otras infecciones por clostridios.....	1204
	<i>Amy E. Bryant/Dennis L. Stevens</i>	

### SECCIÓN 6 Enfermedades causadas por bacterias gramnegativas

<b>143</b>	Infecciones por meningococos.....	1211
	<i>Andrew J. Pollard</i>	
<b>144</b>	Infecciones gonocócicas .....	1220
	<i>Sanjay Ram/Peter A. Rice</i>	
<b>145</b>	Infecciones por <i>Haemophilus</i> y <i>Moraxella</i> .....	1228
	<i>Timothy F. Murphy</i>	
<b>146</b>	Infecciones por el grupo HACEK y diversas bacterias gramnegativas.....	1233
	<i>Tamar F. Barlam/Dennis L. Kasper</i>	

<b>147</b>	Infección por <i>Legionella</i> .....	1236	<b>170</b>	Treponematosis endémicas.....	1389
	<i>Miguel Sabria/Victor L. Yu</i>			<i>Sheila A. Lukehart</i>	
<b>148</b>	Tos ferina y otras infecciones por <i>Bordetella</i> .....	1241	<b>171</b>	Leptospirosis.....	1392
	<i>Scott A. Halperin</i>			<i>Joseph M. Vinetz</i>	
<b>149</b>	Enfermedades causadas por bacilos entéricos gramnegativos .....	1246	<b>172</b>	Fiebre recurrente.....	1397
	<i>Thomas A. Russo/James R. Johnson</i>			<i>Mark S. Dworkin</i>	
<b>150</b>	Infecciones por <i>Acinetobacter</i> .....	1258	<b>173</b>	Borreliosis de Lyme .....	1401
	<i>David L. Paterson/Anton Y. Peleg</i>			<i>Allen C. Steere</i>	
<b>151</b>	Infecciones por <i>Helicobacter pylori</i> .....	1261	<b>SECCIÓN 10</b> Enfermedades causadas por rickettsias, micoplasmas y clamidias		
	<i>John C. Atherton/Martin J. Blaser</i>		<b>174</b>	Rickettsiosis.....	1407
<b>152</b>	Infecciones por <i>Pseudomonas</i> y microorganismos relacionados.....	1266		<i>David H. Walker/J. Stephen Dumler/Thomas Marrie</i>	
	<i>Reuben Ramphal</i>		<b>175</b>	Infecciones por micoplasmas.....	1417
<b>153</b>	Salmonelosis.....	1274		<i>R. Doug Hardy</i>	
	<i>David A. Pegues/Samuel I. Miller</i>		<b>176</b>	Infecciones por clamidias.....	1421
<b>154</b>	Shigelosis .....	1281		<i>Charlotte A. Gaydos/Thomas C. Quinn</i>	
	<i>Philippe Sansonetti/Jean Bergounioux</i>		<b>SECCIÓN 11</b> Enfermedades virales: generalidades		
<b>155</b>	Infecciones por <i>Campylobacter</i> y microorganismos relacionados.....	1286	<b>177</b>	Virología médica .....	1432
	<i>Martin J. Blaser</i>			<i>Fred Wang/Elliott Kieff</i>	
<b>156</b>	Cólera y otras vibriosis .....	1289	<b>178</b>	Quimioterapia antiviral, excluidos los fármacos antirretrovirales .....	1442
	<i>Matthew K. Waldor/Edward T. Ryan</i>			<i>Lindsey R. Baden/Raphael Dolin</i>	
<b>157</b>	Brucelosis .....	1296	<b>SECCIÓN 12</b> Infecciones por virus de DNA		
	<i>Michael J. Corbel/Nicholas J. Beeching</i>		<b>179</b>	Infecciones por virus del herpes simple.....	1453
<b>158</b>	Tularemia.....	1301		<i>Lawrence Corey</i>	
	<i>Richard F. Jacobs/Gordon E. Schutze</i>		<b>180</b>	Infecciones por el virus de varicela-zoster .....	1462
<b>159</b>	Peste y otras yersiniosis.....	1305		<i>Richard J. Whitley</i>	
	<i>Michael B. Prentice</i>		<b>181</b>	Infecciones causadas por el virus de Epstein-Barr, incluida la mononucleosis infecciosa.....	1467
<b>160</b>	Bartonelosis, incluida la enfermedad por arañazo de gato.....	1314		<i>Jeffrey I. Cohen</i>	
	<i>Michael Giladi/Moshe Ephros</i>		<b>182</b>	Citomegalovirus y herpesvirus humano tipos 6, 7 y 8.....	1471
<b>161</b>	Donovanosis.....	1320		<i>Martin S. Hirsch</i>	
	<i>Nigel O'Farrell</i>		<b>183</b>	Molusco contagioso, viruela de los simios y otras infecciones por poxvirus.....	1476
				<i>Fred Wang</i>	
<b>SECCIÓN 7</b> Otras infecciones bacterianas			<b>184</b>	Infecciones por parvovirus .....	1478
<b>162</b>	Nocardiosis .....	1322		<i>Kevin E. Brown</i>	
	<i>Gregory A. Filice</i>		<b>185</b>	Infecciones por virus del papiloma humano .....	1481
<b>163</b>	Actinomicosis.....	1326		<i>Richard C. Reichman</i>	
	<i>Thomas A. Russo</i>		<b>SECCIÓN 13</b> Infecciones por virus RNA y DNA respiratorios		
<b>164</b>	Infecciones por microorganismos anaerobios mixtos .....	1331	<b>186</b>	Infecciones respiratorias virales frecuentes .....	1485
	<i>Dennis L. Kasper/Ronit Cohen-Paradosu</i>			<i>Raphael Dolin</i>	
<b>SECCIÓN 8</b> Enfermedades por micobacterias			<b>187</b>	Influenza (gripe).....	1493
<b>165</b>	Tuberculosis .....	1340		<i>Raphael Dolin</i>	
	<i>Mario C. Raviglione/Richard J. O'Brien</i>		<b>SECCIÓN 14</b> Infecciones por el virus de inmunodeficiencia humana y otros retrovirus humanos		
<b>166</b>	Lepra.....	1359	<b>188</b>	Retrovirus humanos.....	1500
	<i>Robert H. Gelber</i>			<i>Dan L. Longo/Anthony S. Fauci</i>	
<b>167</b>	Infecciones por micobacterias no tuberculosas.....	1367			
	<i>Steven M. Holland</i>				
<b>168</b>	Antimicobacterianos .....	1371			
	<i>Max R. O'Donnell/Jussi J. Saukkonen</i>				
<b>SECCIÓN 9</b> Enfermedades causadas por espiroquetas					
<b>169</b>	Sífilis.....	1380			
	<i>Sheila A. Lukehart</i>				



- 189** Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: sida y trastornos relacionados ..... 1506  
*Anthony S. Fauci/H. Clifford Lane*



### SECCIÓN 15 Infecciones ocasionadas por el virus de RNA

- 190** Gastroenteritis viral ..... 1588  
*Umesh D. Parashar/Roger I. Glass*
- 191** Enterovirus y reovirus..... 1593  
*Jeffrey I. Cohen*
- 192** Sarampión..... 1600  
*William J. Moss*
- 193** Rubéola (sarampión alemán)..... 1605  
*Laura A. Zimmerman/Susan E. Reef*
- 194** Parotiditis..... 1608  
*Steven Rubin/Kathryn M. Carbone*
- 195** Rabia y otras infecciones por rhabdovirus..... 1611  
*Alan C. Jackson*
- 196** Infecciones causadas por virus transmitidos por artrópodos y roedores ..... 1617  
*Clarence J. Peters*
- 197** Virus de Marburgo y del Ébola ..... 1633  
*Clarence J. Peters*


### SECCIÓN 16 Micosis

- 198** Diagnóstico y tratamiento de las micosis ..... 1637  
*John E. Edwards, Jr.*
- 199** Histoplasmosis..... 1640  
*Chadi A. Hage/L. Joseph Wheat*
- 200** Coccidioidomicosis ..... 1643  
*Neil M. Ampel*
- 201** Blastomicosis..... 1646  
*Stanley W. Chapman/Donna C. Sullivan*
- 202** Criptococosis ..... 1648  
*Arturo Casadevall*
- 203** Candidosis ..... 1651  
*John E. Edwards, Jr.*
- 204** Aspergilosis ..... 1655  
*David W. Denning*
- 205** Mucormicosis ..... 1661  
*Brad Spellberg/Ashraf S. Ibrahim*
- 206** Micosis superficiales y micosis sistémicas menos frecuentes..... 1665  
*Carol A. Kauffman*
- 207** Infección por *Pneumocystis*..... 1671  
*A. George Smulian/Peter D. Walzer*

### SECCIÓN 17 Infecciones por protozoarios y helmintos: generalidades

-  **e25** Diagnóstico de laboratorio de infecciones parasitarias  
*Sharon L. Reed/Charles E. Davis*
- 208** Fármacos utilizados para tratamiento de las parasitosis..... 1677  
*Thomas A. Moore*
-  **e26** Farmacología utilizada en el tratamiento de infecciones parasitarias  
*Thomas A. Moore*

### SECCIÓN 18 Infecciones por protozoarios

- 209** Amebiosis e infección con amibas de vida libre ..... 1683  
*Samuel L. Stanley, Jr.*
- 210** Paludismo ..... 1688  
*Nicholas J. White/Joel G. Breman*
- 211** Babesiosis ..... 1706  
*Edouard Vannier/Jeffrey A. Gelfand*
-  **e27** Atlas de frotis sanguíneos en paludismo y babesiosis  
*Nicholas J. White/Joel G. Breman*
- 212** Leishmaniosis ..... 1709  
*Shyam Sundar*
- 213** Enfermedad de Chagas y tripanosomosis ..... 1716  
*Louis V. Kirchhoff/Anis Rassi, Jr.*
- 214** Infecciones por *Toxoplasma gondii*..... 1722  
*Kami Kim/Lloyd H. Kasper*
- 215** Infecciones intestinales por protozoarios y tricomosis ..... 1729  
*Peter F. Weller*

### SECCIÓN 19 Helmintosis

- 216** *Trichinella* y otros nematodos hísticos ..... 1735  
*Peter F. Weller*
- 217** Nematodos intestinales ..... 1739  
*Peter F. Weller/Thomas B. Nutman*
- 218** Filariosis e infecciones relacionadas..... 1745  
*Thomas B. Nutman/Peter F. Weller*
- 219** Esquistosomosis y otras infecciones causadas por trematodos ..... 1752  
*Adel A. F. Mahmoud*
- 220** Infecciones por cestodos..... 1759  
*A. Clinton White, Jr./Peter F. Weller*



## PARTE 9: Terrorismo y medicina clínica

- 221** Bioterrorismo microbiano ..... 1768  
*H. Clifford Lane/Anthony S. Fauci*
- 222** Terrorismo con productos químicos..... 1779  
*Charles G. Hurst/Jonathan Newmark/James A. Romano, Jr.*
- 223** Terrorismo con radiaciones..... 1788  
*Zelig A. Tochner/Eli Glatstein*

## VOLUMEN 2





## PARTE 10: Trastornos del aparato cardiovascular


### SECCIÓN 1 Introducción a las enfermedades cardiovasculares

- 224** Biología básica del aparato cardiovascular..... 1798  
*Joseph Loscalzo/Peter Libby/Jonathan Epstein*
- 225** Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares ..... 1811  
*Thomas A. Gaziano/J. Michael Gaziano*
- 226** Estudio del paciente con posible enfermedad cardiovascular ..... 1817  
*Joseph Loscalzo*

## SECCIÓN 2 Diagnóstico de enfermedades cardiovasculares

- 227** Exploración física del aparato cardiovascular ..... 1821  
*Patrick T. O'Gara/Joseph Loscalzo*
- 228** Electrocardiografía..... 1831  
*Ary L. Goldberger*
-  **e28** Atlas de electrocardiografía  
*Ary L. Goldberger*
- 229** Imágenes cardíacas sin penetración corporal:  
ecocardiografía, cardiología nuclear,  
imágenes por resonancia magnética  
y tomografía computarizada..... 1840  
*Rick A. Nishimura/Panithaya Chareonthaitawee/Matthew Martinez*
-  **e29** Atlas de imágenes cardíacas sin penetración corporal  
*Rick A. Nishimura/Panithaya Chareonthaitawee/Matthew Martinez*
- 230** Cateterismo cardíaco y angiografía  
coronaria diagnósticos ..... 1853  
*Jane A. Leopold/David P. Faxon*


## SECCIÓN 3 Trastornos del ritmo

- 231** Principios de electrofisiología ..... 1860  
*David D. Spragg/Gordon F. Tomaselli*
- 232** Bradiarritmias ..... 1867  
*David D. Spragg/Gordon F. Tomaselli*
- 233** Taquiarritmias..... 1878  
*Francis Marchlinski*
-  **e30** Atlas de arritmias cardíacas  
*Ary L. Goldberger*

## SECCIÓN 4 Enfermedades del corazón

- 234** Insuficiencia cardíaca y corazón pulmonar  
(cardiopatía pulmonar) ..... 1901  
*Douglas L. Mann/Murali Chakinala*
- 235** Trasplante de corazón y circulación asistida  
a mediano y largo plazos..... 1916  
*Sharon A. Hunt/Hari R. Mallidi*
- 236** Cardiopatías congénitas del adulto ..... 1920  
*John S. Child/Jamil Aboulhosen*
- 237** Cardiopatías valvulares ..... 1929  
*Patrick T. O'Gara/Joseph Loscalzo*
- 238** Miocardiopatía y miocarditis ..... 1951  
*Lynne Warner Stevenson/Joseph Loscalzo*
- 239** Enfermedades del pericardio..... 1971  
*Eugene Braunwald*
- 240** Tumores y traumatismos cardíacos ..... 1979  
*Eric H. Awtry/Wilson S. Colucci*
-  **e31** Manifestaciones cardíacas  
de enfermedades sistémicas  
*Eric H. Awtry/Wilson S. Colucci*

## SECCIÓN 5 Enfermedades vasculares


- 241** Patogenia, prevención y tratamiento  
de la aterosclerosis ..... 1983  
*Peter Libby*
-  **e32** Atlas de aterosclerosis  
*Peter Libby*
- 242** Síndrome metabólico..... 1992  
*Robert H. Eckel*

- 243** Cardiopatía isquémica ..... 1998  
*Elliott M. Antman/Andrew P. Selwyn/Joseph Loscalzo*
- 244** Angina de pecho inestable e infarto del miocardio  
sin elevación del segmento ST..... 2015  
*Christopher P. Cannon/Eugene Braunwald*
- 245** Infarto del miocardio con elevación  
del segmento ST..... 2021  
*Elliott M. Antman/Joseph Loscalzo*
- 246** Intervenciones coronarias percutáneas  
y otros métodos intervencionistas..... 2035  
*David P. Faxon/Deepak L. Bhatt*
-  **e33** Atlas de revascularización percutánea  
*Jane A. Leopold/Deepak L. Bhatt/David P. Faxon*
- 247** Vasculopatía hipertensiva..... 2042  
*Theodore A. Kotchen*
- 248** Enfermedades de la aorta ..... 2060  
*Mark A. Creager/Joseph Loscalzo*
- 249** Enfermedades vasculares de las extremidades..... 2066  
*Mark A. Creager/Joseph Loscalzo*
- 250** Hipertensión pulmonar ..... 2076  
*Stuart Rich*



## PARTE 11: Trastornos del aparato respiratorio

### SECCIÓN 1 Diagnóstico de enfermedades respiratorias

- 251** Estudio del paciente con enfermedad  
del aparato respiratorio ..... 2084  
*Patricia Kritek/Augustine M.K. Choi*
- 252** Trastornos de la función respiratoria ..... 2087  
*Edward T. Naureckas/Julian Solway*
- 253** Procedimientos diagnósticos  
en las enfermedades respiratorias..... 2094  
*Anne L. Fuhlbrigge/Augustine M. K. Choi*
-  **e34** Atlas de imágenes torácicas  
*Patricia Kritek/John J. Reilly, Jr.*

### SECCIÓN 2 Enfermedades del aparato respiratorio

- 254** Asma ..... 2102  
*Peter J. Barnes*
- 255** Neumonitis por hipersensibilidad  
e infiltrados pulmonares con eosinofilia ..... 2116  
*Alicia K. Gerke/Gary W. Hunninghake*
- 256** Neumopatías de origen laboral y ambiental..... 2121  
*John R. Balmes/Frank E. Speizer*
- 257** Neumonía ..... 2130  
*Lionel A. Mandell/Richard Wunderink*
- 258** Bronquiectasias y absceso pulmonar..... 2142  
*Rebecca M. Baron/John G. Bartlett*
- 259** Fibrosis quística..... 2147  
*Richard C. Boucher*
- 260** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica ..... 2151  
*John J. Reilly, Jr./Edwin K. Silverman/  
Steven D. Shapiro*
- 261** Enfermedades pulmonares intersticiales ..... 2160  
*Talmadge E. King, Jr*

<b>262</b>	Trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar.....	2170
	<i>Samuel Z. Goldhaber</i>	
<b>263</b>	Trastornos de la pleura y el mediastino.....	2178
	<i>Richard W. Light</i>	
<b>264</b>	Trastornos de la ventilación.....	2182
	<i>John F. McConville/Julian Solway</i>	
<b>265</b>	Apnea durante el sueño.....	2186
	<i>Neil J. Douglas</i>	
<b>266</b>	Trasplante pulmonar.....	2189
	<i>Elbert P. Trulock</i>	



## PARTE 12: Cuidados intensivos

### SECCIÓN 1 Cuidados intensivos respiratorios

<b>267</b>	Valoración del paciente con una enfermedad grave.....	2196
	<i>John P. Kress/Jesse B. Hall</i>	
<b>268</b>	Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.....	2205
	<i>Bruce D. Levy/Augustine M. K. Choi</i>	
<b>269</b>	Apoyo ventilatorio mecánico.....	2210
	<i>Bartolome R. Celli</i>	

### SECCIÓN 2 Estado de choque y paro cardiaco

<b>270</b>	Tratamiento del paciente en estado de choque.....	2215
	<i>Ronald V. Maier</i>	
<b>271</b>	Septicemia y estado de choque séptico.....	2223
	<i>Robert S. Munford</i>	
<b>272</b>	Estado de choque cardiogénico y edema pulmonar.....	2232
	<i>Judith S. Hochman/David H. Ingbar</i>	
<b>273</b>	Colapso cardiovascular, paro cardiaco y muerte cardiaca súbita.....	2238
	<i>Robert J. Myerburg/Agustín Castellanos</i>	

### SECCIÓN 3 Cuidados intensivos en neurología

<b>274</b>	Coma.....	2247
	<i>Allan H. Ropper</i>	
<b>275</b>	Cuidados intensivos neurológicos, incluidas encefalopatía hipóxica-isquémica y hemorragia subaracnoidea.....	2254
	<i>J. Claude Hemphill, III/Wade S. Smith/Daryl R. Gress</i>	

### SECCIÓN 4 Urgencias oncológicas

<b>276</b>	Urgencias oncológicas.....	2266
	<i>Rasim Gucalp/Janice Dutcher</i>	



## PARTE 13: Trastornos renales y de vías urinarias

<b>277</b>	Biología celular y molecular de los riñones.....	2280
	<i>Alfred L. George, Jr./Eric G. Neilson</i>	
<b>278</b>	Adaptación del riñón a su lesión.....	2289
	<i>Raymond C. Harris/Eric G. Neilson</i>	
<b>279</b>	Lesión renal aguda.....	2293
	<i>Sushrut S. Waikar/Joseph V. Bonventre</i>	

<b>280</b>	Nefropatía crónica.....	2308
	<i>Joanne M. Bargman/Karl Skorecki</i>	
<b>281</b>	Diálisis en el tratamiento de la insuficiencia renal.....	2322
	<i>Kathleen D. Liu/Glenn M. Chertow</i>	
<b>282</b>	Trasplante en el tratamiento de la insuficiencia renal.....	2327
	<i>Anil Chandraker/Edgar L. Milford/Mohamed H. Sayegh</i>	
<b>283</b>	Glomerulopatías.....	2334
	<i>Julia B. Lewis/Eric G. Neilson</i>	
<b>284</b>	Nefropatía poliquística y otros trastornos tubulares hereditarios.....	2355
	<i>David J. Salant/Craig E. Gordon</i>	
<b>285</b>	Enfermedades tubulointersticiales del riñón.....	2367
	<i>Laurence H. Beck/David J. Salant</i>	
<b>286</b>	Lesión vascular del riñón.....	2375
	<i>Stephen C. Textor/Nelson Leung</i>	
<b>287</b>	Nefrolitiasis.....	2382
	<i>John R. Asplin/Fredric L. Coe/Murray J. Favus</i>	
<b>288</b>	Infecciones de vías urinarias, pielonefritis y prostatitis.....	2387
	<i>Kalpna Gupta/Barbara W. Trautner</i>	
	<b>e35</b> Cistitis intersticial y síndrome vesical doloroso	
	<i>John W. Warren</i>	
<b>289</b>	Obstrucción de vías urinarias.....	2396
	<i>Julian L. Seifter</i>	



## PARTE 14: Enfermedades del aparato digestivo

### SECCIÓN 1 Enfermedades del tubo digestivo

<b>290</b>	Estrategias diagnósticas en las enfermedades del tubo digestivo.....	2402
	<i>William L. Hasler/Chung Owyang</i>	
<b>291</b>	Endoscopia del tubo digestivo.....	2409
	<i>Louis Michel Wong Kee Song/Mark Topazian</i>	
	<b>e36</b> Atlas en video de endoscopia de tubo digestivo	
	<i>Louis Michel Wong Kee Song/Mark Topazian</i>	
<b>292</b>	Enfermedades del esófago.....	2427
	<i>Peter J. Kahrilas/Ikuo Hirano</i>	
<b>293</b>	Úlcera péptica y trastornos relacionados.....	2438
	<i>John Del Valle</i>	
<b>294</b>	Trastornos de la absorción.....	2460
	<i>Henry J. Binder</i>	
	<b>e37</b> Prueba de Schilling	
	<i>Henry J. Binder</i>	
<b>295</b>	Enfermedad intestinal inflamatoria.....	2477
	<i>Sonia Friedman/Richard S. Blumberg</i>	
<b>296</b>	Síndrome de colon irritable.....	2496
	<i>Chung Owyang</i>	
<b>297</b>	Diverticulosis y trastornos anorrectales frecuentes.....	2502
	<i>Susan L. Gearhart</i>	
<b>298</b>	Insuficiencia vascular mesentérica.....	2510
	<i>Susan L. Gearhart</i>	
<b>299</b>	Obstrucción intestinal aguda.....	2513
	<i>William Silen</i>	
<b>300</b>	Apendicitis y peritonitis agudas.....	2516
	<i>William Silen</i>	

## SECCIÓN 2 Enfermedad del hígado y las vías biliares


- 301** Estudio del paciente con enfermedad hepática ..... 2520  
*Marc Ghany/Jay H. Hoofnagle*
- 302** Estudio de la función hepática ..... 2527  
*Daniel S. Pratt/Marshall M. Kaplan*
- 303** Hiperbilirrubinemias ..... 2531  
*Allan W. Wolkoff*
- 304** Hepatitis viral aguda ..... 2537  
*Jules L. Dienstag*
- 305** Hepatitis por sustancias tóxicas y fármacos ..... 2558  
*Jules L. Dienstag*
- 306** Hepatitis crónica ..... 2567  
*Jules L. Dienstag*
- 307** Hepatopatía alcohólica ..... 2589  
*Mark E. Mailliard/Michael F. Sorrell*
- 308** Cirrosis y sus complicaciones ..... 2592  
*Bruce R. Bacon*
-  **e38** Atlas de biopsias hepáticas  
*Jules L. Dienstag/Atul K. Bhan*
- 309** Enfermedades genéticas, metabólicas e infiltrantes del hígado ..... 2603  
*Bruce R. Bacon*
- 310** Trasplante hepático ..... 2606  
*Jules L. Dienstag/Raymond T. Chung*
- 311** Enfermedades de la vesícula biliar y las vías biliares ..... 2615  
*Norton J. Greenberger/Gustav Paumgartner*

## SECCIÓN 3 Trastornos del páncreas

- 312** Estudio del paciente con enfermedad pancreática ..... 2629  
*Norton J. Greenberger/Darwin L. Conwell/Peter A. Banks*
- 313** Pancreatitis aguda y crónica ..... 2634  
*Norton J. Greenberger/Darwin L. Conwell/Bechien U. Wu/Peter A. Banks*

# PARTE 15: Trastornos de las articulaciones y tejidos adyacentes

## SECCIÓN 1 El sistema inmunitario en la salud y la enfermedad

- 314** Introducción al sistema inmunitario ..... 2650  
*Barton F. Haynes/Kelly A. Soderberg/Anthony S. Fauci*
- 315** El complejo mayor de histocompatibilidad ..... 2685  
*Gerald T. Nepom*
- 316** Enfermedades por inmunodeficiencia primaria ..... 2695  
*Alain Fischer*
-  **e39** Inmunodeficiencias primarias relacionadas con (o secundarias a) otras enfermedades  
*Alain Fischer*

## SECCIÓN 2 Trastornos de las lesiones mediadas por mecanismos inmunitarios

- 317** Alergias, anafilaxia y mastocitosis sistémica ..... 2707  
*K. Frank Austen*
- 318** Autoinmunidad y enfermedades autoinmunitarias ..... 2719  
*Betty Diamond/Peter E. Lipsky*

- 319** Lupus eritematoso sistémico ..... 2724  
*Bevra Hannahs Hahn*
- 320** Síndrome por anticuerpos antifosfolípidos ..... 2736  
*Haralampos M. Moutsopoulos/Panayiotis G. Vlachoyiannopoulos*
- 321** Artritis reumatoide ..... 2738  
*Ankoor Shah/E. William St. Clair*
- 322** Fiebre reumática aguda ..... 2752  
*Jonathan R. Carapetis*
- 323** Esclerosis sistémica (esclerodermia) y trastornos relacionados ..... 2757  
*John Varga*
- 324** Síndrome de Sjögren ..... 2770  
*Haralampos M. Moutsopoulos/Athanasios G. Tzioufas*
- 325** Espondiloartritis ..... 2774  
*Joel D. Taurog*
- 326** Síndromes vasculíticos ..... 2785  
*Carol A. Langford/Anthony S. Fauci*
-  **e40** Atlas de síndromes vasculíticos  
*Carol A. Langford/Anthony S. Fauci*
- 327** Síndrome de Behçet ..... 2801  
*Haralampos M. Moutsopoulos*
- 328** Policondritis recidivante ..... 2802  
*Carol A. Langford*
- 329** Sarcoidosis ..... 2805  
*Robert P. Baughman/Elyse E. Lower*
- 330** Fiebre mediterránea familiar y otras fiebres recurrentes hereditarias ..... 2814  
*Daniel L. Kastner*

## SECCIÓN 3 Trastornos de las articulaciones y tejidos adyacentes

- 331** Valoración de los trastornos articulares y musculoesqueléticos ..... 2818  
*John J. Cush/Peter E. Lipsky*
- 332** Osteoartritis ..... 2828  
*David T. Felson*
- 333** Gota y otras artropatías relacionadas con cristales ..... 2837  
*H. Ralph Schumacher/Lan X. Chen*
- 334** Artritis infecciosas ..... 2842  
*Lawrence C. Madoff*
- 335** Fibromialgia ..... 2849  
*Leslie J. Crofford*
- 336** Artritis relacionada con enfermedad sistémica y otras artritis ..... 2852  
*Carol A. Langford/Brian F. Mandell*
- 337** Trastornos periarticulares de las extremidades ..... 2860  
*Carol A. Langford/Bruce C. Gilliland*

# PARTE 16: Endocrinología y metabolismo

## SECCIÓN 1 Endocrinología


- 338** Principios de endocrinología ..... 2866  
*J. Larry Jameson*
- 339** Trastornos de la adenohipófisis y el hipotálamo ..... 2876  
*Shlomo Melmed/J. Larry Jameson*



<b>340</b> Trastornos de la neurohipófisis ..... 2902 <i>Gary L. Robertson</i>	<b>363</b> Trastornos hereditarios del tejido conjuntivo ..... 3204 <i>Darwin J. Prockop/John F. Bateman</i>
<b>341</b> Trastornos de la glándula tiroidea ..... 2911 <i>J. Larry Jameson/Anthony P. Weetman</i>	<b>364</b> Trastornos hereditarios del metabolismo de aminoácidos en adultos ..... 3214 <i>Nicola Longo</i>
<b>342</b> Trastornos de la corteza suprarrenal ..... 2940 <i>Wiebke Arlt</i>	<b>365</b> Defectos hereditarios en el transporte de membrana ..... 3220 <i>Nicola Longo</i>
<b>343</b> Feocromocitoma ..... 2962 <i>Hartmut P.H. Neumann</i>	 <b>e41</b> Atlas de manifestaciones clínicas de enfermedades metabólicas <i>J. Larry Jameson</i>
<b>344</b> Diabetes mellitus ..... 2968 <i>Alvin C. Powers</i>	
<b>345</b> Hipoglucemia ..... 3003 <i>Philip E. Cryer/Stephen N. Davis</i>	
<b>346</b> Trastornos de los testículos y aparato reproductor masculino ..... 3010 <i>Shalender Bhasin/J. Larry Jameson</i>	
<b>347</b> Aparato reproductor femenino, infertilidad y anticoncepción ..... 3028 <i>Janet E. Hall</i>	
<b>348</b> La transición por la menopausia y el tratamiento hormonal posmenopáusico ..... 3040 <i>JoAnn E. Manson/Shari S. Bassuk</i>	
<b>349</b> Trastornos del desarrollo sexual ..... 3046 <i>John C. Achermann/J. Larry Jameson</i>	
<b>350</b> Tumores endocrinos del tubo digestivo y del páncreas ..... 3056 <i>Robert T. Jensen</i>	
<b>351</b> Trastornos que afectan múltiples sistemas endocrinos ..... 3072 <i>Camilo Jimenez Vasquez/Robert F. Gagel</i>	
<b>SECCIÓN 2 Trastornos del hueso y el metabolismo mineral</b>	
<b>352</b> Metabolismo óseo y mineral en salud y enfermedad ..... 3082 <i>F. Richard Bringhurst/Marie B. Demay/Stephen M. Krane/Henry M. Kronenberg</i>	
<b>353</b> Trastornos de las glándulas paratiroides y homeostasis del calcio ..... 3096 <i>John T. Potts, Jr./Harald Jüppner</i>	
<b>354</b> Osteoporosis ..... 3120 <i>Robert Lindsay/Felicia Cosman</i>	
<b>355</b> Enfermedad de Paget y otras displasias del hueso ..... 3136 <i>Murray J. Favus/Tamara J. Vokes</i>	
<b>SECCIÓN 3 Trastornos del metabolismo intermediario</b>	
<b>356</b> Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas ..... 3145 <i>Daniel J. Rader/Helen H. Hobbs</i>	
<b>357</b> Hemocromatosis ..... 3162 <i>Lawrie W. Powell</i>	
<b>358</b> Las porfirias ..... 3167 <i>Robert J. Desnick/Manisha Balwani</i>	
<b>359</b> Trastornos del metabolismo de la purina y pirimidina ..... 3181 <i>Christopher M. Burns/Robert L. Wortmann</i>	
<b>360</b> Enfermedad de Wilson ..... 3188 <i>George J. Brewer</i>	
<b>361</b> Enfermedades por almacenamiento lisosómico ..... 3191 <i>Robert Hopkin/Gregory A. Grabowski</i>	
<b>362</b> Enfermedades por almacenamiento de glucógeno y otros trastornos hereditarios del metabolismo de carbohidratos ..... 3198 <i>Priya S. Kishnani/Yuan-Tsong Chen</i>	
<b>PARTE 17: Trastornos neurológicos</b>	
<b>SECCIÓN 1 Diagnóstico de trastornos neurológicos</b>	
<b>366</b> Biología de enfermedades neurológicas ..... 3224 <i>Stephen L. Hauser/M. Flint Beal</i>	
<b>367</b> Valoración del paciente con enfermedad neurológica ..... 3233 <i>Daniel H. Lowenstein/Joseph B. Martin/Stephen L. Hauser</i>	
 <b>e42</b> Examen de detección neurológica <i>Daniel H. Lowenstein</i>	
 <b>e43</b> Atlas en video del examen neurológico detallado <i>Martin A. Samuels</i>	
<b>368</b> Neuroimágenes en trastornos neurológicos ..... 3240 <i>William P. Dillon</i>	
 <b>e44</b> Atlas de neuroimágenes <i>Andre Furtado/William P. Dillon</i>	
 <b>e45</b> Estudios electrodiagnósticos de trastornos del sistema nervioso: EEG, potenciales evocados y EMG <i>Michael J. Aminoff</i>	
 <b>e46</b> Técnica de punción lumbar <i>Elizabeth Robbins/Stephen L. Hauser</i>	
<b>SECCIÓN 2 Enfermedades del sistema nervioso central</b>	
<b>369</b> Convulsiones y epilepsia ..... 3251 <i>Daniel H. Lowenstein</i>	
<b>370</b> Enfermedades cerebrovasculares ..... 3270 <i>Wade S. Smith/Joey D. English/S. Claiborne Johnston</i>	
<b>371</b> Demencia ..... 3300 <i>William W. Seeley/Bruce L. Miller</i>	
<b>372</b> Enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento ..... 3317 <i>C. Warren Olanow/Anthony H.V. Schapira</i>	
<b>373</b> Ataxias ..... 3335 <i>Roger N. Rosenberg</i>	
<b>374</b> Esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades de la neurona motora ..... 3345 <i>Robert H. Brown, Jr.</i>	
<b>375</b> Trastornos del sistema nervioso autónomo ..... 3351 <i>Phillip A. Low/John W. Engstrom</i>	
<b>376</b> Neuralgia del trigémino, parálisis de Bell y otros trastornos de nervios craneales ..... 3360 <i>M. Flint Beal/Stephen L. Hauser</i>	
<b>377</b> Enfermedades de la médula espinal ..... 3366 <i>Stephen L. Hauser/Allan H. Ropper</i>	
<b>378</b> Concusión y otras lesiones cefálicas ..... 3377 <i>Allan H. Ropper</i>	

<b>379</b>	<b>Tumores primarios y metastásicos del sistema nervioso</b> .....	3382	<b>395</b>	<b>Adicción a la nicotina</b> .....	3560
	<i>Lisa M. DeAngelis/Patrick Y. Wen</i>			<i>David M. Burns</i>	
<b>380</b>	<b>Esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes</b> .....	3395		<b>e48</b> <b>Enfermedades neuropsiquiátricas en los veteranos de guerra</b>	
	<i>Stephen L. Hauser/Douglas S. Goodin</i>			<i>Charles W. Hoge</i>	
<b>381</b>	<b>Meningitis, absceso cerebral y empiema</b> .....	3410			
	<i>Karen L. Roos/Kenneth L. Tyler</i>				
<b>382</b>	<b>Meningitis crónica y recurrente</b> .....	3435			
	<i>Walter J. Koroshetz/Morton N. Swartz</i>				
<b>383</b>	<b>Enfermedades por priones</b> .....	3441			
	<i>Stanley B. Prusiner/Bruce L. Miller</i>				

### SECCIÓN 3 Trastornos del nervio y músculo

<b>384</b>	<b>Neuropatía periférica</b> .....	3448
	<i>Anthony A. Amato/Richard J. Barohn</i>	
<b>385</b>	<b>Síndrome de Guillain-Barré y otras neuropatías mediadas por mecanismos inmunitarios</b> .....	3473
	<i>Stephen L. Hauser/Anthony A. Amato</i>	
<b>386</b>	<b>Miastenia grave y otras enfermedades de la unión neuromuscular</b> .....	3480
	<i>Daniel B. Drachman</i>	
<b>387</b>	<b>Distrofias musculares y otras enfermedades musculares</b> .....	3487
	<i>Anthony A. Amato/Robert H. Brown, Jr.</i>	
<b>388</b>	<b>Polimiositis, dermatomiositis y miositis por cuerpos de inclusión</b> .....	3509
	<i>Marinos C. Dalakas</i>	
	<b>e47 Aspectos especiales en la consulta neurológica hospitalaria</b>	
	<i>S. Andrew Josephson/Martin A. Samuels</i>	

### SECCIÓN 4 Síndrome de fatiga crónica

<b>389</b>	<b>Síndrome de fatiga crónica</b> .....	3519
	<i>Gijs Bleijenberg/Jos W.M. van der Meer</i>	



### SECCIÓN 5 Trastornos psiquiátricos

<b>390</b>	<b>Biología de los trastornos psiquiátricos</b> .....	3522
	<i>Robert O. Messing/John H. Rubenstein/Eric J. Nestler</i>	
<b>391</b>	<b>Trastornos mentales</b> .....	3529
	<i>Victor I. Reus</i>	



### SECCIÓN 6 Alcoholismo y farmacodependencia

<b>392</b>	<b>Alcohol y alcoholismo</b> .....	3546
	<i>Marc A. Schuckit</i>	
<b>393</b>	<b>Abuso y dependencia de opioides</b> .....	3552
	<i>Thomas R. Kosten</i>	
<b>394</b>	<b>Cocaína y otras drogas de abuso frecuente</b> .....	3556
	<i>Nancy K. Mello/Jack H. Mendelson</i>	

## PARTE 18: Intoxicación, sobredosis farmacológica y envenenamiento

	<b>e49</b> <b>Intoxicación por metales pesados</b>	
	<i>Howard Hu</i>	
	<b>e50</b> <b>Intoxicación y sobredosis</b>	
	<i>Mark B. Mycyk</i>	
<b>396</b>	<b>Trastornos causados por serpientes venenosas y exposición a animales marinos</b> .....	3566
	<i>Paul S. Auerbach/Robert L. Norris</i>	
<b>397</b>	<b>Infestaciones por ectoparásitos, mordeduras y picaduras de artrópodos</b> .....	3576
	<i>Richard J. Pollack</i>	

## PARTE 19: Gran altitud y enfermedad por descompresión

	<b>e51</b> <b>Mal de las alturas</b>	
	<i>Buddha Basnyat/Geoffrey Tabin</i>	
	<b>e52</b> <b>Medicina hiperbárica y de buceo</b>	
	<i>Michael H. Bennett/Simon J. Mitchell</i>	

<b>APÉNDICE: Valores de laboratorio de importancia clínica</b> .....	3585
	<i>Alexander Kratz/Michael A. Pesce/Robert C. Basner/Andrew J. Einstein</i>

	<b>e53</b> <b>El laboratorio clínico en la atención de la salud</b>	
	<i>Anthony A. Killeen</i>	
	<b>e54</b> <b>Demostración de procedimiento clínico: colocación de catéter venoso central</b>	
	<i>Maria A. Yialamas/William Corcoran/Gyorgy Frenzl</i>	
	<b>e55</b> <b>Demostración de procedimiento clínico: toracocentesis</b>	
	<i>Charles A. Morris/Andrea Wolf</i>	
	<b>e56</b> <b>Demostración de procedimiento clínico: paracentesis abdominal</b>	
	<i>Maria A. Yialamas/Anna Rutherford/Lindsay King</i>	
	<b>e57</b> <b>Demostración de procedimiento clínico: intubación endotraqueal</b>	
	<i>Charles A. Morris/Emily Nelson Maher</i>	

<b>Índice alfabético</b> .....	3611
--------------------------------	------

# RESÚMENES DE CAPÍTULOS e1 A e57

## Capítulo e1 Atención primaria en países con ingresos medios y bajos

En este capítulo se revisan primero los desafíos de salud en los países con ingresos medios y bajos que subyacen al rubro de la salud. Después esboza los valores y principios de una estrategia de atención primaria a la salud con enfoque en servicios de atención primaria. A continuación se revisa la experiencia de países con ingresos medios y bajos para enfrentar los desafíos de salud mediante la atención primaria y una estrategia de atención de salud primaria. Por último, se identifica la manera en que los desafíos actuales y el contexto mundial proporcionan una agenda y oportunidades para la renovación de la atención a la salud y la atención primaria.

## Capítulo e2 Medicina complementaria, alternativa e integradora

La *medicina complementaria y alternativa* (CAM, *complementary and alternative medicine*) se refiere a un grupo de diversos sistemas médicos y de atención a la salud, prácticas y productos que no se consideran parte de la medicina convencional o alopática o que tienen orígenes históricos ajenos a la medicina principal. La mayor parte de estas prácticas se usan junto con tratamientos convencionales, por lo que se han llamado *complementarias* para distinguirlas de las prácticas *alternativas*, que son las que se usan en lugar de la atención estándar. La *medicina integradora* se refiere a un estilo de práctica que pone mucho énfasis en un enfoque holístico para la atención del paciente, concentrándose en el uso reducido de la tecnología y estrategias preventivas para mantener la salud.

## Capítulo e3 Economía de la atención a la salud

En este capítulo se intenta explicar a los médicos el pensamiento de los economistas sobre los médicos y la atención médica. La forma de pensar de los economistas dio forma a la política e instituciones de atención a la salud y, por tanto, al ambiente en el que los médicos ejercen. Como resultado, podría ser útil que los médicos comprendieran algunos aspectos de esta forma de pensar, incluso si a veces parece ajeno o discordante.

## Capítulo e4 Desigualdades raciales y étnicas en la atención de la salud

En este capítulo se presentan las generalidades de las desigualdades raciales y étnicas en la salud y la asistencia sanitaria; se identifican las causas originales y se presentan recomendaciones clave para corregirlas, en los niveles clínico y general.

## Capítulo e5 Problemas éticos en la medicina clínica

En este capítulo se describen los lineamientos fundamentales y éticos; pacientes que carecen de capacidad para tomar decisiones; decisiones e intervenciones para sostener la vida; conflictos de intereses, y la asignación justa de recursos. El capítulo ayuda al médico a seguir dos principios éticos fundamentales, pero que a menudo están en conflicto: el respeto por la autonomía del paciente y la acción para favorecer los intereses del paciente.

## Capítulo e6 Neoplasia durante el embarazo

En este capítulo se revisa el complejo problema del cáncer en una mujer embarazada, cubre temas como cáncer cervicouterino, cáncer mamario y melanoma durante el embarazo. Examina la posible influencia del

embarazo en la evolución natural del cáncer; los efectos de los procedimientos diagnósticos y de estadificación, así como los tratamientos del cáncer en la madre y el feto. Estos problemas pueden generar dilemas: lo que beneficia a la madre podría dañar al feto y lo que beneficia al feto podría dañar a la madre.

## Capítulo e7 Atlas de exantemas relacionados con fiebre

Debido al diagnóstico diferencial tan extenso, la presentación de un paciente con fiebre y exantema a menudo presenta un desafío diagnóstico difícil, incluso para el médico más astuto y experimentado. La rápida reducción del diagnóstico diferencial y la identificación pronta de las características clave del exantema permiten iniciar el tratamiento adecuado, que a veces salva la vida. Este atlas presenta imágenes de alta calidad de varios exantemas de causa infecciosa y que a menudo se relaciona con fiebre.

## Capítulo e8 Videoteca de trastornos de la marcha

Los problemas con la marcha y el equilibrio son causas frecuentes de caídas, accidentes y discapacidad consecuente, sobre todo en edades avanzadas; a menudo anuncian una enfermedad neurológica. El diagnóstico temprano es esencial, sobre todo para enfermedades tratables, ya que permite la institución de medidas para prevenir caídas peligrosas, así como para revertir o aminorar la causa subyacente. En este video se presentan ejemplos de trastornos de la marcha por enfermedad de Parkinson, otros trastornos extrapiramidales, ataxias y otros trastornos de la marcha.

## Capítulo e9 Pérdida de la memoria

En este capítulo se describe la formación de recuerdos de largo y corto plazos. La memoria de largo plazo se divide en memoria declarativa y no declarativa; la primera se subdivide a su vez en memoria episódica y semántica. La memoria de corto plazo, o funcional, depende de diferentes regiones del cerebro y las lesiones que afectan su estructura o función pueden ser devastadoras.

## Capítulo e10 Afasia progresiva primaria, pérdida de memoria y otros trastornos cerebrales focales

El lenguaje y la memoria son funciones humanas esenciales. Para el médico experimentado, la identificación de los distintos tipos de trastornos del lenguaje y la memoria a menudo aportan indicios esenciales sobre la localización anatómica y diagnóstico de trastornos neurológicos. Este video ilustra trastornos típicos del lenguaje y el habla (incluidas las afasias), memoria (amnesias) y otros trastornos cognitivos que se encuentran a menudo en la práctica clínica.

## Capítulo e11 Videoteca de neurooftalmología

El control apropiado de los movimientos oculares requiere la actividad coordinada de muchas estructuras anatómicas diferentes en el sistema nervioso central y periférico; a su vez, las manifestaciones de un conjunto diverso de trastornos neurológicos y médicos se manifiestan como trastornos del movimiento ocular. En esta notable colección de videos se presenta una introducción a los trastornos distintivos del movimiento ocular encontrados en el contexto de enfermedades neuromusculares, paraneoplásicas, desmielinizantes, neurovasculares y neurodegenerativas.

## Capítulo e12 Atlas de manifestaciones bucales de enfermedades

El estado de salud de la cavidad bucal se vincula con enfermedad cardiovascular, diabetes y otras enfermedades sistémicas. Por tanto, el examen de la cavidad bucal en busca de signos de enfermedad es parte clave de la exploración física. Este atlas presenta muchas fotografías clínicas sobresalientes que ilustran una cifra grande de los trastornos que afectan dientes, tejidos periodontales y mucosa bucal.

## Capítulo e13 Valoración del paciente con soplo cardiaco

En este capítulo se presenta una cobertura integral de los soplos cardiacos (sistólicos, diastólicos y continuos), sus principales atributos y su respuesta a maniobras clínicas, detectada mediante la auscultación.

## Capítulo e14 Atlas de sedimentos urinarios y biopsias renales

Este capítulo ilustra las características diagnósticas clave de algunas enfermedades en la biopsia renal en la microscopía óptica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica.

## Capítulo e15 Desequilibrios hidroelectrolíticos y trastornos acidobásicos: ejemplos de casos

Los trastornos acidobásicos, en los líquidos y electrólitos pueden ser intimidantes tanto para los médicos en entrenamiento como para los titulados. Las viñetas clínicas de la vida real mostradas aquí se eligieron para reforzar los conceptos cubiertos en los capítulos relevantes. Se trata de discusiones cortas y dirigidas, enfocadas en aspectos nodales del diagnóstico y tratamiento.

## Capítulo e16 Atlas de manifestaciones cutáneas de enfermedades internas

Este atlas presenta imágenes de un grupo seleccionado de erupciones cutáneas inflamatorias y trastornos neoplásicos que ilustran: 1) enfermedades y lesiones cutáneas frecuentes; 2) cáncer cutáneo distinto al melanoma; 3) melanoma y lesiones pigmentadas; 4) enfermedades infecciosas de la piel; 5) enfermedad cutánea mediada por mecanismos inmunitarios, y 6) manifestaciones cutáneas de enfermedad interna.

## Capítulo e17 Atlas de hematología y análisis de frotis de sangre periférica

Este atlas presenta muchos ejemplos de frotis sanguíneos normales y anormales, además de una guía para interpretación del frotis sanguíneo. Se muestra una imagen del frotis sanguíneo normal, así como granulocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos, células plasmáticas y médula ósea normales.

## Capítulo e18 DNA mitocondrial y enfermedades y rasgos hereditarios

En este capítulo se describen con detalle la estructura y función del DNA mitocondrial (mtDNA); incluye la propuesta de que la carga acumulativa total de mutaciones somáticas en el mtDNA adquirida con la edad podría contribuir al envejecimiento y trastornos frecuentes relacionados con él.

## Capítulo e19 Sistemas de biología en la salud y la enfermedad

En este capítulo se presentan nuevos conceptos relacionados con los complejos sistemas moleculares y genéticos subyacentes a la enfermedad en seres humanos. Con las estrategias en desarrollo referentes a la biología de sistemas, se presentan modelos de interacción de enfermedad en personas que incluyen redes moleculares específicas de la enfermedad, así como las redes moleculares que definen los mecanismos genéricos comunes a todas las enfermedades (p. ej., fibrosis e inflamación). En este nuevo paradigma de la enfermedad se incluyen los factores ambientales que influyen en el comportamiento de estas redes y sus

efectos en el fenotipo patológico (p. ej., epigénesis o modificación del proteoma posterior a la traducción).

## Capítulo e20 Timoma

Este capítulo comienza con una breve revisión de la composición y función del timo, y lista las diversas anomalías posibles; describe el cuadro clínico y el diagnóstico diferencial del timoma, así como la estadiación, rasgos patológicos, etiología y tratamiento.

## Capítulo e21 Neoplasias malignas hematológicas menos frecuentes

Este capítulo se enfoca en las formas más inusuales de neoplasia maligna hematológica, cubre enfermedades como leucemia de células vellosas, linfoma mediastínico de células B grandes e histiocitosis de células de Langerhans.

## Capítulo e22 Diagnóstico de laboratorio de enfermedades infecciosas

En este capítulo se documenta la evolución de los métodos usados en el laboratorio de microbiología clínica para detectar e identificar agentes virales, bacterianos, micóticos y parasitarios, además de conocer la susceptibilidad antibiótica de las bacterias y hongos.

## Capítulo e23 Complicaciones infecciosas por quemaduras

En este capítulo se detallan las consecuencias de la interrupción de la barrera cutánea por quemaduras, lo cual puede causar una destrucción masiva del tegumento, además de trastornos en la inmunidad humoral y celular, que permite el desarrollo de infección oportunista causada por microorganismos ambientales y la propia flora cutánea del sujeto.

## Capítulo e24 Complicaciones infecciosas de las mordeduras

En este capítulo se describen las aberturas en la piel causadas por mordeduras y rasguños que representan una forma de compromiso inmunitario y predisponen a la infección. La sección sobre tratamiento cubre el manejo de las heridas, antibióticos para la infección establecida y como profilácticos, así como profilaxis de tétanos y rabia.

## Capítulo e25 Diagnóstico de laboratorio de infecciones parasitarias

En este capítulo se subraya la importancia de los antecedentes y las características epidemiológicas de la enfermedad. Los cuadros presentan información clara sobre la distribución geográfica, transmisión, localizaciones anatómicas y métodos usados para el diagnóstico de infecciones por tenia, áscaris y protozoarios.

## Capítulo e26 Farmacología utilizada en el tratamiento de infecciones parasitarias

En este capítulo se detallan solamente las propiedades farmacológicas de los agentes usados para tratar las infecciones causadas por parásitos. Las recomendaciones terapéuticas específicas para las parasitosis de los humanos se listan en los capítulos referentes a esas enfermedades. La información sobre los principales efectos tóxicos, espectro de actividad y seguridad para el uso de estos fármacos durante el embarazo y lactancia se presentan en el capítulo 208.

## Capítulo e27 Atlas de frotis sanguíneos en paludismo y babesiosis

En este capítulo se presentan películas sanguíneas delgadas y gruesas para *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*. La película gruesa permite detectar densidades de sólo 50 parásitos por microlitro, con gran sensibilidad; la película delgada es mejor para identificar la especie y proporciona información pronóstica útil en el paludismo



falciparum grave. Se incluye una película sanguínea delgada que muestra trofozoítos de *Babesia*.

### Capítulo e28 Atlas de electrocardiografía

Los electrocardiogramas de este atlas complementan los incluidos en el capítulo 228. Las interpretaciones hacen énfasis en los hallazgos con valor educativo específico.

### Capítulo e29 Atlas de imágenes cardiacas sin penetración corporal

Este capítulo proporciona pequeños videos en “tiempo real”, tal como se ven en la práctica clínica, además de imágenes estáticas. Las imágenes cardiacas sin penetración corporal son esenciales para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedad cardiovascular confirmada o sospechada. Este atlas complementa al capítulo 229, que describe los principios y aplicaciones clínicas de estas importantes técnicas.

### Capítulo e30 Atlas de arritmias cardiacas

Los electrocardiogramas de este atlas complementan los presentados en los capítulos 232 y 233. Las interpretaciones subrayan los hallazgos con valor educativo específico.

### Capítulo e31 Manifestaciones cardiacas de enfermedades sistémicas

En este capítulo se cubren los trastornos sistémicos frecuentes que se acompañan de manifestaciones cardiacas, como diabetes mellitus, hipertiroidismo, hipotiroidismo y lupus eritematoso sistémico.

### Capítulo e32 Atlas de aterosclerosis

Este atlas consiste en seis videos que resaltan parte del conocimiento actual sobre aterosclerosis. Los temas incluyen presión del pulso, inestabilidad de la placa, rudimentos de las lipoproteínas de importancia clínica, formación y complicaciones de las placas ateroscleróticas, mecanismos de aterogénesis y trastornos metabólicos subyacentes al síndrome metabólico.

### Capítulo e33 Atlas de revascularización percutánea

Este atlas presenta siete estudios de casos que ilustran el uso de la intervención coronaria percutánea en varias situaciones clínicas y anatómicas frecuentes, como la oclusión crónica total de una arteria coronaria, daño de una bifurcación, infarto miocárdico agudo con elevación de segmento ST, afección del injerto de vena safena, enfermedad de la arteria coronaria izquierda principal, daño de múltiples vasos y trombosis de endoprótesis vascular.

### Capítulo e34 Atlas de imágenes torácicas

Este atlas es una colección de radiografías torácicas interesantes e imágenes por tomografía computarizada que ilustran hallazgos mayores específicos clasificados por pérdida de volumen, pérdida de parénquima, procesos intersticiales, procesos alveolares, bronquiectasias, anomalías pleurales, nódulos y tumoraciones, y anomalías vasculares pulmonares.

### Capítulo e35 Cistitis intersticial y síndrome vesical doloroso

Este capítulo cubre la cistitis intersticial y el síndrome vesical doloroso, un trastorno crónico que ocurre sobre todo en mujeres y se caracteriza por dolor vesical, urgencia urinaria, polaquiuria y nicturia.

### Capítulo e36 Atlas en video de endoscopia de tubo digestivo

La endoscopia de tubo digestivo es un método cada vez más importante para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Este atlas mues-

tra los hallazgos endoscópicos en diversas infecciones gastrointestinales, trastornos inflamatorios, vasculares y neoplásicos. La detección y prevención del cáncer son indicaciones frecuentes para la endoscopia de tubo digestivo; se ilustran trastornos premalignos de esófago de Barrett y pólipos colónicos. Se muestran en videos las modalidades terapéuticas endoscópicas para hemorragia gastrointestinal, pólipos y cálculos biliares.

### Capítulo e37 Prueba de Schilling

Aunque no ha estado disponible en el mercado de Estados Unidos durante los últimos años, la prueba de Schilling se realiza para identificar la causa de malabsorción de cobalamina. Dado que la comprensión de la fisiología y fisiopatología de la absorción de cobalamina es muy valiosa para mejorar el conocimiento de algunos aspectos de la función gástrica, pancreática e ileal, la descripción de la prueba de Schilling se presenta como información complementaria al capítulo 294.

### Capítulo e38 Atlas de biopsias hepáticas

En este atlas se incluyen biopsias hepáticas como ejemplos de las características morfológicas frecuentes de trastornos hepáticos agudos y crónicos, algunos otros que afectan las áreas lobulillares (p. ej., cambios inflamatorios lobulillares de la hepatitis aguda; degeneración apoptótica de hepatocitos en la hepatitis aguda y crónica; localización de antígeno viral en el citoplasma o núcleo de los hepatocitos; cuerpos de inclusión viral, depósitos de cobre o hierro, otros cuerpos de inclusión) y otros que afectan los vasos portales (p. ej., el infiltrado mononuclear portal que se extiende y rebasa el margen de los hepatocitos periportales en la hepatitis C crónica, hepatitis autoinmunitaria y rechazo de aloinjerto hepático) o regiones centrales (p. ej., hepatotoxicidad aguda por paracetamol).

### Capítulo e39 Inmunodeficiencias primarias relacionadas con (o secundarias a) otras enfermedades

Existe un número creciente de trastornos en los que se ha descrito la inmunodeficiencia primaria (PID, *primary immunodeficiency*) como una faceta de una enfermedad más compleja. Es indispensable considerar enfermedades relacionadas cuando se identifica una PID como manifestación principal y, por el contrario, no descuidar las consecuencias nocivas potenciales de una PID que pudieran estar ocultas por otras manifestaciones de un síndrome particular. El capítulo presenta descripciones de estos síndromes en los que la PID se clasifica según la rama del sistema inmunitario que se afecte.

### Capítulo e40 Atlas de síndromes vasculíticos

El diagnóstico de los síndromes vasculíticos casi siempre se basa en los hallazgos histológicos o arteriográficos característicos en un paciente con manifestaciones clínicas compatibles. Las imágenes presentadas en este atlas resaltan algunos de los hallazgos histológicos y radiográficos característicos que pueden observarse en las enfermedades vasculíticas. Estas imágenes demuestran la importancia que puede tener el examen histológico para confirmar el diagnóstico de vasculitis, la utilidad de las imágenes diagnósticas en las enfermedades vasculíticas y las mejoras en la atención de pacientes con vasculitis que han derivado de las innovaciones radiográficas.

### Capítulo e41 Atlas de manifestaciones clínicas de enfermedades metabólicas

Este atlas presenta imágenes de algunos trastornos metabólicos con referencias a los temas en otras partes del texto. El campo emergente de la *metabolómica* se basa en la premisa de que la identificación y medición de productos metabólicos acrecentará el conocimiento de la fisiología y la enfermedad. Con el paso de los años, la clasificación de las enfermedades metabólicas se ha extendido más allá de las vías habituales implicadas en el metabolismo energético para incluir trastornos como las enfermedades por almacenamiento lisosómico o enfermedades del tejido conjuntivo.

## Capítulo e42 Examen de detección neurológica

El conocimiento del examen neurológico básico es una habilidad clínica esencial. Un sencillo examen neurológico de detección (valoración del estado mental, nervios craneales, sistema motor, sistema sensitivo, coordinación y marcha) puede realizarse en tres a cinco minutos. Aunque los componentes del examen pueden parecer abrumadores al principio, las habilidades casi siempre mejoran rápidamente con la repetición y la práctica. En este video se presenta la técnica para realizar un examen de detección sencillo y eficiente.

## Capítulo e43 Atlas en video del examen neurológico detallado

El examen neurológico completo es una herramienta insustituible para el diagnóstico eficiente de los trastornos neurológicos. Para dominar sus detalles se necesita conocimiento de la anatomía y fisiología normales del sistema nervioso, combinados con la experiencia personal para realizar exámenes ordenados y sistemáticos a gran cantidad de pacientes y personas sanas. En manos de un gran médico clínico, el examen neurológico también se convierte en una demostración de belleza, el pináculo del arte de la medicina. En este video se presentan con detalle los componentes más usuales del examen, con énfasis particular en los elementos más útiles para valorar los problemas neurológicos frecuentes.

## Capítulo e44 Atlas de neuroimágenes

Este atlas incluye 29 casos para ayudar al médico que atiende a pacientes con síntomas neurológicos. Casi todas son imágenes por resonancia magnética; otras técnicas son la resonancia magnética, angiografía convencional y tomografías computarizadas. Se ilustran muchas enfermedades neurológicas, como tuberculosis del sistema nervioso central (SNC), neurosífilis, aspergilosis del SNC, neurosarcoide, estenosis de la arteria cerebral media, vasculitis del SNC, enfermedad de Huntington y mielitis transversal aguda.

## Capítulo e45 Estudios electrodiagnósticos de trastornos del sistema nervioso: EEG, potenciales provocados y EMG

Este capítulo cubre las dos técnicas electrodiagnósticas principales de los síntomas neurológicos: electroencefalograma (EEG) y electromiograma (EMG). También incluye los potenciales provocados (sensitivos, cognitivos y motores).

## Capítulo e46 Técnica de punción lumbar

Este capítulo describe a detalle el procedimiento de punción lumbar (LP, *lumbar puncture*) (con ilustraciones), desde las indicaciones para obtener imágenes y realizar pruebas de laboratorio antes de la LP, analgesia, posición y el procedimiento mismo (incluido el manejo de complicaciones que pudieran surgir durante la LP). También se incluye una sección sobre la principal complicación de este procedimiento, la cefalea posterior a LP, así como sus causas, tratamiento y estrategias para evitarla.

## Capítulo e47 Aspectos especiales en la consulta neurológica hospitalaria

Por lo general, las consultas neurológicas intrahospitalarias incluyen preguntas sobre enfermedades específicas o solicitan un pronóstico después de varias lesiones cerebrales. Las razones frecuentes para una consulta neurológica incluyen accidente vascular cerebral, convulsiones, estado mental alterado, cefalea y manejo del coma y otras situaciones de cuidados intensivos neurológicos. Este capítulo se enfoca en razones frecuentes adicionales para la consulta que no se describen en otra parte del libro.

## Capítulo e48 Enfermedades neuropsiquiátricas en los veteranos de guerra

Las secuelas neuropsiquiátricas son frecuentes en los veteranos de combate. Aunque están bien documentados los problemas psiquiátricos y

neurológicos en veteranos de guerras anteriores, los conflictos de Irak y Afganistán han sido únicos respecto al nivel de daño por parte del U. S. Department of Defense, el Department of Veterans Affairs y la Veterans Health Administration para apoyar la investigación conforme transcurren las guerras y para usar el conocimiento a fin de guiar las iniciativas de detección, valoración y tratamiento de la población.

Estos conflictos, como los previos, han generado cientos de miles de veteranos de guerra, muchos de los cuales recibieron o necesitarán atención en instituciones médicas gubernamentales y civiles. Hay dos trastornos particulares que se han marcado como las lesiones emblemáticas vinculadas con estas guerras: trastorno por estrés postraumático (PTSD, *post-traumatic stress disorder*) y la lesión cerebral traumática leve (mTBI, *mild traumatic brain injury*), también conocida como conmoción. Aunque en este capítulo se hace énfasis especial en el PTSD y la conmoción/mTBI, es importante comprender que la participación en todas las guerras se relaciona con varios problemas de salud que coexisten y se superponen, y que se requiere una estrategia de atención multidisciplinaria centrada en el paciente.

## Capítulo e49 Intoxicación por metales pesados

Este capítulo presenta información específica sobre los cuatro principales metales pesados que representan una amenaza para la salud por exposición laboral y ambiental: plomo, mercurio, arsénico y cadmio. Un cuadro detalla con claridad las principales fuentes, metabolismo, efectos tóxicos, diagnósticos y tratamiento adecuado para la intoxicación por estos metales.

## Capítulo e50 Intoxicación y sobredosis

Este capítulo proporciona una cobertura completa de los efectos adversos relacionados con la dosis después de la exposición a sustancias químicas, fármacos u otros xenobióticos. La sección sobre diagnóstico incluye una cobertura completa de la exploración física, pruebas de laboratorio, electrocardiografía, estudios radiográficos y *análisis toxicológico*. La sección sobre tratamiento cubre con detalle los principios generales de atención, atención de apoyo, prevención de absorción de venenos, intensificación de la eliminación del veneno, administración de antídotos y prevención de una nueva exposición.

## Capítulo e51 Mal de las alturas

Esta enfermedad puede ser benigna, se presenta como enfermedad de la montaña, o tan grave que ponga en peligro la vida, y se manifiesta con edema pulmonar de gran altitud o edema cerebral de gran altitud. En este capítulo se detalla el cuadro clínico y la fisiopatología del mal de las alturas, presenta estrategias para su prevención y tratamiento. También describe otros problemas no relacionados con este mal (sobre todo anomalías neurológicas) que pudieran ser resultado de hipoxia a grandes altitudes. Por último, acorde con la creciente popularidad del viaje a sitios a grandes altitudes, el capítulo considera los problemas especiales que deben considerarse cuando los viajeros tienen trastornos preexistentes frecuentes, como hipertensión, asma, así como cardiopatía coronaria.

## Capítulo e52 Medicina hiperbárica y de buceo

Este capítulo describe los mecanismos físicos y farmacológicos por los que el oxígeno hiperbárico puede modular ciertos procesos patológicos; también revisa la evidencia que apoya su empleo para indicaciones clínicas específicas. Los ejemplos particulares incluyen algunas heridas problemáticas, lesión tardía del tejido después de radioterapia e intoxicación por monóxido de carbono. Se incluye una revisión del campo muy especializado de la medicina del buceo, con un breve resumen de los elementos clave en la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por descompresión.

## Capítulo e53 El laboratorio clínico en la atención de la salud

El laboratorio clínico tiene una participación crucial en la atención moderna a la salud. Este capítulo describe la justificación para solicitar pruebas de laboratorio; el uso de valores críticos; los principios para el

diagnóstico basado en datos de laboratorio y el establecimiento de intervalos de referencia; fuentes de error en el proceso de prueba, aspectos específicos relacionados con las pruebas genéticas, y el ambiente regulador en el que operan los laboratorios clínicos en Estados Unidos.

**Capítulo e54**  **Demostración de procedimiento clínico: colocación de catéter venoso central**

**Capítulo e55**  **Demostración de procedimiento clínico: toracocentesis**

**Capítulo e56**  **Demostración de procedimiento clínico: paracentesis abdominal**

**Capítulo e57**  **Demostración de procedimiento clínico: intubación endotraqueal**

Los procedimientos clínicos son un componente importante de la capacitación del estudiante y residente de medicina; algunos son necesarios para la certificación de consejo y hospitalaria. En estos nuevos capítulos electrónicos de *Harrison* se presentan demostraciones en video para realizar paracentesis abdominal, toracocentesis, intubación endotraqueal y colocación de un catéter venoso central. Estos videos se crearon específicamente para *Harrison*. Cada uno incluye las indicaciones, contraindicaciones, equipo, posibles complicaciones y consideraciones relacionadas para la seguridad del paciente. Existen demostraciones en video adicionales para suscriptores de *Harrison Online* y *AccessMedicine* (disponible en [www.accessmedicine.com](http://www.accessmedicine.com) sólo en inglés) que cubren procedimientos clínicos como biopsia mamaria, colocación de un catéter IV, flebotomía, inserción de catéter arterial, artrocentesis, biopsia de médula ósea, punción lumbar, examen pélvico, aspiración tiroidea, sutura básica y cateterización uretral.

# COLABORADORES

## **James L. Abbruzzese, MD**

Professor and Chair, Department of GI Medical Oncology; M.G. and Lillie Johnson Chair for Cancer Treatment and Research, University of Texas, MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas [99]

## **Jamil Aboulhosn, MD**

Assistant Professor, Departments of Medicine and Pediatrics, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, Los Angeles, California [236]

## **John C. Achermann, MD, PhD**

Wellcome Trust Senior Fellow, UCL Institute of Child Health, University College London, London, United Kingdom [349]

## **John W. Adamson, MD**

Clinical Professor of Medicine, Department of Hematology/Oncology, University of California, San Diego, San Diego, California [57, 103]

## **Anthony A. Amato, MD**

Professor of Neurology, Harvard Medical School; Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [384, 385, 387]

## **Michael J. Aminoff, MD, DSc**

Professor of Neurology, University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco, California [22, 23, e45]

## **Neil M. Ampel, MD**

Professor of Medicine, University of Arizona, Tucson, Arizona [200]

## **Kenneth C. Anderson, MD**

Kraft Family Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Jerome Lipper Multiple Myeloma Center, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts [111, 113]

## **Elliott M. Antman, MD**

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital; Boston, Massachusetts [243, 245]

## **Frederick R. Appelbaum, MD**

Director, Division of Clinical Research, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington [114]

## **Gordon L. Archer, MD**

Professor of Medicine and Microbiology/Immunology; Senior Associate Dean for Research and Research Training, Virginia Commonwealth University School of Medicine, Richmond, Virginia [133]

## **Cesar A. Arias, MD, PhD**

Assistant Professor, University of Texas Medical School, Houston, Texas; Director, Molecular Genetics and Antimicrobial Resistance Unit, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia [137]

## **Wiebke Arlt, MD, DSc, FRCP, FMedSci**

Professor of Medicine, Centre for Endocrinology, Diabetes and Metabolism, School of Clinical and Experimental Medicine, University of Birmingham; Consultant Endocrinologist, University Hospital Birmingham, Birmingham, United Kingdom [342]

## **Valder R. Arruda, MD, PhD**

Associate Professor of Pediatrics, University of Pennsylvania School of Medicine; Division of Hematology, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania [116]

## **Arthur K. Asbury, MD, FRCP**

Van Meter Professor Emeritus of Neurology, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania [23]

## **John R. Asplin, MD**

Medical Director, Litholink Corporation; Chicago, Illinois [287]

## **John C. Atherton, MD, FRCP**

Nottingham Digestive Diseases Centre Biomedical Research Unit (NDDC BRU), University of Nottingham and Nottingham University Hospitals NHS Trust, Nottingham, United Kingdom [151]

## **Evelyn Attia, MD**

Professor of Clinical Psychiatry, Columbia College of Physicians and Surgeons; Weill Cornell Medical College, New York, New York [79]

## **Paul S. Auerbach, MD, MS**

Redlich Family Professor, Department of Surgery, Division of Emergency Medicine, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California [396]

## **K. Frank Austen, MD**

AstraZeneca Professor of Respiratory and Inflammatory Diseases; Director, Inflammation and Allergic Diseases Research Section, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [317]

## **Eric H. Awtry, MD**

Assistant Professor of Medicine, Boston University School of Medicine; Inpatient Clinical Director, Section of Cardiology, Boston Medical Center Boston, Massachusetts [240, e31]

## **Bruce R. Bacon, MD**

James F. King, MD Endowed Chair in Gastroenterology; Professor of Internal Medicine, St. Louis University Liver Center, St. Louis University School of Medicine, St. Louis, Missouri [308, 309]

## **Lindsey R. Baden, MD**

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Dana-Farber Cancer Institute, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [178]

## **John R. Balmes, MD**

Professor of Medicine, San Francisco General Hospital, San Francisco, California [256]

## **Manisha Balwani, MD, MS**

Assistant Professor, Department of Genetics and Genomic Sciences, Mount Sinai School of Medicine of New York University, New York, New York [358]

## **Peter A. Banks, MD**

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Division of Gastroenterology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [312, 313]

## **Robert L. Barbieri, MD**

Kate Macy Ladd Professor of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology, Harvard Medical School; Chairperson, Department of Obstetrics and Gynecology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [7]

## **Joanne M. Bargman, MD, FRCPC**

Professor of Medicine, University of Toronto; Staff Nephrologist, University Health Network; Director, Home Peritoneal Dialysis Unit and Co-Director, Renal Rheumatology Lupus Clinic, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada [280]

## **Tamar F. Barlam, MD**

Associate Professor of Medicine, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts [121, 146]

## **Peter J. Barnes, DM, DSc, FMedSci, FRS**

Head of Respiratory Medicine, Imperial College, London, United Kingdom [254]

## **Richard J. Barohn, MD**

Chairman, Department of Neurology; Gertrude and Dewey Ziegler Professor of Neurology, University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas [384]

## **Miriam J. Baron, MD**

Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [127]

## **Rebecca M. Baron, MD**

Assistant Professor, Harvard Medical School; Associate Physician, Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [258]

## **John G. Bartlett, MD**

Professor of Medicine and Chief, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland [258]

## **Robert C. Basner, MD**

Professor of Clinical Medicine, Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York [Apéndice]



**Buddha Basnyat, MD, MSc, FACP, FRCP(E)**

Principal Investigator, Oxford University Clinical Research Unit-Patan Academy of Health Sciences; Medical Director, Nepal International Clinic, Kathmandu, Nepal [e51]

**Shari S. Bassuk, ScD**

Epidemiologist, Division of Preventive Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [348]

**John F. Bateman, PhD**

Director, Cell Biology, Development and Disease, Murdoch Childrens Research Institute, Parkville, Victoria, Australia [363]

**David W. Bates, MD, MSc**

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, General Internal Medicine and Primary Care Division, Brigham and Women's Hospital; Medical Director, Clinical and Quality Analysis, Partners HealthCare System, Inc., Boston, Massachusetts [10]

**Robert P. Baughman, MD**

Department of Internal Medicine, University of Cincinnati Medical Center, Cincinnati, Ohio [329]

**M. Flint Beal, MD**

Chairman of Neurology and Neuroscience; Neurologist-in-Chief, New York Presbyterian Hospital; Weill Cornell Medical College, New York, New York [366, 376]

**Laurence H. Beck, Jr., MD, PhD**

Assistant Professor of Medicine, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts [285]

**Nicholas J. Beeching, MA, BM BCh, FRCP, FRACP, FRCR, FRCGS (Glasg), DCH, DTM&H**

Senior Lecturer (Clinical) in Infectious Diseases, Liverpool School of Tropical Medicine; Clinical Lead, Tropical and Infectious Disease Unit, Royal Liverpool University Hospital; Honorary Consultant, Health Protection Agency; Honorary Civilian Consultant in Infectious Diseases, Army Medical Directorate, Liverpool, United Kingdom [157]

**Robert S. Benjamin, MD**

P.H. and Fay E. Robinson Distinguished Professor and Chair, Department of Sarcoma Medical Oncology, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas [98]

**Michael H. Bennett, MD, MBBS**

Conjoint Associate Professor in Anesthesia and Hyperbaric Medicine; Faculty of Medicine, University of New South Wales; Senior Staff Specialist, Department of Diving and Hyperbaric Medicine, Prince of Wales Hospital, Sydney, Australia [e52]

**Edward J. Benz, Jr., MD**

Richard and Susan Smith Professor of Medicine, Professor of Pediatrics, Professor of Genetics, Harvard Medical School; President and CEO, Dana-Farber Cancer Institute; Director, Dana-Farber/Harvard Cancer Center (DF/HCC), Boston, Massachusetts [104]

**Jean Bergounioux, MD, PhD**

Pediatric Intensive Care Unit, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France [154]

**Joseph R. Betancourt, MD, MPH**

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, The Disparities Solutions Center, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [e4]

**Atul K. Bhan, MBBS, MD**

Professor of Pathology, Harvard Medical School; Director of Immunopathology, Department of Pathology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [e38]

**Shalender Bhasin, MD**

Professor of Medicine; Section Chief, Division of Endocrinology, Diabetes and Nutrition, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts [346]

**Deepak L. Bhatt, MD, MPH**

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief of Cardiology, VA Boston Healthcare System; Director, Integrated Interventional Cardiovascular Program, Brigham and Women's Hospital and VA Boston Healthcare System; Senior Investigator, TIMI Study Group, Boston, Massachusetts [246, e33]

**David R. Bickers, MD**

Carl Truman Nelson Professor and Chair, Department of Dermatology, College of Physicians and Surgeons, Columbia University Medical Center; Dermatologist-in-Chief, New York Presbyterian Hospital, New York, New York [56]

**Henry J. Binder, MD**

Professor Emeritus of Medicine; Senior Research Scientist, Yale University, New Haven, Connecticut [294, e37]

**William R. Bishai, MD, PhD**

Professor and Co-Director, Center for Tuberculosis Research, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [138]

**Bruce R. Bistrian, MD, PhD**

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Clinical Nutrition, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [76]

**Martin J. Blaser, MD**

Frederick H. King Professor of Internal Medicine; Chair, Department of Medicine; Professor of Microbiology, New York University School of Medicine, New York, New York [151, 155]

**Gijs Bleijenberg, PhD**

Professor; Head, Expert Centre for Chronic Fatigue, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, Netherlands [389]

**Clara D. Bloomfield, MD**

Distinguished University Professor; William G. Pace, III Professor of Cancer Research; Cancer Scholar and Senior Advisor, The Ohio State University Comprehensive Cancer Center; Arthur G. James Cancer Hospital and Richard J. Solove Research Institute, Columbus, Ohio [109]

**Richard S. Blumberg, MD**

Chief, Division of Gastroenterology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [295]

**Jean L. Bolognia, MD**

Professor of Dermatology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut [53]

**Joseph V. Bonventre, MD, PhD**

Samuel A. Levine Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Renal Division; Chief, BWH HST Division of Bioengineering, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [279]

**George J. Bosl, MD**

Professor of Medicine, Weill Cornell Medical College; Chair, Department of Medicine; Patrick M. Byrne Chair in Clinical Oncology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York [96]

**Richard C. Boucher, MD**

Kenan Professor of Medicine, Pulmonary and Critical Care Medicine; Director, Cystic Fibrosis/Pulmonary Research and Treatment Center, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina [259]

**Eugene Braunwald, MD, MA (Hon), ScD (Hon) FRCP**

Distinguished Hersey Professor of Medicine, Harvard Medical School; Founding Chairman, TIMI Study Group, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [36, 239, 244]

**Irwin M. Braverman, MD**

Professor of Dermatology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut [53]

**Otis W. Brawley, MD**

Chief Medical Officer, American Cancer Society Professor of Hematology, Oncology, Medicine, and Epidemiology, Emory University, Atlanta, Georgia [82]

**Joel G. Breman, MD, DTPH**

Scientist Emeritus, Fogarty International Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [210, e27]

**George J. Brewer, MD**

Morton S. and Henrietta K. Sellner Professor Emeritus of Human Genetics; Emeritus Professor of Internal Medicine, University of Michigan Medical School, Senior Vice President for Research and Development, Adeona Pharmaceuticals, Inc., Ann Arbor, Michigan [360]

**Josephine P. Briggs, MD**

Director, National Center for Complementary and Alternative Medicine, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [e2]



**F. Richard Bringhurst, MD**

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [352]

**Steven M. Bromley, MD**

Clinical Assistant Professor of Neurology, Department of Medicine, New Jersey School of Medicine and Dentistry–Robert Wood Johnson Medical School, Camden, New Jersey [29]

**Kevin E. Brown, MD, MRCP, FRCPPath**

Consultant Medical Virologist, Virus Reference Department, Health Protection Agency, London, United Kingdom [184]

**Robert H. Brown, Jr., MD, PhD**

Chairman, Department of Neurology, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts [374, 387]

**Amy E. Bryant, PhD**

Research Scientist, Veterans Affairs Medical Center, Boise, Idaho; Affiliate Assistant Professor, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington [142]

**Christopher M. Burns, MD**

Assistant Professor, Department of Medicine, Section of Rheumatology, Dartmouth Medical School; Dartmouth Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire [359]

**David M. Burns, MD**

Professor Emeritus, Department of Family and Preventive Medicine, University of California, San Diego School of Medicine, San Diego, California [395]

**Stephen B. Calderwood, MD**

Morton Swartz MD Academy Professor of Medicine (Microbiology and Molecular Genetics), Harvard Medical School; Chief, Division of Infectious Diseases, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [128]

**Michael V. Callahan, MD, DTM&H (UK), MSPH**

Clinical Associate Physician, Division of Infectious Diseases, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts; Program Manager, Biodefense, Defense Advanced Research Project Agency (DARPA), United States Department of Defense, Washington, DC [18]

**Michael Camilleri, MD**

Atherton and Winifred W. Bean Professor; Professor of Medicine and Physiology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota [40]

**Christopher P. Cannon, MD**

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Investigator, TIMI Study Group, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [244]

**Jonathan Carapetis, PhD, MBBS, FRACP, FAFPHM**

Director, Menzies School of Health Research, Charles Darwin University, Darwin, Australia [322]

**Kathryn M. Carbone, MD**

Deputy Scientific Director, Division of Intramural Research, National Institute of Dental and Craniofacial Research, Bethesda, Maryland [194]

**Brian I. Carr, MD, PhD, FRCP**

Professor of Oncology and Hepatology, IRCCS De Bellis Medical Research Institute, Castellana Grotte, Italy [92]

**Arturo Casadevall, MD, PhD**

Chair, Department of Microbiology and Immunology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York [202]

**Agustin Castellanos, MD**

Professor of Medicine, and Director, Clinical Electrophysiology, Division of Cardiology, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida [273]

**Bartolome R. Celli, MD**

Lecturer on Medicine, Harvard Medical School; Staff Physician, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [269]

**Murali Chakinala, MD**

Associate Professor of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri [234]

**Anil Chandraker, MD, FASN, FRCP**

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Medical Director of Kidney and Pancreas Transplantation; Assistant Director, Schuster Family Transplantation Research Center, Brigham and Women's Hospital; Children's Hospital, Boston, Massachusetts [282]

**Stanley W. Chapman, MD**

Professor of Medicine, University of Mississippi Medical Center, Jackson, Mississippi [201]

**Panithaya Chareonthitawee, MD**

Associate Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota [229, e29]

**Lan X. Chen, MD, PhD**

Penn Presbyterian Medical Center, Philadelphia, Pennsylvania [333]

**Yuan-Tsong Chen, MD, PhD**

Distinguished Research Fellow, Institute of Biomedical Sciences, Academia Sinica, Taiwan [362]

**Glenn M. Chertow, MD, MPH**

Norman S. Coplon/Satellite Healthcare Professor of Medicine; Chief, Division of Nephrology, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California [281]

**John S. Child, MD, FACC, FAHA, FASE**

Streisand Professor of Medicine and Cardiology, Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles (UCLA); Director, Ahmanson-UCLA Adult Congenital Heart Disease Center; Director, UCLA Adult Noninvasive Cardiodiagnostics Laboratory, Ronald Reagan-UCLA Medical Center; Los Angeles, California [236]

**Augustine M. K. Choi, MD**

Parker B. Francis Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [251, 253, 268]

**Irene Chong, MRCP, FRCR**

Clinical Research Fellow, Royal Marsden NHS Foundation Trust, London and Sutton, United Kingdom [93]

**Raymond T. Chung, MD**

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director of Hepatology; Vice Chief, Gastrointestinal Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [310]

**Fredric L. Coe, MD**

Professor of Medicine, University of Chicago, Chicago, Illinois [287]

**Jeffrey I. Cohen, MD**

Chief, Medical Virology Section, Laboratory of Clinical Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [181, 191]

**Ronit Cohen-Poradosu, MD**

Senior Physician, Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Hadassah Hebrew Medical Center, Jerusalem, Israel [164]

**Francis S. Collins, MD, PhD**

Director, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [83]

**Wilson S. Colucci, MD**

Thomas J. Ryan Professor of Medicine, Boston University School of Medicine; Chief of Cardiovascular Medicine, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts [240, e31]

**Darwin L. Conwell, MD**

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Division of Gastroenterology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [312, 313]

**Michael J. Corbel, PhD, DSc, FRCPath**

Head, Division of Bacteriology, National Institute for Biological Standards and Control, Hertfordshire, United Kingdom [157]

**William Edward Corcoran, V, MD**

Clinical Instructor, Harvard Medical School; Cardiothoracic Fellow, Department of Anesthesiology, Perioperative, and Pain Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [e54]

**Kathleen E. Corey, MD, MPH**

Clinical and Research Fellow, Harvard Medical School; Fellow, Gastrointestinal Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [43]

**Lawrence Corey, MD**

Professor of Medicine and Laboratory Medicine and Head, Virology Division, Department of Laboratory Medicine, University of Washington; Head, Program in Infectious Diseases, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington [179]

**Felicia Cosman, MD**

Professor of Clinical Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York [354]

**Mark A. Creager, MD**

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Simon C. Fireman Scholar in Cardiovascular Medicine; Director, Vascular Center, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [248, 249]

**Leslie J. Crofford, MD**

Gloria W. Singletary Professor of Internal Medicine; Chief, Division of Rheumatology, University of Kentucky, Lexington, Kentucky [335]

**Jennifer M. Croswell, MD, MPH**

Acting Director, Office of Medical Applications of Research, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [82]

**Philip E. Cryer, MD**

Irene E. and Michael M. Karl Professor of Endocrinology and Metabolism in Medicine, Washington University School of Medicine; Physician, Barnes-Jewish Hospital, St. Louis, Missouri [345]

**David Cunningham, MD, FRCP**

Professor of Cancer Medicine, Royal Marsden NHS Foundation Trust, London and Sutton, United Kingdom [93]

**John J. Cush, MD**

Director of Clinical Rheumatology, Baylor Research Institute, Dallas, Texas [331]

**Charles A. Czeisler, MD, PhD, FRCP**

Baldino Professor of Sleep Medicine; Director, Division of Sleep Medicine, Harvard Medical School; Chief, Division of Sleep Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [27]

**Marinos C. Dalakas, MD, FAAN**

Professor of Neurology, Department of Pathophysiology, National University of Athens Medical School, Athens, Greece [388]

**Josep Dalmau, MD, PhD**

ICREA Research Professor, Institute for Biomedical Investigations, August Pi i Sunyer (IDIBAPS)/Hospital Clinic, Department of Neurology, University of Barcelona, Barcelona, Spain; Adjunct Professor of Neurology, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [101]

**Daniel F. Danzl, MD**

University of Louisville, Department of Emergency Medicine, Louisville, Kentucky [19]

**Robert B. Daroff, MD**

Professor and Chair Emeritus, Department of Neurology, Case Western Reserve University School of Medicine; University Hospitals-Case Medical Center, Cleveland, Ohio [21]

**Charles E. Davis, MD**

Professor of Pathology and Medicine, Emeritus, University of California, San Diego School of Medicine; Director Emeritus, Microbiology, University of California, San Diego Medical Center, San Diego, California [e25]

**Stephen N. Davis, MBBS, FRCP**

Theodore E. Woodward Professor and Chairman, Department of Medicine, University of Maryland School of Medicine; Physician-in-Chief, University of Maryland Medical Center, Baltimore, Maryland [345]

**Lisa M. DeAngelis, MD**

Professor of Neurology, Weill Cornell Medical College; Chair, Department of Neurology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York [379]

**John Del Valle, MD**

Professor and Senior Associate Chair of Medicine, Department of Internal Medicine, University of Michigan School of Medicine, Ann Arbor, Michigan [293]

**Marie B. Demay, MD**

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [352]

**Bradley M. Denker, MD**

Associate Professor, Harvard Medical School; Physician, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital; Chief of Nephrology, Harvard Vanguard Medical Associates, Boston, Massachusetts [44]

**David W. Denning, MB BS, FRCP, FRCPath**

Professor of Medicine and Medical Mycology; Director, National Aspergillosis Centre, The University of Manchester and Wythenshawe Hospital, Manchester, United Kingdom [204]

**Robert J. Desnick, MD, PhD**

Dean for Genetics and Genomics; Professor and Chairman, Department of Genetics and Genomic Sciences, Mount Sinai School of Medicine of New York University, New York, New York [358]

**Richard A. Deyo, MD, MPH**

Kaiser Permanente Professor of Evidence-Based Family Medicine, Department of Family Medicine, Department of Medicine, Department of Public Health and Preventive Medicine, Center for Research in Occupational and Environmental Toxicology, Oregon Health and Science University; Clinical Investigator, Kaiser Permanente Center for Health Research, Portland, Oregon [15]

**Betty Diamond, MD**

The Feinstein Institute for Medical Research, North Shore LIJ Health System; Center for Autoimmunity and Musculoskeletal Diseases, Manhasset, New York [318]

**Jules L. Dienstag, MD**

Carl W. Walter Professor of Medicine and Dean for Medical Education, Harvard Medical School; Physician, Gastrointestinal Unit, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [304, 305, 306, 310, e38]

**William P. Dillon, MD**

Elizabeth Guillaumin Professor of Radiology, Neurology and Neurosurgery; Executive Vice-Chair, Department of Radiology and Biomedical Imaging, University of California, San Francisco, San Francisco, California [368, e44]

**Charles A. Dinarello, MD**

Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado [16]

**Raphael Dolin, MD**

Maxwell Finland Professor of Medicine (Microbiology and Molecular Genetics), Harvard Medical School; Beth Israel Deaconess Medical Center; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [178, 186, 187]

**Richard L. Doty, PhD**

Professor, Department of Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery; Director, Smell and Taste Center, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania [29]

**Neil J. Douglas, MD, MB ChB, DSc, Hon MD, FRCPE**

Professor of Respiratory and Sleep Medicine, University of Edinburgh, Edinburgh, Scotland, United Kingdom [265]

**Daniel B. Drachman, MD**

Professor of Neurology and Neuroscience, W. W. Smith Charitable Trust Professor of Neuroimmunology, Department of Neurology, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland [386]

**David F. Driscoll, PhD**

Associate Professor of Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts [76]

**Thomas D. DuBose, Jr., MD, MACP**

Tinsley R. Harrison Professor and Chair, Internal Medicine; Professor of Physiology and Pharmacology, Department of Internal Medicine, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina [47, e15]

**J. Stephen Dumler, MD**

Professor, Division of Medical Microbiology, Department of Pathology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [174]

**Andrea Dunaif, MD**

Charles F. Kettering Professor of Endocrinology and Metabolism; Vice-Chair for Research, Department of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [6]

**Samuel C. Durso, MD, MBA**

Mason F. Lord Professor of Medicine; Director, Division of Geriatric Medicine and Gerontology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [32, e12]

**Janice Dutcher, MD**

Department of Oncology, New York Medical College, Montefiore, Bronx, New York [276]

**Mark S. Dworkin, MD, MPH&TM**

Associate Professor, Division of Epidemiology and Biostatistics, University of Illinois at Chicago School of Public Health, Chicago, Illinois [172]

**Johanna Dwyer, DSc, RD**

Professor of Medicine (Nutrition), Friedman School of Nutrition Science and Policy, Tufts University School of Medicine; Director, Frances Stern Nutrition Center, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts [73]

**Jeffery S. Dzieczkowski, MD**

Physician, St. Alphonsus Regional Medical Center; Medical Director, Coagulation Clinic, Saint Alphonsus Medical Group, International Medicine and Travel Medicine, Boise, Idaho [113]

**Kim A. Eagle, MD**

Albion Walter Hewlett Professor of Internal Medicine; Director, Cardiovascular Center, University of Michigan Health System, Ann Arbor, Michigan [8]

**Robert H. Eckel, MD**

Professor of Medicine, Division of Endocrinology, Metabolism and Diabetes, Division of Cardiology; Professor of Physiology and Biophysics, Charles A. Boettcher, II Chair in Atherosclerosis, University of Colorado School of Medicine, Anschutz Medical Campus, Director Lipid Clinic, University of Colorado Hospital, Aurora, Colorado [242]

**John E. Edwards, Jr., MD**

Chief, Division of Infectious Diseases, Harbor/University of California, Los Angeles (UCLA) Medical Center, Torrance, California; Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California [198, 203]

**David A. Ehrmann, MD**

Professor of Medicine, The University of Chicago, Chicago, Illinois [49]

**Andrew J. Einstein, MD, PhD**

Assistant Professor of Clinical Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Department of Medicine, Division of Cardiology, Department of Radiology, Columbia University Medical Center and New York-Presbyterian Hospital, New York, New York [Apéndice]

**Ezekiel J. Emanuel, MD, PhD**

Chief, Department of Clinical Bioethics, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [9]

**Joey D. English, MD**

Assistant Clinical Professor, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [370]

**John W. Engstrom, MD**

Betty Anker Fife Distinguished Professor of Neurology; Neurology Residency Program Director; Clinical Chief of Service, University of California, San Francisco, San Francisco, California [15, 375]

**Moshe Ephros, MD**

Senior Lecturer, Faculty of Medicine, Technion—Israel Institute of Technology; Pediatric Infectious Disease Unit, Carmel Medical Center; Haifa, Israel [160]

**Jonathan A. Epstein, MD, DTMH**

William Wikoff Smith Professor of Medicine; Chairman, Department of Cell and Developmental Biology; Scientific Director, Cardiovascular Institute, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [224]

**Tim Evans, MD, PhD**

Assistant Director-General, Information, Evidence, and Research, World Health Organization, Geneva, Switzerland [e1]

**Christopher Fanta, MD**

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Member, Pulmonary and Critical Care Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [34]

**Paul Farmer, MD, PhD**

Kolokotronis University Professor, Harvard University; Chair, Department of Global Health and Social Medicine, Harvard Medical School; Chief, Division of Global Health Equity, Brigham and Women's Hospital; Co-Founder, Partners in Health, Boston, Massachusetts [2]

**Anthony S. Fauci, MD, DSc (Hon), DM&S (Hon), DHL (Hon), DPS (Hon), DLM (Hon), DMS (Hon)**

Chief, Laboratory of Immunoregulation; Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [1, 188, 189, 221, 314, 326, e40]

**Murray J. Favus, MD**

Professor, Department of Medicine, Section of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Director Bone Program, University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, Illinois [287, 355]

**David P. Faxon, MD**

Senior Lecturer, Harvard Medical School; Vice Chair of Medicine for Strategic Planning, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [230, 246, e33]

**David T. Felson, MD, MPH**

Professor of Medicine and Epidemiology; Chair, Clinical Epidemiology Unit, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts [332]

**Luigi Ferrucci, MD, PhD**

Director, Baltimore Longitudinal Study of Aging National Institute of Health, Baltimore, Maryland [72]

**Howard L. Fields, MD, PhD**

Professor of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [11]

**Gregory A. Filice, MD**

Professor of Medicine, University of Minnesota; Chief, Infectious Disease Section, Veterans Affairs Medical Center, Minneapolis, Minnesota [162]

**Robert Finberg, MD**

Chair, Department of Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts [86, 132]

**Joyce Fingerth, MD**

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [132]

**Alain Fischer, MD, PhD**

University Paris Descartes, Inserm Unit 768; Immunology and Pediatric Hematology Unit, Necker Children's Hospital, Paris, France [316, e39]

**Jeffrey S. Flier, MD**

Caroline Shields Walker Professor of Medicine and Dean, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [77]

**Agnes B. Fogo, MD**

John L. Shapiro Professor of Pathology; Professor of Medicine and Pediatrics, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee [e14]

**Larry C. Ford, MD**

Associate Researcher, Divisions of Clinical Epidemiology and Infectious Diseases, University of Utah, Salt Lake City, Utah [31]

**Jane E. Freedman, MD**

Professor, Department of Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts [117]

**Roy Freeman, MBChB**

Professor of Neurology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [20]

**Gyorgy Frendl, MD, PhD**

Assistant Professor of Anesthesia and Critical Care, Harvard Medical School; Director of Research, Surgical Critical Care, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [e54]

**Carl E. Freter, MD, PhD**

Professor, Department of Internal Medicine, Division of Hematology/Medical Oncology, University of Missouri; Ellis Fischel Cancer Center, Columbia, Missouri [102]

**Lawrence S. Friedman, MD**

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Professor of Medicine, Tufts University School of Medicine; Assistant Chief of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts; Chair, Department of Medicine, Newton-Wellesley Hospital, Newton, Massachusetts [43]

**Sonia Friedman, MD**

Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [295]

**Anne L. Fuhlbrigge, MD, MS**

Assistant Professor, Harvard Medical School; Pulmonary and Critical Care Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [253]

**Andre Furtado, MD**

Associate Specialist at the Department of Radiology, Neuroradiology Section, University of California, San Francisco, San Francisco, California [e44]



**Robert F. Gagel, MD**

Professor of Medicine and Head, Division of Internal Medicine, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas [351]

**Nicholas B. Galifianakis, MD, MPH**

Assistant Clinical Professor, Surgical Movement Disorders Center, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [e8]

**John I. Gallin, MD**

Director, Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [60]

**Charlotte A. Gaydos, DrPh, MPH, MS**

Professor of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [176]

**J. Michael Gaziano, MD, MPH**

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Division of Aging, Brigham and Women's Hospital; Director, Massachusetts Veterans Epidemiology Center, Boston VA Healthcare System, Boston, Massachusetts [225]

**Thomas A. Gaziano, MD, MSc**

Assistant Professor, Harvard Medical School; Assistant Professor, Health Policy and Management, Center for Health Decision Sciences, Harvard School of Public Health; Associate Physician in Cardiovascular Medicine, Department of Cardiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [225]

**Susan L. Gearhart, MD**

Assistant Professor of Colorectal Surgery and Oncology, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [297, 298]

**Robert H. Gelber, MD**

Clinical Professor of Medicine and Dermatology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [166]

**Jeffrey A. Gelfand, MD**

Clinical Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [18, 211]

**Alfred L. George, Jr., MD**

Professor of Medicine and Pharmacology; Chief, Division of Genetic Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee [277]

**Dale N. Gerding, MD**

Professor of Medicine, Loyola University Chicago Stritch School of Medicine; Associate Chief of Staff for Research and Development, Edward Hines, Jr. VA Hospital, Hines, Illinois [129]

**Alicia K. Gerke, MD**

Associate, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Iowa, Iowa City, Iowa [255]

**Michael Geschwind, MD, PhD**

Associate Professor of Neurology, Memory and Aging Center, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California [e8]

**Marc G. Ghany, MD, MHSc**

Staff Physician, Liver Diseases Branch, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [301]

**Michael Giladi, MD, MSc**

Associate Professor of Medicine, Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel [160]

**Bruce C. Gilliland,† MD**

Professor of Medicine and Laboratory Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington [337]

**Roger I. Glass, MD, PhD**

Director, Fogarty International Center, Bethesda, Maryland [190]

**Eli Glatstein, MD**

Professor and Vice Chairman, Department of Radiation Oncology, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [223]

**Peter J. Goadsby, MD, PhD, DSc, FRACP FRCP**

Professor of Neurology, University of California, San Francisco, California; Honorary Consultant Neurologist, Hospital for Sick Children, London, United Kingdom [14]

**Ary L. Goldberger, MD**

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering, Harvard University; Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [228, e28, e30]

**David Goldblatt, PhD, MBChB, FRCP, FRCPCH**

Professor of Vaccinology and Immunology; Consultant in Paediatric Immunology; Director of Clinical Research and Development; Director, NIHR Biomedical Research Centre, Institute of Child Health; University College London; Great Ormond Street Hospital for Children NHS Trust, London, United Kingdom [134]

**Samuel Z. Goldhaber, MD**

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Venous Thromboembolism Research Group, Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [262]

**Ralph Gonzales, MD, MSPH**

Professor of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, California [31]

**Douglas S. Goodin, MD**

Professor of Neurology, University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco, California [380]

**Craig E. Gordon, MD, MS**

Assistant Professor of Medicine, Boston University School of Medicine; Attending, Section of Nephrology, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts [284]

**Jeffrey I. Gordon, MD**

Dr. Robert J. Glaser Distinguished University Professor; Director, Center for Genome Sciences, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri [64]

**Maria Luisa Gorno-Tempini, MD, PhD**

Associate Professor of Neurology, Memory and Aging Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California [e10]

**Gregory A. Grabowski, MD**

Professor, Departments of Pediatrics, and Molecular Genetics, Biochemistry, and Microbiology; University of Cincinnati College of Medicine, A. Graeme Mitchell Chair in Human Genetics; Director, Division of Human Genetics, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio [361]

**Alexander R. Green, MD, MPH**

Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Director, The Disparities Solutions Center, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [e4]

**Norton J. Greenberger, MD**

Clinical Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Division of Gastroenterology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [311, 312, 313]

**Daryl R. Gress, MD, FAAN, FCCM**

Professor of Neurocritical Care and Stroke; Professor of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [275]

**Rasim Gucalp, MD**

Professor of Clinical Medicine, Albert Einstein College of Medicine; Associate Chairman for Educational Programs, Department of Oncology; Director, Hematology/Oncology Fellowship, Montefiore Medical Center, Bronx, New York [276]

**Kalpana Gupta, MD, MPH**

Associate Professor, Department of Medicine, Boston University School of Medicine; Chief, Section of Infectious Diseases, VA Boston Healthcare System, Boston, Massachusetts [288]

**John G. Haaga, MD**

Deputy Associate Director, Behavioral and Social Research Program, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [70]

**Chadi A. Hage, MD**

Assistant Professor of Medicine, Pulmonary-Critical Care and Infectious Diseases, Roudebush VA Medical Center; Indiana University, Indianapolis, Indiana [199]

**Bevra Hannahs Hahn, MD**

Professor of Medicine, University of California, Los Angeles, David Geffen School of Medicine, Los Angeles, California [319]

†Fallecido.

**Janet E. Hall, MD, MSc**

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [50, 347]

**Jesse B. Hall, MD, FCCP**

Professor of Medicine, Anesthesia and Critical Care; Chief, Section of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Chicago, Chicago, Illinois [267]

**Scott A. Halperin, MD**

Professor of Pediatrics and Microbiology and Immunology; CIHR/Wyeth Chair in Clinical Vaccine Research; Head, Pediatric Infectious Diseases; Director, Canadian Center for Vaccinology, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada [148]

**R. Doug Hardy, MD**

Associate Professor of Internal Medicine and Pediatrics, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas [175]

**Raymond C. Harris, MD**

Ann and Roscoe R. Robinson Professor of Medicine; Chief, Division of Nephrology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee [278]

**William L. Hasler, MD**

Professor of Internal Medicine, Division of Gastroenterology, University of Michigan Health System, Ann Arbor, Michigan [39, 290]

**Terry Hassold, PhD**

Eastlick Distinguished Professor; Director, Center for Reproductive Biology, Washington State University School of Molecular Biosciences, Pullman, Washington [62]

**Stephen L. Hauser, MD**

Robert A. Fishman Distinguished Professor and Chairman, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [1, 366, 367, 376, 377, 380, 385, e46]

**Barton F. Haynes, MD**

Frederic M. Hanes Professor of Medicine and Immunology, Departments of Medicine and Immunology; Director, Duke Human Vaccine Institute, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina [314]

**Douglas C. Heimburger, MD, MS**

Professor of Medicine; Associate Director for Education and Training, Vanderbilt Institute for Global Health, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee [75]

**J. Claude Hemphill, III, MD, MAS**

Professor of Clinical Neurology and Neurological Surgery, Department of Neurology, University of California, San Francisco; Director of Neurocritical Care, San Francisco General Hospital, San Francisco, California [275]

**Patrick H. Henry, MD**

Clinical Adjunct Professor of Medicine, University of Iowa, Iowa City, Iowa [59]

**Katherine A. High, MD**

Investigator, Howard Hughes Medical Institute; William H. Bennett Professor of Pediatrics, University of Pennsylvania School of Medicine; Director, Center for Cellular and Molecular Therapeutics, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania [68, 116]

**Ikuo Hirano, MD**

Professor of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [38, 292]

**Martin S. Hirsch, MD**

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Professor of Immunology and Infectious Diseases, Harvard School of Public Health; Physician, Massachusetts General Hospital, Cambridge, Massachusetts [182]

**Helen H. Hobbs, MD**

Professor of Internal Medicine and Molecular Genetics, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas; Investigator, Howard Hughes Medical Institute, Chevy Chase, Maryland [356]

**Judith S. Hochman, MD**

Harold Snyder Family Professor of Cardiology; Clinical Chief, Leon Charney Division of Cardiology; Co-Director, NYU-HHC Clinical and Translational Science Institute; Director, Cardiovascular Clinical Research Center, New York University School of Medicine, New York, New York [272]

**A. Victor Hoffbrand, DM**

Professor Emeritus of Haematology, University College, London; Honorary Consultant Haematologist, Royal Free Hospital, London, United Kingdom [105]

**David M. Hoganson, MD**

Laboratory for Tissue Engineering and Organ Fabrication Center for Regenerative Medicine, Department of Surgery, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [69]

**Charles W. Hoge, MD**

Senior Scientist and Staff Psychiatrist, Center for Psychiatry and Neuroscience, Walter Reed Army Institute of Research and Walter Reed Army Medical Center, Silver Spring, Maryland [e48]

**Elizabeth L. Hohmann, MD**

Associate Professor of Medicine and Infectious Diseases, Harvard Medical School; Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [139]

**Steven M. Holland, MD**

Chief, Laboratory of Clinical Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [60, 167]

**King K. Holmes, MD, PhD**

Chair, Global Health; Professor of Medicine and Global Health; Adjunct Professor, Epidemiology; Director, Center for AIDS and STD; University of Washington School of Medicine; Head, Infectious Diseases Section, Harborview Medical Center, Seattle, Washington [130]

**Jay H. Hoofnagle, MD**

Director, Liver Diseases Research Branch, National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [301]

**Robert Hopkin, MD**

Associate Professor of Clinical Pediatrics, University of Cincinnati College of Medicine; Division of Human Genetics, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio [361]

**Leora Horn, MD, MSc**

Division of Hematology and Medical Oncology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee [89]

**Jonathan C. Horton, MD, PhD**

William F. Hoyt Professor of Neuro-ophthalmology, Professor of Ophthalmology, Neurology and Physiology, University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco, California [28]

**Howard Hu, MD**

Environmental Health Sciences, University of Michigan Schools of Public Health and Medicine, Ann Arbor, Michigan [e49]

**Gary W. Hunninghake, MD**

Professor, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Iowa, Iowa City, Iowa [255]

**Sharon A. Hunt, MD, FACC**

Professor, Division of Cardiovascular Medicine, Stanford University, Palo Alto, California [235]

**Charles G. Hurst, MD**

Chief, Chemical Casualty Care Division, United States Medical Research Institute of Chemical Defense, APG-Edgewood Area, Maryland [222]

**Ashraf S. Ibrahim, PhD**

Associate Professor of Medicine, Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles (UCLA); Division of Infectious Diseases, Los Angeles Biomedical Research Institute at Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, California [205]

**David H. Ingbar, MD**

Professor of Medicine, Pediatrics, and Physiology; Director, Pulmonary Allergy, Critical Care and Sleep Division, University of Minnesota School of Medicine, Minneapolis, Minnesota [272]

**Alan C. Jackson, MD, FRCPC**

Professor of Medicine (Neurology) and Medical Microbiology, University of Manitoba; Section Head of Neurology, Winnipeg Regional Health Authority, Winnipeg, Manitoba, Canada [195]

**Lisa A. Jackson, MD, MPH**

Senior Investigator, Group Health Research Institute; Research Professor, Department of Epidemiology; Adjunct Professor, Department of Medicine, University of Washington, Seattle, Washington [122]



**Richard F. Jacobs, MD**

Robert H. Fiser, Jr., MD Endowed Chair in Pediatrics; Professor and Chairman, Department of Pediatrics, University of Arkansas for Medical Sciences; President, Arkansas Children's Hospital Research Institute, Little Rock, Arkansas [158]

**J. Larry Jameson, MD, PhD**

Robert G. Dunlop Professor of Medicine; Dean, University of Pennsylvania School of Medicine; Executive Vice President of the University of Pennsylvania for the Health System, Philadelphia, Pennsylvania [1, 61, 63, 80, 100, 338, 339, 341, 346, 349, e41]

**Robert T. Jensen, MD**

Digestive Diseases Branch, National Institute of Diabetes; Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [350]

**David H. Johnson, MD, FACP**

Donald W. Seldin Distinguished Chair in Internal Medicine; Professor and Chairman, Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas [89]

**James R. Johnson, MD**

Professor of Medicine, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota [149]

**Stuart Johnson, MD**

Associate Professor of Medicine, Loyola University Chicago Stritch School of Medicine; Staff Physician, Edward Hines, Jr. VA Hospital, Hines, Illinois [129]

**S. Claiborne Johnston, MD, PhD**

Professor of Neurology and Epidemiology, University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco, California [370]

**S. Andrew Josephson, MD**

Associate Professor, Department of Neurology; Director, Neurohospitalist Program, University of California, San Francisco, San Francisco, California [25, e47]

**Harald Jüppner, MD**

Professor of Pediatrics, Endocrine Unit and Pediatric Nephrology Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [353]

**Peter J. Kahrilas, MD**

Gilbert H. Marquardt Professor in Medicine, Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [38, 292]

**Gail Kang, MD**

Assistant Clinical Professor of Neurology, Memory and Aging Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California [e8]

**Marshall M. Kaplan, MD**

Professor of Medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts [42, 302]

**Adolf W. Karchmer, MD**

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Division of Infectious Diseases, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [124]

**Dennis L. Kasper, MD, MA (Hon)**

William Ellery Channing Professor of Medicine and Professor of Microbiology and Molecular Genetics, Harvard Medical School; Director, Channing Laboratory, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [1, 119, 121, 127, 146, 164]

**Lloyd H. Kasper, MD**

Professor of Medicine (Neurology) and Microbiology and Immunology, Dartmouth Medical School, Lebanon, New Hampshire [214]

**Daniel L. Kastner, MD, PhD**

Scientific Director, National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [330]

**Carol A. Kauffman, MD**

Professor of Internal Medicine, University of Michigan Medical School; Chief, Infectious Diseases Section, Veterans Affairs Ann Arbor Healthcare System, Ann Arbor, Michigan [206]

**Elaine T. Kaye, MD**

Assistant Clinical Professor of Dermatology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [17, e7]

**Kenneth M. Kaye, MD**

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [17, e7]

**John A. Kessler, MD**

Professor and Chair, Department of Neurology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [67]

**Jay S. Keystone, MD, FRCPC, MSc (CTM)**

Professor of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada [123]

**Sundeep Khosla, MD**

Professor of Medicine and Physiology, College of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota [46]

**Elliott Kieff, MD, PhD**

Harriet Ryan Albee Professor, Harvard Medical School; Chief, Infectious Diseases Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [177]

**Anthony A. Killeen, MD, PhD**

Associate Professor; Director of Clinical Laboratories, University of Minnesota Medical Center, Minneapolis, Minnesota [e53]

**Jim Yong Kim, MD, PhD**

Chair, Department of Global Health and Social Medicine, Harvard Medical School; Director, François-Xavier Bagnoud Center for Health and Human Rights, Harvard School of Public Health; Chief, Division of Global Health Equity, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [2]

**Kami Kim, MD**

Professor of Medicine (Infectious Diseases) and of Microbiology and Immunology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York [214]

**Lindsay King, MD**

Clinical and Research Fellow, Department of Medicine, Gastrointestinal Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [e56]

**Talmadge E. King, Jr., MD**

Julius R. Krevans Distinguished Professor in Internal Medicine; Chair, Department of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, California [261]

**Louis V. Kirchhoff, MD, MPH**

Professor of Internal Medicine (Infectious Diseases) and Epidemiology, Department of Internal Medicine, The University of Iowa, Iowa City, Iowa [213]

**Priya S. Kishnani, MD**

Professor of Pediatrics, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina [362]

**Rob Knight, PhD**

Assistant Professor, Department of Chemistry and Biochemistry, University of Colorado, Boulder, Colorado [64]

**Minoru S. H. Ko, MD, PhD**

Senior Investigator and Chief, Developmental Genomics and Aging Section, Laboratory of Genetics, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Baltimore, Maryland [65]

**Barbara Konkle, MD**

Professor of Medicine, Hematology, University of Washington; Director, Translational Research, Puget Sound Blood Center, Seattle, Washington [58, 115]

**Peter Kopp, MD**

Associate Professor, Division of Endocrinology, Metabolism and Molecular Science, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [61]

**Walter J. Koroshetz, MD**

National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [382]

**Thomas R. Kosten, MD**

Baylor College of Medicine; Veteran's Administration Medical Center, Houston, Texas [393]

**Theodore A. Kotchen, MD**

Professor Emeritus, Department of Medicine; Associate Dean for Clinical Research, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin [247]

**Phyllis E. Kozarsky, MD**

Professor of Medicine and Infectious Diseases, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia [123]

**Barnett S. Kramer, MD, MPH**

Associate Director for Disease Prevention, Office of Disease Prevention, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [82]

**Joel Kramer, PsyD**

Clinical Professor of Neuropsychology in Neurology; Director of Neuropsychology, Memory and Aging Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California [e10]

**Stephen M. Krane, MD**

Persis, Cyrus and Marlow B. Harrison Distinguished Professor of Medicine, Harvard Medical School; Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [352]

**Alexander Kratz, MD, PhD, MPH**

Associate Professor of Pathology and Cell Biology, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Director, Core Laboratory, Columbia University Medical Center, New York, New York [Apéndice]

**John P. Kress, MD**

Associate Professor of Medicine, Section of Pulmonary and Critical Care, University of Chicago, Chicago, Illinois [267]

**Patricia Kritek, MD, EdM**

Associate Professor, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Washington, Seattle, Washington [34, 251, e34]

**Henry M. Kronenberg, MD**

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Endocrine Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [352]

**Robert F. Kushner, MD, MS**

Professor of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [78]

**Loren Laine, MD**

Professor of Medicine, University of Southern California Keck School of Medicine, Los Angeles, California [41]

**Anil K. Lalwani, MD**

Professor, Departments of Otolaryngology, Pediatrics, and Physiology and Neuroscience, New York University School of Medicine, New York, New York [30]

**H. Clifford Lane, MD**

Clinical Director; Director, Division of Clinical Research; Deputy Director, Clinical Research and Special Projects; Chief, Clinical and Molecular Retrovirology Section, Laboratory of Immunoregulation, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [189, 221]

**Carol A. Langford, MD, MHS**

Director, Center for Vasculitis Care and Research, Department of Rheumatic and Immunologic Diseases, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio [326, 328, 336, 337, e40]

**Regina C. LaRocque, MD**

Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Assistant Physician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [128]

**Wei C. Lau, MD**

Associate Professor, Medical Director, Cardiovascular Center Operating Rooms; Director, Adult Cardiovascular and Thoracic Anesthesiology, University of Michigan Health System, Ann Arbor, Michigan [8]

**Leslie P. Lawley, MD**

Assistant Professor, Department of Dermatology, School of Medicine, Emory University, Atlanta, Georgia [52]

**Thomas J. Lawley, MD**

William P. Timmie Professor of Dermatology, Dean, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia [51, 52, 54, e16]

**Thomas H. Lee, MD, MSc**

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Network President, Partners Healthcare System, Boston, Massachusetts [12]

**Jane A. Leopold, MD**

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [230, e33]

**Nelson Leung, MD**

Associate Professor of Medicine, Department of Nephrology and Hypertension, Division of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota [286]

**Bruce D. Levy, MD**

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [268]

**Julia B. Lewis, MD**

Professor, Department of Medicine, Division of Nephrology, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee [283]

**Peter Libby, MD**

Mallinckrodt Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [224, 241, e32]

**Richard W. Light, MD**

Professor of Medicine, Division of Allergy, Pulmonary, and Critical Care Medicine, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee [263]

**Julie Lin, MD, MPH**

Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [44]

**Robert Lindsay, MD, PhD**

Chief, Internal Medicine; Professor of Clinical Medicine, Helen Hayes Hospital, West Haverstraw, New York [354]

**Marc E. Lippman, MD, MACP**

Kathleen and Stanley Glaser Professor; Chairman, Department of Medicine, Deputy Director, Sylvester Comprehensive Cancer Center, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida [90]

**Peter E. Lipsky, MD**

Charlottesville, Virginia [318, 331]

**Kathleen D. Liu, MD, PhD, MAS**

Assistant Professor, Divisions of Nephrology and Critical Care Medicine, Departments of Medicine and Anesthesia, University of California, San Francisco, San Francisco, California [281]

**Bernard Lo, MD**

Professor of Medicine; Director, Program in Medical Ethics, University of California, San Francisco, San Francisco, California [e5]

**Dan L. Longo, MD**

Lecturer, Department of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Brigham and Women's Hospital; Deputy Editor, New England Journal of Medicine, Boston, Massachusetts; Adjunct Investigator, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Baltimore, Maryland [1, 57, 59, 66, 81, 84, 85, 100, 102, 110, 111, 188, e6, e17, e20, e21]

**Nicola Longo, MD, PhD, MACP**

Professor of Pediatrics; Chief, Division of Medical Genetics, Department of Pediatrics, University of Utah, Salt Lake City, Utah [364, 365]

**Joseph Loscalzo, MD, PhD**

Hersey Professor of the Theory and Practice of Medicine, Harvard Medical School; Chairman, Department of Medicine; Physician-in-Chief, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [1, 35, 36, 37, 117, 224, 226, 227, 237, 238, 243, 245, 248, 249, e13, e19]

**Phillip A. Low, MD**

Robert D. and Patricia E. Kern Professor of Neurology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota [375]

**Daniel H. Lowenstein, MD**

Dr. Robert B. and Mrs. Ellinor Aird Professor of Neurology; Director, Epilepsy Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California [367, 369, e42]

**Elyse E. Lower, MD**

Medical Oncology and Hematology, University of Cincinnati; Oncology Hematology Care, Inc., Cincinnati, Ohio [329]

**Franklin D. Lowy, MD**

Professor of Medicine and Pathology, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York [135]

**Sheila A. Lukehart, PhD**

Professor, Departments of Medicine and Global Health, University of Washington, Seattle, Washington [169, 170]

**Lucio Luzzatto, MD, FRCP, FRCPATH**

Professor of Haematology, University of Genova, Scientific Director Istituto Toscano Tumori, Italy [106]

**Lawrence C. Madoff, MD**

Professor of Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts; Director, Division of Epidemiology and Immunization, Massachusetts Department of Public Health, Jamaica Plain, Massachusetts [119, 334, e23, e24]

**Emily Nelson Maher, MD**

Clinical Instructor, Department of Anesthesiology, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [e57]

**Adel A. F. Mahmoud, MD, PhD**

Professor, Department of Molecular Biology and the Woodrow Wilson School of Public and International Affairs, Princeton University, Princeton, New Jersey [219]

**Ronald V. Maier, MD**

Jane and Donald D. Trunkey Professor and Vice-Chair, Surgery, University of Washington; Surgeon-in-Chief, Harborview Medical Center, Seattle, Washington [270]

**Mark E. Mailliard, MD**

Frederick F. Paustian Professor; Chief, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, University of Nebraska College of Medicine, Omaha, Nebraska [307]

**Hari R. Mallidi, MD**

Assistant Professor of Cardiothoracic Surgery; Director of Mechanical Circulatory Support, Stanford University Medical Center, Stanford, California [235]

**Hanna Mandel, MD**

Director, Pediatric Metabolic Disorders, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel [e18]

**Brian F. Mandell, MD, PhD, MACP, FACR**

Professor and Chairman of Medicine, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine; Department of Rheumatic and Immunologic Disease, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio [336]

**Lionel A. Mandell, MD, FRCP(C), FRCP(LOND)**

Professor of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada [257]

**Douglas L. Mann, MD**

Lewin Chair and Chief, Cardiovascular Division; Professor of Medicine, Cell Biology and Physiology, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri [234]

**JoAnn E. Manson, MD, DrPH**

Professor of Medicine and the Michael and Lee Bell Professor of Women's Health, Harvard Medical School; Chief, Division of Preventive Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [348]

**Eleftheria Maratos-Flier, MD**

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Division of Endocrinology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [77]

**Francis Marchlinski, MD**

Professor of Medicine; Director, Cardiac Electrophysiology, University of Pennsylvania Health System, Philadelphia, Pennsylvania [233]

**Guido Marcucci, MD**

Professor of Medicine; John B. and Jane T. McCoy Chair in Cancer Research; Associate Director of Translational Research, Comprehensive Cancer Center, The Ohio State University College of Medicine, Columbus, Ohio [109]

**Daniel B. Mark, MD, MPH**

Professor of Medicine, Duke University Medical Center; Director, Outcomes Research, Duke Clinical Research Institute, Durham, North Carolina [3]

**Alexander G. Marneros, MD, PhD**

Assistant Professor, Department of Dermatology, Harvard Medical School Boston, Massachusetts; Cutaneous Biology Research Center, Massachusetts General Hospital, Charlestown, Massachusetts [56]

**Jeanne M. Marrazzo, MD, MPH**

Associate Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, Harborview Medical Center, Seattle, Washington [130]

**Thomas Marrie, MD**

Dean, Faculty of Medicine, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada [174]

**Gary J. Martin, MD**

Raymond J. Langenbach, MD Professor of Medicine; Vice Chairman for Faculty Affairs, Department of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [4]

**George M. Martin, MD**

Professor of Pathology Emeritus, Adjunct Professor of Genome Sciences (Retired), University of Washington, Seattle, Washington; Visiting Scholar, Molecular Biology Institute, University of California at Los Angeles, Los Angeles, California [71]

**Joseph B. Martin, MD, PhD**

Edward R. and Anne G. Lefler Professor, Department of Neurobiology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [367]

**Matthew Martinez, MD**

Lehigh Valley Physician Group, Lehigh Valley Heart Specialists, Allentown, Pennsylvania [229, e29]

**Susan Maslanka, PhD**

Enteric Diseases Laboratory Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [141]

**Robert J. Mayer, MD**

Stephen B. Kay Family Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [91]

**Alexander J. McAdam, MD, PhD**

Assistant Professor of Pathology, Harvard Medical School, Children's Hospital, Boston, Massachusetts [e22]

**Calvin O. McCall, MD**

Associate Professor, Department of Dermatology, Virginia Commonwealth University Medical Center; Chief, Dermatology Section, Hunter Holmes McGuire Veterans Affairs Medical Center, Richmond, Virginia [52]

**John F. McConville, MD**

Assistant Professor of Medicine, University of Chicago, Chicago, Illinois [264]

**Kevin T. McVary, MD, FACS**

Professor of Urology, Department of Urology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [48]

**Nancy K. Mello, PhD**

Professor of Psychology (Neuroscience), Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; Director, Alcohol and Drug Abuse Research Center, McLean Hospital, Belmont, Massachusetts [394]

**Shlomo Melmed, MD**

Senior Vice President and Dean of the Medical Faculty, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California [339]

**Jack H. Mendelson,† MD**

Professor of Psychiatry (Neuroscience), Harvard Medical School, Belmont, Massachusetts [394]

**Robert O. Messing, MD**

Professor, Department of Neurology; Senior Associate Director, Ernest Gallo Clinic and Research Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California [390]

**M.-Marsel Mesulam, MD**

Professor of Neurology, Psychiatry and Psychology, Cognitive Neurology and Alzheimer's Disease Center, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [26]

**Susan Miesfeldt, MD**

Mercy Hospital, Maine Centers for Cancer Medicine, Scarborough, Maine [63]

**Edgar L. Milford, MD**

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Tissue Typing Laboratory, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [282]

**Bruce L. Miller, MD**

AW and Mary Margaret Clausen Distinguished Professor of Neurology, University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco, California [25, 371, 383, e9, e10]

**Samuel I. Miller, MD**

Professor of Genome Sciences, Medicine, and Microbiology, University of Washington, Seattle, Washington [153]

†Fallecido.

**Simon J. Mitchell, MB ChB, PhD**

Associate Professor in Anesthesiology, Diving and Hyperbaric Medicine, Faculty of Medical and Health Sciences, University of Auckland; Consultant Anesthetist, Auckland City Hospital, Auckland, New Zealand [e52]

**Thomas A. Moore, MD, FACP, FIDSA**

Chairman, Department of Infectious Diseases, Ochsner Health System, New Orleans, Louisiana [208, e26]

**Pat J. Morin, PhD**

Senior Investigator, Laboratory of Molecular Biology and Immunology, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Baltimore, Maryland [83]

**Charles A. Morris, MD, MPH**

Instructor in Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [e55, e57]

**William J. Moss, MD, MPH**

Associate Professor, Departments of Epidemiology, International Health, and Molecular Microbiology and Immunology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland [192]

**Robert J. Motzer, MD**

Professor of Medicine, Weill Cornell Medical College; Attending Physician, Genitourinary Oncology Service, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York [94, 96]

**David B. Mount, MD, FRCPC**

Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School, Renal Division, VA Boston Healthcare System; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [45, e15]

**Haralampos M. Moutsopoulos, MD, FACP, FRCP, Master ACR**

Professor and Director, Department of Pathophysiology, Medical School, National University of Athens, Athens, Greece [320, 324, 327]

**Robert S. Munford, MD**

Bethesda, Maryland [271]

**Nikhil C. Munshi, MD**

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Director, Jerome Lipper Multiple Myeloma Center, Dana Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts [111]

**John R. Murphy, PhD**

Professor of Medicine and Microbiology, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts [138]

**Timothy F. Murphy, MD**

UB Distinguished Professor of Medicine and Microbiology, University of Buffalo, State University of New York, Buffalo, New York [145]

**Barbara E. Murray, MD**

J. Ralph Meadows Professor and Director, Division of Infectious Diseases, University of Texas Medical School, Houston, Texas [137]

**Joseph A. Murray, MD**

Professor of Medicine, Departments of Internal Medicine and Immunology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota [40]

**Mark B. Mycyk, MD**

Associate Professor, Department of Emergency Medicine, Boston University School of Medicine; Associate Professor, Department of Emergency Medicine; Rush University School of Medicine, Research Director, Division of Toxicology, Cook County Hospital, Chicago, Illinois [e50]

**Robert J. Myerburg, MD**

Professor, Departments of Medicine and Physiology, Division of Cardiology; AHA Chair in Cardiovascular Research, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida [273]

**Hari Nadiminti, MD**

Clinical Instructor, Department of Dermatology, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia [87]

**Edward T. Naureckas, MD**

Associate Professor of Medicine, Section of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Chicago, Chicago, Illinois [252]

**Eric G. Neilson, MD**

Thomas Fearn Frist Senior Professor of Medicine and Cell and Developmental Biology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee [277, 278, 283, e14]

**Gerald T. Nepom, MD, PhD**

Director, Benaroya Research Institute at Virginia Mason; Director, Immune Tolerance Network; Professor, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington [315]

**Eric J. Nestler, MD, PhD**

Nash Family Professor and Chair, Department of Neuroscience; Director, Friedman Brain Institute, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York [390]

**Hartmut P. H. Neumann, MD**

Head, Section Preventative Medicine, Department of Nephrology and General Medicine, Albert-Ludwigs-University of Freiburg, Germany [343]

**Joseph P. Newhouse, PhD**

John D. MacArthur Professor of Health Policy and Management, Department of Health Care Policy, Harvard Medical School; Department of Health Policy and Management, Harvard School of Public Health, Harvard Kennedy School; Faculty of Arts and Sciences, Harvard University, Boston, Massachusetts [e3]

**Jonathan Newmark, MD**

Colonel, Medical Corps, US Army; Deputy Joint Program Executive Officer, Medical Systems, Joint Program Executive Office for Chemical/Biological Defense, US Department of Defense, Falls Church, Virginia; Chemical Casualty Care Consultant to the US Army Surgeon General; Adjunct Professor of Neurology, F. Edward Hebert School of Medicine, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland [222]

**Rick A. Nishimura, MD, FACC, FACP**

Judd and Mary Morris Leighton Professor of Cardiovascular Diseases; Professor of Medicine; Consultant, Division of Cardiovascular Diseases and Internal Medicine, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota [229, e29]

**Robert L. Norris, MD**

Professor, Department of Surgery, Division of Emergency Medicine, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California [396]

**Thomas B. Nutman, MD**

Head, Helminth Immunology Section; Head, Clinical Parasitology Unit, Laboratory of Parasitic Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [217, 218]

**Katherine L. O'Brien, MDCM, MPH, FRCPC**

Associate Professor, Center for American Indian Health; Departments of International Health and Epidemiology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland [134]

**Richard J. O'Brien, MD**

Head, Product Evaluation and Demonstration, Foundation for Innovative and New Diagnostics (FIND), Geneva, Switzerland [165]

**Max R. O'Donnell, MD**

Assistant Professor of Medicine, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York [168]

**Nigel O'Farrell, MSc, MD, FRCP**

Ealing Hospital, London, United Kingdom [161]

**Jennifer Ogar, MS**

Speech Pathologist, Memory and Aging Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California; Acting Chief of Speech Pathology at the Department of Veterans Affairs, Martinez, California [e10]

**Patrick T. O'Gara, MD**

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Clinical Cardiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [227, 237, e13]

**C. Warren Olanow, MD, FRCPC**

Department of Neurology and Neuroscience, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York [372]

**Andrew B. Onderdonk, PhD**

Professor of Pathology, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [e22]

**Chung Owyang, MD**

H. Marvin Pollard Professor of Internal Medicine; Chief, Division of Gastroenterology, University of Michigan Health System, Ann Arbor, Michigan [290, 296]

**William Pao, MD, PhD**

Associate Professor of Medicine, Cancer Biology, and Pathology, Division of Hematology and Medical Oncology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee [89]



**Umesh D. Parashar, MBBS, MPH**

Lead, Viral Gastroenteritis Epidemiology Team, Division of Viral Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [190]

**Shreyaskumar R. Patel, MD**

Center Medical Director, Sarcoma Center; Professor of Medicine; Deputy Chairman, Department of Sarcoma Medical Oncology, MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas [98]

**David L. Paterson, MD, PhD**

Professor of Medicine, University of Queensland Centre for Clinical Research; Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia [150]

**Gustav Paumgartner, MD**

Professor Emeritus of Medicine, University of Munich, Munich, Germany [311]

**David A. Pegues, MD**

Hospital Epidemiologist, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, Los Angeles, California [153]

**Anton Y. Peleg, MBBS, PhD, MPH, FRACP**

Infectious Diseases Physician, Senior Lecturer, and NHMRC Biomedical Fellow, Department of Infectious Diseases and Microbiology, The Alfred Hospital and Monash University, Melbourne, Victoria, Australia [150]

**Florencia Pereyra, MD**

Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Infectious Disease Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [e23, e24]

**Michael A. Pesce, PhD**

Professor Emeritus of Pathology and Cell Biology, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Columbia University Medical Center, New York, New York [Apéndice]

**Clarence J. Peters, MD**

John Sealy Distinguished University Chair in Tropical and Emerging Virology; Professor, Department of Microbiology and Immunology; Department of Pathology; Director for Biodefense, Center for Biodefense and Emerging Infectious Diseases, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas [196, 197]

**Gerald B. Pier, PhD**

Professor of Medicine (Microbiology and Molecular Genetics), Harvard Medical School; Microbiologist, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [120]

**Ronald E. Polk, PharmD**

Professor of Pharmacy and Medicine; Chairman, Department of Pharmacy, School of Pharmacy, Virginia Commonwealth University/Medical College of Virginia Campus, Richmond, Virginia [133]

**Richard J. Pollack, PhD**

Research Associate Professor, Department of Biology, Boston University; Research Associate, Department of Immunology and Infectious Diseases, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts [397]

**Andrew J. Pollard, PhD, FRCPCH**

Professor of Pediatric Infection and Immunity; Director of the Oxford Vaccine Group, Department of Pediatrics, University of Oxford, Oxford, United Kingdom [143]

**Reuven Porat, MD**

Internal Medicine Department, Tel-Aviv Sourasky Medical Centre; Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel [16]

**Daniel A. Portnoy, PhD**

Professor of Biochemistry and Molecular Biology, Department of Molecular and Cell Biology, The School of Public Health, University of California, Berkeley, Berkeley, California [139]

**John T. Potts, Jr., MD**

Director of Research, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [353]

**Lawrie W. Powell, MD, PhD**

Professor of Medicine; Director, Centre for the Advancement of Clinical Research, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia [357]

**Alvin C. Powers, MD**

Joe C. Davis Chair in Biomedical Science; Professor of Medicine, Molecular Physiology, and Biophysics; Director, Vanderbilt Diabetes Center; Chief, Division of Diabetes, Endocrinology, and Metabolism, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee [344]

**Daniel S. Pratt, MD**

Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [42, 302]

**Michael B. Prentice, MB ChB, PhD, MRCP(UK), FRCPath, FFPRCI**

Professor of Medical Microbiology, Department of Microbiology, University College Cork, Cork, Ireland [159]

**Darwin J. Prockop, MD, PhD**

Director and Professor, Institute for Regenerative Medicine, Texas A&M Health Science Center College of Medicine at Scott & White, Temple, Texas [363]

**Stanley B. Prusiner, MD**

Director, Institute for Neurodegenerative Diseases; Professor, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [383]

**Howard I. Pryor, II, MD**

Laboratory for Tissue Engineering and Organ Fabrication, Center for Regenerative Medicine, Department of Surgery, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [69]

**Thomas C. Quinn, MD**

Professor of Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland; Senior Investigator, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [176]

**Gil Rabinovici, MD**

Attending Neurologist, Memory and Aging Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California [e10]

**Daniel J. Rader, MD**

Cooper-McClure Professor of Medicine and Pharmacology, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania [356]

**Sanjay Ram, MD**

Associate Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases and Immunology, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts [144]

**Reuben Ramphal, MD**

Professor of Medicine, Molecular Genetics and Microbiology, University of Florida College of Medicine, Gainesville, Florida [152]

**Kumanan Rasanathan, MBChB, MPH, FAFPHM**

Technical Officer, Department of Ethics, Equity, Trade, and Human Rights, World Health Organization, Geneva, Switzerland [e1]

**Neil H. Raskin, MD**

Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, San Francisco, California [14]

**Anis Rassi, Jr., MD, PhD, FACC, FACP, FAHA**

Scientific Director, Anis Rassi Hospital, Goiânia, Brazil [213]

**James P. Rathmell, MD**

Associate Professor of Anesthesia, Harvard Medical School; Chief, Division of Pain Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [11]

**Mario C. Raviglione, MD**

Director, Stop TB Department, World Health Organization, Geneva, Switzerland [165]

**Sharon L. Reed, MD**

Professor of Pathology and Medicine; Director, Microbiology and Virology Laboratories, University of California, San Diego Medical Center, San Diego, California [e25]

**Susan E. Reef, MD**

Medical Epidemiologist, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [193]

**Richard C. Reichman, MD**

Professor of Medicine and of Microbiology and Immunology, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, Rochester, New York [185]



**John J. Reilly, Jr., MD**

Executive Vice Chairman; Department of Medicine; Professor of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania [260, e34]

**John T. Repke, MD**

University Professor and Chairman, Department of Obstetrics and Gynecology, Pennsylvania State University College of Medicine, Obstetrician-Gynecologist-in-Chief, The Milton S. Hershey Medical Center, Hershey, Pennsylvania [7]

**Victor I. Reus, MD, DFAPA, FACP**

Department of Psychiatry, University of California, San Francisco School of Medicine; Langley Porter Neuropsychiatric Institute, San Francisco, San Francisco, California [391]

**Joseph Rhatigan, MD**

Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Assistant Professor, Harvard School of Public Health; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [2]

**Peter A. Rice, MD**

Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases and Immunology, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts [144]

**Stuart Rich, MD**

Professor of Medicine, Department of Medicine, Section of Cardiology, University of Chicago, Chicago, Illinois [250]

**Gary S. Richardson, MD**

Senior Research Scientist and Staff Physician, Henry Ford Hospital, Detroit, Michigan [27]

**Elizabeth Robbins, MD**

Clinical Professor of Pediatrics, University of California, San Francisco, San Francisco, California [e46]

**Gary L. Robertson, MD**

Emeritus Professor of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [340]

**Russell G. Robertson, MD**

Vice President for Medical Affairs, Rosalind Franklin University of Medicine and Science; Dean, Chicago Medical School, Chicago, Illinois [80]

**Dan M. Roden, MD**

William Stokes Professor of Experimental Therapeutics; Assistant Vice-Chancellor for Personalized Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee [5]

**James A. Romano, Jr., PhD, DABT**

Senior Principal Life Scientist and Technical Fellow, Science Applications International Corporation, Frederick, Maryland [222]

**Karen L. Roos, MD**

John and Nancy Nelson Professor of Neurology and Professor of Neurological Surgery, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana [381]

**Allan H. Ropper, MD**

Professor of Neurology, Harvard Medical School; Executive Vice Chair of Neurology, Raymond D. Adams Distinguished Clinician, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [274, 377, 378]

**Roger N. Rosenberg, MD**

Zale Distinguished Chair and Professor of Neurology, Department of Neurology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas [373]

**Myrna R. Rosenfeld, MD, PhD**

Professor of Neurology and Chief, Division of Neuro-oncology, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [101]

**John H. Rubenstein, MD, PhD**

Nina Ireland Distinguished Professor in Child Psychiatry, Center for Neurobiology and Psychiatry, Department of Psychiatry, University of California, San Francisco, San Francisco, California [390]

**Michael A. Rubin, MD, PhD**

Assistant Professor of Medicine, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, Utah [31]

**Steven Rubin, MS**

Acting Principal Investigator, Center for Biologics Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Bethesda, Maryland [194]

**Robert M. Russell, MD**

Professor Emeritus of Medicine and Nutrition, Tufts University, Boston, Massachusetts; Office of Dietary Supplements, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [74]

**Thomas A. Russo, MD, CM, FIDSA**

Professor of Medicine and Microbiology and Immunology; Chief, Division of Infectious Diseases, University at Buffalo, State University of New York, Buffalo, New York [149, 163]

**Anna Rutherford, MD, MPH**

Instructor in Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Division of Gastroenterology, Hepatology and Endoscopy, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [e56]

**Edward T. Ryan, MD, DTM&H**

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Professor of Immunology and Infectious Diseases, Harvard School of Public Health; Director, Tropical and Geographic Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [128, 156]

**Miguel Sabria, MD**

Professor of Medicine, Autonomous University of Barcelona; Chief, Infectious Diseases Section, Germans Trias I Pujol Hospital, Barcelona, Spain [147]

**David J. Salant, MD**

Professor of Medicine, Boston University School of Medicine; Chief, Section of Nephrology, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts [284, 285]

**Martin A. Samuels, MD, DSc(hon), FAAN, MACP, FRCP**

Professor of Neurology, Harvard Medical School; Chairman, Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [e43, e47]

**Philippe Sansonetti, MD, MS**

Professor, Collège de France; Institut Pasteur, Paris, France [154]

**Jussi J. Saukkonen, MD**

Associate Professor of Medicine, Section of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts [168]

**Edward A. Sausville, MD, PhD**

Professor, Department of Medicine, University of Maryland School of Medicine; Deputy Director and Associate Director for Clinical Research, University of Maryland Marlene and Stewart Greenebaum Cancer Center, Baltimore, Maryland [85]

**Mohamed H. Sayegh, MD**

Raja N. Khuri Dean, Faculty of Medicine; Professor of Medicine and Immunology; Vice President of Medical Affairs, American University of Beirut, Beirut, Lebanon; Visiting Professor of Medicine and Pediatrics, Harvard Medical School; Director, Schuster Family Transplantation Research Center, Brigham and Women's Hospital; Children's Hospital, Boston, Massachusetts [282]

**David T. Scadden, MD**

Gerald and Darlene Jordan Professor of Medicine, Harvard Stem Cell Institute, Harvard Medical School; Department of Stem Cell and Regenerative Biology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [66]

**Anthony H. V. Schapira, DSc, MD, FRCP, FMedSci**

University Department of Clinical Neurosciences, University College London; National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen's Square, London, United Kingdom [372]

**Howard I. Scher, MD**

Professor of Medicine, Weill Cornell Medical College; D. Wayne Calloway Chair in Urologic Oncology; Chief, Genitourinary Oncology Service, Department of Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York [94, 95]

**Anne Schuchat, MD**

Director, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [122]

**Marc A. Schuckit, MD**

Distinguished Professor of Psychiatry, University of California, San Diego School of Medicine, La Jolla, California [392]

**H. Ralph Schumacher, MD**

Professor of Medicine, Division of Rheumatology, University of Pennsylvania, School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania [333]

**Gordon E. Schutze, MD**

Professor of Pediatrics, Section of Retrovirology; Vice President, Baylor International Pediatric AIDS Initiative at Texas Children's Hospital, Baylor College of Medicine, Houston, Texas [158]

**Stuart Schwartz, PhD**

Professor of Human Genetics, Medicine and Pathology, University of Chicago, Chicago, Illinois [62]

**Richard M. Schwartzstein, MD**

Ellen and Melvin Gordon Professor of Medicine and Medical Education; Associate Chief, Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [33]

**William W. Seeley, MD**

Associate Professor of Neurology, Memory and Aging Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California [371]

**Michael V. Seiden, MD, PhD**

Professor of Medicine; President and CEO, Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, Pennsylvania [97]

**Julian L. Seifter, MD**

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [289]

**David C. Seldin, MD, PhD**

Chief, Section of Hematology-Oncology, Department of Medicine; Director, Amyloid Treatment and Research Program, Boston University School of Medicine; Boston Medical Center, Boston, Massachusetts [112]

**Andrew P. Selwyn, MD, MBChB**

Professor of Medicine Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [243]

**Ankoor Shah, MD**

Department of Medicine, Division of Rheumatology and Immunology, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina [321]

**Steven D. Shapiro, MD**

Jack D. Myers Professor and Chair, Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania [260]

**Kanade Shinkai, MD, PhD**

Assistant Professor, Department of Dermatology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [55]

**William Silen, MD**

Johnson and Johnson Professor Emeritus of Surgery, Harvard Medical School, Aurburndale, Massachusetts [13, 299, 300]

**Edwin K. Silverman, MD, PhD**

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Channing Laboratory, Pulmonary and Critical Care Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [260]

**Martha Skinner, MD**

Professor, Department of Medicine, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts [112]

**Karl Skorecki, MD, FRCP(C), FASN**

Annie Chutick Professor in Medicine (Nephrology); Director, Rappaport Research Institute, Technion - Israel Institute of Technology; Director, Medical and Research Development, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel [280, e18]

**Wade S. Smith, MD, PhD**

Professor of Neurology, Daryl R. Gress Endowed Chair of Neurocritical Care and Stroke; Director, University of California, San Francisco Neurovascular Service, San Francisco, San Francisco, California [275, 370]

**A. George Smulian, MBCh**

Associate Professor of Medicine, University of Cincinnati College of Medicine; Chief, Infectious Disease Section, Cincinnati VA Medical Center, Cincinnati, Ohio [207]

**Jeremy Sobel, MD, MPH**

Medical Officer, Office of Global Health, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [141]

**Kelly A. Soderberg, PhD, MPH**

Director, Program Management, Duke Human Vaccine Institute, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina [314]

**Julian Solway, MD**

Walter L. Palmer Distinguished Service Professor of Medicine and Pediatrics; Associate Dean for Translational Medicine, Biological Sciences Division; Vice Chair for Research, Department of Medicine; Chair, Committee on Molecular Medicine, University of Chicago, Chicago, Illinois [252, 264]

**Michael F. Sorrell, MD**

Robert L. Grissom Professor of Medicine, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska [307]

**Frank E. Speizer, MD**

E. H. Kass Distinguished Professor of Medicine, Channing Laboratory, Harvard Medical School; Professor of Environmental Science, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts [256]

**Brad Spellberg, MD**

Associate Professor of Medicine, Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles (UCLA); Divisions of General Internal Medicine and Infectious Diseases, Los Angeles Biomedical Research Institute at Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, California [205]

**Jerry L. Spivak, MD**

Professor of Medicine and Oncology, Hematology Division, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [108]

**David D. Spragg, MD**

Assistant Professor of Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland [231, 232]

**Samuel L. Stanley, Jr., MD**

President, Stony Brook University, Stony Brook, New York [209]

**E. William St. Clair, MD**

Department of Medicine, Division of Rheumatology and Immunology, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina [321]

**Allen C. Steere, MD**

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [173]

**Robert S. Stern, MD**

Carl J. Herzog Professor of Dermatology, Harvard Medical School; Chair, Department of Dermatology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [55]

**Dennis L. Stevens, MD, PhD**

Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington; Chief, Infectious Disease Section, Veterans Affairs Medical Center, Boise, Idaho [125, 142]

**Lynne Warner Stevenson, MD**

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Heart Failure Program, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [238]

**Stephen E. Straus,† MD**

National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, Maryland [e2]

**Stephanie Studenski, MD, MPH**

Professor of Geriatric Medicine, Department of Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine; Staff Physician, VA Pittsburgh Geriatric Research Education and Clinical Center, Pittsburgh, Pennsylvania [72]

**Lewis Sudarsky, MD**

Associate Professor of Neurology, Harvard Medical School; Director of Movement Disorders, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [24]

**Donna C. Sullivan, PhD**

Professor, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Mississippi Medical School, Jackson, Mississippi [201]

**Shyam Sundar, MD**

Professor of Medicine, Institute of Medical Sciences, Banaras Hindu University, Varanasi, India [212]

**Paolo M. Suter, MD, MS**

Professor, Clinic and Policlinic of Internal Medicine, University Hospital, Zurich, Switzerland [74]

**Richard Suzman, PhD**

Director, Behavioral and Social Research Program, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Chevy Chase, Maryland [70]

†Fallecido.

**Morton N. Swartz, MD**

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Jackson Firm Medical Service and Infectious Disease Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [382]

**Robert A. Swerlick, MD**

Alicia Leizman Stonecipher Professor and Chair of Dermatology, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia [e16]

**Geoffrey Tabin, MD**

Professor of Ophthalmology and Visual Sciences, University of Utah School of Medicine; Director, International Ophthalmology Division, John A. Moran Eye Center; Director, Himalayan Cataract Project, Salt Lake City, Utah [e51]

**Maria Carmela Tartaglia, MD, FRCPC**

Clinical Instructor of Neurology, Memory and Aging Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California [e10]

**Joel D. Taurog, MD**

Professor of Internal Medicine, Rheumatic Diseases Division, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas [325]

**Stephen C. Textor, MD**

Professor of Medicine, Division of Nephrology and Hypertension, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota [286]

**C. Louise Thwaites, MD, MBBS**

Musculoskeletal Physician, Horsham, West Sussex; Oxford University Clinical Research Unit, Hospital for Tropical Diseases, Ho Chi Minh City, Vietnam [140]

**Alan D. Tice, MD, FACP**

Infections Limited Hawaii; John A. Burns School of Medicine, University of Hawaii, Honolulu, Hawaii [126]

**Zelig A. Tochner, MD**

Professor of Radiation Oncology, University of Pennsylvania School of Medicine; Medical Director, Proton Therapy Center, Philadelphia, Pennsylvania [223]

**Gordon F. Tomaselli, MD**

Michel Mirowski, MD Professor of Cardiology; Professor of Medicine and Cellular and Molecular Medicine; Chief, Division of Cardiology, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland [231, 232]

**Mark Topazian, MD**

Professor of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota [291, e36]

**Barbara W. Trautner, MD, PhD**

Assistant Professor, Section of Infectious Diseases, Baylor College of Medicine; The Michael E. DeBakey Veterans Affairs Medical Center, Houston VA Health Services Research and Development Center of Excellence, Houston, Texas [288]

**Jeffrey M. Trent, PhD, FACMG**

President and Research Director, Translational Genomics Research Institute, Phoenix, Arizona; Van Andel Research Institute, Grand Rapids, Michigan [83]

**Elbert P. Trulock, MD**

Rosemary and I. Jerome Flance Professor in Pulmonary Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri [266]

**Kenneth L. Tyler, MD**

Reuler-Lewin Family Professor and Chair, Department of Neurology; Professor of Medicine and Microbiology, University of Colorado School of Medicine, Denver, Colorado; Chief of Neurology, University of Colorado Hospital, Aurora, Colorado [381]

**Athanasios G. Tzioufas, MD**

Professor, Department of Pathophysiology, National University of Athens School of Medicine, Athens, Greece [324]

**Walter J. Urba, MD, PhD**

Director of Cancer Research, Robert W. Franz Cancer Research Center, Providence Portland Medical Center, Portland, Oregon [87]

**Joseph P. Vacanti, MD**

John Homans Professor of Surgery, Harvard Medical School; Surgeon-in-Chief, Massachusetts General Hospital for Children; Deputy Director, Center for Regenerative Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [69]

**Jos W. M. van der Meer, MD, PhD**

Professor of Medicine; Head, Department of General Internal Medicine, Radboud University, Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, Netherlands [389]

**Edouard Vannier, PhD, PharmD**

Assistant Professor, Division of Geographic Medicine and Infectious Diseases, Tufts University School of Medicine; Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts [211]

**Gauri R. Varadhachary, MD**

Associate Professor, Department of Gastrointestinal Medical Oncology, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas [99]

**John Varga, MD**

John Hughes Professor of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [323]

**Camilo Jimenez Vasquez, MD**

Assistant Professor, Department of Endocrine Neoplasia and Hormonal Disorders, Division of Internal Medicine, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas [351]

**Joseph M. Vinetz, MD**

Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, University of California, San Diego, San Diego, California [171]

**Indre V. Viskontas, PhD**

Visiting Scholar, Memory and Aging Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California [e9]

**Panayiotis G. Vlachyiannopoulos, MD**

Associate Professor of Medicine-Immunology, Department of Pathophysiology, Medical School, National University of Athens, Athens, Greece [320]

**Bert Vogelstein, MD**

Professor of Oncology and Pathology; Investigator, Howard Hughes Medical Institute; Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center; Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [83]

**Everett E. Vokes, MD**

John E. Ulmann Professor and Chairman, Department of Medicine; Physician-in-Chief, University of Chicago Medical Center, Chicago, Illinois [88]

**Tamara J. Vokes, MD, FACP**

Professor, Department of Medicine, Section of Endocrinology, University of Chicago, Chicago, Illinois [355]

**Sushrut S. Waikar, MD, MPH**

Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [279]

**Matthew K. Waldor, MD, PhD**

Edward H. Kass Professor of Medicine, Channing Laboratory, Brigham and Women's Hospital; Harvard Medical School and Howard Hughes Medical Institute, Boston, Massachusetts [156]

**David H. Walker, MD**

The Carmage and Martha Walls Distinguished University Chair in Tropical Diseases; Professor and Chairman, Department of Pathology; Executive Director, Center for Biodefense and Emerging Infectious Diseases, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas [174]

**Mark F. Walker, MD**

Associate Professor, Department of Neurology, Case Western Reserve University School of Medicine; Daroff-Dell'Osso Ocular Motility Laboratory, Louis Stokes Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center, Cleveland, Ohio [21]

**B. Timothy Walsh, MD**

Professor, Department of Psychiatry, College of Physicians and Surgeons, Columbia University; New York State Psychiatric Institute, New York, New York [79]

**Peter D. Walzer, MD, MSc**

Professor of Medicine, University of Cincinnati College of Medicine; Associate Chief of Staff for Research, Cincinnati VA Medical Center, Cincinnati, Ohio [207]

**Fred Wang, MD**

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [177, 183]

**John W. Warren, MD**

Professor of Medicine, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland [e35]

**Carl V. Washington, MD**

Associate Professor of Dermatology, Winship Cancer Center, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia [87]

**Anthony P. Weetman, MD**

University of Sheffield School of Medicine, Sheffield, United Kingdom [341]

**Robert A. Weinstein, MD**

The C Anderson Hedberg MD Professor of Internal Medicine, Rush Medical College; Interim Chairman, Department of Medicine, John Stroger Hospital, Chicago, Illinois [131]

**Jeffrey I. Weitz, MD, FRCP(C), FACP**

Professor of Medicine and Biochemistry; Executive Director, Thrombosis and Atherosclerosis Research Institute; HSFO/J. F. Mustard Chair in Cardiovascular Research, Canada Research Chair (Tier 1) in Thrombosis, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada [118]

**Peter F. Weller, MD**

Chief, Infectious Disease Division; Chief, Allergy and Inflammation Division, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [215-218, 220]

**Patrick Y. Wen, MD**

Professor of Neurology, Harvard Medical School; Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts [379]

**Michael R. Wessels, MD**

John F. Enders Professor of Pediatrics; Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Division of Infectious Diseases, Children's Hospital, Boston, Massachusetts [136]

**Meir Wetzler, MD, FACP**

Professor of Medicine, Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, New York [109]

**L. Joseph Wheat, MD**

MiraVista Diagnostics and MiraBella Technologies, Indianapolis, Indiana [199]

**A. Clinton White, Jr., MD**

Director, Infectious Disease Division, Department of Internal Medicine, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas [220]

**Nicholas J. White, MD, DSc, FRCP, F Med Sci, FRS**

Professor of Tropical Medicine, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok, Thailand [210, e27]

**Richard J. Whitley, MD**

Distinguished Professor of Pediatrics, Loeb Eminent Scholar Chair in Pediatrics; Professor of Pediatrics, Microbiology, Medicine, and Neurosurgery, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama [180]

**John W. Winkelman, MD, PhD**

Associate Professor of Psychiatry, Harvard Medical School; Medical Director, Sleep Health Centers, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [27]

**Bruce U. Wintroub, MD**

Professor and Chair, Department of Dermatology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [55]

**Andrea Wolf, MD, MPH**

Instructor in Surgery, Harvard Medical School; Chief Resident in Cardiothoracic Surgery, Division of Thoracic Surgery, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [e55]

**Allan W. Wolkoff, MD**

Professor of Medicine and Anatomy and Structural Biology; Associate Chair of Medicine for Research; Chief, Division of Gastroenterology and Liver Diseases, Albert Einstein College of Medicine and Montefiore Medical Center, Bronx, New York [303]

**John B. Wong, MD**

Professor of Medicine, Tufts University School of Medicine; Chief, Division of Clinical Decision Making, Department of Medicine, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts [3]

**Louis Michel Wong Kee Song, MD**

Associate Professor, Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota [291, e36]

**Robert L. Wortman, MD, FACP, MACR**

Professor, Department of Medicine, Dartmouth Medical School and Dartmouth Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire [359]

**Shirley H. Wray, MB, ChB, PhD, FRCP**

Professor of Neurology, Harvard Medical School; Department of Neurology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [e11]

**Bechien U. Wu, MD**

Instructor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Division of Gastroenterology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [313]

**Richard Wunderink, MD**

Professor of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [257]

**Kim B. Yancey, MD**

Professor and Chair, Department of Dermatology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas [51, 54]

**Janet A. Yellowitz, DMD, MPH**

Associate Professor; Director, Geriatric Dentistry, University of Maryland Dental School, Baltimore, Maryland [e12]

**Lam Minh Yen, MD**

Director, Tetanus Intensive Care Unit, Hospital for Tropical Diseases, Ho Chi Minh City, Vietnam [140]

**Maria A. Yialamas, MD**

Instructor, Harvard Medical School; Associate Program Director, Internal Medicine Residency, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [e54, e56]

**Neal S. Young, MD**

Chief, Hematology Branch, National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [107]

**Victor L. Yu, MD**

Professor of Medicine, Department of Medicine, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania [147]

**Laura A. Zimmerman, MPH**

Epidemiologist, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [193]



# PREFACIO

Bienvenidos a la 18ª edición de la obra *Harrison. Principios de medicina interna*. Desde hace 62 años en que se publicó la primera edición de este tratado, prácticamente cada área de la medicina ha evolucionado de manera sustancial y han surgido nuevas áreas médicas. Cuando apareció la primera edición, en 1949, la enfermedad por úlcera péptica se atribuía por completo al estrés, casi cada tumor que no fue extirpado resultaba en muerte, la cardiopatía reumática tenía una amplia prevalencia y la hepatitis B y la infección por VIH se desconocían. En los años intermedios, se identificaron tanto el origen infeccioso como la curación para la úlcera péptica; los avances en el diagnóstico y el tratamiento hicieron posible curar 66% de los cánceres; la cardiopatía casi desapareció; la arteriopatía coronaria aterosclerótica se incrementó y después disminuyó (al menos en parte por la atención de los factores de riesgo modificables); la hepatitis B y sus consecuencias, cirrosis y carcinoma hepatocelular, se tornaron prevenibles mediante una vacuna y el VIH, al principio visto como un azote uniformemente letal alrededor del mundo, ha llegado a ser una enfermedad crónica tratable. Durante ese mismo periodo, la cantidad de información requerida para la práctica eficaz de la medicina creció de modo incontenible y las opciones de aprendizaje para los estudiantes, los residentes y los clínicos en ejercicio también florecieron para incluir múltiples fuentes de información en formatos impresos y electrónicos.

Se han conservado los objetivos fundamentales de *Harrison*, pero esta edición ha sido modificada de manera extensa a la luz de las variadas necesidades de los lectores del libro y la diversidad de métodos y formatos en los cuales se consigue ahora la información. La lectura de esta versión impresa de la 18ª edición es más amigable en varios aspectos: el libro está impreso en tipografía más fácil de leer que la de ediciones previas; las gráficas y los cuadros se han amplificado para una interpretación más fácil y se incluyeron más de 300 nuevas ilustraciones. Este formato mejorado requiere la publicación de la edición impresa en dos volúmenes divididos de manera conveniente por temas. Un DVD acompaña al libro y contiene capítulos electrónicos adicionales, videos y atlas; su banco de imágenes abarca figuras y fotografías tomadas del libro, las cuales pueden incorporarse en presentaciones de diapositivas. Todos los capítulos han sido actualizados de manera amplia por expertos en su campo. Además, esta edición incluye 25 nuevos capítulos y más de 100 nuevos autores. El enfoque fisiopatológico para la valoración de los pacientes con base en su cuadro clínico inicial continúa recibiendo énfasis en una sección enriquecida acerca de las manifestaciones cardinales de la enfermedad. Una nueva sección se enfoca en el envejecimiento, sus características demográficas y biológicas, así como los aspectos clínicos distintivos que afectan a los pacientes de edad avanzada. Se han incrementado los capítulos electrónicos de 39 a 57 e incluyen un nuevo atlas en video de neurooftalmología y un capítulo con mejoras en el audio acerca de la atención inicial al paciente con soplo cardiaco, un ejercicio de enseñanza basado en casos sobre alteración del equilibrio de líquidos y electrólitos y anomalías acidobásicas, así como exploraciones de las complicaciones infecciosas de quemaduras y mordeduras. Nuevos videos muestran la exploración neurológica y varios procedimientos médicos que se realizan de manera habitual. Un nuevo capítulo se enfoca en trastornos neuropsiquiátricos entre veteranos de guerra. Con los capítulos electrónicos sobre enfermedad por grandes altitudes y medicina hiperbárica y de buceo, se ha conformado una nueva sección acerca de los efectos médicos de los cambios en la presión ambiental.

Para los lectores que desean continuar usando *Harrison* en el formato de un solo volumen, tenemos disponible para ofrecer dos nuevas versiones del libro electrónico de esta 18ª edición: una modalidad del libro electrónico, incluidos textos e ilustraciones de la nueva edición para consulta en reproductor portátil o en un ordenador de escritorio y un libro electrónico ampliado, diseñado especialmente para las nuevas "tablillas" de diversas marcas (p. ej., iPad, Galaxy, Playbook, Nook), que ofrecen contenido de multimedia de alta resolución y facilidades interactivas. El libro electrónico ampliado de la 18ª edición de *Harrison*

incluira una extensa cantidad de videos que abarcan todos los nuevos procedimientos clínicos; los videos bastante descriptivos de exploración neurológica de Samuels y Lowenstein; ejemplos de valoración e imagenología cardiovascular, y versiones en alta resolución de más de 200 imágenes en color tomadas del tratado y los atlas de *Harrison* que se hallan en el DVD que los acompaña. Junto con otras características de acceso a redes sociales, el libro electrónico ampliado ofrece a los usuarios la oportunidad de tomar notas de conferencias y compartirlas con sus lectores. Las fuentes adicionales incluyen *Harrison Online*, una fuente electrónica de actualización continua que resalta y resume los más recientes artículos publicados sobre descubrimientos y avances médicos. La *Autoevaluación de Harrison* y el "Examen de acreditación" constituyen una guía de estudio útil para los exámenes de acreditación, basada en información de la 18ª edición y pronto estará disponible. El *Manual de medicina interna de Harrison*, una versión de bolsillo del tratado *Harrison. Principios de medicina interna* puede encontrarse tanto en formato impreso como electrónico.

Los autores tienen que agradecer a muchas personas por sus esfuerzos en la producción de esta obra. En primer término, los autores invitados han hecho un trabajo extraordinario para elaborar capítulos autorizados que sintetizan una vasta cantidad de datos científicos y clínicos para crear las descripciones más actualizadas de los padecimientos que conforman la medicina interna. En la información puesta al día que rápidamente evoluciona en nuestro entorno, ellos se han asegurado que dicha información está actualizada. Las útiles sugerencias y las críticas constructivas han sido proporcionadas por muchos colegas; de particular importancia fue la colaboración de Chung Owyang en la sección de Gastroenterología. Estamos sumamente agradecidos con nuestros colegas de cada una de nuestras oficinas editoriales, quienes han mantenido un seguimiento del trabajo en varias de sus fases y han facilitado la comunicación con los autores, con el grupo de McGraw-Hill y entre los editores: Patricia Conrad, Emily Cowan Patricia L. Duffey, Gregory K. Folkers, Julie B. McCoy, Elizabeth Robbins, Kristine Shontz y Stephanie Tribuna.

El grupo de McGraw-Hill ha constituido una fuente constante de apoyo y experiencia. El Editor en Jefe de Medicina Interna para la División de Publicaciones Profesionales de McGraw-Hill, James Shanahan, ha sido un magnífico y perspicaz compañero para los editores, en la guía del desarrollo del libro y sus productos relacionados en los nuevos formatos. Kim Davis dio un paso sin problemas a la posición de Editor Administrador Asociado, encarando la compleja producción de este tratado de múltiples autores, procediendo con una notable eficiencia. Paula Torres, Dominik Pucek y Michael Crumsho supervisaron la producción de los nuevos videos de procedimientos y neurología. Phil Galea nuevamente fungió como Director de Producción en la edición final y lo hizo con desempeño sobresaliente. Mary A. Murray, Directora de Derechos Internacionales, se retira de McGraw-Hill en 2012, después de 50 años con la compañía. Mary se unió a la División Blakiston de McGraw-Hill en 1961, cuando Tinsley Harrison aún era el editor de este libro. Su primera asignación fue la distribución de reimpressiones de capítulos de *Harrison* a los editores y los colaboradores. Por los siguientes 23 años, Mary continuó involucrada en el proceso editorial de *Harrison*. A principios del decenio de 1990, ella asumió la responsabilidad de los derechos para los títulos médicos de McGraw-Hill. Haciendo uso de sus muy cordiales conexiones entre el medio de las editoriales médicas, contrató traducciones de *Harrison* a 19 idiomas. Estamos en extremo agradecidos con Mary por sus muchos logros en el apoyo del libro a través de 13 ediciones.

Tuvimos el privilegio de haber compilado esta 18ª edición y estamos entusiasmados acerca de todo lo que ofrece a nuestros lectores. Hemos aprendido mucho en el proceso de edición de *Harrison* y esperamos que el lector encontrará en ésta una fuente educativa de valor inigualable.





# PARTE 1

## Introducción a la medicina clínica

<b>1</b>	La práctica de la medicina clínica	2	<b>9</b>	Cuidados paliativos y terminales	67
<b>2</b>	Aspectos mundiales de la medicina	9	<b>10</b>	Seguridad y calidad en la atención de la salud	85
<b>3</b>	Toma de decisiones en medicina clínica	19		<b>e1</b> Atención primaria en países con ingresos medios y bajos	
<b>4</b>	Detección sistemática y prevención de enfermedades	29		<b>e2</b> Medicina complementaria, alternativa e integradora	
<b>5</b>	Principios de farmacología clínica	33		<b>e3</b> Economía de la atención a la salud	
<b>6</b>	Salud de la mujer	50		<b>e4</b> Desigualdades raciales y étnicas en la atención de la salud	
<b>7</b>	Trastornos médicos durante el embarazo	55		<b>e5</b> Problemas éticos en la medicina clínica	
<b>8</b>	Valoración médica del paciente quirúrgico	62		<b>e6</b> Neoplasia durante el embarazo	

## CAPÍTULO 1

## La práctica de la medicina clínica

## Los editores

## ■ EL MÉDICO DE NUESTROS DÍAS

*No hay mayor oportunidad, responsabilidad u obligación que pueda tocarle a un ser humano que convertirse en médico. En la atención del sufrimiento, el médico necesita habilidades técnicas, conocimientos científicos y comprensión de los aspectos humanos... Del médico se espera tacto, empatía y comprensión, ya que el paciente es algo más que un cúmulo de síntomas, signos, trastornos funcionales, daño de órganos y perturbación de emociones. El enfermo es un ser humano que tiene temores, alberga esperanzas y por ello busca alivio, ayuda y consuelo.*

*Harrison's Principles of Internal Medicine, 1950*

El ejercicio de la medicina ha cambiado de manera significativa desde la primera edición de esta obra, hace 60 años. El advenimiento de la genética, la biología y la fisiopatología moleculares, de nuevas y complejas técnicas de imagenología, así como los adelantos en la bioinformática y la tecnología de la información, han propiciado una expansión espectacular de la información científica, que ha modificado de manera fundamental las formas en que los médicos definen, diagnostican, tratan y previenen las enfermedades. Esta proliferación de los conocimientos científicos es incesante y acelerada.

El uso generalizado de los registros médicos electrónicos y de Internet también ha cambiado la manera en que el médico ejerce su profesión e intercambia información. Es muy importante que el médico actual, al tiempo que busca integrar en su práctica diaria los volúmenes impresionantes de conocimientos científicos, no pierda de vista que la finalidad primordial de la medicina es prevenir la enfermedad y tratar a las personas enfermas. A pesar de más de 60 años de adelantos científicos desde la primera edición de esta obra, es crucial destacar que, todavía en la actualidad, el fundamento de la atención clínica óptima consiste en cultivar la relación cercana entre el médico y el enfermo.

## La ciencia y el arte de la medicina

El razonamiento deductivo y la tecnología aplicada constituyen los cimientos para solucionar muchos problemas clínicos. Los progresos impresionantes en bioquímica, biología celular y genómica, junto con las nuevas técnicas imagenológicas, permiten llegar a las partes más recónditas de la célula y abrir una ventana a los sitios más profundos del organismo. Las revelaciones sobre la naturaleza de los genes y células aisladas han permitido plantear una nueva base molecular que explique el funcionamiento de órganos y sistemas. Cada vez con más frecuencia, el médico se entera de cómo cambios sutiles de muchos genes modifican el funcionamiento de células y organismos. Los investigadores comienzan a descifrar los mecanismos complejos que regulan a los genes. La profesión médica mira con ojos nuevos la importancia de las células primordiales en el funcionamiento normal de los tejidos y en la génesis del cáncer, de las enfermedades degenerativas y de otros trastornos, así como la importancia que están adquiriendo en el tratamiento de determinadas enfermedades. Los conocimientos derivados de la ciencia médica ya permiten que los médicos comprendan mejor los cuadros patológicos complejos y también ofrecen nuevas vías para el tratamiento y la prevención de enfermedades. No obstante, la sola aplicación especializada de técnicas de laboratorio y el empleo de las últimas modalidades terapéuticas no bastan para formar a un buen médico.

El facultativo eficiente, cuando se enfrenta a un problema clínico difícil, debe estar en condiciones de identificar los elementos cruciales

de la anamnesis y la exploración física complejas, ordenar estudios adecuados de laboratorio y extraer los resultados fundamentales de las decenas de hojas de computadora para saber si emprende un tratamiento o asume una actitud expectante. Todo médico calificado, muchas veces en el día, debe aplicar su criterio y tomar decisiones definitivas, como saber si conviene rastrear un signo clínico o si sería mejor no concederle gran atención, así como si una prueba propuesta, una medida preventiva o un tratamiento conllevan mayor riesgo que la propia enfermedad. Esta combinación de conocimientos médicos con la intuición, experiencia y criterio personal define al *arte de la medicina*, indispensable para ejercerla con la solidez de los conocimientos científicos.

## ■ HABILIDADES CLÍNICAS

## Anamnesis

Al elaborar los antecedentes de una enfermedad, es necesario incluir todos los acontecimientos de la vida del paciente que tienen importancia clínica. En general, debe prestarse mayor atención a los hechos recientes. En algún momento, el paciente debe tener la oportunidad de contar su propia historia de la enfermedad sin interrupciones frecuentes y al mismo tiempo recibir expresiones de interés, ánimo y empatía por parte del médico. Cualquier hecho vinculado con el paciente, por insignificante o distante que parezca, podría ser la clave de la solución de su problema clínico. En términos generales, sólo los pacientes que se sienten cómodos aportarán información completa; por ello, ganarse la mayor confianza posible contribuye de manera decisiva a obtener información adecuada en la anamnesis.

El interrogatorio fructífero es algo más que el señalamiento ordenado de síntomas; el médico, al escuchar a su paciente y percatarse de la forma en que describe sus achaques, podrá obtener datos valiosísimos del problema. Las inflexiones de la voz, la expresión facial, los gestos y el "lenguaje corporal" pueden aportar pistas valiosas del significado que tienen los síntomas para el enfermo. La "cultura" médica y la capacidad de recordar hechos varían con la persona, por ello todos los datos señalados por cada individuo deben ser corroborados, en la medida de lo posible. Los antecedentes sociales también aportan pistas valiosas respecto de los tipos de enfermedades que hay que identificar. Los antecedentes familiares, además de identificar trastornos mendelianos raros, también a menudo señalan factores de riesgo de problemas comunes como cardiopatía coronaria, hipertensión o asma. La descripción minuciosa de los datos de la familia puede obligar a solicitar la colaboración de múltiples parientes para que la historia sea completa y exacta. Después del registro inicial habrá que actualizarla sin demora. Esta fase del interrogatorio constituye una oportunidad para observar el comportamiento de la persona y buscar indicios que habrían de analizarse con mayor detalle durante la exploración física.

El simple hecho de obtener los datos de la anamnesis ofrece al médico la oportunidad de establecer o reforzar un vínculo peculiar que siente las bases de la relación ideal entre él y el enfermo. Dicho proceso permite al facultativo apreciar la manera como el paciente percibe su padecimiento, las expectativas que tiene del médico y del sistema de salud y las consecuencias económicas y sociales que le impone la enfermedad. Si bien las instalaciones actuales en que se brinda asistencia pueden imponer limitaciones de tiempo a las consultas, es importante no acelerar la fase de anamnesis porque el paciente podría tener la impresión de que lo que le relata al médico carece de importancia, y de este modo podría omitir datos que en realidad son importantes. Nunca se insistirá demasiado en el carácter confidencial de la relación entre el médico y su paciente.

## Exploración física

Con la exploración física se intenta identificar los signos físicos de la enfermedad. La importancia de tales manifestaciones objetivas se refuerza cuando confirman un cambio funcional o estructural ya sugerido por los datos aportados por el enfermo. Sin embargo, en ocasiones los signos físicos son la única evidencia de la enfermedad.

La exploración física debe realizarse de forma metódica y rigurosa, teniendo en cuenta la comodidad y el pudor del paciente. Si bien

muchas veces se dirige la atención hacia el órgano o parte del cuerpo lesionado, sobre la base de los antecedentes, la exploración física de un nuevo paciente debe extenderse de la cabeza a los pies en una búsqueda objetiva de anomalías. Es necesario proceder de manera sistemática porque, de otro modo, es fácil pasar por alto aspectos importantes. Los resultados de la exploración, al igual que los detalles de los antecedentes, deben registrarse en el momento mismo que se obtienen, no horas después, cuando ya pueden estar sometidos a distorsiones de la memoria. La habilidad en el diagnóstico físico se adquiere con la experiencia, pero no es sólo la técnica la que determina el éxito de la detección de signos clínicos. Para la detección de petequias aisladas, de soplos diastólicos leves o de pequeñas tumefacciones en el abdomen no se necesitan ojos u oídos agudos o dedos muy sensibles y sí, en cambio, una mente alerta ante la posibilidad de tales hallazgos. Los signos físicos están sujetos a cambios, por lo que es importante repetir la exploración física tantas veces como la situación clínica lo exija. El médico cuenta con un enorme número de pruebas diagnósticas muy sensibles y en particular las técnicas de imagenología, y por ello podría ceder a la tentación de no conceder tanta importancia a la exploración física. En la actualidad, el facultativo atiende por primera vez a innumerables pacientes después de que se han realizado diversas pruebas diagnósticas y se conocen sus resultados; tal situación no debe ser obstáculo para que realice una exploración física minuciosa, porque no es raro que subsistan hallazgos clínicos que no fueron detectados en los estudios diagnósticos previos a la exploración. El acto de tocar al paciente al explorarlo también brinda la oportunidad de establecer comunicación, y puede ejercer efectos tranquilizadores que fomenten la relación entre paciente y médico.

### Estudios diagnósticos

Los médicos dependen cada vez más de innumerables pruebas de laboratorio para dilucidar problemas clínicos. Sin embargo, el cúmulo de datos de laboratorio no exime al médico de la responsabilidad de una observación, exploración y estudio cuidadosos del paciente. También es esencial tener en cuenta las limitaciones de tales pruebas. Debido a su carácter impersonal, complejidad y precisión aparente, a menudo adquieren un halo de autoridad con independencia de su propia confiabilidad, de los errores humanos de quienes las realizan e interpretan y de las deficiencias de los instrumentos utilizados. Los médicos deben, además, ponderar los riesgos y gastos derivados de las pruebas de laboratorio que prescriben, en relación con la información que pueden proporcionar.

Casi nunca se ordena una sola prueba de laboratorio. Más bien, en general los médicos solicitan una serie de diversas combinaciones de pruebas que suelen ser muy útiles. Por ejemplo, pueden proporcionar la clave para síntomas inespecíficos como debilidad generalizada y fatiga, al mostrar anomalías en la función hepática, lo que sugiere el diagnóstico de hepatopatía crónica. En ocasiones, basta un solo dato anormal, como puede ser la existencia de concentraciones altas de calcio sérico, para indicar la presencia de enfermedades determinadas, como el hiperparatiroidismo o una neoplasia oculta.

Puede ser útil el empleo juicioso de pruebas de detección como la medición del colesterol de lipoproteínas de baja densidad. En una sola muestra a un precio relativamente bajo se pueden hacer valoraciones de laboratorio en forma cómoda. Las pruebas de detección sistemática son más útiles cuando su objetivo es el descubrimiento de enfermedades o trastornos frecuentes en los que el resultado de la prueba da la pauta para la realización de otras pruebas o intervenciones útiles cuyo costo es mucho más elevado. Por un lado, las mediciones bioquímicas, junto con los estudios sencillos de laboratorio, como la biometría hemática completa, el análisis general de orina y la velocidad de eritrosedimentación, a menudo ofrecen indicios importantes para detectar la presencia de una entidad patológica. Por el otro lado, es necesario que el médico aprenda a valorar anomalías ocasionales identificadas con las pruebas de detección sistemática que no indican necesariamente la existencia de una enfermedad importante. No hay nada más costoso e improductivo que realizar estudios ulteriores basados tan sólo en la detección del laboratorio, de una anomalía aislada en alguien que, por lo demás, está sano. Entre las más de 40 pruebas que se aplican de manera sistemática a los pacientes suele haber una o dos que tengan valores un poco anor-

males. Si no se sospecha una alteración subyacente, se procederá, por lo general, a repetir la prueba con el fin de cerciorarse de que en la detección de tal anomalía no ha habido algún error de laboratorio. En caso de confirmarse la anomalía, es importante considerar su posible importancia en el contexto del cuadro que presenta el enfermo y de los resultados de las demás pruebas.

Una de las áreas de la medicina en que ha habido progresos rápidos es la de los estudios imagenológicos, que poseen ahora mayor sensibilidad y especificidad técnica; con ellos se obtiene información anatómica extraordinariamente precisa que puede ser fundamental para las decisiones médicas. La ecografía, diversos gammagramas con isótopos, la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*), las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) y la tomografía por emisión de positrones han sido beneficiosas porque han sustituido a técnicas antiguas con más penetración corporal y han ampliado las posibilidades diagnósticas. Ante su capacidad innegable y la rapidez con la que se puede confirmar un diagnóstico, el médico puede ceder a la tentación de ordenar una serie de estudios de ese tipo. Todo médico sabe de situaciones en las que después de estudios imagenológicos se obtuvieron datos que llevaron al establecimiento de un diagnóstico inesperado. Sin embargo, los pacientes deben soportar la práctica de tales estudios y es grande el gasto cuando se aplican métodos innecesarios. Además, investigar un hallazgo anormal inesperado a veces se acompaña de riesgos o gastos y puede culminar en el diagnóstico de un problema poco importante. El médico hábil debe saber utilizar con juicio y parquedad estos potentes recursos diagnósticos, y plantearse siempre la interrogante de si sus resultados modificarán el tratamiento y redundarán en beneficios para el enfermo.

## ■ PRINCIPIOS DE LA ATENCIÓN DEL PACIENTE

### Medicina basada en evidencias

La medicina de esta índole se basa en el concepto de que las decisiones clínicas se apoyen de manera formal en datos, de preferencia los obtenidos de estudios comparativos, con asignación al azar y prospectivos en seres humanos. Este planteamiento es por completo diferente de la experiencia anecdótica, a menudo plagada de errores sistemáticos. Incluso los médicos con mayor experiencia pueden verse influidos por encuentros recientes con pacientes escogidos, a menos que conozcan en detalle la importancia de utilizar estudios de mayor tamaño y objetividad para fundamentar sus decisiones. La medicina basada en evidencias ha asumido importancia cada vez mayor en la práctica diaria de la profesión y ello ha hecho que se publiquen diversos lineamientos para el ejercicio de la profesión.

### Lineamientos para el ejercicio de la profesión

Las organizaciones profesionales y las instituciones gubernamentales están elaborando lineamientos para el ejercicio de la medicina que faciliten a los médicos y otro personal asistencial tomar decisiones diagnósticas y terapéuticas que se basen en evidencias, que su eficacia sea proporcional a su costo y que se adapten de modo adecuado al paciente y a la situación clínica particular. Al ampliar el número de datos médicos, los lineamientos pueden servir de marco para tratar a individuos con diagnósticos o síntomas particulares. Pueden proteger a los enfermos, en particular a los que no cuentan con prestaciones médicas adecuadas, de que se les brinde atención de mala calidad. Los lineamientos también protegen a personal escrupuloso contra demandas inadecuadas por negligencia profesional, y a la sociedad, de los costos excesivos que conlleva el abuso de recursos clínicos. Sin embargo, los lineamientos para la práctica clínica tienen algunos inconvenientes y uno de ellos es que simplifican de manera excesiva las complejidades de la medicina. Además, hay grupos con perspectivas diferentes que pueden plantear recomendaciones distintas en cuanto a situaciones tan básicas como la necesidad de realizar en forma sistemática la mamografía a mujeres de entre 40 y 49 años, o la determinación del antígeno prostático específico (PSA, *prostate-specific antigen*) en el suero de varones mayores de 50 años de edad. Por último, los lineamientos no toman en consideración (ni cabe que lo hagan) la singularidad de cada persona y la de su enfermedad. El gran problema para el médico es



integrar dentro de la práctica clínica las recomendaciones útiles brindadas por expertos sin aceptarlas a ciegas ni ser limitados de modo inapropiado por ellas.

### Decisiones médicas

La decisión médica es una responsabilidad importante del profesional y surge en cualquier etapa de la evolución diagnóstica y terapéutica. Comprende la solicitud de que se practiquen más estudios, peticiones de consulta y decisiones sobre el tratamiento y el pronóstico. Obliga a tener un conocimiento profundo de la fisiopatología y la evolución intrínseca o natural de la enfermedad. Como se describió antes, las decisiones clínicas deben basarse en evidencias, de tal manera que los pacientes obtengan el beneficio pleno de ese tipo de conocimientos que adquieren los médicos. Plantear un diagnóstico diferencial, además de obligar a contar con una base amplia de datos, exige la capacidad de valorar las probabilidades relativas de que surjan algunas enfermedades. La aplicación del método científico, en especial el planteamiento de hipótesis y la reunión de datos, es esencial en la tarea de aceptar o rechazar un diagnóstico particular. El análisis de los diagnósticos diferenciales es una situación reiterativa. Conforme se acumulan nuevos datos o resultados de estudios, el número de cuadros patológicos por considerar puede disminuir o ampliarse de modo apropiado.

A pesar de la importancia de la medicina basada en evidencias, gran parte de las decisiones clínicas se basan en el buen criterio del médico, proceso que es difícil de cuantificar o incluso valorar de manera cualitativa. Sus conocimientos y experiencia tienen que servir de base para comparar factores conocidos, junto con las incertidumbres inevitables y la necesidad de usar un juicio intelectual firme. Esta síntesis de información es en particular importante cuando no se cuenta con una base de pruebas de gran peso. Algunos métodos cuantitativos pueden ser de enorme utilidad para sintetizar la información publicada, en especial pruebas diagnósticas, teorema de Bayes y modelos estadísticos multivariados. Los *métodos diagnósticos* disminuyen la incertidumbre respecto del diagnóstico o el pronóstico en una persona particular y ayudan al médico a seleccionar el mejor tratamiento para la enfermedad. La serie de métodos diagnósticos complementa los datos de la anamnesis y de la exploración física. La precisión o exactitud de un estudio o prueba particular se valora al conocer su sensibilidad (cifra de resultados positivos verdaderos) y especificidad (cifra de resultados negativos verdaderos), y también el valor predictivo que tienen los resultados positivos o negativos. El *teorema de Bayes* utiliza información sobre la sensibilidad y especificidad de cada prueba o estudio, junto con la probabilidad del diagnóstico antes de practicar dicha prueba, para determinar en forma matemática la probabilidad del diagnóstico después de la prueba. Los problemas clínicos más complejos se pueden abordar con los *modelos estadísticos multivariados*, que generan información muy precisa, incluso si factores múltiples actúan de manera individual o conjunta para modificar el riesgo de que surja la enfermedad, su evolución o respuesta al tratamiento. Algunos estudios que compararon los resultados de los modelos estadísticos con los de médicos expertos, señalaron que su exactitud es similar, aunque los modelos tienden a ser más congruentes y constantes. Por eso, los modelos multivariados pueden ser muy útiles para médicos con poca experiencia. [Véase el capítulo 3 para un análisis más completo de la toma de decisiones en la medicina clínica.](#)

### Registros médicos electrónicos

La dependencia cada vez mayor en las computadoras y la fuerza de la tecnología de la información han asumido una importancia creciente en la medicina. Ya es costumbre que muchos datos que envía el laboratorio lo haga a través de computadoras. Muchos centros clínicos poseen registros médicos electrónicos, entrada computarizada de órdenes y rastreo de fármacos por códigos de barras. Algunos de los sistemas son interactivos y nos recuerdan o advierten con anticipación de posibles errores médicos. En muchos sentidos, el sistema de atención de la salud ha quedado un poco atrás de otras industrias en la adopción de la tecnología de información. Los registros electrónicos tienen la enorme capacidad de brindar acceso rápido a la información clínica, estudios imagenológicos, resultados de laboratorio y fármacos. La información mencionada es utilísima en los intentos constantes de mejorar la cali-

dad y la seguridad del paciente. En circunstancias óptimas, los registros deben ser transferidos con facilidad a todo el sistema de salud y así contar con un acceso fiable a datos e información de anamnesis relevantes. Sin embargo, limitaciones tecnológicas y problemas de confidencialidad y costos siguen frenando la utilización generalizada de registros médicos electrónicos en muchas situaciones clínicas. También hay que destacar que la tecnología de la información es un mero instrumento y nunca sustituirá las decisiones clínicas que el médico puede tomar mejor. En este sentido, los conocimientos clínicos y la comprensión de las necesidades del enfermo, junto con las determinaciones cuantitativas, todavía parecen representar la mejor manera de tomar una decisión médica.

### Evaluación de resultados

Los médicos en general utilizan parámetros *objetivos* y que pueden medirse con facilidad para juzgar el resultado de una intervención terapéutica. Por ejemplo, ciertos hallazgos de la exploración física y analíticos como la presión arterial, la permeabilidad de una arteria coronaria en la angiografía o el tamaño de una tumoración en una exploración radiológica, pueden proporcionar una información muy importante. Sin embargo, los pacientes suelen buscar atención médica por razones *subjetivas*; desean aliviar el dolor, conservar o recuperar su función y disfrutar de una vida feliz. Los componentes del estado de salud o de la calidad de vida del paciente pueden incluir el bienestar corporal, la capacidad para la actividad física, el desarrollo de las actividades personales y profesionales, la actividad sexual, la función intelectual y la percepción global de la salud. Cada una de estas importantes áreas puede valorarse por medio de entrevistas estructuradas o cuestionarios diseñados para tal efecto. Estas valoraciones también proporcionan parámetros útiles para que el médico pueda juzgar la opinión subjetiva del paciente respecto de su incapacidad y de la respuesta al tratamiento, en particular en las enfermedades crónicas. El ejercicio de la medicina exige considerar e integrar los resultados objetivos y subjetivos.

### La salud y la enfermedad propia de mujeres

Los estudios epidemiológicos y clínicos que se hacían antes se orientaban más bien a varones, pero los más recientes han incluido a más mujeres, y algunos, como la llamada *Women's Health Initiative*, se han ocupado de manera exclusiva de los problemas de este sector de la población. Se advierten diferencias significativas de género en padecimientos que afectan tanto a varones como a mujeres. Queda mucho por aprender al respecto y los estudios que están en curso deben permitir que el médico comprenda mejor los mecanismos de las diferencias de género en la evolución y el desenlace de algunas enfermedades. [Para un análisis más completo de la salud de las mujeres, véase el capítulo 6.](#)

### Atención del paciente anciano

En décadas recientes ha aumentado sobremedida la proporción relativa de ancianos en las poblaciones de países desarrollados, tendencia que no cesará. En este sentido, las necesidades asistenciales de la población de ancianos, cada vez más grande, influirán mucho en la práctica clínica. El médico debe conocer y advertir la disminución de la reserva fisiológica que conlleva el envejecimiento; las respuestas menos eficaces de los ancianos a vacunas como la de la influenza; las reacciones diferentes de ellos a enfermedades frecuentes y trastornos que aparecen a menudo con el envejecimiento, como depresión, demencia senil, debilidad, incontinencia urinaria y fracturas. [Para un análisis más completo de la atención médica del anciano, véase la parte 5, capítulos 70, 71 y 72.](#)

### Errores en la prestación de los servicios de salud

Un informe del *Institute of Medicine* exigía la elaboración de un programa ambicioso que disminuyera la frecuencia de errores médicos y mejorara la seguridad del paciente mediante el diseño y la aplicación de cambios fundamentales en los sistemas de atención de la salud. Se observan reacciones adversas a fármacos en por lo menos 5% de los pacientes hospitalizados, y su incidencia aumenta cuando se usa un gran número de medicamentos. Al margen de la situación clínica, es

responsabilidad del médico administrar con prudencia las poderosas medidas terapéuticas, teniendo en cuenta sus efectos, riesgos potenciales y costos. También es responsabilidad de los hospitales y organizaciones de atención de la salud crear sistemas que disminuyan los riesgos y garanticen la seguridad del paciente. Los errores en el uso de fármacos disminuyen si se usan sistemas que eliminen la posibilidad de interpretar mal una prescripción escrita a mano. Se pueden reducir al máximo las complicaciones de las infecciones intrahospitalarias si se practican sistemas de control de infecciones, protocolos de lavado de manos y supervisión cuidadosa de la administración de antibióticos.

### La participación del médico en la obtención del consentimiento informado

Los principios fundamentales de la ética médica obligan al médico a procurar los mejores intereses del paciente y respetar su autonomía. La situación anterior se aplica en particular en el caso del consentimiento informado. Muchos enfermos tienen sólo escasos conocimientos médicos y deben depender del consejo del médico. Éste debe respetar la autonomía de su enfermo y comentar en detalle las alternativas de atención, así como los peligros, beneficios y consecuencias posibles de cada uno de ellos. Hay que cuidar de manera especial que el médico que solicita el consentimiento informado de su paciente no tenga un conflicto de intereses real o aparente que entrañe un beneficio personal.

Se pide al paciente que firme una hoja de consentimiento para casi todos los métodos diagnósticos y terapéuticos. En tales casos adquiere importancia particular que entienda con toda claridad los riesgos y beneficios de los procedimientos; éste es el fundamento del *consentimiento informado*. El médico tiene el deber de explicar todo lo referente a las técnicas en un lenguaje claro y comprensible y corroborar que el paciente entiende la naturaleza de tales técnicas y los riesgos y beneficios que las acompañan. Las explicaciones de este tipo pueden aplacar el temor a lo desconocido, elemento inherente en cualquier hospitalización.

### Cómo abordar un pronóstico grave y la muerte

Ningún problema causa mayor aflicción que establecer el diagnóstico de una enfermedad incurable, en especial cuando la muerte prematura es inevitable. ¿Qué se puede decir al paciente y a su familia? ¿Qué medidas deben tomarse para prolongar la vida del enfermo? ¿Qué hacer para mantener su calidad de vida?

Aunque algunas personas afirmen lo contrario, no hay una regla estricta que obligue al médico a decir de inmediato “todo” al paciente, ni aun en el caso de que se trate de un adulto con importantes responsabilidades familiares. Sin embargo, es indispensable la franqueza y la honestidad con el enfermo. Él debe saber la evolución esperada de su enfermedad para hacer los planes y preparativos apropiados. También debe participar en las decisiones, y para ello conocer los objetivos terapéuticos (cura o paliación), los efectos de la enfermedad y las posibles consecuencias del tratamiento. El médico sensato y perceptivo suele dejarse guiar por el conocimiento de lo que el paciente quiere saber y del momento en que desea saberlo. También deben tenerse en cuenta las creencias religiosas del individuo. El paciente debe tener la oportunidad de conversar con el médico y hacerle preguntas. Para el enfermo es más fácil compartir con su médico sus sentimientos respecto de la muerte, ya que es probable que sea más objetivo y menos emotivo que sus familiares. William Osler escribió: “Una cosa es cierta, no te corresponde ser aquel que, poniéndose el birrete negro, asume la función de juez y aleja toda esperanza para el paciente”. Incluso cuando el enfermo pregunta directamente: “doctor: ¿moriré pronto?”, el médico debe tratar de determinar si pretende recabar información o necesita consuelo. La mayoría coincide en que sólo una comunicación sincera entre el paciente y el médico puede aclarar tales dudas y orientar al médico sobre lo que debe decir y la manera de hacerlo.

El médico debe brindar al enfermo, o procurar que alguien lo haga, apoyo emocional, físico y espiritual, y debe ser compasivo, paciente y sincero. Se gana mucho dando una palmada en el hombro. Se procurará evitar el dolor, mantener la dignidad humana e impedir que el enfermo quede aislado de su familia. Estas dos últimas recomendaciones, en particular, suelen descuidarse en los hospitales, donde el

empleo de aparatos para mantener la vida anula la atención integral y personal del enfermo para centrarse más bien en la enfermedad que amenaza su vida, y contra la cual la batalla terminará perdiéndose de cualquier manera. En el contexto de una enfermedad terminal, el objetivo de la medicina debe ser el de *asistir* más que el de *curar*, en el sentido más amplio del término. Un principio orientador debe ser: *ante todo, socorrer, es decir, auxiliar*. Al ofrecer asistencia al paciente moribundo, el médico debe estar preparado para proporcionar información a los familiares, así como aliviar su aflicción y a veces sus sentimientos de culpabilidad. Es importante que el médico asegure a la familia que se hizo todo lo posible para salvar al paciente. **En el capítulo 9 se ofrece una exposición más completa de la atención del enfermo terminal.**

### RELACIÓN PACIENTE-MÉDICO

*Nunca se insistirá demasiado en la trascendencia de la relación personal entre el médico y su paciente, porque un número extraordinariamente grande de situaciones diagnósticas y terapéuticas dependen en forma directa de ella. Una de las cualidades esenciales del médico es su interés por la humanidad pues el secreto de la atención reside en satisfacer las necesidades del enfermo.*

Francis W. Peabody, 1881-1927

El médico tendrá siempre presente que cada paciente es un ser humano, con problemas que trascienden sus síntomas físicos. No son “casos” ni “ingresos hospitalarios” ni “enfermedades”. “Los pacientes no fallan en su tratamiento; son los tratamientos los que no benefician a los pacientes.” El aspecto anterior asume importancia particular en esta época de alta tecnología en la medicina clínica. La mayoría de los enfermos tiene ansiedad y miedo. El médico debe despertar confianza y tranquilizar, pero nunca será arrogante. La actitud seria y profesional, junto con la franqueza y el calor humano, logran aliviar en gran medida la ansiedad y alientan al paciente a compartir todos los aspectos de sus antecedentes médicos. La empatía y la compasión son virtudes esenciales de un médico atento. Sea cual sea la actitud del enfermo, el médico debe pensar en el entorno en el cual surgió la enfermedad, es decir, en términos del propio paciente y también del medio familiar, social y cultural. La relación ideal médico-paciente se basa en el conocimiento íntimo de la persona, en la confianza mutua y en la capacidad de comunicación.

### La dicotomía de la medicina interna dentro y fuera de los hospitales

El entorno hospitalario ha sufrido transformaciones impresionantes en las últimas décadas. En fecha más reciente los servicios de urgencia y de medicina intensiva han evolucionado y ahora identifican y tratan a sujetos en estado crítico, lo que les permite sobrevivir a enfermedades que antes eran letales. Hay una presión cada vez mayor para acortar la permanencia dentro del hospital y tratar enfermedades complejas en el entorno ambulatorio. No es sólo la disminución de costos lo que ha impulsado tal transición, sino también la posibilidad de utilizar nuevas tecnologías extrahospitalarias, como la imagenología y los catéteres de goteo percutáneo para la administración de antibióticos o soluciones nutricionales de largo plazo, los procesos quirúrgicos con mínima penetración corporal y las evidencias de que los resultados muy a menudo mejoran si se lleva al mínimo el tiempo de estancia en el hospital. En la actualidad, los nosocomios consisten en múltiples niveles de atención, como servicio de urgencias, salas para cirugía menor, unidades de observación de una sola noche, unidades de cuidados intensivos y otras de atención paliativa, además de los pabellones tradicionales con camas clínicas. La consecuencia de dicha diferenciación ha sido el surgimiento de nuevas especialidades como la medicina de urgencia, los intensivistas, los “hospitalistas” y los cuidados en la fase terminal. Además, estos sistemas suelen incluir “transferencias” de la sección ambulatoria a la intrahospitalaria, de la unidad de cuidados intensivos al pabellón de medicina general, y del hospital al departamento ambulatorio. Sin duda, uno de los problemas más importantes de la medicina interna es la continuidad de la atención y del flujo de información durante dichas transiciones, que ponen en peligro la tradicional relación personal entre el paciente y su médico.

En el entorno actual, esta interacción ha sido sustituida por grupos de médicos, especialistas y otros profesionales encargados de la atención de la salud. Es muy conveniente para el paciente que haya una colaboración eficaz entre los diversos profesionales que lo atienden; sin embargo *es obligación del médico de cabecera o principal que atiende al paciente brindar orientación integral durante toda la enfermedad*. Para cumplir con esta necesidad, el médico de cabecera debe estar familiarizado con las técnicas, las habilidades y los objetivos de los especialistas y profesionales afines. El médico de cabecera debe asegurar que el paciente obtendrá beneficios de los progresos científicos y de la experiencia de especialistas, en caso de ser necesarios y, aun así, es suya la responsabilidad de las decisiones trascendentes en el diagnóstico y el tratamiento.

### Apreciación de la experiencia que tuvo el paciente en el hospital

El hospital es una institución cuyo entorno intimida a muchas personas. El sujeto hospitalizado queda dentro de un medio lleno de corrientes de aire, botones y luces muy intensas; su cuerpo es invadido por tubos y cables y es acosado por los integrantes del personal como son enfermeras, sus ayudantes, asistentes de médicos, trabajadoras sociales, tecnólogos, fisioterapeutas, estudiantes de medicina, personal burocrático, los médicos personales y consultores y otros más. Se le transporta a laboratorios especiales e instalaciones para la obtención de imágenes llenas de luces parpadeantes, ruidos raros y personal desconocido; puede quedar sin atención alguna durante periodos; a veces tiene que compartir una estancia con otros pacientes con sus propios problemas. No es raro que el enfermo pierda el sentido de la realidad. Es importante que el médico valore la experiencia desde la perspectiva del paciente e intente fomentar una relación personal sólida con él para así orientarlo durante tal experiencia y hacer más tolerable una situación agobiante.

### Tendencias en la atención de la salud: obstáculos para el médico humanista

En la atención de la salud, diversas tendencias pueden hacer que la atención se vuelva impersonal. Entre dichas tendencias, algunas de las cuales ya se mencionaron, se encuentran: 1) intentos decididos de reducir los costos cada vez mayores de la asistencia; 2) el número creciente de programas de control de la atención cuyo objetivo es disminuir los costos, pero en los que el paciente puede tener poca oportunidad para escoger un médico o acudir a él en forma constante; 3) depender cada vez más de progresos tecnológicos y computarización para muchos aspectos del diagnóstico y el tratamiento; 4) la necesidad de que participen innumerables médicos en la atención de muchos enfermos en grave estado, y 5) un número cada vez mayor de demandas por negligencia, algunas de las cuales pueden ser justificables a causa de errores médicos, pero otras son reflejo de la expectativa irreal por parte de muchos pacientes de que su enfermedad será curada o de que no habrá complicaciones en el transcurso de la evolución de padecimientos o métodos complejos.

Los cambios mencionados en el sistema clínico hacen que un objetivo muy difícil de alcanzar para los médicos sea conservar los aspectos *humanos* de la asistencia médica. En Estados Unidos, el *American Board of Internal Medicine*, junto con el *American College of Physicians-American Society of Internal Medicine* y la *European Federation of Internal Medicine*, han publicado un *Charter on Medical Professionalism* que destaca los tres principios más importantes que los médicos deben cumplir con la sociedad: 1) la prioridad del bienestar del paciente, 2) la autonomía del enfermo y 3) la justicia social. Las escuelas de medicina ponen un gran énfasis, como debe ser, al profesionalismo del médico (fig. 1-1). Las cualidades humanistas del médico deben ser la integridad, el respeto y el altruismo.

Algunas de las características del médico humanitario son su disponibilidad constante, la expresión de su interés sincero, la voluntad de



**Figura 1-1** Ceremonia típica de graduación en una escuela en que los estudiantes son iniciados en las responsabilidades de la atención de pacientes. (Con autorización de Suzanne Camarata Photography.)

dedicar tiempo a explicar todos los aspectos de la enfermedad y una actitud objetiva y sin prejuicios cuando atiende a personas de diferentes culturas, modos de vida, actitudes y valores. Todos los médicos se enfrentarán, en algún momento, a enfermos que despierten intensas reacciones emocionales negativas o positivas. El facultativo debe estar atento a sus propias reacciones hacia estos sujetos y situaciones, así como vigilar y controlar de manera consciente su comportamiento para que en todo momento la motivación principal de sus actos sea el beneficio máximo del paciente.

Un aspecto importante de la asistencia comprende la apreciación de la “calidad de vida” de cada enfermo, que es una valoración subjetiva de lo que es más valioso para cada paciente. Dicha valoración obliga a conocer en detalle y a veces de manera muy personal al paciente, lo que se logra más bien con conversaciones deliberadas, calmadas y a menudo repetitivas. Cualquier apresuramiento entorpecerá tales interacciones, pero no por eso es menor la importancia de entender y satisfacer las prioridades de cada enfermo.

## ■ EL MÉDICO DEL SIGLO XXI: EXPANSIÓN DE FRONTERAS

### La época de las “ómicas”: genómica, epigenómica, proteínómica, microbiómica, metagenómica, metabolómica...

En la primavera de 2003 se anunció de manera oficial la integración completa de las secuencias del genoma de los seres humanos y así comenzó la llamada era genómica. Sin embargo, incluso antes de tal progreso trascendental, el ejercicio de la medicina había evolucionado como consecuencia de los conocimientos obtenidos del análisis del genoma humano y también de genomas de otros microbios, cuyas secuencias genéticas se pudieron conocer en forma amplia gracias a los extraordinarios adelantos de las técnicas de la secuenciación y la informática. Un ejemplo es la identificación rápida de la influenza por H1N1 como posible enfermedad pandémica letal, y la elaboración y distribución de una vacuna protectora eficaz. En la actualidad se utilizan perfiles de expresión génica para orientar el tratamiento y conocer el pronóstico de las diversas enfermedades; el empleo de la genotipificación constituye una nueva forma de valorar el peligro de algunas enfermedades y también la variación de la respuesta a diversos fármacos, y los médicos empiezan a comprender mejor la participación de algunos genes como causa de trastornos frecuentes, como la obesidad y las alergias. A pesar de estos progresos, los científicos apenas comienzan a entender y aprovechar las complejidades de la genómica en el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de enfermedades. La tarea se complica por el hecho de que los fenotipos sue-



len depender no sólo de genes, sino de la interrelación de factores genéticos y ambientales. En realidad, los investigadores comienzan apenas a vislumbrar las posibilidades que brindará la genómica en el ejercicio de la medicina.

En otras áreas de la medicina molecular también ha habido progresos rápidos. La *epigenómica* es el estudio de las alteraciones de las proteínas cromatínicas e históricas y la metilación de las secuencias de DNA que influyen en la expresión de los genes. Las alteraciones epigenéticas se asocian a diversos cánceres y otras enfermedades. El estudio de toda la biblioteca de proteínas elaboradas en una célula o un órgano y su relación con las enfermedades se ha denominado *proteínómica*. En la actualidad se reconoce que tal disciplina es mucho más compleja de lo que se pensó al principio, y que se amplía el repertorio de los 30 000 genes del genoma humano al alternar el corte y el empalme, así como los procesos postraduccionales, y también al aumentar el número de modificaciones postraduccionales, muchas con consecuencias funcionales únicas. Se explora para el diagnóstico y detección de enfermedades la presencia o ausencia de proteínas particulares en la circulación o en las células. La *microbiómica* es el estudio de la flora bacteriana de una persona. Hay interesantes investigaciones que sugieren que la composición de la flora del colon puede intervenir en la obesidad y en otras enfermedades. La *metagenómica*, de la cual forma parte la microbiómica, es el estudio genómico de especies ambientales que tienen la capacidad de influir de manera directa o indirecta en la biología de los seres humanos. Un ejemplo es el estudio de exposiciones a microorganismos en granjas, que podrían causar la menor incidencia de asma en niños que crecieron en ellas. La *metabolómica* es el estudio de los diversos metabolitos en células y órganos, y la forma en que se alteran en cuadros patológicos. El propio proceso de envejecimiento puede dejar huellas metabólicas reveladoras que permitan predecir (y tal vez evitar) disfunciones y enfermedades. Es probable que también en los lípidos, los carbohidratos, las membranas, las mitocondrias y otros componentes vitales de células y tejidos, se puedan buscar perfiles propios de enfermedades. Toda esta nueva información pone en tela de juicio el estilo tradicional reduccionista del pensamiento médico. La variabilidad de los resultados en pacientes diferentes, junto con el gran número de variables que pueden valorarse, genera dificultades para identificar enfermedades desde la fase preclínica y definir inequívocamente estados patológicos. En consecuencia, se aplican los recursos de la biología de sistemas a miles de datos que se pueden obtener de cada paciente y con ello se puede contar con nuevas formas de clasificar las enfermedades. **En el capítulo e19 se ofrece un análisis más completo de dicha manera más compleja de abordar las enfermedades de los seres humanos.**

La rapidez con que se han sucedido tales progresos pudiera abrumar al médico en su práctica diaria. Sin embargo, él tiene la importante tarea de asegurar que se apliquen estas poderosas tecnologías y fuentes de nueva información con sensibilidad e inteligencia al paciente. Dado que las “ómicas” son un campo en evolución rápida, los médicos y profesionales encargados de la atención de la salud deben seguir preparándose para aplicar los nuevos datos en beneficio de la salud y el bienestar de sus enfermos. La práctica de métodos genéticos necesita un consejo inteligente basado en el conocimiento de la utilidad y las limitaciones de las pruebas y las consecuencias que tienen sus resultados en personas específicas. **Véase en el capítulo 63 un comentario más completo del empleo de las pruebas genéticas.**

### Globalización de la medicina



Es importante que los médicos tengan conocimientos de enfermedades y servicios de salud de sitios distintos de la localidad en que viven. Los viajes internacionales repercuten en la propagación de enfermedades y, a veces, trastornos que son endémicos en algunas regiones aparecen en otras después que la persona viajó y volvió de ellas. Los pacientes tienen acceso más amplio a conocimientos especializados particulares o estudios clínicos en centros médicos distantes, y el costo del viaje se puede compensar con la calidad de la atención en dichos lugares. La Internet ha transformado la manera de transferir información médica en todo el mundo. Dicho cambio se ha acompañado de la transferencia de información técnica por la teleme-

dicina o la consulta internacional con imágenes radiológicas y muestras patológicas. **Para un comentario más amplio de los aspectos de la globalización, consúltese el capítulo 2.**

### Medicina por Internet

En conjunto, se podría decir que la Internet ha tenido un efecto positivo en el ejercicio de la medicina porque los médicos y los pacientes, a través de computadoras personales, pueden contar casi en forma instantánea, en algún momento y lugar del mundo, con amplísima información. La Internet tiene un enorme potencial para suministrar información actualizada, lineamientos de la práctica, las conferencias más recientes, el contenido de revistas y libros (incluido éste) y comunicación directa con otros médicos y especialistas, y por ello se expanden la profundidad y la amplitud de la información que llega al facultativo en cuanto al diagnóstico y la atención de pacientes. En la actualidad, se puede tener acceso a muchas de las revistas médicas y contar, así, con una fuente rápida e integral de información. Este medio también disminuye la brecha de información a que están expuestos los médicos y el personal dedicado a la atención de la salud en áreas remotas del mundo, porque los pone en contacto directo e instantáneo con los últimos adelantos en la atención médica.

Los enfermos también recurren a la Internet cada vez más a menudo para obtener información de su enfermedad y tratamientos y ponerse en contacto con grupos de apoyo. Cada vez más, los médicos tienen la posibilidad de atender a individuos que acuden con información detallada de su enfermedad. En este respecto, es un estímulo positivo para que el facultativo se mantenga enterado de la información incluso menos relevante, al tiempo que actúa como “editor” de los pacientes cuando éstos se adentren en esta fuente, al parecer inagotable, de información, cuya exactitud y validez no son uniformes.

Un inconveniente de gran importancia es que en Internet se publica prácticamente todo, y se esquivo con facilidad el proceso de revisión de los expertos, que es un requisito esencial para la calidad de las publicaciones. Los médicos y pacientes que buscan información en Internet deben ser conscientes de este peligro. A pesar de dicha limitación, el uso adecuado de este medio está revolucionando el acceso a la información por parte de los médicos y pacientes y, en este sentido, es un gran beneficio con el que no contaban nuestros predecesores.

### Expectativas públicas y responsabilidad

En las últimas décadas se ha ampliado enormemente el nivel de conocimientos y complejidad sobre aspectos de salud que posee el público en general. En consecuencia, se han impuesto mayores expectativas al sistema de salud, en términos generales, y a los médicos en particular. Se espera que éstos dominen todos los campos en evolución rápida (*ciencia* de la medicina) sin olvidar las necesidades peculiares de cada paciente (*arte* de la medicina). Por ello, los médicos son responsables no sólo de los aspectos técnicos de su tarea, sino también de la satisfacción que obtiene el paciente con la atención y sus costos.

En muchas partes del mundo existe la expectativa cada vez mayor de que los médicos se responsabilicen de la forma en que ejercen la medicina mediante el cumplimiento de ciertos estándares prescritos por los gobiernos federal y estatal. La hospitalización de los pacientes cuyos costos de atención son reembolsados por el gobierno y por otros pagadores (como las compañías de seguros) se revisa de manera sistemática. Por tanto, el médico debe justificar la causa y la duración de la hospitalización del paciente cuando éstas se salen del “promedio”. La autorización del reembolso depende de la documentación de la naturaleza y complejidad de la enfermedad, como la reflejan los elementos registrados de los antecedentes y la exploración física. Ha surgido un movimiento cada vez más activo de “pago por rendimiento” que busca vincular los pagos con la calidad de la atención. El movimiento tiene como meta mejorar los estándares de la atención y frenar los costos cada vez más altos. Además, los médicos deben aportar pruebas de que conservan su competencia profesional mediante programas obligatorios de formación continua, auditorías de los registros médicos de los pacientes, así como el mantenimiento de la certificación o renovación de su título.



## Ética médica y nuevas tecnologías

La rapidez de los adelantos tecnológicos ha tenido repercusiones profundas en las aplicaciones médicas al grado de rebasar sus objetivos tradicionales de prevenir, tratar y curar enfermedades. Aspectos como la clonación, la bioingeniería, el tratamiento génico, las interfases de seres humanos/computadoras, la nanotecnología y las drogas sintéticas tienen la posibilidad de modificar predisposiciones hereditarias a enfermedades, escoger las características deseadas en embriones, incrementar el rendimiento “normal” de los seres humanos, sustituir tejidos enfermos y prolongar de manera sustancial la vida. Los médicos, por su preparación intrínseca, tienen la responsabilidad de orientar en el debate sobre el empleo adecuado de tales factores y los límites que hay que imponer a estas técnicas nuevas.

### El médico como estudiante perpetuo

Desde el momento en que se gradúa de la escuela de medicina, el médico se percata que deberá ser un “eterno estudiante” y que es inacabable el abanico de sus conocimientos y experiencias. Este concepto unas veces es estimulante y otras provoca angustia. Es estimulante porque será necesario ampliar siempre los conocimientos que se apliquen a los pacientes; provoca angustia porque el médico se da cuenta de que nunca podrá saber lo que quiere o necesita. En el mejor de los casos, se encargará de transformar esta idea en voluntad para seguir mejorando su perfil profesional y materializar sus potencialidades como profesional. En este sentido, tiene la responsabilidad de ampliar siempre sus conocimientos por medio de la lectura, conferencias y cursos y consultar a sus colegas y la Internet. Al médico saturado de actividades se le dificultará dicha tarea; sin embargo, es una obligación el aprendizaje continuo como parte integral de su trayectoria profesional y se le debe dar máxima prioridad.

### El médico como ciudadano

Ser médico es un privilegio. Es una noble vocación la capacidad de aplicar los conocimientos y las habilidades en beneficio de nuestros semejantes. Hay un desequilibrio inherente en la relación entre el médico y el paciente en lo que se refiere a la distribución del poder. En vista de la influencia que puede ejercer el médico, éste siempre deberá estar consciente de las repercusiones que puede tener lo que hace y dice, y deberá luchar en todo momento por eliminar prejuicios, errores y preferencias individuales a fin de obtener lo mejor para el enfermo. En la medida de lo posible, el médico también tratará de actuar al interior de su propia comunidad para favorecer la salud y aliviar el sufrimiento. El cumplimiento de estos objetivos se inicia con un ejemplo de vida sana y continúa con medidas que pueden tomarse para brindar la atención necesaria, incluso cuando no haya una remuneración económica de por medio.

G.H.T. Kimble señaló: “es muy malo que una persona sea ignorante, porque se aleja de la relación del espíritu y la mente de los demás. Tal vez sea peor que una persona sea pobre, porque queda condenada a una vida de restricciones y esquematizaciones que no dejan tiempo para sueños ni un respiro del cansancio. Pero lo que sin duda es peor, es que el individuo no se sienta bien, pues de este modo queda atado de manos para superar su pobreza o su ignorancia”. Un objetivo de la medicina y de quienes la practican es luchar para ofrecer los medios por los cuales los pobres dejen de sentirse mal.

### El aprendizaje de la medicina

Han transcurrido casi 100 años desde que se publicó el Informe Flexner, estudio trascendental que transformó la enseñanza médica y puso énfasis en los fundamentos científicos de la medicina, así como en la adquisición de habilidades clínicas. En una época de efervescencia de la información y acceso a la simulación e informática médicas, muchas escuelas han puesto en práctica nuevos planes de estudio que subrayan la importancia del aprendizaje permanente y la adquisición de competencias para el trabajo en equipo, habilidades de comunicación, práctica basada en sistemas y el profesionalismo. Estas y otras características de los planes de estudio de las escuelas de medicina sientan las bases de muchos de los temas que se abordaron en este capítulo y se espera que permitan a los médicos evolucionar de la competencia al

dominio perfecto y la maestría, conforme acumulen experiencia y conocimientos.

En una época en que la cantidad de información que una persona debe dominar para ejercer la medicina sigue ampliándose, las presiones cada vez mayores dentro y fuera de la profesión han generado restricciones severas en el tiempo que un médico en fase de preparación debe estar en el hospital. Se pensaba que los beneficios que se obtenían de la continuidad de la atención médica y la observación de la evolución del enfermo con el transcurso del tiempo, eran rebasados por el estrés que imponían a los estudiantes las largas horas de trabajo y errores que se cometían por la fatiga cuando atendían a los enfermos. En consecuencia, se impusieron límites a los médicos que están en capacitación respecto del número de enfermos que pueden atender a la vez; el número de pacientes nuevos que puedan valorar en su día de guardia y el número de horas que pueden estar en el hospital. En 1980 los residentes de medicina trabajaban más de 90 h por semana en el hospital, en promedio. En 1989 se restringió tal lapso a no más de 80 h por semana. Las horas de los residentes todavía disminuyeron cerca de 10% entre 1996 y 2008, y en 2010, el *Accreditation Council for Graduate Medical Education* impuso más restricciones a las horas de guardia continuas para los residentes de primer año (16 h/turno). El efecto de estos cambios se estudia en forma constante, pero hay pocas evidencias de que hayan repercutido en una disminución de los errores médicos. Una consecuencia inevitable del menor número de horas laborales es que se incrementa el número de veces que se delega la responsabilidad del paciente, de un médico a otro. A menudo estas transferencias implican que el paciente pase de manos de un médico que lo conoce bien porque lo valoró cuando ingresó al hospital, a otro que no lo conoce tanto. Es indispensable manejar con mucho cuidado y minuciosidad todas estas transiciones de responsabilidad, con intercambio y conocimiento de toda la información importante. El tema de las suplencias no es exclusivo de los médicos en su etapa de posgrado. El médico promedio trabajaba 54 h a la semana en los años de 1996 a 1998 y 51 horas semanales de los años 2006 al 2008.

### Investigación, docencia y práctica de la medicina

El título de *doctor* procede de la palabra latina *docere*, que significa “enseñar” y, por tanto, el médico debe compartir información y conocimientos con los colegas, los estudiantes de medicina y profesionales de ramas afines y con sus pacientes. La práctica de la medicina depende de la suma total de conocimientos que, a su vez, se basa en una cadena interminable de descubrimientos científicos, observaciones clínicas, análisis e interpretaciones. Los progresos de la medicina se deben a la obtención de nuevos datos a través de la investigación y los avances obtenidos en el tratamiento médico obligan a transmitir dicha información. Una responsabilidad cada vez más amplia hacia la sociedad justifica la petición del médico a los enfermos para que participen en investigaciones clínicas éticas y debidamente aprobadas, siempre que no impliquen riesgos, incomodidades o inconvenientes. Por otra parte, los médicos dedicados a la investigación clínica deben estar muy conscientes de los posibles conflictos de intereses entre sus objetivos profesionales y sus obligaciones con cada uno de sus pacientes; siempre se concederá prioridad a los mejores intereses de los pacientes.

*La ambición de todos los médicos es arrancar a la Naturaleza los secretos que han desconcertado a los filósofos de todos los tiempos; rastrear hasta sus orígenes las causas de las enfermedades, y correlacionar los grandes cúmulos de conocimientos que pudieran aplicarse en forma inmediata para evitar y curar enfermedades.*

William Osler, 1849-1919

### LECTURAS ADICIONALES

- CHARAP MH et al: Internal medicine residency training in the 21st century: Aligning requirements with professional needs. *Am J Med* 118:1042, 2005
- COOKE M et al: American medical education 100 years after the Flexner Report. *N Engl J Med* 355:1339, 2006
- COUNCIL ON GRADUATE MEDICAL EDUCATION: *Thirteenth Report: Physician Education for a Changing Health Care Environment*. U.S. Department of Health and Human Services, Washington, DC

HUNTER DJ et al: From Darwin's finches to canaries in the coal mine—mining the genome for new biology. *N Engl J Med* 358:2760, 2008

KINGHORN WA: Medical education as moral formation: An Aristotelian account of medical professionalism. *Perspect Biol Med* 53:87, 2009

LOSCALZO J et al: Human disease classification in the postgenomic era: A complex systems approach. *Mol Syst Biol* 3:124, 2007

STAIGER DO et al: Trends in the hours of physicians in the United States. *JAMA* 303:747, 2010

STRAUS SE et al: Teaching evidence-based medicine skills can change practice in a community hospital. *J Gen Intern Med* 20:340, 2005

## CAPÍTULO 2

# Aspectos mundiales de la medicina

Jim Yong Kim  
Paul Farmer  
Joseph Rhatigan

### ¿POR QUÉ HABLAR DE SALUD MUNDIAL?

Se ha señalado que la salud mundial no es una disciplina, sino más bien un conjunto de problemas. Un grupo destacado de autoridades en la materia definió la salud mundial como el estudio y la práctica que se ocupan de mejorar la salud de todas las personas y de lograr que todo el mundo tenga las mismas posibilidades de gozar de salud, con énfasis en la atención de problemas que trascienden las fronteras. Cualquier revisión aislada, lo único que haría es enumerar los problemas principales que surgen al aplicar la medicina basada en evidencias en entornos de enorme pobreza, o en el ámbito internacional. En este capítulo los autores se refieren a los principales organismos internacionales que se ocupan de estos problemas; identifican las barreras más importantes que se oponen al mejoramiento de la salud de personas que hasta la fecha no han tenido acceso a la medicina moderna, en ningún sentido, y resumen información poblacional sobre los problemas de salud más frecuentes que padecen las personas que viven en la miseria. Cuando se analizan problemas específicos, en particular el sida ([cap. 189](#)), aunque también la tuberculosis (TB, [cap. 165](#)), el paludismo ([cap. 210](#)), y algunas enfermedades importantes no transmisibles, es posible centrar el debate en las barreras que entorpecen la prevención, el diagnóstico y la atención, así como en las formas de superarlas. Por tanto, el capítulo se ocupa de la importancia de los sistemas de salud y el problema de la “fuga de cerebros” en ellos. Cierra con un análisis de la equidad en salud mundial y se mencionan nociones de justicia social que alguna vez fueron el cimiento de la salud pública internacional, pero que en las últimas décadas se han dejado de lado.

### BREVE HISTORIA DE LAS INSTITUCIONES INTERNACIONALES DE SALUD

La preocupación por la salud al otro lado de las fronteras nacionales se remonta muchos siglos atrás, antes de la peste bubónica y otras pandemias. La primera organización fundada en forma explícita para abordar problemas de salud internacionales fue la Oficina Sanitaria Panamericana, establecida por la colaboración de 11 países del continente americano en 1902. El objetivo de tal oficina, que se transformó en la Organización Panamericana de la Salud, era controlar enfermedades infecciosas en el territorio de toda América. Un problema al que se dedicó interés especial fue el de la fiebre amarilla, que causaba innumerables muertes en América del Sur y Central y que constituía una amenaza para la construcción del canal de Panamá. En 1948, las Naciones Unidas fundaron la primera institución de salud realmente internacional: la Organización Mundial de la Salud (OMS). En 1958, bajo la égida de la OMS y en concordancia con el antiguo interés en las enfermedades contagiosas que no respetan fronteras, los líderes de la salud mundial

emprendieron el intento que condujo a lo que algunos consideran el mayor logro en la salud internacional: la erradicación de la viruela. Los escépticos se sorprendieron cuando, gracias a la campaña de erradicación de la viruela, tarea que se impusieron en todo el mundo las autoridades de salud pública, se obtuvieron magníficos resultados en 1979 durante la Guerra Fría. La influencia de la OMS se desvaneció en la década de 1980. En los comienzos de la década de 1990, muchos observadores plantearon que, dados sus recursos financieros inmensamente superiores y las relaciones desiguales pero cercanas con los gobiernos de países pobres, el Banco Mundial había eclipsado a la OMS como la institución multilateral más importante que intervenía en el terreno de la salud. Una de las metas declaradas del Banco fue ayudar a los países pobres a identificar intervenciones “rentables” que merecieran el apoyo internacional. Al mismo tiempo, dicho Banco recomendó a muchas de las naciones en cuestión disminuir sus gastos públicos de salud y educación, como parte de los programas de ajuste estructural que se impusieron (y luego se desautorizaron) como condición para tener acceso a créditos y apoyo a través de instituciones financieras internacionales como dicho Banco y el Fondo Monetario Internacional (FMI). En esa misma época, reaparecieron muchas enfermedades, como el paludismo, la tripanosomosis y la esquistosomosis en África. La tuberculosis, enfermedad curable, siguió siendo la infección que mayor número de adultos diezmaba en todo el mundo. En los últimos 10 años del siglo xx fallecieron durante el parto medio millón de mujeres por año, y pocas de las instituciones filantrópicas o de apoyo financiero más grandes del mundo se orientaron a la salud mundial.

El sida, descrito por primera vez en 1981, fue el factor que detonó cambios. En Estados Unidos, el advenimiento de esta infección letal recién identificada marcó el fin de una serie de acontecimientos que echaron abajo el gran sofisma de que “se había cerrado el capítulo” de las enfermedades infecciosas. En África, que surgiría como el epicentro mundial de la pandemia, la enfermedad por VIH debilitó todavía más los programas de erradicación de la tuberculosis, en tanto que el paludismo siguió segando el mismo número de vidas. Al comenzar el siglo XXI, estas tres enfermedades solas causaban la muerte de unos seis millones de personas al año. Hubo necesidad de investigaciones, políticas y mecanismos de financiamiento nuevos.

En la última década se han multiplicado las instituciones multilaterales de salud mundial como el *Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and the Malaria* (GFATM) y el *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* (ONUSIDA), así como los esfuerzos bilaterales como el llamado *U.S. President's Emergency Plan for AIDS Relief* (PEPFAR) y organizaciones filantrópicas privadas como la Fundación Bill & Melinda Gates. La OMS, con sus 193 estados miembros y 147 oficinas de campo, sigue siendo la autoridad en asuntos relacionados con la propagación internacional de infecciones y otras amenazas de la salud. Poco después de comenzar la epidemia de SARS en 2003, fueron reforzadas y puestas en práctica en mayo de 2007 las *International Health Regulations*, que sientan las bases legales para la investigación directa de la OMS de muy diversos problemas de salud mundial, incluida la pandemia de gripe en cualquier estado miembro.

A pesar de una mayor atención y mejores recursos para atender problemas de salud en los países pobres, la falta de coherencia en el interior de las instituciones internacionales y entre ellas, puede menoscabar gravemente los esfuerzos por consolidar una respuesta más integral y eficaz. La OMS, por desgracia, no tiene suficientes fondos a pesar de la necesidad cada vez mayor de atender una variedad más amplia y compleja de problemas de salud. En otro caso del impacto paradójico de haber logrado un buen resultado, la ampliación rápida de la Fundación Gates, una de las

más importantes en la historia de la salud mundial, hizo que otras instituciones y fundaciones cuestionaran la conveniencia de seguir invirtiendo sus recursos más modestos en este campo. Sin duda ha llegado la llamada “edad de oro” de la salud mundial, pero es necesario que los líderes de grandes organizaciones como la OMS, el GFATM, la UNICEF, ONUSIDA y la Fundación Gates, trabajen de manera conjunta en el diseño de un esquema más eficaz que aproveche al máximo las oportunidades extraordinarias que en la actualidad se dan. Hacia ese fin, los actores nuevos y viejos en el escenario de la salud mundial deben invertir cuantiosos recursos en el *descubrimiento* (ciencias básicas relevantes), el *desarrollo* de nuevas herramientas (preventivas, diagnósticas y terapéuticas) y el *suministro* que garantice la entrega equitativa de productos y servicios de salud a todos los que los necesitan.

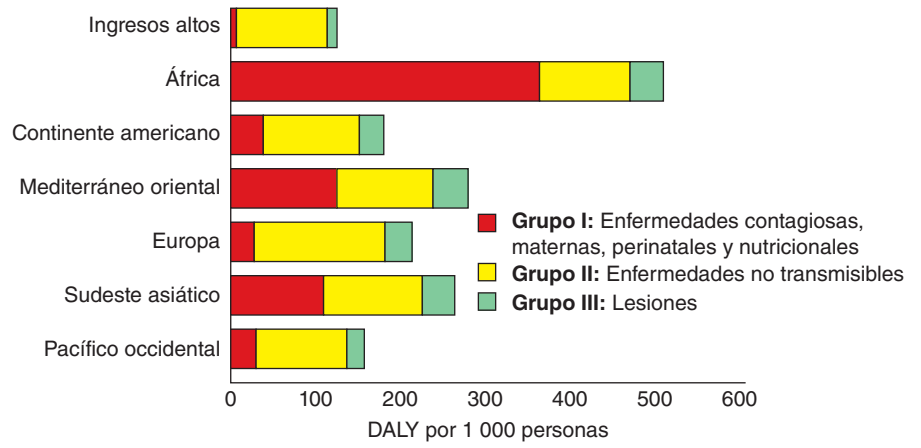
**ASPECTOS ECONÓMICOS DE LA SALUD MUNDIAL**

Los intereses políticos y económicos han sido el elemento que ha impulsado a las intervenciones de salud en todo el mundo. Como ya se mencionó, los primeros intentos para erradicar la fiebre amarilla guardaron relación con la terminación del canal de Panamá. Sin embargo, es motivo de debate la naturaleza exacta del vínculo entre asuntos económicos y problemas de salud. Algunos economistas y demógrafos argumentan que el desarrollo económico es el elemento clave para mejorar el estado de salud de las poblaciones, en tanto que otros afirman que la mala salud es la principal barrera contra el desarrollo de los países pobres. En uno y otro casos, invertir en la atención de la salud, y en especial en el control de enfermedades contagiosas, debe redundar en un incremento de la productividad. El dilema es dónde hallar los recursos necesarios para comenzar el “ciclo virtuoso” previsto.

Desde 1999, acicateados por el liderazgo de la Fundación Gates y el interés cada vez mayor por superar problemas nuevos y persistentes como el del sida, han aumentado los recursos para combatir problemas de salud en países pobres, y se destinaron 80 000 millones de dólares en fondos nuevos para descubrir y obtener fármacos y elementos diagnósticos que fueran útiles en enfermedades de personas pobres; para hacer campañas internacionales contra las epidemias de sida, tuberculosis y paludismo; para crear y aplicar vacunas, e incluso para mejorar métodos de recopilación de datos en entornos con pocos recursos. Sin embargo, para alcanzar los Objetivos del Desarrollo del Milenio, de las Naciones Unidas, que incluyen metas como disminución de la pobreza, educación primaria e igualdad de géneros, habría que aumentar aún más el gasto destinado al sector salud. Para saber cuánto aumentar dicho gasto y por cuánto tiempo es indispensable tener una mejor capacidad para evaluar la carga de morbilidad global (GBD, *global burden of disease*) y planificar intervenciones que cubran con mayor precisión las necesidades. Perfeccionar los instrumentos de medición es una tarea importante en el campo de la salud mundial; apenas en fecha reciente se han llevado a cabo evaluaciones atinadas de la carga de morbilidad global.

**MORTALIDAD Y CARGA DE MORBILIDAD GLOBAL**

Desde finales de la década de 1980 se han hecho intentos serios para calcular la GBD. El primer estudio en ese sentido realizado en 1990, sentó las bases para el primer informe sobre *Disease Control Priorities in Developing Countries* (DCP1) y para el Informe sobre el Desarrollo Mundial publicado en 1993 por el Banco Mundial, titulado *Investing in Health*. Estos intentos permitieron conocer mucho mejor el estado de salud de habitantes de países en desarrollo. El informe *Investing in Health* tuvo enorme influencia: mucha gente se familiarizó con el análisis de la rentabilidad de intervenciones específicas de salud y con la noción de años de vida ajustados en función de la discapacidad (DALY, *disability-adjusted life years*). Los DALY, que se convirtieron en el modelo habitual para evaluar el impacto de un problema de salud específico



**Figura 2-1** Tipo de enfermedades por frecuencia de causas y región, 2004. DALY, años de vida ajustados en función de la discapacidad [Fuente: World Health Organization. Reprinted with permission ([http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD\\_report\\_2004update\\_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf); accessed January 10, 2010).]

en una población, combinan en una sola medida o variable los años absolutos de vida perdidos y los años perdidos debido a discapacidad por casos nuevos de un cuadro patológico. (Véase la **figura 2-1** y el **cuadro 2-1** para conocer un análisis de GBD con base en DALY).

El análisis más reciente de GBD de la OMS se basa en datos de salud del 2004. Este informe refleja cómo ha crecido el número de datos publicados sobre temas de salud en los países más pobres, así como la capacidad de los médicos para medir el impacto de enfermedades específicas en cada población. Aun así, incluso en 2004, sólo 112 de las 192 naciones estudiadas tenían información fidedigna sobre las causas de fallecimiento dentro de su territorio. Es esencial ampliar los esfuerzos para reunir todos los datos básicos sobre salud; dicha tarea corresponde a la OMS, a los gobiernos nacionales y a determinadas instituciones académicas. La escasez de información completa ha originado enorme incertidumbre en cuanto a las estimaciones de mortalidad global. El nivel de incertidumbre varía de tan sólo  $\pm 1\%$  para estimaciones de mortalidad por todas las causas en países desarrollados, a  $\pm 20\%$  del mismo parámetro en la región africana de la OMS. El nivel de incertidumbre en estimados de prevalencia regional va de  $\pm 10\%$  a  $\pm 90\%$ , con una mediana de  $\pm 41\%$ . Sin embargo, conforme han mejorado los métodos de análisis y la calidad de los datos, se han podido identificar tendencias importantes en una comparación de estimados de GBD de 1990 y de 2004.

De los 58.8 millones de fallecimientos en todo el mundo en 2004, 30% fue por enfermedades contagiosas, enfermedades de la madre y de la etapa perinatal, y por deficiencias nutricionales. Si bien la proporción de todos los fallecimientos atribuibles a estas causas ha disminuido muy poco desde 1990, la porción de todas las muertes por VIH/sida aumentó de apenas 2 a  $>3.5\%$ . En la fracción de todas las muertes vinculadas con enfermedades contagiosas, enfermedades de la madre y de la etapa perinatal y deficiencias nutricionales, 97% tuvo lugar en países de ingresos medios y bajos. La causa principal de muerte en adultos en 2004 fue la cardiopatía isquémica, que comprendió 16.3% de todos los fallecimientos en países con ingresos altos, 13.9% en aquellos con ingresos de nivel medio y 9.4% en aquellos con ingresos de nivel bajo (**cuadro 2-2**). El segundo lugar lo ocupó la enfermedad vascular cerebral, con 9.3% de los fallecimientos en países con ingresos altos, 14.2% de muertes en aquellos con ingresos de nivel medio y 5.6% en países con ingresos de nivel bajo. La tercera causa de muerte en países de ingresos altos fueron los cánceres de tráquea, bronquios y pulmones (que comprendieron 5.9% de todas las muertes), pero tales enfermedades no están entre las 10 principales causas de muerte en países con ingresos de nivel medio y bajo. De las 10 causas principales de muerte en países pobres, seis correspondieron a enfermedades contagiosas; sin embargo, en países de ingresos altos, sólo una enfermedad contagiosa (infección de vías respiratorias bajas) estuvo incluida entre las 10 principales causas de fallecimientos.

En un estudio reciente se observó que la cifra de mortalidad mundial en niños menores de cinco años disminuyó de 11.9 millones de muertes en 1990 a 7.7 millones en 2010. De los fallecimientos de 2010, 3.1 millones (40%) fueron en el periodo neonatal. Cerca del 33% ocurrió en



**CUADRO 2-1** Causas principales de carga de mortalidad global (años de vida ajustados en función de la discapacidad [DALY]), con los países agrupados por ingresos, 2004

Enfermedad o lesión	DALY (millones)	Porcentaje de DALY totales	Enfermedad o lesión	DALY (millones)	Porcentaje de DALY totales
<b>Mundial</b>			<b>Países de ingresos medios</b>		
1 Infecciones de vías respiratorias bajas	94.5	6.2	1 Trastornos depresivos unipolares	29.0	5.1
2 Enfermedades diarreicas	72.8	4.8	2 Cardiopatía isquémica	28.9	5.0
3 Trastornos depresivos unipolares	65.5	4.3	3 Enfermedad vascular cerebral	27.5	4.8
4 Cardiopatía isquémica	62.6	4.1	4 Accidentes de tránsito en carreteras	21.4	3.7
5 VIH/sida	58.5	3.8	5 Infecciones de vías respiratorias bajas	16.3	2.8
6 Enfermedad vascular cerebral	46.6	3.1	6 EPOC	16.1	2.8
7 Premadurez y bajo peso al nacer	44.3	2.9	7 VIH/sida	15.0	2.6
8 Asfixia y traumatismo natales	41.7	2.7	8 Trastornos por consumo de alcohol	14.9	2.6
9 Accidentes de tránsito en carreteras	41.2	2.7	9 Errores de refracción	13.7	2.4
10 Infecciones neonatales y otras más <sup>b</sup>	40.4	2.7	10 Enfermedades diarreicas	13.1	2.3
<b>Países de ingresos altos</b>			<b>Países de ingresos bajos<sup>a</sup></b>		
1 Trastornos depresivos unipolares	10.0	8.2	1 Infecciones de vías respiratorias bajas	76.9	9.3
2 Cardiopatía isquémica	7.7	6.3	2 Enfermedades diarreicas	59.2	7.2
3 Enfermedad vascular cerebral	4.8	3.9	3 VIH/sida	42.9	5.2
4 Demencia de Alzheimer y de otros tipos	4.4	3.6	4 Paludismo	32.8	4.0
5 Trastornos por consumo de alcohol	4.2	3.4	5 Premadurez y bajo peso al nacer	32.1	3.9
6 Hipoacusia de comienzo en la vida adulta	4.2	3.4	6 Infecciones neonatales y de otros tipos <sup>b</sup>	31.4	3.8
7 EPOC	3.7	3.0	7 Asfixia y traumatismo natales	29.8	3.6
8 Diabetes mellitus	3.6	3.0	8 Trastornos depresivos unipolares	26.5	3.2
9 Cánceres de tráquea, bronquios y pulmones	3.6	3.0	9 Cardiopatía isquémica	26.0	3.1
10 Accidentes de tránsito en carreteras	3.1	2.6	10 Tuberculosis	22.4	2.7

<sup>a</sup> Países agrupados por ingreso nacional bruto por persona.

<sup>b</sup> Esta categoría también incluye otras causas no infecciosas que surgen en el período perinatal, además de la premadurez, bajo peso al nacer, traumatismo natal y asfixia. Estas causas no infecciosas componen cerca del 20% de los DALY dentro de esta categoría.

**Abreviatura:** EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

**Fuente:** Con autorización de la Organización Mundial de la Salud [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD\\_report\\_2004update\\_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf)

niños menores de cinco años en el sur de Asia y casi la mitad en países del África subsahariana; <1% ocurrió en países de ingresos altos.

En personas de 15 a 59 años de edad, las enfermedades no transmisibles fueron la causa de más de la mitad de todos los fallecimientos en todas las regiones, excepto el África subsahariana, donde las enfermedades contagiosas, las enfermedades de la madre y del período perinatal y las deficiencias nutricionales juntas ocasionaron 66% de todas las muertes. En realidad, la cifra de mortalidad por VIH en personas de 15 a 59 años en países del África subsahariana fue mayor que la de mortalidad debida a todas las causas en adultos de países de ingresos altos. En dicho grupo de edad, las lesiones fueron la causa de 23% de todas las muertes a nivel mundial. En conjunto, los índices de muerte en dicho grupo de edad disminuyeron entre 1990 y 2004 en todas las regiones, excepto en Europa y Asia central, donde las enfermedades cardiovasculares y las lesiones han hecho que aumente la mortalidad, y en países de África subsahariana donde ha sido particularmente devastador el impacto de VIH/sida en dicha cohorte de edad.

Hay una mayor incertidumbre respecto del cálculo de los años de vida vividos con discapacidad por trastornos específicos que de los años perdidos. Los mejores estimados a partir de 2004 indican que si bien la prevalencia de enfermedades propias de poblaciones de ancianos (como demencia senil y enfermedades reumáticas o musculoesqueléticas) fue mayor en países de ingresos altos, fue más grande en países de ingresos bajos y de nivel medio la discapacidad que surgió como consecuencia de enfermedades cardiovasculares, las crónicas de vías respiratorias, y el impacto a largo plazo de enfermedades contagiosas. En casi todos los países con ingresos bajos y medios, las personas tuvieron vida más corta

y presentaron discapacidades y deficiencias de salud en una mayor proporción de su vida. En efecto, >50% de la carga global de morbilidad se produjo en el sudeste asiático y en países del África subsahariana que en conjunto comprenden sólo 33% de la población mundial.

Las enfermedades no transmisibles fueron la causa de cerca del 60% de todos los fallecimientos en 2004, pero dado que éstas tienen un comienzo tardío, justificaron sólo 48% de los años de vida perdidos. Por el contrario, dado que surgen con mayor frecuencia en personas más jóvenes, las lesiones explicaron 12% de los años de vida perdidos, pero sólo 10% de los fallecimientos. Es importante destacar que 45% de la carga de morbilidad en países de ingresos medios y bajos en 2004 provino de enfermedades no transmisibles; en 1990 la cifra fue de 35%.

La pobreza sigue siendo una de las causas fundamentales de mala salud en todo el mundo y el impacto que ejerce a nivel internacional sigue siendo bastante grande. De los 6 800 millones de personas del planeta que están vivas, 43% (cerca de 2 700 millones) vive con menos de 2 dólares al día y 17% (~ 1 100 millones), lo hace con <1 dólar al día. La comparación de los indicadores de salud nacionales con el producto interno bruto (PIB) por persona entre diversas naciones muestra una relación clara entre un PIB más alto y una mejor salud, con unas cuantas excepciones. Innumerables investigaciones han probado el vínculo entre pobreza y salud en el interior de cada país.

En el estudio de la carga de morbilidad global se observó que la desnutrición constituía el principal factor de riesgo para la salud. En una época en que la obesidad se ha vuelto uno de los más graves problemas de salud en muchos países desarrollados, es causa de enorme consternación la persistencia de la desnutrición. La imposibilidad de alimentar a



**CUADRO 2-2** Causas principales de fallecimientos a nivel mundial, por grupo de ingresos, 2004

Enfermedad o lesión	Muertes (millones)	Porcentaje total de muertes	Enfermedad o lesión	Muertes (millones)	Porcentaje total de muertes
<b>Mundial</b>			<b>Países de ingresos medios</b>		
1 Cardiopatía isquémica	7.2	12.2	1 Enfermedad vascular cerebral	3.5	14.2
2 Enfermedad vascular cerebral	5.7	9.7	2 Cardiopatía isquémica	3.4	13.9
3 Infecciones de vías respiratorias bajas	4.2	7.1	3 EPOC	1.8	7.4
4 EPOC	3.0	5.1	4 Infecciones de vías respiratorias bajas	0.9	3.8
5 Enfermedades diarreicas	2.2	3.7	5 Cánceres de tráquea, bronquios y pulmones	0.7	2.9
6 VIH/sida	2.0	3.5	6 Accidentes de tránsito en carreteras	0.7	2.8
7 Tuberculosis	1.5	2.5	7 Cardiopatía hipertensiva	0.6	2.5
8 Cánceres de tráquea, bronquios y pulmones	1.3	2.3	8 Cáncer de estómago	0.5	2.2
9 Accidentes de tránsito en carreteras	1.3	2.2	9 Tuberculosis	0.5	2.2
10 Premadurez y bajo peso al nacer	1.2	2.0	10 Diabetes mellitus	0.5	2.1
<b>Países de ingresos altos</b>			<b>Países de ingresos bajos<sup>a</sup></b>		
1 Cardiopatía isquémica	1.3	16.3	1 Infecciones de vías respiratorias bajas	2.9	11.2
2 Enfermedad vascular cerebral	0.8	9.3	2 Cardiopatía isquémica	2.5	9.4
3 Cánceres de tráquea, bronquios y pulmones	0.5	5.9	3 Enfermedades diarreicas	1.8	6.9
4 Infecciones de vías respiratorias bajas	0.3	3.8	4 VIH/sida	1.5	5.7
5 EPOC	0.3	3.5	5 Enfermedad vascular cerebral	1.5	5.6
6 Demencia de Alzheimer y de otros tipos	0.3	3.4	6 EPOC	0.9	3.6
7 Cánceres de colon y recto	0.3	3.3	7 Tuberculosis	0.9	3.5
8 Diabetes mellitus	0.2	2.8	8 Infecciones neonatales <sup>b</sup>	0.9	3.4
9 Cáncer de mama	0.2	2.0	9 Paludismo	0.9	3.3
10 Cáncer de estómago	0.1	1.8	10 Premadurez y bajo peso al nacer	0.8	3.2

<sup>a</sup> Países agrupados por ingreso nacional bruto por persona, ingresos bajos (825 dólares o menos); ingresos altos (10 066 dólares o más). Hay que observar que estos grupos de ingresos altos difieren un poco de los utilizados en el *Disease Control Priorities Project*.

<sup>b</sup> Esta categoría incluye también otras causas no infecciosas que aparecen en el periodo neonatal y que originan cerca del 20% de todos los fallecimientos dentro de esta categoría.

**Abreviatura:** EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

**Fuente:** Con autorización de la Organización Mundial de la Salud [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD\\_report\\_2004update\\_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf)

los hambrientos de todo el mundo es consecuencia de muchos años de fracaso de proyectos de desarrollo y debe considerarse como un problema de máxima prioridad. De hecho, ninguna iniciativa en el campo de la salud, por más abundantes fondos y mejor justificación científica que tenga, surtirá efecto sin una nutrición adecuada.

La segunda edición de *Disease Control Priorities in Developing Countries* (DCP2), publicada en 2006, es un documento de amplitud y ambición impresionantes, que ofrece el análisis de la rentabilidad de más de 100 intervenciones e incluye 21 capítulos dedicados a estrategias para reforzar los sistemas de salud. Son importantes los análisis de rentabilidad que comparan dos intervenciones relativamente iguales y facilitan la mejor selección cuando los recursos son escasos; sin embargo, conforme aumentan los recursos y las ambiciones respecto de la salud global, los análisis de rentabilidad (en particular los basados en enfermedades pasadas) no deben obstaculizar el compromiso mundial cada vez mayor de aportar recursos y servicios accesibles para todos los que los necesitan. El caso del sida es muy ilustrativo; en los últimos 30 años se ha vuelto la enfermedad infecciosa que es causa principal de muerte durante la vida adulta.

## ■ SIDA

En el capítulo 189 se hace una revisión general de la epidemia de sida en el mundo actual. Por lo pronto, sólo se harán comentarios de tal enfermedad en países del mundo en desarrollo. Todo lo aprendido para combatir la enfermedad en un medio con recursos limitados, adquiere enorme importancia al hablar de otras enfermedades crónicas, incluidas las no transmisibles, en las que se han creado tratamientos eficaces. Más adelante en este capítulo se destacarán varias de las lecciones aprendidas.

En Estados Unidos, el hecho de contar con tratamiento antirretroviral (ART, *antiretroviral therapy*) contra el sida ha transformado la enfermedad de una entidad en que era inexorable la muerte y la destrucción de la inmunidad de tipo celular, en un padecimiento crónico controlable. En países en desarrollo, sólo desde el año 2003 se ha podido ofrecer de manera más generalizada el tratamiento, y apenas en el otoño de 2008, el número de pacientes sometidos a tratamiento excedió 40% el número de aquellos que lo necesitaban. (Queda por corroborar cuántos de estos pocos afortunados están recibiendo de manera periódica ART y también apoyo social necesario.) Antes de 2003 se plantearon muchos argumentos para justificar la lentitud con que los programas de ART llegaban a personas que vivían con VIH/sida en entornos con recursos escasos. Los pretextos aducidos incluyeron el precio del tratamiento en comparación con la pobreza del paciente, la complejidad de la intervención y no contar con infraestructura para estudios de vigilancia con métodos de laboratorio y el hecho de no tener personal de salud capacitado. No solían debatirse los débiles argumentos sobre la rentabilidad que dieron lugar a falsas dicotomías (prevención o tratamiento, y no ambos). Para esa época el mayor obstáculo era la ambivalencia y a veces el silencio palmario de líderes políticos y expertos en salud pública. El efecto acumulativo de todos los factores fue condenar a muerte a decenas de millones de personas pobres de países en desarrollo, que habían enfermado como consecuencia de la infección por el VIH.

La desigualdad entre los países ricos y los pobres en cuanto al acceso al tratamiento de la infección por VIH dio origen, con justa razón, a la indignación moral en todas partes. En algunos países de nivel medio como Brasil, programas visionarios acortaron la disparidad en el acceso. Otros proyectos innovadores promovidos por organizaciones no guber-

namentales (ONG) internacionales en diversos medios definieron con claridad que se pueden obtener resultados extraordinarios con una simple estrategia de ART que se base en el compromiso y apoyo comunitarios intensivos. En el año 2000, la llamada Iniciativa para Acelerar el Acceso, planteada por las Naciones Unidas, finalmente hizo que participaran las industrias farmacéuticas genéricas y organizaciones de investigación y desde esa fecha los precios de los antirretrovirales disminuyeron de manera significativa. Al mismo tiempo, se ha podido contar de manera más amplia con productos combinados de dosis fijas, más fáciles de administrar.

Con base en todo lo aprendido, la OMS auspició una estrategia en salud pública para tratar a personas con sida en entornos con escasos recursos; tal estrategia, producto de modelos de atención propiciados por la ONG *Partners In Health* y otros grupos, propuso regímenes de tratamiento estándar de primera línea con base en una prescripción de cinco fármacos sencillos y otro grupo más complejo (y hasta la fecha más caro) de opciones de segunda línea en reserva. Se estandarizaron los protocolos clínicos comunes y se crearon paquetes de enseñanza intensiva para trabajadores de la salud y comunitarios y se llevaron a la práctica en muchos países. Los intentos fueron apoyados por fondos inéditos provenientes del Banco Mundial, el GFATM y PEPFAR. En 2003 la OMS y ONUSIDA declararon como una emergencia de salud pública mundial la imposibilidad de contar con acceso a ART y los dos organismos plantearon la “iniciativa de 3 por 5” en una meta ambiciosa: procurar que tres millones de personas en países en desarrollo contaran con tratamiento para finales de 2005. Desde esa fecha muchos países establecieron metas nacionales correspondientes y han hecho intentos para integrar ART en sus programas nacionales contra sida y sistemas de salud, y propiciar las sinergias entre el tratamiento de VIH/sida y actividades preventivas. La eficacia de ART tiene un fundamento sólido: en Estados Unidos, el tratamiento en cuestión ha prolongado la vida unos 13 años estimados, por paciente, en promedio (una mejor tasa de éxito que la obtenida con casi cualquier tratamiento antineoplásico o de complicaciones de coronariopatías). Varias actividades que están ahora en marcha en países en desarrollo han dejado lecciones importantes que repercuten en las políticas y en las medidas que deben tomarse. En los últimos 10 años, gracias a la experiencia acumulada en más de 50 países, se ha podido corroborar que los objetivos políticos ambiciosos, fondos suficientes y conocimiento sobre la manera de emprender medidas, pueden transformar de una manera impresionante las expectativas de personas que viven con infección por VIH en países en desarrollo.

## ■ TUBERCULOSIS

El capítulo 165 incluye una revisión concisa de los aspectos fisiopatológicos y terapéuticos de la tuberculosis, enfermedad que acompaña muy a menudo a la infección por VIH en muchos países. En consecuencia, una fracción importante de la reactivación de los casos de tuberculosis registrados en el sur de África podría atribuirse a la infección coexistente por VIH. Sin embargo, incluso antes de que surgiera el ataque del virus, se calculaba que menos de la mitad de todos los casos de tuberculosis en países en desarrollo no era diagnosticada, y en consecuencia, tampoco tratada.

Ante la imposibilidad del diagnóstico y del tratamiento de la tuberculosis, las autoridades internacionales crearon una estrategia para disminuir el embate de la enfermedad. El plan DOTS (tratamiento observado directamente con regímenes breves [DOTS, *directly observed therapy using short course*] con isoniazida y rifampicina) fue planteado en los inicios de la década de 1990 como un modelo cuya eficacia compensaba en gran medida el costo, por instituciones como el Banco Mundial, la OMS y otros organismos internacionales. En la estrategia, un elemento básico era la detección de casos pasivos de pacientes en quienes los frotis en busca del bacilo de tuberculosis eran positivos, y por supuesto para la cura se juzgó necesario el aporte ininterrumpido de los fármacos. El DOTS fue eficaz sin duda en muchos casos no complicados de tuberculosis susceptible a fármacos, pero muy pronto surgieron diversos inconvenientes y deficiencias. En primer lugar, el diagnóstico de tuberculosis basado tan sólo en el estudio microscópico de un frotis (método que

nació a finales del siglo XIX) no era sensible. Muchas personas con TB pulmonar y todas las que tenían exclusivamente la forma extrapulmonar, no eran identificadas por medio del estudio microscópico de frotis, al igual que muchos niños con enfermedad activa. En segundo lugar, la detección de casos pasivos depende de la posibilidad de contar con servicios de salud, situación por completo desigual en regiones con elevada prevalencia de la enfermedad. En tercer lugar, los sujetos con tuberculosis resistente a múltiples fármacos (MDR, *multidrug-resistant*), por definición están infectados con cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a isoniazida y rifampicina; depender en forma exclusiva de los dos medicamentos es una estrategia ineficaz en situaciones en que la resistencia a fármacos es un problema establecido.

La crisis de resistencia a antibióticos registrada en los hospitales estadounidenses no se circunscribió al mundo industrializado ni a infecciones bacterianas. En algunas zonas, una minoría importante de personas con tuberculosis estaba infectada por cepas resistentes por lo menos a un antituberculoso de primera línea. Las autoridades de salud mundial adoptaron DOTS-Plus, una estrategia que sumaba al plan DOTS los medios diagnósticos y medicamentosos necesarios para tratar la enfermedad por cepas farmacoresistentes, y constituyó una manera eficaz de reaccionar a la TB resistente a múltiples fármacos. Incluso antes de que pudiera llevarse a países con escasos recursos el plan DOTS-Plus, surgieron nuevas cepas de *M. tuberculosis* ampliamente resistentes a fármacos (XDR, *extensively drug-resistant*) que amenazaban los resultados de los programas de erradicación de la enfermedad, por ejemplo, en Sudáfrica, que ya mostraba graves deficiencias y en donde las cifras altas de infección por VIH habían hecho que se duplicara la incidencia de TB en los últimos 10 años.

## ■ LA TUBERCULOSIS Y EL SIDA COMO ENFERMEDADES CRÓNICAS: LAS LECCIONES QUE HAN DEJADO

Las estrategias eficaces contra la tuberculosis resistente a múltiples fármacos han repercutido en el control de la infección por VIH farmacoresistente e incluso del paludismo con esa misma característica, el cual, por infecciones repetidas y por no contar con un tratamiento eficaz, se ha tornado una enfermedad crónica en algunas zonas de África. En la práctica, el análisis del sida y la TB juntos como enfermedades crónicas permite a la profesión médica extraer diversas conclusiones, muchas de las cuales se aplican a la salud mundial en general (fig. 2-2).

En primer lugar, el cobro de cuotas para prevención y atención del sida impondrá problemas insuperables a pueblos que viven en la miseria, y muchas personas no podrán pagar nunca inclusive cantidades pequeñas



Figura 2-2 Paciente coinfectado por VIH/TB en Rwanda, antes (izquierda) y después (derecha) de seis meses de tratamiento.

por servicios o fármacos. A semejanza de los esfuerzos para combatir la tuberculosis transmitida por aire, lo más conveniente es considerar dichos servicios como un bien público para la salud pública. En un principio, esta estrategia necesitará donativos constantes, pero muchos países africanos se fijaron la meta de incrementar las inversiones nacionales en salud, un compromiso que permitiría sostener programas ambiciosos en el largo plazo. Mientras tanto, a medida que aumentan las inversiones locales, disminuye el precio de los cuidados del sida. La creación de fármacos genéricos significa que un ART puede costar <0.25 dólares/día, y los costos siguen disminuyendo hasta niveles asequibles en los países en desarrollo.

En segundo lugar, para que sigan creciendo los proyectos piloto, será necesario reforzar los sistemas de salud y, en algunos casos, reestructurarlos, en especial los que se ocupan de la atención primaria. En el pasado, el no contar con infraestructura asistencial constituía una barrera para el suministro de ART en las regiones más pobres del mundo; sin embargo, los recursos contra el sida, que por fin son abundantes, pueden destinarse a la reconstrucción de los sistemas de salud pública en países del África subsahariana y otras regiones aquejadas por el VIH, que son exactamente las zonas donde ha reaparecido la tuberculosis.

En tercer lugar, el no contar con personal preparado, en especial médicos, ha sido un factor citado como razón de la imposibilidad de tratar el sida en países pobres. La deficiencia es real y subsiste la “fuga de cerebros”, que se expondrá más adelante. Sin embargo, una razón por la que los médicos abandonan África es que no cuentan con los medios para ejercer su profesión. Los fondos contra el sida brindan una oportunidad no sólo de reclutar médicos y enfermeras en regiones con deficiencias de servicios, sino también de fortalecer los sistemas de salud mediante la construcción de infraestructura, donde se provea de recursos diagnósticos y terapéuticos y se capacite a trabajadores de los centros de salud para que supervisen la atención del sida y de muchas otras enfermedades dentro de sus aldeas y zonas aledañas. Dicha capacitación podría prestarse incluso en sitios donde abundan médicos, porque la asistencia de tipo comunitario con una supervisión estricta representa el estándar más alto de atención de enfermedades crónicas, en el Primer Mundo o el Tercer Mundo.

En cuarto lugar, la extrema pobreza hace que muchos pacientes no cumplan con el tratamiento de enfermedades crónicas, contagiosas o no. Por esa razón, la pobreza en todas sus dimensiones ha constituido con mucho la máxima barrera para incrementar y mejorar programas de tratamiento y prevención. Es posible eliminar muchas de las barreras socioeconómicas que se interponen al cumplimiento terapéutico, pero sólo si se suman los llamados “servicios adicionales”: complementos alimenticios para los hambrientos, auxilio en el transporte a clínicas, atención infantil y albergues. En muchas regiones rurales de África el hambre es el problema coexistente principal en individuos con sida o TB, y no puede administrarse un tratamiento eficaz para estas enfermedades consuntivas si no hay una ingesta calórica adecuada.

Por último, se necesita renovar el compromiso científico básico de inventar nuevas vacunas; también se necesitan medios diagnósticos menos caros y más fiables, y nuevas clases de fármacos. Esto es necesario no sólo para las tres principales enfermedades infecciosas letales (contra las cuales no hay una vacuna eficaz), sino también contra otras enfermedades desatendidas propias de la pobreza.

## ■ PALUDISMO

En el capítulo 210 se revisan el origen, la patogenia y el tratamiento clínico del paludismo, que es la tercera infección letal más importante del mundo. Los estragos que el paludismo causa en los grupos humanos son enormes, en especial entre los niños, sobre todo los niños africanos que viven en la pobreza. Se calcula que cada año afecta a 250 millones de personas y también en ese lapso causa la muerte de 1 millón, en su mayoría niños menores de cinco años. Los individuos pobres sufren de manera desproporcionada las consecuencias de la enfermedad: 58% de los fallecimientos por paludismo se producen en el 20% más pobre de la población mundial y un 90% en el África subsahariana. La magnitud diferente de esta carga en la mortalidad es mayor que la que conlleva cualquier otra enfermedad. En forma similar, el diferencial de morbilidad es mayor en el paludismo que en enfermedades causadas por otros patógenos, como se corroboró en un estudio de Zambia, en que se observó una prevalencia 40% mayor de parasitemia en niños menores de cinco años en el quintil más pobre, que en el quintil más rico.

A pesar de las graves consecuencias del paludismo, los pobres son los que tienen menos posibilidades de contar con medidas eficaces de prevención y tratamiento. Los economistas describen las interacciones complejas entre el paludismo y la pobreza desde una perspectiva contraria, pero complementaria: han definido formas en que el paludismo frena el desarrollo económico de las personas y de las naciones en su totalidad. Los análisis microeconómicos orientados a los costos directos y los indirectos han señalado que el paludismo consume hasta un 10% del ingreso anual de cada familia. Un estudio hecho en Ghana que clasificó la población con base en sus ingresos destacó la naturaleza regresiva de dicho costo: los estragos del paludismo representaron sólo 1% del ingreso de una familia acomodada, pero 34% del ingreso de una familia pobre.

A nivel nacional, los análisis macroeconómicos señalan que el paludismo puede disminuir el producto interno bruto *per capita* en un país que tiene la enfermedad endémica, en 50%, en comparación con lo observado en un país no palúdico. Las causas de tal estrago incluyen la alta tasa de fecundidad, el deterioro del desarrollo cognitivo de los niños, menor escolaridad, reducción de los ahorros y de las inversiones extranjeras y limitación de la movilidad de trabajadores. Ante el enorme costo mencionado, no cabe la sorpresa que después de una revisión importante hecha por los economistas Sachs y Malaney se concluyera que “donde prospera más el paludismo prosperan menos las sociedades humanas”.

## Medidas para revertir el paludismo

En parte por diferencias en la distribución del vector y el clima, los países con abundantes recursos ofrecen pocos programas detallados de acciones para la erradicación y el tratamiento del paludismo que sean aplicables a países tropicales (y con escasos recursos). En el año 2001, los jefes de Estado africanos respaldaron la llamada campaña de reversión del paludismo de la OMS (*Roll Back Malaria*, RBM), en la cual se plantean estrategias adecuadas para países africanos subsaharianos. En 2008, la campaña RBM emprendió el llamado *Global Malaria Action Plan* (GMAP). Esta estrategia mundial puso en práctica un método coordinado para combatir y eliminar la enfermedad y asegurar que lo ganado en una nación no se perdiera en los países vecinos por medidas de control ineficaces. El GAMP recomienda recurrir a diversos mecanismos básicos para disminuir las cifras de morbilidad y mortalidad por paludismo: colocar mosquiteros impregnados de insecticidas (ITN, *insecticide-treated bed nets*), rociar el interior de las habitaciones con insecticidas de acción residual (IRS, *indoor residual spraying*) y administrar tratamientos con combinaciones de artemisininas (ACT, *artemisinin-based combination therapy*), así como aplicar medidas preventivas intermitentes durante el embarazo, el diagnóstico oportuno y otras medidas de control de vectores como la aplicación de larvicidas y control ambiental.

**Mosquiteros impregnados de insecticida** Los mosquiteros impregnados de insecticida constituyen una intervención de salud pública eficaz y económica. El metaanálisis de estudios comparativos señaló que la incidencia de paludismo disminuye en 50% en individuos que duermen protegidos por ITN, en comparación con aquellos que no los utilizan. Incluso los mosquiteros sin insecticida disminuyen 25% la incidencia de paludismo. A nivel individual, la utilidad de los mosquiteros va más allá de la protección antipalúdica. Algunos estudios sugieren que disminuye la mortalidad de todas las causas en niños menores de cinco años, en grado mayor al atribuible a la sola disminución en la frecuencia de la enfermedad palúdica. En poblaciones que utilizan mosquiteros también disminuye la morbilidad (de manera específica la causada por anemia) que predispone a los niños a enfermedades diarreicas y de vías respiratorias, y a las embarazadas al alumbramiento de niños con bajo peso al nacer. En algunas áreas, los mosquiteros, además, evitan la transmisión de filariosis linfática, leishmaniosis cutánea, enfermedad de Chagas y fiebre recurrente por artrópodos. A nivel comunitario, los investigadores sugieren que el empleo de un mosquitero impregnado de insecticida en una sola familia puede disminuir el número de picaduras de mosquito en casas que están aun a cientos de metros de distancia. Se ha calculado que el costo de ITN por DALY salvado es de 10 a 38 dólares, lo cual hace que el ITN constituya “un uso muy eficiente de los recursos y un buen candidato para recibir subsidios públicos”<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Nuwaha F: The challenge of chloroquine-resistant malaria in sub-Saharan Africa. Health Policy Plan 16:1, 2001.



La OMS recomienda que todas las personas que vivan en zonas donde el paludismo es endémico duerman dentro de ITN protectores. Se distribuyeron cerca de 140 millones de ITN de acción duradera en países africanos con alto impacto de enfermedades en 2006 a 2008 y aumentó a 31% el número de familias que contaban con ITN en dichos países. Si bien se obtuvieron resultados modestos con la campaña de RBM, en el informe mundial de paludismo de la OMS publicado en 2009 se afirma que el porcentaje de niños menores de cinco años que utilizaban un mosquitero como el mencionado (24%) era mucho menor que el objetivo de 80% fijado por la *World Health Assembly*. La dificultad para extender la protección con ITN es un reflejo de los obstáculos económicos que no terminan de reconocerse y que impiden al menesteroso enfermo el acceso a tecnologías preventivas determinantes, y de la difícil tarea de diseñar y poner en marcha plataformas eficaces de suministro y distribución de estos productos.

**Rociar el interior de habitaciones con insecticidas de acción residual** Ésta constituye una de las intervenciones más comunes para evitar la transmisión del paludismo en áreas endémicas. La lucha y control de vectores por medio de insecticidas aprobados por la OMS, en especial el DDT, permite aminorar con eficacia e incluso interrumpir el ciclo de transmisión de tal enfermedad. Sin embargo, algunos estudios han señalado que rociar el interior de habitaciones ayuda a controlar la transmisión de paludismo sólo si se impregnan casi todas las estructuras (cerca del 80%) de la comunidad. Además, dado que los buenos resultados de un programa dependen de contar con personal bien preparado en técnicas de rocío y también de vigilancia y planificación eficaces, es difícil utilizar IRS y a menudo depende de sistemas de salud que tengan una infraestructura sólida que facilite la práctica de tal estrategia. Independientemente de las limitaciones de los IRS, la OMS recomienda utilizarlos en combinación con ITN. Ninguna de las dos intervenciones solas basta para evitar por completo la transmisión del paludismo.

**Tratamiento con combinaciones de artemisininas** La aparición y extensión de la resistencia a la cloroquina incrementó la necesidad de usar combinaciones de antipalúdicos. Para frenar la propagación de la resistencia, la OMS recomienda en la actualidad utilizar sólo ACT en caso del paludismo por *Falciparum* sin complicaciones. A semejanza de otras intervenciones antipalúdicas, el uso de ACT ha aumentado en los últimos años, pero la protección sigue siendo muy baja en varios países del África subsahariana. En el estudio de 2007 a 2008, en 11 de 13 países estudiados, menos del 15% de niños menores de cinco años con fiebre recibía el tratamiento combinado con artemisininas, aunque la cifra planteada como meta por la *World Health Assembly* fue de 80%. En respuesta a ello, la campaña RBM destinó inversiones importantes a mejorar el acceso a ACT y facilitó su distribución a través del sector de salud pública además de crear mecanismos innovadores de financiamiento (p. ej., la *Affordable Medicines Facility* para el paludismo) gracias a los cuales los precios al consumidor de ACT pueden disminuir de manera significativa y eliminarse del mercado tratamientos ineficaces a base de una sola artemisinina.

En los últimos años, la resistencia a antipalúdicos e insecticidas se ha convertido en un problema incluso más grande. En 2009 se informó la aparición de resistencia a la artemisinina. La OMS solicitó que dejara de utilizarse la artemisinina sola, pero en muchos países persiste la distribución comercial de dichos tratamientos. Si se sigue usando la artemisinina sola, se incrementa la posibilidad de resistencia a fármacos, un panorama devastador que dificultará todavía más el tratamiento del paludismo.

Superar el problema de erradicación del paludismo obligará a seguir con estudios cuidadosos de estrategias preventivas y terapéuticas apropiadas en el contexto del conocimiento molecular cada vez más complejo de patógenos, vector y huésped. Sin embargo, la apreciación de los aspectos de devastación económica y estructural que causa el paludismo (como los que originan la diarrea, el sida y la tuberculosis) en las poblaciones más vulnerables debe incrementar el compromiso del gremio médico con un análisis crítico de las maneras de llevar a la práctica estrategias probadas para evitar y tratar dichas enfermedades.

## ■ ENFERMEDADES CRÓNICAS NO TRANSMISIBLES

Si bien la carga de morbilidad de enfermedades contagiosas, y en particular la infección por VIH, tuberculosis y paludismo, sigue siendo la causa de la mayor parte de las muertes en regiones con pocos recursos como

el África subsahariana, cerca del 60% de todos los fallecimientos a nivel mundial en 2004 provinieron de enfermedades crónicas no transmisibles (NCD, *noncommunicable diseases*). Aún más, 80% de los fallecimientos atribuibles a este tipo de enfermedades (NCD) tuvo lugar en países con ingresos de nivel bajo y medio, donde vive 86% de la población mundial. En 2005, 8.5 millones de personas en todo el mundo fallecieron de una NCD antes de cumplir 60 años, cifra que rebasó el total de muertes atribuibles a sida, TB y paludismo juntos. Para 2020, las NCD ocasionarán 80% de la GBD y siete de cada 10 muertes en países en desarrollo. El incremento reciente de los recursos y la atención a las enfermedades contagiosas es una medida bien recibida y que debió haberse tomado hace mucho tiempo, pero los países en desarrollo ya están sometidos a una “doble carga” de enfermedades transmisibles y no transmisibles.

### Enfermedades cardiovasculares

A diferencia de la tuberculosis, la infección por VIH y el paludismo, enfermedades causadas por patógenos únicos que lesionan múltiples órganos, las enfermedades cardiovasculares se manifiestan como lesión en un solo órgano o sistema, como consecuencia de diversos factores dañinos. La carga de la enfermedad cardiovascular crónica en países de bajos ingresos sigue siendo una consecuencia de décadas de descuido del sistema de atención de la salud; aún más, desde hace mucho tiempo las investigaciones y las inversiones en el área cardiovascular se han orientado a cuadros isquémicos cada vez más frecuentes en países de ingresos altos y medios. Mientras tanto, a pesar de conocer sus repercusiones en la salud en los comienzos del siglo xx, no fue sino hasta fecha reciente que se puso atención al daño cardiovascular que es consecuencia de infecciones y malnutrición.

Percibir a las enfermedades cardiovasculares como un problema de poblaciones de viejos en países de ingresos medios o altos ha contribuido a que se descuide su atención en las instituciones de salud de todo el mundo. Incluso en el este de Europa y en Asia central, donde después del colapso de la Unión Soviética hubo una oleada catastrófica de muertes por enfermedades cardiovasculares (p. ej., los índices de mortalidad por cardiopatía isquémica casi se duplicaron entre 1991 y 1994 en Rusia), el flujo modesto de ayuda que provino del extranjero para el desarrollo en el rubro de la salud se destinó a causas transmisibles que originaron menos de un caso en 20 del exceso de muertes en ese lapso.

Las predicciones de un incremento inminente de la proporción de muertes y discapacidades por NCD en países en desarrollo han propiciado el planteamiento de normas preventivas para restringir el consumo de tabaco, mejorar la alimentación y aumentar el ejercicio, junto con la prescripción de regímenes multifarmacológicos para personas con niveles altos de riesgo vascular. Con esta agenda podría hacerse mucho para evitar la pandemia de NCD, pero servirá de poco a las personas con cardiopatías establecidas derivadas de enfermedades no aterogénicas.

Los aspectos epidemiológicos de la insuficiencia cardíaca son un reflejo de las desigualdades en la prevalencia de factores de riesgo y del tratamiento. La insuficiencia cardíaca como consecuencia de lesiones pericárdica, miocárdica, endocárdica o valvular, ocasiona incluso una de cada 10 hospitalizaciones en todo el mundo. Desde comienzos de la década de 1950, los países han señalado una carga muy similar de este problema a nivel del sistema de salud, pero las causas de insuficiencia cardíaca y la edad de los enfermos afectados variaron con los recursos y con aspectos ecológicos. En poblaciones con un alto índice de desarrollo humano, la coronariopatía y la hipertensión en ancianos son las que componen muchos de los casos de insuficiencia cardíaca. No obstante, entre los cientos de millones de personas más pobres del mundo, la insuficiencia cardíaca es el reflejo de la exposición de niños y adultos jóvenes, sumidos en la pobreza, a cepas reumatógenas de estreptococos y microorganismos cardiotrópicos (como VIH, *Trypanosoma cruzi*, enterovirus y *M. tuberculosis*), hipertensión no tratada y deficiencias nutricionales. No se han dilucidado todavía los mecanismos de otras causas de insuficiencia cardíaca frecuentes en tales poblaciones, como la miocardiopatía dilatada idiopática, la miocardiopatía periobstétrica y la fibrosis endomiocárdica.

De los 2.4 millones de casos anuales de cardiopatía reumática en niños, cerca de la mitad se observa en el África subsahariana; dicha enfermedad desemboca en más de 33 000 casos de endocarditis, 252 000 casos de apoplejía y 680 000 fallecimientos al año, casi todos en países en desarrollo. Los investigadores en Etiopía han notificado cifras de muerte anual incluso de 12.5% en zonas rurales. Debido en parte a que



la prevención de cardiopatía reumática no avanzó desde que se erradicó la enfermedad en países ricos, en ninguno de los países del África subsahariana se ha erradicado la cardiopatía reumática, a pesar de ejemplos de buenos resultados en Costa Rica, Cuba y algunas naciones caribeñas.

Es posible que las estrategias para eliminar la cardiopatía reumática dependan de la detección activa de casos confirmados con ecocardiografía en grupos de alto riesgo, así como de los intentos de ampliar el acceso a intervenciones quirúrgicas en niños con daño vascular avanzado. La colaboración entre programas quirúrgicos establecidos y zonas que no tienen instalaciones o son muy limitadas podría ayudar a desarrollar la capacidad y brindar atención a individuos que, de otro modo, tendrían una muerte temprana y dolorosa. Un objetivo a largo plazo es establecer centros regionales de excelencia equipados para ofrecer servicios constantes, accesibles y de gran calidad.

A diferencia de los extraordinarios recursos con que cuentan los individuos en países ricos para tratar las miocardiopatías isquémicas, los pacientes jóvenes con la variante no isquémica de tal enfermedad en países con pocos recursos han recibido escasa atención. Dichas enfermedades componen hasta 25 a 30% de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en países del África subsahariana e incluyen las entidades poco conocidas como la miocardiopatía peripostémica (en zonas rurales de Haití tiene una incidencia de un caso por 300 recién nacidos vivos) y de miocardiopatía por VIH. Los regímenes con múltiples fármacos que incluyen bloqueadores  $\beta$ , inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) y otros antagonistas neurohormonales pueden disminuir en forma impresionante el riesgo de mortalidad y mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Las lecciones aprendidas con el mejoramiento progresivo de la atención a largo plazo de la infección por VIH y TB podrían servir de ejemplo en tanto se encuentran mejores medios para suministrar los tratamientos para la insuficiencia cardíaca.

Apenas en fecha reciente comenzó la investigación sistemática de las causas de apoplejía e insuficiencia cardíaca en países subsaharianos, por lo que es poco lo que se sabe de las repercusiones de la hipertensión arterial en esta zona del continente. La hipertensión leve en ausencia de tabaquismo en poblaciones con índices bajos de obesidad podría conllevar poco riesgo de problemas adversos a corto plazo. Por el contrario, la hipertensión persistente que rebasa cifras de 180/110 pasa en gran parte sin detectarse ni controlarse en tal situación. En la cohorte de varones de 45 a 74 años en el estudio de Framingham, la prevalencia de tensiones mayores de 210/120 mmHg disminuyó de 1.8% en la década de 1950 a 0.1% en la de 1990, con la introducción de antihipertensivos eficaces. Subsiste el debate en cuanto a las estrategias apropiadas de detección y los umbrales para iniciar el tratamiento, pero los centros de salud rurales en que labora personal no médico deben tener acceso rápido a los fármacos antihipertensivos esenciales.

En 1960, Paul Dudley White et al., señalaron la prevalencia de enfermedades cardiovasculares en la región cercana al hospital Albert Schweitzer en Lambaréné, Gabón. Si bien dicho grupo identificó pocas evidencias de infarto del miocardio, concluyó que la “*alta prevalencia de estenosis mitral* [sic] es asombrosa... Tenemos la absoluta convicción de que es un deber traer a estos pacientes los beneficios de una mejor profilaxis con penicilina y de operaciones cardíacas cuando estén indicadas. Existe la misma responsabilidad en lo tocante a defectos cardiovasculares congénitos corregibles”.<sup>2</sup> Los líderes de los centros de atención especializada en el África subsahariana y otros países han seguido exigiendo la prevención y el tratamiento de trastornos cardiovasculares entre las poblaciones pobres. La reconstrucción de los servicios de salud en respuesta a infecciones pandémicas brinda la oportunidad de identificar y tratar a pacientes con daños de órganos y emprender la prevención de enfermedades cardiovasculares y otras de tipo crónico que padecen las personas que viven en la pobreza.

## Cáncer

Los países de ingresos bajos y medios aportaron 54 y 60%, respectivamente, de los 12.4 millones de casos y 7.6 millones de muertes por cán-

cer en el año 2008. Para 2020, el número total de casos nuevos de cáncer aumentará 29% en los países desarrollados y 73% en los países en desarrollo. También para el 2020 aumentará 104% la mortalidad global por cáncer, y el incremento será cinco veces mayor en naciones en desarrollo que en las desarrolladas. Los cambios en el modo de vida “occidental” serán las causas de la mayor incidencia de cánceres de mama, colon y próstata, pero tienen también un profundo impacto en la mortalidad y la morbilidad por neoplasias, las realidades históricas, los factores socioculturales y conductuales, la genética y la propia pobreza. Las causas infecciosas componen menos del 10% de los cánceres en países desarrollados, pero causan 25% de todos los casos de cáncer en países de ingresos bajos y medios. Las causas infecciosas del cáncer como el virus de papiloma humano (cáncer cervicouterino), el virus de hepatitis B (cáncer de hígado) y *Helicobacter pylori* (cáncer de estómago) seguirán teniendo un impacto mucho mayor en países en desarrollo. Los factores ambientales y alimentarios como la contaminación del aire en lugares cubiertos y las dietas hipersódicas también explicarían la mayor frecuencia de algunos cánceres (como los de pulmón y estómago). El consumo de tabaco (fumado y masticado) es la causa más importante de la mayor mortalidad por cánceres de pulmón y boca. A diferencia de muchos países desarrollados en los que ha disminuido el consumo del tabaco, el número de fumadores va en aumento en países en desarrollo, en particular en mujeres y personas jóvenes.

Por diversas razones, los resultados de los cánceres son mucho peores en países en desarrollo que en los desarrollados. Los sistemas sobrecargados e insuficientes de salud en países pobres simplemente no permiten la detección oportuna; en el momento del diagnóstico, 80% de los pacientes tiene ya cáncer en fase incurable. En la mayor parte de los países pobres, sólo un número pequeñísimo de los ciudadanos más acaudalados podrá recibir tratamiento del cáncer, e incluso si se cuenta con él, en general la amplitud y calidad de los servicios no alcanza el nivel estándar. Sin embargo, el futuro no tiene que ser así. Hace apenas 10 años se consideraba que sólo las personas más acaudaladas del mundo podrían costearse el tratamiento de la TB resistente a múltiples fármacos y de la infección por VIH. En esta década, ha quedado claro que pueden crearse programas innovadores que disminuyan las barreras técnicas y financieras de la atención de enfermedades complejas entre las poblaciones más pobres del planeta.

## Diabetes

La *International Diabetes Federation* informa que se espera que el número de diabéticos en todo el mundo aumente de 285 millones en 2010 a 438 millones para 2030. Es un hecho que más del 70% de los diabéticos vive en países en desarrollo donde, debido a que los afectados muy a menudo tienen menos de 65 años de edad, las complicaciones de enfermedades microvasculares y macrovasculares ocasionan un número mayor de muertes. En 2009, dicho organismo calculó que se producirían unos 4 millones de fallecimientos por enfermedades asociadas a la diabetes en 2010, y cerca del 80% tendría lugar en países de ingresos bajos y medios.

## Obesidad y consumo de tabaco

En 2004, la OMS publicó su *Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health*, orientada a la promoción de dietas saludables y actividad física regular para toda la población en un intento por disminuir el problema mundial cada vez mayor del sobrepeso y la obesidad. Fue difícil que se aprobara dicha estrategia en la *World Health Assembly*, por la decidida oposición de la industria alimentaria y diversos miembros de la OMS, incluido Estados Unidos. La globalización ha ocasionado muchos efectos positivos, pero uno negativo ha sido la proliferación en muchos países desarrollados y en desarrollo de grupos políticos con grandes recursos que han promovido de modo intensivo cambios alimentarios “patológicos” y un mayor consumo de alcohol y tabaco. La inversión extranjera directa en tabaco, bebidas y productos alimenticios en países en desarrollo en 2002 alcanzó los 327 millones de dólares, cifra cinco veces mayor que la cantidad gastada en un año para combatir enfermedades no transmisibles (NCD) por los organismos de financiamiento bilateral, la OMS y el Banco Mundial juntos.

<sup>2</sup> Miller DC et al: Survey of cardiovascular disease among Africans in the vicinity of the Albert Schweitzer Hospital in 1960. *Am J Cardiol* 19:432, 1962.

## Los tres pilares de la prevención

La OMS estima que 80% de todos los casos de enfermedades cardiovasculares y de diabetes tipo 2 y también 40% de todos los cánceres se podrían evitar si se siguieran las tres normas básicas: comer una dieta sana, hacer ejercicio físico y no consumir tabaco. Si bien hay información de que las medidas entre la población podrían modificar de algún modo estas conductas, es sensato señalar que en ninguna población se han logrado revertir los niveles cada vez mayores de obesidad, en especial en países de altos ingresos con industrias alimentarias poderosas. Sin embargo, en la isla de Mauricio, una sola medida política que cambió el tipo de aceite comestible distribuido en la población permitió disminuir los niveles séricos medios de colesterol. Es posible que evitar el tabaco sea la modificación conductual más importante y más difícil de lograr. En el siglo xx, 100 millones de personas en todo el mundo fallecieron por enfermedades causadas por el tabaco; se calcula que en el siglo xxi morirán más de mil millones de individuos por las mismas enfermedades, y la mayor parte de los fallecimientos se producirá en países en desarrollo. En la actualidad, 80% de los 1 200 millones de fumadores de todo el mundo vive en países con ingresos bajos y medios y, si bien el consumo del tabaco está disminuyendo en muchas naciones desarrolladas, sigue aumentando en los países en desarrollo a un ritmo de 3.4% anual. La *Framework Convention on Tobacco Control* convocada por la OMS en 2003 constituyó un progreso importante y comprometió a todos los signatarios a cumplir un grupo de medidas que disminuyen indudablemente el consumo de tabaco. Sin embargo, muchos países en desarrollo han seguido teniendo una actitud pasiva hacia la erradicación del tabaquismo.

## ■ SALUD AMBIENTAL

En una publicación reciente que analizó la forma en que enfermedades y lesiones específicas son modificadas por riesgos ambientales, la OMS determinó que cerca del 24% del total de GBD, 33% de GBD en niños y 23% de todas las muertes eran causadas por factores ambientales modificables. Muchos de los factores que culminaban en el fallecimiento provenían de enfermedades infecciosas; otros dependían de cánceres. Cada vez es más difícil analizar las causas y la nosología. Hasta 94% de enfermedades diarreicas, vinculadas con el consumo de agua no potable y deficiencias sanitarias, puede atribuirse a factores ambientales. Los factores de riesgo como la contaminación del aire de lugares cerrados por el empleo de combustibles sólidos, la exposición secundaria al humo del tabaco y la contaminación del aire en espacios abiertos, explican 20% de las infecciones de vías respiratorias en países desarrollados y hasta 42% de las mismas infecciones en países en desarrollo. La lista de problemas de salud a los que contribuyen factores ambientales está encabezada por varias formas de lesiones involuntarias y paludismo. Cerca de cuatro millones de niños fallecen cada año por causas vinculadas con el entorno insalubre, y el número de muertes de lactantes por factores ambientales en países en desarrollo es 12 veces mayor que en países desarrollados.

## ■ SALUD MENTAL

La OMS informa que cerca de 450 millones de personas en todo el mundo sufren problemas mentales, neurológicos o conductuales en cualquier momento particular y que cada año alrededor de 873 000 personas se suicidan. La depresión profunda es la causa principal de DALY perdidos en todo el mundo. Uno de cada cuatro pacientes que acude a un servicio de salud padece, cuando menos, una enfermedad mental, neurológica o conductual, pero la gran mayoría no son diagnosticadas ni tratadas. Muchos países con niveles bajos y medios de ingresos destinan menos del 1% de sus gastos sanitarios a la salud mental.

Cada vez hay más tratamientos eficaces contra muchas de las causas principales de trastornos mentales. Desde hace mucho se cuenta con tratamientos eficaces de varias enfermedades neurológicas, incluidos los trastornos convulsivos. Uno de los obstáculos más importantes para la administración de dichos tratamientos es la escasez de personal experto; por ejemplo, varios de los países subsaharianos sólo cuentan con unos cuantos psiquiatras; muchos practican en ciudades y no prestan sus servicios al sector público ni a pacientes pobres. De los escasos enfermos que tienen la suficiente fortuna de ser atendidos por un psiquiatra o un neurólogo, pocos tienen la posibilidad de someterse a regímenes terapéuticos: algunas encuestas de pacientes ya diagnosticados que aparentemente recibían tratamiento diario revelaron que entre los pobres,

pocos pueden recibir sus medicamentos tal como se les prescriben. Las mismas barreras que se interponen entre los pobres y su acceso fiable a la insulino terapia o ART son las que les impiden beneficiarse de la utilidad de antidepresivos, antipsicóticos y antiépilépticos. Para paliar el problema, algunas autoridades proponen que se capacite a trabajadores asistenciales para que ayuden a los pacientes a cumplir con su tratamiento en el entorno extrahospitalario, ofrezcan servicios de orientación y referan a los sujetos que necesitan servicios de salud mental.

Los textos *World Mental Health: Problems and Priorities in Low-Income Countries* ofrecen un análisis integral de la carga que imponen los problemas mentales, conductuales y sociales a países de bajos ingresos y refieren las consecuencias que tienen en la salud mental fuerzas sociales como la violencia, la transgresión de normas, la pobreza y la privación de las mujeres de sus derechos civiles a participar en asuntos económicos, políticos y ambientales de actualidad.

## ■ ATENCION PRIMARIA

En la *International Conference on Primary Health Care* celebrada en 1978 en Alma-Ata (hoy Kazajstán), los funcionarios de salud pública de todo el mundo aceptaron comprometerse a seguir un plan denominado “Salud para todos para el año 2000”, objetivo que se alcanzaría con el acceso de todos a los servicios de atención primaria en todo el mundo. Los críticos afirmaron que era imposible alcanzar este objetivo para la fecha planteada. En los años siguientes, surgió la estrategia de la atención selectiva primaria, que comprendía cuatro intervenciones baratas que en conjunto se conocían como GOBI: vigilancia del crecimiento (growth), rehidratación oral, lactancia materna (breast-feeding) e inmunizaciones (vacunaciones) contra difteria, tos ferina, tétanos, poliomielitis, tuberculosis y sarampión. Más adelante, estas intervenciones se ampliaron y recibieron el nombre de GOBI-FFF y también incluyeron enseñanza de la mujer (female), alimentos (food) y planificación familiar (family planning). Algunas figuras prominentes en salud pública consideraron que se trataba de una estrategia provisional para alcanzar la “salud para todos”, pero otros consideraron que se trataba de la declinación de los compromisos de Alma-Ata. Todavía hay acalorados debates como éstos en los que a menudo se considera que los programas “verticales” específicos contra VIH, tuberculosis y paludismo compiten con las actividades de la atención primaria de la salud por los precarios recursos económicos, humanos y políticos. En el capítulo e1 se analiza en detalle la atención primaria a nivel mundial.

## SISTEMAS DE SALUD Y LA “FUGA DE CEREBROS”

Una de las grandes barreras muy citadas que entorpecen la atención eficaz de la salud en entornos con pocos recursos es la escasez de personal médico. El fenómeno ha sido llamado *fuga de cerebros*, pues muchos médicos y enfermeras emigran de su país natal en busca de oportunidades a otros países y dejan atrás sistemas de salud con personal insuficiente y mal equipados, que tienen que atender enfermedades epidémicas que diezman poblaciones locales. La OMS recomienda que por cada 100 000 personas debe haber al menos 20 médicos y 100 enfermeras, aunque los informes de dicha organización y de otras confirman que muchos países, en particular los del África subsahariana, no alcanzan las cifras prefijadas. Más de la mitad de los países registran menos de 10 médicos por 100 000 personas. Por el contrario, en Estados Unidos y en Cuba, por cada 100 000 personas hay 279 y 596 médicos, respectivamente. En forma semejante, la mayor parte de los países del África subsahariana no cuenta ni siquiera con la mitad de la cifra mínima de enfermeras recomendada por la OMS. Además de estos recuentos nacionales impresionantes existen en el interior de los países otras inequidades en la contratación del personal dedicado a la atención de la salud. Las diferencias entre el medio rural y el urbano en cuanto al personal de salud reflejan las disparidades entre la riqueza y la salud. Casi 90% de la población de Malawi es rural, pero más del 95% del personal clínico se localiza en instalaciones urbanas y 47% de las enfermeras trabajan en instalaciones de atención especializada. Incluso el personal de los centros de salud locales que está capacitado para brindar servicios de primera línea a poblaciones rurales, a menudo pide su transferencia a distritos urbanos. Además de la transferencia de personal a otros países o a otras zonas dentro del mismo país, la epidemia de sida ha contribuido a la escasez de personal en toda África. Son pocos los datos sobre la

prevalencia de la infección por VIH en profesionales dedicados a la atención de la salud, pero las cifras disponibles sugieren fuertes repercusiones negativas en el sector salud de por sí excesivamente agobiado. Un estudio reciente que analizó el destino de una pequeña cohorte de médicos de Uganda identificó que cuando menos 22 de los 77 profesionales que se graduaron de la Escuela de Medicina de la Universidad Makerere en 1984, para 2004 habían fallecido, muy probablemente de sida. La escasez de personal médico en las zonas más afectadas por el VIH tiene profundas repercusiones en los programas de prevención y tratamiento en tales regiones. El círculo de empobrecimiento del sector salud, fuga de cerebros y escasez de personal para llenar puestos, cuando se cuenta con ellos, son factores que impiden que programas ambiciosos lleven ART a personas que viven con sida y son pobres. Además, la formación médica va en detrimento porque siguen reduciéndose las filas de médicos y universitarios a consecuencia de la migración o enfermedad. Las consecuencias a largo plazo son estremecedoras.

Un análisis biosocial adecuado de la fuga de cerebros permite confirmar que la migración del personal de salud (casi siempre, como lo indican casi todas las reseñas, de regiones pobres a otras menos pobres), no tiene que ver sólo con la búsqueda de una remuneración más equitativa. También importan las tendencias epidemiológicas y la posibilidad de contar con los recursos propios del oficio, como son las condiciones laborales en general. En muchos medios que hoy en día pierden personal calificado, el advenimiento de la infección por VIH ha originado un pronunciado incremento de la incidencia de tuberculosis; en opinión del personal de salud, también se han vuelto problemas insuperables otras infecciones por microorganismos oportunistas. En conjunto, estos elementos hacen casi imposible la tarea de ofrecer una atención apropiada de la salud, como lo sugiere el comentario de un residente médico en Kenya. “Antes de nuestra formación pensábamos que los médicos eran superhombres... [Ahora] sólo somos acompañantes de los agonizantes.”<sup>3</sup>

Ante el entorno difícil en que trabaja dicho personal asistencial, no sorprende saber que el coordinador general de programas contra el sida designado por el gobierno estadounidense señaló en 2004 que había más médicos etíopes en Chicago que en toda Etiopía. Cuando brindar atención a un enfermo se torna una pesadilla para los que comienzan su formación médica, pronto surge el desgaste profesional extremo entre los médicos que ejercen su profesión en medio de la miseria. En las instituciones del sector público, establecidas para atender a los más pobres, la confluencia de enfermedades epidémicas, carencia de recursos y tarifas incosteables para los usuarios, han causado el síndrome de desgaste profesional en el personal de salud. Los pacientes y sus familiares son quienes reciben los efectos de dicho desgaste, pues tienen que soportar al mismo tiempo el azote de la enfermedad (con la introducción de tarifas para usuarios) y gran parte del costo de la respuesta, a pesar de todo inadecuada, a las nuevas epidemias y plagas persistentes.

### CONCLUSIÓN: HACIA UNA CIENCIA DE LA REALIZACIÓN

Las estrategias en salud pública dependen en gran medida de métodos cuantitativos (epidemiología, bioestadística y economía). La práctica clínica, incluida la de la medicina interna, se funda en una base de conocimientos cada vez más amplia, pero no pierde de vista la atención individual del paciente; rara vez las intervenciones clínicas tienen orientación poblacional. De hecho, ninguna de las estrategias clínicas o de salud pública solas será suficiente para resolver problemas de salud a nivel general. Hay que recorrer un trecho muy largo antes de poder aplicar eficazmente la medicina interna basada en evidencias entre las poblaciones pobres de este planeta. Tratar infecciones complejas como el sida y la TB ha sido difícil pero no imposible; la tarea se complica con la resistencia a medicamentos y la escasez de sistemas de salud eficaces. Fuera de las enfermedades contagiosas, en el terreno de las enfermedades crónicas (como las enfermedades cardiovasculares) la salud mundial es una tarea en ciernes. Es necesario integrar en proyectos más amplios las actividades orientadas a resolver cualesquiera de estos problemas en entornos con escasez de recursos a fin de fortalecer los siste-

mas de salud endeble y aliviar la crisis cada vez mayor de personal dentro de estos sistemas.

Por las razones anteriores, el trabajo académico y las prácticas de campo que antes se conocían como salud internacional y en la actualidad suelen denominarse *equidad de salud mundial* están cambiando muy rápidamente. Lo que impulsa dicha labor sigue siendo la tensión entre la práctica clínica y las intervenciones a escala poblacional, entre el análisis y la acción. Una vez perfeccionados los métodos cuantitativos, cabría preguntarse de qué manera podría impulsarse la disminución de las tasas de morbilidad y mortalidad prematuras que se observan entre las poblaciones pobres del mundo. Como en el siglo XIX, las perspectivas sobre los derechos humanos han permitido centrar la atención en los problemas de los enfermos pobres; tales perspectivas también podrían impulsar la elaboración de estrategias para prestar la atención médica de manera equitativa. Diversos hospitales universitarios están preparando programas de formación para médicos interesados en la salud mundial. En escuelas de medicina en Estados Unidos y otros países ricos, ha ido en aumento el interés por la salud mundial. Una encuesta informal hecha en la *Harvard Medical School* en 2006 indicó que cerca del 25% de los 160 estudiantes de reciente ingreso tenía mucha experiencia en salud mundial o pensaba hacer su carrera en este terreno. También en otras escuelas de medicina se ha señalado un cambio similar notable. Hace unos 50 años o incluso 10 años, tal vez nadie hubiese imaginado un interés de tal magnitud.

Apenas en fecha reciente se han realizado inversiones sin precedentes en la atención de la salud de los pobres de los países en desarrollo que sean acordes a la persistencia de las epidemias, el mejoramiento de los métodos cuantitativos y el aumento del interés en esta área. Aprovechar la oportunidad corresponde a la profesión médica, y para asegurar que no se desperdicie, los hechos básicos deben ser establecidos por especialistas y legos por igual. Más de 12 millones de personas que fallecen cada año, mueren sólo por vivir en la pobreza. Una mayoría absoluta de estas muertes prematuras se produce en África, y le siguen en esa escala las regiones más pobres de Asia. Muchas de las muertes suceden porque los más pobres del planeta no tienen acceso a los frutos de la ciencia. Son muertes por enfermedades que podrían evitarse con vacunas; muertes que ocurren durante el parto; por enfermedades infecciosas que se curarían si se tuvieran los antibióticos y otros fármacos esenciales; muertes por paludismo que se habrían evitado con el uso de mosquiteros y el tratamiento adecuado, y decesos por enfermedades que tienen que ver con el agua. El exceso de mortalidad también se atribuye a los pocos intentos por crear nuevos instrumentos preventivos, diagnósticos y terapéuticos. Los organismos que financian el descubrimiento y la creación de nuevas herramientas suelen descuidar la necesidad simultánea de estrategias que los hagan llegar a los pobres. De hecho, algunos argüirían que la tarea más difícil que enfrentan quienes buscan disminuir tal diferencia de resultados es el hecho de no contar con medios prácticos de distribución en las regiones más afectadas.

A la creación de herramientas debe seguir de manera inmediata su distribución equitativa. Cuando se crean nuevos medios preventivos y terapéuticos sin prestar atención a la distribución o práctica, los médicos afrontan a veces los llamados *efectos perversos*: aunque haya nuevos instrumentos, se multiplicarán las desigualdades de los resultados, es decir, disminución de la morbilidad y mortalidad entre quienes tienen acceso a ellos, y cifras altas y sostenidas de morbimortalidad entre quienes no tienen acceso, si no hay un plan de igualdad que haga llegar los efectos de tales instrumentos a los grupos expuestos a los mayores peligros. Impedir que esto suceda en el futuro es el objetivo más importante de la salud mundial.

### LECTURAS ADICIONALES

- COHEN J: The new world of global health. *Science* 311:162, 2006
- DESJARLAIS R et al (eds): *World Mental Health: Problems and Priorities in Low-Income Countries*. New York, Oxford University Press, 1995
- FARMER PE: *Infections and Inequalities: The Modern Plagues*, 2nd ed. Berkeley, University of California Press, 2001
- FAUCI AS et al: Emerging infectious diseases: A 10-year perspective from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *Emerg Infect Dis* 11:519, 2005

<sup>3</sup> Raviola G et al: HIV, disease plague, demoralization, and “burnout”: Resident experience of the medical profession in Nairobi, Kenya. *Cult Med Psychiatry* 26:55, 2002.



FRENK J: Reinventing primary health care: The need for systems integration. *Lancet* 374:170, 2009

GAZIANO TA et al: Scaling up interventions for chronic disease prevention: The evidence. *Lancet* 370:1939, 2007

JAMISON DT et al (eds): *Disease Control Priorities in Developing Countries*, 2nd ed. Washington, DC, Oxford University Press and The World Bank, 2006

MAXIMIZING POSITIVE SYNERGIES COLLABORATIVE GROUP: An assessment of interactions between global health initiatives and country health systems. *Lancet* 373:2137, 2009

SACHS J, MALANEY O: The economic and social burden of malaria. *Nature* 415:680, 2002

WORLD HEALTH ORGANIZATION: *The Global Burden of Disease: 2004 Update*. Geneva, World Health Organization, 2008

## CAPÍTULO 3

# Toma de decisiones en medicina clínica

Daniel B. Mark  
John B. Wong

### INTRODUCCIÓN

Al estudiante de medicina que tarda 2 h en obtener datos de la anamnesis y efectuar una exploración física, y varias más en organizar toda la información en una presentación coherente, le parece extraordinaria la capacidad del médico experto para confirmar un diagnóstico y decidir un plan terapéutico en un periodo breve. Lo que separa la actuación del médico experto de la del novato es una característica esquivada denominada “conocimientos y experiencia”. En la primera parte de este capítulo se ofrecerá una introducción breve a lo que se sabe sobre el desarrollo de experiencia en el razonamiento clínico.

Igualmente difíciles para el estudiante son el uso apropiado de las pruebas diagnósticas y la integración de los resultados en la valoración clínica. En general, el médico novato utiliza un método “de escopetazo” con la esperanza de dar en un “blanco” sin saber muy bien cuál es éste. Por su parte, el médico experto suele tener en mente un objetivo específico y ajusta su estrategia de pruebas diagnósticas a dicho bien. En la segunda parte del capítulo se hace una breve revisión de algunos de los conceptos estadísticos básicos más importantes que permiten la interpretación y el uso apropiado de las pruebas diagnósticas; también se exponen los instrumentos cuantitativos que facilitan la toma de decisiones clínicas.

*Medicina basada en evidencias* es el nombre que se usa para describir la integración de los mejores resultados publicados de las investigaciones junto con el criterio y la experiencia médicos para la atención del enfermo. En la página 26 se hace una revisión somera de algunos de los medios de que se vale la medicina basada en evidencias.

### ■ INTRODUCCIÓN BREVE AL RAZONAMIENTO CLÍNICO

#### Conocimientos y experiencia clínica

Es muy difícil definir con claridad lo que se quiere decir con “conocimientos y experiencia clínica”. En el ajedrez surgen maestros, virtuosos entre los ejecutantes de música y estrellas del deporte en las olimpiadas. Sin embargo, en medicina, una vez que la persona termina sus estudios y aprueba los exámenes de la especialidad correspondiente, no se somete a más pruebas ni hay criterios de referencia que avalen su actuación o capacidad y permitan identificar a quienes han alcanzado su nivel máximo de habilidades en su labor de médico. Por supuesto, siempre habrá unos cuantos médicos que en opinión de sus colegas tengan habilidades especiales para resolver problemas: forman la “élite” a la que se acude cuando todos los demás se sienten desconcertados por casos en particular difíciles o confusos. Sin embargo, con todos sus conocimientos y experiencia, en general dichos médicos no pueden explicar los procesos y métodos que utilizan para alcanzar sus resultados sobresalientes. Además, no es posible asegurar que su virtuosismo diagnóstico pueda generalizarse. En otras palabras, un experto en miocardiopatía hipertrófica quizá no sea mejor (tal vez sea peor) que un residente de primer año para diagnosticar y tratar a una persona con neutropenia, fiebre e hipotensión.

En términos generales, los conocimientos y la experiencia clínica incluyen no sólo las dimensiones cognitivas y la integración de señales verbales y visuales o información, sino también habilidades motoras complejas indispensables en la realización de diversos procedimientos y métodos con penetración corporal o sin ella. Además, la capacidad de tener una comunicación eficaz con los enfermos y actuar en forma eficiente con los colegas del equipo médico podría incluirse como un aspecto importante del “conjunto completo” que compone la experiencia médica. Sin embargo, en este capítulo se abordarán más bien los elementos cognitivos (razonamiento clínico), en particular su relación con el diagnóstico, por dos factores importantes. En primer lugar, las “acciones” más importantes de la medicina clínica no son los procedimientos o las prescripciones, sino el criterio del médico (tanto para establecer el diagnóstico como para elegir el tratamiento), del que emanan todos los demás aspectos de la atención. En segundo lugar, si bien hay pocas investigaciones sobre la experiencia y conocimientos clínicos, las que estudian las decisiones diagnósticas están mejor elaboradas. Menos estudios se han hecho respecto de las decisiones sobre el tratamiento o las habilidades técnicas indispensables para la realización de los procedimientos.

La dificultad evidente de estudiar el razonamiento clínico es que tiene lugar dentro de la mente del médico y, por lo tanto, no se puede observar. Además, muchos facultativos ni siquiera se percatan de la forma en que plantean razonamientos en muchos casos, por lo que no pueden describir los procesos que utilizan. Para superar esto, un curso de la investigación se ha centrado en la manera como los médicos *deben* razonar para el establecimiento del diagnóstico y no como *lo hacen* en la realidad. Además, ante las dificultades que plantea la investigación empírica en esta área, mucho de lo que se sabe sobre el razonamiento clínico proviene de estudios empíricos de la actitud que se adopta al resolver problemas no médicos. En este terreno han influido investigaciones importantes de disciplinas como psicología cognitiva, sociología, enseñanza médica, economía, informática y ciencias de la decisión. Sin embargo, dada la diversidad de perspectivas, no se cuenta con un solo modelo integrado de razonamiento clínico, y a menudo se han planteado términos y modelos diferentes para fenómenos similares.

#### Razonamiento intuitivo y razonamiento analítico

Hay un modelo contemporáneo útil de razonamiento (teoría del proceso dual) que distingue dos sistemas generales de procesos cognitivos. Con la *intuición* (sistema 1) se plantean juicios rápidos y fáciles que se derivan de asociaciones memorizadas (p. ej., mujeres estadounidenses de raza negra y adenopatía hiliar igual a sarcoide), o de la reducción de datos complejos por medio de la identificación de similitudes y otros procedimientos heurísticos. En general, el médico no puede explicar cómo formula sus juicios. El *análisis* (sistema 2), que es la otra forma de razonamiento en el modelo de proceso dual, es lento, metódico y entraña esfuerzos. Por supuesto, éstos son los extremos idealizados de todo este proceso cognitivo. Sigue siendo motivo de debate la forma en que interactúan estos sistemas en diferentes problemas de decisiones, y cómo difieren entre expertos y novatos. Se han realizado innumerables intentos para identificar la forma en que cada uno de estos sistemas puede ocasionar errores de juicio.

El *reconocimiento de patrones* es un proceso cognitivo complejo que al parecer es, en gran medida, intuitivo. Uno puede reconocer la cara de otras personas, la raza de un perro o el modelo de un automóvil sin poder necesariamente señalar las características específicas que propiciaron ese reconocimiento. De manera análoga, un médico experto suele reconocer el patrón de un diagnóstico que le es muy conocido después de dedicar un tiempo brevísimo al paciente. El estudiante, que no cuenta con ese repertorio de patrones diagnósticos almacenados en su mente,



tiene que utilizar una estrategia analítica más laboriosa, junto con una serie de datos más completos para llegar al diagnóstico.

Los tres ejemplos someros que se muestran a continuación de un sujeto con hemoptisis presentan tres patrones diferentes.

- Un varón de 46 años de edad acude a su internista debido a que presenta hemoptisis como síntoma principal. El paciente es una persona sana no fumadora en fase de recuperación de una bronquitis viral. En este paciente, el patrón indicaría que la bronquitis aguda es la causa de la pequeña cantidad de esputo teñido de sangre que había observado el paciente. En este caso, una radiografía de tórax puede generar tranquilidad suficiente y descartar un trastorno más grave.
- Un segundo paciente de 46 años de edad con el mismo síntoma principal y el antecedente de consumir 100 paquetes de cigarrillos al año, tos matutina productiva y episodios de esputo teñido de sangre sigue el patrón de carcinoma pulmonar. En consecuencia, junto con la radiografía de tórax, el médico obtiene la citología de esputo y refiere al paciente para la práctica de una tomografía computarizada de tórax.
- Un tercer paciente de 46 años de edad con hemoptisis, que procede de un país en vías de desarrollo, se somete también a una ecocardiografía, debido a que el médico debe descartar que el soplo diastólico suave que ha detectado en el vértice cardíaco mediante auscultación corresponda a una estenosis de la mitral de origen reumático.

El principal error que puede cometerse por depender del uso indiscriminado del reconocimiento de patrones diagnósticos es la *conclusión prematura*: el médico llega a la conclusión de que ya sabe el diagnóstico correcto y, por lo tanto, ya no termina de reunir todos los datos que demostrarían que no hay concordancia con el patrón inicial escogido. Considérese el ejemplo hipotético siguiente: un varón de 45 años que durante tres semanas tuvo una infección de vías respiratorias altas “similar a una gripe” acudió al médico con síntomas de disnea y tos productiva. Con base en los datos de la primera consulta el médico recabó una “forma de valoración de vías respiratorias altas” para obtener información que ayude a mejorar la calidad y eficiencia de la atención. Terminó de manera rápida los componentes de la exploración que se señalaban en este formato estructurado y le llamó la atención en particular el hecho de que no hubiera fiebre ni signos anormales en la exploración del tórax. Prescribió, entonces, un antibiótico contra una supuesta bronquitis, le mostró al paciente la forma de respirar en el interior de una bolsa de papel para aliviar su “hiperventilación” y lo envió a casa después de asegurarle que su enfermedad no era grave. La persona, después de una noche insomne con intensa disnea que no cedió con la respiración dentro de la bolsa, presentó náusea, vómito y colapso. Fue llevado al servicio de urgencias con paro cardíaco y no pudo ser reanimado. En la necropsia se observó infarto en la pared posterior del miocardio y un trombo reciente en la arteria coronaria derecha de origen aterosclerótico. ¿En dónde residió el error? El médico decidió, por el aspecto del enfermo, incluso antes de comenzar a interrogarlo, que sus síntomas no eran graves. En consecuencia, confió en que podría realizar una exploración resumida y particularizada con el empleo de un protocolo de valoración de vías respiratorias altas en vez de considerar el enorme número de posibilidades y emprender las pruebas apropiadas para confirmar o descartar sus hipótesis iniciales. En particular, se concentró en las enfermedades de vías respiratorias altas y no ahondó en los antecedentes de la disnea, que le habrían sugerido la presencia de un trastorno mucho más grave, y tampoco investigó otros síntomas que le hubieran orientado hacia el diagnóstico correcto.

Los atajos cognitivos o “reglas empíricas”, a las que algunas veces se les denomina *heurística*, forman parte de otro proceso mental intuitivo al que puede recurrirse para entender la manera como los expertos resuelven con gran eficiencia problemas complejos del tipo que surge todos los días en la medicina clínica. El primer trabajo sobre el empleo de la heurística en la solución de problemas se llevó a cabo en gran medida gracias a experimentos de laboratorio realizados en estudiantes de psicología. Con el programa de investigación se intentaba poner a prueba la intuición estadística de estos participantes, en comparación con las reglas de estadística, para saber en qué medida dichas intuiciones sufrían errores y sesgos. Por ello, los análisis del empleo de la heurística al momento de tomar decisiones tienden a centrarse más en cómo su uso puede conducir a errores de juicio que en sus buenos resultados. A pesar de que existen innumerables procedimientos heurísticos de posible importancia para el razonamiento clínico, sólo se mencionarán cuatro de ellos.

Al valorar a un paciente, el médico suele ponderar la probabilidad de que su cuadro sintomático sea similar al de la clase de pacientes en los cuales se consideran las hipótesis diagnósticas principales. En otras palabras, el clínico busca el diagnóstico del cual el paciente parece constituir un ejemplo representativo; este tipo de estratagema cognitiva se denomina *representatividad heurística*. Dicho procedimiento heurístico es análogo al reconocimiento de patrones. Sin embargo, si hay dos o más diagnósticos antagónicos que podrían explicar los síntomas, los médicos que aplican la representatividad heurística podrían llegar a conclusiones equivocadas si no tienen en cuenta la prevalencia básica de los dos diagnósticos antagónicos (es decir, las probabilidades previas o anteriores a la prueba). Considérese un paciente con dolor retroesternal pleurítico, disnea y febrícula. Un facultativo puede establecer que las dos principales alternativas diagnósticas son la neumonía aguda y la embolia pulmonar aguda. Los clínicos que utilizan la representatividad heurística podrían considerar que ambos diagnósticos son igualmente probables, aunque esta consideración sería errónea si la neumonía fuera mucho más prevalente en la población a la que pertenece el paciente. Los errores también se deben a que se pasa por alto que un patrón basado en la experiencia con un pequeño número de casos anteriores sin duda será menos fiable que el que se basa en una experiencia mayor.

Un segundo atajo cognitivo frecuente, la *disponibilidad heurística*, se refiere a los juicios clínicos emitidos en función de la facilidad con la que se recuerdan casos o desenlaces similares anteriores. Por ejemplo, el médico experimentado puede recordar a 20 pacientes ancianos que ha estudiado durante los últimos años y que presentaron disnea indolora de inicio agudo y en los que al final se diagnosticó un infarto agudo de miocardio. El clínico con poca experiencia puede dedicar un tiempo muy valioso a descartar una causa pulmonar de los síntomas antes de considerar y establecer el diagnóstico cardíaco. En esta situación, el patrón clínico que presenta el paciente no coincide con el patrón esperado del infarto miocárdico agudo, pero la experiencia con esta presentación atípica, junto con la capacidad para recordarla, pueden ayudar al médico a establecer el diagnóstico.

Los errores del procedimiento de disponibilidad heurística pueden tener su origen en errores de la memoria. Por ejemplo, es probable que los cuadros de tipo catastrófico se recuerden con una claridad y una intensidad desproporcionadas respecto de su auténtico valor (por ejemplo, la persona con faringitis que al final tuvo leucemia o el deportista joven con dolor de pierna que al final tuvo un sarcoma); y, por supuesto, la experiencia reciente es más fácil de recordar e influye mucho más en los juicios clínicos.

El tercer atajo cognitivo más usado, la *heurística basal*, consiste en calcular una probabilidad partiendo de un punto conocido (la base) y ajustarla al nuevo caso desde esa perspectiva. El anclaje o uso de datos básicos puede ser una herramienta utilísima para el diagnóstico, pero a menudo se la emplea de manera inexacta. Por ejemplo, el médico puede juzgar que es muy grande la probabilidad de coronariopatía (CAD, *coronary artery disease*) después de obtener resultados positivos en una prueba ergométrica con talio, porque la predicción se basó en el resultado de tal prueba (“prueba positiva = gran probabilidad de CAD”). Sin embargo, como se analiza más adelante, tal predicción sería inexacta si el cuadro clínico (previo a la prueba) del paciente en estudio señalara muy poca probabilidad de enfermedad (p. ej., mujer de 30 años sin factores de riesgo). Como se ilustra en este ejemplo, los elementos básicos no son obligadamente los mismos que las probabilidades previas a la prueba (consultar “Cuantificación de la probabilidad de una enfermedad y teorema de Bayes”, más adelante en este capítulo).

El cuarto procedimiento heurístico, que podría denominarse “*heurística de la simplicidad*”, señala que los médicos deben utilizar la manera más sencilla posible de explicar en forma correcta los síntomas o signos del paciente (navaja de Occam). Es un principio atractivo y a menudo útil, pero no hay que olvidar que no tiene bases biológicas.

Los médicos expertos utilizan los procesos de razonamiento analítico (Sistema 2) con mucha más frecuencia cuando aceptan que el problema que afrontan es complejo o incluye elementos y signos importantes con los que no están familiarizados. En dichas situaciones, procede de manera mucho más metódica y sigue lo que se ha denominado el modelo de razonamiento hipotético-deductivo. Desde el principio, están aceptando, refinando y descartando hipótesis diagnósticas. Las preguntas que realizan en la anamnesis están condicionadas por las hipótesis con las que

trabajan en ese momento. Incluso la exploración física está dirigida por preguntas específicas. ¿Existe esplenomegalia? ¿De qué grado es la hepatomegalia? ¿Presenta el hígado sensibilidad dolorosa a la palpación? ¿Existe alguna tumoración o ganglio linfático palpable? Cada pregunta centra la atención del profesional para excluir el resto de los datos hasta que se obtiene la respuesta, lo que le permite ir a la siguiente pregunta específica. Una hipótesis diagnóstica establece un contexto de pasos diagnósticos que deben seguirse y ofrece un conjunto de predicciones comprobables. Por ejemplo, si un hígado agrandado y muy doloroso en la exploración física se debe a hepatitis aguda (la hipótesis), ciertas pruebas de función hepática específicas deberían dar resultados muy altos (la predicción). Si las pruebas resultan normales, es probable que sea necesario descartar la hipótesis o modificarla en forma sustancial.

Los datos negativos suelen ser tan importantes como los positivos para el establecimiento y la depuración de las hipótesis diagnósticas. La molestia torácica que no es provocada o no empeora con el ejercicio físico en un paciente activo, reduce la probabilidad de que la causa subyacente sea una cardiopatía isquémica crónica. La ausencia de taquicardia en reposo y de aumento del tamaño de la glándula tiroides disminuye la probabilidad de hipertiroidismo en un paciente con fibrilación auricular paroxística.

El carácter agudo de la enfermedad puede determinar en buena medida que se haga un poco de lado la prevalencia y otros aspectos de la situación descrita. Por ejemplo, a los médicos se les enseña que deben pensar en la disección aórtica como una causa posible de dolor retroesternal agudo intenso, de igual manera que el infarto del miocardio, incluso a pesar de que la evolución típica de la disección sea diferente de la del infarto miocárdico y aunque la disección tenga una prevalencia mucho menor que la de éste (cap. 248). Esta recomendación está basada en el hecho de que es muy difícil efectuar un diagnóstico relativamente infrecuente, aunque de consecuencias catastróficas, como la disección aórtica, a menos que se considere de manera explícita. Si el clínico no encuentra en los antecedentes ninguna de las alteraciones características de la disección y observa presiones arteriales similares en ambos brazos sin déficit del pulso, puede descartar con cierta tranquilidad la hipótesis de la disección aórtica. No obstante, si en la radiografía torácica se observa un ensanchamiento mediastínico, se restablece la hipótesis y se puede ordenar una prueba diagnóstica (p. ej., tomografía computarizada [CT, *computed tomography*] torácica, ecocardiografía transesofágica) para valorarla con mayor profundidad. En situaciones no críticas, la prevalencia de los diagnósticos alternativos posibles debe tener una importancia mucho mayor en la generación de las hipótesis diagnósticas.

Los científicos de la esfera cognitiva que estudian los procesos de pensamiento de los médicos expertos han observado que estos profesionales agrupan los datos en paquetes o “porciones” que almacenan en su memoria y manipulan para generar hipótesis diagnósticas. Debido a que la memoria a corto plazo sólo puede mantener entre siete a 10 unidades al mismo tiempo, el número de paquetes de información que se pueden integrar de manera activa en actividades para la generación de hipótesis es también reducido.

Por esta razón, los atajos cognitivos analizados antes pueden ser esenciales para la generación de hipótesis diagnósticas, muchas de las cuales se desechan con la misma rapidez con que se plantean (lo que demuestra que la diferenciación entre el razonamiento analítico y el intuitivo es arbitraria y simplista, pero útil).

Los investigadores que analizan el modelo de razonamiento hipotético-deductivo se sorprenden de lo difícil que es identificar los elementos que distinguen entre los expertos y los novatos. Por eso, en vez de examinar el proceso de solución de problemas que siguen los expertos, ahora se analiza la organización de sus conocimientos. Por ejemplo, el diagnóstico puede basarse en la semejanza que tiene un caso nuevo con casos individuales previos (paradigmas). Los expertos poseen una gran reserva de casos “recordados”, como el recuerdo visual de imágenes radiológicas. En el modelo de conocimiento prototípico, más abstracto, los clínicos no se basan tan sólo en casos específicos, sino que han construido redes conceptuales elaboradas o modelos de enfermedad para llegar a sus conclusiones. Es decir, la experiencia comprende una mayor capacidad de relacionar síntomas, signos y factores de riesgo entre sí, y también de vincular tales hallazgos con posibles entidades diagnósticas e identificar la información adicional que se necesita para confirmar el diagnóstico. En fecha reciente, la teoría de datos imprecisos ha concedi-

do mayor importancia al intuicionismo, en el que la experiencia entraña la capacidad de extraer la esencia del diagnóstico al procesar menos información y descartar datos heterodoxos con énfasis en la memoria y el significado o el reconocimiento y la recuperación.

Si bien no se ha planteado una sola teoría que explique las características esenciales de la experiencia en el diagnóstico médico, los expertos saben más de más cosas y tienen un repertorio mayor de instrumentos cognitivos a los cuales recurrir para resolver un problema, que los novatos. Una definición de experiencia destaca la capacidad de plantear diferenciaciones de gran peso. No basta la sola memorización; más bien, la experiencia comprende conocer suficientes posibilidades diagnósticas, así como las características que distinguen a unas de otras. Lo que no se sabe con certeza es si existe algún programa didáctico que permita la transformación acelerada de un novato en un experto, o que garantice el mismo nivel alto de experiencia entre médicos más experimentados. Algunas recomendaciones actuales incluyen el uso de una combinación de razonamiento clínico, es decir, se recalca a los estudiantes la importancia tanto de las estrategias de razonamiento analítico deliberado consciente como de las de razonamiento no analítico intuitivo de reconocimiento de patrones, lo que les da la libertad de aplicar cualquier estrategia de razonamiento particular para superar los puntos débiles específicos de cada caso.

### ■ FACTORES IMPORTANTES QUE MODIFICAN LAS DECISIONES CLÍNICAS

Más de una década de investigaciones sobre las variaciones en los patrones de la práctica clínica han aportado gran cantidad de información sobre los factores que influyen en las decisiones clínicas. Estos factores se pueden agrupar en términos conceptuales en tres categorías que se yuxtaponen: 1) factores relacionados con las características personales del médico y con el estilo de su práctica profesional, 2) factores relacionados con el contexto en el que se lleva a cabo la práctica clínica y 3) factores de incentivo económico.

#### Factores relacionados con el estilo de la práctica profesional

Una de las funciones nodales del médico es actuar como agente o “abogado” del paciente para garantizar que la asistencia que recibe tiene un nivel alto de calidad. Los factores que influyen en este aspecto son los conocimientos, la capacitación y la experiencia del médico. Está claro que los clínicos no pueden practicar la medicina basada en evidencias (EBM, *evidence-based medicine*), que se analiza más adelante en este capítulo, si no están familiarizados con las evidencias. Como es de esperar, los especialistas suelen conocer las evidencias de su campo profesional mejor que los médicos generales. Los cirujanos pueden ser más entusiastas para recomendar la cirugía que los especialistas no quirúrgicos, debido a que confían más en los efectos beneficiosos de la cirugía. Por la misma razón, los cardiólogos intervencionistas tienen mucha más tendencia a enviar a los pacientes con dolor retroesternal para cateterismo diagnóstico que los cardiólogos no intervencionistas o los médicos generales. Las convicciones del médico que sustentan estos estilos diferentes de ejercer su profesión se basan en la experiencia personal, lo que recuerdan y la interpretación de las evidencias médicas disponibles. Por ejemplo, los especialistas en insuficiencia cardíaca prescriben con mucho mayor frecuencia un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) a sus pacientes con insuficiencia cardíaca porque están más familiarizados con el objetivo de este tratamiento (definido en ensayos clínicos de gran tamaño) y con los fármacos específicos (incluidos su dosificación y sus efectos secundarios), mientras que reaccionan con más tranquilidad frente a posibles problemas vinculados al tratamiento como el aumento en las concentraciones de creatinina o la hipotensión sintomática. Otras investigaciones interesantes mostraron una amplia distribución de los tiempos de aceptación del tratamiento antibiótico para la úlcera gastroduodenal una vez que se difundieron las evidencias en la literatura médica. Algunos gastroenterólogos aceptaron este nuevo tratamiento antes de que las evidencias fueran concluyentes (lo que tal vez refleje un estilo de práctica profesional más dinámico), mientras que otros gastroenterólogos se quedaron rezagados (un estilo de práctica profesional más conservador, asociado en este caso a médicos de mayor edad). En conjunto, los intereses fueron varios años por detrás de los gastroenterólogos.

Un ejemplo de los efectos desiguales en el desenlace de la enfermedad por la aceptación rápida de nuevas evidencias sería el caso de agregar

espironolactona (antagonista del receptor de aldosterona) al régimen farmacológico del individuo con insuficiencia sistólica. En un estudio grande muy bien realizado (*Randomized Aldactone Evaluation Study* [RALES]) publicado en 1999, este tratamiento generó una disminución significativa de las cifras de mortalidad por todas las causas. En los dos años siguientes, se incrementó cinco veces el uso de espironolactona en la provincia de Ontario, Canadá. Esa aceptación rápida se acompañó de un incremento extraordinario en las cifras de hospitalizaciones por hipotensión y muertes causadas por tal alteración. Por lo menos algunos de los efectos secundarios de usar dicha “medicina basada en evidencias” parecían deberse a que se trató a enfermos que no habrían sido elegibles para ser incorporados en el estudio RALES y que tenían contraindicaciones para recibir el fármaco.

La opinión de los líderes con mayor influencia también puede producir un efecto importante en los patrones de la práctica profesional. Esta influencia puede darse a nivel nacional (p. ej., médicos expertos que participan en reuniones de ámbito nacional) o a nivel local (p. ej., programas educativos locales, entrevistas informales). Los líderes de opinión no tienen que ser médicos. Al conducir visitas con farmacéuticos clínicos, los médicos cometen errores de medicación con menos frecuencia y tienen más tendencia a utilizar tratamientos cuya eficacia está basada en las evidencias.

El bienestar del paciente no es el único factor que influye en las decisiones clínicas. La percepción del médico acerca del riesgo de una demanda por negligencia profesional debida a una decisión errónea o a una evolución mala, ha dado lugar a un estilo de práctica profesional, denominado *medicina a la defensiva*. Esta práctica conlleva la realización de pruebas y la administración de tratamientos con un riesgo marginal muy pequeño que impide la crítica futura en el caso de una evolución adversa. Por ejemplo, una mujer de 40 años de edad con antecedentes de larga evolución de cefalea intermitente y un cuadro reciente de cefalea grave con exploración neurológica normal, tiene muy pocas posibilidades de presentar una enfermedad estructural intracraneal. La realización de una CT craneal o de imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) en esta situación constituiría un ejemplo de medicina a la defensiva. Por otra parte, los resultados de la prueba podrían tranquilizar a un paciente con una excesiva ansiedad.

### Factores relacionados con el contexto en el que se lleva a cabo la práctica clínica

Los factores incluidos en esta categoría se refieren a los recursos físicos disponibles para la práctica clínica y a los factores de carácter externo relacionados con la misma. El término *demanda (necesidad) inducida por el médico* se refiere a la observación reiterada de que los médicos tienen una gran capacidad para acomodarse a las instalaciones médicas que se ponen a su disposición, y a utilizarlas. En uno de los estudios fundamentales en investigación de resultados se demostró que los médicos de Boston daban lugar a una tasa de hospitalización casi 50% mayor que los de New Haven, a pesar de la aparente igualdad de los niveles de salud de los habitantes de ambas ciudades. Los médicos de New Haven no sabían que utilizaban menos camas hospitalarias para sus pacientes y los médicos de Boston no sabían que empleaban criterios menos estrictos para la hospitalización de los enfermos. En ambas ciudades, los médicos adaptaron en forma inconsciente sus estilos de práctica al número de camas disponibles del hospital.

Otros factores externos que pueden influir en la toma de decisiones clínicas son la disponibilidad local de especialistas para consultas y procedimientos, instalaciones de “alta tecnología”, como unidades de angiografía, programas de cirugía cardíaca y equipos de resonancia magnética, así como la división de la atención en distintas secciones.

### Incentivos económicos

Los incentivos económicos están muy relacionados con las otras dos categorías de factores que modifican la práctica clínica; disponer o no de recursos estimula o inhibe el ejercicio clínico. En general, los médicos perciben honorarios por servicio, un pago fijo o un salario. En la modalidad de honorarios por servicio, cuanto más trabaja más dinero recibe. En este caso, el incentivo es trabajar más. Cuando disminuye la facturación (honorarios por servicio con descuento), el médico tiende a incrementar el número de servicios prestados. Por el contrario, el pago fijo consiste, como su nombre lo indica, en el pago de una cantidad fija por

paciente y por año, lo que hace que el médico procure atender a más individuos pero con una menor cantidad de servicios por cada uno de ellos. Los servicios más caros son los que suelen estar relacionados con este tipo de incentivo, más que los servicios preventivos más baratos. La compensación económica mediante salario contempla que el médico gane lo mismo sin importar el trabajo clínico que realiza. En este caso, el incentivo es el de atender al menor número de pacientes posible.

En resumen, la toma de decisiones clínicas del médico experto se puede contemplar como una compleja trama de mecanismos cognitivos que se utilizan para simplificar y organizar grandes cantidades de información compleja en interacción con las características básicas del profesional en lo que se refiere a su formación y experiencia, todo lo cual está influido por poderosos factores externos que en ocasiones tienen un carácter obstinado. A continuación se revisará un conjunto de recursos y conceptos estadísticos que pueden ayudar a disipar la incertidumbre que acompaña a las decisiones clínicas.

## INTERPRETACIÓN DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN EL CONTEXTO DE LA TOMA DE DECISIONES

A pesar de que en los últimos 100 años ha habido extraordinarios adelantos técnicos en la medicina, la incertidumbre sigue siendo un problema fundamental en todos los aspectos del proceso de toma de decisiones. Esta situación se complica por la sobrecarga masiva de información que caracteriza a la medicina en la actualidad. El clínico experto necesita tener acceso a más de 2 millones de datos para ejercer la medicina. Según una estimación, los médicos de Estados Unidos se suscriben a un promedio de siete revistas, lo cual representa la lectura de más de 2 500 artículos nuevos cada año. Por supuesto, para que estos datos tengan una utilidad deben integrarse con otros datos específicos obtenidos del paciente que es atendido. Si bien los ordenadores (computadoras) al parecer constituyen la solución obvia tanto para la administración de la información como para la mejor cuantificación y manejo de las incertidumbres diarias de la práctica médica, muchos problemas prácticos deben resolverse antes de que los ordenadores puedan integrarse en el proceso de razonamiento del médico de una forma que mejore sin ninguna duda la calidad de la atención prestada.

Sigue siendo una posibilidad remota contar con un sistema de diagnóstico y tratamiento totalmente integrado y basado en ordenadores, pero en la actualidad se dispone de medios que pueden auxiliar en algunos aspectos del diagnóstico y tratamiento. Además, conocer la naturaleza de la información de los estudios diagnósticos permite al clínico aprovechar de manera más eficiente los datos; esta sección del capítulo se ocupará de revisar algunos conceptos importantes en relación con las pruebas diagnósticas.

### ■ PRUEBAS DIAGNÓSTICAS: MEDIDAS DE EXACTITUD DE LA PRUEBA

El objetivo de realizar una prueba en un paciente es disminuir la incertidumbre relativa al diagnóstico o pronóstico del enfermo y ayudar al clínico a tomar decisiones terapéuticas. Aunque las pruebas diagnósticas se suelen considerar como estudios de laboratorio (p. ej., la medición del nivel sérico de amilasa) o como procedimientos (p. ej., colonoscopia o broncoscopia), cualquier intervención tecnológica que introduzca un cambio en nuestro conocimiento del problema que presenta el paciente se puede considerar como una prueba diagnóstica. Por tanto, incluso los antecedentes y la exploración física se pueden contemplar como una forma de prueba diagnóstica. En medicina clínica es frecuente reducir el resultado de una prueba a un valor binario, como positivo o negativo, normal o patológico. En muchos casos, esta forma de simplificación da lugar a la pérdida de información útil. Sin embargo, esta simplificación facilita la demostración de algunos de los usos cuantitativos de los datos aportados por la prueba.

La exactitud de los métodos diagnósticos se define en relación con un método de referencia aceptado, que supuestamente refleja el estado real del paciente (**cuadro 3-1**). Para definir la validez diagnóstica de un nuevo método es necesario identificar una población apropiada (en circunstancias óptimas, pacientes en quienes se utilizará la nueva prueba), y se aplican tanto la nueva prueba como la que sirve de referencia a todos los sujetos (si se usa una población inapropiada o la aplicación del método de referencia es incompleta, puede haber un sesgo en los cálculos de la validez de la prueba). Luego se comparan los resultados de las



**CUADRO 3-1** Estimaciones de exactitud de pruebas diagnósticas

Resultado de la prueba	El paciente tiene o no tiene la enfermedad	
	Presente	Ausente
Positivo	Positivo verdadero (TP)	Positivo falso (FP)
Negativo	Negativo falso (FN)	Negativo verdadero (TN)

**Identificación de sujetos con la enfermedad**

Cifra de resultados positivos verdaderos (sensibilidad) =  $TP/(TP + FN)$   
 Cifra de resultados negativos falsos =  $FN/(TP + FN)$   
 Cifra de resultados positivos verdaderos =  $1 -$  cifra de resultados negativos falsos

**Identificación de personas sin la enfermedad**

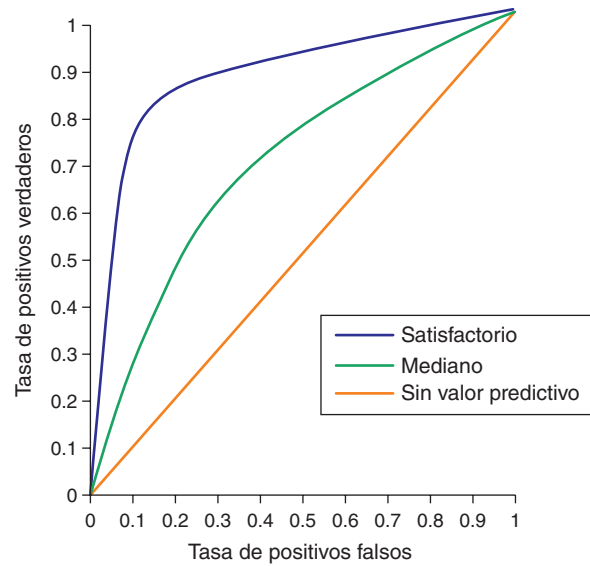
Cifra de resultados negativos verdaderos (especificidad) =  $TN/(TN + FP)$   
 Cifra de resultados positivos falsos =  $FP/(TN + FP)$   
 Cifra de resultados negativos verdaderos =  $1 -$  cifra de resultados positivos falsos

dos pruebas. La *sensibilidad* o *índice de resultados positivos verdaderos* de la nueva prueba es la proporción de pacientes con la enfermedad (definida por el método de referencia) que arrojaron resultados positivos con el nuevo estudio; tal índice refleja la certidumbre con la cual el método identifica a pacientes con la enfermedad.

La proporción de sujetos con la enfermedad en quienes la prueba es negativa constituye el *índice de resultados negativos falsos* y se calcula con la expresión  $1 -$  sensibilidad. La proporción de personas sin la enfermedad en quienes la prueba es negativa constituye lo que se llama *índice negativo verdadero* o *especificidad* y refleja la certidumbre con la cual aprueba e identifica con precisión a individuos sin la enfermedad. La proporción de pacientes sin enfermedad en quienes la prueba es positiva constituye el *índice de resultados positivos falsos* que también se calcula con la expresión  $1 -$  especificidad. La prueba perfecta tendría una sensibilidad y una especificidad, ambas de 100%, y permitiría distinguir en forma precisa entre los individuos que tienen la enfermedad y quienes no la padecen.

El cálculo de la sensibilidad y la especificidad exige seleccionar un umbral o valor divisorio en cuyo nivel (o por arriba del mismo) se considera como “positiva” la prueba. Para cualquier prueba dada, a medida que se desplaza el valor de corte para mejorar la sensibilidad, característicamente disminuye la especificidad y viceversa. Este “ajuste dinámico compensatorio” en la identificación más exacta de las personas con enfermedad frente a las personas sin enfermedad se suele mostrar de manera gráfica como una curva de eficacia diagnóstica (ROC, *receiver operating characteristic*) (fig. 3-1). Una curva ROC representa la sensibilidad (eje y) frente a  $1 -$  especificidad (eje x). Cada punto de la curva representa un posible nivel de corte con un valor asociado de sensibilidad y especificidad. El área que queda bajo la curva ROC suele utilizarse como medición cuantitativa del contenido informativo de una prueba. Los valores oscilan entre 0.5 (ausencia completa de información diagnóstica; el valor de la prueba es equivalente al lanzamiento de una moneda) y 1.0 (prueba perfecta).

En las publicaciones médicas que tratan sobre pruebas diagnósticas a menudo se usan las áreas ROC para comparar otras pruebas que pueden usarse para un problema diagnóstico específico. Se supone que la prueba cuya zona está más arriba (es decir, más cercana a 1.0) es la más exacta. Sin embargo, las curvas ROC no son una panacea para evaluar la utilidad de una prueba diagnóstica. Al igual que el teorema de Bayes (descrito más adelante), estas curvas suelen centrarse sólo en un posible parámetro de la prueba (p. ej., respuesta del segmento ST en una prueba de ejercicio sobre banda sin fin) con exclusión de otros datos potencialmente relevantes. Además, las comparaciones de áreas ROC no reproducen la manera en que la información aportada por la prueba se utiliza realmente en la práctica clínica. Por último, los sesgos en la población que se utiliza para generar las curvas ROC (p. ej., relativos a una muestra no representativa) pueden introducir un sesgo en las áreas ROC y en la validez de una comparación entre pruebas.



**Figura 3-1** Cada curva ROC ilustra la “compensación” que ocurre entre la mayor sensibilidad de la prueba (detección exacta de sujetos con enfermedad) y la mayor especificidad de la misma (detección exacta de pacientes sin la enfermedad), conforme se varía el valor definitorio cuando la prueba cambia de “negativa” a “positiva”. La línea colocada a los 45° indicaría una prueba que no genera información (sensibilidad = especificidad con cada valor de la prueba). El área que está debajo de cada curva ROC expresa el contenido de información de la prueba. Al cambiar a un estudio o prueba con un área ROC mayor (p. ej., de ECG de esfuerzo a ecocardiograma de esfuerzo) mejora la exactitud diagnóstica.

### ■ CUANTIFICACIÓN DE LA PROBABILIDAD DE UNA ENFERMEDAD Y TEOREMA DE BAYES

Por desgracia, no hay pruebas perfectas; después de que finaliza una prueba sigue siendo incierta la existencia de la enfermedad en el paciente. La cuantificación de esta incertidumbre residual se puede efectuar mediante el teorema de Bayes, consistente en un modelo matemático simple que permite calcular la probabilidad de tres parámetros después de que se ha realizado la prueba: la probabilidad de enfermedad antes de la prueba, la sensibilidad de la prueba y la especificidad de la prueba (cuadro 3-2). La probabilidad antes de la prueba es una expresión cuantitativa del grado de confianza en un diagnóstico antes de que se realice la prueba. En ausencia de información más relevante se suele estimar a partir de la prevalencia de la enfermedad en la población. Con respecto a algunos procesos patológi-

**CUADRO 3-2** Métodos para calcular la probabilidad de que existe una enfermedad

Probabilidad preprueba de que exista la enfermedad = probabilidad de que existe enfermedad antes de efectuar la prueba. Se puede utilizar la cifra de prevalencia de la enfermedad en una población, o datos con mayor especificidad de pacientes, para generar esta estimación de probabilidad.

Probabilidad posprueba de que exista la enfermedad = probabilidad de enfermedad que comprende tanto la probabilidad antes de la prueba como los resultados de ésta; se llama también valor predictivo de la prueba.

Teorema de Bayes: versión informática:

$$\text{Probabilidad posprueba} = \frac{\text{Probabilidad preprueba} \times \text{sensibilidad de la prueba}}{\text{Probabilidad preprueba} \times \text{sensibilidad de la prueba} + (1 - \text{prevalencia de enfermedad}) \times \text{cifra de resultados positivos falsos con la prueba}}$$

Ejemplo [con una probabilidad de 0.50 antes de la prueba y un resultado “positivo” y una prueba diagnóstica (sensibilidad de la prueba = 0.90; especificidad de la prueba = 0.90)]:

$$\text{Probabilidad posprueba} = \frac{(0.50)(0.90)}{(0.50)(0.90) + (0.50)(0.10)} = 0.90$$



cos comunes, como la coronariopatía (CAD, *coronary artery disease*), se han creado nomogramas y modelos estadísticos para generar mejores estimaciones de la probabilidad antes de la prueba a partir de información contenida en los antecedentes y la exploración física. Por tanto, la probabilidad después de la prueba es una valoración revisada de la confianza en el diagnóstico, teniendo en cuenta lo que se sabía antes de la realización de la prueba y lo que se sabe después de ella.

El término *valor predictivo* suele utilizarse como sinónimo de probabilidad después de la prueba. Por desgracia, es frecuente que los clínicos interpreten en forma errónea los valores predictivos, como medidas intrínsecas de la exactitud de la prueba. Los estudios de métodos diagnósticos empeoran la confusión al calcular los valores predictivos en la misma muestra utilizada para medir la sensibilidad y la especificidad. Todas las probabilidades después de la prueba están en función de la prevalencia de la enfermedad en la población en estudio, y por ello los cálculos no tienen importancia clínica, salvo que la prueba se aplique después a poblaciones con la misma prevalencia de la enfermedad. Por estas razones es mejor no usar el término *valor predictivo* y en vez de él utilizar *probabilidad después de la prueba*, que aporta mayor información.

Para entender en términos conceptuales la forma en que se estima la probabilidad de la enfermedad después de la prueba con el teorema de Bayes, es útil analizar una versión del teorema en un nomograma (fig. 3-2). En el nomograma la exactitud de la prueba diagnóstica es expresada en forma sumaria por el *índice de probabilidad* que se define como la proporción o razón de probabilidad de que surja un resultado con una prueba particular (p. ej., “positivo” o “negativo”) en un paciente con la enfermedad, y la probabilidad de que surja dicho resultado en un paciente sin ella.

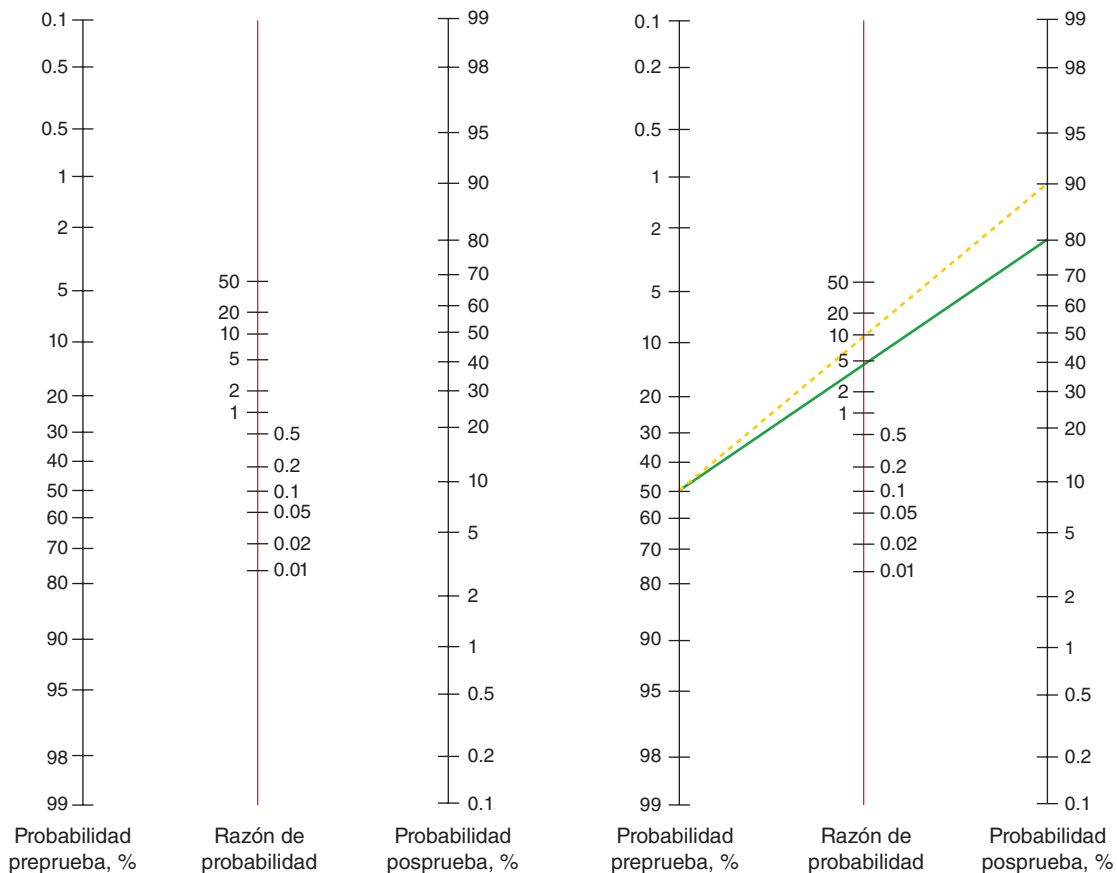
En lo que toca a una prueba positiva, la razón de probabilidad se calcula como la proporción del índice de resultados positivos verdaderos, con el de positivos falsos (o  $\text{sensibilidad}/[1 - \text{especificidad}]$ ). Por ejemplo, una prueba con sensibilidad de 0.90 y especificidad de 0.90 tiene

una razón de probabilidad de  $0.90/(1 - 0.90)$ , o 9. En consecuencia, en lo que se refiere a esta prueba hipotética, el resultado “positivo” tiene una posibilidad nueve veces mayor de surgir en un paciente con la enfermedad, que en otro sin ella. Muchas pruebas en medicina tienen razones de probabilidad de que surja un resultado positivo de 1.5 a 20. Las cifras más altas corresponden a pruebas que son más exactas para identificar a sujetos con la enfermedad, con valores de 10 o mayores en cuanto a ese aspecto particular. Si la sensibilidad es excelente, pero es menor la especificidad, disminuirá en forma sustancial la razón de probabilidad (p. ej., sensibilidad de 90% con especificidad de 60%, de modo que la razón de probabilidad será de 2.25).

En lo que se refiere a una prueba negativa, el índice de probabilidad correspondiente es la proporción entre el índice de resultados negativos falsos y negativos verdaderos (o  $[1 - \text{sensibilidad}]/\text{especificidad}$ ). Cuanto menor sea la razón de posibilidad (es decir, se acerque más a 0), mejor podrá la prueba descartar una enfermedad. La prueba hipotética señalada en párrafos anteriores, con sensibilidad y especificidad ambas de 0.9, tendría una razón de probabilidad de que generara un resultado negativo, de  $(1 - 0.9)/0.9$ , es decir, 0.11, y ello denota una probabilidad 10 veces mayor de que surja un resultado negativo si la persona no tiene la enfermedad, que si la tuviera.

■ APLICACIONES A PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN CAD

Considérense dos pruebas que se utilizan con frecuencia en el diagnóstico de CAD, la prueba de ejercicio sobre una banda sin fin y la prueba de visualización del riesgo miocárdico mediante CT por emisión de fotón único (SPECT, *single photon emission computed tomography*) tras ejercicio (cap. 229). Los metaanálisis han demostrado que la prueba de ejercicio sobre banda sin fin tiene una sensibilidad promedio de 66% y una especificidad promedio de 84%, con una razón de probabilidad de 4.1 ( $0.66/[1 - 0.84]$ ). Si se utiliza esta prueba en un paciente con una probabilidad de CAD previa a la prueba de 10%, la probabilidad de



**Figura 3-2** Versión del teorema de Bayes en nomogramas utilizada para anticipar la probabilidad “posprueba” de enfermedad (*escala de la derecha*) con el empleo de la probabilidad “preprueba” de enfermedad (*escala izquierda*) y la razón de probabilidad de una prueba positiva (*escala central*). Consúltese el texto para el cálculo de razones de probabilidad. Para usar este esquema, se colocará una regla recta que conecte la probabilidad preprueba y la razón de probabilidad y luego se leerá la

probabilidad posprueba. La mitad derecha de la figura ilustra el valor de una prueba de esfuerzo con banda sin fin positiva (razón de probabilidad 4, línea verde) y un estudio positivo de perfusión o riesgo SPECT con tallo, de esfuerzo (razón de probabilidad 9; línea amarilla punteada) en el paciente con una probabilidad preprueba de coronariopatía de 50%. (Con autorización del Centre for Evidence-Based Medicine: Likelihood ratios. Disponible en <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1043>)

enfermedad después de la prueba, tras un resultado positivo, aumenta sólo hasta cerca de 30%. Si la probabilidad de CAD antes de la prueba fuera de 80%, la probabilidad de enfermedad después de la prueba tras un resultado positivo estaría cerca de 95%.

La SPECT de riesgo miocárdico tras esfuerzo es una prueba más exacta para el diagnóstico de CAD. Para nuestros propósitos, supóngase que tiene una sensibilidad y una especificidad de 90%, lo que da lugar a una razón de probabilidad de 9.0 ( $0.90/[1 - 0.90]$ ). Si se vuelve a comprobar la probabilidad baja antes de la prueba y se obtiene un resultado positivo, mediante la figura 3-2 es posible demostrar que la probabilidad después de la prueba de CAD aumenta de 10 a 50%. No obstante, en términos de toma de decisiones, la prueba más exacta no ha sido capaz de mejorar lo suficiente la confianza diagnóstica como para introducir una modificación en el tratamiento. De hecho, la prueba ha hecho que el médico modifique su postura, de la certeza bastante clara de que el paciente no presenta CAD, a una indecisión completa (una posibilidad 50:50 de enfermedad). En un paciente con una probabilidad antes de la prueba de 80%, la utilización de la SPECT con talio aumenta la probabilidad después de la prueba hasta 97% (en comparación con 95% de la prueba de esfuerzo sobre una banda sin fin). De nuevo, la prueba más exacta no mejora lo suficiente la confianza después de la prueba como para modificar el tratamiento, y ninguna de las pruebas ha mejorado mucho lo que ya se sabía sólo con los datos clínicos.

Si bien depende de la sensibilidad y la especificidad, en general, si la probabilidad antes de la prueba es baja (p. ej., 20%), incluso un resultado positivo en una prueba muy exacta no aumenta la probabilidad después de la prueba hasta un intervalo suficiente como para descartar la enfermedad (p. ej., 80%). Las probabilidades antes de la prueba son a menudo muy bajas en situaciones en las que se aplican pruebas de detección a pacientes asintomáticos. En estos casos, asume particular importancia la especificidad. Por ejemplo, al aplicar la prueba de detección por primera vez a mujeres donantes de sangre sin factores de riesgo de tener VIH, una prueba positiva plantea la posibilidad de que exista tal virus sólo en 67% de los casos, a pesar de tener una especificidad de 99.995%, dado que la prevalencia era de 0.01%. Un recurso mnemotécnico útil es *SpPin positiva*; una prueba positiva con gran especificidad confirma la presencia de enfermedad (sin olvidar tener en cuenta las advertencias señaladas sobre la probabilidad antes de la prueba). Por el contrario, si se tiene una probabilidad alta antes de la prueba, es posible que una prueba negativa no descarte de manera adecuada una enfermedad si no tiene suficiente sensibilidad. El otro recurso mnemotécnico es *SnNout negativa*; una prueba negativa con gran sensibilidad descarta la presencia de enfermedad.

Por tanto, el principal aumento en la confianza diagnóstica respecto al resultado de una prueba se produce cuando el clínico tiene un alto nivel de incertidumbre antes de realizar la prueba (p. ej., una probabilidad antes de la prueba de 30 a 70%). Por ejemplo, si un paciente tiene una probabilidad de CAD antes de la prueba de 50%, la positividad en la prueba de esfuerzo sobre una banda sin fin desplaza la probabilidad después de la prueba hasta 80%, mientras que la positividad en la SPECT con talio tras ejercicio la desplaza hasta 90% (fig. 3-2).

Como ha sido expuesto, el teorema de Bayes aplica diversas simplificaciones importantes que deben ser consideradas. En primer lugar, pocas pruebas dan lugar sólo a dos resultados útiles, positivo o negativo, y muchas pruebas aportan gran cantidad de datos respecto del paciente. Incluso aunque todos estos datos pudieran integrarse en un resultado conciso, pueden existir múltiples niveles de información útil (p. ej., fuertemente positivo, positivo, indeterminado, negativo, fuertemente negativo). Aunque el teorema de Bayes se puede adaptar a este formato de resultado más detallado de la prueba, desde el punto de vista informático es difícil la adaptación. En forma semejante, cuando se realizan múltiples pruebas, la probabilidad después de la prueba puede utilizarse como la probabilidad antes de la prueba para interpretar la segunda prueba. Sin embargo, tal simplificación supone una independencia condicionada, es decir, que los resultados de la primera prueba no afecten la probabilidad del resultado de la segunda, lo que con frecuencia no es cierto.

Por último, durante mucho tiempo se ha afirmado que la sensibilidad y la especificidad son parámetros de exactitud de una prueba independientes de la prevalencia, y en muchos libros de texto todavía se afirma eso. Sin embargo, esta suposición útil en términos estadísticos es simplista en términos clínicos. Por ejemplo, una prueba de esfuerzo sobre banda sin fin presenta una sensibilidad cercana a 30% en una población de

pacientes con CAD de un vaso, mientras que en pacientes con CAD grave y afección de tres vasos esta cifra se acerca a 80%. Por tanto, la mejor estimación de la sensibilidad que se puede usar en una decisión concreta suele variar según la distribución de los estadios de la enfermedad presentes en la población estudiada. En general, una población de pacientes hospitalizados presenta una mayor prevalencia de enfermedad y, en particular, de estadios más avanzados de la misma, en comparación con una población de pacientes ambulatorios. En consecuencia, la sensibilidad de la prueba suele ser mayor en los pacientes hospitalizados, mientras que la especificidad suele ser mayor en los pacientes ambulatorios.

### ■ MODELOS ESTADÍSTICOS DE PREDICCIÓN

El teorema de Bayes, como se ha presentado, aborda un problema de predicción clínica que es ilusoriamente simple en comparación con la mayor parte de los problemas a los que se enfrenta el médico. Los modelos de predicción, basados en modelos estadísticos multivariantes, permiten manejar problemas mucho más complejos y aumentan de manera sustancial la exactitud predictiva para situaciones específicas. Su ventaja más evidente es la posibilidad de tener en cuenta muchos datos que se yuxtaponen y asignarles un peso relativo según su contribución a la predicción en cuestión. Por ejemplo, un modelo de regresión logística para calcular la probabilidad de CAD tiene en cuenta todos los factores independientes relevantes aportados por la exploración clínica y por las pruebas diagnósticas, en vez del pequeño conjunto de datos que puede manejar el clínico en su cabeza o mediante el teorema de Bayes. Pero, a pesar de su fuerza, es complicado utilizar estos modelos sin una calculadora o computadora (aunque esta limitación será superada cuando la medicina se ejerza sobre una plataforma completamente informatizada).

Hasta el momento sólo se han desarrollado y validado de manera apropiada unos pocos modelos de predicción. La importancia de la validación independiente en una población distinta de la utilizada para el desarrollo del modelo tiene un valor extraordinario. Cualquier modelo de predicción no validado debe considerarse con el mismo escepticismo que el que se tendría en relación con un fármaco o aparato médico nuevo que no ha sido sometido a estudios clínicos rigurosos.

Cuando se comparan de manera directa los modelos estadísticos con clínicos expertos, se ha observado que los primeros son más constantes, como era de esperar, pero no significativamente más exactos. Por ello, su objetivo principal sería conseguir que los médicos con menos experiencia establecieran previsiones más precisas respecto de los resultados.

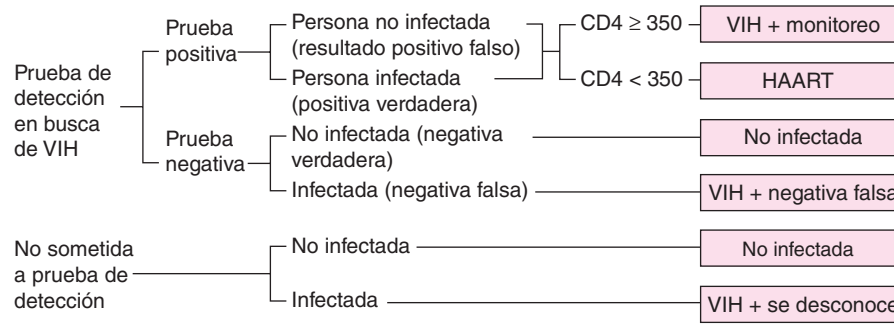
## RECURSOS FORMALES DE APOYO A LA TOMA DE DECISIONES

### ■ SISTEMAS DE APOYO PARA LA TOMA DE DECISIONES

Durante los últimos 40 años se han realizado variados esfuerzos por desarrollar sistemas informáticos que ayuden al médico a tomar decisiones y a diagnosticar y tratar a los pacientes. En términos conceptuales, los ordenadores constituyen una forma muy atractiva para el manejo de la enorme cantidad de información a la que se debe enfrentar el médico hoy en día. El ordenador puede resultar útil porque establece predicciones precisas de los resultados, simula todo el proceso de decisión y aporta una guía algorítmica. Las predicciones basadas en el ordenador en las que se utilizan los modelos de Bayes o de regresión estadística ayudan a tomar la decisión clínica pero en realidad no alcanzan una “conclusión” o “recomendación”. Los sistemas de inteligencia artificial intentan simular o sustituir al razonamiento humano mediante un análogo establecido en el ordenador. Hasta la fecha, estos métodos han alcanzado sólo un éxito limitado. Los sistemas de recuerdo o dirigidos por protocolos no establecen predicciones, sino que usan algoritmos existentes, como los lineamientos clínicos, que guían la práctica clínica. Sin embargo, en general, los sistemas de apoyo a la toma de decisiones han tenido pocas repercusiones en la práctica clínica. Los sistemas de recuerdo, aunque aún no se utilizan mucho, son quizá los más promisorios, sobre todo para corregir las dosificaciones de fármacos y facilitar el seguimiento de protocolos. El potencial completo de estas estrategias basadas en el ordenador sólo se alcanzará cuando la informática esté completamente integrada en la práctica médica.

### ■ ANÁLISIS DE DECISIONES

En comparación con los métodos que se acaban de exponer, el análisis de decisiones representa un planteamiento totalmente distinto para el



**Figura 3-3** Estructura básica de un modelo de decisiones utilizado para evaluar estrategias de detección de VIH en la población general. VIH, virus de inmunodeficiencia humana; HAART, tratamiento con antirretrovirales de alta actividad (*highly active antiretroviral therapy*). (Por cortesía de G. Sanders.)

apoyo a la toma de decisiones. Encuentra su principal aplicación en los problemas de decisión complejos y que conllevan un riesgo sustancial, tienen un grado alto de incertidumbre en algún aspecto clave o presentan alguna característica idiosincrásica que no se “ajusta” a las pruebas disponibles. Un árbol de decisión creado para evaluar las estrategias para la detección sistemática de la infección por VIH se muestra en la [figura 3-3](#). Los individuos infectados que no están enterados de su enfermedad pueden ocasionar hasta 20 000 casos nuevos de infección por VIH cada año en Estados Unidos. Además, cerca del 40% de los pacientes seropositivos evoluciona hasta llegar al sida en término de 12 meses de su diagnóstico. La identificación oportuna brinda la oportunidad de evitar dicha evolución hasta la aparición del síndrome, y para ello se utilizan mediciones seriadas de CD4 y de la “carga” viral, vinculado con el uso selectivo de antirretrovirales en combinación, y alentar la disminución de comportamiento sexual de riesgo.

En Estados Unidos los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) en 2003 plantearon que la práctica sistemática de la identificación de VIH debía ser parte de la atención médica habitual. La exploración de este modelo de decisión de la estrategia propuesta, en comparación con la atención habitual, asumiendo una prevalencia de 1% de infección por VIH no identificada de la población, señaló que la detección sistemática de una cohorte de varones y mujeres de 43 años amplió la esperanza de vida 5.5 años y costó 194 dólares por persona estudiada. El índice de rentabilidad de la aplicación de las pruebas de detección, en relación con la atención habitual, fue de 15 078 dólares por año de vida “ajustada a calidad” (el costo adicional para la sociedad de aumentar la salud de la población en un año de perfecta salud). Los resultados fueron sensibles a las hipótesis en cuanto a la eficacia de modificar el comportamiento sexual ulterior, los beneficios del tratamiento oportuno de la infección por VIH y la prevalencia e incidencia de dicha infección en la población “destinataria”. El modelo, con más de 75 puntos separados (de datos) aportó nuevos conocimientos del problema del tratamiento clínico, que no habían sido investigados en un estudio clínico con asignación al azar.

Si bien estos modelos han sido creados y utilizados para estimar la supervivencia a corto y largo plazos en relación con otras opciones, el proceso de elaborar y valorar los modelos de decisión suele ser demasiado complejo para utilizarse en el trabajo clínico de tiempo real. Por esa razón, la posible utilidad de tal método está en la creación de una serie de modelos publicados o en línea que se ocupen de una decisión o área normativa particulares que permitan detectar los puntos clave “de presión” o tensión en el problema.

## MEDICINA BASADA EN EVIDENCIAS

Suele definirse el “arte de la medicina” como el ejercicio clínico que combina los conocimientos médicos (incluida información científica), la intuición y el buen juicio en la atención de los pacientes ([cap. 1](#)). La medicina basada en evidencias (EBM, *evidence-based medicine*) actualiza dicho constructo al conceder mayor énfasis a los mecanismos por los cuales los clínicos obtienen los conocimientos disponibles de casi todas las investigaciones más actualizadas e importantes en el campo de la salud humana y determinar por sí mismos si las intervenciones médicas modifican la evolución de la enfermedad y mejoran la duración o la calidad de vida. El significado de ejercer la EBM se esclarece si se analizan sus cuatro fases básicas:

1. Plantear la pregunta de diagnóstico o tratamiento que se va a responder
2. Buscar en las publicaciones médicas y bancos de datos en línea los resultados de las investigaciones pertinentes
3. Evaluar la validez y pertinencia de los datos reunidos
4. Integrar esa evaluación con el conocimiento de aspectos particulares del paciente (incluidas sus preferencias sobre los posibles resultados)

La fase 1 comprende la generación de preguntas muy bien formuladas que abarquen cuatro o cinco componentes: PICOD: paciente o población, intervención, comparador, resultados (*outcome*) y a veces D, que es el diseño del estudio (p. ej., ¿la intervención coronaria percutánea habitual mejora la supervivencia en comparación con el tratamiento médico inicial en un varón de 60 años con angina estable y coronariopatía identificada?). Las fases 2 y 3 constituyen el elemento fundamental de la medicina basada en evidencias como se aplica en la actualidad en el ejercicio de la medicina y guardan relación con el principio fundamental subyacente de que la solidez de las evidencias médicas en las que se apoya el tratamiento o estrategia tiene carácter jerárquico. La búsqueda de investigaciones publicadas en el mundo y la evaluación de la calidad y pertinencia de los estudios identificados puede ser muy lenta y obliga a contar con capacidad y preparación que por desgracia no tienen muchos clínicos. Por tal razón, casi siempre el mejor punto de partida consiste en identificar reseñas sistemáticas recientes del problema que se busca dilucidar ([cuadro 3-3](#)).

En términos generales, los recursos para EBM que se enumeran en el [cuadro 3-3](#) permiten tener acceso a información de investigaciones en una de dos formas. La primera, los primeros informes de las investigaciones, son las investigaciones originales con revisión externa que se publican en revistas médicas. En las pesquisas de EBM, el acceso a tal información puede obtenerse en un principio por medio de MEDLINE, que permite entrar en contacto con un volumen astronómico de datos de resúmenes. Sin embargo, suele ser difícil con el empleo de tal herramienta, identificar informes útiles en un océano de información poco importante o banal y tener la certeza razonable de que no se han dejado de lado publicaciones importantes. La segunda forma, que son las reseñas sistemáticas, reúne en forma integral todas las pruebas publicadas sobre un tema particular hasta una fecha precisa, y también incluye la interpretación de un revisor, por lo que es el nivel más alto de evidencia en la jerarquía. Se utilizan criterios explícitos para detectar todas las investigaciones científicas importantes y clasificar su calidad. El prototipo de este tipo de recurso es *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. Uno de los componentes básicos de dicha revisión sistemática es un metaanálisis. En las dos secciones siguientes se revisarán algunos de los principales tipos de publicaciones de investigación clínica disponibles y el proceso de agregar sus datos a los metaanálisis.

## ■ FUENTES DE DATOS: ESTUDIOS Y REGISTROS CLÍNICOS

La noción de aprender de la observación de los pacientes es tan antigua como la propia medicina. En los últimos 50 años ha habido una evolución considerable en los conocimientos de la mejor forma de transformar observaciones burdas en evidencia útil. En la actualidad se ha sabido que los informes de casos, la experiencia anecdótica personal y series pequeñas provenientes de un solo centro, tienen graves limitaciones en su validez y no es posible generalizar sus resultados, y si bien pueden generar hipótesis o formar parte de los primeros informes de efectos secundarios, no ayudan a plantear las normas actuales de la



**CUADRO 3-3** Algunos instrumentos para la obtención de datos probatorios en la medicina basada en evidencias

Nombre	Descripción	Direcciones de Internet	Forma de obtener
Evidence-Based Medicine Reviews	Bases integrales de datos electrónicos que combinan e integran: 1. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2. ACP Journal Club 3. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness	www.ovid.com	Se necesita el pago de suscripción; se puede obtener en bibliotecas de centros médicos y otras instituciones
Cochrane Library	Conjunto de bases de datos de EBM que incluyen The Cochrane Database of Systematic Reviews: artículos completos que revisan temas específicos de atención de la salud	www.cochrane.org	Se necesita el pago de suscripción; se pueden obtener gratis en línea resúmenes de reseñas sistemáticas; algunos países aportaron fondos para que todos los residentes médicos contaran con acceso gratis
ACP Journal Club	Conjunto de resúmenes de estudios originales y reseñas sistemáticas; bimestral; todos los datos desde 1991 están en una página de Internet que se actualiza cada año	www.acpj.org	Se necesita el pago de suscripción
Clinical Evidence	Directorio que se actualiza cada mes, de reseñas concisas de intervenciones clínicas frecuentes	www.clinicalevidence.com	Se necesita el pago de suscripción; acceso gratuito para el Reino Unido y países en desarrollo
MEDLINE	Base de datos de la <i>National Library of Medicine</i> , con citas que llegan a 1966	www.nlm.nih.gov	Gratuito vía Internet

práctica. Los principales medios utilizados para elaborar evidencias fidedignas consisten en los datos de estudios clínicos con asignación al azar y un gran registro de observaciones. Lo habitual es que un registro o base de datos se centre en una enfermedad o un síndrome (como sería cáncer, coronariopatía o insuficiencia coronaria), algún método clínico (como el trasplante de médula ósea o la revascularización coronaria) o procesos administrativos (datos de demandas utilizados para la elaboración de facturas y pagos).

Por definición, el investigador no controla los datos de observación en la atención del enfermo. Con los datos de observación *prospectivos* reunidos de modo cuidadoso se puede lograr un nivel de calidad cercano al de los grandes estudios clínicos. En el otro extremo del espectro los datos reunidos retrospectivamente (como la revisión de expedientes) tienen limitaciones en su forma y contenido respecto a lo que observadores previos consideraban importante registrar, y quizá no esclarezcan bien la duda bajo investigación. Los datos que no han sido reunidos de manera específica para investigación (como serían los de demandas) tendrán importantes limitaciones que a veces son insuperables en la fase de análisis. Las ventajas en relación con los datos de observación incluyen la posibilidad de captar una población más amplia que la representada típicamente en investigaciones clínicas por los criterios de inclusión y exclusión. Además, los datos de observación constituyen el aporte principal de pruebas de planteamientos o dudas en que es imposible planear o realizar un estudio con asignación al azar. Por ejemplo, puede ser difícil asignar de modo aleatorio a pacientes para que se sometieran a estrategias diagnósticas o terapéuticas no probadas pero aceptadas de manera generalizada en la práctica. Tampoco se puede asignar aleatoriamente a los pacientes a categorías como sexo, grupo racial/étnico, estado socioeconómico o país de residencia. Tampoco se podría aleatorizar a pacientes para que se les someta a una intervención que puede ser perjudicial como el tabaquismo, o la alimentación excesiva para originar obesidad.

La diferencia principal entre un estudio clínico perfectamente realizado y otro prospectivo por observación de una estrategia terapéutica particular (también realizado de modo adecuado) es que no existe protección contra algún “sesgo” o error en la selección del tratamiento, en el segundo estudio. Cuando se emplean datos de observación para comparar estrategias diagnósticas o terapéuticas se da por hecho que hay incertidumbre suficiente en la práctica como para asegurar que pacientes similares serán tratados en forma diferente por médicos distintos. En resumen, en el análisis se asume que hay un elemento de aleatoriedad (en lo que se refiere a la enfermedad y no en sentido estadístico formal) para el tratamiento clínico. En tales casos, con los modelos estadísticos se pretende ajustar los desequilibrios importantes y “emparejar el campo de juego” para así hacer una comparación justa entre las opciones terapéuticas. Cuando no hay duda de que el tratamiento no es aleatorio (p. ej., todos los sujetos elegibles que tienen coronariopatía izquierda

son referidos para la práctica de una derivación coronaria), puede ser difícil corregir el problema por medios estadísticos, y los datos de observación no aportan pruebas fiables.

En términos generales, se prefiere mucho más el empleo de testigos concomitantes que los testigos históricos. Por ejemplo, la comparación del tratamiento quirúrgico actual de la enfermedad de la arteria coronaria izquierda, con el tratamiento médico que se hacía en ese tipo de pacientes en la década de 1970 (la última en que los pacientes en cuestión fueron tratados sistemáticamente con medidas médicas solas) sería bastante desorientadora porque en el lapso que medió desde esa fecha se han hecho enormes progresos en la calidad del “tratamiento médico”.

Los estudios clínicos comparativos y con asignación al azar incluyen características de diseño prospectivo cuidadoso propio de los mejores estudios con datos de observaciones, pero también comprenden la asignación aleatoria del tratamiento. El diseño brinda la mayor protección para evitar la confusión por algún error sistemático en la selección de tratamiento (aspecto importante de la validez interna). Sin embargo, es posible que el estudio aleatorizado no cuente con suficiente validez externa si el proceso de reclutamiento de participantes originó la exclusión de muchos sujetos que podrían haber sido elegibles.

Quienes utilizan las evidencias médicas deben estar conscientes de que la calidad y posibilidad de aplicación en la práctica de las investigaciones aleatorizadas varían mucho. El diseño de los estudios de ese tipo suele incluir innumerables “concesiones”. Por ejemplo, los estudios que buscan la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) para un fármaco o aparato en investigación tienen que cumplir con algunas exigencias normativas que pueden dar origen a otro diseño de investigación, del que la práctica clínica diaria de los médicos podría obtener algún beneficio.

#### ■ METAANÁLISIS

El prefijo griego *meta* significa algo que está más allá o más arriba en la fase de desarrollo. Los metaanálisis son investigaciones que se efectúan a su vez en resultados de estudios, con el objetivo de combinar y resumir en forma cuantitativa todas las pruebas publicadas. Aunque también se utiliza para combinar resultados de estudios sin asignación aleatoria, los metaanálisis son más útiles y se aplican para resumir todas las investigaciones con dicho tipo de asignación, sobre un problema terapéutico particular. En circunstancias ideales habría que identificar estudios inéditos e incluirlos para evitar sesgos de la publicación (es decir, es posible que los estudios “negativos” no se publiquen). Además, algunos de los mejores metaanálisis permiten recuperar y analizar los datos sin depurar de cada paciente procedentes de todas investigaciones, en vez de trabajar sólo con los informes publicados y disponibles de cada estudio. No todos los metaanálisis publicados son fuente fidedigna de evidencias sobre un problema particular. Es importante que el lector revise con



enorme cuidado los métodos utilizados en ellos, a fin de asegurar que cuentan con un diseño y análisis apropiados para el estudio. Es probable que sean más persuasivos los resultados de un metaanálisis perfectamente realizado, si incluye algunas investigaciones a gran escala en que se ha hecho asignación aleatoria de manera apropiada. Si bien el metaanálisis permite detectar beneficios cuando los estudios clínicos individuales no tienen la potencia estadística suficiente (p. ej., los beneficios de administrar estreptocinas como trombolítico en el infarto agudo del miocardio, demostrados en el estudio ISIS-2 en 1988, fueron identificados en los comienzos de la década de 1970 gracias a los metaanálisis), cuando los estudios disponibles son pocos o están mal realizados, los metaanálisis no deben considerarse como un remedio para corregir la deficiencia de datos de la investigación primaria.

Los metaanálisis se centran típicamente en mediciones concisas de beneficios relativos del tratamiento, como serían los riesgos relativos. Los clínicos también deben analizar la disminución de riesgo absoluto (ARR, *absolute risk reduction*) que cabe esperar del tratamiento. Un modelo útil de resumen de los beneficios absolutos del tratamiento sería un número necesario para tratar (NNT, *number needed to treat*) y evitar un resultado adverso (como muerte o apoplejía). Un NNT es tan sólo 1/ARR. Por ejemplo, si un tratamiento hipotético disminuyó 33% la mortalidad en la revisión de vigilancia quinquenal (el beneficio relativo del tratamiento), partiendo de 12% (componente comparativo) para llegar a 8% (componente terapéutico), la disminución absoluta del riesgo sería  $12 - 8\% = 4\%$  y el  $NNT = 1/.04$  o 25. De esta manera, se necesitaría tratar a 25 pacientes durante cinco años para evitar un fallecimiento. Si se aplica el tratamiento hipotético a una población de menor riesgo, por ejemplo, la que tiene una mortalidad de 6% quinquenal, el beneficio del tratamiento relativo de 33% disminuiría 2% la mortalidad absoluta (de 6 a 4%) y el NNT para el mismo tratamiento en este grupo distinto de pacientes sería de 50. Las comparaciones de estimados de NNT provenientes de estudios diferentes, a pesar de que no siempre son explícitas, deben tomar en consideración la duración de la vigilancia utilizada para originarlas.

### ■ LINEAMIENTOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Según la definición que planteó en 1990 el *Institute of Medicine*, los lineamientos en la práctica clínica son “declaraciones sistemáticas que auxilian al médico y al paciente a tomar decisiones en cuanto a la atención apropiada, en circunstancias clínicas específicas”. La definición destaca varios aspectos cruciales para la generación de los lineamientos actuales. En primer lugar, los lineamientos se crean con el empleo de EBM. En términos particulares, la esencia del proceso de creación es una indagación bibliográfica sistemática de publicaciones de revisores externos. En segundo lugar, los lineamientos suelen ocuparse más bien de algún trastorno clínico (como diabetes del adulto, angina estable de pecho) o alguna intervención asistencial (como las pruebas de detección de cáncer). En tercer lugar, el objetivo primario es mejorar la calidad de la atención médica al identificar aspectos que deben ser estandarizados, con base en las pruebas de gran peso. Se pretende que los lineamientos ayuden en la toma de decisiones y no definan explícitamente las decisiones que habría que tomar en una situación particular, en parte porque las evidencias solas nunca son suficientes para tomar una decisión clínica (p. ej., decidir si se intuba y administran antibióticos contra la neumonía a un individuo en fase terminal, a una persona con demencia senil o a una madre de 30 años por lo demás sana).

Los lineamientos son documentos descriptivos elaborados por un conjunto de expertos, cuyo material suele ser escogido por organizaciones profesionales interesadas. La representación de los expertos más relevantes varía con el grupo. Los documentos de este tipo consisten en una serie de recomendaciones terapéuticas específicas, una indicación resumida de la cantidad y calidad de pruebas en que se basa cada recomendación y un comentario narrativo de esta última. Muchas recomendaciones tienen escasas o nulas evidencias que las respalden, y de este modo reflejan el consenso del grupo de expertos que elaboró los lineamientos. En parte, para proteger contra errores que podría cometer un solo grupo de expertos, la fase final de la elaboración de los lineamientos sería la revisión externa por especialistas, seguida de la revisión final en reacción a las críticas.

Los lineamientos guardan un vínculo cercano con el mejoramiento de la calidad en la medicina porque se identifican las mejores prácticas basadas en evidencias. Tales prácticas pueden servir de indicadores de calidad. Entre los ejemplos estarían la proporción de sujetos con infarto agudo del miocardio que reciben ácido acetilsalicílico al ser hospitalizados y la proporción de individuos en insuficiencia cardiaca con una menor fracción de expulsión que reciben un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). La medición y los informes sistemáticos de indicadores de calidad como éstos pueden generar mejoramientos selectivos de la calidad, ya que muchos médicos prefieren no quedar fuera del proceso de decisión.

### CONCLUSIONES

En esta época de la medicina basada en evidencias, se puede pensar fácilmente que todas las decisiones difíciles a las que se enfrentan los médicos han sido, o pronto lo serán, solucionadas y resumidas en la forma de lineamientos prácticos y sistemas de recordatorio informatizados. No obstante, la medicina basada en evidencias permite a los médicos contar con una serie ideal, pero no acabada, de instrumentos con los cuales atender a los pacientes. La contribución notable de esta forma de medicina ha sido estimular la creación de recursos más potentes y fáciles de usar en este terreno de la medicina, a los que puedan tener acceso los médicos muy ocupados. Todo ello constituye una contribución enorme, que ha cambiado poco a poco la forma en que se ejerce la medicina. Una de las recomendaciones insistentes de los precursores de la EBM ha sido sustituir la dependencia en el “experto canoso” de la localidad (que suele equivocarse, pero de cuya palabra nadie duda) por la búsqueda y evaluación sistemática de las evidencias. Sin embargo, la EBM no ha descartado la necesidad de juicios subjetivos. Cada revisión sistemática o lineamiento de práctica clínica constituye la interpretación de “expertos” cuyos sesgos y errores permanecen en gran medida invisibles para quien utiliza la reseña. Además, incluso con dichas evidencias, siempre vale la pena recordar que es posible que la respuesta al tratamiento del paciente “promedio” representada por el resumen de desenlaces de los estudios clínicos no sea la que puede esperarse en el paciente que tiene el médico sentado frente a él en la clínica u hospital. Además, los metaanálisis no generan evidencias si no se cuenta con estudios con asignación aleatoria apropiados, y gran parte de las situaciones que afrontan los clínicos nunca serán sometidas minuciosamente a prueba en un estudio con asignación aleatoria. En el futuro previsible, seguirán teniendo importancia fundamental en la vida profesional de los médicos y el personal asistencial, las capacidades excelentes de razonamiento clínico y la experiencia, complementada con elementos o herramientas cuantitativas bien diseñadas y una identificación acuciosa de las preferencias de cada enfermo.

### LECTURAS ADICIONALES

- DEL MAR C et al: *Clinical Thinking: Evidence, Communication and Decision Making*, Malden, MA, Blackwell, 2006
- GRABER ML et al: Diagnostic error in internal medicine. *Arch Intern Med* 65:1493, 2005
- GRIMES DA et al: Refining clinical diagnosis with likelihood ratios. *Lancet* 365:1500, 2005
- KASSIRER JP et al. *Learning Clinical Reasoning*. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2009
- NORMAN G et al: Non-analytical models of clinical reasoning: The role of experience. *Med Educ* 41:1140, 2007
- PETERSON ED et al: Association between hospital process performance and outcomes among patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 295:1912, 2006
- REILLY BM et al: Translating clinical research into clinical practice: Impact of using prediction rules to make decisions. *Ann Intern Med* 144:201, 2006
- SANDERS GD et al: Cost-effectiveness of screening for HIV in the era of highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 352:570, 2005
- TRICOCI P et al: Scientific evidence underlying the AHA/ACC clinical practice guidelines. *JAMA* 301:831, 2009; erratum in *JAMA* 301:1544, 2009

## CAPÍTULO 4

## Detección sistemática y prevención de enfermedades

Gary J. Martin

Un objetivo básico de la atención de la salud es prevenir las enfermedades o detectarlas con la oportunidad suficiente para que las intervenciones sean más eficaces. Las estrategias para la detección sistemática y la prevención de enfermedades se fundamentan en la demostración de que las pruebas y las intervenciones son prácticas y eficaces. En la actualidad es factible practicar muchas de las pruebas de detección sistemática y son baratas; ejemplos serían las de bioquímica (miden colesterol o glucosa), funcionales (presión arterial o curva de crecimiento), de signos radiológicos (como mamografía, densitometría ósea) o muestras de tejidos (como frotis de Papanicolaou o aspiración con aguja fina). En lo futuro, se prevé que los estudios genéticos asuman una función cada vez más importante en la predicción del riesgo de adquirir enfermedades (cap. 63). Sin embargo, hoy en día estas pruebas no se usan de manera generalizada, sino sólo en personas susceptibles a la acción de genes de gran penetrancia, con base en antecedentes familiares o étnicos (como *BRCA1*, *BRCA2*). La identificación de genes de baja penetrancia pero de gran frecuencia que originan padecimientos comunes como la diabetes, la hipertensión o la degeneración macular, plantea la posibilidad de que se cuente con nuevos estudios en genética. Sin embargo, cualquier prueba nueva de detección, basada en procedimientos genéticos o de otro tipo, debe someterse a valoración rigurosa en aspectos como sensibilidad, especificidad, efecto en la enfermedad y rentabilidad. Continuamente se presentan tanto a médicos como a pacientes nuevos métodos de detección, aun antes de que pasen por una valoración completa. Por ejemplo, se ha recomendado practicar la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) de cuerpo entero para detectar diversos trastornos. Si bien el concepto es atractivo, hoy en día hay datos suficientes que justifiquen su práctica, porque originaría grandes costos y también el riesgo importante de generar resultados positivos falsos.

En este capítulo se revisarán los principios fundamentales de la detección sistemática y la prevención en el entorno de la atención primaria. También en los capítulos que exponen dichos temas se harán recomendaciones orientadas a trastornos específicos como enfermedades cardiovasculares, diabetes y cáncer.

### ■ PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA DETECCIÓN SISTEMÁTICA



En términos generales, los métodos de detección sistemática son más eficaces si se aplican a trastornos relativamente comunes que imponen a los pacientes y la sociedad una gran carga de morbilidad (cuadro 4-1). En Estados Unidos, las cinco causas principales de muerte son cardiopatías, neoplasias malignas, accidentes, trastornos vasculares cerebrales y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Por tal razón, muchas estrategias de prevención se han orientado a estos problemas. Desde una perspectiva de salud mundial, estas enfermedades son prioritarias, pero el paludismo, la malnutrición, el sida, la tuberculosis y la violencia también cobran un gran número de vidas (cap. 2).

#### CUADRO 4-1 Riesgo acumulado durante la vida

Cáncer de mama en mujeres	10%
Cáncer de colon	6%
Cáncer cervicouterino <sup>a</sup>	2%
Violencia familiar en mujeres	Hasta 15%
Fractura de cuello de fémur en mujeres caucásicas	16%

<sup>a</sup> Si se supone que se usó una población no sometida a pruebas de detección.

Un objetivo crucial de las pruebas de detección sistemática es la identificación oportuna de un factor de riesgo o un trastorno en una etapa en que pueda ser corregido o curado. Por ejemplo, el pronóstico de muchos cánceres es mejor cuando se identifican en la fase premaligna o cuando aún son extirpables. En forma similar, la identificación oportuna de la hipertensión o la hiperlipidemia permite emprender intervenciones terapéuticas que aminoran el riesgo de trastornos cardiovasculares o vasculares cerebrales. Sin embargo, la detección oportuna no siempre modifica la supervivencia. Por ejemplo, en algunos estudios de pruebas de detección de cáncer de pulmón, las neoplasias se identificaron en etapa más temprana, pero la mortalidad global no mostró diferencia entre las poblaciones sometidas a la detección sistemática y las que no fueron sometidas a ese método. La mejoría aparente en las cifras de supervivencia a cinco años se ha atribuido a la detección de tumores de menor tamaño, y no a un cambio real en la evolución clínica después del diagnóstico. Asimismo, la detección de cáncer de próstata quizá no desemboque en diferencia alguna en la mortalidad, porque la enfermedad suele ser poco activa y otros trastornos coexistentes, como la coronariopatía, pueden ocasionar la muerte del paciente (cap. 82).

Las enfermedades con un largo periodo de latencia aumentan las posibles ventajas que ofrece la detección oportuna. Por ejemplo, el cáncer cervicouterino tiene un largo periodo de latencia entre la fase de displasia y la de carcinoma invasivo, lo cual brinda una oportunidad para identificarlo por medio de las pruebas de detección sistemática. Se espera que con la introducción de las nuevas vacunas de virus de papiloma se obtenga una mejor prevención y así disminuya al final la necesidad de realizar los estudios de detección sistemática de cáncer cervicouterino. En el caso del cáncer de colon, un pólipo adenomatoso evoluciona hasta llegar a ser un cáncer invasivo en un lapso de cuatro a 12 años, periodo que permite contar con la oportunidad de detectar lesiones tempranas por medio de la prueba de sangre oculta en heces (FOBT, *fecal occult blood testing*) o por endoscopia. Por otra parte, la detección es más difícil en casos de cáncer de mama en premenopáusicas, por el lapso relativamente breve entre la aparición de un cáncer mamario circunscrito y la propagación de metástasis a ganglios regionales (se calcula de unos 12 meses).

### ■ MÉTODOS PARA CUANTIFICAR LOS BENEFICIOS PARA LA SALUD

No es una medida práctica aplicar todos los métodos posibles de detección poblacional. Por ejemplo, hoy en día no se recomienda la aplicación sistemática de pruebas para la detección de cáncer laríngeo en fumadores. Es necesario evaluar el peso de los datos que respaldan las medidas de detección en relación con el costo y el riesgo de resultados positivos falsos. Por ejemplo, ¿es necesario el uso sistemático de ecografía para la detección de cáncer de ovario en mujeres con riesgo promedio? En la actualidad, se estima que las laparotomías innecesarias después de detectar tumoraciones ováricas benignas en realidad causarían más daño que el simple beneficio de detectar un cáncer ovárico esporádico y curable.

Se utilizan diversos criterios de valoración para evaluar los posibles beneficios de intervenciones de detección y prevención:

1. *Número de sujetos sometidos a la prueba de detección para modificar el desenlace del trastorno en una persona.* Por ejemplo, se ha calculado que se necesita someter a absorciometría radiográfica con doble energía (DEXA, *dual-energy x-ray absorptiometry*) a 731 mujeres de 65 a 69 años, y tratarlas de manera adecuada, para evitar un caso de fractura de cadera por osteoporosis.
2. *Efecto absoluto y relativo de la prueba de detección en el desenlace de la enfermedad.* Un metaanálisis de estudios de mamografía en Suecia (mujeres de 40 a 70 años) indicó que morirían cerca de 1.2 mujeres menos por cada 1 000 de cáncer de mama si se les sometiera a la prueba de detección en un lapso de 12 años. En comparación, se salvarían cerca de tres vidas por 1 000 personas de cáncer de colon en una población (50 a 75 años) en la que se buscara con pruebas de detección cada año sangre oculta en heces (FOBT) en un lapso de 13 años. Con base en este análisis, en realidad las pruebas para detectar cáncer de colon salvarían más vidas de mujeres que la mamografía. El efecto de FOBT (8.8/1 000 en comparación con 5.9/1 000) podría expresarse como que salva tres vidas por 1 000 o que disminuye 30% el número de muertes por cáncer de colon; por eso, es importante tener en cuenta el efecto relativo y absoluto en el número de vidas salvadas.

3. *Costo por año de vida salvado.* Esta medida se utiliza para evaluar la eficacia de muchas estrategias de detección y prevención. En general, las que cuestan menos de 30 000 a 50 000 dólares por año de vida salvado se consideran rentables (cap. 3). Por ejemplo, el uso de alendronato para tratar a mujeres de 65 años de edad con osteoporosis se acerca a esta cifra límite, ya que costaría unos 30 000 dólares por año de vida salvado.
4. *Incremento de la esperanza promedio de vida de una población.* En el cuadro 4-2 se incluyen los incrementos previstos en la esperanza de vida por método de detección. Sin embargo, hay que destacar que el aumento en dicha esperanza es un promedio que sería aplicable a una población pero no a una persona. Realmente, la mayor parte de la población sometida a pruebas de detección sistemática no obtendría beneficio alguno y quizá quedaría expuesta al pequeño riesgo de mostrar resultados positivos falsos. Sin embargo, un pequeño subgrupo de pacientes se beneficiaría sobremanera de la técnica de detección. Por ejemplo, las pruebas de Papanicolaou no benefician al 98% de mujeres que nunca padecerá cáncer cervicouterino. Sin embargo, para el 2% que termina por presentar cáncer cervicouterino local, la práctica de las pruebas de Papanicolaou agregaría hasta 25 años a su vida. Algunos estudios sugieren que un mes de ganancia en la esperanza de vida constituye un objetivo razonable para una estrategia preventiva de alcance poblacional.

**CUADRO 4-2** Incremento promedio calculado en la esperanza de vida de una población

Método de detección	Incremento promedio
Mamografía	
Mujeres de 40 a 50 años	0-5 días
Mujeres de 50 a 70 años	1 mes
Prueba de Papanicolaou, de 18 a 65 años	2-3 meses
Prueba ergométrica en banda sin fin como forma de detección en varones de 50 años (asintomáticos)	8 días
Medición de antígeno prostático específico y tacto rectal en varones >50 años	Hasta 2 semanas
Lograr que un fumador de 35 años de edad deje de fumar	3-5 años
Comenzar ejercicio regular en un varón de 40 años (30 min tres veces por semana)	9 meses a 2 años

El grupo de trabajo de la *Preventive Services Task Force* de Estados Unidos (USPSTF) ofrece recomendaciones para practicar pruebas de

**CUADRO 4-3** Servicios clínicos preventivos para adultos con riesgo normal, recomendados en Estados Unidos por la *U.S. Preventive Services Task Force*

Estudio o trastorno	Población en años <sup>a</sup>	Frecuencia	Capítulo de referencia
Presión arterial, talla y peso	>18	En forma periódica	77
Colesterol	Varones >35 Mujeres >45	Cada 5 años Cada 5 años	241
Depresión	>18	En forma periódica <sup>b</sup>	
Diabetes	>45 o antes, si hay más factores de riesgo	Cada 3 años	344
Prueba de Papanicolaou <sup>c</sup>	En los 3 años siguientes al inicio de la actividad sexual o de los 21 a los 65 años de edad	Cada 1-3 años	82
Detección de <i>Chlamydia</i>	Mujeres de 18-24 años	Cada 1-2 años	176
Mamografía <sup>a</sup>	Mujeres >50 años	Cada 2 años	82, 90
Cáncer colorrectal <sup>a</sup>	>50	Cada año Cada 5 años Cada 10 años	82, 91
Osteoporosis	Mujeres >65 años; >60 años si corren riesgo especial	En forma periódica	354
Aneurisma aórtico abdominal (ecografía)	Varones entre 65 y 75 años que han fumado	Una vez	
Consumo de alcohol	>18	En forma periódica	392
Vista y oído	>65	En forma periódica	28, 30
Vacunaciones en adultos			122, 123
Tétanos-difteria (Td)	>18	Cada 10 años	
Varicela	Sólo susceptibles >18	Dos dosis	
Vacuna de sarampión, parotiditis y rubéola	Mujeres en edad de procreación	Una dosis	
Neumococos	>65	Una dosis	
Gripe (influenza)	>50	Cada año	
Virus del papiloma humano (HPV)	Hasta los 26 años	Si no se aplicó antes	

<sup>a</sup> La prueba de detección se efectúa antes y con mayor frecuencia cuando hay un antecedente familiar importante. Los resultados de estudios con asignación al azar y comparativos han corroborado que la prueba de sangre oculta en heces (FOBT) permite disminuir 15 a 30% las cifras de mortalidad por cáncer de colon. No se han hecho estudios grandes con asignación al azar que incluyan la sigmoidoscopia o la colonoscopia, pero investigaciones de casos y testigos muy bien diseñadas sugieren una eficacia semejante o mayor con la FOBT.

<sup>b</sup> Si se cuenta con personal de apoyo.

<sup>c</sup> En el futuro, la frecuencia de la prueba de Papanicolaou tal vez se modifique por la prueba del virus del papiloma humano (HPV) y su vacuna.

**Nota:** La medición del antígeno prostático específico permite mejorar la detección del cáncer de próstata en fase temprana, pero no hay pruebas concluyentes de que mejore los desenlaces clínicos. Dicha prueba ha sido recomendada por algunas organizaciones profesionales y se realiza de manera generalizada en clínica, pero en la actualidad, la *Preventive Services Task Force*, de Estados Unidos, no recomienda su empleo (cap. 85).

**Fuente:** Adaptado de *U.S. Preventive Services Task Force*, 2009. *Guide to Clinical Prevention Services*, 3d ed. <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf.htm>



detección basadas en evidencias (**cuadro 4-3**). Además de estos lineamientos de índole poblacional, es razonable considerar los antecedentes familiares y sociales para identificar a personas expuestas a riesgos especiales ([www.ahrq.gov/clinic/uspstfix.htm](http://www.ahrq.gov/clinic/uspstfix.htm)). Por ejemplo, si hay el antecedente familiar importante de cánceres de mama, colon o próstata, es prudente emprender la estrategia de detección unos 10 años antes de la edad en que presentó cáncer el miembro más joven de la familia. La prueba de detección también debe practicarse en el caso de muchas otras enfermedades comunes, mientras se obtienen nuevas pruebas. Tres ejemplos serían la prueba en busca de diabetes (glucemia en ayunas), violencia familiar y coronariopatía en individuos asintomáticos con riesgo intermedio.

### Rentabilidad

Las técnicas de detección deben justificar su costo a fin de poder aplicarlas en grandes poblaciones. Los costos incluyen no sólo el gasto que implica la aplicación de la prueba, sino el tiempo que estaría la persona ausente de su trabajo y otros riesgos posibles. Si la razón riesgo/beneficio es menos favorable, es conveniente dar información a los pacientes e incluir sus opiniones en el proceso de decisión. Por ejemplo, muchos grupos de expertos, entre ellos la USPSTF, recomiendan una plática personal con el paciente sobre la práctica de la prueba de detección en busca de cáncer de próstata, porque el proceso de decisión es complejo y se basa definitivamente en aspectos individuales. Si bien la intuición parece indicar que es conveniente la detección oportuna de cáncer prostático, sus riesgos incluyen resultados positivos falsos que pueden originar ansiedad y operaciones quirúrgicas innecesarias. Los resultados de estudios con asignación al azar para la detección del cáncer prostático han sido poco concluyentes y relativamente modestos.

Entre las posibles complicaciones de la operación y la radioterapia están la disfunción eréctil, la incontinencia urinaria y la disfunción intestinal. Algunos varones rechazan la práctica de la prueba de detección, en tanto que otros están más dispuestos a aceptar los riesgos de someterse a una estrategia de detección oportuna. Otro ejemplo de decisiones compartidas es la aceptación de técnicas de detección en busca de cáncer de colon (**cap. 82**). En estudios comparativos, la práctica anual de FOBT disminuye 15 a 30% el número de muertes por cáncer de ese órgano. La práctica de sigmoidoscopia con aparato flexible disminuye cerca del 60% la frecuencia de esos fallecimientos. La colonoscopia ofrece un beneficio igual o quizá mayor que la sigmoidoscopia con aparato flexible, pero su práctica conlleva otros gastos y riesgos. No se han hecho comparaciones directas de ambos métodos de detección en la misma población, pero el costo calculado para la sociedad es semejante, es decir, 10 000 a 25 000 dólares por año de vida salvado. Por eso, un paciente quizá prefiera la sigmoidoscopia con aparato flexible por su facilidad de preparación, menor tiempo de alteraciones del ritmo de vida y un riesgo menor, en tanto que otro tal vez prefiera la sedación y el carácter integral y completo de la colonoscopia.

Al considerar el efecto de los métodos de detección sistemática, es importante advertir que el consumo de tabaco y alcohol, la alimentación y el ejercicio, constituyen la mayor parte de los factores que influyen en las muertes que podrían evitarse en países desarrollados. Quizá la medida preventiva más importante sea ayudar a los pacientes a dejar de fumar (**cap. 395**).

### ■ PROBLEMAS FRECUENTES

A pesar de pruebas contundentes de que las estrategias de prevención originan grandes beneficios en la salud, es difícil llevar a la práctica tales servicios, por las exigencias a veces antagónicas en el tiempo del médico y del paciente, y también por deficiencias en el sistema de pagos y remuneraciones en salud pública. Aún más, los esfuerzos por disminuir los riesgos de algunas enfermedades suelen incluir cambios conductuales (como pérdida de peso, ejercicio, uso de cinturones de seguridad) o combatir cuadros de adicciones (como tabaquismo y alcoholismo), elementos que a veces no se pueden erradicar con facilidad. Suelen resultar útiles la educación pública y los incentivos económicos, además del asesoramiento que ofrezca el personal de salud (**cuadro 4-4**).

Hay varias técnicas que pueden ayudar a los médicos ante el número creciente de pruebas de detección que se recomiendan. Un expediente

## CUADRO 4-4 Orientación para la prevención de enfermedades

Tema	Capítulo de referencia
Abandono del tabaquismo	395
Consumo de fármacos, drogas y alcohol	392, 393
Nutrición para conservar el balance calórico y la ingestión de vitaminas	73
Consumo de calcio en mujeres >18 años	354
Ácido fólico: mujeres en edad de procreación	74
Salud bucal	32
Uso de ácido acetilsalicílico para evitar enfermedades cardiovasculares en varones escogidos >45 años y mujeres >55 años	241
Quimioprevención del cáncer mamario en mujeres de alto riesgo	90
Prevención de STD y VIH	130, 189
Actividad física	
Exposición a la luz solar	56
Prevención de lesiones (pistolas descargadas, cinturón de seguridad, casco de ciclista)	
Problemas en el anciano	9
Polifarmacia	
Prevención de caídas	
Calefactor con agua caliente <49°C	
Valoración de vista, oído y salud bucodental	
Vacunaciones (contra neumococos y gripe o influenza)	

**Abreviatura:** STD, enfermedades de transmisión sexual (*sexually transmitted diseases*).

electrónico configurado de manera apropiada permitirá contar con un sistema de recordatorio que facilite al médico rastrear y cumplir con los lineamientos. Algunos sistemas dan a los pacientes acceso seguro a sus expedientes médicos, lo cual constituye una forma adicional de asegurar el cumplimiento de las medidas de detección sistemática. Los sistemas que dan reglamentos a las enfermeras y a otros miembros del personal son eficaces para evitar el tabaquismo y para vacunaciones. En Estados Unidos, la *Agency for Healthcare Research and Quality* y los *Centers for Disease Control and Prevention* han elaborado diagramas de flujo como parte de su programa “Ponga en práctica la Prevención” (“*Put Prevention into Practice*”) (<http://www.ahrq.gov/clinic/ppipix.htm>). En el **cuadro 4-5** se resumen las recomendaciones para detección y asesoramiento.

Antes de cumplir 50 años toda persona debe someterse sistemáticamente a un examen médico cada uno a tres años, y después de esa edad, cada año. La anamnesis incluirá consumo de fármacos (prescritos o de venta libre), alergias, hábitos alimenticios, consumo de alcohol y tabaco, prácticas sexuales y antecedentes familiares completos, si no se obtuvieron antes. Entre las mediciones sistemáticas estarán las cuantificaciones de la talla y el peso (índice de masa corporal) y presión arterial, además de la exploración física pertinente. La incidencia creciente de cáncer de piel subraya la importancia de identificar lesiones cutáneas sospechosas. Después de los 65 años habrá que valorar el oído y la vista, o antes si el paciente tiene dificultades en tales sentidos. En el cuadro 4-3 se incluyen otros estudios propios de cada género y edad. Durante la exploración habitual se brindará asesoramiento y orientación en cuanto a autoexploraciones (como de la piel o de las mamas).

Muchos pacientes acuden al médico para la atención continua de enfermedades crónicas, y cada consulta brinda la oportunidad de incluir alguna “medida de prevención” para otros problemas médicos. Por ejemplo, la persona que es tratada de hipertensión o diabetes puede someterse a una prueba para la detección de cáncer mamario en una consulta, y en la siguiente platicar sobre la prueba del cáncer de colon. Otros individuos prefieren una consulta con fines muy bien definidos en la que se aborden todas las intervenciones importantes de detección y prevención. En algunos pacientes, por edad u otras enfermedades coexistentes, no es conveniente practicar algunos métodos de detección ni actividades de prevención, aunque son pocos los datos sobre las situa-



**CUADRO 4-5** Causas de mortalidad por grupos de edad y opciones preventivas correspondientes

Grupo de edad	Causas principales de mortalidad específica de ese grupo	Intervenciones de prevención y detección que deben tenerse en cuenta en cada población específica
15–24	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Accidente</li> <li>2. Homicidio</li> <li>3. Suicidio</li> <li>4. Neoplasia maligna</li> <li>5. Cardiopatías</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consejo sobre el empleo sistemático del cinturón de seguridad, cascos protectores para usar en bicicleta/motocicleta/ATV (1)</li> <li>• Consejo sobre alimentación y ejercicio (5)</li> <li>• Comentar los peligros del consumo de alcohol durante la conducción de vehículos, la natación o el deporte en bote (1)</li> <li>• Interrogar respecto del estado de vacunación (vacunas contra tétanos, difteria, hepatitis B, MMR, rubéola, varicela, meningitis, HPV)</li> <li>• Interrogar respecto del uso o posesión de armas de fuego (2,3)</li> <li>• Antecedentes de abuso de estimulantes, incluido el alcohol (2,3)</li> <li>• Detección de violencia familiar (2,3)</li> <li>• Pruebas para detección de depresión, ideas suicidas/homicidas, o ambos factores (2,3)</li> <li>• Prueba de Papanicolaou para detección sistemática del cáncer cervicouterino; comentar la prevención de STD (4)</li> <li>• Recomendar la autoexploración de piel, mamas y testículos (4)</li> <li>• Recomendar no exponerse a la luz UV y usar filtros solares (4)</li> <li>• Medición de presión arterial, talla, peso e índice de masa corporal (5)</li> <li>• Señalar los riesgos del consumo de tabaco en la salud; poner énfasis en aspectos estéticos y económicos para mejorar los índices de abandono del tabaco en fumadores más jóvenes (4,5)</li> <li>• Detección de <i>Chlamydia</i> y orientación anticonceptiva en el caso de mujeres sexualmente activas</li> <li>• Pruebas para identificar VIH, hepatitis B y sífilis, si hay comportamientos sexuales de alto riesgo o cualquier antecedente de enfermedad de transmisión sexual</li> </ul>
25–44	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Accidente</li> <li>2. Neoplasias malignas</li> <li>3. Cardiopatías</li> <li>4. Suicidio</li> <li>5. Homicidio</li> <li>6. Infección por VIH</li> </ol>	<p><i>Igual a las antes señaladas y considerar además:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Averiguar si el paciente sigue fumando e intentar que abandone el hábito en cada consulta (2,3)</li> <li>• Obtener antecedentes familiares completos de cáncer y comenzar con oportunidad un programa de detección/prevenición si hay un mayor riesgo para el paciente (2)</li> <li>• Valorar todos los factores de riesgo cardiovascular (en especial, detección de diabetes e hiperlipidemia) y pensar en la prevención primaria con ácido acetilsalicílico en sujetos cuyo riesgo quinquenal de un problema vascular rebasa el 3% (3)</li> <li>• Buscar alcoholismo crónico, factores de riesgo de hepatitis viral u otros peligros de que aparezca alguna hepatopatía crónica</li> <li>• Considerar la detección sistemática de cáncer de mama con mamografía a los 40 años (2)</li> </ul>
45–64	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Neoplasias malignas</li> <li>2. Cardiopatías</li> <li>3. Accidente</li> <li>4. Diabetes mellitus</li> <li>5. Enfermedad vascular cerebral</li> <li>6. Enfermedad crónica de las vías respiratorias bajas</li> <li>7. Hepatopatía y cirrosis crónicas</li> <li>8. Suicidio</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pensar en pruebas de detección de cáncer de próstata con la medición anual del antígeno prostático específico y el tacto rectal a los 50 años (quizá antes en individuos de raza negra o con antecedente familiar) (1)</li> <li>• Comenzar la detección de cáncer colorrectal a los 50 años de edad con la prueba de sangre oculta en heces, sigmoidoscopia con aparato flexible o colonoscopia (1)</li> <li>• Revalorar el estado de la vacunación a los 50 años y prestar atención especial a vacunas contra <i>Streptococcus pneumoniae</i>, influenza, tétanos y hepatitis viral</li> <li>• Considerar prueba de detección de coronariopatía en sujetos con mayor riesgo (2,5)</li> </ul>
≥65	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cardiopatías</li> <li>2. Neoplasias malignas</li> <li>3. Enfermedad vascular cerebral</li> <li>4. Enfermedad crónica de las vías respiratorias bajas</li> <li>5. Enfermedad de Alzheimer</li> <li>6. Influenza y neumonía</li> <li>7. Diabetes mellitus</li> <li>8. Nefropatías</li> <li>9. Accidentes</li> <li>10. Septicemia</li> </ol>	<p><i>Igual que las anteriores y además considerar lo siguiente:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Averiguar si el paciente sigue fumando e intentar que abandone el hábito en cada consulta (1,2,3,4)</li> <li>• Una sola ecografía en busca de AAA en varones de 65 a 75 años que siempre han fumado</li> <li>• Pensar en la práctica de estudios de función pulmonar en toda persona que ha fumado por largo tiempo, para valorar la aparición de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (4,6)</li> <li>• Vacunación de todos los fumadores contra influenza y <i>S. pneumoniae</i> a los 50 años (6)</li> <li>• Pruebas de detección de osteoporosis a todas las posmenopáusicas (y varones con factores de riesgo)</li> <li>• A los 65 años revalorar el estado de vacunación e insistir en las vacunas contra la influenza y <i>S. pneumoniae</i> (4,6)</li> <li>• Buscar demencia senil y depresión (5)</li> <li>• Identificar problemas de la vista y el oído, aspectos de seguridad en el hogar y abuso físico del anciano (9)</li> </ul>

**Nota:** Los números entre paréntesis se refieren a las áreas de riesgo de la columna de mortalidad que se modifican con la intervención especificada.

**Abreviaturas:** AAA, aneurisma de aorta abdominal; ATV, vehículos todo terreno (tipo jeep); HPV, virus de papiloma humano; MMR, sarampión-parotiditis-rubéola (*measles-mumps-rubella*); PSA, antígeno prostático específico; STD, enfermedad de transmisión sexual; UV, ultravioleta.

ciones en que será mejor no brindar tales servicios. El riesgo de padecer determinados tipos de cáncer, como el cervicouterino, a la larga disminuye y es razonable dejar de realizar las pruebas de Papanicolaou después de los 65 años, si las recientes fueron negativas. En el caso de los cánceres de mama, colon y próstata, es razonable reevaluar la necesidad de aplicar pruebas de detección después de los 75 años de edad. En algunos ancianos con enfermedades avanzadas, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave o insuficiencia cardíaca congestiva, o que están inmovilizados, es poco el beneficio de algunos métodos de detección, y si la esperanza de vida es menor de 10 años, surgirán otras prioridades; este cambio en los criterios debe hacerse con gran tacto, y permite prestar mayor atención a los trastornos que podrían repercutir en la calidad y la duración de la vida.

#### AGRADECIMIENTOS

El autor agradece al Dr. Dan Evans sus aportaciones a este tema en Harrison. Manual de Medicina.

#### LECTURAS ADICIONALES

- BARRY MJ: Screening for prostate cancer—the controversy that refuses to die. *N Engl J Med* 360:1351, 2009
- FENTON JJ et al: Delivery of cancer screening: How important is the preventive health examination? *Arch Intern Med* 167:580, 2007
- GREENLAND P et al: Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 291:210, 2004
- KERLIKOWSKE K: Evidence-based breast cancer prevention: The importance of individualized risk. *Ann Intern Med* 151:750, 2009
- RANSOHOFF DF, SANDLER RS: Clinical practice: Screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 346:40, 2002
- U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE: The guide to clinical preventive services, 2009. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD, March 2009. Available at <http://www.ahrq.gov/clinic/pocketgd.htm>

## CAPÍTULO 5

# Principios de farmacología clínica

Dan M. Roden

Los fármacos constituyen la piedra angular de la terapéutica moderna. Sin embargo, médicos y legos reconocen que los resultados de la farmacoterapia varían sobremanera con cada persona. Aunque esta variabilidad se ha percibido como un concomitante impredecible y, por lo tanto, inevitable de la farmacoterapia, en realidad no es así. El objetivo de este capítulo consiste en describir los principios de la farmacología clínica que pueden aplicarse para lograr un uso inocuo y óptimo de los fármacos existentes y de los nuevos.

Los fármacos interactúan con moléculas específicas para producir efectos tanto beneficiosos como adversos. La sucesión de fenómenos que media entre la administración de un producto farmacológico y la aparición de sus efectos en el organismo se divide en dos componentes importantes, que contribuyen a la variabilidad de las acciones medicamentosas. El primer componente abarca los fenómenos que determinan la llegada del fármaco a las moléculas con que interactúan y su separación de ellas. La consiguiente descripción de la relación entre concentraciones de medicamento y tiempo recibe el nombre de *farmacocinética*. El segundo componente de la variabilidad que presenta la acción de los fármacos comprende los fenómenos que determinan la variabilidad de las acciones medicamentosas a pesar de la equivalencia en el suministro del principio farmacológico a los sitios en que ejercerá su efecto. La descripción de la relación entre concentraciones de medicamento y efecto se denomina *farmacodinámica*. Como se expone más adelante en este capítulo, la variabilidad farmacodinámica puede deberse a la variabilidad de la función de la propia molécula farmacoeffectora o bien a la variabilidad del amplio contexto biológico en que se produce la interacción fármaco-blanco para producir los efectos medicamentosos.

Dos objetivos importantes de la farmacología clínica como disciplina son: 1) describir las condiciones en que varían las acciones medicamentosas con el sujeto y 2) conocer los mecanismos que explican dicha variabilidad, para mejorar el tratamiento con los fármacos disponibles y también esclarecer los mecanismos de nuevos fármacos que pudieran ser eficaces para tratar enfermedades en el ser humano. En los comienzos de esta disciplina se hicieron descripciones empíricas de la influencia de la enfermedad X sobre la acción farmacológica Y, o de las personas o familias con sensibilidades infrecuentes a los efectos adversos de los fármacos. Estos hallazgos descriptivos, aunque importantes, se están sustituyendo ahora

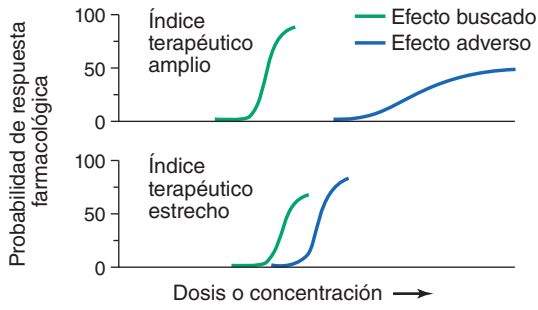
por el conocimiento de los mecanismos moleculares que explican la variabilidad de las acciones medicamentosas. Por lo tanto, ahora pueden reinterpretarse los efectos moduladores de la enfermedad, la coadministración de fármacos o los factores familiares sobre la acción medicamentosa como una variabilidad de la expresión o la función de genes específicos, cuyos productos determinan la farmacocinética y la farmacodinámica. No obstante, es la interacción personal del paciente con su médico u otros profesionales de la salud lo que primero permite identificar una variabilidad poco usual en las acciones farmacológicas; para mejorar la seguridad de los fármacos, lo fundamental es estar siempre alerta a la aparición de respuestas farmacológicas insólitas.

Desde hace décadas se reconocen respuestas farmacológicas inusuales, que se aíslan en familias, y en un principio definieron el campo de la *farmacogenética*. Ahora que se conocen cada vez mejor los polimorfismos frecuentes en todo el genoma humano, existe la oportunidad de reinterpretar los mecanismos descriptivos de la variabilidad del efecto farmacológico como consecuencia de variantes de DNA específicas, o conjuntos de variantes, entre los individuos. Este planteamiento define el naciente campo de la *farmacogenómica*, que podría permitir a los profesionales integrar los conocimientos moleculares de las bases de la enfermedad con la constitución genómica de la persona, para así poder prescribir tratamientos personalizados, muy eficaces y seguros.

#### ■ INDICACIONES DE LA FARMACOTERAPIA: RIESGO FRENTE A BENEFICIO

Es obvio que los beneficios de la farmacoterapia deberían ser mayores que sus riesgos. Los efectos beneficiosos pueden dividirse en dos grandes categorías: los orientados a aliviar un síntoma y los que pretenden prolongar la vida útil del paciente. Cada vez se pone más énfasis en los principios de la medicina basada en evidencias y en técnicas como las de los estudios clínicos grandes y los metaanálisis, lo que permite explicar los beneficios del tratamiento farmacológico en poblaciones amplias de pacientes. No siempre es sencillo establecer el equilibrio entre el riesgo y el beneficio. Cada vez son más los datos que respaldan la idea, muy conocida para los médicos, de que cada paciente puede presentar respuestas que no se esperan en los estudios de población grandes y a menudo tienen enfermedades concomitantes que casi siempre los excluyen de los estudios clínicos. Además, es probable que se administren tratamientos que alivien los síntomas, pero acortan la vida, en sujetos con enfermedades graves y con síntomas intensos, como insuficiencia cardíaca o cáncer. Estas decisiones ilustran la naturaleza personal que posee la relación entre el médico que prescribe y el paciente.

Algunas reacciones adversas son tan frecuentes, y acompañan con tanta facilidad a la farmacoterapia, que se les identifica en cuanto se inicia el uso clínico de un medicamento. Por otra parte, algunas reacciones adversas graves pueden ser lo suficientemente raras como para no ser detectadas hasta muchos años después de haberse generalizado el empleo de un fármaco. No se ha resuelto del todo el problema de cómo identificar los efectos secundarios que son infrecuentes pero graves (y



**Figura 5-1** Concepto de índice terapéutico. Cada gráfico ilustra la relación entre el incremento de la dosis y la probabilidad acumulada de que surja un efecto buscado o adverso del fármaco. **Esquema superior.** Fármaco con un amplio índice terapéutico, es decir, una gran separación entre las dos curvas. **Abajo.** Fármaco con un índice terapéutico estrecho; en este caso aumenta la posibilidad de que aparezcan efectos adversos con las dosis terapéuticas, porque las curvas no están perfectamente separadas. Además, no es nada deseable que exista una curva semivertical de dosis-respuesta, ya que significa que cualquier incremento de la dosis, por pequeño que sea, hará que se intensifique de manera pronunciada la posibilidad de efectos tóxicos. Cuando hay una relación definida entre la concentración del fármaco (que por lo común se mide en el plasma) y las curvas de efectos buscados y adversos, es posible utilizar dicha concentración en el eje de abscisas. Adviértase que no todos los pacientes muestran necesariamente una respuesta terapéutica (o efecto adverso) con cualquier dosis, y que algunos efectos (sobre todo adversos) pueden surgir de manera independiente de la dosis.

que pueden modificar de manera profunda la percepción del cociente beneficios/riesgos en determinados enfermos. Las posibles estrategias van desde conocer mejor las bases moleculares y genéticas de la variabilidad de las acciones medicamentosas, hasta ampliar los mecanismos de vigilancia posteriores a la comercialización. Ninguna de estas estrategias ha sido por completo eficaz, por lo que los profesionales deben permanecer en alerta constante ante la posibilidad de que los síntomas poco usuales estén relacionados con los fármacos específicos o las combinaciones de fármacos que reciben sus enfermos.

Las reacciones beneficiosas y adversas a la farmacoterapia pueden describirse mediante una serie de relaciones de dosis/respuesta (fig. 5-1). Los fármacos bien tolerados poseen un margen amplio, llamado *cociente terapéutico*, *índice terapéutico* o *ventana terapéutica*, entre las dosis necesarias para producir el efecto terapéutico y las que originan efectos tóxicos. En los casos en que la relación entre la concentración plasmática del fármaco y sus efectos sea similar, la medición seriada de dicha concentración puede ser un elemento muy eficaz para orientar y controlar la farmacoterapia porque permite que se mantengan las concentraciones por encima del mínimo necesario para obtener un efecto y por debajo del límite que pueda originar efectos tóxicos. Esta vigilancia seriada se ha empleado sobre todo para orientar el tratamiento con determinados fármacos, como ciertos antiarrítmicos, anticonvulsivos y antibióticos. En este terreno se han acuñado muchos de los principios de farmacología clínica y de los ejemplos que se exponen a continuación, y que pueden aplicarse de manera generalizada a la terapéutica.

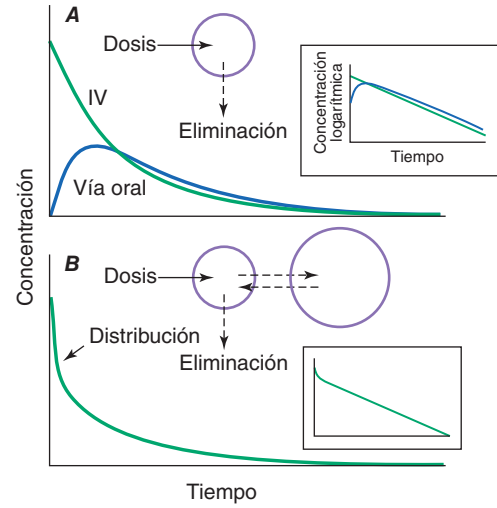
**PRINCIPIOS DE FARMACOCINÉTICA**

Los fenómenos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación (llamados en conjunto *disposición farmacológica*) son los que determinan la concentración de fármaco que llega a las moléculas farmacoelectoras.

**■ ABSORCIÓN**

**Biodisponibilidad**

Después de administrar un fármaco por vías oral, subcutánea, intramuscular, rectal, sublingual o en forma directa en los sitios buscados de acción, es posible que la cantidad que penetra realmente en la circulación general sea menor que la que se logra con el uso de la vía intravenosa (fig. 5-2A). Recibe el nombre de *biodisponibilidad* la fracción de fármaco que llega a la circulación general por otras vías. Puede ser menor de 100% por dos razones: 1) disminuye la absorción, o 2) el fármaco es metabolizado o eliminado antes de llegar a la circulación general.



**Figura 5-2** Curvas idealizadas de tiempo-concentración plasmática después de una sola dosis de fármaco. **A.** Se muestra la evolución cronológica de la concentración de un fármaco después de administrarlo de forma instantánea por vía intravenosa (IV) o de administrarlo por vía oral en un modelo monocompartimental. El área bajo la curva de tiempo/concentración es claramente menor después de usar el fármaco por vía oral que después de administrarlo por vía IV, lo que denota una biodisponibilidad incompleta. Adviértase que, a pesar de esta biodisponibilidad incompleta, la concentración después de la dosis oral puede ser mayor que después de la dosis IV en algunos puntos de corte. El recuadro del ángulo superior derecho muestra que la disminución de las concentraciones con el paso del tiempo es lineal en un gráfico logarítmico (signo que es característico de la eliminación de primer orden) y que la evolución cronológica de la eliminación (paralela) es igual con los fármacos oral e intravenoso. **B.** Disminución de la concentración del compartimiento central cuando hay distribución del medicamento hacia y desde un compartimiento periférico, y se elimina del compartimiento central. La disminución inicial rápida de la concentración refleja no sólo la eliminación del fármaco, sino su distribución.

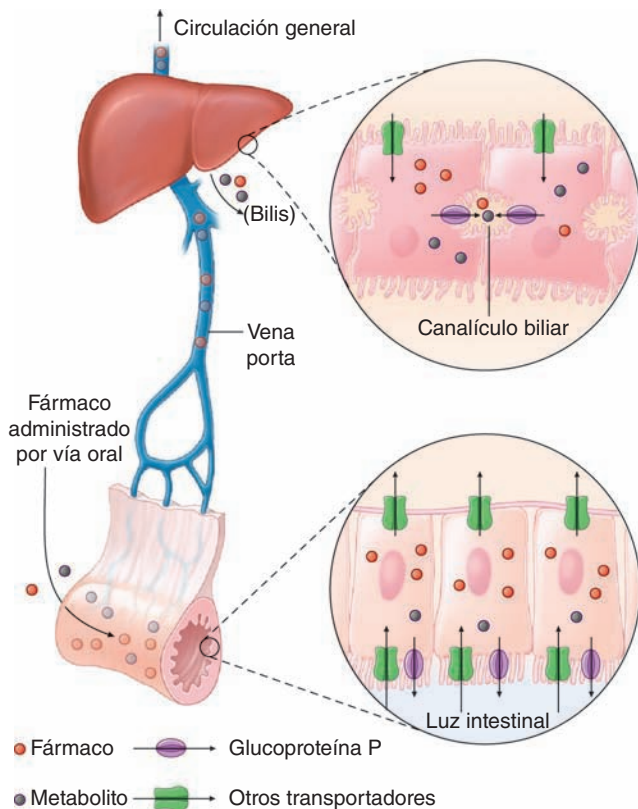
Si el fármaco es administrado por una vía que no es la intravenosa, la concentración máxima aparece después y es menor que cuando se administra la misma dosis por inyección intravenosa rápida, lo cual refleja la absorción desde el sitio de administración (fig. 5-2). La magnitud de la absorción puede disminuir porque el fármaco es liberado de modo incompleto desde su forma de presentación, porque pasa por una fase de destrucción en el propio sitio de administración o por sus propiedades fisicoquímicas como la insolubilidad, lo que impide la absorción completa en el sitio en que es administrado. Hay productos de "liberación lenta" o "sostenida" fabricados así de manera deliberada para llevar al mínimo la variación de las concentraciones plasmáticas en el intervalo que media entre la administración de una y otra dosis.

**Efecto de "primer paso"**

Después de ingerir un fármaco debe cruzar el epitelio de las vías intestinales, el sistema venoso porta y llegar al hígado antes de incorporarse en la circulación general (fig. 5-3). Una vez que el fármaco penetra en el enterocito, puede ser metabolizado, transportado en la sangre de la vena porta o ser excretado al pasar otra vez al interior del intestino. La excreción al interior de las asas entéricas y el metabolismo disminuyen la biodisponibilidad sistémica. Una vez que el producto pasa la barrera del enterocito, puede ser captado por el hepatocito, célula en la cual puede haber una mayor limitación de la biodisponibilidad, por acción del metabolismo, o ser excretado en la bilis. Dicha eliminación en el intestino y el hígado, que aminora la cantidad de fármaco que llega a la circulación sistémica, recibe el nombre de *eliminación presistémica* o de *primer paso*.

El desplazamiento del fármaco por la membrana de cualquier célula, incluidos enterocitos y hepatocitos, tiene lugar gracias a una combinación de difusión pasiva y transporte activo, mediado por moléculas de captación y salida específicas de cada fármaco. La molécula de transporte de fármacos que ha sido estudiada en mayor extensión es la glucoproteína P, producto de la expresión normal del gen *MDR1*. La





**Figura 5-3** Mecanismo de eliminación presistémica. Una vez que el fármaco penetra en el enterocito, es objeto de metabolismo, excreción hacia la luz intestinal o transporte por la vena porta. Asimismo, el fármaco puede metabolizarse en el hepatocito y excretarse en la bilis antes de alcanzar, él y sus metabolitos, la circulación general. [Con autorización de DM Roden, en DP Zipes, J Jalife (eds): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2003. Copyright 2003 con autorización de Elsevier.]

glucoproteína P se expresa en la porción apical del enterocito y la cara canalicular del hepatocito (fig. 5-3); en ambos sitios actúa como una bomba de salida y con ello limita la disponibilidad del fármaco en la circulación general. La glucoproteína P también es un componente importante de la barrera hematoencefálica, tema que será expuesto más adelante en este capítulo.

El metabolismo de los fármacos genera compuestos mucho más polares, mecanismo por el que se excretan con mayor facilidad que el fármaco original; ocurre sobre todo en el hígado, pero puede efectuarse en cualquier otro sitio como riñones, epitelio del intestino, pulmones y plasma. El metabolismo de “fase I” comprende la modificación química, muy a menudo la oxidación, que realizan miembros de la superfamilia de monooxigenasas del citocromo P450 (CYP, *cytochrome P450*). Los componentes del citocromo que asumen importancia especial en el metabolismo de fármacos (cuadro 5-1) son CYP3A4, CYP3A5, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 y CYP2E1 y cada fármaco puede servir de sustrato para una o más de estas enzimas. El metabolismo de “fase II” consiste en la conjugación de compuestos endógenos específicos, con fármacos y sus metabolitos. Las enzimas encargadas de las reacciones de fase II son glucuronil-, acetil-, sulfo-, y metiltransferasa. Los metabolitos de medicamentos pueden poseer notable actividad farmacológica, como se expone más adelante.

### Consecuencias clínicas de la alteración de la biodisponibilidad

Algunos fármacos experimentan un metabolismo presistémico casi completo, por lo que no pueden administrarse por vía oral. La nitroglicerina no puede emplearse por vía oral, pues resulta extraída en su totalidad antes de llegar a la circulación sistémica. Por tal razón, este fármaco se utiliza por las vías sublingual y transdérmica, con las que se esquivo el metabolismo presistémico. Algunos fármacos con muy extenso metabolismo presistémico pueden administrarse por vía oral si para ello se utilizan dosis mucho mayores de las que se usan por vía intravenosa. Por lo tanto, la dosis intravenosa de verapamilo es normalmente de 1 a 5 mg,

mientras que la dosis oral única habitual es de 40 a 120 mg. La administración de dosis pequeñas de ácido acetilsalicílico puede dar lugar a que el fármaco quede expuesto a la ciclooxigenasa de las plaquetas en la vena porta, pero también a falta de incorporación sistémica por una desactivación de primer paso en el hígado. Éste es un ejemplo de cómo puede aprovecharse el metabolismo presistémico con fines terapéuticos.

### DISTRIBUCIÓN Y ELIMINACIÓN

Muchos de los procesos farmacocinéticos son de primer orden, es decir, la velocidad con que ocurren depende de la cantidad de fármaco presente. Más adelante se exponen algunas de las excepciones con importancia clínica (véase “Principios de selección de dosis”). En el modelo farmacocinético más sencillo (fig. 5-2A) un “bolo” del fármaco se administra de manera instantánea y llega a un compartimiento central, desde el cual la eliminación sigue un proceso de primer orden. En ocasiones, el compartimiento central y otros corresponden a espacios fisiológicos (p. ej., el volumen plasmático), en tanto que en otras son tan sólo funciones matemáticas que se utilizan para describir la disposición del fármaco. La naturaleza de primer orden que tiene esta eliminación conduce directamente a la fórmula que describe la concentración de medicamento ( $C$ ) en cualquier momento (tiempo) ( $t$ ) después de su administración:

$$C = \frac{D}{V_c} \cdot e^{(-0.69t/t_{1/2})}$$

en la que  $V_c$  es el volumen del compartimiento al que llegó el medicamento y  $t_{1/2}$  es la semivida de eliminación. Como consecuencia de esta relación, la expresión gráfica del logaritmo de concentración frente al tiempo es una línea recta (fig. 5-2A, recuadro). La *semivida* es el tiempo necesario para que se complete el 50% de un proceso de primer orden. Sobre tal base, la mitad de la eliminación del fármaco se produce después de una semivida de eliminación; el 75% se elimina después de dos semividas, el 87.5% después de tres, y así sucesivamente. En la práctica, los procesos de primer orden, como la eliminación, se completan casi en su totalidad al cabo de cuatro a cinco semividas.

En algunos casos, el fármaco es retirado del compartimiento central no sólo por eliminación, sino también por su distribución hacia compartimientos periféricos. En tal situación, la gráfica de concentración plasmática frente al tiempo tras la administración de un bolo de medicamento, muestra dos componentes exponenciales (o más) (fig. 5-2B). En términos generales, la disminución rápida inicial de la concentración de un medicamento no depende de su eliminación, sino de su distribución hacia y desde los tejidos periféricos (procesos también de primer orden), en tanto que el componente más lento sí representa la eliminación del fármaco; la disminución muy rápida inicial suele observarse con la administración intravenosa, pero no con otras vías. Las concentraciones de fármaco en sitios periféricos dependen del equilibrio entre su distribución y su redistribución a partir de dichos sitios periféricos, así como de su eliminación. Una vez concluida casi en su totalidad la distribución (cuatro a cinco semividas de distribución), disminuyen en forma correspondiente (en paralelo) las concentraciones plasmática e hística.

### Consecuencias clínicas de las mediciones de la semivida

La semivida de eliminación no sólo determina el tiempo necesario para que las concentraciones de medicamento disminuyan a niveles apenas mensurables después de la administración de un solo bolo, sino que también constituye el factor que determina el tiempo necesario para alcanzar las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio después de cualquier modificación de la dosis del fármaco (fig. 5-4). Esto ocurre igual al comienzo de una farmacoterapia de largo plazo (ya sea con múltiples dosis orales o por goteo intravenoso continuo), al cambiar la dosis o el intervalo de dosificación de un tratamiento a largo plazo o cuando se interrumpe el medicamento.

El *estado de equilibrio* describe la situación, en la administración de un fármaco por largo tiempo, en que la cantidad del medicamento administrado por unidad de tiempo es igual al eliminado en ese mismo lapso. Con los goteos endovenosos continuos, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio permanecen estables, mientras que, después de la administración crónica por vía oral, las concentraciones plasmáticas varían durante el intervalo de dosificación, aunque el perfil de tiempo-concentración entre dichos intervalos permanece estable (fig. 5-4).



**CUADRO 5-1** Vías moleculares que median en la disposición farmacológica

Molécula	Sustratos <sup>a</sup>	Inhibidores <sup>a</sup>
CYP3A	Antagonistas de los conductos de calcio Antiarrítmicos (lidocaína, quinidina, mexiletina) Inhibidores de la HMG-CoA reductasa ("estatinas"; véase el texto) Ciclosporina, tacrolímús Indinavir, saquinavir, ritonavir	Amiodarona Ketoconazol; itraconazol Eritromicina, claritromicina Ritonavir
CYP2D6 <sup>b</sup>	Timolol, metoprolol, carvedilol Fenformina Codeína Propafenona, flecainida Antidepresivos tricíclicos Fluoxetina, paroxetina	Quinidina (incluso con dosis ultrapequeñas) Antidepresivos tricíclicos Fluoxetina, paroxetina
CYP2C9 <sup>b</sup>	Warfarina Difenilhidantoína Glipizida Losartán	Amiodarona Fluconazol Difenilhidantoína
CYP2C19 <sup>b</sup>	Omeprazol Mefenitoína Clopidogrel	Omeprazol
Tiopurina S-metiltransferasa <sup>b</sup>	6-mercaptopurina, azatioprina	
<i>N</i> -acetiltransferasa <sup>b</sup>	Isoniazida Procainamida Hidralazina Algunas sulfonamidas	
UGT1A1 <sup>b</sup>	Irinotecán	
Seudocolinesterasa <sup>b</sup>	Succinilcolina	
Glucoproteína P	Digoxina Inhibidores de la proteasa del VIH Muchos sustratos del CYP3A	Quinidina Amiodarona Verapamilo Ciclosporina Itraconazol Eritromicina

<sup>a</sup> Los inhibidores modifican la vía molecular y con ello pueden afectar el sustrato.

<sup>b</sup> Se han descrito variantes genéticas de importancia clínica. Véase cuadro 5-2.

**Nota:** Para conocer la lista de sustratos, inhibidores e inductores de los CYP, véase <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>

## ■ DISTRIBUCIÓN DEL FÁRMACO

En un sujeto típico de 70 kg, el volumen plasmático es de alrededor de 3 L, el volumen sanguíneo alcanza casi 5.5 L y el agua extracelular fuera de los vasos, ~20 L. El volumen de distribución de los fármacos que se unen de manera extensa a proteínas plasmáticas, pero no a componentes hísticos, se acerca al volumen plasmático; la warfarina es un ejemplo de tal situación. Por el contrario, el volumen de distribución de los fármacos que se unen en gran medida a tejidos puede ser mucho mayor que cualquier espacio fisiológico. Por ejemplo, el volumen de distribución de la digoxina y los antidepresivos tricíclicos es de cientos de litros, y por supuesto rebasa el volumen corporal total. Estos fármacos no pueden ser extraídos con facilidad mediante diálisis, consideración muy importante en casos de sobredosis.

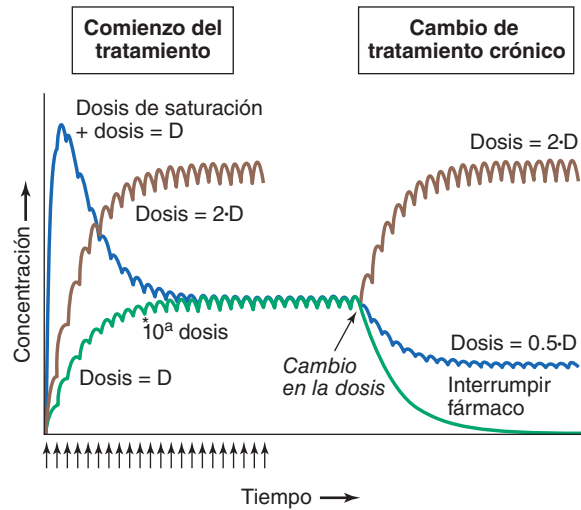
### Consecuencias clínicas de la distribución de fármacos

En algunos casos, los efectos farmacológicos necesitan una distribución farmacológica a sitios periféricos. En este caso, la evolución temporal del suministro y eliminación del fármaco a estos sitios determina la evolución temporal de los efectos farmacológicos. La digoxina llega despacio a su sitio de acción en el corazón, luego de una fase de distribución de varias horas. Por tanto, después de una dosis intravenosa, la concentración plasmática desciende, pero en el sitio de acción aumenta en el

transcurso de las horas. Sólo cuando la distribución está casi completa, la concentración plasmática de digoxina refleja su efecto farmacológico. Por esta razón, hay que esperar de 6 a 8 h después de la administración para medir la concentración plasmática de digoxina como guía para el tratamiento. De igual manera, la penetración y eliminación de anestésicos en el sistema nervioso central (SNC) determinan la evolución temporal de la anestesia.

Los modelos animales han sugerido, y los estudios en seres humanos están confirmando, que la escasa penetración de los fármacos en el encéfalo, la llamada "barrera hematoencefálica", suele representar un potente proceso de eflujo, mediado por la glucoproteína P, desde las células del endotelio capilar hasta la circulación cerebral. De esta manera, la distribución de un fármaco al interior del encéfalo puede ser modulada a través de cambios en la función de la glucoproteína mencionada.

**Dosis de impregnación** Para algunos fármacos, la indicación puede ser tan urgente que sea necesario administrar dosis de "impregnación" para producir incrementos rápidos en la concentración y efectos terapéuticos con más rapidez que con el tratamiento de mantenimiento crónico (fig. 5-4). No obstante, incluso en estas circunstancias el tiempo necesario para alcanzar el estado de equilibrio se determina sólo mediante la semivida de eliminación.



**Figura 5-4** Acumulación de un fármaco hasta llegar al estado de equilibrio. En la simulación de este ejemplo, se administró el fármaco (*flechas*) a intervalos iguales a un 50% de la semivida de eliminación. El estado de equilibrio se alcanza, durante el comienzo del tratamiento, después de unas cinco semividas de eliminación, lo que equivale a 10 dosis. La dosis de saturación inicial no alteró el estado final del equilibrio alcanzado. La duplicación de la dosis originó una duplicación de la fase de estado de equilibrio, pero con el mismo lapso cronológico de acumulación. Una vez alcanzado el estado de equilibrio, cualquier cambio de la dosis (aumento, disminución o interrupción del medicamento) originará un nuevo estado de equilibrio en alrededor de cinco semividas de eliminación. [Con autorización de DM Roden, en DP Zipes, J Jalife (eds): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2003. Copyright 2003 con autorización de Elsevier.]

La enfermedad puede modificar las dosis de impregnación que se necesitan: en la insuficiencia cardiaca congestiva disminuye el volumen central de distribución de la lidocaína. En consecuencia, se necesitan regímenes de saturación menores de lo normal para obtener concentraciones plasmáticas equivalentes y evitar los efectos tóxicos del fármaco.

**Ritmo de administración intravenosa** Aunque las simulaciones de la figura 5-2 utilizan un solo bolo intravenoso, este método muy pocas veces es adecuado en la práctica diaria, ya que pueden surgir reacciones adversas a causa de las concentraciones transitorias muy altas que se alcanzan. Más bien, los fármacos suelen administrarse por vía oral o por goteo intravenoso más lento. Algunos fármacos son tan predeciblemente letales cuando se infunden a demasiada velocidad, que deben tomarse precauciones especiales para evitar los bolos accidentales. Por ejemplo, debe evitarse la administración intravenosa de soluciones de potasio >20 meq/L, salvo en circunstancias excepcionales y con vigilancia extrema. Así se lleva al mínimo la posibilidad de un paro cardíaco, que puede ocurrir a consecuencia de un incremento accidental de la velocidad de goteo con las soluciones más concentradas.

Si bien la administración intravenosa excesivamente rápida puede tener consecuencias catastróficas, las concentraciones altas transitorias después de usar tal vía pueden ser provechosas. Por ejemplo, para ejercer su efecto con rapidez, el empleo de midazolam como sedante intravenoso depende de su rápida captación por el encéfalo durante la fase de distribución, con una posterior salida del encéfalo durante la redistribución del fármaco conforme se alcanza el equilibrio.

Asimismo, la adenosina debe administrarse en forma de bolo rápido en el tratamiento de las taquicardias supraventriculares de reentrada (**cap. 233**), para evitar su eliminación por captación muy rápida (semivida de segundos) de los eritrocitos y las células endoteliales antes de que el fármaco pueda llegar a su lugar de acción, que es el nudo auriculoventricular.

### ■ UNIÓN A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

Muchos fármacos circulan en el plasma unidos de modo parcial a proteínas plasmáticas. Sólo el fármaco libre, es decir, el no unido, llega a los sitios de acción farmacológica; por tal motivo, la respuesta al fármaco

depende de la concentración de la fracción libre, y no de la concentración total de fármaco circulante en plasma.

### Consecuencias clínicas de la alteración de la unión a proteínas

En el caso de los fármacos que por lo regular se unen en gran medida a las proteínas plasmáticas (>90%), los cambios pequeños en la magnitud de la unión (como los causados por alguna enfermedad) originan un gran cambio en la cantidad de producto libre y, en consecuencia, en su efecto medicamentoso. La glucoproteína ácida  $\alpha_1$ , un reactivo de fase aguda, se une a los fármacos de tipo alcalino, como la lidocaína o la quinidina, y aumenta su nivel en diversas situaciones frecuentes, como el infarto del miocardio, la cirugía, las neoplasias, la artritis reumatoide y las quemaduras. Esta mayor unión puede disminuir los efectos farmacológicos con concentraciones terapéuticas de fármaco total. Por el contrario, situaciones como la hipoalbuminemia, las hepatopatías y las nefropatías disminuyen la magnitud de la unión del fármaco, en particular si es ácido o neutro, como la difenilhidantoína. En tal situación aumenta la concentración plasmática de la fracción libre, de tal manera que aumenta la eficacia, pero también la toxicidad del medicamento, cuando se utiliza el fármaco total (libre + unido) para vigilar el tratamiento.

### ■ ELIMINACIÓN

La eliminación del medicamento reduce la cantidad de fármaco que hay en el cuerpo con el transcurso del tiempo. Una manera importante de cuantificar dicha disminución consistiría en considerar que las concentraciones de fármaco al comienzo y al final de un periodo dado permanecen invariables, y que un volumen específico del cuerpo ha sido depurado de fármaco durante ese periodo. Ello definiría la depuración como una relación de volumen/tiempo. La depuración comprende tanto el metabolismo del medicamento como su excreción.

### Consecuencias clínicas de la alteración de la eliminación

Mientras que la semivida de eliminación determina el tiempo necesario para alcanzar las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio ( $C_{ss}$ , *steady-state plasma concentrations*), la *magnitud* de dicho estado de equilibrio depende sólo de la depuración ( $Cl$ , *clearance*) y la dosis. En el caso de un fármaco administrado en goteo intravenoso, esta relación es

$$C_{ss} = \frac{\text{ritmo de administración}}{Cl} \quad \text{o} \quad \frac{\text{ritmo de administración}}{\text{administración}} = Cl \cdot C_{ss}$$

Cuando el fármaco se administra por vía oral, la concentración plasmática promedio en un intervalo de administración ( $C_{avg,ss}$ ) sustituye a  $C_{ss}$ , y la dosis (dosis por unidad de tiempo) debe incrementarse cuando la biodisponibilidad ( $F$ ) es menor de 1:

$$\text{Dosis/tiempo} = Cl \cdot C_{avg,ss}/F$$

Las variantes genéticas, las interacciones farmacológicas y las enfermedades que reducen la actividad de las enzimas metabolizadoras de fármacos o los mecanismos de excreción, pueden hacer que disminuya la depuración y, por consiguiente, que sea necesario reducir la dosis para evitar la toxicidad. Por el contrario, algunas interacciones farmacológicas y variantes genéticas aumentan la función de las vías de eliminación del fármaco, por lo que se necesita una dosis más alta para mantener un efecto terapéutico.

### ■ METABOLITOS FARMACOLÓGICOS ACTIVOS

En términos de evolución, es probable que el metabolismo de los fármacos haya surgido como sistema de defensa contra los xenobióticos nocivos (sustancias extrañas, como las provenientes de las plantas) a que estuvieron expuestos de manera inadvertida nuestros antepasados. Esta idea de función protectora primitiva se ve respaldada por la organización de las bombas de captación y salida de fármacos y por el hecho de que los mismos se metabolizan en el intestino y el hígado antes de incorporarse a la circulación general (fig. 5-3).

Sin embargo, los metabolitos de los fármacos no siempre son inactivos en términos farmacológicos. Los metabolitos pueden originar efectos semejantes o distintos a los del fármaco original, o solapados con los de éste. Por ejemplo, la *N*-acetil-procainamida (NAPA) es un metabolito importante del antiarrítmico procainamida. Al ejercer sus efectos anti-

arrítmicos, se advierte que sus propiedades electrofisiológicas difieren de las del fármaco original. De hecho, la acumulación del metabolito NAPA constituye la explicación habitual de la notable prolongación del QT y la taquicardia ventricular polimorfa en entorchado (*torsades de pointes*) (cap. 233) que aparecen durante el tratamiento con procainamida. Por eso, la práctica frecuente en los laboratorios, consistente en agregar las concentraciones de procainamida a las de NAPA para calcular el efecto terapéutico total, es inapropiada.

Los profármacos son productos inactivos que deben ser metabolizados para generar metabolitos activos, que son los que median los efectos de la sustancia. Entre los ejemplos están los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), el antagonista de los receptores de angiotensina losartán, el antineoplásico irinotecán, el antiestrógeno tamoxifeno, el analgésico codeína (cuyo metabolito activo, la morfina, quizá sea lo que explica el efecto opioide durante la administración de la codeína) y el antiplaquetario clopidogrel. Se ha dicho también que el metabolismo de los medicamentos interviene en la bioactivación de ciertos procarcinógenos y en la generación de metabolitos reactivos que median algunos efectos farmacológicos adversos (como la hepatotoxicidad del paracetamol, que se expondrá más adelante en este capítulo).

### ■ EL CONCEPTO DE LA FARMACOCINÉTICA DE ALTO RIESGO

Cuando las concentraciones plasmáticas del fármaco activo dependen de una sola vía metabólica, cualquier trastorno que inhiba esa vía (enfermedad, factores genéticos o interacción farmacológica) puede producir cambios drásticos en las concentraciones plasmáticas y variabilidad considerable en la acción farmacológica. Este problema de la farmacocinética de alto riesgo es muy notable en dos situaciones. *Primera*, la variabilidad en la activación biológica de un profármaco puede generar una variabilidad sorprendente en la acción farmacológica; los ejemplos incluyen el descenso en la actividad de CYP2D6, que impide el efecto analgésico de la codeína, y el descenso en la actividad de CYP2C19, que reduce los efectos antiplaquetarios del clopidogrel. La *segunda* situación es la eliminación farmacológica que depende de una sola vía. En este caso, la inhibición de la vía de eliminación conduce a un incremento enorme de la concentración del fármaco. Cuando el medicamento tiene una ventana terapéutica estrecha, aumenta la probabilidad de que surjan efectos tóxicos asociados a la dosis. Un ejemplo es la digoxina, cuya eliminación depende de la glucoproteína P; muchos fármacos inhiben la actividad de esta glucoproteína (amiodarona, quinidina, eritromicina, ciclosporina, itraconazol) y su administración simultánea con digoxina reduce la eliminación de ésta, lo que aumenta sus efectos adversos, a menos que se reduzcan las dosis de mantenimiento. Cuando los fármacos se eliminan por múltiples vías metabólicas o excretoras, es mucho menos probable que la ausencia de una vía (por variante genética o interacción farmacológica) tenga un impacto considerable en las concentraciones o la actividad del fármaco.

### PRINCIPIOS DE FARMACODINÁMICA

Una vez que el fármaco llega al sitio molecular en que actuará, modifica la función de esa molécula farmacoeffectora y, como resultado, produce un efecto que percibirán el paciente y el médico. En el caso de los medicamentos administrados para el tratamiento urgente de síntomas agudos, cabe esperar (o buscar) que no haya retraso, o que éste sea mínimo entre la interacción del fármaco con la molécula farmacoeffectora y la aparición del efecto clínico; entre los ejemplos estarían trombosis vascular, estado de choque, hipertensión maligna o estado epiléptico.

Sin embargo, muchos trastornos necesitan un tratamiento menos urgente y es aceptable un retraso entre la interacción del fármaco con su sitio de acción y el efecto clínico. Los mecanismos farmacocinéticos que contribuyen a tal retraso son la eliminación lenta (lo que da por resultado la acumulación lenta hasta llegar al estado de equilibrio), la captación en compartimientos periféricos o la acumulación de metabolitos activos. Otra explicación frecuente de dicho retraso es que el efecto clínico se desarrolla como consecuencia final del efecto molecular inicial del fármaco. Por eso, la administración de un inhibidor de la bomba de protones o un antagonista de los receptores  $H_2$  produce un aumento inmediato del pH gástrico, pero la curación de la úlcera se retrasa. Con mucha frecuencia la quimioterapia antineoplásica tiene efectos terapéu-

tics tardíos, a veces mucho tiempo después de que las concentraciones del fármaco sean indetectables en el plasma y los tejidos. Por tanto, la traducción de una acción farmacológica molecular en un efecto clínico puede ser muy compleja y depender de los detalles del estado patológico que se está tratando. Estas complejidades hicieron que la farmacodinámica y su variabilidad sea menos susceptible que la farmacocinética al análisis matemático riguroso. Sin embargo, pueden describirse algunos principios de importancia clínica.

El efecto de un fármaco suele depender de mecanismos fisiopatológicos básicos. Por eso, es posible que un producto no ejerza acción alguna o desencadene muy diversas acciones en sujetos sanos en comparación con los pacientes. Además, la enfermedad concomitante complica la interpretación de la reacción a la farmacoterapia, en particular los efectos secundarios. Por ejemplo, las dosis altas de anticonvulsivos como la difenilhidantoína pueden ocasionar síntomas del sistema nervioso que a veces se confunden con el trastorno neurológico primario. En forma similar, la intensificación de la disnea en una persona con neumopatía crónica que recibe amiodarona podría deberse al fármaco, a la enfermedad primaria o a un problema cardiopulmonar intercurrente. Por eso, la presencia de neumopatía crónica puede modificar el cociente de riesgo/beneficio en un paciente específico, al grado de impedir el empleo de la amiodarona.

El concepto de que un fármaco interactúa con un receptor molecular específico no implica necesariamente que el efecto del medicamento vaya a ser constante con el transcurso del tiempo, incluso aunque se conservaran estables las concentraciones del fármaco y sus metabolitos. La interacción entre el fármaco y el receptor tiene lugar dentro de un medio biológico complejo que puede variar para modular el efecto del medicamento. Por ejemplo, el bloqueo de los conductos iónicos por los fármacos, que constituye un efecto anticonvulsivo y antiarrítmico importante, suele ser modulado por el potencial de membrana, que en sí mismo depende de factores como el nivel de potasio extracelular o la isquemia local. La enfermedad o el propio fármaco podría regular al alza o a la baja los receptores. Por ejemplo, los antagonistas de los receptores adrenérgicos  $\beta$  incrementan el número de receptores  $\beta$  durante el tratamiento de largo plazo. Este efecto no suele originar resistencia a las acciones terapéuticas de los medicamentos, pero puede dar lugar a graves efectos mediados por agonistas (como hipertensión o taquicardia) si se interrumpe de manera repentina el fármaco bloqueador.

### PRINCIPIOS DE SELECCIÓN DE DOSIS

El objetivo buscado del tratamiento con cualquier fármaco consiste en aumentar al máximo la posibilidad de obtener un efecto beneficioso al tiempo que se reduce al mínimo el riesgo de reacciones adversas. La experiencia con el uso del fármaco, ya sea en estudios clínicos controlados o tras la aprobación de su distribución comercial, define las relaciones entre la dosis (o la concentración plasmática) y estos efectos duales, y constituye el punto de partida para comenzar la farmacoterapia.

La figura 5-1 ilustra las relaciones entre dosis, concentraciones plasmáticas, eficacia y efectos secundarios, así como varias consecuencias importantes:

1. *El efecto medicamentoso que se pretende debe definirse cuando se comienza la administración del fármaco.* En el caso de algunos medicamentos puede ser difícil medir con objetividad el efecto buscado, y el comienzo de la eficacia puede retrasarse semanas o meses; algunos ejemplos son los fármacos administrados contra el cáncer y en las enfermedades psiquiátricas. A veces se usa un medicamento para combatir un síntoma, como el dolor o las palpitaciones, y en estos casos es el paciente quien señalará al médico si la dosis escogida es eficaz. Y en otras circunstancias, como la anticoagulación o la hipertensión, la respuesta deseada puede valorarse en forma repetida y objetiva con simples pruebas clínicas o de laboratorio.
2. *La naturaleza de los efectos tóxicos previstos suele ser el elemento que determina la dosis inicial.* Si los efectos secundarios son poco importantes, quizá sea aceptable comenzar la administración con una dosis muy probablemente eficaz y ajustarla después a la baja si aparecen reacciones adversas. Sin embargo, este método no se justifica cuando los efectos tóxicos previstos son graves o letales; en dichas circunstancias, será más conveniente comenzar la administración con la dosis mínima capaz de producir el efecto buscado.

- Las consideraciones anteriores no son válidas si es imposible definir las relaciones entre la dosis y los efectos. Esto es muy importante cuando se trata de efectos secundarios (que se comentarán con mayor detalle más adelante en este capítulo) cuya aparición no es fácil relacionar con la dosis del fármaco.
- Si la dosis de medicamento no origina el efecto buscado, está justificado su incremento sólo cuando no hay efectos tóxicos y la posibilidad de que éstos surjan, y sean graves, es pequeña. Por ejemplo, algunos pacientes con convulsiones necesitan concentraciones plasmáticas de difenilhidantoína >20 µg/ml para que la actividad anticonvulsiva sea óptima. Las dosis para alcanzar dicho efecto pueden ser adecuadas, si se toleran. Por lo contrario, la experiencia clínica con flecainida sugiere que las dosis altas (p. ej., >400 mg/día) pueden acompañarse de un mayor riesgo de muerte súbita; por eso, no es conveniente rebasar dicho límite, incluso aunque parezca tolerarse bien.

También hay que pensar en otros mecanismos que pueden culminar en ineficacia del fármaco; ejemplos frecuentes son las interacciones medicamentosas y la falta de cumplimiento. En estos casos puede resultar muy útil medir las concentraciones plasmáticas del fármaco, si es posible. El incumplimiento por parte del enfermo constituye un problema muy frecuente de los tratamientos a largo plazo, como los de la hipertensión y la epilepsia, y se observa en un 25% o más de los sujetos en aquellos entornos terapéuticos en que no se hace ningún esfuerzo para involucrar a los pacientes en la responsabilidad de su propia atención. Los regímenes con múltiples fármacos y varias dosis al día pueden propiciar fácilmente incumplimiento.

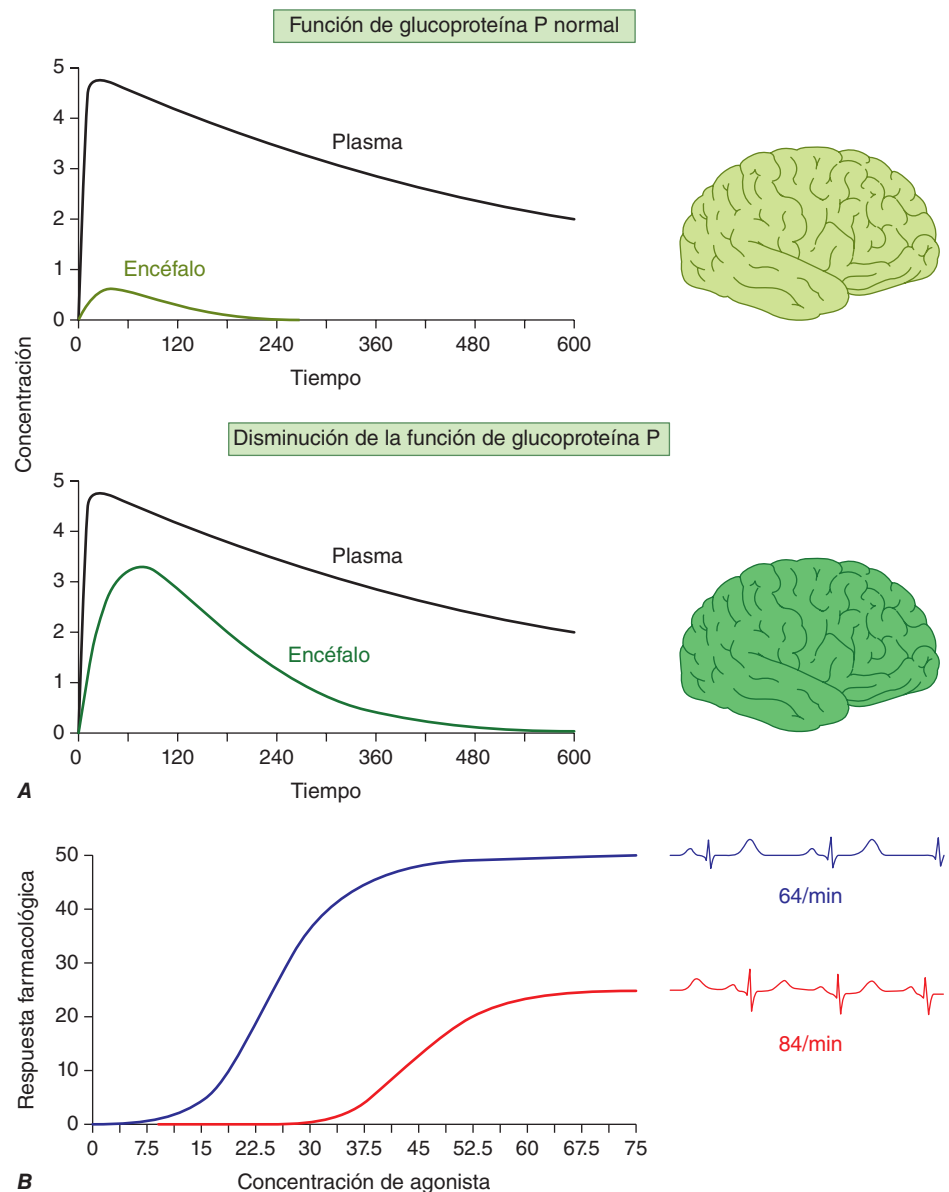
La vigilancia de la respuesta al tratamiento por medio de mediciones fisiológicas o de las concentraciones plasmáticas obliga a conocer las relaciones entre la concentración en plasma y los efectos previstos. Por ejemplo, la medición del intervalo QT durante la administración de sotalol o dofetilida se utiliza para evitar las grandes prolongaciones de dicho intervalo, que podrían anunciar arritmias graves. En dicha situación, lo más apropiado es la evaluación electrocardiográfica en el momento en que se prevé que se alcanzarán la concentración plasmática máxima y el efecto máximo (p. ej., 1 a 2 h después de administrar una dosis, en estado de equilibrio). Conservar en niveles altos la concentración de un aminoglucósido conlleva un riesgo de efectos tóxicos en los riñones, por lo que habrá que ajustar las dosis con base en las concentraciones plasmáticas mínimas (predosis). Por otra parte, la eficacia de los aminoglucósidos se garantiza si se ajusta la dosis de manera que las concentraciones máximas estén por encima de la concentración antibacteriana mínima. Para ajustar las dosis de otros fármacos (p. ej., anticonvulsivos) habrá que medir la concentración en su nivel mínimo durante el intervalo de dosificación, exactamente antes de una dosis en estado de equilibrio (fig. 5-4), para asegurarse de mantener el efecto terapéutico.

### CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE FÁRMACOS COMO ELEMENTO DE ORIENTACIÓN DEL TRATAMIENTO

Algunos factores, como las interacciones con otros fármacos, las alteraciones de la eliminación y la distribución inducidas por

enfermedades, y las variaciones genéticas de la disposición farmacológica, se combinan para generar niveles plasmáticos muy diversos en pacientes que reciben la misma dosis. Por consiguiente, si es posible establecer una relación predecible entre la concentración plasmática del fármaco y los efectos beneficiosos o adversos, la medición de los niveles plasmáticos puede constituir un instrumento útil para orientar la selección de una dosis óptima. Esto es en especial cierto cuando es muy estrecha la ventana entre los niveles plasmáticos que originan efectos terapéuticos y los que producen efectos secundarios, como ocurre con la digoxina, la teofilina, algunos antiarrítmicos, los aminoglucósidos, la ciclosporina y los anticonvulsivos. Por el contrario, si no es posible establecer dicha relación (p. ej., si el acceso del fármaco a sitios de acción importantes distintos del plasma es muy variable), es probable que la vigilancia de la concentración plasmática no sea una guía terapéutica exacta (fig. 5-5A).

La eliminación de primer orden, en su expresión más común, implica que las concentraciones media, máxima y mínima en estado de equilibrio guardan una relación lineal con el ritmo de administración de las



**Figura 5-5** A. La glucoproteína P que actúa como bomba de salida impide la entrada de fármacos al epitelio de los capilares encefálicos, por lo que constituye un elemento básico de la barrera hematoencefálica. Por eso, cuando disminuye su función (por interacciones medicamentosas o una variabilidad de origen genético de la transcripción génica) aumenta la penetración de fármacos sustratos al interior del encéfalo, incluso sin que se modifiquen sus concentraciones plasmáticas. B. La gráfica señala un efecto del polimorfismo del receptor  $\beta_1$  en la función de receptores, *in vitro*. Las personas con una variante hipofuncional pueden mostrar intensificación de la bradicardia o de la hipotensión arterial al exponerse a antagonistas de receptores.



dosis. En consecuencia, la dosis de mantenimiento puede ajustarse con base en la relación que existe entre las concentraciones buscada y medida en *el estado de equilibrio*; por ejemplo, si se desea duplicar la concentración plasmática en estado de equilibrio, deberá duplicarse la dosis. En algunos casos, la eliminación queda saturada con dosis altas, y entonces el proceso ocurre con una cantidad fija por unidad de tiempo (orden cero). En el caso de los fármacos con esta propiedad (como la difenilhidantoína y la teofilina), el cambio de las concentraciones plasmáticas es desproporcionadamente mayor que la alteración de la frecuencia de administración. En dicha situación, cualquier cambio de la dosis debe ser pequeño, para reducir al mínimo la impredecibilidad, y habrá que hacer determinaciones seriadas de las concentraciones plasmáticas con el fin de garantizar que cualquier modificación de la dosis logre el nivel deseado.

En general, la mejor manera de aumentar la posología consiste en cambiar la dosis, pero no el intervalo de dosificación; por ejemplo, administración de 200 mg cada 8 h en vez de 100 mg cada 8 h. Sin embargo, este planteamiento es aceptable sólo cuando la concentración máxima resultante no es tóxica y los valores mínimos no descienden por debajo de la concentración mínima eficaz durante un periodo indeseable. Otra opción es modificar el estado de equilibrio cambiando la frecuencia de administración, pero no la cantidad de cada dosis. En este caso cambiará la magnitud de las fluctuaciones alrededor del valor medio del estado de equilibrio: cuanto más breve sea el intervalo de dosificación, menor será la diferencia entre los niveles máximo y mínimo.

## EFFECTOS DE LA ENFERMEDAD EN LA CONCENTRACIÓN Y LA RESPUESTA FARMACOLÓGICAS

### ■ NEFROPATÍAS

La excreción renal de los fármacos y sus metabolitos suele realizarse por filtración glomerular y mediante transportadores farmacoespecíficos, que apenas ahora se han identificado. Si un fármaco o sus metabolitos se excretan en su mayor parte por los riñones, y las concentraciones plasmáticas altas se asocian a efectos secundarios, deberá reducirse la dosificación en las personas con disfunción renal, para evitar la aparición de efectos tóxicos. La dofetilida y el sotalol, ambos antiarrítmicos, son excretados sobre todo por el riñón y pueden prolongar el QT y originar arritmias si no se disminuye su dosis en caso de nefropatía. Por eso, en la nefropatía terminal, el sotalol puede administrarse en dosis de 40 mg después de la diálisis (cada tres días), mientras que la dosis habitual diaria es de 80 a 120 mg cada 12 h. La meperidina, un analgésico narcótico, es metabolizada en forma extensa por el hígado, por lo que la insuficiencia renal tiene escaso efecto sobre su concentración plasmática. Sin embargo, la normeperidina, su metabolito, es excretada por los riñones, se acumula en caso de insuficiencia renal y tal vez ocasione los signos de excitación del SNC, como irritabilidad, calambres y convulsiones, que surgen cuando se administran múltiples dosis de meperidina a individuos con nefropatía. En la uremia puede alterarse la unión a proteínas de algunos fármacos (como la difenilhidantoína), por lo que podría convenir medir la concentración de fármaco libre.

En las nefropatías no terminales, los cambios de la eliminación renal de fármacos suelen ser proporcionales a los de la depuración de creatinina, que puede medirse de manera directa o estimarse a partir de la creatinina sérica ([cap. 278](#)). Esta estimación, si se sabe la cantidad de fármaco que se excreta normalmente por los riñones y la que se excreta por mecanismos extrarrenales, permite calcular los ajustes de dosis necesarios. En la práctica, casi todas las decisiones de ajuste de dosis en individuos con insuficiencia renal utilizan los ajustes de la dosis o de los intervalos de dosificación que recomiendan las publicaciones con base en la gravedad de la disfunción renal, que se mide con la depuración de creatinina. Cualquier modificación de la dosis realizada de esta manera supone una primera aproximación y debe respaldarse después con las concentraciones plasmáticas (si es factible) y la observación clínica, para optimizar aún más el tratamiento de cada paciente.

### ■ HEPATOPATÍAS

A diferencia de la disminución predecible que experimenta la depuración renal de fármacos en caso de insuficiencia renal, los efectos de

enfermedades como la hepatitis o la cirrosis sobre la disposición farmacológica van del deterioro al incremento impredecibles de la depuración farmacológica. Las pruebas de función hepática habituales no sirven para ajustar la dosis. El metabolismo de primer paso puede disminuir, lo que aumenta la biodisponibilidad oral, como consecuencia de la perturbación de la función de los hepatocitos, de la alteración de la estructura hepática y de las derivaciones portocavas. La biodisponibilidad oral de los fármacos con un importante primer paso, como la morfina, la meperidina, el midazolam y la nifedipina, casi se duplica en los sujetos con cirrosis, en comparación con los que tienen una función hepática normal. Por lo tanto, en esta situación habrá que disminuir la dosis oral de estos fármacos.

### ■ INSUFICIENCIA CARDIACA Y ESTADO DE CHOQUE

Al disminuir el riego a los tejidos se redistribuye el gasto cardiaco para conservar el flujo sanguíneo al corazón y el encéfalo a expensas del que llega a otros tejidos ([cap. 234](#)). En consecuencia, el medicamento se puede distribuir en un volumen de distribución más pequeño, surgirán mayores concentraciones en el plasma y los tejidos con mejor riego (como el encéfalo y el corazón) quedarán expuestos a estas concentraciones más altas. Si el encéfalo o el corazón son sensibles a la acción del medicamento, habrá una modificación de la respuesta. De igual manera, el menor riego de los riñones y el hígado puede disminuir la depuración del fármaco. Otra consecuencia de la insuficiencia cardiaca grave es la hipoperfusión intestinal, que puede disminuir la absorción del fármaco y, por consiguiente, reducir o eliminar los efectos de los tratamientos orales.

### ■ USO DE FÁRMACOS EN LOS ANCIANOS

En ancianos, cuadros patológicos múltiples y diversos fármacos utilizados para combatirlos ocasionan más interacciones medicamentosas y efectos secundarios. El envejecimiento también cambia la función de los órganos, en especial los que participan en la distribución, metabolismo y eliminación de medicamentos. Las dosis iniciales deben ser menores de las que por lo regular se usan para el adulto y habrá que aumentarlas en forma lenta. También habrá que conservar al mínimo el número de fármacos y de dosis al día.

Aun cuando no exista nefropatía, la depuración renal del anciano puede disminuir de un 35 a 50%. Por ello es necesario ajustar las dosis de los fármacos que se eliminan en su mayor parte por el riñón. En los ancianos, la masa muscular y, por lo tanto, la producción de creatinina, disminuyen, por lo que puede haber una concentración normal de creatinina en suero a pesar de que esté deteriorada su depuración; las dosis se ajustarán conforme a la depuración de creatinina, como se expone en párrafos anteriores. El envejecimiento también hace que disminuyan el tamaño del hígado y el flujo sanguíneo hepático, y quizá también la actividad de las enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos; en consecuencia, en el anciano disminuye la depuración hepática de algunos fármacos. Como ocurre con las hepatopatías, es difícil predecir tales cambios.

Los ancianos pueden mostrar alteraciones de su sensibilidad a los fármacos; ejemplos de ello serían la intensificación de los efectos analgésicos de los opioides, la mayor sedación con las benzodiazepinas y otros depresores del SNC, y el mayor riesgo de hemorragia con los anticoagulantes, incluso aunque se controlen con precisión los parámetros de la coagulación. Son frecuentes también las respuestas más intensas a los fármacos de acción cardiovascular por la menor capacidad de respuesta de los mecanismos homeostáticos normales. Por el contrario, el anciano muestra una menor sensibilidad a los bloqueadores  $\beta$ .

Las reacciones adversas son muy frecuentes en los ancianos porque se modifica su farmacocinética y farmacodinámica, por el uso frecuente de varios fármacos de manera simultánea y por la presencia de enfermedades concomitantes. Por ejemplo, el empleo de benzodiazepinas de semi-vida larga se ha vinculado con la aparición de fracturas de cadera en los ancianos, lo cual refleja quizá tanto el riesgo de caídas por la acción de dichos tranquilizantes (a causa de una mayor sedación) como la mayor incidencia de osteoporosis que presentan los ancianos. Según las encuestas poblacionales en ancianos que no residen en asilos, hasta 10% refiere haber sufrido al menos una reacción farmacológica adversa durante el año anterior.

**DETERMINANTES GENÉTICOS DE LA RESPUESTA A FÁRMACOS****■ PRINCIPIOS DE LAS VARIACIONES GENÉTICAS Y RASGOS HUMANOS**

(Véanse también caps. 61 y 63). El concepto de que las variaciones genéticas en el metabolismo farmacológico podrían producir concentraciones variables del fármaco y, por consiguiente, efectos inconstantes, se postuló al final del siglo XIX; a mediados del siglo XX, se observaron ejemplos de agrupación familiar de respuestas farmacológicas inusuales. Cada vez se identifican más variantes del genoma humano capaces de modificar los niveles de expresión o de función de las moléculas importantes para la farmacocinética y la farmacodinámica; pueden ser mutaciones (variantes muy raras que a menudo se acompañan de enfermedades) o polimorfismos, variantes que son mucho más comunes en la población. Las variantes pueden aparecer en un solo nucleótido (conocido como polimorfismo de nucleótido único [SNP, *single nucleotide polymorphism*]) o comprender la inserción o la delección de uno o más nucleótidos, a veces hasta miles. Pueden localizarse en los exones (regiones codificadoras), los intrones (secuencias no codificadoras intercaladas) o las regiones intergénicas. Los polimorfismos exónicos pueden alterar la proteína codificada y las variantes proteínicas mostrar alteraciones de su función. En forma semejante, los polimorfismos en las regiones intrónicas pueden alterar la expresión génica y el nivel de proteína.

A medida que se conocen mejor las variaciones del genoma humano, se van describiendo asociaciones entre los polimorfismos y diversos rasgos (incluida la respuesta a la farmacoterapia). Algunas se basan en series muy bien probadas de datos, como estudios *in vitro* que demuestran variantes de la función proteínica, agregación familiar del alelo de las variantes con el rasgo y estudios de las asociaciones en poblaciones grandes. En otros casos, dichas asociaciones no tienen tanto peso. En la práctica clínica general habrá que pensar primero en identificar si hay asociaciones reiteradas que tengan consecuencias de importancia clínica antes de pensar en la determinación de genotipos para identificar los fármacos óptimos (o dosis) en enfermos individuales antes de administrarlos.

Las tasas de eficacia y de efectos secundarios de los fármacos varían con el grupo étnico. Se han planteado innumerables explicaciones de tales diferencias; en la actualidad, por medio de métodos genómicos, se ha sabido que las variantes funcionalmente importantes que determinan las diferencias en la respuesta medicamentosa suelen presentar distintas distribuciones en los diferentes grupos étnicos; este dato puede tener importancia para la administración de fármacos en los grupos mencionados, así como para la creación de nuevos medicamentos.

**Estrategias para identificar variantes genéticas que modulan la acción farmacológica**

Una meta de la genética mendeliana tradicional es identificar variantes de DNA asociadas a un fenotipo distintivo en múltiples miembros de una familia (cap. 63). La estrategia habitual, el análisis de ligamientos, no siempre se presta para identificar variantes genéticas que contribuyen a los efectos farmacológicos variables, ya que muy pocas veces un fenotipo de respuesta farmacológica puede medirse con exactitud en más de un miembro de la familia, mucho menos en un linaje. Por tanto, se usan otras técnicas para identificar y validar las variantes de DNA que contribuyen a los efectos farmacológicos variables.

La mayor parte de los estudios hasta la fecha han usado el conocimiento de los mecanismos moleculares que modulan la acción farmacológica para identificar los genes candidatos en los que las variantes podrían explicar las respuestas farmacológicas variables. Una situación muy frecuente es que las acciones farmacológicas distintas puedan atribuirse a la variabilidad en las concentraciones plasmáticas del medicamento. Cuando las concentraciones plasmáticas del fármaco varían mucho (p. ej., más de un orden de magnitud), en especial si su distribución no es unimodal, como en la figura 5-6, a menudo se debe a variantes en genes individuales que controlan las concentraciones farmacológicas. En este caso, los genes candidatos más evidentes son los que controlan el metabolismo y eliminación del fármaco. Otros genes candidatos son los que codifican las moléculas con las que el medicamento interactúa para ejercer sus efectos o las moléculas que modulan esa respuesta, incluidas las participantes en la patogenia de la enfermedad.

También se han obtenido buenos resultados en este campo con métodos “sin sesgos”, como el estudio de asociaciones del genoma completo (GWA,

*genome-wide association*) (cap. 61). En el GWA no se plantean hipótesis *a priori* sobre los loci genéticos que modulan la respuesta farmacológica variable; en lugar de eso, se busca “sin sesgos” en todo el genoma para identificar los loci relacionados con la respuesta farmacológica variable.

**■ BIOTRANSFORMACIÓN GENÉTICAMENTE DETERMINADA DE FÁRMACOS Y EFECTOS VARIABLES**

En el ser humano se han descrito variantes genéticas importantes en las múltiples vías moleculares de distribución, metabolismo y eliminación de fármacos (cuadro 5-2). La distribución multimodal precisa (como se muestra en la fig. 5-6) hace pensar en la existencia de un efecto predominante de las variantes en un solo gen en el metabolismo de dicho sustrato. Los individuos con dos alelos (variantes) que codifican una proteína no funcional integran un grupo que suele denominarse *metabolizadores deficientes* (fenotipo PM [*poor metabolizers*]); muchas variantes producen dicha pérdida funcional, lo que complica el uso de la técnica del genotipo en la práctica clínica. Los individuos con un alelo funcional “elaboran” otro más (*metabolizadores intermedios*) y quizá sean idénticos a las personas con dos alelos funcionales (*metabolizadores extensos* [EM, *extensive metabolizers*]). También se han descrito en lo que toca a algunos rasgos, los *metabolizadores ultrarrápidos* que poseen actividad enzimática grande (a veces por duplicación génica; fig. 5-6). Muchos fármacos de uso generalizado inhiben las vías de eliminación específicas de un fármaco (cuadro 5-1), y por tal razón, si lo reciben los sujetos EM pueden reaccionar como lo hacen los pacientes PM (*fenocopia*). Los polimorfismos en los genes que codifican la captación del fármaco o los transportadores de salida del mismo pueden ser otro elemento que contribuya a la variabilidad en la llegada del fármaco a los sitios “destinatarios” y, por tanto, a los efectos del producto.

**Variantes del CYP**

El CYP3A4 es la isoenzima CYP más abundante en el hígado y el intestino, y también la encargada de metabolizar el mayor número de fármacos en la práctica terapéutica. La actividad del CYP3A4 es muy variable (hasta en un orden de magnitud) de una persona a otra, pero no se conocen en detalle los mecanismos subyacentes. Un gen muy cercano, el que codifica el CYP3A5 (que comparte sustratos con el CYP3A4), presenta variantes de pérdida funcional sobre todo en las poblaciones provenientes de África. El CYP3A abarca ambas enzimas.

El CYP2D6 ocupa el segundo lugar después del CYP3A4 en cuanto al número de fármacos de uso común que metaboliza. El CYP2D6 tiene una distribución polimórfica, y cerca del 7% de las poblaciones de origen europeo y africano (pero poquísimos asiáticos) presenta el fenotipo PM (fig. 5-6). Se han descrito docenas de variantes de pérdida de función en el gen del CYP2D6; el genotipo PM surge en individuos con dos alelos de ese tipo. Además, se han identificado, en particular en personas de Etiopía, Eritrea y Arabia Saudita, metabolizadores ultrarrápidos con múltiples copias funcionales del gen de citocromo CYP2D6.

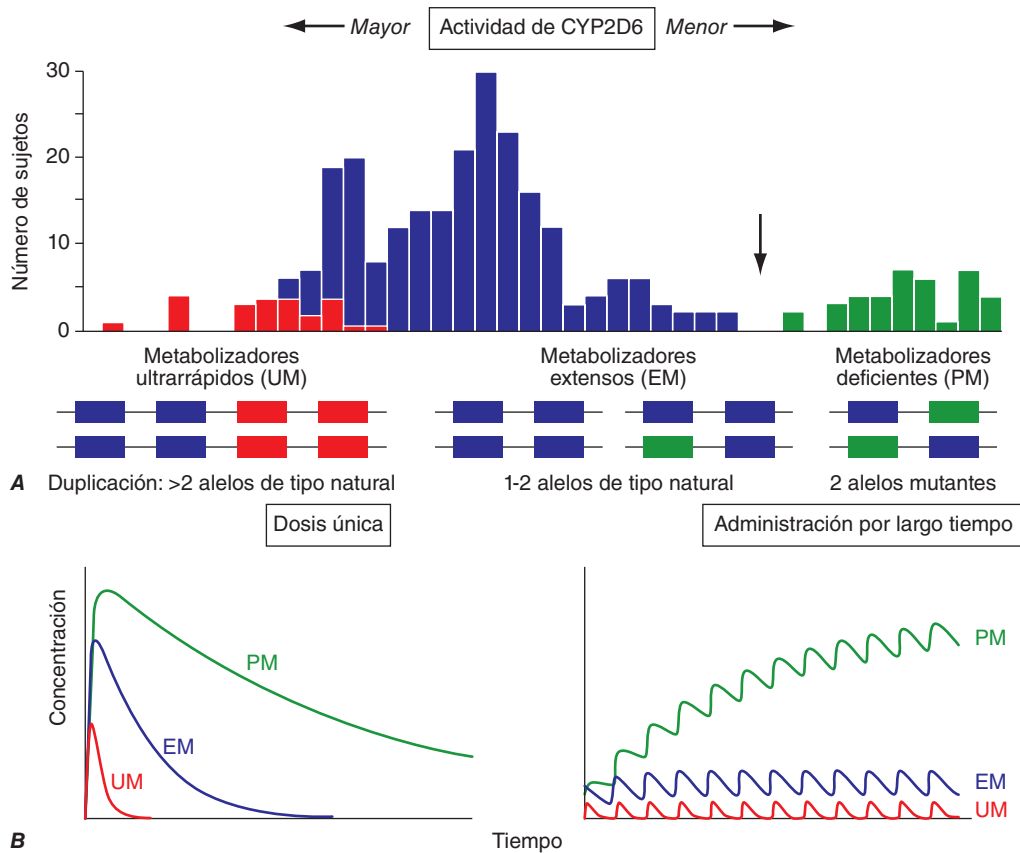
La codeína es biotransformada por acción del CYP2D6 en morfina, que es un metabolito potente y activo, de manera que sus efectos disminuyen en los PM y se intensifican en los metabolizadores ultrarrápidos. En el caso de medicamentos con propiedades de bloqueo  $\beta$  metabolizados por medio de CYP2D6, los sujetos PM presentan mayores signos de bloqueo  $\beta$  (como bradicardia) en comparación con los EM. Esto puede observarse no sólo con bloqueadores  $\beta$  orales, como metoprolol y carvedilol, sino también con el timolol oftálmico y con el antiarrítmico antagonista de los conductos de calcio propafenona, un sustrato del CYP2D6 con propiedades de bloqueo  $\beta$ . Además, en personas EM la eliminación de propafenona sigue una evolución no lineal en altas dosis, de manera, por ejemplo, que al triplicar la dosis aumenta 10 veces la concentración de fármaco. Algunos metabolizadores ultrarrápidos necesitan dosis muy altas de antidepressivos tricíclicos para alcanzar el efecto terapéutico, y con la codeína pueden mostrar euforia y náusea transitorias por la generación muy rápida de morfina. El tamoxifeno es biotransformado por CYP2D6 en un metabolito activo, de tal manera que su eficacia depende en parte de tal polimorfismo. Además, es posible que el empleo generalizado de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*) para combatir los “bochornos” vinculados con tamoxifeno, también alteren los efectos del medicamento porque muchos SSRI (en especial fluoxetina o paroxetina) también inhiben el CYP2D6.

**CUADRO 5-2 Variantes genéticas y respuestas farmacológicas**

Gen	Fármacos	Efecto de las variantes genéticas*
<b>Variantes en las vías del metabolismo farmacológico</b>		
CYP2C9	Losartán	Descenso en activación biológica y efectos (PM)
	Warfarina	Se necesitan dosis menores, posible aumento del riesgo hemorrágico (PM)
CYP2C19	Omeprazol, voriconazol	Menor efecto en sujetos con metabolismo extenso (EM)
	Celecoxib	Efecto exagerado en PM
	Clopidogrel	Efecto disminuido en PM
CYP2D6	Codeína, tamoxifeno	Menor activación biológica y efectos en PM
	Codeína	Efectos secundarios similares a morfina en UM
	Antidepresivos tricíclicos	Aumento de efectos secundarios en PM, menores efectos terapéuticos en UM
	Metoprolol, carvedilol, timolol, propafenona	Aumento de bloqueo $\beta$ en PM
Dihidropirimidina deshidrogenasa	Capecitabina, fluorouracilo	Posible toxicidad grave (PM)
NAT2	Rifampicina, isoniazida, pirazinamida, hidralazina, procainamida	Aumento del riesgo de toxicidad en PM
Tiopurina S-metiltransferasa ( <i>TPMT</i> )	Azatioprina, 6-mercaptopurina	*3A/*3A (PM): mayor riesgo de aplasia medular; homocigoto natural, posible disminución de la acción con las dosis habituales
Difosfato de uridina glucuronosiltransferasa ( <i>UGT1A1</i> )	Irinotecán	*28/*28 PM homocigotos: mayor riesgo de efectos secundarios graves (diarrea, aplasia medular)
<b>Variantes en otros genes</b>		
Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)	Rasburicasa, primaquina, cloroquina	Mayor riesgo de anemia hemolítica en sujetos con deficiencia de G6PD
HLA-B*1501	Carbamazepina	Portadores (1 o 2 alelos) con mayor riesgo de toxicidad cutánea grave
HLA-B*5701	Abacavir	Portadores (1 o 2 alelos) con mayor riesgo de toxicidad cutánea grave
IL28B	Interferón	Respuesta variable en tratamiento de hepatitis C
IL15	Tratamiento para leucemia infantil	Variabilidad en la respuesta
SLC01B1	Simvastatina	Las variantes no sinónimas de polimorfismo de un solo nucleótido incrementan el riesgo de miopatía
VKORC1	Warfarina	Se necesitan dosis menores con haplotipo promotor variante
<b>Variantes en otros genomas (microorganismos infecciosos, tumores)</b>		
Receptor para fragmento C-C de quimioquina (CCR5)	Maraviroc	El fármaco sólo es eficaz en cepas de VIH con CCR5 detectable
C-KIT	Imatinib	En tumores del estroma gastrointestinal, el fármaco sólo está indicado en casos positivos para c-kit.
Receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR)	Cetuximab	Estudios clínicos realizados en pacientes con tumores positivos para EGFR
Expresión excesiva de Her2/neu	Trastuzumab, lapatinib	Fármacos indicados sólo para tumores con expresión excesiva
Mutación K-ras	Panitumumab, cetuximab	Falta de eficacia con la mutación KRAS
Cromosoma Filadelfia	Busulfán, dasatinib, nilotinib, imatinib	Menor eficacia en leucemia mielógena crónica negativa para cromosoma Filadelfia

\* Efecto farmacológico en homocigotos, a menos que se especifique lo contrario.

**Nota:** PM, sujetos con metabolismo deficiente (homocigotos para reducción o pérdida del alelo funcional); EM, sujeto con metabolismo extenso, actividad enzimática normal; UM, sujeto con metabolismo ultrarrápido (actividad enzimática mucho mayor a la normal, como en la duplicación génica, fig. 5-6). Más detalles en la *U.S. Food and Drug Administration*: <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm> o en *Pharmacogenetics Research Network/Knowledge Base*: <http://www.pharmgkb.org>



**Figura 5-6** A. La actividad metabólica de CYP2D6 se valoró en 290 sujetos al administrarles una dosis de prueba de un sustrato “explorador” y medir en la orina la formación del metabolito generado por CYP2D6. La *flecha gruesa* señala un antídoto claro, que diferencia a los metabolizadores deficientes (PM, *en verde*) que tienen dos alelos de CYP2D6 de pérdida de función, que indica estructuras de intrón-exón por debajo del esquema de barras. Los individuos con uno o dos alelos funcionales son clasificados dentro del grupo de metabolizadores extensos (EM, *azul*). También se incluyen metabolizadores ultrarrápidos (UM, *ultrarapid metabolizers*), con dos a 12 copias funcionales del gen (rojo) que muestra la máxima actividad enzimática. (Con autorización de M-L Dahl et al: *J Pharmacol Exp Ther* 274:516, 1995). B. Las

simulaciones indican los efectos que se prevén del genotipo CYP2D6 en la eliminación de un fármaco sustrato. Con una sola dosis (*izquierda*) se advierte una relación inversa de “gen-dosis” entre el número de alelos activos y las áreas debajo de las curvas de tiempo-concentración (más pequeñas en sujetos UM; máximas en sujetos PM); ello denota que la eliminación alcanza su mínimo en sujetos UM. Además, la semivida de eliminación más larga es en personas PM. El conjunto de la derecha indica que estas diferencias con una sola dosis se intensifican durante el tratamiento prolongado: las concentraciones en estado de equilibrio son mucho mayores en personas PM (menor eliminación) y también es mayor el tiempo necesario para llegar a dicho estado (semivida de eliminación más larga).

Entre los asiáticos es común (20%) el fenotipo PM del CYP2C19, que es más raro (3 a 5%) en las poblaciones de origen europeo. Se ha demostrado el efecto que tiene el metabolismo del omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones, mediado por el CYP2C19 polimórfico, al observarse que las cifras de curación de úlceras con las dosis habituales eran mucho menores en los sujetos EM (29%) que en los PM (100%). Por ello, conocer la importancia de este polimorfismo habría sido importante para desarrollar el fármaco, y conocer el genotipo de CYP2C19 del sujeto mejoraría el tratamiento. La isoenzima CYP2C19 produce la activación biológica del antiplaquetario clopidogrel y varios estudios clínicos grandes confirmaron la disminución de la eficacia (p. ej., aumento de infarto del miocardio después de colocar endoprótesis coronarias) entre sujetos caucásicos con función reducida de los alelos correspondientes. Además, algunos estudios sugieren que el omeprazol, y tal vez otros inhibidores de la bomba de protones, copien el fenotipo de este efecto.

Existen variantes alélicas frecuentes de CYP2C19 que codifican proteínas con pérdida de la función catalítica. Estos alelos variantes se asocian a tasas más altas de complicaciones neurológicas con difenilhidantoína, hipoglucemia con glipizida y necesidad de dosis más bajas de warfarina para mantener la anticoagulación estable (se explica más adelante). El antagonista de los receptores de angiotensina losartán es un profármaco que se bioactiva por efecto de CYP2C19; como resultado, los PM y quienes reciben fármacos inhibidores responden poco al tratamiento.

### Variantes de transferasa

Uno de los polimorfismos de fase II más estudiados es el rasgo de PM de la tiopurina S-metiltransferasa (TPMT, *thiopurine S-methyltransferase*).

La TPMT bioinactiva el fármaco antileucémico 6-mercaptopurina. Además, dicho fármaco por sí mismo constituye un metabolito activo de la azatioprina, que es un inmunodepresor. Es fácil predecir que los homocigotos con alelos que codifican la TPMT inactiva (uno de cada 300 individuos) mostrarán pancitopenia grave, que puede ser fatal si reciben las dosis habituales de azatioprina o 6-mercaptopurina. Por otra parte, los homocigotos con alelos por completo funcionales pueden mostrar menores efectos antiinflamatorios o antileucémicos con los fármacos.

La N-acetilación es catalizada por la N-acetiltransferasa (NAT) hepática, que realmente representa la actividad de dos genes, *NAT-1* y *NAT-2*. Las dos enzimas transfieren un grupo acetilo de la acetil-coenzima A al fármaco; la actividad de la NAT-1 suele ser constante, en tanto que los polimorfismos de *NAT-2* causan diferencias individuales en la velocidad con que se acetilan los fármacos, lo que permite definir a los “acetiladores rápidos” y los “acetiladores lentos”. Estos últimos componen cerca de la mitad de las poblaciones europea y de origen africano, pero son menos frecuentes entre los asiáticos.

Los acetiladores lentos muestran una mayor incidencia de síndromes lúpicos inducidos por fármacos durante la administración de procainamida e hidralazina, y de hepatitis con la isoniazida. La inducción de la actividad del CYP (como la causada por la rifampicina) también intensifica el riesgo de hepatitis por isoniazida, lo que quizá refleje la generación de metabolitos reactivos de acetilhidrazina, que en sí misma es un metabolito isoniacídico.

Las personas homocigotas para un polimorfismo de promotor común que disminuye la transcripción de la difosfato de uridina glucuronosiltransferasa (*UGT1A1*, *uridine diphosphate glucuronosyltransferase*) pre-



sentan hiperbilirrubinemia benigna (síndrome de Gilbert; [cap. 302](#)). La variante en cuestión se ha vinculado con diarrea y mayor depresión de médula ósea cuando se utiliza el irinotecán, profármaco antineoplásico, cuyo metabolito activo es detoxicado normalmente por medio de la glucuronidación mediada por UGT1A1.

### ■ VARIABILIDAD DE LAS MOLÉCULAS FARMACOEFFECTORAS CON LAS QUE INTERACTÚAN LOS MEDICAMENTOS

Los múltiples polimorfismos identificados en el receptor adrenérgico  $\beta_2$  parecen relacionarse con fenotipos específicos en el asma y la insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedades en las que cabría esperar que la función del receptor  $\beta_2$  fuera el elemento que determinase el pronóstico. Los polimorfismos del gen de dicho receptor también se han vinculado con una respuesta a los agonistas inhalados de este receptor, en tanto que en los sujetos con el gen del receptor adrenérgico  $\beta_1$  se ha advertido una gran variabilidad en la reducción de la frecuencia cardiaca y la disminución de la presión arterial (fig. 5-5B). Además, se ha dicho que en la insuficiencia cardiaca un polimorfismo común en el gen del receptor adrenérgico  $\beta_1$  tiene que ver con los resultados clínicos variables durante la administración del bucindolol, un bloqueador  $\beta$ . La reacción al zileuton, un inhibidor de la 5-lipooxigenasa, en los asmáticos quizá provenga de polimorfismos que determinan el nivel de expresión del gen de dicha enzima.

Los fármacos también pueden interactuar con las vías genéticas de la enfermedad para desencadenar o exacerbar los síntomas de las afecciones subyacentes. En las porfirias, se piensa que los inductores del CYP incrementan la actividad de las enzimas próximas a la enzima deficitaria, lo que exacerbaría o desencadenaría las crisis ([cap. 358](#)). El déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD, *glucose-6-phosphate dehydrogenase*), muy frecuente en las personas de ascendencia africana o mediterránea, agrava el peligro de anemia hemolítica como reacción a la primaquina y otros fármacos que no ocasionan hemólisis en los sujetos con cantidades adecuadas de dicha enzima ([cap. 106](#)). Los individuos con mutaciones en el receptor de rianodina, que controla el calcio intracelular en el músculo de fibra estriada y otros tejidos, no siempre muestran síntomas hasta que se exponen a algunos anestésicos generales, que desencadenarán el síndrome de hipertermia maligna. Hay antiarrítmicos y otros fármacos que prolongan en forma notable el intervalo QT y causan taquicardia ventricular polimorfa en entorchado (*torsades de pointes*) ([cap. 233](#)); en algunos individuos, dicho efecto secundario representa el afloramiento de un síndrome congénito del QT largo que estaba a nivel subclínico.

### Genomas de tumores y de microorganismos infecciosos

Es probable que las acciones de los fármacos usados para tratar enfermedades infecciosas o neoplásicas estén moduladas por variantes en los genomas de la línea germinal de estos tejidos no humanos. La genotipificación de tumores es una técnica en rápida evolución que permite dirigir los tratamientos a los mecanismos subyacentes y así evitar la toxicidad potencial en pacientes que no obtendrían un beneficio ([cap. 83](#)). El trastuzumab, que potencia la cardiotoxicidad por antraciclina, no surte efecto en cánceres de mama que no expresan el receptor para trastuzumab. El imatinib se dirige a una tirosina cinasa específica, BCR-Abl1, que se produce por la translocación que crea el cromosoma Filadelfia, típico de la leucemia mielógena crónica (CML, *chronic myelogenous leukemia*). BCR-Abl1 no sólo tiene actividad, sino que es probable que tenga una función central en la patogenia de la CML; el empleo de imatinib en tumores positivos para BCR-Abl1 tiene eficacia antitumoral notable. De igual manera, los anticuerpos contra el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), cetuximab y panitumumab, parecen tener una eficacia especial en cánceres de colon en los que no hay mutación en K-ras, una proteína G de la vía del EGFR.

### ■ POLIMORFISMOS QUE MODULAN EL CONTEXTO BIOLÓGICO DENTRO DEL CUAL TIENEN LUGAR LAS INTERACCIONES DEL FÁRMACO CON LA MOLÉCULA EFECTORA

La interacción de un medicamento con su molécula efectora se traduce en una acción clínica dentro de un entorno biológico complejo que a

menudo está él mismo perturbado por la enfermedad. Por eso, los polimorfismos que determinan la variabilidad de esta función biológica pueden influir de manera profunda en las reacciones a fármacos, aunque los genes que intervienen no sean en sí mismos un blanco directo de la acción de los fármacos. Los polimorfismos en genes que son importantes para la homeostasia de lípidos (como el transportador ABCA1 y la proteína de transporte del éster de colesterol) modulan la respuesta a los “estatinicos”, que son inhibidores de la 3-hidroxiacetilglutaril-coenzima A reductasa (3-hydroxymethylglutaryl-coenzyme A, HMGCoA). En un estudio de gran tamaño, la combinación de un diurético con una variante del gen de adducina (que codifica una proteína del citoesqueleto importante para que los túbulos renales absorban el sodio) disminuyó el peligro de apoplejía o infarto del miocardio, en tanto que ninguno de los elementos ejerció por separado tal efecto. Los polimorfismos frecuentes en los genes que codifican los conductos de iones que por sí mismos no son los sitios de acción de fármacos que prolongan el QT, a pesar de todo pueden influir en la magnitud con la que tales medicamentos afectan los trazos electrocardiográficos y originan arritmias. Algunas variantes en el grupo génico de HLA se relacionan con exantemas graves durante el tratamiento con el anticonvulsivo carbamazepina y el antirretroviral abacavir (cuadro 5-2).

### ■ VARIANTES MÚLTIPLES QUE MODULAN EFECTOS DE FÁRMACOS

Los polimorfismos en múltiples genes se han vinculado con la variabilidad en el efecto de un solo fármaco. Las variantes de pérdida de función de CYP2C9 se acompañan de la necesidad de usar dosis de sostén menores de la warfarina, anticoagulante antagonista de vitamina K. En homocigotos raros (<2%) de estos alelos variantes a veces es difícil establecer las dosis de sostén de warfarina y al parecer aumenta el peligro de que surjan complicaciones hemorrágicas. Además de CYP2C9, las variantes en la región promotora de *VKORC1* que codifica una epoxidoreductasa de vitamina K (el sitio de acción de la warfarina) permiten anticipar las dosis de warfarina; estas variantes promotoras están en ajustado *desequilibrio de ligamiento*, es decir, la genotipificación en un sitio polimórfico dentro del *bloque de haplotipo* aporta información útil sobre la identidad de genotipos en otros sitios de ligamiento ([cap. 61](#)).

### ■ ESTUDIO DE ASOCIACIONES DE TODO EL GENOMA Y RESPUESTA FARMACOLÓGICA VARIABLE

Se utilizó un estudio de asociaciones de todo el genoma (GWA, *genome-wide association*) para comparar a los pacientes con miopatía por simvastatina con sujetos de control que toleran el fármaco; se identificó un solo SNP no codificante en *SLCO1B1*, que codifica OATP1B1, un transportador farmacológico que modula la captación hepática de simvastatina. El SNP estaba en *desequilibrio de ligamiento* con un SNP no sinónimo conocido que modula la función de OATP1B1 y se calculó que explica 60% del riesgo de miopatía. Las técnicas de GWA también implicaron las variantes del interferón en las respuestas antileucémicas y en la respuesta al tratamiento de la hepatitis C (cuadro 5-2).

### ■ PERSPECTIVAS PARA INCORPORAR LA INFORMACIÓN GENÉTICA A LA PRÁCTICA CLÍNICA

Es natural que la descripción de variantes genéticas vinculadas con respuestas farmacológicas variables genere la interrogante de si debe usarse esta información en la práctica y cómo hacerlo. En realidad, la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos ya empezó a incorporar datos farmacogenéticos en la información que guía la prescripción (“insertos en empaque”). La decisión de adoptar un esquema de dosificación guiado por la farmacogenética para un fármaco determinado depende de muchos factores. Los más importantes son la magnitud y la importancia clínica del efecto genético, y la fuerza de las evidencias que vinculan la variación genética con los efectos farmacológicos variables (p. ej., una anécdota, un análisis *post hoc* de datos de estudios clínicos o estudios clínicos prospectivos con asignación al azar). La evidencia puede fortalecerse si los argumentos estadísticos derivados de los datos de los estudios clínicos se complementan con el conocimiento de los mecanismos fisiológicos subyacentes. Otro factor es el costo frente al beneficio esperado.

Cuando la evidencia es contundente y no hay otros tratamientos, existe un argumento sólido para incluir las pruebas genéticas como guía para la prescripción. Algunos ejemplos son las asociaciones entre las variantes de *UGT1A1* y la toxicidad por irinotecán, o entre HLA-B\*5701 y la toxicidad cutánea grave por abacavir. En otras situaciones, los argumentos son menos contundentes: la magnitud del efecto genético puede ser menor, las consecuencias pueden ser menos graves, hay otros tratamientos o el efecto farmacológico puede vigilarse con otras técnicas. Los estudios clínicos que están en curso valoran la utilidad de la genotipificación antes de la prescripción en poblaciones grandes expuestas a fármacos con variantes farmacogenéticas conocidas (p. ej., warfarina). Un hecho importante es que los adelantos tecnológicos ya brindan la posibilidad de la secuenciación del genoma completo a un costo bajo. La incorporación de la secuenciación genómica de un sujeto a su expediente médico electrónico permitiría tener acceso a la información en caso necesario para muchas aplicaciones genéticas y farmacogenéticas. Hay muchos aspectos (p. ej., económicos, tecnológicos y éticos) que deben abordarse si pretende adoptarse dicho paradigma (cap. 61). Aunque los obstáculos para llevar la información genómica y farmacogenómica a la clínica parecen enormes, esta disciplina es muy reciente todavía y evoluciona con rapidez. En la práctica, una consecuencia importante de conocer la función de la genética en la acción farmacológica es que hay una mejor investigación de los fármacos durante su proceso de desarrollo para disminuir la probabilidad de metabolismo muy variable o toxicidad inesperada.

### INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS

Las interacciones farmacológicas pueden complicar el tratamiento al incrementar o disminuir en forma nociva las acciones del fármaco; las interacciones pueden depender de cambios en la eliminación del medicamento o en la respuesta al mismo, sin que cambien sus concentraciones. *Es importante incluir las interacciones en el diagnóstico diferencial de cualquier respuesta inusitada durante la administración de un fármaco.* Los médicos y las personas que administran medicamentos deben saber que el paciente muy a menudo acude a ellos con un legado de fármacos adquiridos por experiencias clínicas anteriores, muchas veces con múltiples médicos que quizá no conocían todas las medicaciones del enfermo. La anamnesis farmacológica meticulosa debe incluir una revisión de los fármacos que recibe y ha recibido la persona y, si es necesario, acudir al farmacéutico para que identifique las prescripciones. También hay que averiguar el uso de fármacos o sustancias que con frecuencia olvidan señalarse durante el interrogatorio, como productos que se obtienen sin prescripción médica, complementos alimenticios y medicamentos tópicos como las gotas para los ojos. En la actualidad se pueden conocer las interacciones importantes si se consultan algunas fuentes electrónicas. No es práctico esperar que el médico atareado memorice todo lo anterior, pero algunos fármacos siempre conllevan el riesgo de originar interacciones, a menudo al inhibir o inducir vías de eliminación específicas de fármacos. En el cuadro 5-3 se presentan ejemplos. Por esta razón, cuando se inicia o interrumpe la administración de tales fármacos, el médico debe estar muy alerta por la posibilidad de interacciones.

### ■ INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS QUE DISMINUYEN LOS EFECTOS DE FÁRMACOS

La absorción de un fármaco por vía gastrointestinal puede disminuir si la interacción medicamentosa hace que la sustancia se ligue en el intestino, como sería el caso de los antiácidos con aluminio, las suspensiones de kaolín y pectina o los sequestradores de ácidos biliares. Los medicamentos como los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> histamínicos o los inhibidores de la bomba de protones que alteran el pH gástrico pueden disminuir la solubilidad y, por consiguiente, la absorción de bases débiles como el ketoconazol.

La expresión de algunos genes que se encargan de la eliminación de fármacos y, en particular, los *CYP3A* y *MDRI*, puede intensificarse en gran medida por la acción de fármacos inductores como la rifampicina, la carbamazepina, la difenilhidantoína, la hierba de San Juan y la glutetimida, así como por el humo de tabaco, la exposición a insecticidas clorados como el DDT (*CYP1A2*) y la ingestión crónica de alcohol. La administración de inductores disminuye los niveles plasmáticos en un

lapso de dos a tres semanas, conforme aumenta la expresión de los genes. Si se estabiliza la dosis de un fármaco en presencia de un inductor que dejará de utilizarse más adelante, pueden surgir signos graves de toxicidad conforme la depuración vuelva a los niveles que había antes de la inducción y aumenten las concentraciones del fármaco. La medida en que el metabolismo de fármacos puede inducirse varía con cada persona, seguramente por mecanismos genéticos.

En forma semejante, las interacciones que inhiben la bioactivación de profármacos disminuirán los efectos medicamentosos. El efecto analgésico de la codeína depende de que sea metabolizada a morfina por medio de *CYP2D6*. Por tanto, se espera que los inhibidores de *CYP2D6* (cuadro 5-1) reduzcan la eficacia analgésica de la codeína en los EM. De igual manera, el omeprazol y quizá otros inhibidores de la bomba de protones, reducen la actividad de *CYP2C19* y se asocian a menor eficacia del clodidogrel.

Las interacciones que disminuyen la llegada del fármaco a sitios intracelulares de acción, reducen los efectos medicamentosos: los anti-depresivos tricíclicos pueden aminorar el efecto antihipertensivo de la clonidina al disminuir su captación en las neuronas adrenérgicas. La menor penetración de múltiples inhibidores de proteasa de VIH en el SNC (con el riesgo simultáneo de facilitar la réplica de virus en un sitio "aislado" o santuario) podría ser atribuible a la exclusión del fármaco, del SNC, mediada por glucoproteína P. En consecuencia, se ha propuesto para la inhibición de dicha glucoproteína como una técnica terapéutica para mejorar la penetración del medicamento en el SNC (fig. 5-5A).

### ■ INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS QUE INTENSIFICAN LOS EFECTOS DE MEDICAMENTOS

En esta situación, el mecanismo más frecuente es la inhibición de la eliminación del medicamento. A diferencia de la inducción, no participa la síntesis de proteínas nuevas y el efecto surge conforme se acumula el fármaco y cualquier metabolito inhibidor (en función de su semivida de eliminación). Los sustratos compartidos de una sola enzima compiten por el acceso al sitio activo de la proteína, y por ello cabría considerar como inhibidores a muchos sustratos de *CYP*. Sin embargo, algunos fármacos son muy potentes como inhibidores (y a veces ni siquiera son sustratos) de vías de eliminación específica de fármacos y, por tal razón, los médicos deben estar muy alertas sobre la posibilidad de interacciones cuando administran estos medicamentos (cuadro 5-3). Entre los fármacos interactuantes más señalados de este tipo están amiodarona, cimetidina, eritromicina y otros antibióticos macrólidos (claritromicina, pero no azitromicina), ketoconazol y otros antimicóticos azólicos, el antirretroviral ritonavir y concentraciones altas de jugo de toronja (cuadro 5-3). Las consecuencias de tales interacciones dependerán del fármaco del cual queda inhibida su eliminación; fármacos de alto riesgo son aquellos que no cuentan con vías alternas de eliminación y en los que su acumulación aumenta el peligro de efectos tóxicos graves (véase "El concepto de la farmacocinética de alto riesgo" antes en este capítulo). Entre los ejemplos estarían los inhibidores de *CYP3A* que incrementan el riesgo de efectos tóxicos de la ciclosporina o de rابدوميوليس en el caso de algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina, atorvastatina) e inhibidores de glucoproteína P que intensifican el riesgo de efectos tóxicos con la digoxina.

Estas interacciones pueden aprovecharse con un beneficio terapéutico. El antiviral ritonavir es un inhibidor muy potente de *CYP3A4* que a veces se agrega a los regímenes contra VIH, no por sus efectos antivirales, sino porque disminuye la eliminación de otros fármacos contra VIH y, por tanto, aumenta su eficacia. De igual manera, los antagonistas de los conductos de calcio se administran en ocasiones de manera deliberada junto con ciclosporina para reducir su eliminación y, por tanto, su dosis de mantenimiento y costo.

La difenilhidantoína, inductora de muchos sistemas que incluyen el *CYP3A*, inhibe el *CYP2C9*. El metabolismo del losartán por el *CYP2C9*, hasta la aparición de su metabolito activo, es inhibido por la difenilhidantoína, con la posibilidad de que se pierda su efecto antihipertensivo.

El jugo de toronja (pero no el de naranja), sobre todo en grandes cantidades, inhibe *CYP3A*; los individuos que reciben medicamentos en que incluso la más mínima inhibición de *CYP3A* puede agravar el riesgo de que surjan efectos secundarios (como ciclosporina y algunos inhibidores de HMG-CoA reductasa) no deben consumir jugo de toronja.

**CUADRO 5-3** Fármacos con alto riesgo de originar interacciones farmacocinéticas

Fármaco	Mecanismo	Ejemplos
Antiácidos Secuestradores de óxidos biliares	Disminución de la absorción	Antiácidos/tetraciclinas Colestiramina/digoxina
Inhibidores de la bomba de protones Antagonistas de receptores H <sub>2</sub>	Alteración del pH estomacal	Disminución de la absorción de ketoconazol
Rifampicina Carbamazepina Barbitúricos Difenilhidantoína Hierba de San Juan Glutetimida	Inducción del metabolismo hepático	Menor concentración y disminución de los efectos de: warfarina quinidina ciclosporina losartán anticonceptivos orales metadona
Antidepresivos tricíclicos Fluoxetina Quinidina	Inhibidores de la isoenzima CYP2D6	Aumento del efecto de muchos bloqueadores β Disminución del efecto de la codeína
Cimetidina	Inhibidor de múltiples isoenzimas CYP	Mayor concentración e intensificación de los efectos de: warfarina teofilina difenilhidantoína
Ketoconazol, itraconazol Eritromicina, claritromicina Antagonistas de los conductos de calcio Ritonavir	Inhibidor del CYP3A	Aumento de concentraciones y efectos tóxicos de: algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa; ciclosporina; cisaprida, terfenadina (se persiste en su uso) Aumento de concentraciones y efectos del indinavir (con ritonavir) Disminución de la depuración y las dosis necesarias de ciclosporina (con antagonistas de calcio)
Alopurinol	Inhibidor de xantinaoxidasas	Toxicidad de azatioprina y 6-mercaptopurina
Amiodarona	Inhibidor de muchas isoenzimas CYP y del glucógeno P	Menor eliminación (con riesgo de efectos tóxicos) de: warfarina digoxina quinidina
Gemfibrozol (y otros fibratos)	Inhibición del CYP3A	Rabdomiólisis si se administra junto con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa
Quinidina Amiodarona Verapamilo Ciclosporina Itraconazol Eritromicina	Inhibición de la glucoproteína P	Riesgo de efectos tóxicos de la digoxina
Fenilbutazona Probenecid Salicilatos	Inhibición del transporte tubular renal	Con salicilatos aumenta el riesgo de efectos tóxicos del metotrexato

El CYP2D6 es inhibido en forma considerable por la quinidina, diversos neurolépticos (clorpromazina y haloperidol) y los SSRI fluoxetina y paroxetina. Las consecuencias clínicas de la interacción de la fluoxetina con los sustratos del CYP2D6 quizá no se manifiesten por semanas después de comenzado el uso del fármaco, por su larguísima semivida y la generación lenta del metabolito que inhibe esta isoenzima (CYP2D6).

La 6-mercaptopurina, que es el metabolito activo de la azatioprina, se metaboliza no solamente por la acción de la TPMT, sino por una xantinaoxidasas.

Cuando se administra alopurinol, un inhibidor potente de la xantinaoxidasas, con dosis habituales de azatioprina o 6-mercaptopurina, pueden surgir efectos tóxicos letales (como supresión de la médula ósea).

Algunos fármacos son secretados por los sistemas de transporte tubular renal para aniones orgánicos. La inhibición de tales sistemas origina una acumulación excesiva de medicamento. Por ejemplo, el salicilato disminuye la depuración renal del metotrexato, interacción que culmina a veces en efectos tóxicos de este último. La secreción tubular renal contribuye en forma sustancial a la eliminación de la penicilina, que puede ser inhibida por el probenecid (así incrementa su efecto terapéutico).

De modo similar, la inhibición del sistema de transporte tubular de cationes por parte de la cimetidina disminuye la depuración renal de dofetilida y procainamida, así como la de su metabolito activo *N*-acetilprocainamida (NAPA).



## ■ INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS NO MEDIADAS POR CAMBIOS EN LA ELIMINACIÓN DE MEDICAMENTOS

Los medicamentos pueden actuar sobre distintos componentes de un proceso común hasta generar efectos mucho mayores de los que ocasionarían solos. El tratamiento antitrombótico con combinaciones de antiplaquetarios (inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa, ácido acetilsalicílico y clopidogrel) y anticoagulantes (warfarina, heparina) suele utilizarse en casos de vasculopatías, aunque tales combinaciones conllevan un mayor peligro de hemorragia.

Los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) causan úlceras gástricas y, en las personas que reciben warfarina, triplican el riesgo de hemorragia por dicha úlcera si se usan en forma simultánea.

La indometacina, el piroxicam y quizá otros NSAID antagonizan los efectos antihipertensivos de los antagonistas de los receptores adrenérgicos  $\beta$ , diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y otros fármacos. El incremento resultante de presión arterial varía de insignificante a intenso; tal efecto no surge con ácido acetilsalicílico y sulindaco, pero se ha detectado con el inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) celecoxib.

La taquicardia ventricular polimorfa en entorchado durante la administración de antiarrítmicos que prolongan el intervalo QT (quinidina, sotalol, dofetilida) surge con frecuencia mucho mayor en los enfermos que también reciben diuréticos, lo cual quizá sea reflejo de hipopotase-mia. *In vitro*, la disminución del nivel de potasio, además de prolongar el intervalo QT en ausencia del fármaco, también potencia el bloqueo medicamentoso de los conductos iónicos, lo que culmina en la prolongación de dicho intervalo; asimismo, algunos diuréticos poseen acciones electrofisiológicas directas que prolongan el QT.

La administración de potasio complementario origina hiperpotase-mia más intensa y más frecuente cuando disminuye la eliminación de dicho mineral por la administración conjunta de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), espironolactona, amilorida o triamtereno.

Los efectos del sildenafil son consecuencia de la inhibición de la isoforma de la fosfodiesterasa tipo 5 que inactiva en los vasos el monofosfato de guanosa (GMP, *guanosine monophosphate*) cíclico. La nitroglicerina y los nitratos similares, usados para combatir la angina, originan vasodilatación al aumentar los niveles de GMP cíclico; así, la administración conjunta de estos nitratos y sildenafil puede originar una hipotensión notable, que puede ser letal en las personas con coronariopatía.

A veces, la combinación de fármacos intensifica su eficacia global o disminuye los efectos tóxicos del fármaco específico. Estas interacciones que ofrecen un beneficio terapéutico se describen más adelante en los capítulos donde se exponen las entidades patológicas específicas en que se aplican.

## REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS

Los efectos beneficiosos de los medicamentos se acompañan de un riesgo inexorable de reacciones adversas. La morbilidad y la mortalidad que éstas causan suelen ocasionar problemas diagnósticos, porque pueden afectar a cualquier órgano y confundirse con signos de la enfermedad primaria. Asimismo, algunas investigaciones sugieren que el tratamiento farmacológico de varios trastornos crónicos, como enfermedades psiquiátricas o hipertensión, no alcanza la meta buscada hasta en la mitad de los pacientes tratados; por tanto, el efecto farmacológico "adverso" más frecuente podría ser la falta de eficacia.

Las reacciones adversas se clasifican en dos grupos generales. El primero es consecuencia de la intensificación de una acción farmacológica buscada, como sería la mayor hemorragia con el uso de anticoagulantes o la supresión de médula ósea con los antineoplásicos. El segundo tipo de reacciones adversas proviene de los efectos tóxicos no vinculados con las acciones farmacológicas buscadas. El último grupo suele surgir de modo imprevisto (en particular con nuevos fármacos), suele ser grave, y es consecuencia de mecanismos conocidos y desconocidos.

Los fármacos pueden incrementar la frecuencia de un hecho que sea común en la población general, lo que puede ser difícil de identificar; un ejemplo excelente es el incremento de los infartos del miocardio con el rofecoxib, inhibidor de COX-2. Los medicamentos también causan

efectos secundarios raros y graves como anomalías hematológicas, arritmias o disfunción de hígado o riñones. Antes de la aprobación normativa y la distribución, los productos nuevos se someten a prueba en pacientes que a menudo no están tan enfermos como los que recibirán el producto con fines terapéuticos, y que tienen menos enfermedades concurrentes que éstos. Ante el número relativamente pequeño de individuos estudiados en investigaciones clínicas y la naturaleza de estos pacientes, quizá no se identifiquen efectos secundarios raros u ocasionales antes de que se apruebe el uso del producto; por ello, los médicos deben tener cautela al prescribir y administrar fármacos nuevos y estar alertas en busca de reacciones adversas que antes no se habían detectado.

La identificación y el esclarecimiento de mecanismos que explican efectos farmacológicos adversos pueden facilitar la síntesis de nuevos compuestos más seguros o permitir a un subgrupo de enfermos con un riesgo muy grande ser excluido de la exposición a fármacos. Los sistemas de notificación de reacciones adversas a nivel nacional, como los empleados en Estados Unidos por la *Food and Drug Administration* (se pueden notificar directamente las reacciones sospechadas de este tipo en <http://www.fda.gov/medwatch/report/hcp.htm>) y en el Reino Unido por el *Committee on Safety of Medicines*, han resultado útiles. La publicación o notificación de una reacción adversa recién identificada puede estimular en breve plazo la aparición de muchos informes similares sobre reacciones antes no detectadas.

A veces se aprovechan las reacciones "adversas" para usarlas como nueva indicación de un fármaco. La hipertricosis no buscada durante la administración de minoxidil a pacientes muy hipertensos permitió crear un fármaco que estimulara el crecimiento del cabello. Al principio, el sildenafil se desarrolló como un antianginoso, pero sus efectos sobre la disfunción eréctil no sólo condujeron a una nueva indicación del producto, sino que ampliaron los conocimientos sobre la participación de la fosfodiesterasa de tipo 5 en el tejido eréctil. Los ejemplos anteriores refuerzan el concepto de que el médico y el personal asistencial deben estar muy alertas ante la posibilidad de que los síntomas poco frecuentes sean un reflejo de efectos no detectados del medicamento.

Se sabe que del 25 al 50% de los enfermos comete errores al tomar los medicamentos prescritos, errores que pueden ser el origen de reacciones adversas. Asimismo, los enfermos cometen errores con los fármacos que se obtienen sin prescripción médica, por no leer ni cumplir las instrucciones de los envases. Los médicos han de reconocer que el hecho de incluir instrucciones en las prescripciones no siempre garantiza el cumplimiento.

En los hospitales, los fármacos se administran en un entorno controlado y el cumplimiento del paciente suele estar garantizado. A pesar de ello pueden surgir errores (quizá haya equivocaciones en el tipo de medicamento o su dosis, o puede administrarse el producto al paciente equivocado) y el problema se está abordando con mejores sistemas de distribución y administración de medicamentos.

## ■ ALCANCE DEL PROBLEMA

En cada hospitalización, los enfermos reciben una media de 10 fármacos diferentes. Cuanto más graves estén, más fármacos recibirán, y también aumentará la probabilidad de reacciones adversas. Si el paciente hospitalizado recibe menos de seis productos diferentes, la probabilidad de una reacción adversa es de alrededor del 5%; pero, si recibe más de 15 fármacos, dicha probabilidad excede del 40%. Los análisis retrospectivos de enfermos ambulatorios han señalado la aparición de efectos adversos en 20% de ellos. También se identifican reacciones adversas graves con las plantas medicinales y los compuestos que se obtienen sin prescripción médica: entre los ejemplos están la hepatotoxicidad que surge con el consumo de kava, la mialgia-eosinofilia con el uso de L-triptófano y las apoplejías que surgen con el uso de fenilpropanolamina, situaciones que han originado muertes.

Un grupo pequeño de fármacos de uso generalizado ocasiona un número desproporcionado de reacciones. Se sabe que 90% de las mismas están causadas por el ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos, los analgésicos, la digoxina, los anticoagulantes, los diuréticos, los antimicrobianos, los glucocorticoides, los antineoplásicos y los hipoglucemiantes, aunque los medicamentos que causan tales problemas difieren entre los pacientes ambulatorios y los hospitalizados.



## ■ EFECTOS TÓXICOS NO RELACIONADOS CON LA ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA PRIMARIA DE UN PRODUCTO

### Reacciones citotóxicas

Los fármacos, o los metabolitos reactivos generados por acción de las isoenzimas CYP, se unen en forma covalente a macromoléculas históicas (como las proteínas o el DNA) hasta originar efectos tóxicos en los tejidos. Dada la naturaleza reactiva de los metabolitos, la unión covalente suele suceder cerca del lugar en que se producen, que normalmente es el hígado.

La causa más frecuente de efectos tóxicos en el hígado inducidos por fármacos es la sobredosis del paracetamol. En circunstancias normales, los metabolitos reactivos son detoxificados cuando se combinan con el glutatión del hígado. Si se agota este último, los metabolitos se unen a proteínas del hígado y así dañan a los hepatocitos. La necrosis hepática originada por la ingestión de paracetamol se puede evitar, o cuando menos aplacar, si se administran sustancias como la *N*-acetilcisteína, que aminora la unión de los metabolitos electrófilos a las proteínas del hígado. El riesgo de necrosis hepática relacionado con paracetamol se agrava en sujetos que reciben fármacos como fenobarbital o difenilhidantoína, que intensifican el metabolismo de los medicamentos, o etanol, que agota la reserva de glutatión. Esta toxicidad ha surgido incluso con dosis terapéuticas, por lo que debe avisarse a los pacientes en situación de riesgo a causa de estos mecanismos.

### Mecanismos inmunológicos

Casi todos los fármacos son moléculas pequeñas y de bajo peso (<2 000 kDa), por lo que son escasamente inmunógenos. En consecuencia, para que surja la respuesta inmunitaria a un medicamento se necesita su activación *in vivo* y su unión covalente a proteínas, carbohidratos o ácidos nucleicos.

La estimulación farmacológica de la producción de anticuerpos puede mediar en la lesión histórica por varios mecanismos. El anticuerpo puede atacar al fármaco si éste se une en forma covalente a una célula y con ello la destruye; tal situación se observa en la anemia hemolítica inducida por penicilina. Los complejos anticuerpo-fármaco-antígeno son adsorbidos de manera pasiva por células cuya presencia es circunstancial, y que serán destruidas por la activación del complemento; esta situación se observa en la trombocitopenia inducida por quinina y quinidina. La trombocitopenia inducida por heparina surge cuando los anticuerpos contra los complejos de péptido del factor plaquetario 4 y heparina generan complejos inmunitarios que activan las plaquetas; en estos casos, la trombocitopenia se acompaña de trombosis "paradójica" y se trata con inhibidores de la trombina. Los fármacos, o sus metabolitos reactivos, pueden alterar el tejido del hospedador y volverlo antigénico, desencadenando así la aparición de autoanticuerpos. Por ejemplo, la hidralazina y la procainamida (y sus metabolitos reactivos) alteran por mecanismos químicos el material nuclear, estimulan la formación de anticuerpos antinucleares y a veces originan lupus eritematoso. La aplasia eritrocítica pura farmacoinducida (cap. 107) proviene de una reacción medicamentosa de origen inmunitario. La difenilhidantoína y la IgG purificada obtenida de un sujeto con aplasia eritrocítica pura causada por difenilhidantoína pueden inhibir la formación de eritrocitos en los cultivos de médula ósea.

La enfermedad del suero (cap. 317) es consecuencia del depósito de complejos fármaco-anticuerpo circulantes en las superficies endoteliales. En estos casos se activa el complemento, se generan en forma local factores quimiotácticos y surge una respuesta inflamatoria en el sitio en que quedan atrapados los complejos. A veces aparecen en tales situaciones artralgias, urticaria, linfadenopatía, glomerulonefritis o encefalitis. Causas frecuentes del problema son las proteínas heterólogas (las presentes en vacunas, la estreptocinasa y los anticuerpos usados con fines terapéuticos) y los antibióticos. Muchos fármacos, y en particular los antimicrobianos, los inhibidores de la ACE y el ácido acetilsalicílico desencadenan anafilaxia, con producción de IgE que se une a la membrana de los mastocitos. El contacto con un antígeno del medicamento desencadena una serie de fenómenos bioquímicos dentro del mastocito y hace que se liberen mediadores que originarán los signos característicos, como urticaria, sibilancias, congestión facial, rinorrea y a veces hipotensión.

Los fármacos también pueden inducir respuestas inmunitarias mediadas por células. Las sustancias aplicadas en forma tópica pueden interactuar con grupos sulfhidrilo o amino en la piel y reaccionar con los linfocitos sensibilizados para producir el exantema característico de la dermatitis por contacto. Otros tipos de exantemas también se deben a la interacción de factores séricos, fármacos y linfocitos sensibilizados.

## ■ DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES FARMACOLÓGICAS ADVERSAS

Las manifestaciones de las enfermedades inducidas por fármacos recuerdan con frecuencia a las de otras enfermedades, y un conjunto dado de manifestaciones puede estar producido por fármacos distintos. El descubrimiento de la participación que tienen uno o varios fármacos en un trastorno determinado depende de la apreciación de las posibles reacciones adversas a medicamentos en cualquier enfermedad, de la identificación de la relación temporal entre la administración del fármaco y la aparición de dicho cuadro y de la familiaridad con las manifestaciones comunes de los fármacos. Es natural que una reacción farmacológica adversa que aparece después de la introducción de un nuevo fármaco se vincule con ese compuesto, pero es importante recordar que la causa podría ser una interacción farmacológica. Por tanto, si un paciente con una dosis crónica estable de warfarina, por ejemplo, tiene una complicación hemorrágica después de iniciar el uso de amiodarona, no refleja una reacción directa a la amiodarona, sino su efecto de inhibir el metabolismo de la warfarina. Se han descrito muchas relaciones entre determinados fármacos y ciertas reacciones específicas, pero siempre habrá una "primera vez" para una relación nueva y habrá que sospechar que todos los fármacos pueden originar un efecto secundario si el entorno clínico es apropiado.

Los cuadros anormales causados por la acción farmacológica buscada de un medicamento se identifican con mayor facilidad que las enfermedades atribuibles a mecanismos inmunitarios o de otro tipo. Por ejemplo, efectos secundarios como las arritmias en personas que reciben digitálicos, la hipoglucemia entre quienes reciben insulina y la hemorragia en las personas tratadas con anticoagulantes, pueden guardar una relación más directa con un fármaco específico que síntomas como la fiebre o una erupción, a veces causados por muchos medicamentos u otros factores.

Las fuentes electrónicas de consulta sobre reacciones medicamentosas adversas pueden ser útiles. Sin embargo, la recopilación exhaustiva a veces hace que se pierda el sentido de la perspectiva en cuanto a la frecuencia y gravedad de dichos problemas, que varían mucho con cada paciente.

Es importante conseguir los antecedentes farmacológicos del paciente para el diagnóstico. Hay que prestar atención a los fármacos que se obtienen sin prescripción médica y a las hierbas medicinales, así como a los medicamentos prescritos. Cada tipo puede ocasionar efectos secundarios y pueden surgir interacciones nocivas entre los medicamentos que se adquieren sin prescripción médica y los que se obtienen sólo con ella. Entre estos efectos están la pérdida de eficacia de los anticonceptivos orales o la ciclosporina cuando se consumen al mismo tiempo que la hierba de San Juan. Además, es frecuente que varios médicos traten al mismo paciente y que surjan combinaciones medicamentosas dobles, aditivas, contraproducentes o sinérgicas, si todos ellos desconocen los antecedentes farmacoterapéuticos del individuo. Cada médico debe averiguar qué fármacos recibe su paciente, cuando menos los que ha tomado en los últimos 30 o 60 días, antes de prescribir más medicamentos. El médico o la enfermera debe informar por escrito la interrupción del uso de fármacos por no ser eficaces o por ocasionar efectos secundarios, para evitar su reutilización en forma impensada o hasta peligrosa. Una causa de exposición adicional a fármacos que a menudo no se detecta con facilidad es la aplicación tópica; por ejemplo, el individuo que se queja de broncoespasmo quizá no mencione que utiliza un bloqueador  $\beta$  en preparación oftálmica, salvo que se le pregunte en forma específica. Es frecuente el antecedente de efectos secundarios; el paciente de esta categoría muestra predisposición a enfermedades farmacoinducidas, razón por la cual dichos antecedentes deben obligar a tener mayores precauciones en la prescripción y administración de fármacos nuevos.

Los estudios de laboratorio pueden incluir la identificación de anticuerpos séricos en algunas personas con alergia a fármacos en que

intervienen elementos formadores de la sangre, como agranulocitosis, anemia hemolítica y trombocitopenia. Por ejemplo, la quinina y la quinidina pueden originar aglutinación plaquetaria *in vitro*, en presencia del complemento y del suero de una persona que ha presentado trombocitopenia después de usar dicho medicamento. En el diagnóstico también pueden ser útiles las anomalías bioquímicas, como el déficit de G6PD, el nivel de pseudocolinesterasa sérica o la determinación del genotipo, a menudo después de la aparición de un efecto secundario en el enfermo o un pariente.

Si se sospecha una reacción adversa, la interrupción del fármaco sospechoso seguida de la desaparición de la reacción constituye una prueba provisional de que el problema corresponde a un trastorno farmacoinducido. Para confirmarlo, se inicia de nuevo el medicamento con precaución y se observa si reaparece la reacción. Sin embargo, tal maniobra se hará sólo si la confirmación sirve para el tratamiento futuro del individuo y si el intento en cuestión no entraña riesgos excesivos. En el caso de las reacciones adversas que dependen de la concentración de fármaco, la disminución de la dosis puede hacer que desaparezca la reacción, y su aumento, la reaparición de dicha reacción. Sin embargo, si se piensa que la reacción es alérgica, la nueva administración del medicamento puede conllevar riesgo, porque a veces surge anafilaxia.

Si el paciente recibe varios fármacos cuando se sospecha una reacción adversa, casi siempre es posible identificar los que tienen mayor posibilidad de causarla; incluye las posibles sustancias nocivas como los fármacos que alteran su eliminación. Habrá que interrumpir de inmediato el uso de todos ellos y, si esto no es factible, se interrumpirán de uno en uno; se empezará por el más sospechoso y se observará a la persona en busca de signos de mejoría. El tiempo necesario para que desaparezca un efecto adverso dependiente de la concentración está en función del tiempo necesario para que la concentración disminuya por debajo de los límites en que surge el efecto adverso; ello, a su vez, dependerá del nivel sanguíneo inicial y de la velocidad de eliminación o del metabolismo del fármaco. Los efectos secundarios de los fármacos con semividas largas necesitan mucho tiempo para desaparecer.

## RESUMEN

La farmacología clínica moderna tiene por objetivo sustituir el uso empírico de los fármacos por tratamientos basados en un conocimiento profundo de los factores que determinan la respuesta individual a la farmacoterapia. A este proceso contribuyen la farmacología molecular, la farmacocinética, la genética, los ensayos clínicos y la formación de quien prescribe los fármacos. Ninguna reacción farmacológica debe tildarse jamás de *idiosincrásica*; todas las reacciones tienen un mecanismo cuya comprensión ayudará a orientar los futuros tratamientos con ese fármaco o sus sucesores. Este conocimiento de la variabilidad de las acciones medicamentosas, en rápida expansión, hace que el proceso de la prescripción de fármacos sea cada vez más intimidante para el médico. Sin embargo, una serie de principios fundamentales deben guiar este proceso:

- Los beneficios de la farmacoterapia, cualquiera que sea la manera en que ésta se defina, deben ser siempre superiores a los riesgos.
- Debe administrarse la dosis más pequeña necesaria para producir el efecto deseado.
- Debe reducirse al mínimo el número de medicamentos y dosis al día.
- Aunque la bibliografía médica crece con rapidez, el acceso es más sencillo; cada vez serán más usuales los recursos electrónicos para realizar búsquedas en bases de datos de bibliografía y opiniones objetivas.

- La genética determina de manera parcial la variabilidad de la respuesta a los medicamentos y podría llegar a formar parte de la práctica clínica.
- Los expedientes médicos electrónicos y los sistemas farmacéuticos incorporarán cada vez más información sobre la prescripción de medicamentos, como los fármacos indicados que no se utilizaron; los fármacos no indicados que se prescribieron, y errores potenciales en la dosificación, interacciones farmacológicas o respuestas farmacológicas determinadas por factores genéticos.
- Quienes prescriben deben poner especial cuidado al añadir o retirar fármacos especialmente proclives a causar interacciones y reacciones adversas.
- Quienes prescriben deben utilizar sólo un número limitado de fármacos, aquéllos con los que estén plenamente familiarizados.

## LECTURAS ADICIONALES

- COLLET JP et al: Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 373:309, 2009
- GE D et al: Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 461:399, 2009
- GIACOMINI KM et al: The pharmacogenetics research network: from SNP discovery to clinical drug response. *Clin Pharmacol Ther* 81:328, 2007
- HO PM et al: Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 301:937, 2009
- THE INTERNATIONAL WARFARIN PHARMACOGENETICS CONSORTIUM: Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med* 360:753, 2009
- KARAPETIS CS et al: K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 359:1757, 2008
- LIGGETT SB et al: A polymorphism within a conserved  $\beta$ 1-adrenergic receptor motif alters cardiac function and  $\beta$ -blocker response in human heart failure. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 103:11288, 2006
- LINK E et al: SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy—a genomewide study. *N Engl J Med* 359:789, 2008
- MALLAL S et al: HLA-B\*5701 Screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 358:568, 2008
- MEGA JL et al: Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 360:354, 2009
- RODEN DM, STEIN CM: Clopidogrel and the concept of high risk pharmacokinetics. *Circulation* 119:2127, 2009
- SIMON T et al: Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 360:363, 2009
- WEISS ST et al: Creating and evaluating genetic tests predictive of drug response. *Nat Rev Drug Discov* 7:568, 2008
- WILKE RA et al: Identifying genetic risk factors for serious adverse drug reactions: current progress and challenges. *Nat Rev Drug Discov* 6:904, 2007
- WOODCOCK J, LESKO LJ: Pharmacogenetics—tailoring treatment for the outliers. *N Engl J Med* 360:811, 2009
- YANG JJ et al: Genome-wide interrogation of germline genetic variation associated with treatment response in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 301:393, 2009

## CAPÍTULO 6

## Salud de la mujer

Andrea Dunaif

El estudio de las diferencias biológicas entre uno y otro sexos ha terminado por constituir una disciplina científica. Un informe del *Institute of Medicine* (IOM) indicó que el sexo de la persona tiene trascendencia amplia en los procesos biológicos y patológicos, y concluyó en forma sucinta que en materia de enfermedades hay diferencias importantes entre los sexos. Los *National Institutes of Health* fundaron la *Office of Research on Women's Health* en 1990 para crear una agenda de investigaciones futuras en ese terreno. Al mismo tiempo todo lo referente a la salud y enfermedad de mujeres ha terminado por constituir una nueva disciplina clínica que se orienta a trastornos que surgen con mucha mayor frecuencia en ellas. La integración de la disciplina de salud femenina dentro de la medicina interna y otras especialidades se ha acompañado de nuevas estrategias para el cuidado de la salud, en particular mayor atención a la enseñanza de la mujer y participación en la prevención de enfermedades y en las decisiones clínicas.

El informe del IOM recomienda emplear el término *diferencia sexual* para referirse a fenómenos biológicos que difieren entre varones y mujeres, y *diferencia de género* para denotar los aspectos vinculados con influencias sociales. Los trastornos que se exponen en esta sección se revisan con mayor detalle en otros capítulos.

**RIESGO DE ENFERMEDAD: REALIDAD Y PERCEPCIÓN**

En el hemisferio occidental las causas principales de fallecimiento son iguales en varones y mujeres: 1) cardiopatías; 2) cáncer (cuadro 6-1; fig. 6-1). La causa principal de muerte por neoplasias, que es el cáncer pulmonar, afecta por igual a varones y mujeres. El de mama ocupa el segun-

do lugar entre las causas de muerte por cáncer en mujeres, pero constituye una frecuencia 60% menor de fallecimientos que el pulmonar. Hay una propensión sustancialmente mayor de los varones a fallecer por suicidio, homicidio y accidentes, en comparación con las mujeres.

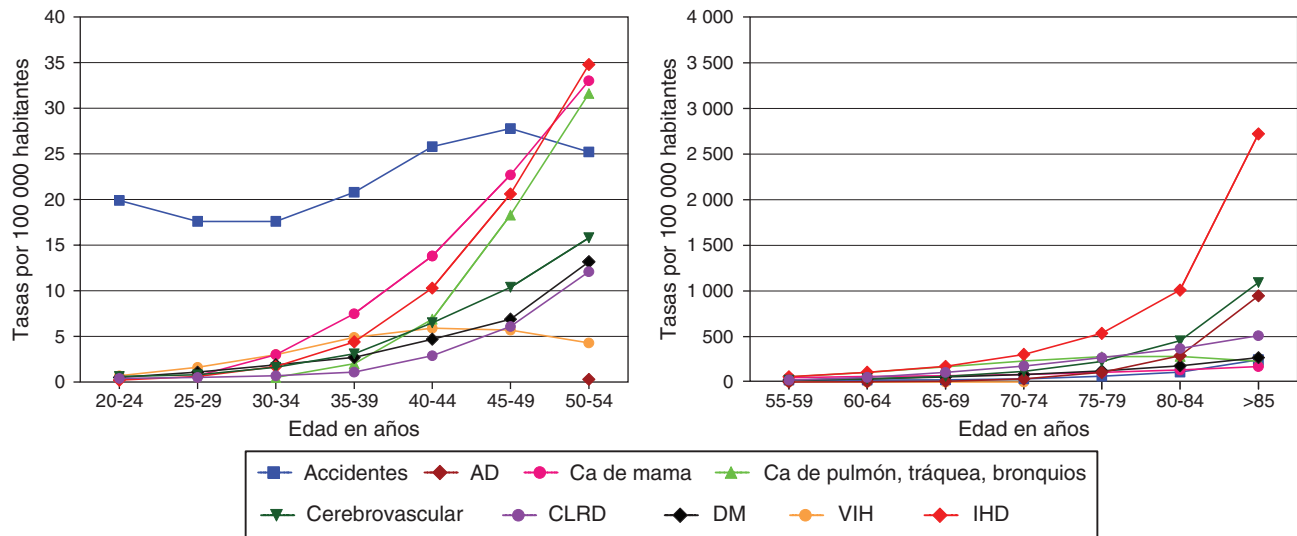
El riesgo de que las mujeres tengan algunas enfermedades aumenta en la menopausia, que surge con una mediana de 51.4 años de edad. En los países industrializados el periodo posmenopáusico abarca la tercera parte de la vida de la mujer. En la menopausia disminuyen repentinamente los niveles de estrógeno y ello induce diversas respuestas fisiológicas y metabólicas. Los índices de enfermedad cardiovascular aumentan y comienza a disminuir con rapidez la densidad ósea después de la menopausia. En Estados Unidos las mujeres viven cinco años más, en promedio, que los varones y la esperanza de vida de las nacidas en 2004 es de 80.4 años en comparación con 75.3 años en los varones. Las ancianas son mucho más numerosas que los ancianos, y por ello algunos trastornos propios de la senectud como la hipertensión muestran preponderancia por ellas. Sin embargo, la diferencia en la esperanza de vida entre unos y otras ha disminuido en promedio 0.1 años anualmente desde 1980 y, si persiste esta convergencia en las cifras de mortalidad, se calcula que para el 2054 los índices serán similares.

La percepción del riesgo de enfermedades por parte de las mujeres suele ser inexacta (fig. 6-2). Por las campañas de divulgación pública en Estados Unidos casi la mitad de las mujeres sabe que las enfermedades cardiovasculares constituyen la causa principal de su muerte. Sin embargo, el problema que más temen es el cáncer de mama, a pesar de que desde el decenio de 1990 han disminuido las tasas de muerte por esa neoplasia. En cualquier decenio particular de la vida, el riesgo de que una mujer muestre cáncer de mama nunca rebasa un caso en 34. Si una mujer vive más de 85 años, el riesgo de que sufra cáncer mamario en lo que le resta de vida es de un caso en nueve, pero hay mayor probabilidad de que fallezca de enfermedades cardiovasculares que de cáncer mamario. En otras palabras, aunque muchas ancianas adquieren cáncer de mama, fallecen de otras causas. Del mismo modo, sólo una minoría de las mujeres sabe que el cáncer de pulmón es la causa principal de muerte por neoplasia en mujeres. También es menos probable que los médicos valoren el riesgo de enfermedad cardiovascular en las mujeres.

**CUADRO 6-1** Decesos y porcentaje del total de fallecimientos correspondiente a las causas principales de muerte, por grupo sexual, en Estados Unidos en el año 2006

Causa de muerte	Mujeres			Hombres		
	Rango	Fallecimientos	Porcentaje de fallecimientos	Rango	Fallecimientos	Porcentaje de fallecimientos
Cardiopatías	1	315 930	25.8	1	315 706	26.3
Neoplasias malignas	2	269 819	22.0	2	290 069	24.1
Enfermedades cerebrovasculares	3	82 595	6.7	5	54 524	4.5
Enfermedades crónicas de vías respiratorias inferiores	4	65 323	5.3	4	59 260	4.9
Enfermedad de Alzheimer	5	51 281	4.2	9	21 151	1.8
Accidentes (lesiones no intencionales)	6	42 658	3.5	3	78 941	6.6
Diabetes mellitus	7	36 443	3.0	6	36 006	3.0
Neumonía	8	30 189	2.5	8	25 288	2.1
Insuficiencia renal	9	22 229	1.8	10	21 115	1.8
Septicemia	10	18 712	1.5	12	15 522	1.3
Hipertensión esencial y nefropatía hipertensiva	11	14 440	1.2	16	9 415	0.8
Otras enfermedades respiratorias	12	13 916	1.1	14	13 728	1.1
Hepatopatía crónica y cirrosis	13	9 689	0.8	11	17 866	1.5
Enfermedad de Parkinson	14	8 266	0.7	15	11 300	0.9
Neumonitis por sólidos y líquidos	15	7 971	0.7	17	8 916	0.7
Autolesión intencional (suicidio)	17	6 992	0.6	7	26 308	2.2
Asalto (homicidio)	24	3 856	0.3	13	14 717	1.2

**Fuente:** Con autorización de *Centers for Disease Control and Prevention: National Vital Statistics Reports*, Vol. 57, No. 14, April 17, 2009, Table 12. [http://www.cdc.gov/NCHS/data/nvsr/nvsr54/nvsr54\\_14.pdf](http://www.cdc.gov/NCHS/data/nvsr/nvsr54/nvsr54_14.pdf)



**Figura 6-1** Índices de mortalidad por 100 000 personas en 2006, según grupos quinquenales en mujeres estadounidenses. Es importante advertir que la escala de las abscisas aumentó en la gráfica de la derecha, en comparación con la de la izquierda. Los accidentes y VIH/sida constituyen las causas principales de muerte en mujeres de 20 a 34 años. Los accidentes, el cáncer de mama y la cardiopatía isquémica (IHD, *ischemic heart disease*) son las causas principales de muerte en mujeres de 35 a 49 años. La IHD se torna la causa principal de fallecimiento en mujeres, desde los 50 años

de vida. En mujeres más ancianas la cardiopatía isquémica sigue siendo la causa principal de muerte; ocupan el segundo lugar las enfermedades cerebrovasculares, y entre los fallecimientos por cáncer, la fracción mayor corresponde al pulmonar. A los 85 años de edad y más, la AD se convierte en la tercera causa de muerte. AD, Enfermedad de Alzheimer; Ca, cáncer; CLRD, enfermedad crónica de vías respiratorias inferiores; DM, diabetes mellitus. (Datos adaptados de Centers for Disease Control and Prevention. [http://www.cdc.gov/nchs/data/dvs/MortFinal/2006\\_workTable21OR.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/dvs/MortFinal/2006_workTable21OR.pdf))

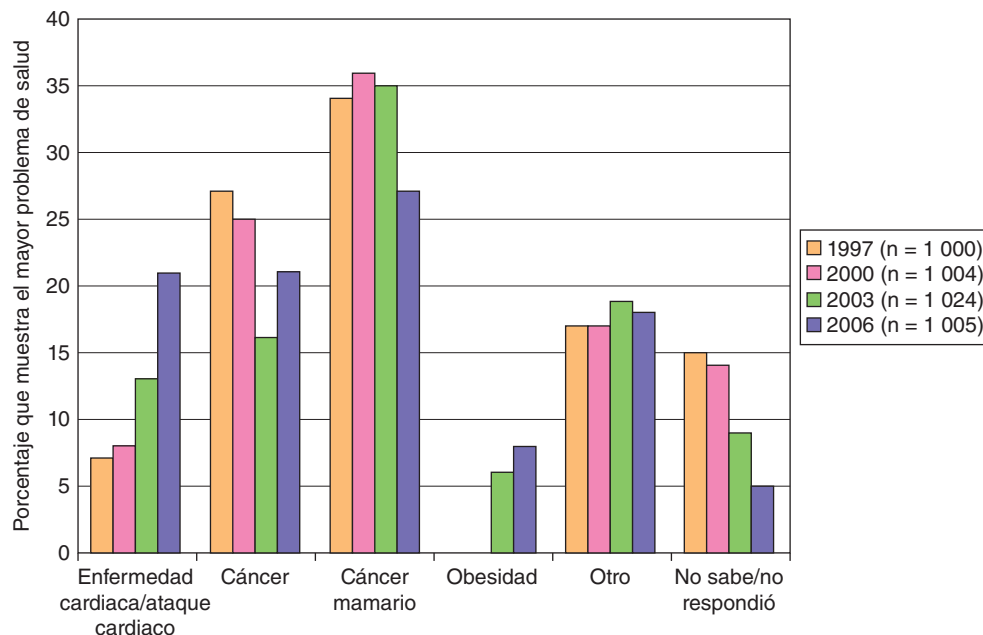
Tales conceptos erróneos constituyen un elemento desafortunado porque perpetúan la escasa atención que se presta a factores modificables de riesgo como dislipidemia, hipertensión y tabaquismo (cigarrillos).

## DIFERENCIAS SEXUALES EN SALUD Y ENFERMEDAD

### ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

(Véase también el cap. 371.) La enfermedad de Alzheimer (AD, *Alzheimer disease*) afecta a mujeres con una frecuencia casi dos veces mayor

que a varones. El riesgo de que surja el trastorno aumenta con la edad, y por ello parte de tal diferencia sexual obedece al hecho de que las mujeres viven más. Sin embargo, otros factores quizá contribuyan al mayor riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer en las mujeres. Se advierten diferencias sexuales en tamaño, estructura y organización funcional del encéfalo. Hay cada vez más pruebas de diferencias específicas por sexo en la expresión génica, no sólo en lo que se refiere a los genes de los cromosomas X y Y, sino también de algunos genes autosómicos. Los estrógenos ejercen efectos genómicos pleiotrópicos y no genómicos en



**Figura 6-2** Tendencias en el mayor problema de salud percibido entre las mujeres por encuesta anual. Los datos sobre obesidad no estuvieron disponibles para los años 1997 y 2000. Muchas más mujeres citaron la enfermedad cardíaca/ataque cardíaco como el mayor problema de salud para las mujeres en 2006, en

comparación con las encuestas de años previos. El cáncer mamario se mantuvo como el mayor riesgo de salud identificado con mayor frecuencia en todos los años de encuesta. (Tomada con autorización de Christian et al.)



el sistema nervioso central, que incluyen acciones neurotróficas en zonas fundamentales que intervienen en la cognición y la memoria. Las mujeres con enfermedad de Alzheimer tienen niveles de estrógenos endógenos más bajos, en comparación con aquellas sin la enfermedad. Las observaciones comentadas han permitido plantear la hipótesis de que los estrógenos son neuroprotectores.

Los datos de algunos estudios sugieren que la administración de estrógenos mejora la función cognitiva en posmenopáusicas sin demencia y también en mujeres con AD, y algunos estudios de observación han indicado que la hormonoterapia en posmenopáusicas (PHT, *postmenopausal hormone therapy*) puede hacer que disminuya el riesgo de enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, en algunas investigaciones en que el grupo testigo recibió placebo no se detectó mejoría alguna en la evolución de la enfermedad ni en la función cognitiva 15 meses después de que mujeres con AD recibieran hormonoterapia. Aún más, el *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS), una investigación complementaria de la *Women's Health Initiative* (WHI), no identificó beneficio alguno (en comparación con placebo), al usar estrógeno solo (estrógeno equino en forma continua y combinado [CEE, *combined continuous equine estrogen*], en dosis de 0.625 mg todos los días) o estrógeno con un progestágeno (CEE, 0.625 mg todos los días y acetato de medroxiprogesterona [MPA, *medroxyprogesterone acetate*], en dosis de 2.5 mg todos los días) en la función cognitiva o en la génesis de demencia senil en mujeres de 65 años y mayores. Por lo expuesto, también hubo un incremento significativamente mayor de demencia senil y deficiencias leves en la esfera cognitiva en mujeres que recibieron hormonoterapia. La explicación posible de los resultados discrepantes entre los estudios por observación y los de tipo clínico aleatorizados no se ha dilucidado (cap. 348).

## ■ ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

(Véase también el cap. 243.) Se han identificado importantes diferencias en la frecuencia de cardiopatía coronaria (CHD) entre uno y otro sexos, que constituye la causa principal de muerte en ambos grupos en países desarrollados. Desde 1984 han muerto más mujeres que varones por enfermedades cardiovasculares. Los esteroides gonadales ejercen intensos efectos en el aparato cardiovascular y el metabolismo de lípidos. El estrógeno incrementa los niveles de lipoproteína de alta densidad (HDL, *high-density lipoprotein*) y disminuye los de baja densidad (LDL, *low-density lipoprotein*), en tanto que los andrógenos ejercen el efecto contrario. El estrógeno tiene efecto vasodilatador directo en el endotelio vascular, intensifica la sensibilidad a la insulina y tiene propiedades antioxidantes, además de antiinflamatorias.

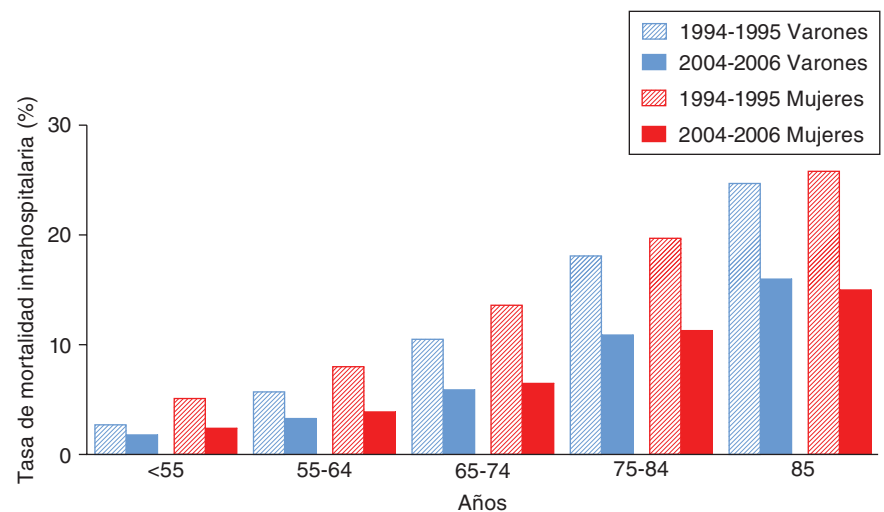
Se advierte un incremento notable en la cifra de CHD después de la menopausia natural y la quirúrgica, lo cual sugiere que los estrógenos endógenos tienen acción protectora en el corazón. Las mujeres también muestran intervalos QT más largos en los electrocardiogramas, lo cual incrementa su susceptibilidad a algunas arritmias. Los estudios en animales sugieren que las diferencias en la duración del intervalo QT entre uno y otro sexos son causadas por los efectos de esteroides sexuales en la repolarización cardíaca, en parte por sus efectos en los conductos de potasio del corazón, regulados por voltaje; hay una densidad menor del componente rápido ( $I_{Kr}$ ) de la corriente de potasio rectificadora tardía ( $I_{K}$ ) en mujeres.

El cuadro inicial de CHD es diferente en las mujeres, que por lo común tienen 10 a 15 años más que sus equivalentes del sexo masculino, y hay mayor posibilidad de que sufran otras enfermedades como hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva y diabetes mellitus (DM). En el estudio Framingham, el síntoma inicial más frecuente de CHD en mujeres fue la angina de pecho, en tanto que en los varones fue el infarto del miocardio. Las mujeres más a menudo tienen síntomas atípicos como náusea, vómito, indigestión y dorsalgia alta.

El cuadro inicial de infarto del miocardio en las mujeres muy a menudo es de paro cardíaco o choque cardiógeno, en tanto en los varones es más bien de taquicardia ventricular. Aún más, la probabilidad de morir de un infarto es mayor en mujeres jóvenes que en varones de edad semejante. Sin embargo, esta diferencia en la mortalidad ha disminuido mucho en los últimos años porque las mujeres más jóvenes han tenido mayores mejorías en la supervivencia después de un infarto miocárdico que los varones (fig. 6-3). La mejoría en la supervivencia se debe sobre todo a la reducción de la morbilidad concomitante, lo que sugiere una mayor atención a los factores de riesgo modificables en las mujeres.

Sin embargo, no hay gran posibilidad de que los médicos sospechen alguna cardiopatía en mujeres con dolor retroesternal y menos de que les apliquen métodos diagnósticos y terapéuticos de tipo cardiovascular. Además, se advierten diferencias sexuales en la exactitud de algunos métodos diagnósticos. En comparación con los varones, la tasa de resultados falsos en la electrocardiografía de esfuerzo, sean positivos o negativos, es mayor en las mujeres. Hay menor probabilidad de que las mujeres sean sometidas a tratamientos como angioplastia, administración de trombolíticos, injertos de derivación de arteria coronaria, bloqueadores  $\beta$  o ácido acetilsalicílico. También se detectan diferencias sexuales en los resultados cuando las mujeres con CHD son sometidas a intervenciones terapéuticas. En las que se operan para la colocación de un injerto de derivación coronaria la enfermedad está más avanzada, la mortalidad perioperatoria es mayor, hay menos alivio de la angina y la permeabilidad del injerto es menor; sin embargo, las cifras de supervivencia a cinco y 10 años son semejantes. Las mujeres a quienes se practica angioplastia coronaria transluminal percutánea tienen índices de buenos resultados angiográficos y clínicos iniciales menores que en varones, pero también tienen un índice menor de nueva estenosis y un pronóstico mejor a largo plazo. Ellas quizá se beneficien menos y presenten complicaciones hemorrágicas graves más frecuentemente con los trombolíticos que los varones. Las diferencias sexuales observadas se explican en parte por factores como edad más avanzada, otras enfermedades coexistentes y CHD más grave en mujeres en el momento de los hechos o de los procedimientos.

Factores importantes de riesgo de que surja CHD en varones y mujeres son la hipercolesterolemia, la hipertensión, el tabaquismo, la obesidad y los niveles bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL), la diabetes y la falta de actividad física. Los niveles de triglicéridos totales constituyen un factor independiente de riesgo de CHD en mujeres, pero no en varones. Los menores niveles de colesterol-HDL y la presencia de diabetes constituyen factores más importantes de riesgo de que surja CHD en mujeres que en varones. El tabaquismo es



**Figura 6-3** Tasas de mortalidad intrahospitalaria en varones y mujeres por infarto miocárdico agudo en 1994-1995, comparadas con las de 2004-2006. Las mujeres menores de 65 años tuvieron una mortalidad mucho más alta que la de los varones de edad semejante en 1994-1995. Las tasas de mortalidad tuvieron un descenso marcado en ambos sexos en todos los grupos de edad en 2004-2006, con respecto a 1994-1995. Sin embargo, hubo un descenso más llamativo en la mortalidad de mujeres menores de 75 años de edad que en los varones de la misma edad. La reducción en la tasa de mortalidad fue mayor en mujeres menores de 55 años (52.9%) y la más baja se observó en los varones de edad similar (33.3%). (Datos adaptados de Vaccarino et al.)

un importante factor de riesgo de que aparezca CHD en ellas porque acelera la aterosclerosis, ejerce efectos negativos directos en la función cardíaca y se vincula con la aparición más temprana de menopausia. Los fármacos hipocolesterolémicos son igualmente eficaces en varones y mujeres en la prevención primaria y secundaria de CHD. Sin embargo, ante la percepción de que las mujeres tienen menor riesgo de mostrar CHD, son sometidas a un número menor de intervenciones contra factores de riesgo modificables que los varones.

A diferencia de los varones, en estudios aleatorizados se ha observado que en mujeres el ácido acetilsalicílico no fue eficaz como medida preventiva primaria contra CHD; aun así, disminuyó significativamente el riesgo de accidente isquémico. También es subóptima la prevención secundaria en mujeres con CHD identificada. En el comienzo del estudio, sólo alrededor de 30% de mujeres que participaban en el *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study* (HERS), una investigación sobre prevención secundaria en mujeres con CHD establecida, recibían bloqueadores  $\beta$  y sólo 45% recibían hipolipemiantes.

Las diferencias de género en la prevalencia de CHD, efectos biológicos beneficiosos del estradiol en el aparato cardiovascular y el menor riesgo de CHD en estudios de mujeres por observación que recibieron hormonoterapia en posmenopáusicas (PHT), permitió el empleo más amplio de PHT para evitar dichas enfermedades. Sin embargo, la WHI, que estudió a más de 16 000 mujeres que recibían estrógeno equino además de MPA o placebo y más de 10 000 pacientes en quienes se realizó histerectomía que recibían CEE solo o placebo, no demostró beneficio alguno con PHT en la prevención primaria o secundaria de CHD. Además, la combinación de estrógeno equino y MPA se acompañó de un mayor peligro de CHD, particularmente en el primer año de la administración, en tanto que el uso sólo de CEE no aumentó ni disminuyó el riesgo de CHD. Tanto el CEE más MPA, como el CEE solo se relacionan con un mayor riesgo de apoplejía isquémica. No se han obtenido pruebas de los efectos cardioprotectores de los estrógenos en estudios aleatorizados más pequeños que utilizaron estradiol oral o transdérmico y es un dato en contra de la hipótesis de que el tipo de estrógeno o la vía de su administración explican la no disminución del riesgo de CHD.

En la WHI se sugirió una disminución en el riesgo de CHD en mujeres que iniciaban la HT más cerca de la menopausia. El dato anterior sugiere que la fecha en que comienza la PHT es de máxima importancia para la cardioprotección y concuerda con la "hipótesis del momento oportuno". Según dicha hipótesis, la PHT ejerce efectos diferenciales de acuerdo con la etapa de la aterosclerosis; se observan efectos adversos en el caso de lesiones avanzadas inestables. Esta hipótesis está en investigación en estudios clínicos aleatorios; como el *Kronos Early Prevention Study* (KEEPS). Vale la pena señalar que no se observa disminución en el riesgo de apoplejía isquémica cuando la HT se inicia más cerca de la menopausia. La HT se describe con más detalle en el [capítulo 348](#).

## ■ DIABETES MELLITUS

(Véase también el [cap. 344](#).) Las mujeres son más sensibles a la insulina que los varones. A pesar de ello, la prevalencia de la diabetes tipo 2 es similar en ambos. También se advierte una diferencia sexual de la relación entre los niveles endógenos de andrógeno y el riesgo de diabetes mellitus (DM): las mayores concentraciones de testosterona biodisponibles se acompañan de un mayor riesgo en mujeres, en tanto que la disminución de las concentraciones biodisponibles de dicha hormona se acompañan de un menor peligro en varones. El síndrome de ovario poliquístico y la diabetes gravídica, trastornos frecuentes en premenopáusicas, conllevan un riesgo significativamente mayor en el caso de la diabetes tipo 2. Las premenopáusicas diabéticas perdieron el efecto cardioprotector propio del sexo femenino y tuvieron cifras idénticas de CHD que los varones. Las mujeres en cuestión mostraron deficiente función endotelial y menores respuestas vasodilatadoras de coronarias, elementos que pueden predisponer a complicaciones cardiovasculares. En diabéticos, las mujeres presentaron un riesgo de infarto de miocardio mayor que los varones; ellas igualmente mostraron una mayor posibilidad de hipertrofia ventricular izquierda. En la WHI la administración de estrógeno equino y acetato de medroxiprogesterona (MPA) disminuyó de manera significativa la incidencia de diabetes, en tanto que el uso del estrógeno solo tendió únicamente a disminuir la incidencia de diabetes.

## ■ HIPERTENSIÓN

(Véase también el [cap. 247](#).) Después de los 60 años de edad la hipertensión es más frecuente en mujeres que en varones estadounidenses, en gran parte por su mayor prevalencia en grupos de ancianos y la mayor supervivencia de las mujeres. En 30% de las mujeres mayores de 60 años existe hipertensión sistólica aislada. Las hormonas sexuales modifican la presión arterial. Las normotensas y las hipertensas tienen niveles tensionales mayores durante la fase folicular que durante la luteínica. En el *Nurses Health Study*, el riesgo relativo de hipertensión fue de 1.8 en usuarias de anticonceptivos orales, pero dicho riesgo es menor con los nuevos preparados anticonceptivos de bajas dosis. La PHT no se asocia con la hipertensión. Entre las causas secundarias de hipertensión se observa una preponderancia de la displasia fibromuscular de la arteria renal en mujeres.

Los beneficios del tratamiento de la hipertensión han sido impresionantes en mujeres y en varones. En un metaanálisis de los efectos del tratamiento de la hipertensión, en el *Individual Data Analysis of Antihypertensive Intervention Trial* se observó una disminución del riesgo de accidente cerebrovascular y de incidentes cardiovasculares importantes en las mujeres. La eficacia de varios antihipertensivos al parecer es similar en mujeres y en varones; sin embargo, ellas muestran más efectos secundarios. Por ejemplo, existe una mayor posibilidad de que presenten tos con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

## ■ TRASTORNOS AUTOINMUNITARIOS

(Véase también el [cap. 318](#).) La mayor parte de los trastornos autoinmunitarios afectan con frecuencia más grande a mujeres que a varones; incluyen trastornos autoinmunitarios de tiroides e hígado, lupus, artritis reumatoide (RA, *rheumatoid arthritis*), esclerodermia, esclerosis múltiple (MS, *multiple sclerosis*) y púrpura trombocitopénica idiopática. Sin embargo, no existe diferencia sexual en la incidencia de DM tipo 1 y la espondilitis anquilosante afecta con mayor frecuencia a varones. Es relativamente poca la diferencia de la frecuencia de infecciones bacterianas entre varones y mujeres. En términos generales, las diferencias sexuales en el caso de las enfermedades víricas podrían ser explicadas por diferencias en los comportamientos como la exposición o la frecuencia de vacunaciones. Se han señalado diferencias sexuales en relación con las respuestas inmunitarias y en las reacciones adversas a las vacunas. Por ejemplo, es mayor la preponderancia de artritis posvacunal en mujeres.

Los mecanismos de las diferencias sexuales comentadas no se han dilucidado. Las respuestas inmunitarias adaptativas son más potentes en mujeres que en varones, lo cual podría explicarse por la acción estimulante de los estrógenos y las acciones inhibitorias de los andrógenos en los mediadores celulares de la inmunidad. Se advierte variación en las respuestas inmunitarias durante el ciclo menstrual, lo cual es congruente con la participación importante de las hormonas gonadales, y la actividad de algunas enfermedades autoinmunitarias se altera con la castración o con el embarazo (como artritis reumatoide y esclerosis múltiple, que muestran remisión durante la gestación). A pesar de ello, la mayor parte de los estudios indican que los estrógenos y progestágenos exógenos en la forma de hormonoterapia reemplazativa o anticonceptivos orales no modifican la incidencia ni la actividad de enfermedades autoinmunitarias. Se ha pensado que la exposición a los antígenos fetales, entre ellos los de células fetales circulantes que persisten en algunos tejidos, aumenta el riesgo de respuestas autoinmunitarias. Sin duda existe un componente genético importante en la autoinmunidad, como lo indica el agrupamiento familiar y las asociaciones del antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) con muchos trastornos de ese tipo. Sin embargo, los tipos de HLA no son sexualmente dimórficos.

## ■ INFECCIÓN POR VIH

(Véase también el [cap. 189](#).) De los 40 millones de personas infectadas por VIH-1 a nivel mundial, casi la mitad son mujeres. El sida constituye una causa importante de muerte en mujeres jóvenes (fig. 6-1). El contacto heterosexual con un compañero "de peligro" es la categoría de transmisión que ha crecido con mayor rapidez y las mujeres son más proclives que los varones a la infección por dicho virus; esta mayor susceptibilidad se explica en parte por una mayor prevalencia de enfermedades de transmisión sexual en las mujeres. Algunos estudios han sugerido que los anticonceptivos hormonales pudieran agravar el peligro de transmi-

sión de VIH. Se ha demostrado que la progesterona incrementa la susceptibilidad de infecciones en modelos de VIH en primates no humanos. También tienen mayor probabilidad las mujeres que los varones de ser infectadas por variantes múltiples del virus. Las pacientes infectadas por VIH muestran disminución más rápida del número de linfocitos CD4 que los varones. En comparación con ellos, las infectadas por dicho virus terminan por mostrar más a menudo candidosis, pero presentan sarcoma de Kaposi con menor frecuencia que los varones. Las mujeres tienen más reacciones adversas con el tratamiento antirretroviral que los varones, como lipodistrofia, dislipidemia y exantema. Esta observación se explica en parte por las diferencias sexuales en la farmacocinética de ciertos antirretrovirales, lo que produce concentraciones plasmáticas más altas en las mujeres.

### ■ OBESIDAD

(Véase también el cap. 78.) La prevalencia de obesidad es mayor en mujeres que en varones, más de 80% de personas que se sometieron a cirugía bariátrica fueron mujeres. El embarazo y la menopausia son factores de riesgo de obesidad. Se advierten importantes diferencias de género en la distribución de la grasa corporal. De manera característica las mujeres tienen un perfil gluteofemoral o de tipo ginecoide en la distribución de grasa, en tanto que en los varones de manera típica hay un perfil central o androide. Los esteroides gonadales al parecer son los reguladores principales de la distribución de grasa, por medio de efectos directos en el tejido adiposo. Los estudios en seres humanos también sugieren que dichos esteroides intervienen en la modulación de la ingesta de alimentos y el consumo de energía.

En varones y mujeres, la obesidad de la mitad superior del cuerpo, caracterizada por un incremento de la grasa visceral, se acompaña de un mayor peligro de enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus. En las mujeres los niveles de andrógeno endógeno guardan un vínculo positivo con la obesidad de la mitad superior del cuerpo, y la administración de andrógeno hace que aumente la grasa visceral. A diferencia de ello, se advierte una relación inversa entre los niveles de andrógeno endógeno y la obesidad central en varones. Además, la administración de andrógeno hace que disminuya la grasa visceral en varones con obesidad central. No se han dilucidado las razones de estas diferencias de género y la relación entre la grasa visceral y los andrógenos. La obesidad intensifica el peligro de que las mujeres muestren algunos cánceres, en particular el de mama y endometrio en posmenopáusicas, hecho que en parte depende de que el tejido adiposo constituye una fuente extragonadal de estrógeno, al aromatizar los andrógenos suprarrenales y ováricos circulantes, sobre todo la conversión de la androstenediona en estrona. La obesidad agrava el peligro de infertilidad, parto espontáneo y complicaciones gravídicas.

### ■ OSTEOPOROSIS

(Véase también el cap. 354.) La osteoporosis es unas cinco veces más común en posmenopáusicas que en varones de igual edad, y las fracturas de cadera de origen osteoporótico constituyen una causa importante de morbilidad en las ancianas. Los varones acumulan más masa ósea y la pierden con mayor lentitud que las mujeres. Las diferencias sexuales en la masa ósea se identifican incluso desde la lactancia. El consumo de calcio, la vitamina D y los estrógenos intervienen importantemente en la formación y la pérdida de hueso. En la adolescencia sobre todo, el consumo de calcio constituye un factor determinante de la masa ósea máxima. Como dato sorprendente, la hipovitaminosis D es frecuente en ancianas, y aparece en más de 40% de aquéllas que viven en el hemisferio septentrional. Se han identificado en los huesos receptores de estrógenos y andrógenos. La deficiencia de estrógenos se acompaña de una mayor actividad de osteoclastos y un menor número de unidades osteógenas, lo cual culmina en pérdida ósea neta. La enzima aromataza, que transforma los andrógenos en estrógenos, también aparece en los huesos. Estudios recientes indican que los estrógenos constituyen un factor determinante en la masa ósea en varones (proveniente de la aromatización de andrógenos) y también en mujeres.

### ■ ASPECTOS FARMACOLÓGICOS

En promedio, las mujeres muestran menor peso corporal, órganos de menor tamaño, mayor porcentaje de grasa y agua corporal total en

menor cantidad que los varones. También existen importantes diferencias sexuales en la acción y el metabolismo de fármacos, no explicadas por las diferencias de talla y composición corporales. Los esteroides gonadales alteran la unión y el metabolismo de diversos fármacos. Además, cada fase del ciclo menstrual y el embarazo altera la acción de medicamentos. Se sabe que 66% de casos de taquicardia ventricular polimorfa (*torsades de pointes*) farmacoinducidas, una arritmia mortal ventricular rara, aparece en mujeres, porque tienen un intervalo QT más largo y vulnerable. Los fármacos mencionados, que incluyen algunos antihistamínicos, antibióticos, antiarrítmicos y antipsicóticos pueden prolongar la repolarización cardíaca al bloquear los conductos de potasio regulados por voltaje, particularmente  $I_{Kr}$ . Las mujeres necesitan dosis menores de neurolepticos para controlar la esquizofrenia; recuperan a más breve plazo la conciencia después de la anestesia que los varones que reciben las mismas dosis de anestésicos; también ingieren más medicamentos que los varones, incluidas las presentaciones que se adquieren sin receta y los suplementos. El mayor uso de medicamentos y las diferencias biológicas mencionadas pudieran explicar su mayor frecuencia publicada de reacciones adversas medicamentosas.

### ■ TRASTORNOS PSICOLÓGICOS

(Véase también el cap. 391.) La depresión, la ansiedad y los trastornos afectivos y de la conducta alimentaria (bulimia y anorexia nerviosas) son más frecuentes en mujeres que en varones. Estudios epidemiológicos en países desarrollados y pobres siempre han detectado que la frecuencia de depresión mayor es del doble en mujeres que en varones, y las diferencias sexuales comienzan a manifestarse desde los inicios de la adolescencia. La depresión aparece en 10% de las mujeres durante la gestación y en 10 a 15% en el posparto. Existe una mayor posibilidad de que reaparezca la depresión después de nuevos embarazos. La incidencia de depresión mayor disminuye después de los 45 años y no aumenta con el comienzo de la menopausia. La depresión en las mujeres al parecer tiene un peor pronóstico que en los varones; sus accesos duran más y hay una menor frecuencia de remisión espontánea. La esquizofrenia y los trastornos bipolares afectan igualmente a varones y mujeres, aunque pudiera haber diferencias sexuales en los síntomas.

Los factores biológicos y sociales explican la mayor prevalencia de trastornos depresivos en las mujeres. Los varones tienen mayores niveles de la serotonina, un neurotransmisor. Los esteroides gonadales también modifican el ánimo y sus fluctuaciones en el ciclo menstrual han sido vinculadas con síntomas del síndrome premenstrual. Las hormonas sexuales afectan de modo preferente las respuestas hipotalámicas-hipofisarias-suprarrenales al estrés. La testosterona al parecer aplaca las respuestas del cortisol a la hormona liberadora de corticotropina. Las concentraciones bajas y altas de estrógeno activan al eje recién mencionado.

### ■ TRASTORNOS DEL SUEÑO

(Véase también el cap. 27.) Se han observado notables diferencias sexuales en los trastornos del sueño. Mientras duermen, las mujeres muestran una intensificación de la actividad de ondas lentas, diferencias en el momento en que aparece la actividad  $\delta$  y un incremento en el número de husos del sueño. La testosterona modula el control nervioso de la respiración y los aspectos mecánicos de las vías respiratorias altas. Los varones tienen una mayor prevalencia de apnea hipócnica. La administración de testosterona a varones hipogonadales y a mujeres incrementa los episodios apneicos durante el sueño. Las mujeres con el síndrome de ovario poliquístico hiperandrogénico tienen una mayor prevalencia de apnea hipócnica obstructiva y los episodios de apnea guardan relación con el nivel de testosterona circulante en ella. A diferencia de lo comentado, la progesterona acelera la respiración y en el pasado se utilizaron los progestágenos para tratar la apnea hipócnica.

### ■ TOXICOMANÍAS Y TABAQUISMO

(Véanse también los caps. 392 y 395.) Las toxicomanías son más frecuentes en varones que en mujeres, pero 33% de los estadounidenses alcohólicos son del sexo femenino. Las alcohólicas no son diagnosticadas con tanta frecuencia como los alcohólicos. Una proporción mayor de varones que de mujeres solicita auxilio por alcoholismo y toxicoma-



nías. Existe una mayor posibilidad de que los varones acudan a una institución para ser tratados de alcoholismo o toxicomanía, en tanto que las mujeres tienden a acudir al médico de atención primaria o a un profesional en salud mental en busca de ayuda, bajo el pretexto de sufrir un problema psicosocial. El alcoholismo en época tardía de la vida es más frecuente en mujeres que en varones. En promedio, las alcohólicas beben menos que los alcohólicos, pero muestran el mismo grado de perturbación y deficiencias. Los niveles de alcohol en sangre son mayores en mujeres que en varones después de beber volúmenes equivalentes de alcohol, ajustados al peso corporal. La mayor biodisponibilidad del alcohol en mujeres que en varones proviene del volumen menor de distribución y el metabolismo gástrico más lento del alcohol, como consecuencia de la menor actividad de la deshidrogenasa alcohólica en el estómago. Además, hay una mayor posibilidad de que las alcohólicas abusen de tranquilizantes, sedantes y anfetaminas; muestran una cifra de mortalidad mayor que las no alcohólicas y los varones alcohólicos. Al parecer, también muestran hepatopatías de origen alcohólico y otros problemas causados por el alcohol, con antecedentes alcohólicos más breves y niveles menores de consumo de bebidas alcohólicas. El abuso de alcohol también impone problemas especiales a las mujeres porque menoscaba la fecundidad y deteriora la salud del producto (síndrome alcohólico fetal). Incluso el consumo moderado de alcohol agrava el riesgo de cáncer mamario, hipertensión y accidente cerebrovascular en mujeres.

Más varones que mujeres fuman tabaco, pero la prevalencia del tabaquismo ha disminuido con mayor rapidez en ellos. El tabaquismo aumenta notablemente el riesgo de enfermedades cardiovasculares en premenopáusicas y también se vincula con la aparición de la menopausia a menor edad. Las mujeres que fuman tienen una mayor probabilidad de presentar neumopatía obstructiva crónica y cáncer pulmonar que los varones, aun con una exposición a niveles menores de humo de tabaco.

### ■ VIOLENCIA CONTRA LAS MUJERES

La violencia intrafamiliar es la causa más frecuente de lesiones físicas en mujeres y supera a la incidencia combinada de los otros tipos de lesión (como violación, agresión con violencia y accidentes automovilísticos). La agresión sexual es uno de los delitos más frecuentes que sufren las mujeres. Se sabe que en Estados Unidos una de cada cinco adultas señaló haber sido asaltada sexualmente durante su vida. Las adultas tienen mayor propensión a ser violadas por el cónyuge, un ex cónyuge o un conocido que por un extraño. La violencia intrafamiliar también puede

ser un signo no detectado de algunos cuadros clínicos, como el dolor abdominal crónico, las cefaleas, las toxicomanías y los trastornos de la alimentación, además de manifestaciones más patentes como los traumatismos.

### RESUMEN

La salud de las mujeres es ya una disciplina, y es bien reconocida la importancia de las diferencias sexuales en los fenómenos biológicos. Se ha producido una reducción notable en la tasa excesiva de mortalidad por infarto miocárdico en mujeres jóvenes. Sin embargo, las percepciones erróneas persistentes sobre el riesgo de enfermedad, no sólo entre las mujeres sino también entre los médicos, derivan en atención inadecuada a los factores de riesgo modificables. La investigación sobre los mecanismos fundamentales de las diferencias genéricas aportará información biológica importante. Además, esta información tendrá un impacto en la salud de mujeres y varones.

### LECTURAS ADICIONALES

- CHRISTIAN AH et al: Nine-year trends and racial and ethnic disparities in women's awareness of heart disease and stroke: An American Heart Association national study. *J Womens Health (Larchmt)* 16:68, 2007
- MOSCA L et al: National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines. *Circulation* 111:499, 2005
- PRENTICE RL et al: Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause. *Am J Epidemiol* 170:12, 2009
- ROSSOUW JE et al: Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 297:1465, 2007
- UTIAN WH et al: Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 15:584, 2008
- VACCARINO V et al: Sex differences in mortality after acute myocardial infarction: Changes from 1994 to 2006. *Arch Intern Med* 169:1767, 2009
- WIZEMANN TM, PARDUE M-L (eds): *Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter?* Washington, DC, National Academy of Sciences, 2001

## CAPÍTULO 7

# Trastornos médicos durante el embarazo

Robert L. Barbieri  
John T. Repke

En Estados Unidos, cada año tienen lugar casi 4 millones de nacimientos y más de 130 millones en todo el mundo. Una proporción considerable de estos nacimientos tienen complicaciones por trastornos médicos. Antes, muchas enfermedades eran contraindicaciones para el embarazo. Sin embargo, los adelantos logrados hasta ahora en obstetricia, neonatología, anestesiología obstétrica y medicina han aumentado las expectativas de que estos embarazos complicados tengan un resultado excelente tanto para la madre como para el feto, a pesar de las enfermedades que los complican. El embarazo requiere un conjunto de importantes adaptaciones fisiológicas, como el aumento extraordinario

del gasto cardiaco. Las enfermedades que interfieren con las adaptaciones fisiológicas del embarazo incrementan el riesgo de fracaso y, al contrario, en algunos casos es el propio embarazo el que influye de manera adversa en una enfermedad subyacente.

### ■ HIPERTENSIÓN

(Véase también el cap. 247.) En el embarazo el gasto cardiaco aumenta un 40% debido fundamentalmente al incremento del volumen de expulsión. La frecuencia cardiaca aumenta aproximadamente 10 latidos por minuto (lpm) durante el tercer trimestre. En el segundo trimestre del embarazo, la resistencia vascular sistémica disminuye y se acompaña también de una disminución de la presión arterial. Durante el embarazo, una presión arterial de 140/90 mmHg se considera alta y se vincula con un incremento importante de la morbilidad y la mortalidad perinatales. En todas las embarazadas, la medición de la presión arterial se debe llevar a cabo en posición sentada, debido a que en muchas mujeres la postura en decúbito lateral hace que la presión arterial sea menor de la registrada mientras están sentadas. El diagnóstico de hipertensión requiere la obtención de dos mediciones altas de la presión arterial, separadas por un mínimo de 6 h. La hipertensión durante el embarazo suele deberse a preeclampsia, hipertensión crónica, hipertensión gestacional o nefropatía.



## ■ PREECLAMPSIA

Se sabe que 5 a 7% de todas las embarazadas terminan por padecer *preeclampsia*, que incluye hipertensión no mostrada antes (presión >140/90 mmHg) y proteinuria (>300 mg/24 h) después de las 20 semanas de gestación. Aunque todavía se desconoce la fisiopatología precisa de la preeclampsia, estudios recientes muestran una producción placentaria excesiva de antagonistas contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (cinasa de tirosina semejante a *fms* 1 soluble y *sflt* 1) y contra el factor  $\beta$  de crecimiento y transformación (TGF- $\beta$ ) (endoglina). Estos antagonistas contra VEGF y TGF- $\beta$  alteran la función endotelial y glomerular renal, lo que causa edema, hipertensión y proteinuria. El rasgo histológico renal de la preeclampsia es la endoteliosis renal. Las células endoteliales glomerulares se hinchan e invaden la luz vascular. La preeclampsia conlleva alteraciones en la autorregulación circulatoria cerebral, con un incremento del riesgo de accidente cerebrovascular con presiones arteriales casi normales. Los factores de riesgo para la aparición de preeclampsia son nuliparidad, diabetes mellitus, antecedentes de nefropatía o hipertensión crónica, antecedentes de preeclampsia, edades extremas de la madre (>35 o <15 años), obesidad, síndrome de anticuerpos antifosfolípido y gestación múltiple.

La *preeclampsia grave* es la presencia de hipertensión y proteinuria nuevas acompañadas de daño orgánico. Las manifestaciones incluyen incremento marcado de la presión sanguínea (>160/110 mmHg), proteinuria grave (>5 g/24 h) y evidencia de disfunción del sistema nervioso central (SNC) (cefalea, visión borrosa, convulsiones, coma), disfunción renal (oliguria o creatinina >1.5 mg/100 ml), edema pulmonar, lesión hepatocelular (ALT >2 veces el límite superior normal), disfunción hematológica (recuento plaquetario <100 000/L o coagulación intravascular diseminada) o disfunción placentaria (oligohidramnios o restricción grave del crecimiento intrauterino). El síndrome HELLP (hemólisis, *elevated liver enzymes*, *low platelets*) representa un subgrupo especial de preeclampsia grave y constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad en esta enfermedad. La aparición de disfunción plaquetaria y de alteraciones de la coagulación incrementa aún más el riesgo de accidente cerebrovascular.

## TRATAMIENTO Preeclampsia

La preeclampsia desaparece al cabo de pocas semanas tras el parto. En las embarazadas con preeclampsia antes de la semana 37 de gestación, el parto reduce la morbilidad en la madre pero expone al feto al riesgo de un parto prematuro. El tratamiento de la preeclampsia es difícil debido a que requiere que el clínico considere simultáneamente la salud del feto y de la madre. En general, antes del término de la gestación, las mujeres con preeclampsia *leve* pueden tratarse de manera conservadora mediante reposo en cama, vigilancia cuidadosa de la presión arterial y la función renal, y vigilancia intensiva del feto. En el caso de mujeres con preeclampsia *grave* se recomienda la inducción del parto, salvo que la gestante sea candidata para la atención expectante en un hospital de especialidades. Esta última modalidad en el caso de la preeclampsia grave que surge mucho antes del término, brinda algunos beneficios para el feto pero conlleva riesgos importantes para la embarazada.

El tratamiento definitivo de la preeclampsia es el parto con salida del feto y la placenta. En las mujeres con preeclampsia grave, el tratamiento activo de las presiones arteriales >160/110 mmHg reduce el riesgo de accidentes cerebrovasculares. El labetalol e hidralazina intravenosos son los fármacos más usuales para el tratamiento de la preeclampsia, pero el labetalol se relaciona con menos episodios de hipotensión materna. La nifedipina también se usa a menudo en el embarazo. La presión arterial alta se debe disminuir de manera lenta para evitar la hipotensión y la disminución del flujo sanguíneo al feto. Es necesario evitar la administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) así como de bloqueadores del receptor de la angiotensina durante los trimestres segundo y tercero del embarazo, debido a sus

efectos adversos en el desarrollo fetal. Las embarazadas tratadas con inhibidores de la ACE suelen desarrollar oligohidramnios, que puede deberse a la disminución de la función renal del feto.

El sulfato de magnesio es el fármaco más apropiado para evitar y tratar las convulsiones por eclampsia. En dos grandes estudios clínicos con asignación aleatorizada se demostró la superioridad del sulfato de magnesio respecto a la fenilhidantoína y el diazepam, y en otro estudio reciente de igual tipo se demostró la eficacia del mismo fármaco para aminorar el peligro de convulsiones y quizá el de muerte de la madre. El magnesio puede prevenir las convulsiones al interactuar con los receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) en el sistema nervioso central. Dadas las dificultades para predecir la aparición de convulsiones eclámpicas en función de la gravedad de la enfermedad, se recomienda que una vez que se toma la decisión de llevar adelante el parto, todas las pacientes con un diagnóstico de preeclampsia sean tratadas con sulfato de magnesio. Las mujeres con preeclampsia parecen tener riesgo elevado de enfermedad cardiovascular y renal más adelante en su vida.

## ■ HIPERTENSIÓN CRÓNICA ESENCIAL

El embarazo complicado por una hipertensión crónica esencial se relaciona con un menor crecimiento intrauterino y una mayor mortalidad perinatal. Las embarazadas con hipertensión crónica presentan un mayor riesgo de preeclampsia y desprendimiento placentario. Las mujeres con hipertensión crónica deben ser sometidas a una completa evaluación pregestacional, para identificar posibles causas remediables de hipertensión y para comprobar que la medicación antihipertensiva prescrita no produce efectos adversos sobre el embarazo (p. ej., inhibidores de la ACE, bloqueadores del receptor de la angiotensina). La metildopa alfa y el labetalol son los fármacos utilizados con mayor frecuencia para el tratamiento de la hipertensión crónica durante el embarazo. La metildopa  $\alpha$  es un antihipertensivo relativamente débil, pero tiene un largo historial de uso seguro en el embarazo. Con el desarrollo de los antihipertensivos nuevos, también con largos registros de uso seguro en el embarazo, y con los mejores métodos de vigilancia fetal, ya no se recomienda la metildopa  $\alpha$  como fármaco de primera línea para el tratamiento de la hipertensión crónica. Es necesaria la evaluación previa de la función renal para diferenciar los efectos de la hipertensión crónica y los de la preeclampsia en caso de que la hipertensión empeore durante el embarazo. No existen datos convincentes que demuestren que el tratamiento de la hipertensión crónica de grado leve mejore la evolución perinatal.

## ■ HIPERTENSIÓN GESTACIONAL

Este cuadro consiste en aumento de la presión arterial durante el embarazo o durante las primeras 24 h tras el parto, sin hipertensión crónica ni proteinuria preexistentes. La hipertensión gestacional leve que no evoluciona a preeclampsia no se ha vinculado con resultados adversos para el embarazo ni con un pronóstico adverso a largo plazo.

## NEFROPATÍA

(Véanse también los caps. 278 y 286.) El embarazo normal se caracteriza por un aumento de la filtración glomerular y de la depuración de creatinina. Esto se debe al incremento del flujo plasmático renal y de las presiones de filtración glomerular. Las pacientes con nefropatía e hipertensión primarias suelen presentar un empeoramiento de la hipertensión durante el embarazo. Cuando se superpone un cuadro de preeclampsia, la lesión endotelial adicional da lugar a un síndrome de pérdida capilar que puede dificultar el tratamiento de estas pacientes. En general, las pacientes con nefropatía e hipertensión primarias se benefician del tratamiento activo de la presión arterial. El consejo previo a la concepción es también esencial para estas pacientes, de manera que se pueda evaluar con precisión el riesgo antes de que se inicie el embarazo, con tiempo para efectuar las modificaciones y ajustes necesarios en la medicación. En general, el nivel sérico de creatinina antes del embarazo <133  $\mu$ mol/L (<1.5 mg/100 ml) se vincula con un pronóstico favorable. Cuando la nefropatía empeora durante el embarazo resulta esencial la

colaboración estrecha entre el nefrólogo y el especialista en medicina materno-fetal para que las decisiones relativas al parto sean tomadas en el contexto de las secuelas de premadurez del neonato frente a las secuelas a largo plazo sobre la función renal de la madre.

## CARDIOPATÍA

### ■ VALVULAR

(Véase también el cap. 237.) La valvulopatía es el problema cardíaco más frecuente del embarazo.

#### Estenosis de la válvula mitral

Es la valvulopatía que con mayor frecuencia da lugar al fallecimiento de la embarazada. El incremento del volumen sanguíneo y del gasto cardíaco inducido por el embarazo puede dar lugar a un edema pulmonar en las pacientes con estenosis mitral. El embarazo vinculado a estenosis mitral de larga evolución puede complicarse con hipertensión pulmonar. Se han observado casos de muerte súbita cuando el proceso conlleva hipovolemia. El control cuidadoso de la frecuencia cardíaca, en particular durante el embarazo y el parto, minimiza el efecto de la taquicardia y la reducción del tiempo de llenado ventricular sobre la función cardíaca. Las embarazadas con estenosis mitral presentan un mayor riesgo de fibrilación auricular y de otras taquiarritmias. Se recomienda el tratamiento médico de la estenosis de la mitral grave y de la fibrilación auricular mediante digoxina y bloqueadores beta. Durante el embarazo es posible realizar una valvulotomía con balón. El puerperio inmediato es un periodo muy preocupante por los rápidos desplazamientos de volumen. Debe mantenerse una vigilancia cuidadosa del estado cardíaco y de los líquidos.

#### Insuficiencia de la válvula mitral e insuficiencia y estenosis aórticas

Por lo general, estos cuadros se toleran bien durante el embarazo. La disminución de la resistencia vascular sistémica inducida por el embarazo reduce el riesgo de insuficiencia cardíaca en estas situaciones. Como norma, el prolapso de la válvula mitral no constituye un problema en las pacientes embarazadas con estenosis aórtica, a menos que sea muy grave, y suele ser bien tolerado. En los casos más graves de estenosis aórtica puede estar indicada la limitación de la actividad o la valvuloplastia con balón.

### ■ CARDIOPATÍA CONGÉNITA

(Véase también el cap. 236.) La presencia de una cardiopatía congénita en la madre aumenta el riesgo de cardiopatía congénita en el recién nacido. Se recomienda el estudio sistemático del feto mediante ecografía para la detección prenatal de cardiopatías congénitas. En ausencia de hipertensión pulmonar, las comunicaciones interauriculares o interventriculares suelen ser bien toleradas durante el embarazo, a condición de que el estado cardíaco de la paciente antes del embarazo haya sido favorable. En las pacientes con comunicaciones intracardiacas por lo general se recomienda la utilización de filtros de aire en los equipos de infusión intravenosa durante el parto.

### ■ OTRAS CARDIOPATÍAS

La taquicardia supraventricular (cap. 233) es otra complicación cardíaca frecuente en el embarazo. El tratamiento es el mismo que el de la paciente no embarazada, y la tolerancia del feto frente a medicamentos como la adenosina y los antagonistas de calcio es aceptable. Cuando es necesario, puede recurrirse a la cardioversión farmacológica o eléctrica para mejorar el rendimiento cardíaco y disminuir los síntomas. Por lo general, la madre y el feto la toleran bien.

La miocardiopatía periparto (cap. 238) es un trastorno infrecuente del embarazo asociado a miocarditis y cuya causa sigue siendo desconocida. El tratamiento está dirigido al alivio sintomático y a la mejoría de la función cardíaca. Muchas pacientes se recuperan por completo; otras sufren como secuela una miocardiopatía dilatada progresiva. Hay informes de recurrencia en un embarazo subsiguiente y a las mujeres que no tienen función ventricular izquierda inicial normal después de un episodio de miocardiopatía periparto se les debe recomendar que eviten el embarazo.

## ■ LESIONES CARDIACAS ESPECÍFICAS DE ALTO RIESGO

### Síndrome de Marfan

(Véase también el cap. 363.) Es una enfermedad de herencia autosómica dominante que conlleva un riesgo alto de morbilidad materna. Alrededor de 15% de las embarazadas con síndrome de Marfan presenta alguna manifestación cardiovascular importante durante el embarazo, aunque ésta no suele ser letal. Se considera que un diámetro de la raíz aórtica menor de 40 mm constituye un factor predictivo de evolución favorable del embarazo. Se ha sugerido el tratamiento profiláctico con bloqueadores  $\beta$ , aunque no se han realizado ensayos clínicos a gran escala en embarazadas. El síndrome de Ehlers-Danlos (EDS) puede relacionarse con parto pretérmino y en el tipo IV de este síndrome, hay un mayor riesgo de rotura uterina.

### Hipertensión pulmonar

(Véase también el cap. 250.) La mortalidad materna en el contexto de la hipertensión pulmonar grave es alta, y la hipertensión pulmonar primaria es una contraindicación para el embarazo. En estas circunstancias puede ser aconsejable la interrupción del embarazo con objeto de preservar la vida de la madre. En el síndrome de Eisenmenger, es decir, la combinación de hipertensión pulmonar con cortocircuito derecha-izquierda por anomalías congénitas (cap. 236), es frecuente la muerte de la madre y del feto. La hipotensión sistémica puede aparecer tras una hemorragia, por una maniobra de Valsalva prolongada o debido a anestesia regional; una complicación muy temida es la muerte súbita debida a hipotensión. El tratamiento de estas pacientes es extremadamente difícil y por lo general durante el parto se recomienda monitorización hemodinámica invasiva.

En las pacientes con hipertensión pulmonar el parto por vía vaginal es hemodinámicamente menos exigente que la cesárea, que se debe reservar para indicaciones obstétricas aceptadas.

## TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y EMBOLIA PULMONAR

(Véase también el cap. 262.) El estado de hipercoagulabilidad es característico del embarazo y en una de cada 2 000 embarazadas aparece trombosis venosa profunda (DVT, *deep venous thrombosis*). El embarazo se relaciona con un aumento de procoagulantes como los factores V y VII, y descenso de la actividad anticoagulante, incluidas las proteínas C y S. La embolia pulmonar constituye una de las causas más frecuentes de muerte materna en Estados Unidos. En las embarazadas, la trombosis venosa profunda surge con frecuencia mucho mayor en la extremidad pélvica izquierda que en la derecha, por la compresión que ejerce la arteria iliaca derecha y el útero en la vena iliaca izquierda. La resistencia de la proteína C activada debida a la mutación del factor V de Leiden incrementa el riesgo de DVT y de embolia pulmonar durante el embarazo. Alrededor de 25% de las mujeres con DVT durante el embarazo presentan el alelo del factor mencionado. La presencia de la mutación de dicho factor también aumenta el riesgo de preeclampsia grave. Otras mutaciones genéticas vinculadas con la DVT en el embarazo son la mutación G20210A de la protrombina (heterocigotos y homocigotos) y la mutación C677T de la reductasa de metilentetrahidrofolato (homocigotos).

### TRATAMIENTO Trombosis venosa profunda

El diagnóstico y el tratamiento activos de la DVT y de la sospecha de embolia pulmonar permiten optimizar la evolución de la madre y el feto. En general, durante el embarazo se deben utilizar todas las modalidades diagnósticas y terapéuticas que se aplican en la mujer no embarazada. En la paciente embarazada con DVT está indicado el tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular (LMWH, *low-molecular weight heparin*) o con heparina no fraccionada. La LMWH conlleva a veces un mayor riesgo de hematoma epidural en mujeres en quienes se usa la anestesia homónima durante el parto. Cuatro semanas antes de la fecha esperada de parto, la LMWH debe cambiarse por heparina no fraccionada. El tratamiento con warfarina está contraindicado durante el primer

trimestre debido a su vinculación con la condrodisplasia fetal punteada. Durante el segundo y tercer trimestres la warfarina puede causar atrofia óptica y retraso mental en el feto. Cuando la tromboembolia venosa profunda se produce durante el puerperio, el tratamiento con LMWH durante siete a 10 días se puede continuar con la administración de warfarina tres a seis meses. La warfarina no está contraindicada en la lactancia materna. Para las mujeres con riesgo moderado o alto de DVT, está indicada la profilaxis mecánica o farmacológica si se someten a una cesárea.

## TRASTORNOS ENDOCRINOS

### ■ DIABETES MELLITUS

(Véase también el cap. 344.) Durante el embarazo, la unidad fetoplacentaria induce cambios metabólicos importantes cuyo fin es el de dirigir la glucosa y los aminoácidos hacia el feto mientras que la madre usa las cetonas y los triglicéridos para cubrir sus necesidades metabólicas. Estos cambios metabólicos conllevan una resistencia materna a la insulina, debida en parte a la producción placentaria de esteroides, de una variante de la hormona de crecimiento y de lactógeno placentario. Aunque se ha considerado que el embarazo es un estado de “inanición acelerada”, probablemente pueda caracterizarse mejor como un estado de “cetosis acelerada”. Durante el embarazo, tras el ayuno nocturno, la glucosa plasmática disminuye entre 0.8 y 1.1 mmol/L (15 a 20 mg/100 ml) más que en la mujer no embarazada. Esta diferencia se debe al uso de la glucosa por parte del feto. Durante las fases iniciales del embarazo, el ayuno puede acompañarse de concentraciones circulantes de glucosa en el intervalo de 2.2 mmol/L (40 mg/100 ml) y se puede asociar a síntomas de hipoglucemia. Al contrario de la disminución en la concentración materna de glucosa, tras el ayuno las concentraciones plasmáticas de hidroxibutirato y acetoacetato aumentan hasta dos y cuatro veces el valor normal.

### TRATAMIENTO Diabetes mellitus en el embarazo

El embarazo complicado por dicho trastorno metabólico se acompaña de cifras más altas de morbilidad y mortalidad maternas y perinatales. La orientación y el tratamiento antes de la concepción son importantes para la diabética que planea un embarazo, disminuyen el peligro de malformaciones congénitas y mejoran la culminación del embarazo. El enriquecimiento con folato disminuye la incidencia de defectos del tubo neural, que se dan con mayor frecuencia en los hijos de diabéticas. Además, la optimización del control de la glucosa durante los periodos clave de la organogénesis reduce la incidencia de otras anomalías congénitas, como la agenesia sacra, la displasia caudal, la agenesia renal y la comunicación interventricular.

Una vez establecido el embarazo, el control de la glucosa se debe llevar a cabo de manera más activa que en la mujer no embarazada. Además de los cambios en la alimentación, es necesaria una vigilancia más frecuente de la glucemia, que por lo común conlleva inyecciones adicionales de insulina o la utilización de una bomba de insulina. La concentración de glucosa en sangre en ayunas se debe mantener en <5.8 mmol/L (<105 mg/100 ml), sin permitir que este valor supere los 7.8 mmol/L (140 mg/100 ml). Desde el tercer trimestre, la vigilancia regular del control materno de la glucosa y la evaluación del crecimiento fetal (ecografía obstétrica), así como de la oxigenación fetoplacentaria (monitorización de la frecuencia cardíaca fetal o perfil biofísico) permiten optimizar la evolución del embarazo. Las diabéticas embarazadas sin vasculopatía tienen un riesgo mayor de que su hijo sea macrosómico, por lo que es importante el seguimiento del crecimiento fetal mediante ecografía. La macrosomía fetal se vincula con un mayor riesgo materno y con traumatismo fetal durante el parto. Las embarazadas con diabetes muestran un riesgo mayor de preeclampsia, y las que presentan vasculopatía también tienen un riesgo más alto de restricción intrauterina del crecimiento que conlleva un mayor riesgo de muer-

te fetal y neonatal. Mediante el control activo de la glucosa y la aplicación de medidas de vigilancia intensiva en la madre y el feto se han obtenido resultados excelentes en los embarazos de pacientes con nefropatía diabética y retinopatía proliferativa.

El control de la glucemia puede ser más difícil de alcanzar a medida que progresa el embarazo, debido al aumento de la resistencia a la insulina. Por el retraso en la maduración pulmonar que presentan los fetos de madres diabéticas se debe evitar el parto prematuro, a menos que existan pruebas bioquímicas de madurez pulmonar fetal. En general, los esfuerzos para controlar la glucosa y mantener el embarazo hasta la fecha estimada del parto permiten obtener buenos resultados tanto para la madre como para el recién nacido. Por lo general, el parto prematuro se realiza sólo para las indicaciones obstétricas usuales (p. ej., preeclampsia, restricción del crecimiento fetal, pruebas fetales no tranquilizadoras), o en caso de agravación materna de nefropatía o de retinopatía proliferativa.

### ■ DIABETES GESTACIONAL

En toda embarazada se debería descartar la presencia de diabetes gestacional, a menos que pertenezca a un grupo de bajo riesgo. Las mujeres con bajo riesgo de diabetes gestacional son las que tienen <25 años de edad; aquellas cuyo índice de masa corporal es <25 kg/m<sup>2</sup>, sin antecedentes maternos de macrosomía o diabetes gestacional, y sin un familiar diabético de primer grado; y las que no pertenecen a algún grupo étnico de alto riesgo (estadounidenses de origen africano, hispanico o indígena). Una estrategia característica en dos pasos para establecer el diagnóstico de diabetes gestacional implica la administración de una dosis de estimulación de 50 g de glucosa por vía oral, con una única medición de la glucemia después de 60 min. Si la glucemia es <7.8 mmol/L (<140 mg/100 ml), la prueba se considera normal. Pero si la glucemia >7.8 mmol/L (>140 mg/100 ml) justifica administrar una nueva dosis de estimulación con 100 g de glucosa por vía oral, así como la realización de mediciones de la glucemia en ayunas y a las 1, 2 y 3 h. Los valores normales son las concentraciones séricas de glucosa <5.8 mmol/L (<105 mg/100 ml), 10.5 mmol/L (190 mg/100 ml), 9.1 mmol/L (165 mg/100 ml) y 8.0 mmol/L (145 mg/100 ml), respectivamente. Algunos centros han adoptado criterios más conservadores y usan como “límite” para el cribado <7.5 mmol/L (<130 mg/100 ml) y cifras <5.3 mmol/L (<95 mg/100 ml), <10 mmol/L (<180 mg/100 ml), <8.6 mmol/L (<155 mg/100 ml) y <7.8 mmol/L (<140 mg/100 ml) como límites superiores de la prueba de tolerancia a la glucosa durante 3 h. Parece que los resultados adversos del embarazo para la madre y el feto aumentan con la glucosa como variable continua, lo que dificulta la definición del umbral óptimo para establecer el diagnóstico de diabetes gestacional.

Las mujeres con diabetes gestacional tienen riesgo elevado de óbito, preeclampsia y nacimiento de lactantes grandes para su edad gestacional, con los desgarros consecuentes durante el parto, distocia de hombros y traumatismo durante el parto, que incluye lesión del plexo braquial. Sus fetos tienen riesgo de hipoglucemia, hiperbilirrubinemia y policitemia. El control estricto de la glucemia durante el embarazo y el parto reduce estos riesgos.

### TRATAMIENTO Diabetes gestacional

El tratamiento de la diabetes gestacional con una estrategia bifásica de intervención alimentaria, seguida de inyecciones de insulina si con la sola dieta no se controla la glucemia adecuadamente (glucemia en ayuno <5.6 mmol/L [<100 mg/100 ml] y un nivel posprandial a las 2 h <7.0 mmol/L [<126 mg/100 ml]), conlleva disminución del peligro de traumatismo fetal durante el parto. Ahora, los fármacos hipoglucémicos como la gliburida y la metformina se usan más en el tratamiento de la diabetes gestacional resistente a la terapia nutricional. En el caso de mujeres con diabetes gestacional hay un riesgo de 40% de que se les diagnostique una diabetes en los 10 años siguientes al embarazo inicial. Es importante dar orientación a toda mujer con el antecedente de diabetes gestacional, que incluya estrategias preventivas, y valorar regularmente la diabetes.



**OBESIDAD**

(Véase también cap. 78.) Las embarazadas obesas tienen mayor riesgo de óbito, fetos con malformaciones congénitas, diabetes gestacional, preeclampsia, infecciones urinarias y parto postérmino. Las mujeres que contemplan un embarazo deben esforzarse por alcanzar un peso saludable antes de la concepción. Para las mujeres con obesidad mórbida que no pudieron perder peso con cambios en el estilo de vida, la cirugía bariátrica podría lograr la pérdida ponderal y mejorar los resultados del embarazo. Después de la cirugía bariátrica, las pacientes deben retrasar la concepción un año para evitar el embarazo durante un intervalo con cambios metabólicos rápidos.

**ENFERMEDAD TIROIDEA**

(Véase también el cap. 341.) Durante el embarazo, el incremento de la globulina que fija la tiroxina y que se debe a la acción de los estrógenos, da lugar a un aumento en las concentraciones circulantes de triyodotironina ( $T_3$ ) y tiroxina ( $T_4$ ) totales. El embarazo no modifica las concentraciones circulantes normales de  $T_4$  libre,  $T_3$  libre y hormona estimulante del tiroides (TSH, *thyroid stimulating hormone*).

Normalmente, la glándula tiroides aumenta de tamaño durante el embarazo. El hipertiroidismo materno se observa con una frecuencia aproximada de dos por cada 1 000 embarazos y suele ser bien tolerado por la embarazada. Los signos y los síntomas clínicos deben poner en alerta al clínico respecto a la aparición de esta enfermedad. Muchas de las adaptaciones fisiológicas al embarazo pueden simular signos sutiles de hipertiroidismo. Aunque la embarazada es capaz de tolerar un hipertiroidismo de grado leve sin que aparezcan secuelas adversas, los cuadros de hipertiroidismo más grave pueden dar lugar a aborto espontáneo o a parto pretérmino, mientras que la tirotoxicosis se vincula con un riesgo relevante de mortalidad materna.

**TRATAMIENTO Hipertiroidismo en el embarazo**

El *hipertiroidismo* durante el embarazo se debe estudiar y tratar de manera activa. Por lo general se debe a enfermedad de Graves, pero también deben considerarse nódulos con funcionamiento autónomo, enfermedad trofoblástica gestacional, tiroiditis e hiperemesis gravídica. El metimazol atraviesa la placenta mejor incluso que el propiltiouracilo y se ha vinculado con aplasia cutánea fetal. Sin embargo, el propiltiouracilo puede relacionarse con insuficiencia hepática. Algunos expertos recomiendan el propiltiouracilo en el primer trimestre y metimazol después. Durante el embarazo no se debe administrar yodo radiactivo, ni para el diagnóstico ni para el tratamiento, debido a sus efectos en la glándula tiroidea fetal. En circunstancias de urgencia, puede requerirse de un tratamiento adicional con bloqueadores  $\beta$  y con una solución saturada de yoduro potásico. El hipertiroidismo es más difícil de controlar durante el primer trimestre, no así en el tercero, en que resulta más sencillo.

Está indicado el cribado del *hipotiroidismo* mediante la medición de TSH antes del embarazo o en sus etapas iniciales en mujeres sintomáticas y en aquéllas con antecedentes personales o familiares de enfermedad tiroidea. Si se utiliza esta estrategia de búsqueda de casos, casi 30% de las embarazadas con hipotiroidismo leve queda sin diagnosticar, lo que lleva a algunos a recomendar la detección universal. Los hijos de mujeres con TSH sérica alta (y tiroxina total normal) durante el embarazo tienen un rendimiento deficiente en las pruebas neuropsicológicas. El objetivo del tratamiento del hipotiroidismo es mantener la TSH sérica en el margen de la normalidad, y la tiroxina es el fármaco más apropiado. Durante el embarazo, la dosis de tiroxina necesaria para mantener la TSH en el intervalo normal es más alta. En un estudio se observó que la dosis de sustitución media de tiroxina necesaria para mantener la TSH en valores normales era de 0.1 mg/día antes del embarazo y de 0.15 mg/día durante el embarazo. Las mayores necesidades corporales de tiroxina aparecen incluso desde la quinta semana del embarazo, razón por la cual una estrategia sería incrementar 30% la dosis de dicha hormona tan pronto se diagnostique el embarazo y ajustar dicha dosis por medio de mediciones seriadas de la hormona estimulante del tiroides.

**TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS**

El embarazo se ha considerado como un estado de anemia fisiológica. Parte de la disminución en la concentración de hemoglobina se debe a dilución, pero las causas principales de anemia corregible durante el embarazo son los déficit de hierro y folato.

En los grupos con alto riesgo de hemoglobinopatías (cap. 104), la electroforesis de la hemoglobina debe formar parte del estudio sistemático de detección prenatal. Las hemoglobinopatías se pueden acompañar de una mayor morbilidad y mortalidad materna y fetal. El tratamiento debe dirigirse a la hemoglobinopatía específica y suele ser el mismo para la embarazada que para la no gestante. El diagnóstico prenatal de las hemoglobinopatías en el feto se puede llevar a cabo fácilmente y se debe plantear a los futuros padres antes del embarazo o al principio del mismo.

La trombocitopenia es relativamente frecuente durante el embarazo. La mayoría de las veces se trata de trombocitopenia gestacional benigna, pero el diagnóstico diferencial debe incluir trombocitopenia inmunitaria (cap. 115), púrpura trombocitopénica trombótica y preeclampsia. La trombocitopenia materna también puede ser consecuencia de coagulación intravascular diseminada (DIC, *disseminated intravascular coagulation*), que es una coagulopatía por consumo caracterizada por trombocitopenia; tiempo de protrombina (PT) y tiempo parcial de tromboplastina activado (aPTT) prolongados; aumento de los productos de degradación de la fibrina, y concentración baja de fibrinógeno. Varios incidentes obstétricos catastróficos se relacionan con el desarrollo de DIC, incluidos retención de feto muerto, sepsis, desprendimiento placentario y embolia de líquido amniótico.

**TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO**

El dolor de cabeza que surge durante la gestación suele deberse a jaqueca (cap. 14), trastorno que puede empeorar, mejorar o no mostrar cambios con el embarazo. La cefalalgia de aparición reciente o que empeora, particularmente si conlleva visión borrosa, puede denotar la aparición de eclampsia (párrafos anteriores) o hipertensión intracraneal benigna (llamada también pseudotumor cerebral, cap. 28); la diplopía por parálisis del sexto par sugiere presencia de la hipertensión mencionada. El riesgo de convulsiones en mujeres con epilepsia se agrava en el puerperio, pero no siempre se manifiesta durante el embarazo; su tratamiento se aborda en el capítulo 369. Suele pensarse que el riesgo de accidente cerebrovascular aumenta durante la gestación, a causa del estado de hipercoagulabilidad; sin embargo, algunos estudios sugieren que el periodo de mayor riesgo se localiza en el puerperio, y en esa etapa pueden surgir accidentes isquémicos y hemorrágicos cerebrovasculares. En párrafos anteriores fueron resumidas las directrices para utilizar la heparina (véase "Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar"); la warfarina es teratogénica y se debe evitar su uso.

El comienzo de un trastorno cinético nuevo en la gestación sugiere la aparición de corea gravídica, variante de la corea de Sydenham, vinculada con la fiebre reumática y la infección por estreptococos (cap. 322); dicha corea puede reaparecer en nuevos embarazos. Las mujeres con esclerosis múltiple preexistente (cap. 380) muestran disminución gradual del riesgo de recidivas, conforme evoluciona el embarazo, y por lo contrario, un mayor riesgo de ataques en el puerperio. No se administrarán interferones beta a embarazadas con esclerosis múltiple, pero las recidivas moderadas o graves pueden tratarse sin problemas con la administración intermitente (cada segundo o tercer día) de corticosteroides. Por último, durante el embarazo pueden manifestarse algunas neoplasias, en particular el adenoma de hipófisis y el meningioma (cap. 379), a causa de aceleración del crecimiento, quizá impulsado por factores hormonales.

Entre los trastornos de nervios periféricos que surgen con el embarazo destacan la parálisis de Bell (parálisis facial idiopática, cap. 384) con una frecuencia casi tres veces mayor durante el tercer trimestre y el puerperio inmediato que en la población general. La administración de glucocorticoides debe cumplir las pautas establecidas para las mujeres no embarazadas. Las neuropatías por atrapamiento son comunes en las etapas finales del embarazo, quizá por efecto de la retención de líquidos. Las manifestaciones iniciales del síndrome del túnel carpiano (nervio mediano) incluyen dolor y parestesias en la mano, que empeoran por la noche, y más tarde debilidad en los músculos de la eminencia tenar. El



tratamiento suele ser conservador; puede resultar útil la aplicación de una férula en la muñeca y por lo común se diferencian las inyecciones de glucocorticoides o la sección quirúrgica del túnel. La meralgia parestésica (del nervio femorocutáneo) incluye dolor e insensibilidad en la cara externa del muslo, sin debilidad. Se tranquiliza a la mujer explicándole que los síntomas en cuestión son benignos y que cabe esperar que desaparezcan espontáneamente una vez concluido el embarazo. El síndrome de piernas inquietas es el trastorno del movimiento y de los nervios periféricos más frecuente en el embarazo. Se sospecha que la causa es la alteración del metabolismo del hierro; en la mayor parte de los casos el tratamiento es expectante.

## ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES Y HEPÁTICAS

Hasta 90% de las embarazadas presenta náuseas y vómitos durante el primer trimestre del embarazo. La hiperemesis gravídica es una forma grave que impide la ingestión adecuada de alimentos y líquidos, a veces requiere hospitalización para prevenir la deshidratación y desnutrición.

Durante el segundo y tercer trimestres la enfermedad de Crohn puede presentar exacerbaciones. La colitis ulcerosa puede presentar una exacerbación en el primer trimestre y durante el puerperio inicial. El tratamiento médico de estas enfermedades durante el embarazo es igual que fuera del mismo (cap. 295).

La exacerbación de los cuadros patológicos de la vesícula biliar durante el embarazo es frecuente. En parte, este hecho se debe a la alteración inducida por el propio embarazo en el metabolismo de la bilis y de los ácidos grasos. Por lo general, la colestasis intrahepática del embarazo es un cuadro que se observa en el tercer trimestre. Este trastorno se puede acompañar de un prurito intenso y también se vincula con una mayor mortalidad fetal. Se ha sugerido que el depósito de sales biliares en la placenta puede contribuir a una insuficiencia uteroplacentaria progresiva. Por tanto, es necesaria la monitorización fetal regular una vez diagnosticada la colestasis intrahepática. Se han obtenido resultados favorables con ursodiol.

El hígado graso agudo constituye una complicación infrecuente del embarazo. A menudo se confunde con el síndrome HELLP (véase "Preeclampsia", anteriormente) y con la preeclampsia grave; el diagnóstico de hígado graso agudo del embarazo se puede realizar mediante estudios de imagen y evaluación analítica. Por lo general, el hígado graso agudo del embarazo se caracteriza por un incremento importante de las concentraciones de bilirrubina y amonio, y por hipoglucemia. El tratamiento del hígado graso agudo del embarazo consiste en la aplicación de medidas de sostén; se han observado casos de recurrencia en embarazos subsiguientes.

En todas las embarazadas se debe descartar la infección por el virus de la hepatitis B. Esta información es importante para el pediatra tras el parto. En todos los recién nacidos se debe realizar la vacunación contra el virus de la hepatitis B. Los hijos de mujeres portadoras de antígeno de superficie del virus de la hepatitis B también deben recibir inmunoglobulinas frente a la hepatitis B lo antes posible tras el parto, y preferiblemente durante las primeras 72 h. Se recomienda realizar pruebas de detección de hepatitis C en los individuos con alto riesgo de exposición.

## INFECCIONES

### INFECCIONES BACTERIANAS

Aparte de la vaginosis bacteriana, las infecciones bacterianas más frecuentes durante el embarazo afectan al sistema urinario (cap. 288). Muchas embarazadas presentan bacteriuria asintomática debida principalmente a la estasis provocada por los efectos de la progesterona sobre el músculo liso ureteral y vesical, y a la compresión ejercida por el útero gestante. En sí misma, la bacteriuria asintomática no se vincula con resultados adversos en el embarazo. No obstante, cuando la mujer no recibe tratamiento puede aparecer una pielonefritis sintomática. De hecho, cerca de 75% de los casos de pielonefritis vinculada al embarazo se deben a bacteriuria asintomática no tratada. Para descartar una bacteriuria asintomática, en todas las embarazadas se debe realizar un cultivo de orina durante la primera visita prenatal. En las mujeres de riesgo alto, como pueden ser las pacientes con rasgo drepanocítico o antecedentes de infecciones del sistema urinario, está indicada la detección subsiguiente con tiras de nitrato o esterasa leucocitaria. Se debe tratar a

todas las mujeres en las que la detección es positiva. Las embarazadas que padezcan una pielonefritis requieren vigilancia cuidadosa que incluye administración intravenosa de antibióticos en el hospital por el riesgo elevado de sepsis urinaria y de síndrome de dificultad respiratoria aguda en el embarazo.

La aparición de dolor abdominal y fiebre durante el embarazo plantea un dilema clínico. El diagnóstico de mayor preocupación es la infección amniótica intrauterina. Aunque la infección amniótica se produce con mayor frecuencia tras la rotura de las membranas, esto no siempre es así. En general, en estas circunstancias no se recomienda el tratamiento antibiótico como medida temporal. Cuando se sospecha una infección intrauterina, suele estar indicada la inducción del parto con administración simultánea de antibioticoterapia. La infección amniótica intrauterina con frecuencia se debe a patógenos como *E. coli* y estreptococos del grupo B. En las pacientes con riesgo alto a término o antes del término de la gestación se recomienda la profilaxis intraparto sistemática frente a la enfermedad estreptocócica del grupo B (GBS, *group B streptococcal*). Los fármacos más apropiados son la penicilina G y la ampicilina. En pacientes alérgicos a la penicilina con riesgo bajo de anafilaxia, se recomienda la cefazolina. Si la paciente tiene riesgo alto de anafilaxia, se sugiere la vancomicina. Si se sabe que la bacteria es sensible a la clindamicina, puede usarse este antibiótico. Con el fin de disminuir la morbilidad neonatal por GBS se recomienda el "cribado" universal de embarazadas para detectar tal problema, entre las 35 y las 37 semanas de la gestación, así como emprender durante el parto antibioticoterapia en las infectadas.

La infección puerperal constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad maternas. La endometritis puerperal es más frecuente después de cesárea que del parto vaginal; se desarrolla en 5% de las mujeres después de una cesárea electiva repetida y hasta en 25% después de una operación cesárea de emergencia luego de un trabajo de parto prolongado. En todas las pacientes en las que se realiza cesárea es necesaria la profilaxis con antibióticos. Dado que la mayor parte de los casos de endometritis posparto tienen un origen polimicrobiano, se recomienda la cobertura antibiótica de amplio espectro con penicilina, un aminoglucósido y metronidazol (cap. 164). La mayor parte de los casos se resuelve durante las primeras 72 h. Se debe estudiar a las mujeres que no responden al tratamiento antibiótico de la endometritis posparto para descartar una tromboflebitis pélvica séptica. Los procedimientos imagenológicos pueden resultar útiles para corroborar el diagnóstico, que representa fundamentalmente un diagnóstico clínico de exclusión. Por lo general, las pacientes con tromboflebitis pélvica séptica presentan una taquicardia desproporcionada respecto al grado de fiebre, y mejoran pronto con la administración intravenosa de heparina.

En todas las pacientes es necesario un estudio de detección sistemática prenatal para descartar gonorrea e infección por clamidias, de manera que la positividad para cualesquiera de ellas obliga a la rápida administración del tratamiento. Los fármacos de elección son la ceftriaxona y la azitromicina (caps. 144 y 176).

### INFECCIONES VIRALES

#### Infección por virus citomegálico

La infección viral plantea un difícil problema clínico en el embarazo. La causa más común de la infección congénita en Estados Unidos es el virus citomegálico (*cytomegalovirus*, CMV) (cap. 182). Entre 50 y 90% de las mujeres en edad fértil presenta anticuerpos contra CMV, aunque es raro que la reactivación del CMV dé lugar a infección neonatal. Con mayor frecuencia, la infección primaria por CMV durante el embarazo genera un riesgo de infección congénita por el mismo. En la actualidad no existe ningún tratamiento aceptado contra el CMV durante el embarazo, debido a que ninguno de los propuestos ha demostrado proteger de manera eficaz al feto. Además, resulta imposible saber en qué casos el feto presenta una infección por CMV potencialmente letal. La enfermedad por CMV grave en el recién nacido se caracteriza principalmente por petequias, hepatoesplenomegalia e ictericia. También se pueden observar coriorretinitis, microcefalia, calcificaciones intracraneales, hepatitis, anemia hemolítica y púrpura. Además, se ha descrito la afectación del sistema nervioso central (SNC) con la aparición tardía de anomalías psicomotoras, oculares, auditivas y dentarias.

## Rubéola

(Véase también el cap. 193.) El virus de la rubéola es un teratógeno conocido; durante el primer trimestre conlleva un riesgo alto de malformaciones fetales, aunque este riesgo disminuye en grado significativo en fases posteriores del embarazo. La variante congénita se puede diagnosticar mediante la detección de anticuerpos IgM en sangre umbilical del feto obtenida por vía percutánea. En todas las embarazadas es necesario el conocimiento de su estado inmunitario respecto a la enfermedad. De hecho, en todas las mujeres en edad fértil, estén o no embarazadas, es necesario verificar el estado inmunitario frente al padecimiento, administrando la vacuna si estuviera indicado. La incidencia de la variante congénita en Estados Unidos es extremadamente baja.

## Virus del herpes

(Véase también el cap. 179.) La adquisición de herpes genital durante el embarazo tiene como secuelas posibles aborto espontáneo, premadurez y herpes congénito y neonatal. En un estudio de cohortes efectuado recientemente sobre embarazadas sin antecedentes de infección herpética, se demostró que alrededor de 2% de las mujeres adquiriría una nueva infección por herpes durante el embarazo. Cerca de 60% de las mujeres infectadas no presentaba síntomas clínicos. La infección se produjo con una incidencia similar en los tres trimestres. Cuando la seroconversión frente al herpes se produjo al principio del embarazo, el riesgo de transmisión al recién nacido fue muy bajo. En las mujeres que adquirieron el herpes genital poco antes del parto, el riesgo de transmisión fue alto. El riesgo de lesiones genitales herpéticas activas al término de la gestación se puede reducir mediante la prescripción de aciclovir durante las cuatro últimas semanas del embarazo a las mujeres que han tenido su primer episodio de herpes genital durante el embarazo.

La infección del recién nacido por virus del herpes puede tener un efecto devastador. El herpes neonatal diseminado conlleva altas tasas de mortalidad y morbilidad, debido a la afección que produce en el sistema nervioso central. Se recomienda realizar una cesárea a las embarazadas que presentan lesiones activas de herpes genital en el momento del parto.

## Parvovirus

(Véase también el cap. 184.) La infección por parvovirus (parvovirus B19) se puede producir durante el embarazo y no suele causar secuelas, pero las mujeres susceptibles infectadas durante el embarazo pueden presentar riesgo de hidropesía fetal secundaria a aplasia eritroide y anemia profunda.

## Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)


(Véase también el cap. 189.) La causa principal de la infección por el VIH en los niños es la transmisión del virus de la madre al recién nacido durante el periodo perinatal. La infección por VIH con alta carga viral materna; recuento materno bajo de células T CD4+; parto prolongado; rotura prematura de membranas prolongada, y presencia de otras infecciones genitales, como sífilis o herpes, aumentan el riesgo de transmisión. Los avances en el tratamiento antirretroviral ahora hacen posible que muchas embarazadas alcancen una carga viral indetectable cuando se aproximan al término del embarazo. Estas pacientes pueden optar por un intento de parto vaginal. Para reducir el riesgo de transmisión de la madre al recién nacido, la paciente debe ser tratada intraparto con zidovudina; al lactante se le trata en cuanto nace. La lactancia también puede dar lugar a la transmisión del VIH al recién nacido y, por tanto, está contraindicada en la mayoría de las madres infectadas por el VIH y que viven en países desarrollados.

## RESUMEN

La muerte materna se define como la que ocurre durante el embarazo o en los 42 días después de la terminación de éste por alguna causa relacionada con el embarazo o agravada por el mismo, pero no por causas

accidentales o incidentales. La mortalidad materna ha disminuido de manera progresiva durante los últimos 70 años. La tasa de mortalidad materna se ha reducido desde casi 600/100 000 nacidos vivos en 1935 hasta 13/100 000 nacidos vivos en 2002. Las causas más frecuentes de muerte de las embarazadas en Estados Unidos son, en orden decreciente de frecuencia, embolia pulmonar, hemorragia durante el parto, hipertensión, sepsis, cuadros cardiovasculares, que incluyen miocardiopatía posparto, y embarazo ectópico. Con el avance de las modalidades diagnósticas y terapéuticas, así como con los adelantos introducidos en el tratamiento de la infertilidad, va en aumento el número de pacientes con complicaciones médicas que necesitan y buscan una asistencia obstétrica compleja. La obtención de mejores resultados en los embarazos de estas mujeres se puede conseguir mediante equipos constituidos por internistas y especialistas en medicina maternofoetal (obstetricia de alto riesgo) que aconsejen a las pacientes acerca de los riesgos del embarazo y que establezcan las pautas terapéuticas antes de la concepción. Es absolutamente esencial considerar la enorme importancia que tiene la adopción de medidas y consejos antes de la concepción. Es responsabilidad de todos los médicos que atienden a mujeres en edad fértil considerar la planificación familiar de su paciente como parte de la evaluación médica global.

## CONSIDERACIONES MUNDIALES

 La tasa de mortalidad materna en Estados Unidos es cercana a 1 en 7 500 nacidos vivos. En algunos países del África subsahariana y el sureste de Asia, la tasa de mortalidad materna es de 1 en 100 a 1 en 200 nacidos vivos. La causa más frecuente de mortalidad materna en estos países es la hemorragia. La elevada tasa de mortalidad materna se debe en parte a los recursos insuficientes, que incluyen la falta de anticonceptivos y servicios de planificación familiar, cantidad insuficiente de personas capacitadas para atender partos, disponibilidad limitada de tocolíticos, desnutrición y carga elevada de enfermedades infecciosas. La mortalidad elevada por hemorragia periparto se debe en parte al acceso insuficiente a recursos anestésicos, servicios de transfusión sanguínea, antibióticos y cirujanos pélvicos capacitados. La muerte materna es una tragedia de salud pública mundial que podría mejorar con la aplicación de recursos modestos.

## LECTURAS ADICIONALES

- BUSNELL CD et al: Migraines during pregnancy linked to stroke and vascular diseases: US population based case-control study. *BMJ* 338: b664, 2009
- HOGAN MC et al: Maternal mortality for 181 countries, 1980-2008: A systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 5. *Lancet* 375:1609, 2010
- MAGGARD MA et al: Pregnancy and fertility following bariatric surgery. *JAMA* 300:2286, 2008
- MARIK PA, PLANTE LA: Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 359:2025, 2008
- RATNER RE et al: Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab* 93:4774, 2008
- ROWAN JA et al: Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 358:2003, 2009
- SCHATZ M, DOMBROWSKI MP: Asthma in pregnancy. *N Engl J Med* 360:1862, 2009
- VAIDYA B et al: Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab* 92:203, 2007
- VISKE BE et al: Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med* 359:800, 2008

## CAPÍTULO 8

## Valoración médica del paciente quirúrgico

Wei C. Lau  
Kim A. Eagle

Las complicaciones cardiovasculares y pulmonares siguen constituyendo las principales causas de morbilidad y mortalidad. Las prácticas “basadas en evidencia” (científico-estadísticas) obligan a que el internista realice una valoración individualizada del paciente operatorio para una cuantificación y estratificación exactas de los riesgos desde el preoperatorio y así orientar las estrategias óptimas en esa fase, para disminuirlos. El capítulo presente se ocupa de la valoración preoperatoria de riesgos cardiovascular y pulmonar, orientada de modo específico para detectar pacientes de riesgo intermedio o alto, de modo que se les apliquen estratégicamente terapias perioperatorias para mejorar la culminación de la cirugía. También revisa el tratamiento y la profilaxis perioperatoria de diabetes mellitus, endocarditis y tromboembolia venosa.

## ANESTÉSICOS

Las cifras de mortalidad son muy pequeñas con los anestésicos actuales seguros, especialmente en personas de poco riesgo que serán sometidas a técnicas de bajo riesgo (cuadro 8-1). Los anestésicos por inhalación ejercen efectos predecibles en los aparatos circulatorio y respiratorio; todos disminuyen la presión arterial en función de la dosis, al aminorar el tono simpático, causar vasodilatación sistémica, depresión del miocardio y disminuir el gasto cardíaco. El tipo mencionado de anestésicos también origina depresión respiratoria, con menores respuestas a la hipercapnia y la hipoxemia, según sus dosis, y ejercen un efecto variable en la frecuencia cardíaca. Combinados con fármacos de bloqueo neuromuscular, los anestésicos inhalados también disminuyen la capacidad residual funcional del pulmón, debido a la pérdida de la función de los músculos intercostales y del diafragma; todo lo anterior hace que sea menor el volumen pulmonar y ello puede originar atelectasia en las

**CUADRO 8-1** Cirugía: estratificación de riesgos de procedimientos quirúrgicos extracardiacos comunes

Alto y muy alto	<ul style="list-style-type: none"> <li>Operaciones mayores de urgencia, en particular en ancianos</li> <li>Cirugía vascular mayor aórtica y no carotídea de otro tipo (endovascular y no endovascular)</li> <li>Operaciones prolongadas que se acompañan de enormes desplazamientos de líquidos, pérdida sanguínea o de ambos problemas</li> </ul>
Intermedio	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cirugía torácica mayor</li> <li>Cirugía abdominal mayor</li> <li>Cirugía por endarterectomía carotídea</li> <li>Cirugía de cabeza y cuello</li> <li>Cirugía ortopédica</li> <li>Cirugía de próstata</li> </ul>
Bajo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cirugía de ojos, piel y superficial</li> <li>Métodos endoscópicos</li> </ul>

Fuente: Tomado a partir de LA Fleisher et al.

zonas basales o más inferiores del pulmón y a su vez originar hipoxemia arterial por un desajuste entre la ventilación y la perfusión y también un mayor peligro de complicaciones pulmonares en el posoperatorio.

Varios metaanálisis mostraron que la mortalidad general fue menor en pacientes que recibieron anestesia neuroaxial (epidural o espinal), en comparación con la anestesia general (inhalada). Con ella también se observaron índices menores de trombosis venosa, embolia pulmonar, neumonía y depresión respiratoria. Sin embargo, entre una y otra técnicas no hubo diferencias significativas en la frecuencia de fenómenos cardíacos nocivos. Es útil combinar el bloqueo del neuroeje y la anestesia general cuando se busca disminuir las dosis necesarias para lograr la segunda. Los datos del metaanálisis de investigaciones comparativas aleatorizadas también se inclinan por el uso de analgesia epidural en el posoperatorio, para combatir el dolor por más de 24 horas.

**VALORACIÓN DE PACIENTES DE RIESGO INTERMEDIO A ELEVADO**

Se han elaborado cuestionarios sencillos y estandarizados para utilizarlos como herramientas de detección primaria en el preoperatorio, como los del cuadro 8-2, para identificar a los pacientes expuestos a riesgo intermedio o alto que se beneficiarían de una valoración clínica

**CUADRO 8-2** Cuestionarios preoperatorios estandarizados<sup>a</sup>

1. Edad, peso y talla
2. Usted:
  - ¿Es mujer y tiene 55 años o más o es varón y tiene 45 años o más?
  - En caso afirmativo, ¿también tiene usted 70 años de edad o más?
3. ¿Recibe anticoagulantes (para fluidificar la sangre)?
4. ¿Ha padecido usted algunos de los siguientes problemas del corazón o cuadros parecidos?
  - Enfermedades del corazón
  - Un ataque cardíaco en los últimos seis meses
  - Angina (dolor en el pecho)
  - Latidos irregulares
  - Insuficiencia cardíaca
5. ¿Ha padecido usted alguna vez las siguientes enfermedades?
  - Artritis reumatoide
  - Enfermedades de riñón
  - Enfermedades de hígado
  - Diabetes
6. ¿Le falta el aire cuando está acostado?
7. ¿Recibe actualmente oxígeno como tratamiento?
8. ¿Tiene tos crónica que genera secreciones o líquido?
9. ¿Ha tenido problemas o enfermedades de los pulmones?
10. ¿Usted o alguno de sus parientes cercanos han tenido algún problema con la anestesia, salvo náusea?
  - En caso afirmativo, describir el problema
11. Si es mujer, ¿es posible que esté embarazada?
  - Prueba de embarazo
  - Señalar la fecha del último periodo menstrual

<sup>a</sup> Señalamiento de información al paciente, del *University of Michigan Health System*. Los pacientes con respuestas afirmativas a cualesquiera de las preguntas 2 a 9 deben ser sometidos a una valoración clínica más detallada.

Fuente: Con autorización de KK Tremper, P Benedict: *Anesthesiology* 92:1212, 2000.



más detallada. Tal valoración preoperatoria debe comenzar siempre con la anamnesis y la exploración física minuciosas y con la práctica de un electrocardiograma (ECG) en reposo de 12 derivaciones según las recomendaciones y lineamientos del *American College of Cardiology* y de la *American Heart Association* (ACC/AHA). En el interrogatorio se buscarán síntomas de cardiopatía o neumopatía ocultos. La urgencia para practicar la operación debe valorarse, porque los métodos de verdadera urgencia se acompañan de cifras inevitablemente mayores de morbilidad y mortalidad. Las pruebas de laboratorio antes de la operación se practicarán sólo en el caso de trastornos clínicos específicos, según los datos de la exploración clínica. Sobre tal base, no necesitan estudios o pruebas los individuos sanos de cualquier edad a quienes se practicarán métodos planeados y que no tienen cuadros clínicos coexistentes, salvo que la magnitud de la agresión operatoria pudiera ocasionar cambios insólitos en relación con el estado basal u original.

### ■ VALORACIÓN PREOPERATORIA DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

La valoración de la tolerancia al ejercicio para anticipar el riesgo perioperatorio intrahospitalario es muy útil en individuos que por sí mismos señalan al médico el empeoramiento de los síntomas cardiopulmonares inducidos por el ejercicio; personas que se beneficiarían de estudios con y sin penetración corporal de tipo cardiovascular, independientemente del método operatorio planeado, e individuos con arteriopatía coronaria (CAD, *coronary artery disease*) identificada o con múltiples factores de riesgo, pero que aún pueden hacer ejercicio. En el caso de la predicción de los problemas perioperatorios se ha definido la tolerancia deficiente al ejercicio como la incapacidad de caminar cuatro “cuadras” o ascender dos tramos de escaleras con ritmo normal o cumplir con un nivel equivalente metabólico (MET, *metabolic equivalent*) de cuatro (como sería transportar objetos de 6 a 9 kg; jugar golf o dobles de tenis) porque aparecen disnea, angina o fatiga excesiva (cuadro 8-3).

Algunos estudios han comparado en forma prospectiva varios índices de riesgo cardiovascular. Dada su sencillez y exactitud tiene gran aceptación del índice revisado de riesgo cardiovascular (RCRI, *revised cardiac risk index*) (cuadro 8-4). Tal índice se basa en la presencia o ausencia de seis factores identificables de predicción que incluyen cirugía de alto riesgo, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad cerebrovascular, diabetes mellitus y disfunción renal. A cada uno de los elementos mencionados se le concede un punto. Después se puede calcular en forma predictiva el peligro de graves problemas cardiacos, definidos como infarto del miocardio, edema pulmonar, fibrilación ventricular o paro cardíaco primario y bloqueo completo. Con base en la presencia de ninguno, uno, dos, tres o más de los elementos clínicos de predicción mencionados, se ha calculado que la posibilidad de que surja uno de los graves problemas cardiacos comentados es de 0.5, 1, 5 y 10%, respectivamente (fig. 8-1). En el caso del RCRI 0 hay un riesgo de 0.4 a 0.5% de problemas cardiacos; RCRI 1 conlleva un riesgo de 0.9 a 1.3%; RCRI 2, de 4 a 6.6% y si el RCRI es de 3 o más, el riesgo de problemas cardiacos va de 9 a 11%. La utilidad clínica de dicho índice es la posibilidad de identificar pacientes con tres o más elementos de predicción, expuestos a un riesgo mayor (10% o más) de complicaciones cardiacas, que podrían beneficiarse de una estratificación más detallada de riesgos por métodos no invasores cardiacos o el comienzo del tratamiento médico preventivo desde el preoperatorio.

#### CUADRO 8-3 Estado funcional

Mayor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dificultad con las actividades de la vida diaria del adulto</li> </ul>
↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No puede caminar cuatro cuadras, subir dos tramos de escaleras ni alcanzar el nivel cuatro en MET</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inactivo pero sin limitaciones</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Activo: hace trabajos vigorosos</li> </ul>
Menor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Realiza ejercicios vigorosos regularmente</li> </ul>

Fuente: Tomado de LA Fleisher et al.

#### CUADRO 8-4 Revisión de marcadores clínicos del índice de riesgo cardiovascular

##### Métodos quirúrgicos de alto riesgo

Cirugía vascular

Métodos intraperitoneales o intratorácicos mayores

##### Cardiopatía isquémica

Antecedente de infarto del miocardio

Angina actual, isquémica según consideraciones

Necesidad de nitroglicerina sublingual

Prueba de esfuerzo positiva

Ondas Q patológicas en ECG

Antecedente de PTCA, CABG, o ambas, con angina actual considerada como isquémica

##### Insuficiencia cardiaca congestiva

Insuficiencia ventricular izquierda, según los datos de exploración física

Antecedente de disnea paroxística nocturna

Antecedente de edema pulmonar

Tercer ruido (S<sub>3</sub>) de galope en la auscultación del corazón

Estertores en ambos campos pulmonares en la auscultación

Edema pulmonar en radiografías de tórax

##### Enfermedades cerebrovasculares

Antecedente de ataque isquémico transitorio

Antecedente de accidente cerebrovascular

##### Diabetes mellitus

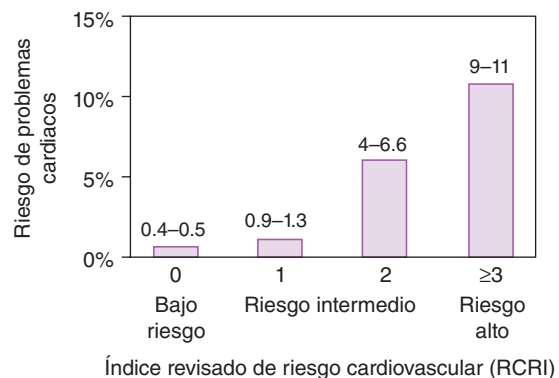
Tratamiento con insulina

##### Insuficiencia renal crónica

Creatinina sérica >2 mg/100 ml

**Abreviaturas:** ECG, electrocardiograma; PTCA, angioplastia coronaria transluminal percutánea (*percutaneous transluminal coronary angioplasty*); CABG, cirugía de derivación coronaria con injerto.

**Fuente:** Con autorización de TH Lee et al.



**Figura 8-1** Estratificación de riesgos basada en *Revised Cardiac Risk Index* (RCRI, índice revisado de riesgo cardiovascular). Derivación y validación prospectiva de un índice simple para predecir el riesgo que en el corazón tiene la cirugía extracardiaca mayor. Los problemas cardiacos incluyen infarto del miocardio, edema pulmonar, fibrilación ventricular, asistolia cardiaca y bloqueo completo del corazón. (Con autorización de TH Lee et al.)



**PRUEBAS CARDIACAS SIN PENETRACIÓN CORPORAL EN EL PREOPERATORIO PARA LA ESTRATIFICACIÓN DE RIESGOS**

Son pocos los testimonios en favor de la aplicación general de métodos no invasores de tipo cardiaco en el preoperatorio, para toda persona a quien se practique una operación mayor. Más bien, es útil en clínica y tiene una relación de costo/eficacia, la estrategia selectiva basada en la categorización de riesgos clínicos. Existe un posible beneficio para identificar a sujetos asintomáticos pero de alto riesgo como los que tienen CAD de coronaria izquierda o el equivalente de la misma, o los que tienen afectación de tres vasos por CAD con deficiente función de ventrículo izquierdo, que pudieran beneficiarse de la revascularización coronaria (cap. 243). Sin embargo, las pruebas obtenidas no refuerzan los intentos intensivos para identificar a pacientes con riesgo intermedio pero sin síntomas aunque con arteriopatía coronaria avanzada, dado que la revascularización de tales vasos al parecer tiene pocas ventajas, en comparación con el tratamiento médico.

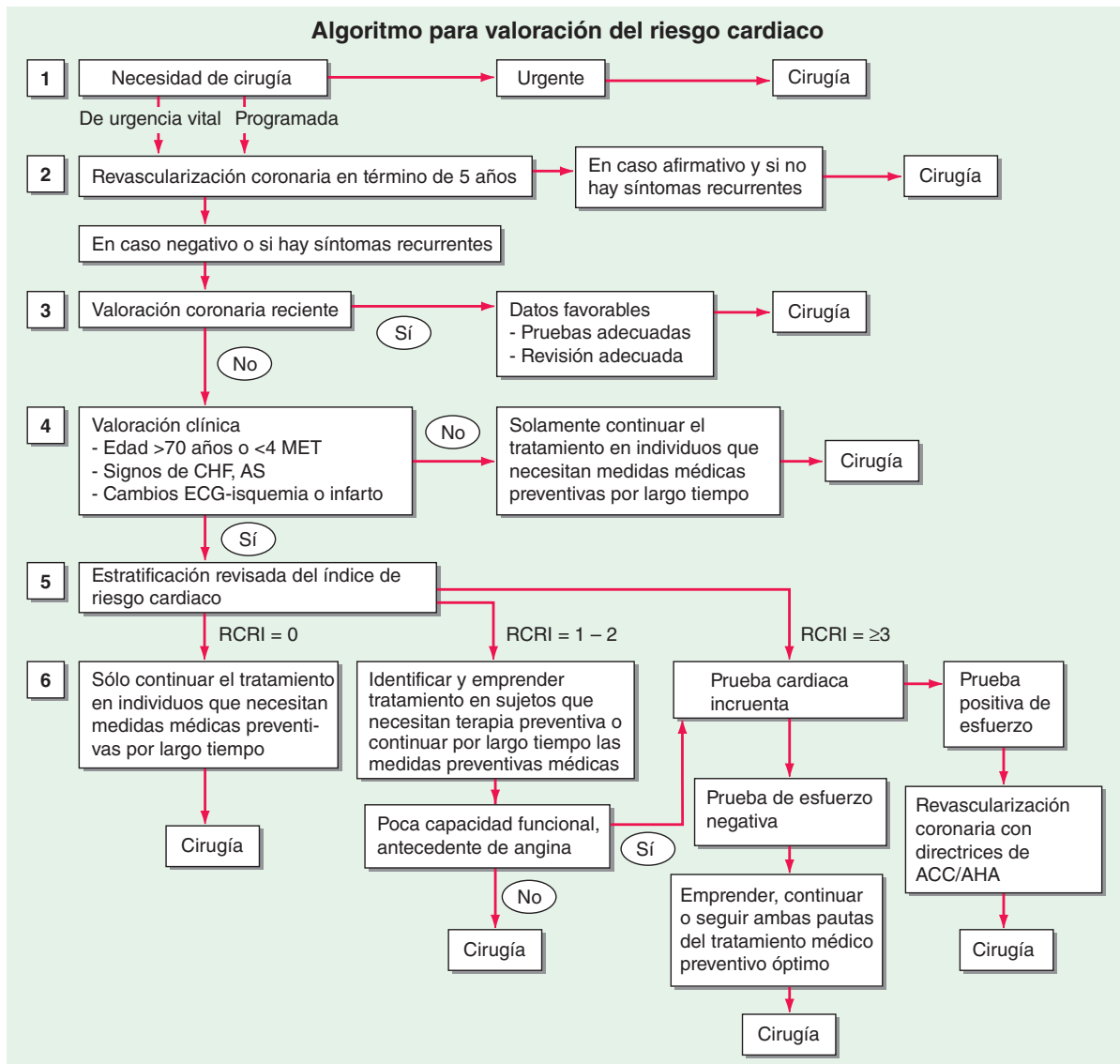
Si el recuento del RCRI es de tres puntos o más en sujetos con isquemia grave del miocardio en pruebas de esfuerzo, el médico tendrá que pensar, antes de una operación extracardiaca, en la revascularización coronaria. Las pruebas cardiacas no invasoras son muy adecuadas si se prevé que en el caso de una prueba fuertemente positiva el paciente se ajustará a las directrices para la práctica de angiografía y revascularización coronaria. Los métodos de estimulación farmacológica son más

útiles que los ergométricos en individuos con limitaciones funcionales. La ecocardiografía con dobutamina o las pruebas de perfusión con radionúclidos y dipiridamol, adenosina o dobutamina (cap. 229) generan excelentes valores predictivos negativos (cerca de 100%), pero los predictivos positivos son inadecuados (<20%) para identificar a sujetos en peligro de infarto del miocardio o muerte en el perioperatorio. Sobre tal base, el estudio negativo tranquiliza a médico y paciente, pero si es positivo, constituye un elemento relativamente insuficiente de predicción de que ocurra en el perioperatorio un problema cardiaco “de gran trascendencia”. En la figura 8-2 se señala una estrategia escalonada.

**MODIFICACIÓN DE RIESGOS POR MEDIO DE ESTRATEGIAS PREVENTIVAS PARA DISMINUIR EL RIESGO CARDIACO**

**Revascularización coronaria en el perioperatorio**

En la actualidad, las opciones posibles para disminuir los riesgos cardiovasculares en el perioperatorio comprenden revascularización de arterias coronarias, terapias médicas preventivas o ambas técnicas (cap. 243). La revascularización coronaria profiláctica con injerto de derivación en dicha arteria (CABG, *coronary artery bypass grafting*) o una intervención coronaria percutánea (PCI, *percutaneous coronary intervention*) no genera beneficio alguno en la supervivencia a corto o mediano plazo para sujetos sin CAD de coronaria izquierda o CAD de tres vasos, en presencia de



**Figura 8-2** Algoritmo compuesto para evaluar y estratificar los riesgos cardiacos en sujetos a quienes se practicará una operación extracardiaca. valoración clínica escalonada: 1) cirugía de urgencia; 2) revascularización coronaria previa; 3) valoración coronaria previa; 4) valoración clínica; 5) RCRI; 6) estrategias de modi-

ficación de riesgos. Terapia médica preventiva = bloqueadores β y administración de estatínicos. RCRI, Índice revisado de riesgo cardiovascular; CHF, insuficiencia cardiaca congestiva (*congestive heart failure*); AS, aterosclerosis (*atherosclerosis*). (Adaptada a partir de LA Fleisher et al y TH Lee et al)

función sistólica ventricular izquierda deficiente. La PCI se acompaña de un menor peligro técnico que la CABG en el entorno perioperatorio, pero la colocación de una endoprótesis coronaria en un lapso breve antes de la cirugía extracardiaca puede agravar el peligro de hemorragia durante la operación, si se administra tratamiento antiplaquetario doble (ácido acetilsalicílico y tienopiridina [ticlopidina y clopidogrel]), o agrava el riesgo perioperatorio de infarto del miocardio y muerte de origen cardiaco por trombosis de la endoprótesis si prematuramente se interrumpe el tratamiento mencionado (cap. 246). Se recomienda, dentro de lo posible, diferir 30 a 45 días la operación extracardiaca después de colocar una endoprótesis metálica “desnuda” en coronarias, y 365 días después de una endoprótesis, para elución de fármacos. En caso de que en cuestión de >14 días sea indispensable la cirugía extracardiaca después de PCI, al parecer una alternativa razonable sería la angioplastia con balón sencillo sin colocar la endoprótesis, debido a que en los pacientes de este tipo no se necesitan dos antiplaquetarios.

**Tratamientos médicos preventivos en el perioperatorio** La estrategia en cuestión, que incluye antagonistas adrenérgicos  $\beta$ , inhibidores de reductasa de hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA, *hydroxymethylglutaryl-coenzyme A*) (estatinicos) y ácido acetilsalicílico, tiene la finalidad de reducir la estimulación adrenérgica, la isquemia y la inflamación, desencadenados en el periodo perioperatorio.

**Antagonistas adrenérgicos  $\beta$**  El uso perioperatorio de bloqueo  $\beta$  debe basarse en la valoración minuciosa del riesgo cardiaco perioperatorio del sujeto (RCRI  $\geq 2$ ). Para pacientes con o sin enfermedad reactiva de vías respiratorias leve a moderada, debe usarse el antagonista  $\beta$  cardioselectivo de elección, y su dosis debe ajustarse hasta lograr una frecuencia cardiaca en reposo de 60 a 65 latidos por minuto. En pacientes con riesgo intermedio a elevado sin indicación prolongada de antagonistas  $\beta$ , los fármacos pueden administrarse por vía intravenosa el día de la operación y antes de la misma, con una meta de 60 a 65 latidos/min, y se continúan por >7 días (de preferencia 30 días) después de la operación. Las formulaciones orales deben sustituirse por intravenosas si el sujeto no puede ingerir o absorber las formas orales en el periodo perioperatorio. Los resultados del estudio reciente *Perioperative Ischemic Evaluation* (POISE) mostraron que aunque se redujeron la muerte cardiaca, el infarto miocárdico no letal o el paro cardiaco en pacientes que recibieron metoprolol en comparación con placebo, hubo una mayor incidencia de mortalidad y apoplejía en sujetos que recibieron metoprolol debido a la dosis de impregnación elevada y rápida de este fármaco. El estudio POISE resalta la importancia de una valoración clara del riesgo y el beneficio, con inicio y ajuste cuidadosos de las dosis hasta lograr la eficacia terapéutica de los antagonistas  $\beta$  preoperatorios en pacientes que se someten a cirugía no cardiaca.

Las pautas de ACC/AHA plantean recomendaciones para administrar bloqueadores  $\beta$  en el perioperatorio; incluyen los puntos siguientes: 1) *Es importante continuar el uso* de bloqueadores  $\beta$  en sujetos de alto riesgo que los recibían y quienes serán sometidos a operaciones vasculares, y los fármacos *deben administrarse* a sujetos de alto riesgo, identificados por isquemia del miocardio o por la valoración preoperatoria programada para la práctica de la cirugía vascular. 2) *Probablemente sea recomendable* el uso de los bloqueadores  $\beta$  en sujetos de alto riesgo definidos por múltiples elementos de predicción clínica, a quienes se practicarán técnicas de riesgo intermedio o alto. *Cabe pensar en su uso* para individuos de riesgo intermedio que serán sometidos a métodos de riesgo intermedio o grande o para sujetos de bajo riesgo a quienes se practicará cirugía vascular.

**Inhibidores de la reductasa de HMG-CoA (estatinicos)** Estudios prospectivos y retrospectivos aportan datos que apoyan el uso profiláctico de los estatinicos para disminuir en el perioperatorio las complicaciones cardiacas en sujetos con aterosclerosis establecida. El estudio *Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography* (DECREASE)-IV, además de confirmar el beneficio del bisoprolol perioperatorio para disminuir el riesgo de muerte cardiaca o infarto miocárdico a los 30 días, demostró una menor tendencia a los incidentes cardiacos en los pacientes con riesgo intermedio que se sometieron a operaciones no cardiacas y que recibían tratamiento con fluvastatina. Por lo tanto, debe considerarse el tratamiento perioperatorio con una

estatina para reducir el riesgo cardiaco perioperatorio en pacientes con riesgo intermedio o alto con enfermedad vascular aterosclerótica que se someten a cirugía mayor no cardiaca.

**Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE)** Las pruebas refuerzan la necesidad de interrumpir el uso de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) y los antagonistas de receptores de angiotensina 24 h antes de una operación extracardiaca, por sus efectos circulatorios adversos después de la inducción de la anestesia.

**Antiplaquetarios ingeribles** Las recomendaciones basadas en la evidencia en cuanto al empleo de ácido acetilsalicílico, clopidogrel o ambos para disminuir en el perioperatorio el riesgo cardiovascular, no tienen certidumbre. Se ha observado un incremento sustancial en los casos de hemorragia perioperatoria y necesidad de transfusiones en personas que reciben los dos antiplaquetarios mencionados. La interrupción del uso de ambos durante cinco a siete días antes de una operación mayor para llevar al mínimo el riesgo de hemorragia y necesidad de transfusiones en el perioperatorio, debe compararse con la posibilidad de que se agrave el peligro de un síndrome coronario agudo y de trombosis subaguda en la derivación en sujetos a quienes se ha colocado recientemente dicho dispositivo en una coronaria. Si el clínico decide interrumpir el uso de los antiplaquetarios antes de la operación, habrá que reanudar tal medida tan pronto sea posible después de realizada.

**Antagonistas de conductos de calcio** No hay pruebas que apoyen el uso de antagonistas de los conductos de calcio como estrategia profiláctica para reducir el riesgo perioperatorio en la cirugía extracardiaca mayor.

## ■ VALORACIÓN PULMONAR PREOPERATORIA

Es frecuente que surjan complicaciones pulmonares en el preoperatorio y causan morbilidad y mortalidad notables. Las directrices del *American College of Physicians* son las siguientes:

1. Se revisará a toda persona a quien se practicará una operación extracardiaca, en busca de factores de riesgo de complicaciones pulmonares (cuadro 8-5).
2. Se considera que están expuestos a un mayor peligro de complicaciones pulmonares en el posoperatorio los pacientes que son sometidos a operaciones de urgencia o que duran más de 3 h; reparación de un

### CUADRO 8-5 Factores de riesgo que predisponen a complicaciones pulmonares

1. Infección de las vías respiratorias altas: tos, disnea
2. Tener más de 60 años de edad
3. EPOC
4. Clase  $\geq 2$  de la *American Society of Anesthesiologists*
5. Funcionalmente dependiente
6. Insuficiencia cardiaca congestiva
7. Albúmina sérica <3.5 g/100 ml
8. FEV<sub>1</sub> <2 L
9. MVV <50% del valor calculado previamente
10. PEF <100 L o 50% del valor calculado previamente
11. Pco<sub>2</sub>  $\geq 45$  mmHg
12. Po<sub>2</sub>  $\leq 50$  mmHg

**Abreviaturas:** EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV<sub>1</sub>, volumen espiratorio forzado en 1 s (*forced expiratory volume in 1 s*); MVV, ventilación voluntaria máxima (*maximum voluntary ventilation*); PEF, índice de flujo espiratorio mínimo (*peak expiratory flow rate*); Pco<sub>2</sub>, presión parcial de dióxido de carbono; Po<sub>2</sub>, presión parcial de oxígeno.

**Fuente:** Con autorización de GW Smetana et al y de DN Mohr et al: *Postgrad Med* 100:247, 1996.

## CUADRO 8-6 Modificación del riesgo para reducir las complicaciones pulmonares en el perioperatorio

### Perioperatorio

- Interrupción del tabaquismo
- Entrenamiento en la respiración apropiada (espirometría por incentivo)
- Administración de broncodilatadores por inhalación
- Control de infección y secreciones, cuando así convenga
- Disminución de peso cuando sea apropiado

### Durante la operación

- Duración limitada de la anestesia
- Escoger bloqueadores neuromusculares de acción más breve cuando así convenga
- Evitar la broncoaspiración
- Mantener una broncodilatación óptima

### Después de la operación

- Continuación de medidas del preoperatorio con atención particular a maniobras para la capacidad inspiratoria

Movilización de secreciones

Ambulación temprana

Alentar a toser

Empleo selectivo de sonda nasogástrica

Analgesia adecuada sin narcóticos en cantidades excesivas

**Fuente:** Con autorización de VA Lawrence et al. y de WF Dunn, PD Scanlon, Mayo Clin Proc. 68:371,1993.

aneurisma aórtico; cirugía vascular; operaciones mayores en abdomen, tórax, sistema nervioso, cabeza y cuello y el uso de anestesia general.

3. Todo sujeto con un mayor peligro de complicaciones pulmonares debe ser entrenado para que haga ejercicios de respiración profunda, espirometría por estímulo o ambas técnicas, y en él se utilizará selectivamente una sonda nasogástrica para combatir en el posoperatorio las náuseas, los vómitos o la distensión abdominal sintomática y así disminuir los peligros en tal fase (cuadro 8-6).
4. La espirometría y las radiografías de tórax como métodos sistemáticos en el preoperatorio son menos útiles para anticipar la posibilidad de riesgos de complicaciones pulmonares después de la operación, pero pudieran convenir en individuos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o asma.
5. No conviene, en un intento de disminuir riesgos pulmonares en el posoperatorio, practicar cateterismo de arteria pulmonar, ni usar nutrición parenteral o enteral total.

### Otras estrategias de modificación de riesgos pulmonares en el preoperatorio

Es importante emprender las estrategias comentadas para disminuir las complicaciones pulmonares en el posoperatorio, en particular en sujetos de alto riesgo. El individuo que en el preoperatorio muestra tos o disnea debe ser valorado para identificar la causa de tales síntomas. Se orientará a los fumadores para que dejen el tabaco cuando menos ocho semanas antes de una operación programada. Los individuos con asma o EPOC pueden recibir corticosteroides y broncodilatadores en el preoperatorio y el posoperatorio, para llevar a nivel óptimo la función pulmonar. En el preoperatorio habrá que tratar toda infección pulmonar por bacterias.

### ■ DIABETES MELLITUS

(Véase también cap. 344.) Muchos sujetos con diabetes mellitus tienen CAD sintomática o asintomática notable y a veces isquemia asintomática del miocardio por disfunción del sistema autónomo. Las pruebas refuerzan la necesidad de un control intensivo de la glucemia en el

perioperatorio, hasta alcanzar niveles casi normales de glucosa (90 a 110 mg/100 ml), en comparación con el control glucémico moderado (120 a 200 mg/100 ml) con insulina en goteo endovenoso. Habría que comparar dicha práctica con el peligro de complicaciones por hipoglucemia. En la mañana de la operación no se utilizarán agonistas hipoglucemiantes orales. La hiperglucemia perioperatoria debe combatirse con el goteo intravenoso de insulina de acción corta o la administrada por vía subcutánea con una "escala móvil". Los individuos controlados con la sola dieta pueden ser operados, pero sólo con una vigilancia posoperatoria minuciosa.

### ■ PROFILAXIS DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

(Véase también cap. 124.) El operador debe administrar antibióticos con fin profiláctico, desde el perioperatorio, a todo individuo con cardiopatía congénita o valvular, válvulas protésicas, prolapso de válvula mitral u otras anomalías cardíacas, con arreglo a las directrices de la práctica del *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA).

### ■ PROFILAXIS DE LA TROMBOEMBOLIA VENOSA

(Véase también el cap. 262.) La profilaxis perioperatoria de la tromboembolia venosa debe cumplir con las directrices establecidas, por el *American College of Chest Physicians*. No conviene usar ácido acetilsalicílico como agente único para la tromboprofilaxis. Otra estrategia incluye el uso de dosis pequeñas de heparina no fraccionada ( $\leq 5\,000$  U por vía subcutánea dos veces al día); heparina de bajo peso molecular (como 30 mg de enoxaparina, dos veces al día o 40 mg una vez al día) o un pentasacárido (fondaparinux, 2.5 mg una vez al día) a pacientes con riesgo moderado, y heparina no fraccionada (5 000 U por vía subcutánea tres veces al día) a sujetos de alto riesgo. Complementos útiles de los anticoagulantes son las medias de compresión graduada y los dispositivos de compresión neumática.

### LECTURAS ADICIONALES

- DEVEREAUX PJ et al: Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): A randomized controlled trial. *Lancet* 371:1839, 2008
- DUNKELGRUEN M et al: Bisoprolol and fluvastatin for the reduction of perioperative cardiac mortality and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing noncardiovascular surgery: a randomized controlled trial (DECREASE-IV). *Ann Surg* 249:921, 2009
- FLEISHER LA et al: ACC/AHA guideline for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Circulation* 116:1971, 2007
- GEERTS WH et al: Prevention of venous thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126:338S, 2004
- LIPSHUTZ AK, GROPPER MA: Perioperative glycemic control: An evidence-based review. *Anesthesiology* 110:408, 2009
- LEE TH et al: Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 100:1043, 1999
- LINDENAUER PK et al: Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N Engl J Med* 353:349, 2005
- MCFALLS EO et al: Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 351:2795, 2004
- QASEEM A et al: Risk assessment for and strategies to reduce perioperative pulmonary complications for patients undergoing noncardiothoracic surgery: A guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 144:575, 2006
- SMETANA GW et al: Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: Systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 144:581, 2006

## CAPÍTULO 9

## Cuidados paliativos y terminales

Ezekiel J. Emanuel

## EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos en el año 2007 fallecieron 2 423 712 personas (cuadro 9-1). En promedio, 72% de todos los fallecimientos ocurrieron en personas mayores de 65 años. Los aspectos epidemiológicos de la mortalidad son similares en casi todos los países desarrollados y las causas predominantes de muerte son las enfermedades cardiovasculares y el cáncer, cambio extraordinario desde el comienzo del siglo xx (1900) en que las cardiopatías originaban, en promedio, 8% de todos los fallecimientos, y el cáncer, menos de 4% de ellos. En 2006, año en que se pudo contar con datos recientes, menos de 1% de todos los fallecimientos en Estados Unidos los produjo el sida, aunque en el grupo de personas de 35 a 44 años siguió siendo una de las cinco causas principales.

Se ha calculado que en países desarrollados, aproximadamente 70% de todos los fallecimientos son precedidos de una enfermedad o cuadro anormal, lo cual torna razonable hacer planes para la muerte en un futuro predecible. El cáncer ha sido utilizado como paradigma de los cuidados terminales, pero no es el único tipo de enfermedad con una fase terminal identificable y predecible. La tienen la insuficiencia cardiaca, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la insuficiencia hepática crónica, la demencia senil y otros muchos trastornos; por esa razón, todas las especialidades médicas deben contar con una estrategia sintomática que se encargue de los cuidados terminales. Muchos sujetos que sufren por su enfermedad, también pueden beneficiarse de los cuidados paliativos, sea cual sea el pronóstico. En circunstancias óptimas habrá que considerar a los cuidados paliativos como parte de la atención global de todos los enfermos. En las revisiones de las publicaciones recientes, se han señalado pruebas de peso de que los cuidados paliativos pueden mejorar con la coordinación entre prestadores asistenciales, médicos y pacientes en lo que toca a los planes de "voluntad anticipada" y también grupos de médicos, enfermeras y otro personal especializados en estas tareas.

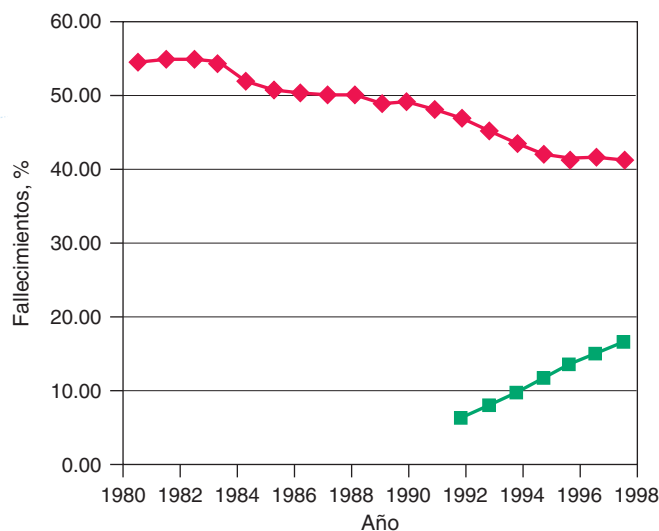


Figura 9-1 Gráfica en que se observan las tendencias en el sitio de muerte de los pacientes en los últimos 20 años. ◆, Porcentaje de fallecimientos dentro del hospital; ■, porcentaje de fallecimientos dentro de un asilo.

La ampliación constante de la esperanza de vida en Estados Unidos desde el siglo xx se ha acompañado de nuevas dificultades que afrontan las personas, su familia y la sociedad en su conjunto, para ocuparse de las necesidades de una población que envejece; tales problemas incluyen trastornos más complejos y tecnologías complicadas para utilizar en esas situaciones a finales de la vida. La creación de tecnologías que prolongan la existencia sin restaurar la salud plena ha hecho que muchos estadounidenses busquen otras situaciones de cuidados y estrategias terminales que alivien el sufrimiento de personas en la fase terminal de su enfermedad. En los últimos decenios en Estados Unidos se ha producido un cambio notable en el sitio en que muere una persona, que coincide con las preferencias que ella tiene y de sus parientes. En promedio, en 1980 60% de los estadounidenses falleció dentro de hospitales y para el año 2000 se invirtió tal tendencia, y aproximadamente 40% de dichos ciudadanos lo hizo dentro de hospitales (fig. 9-1). Tal cambio ha sido más impresionante en personas que fallecen de cáncer y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y sujetos más jóvenes y muy ancianos. En el último decenio, tal corriente se ha vinculado con el empleo cada vez mayor de los cuidados en asilos; en 2008, en promedio, 39% de personas fallecidas en Estados Unidos recibió ese tipo de cuidado. Los cancerosos

## CUADRO 9-1 Diez causas principales de muerte en Estados Unidos e Inglaterra

Causa de muerte	Estados Unidos			Inglaterra	
	Número de fallecimientos	Porcentaje del total	Número de fallecimientos en personas de 65 años y mayores	Número de fallecimientos	Porcentaje del total
Todos los fallecimientos	2 423 712	100	1 759 423	538 254	100
Cardiopatías	616 067	25.4	510 542	129 009	24
Cánceres	562 875	23.2	387 515	135 955	25.3
Enfermedades cerebrovasculares	135 952	5.6	117 010	57 808	10.7
Enfermedades crónicas de vías respiratorias inferiores	127 924	5.1	106 845	27 905	5.2
Accidentes	123 706	5.1	36 689	10 979	2
Enfermedad de Alzheimer	74 632	2.2	71 660	6 316	1.2
Diabetes mellitus	71 382	2.9	52 351	34 477	6.4
Influenza y neumonía	52 717	2.2	49 346	5 055	0.9
Nefritis, síndrome nefrítico, nefrosis	46 448	1.9	37 377	3 287	0.6
Septicemia	34 828	1.4	26 201	2 206	0.4

Fuente: National Center for Health Statistics (datos de todos los grupos de edad, de 2007, y para personas mayores de 65 años, de 2006); <http://www.cdc.gov/nchs>; National Statistics (Inglaterra, 2003); <http://www.statistics.gov.uk>



en la actualidad comprenden aproximadamente 38.3% de usuarios de asilos. Cerca de 79% de individuos atendidos en tales sitios fallece fuera del hospital y alrededor de 41% de quienes son atendidos en los asilos fallece en su domicilio privado. Además, en 2008, por primera vez, la *American Board of Medical Specialties* (ABMS) certificó a quienes trabajaban en asilos y medicina de cuidados paliativos. Al acortar la permanencia hospitalaria, muchos trastornos graves están siendo tratados en el hogar o fuera de hospitales. En consecuencia, brindar los cuidados paliativos y terminales óptimos obliga a que se disponga de los servicios apropiados en muy diversas situaciones y sitios que incluyen los que están fuera de instituciones nosocomiales.

### ESTRUCTURA DE LA ATENCIÓN EN ASILOS Y DE CUIDADOS PALIATIVOS

En este tipo de atención es fundamental la estrategia interdisciplinaria que comprende, de manera característica, atención del dolor y de síntomas, cuidado espiritual y psicológico, y apoyo para los parientes cuidados durante la enfermedad, y en el periodo de duelo.

Los individuos en fase terminal tienen enfermedades avanzadas de muy diverso tipo, a menudo con síntomas múltiples que exigen alivio y en los que se necesitan regímenes terapéuticos no penetrantes, en un entorno de atención flexible. Como aspecto fundamental para asegurar cuidados paliativos y terminales de buena calidad, está centrarse en cuatro dominios amplios: 1) síntomas físicos; 2) síntomas psicológicos; 3) necesidades sociales que incluyen las relaciones interpersonales, cuidado de aspectos económicos, y 4) necesidades existenciales o espirituales.

La valoración integral busca identificar y valorar las necesidades en los cuatro dominios anteriores. Los objetivos asistenciales se establecen en comentarios con el paciente, sus parientes o ambos, con base en la revisión de cada uno de los dominios. Después, las intervenciones se orientan a mejorar o controlar los síntomas y las necesidades. Los médicos son los encargados de algunas intervenciones, en particular las de tipo técnico, y de coordinarlas, pero no son responsables de suministrar todas ellas. El hecho de no ocuparse de algunos de los dominios quizá impida una muerte tranquila, por lo cual asume importancia especial en las medidas de atención terminal la participación perfectamente coordinada y con comunicación eficaz del grupo interdisciplinario. Según el entorno, los miembros casi insustituibles del grupo mencionado incluirán médicos, enfermeras, trabajadoras sociales, capellanes, auxiliares de enfermería, fisioterapeutas, consejeros para etapas de crisis y duelo, y voluntarios.

## ■ VALORACIÓN Y PLANIFICACIÓN DE CUIDADOS

### Valoración integral

Los métodos estandarizados para realizar una valoración integral se centran en determinar el estado del sujeto en los cuatro dominios que abarca su trastorno: físico, psicológico, social y espiritual. La valoración de los síntomas físicos y mentales debe cumplir con las pautas de la versión modificada de la anamnesis y la exploración física tradicionales, que se basa en las manifestaciones ostensibles. Las preguntas deben intentar el esclarecimiento de tales manifestaciones y el origen del sufrimiento, y analizar el grado en que tales síntomas interfieren en la calidad de vida de la persona. Es de máxima importancia la valoración estandarizada. En la actualidad se cuenta con instrumentos de valoración de 21 síntomas tan sólo en el cáncer. La eficacia de esos medios puede mejorar con nuevas investigaciones y con la validación correspondiente, en particular las que toman en consideración las perspectivas del paciente. Entre los instrumentos con propiedades psicométricas satisfactorias que intentan abarcar síntomas muy diversos están la llamada Escala Memorial de Valoración de Síntomas (MSAS, *Memorial Symptom Assessment Scale*), la lista de Corroboración Rotterdam de Síntomas; el Cuestionario Worthing de Quimioterapia, y el Instrumento de Valoración Computarizada de Síntomas. Los dispositivos anteriores son largos y pueden ser útiles en las valoraciones clínicas o de investigación iniciales. Los más breves son útiles en individuos cuyo estado funcional no permite cuantificaciones globales. Entre los instrumentos más breves están la Escala Condensada Memorial de Valoración de Síntomas, el Sistema Edmonton de Valoración de Síntomas, el Inventario de M.D. Anderson de Valoración y Síntomas y la Escala de Sufrimiento por Síntomas. El uso

de los instrumentos mencionados asegura que la valoración es integral y que no se ocupa sólo del dolor y de unos cuantos signos físicos. Será mejor no emplear pruebas con penetración corporal entre las medidas terminales, y hay que valorar con enorme cuidado las que entrañan penetración mínima, inclusive en lo que toca a su proporción beneficio/agobio para el paciente. Habrá que omitir aspectos de la exploración física incómodos y que posiblemente no generen información útil.

En lo que toca a las necesidades sociales, los encargados de la atención de salud deben valorar y cuantificar el estado de relaciones importantes, compromisos financieros, necesidades en la prestación de cuidados y acceso a la atención médica. Entre las preguntas relevantes estarán las siguientes: *¿Con qué frecuencia cuenta usted con una persona que siente cercana? ¿Qué ha representado la enfermedad para la familia de usted? ¿En qué forma su trastorno ha alterado sus relaciones? ¿Cuánta ayuda necesita usted en aspectos de su vida como obtener comida y salir fuera de su casa? ¿Qué tantos problemas le produce la consecución de los cuidados médicos que usted necesita?* En el terreno de necesidades existenciales, el personal de cuidados debe valorar los sufrimientos y la sensación de estar “cimentado” en los aspectos emocionales y existenciales, y detectar la finalidad o el significado de la vida. Entre las preguntas útiles de análisis están las siguientes: *¿Qué capacidad tiene usted de detectar el significado de su vida desde que comenzó su enfermedad? En esta etapa: ¿Cuáles son las cosas más importantes para usted?* Además, es útil solicitar al paciente que indique la forma en que capta todo lo relacionado con sus cuidados: *¿En qué grado percibe usted que lo respetan los médicos y las enfermeras? ¿Qué tanta claridad tiene usted en cuanto a la información que le transmiten sobre lo que cabe esperar de su enfermedad? ¿En qué grado siente usted que los cuidados médicos que recibe satisfacen sus objetivos o metas?* Si en cualesquiera de las áreas anteriores se identifica preocupación o duda, conviene plantear preguntas de valoración más profundas.

### Comunicación

En el caso particular de que pueda ser mortal una enfermedad, surgen innumerables momentos con gran carga emocional y que pueden generar conflictos, que han sido en forma global llamadas situaciones de “malas nuevas” en que son esenciales capacidades y experiencia para lograr comunicación empática y eficaz. Tales momentos incluyen transmitir al paciente, a su familia o a ambas partes el diagnóstico terminal; el pronóstico del paciente y la ineficacia de algunas terapéuticas, no insistir más en la busca de la curación y la prolongación de la vida en tanto se reorienta el enfoque al control y paliación de síntomas, los planes de instrucciones anticipatorias y la muerte de la persona. Las conversaciones de ese tipo son difíciles y culminan en momentos de tensión, pero las investigaciones señalan que todos los comentarios terminales pueden culminar en envíos más tempranos al asilo y no en adoptar un tratamiento francamente intensivo, y así beneficiar la calidad de vida del enfermo y mejorar el proceso de asimilación del duelo en la familia.

De la misma forma que los cirujanos planean y preparan grandes operaciones y los investigadores ensayan la presentación de los resultados de sus estudios, los médicos y el personal asistencial que atiende individuos con enfermedad grave o avanzada pueden crear una estrategia probada, para compartir información importante e intervenciones de planificación. Además, los parientes conceden igual importancia al gran detalle con que el médico se preparó para transmitir malas nuevas y el entorno en el cual lo realizó. Por ejemplo, 27% de familias que tuvieron que hacer decisiones críticas para enfermos en una unidad de cuidados intensivos (ICU, *Intensive Care Unit*) desearon contar con un espacio físico mejor y más privado para comunicarse con los médicos y en 48%, la presencia de un sacerdote constituyó un hecho tranquilizador.

Con el acrónimo P-SPIKES se ha elaborado un procedimiento organizado y eficaz que incluye siete fases para comunicar malas nuevas: 1) Preparar las bases de los comentarios; 2) Sentar bases para tener un entorno idóneo; 3) Principiar la sesión al captar lo que el paciente y su familia entienden; 4) Indagar la forma en que comprenderán mejor la información nueva y lo que de ésta desean enterarse; 5) *K* (*Knowledge*), con base en las fases anteriores, se transmitirán las nuevas; 6) Expresión permitida de respuestas emocionales; 7) Ser parte de planes futuros en la atención médica. El **cuadro 9-2** es un resumen de las fases, junto con las frases sugeridas y los puntos teóricos de cada una. Datos de investigaciones ulteriores que consideran la respuesta de los pacientes a los

**CUADRO 9-2** Elementos para transmitir malas noticias: el Método P-SPIKES

Acrónimo	Fases	Objetivo de la interacción	Preparativos, preguntas o declaraciones
<b>P</b>	Preparación	Preparar psíquicamente, para la interacción con el paciente, su familia o ambas partes.	Revisar la información que es necesario comunicar. Planear la forma en que se brindará apoyo emocional. Repasar etapas fundamentales y frases, en la interacción.
<b>S</b>	Sentar las bases de la interacción	Asegurar que se cuenta con el entorno apropiado para comentarios y discusiones serias y con una gran carga emocional.	Asegurar la presencia del paciente, su familia y personal de apoyo social apropiados. Dedicar tiempo suficiente. Asegurar intimidad y evitar interrupciones por otras personas o sonidos de bocinas. Contar con una caja de pañuelos desechables.
<b>P</b>	Principiar la sesión de percepción y preparativos por parte del paciente	Comenzar los comentarios al definir la situación básica y si el paciente y sus parientes pueden tratar la información. Disipar tensiones al pedir que contribuyan el paciente y sus parientes.	Comenzar con planteamientos abiertos para alentar la participación. Entre las frases posibles por usar están: <i>¿Qué es lo que usted entiende de su enfermedad?</i> <i>¿Cuándo percibió por primera vez el síntoma X y en opinión de usted a qué correspondía?</i> <i>¿Qué le mencionó a usted el Dr. X cuando él lo canalizó a esta institución?</i> <i>En opinión de usted: ¿Qué es lo que sucederá?</i>
<b>I</b>	Indagar lo correspondiente a invitación y necesidades de información	Identificar la información que necesitan poseer el paciente, su familia o ambas partes y el elemento limitante de lo que ellos desean en relación con las malas noticias.	Entre las frases posibles por usar están: <i>Si al final resulta que este trastorno es algo grave: ¿Qué es lo que usted desea saber?</i> <i>¿Desearía usted que yo le señalara todos los detalles de su enfermedad?</i> <i>De no ser así: ¿De qué aspecto en particular le gustaría hablar?</i>
<b>K (Knowledge)</b>	Conocimiento de la enfermedad	Transmitir las malas nuevas u otra información al paciente y a su familia, de manera sensible.	No abrumar al paciente y a su familia con la información. Corroborar que el paciente y su familia entendieron los datos. Entre las frases posibles por usar están: <i>Me apena enormemente comunicarle lo siguiente, pero...</i> <i>Por desgracia los estudios indicaron que...</i> <i>Me temo que las noticias no son buenas...</i>
<b>E</b>	Empatía y exploración	Identificar la causa de las emociones, por ejemplo, mal pronóstico. Establecer un lazo de empatía con el paciente, los sentimientos de su familia o ambos. Explorar por medio de preguntas abiertas.	Es normal que se despierten sentimientos muy vivos en relación a las malas noticias. Aceptar lo que siente el paciente y su familia. No olvidar que los sentimientos de ese tipo son normales incluso si son amedrentadores. Conceder tiempo para que las partes respondan. Repetir al paciente y a la familia que usted no los abandonará. Entre las frases posibles por usar están: <i>Me imagino que para usted es muy difícil enterarse de esto.</i> <i>Me parece que se alteró usted mucho. Dígame qué es lo que siente.</i> <i>Me hubiera gustado que las cosas fueran distintas.</i> <i>Haremos todo lo que sea posible para auxiliarle.</i>
<b>S</b>	Resumen y planes	Definir con el paciente y su familia las fases siguientes que incluyan métodos o intervenciones adicionales.	Los aspectos desconocidos e inciertos de la situación son los que agravan la ansiedad. Recomendar un plan con objetivos y puntos definitorios. Señalar los aspectos teóricos para que el paciente, su familia o ambos los acepten o rechacen. Si el paciente, su familia, o ambas partes no están preparados para comentar las frases siguientes, planear una visita de "seguimiento".

**Fuente:** Con autorización de Buckman.

métodos sistemáticos para transmitir malas nuevas podrían sentar las bases de pruebas, para métodos de comunicación todavía más eficaces.

### Valoración continua de objetivos

Obstáculos formidables para asegurar las medidas paliativas y terminales de buena calidad son la dificultad para llegar a un pronóstico preciso, y la resistencia emocional del paciente y sus parientes a aceptar las consecuencias del mal pronóstico. Una solución práctica a tales barreras sería integrar las medidas paliativas con las curativas, sea cual sea el pronóstico. De la manera anterior, las medidas paliativas ya dejan de transmitir el mensaje de fracaso, de no emprender más tratamientos o de "abandonar" toda esperanza. Un aspecto fundamental para integrar los cuidados paliativos con los curativos es incluir la valoración conti-

nua de objetivos como parte de la revaloración sistemática que se produce en casi todos los encuentros del paciente con su médico.

Son innumerables los objetivos de asistencia, que van desde curar una enfermedad específica hasta prolongar la vida, aliviar un síntoma, retrasar la evolución de una enfermedad incurable, adaptarse a discapacidad progresiva sin alterar los lazos familiares, lograr la paz de espíritu o la significación personal, hasta morir en una forma en que los seres queridos queden con recuerdos positivos. La identificación de los objetivos asistenciales se puede abordar gracias a un protocolo de siete fases: 1) asegurar que la información médica y de otro tipo sea lo más completa posible (hasta donde se pueda) y que la entiendan las partes relevantes (véase antes); 2) explorar lo que esperan el enfermo, su familia o ambas partes, en tanto se identifican objetivos relevantes y reales; 3) compartir todas las opciones con el paciente y su familia; 4) reaccionar

con empatía a los ajustes destinados al cambio de expectativas; 5) elaborar un plan en que se insista en lo que se puede hacer para lograr los objetivos reales; 6) realizar vigilancia en el plan, y 7) revisar y escudriñar periódicamente el plan, y considerar en cada encuentro si habrá que reajustar los objetivos asistenciales y revisarlos con el paciente, su familia o ambas partes. El orden de las fases anteriores no es rígido, pero juntas constituyen una estructura útil para las interacciones con los pacientes y sus parientes en cuanto a objetivos asistenciales. Puede ser especialmente difícil si la persona o miembros de la familia tienen dificultad para abandonar un objetivo no real. Una estrategia sería auxiliarnos para que reconsideren y adopten objetivos más reales y también sugieran que, a pesar de que aún se espera lo mejor, es prudente planear otras culminaciones de la situación.

### Planes para elaborar las instrucciones anticipatorias

**Prácticas** Planear las instrucciones anticipatorias incluye prever toda la asistencia médica futura en caso de que la persona termine por ser incapaz de tomar decisiones médicas. En un estudio hecho en el año 2010 que comprendió adultos de 60 años o más que fallecieron entre los años 2000 y 2006, se observó que 42% necesitó tomar decisiones respecto al tratamiento en los últimos días de su vida, pero que 70% no tenía la capacidad para tomarla. En el último grupo mencionado, un promedio de 33% no contó con instrucciones anticipatorias. En circunstancias óptimas tal plan deberá formularse antes de una crisis en la salud o de la fase terminal de una enfermedad. Por desgracia, tal situación no acaece porque surgen barreras diversas. A pesar de que 80% de los estadounidenses respalda los planes de instrucciones anticipatorias y de completar la voluntad vital, en la realidad sólo 47% los practica. Muchos enfermos esperan que los médicos emprendan los planes de este tipo y esperarán que el facultativo se encargue del tema. Los pacientes también desean comentar con sus parientes los planes de instrucciones anticipatorias; sin embargo, hay mayor posibilidad de que los individuos con expectativas no reales prefieran tratamientos intensivos. Menos de 33% de los miembros del personal asistencial ha completado por sí mismo los planes de instrucciones anticipatorias. En consecuencia, la primera fase adecuada para dicho tipo de personal es completar los planes propios de las instrucciones en este sentido; tal situación hace que estén conscientes de las elecciones trascendentales y los puntos especialmente emotivos y permitirles que señalen a sus pacientes en una actitud honesta que en lo personal ya ha completado los planes de este tipo (anticipatorios).

Las fases para planear eficazmente las instrucciones anticipatorias giran alrededor de: 1) planteamiento introductorio del tema; 2) estructurar comentarios; 3) revisar planes que se hayan comentado con el paciente y sus parientes; 4) documentar los planes; 5) actualizarlos en forma periódica, y 6) llevar a la práctica las directrices de las instrucciones anticipatorias (cuadro 9-3). Dos de las barreras fundamentales para elaborar planes de instrucciones anticipatorias son los problemas para plantear el tema y la dificultad para estructurar un comentario sucinto. Plantear e introducir el tema puede realizarse de manera eficaz y en forma sistemática, al señalar que es recomendable para todos los pacientes, y es semejante a adquirir una póliza de seguros o elaborar algún documento respecto a posesiones, en este terreno. Muchos de los casos más difíciles han comprendido episodios inesperados y agudos de daño cerebral en sujetos jóvenes.

Estructurar un comentario o discusión particularizado constituye un elemento central en las habilidades y experiencias de la comunicación. Es importante identificar al tercero más cercano que se ocupe de la asistencia y recomendar que participe en la elaboración de las instrucciones anticipatorias. Se escogerá una lista de temas, de preferencia los que hayan sido valorados y que de manera certera generen expresiones fiables y válidas de las preferencias del enfermo, y se brindará orientación a él y a su representante. Las listas de ese tipo existen para situaciones generales y para las que son específicas de enfermedades. Comentar con el paciente y su representante la situación física es un ejemplo para demostrar la manera de abordar los temas. Suele ser útil comenzar con una situación en que es posible que el paciente tenga ya preferencias definidas en cuanto a su atención, como quedar en un estado vegetativo persistente. Una vez que se identifican las preferencias del individuo sobre las intervenciones en la situación o escenario anterior, se sugerirá que el enfermo y su representante comenten y completen la lista funcio-

nal para los demás temas. En caso de que convenga, se sugerirá que participen otros miembros de la familia en los comentarios. En una segunda visita se repasarán las preferencias del enfermo, al corroborar y solucionar cualquier incongruencia. Después de pedir al paciente y su representante que firmen el documento, lo incorporarán al expediente clínico y se asegurará que se suministrarán copias a los principales miembros de la familia y sitios asistenciales. Las preferencias cambian, y por ello habrá que revisar en lapsos periódicos tales documentos.

**Tipos de documentos** Los documentos de instrucciones anticipatorias son de dos tipos generales. El primero incluye la voluntad anticipada o testamento vital o lineamientos de las instrucciones; son documentos consultivos que describen los tipos de decisiones que deben dirigirse los cuidados clínicos. Algunos son más específicos y definen situaciones e intervenciones diferentes para que el paciente seleccione algunas de ellas. Entre las señaladas, algunas son de uso general y otras están diseñadas para que las utilicen pacientes con un tipo específico de enfermedad como cáncer o VIH. Las normas menos específicas pueden ser declaraciones generales en que se rechazan intervenciones para conservar la vida o formas que describan los valores que deben guiar los comentarios específicos en cuanto a las medidas en la fase terminal. El segundo tipo de instrucción anticipatoria permite la designación de un representante encargado de la atención de la salud (a veces se le conoce como un apoderado autorizado en asuntos de salud), que es la persona escogida por el paciente para tomar decisiones. La selección no entraña elegir alguna de dos opciones; la norma combinada que incluye el testamento vital y designa al apoderado suele utilizarse y debe indicar claramente si las preferencias específicas del paciente o la decisión del tercero son las que tienen prioridad en caso de conflicto. Algunas entidades federativas de Estados Unidos han comenzado a practicar las llamadas “Órdenes del Médico para Empezar Medidas para Prolongar la Vida, (POLST, *Physician Orders for Life-Sustaining Treatment*)” que se basan en la comunicación entre el personal asistencial y los pacientes, para incluir orientación sobre las medidas terminales, en una hoja de color, que sigue el paciente en diversos entornos terapéuticos. Los métodos para completar los documentos de instrucciones anticipatorias varían con las leyes de cada estado.

A veces genera equívocos diferenciar entre los documentos estatutarios y los consultivos. Los primeros son elaborados para cumplir con leyes estatales importantes, en tanto que los segundos se integran de modo que reflejen los deseos del enfermo. Los dos son legales, el primero con arreglo a las leyes estatales y el segundo respecto a la ley constitucional.

**Aspectos legales** En el año 2006, en Estados Unidos, 48 estados y el distrito de Columbia llevaron a la práctica las leyes del testamento vital o instrucciones previas. Muchos estados han emitido sus propias formas estatutarias. Massachusetts y Michigan no cuentan con leyes en este sentido aunque ambos tienen normas de apoderados en cuestiones de salud. En 25 estados la ley dicta que el testamento vital no es válido en una embarazada. Sin embargo, salvo Alaska, todos los demás estados han llevado a la práctica decisiones sobre poderes notariales en leyes asistenciales que permitan a los pacientes designar a un tercero que se encargue de decisiones, y que tenga autoridad para interrumpir tratamientos que prolonguen la vida. Solamente en Alaska la ley prohíbe a los terceros terminar ese tipo de tratamientos. La legislación de reforma sanitaria, que es el Acta de Atención Accesible del 2010 generó notables controversias cuando las primeras versiones de la ley incluyeron los pagos de la organización Medicare para consultas sobre planes de instrucciones anticipatorias. Tales disposiciones fueron abolidas ante las acusaciones de que culminaban en el racionamiento de atención de los ancianos.

En Estados Unidos la Suprema Corte ha dictaminado que los pacientes tienen el derecho constitucional de decidir si rechazan y terminan las intervenciones médicas, incluidas las que prolongan la vida, y que las personas mentalmente incompetentes pueden hacer valer tal derecho al aportar “pruebas claras y convincentes” de sus preferencias. Los lineamientos de instrucciones anticipatorias permiten a los pacientes aportar tales pruebas, y por ello los comentaristas aceptan que están protegidos constitucionalmente. Muchos de los comentaristas piensan que el Estado tiene que aceptar cualquier instrucción anticipatoria clara, escrita o no en un documento “oficial”. Muchos estados han promulgado leyes



## CUADRO 9-3 Fases en la planificación de las instrucciones anticipatorias

Fase	Objetivos por alcanzar y aspectos por cubrir	Frases o puntos útiles por destacar
Presentar los planes para elaborar las instrucciones anticipatorias	<p>Pedir al paciente que diga lo que sabe sobre las instrucciones anticipatorias y si ya completó una de ellas.</p> <p>Indicar que como médico usted ya completó una forma de instrucciones.</p> <p>Indicar que usted trata de elaborar los planes de instrucciones anticipatorias, para todos los pacientes, independientemente del pronóstico individual.</p> <p>Explicar los objetivos del proceso de que el paciente haga valer sus derechos y asegurar que el médico y el tercero o representante entienden las preferencias de él.</p> <p>Aportar suficientes publicaciones al paciente que incluyan las instrucciones anticipatorias que prefiera usar.</p> <p>Recomendar al paciente que identifique a un tercero o representante que se encargue de decisiones y que el médico acudirá a la siguiente reunión.</p>	<p>Me gustaría comentar con usted un tema <i>que siempre comento con todos mis pacientes y es el de los planes para las instrucciones anticipatorias. Siento que tiene tanta importancia que incluso yo ya elaboré mi propio plan. ¿Conoce usted en detalle planes de instrucciones anticipatorias o del testamento vital?</i></p> <p><i>¿Ha pensado usted alguna vez el tipo de atención que desearía recibir si se agravase tanto que no pudiese hablar por sí mismo?</i></p> <p><i>Esta es la finalidad de los planes de instrucciones anticipatorias.</i></p> <p><i>No hay un solo punto de la salud que no hayamos comentado y le expongo esta situación porque es muy delicada para todos, sean sanos o enfermos, ancianos o jóvenes.</i></p> <p>Es importante contar a la mano con muchas copias de los lineamientos para las instrucciones anticipatorias, incluso dentro de la sala de espera, para los pacientes y sus parientes.</p> <p>Conocer los recursos de las formas específicas de cada población o estado (se pueden obtener de <a href="http://www.nhpco.org">www.nhpco.org</a>).</p>
Comentarios estructurados de situaciones en que intervendrá el paciente	<p>Afirmar que el objetivo de todo el proceso es cumplir con los deseos del enfermo si éste pierde su capacidad de decisión.</p> <p>Conocer los objetivos generales del paciente en relación con los cuidados clínicos y de salud.</p> <p>Conocer las preferencias del paciente respecto a intervenciones específicas en algunas situaciones sobresalientes y comunes.</p> <p>Auxiliar al paciente a que defina el “umbral o situación límite” para emprender intervenciones de omitir o interrumpir algunos procedimientos o intervenciones.</p> <p>Definir las preferencias del enfermo en cuanto al papel que jugará el tercero o el representante.</p>	<p>Utilizar una hoja estructurada y situaciones típicas.</p> <p>Comenzar los comentarios al señalar el caso del estado vegetativo permanente y mencionar otras situaciones como recuperarse de un problema agudo con una discapacidad residual grave; solicitar al paciente que indique sus preferencias en relación con intervenciones específicas como el uso de ventiladores, nutrición artificial y reanimación cardiopulmonar, y después proceder a mencionar intervenciones menos penetrantes como transfusiones de sangre y antibioticoterapia.</p>
Revisar las preferencias del paciente	<p>Una vez que el paciente ha hecho decisiones en cuanto a intervenciones, habrá que revisarlas para asegurar que son congruentes y que el representante o tercero las conoce.</p>	
Dejar constancia escrita de las preferencias del enfermo	<p>Completar formalmente los lineamientos de instrucciones anticipatorias y pedir a un testigo que estampe su firma.</p> <p>Dar una copia al paciente y a su representante.</p> <p>Colocar una copia en el expediente clínico del enfermo y un resumen en las notas de evolución.</p>	
Actualizar las órdenes	<p>En forma periódica y si suceden grandes cambios en el estado clínico se revisarán las órdenes de instrucciones con el paciente y se iniciarán modificaciones.</p>	
Se llevará a la práctica las instrucciones y órdenes	<p>Las órdenes comenzarán a cumplirse en la práctica sólo cuando el paciente no pueda hacer decisiones clínicas por sí mismo.</p> <p>Se leerán de nuevo las instrucciones para tener la seguridad de su contenido.</p> <p>Comentar los actos o medidas propuestos con base en las instrucciones u órdenes con el representante.</p>	

explícitamente para reconocer instrucciones fuera del estado. Si el paciente no utiliza una forma estatutaria sería recomendable agregarla a las instrucciones anticipatorias que se utilicen. Se pueden obtener gratis del personal asistencial formas de cada estado geográfico, y los pacientes y su familia en el sitio de la red Organización Nacional de Asilos y Atención Paliativa (<http://www.nhpco.org>).

## INTERVENCIONES

## ■ SIGNOS FÍSICOS Y SU TRATAMIENTO

Se ha concedido enorme importancia a las formas de enfocar el dolor de los agonizantes. Algunas instituciones han hecho de la valoración del

dolor el quinto signo vital, para destacar su importancia; todo lo anterior ha sido recomendado por grandes sistemas asistenciales como el de la Administración de Veteranos y organismos acreditadores como la Comisión Conjunta para Acreditación de Organizaciones de Salud (JCAHO, *Joint Commission on the Accreditation of Health Care Organizations*). Lo anterior incluye al dolor como el quinto signo vital, un elemento simbólicamente importante, pero ningún dato corrobora que hayan mejorado las prácticas de su tratamiento y control. La buena asistencia paliativa obliga al tratamiento mejor del dolor, pero aun así se necesitan más elementos. La frecuencia de los síntomas varía con la enfermedad y con otros factores. Las manifestaciones físicas y psicológicas en sujetos en fase terminal incluyen dolor, fatiga, insomnio, anorexia,



### CUADRO 9-4 Manifestaciones físicas y síntomas psicológicos frecuentes en enfermos terminales

Manifestaciones físicas	Síntomas psicológicos
Dolor	Ansiedad
Fatiga y debilidad	Depresión
Disnea	Sensación de inermidad
Insomnio	Vida sin valor
Resequedad de la boca	Irritabilidad
Anorexia	Menor concentración
Náusea y vómito	Confusión
Estreñimiento	Delirio
Tos	Falta de apetito sexual
Edema de brazos o piernas	
Prurito	
Diarrea	
Disfagia	
Mareo	
Incontinencias fecal y urinaria	
Insensibilidad/hormigueo de manos o pies	

disnea, depresión, ansiedad y náusea y vómito. En los últimos días de la vida también es frecuente el delirio terminal. Las valoraciones de individuos con cáncer avanzado han demostrado que los pacientes muestran en promedio 11.5 diferentes manifestaciones físicas y psicológicas (cuadro 9-4).

Las pesquisas para identificar el origen de tales síntomas por lo común se centran en la anamnesis y la exploración física. En algunos casos, los procedimientos radiológicos y diagnósticos de otro tipo aportarán suficiente beneficio para orientar en lo que se refiere a las medidas paliativas óptimas que justifiquen riesgos, posibles molestias e incomodidades, en particular al individuo en muy grave estado. En este capítulo se exponen sólo algunas de las manifestaciones comunes en que es difícil su tratamiento y control. **En los capítulos 39, 81, 27 y 40, respectivamente, se señalan más datos sobre el tratamiento de otras manifestaciones como náusea, vómito, insomnio y diarrea.**

#### Dolor

**Frecuencia** La frecuencia con que surge el dolor en sujetos en fase terminal varía enormemente. En 36 a 90% de los individuos con cáncer avanzado surge dolor intenso. En el estudio SUPPORT de personas hospitalizadas con diversos trastornos y que había calculado una supervivencia menor de seis meses, 22% indicó sentir dolor moderado a intenso y el personal que los cuidaba advirtió que 50% mostró niveles similares de dolor en los últimos días de vida. En un metaanálisis se identificó una prevalencia de 58 a 69% de dolor en estudios que comprendieron pacientes que se caracterizaron por tener cáncer avanzado, metastásico o terminal; de 44 a 73%, en investigaciones que comprendieron sujetos caracterizados por recibir el tratamiento oncológico, y de 21 a 46% en pesquisas que incluyeron a personas después de tratamiento.

**Etiología** El dolor *nociceptivo* es el resultado de la estimulación mecánica o química directa de nociceptores y el envío normal de señales nerviosas al cerebro. Tiende a ser localizado, molesto, pulsátil y espasmódico. El ejemplo clásico es el que causan las metástasis en huesos. El dolor *visceral* es causado por nociceptores en el tubo digestivo, las vías respiratorias y otros órganos y sistemas. Es un tipo de dolor profundo o cólico que aparece clásicamente en cuadros como pancreatitis, infarto del miocardio o la invasión tumoral de vísceras. El dolor *neuropático* proviene de señales nerviosas perturbadas. Los pacientes lo describen como ardoroso, como choque eléctrico o choque. Entre los ejemplos clásicos están el dolor después de enfermedad cerebrovascular (apoplejía), invasión del plexo braquial por tumor y neuralgia herpética.

**Evaluación** El dolor es una vivencia subjetiva y con base en las circunstancias, la perspectiva y el estado fisiológico del paciente, la misma

lesión física o cuadro patológico puede generar niveles diferentes de dolor expresado y la necesidad de que sea aliviado. La valoración sistemática comprende los factores siguientes: 1) tipo: pulsátil, espasmódico, ardoroso y otros; 2) periodicidad: continuo, con exacerbaciones o sin ellas, o incidente; 3) sitio; 4) intensidad; 5) factores que lo modifican; 6) efectos de los tratamientos; 7) influjo funcional, y 8) impacto en el paciente. Cabe recurrir a algunos índices validados de valoración del dolor como la Escala Analógica Visual, el Inventario Breve del Dolor y el componente del dolor en algunos de los instrumentos de valoración sistemática más completos. Es esencial realizar revaloraciones frecuentes para conocer y medir los efectos de las intervenciones.

**Intervenciones** El personal asistencial debe adaptar las intervenciones contra el dolor, a cada individuo, y el objetivo será el tratamiento anticipatorio del dolor crónico y el alivio del dolor intercurrente. Al final de la vida casi nunca hay razones para dudar de lo que el paciente señala de su dolor. Los fármacos analgésicos son el elemento básico de la terapia. Si son ineficaces y se necesitan intervenciones no farmacológicas (incluidas radioterapia o métodos anestésicos o neuroquirúrgicos como el bloqueo de nervios periféricos o fármacos epidurales), conviene consultar con el especialista en dolor.

Las intervenciones farmacológicas cumplen con el esquema trifásico de la Organización Mundial de la Salud, que comprende analgésicos no opioides, opioides de potencia mediana o grande, con complementos o sin ellos (cap. 11). Los primeros fármacos por usar contra el dolor de poca intensidad son los analgésicos no opioides, en particular los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*); actúan más bien al inhibir las prostaglandinas periféricas y aplacar la inflamación, aunque también pueden tener efectos en el sistema nervioso central (SNC). Suelen mostrar un efecto de techo o tope. El ibuprofeno en dosis incluso de 1 600 mg/día en cuatro fracciones conlleva riesgo mínimo de ocasionar hemorragia y disfunción renal y constituye un producto satisfactorio en la selección inicial. En personas con el antecedente de hemorragia grave de tubo digestivo (GI, gastrointestinal) será mejor no usar dicho fármaco. En individuos con el antecedente de gastritis leve o enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD, *gastroesophageal reflux disease*) conviene utilizar medidas antiácidas como el uso de inhibidores de la bomba de protones. Otro medicamento al que puede recurrirse es el paracetamol en individuos con el antecedente de hemorragia de vías GI y se puede utilizar de manera inocua en dosis incluso de cuatro gramos al día en cuatro fracciones. En personas con disfunción hepática por metástasis o de otras causas y en pacientes con consumo desenfrenado de alcohol, habrá que disminuir las dosis.

Si no bastan los analgésicos no opioides habrá que recurrir a los opioides. Estos últimos actúan al interactuar con los receptores opioides  $\mu$  en el SNC para activar las neuronas que inhiben el dolor. Muchos son antagonistas de receptores. Contra el dolor crónico en los últimos días de la vida no conviene utilizar los opioides con acción agonista/antagonista combinada, que son útiles en el dolor posagudo. Se pueden usar en el comienzo los opioides de acción mediana o débil como la codeína. Sin embargo si se necesitan dosis cada vez mayores y con ello no se alivia el dolor, habrá que recurrir a los de acción potente como la morfina, en dosis de 5 a 10 mg cada 4 h. Los analgésicos no opioides deben combinarse con los opioides, porque potencian el efecto de estos últimos.

En el caso del dolor continuo se administrarán los opioides en un esquema regular día y noche, compatible con la duración de la analgesia. Es importante no administrarlos sólo cuando la persona sienta dolor, y el objetivo es evitar anticipadamente que aparezca la molestia. También habrá que dar al paciente fármacos de rescate como morfina líquida contra el dolor intercurrente, por lo regular un quinto de la dosis inicial (20%); se indicará al paciente que el uso del fármaco de rescate no lo eximirá de que reciba la siguiente dosis corriente de los analgésicos. Si después de 24 h no hay control del dolor y éste reaparece antes de la dosis siguiente, al grado de obligar al paciente a utilizar el fármaco de rescate, habrá que aumentar la dosis diaria del opioide, con la dosis total de fármaco de rescate utilizado por el paciente, o por el uso de la mitad en el caso del dolor moderado, y de toda la dosis (100%) contra el dolor intenso, en la dosis diaria de opioide reglamentaria.

No es adecuado utilizar inicialmente preparados de liberación extendida, y en vez de ellos se necesitará en las primeras 24 a 48 h centrarse en el uso de preparados de acción breve, para así seleccionar las dosis; de

ese modo los clínicos podrán calcular las necesidades de opioides. Una vez que cede el dolor con el uso de preparados de acción breve, el clínico deberá cambiar a otros de liberación extendida, e incluso con un régimen estable a base de ellos el paciente puede tener dolor incidente o imprevisto, como el que ocurre durante el movimiento o cambios de apósitos. Antes de tales episodios anticipables habrá que recurrir a preparados de acción breve. Los pacientes, a pesar de que es una situación menos común, pueden tener la llamada “ineficacia de final de dosis” en el caso de opioides de acción larga; en tal situación el dolor surge 8 h después de recibirlos, en el caso de administrar cada 12 h el fármaco. En tales situaciones conviene probar cada 8 h el fármaco que se administraba cada 12 h.

Ante las diferencias existentes en los receptores de opioides, la tolerancia cruzada entre tales fármacos es incompleta y los enfermos pueden presentar efectos adversos distintos con opioides diferentes. Por esa razón, si no alivia el dolor o surgen innumerables efectos adversos conviene cambiar a otro opioide; en el cambio habrá que comenzar con 50 a 75% de la dosis equianalgésica publicada del nuevo opioide.

A diferencia de los antiinflamatorios no esteroideos, los opioides muestran un efecto de techo o tope; en consecuencia, no existe una dosis máxima independiente del número de miligramos que reciba el paciente. La dosis apropiada es la necesaria para aliviar el dolor; ello constituye un aspecto importante que los clínicos deben explicar al paciente y sus parientes. Es extraordinariamente improbable que el sujeto en fase terminal desarrolle adicción o depresión respiratoria excesiva. El temor de que surjan tales efectos no será impedimento para incrementar las dosis de los opioides si no se logra suficiente analgesia, o para justificar el uso de antagonistas de opioides.

Es necesario prever y tratar anticipadamente los efectos adversos de los opioides. Casi todos los pacientes muestran estreñimiento, que puede ser debilitante (véase adelante). El hecho de que no se pueda evitar el estreñimiento suele hacer que no se cumplan las órdenes de administración de dichos fármacos. La metilnaltrexona es un preparado que combate el estreñimiento inducido por opioides al bloquear los receptores periféricos, pero no los centrales, en lo que se refiere a la analgesia. En estudios en que los testigos recibieron placebo se demostró que tiene un efecto laxante en término de 24 h de administrada. Como ocurre con el uso de opioides, en promedio, 33% de sujetos que utilizan metilnaltrexona presentan náusea y vómito, pero a diferencia del estreñimiento, surge tolerancia por lo común en el término de una semana. Por esa causa, cuando se comienza el uso de opioides a menudo se administra con fin profiláctico la metoclopramida o un antagonista serotoninico y su uso se interrumpirá después de una semana. La olanzapina también posee propiedades antinauseosas y es eficaz para combatir el delirio o la ansiedad, con la ventaja de que incrementa moderadamente el peso corporal.

La somnolencia, efecto adverso frecuente de los opioides, por lo común cede en término de una semana. En ese lapso, tal signo puede ser tratado con psicoestimulantes como la dextroanfetamina, el metilfenidato y el modafinilo. Este último tiene la ventaja de que se administra una vez al día. Señalamientos de estudios piloto sugieren que el donepezilo también puede ser provechoso para combatir la somnolencia inducida por opiáceos y para aliviar la fatiga y la ansiedad. Los metabolitos de la morfina y de casi todos los opioides son eliminados por los riñones; a veces se necesita ajustar las dosis en personas con insuficiencia renal.

Los individuos muy graves que necesitan analgesia por largo tiempo rara vez se tornan adictos, si es que alguna vez lo hacen. La sospecha de adicción no debe ser motivo para interrumpir el uso de analgésicos en enfermos terminales. Los pacientes y su familia tal vez no administren los opioides recetados, por el miedo a la adicción o la dependencia. Los médicos y el personal asistencial deben tranquilizar a ambas partes al señalarles que el paciente no se tornará adicto a los opioides, si se les utiliza tal como se les receta para aliviar el dolor; dicho miedo no impedirá que el enfermo reciba sus fármacos día y noche. Sin embargo, a veces los fármacos los utilizan otros miembros de la familia o se venden de manera ilícita. Para ello se necesita orientar al paciente y a quienes lo cuidan, sobre la necesidad de almacenar de manera segura los opioides. En este sentido puede ser útil algún contrato escrito con el paciente y sus parientes; en caso de fracasar se necesita a veces transferirlo a una instalación segura.

La tolerancia es la necesidad de aumentar las dosis del fármaco para lograr el mismo nivel de alivio del dolor, sin cambios en la enfermedad. En el caso de personas en fase avanzada de su mal, la necesidad de aumentar las dosis para analgesia por lo regular proviene de la evolución de la enfermedad y no de la aparición de tolerancia. La dependencia física se manifiesta por síntomas que provienen de la interrupción repentina del uso de opioides y es importante no confundirla con la adicción.

Los analgésicos complementarios no son opioides que potencian los efectos analgésicos de los opioides. Asumen importancia especial en el tratamiento del dolor neuropático. La gabapentina, anticonvulsivo estudiado inicialmente para tratar la neuralgia herpética, constituye un fármaco de primera línea contra el dolor neuropático de diversas causas. Su administración comienza con dosis de 100 a 300 mg dos a tres veces al día y cada tres días se incrementa la dosis 50 a 100%. Por lo común, son eficaces 900 a 3 600 mg/día en dos o tres fracciones. La combinación de gabapentina y nortriptilina puede ser más eficaz que la gabapentina sola. Un efecto adverso posible de la gabapentina, que hay que anticipar, es la confusión y la somnolencia, en particular en el anciano. Otros productos complementarios eficaces son la pregabalina que posee el mismo mecanismo de acción que la gabapentina y se absorbe con mayor eficacia en el aparato digestivo. La lamotrigina es un agente nuevo del que se desconoce su mecanismo de acción, pero se ha corroborado que es eficaz. Se recomienda comenzar con dosis de 25 a 50 mg/día y aumentar a 100 mg/día. La carbamazepina, agente de la primera generación, ha sido eficaz en estudios aleatorizados contra el dolor neuropático. Otros complementos anticonvulsivos que pueden ser eficaces incluyen el topiramato (25 a 50 mg una o dos veces al día hasta completar 100 a 300 mg/día) y la oxcarbazepina (75 a 300 mg dos veces al día y aumentar a 1 200 mg dos veces al día). Los glucocorticoides, en particular la dexametasona administrada una vez al día, pueden ser útiles para aplacar la inflamación que causa dolor y al mismo tiempo mejorar el ánimo, infundir energía y abrir el apetito. Sus principales efectos adversos son confusión, dificultad para dormir y retención de líquidos. Los glucocorticoides son especialmente eficaces contra el dolor óseo y el abdominal, por distensión de vías digestivas o del hígado. Otros fármacos como la clonidina y el baclofeno, pueden ser eficaces como analgésicos. Son complementos y será mejor utilizarlos junto con los opioides y no como sustitutos. La metadona dosificada de modo cuidadoso por su semivida impredecible en muchos enfermos es activa a nivel del receptor de *N*-metil-*D*-aspartato (*NMDA*, *N-methyl-D-aspartate*) y es útil en síndromes dolorosos complejos y el dolor neuropático. Por lo común se le reserva para situaciones en que son ineficaces o no asequibles los opioides de primera línea (morfina, oxicodona e hidromorfona).

Por medio de radioterapias es posible tratar el dolor de huesos surgido de metástasis aisladas. El dolor de ese tipo proveniente de metástasis múltiples puede ceder con radiofármacos como el estroncio-89 (<sup>89</sup>Sr) y el samario-153 (<sup>153</sup>Sm). También se obtiene alivio de ese tipo de dolor con los bisfosfonatos como el pamidronato (90 mg cada cuatro semanas) y la calcitonina (200 UI intranasal una o dos veces al día).

### Estreñimiento

**Frecuencia** Según señalamientos, el estreñimiento afecta hasta 87% de pacientes que necesitan medidas paliativas.

**Etiología** La hipercalcemia y otros factores originan a veces estreñimiento, pero es una consecuencia anticipable del uso de opioides con fin analgésico y para aliviar la disnea, y de los antidepresores tricíclicos, por sus efectos anticolinérgicos y también por la inactividad y dietas deficientes, que son comunes en individuos en muy grave estado. El estreñimiento sin tratamiento puede originar dolor y vómito sustanciales y también acompañarse de confusión y delirio. Si se utilizan opioides y otros fármacos que, como cosa sabida, causan estreñimiento, habrá que emprender medidas anticipatorias para combatirlo.

**Evaluación** El médico debe conocer y definir las costumbres defecatorias del enfermo, que incluyen la frecuencia de expulsión, la consistencia de las heces y su volumen. Explorará el vientre y hará tacto rectal para descartar impacción o abdomen agudo. Se dispone de algunas escalas de valoración del estreñimiento, si bien los lineamientos incluidos en el *Journal of Palliative Medicine* no son recomendables para uso diario.

**CUADRO 9-5** Fármacos para tratar el estreñimiento

Intervención	Dosis	Comentario
Laxantes estimulantes		Agentes que estimulan directamente el peristaltismo y pueden disminuir la absorción de agua por el colon.
Jugo de ciruela	120 a 240 ml/día	
Sen (Senokot)	2 a 8 tabletas ingeridas dos veces al día	Actúan en término de 6 a 12 h
Bisacodilo	5 a 15 mg/día ingeridas o PR	
Laxantes osmóticos		Agentes que no se absorben; atraen y conservan agua en las vías GI
Lactulosa	15 a 30 ml ingeridos cada 4 a 8 h	La lactulosa puede ocasionar flatulencia y timpanismo
Hidróxido de magnesio (leche de magnesia)	15 a 30 ml/día ingeridos	La lactulosa actúa en término de 1 día y los productos de magnesio en 6 h
Citrato de magnesio	125 a 250 ml/día ingeridos	
Reblandecedores de heces		Las sustancias mencionadas actúan al aumentar la secreción de agua y funcionan como detergentes al aumentar la penetración de agua en las heces
Docusato sódico (Colace)	300 600 mg/día ingeridos	
Docusato cálcico	300 a 600 mg/día ingeridos	Actúan en término de 1 a 3 días
Supositorios y enemas		
Bisacodilo	10 a 15 PR al día	
Enema de fosfato sódico	PR al día	Dosis fija 4.5 onzas, enema de Fleet

**Abreviaturas:** PR, según sea necesario; GI, gastrointestinales.

Entre las cuatro escalas más utilizadas están la llamada Escala Bristol de Forma de las Heces; la Escala de Valoración del Estreñimiento; la Escala Analógica Visual del Estreñimiento, y la Escala Eton de Valoración de Riesgos de Estreñimiento. Rara vez se necesitan valoraciones radiográficas, salvo una radiografía simple de abdomen en casos en que se sospeche obstrucción.

**Intervención** Los objetivos de cualquier intento para corregir el estreñimiento en los días finales de la vida incluyen las intervenciones para restablecer hábitos defecatorios cómodos, así como aliviar el dolor y las molestias. En este sentido son útiles la actividad física, la hidratación adecuada y algunas dietoterapias, pero cada una tiene limitada eficacia en el caso de las personas más graves y la fibra vegetal puede exacerbar problemas dentro del marco de la deshidratación y si el problema se origina en la vida sedentaria del enfermo. En presencia de opioides está contraindicado el uso de la fibra mencionada. Los elementos fundamentales del tratamiento (**cuadro 9-5**) son laxantes estimulantes y osmóticos, reblandecedores de heces, líquidos y enemas. Para evitar el estreñimiento causado por los opioides y otros fármacos habrá que recurrir a una combinación de un laxante y un reblandecedor de heces (como el sen y el docusato). Si después de varios días de tratamiento el enfermo no ha defecado, se necesita el tacto rectal para extraer el material impactado y colocar un supositorio. Si es inminente la obstrucción intestinal o la estasis estomacal, puede ser útil el octreótido para disminuir las secreciones. Si se piensa que la dismotilidad es el mecanismo sospechado, puede ser útil la metoclopramida.

### Náusea

**Frecuencia** Hasta 70% de personas con cáncer avanzado tienen náusea, que se define como el deseo subjetivo de vomitar.

**Etiología** La náusea y el vómito son causados por estimulación de cuatro sitios particulares: el tubo digestivo, el sistema vestibular, la zona activadora de quimiorreceptores (CTZ, *chemoreceptor trigger zone*) y la corteza cerebral. Los tratamientos médicos contra la náusea buscan actuar en tales receptores en los sitios comentados: el tubo digestivo contiene mecanorreceptores, quimiorreceptores y receptores del tipo 3 de las 5-hidroxitriptamina (5HT<sub>3</sub>, *hydroxytryptamine*); el sistema vestibular probablemente incluye receptores de histamina y acetilcolina, y CTZ incluye quimiorreceptores, receptores dopamínicos de tipo 2 y receptores de 5-HT<sub>3</sub>. Un ejemplo de náusea que muy probablemente es mediada por la corteza cerebral es la de tipo anticipatorio antes de recibir una dosis de un quimioterapéutico u otros estímulos nocivos.

Entre las causas específicas de las náuseas están los cambios metabólicos (insuficiencia hepática, uremia por insuficiencia renal, hipercalcemia); obstrucción intestinal, estreñimiento, infección, enfermedad por reflujo gastroesofágico, vestibulopatía, metástasis cerebrales, medica-

mentos (que incluyen antibióticos, NSAID, inhibidores de la bomba de protones, opioides y quimioterapéuticos) y radioterapia. La ansiedad también contribuye a las náuseas.

**Intervención** Las medidas médicas contra la náusea se orientan a la causa anatómica y la mediada por receptores, que se puede identificar por la anamnesis y la exploración física minuciosas. Si no se detecta una sola causa específica, muchos especialistas recomiendan comenzar el tratamiento con un antagonista dopamínico como el haloperidol o la proclorperazina. Esta última suele ser más sedante que el primero. Si se sospecha hipomotilidad, un fármaco eficaz puede ser la metoclopramida. Ante la posibilidad de inflamación del tubo digestivo, un grupo de medicamentos adecuados son los glucocorticoides como la dexametasona. En el caso de náusea que surge después de quimioterapia y radioterapia, se recomienda utilizar algunos de los antagonistas del receptor de 5-HT<sub>3</sub> (ondansetrón, granisetron, dolasetron). Los clínicos deben evitar que aparezca la náusea ulterior al uso de quimioterapéuticos en vez de tratarla una vez que surge. Las directrices clínicas actuales recomiendan adaptar la potencia de los fármacos y los tratamientos al riesgo emético específico que conlleva un quimioterapéutico particular. Si se sospecha una causa vestibular (como la cinetosis o la laberintitis), son eficaces los antihistamínicos como la meclizina (cuyo efecto adverso principal es la somnolencia), o los anticolinérgicos como la escopolamina. En la náusea anticipatoria está indicado el uso de una benzodiazepina como el lorazepam. Al igual que ocurre con los antihistamínicos, los principales efectos adversos son somnolencia y confusión.

### Disnea

**Frecuencia** La disnea es la experiencia subjetiva de que falta el aire. Prácticamente 75% de los sujetos agónicos la muestra en algún punto de su evolución. La disnea constituye una de las manifestaciones físicas más molestas y angustiantes y tal vez sea más agobiante que el dolor.

**Evaluación** Como ocurre con el dolor, la disnea es una vivencia subjetiva que tal vez no guarde relación con índices objetivos de PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub> o la frecuencia respiratoria. Por tal razón, rara vez son útiles como elementos para orientar en el tratamiento, las mediciones de la saturación de oxígeno por oximetría de pulsos o los gases sanguíneos. Los médicos, a pesar de las limitaciones de los métodos existentes de valoración, deben abordar y corroborar regularmente la vivencia de la disnea y su intensidad, por parte del paciente. Los lineamientos recomiendan escalas analógicas para valorar la intensidad de los síntomas y los efectos del tratamiento. Entre las causas tratables o potencialmente reversibles de la disnea están infección, derrame pleural, émbolos y edema pulmonar, asma y compresión de las vías respiratorias por un tumor. Sin embargo, hay que analizar con enorme cuidado antes de emprender técnicas diagnósticas, la proporción de rentabilidad (riesgo/beneficio) de las inter-



venciones diagnósticas y terapéuticas para pacientes a los que les queda poco tiempo de vida. A menudo es imposible identificar el origen específico, y la disnea es la consecuencia de evolución de la enfermedad primaria que es imposible tratar. La ansiedad ocasionada por la disnea y la sensación de ahogo pueden exacerbar extraordinariamente la disnea primaria en un ciclo de refuerzo negativo.

**Intervenciones** Si se identifican causas reversibles o tratables, se les corregirá en la medida en que sean menos agobiantes que la propia disnea, los efectos adversos de las terapias como el drenaje repetitivo de los derrames, o los anticoagulantes. A veces están justificados tratamientos más intensivos como colocar una endoprótesis en una lesión bronquial si se advierte que la disnea proviene de la invasión tumoral en ese sitio y si el paciente y sus parientes entienden y aceptan los riesgos de tal procedimiento. Por lo común el tratamiento será sintomático (cuadro 9-6). Los datos de una escala de disnea y las mediciones cuidadosas y seriadas son los elementos que orientarán en el ajuste de las dosis. Los opioides en dosis pequeñas disminuirán la sensibilidad del centro respiratorio central y la sensación de disnea. Si los enfermos no reciben tales fármacos cabe emprender la terapia con los más débiles; si ya reciben opioides habrá que utilizar morfina u otros productos potentes de este tipo. Los datos de estudios comparativos no confirman el uso de opioides nebulizados contra la disnea en pacientes terminales. Las fenotiazinas y la clorpromazina pueden ser útiles si se combinan con los opioides. Las benzodiazepinas también son útiles en el enfermo ansioso, pero será mejor no utilizarlas como elementos de primera línea ni usarlas solas en el tratamiento de la disnea. Si existe el antecedente de EPOC o asma, a veces son útiles los broncodilatadores y los glucocorticoides inhalados. En caso de edema pulmonar por insuficiencia cardíaca conviene lograr la diuresis con fármacos como la furosemida. Se evitarán las secreciones excesivas que se pueden contrarrestar con escopolamina por vía transdérmica o intravenosa. Cabe recurrir al oxígeno, aunque puede ser un placebo caro. En algunas familias y pacientes el uso de dicho gas es desconcertante; para otros es tranquilizante. Entre las intervenciones más generales que puede realizar el personal médico están sentar erecto al enfermo; eliminar humos u otros irritantes como perfumes; contar con suficiente aire fresco con humedad adecuada y llevar al mínimo otros factores que intensifiquen la ansiedad.

## Fatiga

**Frecuencia** Más de 90% de sujetos en fase terminal presenta fatiga, debilidad o ambos trastornos. La primera constituye uno de los síntomas señalados más frecuentemente de los tratamientos oncoterapéuticos y también en la atención paliativa de la esclerosis múltiple, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la insuficiencia cardíaca y

la infección por VIH. A menudo se cita a la fatiga como uno de los síntomas más agobiantes.

**Etiología** Es posible dividir las causas de fatiga en el sujeto en fase terminal, como las que resultan de la enfermedad primaria; las que provienen de factores inducidos por la enfermedad como el factor de necrosis tumoral y otras citocinas y de factores secundarios como deshidratación, anemia, infección, hipotiroidismo y efectos adversos de fármacos. Salvo el poco ingreso calórico, la disminución de la masa muscular y los cambios en las enzimas musculares pueden intervenir importantemente en la fatiga en la fase terminal de la enfermedad. La importancia de los cambios en el SNC, en particular el sistema de activación reticular, según algunos planteamientos, se basan en señalamientos de fatiga en pacientes sometidos a radiación craneal, en los que experimentan depresión o los que tienen dolor crónico en ausencia de caquexia u otros cambios funcionales. Por último también contribuye a la fatiga la depresión y otras causas de agobio psicológico.

**Evaluación** La fatiga es una manifestación subjetiva y tal vez no se produzcan cambios objetivos incluso en la masa corporal. Por tal razón, la valoración debe apoyarse en los autoseñalamientos del enfermo. Las escalas usadas para medirla, como el Instrumento Edmonton de Valoración Funcional, las Escalas de Autonotificación de Fatiga y la Escala Rhoten de Fatiga suelen ser adecuadas para investigación y no para aplicación clínica. En la práctica diaria con enfermos quizá el mejor procedimiento para cuantificar el trastorno sería la valoración funcional como el Estado Karnofsky de Funcionalidad o el de Grupo Oncológico Eastern por Colaboración, que se resume en la pregunta: “¿qué tantas horas del día pasa usted acostado en la cama?” En esta valoración de rendimiento funcional con cinco elementos (0 a 4), 0 denota la actividad normal; 1, sujeto sintomático sin estar forzosamente acostado; 2, persona que requiere algún tiempo en reposo, pero que pasa acostada menos de la mitad de las horas; 3, en el lecho más de la mitad del día, y 4 en reposo absoluto permanentemente. La escala en cuestión permite la cuantificación en el transcurso del tiempo y guarda relación con la intensidad global y el pronóstico de la enfermedad. La revisión de la Asociación Europea de Cuidados Paliativos hecha en 2008 también describió algunos instrumentos más largos que incluyeron 9 a 20 puntos como el Inventario Piper de Fatiga, el Inventario Multidimensional de Fatiga y el Inventario Breve de Fatiga (BFI, *Brief Fatigue Inventory*).

**Intervenciones** Al final de la vida, no se curará la fatiga, y el objetivo es aplacarla y que los pacientes y su familia ajusten (y atemperen) sus expectativas. Se recurrirá a intervenciones conductuales para no culpar al paciente de inactividad y se orientará a sus parientes y a él al señalarle que la enfermedad primaria es la que causa los cambios funcionales que disminuyen los niveles de energía. Entender que el problema es fisiológico y no psicológico es útil para modificar las expectativas en relación con el nivel de actividad física del enfermo. Desde el punto de vista práctico lo anterior pudiera denotar la disminución de las actividades corrientes como las del hogar y cocinar o frenar eventos sociales fuera de la casa y hacer aceptable la recepción de huéspedes que se queden a dormir en un sofá. Al mismo tiempo, las endorfinas pueden aumentar con la práctica de los regímenes de ejercicio y fisioterapia, disminuir la consunción muscular y aminorar el riesgo de depresión. Además, la fatiga también puede disminuir si se asegura hidratación suficiente sin empeorar el edema. A veces es útil interrumpir el uso de fármacos que agravan la fatiga como serían los cardiofármacos, benzodiazepinas, algunos antidepresivos u opioides si el dolor está perfectamente controlado. Al alcanzar los cuidados finales sus etapas últimas, la fatiga puede proteger a los enfermos de más sufrimiento, y la perseverancia en el tratamiento tal vez sea perjudicial.

Sólo unas cuantas intervenciones farmacológicas combaten la fatiga y la debilidad. Los glucocorticoides intensifican la energía y mejoran el ánimo. Se prefiere a la dexametasona porque se le puede administrar una

**CUADRO 9-6** Medicamentos para tratar la disnea

Intervención	Dosis	Comentarios
Opioides débiles		Para pacientes con disnea leve
Codeína (o codeína con 325 mg de paracetamol)	30 mg ingeridos cada 4 h	Para pacientes que no han usado opioides
Hidrocodona	5 mg ingeridos cada 4 h	
Opioides potentes		Para pacientes que han usado opioides y que tienen disnea moderada a intensa
Morfina	5 a 10 mg ingeridos cada 4 h 30 a 50% de la dosis inicial de opioides cada 4 h	Para pacientes que hayan recibido opioides contra el dolor y otros síntomas
Oxicodona	5 a 10 mg ingeridos cada 4 h	
Hidromorfona	1 a 2 mg ingeridos cada 4 h	
Ansiolíticos		Administrar una dosis cada hora hasta que se obtenga relajación y otra para mantenimiento
Lorazepam	0.5 a 2 mg PO/SL/IV diariamente para seguir cada 4 a 6 h	
Clonazepam	0.25 a 2 mg ingeridos cada 12 h	
Midazolam	0.5 mg por vía IV cada 15 min	

**Abreviaturas:** PO, vía oral; SL, sublingual; IV, intravenosa.



vez al día y posee mínima actividad mineralocorticoide. Si surgen beneficios, por lo regular se manifiestan en término de los primeros 30 días. Los niveles de energía también mejoran con los psicoestimulantes como la dextroanfetamina (5 a 10 mg ingeridos) y el metilfenidato (2.5 a 5 mg ingeridos), aunque los datos de una investigación aleatorizada no indicaron que este último fármaco brindara beneficios en la fatiga de origen canceroso en comparación con el placebo. Hay que administrar las dosis por la mañana y en la tarde para llevar al mínimo el peligro de insomnio contraproducente. El modafinilo, sintetizado contra la narcolepsia, muestra algunos aspectos promisorios en el tratamiento de la fatiga y tiene la ventaja de que se administra una vez al día. No se ha precisado su utilidad exacta contra la fatiga del final de la vida. Pruebas aisladas sugieren que la L-carnitina puede mejorar la fatiga, la depresión y el insomnio.

## ■ MANIFESTACIONES PSICOLÓGICAS Y SU TRATAMIENTO

### Depresión

**Frecuencia** La depresión en el final de la vida plantea una situación aparentemente paradójica. Muchos individuos piensan que ella es normal entre los enfermos muy graves porque están agonizando. Muchos se preguntan a menudo: “¿Usted no estaría deprimido?” Sin embargo, la depresión no es parte obligada de la fase terminal de una enfermedad y contribuye a veces al sufrimiento innecesario. Respuestas normales a un trastorno grave son tristeza, ansiedad, ira e irritabilidad, pero en forma característica tienen intensidad pequeña y son transitorias. La tristeza y la ansiedad persistentes y las manifestaciones discapacitantes que a veces causan en la esfera física, son anormales y sugieren depresión profunda. Se sabe que incluso 75% de las personas en fase terminal presentan síntomas de depresión, pero menos de 25% de los pacientes en etapa terminal tiene depresión profunda.

**Etiología** El antecedente de depresión, el haber afectado a algún miembro de la familia o la aparición de un trastorno bipolar, y los intentos habidos de suicidio, conllevan un mayor riesgo de depresión en pacientes en fase terminal. Otros síntomas como dolor y fatiga se vinculan con cifras mayores de depresión; el dolor no controlado la exagera y tal problema puede hacer que los pacientes se sientan más angustiados y vulnerables al dolor. Muchos medicamentos utilizados en las fases terminales como los glucocorticoides y algunos antineoplásicos como tamoxifeno, interleucina 2, interferón  $\alpha$  y vincristina pueden acompañarse de depresión. Algunos cuadros terminales como el cáncer de páncreas, algunas apoplejías y la insuficiencia cardíaca, según señalamientos, se acompañan de cifras mayores de depresión, si bien en este sentido no hay consenso. Por último, la depresión puede atribuirse al duelo por la pérdida de un “papel” o función, aislamiento social o soledad.

**Valoración inicial** Diagnosticar la depresión en un enfermo muy grave es un problema complejo, porque muchos de los síntomas del sistema vegetativo incluidos entre los criterios de depresión clínica del DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) como son insomnio, anorexia y pérdida ponderal, fatiga, menor libido y dificultad para la concentración, son propios del proceso de agonía mismo. Por lo expuesto, la valoración inicial de la depresión en enfermos muy graves debe orientarse a las disforias del ánimo, sensación de inermidad y desesperanza, la pérdida del interés y el disfrute y la falta de concentración en actividades normales. En la detección inicial (cribado) conviene preguntas aisladas como: “¿Con qué frecuencia pierde usted las esperanzas y se siente triste?” (más que por lapsos largos o respuestas similares) y: “¿Se siente deprimido la mayor parte del tiempo?”

Algunos cuadros patológicos pueden ser confundidos con la depresión y la pueden remedar endocrinopatías como el hipotiroidismo y el síndrome de Cushing, anormalidades de electrolitos como hipercalcemia y acatisia, en particular la que proviene del uso de antieméticos que bloquean la dopamina como la metoclopramida y la proclorperazina, y es importante descartar tales cuadros.

**Intervenciones** Los médicos deben combatir toda manifestación física como el dolor que pudieran causar o exacerbar la depresión. También es útil alentar la adaptación a las innumerables pérdidas por las que pasa el paciente. Son útiles intervenciones no farmacológicas como la orienta-

ción y consejo psicológico en grupos o individuales y terapias conductuales como la relajación y la imaginación guiada, en particular si se combinan con fármacos.

El elemento básico del tratamiento siguen siendo las intervenciones farmacológicas. Se utilizan los mismos medicamentos para combatir la depresión en la persona en fase terminal, que en el paciente que no está en tal fase. A veces se prefiere a los psicoestimulantes para personas con mal pronóstico o para quienes tienen fatiga o somnolencia inducida por opioides. Los psicoestimulantes comparativamente tienen una acción rápida y actúan en cuestión de días en vez del transcurso de semanas necesarias para que actúen los inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*). El uso de dextroanfetamina o metilfenidato se comenzará con dosis de 2.5 a 5 mg por la mañana y en la noche, que es la misma dosis inicial para combatir la fatiga. Es posible aumentarla incluso a 15 mg dos veces al día. El uso de modafinilo se inicia con dosis de 100 mg diarias que se aumentan a veces hasta 200 mg si no genera algún efecto con la dosis menor. La pemolina es un psicoestimulante no anfetamínico con mínima capacidad de causar abuso; también es eficaz como antidepresivo, y la dosis inicial es de 18.75 mg por la mañana y por la noche. Se le absorbe en la mucosa vestibular de la boca y por ello se le prefiere para personas con obstrucción intestinal o disfagia. Si se le utiliza por largo tiempo habrá que practicar pruebas de función hepática de manera seriada. Los psicoestimulantes también se combinan con los antidepresivos más tradicionales en el lapso de espera de que estos últimos actúen de manera eficaz para disminuir después poco a poco sus dosis luego de unas semanas si es necesario. Los fármacos de la categoría mencionada tienen efectos adversos, en particular ansiedad inicial, insomnio y raras veces paranoia, por lo cual se requiere en ocasiones disminuir las dosis o interrumpir su uso.

La mirtazapina, antagonista que actúa a nivel de los receptores serotoninicos postsinápticos es un psicoestimulante promisorio. Su uso se comenzará con dosis de 7.5 mg antes de dormir el paciente. Tiene propiedades sedantes, antieméticas y ansiolíticas, con escasas interacciones medicamentosas. Su efecto secundario, el aumento de peso, puede ser beneficioso en individuos en muy grave estado; se le distribuye sólo en comprimidos de desintegración en la boca.

En el caso de enfermos cuyo pronóstico incluye el transcurso de meses o más de vida, el tratamiento preferido comprende los inhibidores de la captación selectiva de serotonina como son fluoxetina, sertralina, paroxetina y citalopram y los inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina como la venlafaxina, por su eficacia y porque tienen un número comparativamente menor de efectos secundarios. Las dosis menores de tales medicamentos pueden ser eficaces en personas en muy grave estado, razón por la cual el médico debe usar la mitad de la dosis usual inicial correspondiente a adultos sanos. La dosis de comienzo en el caso de la fluoxetina es de 10 mg una vez al día. En casi todos los pacientes es factible administrar una sola dosis una vez al día. La selección del SSRI debe fundamentarse en: 1) los buenos resultados o la ineficacia habidos con el medicamento específico y 2) el perfil más favorable de efectos secundarios correspondiente a ese agente en particular. Por ejemplo, en el caso de la fatiga como manifestación mayor convendría utilizar un SSRI más activante (fluoxetina). Si los síntomas importantes son ansiedad e insomnio convendrá usar un SSRI con mayor efecto sedante (paroxetina).

Se recomienda el uso de antidepresivos atípicos sólo en circunstancias escogidas, por lo común con el auxilio de un especialista particular. La trazodona puede ser un antidepresor, pero es sedante y causa hipotensión ortostática y en contadas ocasiones priapismo. Por lo expuesto, se le utilizará solamente cuando se busque un efecto sedante y se le utilice a menudo en individuos con insomnio, con una dosis inicial de 25 mg. El bupropión, además de sus efectos antidepresores, es activador energético y ello lo vuelve útil en pacientes deprimidos que presentan fatiga. Sin embargo a veces origina convulsiones, lo cual impide su empleo en pacientes con el peligro de neoplasias en el SNC o delirio terminal. Por último, el alprazolam, una benzodiazepina en dosis iniciales de 0.25 a 1 mg 3 veces al día puede ser eficaz en pacientes muy graves que muestran una combinación de ansiedad y depresión. Es un fármaco potente y actúa a muy breve plazo, pero presenta innumerables interacciones medicamentosas y puede ocasionar delirio, en particular en individuos en muy grave estado porque se une ávidamente al com-

plejo de benzodiazepina-receptor de ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA,  *$\gamma$ -aminobutyric acid*).

Salvo que se les utilice como complementos en el tratamiento del dolor, no se recomienda el uso de antidepresores tricíclicos. En forma similar, tampoco es recomendable utilizar los inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO, *monoamine oxidase*), por sus efectos secundarios y sus peligrosas interacciones medicamentosas.

### Delirio (cap. 25)

**Frecuencia** En las semanas o meses que anteceden a la muerte pocas veces surge delirio, aunque muchas veces no se le diagnostica en la frecuencia real. Sin embargo, en las horas y días que anteceden a la muerte, tal problema se torna relativamente frecuente. Incluso 85% de pacientes que fallecen de cáncer puede mostrar delirio, en su etapa terminal.

**Etiología** El delirio es una disfunción cerebral global que se caracteriza por alteraciones en las funciones cognoscitivas y en la conciencia. Suele ser antecedido de ansiedad, cambios en los ciclos de sueño (en particular inversión de las horas diurnas y nocturnas) y disminución de la atención. A diferencia de la demencia senil, el delirio comienza en forma aguda, se caracteriza por desatención y es reversible, aunque tal característica puede ser más teórica que real en la persona en la cercanía de la muerte. El delirio puede aparecer en una persona con demencia senil y en consecuencia, ella es más vulnerable a tal complicación.

Entre las causas del delirio están la encefalopatía metabólica que es producto de insuficiencia hepática o renal, hipoxemia o infección; desequilibrios de electrolitos como la hiperpotasemia; síndromes paraneoplásicos; deshidratación y tumores encefálicos primarios, metástasis en el encéfalo, y propagación leptomeningea del cáncer. Es frecuente que en los individuos agónicos el delirio pueda ser producto de los efectos secundarios o adversos de tratamientos que incluyen radiación contra metástasis cerebrales, y fármacos como opioides, glucocorticoides, productos anticolinérgicos, antihistamínicos, antieméticos, benzodiazepinas y quimioterapéuticos. El origen puede ser multifactorial y la deshidratación, por ejemplo, puede exacerbar el delirio inducido por opioides.

**Evaluación** Es importante identificar el delirio en toda persona en fase terminal de su enfermedad, y en quien surgen como trastornos nuevos desorientación, deterioro de las funciones intelectuales, somnolencia, niveles fluctuantes de la conciencia o delirios organizados con agitación o sin ella. El delirio debe diferenciarse de la ansiedad y la depresión agudas y de la demencia senil. El signo diferencial básico es la alteración de la conciencia, característica que no está presente en la ansiedad, la depresión y la demencia. Probablemente sea más común el delirio “hiperactivo”, que se caracteriza por confusión y agitación francas, pero es importante buscar en los pacientes el delirio contrario o “hipoactivo” caracterizado por inversión de los ciclos de sueño y despertar diurno, y disminución del nivel de alerta.

En algunos casos es muy útil para diferenciar el delirio de otros cuadros anormales, utilizar herramientas formales de valoración como el Miniexamen Cognoscitivo (MMSE, *Mini-Mental Status Examination*) (que no permite distinguir entre delirio y demencia senil), y la Escala Cuantitativa del Delirio (DRS, *Delirium Rating Scale*) (que no diferencia entre el delirio y la demencia). También hay que valorar con gran detenimiento la lista de fármacos que recibe la persona. A pesar de todo, en menos de la mitad de individuos en fase terminal se puede detectar algún factor etiológico reversible del delirio. Muchos sujetos en la fase terminal que presentan el delirio están muy cerca de la muerte y pueden estar en su hogar, por lo cual suelen ser inapropiadas las valoraciones diagnósticas extensas como la punción lumbar y estudios neurorradiológicos.

**Intervenciones** Un objetivo importante de los cuidados en la fase terminal es lograr que los pacientes cuenten con la lucidez necesaria para despedirse de sus seres queridos. El delirio, y en particular con agitación en los últimos días, causa enorme angustia y confusión a la familia y los cuidadores. Un factor determinante en los problemas para aceptar el duelo es presenciar la muerte difícil; por esa razón hay que tratar de manera intensiva el delirio en la fase terminal de la existencia.

Al surgir el primer signo de delirio como sería la inversión de los ciclos de sueño y vigilia diurna con cambios mínimos en las funciones intelectuales, el médico comentará con los parientes que es el momento adecuado para asegurar que todo lo que tengan que decir sea dicho. Habrá que señalarles que es frecuente que una persona delire poco antes de morir.

### CUADRO 9-7 Medicamentos para tratar el delirio

Intervenciones	Dosis
<b>Neurolepticos</b>	
Haloperidol	0.5 a 5 mg cada 2 a 12 h PO o por vías IV/SC/IM
Tioridazina	10 a 75 mg cada 4 a 8 h PO
Clorpromazina	12.5 a 50 mg cada 4 a 12 h PO o por vías IM/IV
<b>Neurolepticos atipicos</b>	
Olanzapina	2.5 a 5 mg diariamente o 2 veces al día PO
Risperidona	1 a 3 mg cada 12 h, PO
<b>Ansiolepticos</b>	
Lorazepam	0.5 a 2 mg cada 1 a 4 h PO o IV o IM
Midazolam	1 a 5 mg/hora en goteo continuo por vías IV/SC
<b>Anestésicos</b>	
Propofol	0.3 a 2 mg/hora en goteo continuo endovenoso, IV

Si se sospecha que el delirio proviene de la acción de fármacos, habrá que interrumpir el uso de los que sean innecesarios. También hay que tratar otras causas que pueden ser reversibles como estreñimiento, retención de orina y trastornos metabólicos. Se emprenderán medidas de apoyo para que el paciente y sus parientes actúen dentro de un entorno conocido, y para ello se restringirán las visitas y se permitirán sólo las de personas que conozca el enfermo y se eliminarán experiencias nuevas; se orientará al paciente, en la medida de lo posible, al darle un reloj y un calendario y se corregirán con amabilidad las alucinaciones o errores de la esfera intelectual.

La farmacoterapia se orienta más bien al consumo de neurolepticos y en una situación extrema, a anestésicos (cuadro 9-7). El haloperidol sigue siendo un fármaco de primera línea y por lo regular es posible lograr control con dosis bajas (1 a 3 mg/día) que se administran cada 6 h, en promedio, aunque algunos pacientes pueden necesitar 20 mg/día. Se administra por la boca, por vía subcutánea o intravenosa. Será mejor no utilizar inyecciones intramusculares, excepto si ellas constituyen la única forma de controlar al paciente delirante. La olanzapina, un neuroleptico atípico, ha mostrado eficacia notable para la resolución completa del delirio en cancerosos; posee otros efectos beneficiosos en pacientes en fase terminal como son su efecto antinauseoso, antiansiedad e incremento ponderal. Es útil para individuos cuya esperanza de vida es más larga de la anticipada, porque con ella hay menor posibilidad de que cause disforia y un riesgo menor de reacciones distónicas. También es un fármaco que se metaboliza en múltiples días, razón por la que se puede utilizar en personas con disfunción hepática o renal. La olanzapina tiene la desventaja de que sólo se puede administrar por vía oral y que necesita que transcurra una semana para llegar al estado de equilibrio. La dosis usual es de 2.5 a 5 mg ingeridos dos veces al día. Si se busca la sedación puede ser útil la clorpromazina (10 a 25 mg cada 4 a 6 h) y se le administra por vía IV o según sea necesaria, además de la dosis ingerida. Las reacciones distónicas que son consecuencia del bloqueo dopamínico son el efecto secundario de los neurolepticos, aunque, según señalamientos, tal problema es ocasional cuando los fármacos en cuestión se utilizan en el tratamiento del delirio de fase terminal. En caso de surgir las reacciones distónicas habrá que administrar bencotropina. Los neurolepticos se pueden combinar con lorazepam para aplacar la agitación si el delirio es resultado de la abstinencia de alcohol o de sedantes.

Si no hay mejoría con los fármacos de primera línea, habrá que hacer consulta con especialistas, y cambiar a otro fármaco. Si después de usar el segundo neuroleptico el enfermo no mejora, cabe intentar la sedación con un anestésico como el propofol o el midazolam en goteo endovenoso continuo. Según datos de estimaciones, en los últimos días de la vida pueden necesitar sedación incluso 25% de los enfermos que presentan delirio, en particular el agitado, que incluye mioclonos o convulsiones.

Habrà que ser muy cauto en el uso de medios físicos de sujeción y se recurrirá a ellos si la violencia del paciente constituye un peligro para él o para los demás. En caso de utilizarlos hay que revalorar muy a menudo su utilidad y carácter apropiado.

## Insomnio

**Frecuencia** Los trastornos del sueño (el insomnio en particular), que se definen como la dificultad para conciliarlo o conservarlo, que dura tres noches cada semana, como mínimo, o la dificultad para dormir que ha menoscabado las funciones diurnas, aparecen en 19 a 63% de las personas con cáncer avanzado. Se sabe que 30 a 74% de individuos con otros trastornos terminales que incluyen sida, cardiopatías, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y neuropatías, presentan insomnio.

**Etiología** Los cancerosos pueden tener cambios en la eficiencia del sueño, como prolongación de la variante de fase I. Otras causas del insomnio son enfermedades físicas coexistentes como las de tiroides, y cuadros psicológicos concomitantes como la depresión y la ansiedad. Contribuyen de modo notable a los trastornos del sueño medicamentos como antidepresores, psicoestimulantes, corticosteroides y agonistas  $\beta$  y también la cafeína y el alcohol. Innumerables fármacos que se adquieren sin receta contienen cafeína y antihistamínicos, que contribuyen a las alteraciones del sueño.

**Evaluación** La evaluación debe incluir preguntas específicas sobre el comienzo y la conservación del sueño, el despertar en las primeras horas de la mañana, porque aportarán datos sobre los agentes causales y su corrección. Habrá que indagar sobre problemas previos del sueño, plantear preguntas de cribado de la depresión y la ansiedad e interrogar en cuanto a síntomas de enfermedad de tiroides. La cafeína y el alcohol son causas notables de los problemas del sueño y hay que obtener datos por medio del interrogatorio cuidadoso, del consumo de los dos. El consumo excesivo y la abstinencia del alcohol también pueden originar problemas del sueño.

**Intervenciones** Los elementos básicos de la intervención incluyen mejorar la “higiene del sueño” (alentar horas regulares para dormir; disminuir las distracciones nocturnas, y eliminar el consumo de café y otros estimulantes y alcohol); intervenciones para combatir la ansiedad y la depresión y tratar el propio insomnio. En el caso de personas con depresión que además tienen insomnio y ansiedad, puede ser útil un antidepresor sedante como la mirtazapina. En los ancianos, un somnífero auxiliar eficaz es la trazodona, y la dosis inicial es de 25 mg por la noche, inclusive en dosis menores de las que originan su efecto antidepresor. El zolpidem causa una menor incidencia de delirio en sujetos, en comparación con las benzodiazepinas tradicionales, pero es una situación que no se ha definido con nitidez. Cuando se recurre a las benzodiazepinas se prefieren las de acción breve (como el lorazepam) y no las de acción más larga (como el diazepam). Es necesario observar a los pacientes que reciben tales fármacos en busca de signos de agravamiento de la confusión y del delirio.

## ■ NECESIDADES SOCIALES Y SU SATISFACCIÓN

### Compromisos económicos

**Frecuencia** La fase terminal (agonía) puede imponer graves cargas económicas al paciente y sus parientes y causar zozobra y aflicción. En Estados Unidos, que posee uno de los sistemas de salud con menor cobertura entre los países desarrollados, un promedio de 20% de los pacientes en fase terminal y su familia gastan más de 10% de los ingresos familiares para sufragar gastos asistenciales aparte de las primas de seguro. Se sabe que entre 10 y 30% de las familias venden pertenencias, recurren a ahorros o suscriben una hipoteca para pagar los gastos del cuidado del enfermo. Prácticamente 40% de los enfermos en fase terminal en Estados Unidos señala que el costo de su enfermedad constituye un escollo pecuniario moderado o grande para su familia.

Es posible que el enfermo trabaje cada vez menos y al final deje de hacerlo. En 20% de los casos, un miembro de la familia también abandona sus labores para encargarse del paciente. Las causas principales y básicas de la carga económica dependen del deficiente funcionamiento físico y necesidades asistenciales, como las que plantean las labores domésticas, asistencia de enfermería y cuidados personales. Los individuos más debilitados y con mal pronóstico son los que imponen las cargas económicas mayores.

**Intervención** La carga económica no debe ser desestimada como un problema privado. Se le ha vinculado con diversos resultados adversos en la salud que incluyen preferir medidas de comodidad y no la atención que prolongue la vida y también pensar en la eutanasia y el suicidio auxi-

liado por el médico. Las cargas pecuniarias intensifican el agobio psicológico de las familias y de quienes cuidan los enfermos en fase terminal, y la pobreza se relaciona con innumerables resultados adversos. Como dato importante algunos estudios recientes detectaron que “los pacientes con cáncer avanzado que indicaron haber tenido conversaciones en cuanto a la terminación de la vida con sus médicos, generaron costos asistenciales significativamente menores en la semana final de su existencia. Los costos más altos se relacionaron con una muerte de calidad peor”. En este sentido puede ser útil el auxilio de una trabajadora social, en fase temprana si es posible, para tener acceso a todos los beneficios de que se disponga. Muchos pacientes, su familia y personal asistencial desconocen opciones para aseguramiento médico a largo plazo, cuidados con alternancia de lapsos de descanso, en Estados Unidos, la llamada Acta Familiar de Licencia Médica (FMLA, *Family Medical Leave Act*) y otras fuentes de asistencia. Algunas de las opciones (como rotar periodos de descanso) pueden ser parte de un programa formal de asilos, pero otros (como FMLA) no exigen la participación en un programa de ese tipo.

### Relaciones

**Frecuencia** Necesidades universales son arreglar todos los asuntos personales y terminar el hilo de las relaciones vividas. Cuando se interroga si es preferible morir de manera repentina o sucumbir después de una enfermedad, quienes responden suelen escoger en el comienzo la primera opción, pero pronto cambian a la segunda, porque para ellos es importante despedirse de sus seres amados. Los parientes abrumados por el duelo que no tuvieron la oportunidad de despedirse del enfermo suelen tener un proceso más difícil en este sentido (aceptación del duelo).

**Intervenciones** La atención de enfermos en muy grave estado comprende intentos para facilitar los tipos de encuentros y el tiempo que se dedica a la familia y amigos que son necesarios para satisfacer tales necesidades. A veces se necesita acomodar a los parientes y amigos cercanos, para que tengan acceso sin restricciones en horas de visita, y a veces pueden incluir dormir cerca del paciente en un entorno hospitalario por lo demás reglamentado. Los médicos y otros miembros del personal posiblemente puedan facilitar y resolver las interacciones tensas entre el enfermo y sus parientes. Se agradece profundamente el auxilio a los enfermos y sus parientes que no tienen seguridad de la forma de generar o conservar recuerdos, es decir, si se le suministra materiales como un álbum de recortes o una libreta de apuntes o al plantearles sugerencias o recursos informativos. A veces es muy útil en la fase terminal tomar fotografías y generar videos, en el caso de que el paciente tenga hijos pequeños o nietos.

### Parientes cuidadores

**Frecuencia** La atención de una persona en grave estado impone tareas y cargas importantes a la familia. Se solicita a ella ocuparse del transporte y tareas caseras y también de otros servicios. En forma típica, el cuidado en familia lo complementan profesionales pagados como enfermeras domiciliarias y trabajadores de asilos y sólo 25% de quienes cuidan al enfermo son profesionales pagados exclusivamente. La tendencia creciente a morir fuera de hospitales cimentará la confianza en la familia en lo referente a cuidados finales. Como una situación cada vez más frecuente, se solicita a los parientes se encarguen de los cuidados físicos (como desplazar y bañar a los enfermos) y la asistencia médica (como valorar síntomas y administrar fármacos), además de los cuidados y el apoyo emocionales.

En Estados Unidos 75% de los parientes que cuidan a los enfermos en fase terminal son mujeres (esposas, hijas, hermanas e incluso cuñadas). Muchas están casadas o son viudas y las mujeres tienden a depender menos de la familia para brindar asistencia y pueden necesitar un auxilio pagado, con mayor frecuencia. En promedio, 20% de los enfermos en fase terminal señalan que no son satisfechas sus necesidades de asistencia y cuidados personales. La trascendencia de los cuidados en los parientes que cuidan es notable; las personas cuidadoras agobiadas por la pena y las que aún se encargan del cuidado tienen un índice mayor de mortalidad que los testigos que no se ocupan de estas tareas.

**Intervenciones** Es indispensable explorar las necesidades no satisfechas e intentar que sean cubiertas por parientes o servicios de profesionales pagados. A veces por medio de llamadas telefónicas del personal médico acude alguien que el paciente o su familia identifican para obtener la asistencia a través de casas de retiro espiritual u otros grupos



comunitarios. Es importante identificar por medio de elementos locales o nacionales los grupos de apoyo dedicados específicamente a parientes que cuidan enfermos, y en este sentido en Estados Unidos se cuenta con la Asociación Estadounidense de Parientes Cuidadores ([www.nfcares.org](http://www.nfcares.org)); la Sociedad Estadounidense de Cáncer ([www.cancer.org](http://www.cancer.org)), y la Asociación Contra la Enfermedad de Alzheimer ([www.alz.org](http://www.alz.org)).

## ■ NECESIDADES EXISTENCIALES Y SU SATISFACCIÓN

### Frecuencia

La religión y la espiritualidad suelen ser puntos importantes en los pacientes agonizantes. Casi 70% de los enfermos señala que se tornan más religiosos o espirituales en la fase terminal y para muchos es reconfortante realizar prácticas religiosas o espirituales como la oración. Sin embargo, alrededor de 20% de los pacientes en esa fase pierden su religiosidad porque se sienten engañados o traicionados por estar en la fase terminal de su trastorno. En el caso de otros enfermos, lo que necesitan es significado y finalidad existencial, diferente de la que brindan la religión o la espiritualidad y a menudo antagónica a ella. Los pacientes y los parientes que los cuidan, si se les pregunta, suelen señalar que desearían que quienes se encargan de su cuidado profesionalmente presten mayor atención a la religión y a la espiritualidad.

**Evaluación** El personal asistencial a menudo duda en involucrarse en experiencias religiosas, espirituales y existenciales de los pacientes porque les parece que son asuntos privados o que no tienen importancia en su enfermedad actual. Se necesita que los médicos y otros miembros del personal mencionado tengan como mínimo la capacidad de detectar necesidades espirituales y existenciales. Se han elaborado algunas preguntas de cribado para el interrogatorio que el médico hace en relación con asuntos espirituales. El agobio espiritual puede agravar otros tipos de sufrimiento e incluso manifestarse en su apariencia como dolor físico intratable, ansiedad o depresión. Por lo regular bastan las preguntas de cribado en la valoración integral. Rara vez conviene que el médico haga una valoración y una intervención más profundas, salvo que no se cuente con otro miembro del personal asistencial o no desempeñe una función idónea. En este sentido pueden ser útiles los servicios de atención pastoral sea de la institución médica o de la comunidad del enfermo.

**Intervenciones** No se ha precisado con exactitud la forma en que las prácticas religiosas, la espiritualidad y las exploraciones existenciales son facilitadas y mejoran los cuidados terminales. Lo que los médicos captan con claridad, es que una intervención decisiva es averiguar el papel y la importancia de la espiritualidad y la religión en la vida del enfermo; ello auxiliará a que él se sienta escuchado y que también los médicos identifiquen necesidades específicas. En un estudio, solamente 36% de quienes respondieron señaló que se sentirían reconfortados con la participación de un miembro de la clerecía. A pesar de ello, el incremento del interés religioso y espiritual en una fracción importante de sujetos agónicos sugiere que hay que preguntar a cada paciente la forma en que podría abordarse tal necesidad. Algunos datos refuerzan la utilidad de métodos específicos de ocuparse de las necesidades existenciales de los pacientes y van desde establecer un entorno grupal de apoyo para los enfermos terminales, hasta tratamientos individuales que conserven la dignidad y fuentes de significado para el paciente.

## MEDIDAS POR EMPRENDER EN LA FASE TERMINAL

### ■ OMISIÓN O INTERRUPCIÓN DE LAS MEDIDAS TERAPÉUTICAS PARA CONSERVAR LA VIDA

**Aspectos legales** Durante siglos un aspecto de moral ha sido (al parecer) no emprender o interrumpir intervenciones para conservar la vida. El consenso legal en Estados Unidos y en muchos países desarrollados es que los pacientes tienen derechos morales constitucionales o de facto para rechazar intervenciones médicas. Los tribunales estadounidenses también han sostenido que los enfermos incompetentes tienen el derecho de rechazar intervenciones médicas. En el caso de sujetos incompetentes y que están en fase terminal y que tampoco han completado una norma de instrucciones anticipatorias, tal derecho puede ejercerlo un pariente cercano, aunque en algunas entidades federativas estadounidenses puede haber restricciones en este sentido, según la claridad y capacidad de convencimiento de las preferencias manifiestas de cada enfermo. Los tribunales han limitado la facultad de los parientes para interrumpir tratamientos que conservan la vida en sujetos conscientes,

incompetentes, pero no en fase terminal. En teoría, el derecho de los pacientes para rechazar medidas médicas puede ser constreñido por la intervención de cuatro intereses antagónicos: 1) conservación de la vida; 2) prevención del suicidio; 3) protección de terceros como niños, y 4) conservación de la integridad de la profesión médica. En la práctica los cuatro intereses casi nunca anulan o sobrepasan el derecho de pacientes competentes o incompetentes que han consignado por escrito instrucciones explícitas anticipatorias.

En el caso de pacientes incompetentes que han designado a un representante o apoderado sin indicaciones específicas de sus deseos o que nunca completaron las instrucciones anticipatorias, se han planteado tres criterios para orientar en la decisión de dar por terminadas las intervenciones médicas. En primer lugar, algunos comentaristas sugieren que hay que proseguir con las medidas corrientes y ordinarias, pero abandonar las extraordinarias. Diferenciar entre unas y otras es una tarea imprecisa y por ello los tribunales y los comentaristas aceptan, a grandes rasgos, que no deben utilizarse para justificar las decisiones sobre interrupción del tratamiento. En segundo lugar, muchos tribunales han recomendado el uso del criterio de “juicio sustituido”, en el cual los representantes o terceros encargados de decisiones intentarán imaginarse lo que haría el paciente incompetente si fuera competente. Sin embargo, innumerables investigaciones indican que muchos representantes o sustitutos, incluso miembros cercanos de la familia, no pueden anticipar con exactitud lo que hubiera querido el paciente. Por tal razón, el juicio sustituido se torna más bien un juego de suposiciones y no un mecanismo para satisfacer los deseos del paciente. Por último, el criterio de “los mejores intereses” sostiene que los representantes o terceros deben valorar tratamientos al comparar sus beneficios y riesgos y escoger aquellos en los que los beneficios rebasen al máximo los aspectos agobiantes del tratamiento. En este sentido los clínicos participan de manera clara y crucial al explicar con detalle y de manera imparcial los beneficios y aspectos difíciles de tratamientos específicos. Aun así, incluso cuando tales datos son todo lo claro posibles, personas diferentes sustentarán criterios distintos de lo que constituirían los mejores intereses para el paciente, y las familias tienen desacuerdos o incluso conflictos manifiestos. Tal criterio ha sido objeto de críticas, porque no existe una sola forma de saber y llegar al equilibrio entre los beneficios y los aspectos onerosos de los tratamientos específicos. Todo ello depende de los valores personales del enfermo. En el caso de algunas personas es un beneficio estar vivas aunque incapacitadas mentalmente, en tanto que para otras representaría la peor existencia posible. Los médicos, en su práctica, confían en que miembros de la familia se ocupen de decisiones que en su opinión sean las mejores, y objetan sólo las que exigen que se practiquen tratamientos que, en opinión de los médicos, no son beneficiosos.

**Prácticas** Actualmente se ha tornado práctica corriente no emprender o interrumpir intervenciones médicas que conservan con carácter extraordinario la vida en individuos en fase terminal de su enfermedad. Más de 90% de los pacientes estadounidenses fallece sin que se emprendan las medidas de reanimación cardiopulmonar (CPR, *cardiopulmonary resuscitation*), y una cantidad igual renuncia a otras intervenciones que pueden conservar la vida. Por ejemplo, en las unidades de cuidados intensivos entre 1987 y 1988 se practicaron medidas de la reanimación comentada 49% de las veces, pero sólo 10% de las veces en el lapso de 1992 a 1993. En promedio, por cada paciente que falleció en la unidad mencionada se interrumpieron 3.8 intervenciones, como el uso de vasodilatadores y transfusiones. Sin embargo, incluso 19% de quienes fallecieron en hospitales fueron sometidos a intervenciones, desintubación, ventilación y cirugía en las 48 h que antecedieron a la muerte. A pesar de lo comentado, hay gran variabilidad en la práctica de uno u otro hospital y unidades de cuidado intensivo, lo cual sugiere que un elemento notable que interviene son las preferencias de los médicos y no los datos objetivos.

Una de las intervenciones cuya terminación más dificultad entraña es la ventilación mecánica. Los dos mecanismos son la *desintubación terminal*, que es extraer la sonda endotraqueal, y la *retirada gradual terminal*, que es la disminución gradual de  $FiO_2$  o la frecuencia con que trabaja el ventilador. Se sabe que 33% de los médicos que laboran en la unidad de cuidado intensivo prefieren la segunda técnica (desconexión o retirada gradual, y 13% desintubar). La mayoría de los médicos utiliza las dos técnicas. Los lineamientos clínicos normativos de la Sociedad Torácica Estadounidense de 2008 destacan que no existe un solo proceso correcto de interrupción del uso del ventilador y que los médicos usan y deben



tener capacidad en la práctica de los dos métodos, pero que la estrategia escogida debe equilibrar con gran finura beneficios y aspectos onerosos y también tomar en consideración las preferencias del paciente y de quienes lo cuidan. Entre los factores primarios para definir la posibilidad de no proseguir el uso de la ventilación mecánica está la valoración de la probabilidad de supervivencia, según los médicos, su anticipación del posible daño en la esfera intelectual y las preferencias de los pacientes en cuanto al uso de medidas de conservación de la vida. Algunos recomiendan, en la fase terminal, la desconexión o la retirada gradual, porque los pacientes no muestran obstrucción de la zona alta de vías respiratorias ni el gran agobio causado por las secreciones o el estridor; sin embargo, la desconexión terminal paulatina puede prolongar el proceso de agonía y los parientes no puedan estar al lado de su enfermo incapacitado, porque tiene una sonda endotraqueal. Para asegurar la comodidad de los pacientes conscientes o semiinconscientes antes de interrumpir el uso del ventilador habrá que terminar la administración de fármacos de bloqueo neuromuscular y administrar sedantes y analgésicos. No usar los fármacos de bloqueo neuromuscular permitirá a los enfermos demostrar sus molestias, facilitar el ajuste de dosis de sedantes y analgésicos y también facilitará las interacciones entre ellos y sus parientes. Una práctica frecuente es inyectar de manera directa en la vena 2 a 4 mg de midazolam o 2 a 4 mg de lorazepam antes de la separación del ventilador, seguido por 5 a 10 mg de morfina y el goteo continuo de esta última (la mitad de la dosis administrada en forma directa, cada hora) durante el proceso de separación gradual. En pacientes con abundantes secreciones de la zona superior de las vías respiratorias, cabe administrar por vía endovenosa 100 µg de escopolamina/hora. Conviene recurrir a dosis adicionales de morfina aplicada directamente o acelerar el ritmo del goteo si surgen manifestaciones del síndrome de dificultad respiratoria o dolor. Se necesitarán dosis mayores en individuos que desde antes recibían sedantes u opioides. Habrá que tranquilizar verbalmente a la familia en cuanto a los tratamientos contra los síntomas comunes después de la separación del ventilador, como disnea o agitación, y destacar que nadie sabe el tiempo de supervivencia del enfermo después de retirarle el apoyo ventilatorio, pues incluso 10% de los pacientes vive inesperadamente un día o más después de que cesa tal recurso de ventilación mecánica.

### ■ CUIDADOS INÚTILES

A finales del decenio de 1980 algunos pronunciamientos plantearon que los médicos podían interrumpir tratamientos inútiles exigidos por la familia de enfermos en fase terminal. No existe una definición objetiva o un estándar de inutilidad, pero se han planteado algunas categorías. Inutilidad fisiológica denota que la intervención no tendrá un efecto en las funciones corporales; algunos han definido la inutilidad cualitativa como la aplicación de métodos que “no evitan que el enfermo dependa totalmente de medidas intensivas”. Surge inutilidad cuantitativa cuando los “médicos concluyen (por experiencia personal, experiencias compartidas con colegas o un análisis de los datos empíricos publicados) que en los últimos 100 casos ha sido vano el tratamiento médico”. El término oculta los juicios subjetivos valorativos respecto al momento en que un tratamiento “no es beneficioso”. Decidir si se obtiene beneficio con un tratamiento con el cual se logran seis semanas adicionales de vida o una ventaja de supervivencia de 1%, depende de las preferencias y objetivos del enfermo. Además, las predicciones de los médicos en relación con el momento en que dejaban de ser útiles los tratamientos se apartan extraordinariamente de la definición cuantitativa. En el momento en que los residentes médicos pensaron que la reanimación cardiopulmonar era cuantitativamente inútil, más de un paciente de cada 5 tuvo una posibilidad mayor del 10% de vivir después de ser dado de alta del hospital. Muchos de los estudios que intentan orientar en las declaraciones de inutilidad se basan en datos insuficientes para generar confianza estadística para basar las decisiones clínicas. La inutilidad cuantitativa rara vez es válida en las unidades de cuidado intensivo. Muchos comentaristas rechazan el uso de la inutilidad como criterio para interrumpir cuidados y en vez de ello prefieren considerar que las situaciones de inutilidad son las que

representan conflictos que obligan a la negociación cuidadosa entre la familia y el personal médico.

En anticipación a la falta de consenso en relación con las medidas o índices cuantitativos de inutilidad, muchos hospitales han adoptado estrategias basadas en procesos para resolver las disputas sobre este punto (inutilidad) y mejorar la comunicación con los pacientes y representantes o apoderados, incluido el hecho de centrarse en los intereses y alternativas y no en asumir posiciones contrarias, y generar una amplia gama de opciones. Algunos hospitales han llevado a la práctica la norma de no reanimar (resucitar) en forma unilateral, para que los clínicos se encarguen de una orden en ese sentido en casos en que es imposible llegar al consenso con los parientes, y los médicos opinan que si se intentan las medidas de reanimación serían inútiles. La norma anterior no sustituye la comunicación y la negociación cuidadosa y paciente, pero acepta que casi siempre no se alcanza el consenso y el acuerdo. En los últimos 15 años, muchos estados, entre ellos Texas, Virginia, Maryland y California han promulgado las llamadas leyes de inutilidad médica que permiten a los facultativos tener un “puerto seguro” en que se libren de veredictos de culpabilidad si rechazan la petición del paciente o de la familia para pedir intervenciones que prolonguen la vida. Por ejemplo, en Texas, si después de consulta con el comité ético no se ha resuelto un desacuerdo (en cuanto a interrumpir las intervenciones), entre el personal médico y la familia, se supone que el hospital facilitará la transferencia del paciente a una institución dispuesta a emprender tratamiento. Si después de 10 días lo anterior fracasa, el médico y el hospital (cada quien por su lado) podrán interrumpir los tratamientos que son inútiles en opinión de todos. La familia puede recurrir al tribunal estatal. Los datos iniciales sugirieron que la ley amplía las consultas de inutilidad, en lo que toca al comité de ética, y si bien muchas familias aceptan la interrupción de las medidas, en promedio 10 a 15% de ellas se oponen a interrumpir el tratamiento. Unos 12 casos se han ventilado en un tribunal en Texas en siete años desde que se adoptó la ley. Para 2007 se habían producido 974 consultas al comité de ética sobre casos de inutilidad de medidas médicas y en 65 de los casos dichos comités dictaminaron en contra de la familia y declararon que podría abandonarse el tratamiento. En 27 de los pacientes en cuestión se dio por terminado el tratamiento y el resto de los demandantes fueron llevados a otras instalaciones o fallecieron mientras esperaban el traslado.

### ■ EUTANASIA Y SUICIDIO CON LA AYUDA DEL MÉDICO

En el **cuadro 9-8** se define eutanasia y suicidio con la ayuda del médico. La profesión médica y los tribunales que velan la legalidad, han considerado como una situación ética terminar con las medidas para prolongar la vida y suministrar opioides para aliviar los síntomas; es importante no confundirla con eutanasia y suicidio asistido por el médico.

**Aspectos legales** La eutanasia es una maniobra legal en Holanda, Bélgica y Luxemburgo. Se le legalizó en el territorio septentrional de Austria en 1995, pero en 1997 se abandonó tal legislación. En todas las

**CUADRO 9-8** Definiciones de suicidio y eutanasia con ayuda del médico

Término	Definición	Estado legal
Eutanasia activa voluntaria	Administración intencional de medicamentos o práctica de otras intervenciones para que se logre la muerte, después de obtener el consentimiento informado del paciente	Holanda Bélgica
Eutanasia activa involuntaria	Administración intencional de medicamentos o práctica de otras intervenciones hasta lograr la muerte del enfermo, cuando éste mostraba competencia para dar su consentimiento, pero no lo hizo (p. ej., es posible que no se le hubiese solicitado)	En ningún sitio
Eutanasia pasiva	La omisión o la interrupción de tratamientos médicos vitales, para permitir a la persona que fallezca (interrumpir tratamientos para conservar la vida)	En cualquier sitio
Suicidio con ayuda del médico	El médico suministra medicamentos o practica intervenciones al paciente en el entendimiento que las utilizará para suicidarse	Oregon Holanda Bélgica Suiza

entidades federadas que integran Estados Unidos la eutanasia no es legal. En algunas situaciones en Suiza, por ejemplo, un lego (persona no médica) puede auxiliar legalmente a un individuo que se suicida. En Estados Unidos en Oregon y en Washington es legal el suicidio con la ayuda del médico, después de cumplir con múltiples criterios y también como consecuencia de un proceso que incluye un lapso de espera de 15 días. En 2009 el tribunal superior del estado de Montana dictaminó que las leyes estatales permitían el suicidio con la ayuda del médico en casos de pacientes en fase terminal. En otros países y otros estados de la unión estadounidense las dos situaciones, es decir, el suicidio con la ayuda del médico y la eutanasia explícitamente, son ilegales, o lo son según las normas del derecho consuetudinario.

**Prácticas** Menos de 10 a 20% de los pacientes en fase terminal piensa seriamente en aplicar a sí mismo la eutanasia, el suicidio con la ayuda del médico o ambas situaciones. En Holanda y Oregon más de 70% de los pacientes que usaron tales intervenciones estaba en la fase terminal del cáncer; menos de 10% de los fallecimientos por eutanasia o suicidio con la ayuda del médico se produjo en pacientes de sida o esclerosis lateral amiotrófica. En Holanda, el número de fallecimientos comunes atribuibles a la eutanasia o al suicidio con la ayuda del médico disminuyó de 2.8% de todas las muertes en 2001, a una cifra cercana a 1.8% en 2005. En 2009, que fue el último año con que se contó con datos completos, unos 60 pacientes en Oregon (en promedio, 0.2% de todos los fallecimientos) terminaron su existencia por medio del suicidio con la ayuda del médico, si bien tal cifra quizá sea menor de la real. En el estado de Washington entre el mes de marzo de 2009 (cuando se impuso la ley que permitía el suicidio con la ayuda del médico) y diciembre del mismo año, 36 personas fallecieron con las dosis letales recetadas.

El dolor no constituye el motivador primario de las peticiones del enfermo o de su interés por la eutanasia, por el suicidio con el apoyo del médico o por ambos procedimientos. En Oregon, entre los primeros pacientes que pudieron suicidarse con el apoyo del médico, sólo 1 de 15 tenía inadecuado control del dolor, en comparación con 15 de 43 en un grupo testigo en quienes la analgesia era inadecuada. Al parecer los factores primarios que motivan a la persona a solicitar la eutanasia o el suicidio mencionado son depresión, sensación de inermidad y en el plano más profundo, preocupaciones por la pérdida de la dignidad o de la autonomía o ser una carga para sus parientes. En Oregon, menos de 25% de los enfermos citó al dolor como la razón para desear el suicidio con el apoyo del médico. Muchos señalaron en este sentido, perder la autonomía, la dignidad o actividades disfrutables. Más de 33% destacó que su motivo era constituir una carga para la familia. Un estudio en Holanda demostró que los cancerosos en fase terminal y que estaban deprimidos solicitaron la eutanasia con una frecuencia cuatro veces mayor, y confirmaron que el dolor no controlado no se vinculaba con un mayor interés por tal método.

La eutanasia y el suicidio con el apoyo del médico no constituyen una garantía de que la muerte sea rápida e indolora. Los datos de Holanda señalan que surgieron incluso 20% de problemas técnicos que comprendieron el despertar del coma, el hecho de no entrar en coma, regurgitación de fármacos y soportar un lapso prolongado, hasta morir. Los datos de Oregon indican que entre 1997 y 2009, 20 enfermos (en promedio 5%) regurgitaron los fármacos ordenados, uno recuperó la conciencia y ninguno presentó convulsiones. Los problemas fueron mucho más frecuentes en casos de suicidio con el apoyo del médico que en ocasiones obligó a este último a intervenir y emprender la eutanasia.

Laboren los médicos en un entorno en que es legal la eutanasia o no, 12 a 54% de ellos en su carrera ha recibido una solicitud por el paciente para practicar la eutanasia o el suicidio con el apoyo del facultativo. Es de máxima importancia la competencia para abordar y superar tal solicitud. Dicha petición, a pesar de ser extraordinariamente difícil, permite contar con una posibilidad de abordar el problema del sufrimiento intenso. El personal asistencial, después de recibir la petición de eutanasia, del suicidio con el apoyo del médico o ambos procedimientos, debe esclarecer con gran cuidado la solicitud, y plantear preguntas enfáticas abiertas para dilucidar su causa básica como: “¿Qué cosas hacen que usted desee considerar esta opción?” Es una técnica contraproducente apoyar la oposición o el apoyo moral para tal acto porque da la impresión de que se está juzgando o respaldando la idea de que la existencia del enfermo no tiene valor. El personal asistencial debe tranquilizar al individuo al asegurarle atención y compromiso ininterrumpido. La persona debe recibir orientación sobre otras opciones menos controverti-

das como control de los síntomas y omisión de cualquier tratamiento no deseado y la realidad de la eutanasia, el suicidio con apoyo médico, o ambos procedimientos, porque el enfermo puede tener conceptos erróneos de su eficacia y también de las implicaciones legales de tal decisión. Entre los factores que podrían motivar la solicitud están depresión, sensación de inermidad y otras manifestaciones de agobio psicológico y también el sufrimiento físico y la sobrecarga económica, y es importante valorarlos y tratarlos intensivamente. Después de las intervenciones y el esclarecimiento de opiniones muchos pacientes se orientan por otra estrategia, dejan de interesarse por intervenciones para prolongar la vida, que tal vez incluyan rechazar la nutrición y la hidratación.

## ■ CUIDADOS EN LAS ÚLTIMAS HORAS

Muchos legos o personal no médico tienen escasa experiencia en el proceso real de agonía y muerte. A menudo desconocen lo que cabe esperar en las horas últimas y en lo que sigue a tal momento. La familia y otros cuidadores deben estar preparados, en particular si se planea que la persona muera en su hogar.

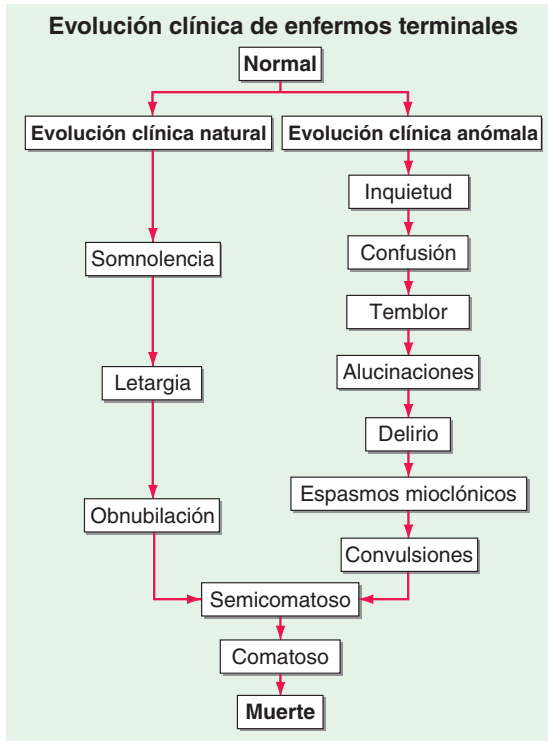
En forma característica los sujetos en los últimos días de su vida presentan debilidad y fatiga extraordinarias y permanecen ininterrumpidamente en el lecho, situación que puede culminar en úlceras de decúbito. Sin embargo, la técnica de cambiar de posición a los pacientes en sus últimos momentos de vida debe ser comparada con las posibles molestias que pueden causar los desplazamientos. Los pacientes dejan de comer y beber, tienen las mucosas secas y presentan disfagia. La atención cuidadosa a la limpieza de la boca, usar lubricantes para los labios y lágrimas artificiales constituyen una forma de cuidados en sustitución en los intentos de alimentación. Al perderse el reflejo nauseoso y haber disfagia, los individuos también presentan acumulación de las secreciones en la boca, que generan ruidos durante la respiración que a veces han sido denominados “los estertores de la agonía”. La escopolamina puede aminorar el volumen de secreciones. Los pacientes también presentan cambios de la respiración, en que hay periodos de apnea o respiración de Cheyne-Stokes. La disminución del volumen intravascular y del gasto cardiaco ocasiona taquicardia, hipotensión, frialdad en zonas periféricas y el livedo reticular (zonas violáceas de la piel). Los enfermos pueden tener incontinencia urinaria y, con menor frecuencia, fecal. Los cambios en la conciencia y en la función neurológica por lo común culminan en dos formas de morir (fig. 9-2).

Cada uno de los cambios terminales origina agobio y sufrimiento en el paciente y sus parientes y para ello se necesita tranquilización verbal e intervenciones específicas y particularizadas (cuadro 9-9). Señalarles que los cambios son inevitables y darles una hoja de información será útil para mitigar los problemas anticipados y llevar al mínimo el agobio. Saber que los pacientes dejan de comer porque se están muriendo y no lo contrario, que fallecen porque han dejado de comer, puede aplacar la ansiedad de los parientes y de quienes cuidan al enfermo. En forma similar, destacar a los parientes y cuidadores de que a veces surge el “estertor de la agonía”, y que no indica ahogamiento, asfixia, o dolor, aminorará su preocupación por los ruidos que preludian el desenlace.

Los parientes y los cuidadores también a veces sienten culpa de interrumpir los tratamientos, pues con ello están “matando” al paciente; a veces es el punto de partida de exigencias en cuanto a la práctica de algunos métodos e intervenciones como sería introducir sondas de alimentación que pueden ser ineficaces. En tales situaciones el médico debe recalcar a la familia y a los cuidadores la inevitabilidad de algunas situaciones y también que los objetivos son de tipo paliativo. Ciertas intervenciones prolongan el proceso de agonía y causan molestias. El médico también debe insistir de que constituye una maniobra legal y ética la interrupción de los tratamientos y que la familia y sus miembros no son la causa de que el paciente muera; tal actitud de tranquilización quizá tenga que repetirse muchas veces.

El oído y el tacto, según se dice, son los últimos sentidos en desaparecer. Sea válida tal aseveración o no, hay que alentar a los parientes y a los cuidadores a que se comuniquen con el paciente agónico. Alentarlos a hablarle directamente incluso si está inconsciente y sostener la mano del enfermo o demostrar el afecto en otras formas, puede constituir un mecanismo eficaz para desahogar su urgencia de “hacer algo” por el moribundo.

Si se planea que el paciente fallezca en su hogar, el médico debe informar a la familia y los cuidadores las formas de saber y dictaminar que la persona ha fallecido. Los signos cardinales son cesación de la función cardiaca y la respiración; las pupilas se tornan fijas; el cuerpo se enfría,



**Figura 9-2** Evolución natural y anómala en los últimos días en sujetos en fase terminal. (Con autorización de: FD Ferris et al: Module 4: Palliative care, en Comprehensive Guide for the Care of Persons with HIV Disease. Toronto: Mt. Sinai Hospital and Casey Hospice, 1995, <http://www.cpsonline.info/content/resources/hivmodule4complete.pdf>)

se relajan los músculos y a veces surge incontinencia. Hay que recordar a ambas partes que después que haya fallecido la persona puede tener los ojos abiertos porque se agota el cojín de grasa retroorbitario, lo cual permite que la órbita se desplace hacia atrás y para ello es difícil que los párpados cubran tal órgano.

El médico debe elaborar un plan que señale a los parientes y cuidadores a quién recurrir cuando la persona esté en fase de agonía o haya muerto. Sin tal plan pueden sentir gran miedo o pánico y recurrir a servicios de urgencia y así desencadenar una serie de problemas no deseados, que van desde la llegada de personal de esa dependencia y maniobras de reanimación hasta la hospitalización. Hay que orientar a la familia y cuidadores que entren en contacto con el personal del asilo (si en él está el anciano), con el médico que atiende al enfermo y con el miembro del grupo de atención paliativa, que está en servicio permanentemente. También habrá que señalar que no es necesario llamar al médico legista, a menos que las normas estatales lo exijan en todos los casos de muerte. Salvo que se sospechen irregularidades o delitos, no será necesario que el personal asistencial solicite los servicios del médico legista o el encargado de las autopsias.

Exactamente después de fallecer el paciente, incluso los parientes mejor preparados pueden sentir un choque por la pérdida, y una gran aflicción; necesitan tiempo para asimilar el hecho y sentirse confortados. Es posible que para el personal asistencial sea significativo redactar una tarjeta o carta de pésame a la familia y con ella comunicar sus impresiones del paciente tal vez con énfasis en sus virtudes y el honor que constituyó atenderlo y así expresar preocupación por la etapa difícil. Algunos médicos acuden a los funerales; ello rebasa la obligación que tienen, pero la presencia del facultativo puede ser motivo de apoyo para la familia en su dolor y brinda la oportunidad de dar por terminada una etapa.

El fallecimiento de un cónyuge es un elemento importante que anticipa la mala salud o hasta la posible muerte del cónyuge que sobrevive; es importante a veces señalar al médico del cónyuge viviente respecto a la muerte, para que identifique síntomas que podrían requerir atención profesional.

**SERVICIOS PALIATIVOS: MODALIDADES Y SITIO**

Identificar la mejor estrategia para brindar cuidados paliativos a los pacientes dependerá de las preferencias de ellos, la disponibilidad de

personal asistencial y servicios especializados en sitios muy cercanos, recursos institucionales y pagos. El asilo es el modelo principal (no el único) de servicios paliativos. En Estados Unidos se proporcionan diversos servicios (40.7%) de ese tipo en residencias para ancianos. En el año 2008 poco más de 20% de la atención en tales sitios se hizo en asilos de ancianos. En dicho país el sistema Medicare se encarga de financiar los servicios de asilo en la llamada Parte A, que es la fracción de seguro hospitalario de pagos. Dos médicos deben certificar que el enfermo vivirá seis meses o menos si la enfermedad sigue su evolución usual. Los pronósticos tienen naturaleza probabilística y no se exige que los pacientes fallezcan en término del lapso mencionado, sino más bien que tenga una enfermedad en la cual la mitad de los enfermos no viviría después de ese límite. Los pacientes firman una hoja de matrícula en que dejarán su intención de abstenerse de servicios curativos en relación con su enfermedad terminal, sin excluir la posibilidad de que reciban servicios médicos por otros trastornos coexistentes. Los pacientes también pueden dejar de matricularse y hacerlo de nuevo más adelante; el beneficio del servicio de asilos Medicare puede ser prescindido para obtener los beneficios tradicionales del sistema Medicare. En el asilo los servicios se pagan diariamente (o en forma de iguala), o la paga es a destajo. Se pretende con los emolumentos cubrir los servicios del médico como orientador y director del personal asistencial; las visitas regulares por parte de enfermeras tituladas y enfermeras prácticas autorizadas; servicios de auxiliares y de economía doméstica, de capellanes, de trabajadoras sociales, de orientación en duelo, como equipo, abastos médicos y fármacos. No se descarta alguna terapia específica y con cada una de ellas el objetivo es considerar su efecto sintomático (y no de modificación de la enfermedad). La Parte B del sistema Medicare se ocupa de atenciones adicionales como servicios del médico familiar o general, incluso si están vigentes los beneficios de asilo del sistema Medicare. En Estados Unidos de reforma sanitaria dio carácter de ley en marzo de 2010 a la llamada Acta de Atención Sustentable, que dirige la Secretaría de Servicios Humanos y de Salud para recopilar datos sobre los pagos del sistema Medicare en asilos con el objetivo de reformar las cuotas de pago y abarcar el uso de recursos durante todo un lapso o episodio de atención. La legislación también exige valoraciones y revisiones adicionales de elegibilidad para recibir los servicios del asilo por parte de médicos o enfermeras en tal institución. Por último, la legislación establece un proyecto de demostración de atención concomitante en asilo, dentro del sistema Medicare, que valoraría y sometería a prueba el hecho de permitir a los pacientes seguir siendo elegibles (candidatos) para gozar de los beneficios corrientes de Medicare durante su estancia en el asilo.

En 2008 se calculó que la duración media de la matrícula en el asilo era de 70 días, con una mediana de 21 días. La permanencia breve crea barreras para establecer servicios paliativos de alta calidad en el hogar del enfermo y también impone tensiones pecuniarias al personal asistencial porque las valoraciones iniciales pueden agotar los recursos. Los médicos comenzarán los envíos tempranos al asilo para que los pacientes cuenten con más tiempo para recibir atención paliativa.

La atención en asilos ha constituido el método principal para brindar servicios paliativos a enfermos en fase terminal. Sin embargo, se hacen intentos para asegurar la continuidad de las medidas de ese tipo en todas las situaciones y tiempos. Los servicios paliativos se pueden obtener en la forma de servicios de consulta y en raras ocasiones las unidades de ese mismo nombre en hospitales, en instituciones diurnas y de atención ambulatoria de otro tipo, y en residencias para ancianos. Las consultas de cuidados paliativos para pacientes fuera del asilo se pueden solventar al igual que otras consultas en la Parte B del sistema Medicare, que es la que se ocupa del pago al médico. Muchas personas piensan que habrá que ofrecer a los pacientes, independientemente de su pronóstico, medidas paliativas. El paciente, sus parientes y sus médicos no deben hacer decisiones de dilucidar entre “curativo o paliativo”, porque rara vez es posible afrontar tal disyuntiva que abarca de la muerte.

**ORIENTACIONES FUTURAS**

**PUNTOS FINALES MESURABLES**

Es imposible medir los cuidados a final de la vida con muchas de las mediciones validadas, dado que las medidas paliativas no consideran a la muerte como una culminación mala. De forma semejante, la familia



**CUADRO 9-9** Asistencia de los cambios en el estado del enfermo en los días y horas finales

Cambios en el estado del enfermo	Complicación potencial	Posible reacción y preocupación de los parientes	Recomendación e intervención
Fatiga profunda	Inmovilidad absoluta con aparición de úlceras de decúbito que fácilmente se infectan y son fétidas; así como la aparición de dolor y artralgias	El paciente no tiene fuerzas y se abandona a todo	Se tranquilizará verbalmente a los parientes y los cuidadores de que la fatiga terminal no mejorará con intervenciones y que es mejor aceptarla como es Utilizar si es necesario un colchón o cojín de aire
Anorexia	Ninguna	El paciente se abandona a su suerte; presentará hambre y puede morir de inanición	Se tranquilizará verbalmente a la familia y cuidadores de que la persona no come porque está en fase agónica y ello no causa sufrimiento ni la muerte La alimentación forzada, por la boca, vías parenterales o enterales no aplaca los síntomas ni prolonga la vida
Deshidratación	Sequedad de las mucosas (véase adelante)	El paciente presentará sed y fallecerá de deshidratación	Se tranquilizará verbalmente a la familia y los cuidadores de que la deshidratación al final de la vida no ocasiona sufrimiento porque el paciente está inconsciente antes de que lo agobien los síntomas La hidratación intravenosa empeorará las manifestaciones de disnea por edema pulmonar y periférico y también prolongará la agonía
Disfagia	Imposibilidad de ingerir medicamentos necesarios como medios paliativos		No se forzará la vía oral Se interrumpirá el uso de fármacos innecesarios que posiblemente se siguieron usando como antibióticos, diuréticos, antidepresivos y laxantes Si es difícil deglutir tabletas, habrá que modificar los fármacos esenciales (analgésicos, antieméticos, ansiolíticos y psicotrópicos) y transformarlos en soluciones ingeribles o preparados para administración vestibular, sublingual o rectal
“Estertor agónico”		El paciente se está asfixiando y sofocando	Se tranquilizará verbalmente a la familia y los cuidadores que el ruido anormal es causado por secreciones en la orofaringe pero que el enfermo no se está ahogando Se puede disminuir el volumen de secreciones con 0.2 a 0.4 mg de escopolamina por vía subcutánea cada 4 h o se utilizarán 1 a 3 parches cada 3 días Se cambiará de posición al enfermo para permitir el drenaje de secreciones No se emprenderá la aspiración pues puede causar molestias al paciente y sus parientes y por lo común no es eficaz
Apnea, respiraciones de Cheyne-Stokes, disnea		El paciente se está ahogando	Se tranquilizará verbalmente a la familia y los cuidadores de que las personas inconscientes no perciben la sofocación ni la falta de aire Los episodios apneicos suelen ser cambios premorbosos Se pueden utilizar para combatir la disnea opioides o ansiolíticos Es posible que con oxígeno no cedan los síntomas de disnea y puede prolongar la agonía
Incontinencia urinaria o fecal	Úlceras en la piel; dura días hasta la muerte Posible transmisión de agentes infecciosos a los cuidadores	El paciente está sucio, huele mal y es repelente físicamente	Recordar a la familia y los cuidadores que utilicen precauciones universales Cambiar frecuentemente ropas personales y de cama Utilizar pañales, sondas vesicales o sondas rectales en caso de diarrea o diuresis abundantes
Agitación o delirio	Inversión de los ciclos diurnos/nocturnos Daño a sí mismo o a sus cuidadores	El paciente tiene dolor intenso y que tendrá una muerte horrible	Se tranquilizará a los parientes y los cuidadores de que agitación y el delirio no denotan necesariamente dolor físico Según el pronóstico y los objetivos de tratamiento se pensará en valorar las causas del delirio y modificar la farmacoterapia Se tratarán los síntomas con aloperidol, clorpromazina, diazepam o midazolam
Sequedad de mucosas	Grietas en los labios, úlceras en la boca y candidosis también pueden causar dolor Mal olor	El paciente puede oler mal y ser físicamente repelente	Utilizar colutorios con bicarbonato de sodio o preparación de saliva cada 15 a 30 min Utilizar nistatina tópica contra la candidosis Recubrir los labios y la mucosa nasal con vaselina cada 60 a 90 minutos Utilizar lubricantes oftálmicos cada 4 h o lágrimas artificiales cada 30 min

y los pacientes que reciben la atención terminal tal vez no deseen los elementos revelados en las mediciones de calidad de vida actual. Es difícil de medir el control de síntomas, las mejores relaciones familiares y la calidad del duelo, y raramente constituyen el centro principal de los índices de resultados elaborados cuidadosamente o utilizados de manera amplia. A pesar de todo, los resultados o puntos finales tienen la misma importancia en las medidas asistenciales al final de la vida como la tienen en otros terrenos de la asistencia médica. Se han elaborado instrumentos de cuidados específicos para el final de la vida, para la valoración, como sería el Inventario Breve de Asilos y el Instrumento para detectar las necesidades al final de la vida (NEST, *Needs near the end of life screening tool*), e índices de resultados como la Escala de Resultados en la Atención Paliativa (*Palliative Care Outcomes Scale*) también para el pronóstico, como sería el Índice Pronóstico Paliativo. El terreno de los cuidados terminales ha comenzado una época de práctica basada en pruebas objetivas y se advierte en él mejoría incesante, como lo indican las investigaciones clínicas.

## LECTURAS ADICIONALES

### ■ Sitios WEB

- American Academy of Hospice and Palliative Medicine: [www.aahpm.org](http://www.aahpm.org)
- Center to Advance Palliative Care: <http://www.capc.org>
- Education in Palliative and End of Life Care (EPEC): <http://www.epec.net>
- End of Life—Palliative Education Resource Center: <http://www.eperc.mcw.edu>
- Family Caregiver Alliance: <http://www.caregiver.org>
- The Medical Directive: <http://www.medicaldirective.org>
- National Family Caregivers Association: <http://www.nfcares.org/>
- National Hospice and Palliative Care Organization (including state-specific advance directives): <http://www.nhpco.org>
- NCCN: The National Comprehensive Cancer Network palliative care guidelines: <http://www.nccn.org>

### ■ Textos

- AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY: *Optimizing Cancer Care—The Importance of Symptom Management*, vols 1 and 2. Alexandria, VA, ASCO, 2001
- BUCKMAN R: *How to Break Bad News: A Guide for Health Care Professionals*. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1992
- KUEBLER KK: *Palliative and End-of-Life Care: Clinical Practice Guide*. Philadelphia, Saunders, 2006
- MEIER DE et al (eds): *Palliative Care: Transforming the Care of Serious Illness*. San Francisco, Jossey-Bass, 2010

### ■ Artículos

- CHRISTAKIS NA, ALLISON PD: Mortality after the hospitalization of a spouse. *N Engl J Med* 354:719, 2006
- EMANUEL L et al: Integrating palliative care into disease management guidelines. *J Palliat Med* 7:774, 2004
- GABBAY E et al: The empirical basis for determinations of medical futility. *J Gen Intern Med* 2010
- HUGEL H et al: The prevalence, key causes and management of insomnia in palliative care patients. *J Pain Symptom Manage* 27:316, 2004
- KAPO J et al: Palliative care for the older adult. *J Palliat Med* 10:185, 2007
- LANKEN PN et al: An official American Thoracic Society clinical policy statement: Palliative care for patients with respiratory diseases and critical illnesses. *Am J Respir Crit Care Med* 177:912, 2008
- LARKEN PJ: The management of constipation in palliative care: Clinical practice recommendations. *J Palliat Med* 22:796, 2008
- LORENZ K et al: Evidence for improving palliative care at the end of life: A systematic review. *Ann Intern Med* 148:147, 2008
- LYNN J: Serving patients who may die soon and their families: The role of hospice and other services. *JAMA* 285:925, 2001
- MEISEL A et al: Seven legal barriers to end-of-life care: Myths, realities, and grains of truth. *JAMA* 284:2495, 2000
- MORRISON RS, MEIER DE: Palliative care. *N Engl J Med* 350:2582, 2004
- MORROW GR: Guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Clin Adv Hematol Oncol* 8:4, 2010
- MURRAY SA et al: Illness trajectories and palliative care. *BMJ* 330:1007, 2005
- QASEEM A et al: Evidence-based interventions to improve the palliative care of pain, dyspnea, and depression at the end of life: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 148:141, 2008
- RADBRUCH L et al: Fatigue in palliative care patients—an EAPC approach. *Palliat Med* 22:13, 2008
- SILVEIRA M et al: Advance directives and outcomes of surrogate decision making before death. *N Engl J Med* 362:1211, 2010
- VAN DEN BEUKEN-VAN EVERDINGEN MH et al: Prevalence of pain in patients with cancer: A systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 18:1437, 2007
- WRIGHT AA et al: Associations between end-of-life discussions, patient mental health, medical care near death, and caregiver bereavement adjustment. *JAMA* 300:1665, 2008
- ZHANG B et al: Health care costs in the last week of life: Associations with end-of-life conversations. *Arch Intern Med* 169:480, 2009

## CAPÍTULO 10

## Seguridad y calidad en la atención de la salud

David W. Bates

La seguridad y la calidad en la atención de la salud son las dimensiones fundamentales de las tareas en este terreno. Ha sido cada vez más claro que éstas podrían mejorarse mucho y, en años recientes, se ha facilitado la valoración tanto de la seguridad como de la calidad. Además, con justificación, el público exige tales valoraciones y rendición de cuentas, y el pago de servicios se basará cada vez más en los buenos resultados en estos campos. Por tal razón, los médicos deben aprender todo lo necesario en ambos temas, la forma de mejorarlos y los aspectos sólidos y las limitaciones relativas en la capacidad actual para valorarlos.

La seguridad y la calidad guardan relación estrecha, pero no tienen puntos comunes necesariamente. En Estados Unidos, el *Institute of Medicine* ha sugerido en informes fundamentales, que la seguridad es la primera parte de la calidad y que, en primer lugar, la atención de la salud debe asegurar que así ocurrirá en la práctica, es decir, que dicha atención será segura, aunque la calidad también es indispensable. Al final, quizá se obtendrán beneficios clínicos más nítidos al mejorar la calidad que al optimizar la seguridad, aunque ambas son importantes, y esta última de muchas maneras es más tangible para el público. Con tal base, en la primera sección de este capítulo, se describen los temas vinculados con la atención y, en segundo lugar, se expone lo relativo a la buena calidad de aquélla.

## ■ SEGURIDAD EN LA ATENCIÓN DE LA SALUD

## Teoría de la seguridad

Ésta señala claramente que el individuo comete errores siempre. Si se piensa en una persona que regresa a su hogar desde el hospital y que pretende detenerse y recoger 1 L de leche en el camino, pero que tiene que tomar el carril lateral, sus actos no siempre se sucederán de una forma totalmente planeada. Todas las personas recurren a un comportamiento semiautomático y tranquilo para muchas actividades de la vida diaria y este tipo de error recibiría el nombre de “desliz o descuido”. Precisamente él surge durante la prestación de atención a la salud, por ejemplo, cuando una persona intenta escribir una orden en el expediente, pero lo olvida, para dar prioridad a otra actividad. Por lo contrario, los “errores” son deslices o lapsus de mayor nivel y aparecen en situaciones nuevas o no estereotipadas en que se toman decisiones conscientes. Un ejemplo sería calcular la dosis de un fármaco que el médico no conoce a detalle. Las estrategias para evitar una y otra situaciones suelen ser diferentes.

La teoría de los sistemas sugiere que muchos accidentes ocurren como consecuencia de una sucesión de pequeñas deficiencias que se encadenan en una situación individual y que culminan en la generación de un accidente (fig. 10-1). También supone que muchas personas en una industria, como la de la atención de salud, tratan de pensar lo apropiado y lo justo (p. ej., brindar atención segura) y, sobre tal óptica, cabría considerar a muchos de los accidentes como consecuencia de defectos en los sistemas. De manera correspondiente, habría que diseñar los sistemas para que casi no se produzcan errores y puedan identificarse los que se presentan, como acontecerá de manera inevitable.

## Factores que incrementan la posibilidad de que ocurran errores

Muchos factores presentes en todos los sistemas de atención de salud incrementan la posibilidad de que ocurran errores; aquéllos incluyen fatiga, estrés, interrupciones, complejidad y transiciones. No hay duda de los efectos de la fatiga en las profesiones, pero su trascendencia en la asistencia a la salud ha generado más controversias hasta fecha reciente. Por ejemplo, la tasa de accidentes de camiones pesados aumenta de

modo impresionante si los conductores rebasan un número prefijado de horas por semana, en particular con turnos muy largos. Un estudio reciente de médicos de base dentro de una unidad de cuidados intensivos demostró que existía una posibilidad 33% mayor de que cometieran errores cuando desempeñan un turno de 24 h que cuando se les permitía dormir 8 h en la noche anterior. En Estados Unidos, el *American College of Graduate Medical Education* (ACGME) ha terminado por atender este problema al fijar 80 h de trabajo semanales como límite. Esto constituye un progreso, pero no se ocupa de la causa más importante de los errores por fatiga, que son los turnos extendidos o muy largos. Los altos niveles de estrés y la gran carga laboral también incrementan las cifras de errores. De este modo, en situaciones en que priva una tensión extrema, como la atención del paro cardiaco, hay mayor posibilidad de que se sucedan errores. A veces son útiles algunas estrategias, como el uso de protocolos en tales situaciones, porque simplemente aceptan que la situación genera gran estrés.

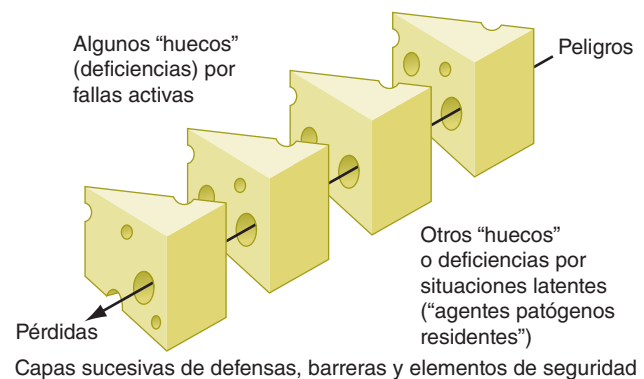
Las interrupciones también aumentan la posibilidad de error y surgen a menudo en las tareas de atención de la salud. Es frecuente olvidar la terminación de una actividad si a mitad de ella la persona es interrumpida, por ejemplo, por un mensajero. En estas situaciones, entre las estrategias que a veces son útiles están llevar al mínimo las interrupciones y activar medios que definan la urgencia de ellas.

Además, la complejidad constituye un aspecto fundamental que contribuye a la aparición de errores. Los médicos y el personal asistencial tienen que “enterarse” de cúmulos de datos como los de métodos de laboratorios y signos vitales y de ellos muchos aportan poca utilidad, pero otros son importantes y obligan a actuar o sugieren la presencia de una entidad diagnóstica específica. En este terreno, pueden servir los medios que destacan anomalías específicas o combinaciones de ellas.

En la atención de salud, también son frecuentes las transiciones entre el personal y el entorno, sobre todo al entrar en vigor la semana laboral de 80 h y casi siempre éstas constituyen puntos vulnerables. En este sentido, quizá sean útiles los medios y los elementos que estructuran el intercambio de información, por ejemplo, cuando se hacen transferencias entre médicos u otro tipo de personal de atención a la salud.

## Frecuencia de hechos adversos en la atención de la salud

Muchos grandes estudios se centran en la frecuencia y en las consecuencias de fenómenos adversos que se suceden en el interior de los hospitales; algunos datos provienen de asilos y una cantidad menor de información, del medio extrahospitalario o ambulatorio. El *Harvard Medical Practice Study* (HMPS), uno de los mayores estudios que se ocupó del problema, se realizó en pacientes hospitalizados, en la ciudad de Nueva York. El punto primario final fue el hecho o problema adverso, constituido por una lesión causada por la atención médica y no por la enfermedad propia del sujeto. En dicha investigación, se consideró que



**Figura 10-1** Esquema del “queso gruyere”. Reason ha planteado que la mayoría de los accidentes se produce cuando se concatenan series de “fallas latentes” en un sistema o cuando éstas se “alinean” en una situación particular, todo lo cual culmina en un accidente. Entre los ejemplos de fallas latentes en el caso de una caída, sería que la unidad asistencial tenía trabajo excesivo ese día y que el piso estuvo húmedo. (Adaptada con autorización de J. Reason: *Human error: Models and management*, *BMJ* 320:768-770, 2000.)



un hecho o problema culminaba en la muerte o la discapacidad al salir el paciente o que prolongaba la duración de su permanencia por lo menos dos días. Los datos básicos fueron que la tasa de hechos adversos fue de 3.7% y que 58% de tales problemas era evitable. Nueva York no representa al resto de la Unión Americana, pero el estudio se repitió en los estados de Colorado y Utah, con resultados esencialmente similares. Desde esa fecha, se han realizado otras investigaciones en países desarrollados con métodos análogos y las diferencias en ellos al parecer es de ~10%. La Organización Mundial de la Salud se ha ocupado de este problema y para ello estableció la *World Alliance for Patient Safety* e incluso se han detectado valores todavía mayores en el renglón de la seguridad en países en desarrollo y transición, lo cual sin duda hace que este problema asuma proporciones globales e internacionales.

En el *Medical Practice Study*, el tipo más frecuente correspondió a los episodios farmacológicos adversos (ADE, *adverse drug events*) y comprendieron 19% de los efectos secundarios; le siguieron en frecuencia las infecciones de incisiones o heridas (14%) y las complicaciones técnicas (13%). Prácticamente la mitad de los episodios adversos se generó por algún método quirúrgico; entre los no quirúrgicos, 37% fue de tipo farmacológico; 15%, percances diagnósticos; 14%, problemas terapéuticos y 13% correspondió a cuestiones técnicas o de procedimiento y 5% a caídas.

Se han efectuado estudios sobre ADE más que de cualquier otra categoría y las investigaciones dedicadas de manera específica a tal problema han detectado que al parecer son mucho más comunes de lo que hubiera sugerido el *Medical Practice Study*, aunque muchas de las demás pesquisas han utilizado criterios más inclusivos. Las estrategias de detección en el entorno de investigación incluyen revisión del expediente y vigilancia de los ADE por medio de ordenador, recurso que explora la base de datos e identifica señales que sugieren que pudo haber surgido un ADE. En los estudios que utilizan estrategias múltiples, se han identificado más ADE que los obtenidos con cualquier método individual, lo cual sugiere que la cifra verdadera en la población posiblemente sea mayor comparada con la que se podría identificar con algún método individual. Se sabe que en Estados Unidos, 6 a 10% de los pacientes internados en hospitales presenta un ADE.

Las lesiones causadas por fármacos también son habituales fuera de los hospitales. En una investigación, se encontró una cifra de 21 ADE por 100 pacientes al año, cuando se solicitó a los enfermos que hicieran una valoración, si habían tenido algún problema con alguno de sus fármacos. El nivel de “gravedad” fue menor que en el paciente hospitalizado, pero en promedio 33% de tales ADE se hubiera evitado.

Otra área al parecer con grandes riesgos es el periodo que sigue inmediatamente a la salida del enfermo del hospital. En un estudio reciente de pacientes hospitalizados en un servicio médico, se detectó 19% de episodios adversos; aproximadamente 33% de ellos se hubiera podido evitar y, otro 33%, mejorar, es decir, se habría reducido su intensidad. Los ADE constituyen la categoría principal más notoria.

### Estrategias de prevención

Gran parte de las investigaciones sobre estrategias de prevención de episodios adversos se han centrado en tipos específicos de ellos dentro de los hospitales y en tales sitios se prestó la máxima atención a las infecciones nosocomiales y los episodios farmacológicos adversos. Se han disminuido en gran medida las tasas de las infecciones comentadas, en unidades de cuidados intensivos, en particular con el empleo de listas de cotejo o corroboración. En el caso de los ADE, con algunas estrategias se ha reducido el número de errores en la farmacoterapia, aunque ha sido más difícil demostrar que aminoran la cantidad de tales episodios y no se han publicado resultados de estudios lo suficientemente potentes para demostrar que hubo una disminución importante desde el punto de vista clínico.

El uso de las listas de comprobación o cotejo en la práctica para asegurar que se realizaron acciones específicas, ha tenido enorme trascendencia en las tasas de infecciones o septicemias con el uso de catéteres y la neumonía por el empleo de respiradores, dos de las complicaciones más graves dentro de las unidades de cuidados intensivos. El planteamiento es que existen algunas acciones o medidas específicas que disminuyen la frecuencia de tales problemas y que cuando éstas se aplican en todos los pacientes, la consecuencia ha sido la disminución extraordinaria de la frecuencia de complicaciones acompañantes. Además, tales

prácticas se han generalizado en áreas extensas, en particular en el estado de Michigan.

La introducción por ordenador de prescripciones médicas (CPOE, *computerized physician order entry*), en relación con la confirmación de decisiones clínicas, según algunas observaciones, disminuye la tasa de errores graves en el tratamiento farmacológico; estos últimos son aquellos que causan daño a un tercero o tienen la posibilidad de hacerlo. En un estudio, la CPOE, incluso con el apoyo limitado de decisiones, disminuyó 55% la tasa de errores graves en el uso de fármacos. Con la CPOE se pueden evitar errores de ese tipo al detectar una dosis inapropiada o deficiente, asegurar que todas las órdenes se completen (p. ej., incluidas dosis, vía y frecuencia) y al cotejar órdenes en el caso de identificación de alergias, interacciones farmacológicas, así como aspectos farmacológicos de laboratorio. Además, la confirmación de decisiones clínicas sugiere la dosis adecuada para un paciente y la precisa en cuanto a función renal y edad. En un estudio, sin el apoyo para las decisiones, los individuos con insuficiencia renal recibieron sólo 33% de las veces sus dosis apropiadas, fracción que aumentó a 66%, en promedio, con el apoyo comentado; los sujetos con insuficiencia renal fueron dados de alta 12 h antes. En 2009, sólo 15% de los hospitales en Estados Unidos había llevado a la práctica la CPOE, pero muchos planean ejecutarla y para alcanzar tal objetivo recibirán importantes incentivos pecuniarios.

Otro recurso tecnológico que puede mejorar la seguridad en el tratamiento farmacológico es la decodificación de barras, que se practica con el registro electrónico de la administración de fármacos. El código de barras asegura que el paciente exacto es el que recibe el fármaco preciso en el momento señalado. Los registros electrónicos en este sentido facilitarán mucho más la corroboración de los medicamentos que ha recibido el enfermo. Están en marcha estudios que valoran la trascendencia y la utilidad del código de barras en la seguridad del tratamiento farmacológico y los resultados incipientes son promisorios. Otro recurso tecnológico que puede usarse para mejorar la seguridad de la administración de fármacos son las “bombas inteligentes”, aparatos que reciben información de los medicamentos que deben ser administrados y sus dosis; en caso de que la enfermera intente administrar una dosis mayor o diferente, se emitirá una señal de alarma.

### Panorama nacional en cuanto a seguridad

En Estados Unidos, algunas organizaciones, como el *National Quality Forum* (NQF) y la *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations* (JCAHO) han planteado recomendaciones sobre la forma de mejorar la seguridad. En particular, el NQF las ha planteado en relación con hospitales generales (de condado), en cuanto a las prácticas que permitirán mejorar la seguridad de la atención y que se espera lleven a la práctica todos los hospitales (**cuadro 10-1**). Muchas de tales realizaciones surgen a menudo de la atención médica diaria. Un ejemplo de ello sería la costumbre de registrar todas las órdenes verbales e inmediatamente repetirlos oralmente al médico, para que éste corrobore la precisión de lo que la persona escuchó. Otra sería utilizar sólo abreviaturas estándar y señalamientos de dosis, porque algunas abreviaturas y dosis designadas son particularmente proclives a causar errores; por ejemplo, 7U puede leerse como 70.

### Cuantificación de la seguridad

Cuantificar la seguridad de la atención es una tarea difícil y costosa, aunque por fortuna los episodios adversos son escasos. Muchos hospitales dependen de la notificación espontánea para identificar errores y acontecimientos de ese tipo, pero tal estrategia tiene sensibilidad muy pequeña, que se aproxima a un caso de 20 ADE notificados. Han surgido promisorias técnicas de investigación, en las cuales se revisa el registro electrónico en busca de señales que sugieran que se produjo un suceso adverso y probablemente aquéllas se tornarían parte del trabajo diario en lo futuro, pero hoy en día no se usan de manera sistemática. Se ha recurrido al uso de datos generados por “quejas” o reclamaciones para identificar la frecuencia de episodios adversos; tal estrategia es mucho mejor en el terreno quirúrgico que en el médico y todavía necesita de validación más completa. El resultado neto es que, salvo unos cuantos tipos específicos de sucesos como serían caídas e infecciones nosocomiales, en los hospitales se tiene una magra idea de la frecuencia real de los problemas de seguridad.

**CUADRO 10-1 Prácticas seguras para mejorar la atención en la salud<sup>a</sup>**

1. Crear una cultura de seguridad de la atención de la salud.
2. En el caso de métodos quirúrgicos planeados y considerados de alto riesgo u otros servicios especificados, debe comunicarse claramente a los enfermos la posibilidad del riesgo reducido de un resultado adverso en las instalaciones donde se proporcione el tratamiento, que se han demostrado mejores logros en ellos y que se le enviará a las instalaciones que el enfermo prefiera.
3. Se especificará la utilización de un protocolo explícito para asegurar un nivel adecuado de atención por parte del personal de cuidados de la salud con base en la heterogeneidad habitual de pacientes en la institución, así como la experiencia y la preparación del personal de atención a la salud.
4. Todo paciente atendido en las unidades de cuidados intensivos generales (adultos y niños) será tratado por médicos que posean preparación específica y certificación en la medicina de cuidados críticos ("certificación en cuidados críticos").
5. Los farmacéuticos deben participar activamente en el proceso de uso de fármacos; dicha participación debe incluir, como mínimo, estar disponibles para consulta con los médicos en cuanto a las órdenes de medicamentos, interpretación y revisión de las indicaciones farmacológicas, preparación de medicaciones, suministro de fármacos, así como administración y vigilancia de los medicamentos.
6. Asentar por escrito toda orden verbal, siempre que sea posible, e inmediatamente se le repetirá a quien la emitió, es decir, cualquier miembro del personal que reciba una orden verbal debe leerla o repetir la información a quien la emite, en un intento de verificar la exactitud de lo que se entendió.
7. Sólo usar abreviaturas y designaciones de dosis estandarizadas.
8. Es importante no preparar de memoria resúmenes de los cuidados proporcionados al paciente u otros registros similares.
9. Asegurarse que la información de la atención, en particular cambios en las órdenes y nuevos datos diagnósticos, sea transmitida de forma oportuna y absolutamente comprensible para todos los que atienden al enfermo y que necesitan tales datos para realizar sus tareas.
10. Solicitar a todo paciente o su representante legal que haga un resumen de lo que se le dijo durante la conversación acerca del consentimiento informado.
11. Asegurar que toda la documentación escrita de las preferencias del enfermo en lo que toca a tratamientos para conservar la vida se asienta de modo prominente en el expediente clínico.
12. Implantar un sistema computarizado de incorporación de las órdenes de quien elabora la prescripción.
13. Aplicar un protocolo estandarizado para evitar la clasificación errónea de radiografías.
14. Instituir protocolos estandarizados para evitar que se practiquen métodos que no correspondan al paciente ni al sitio en que se encuentra.
15. Valorar a todo enfermo que se someterá a intervenciones quirúrgicas planeadas, con el propósito de buscar riesgos de un episodio cardíaco isquémico agudo durante la cirugía y proporcionar medidas profilácticas, como los bloqueadores  $\beta$  en enfermos de alto riesgo.
16. Valorar a todos los pacientes una vez hospitalizados y de manera regular después de ese momento, para buscar el peligro de que surjan úlceras por decúbito; dicha valoración debe repetirse a intervalos regulares durante la estancia del enfermo. Se implantarán métodos preventivos clínicamente apropiados congruentes con la valoración.
17. Valorar a todos los pacientes una vez hospitalizados y después de ese momento a intervalos regulares, para identificar el riesgo de que surjan trombosis venosa profunda (DVT, *deep vein thrombosis*) y tromboembolia venosa (VTE, *venous thromboembolism*). Se utilizarán métodos apropiados desde el punto de vista clínico para evitar DVT y VTE.
18. Utilizar los recursos antitrombóticos específicos (anticoagulación) que faciliten la atención terapéutica coordinada.
19. Una vez dentro del hospital y a intervalos regulares, valorar a todo paciente para identificar el peligro de broncoaspiración.
20. Cumplir los métodos eficaces para evitar infecciones septicémicas que surgen con la permanencia de un catéter en una vena central.
21. Valorar antes de la intervención quirúrgica a todo paciente según sea el procedimiento operatorio planeado, debido al riesgo de infección en el sitio quirúrgico y aplicar profilaxis con los antibióticos adecuados y otras medidas preventivas, con base en los datos de tal valoración.
22. Utilizar protocolos validados para analizar a los pacientes en peligro de presentar insuficiencia renal inducida por los medios de contraste y usar un método clínicamente apropiado para aminorar el riesgo de daño renal, con base en la valoración de la función de los riñones.
23. Valorar a todos los pacientes en el momento de la hospitalización y después a intervalos regulares en cuanto al peligro de desnutrición. Usar estrategias apropiadas desde el punto de vista clínico para prevenir dicho trastorno.
24. Siempre que se utilice un torniquete neumático, estudiar al individuo para conocer el riesgo de complicaciones isquémicas, trombóticas o de ambos tipos y aplicar medidas profilácticas apropiadas.
25. Es indispensable descontaminar las manos con maniobras higiénicas de frotamiento o por lavado con un jabón desinfectante antes y después de entrar en contacto directo con el paciente o con los objetos que se encuentran alrededor de él.
26. Aplicar vacunas al personal de atención de la salud contra la influenza para protegerse de esa enfermedad y también a los enfermos.
27. Todos los espacios de trabajo donde se preparen fármacos deben conservarse limpios, ordenados, bien iluminados y sin distracciones, ruidos o amontonamientos.
28. Estandarizar los métodos para etiquetado, envasado y almacenado de fármacos.
29. Identificar todos los fármacos de uso peligroso (p. ej., agonistas y antagonistas adrenérgicos intravenosos, antineoplásicos, anticoagulantes y antitrombóticos, concentrados de electrolitos parenterales, anestésicos generales, bloqueadores neuromusculares, insulina e hipoglucemiantes orales y opiáceos).
30. En la medida de lo posible, suministrar los fármacos como unidad-dosis o, si es apropiado, como unidad de uso.

<sup>a</sup> Las 30 normas anteriores son recomendaciones del *National Quality Forum* (NQF) para mejorar la seguridad de la atención médica; el NQF considera que dichas normas deben aplicarse de manera universal en sitios apropiados para disminuir el peligro de que el paciente sufra un daño. Todas estas prácticas tienen evidencia fuertemente sustentada y posiblemente se obtenga de ellas beneficio notable.

A pesar de lo expuesto, todo el personal de salud tiene la responsabilidad de notificar problemas con la seguridad, en la medida en que los identifiquen. Todos los hospitales cuentan con sistemas de notificación espontánea y si el personal señala los sucesos conforme se generan, éstos podrán ser utilizados para aprendizaje en busca de mejoría ulterior.

### Conclusiones acerca de la seguridad

Se ha podido corroborar con nitidez absoluta la posibilidad de mejorar de modo sustancial la seguridad de la atención médica y, conforme se estudien más áreas con detalle, se identificarán más problemas. En comparación con lo que ocurre fuera de los hospitales (medio ambulatorio),

se tienen cada vez más conocimientos sobre la epidemiología en cuanto a seguridad en el entorno intrahospitalario; asimismo, se han identificado estrategias eficaces para mejorar dicha seguridad, las cuales se utilizan cada vez con mayor frecuencia. Algunas estrategias eficaces también se aplican en el medio extrahospitalario. Las transiciones son en particular riesgosas. Las soluciones para mejorar la atención han de utilizar, entre otros recursos, técnicas sistemáticas, como las listas de cotejo o corroboración, y a menudo comprenderán sacar ventaja de la tecnología de la información, pero también tendrán que incluir los aportes de otros campos, como el uso de técnicas para factores humanos, estrategias en preparación grupal y creación de una cultura sobre seguridad.

### ■ CALIDAD EN LA ATENCIÓN DE LA SALUD

Este tema ha sido un punto algo elusivo, si bien se han optimado cada vez más los medios y los recursos para valorarla. Elegir aspectos de la atención y medir su calidad constituye un proceso complejo.

#### Teoría de la calidad

Donabedian ha sugerido que es posible clasificar la calidad de la atención con arreglo al tipo de medición, en segmentos como la estructura, el proceso y los resultados. El término *estructura* indica la presencia de una característica particular; por ejemplo, si un hospital posee un laboratorio de cateterismo o si en la clínica se utiliza un registro electrónico de los datos de salud. El término “proceso” señala la forma en que se presta la atención; ejemplos de medición de procesos sería si se practicó un frotis de Papanicolaou en la fecha e intervalo recomendados o si se administró ácido acetilsalicílico a una persona en quienes se sospechaba infarto del miocardio. El término *resultados* o culminaciones denota lo que ocurrió en la realidad, es decir, la tasa de mortalidad en casos de infarto del miocardio. Es importante destacar que la estructura y los procesos atinados y correctos no siempre culminan en resultados de la misma índole. Por ejemplo, el individuo que acude por primera vez con la sospecha de infarto del miocardio a una institución con laboratorio de cateterismo y se le brinda la atención recomendada, incluido el ácido acetilsalicílico y que, aun así, fallece por infarto.

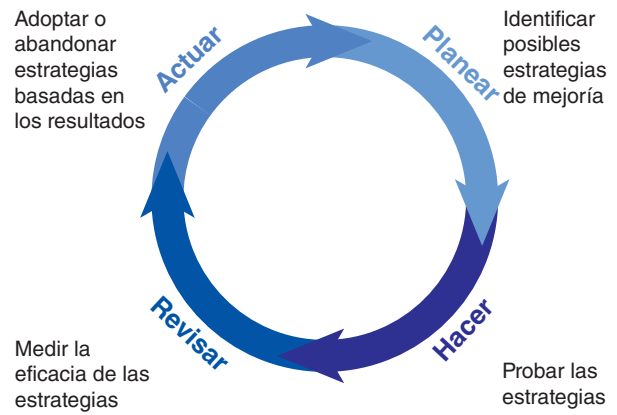
La teoría de la calidad también sugiere que la calidad global mejorará todavía más en conjunto si se optimiza el nivel de rendimiento de todo el personal de atención a la salud y que esto no ocurrirá si simplemente se identifica y penaliza a unos cuantos miembros que no cumplen debidamente con su tarea; tal criterio sugiere que los cambios de los sistemas tienen especial posibilidad de ser útiles para mejorar la calidad, porque pueden afectar de manera simultánea a muchos miembros del personal de atención a la salud.

La teoría de la mejora continua de la calidad sugiere que las organizaciones deben valorar la atención de la salud que brindan, de manera constante y continua, y en este proceso hacer pequeñas modificaciones para mejorar las participaciones individuales; tal estrategia adquirirá enorme fuerza si la practican todos, con el paso del tiempo.

Se han elaborado diversas herramientas o medios específicos para mejorar el rendimiento de procesos y uno de los más importantes es el llamado ciclo de planear-hacer-revisar-actuar (fig. 10-2); cabe utilizar dicho recurso para emprender lo referido como mejora cíclica rápida de un proceso, por ejemplo, el lapso que media hasta que un sujeto con neumonía recibe antibióticos después del diagnóstico. A menudo se utilizan instrumentos estadísticos específicos, como expedientes comparativos o de control, para conocer si se realizan progresos en este sentido. Gran parte de la atención médica incluye uno o varios procesos, de modo que tal recurso asume importancia especial para obtener mejoría.

#### Factores vinculados con la calidad

Muchos factores pueden disminuir el nivel de calidad e incluyen el agobio al personal de atención a la salud, niveles altos o bajos de presión para el desempeño y sistemas inadecuados, sólo para señalar unos cuantos ejemplos. Los agobios o el estrés ejercen un efecto adverso en la calidad porque hacen que dicho personal omita etapas importantes y también resienta la gran presión para generar resultados. En ocasiones, la escasa presión para el desempeño puede empeorar la calidad, porque el personal está hastiado o cuenta con escasa experiencia respecto del problema específico. Los sistemas deficientes o “malos” imponen un efecto notable en la calidad e incluso el personal extraordinariamente afanoso y dedica-



**Figura 10-2** Ciclo de planear-hacer-revisar-actuar (PDCA, *Plan-Do-Check-Act*). El ciclo puede utilizarse para mejorar rápidamente un proceso específico. En primer lugar, se logra la planeación y se identifican algunas posibles estrategias de mejorías. El siguiente paso es someter a la práctica tales estrategias en “pequeñas pruebas de cambios”. “Revisar” y medir si al parecer generaron alguna diferencia y “actuar” denota que los resultados sean evidentes.

do, de manera característica no podrá llegar a generar altos niveles de desempeño y rendimiento si opera dentro de un mal sistema.

#### Datos relacionados con el estado actual de calidad

En Estados Unidos, el reciente estudio RAND ha aportado un panorama muy completo de la calidad de la atención que se brinda en el sistema de atención a la salud. Los resultados fueron aleccionadores. Los autores observaron que en un amplio margen de parámetros de calidad, los pacientes en el país mencionado recibían sólo 55% de la atención recomendada, de forma global; se detectaron pocas variaciones, con arreglo al subtipo, y hubo puntuaciones de 54% en lo relativo a medidas preventivas; 54% en lo tocante a acciones críticas o de realización inmediata, y 56% en la atención de cuadros crónicos, al grado que los autores concluyeron que las posibilidades de recibir atención de gran calidad en Estados Unidos, en general, eran un poco mayores que las de ganar una apuesta al arrojar una moneda al aire.

La investigación del *Atlas Dartmouth* en que se valoró la variación geográfica en la utilización y la calidad de la atención, demuestra que a pesar de grandes variaciones en la utilización, no se detectó una correlación positiva entre las dos variables a escala regional. Sin embargo, un conjunto de datos demostró que el personal de atención a la salud con cantidades mayores, respecto de situaciones o enfermedades específicas y en particular las quirúrgicas, lograba mejores resultados.

#### Estrategias para mejorar la calidad y el cumplimiento

Cabe usar algunas estrategias específicas para mejorar la calidad a nivel individual e incluyen racionamiento, enseñanza, retroalimentación, incentivos y penalizaciones. El *racionamiento* ha sido eficaz en algunos aspectos específicos, como persuadir a los médicos para que elaboren sus prescripciones de acuerdo a las listas de un vademécum de fármacos, aunque ha surgido resistencia en este sentido. La *enseñanza* es eficaz a corto plazo y se necesita para cambiar opiniones, pero su efecto decae y sufre menoscabo de manera rápida con el paso del tiempo. La *retroalimentación* en cuanto al cumplimiento puede realizarse a escala grupal o individual; ella alcanza su mayor eficacia si se individualiza y se lleva a cabo en lapsos muy cercanos a los sucesos originales. Los *incentivos* quizá sean eficaces y muchos expertos piensan que constituirán un elemento fundamental para mejorar la calidad, en particular si se lleva a la práctica de forma amplia el esquema de “pago a destajo”, con incentivos suficientes (véase adelante). Las *penalizaciones* generan resentimiento en el personal y rara vez se utilizan en la atención a la salud.

Otro conjunto de estrategias para mejorar la calidad comprende cambiar los sistemas de atención. Un ejemplo sería introducir recordatorios respecto de las acciones específicas por aplicar en la visita a un paciente específico, estrategia que, según se ha demostrado, mejora el cumplimiento y el rendimiento en algunas situaciones, por ejemplo, la prestación de servicios preventivos. Otra medida que ha resultado eficaz es la





**Figura 10-3** Modelo de atención de enfermedades crónicas. El modelo mencionado, que se orienta a mejorar la atención en las enfermedades crónicas, sugiere que para brindar servicios de alta calidad se necesita de estrategias de diverso tipo, las cuales deben incluir de manera muy cercana y comprometer al paciente y, asimismo, que en este sentido es esencial la participación de todo el grupo de atención a la salud. (Con autorización de EH Wagner et al: *Eff Clin Pract* 1:2, 1998.)

creación de “paquetes” o grupos de medidas de calidad, que pueden llevarse a la práctica con un alto grado de constancia. En diversos hospitales, se práctica un “paquete” en los casos de neumonía por uso de respiradores en la unidad de cuidados intensivos, que comprende cinco medidas y una de ellas, por ejemplo, es asegurar que la cabecera de la cama se encuentre elevada. Los hospitales han hallado que han mejorado de modo sustancial su nivel de rendimiento.

Tal vez la necesidad más apremiante sería mejorar la calidad de la atención en las enfermedades crónicas. Wagner et al (fig. 10-3) han elaborado el llamado Modelo de Atención en Enfermedades Crónicas (CCM, *Chronic Care Model*) y sugiere que se necesitará una combinación de estrategias que incluyen el apoyo de la autogestión, cambios en el diseño del sistema de prestación de servicios y apoyo en decisiones y sistemas de información, y que tales estrategias deberán ser realizadas por un grupo en la práctica, integrado por diversos miembros del personal y no sólo por un médico.

Tal premisa general es reforzada por datos recientes en cuanto a la eficacia relativa de estrategias en los intentos por disminuir las concentraciones de hemoglobina  $A_{1c}$  ( $HbA_{1c}$ , *hemoglobin A<sub>1c</sub>*) en la atención ambulatoria de diabéticos. Es notable en particular que el punto final lo constituía la hemoglobina A, porque, en general, habría sido mucho más difícil mejorar mediciones de resultados que mediciones de procesos (como cuando se realizaba la medición de  $HbA_{1c}$ ). En dicho meta-análisis, diversas estrategias fueron eficaces, pero las que lo lograron en mayor grado fueron el empleo de cambios grupales y la participación de un coordinador clínico. Si además se considera la rentabilidad, es probable que se necesitara una amalgama de estrategias. Sin embargo, es probable que se practiquen ampliamente las más costosas, como sería la participación de los coordinadores clínicos sólo si se aprovechan los beneficios del “pago a destajo”.

### Situación estadounidense de la medición de calidad

En el medio hospitalario, una grandísima proporción de hospitales en Estados Unidos se ocupa de la medición de calidad en diversas enfermedades, como infarto del miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, neumonía y situaciones como la prevención de infecciones quirúrgicas; en total se incluyen 20 mediciones o índices; todo lo anterior es consecuencia de la llamada Iniciativa de Calidad Hospitalaria que constituye la colaboración entre entidades diversas, como la *Hospital Quality Alliance*, la JCAHO, el NQF y la *Agency for Healthcare Research and Quality*, entre otras. Los datos se reunieron en los *Center for Medicare and Medicaid Services*, que distribuyen públicamente datos de cumplimiento

en relación con medidas, en el sitio web llamado *Hospital Compare*. Los datos son suministrados y publicados de manera momentánea y se cuenta con los correspondientes a una enorme proporción de hospitales de Estados Unidos. Los análisis demuestran que existe extraordinaria variación regional en la calidad y que persisten diferencias importantes de un hospital a otro. Los análisis de la Comisión Conjunta respecto de los indicadores muy semejantes, demuestran que el rendimiento o el cumplimiento de medidas, en cada hospital, mejoraron con el tiempo y, como cabría esperar, las instituciones y el personal más deficientes terminaron por mejorar en mayor grado que quienes tenían un nivel más alto en estos parámetros.

### Difusión al público

En general, la difusión de los datos de calidad al público se ha tornado un hecho cada vez más frecuente. Se cuenta con algunos sitios *web* (red) comerciales que suministran datos de calidad de muchas regiones del país, a los cuales puede tenerse acceso por medio de una tarifa. De modo semejante, se cuenta con datos nacionales de hospitales. Las pruebas hasta la fecha indican que los pacientes no usan con mucha frecuencia tales datos, pero que éstos han tenido un efecto importante en el personal de atención a la salud y en la conducta de organización. En vez de tal situación, los enfermos han confiado en la reputación del personal médico para tomar decisiones. Parte de la explicación para decidir es que hasta fecha muy reciente se disponía de muy escasa información y que no se le distribuía ni presentaba necesariamente de formas fáciles para que tuvieran acceso los pacientes. Muchos piensan que conforme se disponga de una cantidad mayor de información vinculada con la calidad, asumirá importancia cada vez mayor tal hecho en las decisiones y las elecciones del paciente en cuanto a la forma y el sitio de solicitar atención a la salud.

### “Pago a destajo”

Hoy en día, el personal clínico en Estados Unidos puede recibir exactamente el mismo pago por un servicio específico de manera independiente de la calidad de la atención que brinde. La teoría de “pago a destajo” sugiere que si se paga más al personal asistencial por servicios de mayor calidad, aquél se preocupará e invertirá en estrategias que le permitan prestar tal servicio. Los aspectos fundamentales en el debate en este terreno incluyen: 1) eficacia de tal sistema; 2) niveles de incentivos necesarios, y 3) consecuencias negativas que pudiera generar. Son muy escasos los datos en cuanto a la eficacia, aunque están en marcha estudios diversos. En lo que respecta a los niveles, casi todos los incentivos por lo realizado en relación con la calidad han comprendido apenas 1 a 2% de los pagos totales en Estados Unidos, pero en el presente, en el Reino Unido, 40% de los salarios de los médicos generales estuvo expuesto a riesgo, por lo “realizado” en el marco de parámetros de muy diverso tipo; lo anterior se vinculó con mejoría importante en el logro de la calidad notificada, pero no se sabe el grado en que ello representaría mayor rendimiento en comparación con mayor esmero en los informes. Con cualquier esquema de incentivos, existe la posibilidad de consecuencias negativas. Un problema es que si se vinculan los incentivos con los resultados, entonces se generaría el estímulo de transferir los enfermos más graves a otros médicos y sistemas. Otra preocupación es que los proveedores de servicio presten atención desmedida a las mediciones de calidad en relación con los incentivos e ignoren el resto del panorama en cuanto a la calidad. No se ha precisado la validez de estos aspectos preocupantes.

### CONCLUSIONES

En Estados Unidos es posible mejorar de modo sustancial la seguridad y la calidad de la atención médica. Se cuenta con intervenciones que, según se ha demostrado, mejoran la seguridad de la atención y que deberían utilizarse con mayor frecuencia; otras más se encuentran en fase de valoración y otras más lo estarán en el futuro. La calidad también puede optimarse de modo notable y la ciencia de la mejoría de la calidad ha madurado cada vez más. Llevar a la práctica el esquema “pagar a destajo” debe facilitar a las organizaciones la justificación de las inversiones para mejorar tales parámetros, que incluyen tecnología de la información sobre salud; sin embargo, también se necesitará cambiar la estructura de la atención, por ejemplo, adoptar de manera progresiva una estrategia más grupal y asegurar que los pacientes se interesen y participen más en su propia atención. Las mediciones de seguridad aún

son relativamente inmaduras y habría que reforzarlas; sería en particular útil que las organizaciones contaran con mediciones que utilizaran en operaciones diarias para valorar la seguridad, a un costo razonable. Las medidas de calidad con que se cuenta son más numerosas que las de seguridad, pero abarcan una proporción relativamente pequeña de todo el campo de la calidad y se necesita crear mucho más en este sentido. El público y los contribuyentes exigen mejor información en cuanto a seguridad y calidad, así como cumplimiento y rendimiento mayores en estas áreas. La clara implicación es que el personal de atención a la salud tendrá que ocuparse de dichas áreas.

#### LECTURAS ADICIONALES

BATES DW et al: Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. JAMA 280:1311, 1998

BRENNAN TA et al: Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients: Results from the Harvard Medical Practice Study I. N Engl J Med 324:370, 1991

JHA AK et al: Patient safety research: An overview of the global evidence. Qual Saf Health Care 19:42, 2010

MCGLYNN EA et al: The quality of health care delivered to adults in the United States. N Engl J Med 348:2635, 2003

SHOJANIA KG et al: Effects of quality improvement strategies for type 2 diabetes on glycemic control: A meta-regression analysis. JAMA 296:427, 2006

WAGNER EH et al: Improving chronic illness care: Translating evidence into action. Health Aff (Millwood) 20:64, 2001


# PARTE 2

## Manifestaciones principales y cuadro clínico inicial de las enfermedades


<b>SECCIÓN 1</b>		<b>Dolor</b>	
<b>11</b>	Dolor: fisiopatología y tratamiento	93	
<b>12</b>	Dolor torácico	102	
<b>13</b>	Dolor abdominal	108	
<b>14</b>	Cefalea	112	
<b>15</b>	Dolor de espalda y cuello	129	
<b>SECCIÓN 2</b>		<b>Alteraciones de la temperatura corporal</b>	
<b>16</b>	Fiebre e hipertermia	143	
<b>17</b>	Fiebre y exantema	148	
	<b>e7</b> Atlas de exantemas relacionados con fiebre		
<b>18</b>	Fiebre de origen desconocido	158	
<b>19</b>	Hipotermia y congelación	165	
<b>SECCIÓN 3</b>		<b>Disfunción del sistema nervioso</b>	
<b>20</b>	Síncope	171	
<b>21</b>	Mareo y vértigo	178	
<b>22</b>	Debilidad y parálisis	181	
<b>23</b>	Entumecimiento, hormigueo e hipoestesia	186	
<b>24</b>	Trastornos de la marcha y el equilibrio	192	
	<b>e8</b> Videoteca de trastornos de la marcha		
<b>25</b>	Confusión y delirio	196	
<b>26</b>	Afasia, amnesia y otros trastornos cerebrales focales	202	
	<b>e9</b> Pérdida de la memoria		
	<b>e10</b> Afasia primaria progresiva, pérdida de memoria y otros trastornos cerebrales focales		
<b>27</b>	Trastornos del sueño	213	
<b>SECCIÓN 4</b>		<b>Trastornos de ojos, oídos, nariz y faringe</b>	
<b>28</b>	Trastornos de los ojos	224	
	<b>e11</b> Videoteca de neurooftalmología		
<b>29</b>	Trastornos del olfato y del gusto	241	
<b>30</b>	Trastornos de la audición	248	
<b>31</b>	Faringitis, sinusitis, otitis y otras infecciones de vías respiratorias superiores	255	
<b>32</b>	Manifestaciones bucales de enfermedades	267	
	<b>e12</b> Atlas de manifestaciones bucales de enfermedades		
<b>SECCIÓN 5</b>		<b>Alteraciones en las funciones circulatoria y respiratoria</b>	
<b>33</b>	Disnea	277	
<b>34</b>	Tos y hemoptisis	282	
<b>35</b>	Hipoxia y cianosis	287	
<b>36</b>	Edema	290	
	<b>e13</b> Valoración del paciente con soplo cardíaco		
<b>37</b>	Palpitaciones	295	
<b>SECCIÓN 6</b>		<b>Alteraciones en la función del tubo digestivo</b>	
<b>38</b>	Disfagia	297	
<b>39</b>	Náusea, vómito e indigestión	301	
<b>40</b>	Diarrea y estreñimiento	308	
<b>41</b>	Hemorragia de tubo digestivo	320	
<b>42</b>	Ictericia	324	
<b>43</b>	Distensión abdominal y ascitis	330	
<b>SECCIÓN 7</b>		<b>Alteraciones en la función renal y de vías urinarias</b>	
<b>44</b>	Hiperazoemia y anomalías urinarias	334	
	<b>e14</b> Atlas de sedimentos urinarios y biopsias renales		
<b>45</b>	Trastornos hidroelectrolíticos	341	
	<b>e15</b> Desequilibrios hidroelectrolíticos, y trastornos acidobásicos: ejemplos de casos		
<b>46</b>	Hipercalcemia e hipocalcemia	360	
<b>47</b>	Acidosis y alcalosis	363	
<b>SECCIÓN 8</b>		<b>Alteraciones en la función sexual y la reproducción</b>	
<b>48</b>	Disfunción sexual	374	
<b>49</b>	Hirsutismo y virilización	380	
<b>50</b>	Trastornos menstruales y dolor pélvico	384	



**SECCIÓN 9 Alteraciones de la piel**

<b>51</b>	Valoración del paciente con trastornos cutáneos .....	389
<b>52</b>	Eccema, psoriasis, infecciones cutáneas, acné y otros trastornos cutáneos frecuentes .....	395
<b>53</b>	Manifestaciones cutáneas de enfermedades internas .....	405
<b>54</b>	Enfermedades cutáneas mediadas por mecanismos inmunitarios .....	424
<b>55</b>	Reacciones cutáneas farmacológicas .....	432
<b>56</b>	Fotosensibilidad y otras reacciones a la luz .....	440
	<b>e16</b> Atlas de manifestaciones cutáneas de enfermedades internas	

**SECCIÓN 10 Trastornos hematológicos**

<b>57</b>	Anemia y policitemia .....	448
<b>58</b>	Hemorragia y trombosis .....	457
<b>59</b>	Linfadenopatía y esplenomegalia .....	465
<b>60</b>	Trastornos de los granulocitos y monocitos .....	472
	<b>e17</b> Atlas de hematología y análisis de frotis de sangre periférica	

## CAPÍTULO 11

## Dolor: fisiopatología y tratamiento

James P. Rathmell  
Howard L. Fields

Los objetivos de la medicina son mantener y restablecer la salud y aliviar el sufrimiento. Para alcanzarlos resulta esencial que el médico conozca bien el dolor. Como es sabido, el dolor es un signo de enfermedad, y es también el motivo que con mayor frecuencia lleva al paciente a consultar al médico. La función del sistema de percepción del dolor (sistema sensorial) es proteger al cuerpo y conservar la homeostasis. Lo hace mediante la detección, localización e identificación de procesos que pueden o causan daño en los tejidos renales. Como las distintas enfermedades producen pautas características de daño hístico, la calidad, evolución temporal y localización del dolor de un paciente aportan indicios diagnósticos importantes. Es responsabilidad del médico brindar un alivio rápido y efectivo del dolor.

## SISTEMA SENSORIAL DEL DOLOR

El dolor es una sensación desagradable que se concentra en alguna parte del cuerpo. Se describe a menudo como un proceso penetrante o destructivo de los tejidos (p. ej., lancinante, quemante, constrictivo, desgarrante u opresivo) o como una reacción emocional o corporal (p. ej., terrorífico, nauseabundo, asqueante). Además, todo dolor moderado o intenso conlleva ansiedad y el deseo imperioso de eludir o de suprimir esa sensación. Estas características se corresponden con la dualidad del dolor, que es tanto una sensación como una emoción. Los dolores agudos se caracterizan por producir un estado de excitación y de estrés que

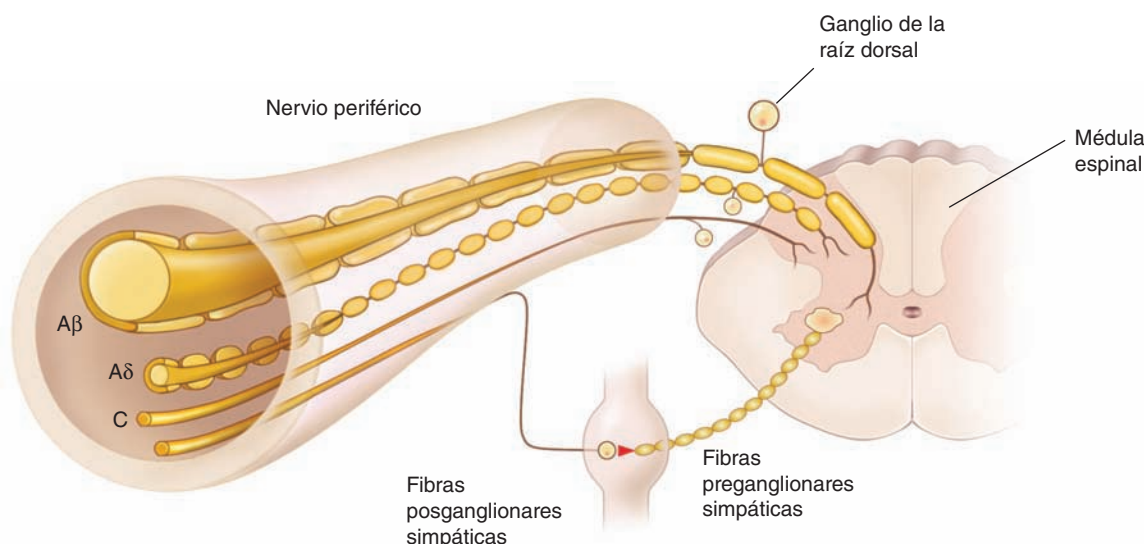
conlleva una mayor presión arterial, de la frecuencia cardíaca, del diámetro pupilar y de las concentraciones de cortisol en plasma. Además, suele haber contracciones musculares locales (p. ej., flexión de los miembros, rigidez de la pared abdominal).

## MECANISMOS PERIFÉRICOS

## Nociceptor aferente primario

En los nervios periféricos se encuentran los axones de tres clases distintas de neuronas: las neuronas sensoriales aferentes, las neuronas motoras y las neuronas simpáticas posganglionares (fig. 11-1). Los cuerpos celulares de las neuronas aferentes primarias están situados en los ganglios de las raíces dorsales, a nivel de los agujeros vertebrales. El tronco del axón aferente primario, al bifurcarse, envía una prolongación que penetra en la médula espinal y otra que inerva los tejidos periféricos. Las neuronas aferentes primarias se clasifican por su diámetro, su grado de mielinización y su velocidad de conducción. Las fibras más gruesas, llamadas A $\beta$ , producen respuestas máximas frente a los roces ligeros (tacto superficial) o ante los estímulos del movimiento; se encuentran principalmente en los nervios que se distribuyen por la piel. En personas normales, la excitación de estas fibras no produce dolor. Hay otras dos clases de fibras aferentes primarias: las fibras A $\delta$  mielínicas y finas, y las fibras amielínicas (fibras C) (fig. 11-1). Estas fibras se encuentran en los nervios de la piel y en las estructuras somáticas y viscerales profundas. Algunos tejidos, como la córnea, sólo poseen fibras aferentes A $\delta$  y C. La mayor parte de las fibras aferentes A $\delta$  y C sólo produce respuestas máximas al aplicar estímulos intensos (dolorosos) y despierta la sensación subjetiva de dolor cuando se las somete a estímulos eléctricos; esto las define como *nociceptores aferentes primarios* (*receptores del dolor*). La capacidad para detectar los estímulos dolorosos desaparece por completo al bloquear los axones A $\delta$  y C.

Cada uno de los nociceptores aferentes primarios puede responder a distintas clases de estímulos nocivos. Por ejemplo, la mayor parte de los nociceptores responde al calor; al frío intenso; a estímulos mecánicos fuertes como un pellizco; cambios del pH, sobre todo un ambiente ácido, y a la aplicación de irritantes químicos, incluidos trifosfato de adenosina (ATP), serotonina, bradícina e histamina.



**Figura 11-1** Componentes de un nervio cutáneo típico. Se advierten dos categorías funcionales bien definidas de los axones: aferentes primarios con pericarion en el ganglio de la raíz dorsal y fibras posganglionares simpáticas con pericarion en el

ganglio simpático. Entre los aferentes primarios están los axones de gran diámetro mielínicos (A $\beta$ ), los mielínicos de diámetro fino (A $\delta$ ) y los amielínicos (C). Todas las fibras posganglionares simpáticas son amielínicas.

**Sensibilización**

Al aplicar estímulos intensos, repetidos o prolongados a un tejido lesionado o inflamado, se observa que el umbral de excitación de los nociceptores aferentes primarios sufre un descenso y que la frecuencia de descarga aumenta cualquiera que sea la intensidad del estímulo. Este proceso se llama *sensibilización*. La sensibilización ocurre en la terminación nerviosa (*sensibilización periférica*) y también en el asta dorsal de la médula espinal (*sensibilización central*). La sensibilización periférica ocurre en tejidos dañados o inflamados, cuando los mediadores inflamatorios activan la transducción de la señal intracelular en nociceptores, lo que da lugar a un aumento de la producción, transporte e inserción en la membrana de conductos iónicos activados por sustancias químicas y por voltaje. Estos cambios aumentan la excitabilidad de las terminaciones del nociceptor y reducen su umbral para activarse con estímulos mecánicos, térmicos y químicos. La sensibilización central ocurre cuando la actividad generada por los nociceptores durante la inflamación intensifica la excitabilidad de las células nerviosas en el asta dorsal de la médula espinal. Después de la lesión y la sensibilización consecuente, los estímulos que en condiciones normales serían inocuos pueden producir dolor. La sensibilización es un proceso con importancia clínica que contribuye a la hipersensibilidad, dolorimiento e hiperalgesia (aumento en la sensibilidad al dolor como respuesta al mismo estímulo nocivo, como cuando la presión moderada causa dolor intenso). Un ejemplo típico de sensibilización es la piel quemada por el sol, donde una palmada suave en la espalda o una ducha templada puede despertar un dolor intenso.

La sensibilización adquiere particular importancia en el caso del dolor espontáneo y el originado por la palpación de tejidos profundos. Normalmente las vísceras son bastante insensibles a estímulos mecánicos y térmicos nocivos, si bien las vísceras huecas originan molestias intensas cuando se distienden. En cambio, estructuras profundas como las articulaciones o vísceras huecas, si son afectadas por un proceso patológico con un componente inflamatorio, de manera característica se vuelven extraordinariamente sensibles a la estimulación mecánica.

Gran parte de las fibras aferentes Aδ y C que inervan las vísceras son completamente insensibles en los tejidos normales, no lesionados ni inflamados. Es decir, no responden a los estímulos mecánicos o térmicos conocidos ni producen espontáneamente ningún impulso. Sin embargo, cuando aparecen mediadores de la inflamación, estas fibras aferentes se vuelven sensibles a los estímulos mecánicos. Dichas fibras, denominadas *nociceptores silenciosos*, tienen propiedades características que pueden explicar cómo las estructuras profundas relativamente insensibles pueden convertirse, en circunstancias anormales, en una fuente de dolor intenso y debilitante. Factores que contribuyen en grado importante a la sensibilización son la disminución del pH, las prostaglandinas, los leucotrienos y otros mediadores de inflamación como la bradicinina.

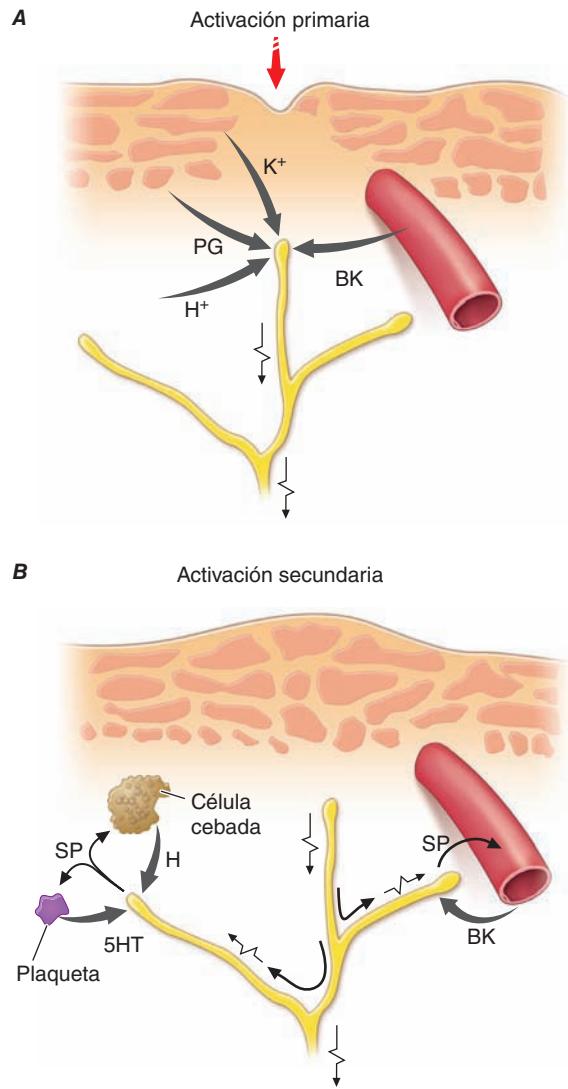
**Inflamación inducida por los nociceptores**

Los nociceptores aferentes primarios poseen también una función neuroefectora. En general, los nociceptores contienen mediadores polipeptídicos que se liberan cuando las terminales periféricas se estimulan (fig. 11-2). Uno de esos mediadores es la sustancia P, un péptido de 11 aminoácidos. La sustancia P que liberan los nociceptores aferentes primarios desempeña diversas actividades biológicas: es un potente vasodilatador, produce desgranulación de los mastocitos y quimiotaxis de los leucocitos, y aumenta la producción y la liberación de los mediadores de la inflamación. Curiosamente, la desaparición de la sustancia P en las articulaciones atenúa la gravedad de la artritis experimental. Los nociceptores aferentes primarios no son simples mensajeros pasivos de los agentes que amenazan con lesionar los tejidos, sino que desempeñan una función activa en la defensa hística a través de sus funciones neuroefectoras.

**■ VÍAS CENTRALES DEL DOLOR**

**La médula espinal y el dolor irradiado**

Los axones de los nociceptores aferentes primarios penetran a través de las raíces dorsales en la médula espinal y terminan en las astas posteriores de la sustancia gris medular (fig. 11-3). Las terminales de los axones



**Figura 11-2** Fenómenos que culminan en activación, sensibilización y propagación de la sensibilización de terminaciones nociceptoras aferentes primarias.

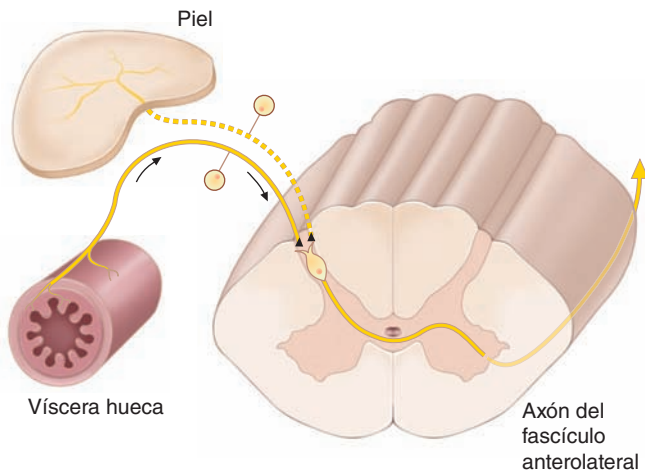
**A.** Activación directa por presión intensa y lesión celular consecutiva. La lesión celular induce disminución del pH (H<sup>+</sup>), es decir la acidificación del medio, y origina la liberación de potasio (K<sup>+</sup>) y la síntesis de prostaglandinas (PG) y bradicinina (BK, *bradykinin*). Las prostaglandinas intensifican la sensibilidad de la terminación a la bradicinina y otras sustancias productoras de dolor. **B.** Activación secundaria. Los impulsos generados en la terminación estimulada se propagan no sólo a la médula espinal, sino también a otras ramas terminales, en las que inducen la liberación de péptidos, incluida la sustancia P (SP). Esta última origina vasodilatación y edema neurogénico, con mayor acumulación de bradicinina. La sustancia P también induce la liberación de histamina (H) de las células cebadas y serotonina (5HT) de las plaquetas.

aferentes primarios entran en contacto con neuronas medulares que transmiten las señales dolorosas a las regiones del encéfalo encargadas de la percepción del dolor. Cuando los estímulos nocivos activan vías aferentes primarias, liberan neurotransmisores desde sus terminaciones, que estimulan a neuronas de la médula espinal. El principal neurotransmisor liberado es el ácido glutámico (glutamato) el cual excita rápidamente las neuronas del asta dorsal. Las terminaciones de nociceptores aferentes primarios también liberan péptidos, que incluyen la sustancia P y un péptido vinculado con el gen de calcitonina, con lo cual la excitación de las neuronas del asta dorsal es más lenta y dura mayor tiempo.

El axón de cada neurona aferente primaria se pone en contacto con muchas neuronas medulares, y en cada neurona medular confluyen los impulsos procedentes de muchas fibras aferentes primarias.

El hecho de que confluyan muchos impulsos sensoriales en una sola neurona medular transmisora del dolor tiene gran importancia, ya que





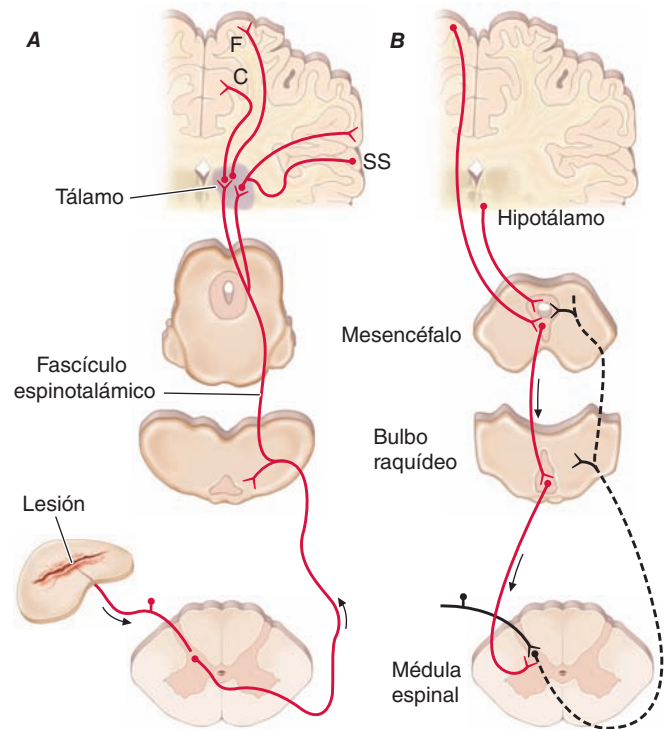
**Figura 11-3** Hipótesis de convergencia-proyección del dolor irradiado (“referido”). Según esta hipótesis, los nociceptores aferentes viscerales convergen en las mismas neuronas de proyección del dolor que las aferentes de estructuras somáticas en que éste es percibido. El encéfalo no tiene forma de saber cuál fue el punto real de origen de los estímulos que recibe y “proyecta” erróneamente la sensación a la estructura somática.

permite explicar el fenómeno del dolor irradiado. Todas las neuronas medulares que reciben impulsos de las vísceras y de las estructuras musculoesqueléticas profundas también los reciben de la piel. Las distintas formas en que se produce esta convergencia de impulsos dependen del segmento medular en el que se encuentre el ganglio de la raíz dorsal que recibe la inervación aferente de una estructura. Por ejemplo, las fibras aferentes que transmiten los impulsos sensoriales de la porción central del diafragma proceden de los ganglios de las raíces cervicales posteriores tercera y cuarta. Las fibras aferentes primarias cuyos cuerpos neuronales se encuentran en esos mismos ganglios inervan la piel del hombro y de la parte inferior del cuello. Por esa razón, los impulsos sensoriales procedentes de la piel del hombro y de la porción central del diafragma confluyen en las neuronas transmisoras del dolor situadas en los segmentos tercero y cuarto de la médula cervical. Debido a esta convergencia y al hecho de que las neuronas medulares reciben con mayor frecuencia impulsos procedentes de la piel, la excitación que despiertan en esas neuronas los impulsos procedentes de las estructuras profundas son localizados erróneamente por el paciente en un sitio que corresponde aproximadamente a la región cutánea inervada por el mismo segmento medular. De ahí que una inflamación situada cerca de la porción central del diafragma se perciba habitualmente como un dolor ubicado en el hombro. Este desplazamiento espacial de la sensación dolorosa desde el sitio donde realmente asienta la lesión hasta un lugar diferente se denomina *dolor irradiado*.

### Vías ascendentes del dolor

La mayor parte de las neuronas medulares que reciben los impulsos procedentes de los nociceptores aferentes primarios envía sus axones al tálamo contralateral. Estos axones forman el haz espinotalámico contralateral que ocupa la sustancia blanca anterolateral de la médula espinal, el borde externo del bulbo raquídeo, y la porción lateral de la protuberancia y el mesencéfalo. El haz espinotalámico resulta esencial para conducir las sensaciones dolorosas del ser humano; su interrupción provoca un déficit permanente de la discriminación del dolor y la temperatura.

Los axones del haz espinotalámico ascienden a varias regiones del tálamo. A partir de este órgano se advierte una extraordinaria divergencia en el trayecto de las señales del dolor, a zonas amplias de la corteza cerebral, que intervienen en diferentes aspectos de la experiencia del dolor (fig. 11-4). Una de las proyecciones talámicas se localiza en la corteza somatosensorial, proyección que media los componentes totalmente sensoriales del dolor, es decir, su sitio, intensidad y características. Otras neuronas talámicas envían proyecciones a regiones corticales vinculadas con respuestas emocionales, como sería la circunvolución del cíngulo y otras zonas de los lóbulos frontales. Las vías que llegan a la



**Figura 11-4** Vías de transmisión y modulación del dolor. **A.** Sistema de transmisión de mensajes nociceptivos. Los estímulos nocivos activan las terminaciones periféricas sensoriales del nociceptor aferente primario, por el fenómeno de transducción. Una vez ocurrida, el mensaje es transmitido en el nervio periférico hasta la médula espinal, sitio donde establece sinapsis con las neuronas de origen de la vía ascendente principal del dolor, que es el fascículo espinotalámico. El mensaje por medio del relevo llega al tálamo y a la circunvolución anterior del cíngulo (C), la corteza insular frontal (F) y la corteza somatosensorial (SS). **B.** Red de modulación del dolor. Los estímulos que provienen de la corteza frontal y el hipotálamo activan neuronas en el mesencéfalo que controlan las células medulares de transmisión del dolor, a través de neuronas en el bulbo raquídeo.

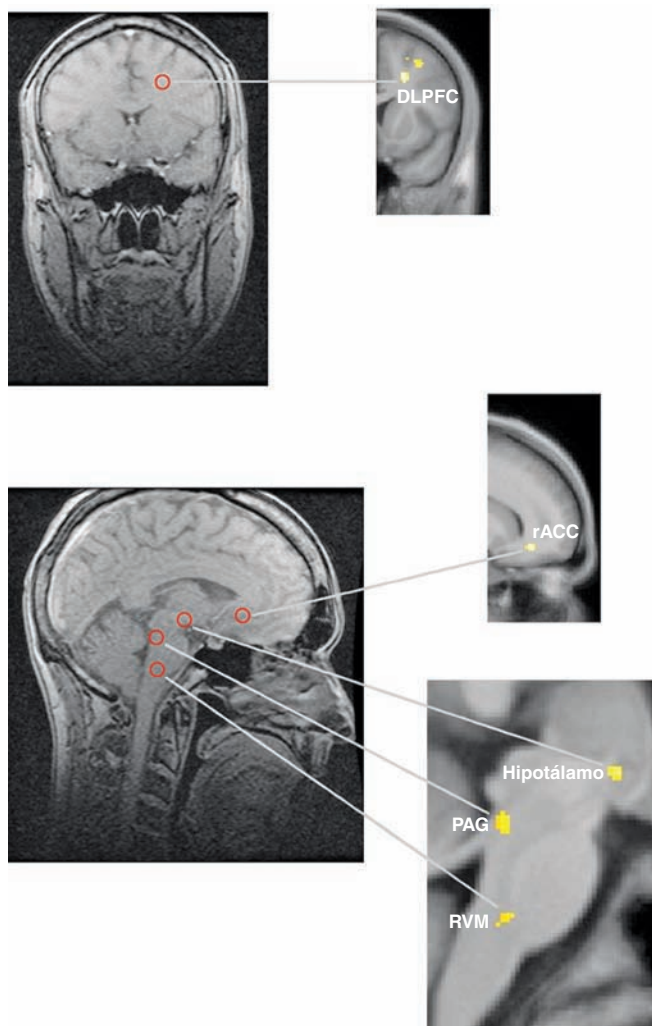
corteza frontal son las que confieren la dimensión emocional afectiva o desagradable del dolor; dicha dimensión ocasiona sufrimiento y ejerce un control potente en el comportamiento. A causa de tal dimensión, un compañero constante del dolor es el miedo o temor. Como consecuencia, una lesión quirúrgica o no en las áreas de la corteza frontal activada por estímulos dolorosos disminuye el impacto emocional del dolor, al tiempo que conserva en gran medida la capacidad individual para reconocer los estímulos nocivos como dolorosos.

### MODULACIÓN DEL DOLOR

El dolor producido por lesiones semejantes varía considerablemente según las circunstancias y la persona. Por ejemplo, hay deportistas que soportan fracturas graves con sólo un dolor mínimo, y la clásica encuesta de Beecher durante la Segunda Guerra Mundial reveló que muchos combatientes apenas sentían las heridas de guerra que en la vida civil habrían causado dolores insufribles. Además, la simple sugerencia de un tratamiento puede inducir un efecto analgésico importante (efecto de placebo). Por otro lado, hay lesiones mínimas, como una punción venosa, que les resultan insoportables a muchos pacientes, y se ha comprobado que la simple expectativa de sufrir un dolor provoca su aparición en ausencia de todo estímulo nocivo. La sugestión de que el dolor empeorará después de la administración de una sustancia inerte puede aumentar la intensidad percibida (efecto nocebo).

La poderosa influencia que ejercen los factores psicológicos y la misma expectativa del dolor sobre la intensidad con que se perciben las sensaciones dolorosas indica claramente que existen circuitos cerebrales capaces de modular la actividad de las vías transmisoras del dolor. Uno de estos circuitos tiene conexiones con el hipotálamo, el mesencéfalo y el bulbo raquídeo, y que controla selectivamente a las neuronas medulares que transmiten el dolor a lo largo de una vía descendente (fig. 11-4).

## Patrón de actividad cerebral durante la analgesia con placebo



**Figura 11-5** Imagen por resonancia magnética funcional que demuestra la actividad cerebral intensificada con placebo en las regiones anatómicas relacionadas con el sistema de control del dolor descendente opioidérgico. Panel superior, imagen frontal que muestra actividad cerebral intensificada con placebo en la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC). Panel inferior, imágenes sagitales que muestran respuestas intensificadas por placebo en la corteza rostral anterior del cíngulo (rACC), la parte rostroventral del bulbo (RVM), el área gris periacueductal (PAG) y el hipotálamo. La actividad intensificada por placebo en todas las áreas se redujo con naloxona, lo que demuestra un vínculo entre el sistema opioidérgico descendente y la respuesta analgésica placebo. (Adaptada con autorización de Eippert et al.)

Los estudios por imagen del encéfalo humano han señalado que el circuito que modula el dolor participa en el efecto “analgésico” de la atención, la sugestión y de los analgésicos opioides (fig 11-5). Además, cada una de las estructuras que componen esa vía contiene receptores de opioides y es sensible a la aplicación directa de ese tipo de fármacos. En los animales, las lesiones del sistema mencionado disminuyen el efecto analgésico de los opioides administrados por vía sistémica, como la morfina. Junto con el receptor de opioides, los núcleos componentes de este circuito que modula el dolor contienen péptidos opioides endógenos, como las encefalinas y la endorfina beta.

La manera más confiable de activar este sistema modulador mediado por opioides endógenos es mediante la sugestión de alivio del dolor o una emoción intensa alejada de la lesión causante del dolor (p. ej., durante una amenaza grave o en una competencia atlética). En realidad, los opioides endógenos que alivian el dolor se liberan después de procedimientos quirúrgicos y en pacientes que reciben un placebo para aliviar el dolor.

Los circuitos que modulan el dolor pueden intensificarlo o suprimirlo. Las neuronas que lo inhiben o lo facilitan en el bulbo raquídeo emiten proyecciones hacia otras que transmiten el dolor medular y lo controlan. Las neuronas encargadas de la transmisión del dolor son activadas por las neuronas moduladoras, de manera que en teoría es posible generar una señal de dolor sin que exista un estímulo nocivo periférico. De hecho, los estudios por imagen funcionales han demostrado una mayor actividad del circuito durante la migraña. El circuito central que facilita la aparición de dolor podría explicar el hecho de que se puede inducir dolor por sugestión, y así aportaría una base conceptual para entender la forma en que los factores psicológicos contribuyen al dolor crónico.

### ■ DOLOR NEUROPÁTICO

Las sensaciones dolorosas pueden desaparecer o disminuir cuando existen lesiones del sistema nervioso central y periférico. Paradójicamente, las lesiones o trastornos funcionales del sistema nervioso pueden producir dolor. Por ejemplo, las lesiones de los nervios periféricos (como ocurre en la neuropatía diabética) o de las neuronas aferentes primarias (como en el herpes zoster) producen dolores irradiados en la región del cuerpo que normalmente está inervada por los nervios lesionados. El dolor también puede producirse por daño al sistema nervioso central (SNC), por ejemplo en algunos pacientes después de un traumatismo o lesión vascular a la médula espinal, tallo encefálico o áreas talámicas que contienen las vías nociceptivas centrales. Estos dolores neuropáticos suelen ser intensos y bastante rebeldes a los tratamientos habituales del dolor.

En general, el dolor neuropático tiene propiedades extrañas; semeja un hormigueo, quemazón o descarga eléctrica, y los roces muy suaves pueden desencadenarlo, datos todos que son diferentes en otras clases de dolor. En la exploración, es característico que se descubra un déficit sensorial en el territorio del dolor. La hiperpatía, una sensación dolorosa muy exagerada ante estímulos nociceptivos inocuos o leves, también es característica del dolor neuropático; los pacientes a menudo se quejan de que el estímulo de movimiento más ligero induce un dolor muy intenso (alodinia). En este sentido, posee interés clínico el hecho de que la lidocaína tópica al 5%, aplicada en la forma de parches, sea eficaz en individuos con neuralgia posherpética cuyo signo sobresaliente es la alodinia.

Diversos mecanismos contribuyen a la aparición del dolor neuropático. Al igual que ocurre con los nociceptores aferentes primarios sensibilizados, las fibras aferentes primarias y también los nociceptores, una vez lesionados, se vuelven muy sensibles a los estímulos mecánicos y empiezan a emitir impulsos en ausencia de todo estímulo. Existen pruebas de que este aumento de la sensibilidad y de la activación espontánea se debe a una concentración alta de los conductos de sodio. Cuando las fibras aferentes primarias se lesionan, también pueden sensibilizarse a la noradrenalina.

Curiosamente, las neuronas medulares transmisoras del dolor, que por lo regular interrumpen los impulsos aferentes, también pueden activarse espontáneamente. De ese modo, los cambios lesivos tanto del sistema nervioso central como del periférico contribuyen a la aparición del dolor neuropático.

### Dolor mantenido por mecanismos simpáticos

Los pacientes con lesión nerviosa periférica a veces presentan dolor espontáneo en la región de distribución del nervio. Con frecuencia este dolor se describe como ardoroso. Por lo general, el dolor aparece luego de un retraso de horas o días, incluso semanas, y se acompaña de inflamación de la extremidad, pérdida ósea periarticular y cambios artríticos en las articulaciones distales. El dolor puede aliviarse con un bloqueo de la inervación simpática a la extremidad afectada con anestésico local. Los nociceptores aferentes primarios dañados adquieren sensibilidad adrenérgica y pueden activarse mediante la estimulación de las señales simpáticas. Este conjunto de dolor espontáneo y signos de disfunción simpática después de una lesión se denomina *síndrome de dolor regional complejo* (CRPS, *complex regional pain syndrome*). Cuando esto ocurre después de una lesión nerviosa identificable, se conoce como CRPS tipo II (también como neuralgia posttraumática o, si es intensa, *causalgia*). Cuando aparece un cuadro clínico semejante sin lesión ner-

viosa evidente, se denomina CRPS tipo I (también conocido como *distrofia simpática refleja*). El CRPS puede producirse por diversas lesiones, como fracturas óseas, traumatismo del tejido blando, infarto miocárdico y accidente vascular cerebral (cap. 375). El CRPS tipo I por lo general se resuelve con tratamiento sintomático, pero cuando persiste, la exploración detallada a menudo revela evidencia de lesión nerviosa periférica. La fisiopatología de este proceso se conoce mal, pero el dolor puede aliviarse en cuestión de minutos con un bloqueo anestésico del sistema nervioso simpático. Ello denota que la actividad simpática puede “reclutar” a los nociceptores sanos, cuando aparece la inflamación. Es importante identificar signos de hiperactividad simpática en individuos con dolor e inflamación postraumáticos y sin otra explicación neta.

## TRATAMIENTO Dolor agudo

El tratamiento ideal para cualquier dolor es eliminar la causa; por tanto, aunque la terapéutica puede iniciarse de inmediato, siempre deben hacerse esfuerzos para identificar la etiología subyacente mientras se inicia el tratamiento. A veces la corrección del cuadro primario no alivia inmediatamente el dolor. Aún más, algunos trastornos son tan dolorosos que resulta esencial la analgesia rápida y eficaz (como sería el estado posoperatorio reciente, quemaduras, traumatismos, cáncer, crisis drepanocítica). Los analgésicos constituyen la primera línea de la terapéutica en tales casos y todos los médicos deben conocer en detalle su uso.

**ÁCIDO ACETILSALICÍLICO, PARACETAMOL Y ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (NSAID)** Estos fármacos se estudian juntos porque se usan para tratar problemas similares y porque quizá tienen el mismo mecanismo de acción (cuadro 11-1). Todos inhiben la ciclooxigenasa (COX) y, salvo el paracetamol (acetaminofén), todos son antiinflamatorios si se administran en dosis altas. Son especialmente eficaces para aliviar las cefalalgias leves o moderadas y los dolores de origen musculoesquelético.

Los inhibidores de la COX son los analgésicos más utilizados porque pueden adquirirse sin receta y porque son eficaces contra los dolores más frecuentes. Se absorben bien por vía digestiva y, usados esporádicamente, sus efectos secundarios son mínimos. Cuando el ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) son consumidos por largo tiempo, su efecto secundario más frecuente es la irritación gástrica, y éste es el problema que con mayor frecuencia obliga a reducir las dosis. La irritación de la mucosa gástrica es más intensa con el ácido acetilsalicílico, que puede erosionarla y ulcerarla y con ello originar pérdida hemática o perforación. El ácido acetilsalicílico acetila de manera irreversible las plaquetas y con ello interfiere en la coagulación de la sangre, razón por la cual la hemorragia de vías gastrointestinales constituye un peligro particular. La edad avanzada y el antecedente de enfermedad gastrointestinal aumentan los riesgos del ácido acetilsalicílico y los NSAID. Además de la toxicidad gastrointestinal bien conocida de los NSAID, la nefrotoxicidad es un problema importante para pacientes que usan estos fármacos en forma crónica. Hay que vigilar de cerca a las personas con riesgo de insuficiencia renal, en especial los que tienen reducción considerable del volumen intravascular, como ocurre con el uso prolongado de diuréticos o la hipovolemia aguda. Los NSAID también ocasionan aumento de la presión arterial en algunos individuos. La administración a largo plazo de estos fármacos obliga a medir en forma regular la presión arterial y emprender tratamiento si es necesario. El paracetamol, a pesar de su efecto tóxico en el hígado cuando se usa en dosis altas, rara vez produce irritación estomacal y no interfiere en la función plaquetaria.

Cuando se obtuvo una forma parenteral de NSAID, el ceterolaco, se amplió la utilidad de estos fármacos contra los dolores agudos intensos. Los efectos del ceterolaco son lo bastante potentes y rápidos para sustituir a los opioides en muchos pacientes con cefalalgias y dolores musculoesqueléticos agudos e intensos.

Hay dos clases principales de COX: la COX-1 se expresa de manera constitutiva y la COX-2 se induce en los estados inflamatorios. Los fármacos selectivos para COX-2 tienen una potencia analgésica similar y causan menos irritación gástrica que los inhibidores no selectivos de la COX. El uso de fármacos selectivos para COX-2 no parece reducir el riesgo de nefrotoxicidad en comparación con los NSAID no selectivos. Por otra parte, los fármacos con selectividad por COX-2 brindan beneficio notable en el tratamiento del dolor posoperatorio agudo porque no afectan la coagulación; ésta sería una situación en que estarían contraindicados. Por lo general, los inhibidores no selectivos de la COX están contraindicados en el posoperatorio porque afectan la coagulación mediada por las plaquetas, por lo que se relacionan con aumento de la hemorragia en el sitio quirúrgico. Los inhibidores de COX-2 que incluyen el celecoxib y el valdecoxib, agravan el riesgo cardiovascular; es posible que sea un efecto genérico de los NSAID, excluido el ácido acetilsalicílico. Los fármacos mencionados están contraindicados en individuos que se encuentran en el periodo inmediato a la colocación de una derivación de arteria coronaria, y se utilizarán con cautela en sujetos con el antecedente de notables factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares.

**ANALGÉSICOS OPIOIDES** Los opioides son los fármacos más potentes que existen hasta ahora para aliviar el dolor. Además, de todos los analgésicos, son los que tienen el margen más amplio de eficacia, lo que los convierte en el método más fiable para el alivio rápido del dolor. Aunque son frecuentes los efectos colaterales, la mayor parte es reversible; náusea, vómito, prurito y estreñimiento son los más frecuentes y molestos. La depresión respiratoria es infrecuente con las dosis analgésicas estándar, pero puede poner en peligro la vida. Los efectos colaterales de los opioides se revierten en poco tiempo con el antagonista narcótico naloxona. El médico no debe vacilar en emplear opioides en los pacientes con dolor agudo e intenso. En el cuadro 11-1 se citan los de uso más frecuente.

Los opioides producen analgesia al actuar sobre el sistema nervioso central. Estimulan a las neuronas inhibitoras del dolor y neutralizan directamente a las neuronas transmisoras de los impulsos dolorosos. La mayor parte de los opioides comercializados actúa en un mismo receptor (receptor  $\mu$  [ $\mu$ ]) y se distinguen principalmente por su potencia, rapidez de acción, duración del efecto y vía más idónea de administración. Algunos efectos colaterales se deben a la acumulación de metabolitos no opioides que son únicos para cada fármaco individual. Un ejemplo notable de esto es la normeperidina (un metabolito de la petidina) que produce hiperexcitabilidad y convulsiones insensibles a la naloxona, y que se acumula mucho más en los pacientes con insuficiencia renal.

Los opioides alivian más rápidamente el dolor si se inyectan por vía intravenosa; sus efectos por vía oral son bastante más lentos. Sus efectos secundarios inmediatos suelen ser náusea, vómito y somnolencia, pero la consecuencia más grave es la depresión respiratoria. Todo paciente con un deterioro respiratorio de cualquier clase y que recibe opioides debe estar sometido a vigilancia estrecha y es útil monitorizar la saturación de oxígeno. Por lo general, la depresión respiratoria inducida por opioides se acompaña de sedación intensa y descenso de la frecuencia respiratoria. Un descenso en la saturación de oxígeno representa un nivel crítico de depresión respiratoria y la necesidad de intervención necesaria para prevenir la hipoxemia que ponga en peligro la vida. Debe mantenerse la asistencia ventilatoria hasta que se resuelva la depresión respiratoria inducida por opioide. Es preciso tener disponible el antagonista opioide naloxona siempre que se usen opioides en dosis altas o en pacientes con disfunción pulmonar. Las dosis que alivian el dolor y las que producen efectos secundarios varían mucho de un paciente a otro. Por esta razón, al comenzar el tratamiento es necesario tantear la dosis y los intervalos más idóneos. El objetivo primordial es aliviar suficientemente el dolor. Para esto es necesario saber si el fármaco produjo un alivio adecuado del dolor y hacer valoraciones frecuentes para determinar el intervalo óptimo de la dosificación. *El error más frecuente que comete el médico al tratar los dolores intensos con un*



**CUADRO 11-1** Fármacos con propiedades analgésicas

Nombre genérico	Dosis, en mg	Intervalo	Comentarios					
<b>Analgésicos no opioides: dosis e intervalos usuales</b>								
Ácido acetilsalicílico	650 PO	c/4 h	Se cuenta con preparados con capa entérica					
Paracetamol	650 PO	c/4 h	Pocas veces surgen reacciones adversas					
Ibuprofeno	400 PO	c/4-6 h	Se obtiene sin prescripción					
Naproxeno	250-500 PO	c/12 h	Los efectos tardíos pueden provenir de su larga semivida					
Fenoprófen	200 PO	c/4-6 h	Contraindicado en enfermedad renal					
Indometacina	25-50 PO	c/8 h	Son frecuentes los efectos adversos en vías gastrointestinales					
Cetorolaco	15-60 IM/IV	c/4-6 h	Existe una preparación para uso parenteral					
Celecoxib	100-200 PO	c/12-24 h	Útil en artritis					
Valdecoxib	10-20 PO	c/12-24 h	Se le retiró del mercado estadounidense en 2005					
Nombre genérico	Dosis parenteral, en mg	Dosis PO, mg	Comentarios					
<b>Analgésicos opioides: dosis e intervalos usuales</b>								
Codeína	30-60 c/4 h	30-60 c/4 h	Su uso genera náusea frecuentemente					
Oxicodona	—	5-10 c/4-6 h	También se le distribuye junto con paracetamol o ácido acetilsalicílico					
Morfina	5 c/4 h	30 c/4 h						
Morfina de liberación sostenida	—	15-60 bid o tid	Preparado ingerible de liberación lenta					
Hidromorfona	1-2 c/4 h	2-4 c/4 h	Su acción es más breve que la del sulfato de morfina					
Levorfanol	2 c/6-8 h	4 c/6-8 h	Su acción es más larga que la del sulfato de morfina; se absorbe satisfactoriamente PO					
Metadona	5-10 c/6-8 h	5-20 c/6-8 h	Sedación tardía por semivida prolongada; no debe iniciarse con dosis >40 mg/día y el aumento de dosis no debe hacerse antes de cada tres días					
Meperidina	50-100 c/3-4 h	300 c/4 h	Se absorbe poco PO; la normeperidina es un metabolito tóxico; no se recomienda el uso habitual de este fármaco					
Butorfanol	—	1-2 c/4 h	Nebulización intranasal					
Fentanilo	25-100 µg/h	—	Parche transdérmico cuya acción dura 72 h					
Tramadol	—	50-100 c/4-6 h	Acción mixta o de opioides/adrenérgicos					
Nombre genérico	Bloqueo de captación		Potencia sedante	Potencia anticolinérgica	Hipotensión ortostática	Arritmias cardíacas	Dosis promedio, en mg/día	Límites de dosis, mg/día
	5-HT	NE						
<b>Antidepresivos<sup>a</sup></b>								
Doxepina	++	+	Grande	Moderada	Moderada	Menos	200	75-400
Amitriptilina	++++	++	Grande	Máxima	Moderada	Sí	150	25-300
Imipramina	++++	++	Moderada	Moderada	Grande	Sí	200	75-400
Nortriptilina	+++	++	Moderada	Moderada	Pequeña	Sí	100	40-150
Desipramina	+++	++++	Pequeña	Pequeña	Pequeña	Sí	150	50-300
Venlafaxina	+++	++	Pequeña	Ninguna	Ninguna	No	150	75-400
Duloxetina	+++	+++	Pequeña	Ninguna	Ninguna	No	40	30-60
Nombre genérico	Dosis PO, en mg	Intervalo	Nombre genérico	Dosis PO, en mg	Intervalo			
<b>Anticonvulsivos y antiarrítmicos<sup>a</sup></b>								
Difenilhidantoína	300	Diariamente/qhs	Clonazepam	1	c/6 h			
Carbamazepina	200-300	c/6 h	Gabapentina <sup>b</sup>	600-1 200	c/8 h			
Oxcarbazepina	300	bid	Pregabalina	150-600	bid			

<sup>a</sup> En Estados Unidos la *Food and Drug Administration* (FDA) no ha aprobado el uso de antidepresivos, anticonvulsivos ni antiarrítmicos para tratar el dolor.

<sup>b</sup> La FDA ha aprobado dosis de gabapentina incluso en 1 800 mg/día contra la neuralgia posherpética.

**Abreviaturas:** 5-HT, serotonina; NE, noradrenalina (*norepinephrine*); c, cada; bid, dos veces al día; tid, tres veces al día; qhs, a la hora de acostarse.



*opiáceo es prescribir una dosis insuficiente. Como muchos pacientes son reacios a quejarse, esta conducta acarrea un sufrimiento innecesario.* Si no aparecen efectos sedantes en el momento de máxima acción del opiáceo, el médico no debe dudar en repetir la dosis inicial para aliviar satisfactoriamente el dolor.

Un método moderno capaz de aliviar satisfactoriamente el dolor consiste en el uso de la analgesia regulada por el paciente (PCA, *patient-controlled analgesia*). En la PCA se utiliza un dispositivo que libera continuamente una dosis basal de un opiáceo, al que se añaden nuevas dosis predeterminadas, en cuanto el paciente pulsa un botón. Así, el paciente puede calcular la dosis más idónea. Este método se usa mucho para combatir el dolor posoperatorio, pero no hay ninguna razón que impida aplicarlo a cualquier paciente hospitalizado con dolores intensos y persistentes. La PCA también se utiliza temporalmente en la asistencia domiciliar de los pacientes con dolores rebeldes al tratamiento, como los del cáncer metastásico.

Existe variabilidad de un paciente a otro en la índole y las dosis de los analgésicos, y por tal razón la administración intravenosa de PCA suele comenzarse después que se ha controlado el dolor. Se puede aplicar repetidamente, según sea necesaria, la dosis inmediata y rápida del fármaco (por lo regular 1 mg de morfina, 0.2 mg de hidromorfona o 10 µg de fentanilo). Para evitar dosis excesivas se programan con un intervalo entre una y otra dosis, y se cumple después de aplicar la dosis exigida (5 a 10 min) y un límite de la dosis total administrada por hora. Algunos especialistas han recomendado el goteo simultáneo basal del fármaco por PCA, pero ello agrava el peligro de depresión respiratoria y no incrementa la eficacia global de la técnica.

Muchos médicos, enfermeras y pacientes se resisten al empleo de los opioides, por un temor excesivo a que pueda generarse adicción a los narcóticos. En realidad, si se hace un uso médico correcto de ellos es muy remota la posibilidad de que esto ocurra.

La utilidad de los opioides se ha ampliado desde que se emplean nuevas vías para administrarlos. La más importante es la administración medular. Los opioides se pueden inyectar a través de un catéter colocado a nivel intratecal o epidural. Gracias al contacto directo del opiáceo con la médula espinal se obtiene una analgesia regional con una dosis total bastante baja. En realidad, la dosis necesaria para producir analgesia localizada efectiva cuando se usa morfina intratecal (0.1 a 0.3 mg) es una fracción de la requerida para producir analgesia similar por vía intravenosa (5 a 10 mg). De esta manera, es posible minimizar los efectos colaterales como la sedación, náusea y depresión respiratoria. Esta estrategia se ha usado mucho en procedimientos obstétricos y para el alivio del dolor después de procedimientos quirúrgicos en las extremidades inferiores. Ahora es frecuente la administración intratecal continua a través de sistemas de administración farmacológica, sobre todo en el tratamiento del dolor relacionado con cáncer que ameritaría dosis sedantes para controlar bien el dolor si se administrara por vía sistémica. Los opioides también pueden administrarse por vía intranasal (butorfanol), rectal y transcutánea (fentanilo), evitándose así las molestias e incomodidades inherentes a la necesidad de poner inyecciones frecuentes a los pacientes que no pueden tomar medicamentos por vía oral. El parche transdérmico con fentanilo ofrece la ventaja de producir niveles plasmáticos bastante estables, lo cual lleva al máximo la comodidad para el enfermo.

Las adiciones recientes a los recursos para el tratamiento de los efectos inducidos por opioides son los antagonistas opioides de acción periférica alvimopán y metilnaltrexona. El alvimopán está disponible como fármaco de administración oral que permanece en la luz intestinal porque su absorción es limitada; la metilnaltrexona está disponible en formulación subcutánea, sin penetración al SNC. Ambos fármacos actúan mediante la unión con los receptores  $\mu$  periféricos, lo que inhibe o revierte los efectos de los opioides en estos sitios. La acción de ambos compuestos se limita a los sitios de receptores fuera del SNC; por tanto, revierten los efectos adversos de los analgésicos opioides mediados por sus receptores periféricos sin revertir su efecto analgésico. Los dos fármacos son efectivos en el íleo persistente después de una operación abdominal en la medida en que este problema grave se deba a los analgésicos opioides usados

para controlar el dolor posoperatorio. De igual forma, la efectividad de los dos se ha valorado en el tratamiento de la disfunción intestinal (estreñimiento) inducida por opioides en pacientes que toman analgésicos opioides en forma crónica. Aunque de manera contradictoria, el peso de las pruebas indica que alvimopán puede reducir la incidencia y duración del íleo después de una operación abdominal mayor y la metilnaltrexona puede revertir con rapidez el estreñimiento en muchos pacientes con uso crónico de opioides.

**Combinaciones de opioides e inhibidores de la ciclooxigenasa.** Si se usan a la vez opioides e inhibidores de la COX se obtienen efectos aditivos. Como se puede utilizar una dosis menor de cada uno de ellos y obtener el mismo grado de analgesia, y como sus efectos secundarios no se suman, estas combinaciones pueden emplearse para atenuar la intensidad de los efectos secundarios dependientes de las dosis. Las mezclas de paracetamol y de un opiáceo en proporciones constantes entrañan un riesgo especial. Si se administran dosis más altas por la mayor intensidad del dolor o por el menor efecto de los opioides, debido al aumento de su tolerancia, pueden alcanzarse concentraciones de paracetamol hepatotóxicas. Aunque la hepatotoxicidad por paracetamol es infrecuente, aún se mantiene como una causa principal de insuficiencia hepática. Por tanto, muchos médicos han disminuido el uso de combinaciones analgésicas de opioide y paracetamol para evitar el riesgo de exposición excesiva a este último conforme se incrementa la dosis del analgésico.

## DOLOR CRÓNICO

Tratar a un paciente con dolores crónicos es un verdadero reto intelectual y emocional. El problema del paciente suele ser difícil de diagnosticar con certeza; estos pacientes exigen que el médico les dedique tiempo y a menudo están emocionalmente angustiados. El intento tradicional de investigar una oscura enfermedad orgánica suele resultar infructuoso. Por otro lado, la evaluación psicológica y los paradigmas terapéuticos basados en el comportamiento suelen resultar útiles, ante todo en el ámbito de un centro de tratamiento multidisciplinario del dolor. Desafortunadamente, aunque esta estrategia es efectiva todavía no se usa mucho en la práctica médica actual.

Hay varios factores que pueden generar, perpetuar, o agravar el dolor crónico. Por supuesto, en primer lugar, el paciente puede tener sólo una enfermedad que sea singularmente dolorosa e incurable en el momento actual. La artritis, el cáncer, las jaquecas, la fibromialgia y la neuropatía diabética son ejemplos de esto. En segundo lugar, puede haber factores secundarios de cronicidad que se inician con la enfermedad y que perduran una vez curada ésta, como ocurre con las lesiones de los nervios sensoriales, los impulsos simpáticos eferentes y las contracciones musculares reflejas dolorosas. Por último, hay varios procesos psicológicos que pueden agudizar o incluso originar el dolor.

Hay que prestar una atención especial a ciertos aspectos de los antecedentes médicos. Como la depresión es el trastorno afectivo que con mayor frecuencia afecta a los pacientes con dolores crónicos, es necesario preguntarles sobre su estado de ánimo, el apetito, los hábitos del sueño y las actividades diarias. Se puede utilizar un simple cuestionario estándar, por ejemplo, el *Beck Depression Inventory*, como medio de detección sistemática. Es importante recordar que la depresión mayor es una enfermedad frecuente y potencialmente fatal, pero tratable.

Otros indicios de que los dolores crónicos de un paciente están favorecidos por algún trastorno emocional importante son: dolores en diversos sitios del cuerpo no relacionados entre sí; los problemas dolorosos recurrentes, pero separados en el tiempo, que comenzaron en la infancia o la adolescencia; el dolor que se inicia en el momento de producirse un traumatismo emocional, como la pérdida del cónyuge o de uno de los padres; los antecedentes de abusos físicos o sexuales, y el consumo actual o anterior de sustancias tóxicas.

En la exploración conviene observar especialmente si el paciente protege la región dolorosa y evita ciertas posturas o movimientos a causa del dolor. El dato de un componente mecánico del dolor puede tener utilidad diagnóstica y terapéutica. En las zonas dolorosas hay que explo-

rar la sensibilidad profunda al dolor, para ver si se halla en los músculos, las estructuras ligamentosas o las articulaciones. La fibromialgia crónica es muy frecuente y, en estos pacientes, la palpación profunda puede poner de manifiesto puntos desencadenantes bien delimitados, en forma de bandas o nódulos musculares duros. El diagnóstico se afianza si el dolor se alivia inyectando un anestésico local en esas zonas desencadenantes. Se pensará en un componente neuropático del dolor cuando haya signos de lesión de un nervio, como son: una zona de hipoestesia, sensibilidad intensa de la piel, debilidad y atrofia muscular o abolición de los reflejos tendinosos profundos. Las pruebas que sugieren una participación del sistema nervioso simpático son: hinchazón difusa, cambios de coloración y temperatura de la piel e hipersensibilidad cutánea y articular en comparación con el lado normal. Además, tiene valor diagnóstico el alivio del dolor con un bloqueo del simpático.

Cuando se estudia a un paciente con dolor crónico conviene evaluar los factores emocionales y orgánicos antes de emprender el tratamiento. La confianza del paciente aumenta si esos problemas se estudian a la vez, sin esperar a descartar causas orgánicas del dolor, en parte porque así se le asegura que un estudio psicológico no significa que el médico ponga en duda la veracidad de sus molestias. Incluso cuando se descubre una causa orgánica del dolor, sigue siendo conveniente investigar otros factores. Por ejemplo, los pacientes cancerosos con metástasis óseas dolorosas también pueden sufrir dolores por lesiones nerviosas y por una depresión importante. El tratamiento ideal obliga a buscar y a tratar cada uno de esos factores.

### TRATAMIENTO Dolor crónico

Una vez terminado el estudio y descubiertos los probables factores causales y agravantes, hay que elaborar un plan terapéutico explícito. Para ello, es importante que el tratamiento persiga unos objetivos concretos y realistas, como son: lograr que el paciente duerma bien por la noche o que sea capaz de salir de compras o de reincorporarse al trabajo. A veces, para mejorar la calidad de vida del paciente hay que acudir a un método multidisciplinario donde se utilicen fármacos, asesoramiento, fisioterapia, bloqueo de los nervios e incluso la cirugía. Se cuenta también con algunas técnicas nuevas, relativamente cruentas, que pueden ser útiles en algunos casos de dolor rebelde. Éstas incluyen intervenciones guiadas por imágenes, como la inyección epidural de glucocorticoides para el dolor radicular agudo; uso de radiofrecuencia en las articulaciones facetarias para el dolor crónico de éstas; tratamiento intradiscal percutáneo para dolor axial y radicular, e implantación de electrodos intraespiniales o de sistemas para administración de fármacos intratecales en caso de dolor intenso y persistente que no responda a medidas más conservadoras. No se cuenta con criterios que permitan prever qué pacientes mejorarán con tales métodos. Por lo común se les reserva para aquéllos que no mejoran con las terapéuticas farmacológicas comunes. Antes de usar cualesquiera de los métodos en cuestión conviene evaluar al paciente en forma integral en una clínica de dolor multidisciplinaria. No es necesario remitir a un centro tal a todos los sujetos con dolor crónico. En algunos casos la farmacoterapia es suficiente para obtener alivio apropiado.

**ANTIDEPRESIVOS** Los antidepresivos tricíclicos (TCA, *tricyclic antidepressants*) (amitriptilina, imipramina, nortriptilina, desipramina; cuadro 11-1) son sumamente útiles para tratar a los pacientes con dolores crónicos. Aunque se obtuvieron para combatir la depresión, los tricíclicos tienen varios efectos biológicos dependientes de las dosis entre los que se encuentra su acción analgésica en diversos procesos clínicos. Se desconoce el mecanismo, pero la acción analgésica de los tricíclicos comienza más rápidamente y aparece con dosis menores de las que por lo común se necesitan para tratar la depresión. Además, estos fármacos también alivian el dolor crónico de los pacientes que no están deprimidos. Hay pruebas de que los tricíclicos potencian la acción analgésica de los opioides y, por tanto, de que coadyuvan eficazmente a combatir los dolores intensos y

### CUADRO 11-2 Cuadros dolorosos que mejoran con los antidepresivos tricíclicos

Neuralgia posherpética<sup>a</sup>  
 Neuropatía diabética<sup>a</sup>  
 Cefalea tensional<sup>a</sup>  
 Migraña<sup>a</sup>  
 Artritis reumatoide<sup>a,b</sup>  
 Dorsalgia baja crónica<sup>b</sup>  
 Cáncer  
 Dolor después de accidente vascular cerebral central

<sup>a</sup> Estudios comparativos demostraron su capacidad analgésica.

<sup>b</sup> Estudios comparativos demostraron su efecto beneficioso, pero no analgésico.

persistentes, como los que producen los tumores malignos. En el cuadro 11-2 se citan algunos de los procesos dolorosos que responden a los tricíclicos. Estos fármacos son de especial utilidad para tratar los dolores neuropáticos, como los que aparecen en la neuropatía diabética y en la neuralgia posherpética, donde hay muy pocas alternativas terapéuticas.

Los antidepresivos tricíclicos con propiedades analgésicas se distinguen por tener efectos adversos notables (cuadro 11-1; cap. 390). Algunas de estas reacciones adversas, como la hipotensión ortostática, el retraso en la conducción cardíaca, deficiencias de la memoria, estreñimiento y retención de orina, son muy problemáticas en ancianos, y otras más se agregan a los efectos adversos de los analgésicos opioides. Los inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina, como la fluoxetina, tienen reacciones adversas no tan graves y en menor número que los TCA, pero son mucho menos eficaces para aliviar el dolor. Es interesante saber que venlafaxina y duloxetina, antidepresivos no tricíclicos que bloquean la recaptación de serotonina y noradrenalina, conservan gran parte del efecto analgésico de los antidepresivos tricíclicos y tienen un perfil de reacciones adversas muy similar al de los inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina. Dichos fármacos pueden ser de particular utilidad en personas que no toleran los efectos adversos de los tricíclicos.

**ANTICONVULSIVOS Y ANTIARRÍTMICOS** Estos fármacos se utilizan principalmente en los pacientes con dolores neuropáticos. La difenilhidantoína y la carbamazepina fueron los primeros fármacos con los que se demostró un alivio del dolor en la neuralgia del trigémino. Este dolor se caracteriza por ser brusco, breve y lancinante, como un latigazo o una descarga eléctrica. De hecho, los anticonvulsivos parecen ser especialmente útiles contra dolores que tienen ese carácter lancinante. Los nuevos anticonvulsivos, como la gabapentina y la pregabalina son eficaces contra dolores neuropáticos de muy diversa índole. Además, debido a su favorable perfil de efectos colaterales, estos anticonvulsivos nuevos se usan a menudo como alternativas de primera línea.

**ADMINISTRACIÓN PROLONGADA DE OPIOIDES** El uso a largo plazo de los opioides se acepta cuando los pacientes padecen dolores originados por una enfermedad maligna. Su empleo prolongado es más discutible en los dolores crónicos de origen no neoplásico, pero es evidente que los opioides constituyen para muchos pacientes la mejor alternativa disponible. Es fácil comprender esto porque, de todos los analgésicos, los opioides son los fármacos más potentes y eficaces que existen. Aunque la habituación es rara en los pacientes que utilizan por vez primera los opioides como analgésicos, es probable que con el consumo prolongado aparezca cierto grado de tolerancia y dependencia física. Por tanto, antes de emprender un tratamiento con opioides hay que ensayar otras posibilidades, y es

necesario explicarle al paciente las limitaciones y los riesgos de los opioides. También es importante señalar que algunos opioides tienen propiedades mixtas, agonistas-antagonistas (p. ej., la pentazocina y el butorfanol). Desde el punto de vista práctico esto significa que estos fármacos pueden empeorar el dolor al inducir un síndrome de abstinencia en los pacientes con dependencia física de otros analgésicos opioides.

Cuando los pacientes ambulatorios son tratados con opioides por vía oral a largo plazo, conviene que utilicen compuestos de acción prolongada, como el levorfanol, la metadona o la morfina de liberación lenta (cuadro 11-1). El fentanilo transdérmico es otra opción excelente. Gracias al perfil farmacológico de estos fármacos se obtiene un alivio prolongado del dolor, se minimizan los efectos secundarios que, como la sedación, se vinculan con valores altos de los niveles plasmáticos pico (máximos), y quizá se reduce la probabilidad del dolor de rebote que acompaña al descenso rápido en el plasma de la concentración de los opioides. Aunque las preparaciones opioides de acción prolongada pueden producir un mejor alivio del dolor en pacientes con una pauta de dolor continuo, otros sufren dolor episódico intenso intermitente y obtienen un mejor control del mismo y menos efectos colaterales con el uso periódico de analgésicos opioides de acción corta. El estreñimiento es un efecto secundario universal de los opioides y debe tratarse en la forma acostumbrada. Un avance reciente para las personas con enfermedades debilitantes crónicas es el desarrollo de la metilnaltrexona, un antagonista opioide  $\mu$  de acción periférica que contrarresta el estreñimiento y el prurito causados por el uso crónico de opioides sin interferir con su efecto analgésico; la dosis usual es 0.15 mg/kg de peso corporal por vía subcutánea a una frecuencia no mayor de una vez al día.

**TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO** Es importante individualizar el tratamiento en sujetos con dicha forma de dolor. Algunos principios generales sirven para orientar en la terapéutica: el primero es emprender acciones rápidas para obtener alivio y el segundo, llevar al mínimo las reacciones adversas de fármacos. Por ejemplo, en personas con neuralgia posherpética y extraordinaria hipersensibilidad cutánea, con la lidocaína tópica (parches de Lidoderm) se puede obtener alivio inmediato sin efectos adversos. Como primera línea de tratamiento en pacientes con dolor neuropático pueden emplearse anticonvulsivos (gabapentina o pregabalina, véase antes) o antidepresivos (nortriptilina, desipramina, duloxetina o venlafaxina). También son eficaces los antiarrítmicos como la lidocaína y la mexiletina (véase antes en este capítulo). No hay consenso respecto al género de fármacos que deben utilizarse

como elementos de primera línea en todos los cuadros dolorosos crónicos. Sin embargo, dado que se necesitan para aliviar el dolor dosis relativamente grandes de anticonvulsivos, es muy frecuente que surja sedación, que también es un problema con los antidepresivos tricíclicos, aunque no lo es tanto con los inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (SNRI [*serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors*]), como venlafaxina y duloxetina). De este modo, en el anciano o en individuos cuyas actividades cotidianas exigen un alto nivel de agudeza psíquica, hay que pensar en el uso de los últimos fármacos como productos de primera línea. A diferencia de ello, los opioides se utilizarán como fármacos de segunda o tercera línea. Los opioides son muy eficaces contra muchos cuadros dolorosos pero producen sedación y su efecto tiende a disminuir con el tiempo y ello obliga a incrementar las dosis; a veces el dolor empeora porque surge dependencia física. Cabe recurrir a combinaciones de fármacos de diferentes clases para llevar a nivel óptimo el control del dolor.

Es importante subrayar que muchos pacientes, en particular los que padecen dolores crónicos, acuden al médico sobre todo porque están sufriendo y porque sólo él puede proporcionarles los medicamentos que necesitan para aliviarse. Es responsabilidad fundamental de todo médico reducir al mínimo las molestias físicas y emocionales de sus pacientes. Un paso importante para cumplir este objetivo es conocer a fondo los mecanismos del dolor y los analgésicos.

#### LECTURAS ADICIONALES

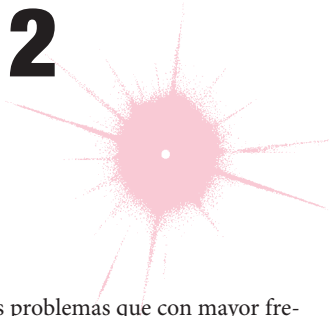
- COSTIGAN M: Neuropathic pain: A maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci* 32:1, 2009
- CRAIG AD: How do you feel? Interoception: The sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 8:655, 2002
- DWORKIN RH: Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain* 123:237, 2007
- EIPPERT F et al: Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia. *Neuron* 63:533, 2009
- FIELDS HL: Should we be reluctant to prescribe opioids for chronic nonmalignant pain? *Pain* 129:233, 2007
- MACINTYRE PE: Safety and efficacy of patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth* 87:36, 2001
- OAKLANDER AL: Is reflex sympathetic dystrophy/complex regional pain syndrome type I a small-fiber neuropathy? *Ann Neurol* 64:629, 2009



# CAPÍTULO 12

## Dolor torácico

Thomas H. Lee



Las molestias en el pecho están entre los problemas que con mayor frecuencia debe afrontar el médico en la consulta y en el servicio de urgencias. El diagnóstico diferencial se extiende a los trastornos que afectan a todos los órganos del tórax y el abdomen, y cuyas implicaciones pronósticas pueden variar desde muy benignas hasta peligrosas para la vida (cuadro 12-1). Cuando no se diagnostican trastornos potencialmente tan graves como la cardiopatía isquémica aguda, la disección aórtica, neumotórax a tensión o la embolia pulmonar, pueden sobrevenir complicaciones muy graves y hasta la muerte. A la inversa, cuando se aplica una actitud demasiado conservadora a pacientes que tienen pocos riesgos, las consecuencias son hospitalización, pruebas y exploraciones que pueden ser innecesarias, y angustia.

### ■ ETIOLOGÍA DEL DOLOR TORÁCICO

#### Isquemia y lesión miocárdica

La isquemia miocárdica aparece cuando el aporte de oxígeno al corazón es insuficiente para cubrir sus necesidades metabólicas. Esta desigualdad puede causar un menor aporte de oxígeno, aumento de las demandas, o a ambos factores. La causa subyacente más frecuente de isquemia miocárdica es la oclusión de las arterias coronarias que resulta de aterosclerosis; si se produce esa obstrucción, sobrevienen episodios de isquemia transitoria que desencadenan la mayor demanda de oxígeno exigida por el ejercicio. Ahora bien, la isquemia también puede aparecer por un estrés psicológico, o deberse a fiebre o a una comida abundante, o ser consecuencia de un menor aporte de oxígeno a los tejidos, como en la anemia, la hipoxia o la hipotensión. La hipertrofia ventricular debida a valvulopatía, a miocardiopatía hipertrófica o a hipertensión puede predisponer a una isquemia del miocardio a causa del menor paso de la sangre desde las arterias coronarias epicárdicas hacia el endocardio.

**CUADRO 12-1** Diagnósticos en pacientes con dolor torácico sin infarto del miocardio

Diagnóstico	Porcentaje
Enfermedad gastroesofágica <sup>a</sup>	42
Reflujo gastroesofágico	
Trastorno de motilidad esofágica	
Úlcera péptica	
Cálculos vesiculares	
Cardiopatía isquémica	31
Síndromes de pared de tórax	28
Pericarditis	4
Pleuritis o neumonía	2
Embolia pulmonar	2
Cáncer de pulmón	1.5
Aneurisma aórtico	1
Estenosis aórtica	1
Herpes zoster	1

<sup>a</sup> En orden de frecuencia.

Fuente: P Fruergaard et al: Eur Heart J 17:1028, 1996.

**Angina de pecho** (Véase cap. 243.) La molestia retroesternal de la isquemia miocárdica es un malestar visceral que suele percibirse como una sensación de pesadez, opresión o aplastamiento (cuadro 12-2). Otros adjetivos comunes que se aplican al dolor anginoso son ardoroso y sordo. Algunos pacientes niegan toda sensación de “dolor”, pero admiten que a veces tienen disnea o una vaga sensación de angustia o ansiedad. A veces, el uso de algunos términos como “agudo” o “punzante” (transfictivo) por parte del paciente denota más la intensidad del dolor que sus atributos específicos.

El dolor de la angina de pecho suele percibirse en la región retroesternal; pocos pacientes lo localizan en una zona pequeña. Las molestias pueden irradiarse a cuello, mandíbula, dientes, brazos y hombros, lo cual refleja el origen común en las neuronas sensitivas de las astas posteriores de la médula espinal que inervan el corazón y zonas adyacentes. Algunos pacientes se quejan, como síntoma único de la isquemia, de un dolor sordo y profundo en los sitios de irradiación del dolor. A veces, refieren molestias epigástricas durante los episodios de isquemia. Pocas veces el dolor se irradia hasta el ombligo o hacia la espalda.

La angina de pecho estable suele aparecer poco a poco con el ejercicio, la excitación emocional, o después de una comida pesada. El reposo o la administración de nitroglicerina sublingual suele aliviar el dolor en unos minutos. En cambio, el dolor fugaz o momentáneo (el cual dura sólo algunos minutos) rara vez es de origen isquémico. Igualmente, el dolor que dura varias horas no es probable que se deba a una angina de pecho, ante todo si el electrocardiograma (ECG) del paciente no muestra signos de isquemia.

Los episodios de angina pueden desencadenarse por cualquier presión fisiológica o psicológica que provoque taquicardia. La mayor parte del riego coronario se produce en la diástole, cuando la presión que se opone al flujo coronario desde el interior del ventrículo izquierdo es mínima. Como la taquicardia reduce la duración de la diástole, la perfusión miocárdica también disminuye.

**Angina inestable e infarto del miocardio** (Véanse también caps. 244 y 245.) Los pacientes que sufren estos síndromes isquémicos agudos suelen quejarse de síntomas con caracteres parecidos a los de la angina de pecho, pero que son más graves y prolongados. Estos trastornos pueden aparecer en reposo, y la nitroglicerina sublingual a veces sólo produce un alivio transitorio o nulo. Entre los síntomas que acompañan al dolor anginoso están la sudación, la disnea, la náusea y la sensación de vahído o sudación.

La exploración física puede resultar por completo normal en los pacientes con dolor retroesternal (dolor de pecho o “torácico”) generado por una cardiopatía isquémica. Una auscultación atenta durante los episodios isquémicos puede descubrir un tercer o cuarto tono, que indica la existencia de insuficiencia miocárdica sistólica o diastólica. Cuando se ausculta un soplo pasajero de insuficiencia de la mitral debe pensarse en un trastorno funcional isquémico de un músculo papilar. Los episodios de isquemia grave pueden causar congestión pulmonar e incluso edema de pulmón.

**Otras causas cardiacas** La isquemia miocárdica, causada por una miocardiopatía hipertrófica, una estenosis aórtica u otros trastornos, provoca una angina de pecho parecida a la que produce la aterosclerosis coronaria. En esos casos suele haber un soplo sistólico u otros signos que sugieren la existencia de alteraciones distintas a la aterosclerosis coronaria y que pueden contribuir a explicar los síntomas del paciente. Algunas personas con dolor retroesternal y angiografía coronaria normal muestran anomalías funcionales de la circulación coronaria que varían desde el espasmo visible en ese estudio, hasta respuestas vasodilatadoras anormales e intensificación de las respuestas vasoconstrictoras. Se ha llamado “síndrome X” al cuadro de dolor anginoso y depresión del segmento ST de aspecto isquémico durante fases de esfuerzo o estrés, a pesar de una arteriografía coronaria normal. Algunos datos indican que muchos de los pacientes de ese tipo presentan cambios limitados en el flujo coronario por reacción a la estimulación externa con marcapasos o a la administración de vasodilatadores coronarios.

**CUADRO 12-2** Características clínicas típicas de los cuadros principales que originan dolor torácico agudo

Cuadro patológico	Duración	Características	Sitio	Características concurrentes
Angina	Más de 2 y menos de 10 min	“Opresivo”, compresivo, constrictivo, “de pesantéz”, ardoroso	Retroesternal, a menudo con radiación al cuello, la mandíbula, los hombros o los brazos (a menudo el izquierdo) o como molestia circunscrita en tales sitios	Desencadenado por el ejercicio, exposición al frío o presión emocional Ritmo de galope S <sub>4</sub> o soplo de insuficiencia mitral durante el dolor
Angina inestable	10-20 min	Semejante al de la angina, pero a menudo más intenso	Semejante al de la angina	Similar al de la angina, pero aparece con ejercicio leve y aun en reposo
Infarto agudo del miocardio	Variable; a menudo más de 30 min	Semejante al de la angina, pero a menudo más intenso	Semejante al de la angina	No se alivia con nitroglicerina Puede acompañarse de manifestaciones de insuficiencia cardíaca o arritmias
Estenosis aórtica	Episodios recurrentes, como se han descrito en caso de angina	Igual al descrito en la angina	Igual al descrito en la angina	Soplo sistólico con un punto máximo tardío que irradia a las arterias carótidas
Pericarditis	Horas o días; puede ser episódica	Invasiva	Retroesternal o hacia la punta del corazón; puede irradiar al hombro izquierdo	Puede ceder cuando la persona se sienta y flexiona la cintura hacia adelante Frote pericárdico
Diseccción de aorta	Comienzo repentino de dolor incesante	Sensación de desgarro o rotura; transfectivo	Cara anterior del tórax que a menudo irradia el dorso, en la zona interescapular	Surge junto con hipertensión, con alguna enfermedad primaria de tejido conjuntivo o en ambas situaciones, como el síndrome de Marfan Soplo de insuficiencia aórtica, roce y tapotamiento pericárdicos o ausencia de pulsos periféricos
Embolia pulmonar	Comienzo repentino; dura varios minutos a varias horas	Pleurítico	A menudo lateral, en el lado de la embolia	Disnea, taquipnea, taquicardia e hipotensión
Hipertensión pulmonar	Variable	Opresivo	Subesternal	Disnea, signos de mayor presión venosa, como edema y distensión de vena yugular
Neumonía o pleuritis	Variable	Pleurítico	Unilateral, a menudo circunscrita	Disnea, tos, fiebre, estertores, roce ocasional
Neumotórax espontáneo	Comienzo repentino; varias horas	Pleurítico	En sentido lateral al lado del neumotórax (hacia afuera)	Disnea, apagamiento de ruidos respiratorios en el lado del neumotórax
Reflujo esofágico	10-60 min	Ardoroso	Subesternal, epigástrico	Empeora con el decúbito posprandial Cede con antiácidos
Espasmo esofágico	2-30 min	Opresivo, compresivo, ardoroso	Retroesternal	Muy similar al dolor anginoso
Úlcera péptica	Dolor prolongado	Ardoroso	Epigástrico, subesternal	Cede con los alimentos o los antiácidos
Enfermedades de vesícula biliar	Dolor prolongado	Ardoroso, compresivo	Epigástrico, cuadrante superior derecho, subesternal	Puede aparecer después de una comida
Enfermedades musculoesqueléticas	Variable	Sordo	Variable	Se agrava con el movimiento Puede reproducirse con presión local en la exploración (palpación)
Herpes zoster	Variable	Penetrante o ardoroso	Distribución en dermatomas	Aparición de vesículas en la zona de la molestia
Cuadros emocionales y psiquiátricos	Variable; puede ser pasajero	Variable	Variable; puede ser retroesternal	Factores exógenos pueden desencadenar los síntomas A menudo se detecta ansiedad o depresión con el interrogatorio cuidadoso

**Pericarditis**

(Véase cap. 239.) Se supone que el dolor de la pericarditis se debe a inflamación de la pleura parietal adyacente, ya que se sostiene que la mayor parte del pericardio es insensible al dolor. Por eso, una pericarditis infecciosa que suele afectar a la pleura adyacente suele producir dolor, mientras que las enfermedades que sólo producen inflamación local (como el infarto del miocardio o la hiperazoemia) y el taponamiento cardiaco, suelen acompañarse de un dolor de pecho leve o nulo.

La innervación sensorial de la pleura parietal adyacente procede de varios sitios y por eso el dolor de la pericarditis puede aparecer en zonas que van desde el hombro y el cuello hasta el abdomen y la espalda. Pero lo más frecuente es el dolor retroesternal que se acentúa con la tos, las respiraciones profundas o los cambios de postura, movimientos todos que provocan un desplazamiento de las superficies pleurales. El dolor suele empeorar en decúbito supino y se alivia al incorporarse y echarse hacia adelante. Es menos frecuente un malestar doloroso, parecido al de un infarto del miocardio.

**Enfermedades de la aorta**

(Véase cap. 248.) La *disección aórtica* es un proceso potencialmente catastrófico consecutivo a la propagación de un hematoma por la subíntima arterial, en el espesor de la pared de la aorta. El hematoma puede comenzar por un desgarramiento de la íntima o por la rotura de los *vasa vasorum* situados en la capa media de la aorta. Este proceso puede ser consecuencia de un traumatismo de la aorta; por ejemplo, en un accidente de automóvil o cuando se explora a un paciente con un catéter o un balón intraaórtico y se lesiona la capa íntima de la aorta. La disección aórtica por causas no traumáticas es un proceso raro si tampoco hay hipertensión u otro proceso asociado que desgaste o lesione los elementos elásticos o musculares de la capa media de la aorta. La degeneración quística medial puede ser una característica de varias enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo, como los síndromes de Marfan y de Ehlers-Danlos. Cerca de 50% de todas las disecciones aórticas de las mujeres menores de 40 años se produce durante el embarazo. Casi todos los pacientes con disección aguda de la aorta presentan dolor retroesternal intenso, aunque algunos pacientes con disección crónica han sido diagnosticados sin llegar a tener síntomas concurrentes. A diferencia del dolor de la cardiopatía isquémica, los síntomas de la disección aórtica suelen alcanzar pronto su intensidad máxima, y por esa razón muchas veces provocan el colapso del paciente. La enseñanza clásica es que los adjetivos utilizados para describir el dolor reflejan los mecanismos que ocurren dentro de la pared de la aorta; ellos son “desgarro” y “rotura”, pero datos recientes sugieren que la molestia inicial más común es el dolor intenso penetrante de comienzo repentino. El punto en que aparece guarda relación con el sitio y la magnitud de la disección. Por eso, la disección que comienza en la aorta ascendente y avanza hacia la aorta descendente tiende a producir dolor en la parte anterior del tórax y a extenderse hacia la espalda, entre los omóplatos.

Los signos físicos pueden también indicar una extensión de la disección aórtica que dificulta el paso de la sangre hacia las ramas arteriales de la aorta. De esa manera, la ausencia de pulsaciones en uno o ambos brazos o el surgimiento de accidente cerebrovascular o de una paraplejía pueden ser, todos ellos, consecuencias catastróficas de la disección aórtica. Los hematomas que se extienden en dirección proximal y socavan el dispositivo de la válvula aórtica o de las arterias coronarias pueden causar una insuficiencia aórtica aguda o un infarto agudo del miocardio. La rotura del hematoma en el espacio pericárdico va seguida de taponamiento pericárdico.

Otra lesión aórtica que puede producir dolor de pecho es el *aneurisma de la aorta torácica*. Los aneurismas aórticos suelen ser asintomáticos, pero pueden producir dolor retroesternal y otros síntomas, por compresión de las estructuras vecinas. Este dolor tiende a ser continuo, profundo y, a veces, intenso.

**Embolia pulmonar**

(Véase cap. 262.) Se supone que el dolor retroesternal de la embolia pulmonar se debe a la distensión de la arteria pulmonar o al infarto de un segmento del pulmón adyacente a la pleura. La embolia pulmonar masiva a veces produce un dolor subesternal sugestivo de infarto agudo

del miocardio. Comúnmente los émbolos pequeños producen infartos pequeños que causan dolor pleurítico. Los síntomas asociados son disnea y, en ocasiones, hemoptisis. También suele haber taquicardia. Algunas alteraciones electrocardiográficas (ECG) características permiten reforzar el diagnóstico, aunque no siempre están presentes.

**Neumotórax**

(Véase cap. 263.) Cuando surgen de improviso dolor pleurítico y disnea debe sospecharse neumotórax espontáneo y embolia pulmonar. Los dos cuadros pueden aparecer sin que haya factores desencadenantes en personas sin neumoopatía, o ser consecuencia de trastornos pulmonares ocultos.

**Neumonía o pleuritis**

(Véanse caps. 257 y 263.) Las enfermedades pulmonares que lesionan o inflaman la pleura suelen producir dolor punzante, como de cuchillada, que se acentúa con la inspiración o la tos.

**Trastornos gastrointestinales**

(Véase cap. 292.) El dolor esofágico causado por el reflujo de ácido del estómago, por espasmos, obstrucción o por una lesión, puede ser difícil de distinguir del dolor de origen miocárdico. En general, el reflujo ácido produce una sensación de ardor profundo que puede agravarse al tomar alcohol, ácido acetilsalicílico o ciertos alimentos; esta molestia suele aliviarse con antiácidos u otros fármacos que inhiben la secreción de ácido. Los síntomas del reflujo suelen acentuarse al tumbarse y pueden empeorar a primeras horas de la mañana, cuando el estómago está vacío y no hay alimentos que puedan absorber el ácido gástrico.

Los espasmos esofágicos pueden coincidir o no con el reflujo y producen un dolor de constricción u opresión indistinguible del de la angina. Es frecuente que el espasmo esofágico se alivie pronto con los fármacos antianginosos, como la nifedipina sublingual, lo que aumenta todavía más la confusión entre estos dos cuadros. El dolor de pecho también puede ser consecuencia de una lesión del esófago, como en el desgarramiento de Mallory-Weiss, producido por vómito intenso.

Las enfermedades del tubo digestivo situadas por debajo del diafragma también pueden producir dolor retroesternal; por ejemplo, la *úlcera péptica*, las *enfermedades biliares* y las *pancreatitis*. Estos trastornos suelen provocar dolor abdominal y molestias de pecho, pero es probable que ninguno de estos síntomas tenga relación con el ejercicio. El dolor de la enfermedad ulcerosa por lo general aparece 60 a 90 min después de las comidas, cuando la secreción de ácido posprandial deja de ser neutralizada por los alimentos del estómago. La *colecistitis* suele producir un dolor que el paciente describe como sordo y profundo, y que aparece una o más horas después de las comidas.

**Trastornos neuromusculares**

Las *lesiones de los discos cervicales* pueden producir dolor al comprimir las raíces nerviosas. Los dolores en los territorios de uno o más dermatomas también pueden deberse a *calambres de los músculos intercostales* o al *herpes zoster*. El herpes zoster puede producir dolor de pecho antes de que aparezcan las lesiones cutáneas.

Los *síndromes condrocostal* y *condroesternal* son las causas más frecuentes del dolor de origen musculoesquelético que se localiza en la región anterior del tórax. Sólo de cuando en cuando hay signos físicos de costocondritis, como hinchazón, enrojecimiento y aumento local de la temperatura (síndrome de Tietze). El dolor de estos síndromes suele ser agudo y fugaz, pero a veces los pacientes se quejan de dolor sordo y profundo que dura horas. La compresión directa sobre las articulaciones condroesternales y costocondrales puede reproducir el dolor de éstos y otros síndromes musculoesqueléticos. También pueden producir dolor de pecho las artropatías del hombro y la columna, así como las bursitis. Algunos pacientes que además de estos síndromes padecen isquemia miocárdica, muestran sintomatología confusa y difícil de deslindar.

**Trastornos emocionales y psiquiátricos**

Hasta 10% de los pacientes que acuden a los servicios de urgencia con dolor retroesternal agudo padece ataques agudos de pánico u otras alte-



raciones emocionales. Son individuos que presentan síntomas muy variables, pero suelen describir sus molestias como una tensión o tirantez visceral o como un dolor sordo y profundo que dura más de 30 min. Hay quienes relatan otras molestias o hacen descripciones atípicas, como dolores efímeros, pinchazos o molestias limitadas a una zona específica. El electrocardiograma de los pacientes con trastornos emocionales puede ser de interpretación difícil si hay hiperventilación que provoca alteraciones de ST-T. La anamnesis detallada puede aportar pistas sobre la existencia de depresión, ataques anteriores de pánico, somatizaciones, agorafobia u otras fobias.

## ESTUDIO DEL PACIENTE

## Dolor torácico

Al estudiar a un paciente con una molestia retroesternal deben buscarse dos objetivos: establecer el diagnóstico y valorar la inocuidad del plan terapéutico, el cual deberá aplicarse de inmediato. Hacer esto último es lo más apremiante cuando un paciente se queja de una molestia precordial aguda, como ocurre con los casos que se atienden en el servicio de urgencias. En esas situaciones el clínico debe concentrarse primeramente en definir si el paciente necesita una intervención enérgica para diagnosticar o tratar un cuadro que puede causar la muerte, como son una cardiopatía isquémica aguda, disección aguda de la aorta, embolia pulmonar y neumotórax a tensión. Si es improbable que estén presentes tales trastornos, el clínico debe atender problemas como el estado clínico seguro de la persona al regresar a su hogar, el internamiento en una unidad de atención extracoronaria o la práctica inmediata de pruebas ergométricas (de esfuerzo). En el [cuadro 12-3](#) se ofrece una lista de preguntas que deben hacerse al evaluar a un paciente con una molestia retroesternal, así como las entidades a las que debe prestarse mayor consideración en cada momento del estudio.

### CUADRO 12-3 Aspectos a considerar en la valoración inicial de sujetos con dolor torácico

1. ¿Puede la molestia retroesternal ser causada por un trastorno agudo potencialmente fatal y que justifica la hospitalización inmediata y la valoración intensiva?	Cardiopatía isquémica	Embolia pulmonar
	Disección aórtica	Neumotórax espontáneo
2. De no ser así, ¿puede la molestia provenir de un cuadro crónico que lleve a complicaciones graves?	Angina estable	
	Estenosis aórtica	
	Hipertensión pulmonar	
3. De no ser así, ¿puede la molestia provenir de un cuadro agudo que justifique un tratamiento específico?	Pericarditis	
	Neumonía o pleuritis	
	Herpes zoster	
4. De no ser así, ¿puede la molestia provenir de otro trastorno crónico tratable?	Reflujo esofágico	Discopatía cervical
	Espasmo esofágico	Artritis del hombro o la columna
	Ulceropatía péptica	Costocondritis
	Vesiculopatía	Otros trastornos musculoesqueléticos
	Otros trastornos gastrointestinales	Estado de ansiedad

**DOLOR TORÁCICO AGUDO** En los pacientes con dolor torácico agudo hay que valorar ante todo el estado hemodinámico y la respiración. Si hay algún deterioro de estas funciones, el tratamiento debe dirigirse ante todo a compensarlas y a mantener estable al paciente antes de iniciar la valoración diagnóstica. Pero si el caso no exige medidas terapéuticas urgentes, entonces hay que obtener una anamnesis específica, una exploración física y estudios de laboratorio, con el fin de valorar el riesgo de que se trate de un trastorno que ponga en peligro la vida.

El clínico que atiende a sus pacientes en su consultorio no debe suponer que el cuadro no corresponde a cardiopatía isquémica aguda, incluso si la prevalencia pudiera ser menor. En Estados Unidos cada vez son más frecuentes los pleitos por la negligencia de no identificar infartos del miocardio durante las evaluaciones en el consultorio; en muchos de esos casos no se realizaron ECG. El número de enfermos de alto riesgo atendidos en el consultorio quizá vaya en aumento por el apiñamiento prevalente en los departamentos de urgencias.

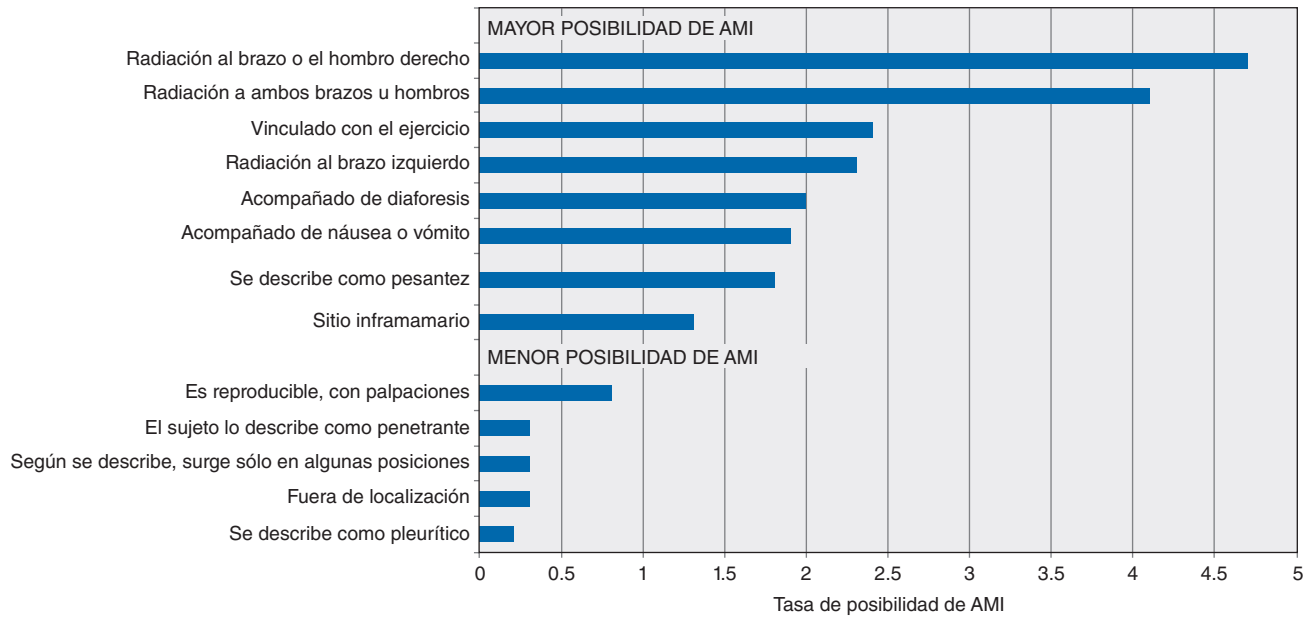
Cualquiera que sea la situación, en la *anamnesis* hay que preguntar sobre la calidad y la ubicación de la molestia ([cuadro 12-2](#)), así como sobre su forma de comienzo y duración. La isquemia del miocardio suele caracterizarse por la intensificación paulatina de los síntomas en un plazo de minutos. Los dolores fugaces o los que duran horas y cursan sin alteraciones electrocardiográficas probablemente no sean de origen isquémico. La presencia de factores de riesgo de arteriopatía coronaria puede avivar la sospecha de que exista esta entidad, pero la falta de identificación de esos factores no disminuye la probabilidad de isquemia del miocardio en un grado tal que justifique la decisión de dar de alta al enfermo.

La irradiación extensa del dolor retroesternal incrementa la probabilidad de que sea causado por infarto del miocardio. El dolor retroesternal que se irradia al brazo izquierdo es frecuente en la cardiopatía isquémica aguda, pero la irradiación al brazo derecho también es congruente con esa patología. En la [figura 12-1](#) se incluyen estimaciones tomadas de algunos estudios, sobre el impacto de algunos signos clínicos obtenidos en el interrogatorio, respecto a la probabilidad de que un paciente tenga infarto agudo del miocardio.

El dolor en el hombro derecho es frecuente en la colecistitis aguda, pero este síndrome suele incluir dolor en el abdomen y no en el pecho. El dolor retroesternal que se irradia al espacio interescapular debe suscitar la sospecha de una probable disección aórtica.

En la *exploración física* hay que medir la presión arterial en ambos brazos y las pulsaciones en ambas piernas. La mala irrigación de un miembro puede deberse a una disección aórtica que ha reducido el flujo sanguíneo de una rama de la aorta. Al auscultar el tórax puede percibirse una disminución de los ruidos respiratorios, un roce pleural, o los signos de un neumotórax, de una embolia pulmonar, una neumonía, o una pleuresía. El neumotórax a tensión puede originar desplazamiento de la tráquea respecto de la línea media hacia el lado opuesto al del neumotórax. En la exploración del corazón el operador debe buscar frote pericárdico, soplos sistólico y diastólico y tercer o cuarto ruido cardíaco. La presión en la pared torácica puede reproducir síntomas en individuos cuyo dolor retroesternal tiene causas musculoesqueléticas; es importante que el clínico pregunte al paciente si el síndrome de dolor retroesternal es reproducido totalmente, antes de afirmar con demasiada confianza que no existen trastornos primarios más graves.

La *electrocardiografía* (ECG) es un examen esencial en los adultos con una molestia retroesternal que no tenga una causa traumática obvia. Si se descubren cambios del ECG congruentes con isquemia o infarto ([cap. 228](#)) existe un riesgo evidente de infarto agudo del miocardio o de angina inestable ([cuadro 12-4](#)) y es necesario ingresar al paciente en una unidad dotada de monitorización electrocardiográfica y de los medios necesarios para responder a un paro cardíaco. Pero si no se encuentran cambios en el ECG tampoco puede excluirse una cardiopatía isquémica aguda, aunque los pacientes con un ECG normal o con cambios inespecíficos de ST-T sólo están poco expuestos a sufrir complicaciones capaces de poner en peligro la vida. Muchas veces, si no se considera conveniente su



**Figura 12-1** Trascendencia de las características del dolor retroesternal en las posibilidades de infarto agudo del miocardio (AMI, *acute myocardial infarction*). (Figura preparada con datos de Swap y Nagurney.)

alta inmediata, está indicado someterlos de inmediato o poco después a una prueba de esfuerzo.

En la valoración en el servicio de urgencias de una molestia aguda en el pecho, a menudo se miden algunos indicadores de lesión miocárdica. En años recientes, las troponinas cardíacas (I y T) han sustituido a la creatina cinasa (CK) y la fracción MB de CK como los marcadores de elección para detección de lesión miocárdica. Algunos datos respaldan el uso de otros marcadores, como la mieloperoxidasa y el péptido natriurético tipo B (BNP, *B-type natriuretic peptide*), pero aún no se establece su papel en la atención habitual. Los valores individuales de cualquiera de estos marcadores

no tienen sensibilidad alta para infarto del miocardio agudo ni para predecir complicaciones. Por tanto, la decisión de permitir que el paciente regrese a casa no debe hacerse con base en valores individuales negativos de estas pruebas, incluidas las troponinas cardíacas.

Las pruebas de estimulación para detectar arteriopatía coronaria no son adecuadas en quienes tienen dolor retroesternal permanente. En estos casos debe considerarse la obtención de gammagrafía de perfusión miocárdica con el sujeto en reposo; la imagen gammagráfica normal disminuye la sospecha de una eventual arteriopatía coronaria y ayuda a evitar la hospitalización cuando el riesgo es bajo. La angiografía por CT (CTA, *computerized tomographic angiography*) crece como estrategia diagnóstica alterna en pacientes en los que no queda clara la probabilidad de coronariopatía.

Los clínicos a menudo realizan intentos terapéuticos que incluyen la aplicación de nitroglicerina sublingual o antiácidos o, en el enfermo estable atendido en el consultorio, un inhibidor de la bomba de protones. Un error frecuente es suponer que la respuesta a cualquiera de esas intervenciones esclarece el diagnóstico. Aunque esa información suele ser de utilidad, la respuesta del paciente en ocasiones se debe a efecto de placebo. Por tanto, la isquemia miocárdica nunca debe descartarse basándose únicamente en la respuesta favorable a la administración de un antiácido. Del mismo modo, la falta de alivio del dolor al administrar nitroglicerina no excluye el diagnóstico de coronariopatía.

Si la anamnesis o la exploración del paciente son compatibles con una disección aórtica, hay que hacer de inmediato estudios de imagen para examinar la aorta, dado el alto riesgo de complicaciones catastróficas que implica este proceso. Las exploraciones indicadas son una tomografía por computadora del tórax con contraste, una resonancia magnética, o ecocardiografía transesofágica. Los datos actuales indican que las concentraciones altas de dímero D deben generar en el médico la sospecha de disección aórtica.

Se debe pensar en una embolia pulmonar aguda cuando el paciente presenta síntomas respiratorios, dolor de pecho pleurítico, hemoptisis, o antecedentes de tromboembolias venosas o de trastornos de la coagulación. Los primeros estudios suelen incluir la CT-angiografía o un gammagrama pulmonar y se combinan a veces con la ecografía venosa de extremidades pélvicas o la aplicación del dímero D.

Si los pacientes con molestias precordiales agudas no presentan signos de un trastorno que ponga en peligro la vida, el médico debe

**CUADRO 12-4** Prevalencia de síndromes agudos de cardiopatía isquémica entre subgrupos de pacientes en la sala de urgencias con dolor torácico

Resultado	Prevalencia de infarto del miocardio, %	Angina inestable, %
Elevación de ST ( $\geq 1$ mm) u ondas Q en el ECG reciente (no antiguo)	79	12
Isquemia o sobrecarga en ECG, reciente (no antigua) (depresión de ST $\geq 1$ mm, u ondas T isquémicas)	20	41
Ninguno de los cambios ECG antes citados, pero el antecedente de angina o infarto del miocardio (antecedente de un ataque al corazón o del uso de nitroglicerina)	4	51
Ninguno de los cambios ECG antes citados, y ausencia de antecedentes de angina o infarto del miocardio (antecedente de un ataque al corazón o del uso de nitroglicerina)	2	14

**Abreviatura:** ECG, electrocardiograma.

Datos inéditos de Brigham and Women's Hospital Chest Pain Study, 1997-1999.

pensar entonces en algún problema crónico grave capaz de causar complicaciones importantes, el más frecuente de los cuales es la angina estable. Una pauta de conducta que se admite en la actualidad es que estos pacientes de bajo riesgo se sometan en breve plazo a una prueba de esfuerzo, una ecocardiografía de estrés, o a estudios de perfusión miocárdica, sea en la consulta o en el servicio de urgencias. Ahora bien, la prueba de esfuerzo no está indicada en los pacientes que: 1) refieren un dolor de origen supuestamente isquémico que aparece en reposo, o 2) tienen alteraciones en el ECG compatibles con isquemia cuya antigüedad se ignora.

En pacientes con molestias de pecho persistentes y sin signos de un proceso peligroso para la vida conviene indagar la presencia de alguna enfermedad que pueda mejorar con un tratamiento inmediato (cuadro 12-3). Por ejemplo, la pericarditis puede sospecharse por la anamnesis, la exploración física y el electrocardiograma (cuadro 12-2). El médico debe evaluar con todo cuidado los caracteres de la presión arterial e indicar a esos pacientes una ecografía para detectar indicios de un taponamiento pericárdico inminente. Las radiografías de tórax son útiles para ponderar la posibilidad de enfermedad pulmonar.

### ■ DIRECTRICES Y RUTAS CRÍTICAS EN CASO DE DOLOR TORÁCICO AGUDO

El *American College of Cardiology*, la *American Heart Association* y otros organismos estadounidenses han elaborado directrices para la valoración inicial de personas con dolor precordial agudo. Ahí se recomienda realizar electrocardiografía en prácticamente todos los casos de ese tipo de dolor que no muestren una causa extracardiaca evidente, y obtener radiografía de tórax en aquéllos con signos o síntomas compatibles con insuficiencia cardiaca congestiva, valvulopatía cardiaca, enfermedad pericárdica o disección o aneurisma aórtico.

Las directrices del *American College of Cardiology/American Heart Association* sobre pruebas ergométricas refuerzan su empleo en sujetos de bajo riesgo que acuden inicialmente al departamento de urgencias y también en algunos otros escogidos, con riesgo intermedio. No obstante, las directrices destacan la realización de estudios ergométricos únicamente después de que se hayan buscado en forma inicial signos de alto riesgo u otros indicadores de hospitalización.

Muchos centros médicos han adoptado rutas críticas y otros tipos de directrices para mejorar la eficiencia y apresurar el tratamiento de individuos con síndromes de cardiopatía isquémica aguda, de alto riesgo. Las recomendaciones destacan las estrategias siguientes:

- Identificación y tratamiento inmediatos cuando el pronóstico podría mejorar con medidas como la reperfusión de urgencia por medio de intervenciones coronarias percutáneas o la administración de trombolíticos.
- Selección para envío a instalaciones monitorizadas de atención extracoronaria, como son las unidades de atención intermedia o las que atienden a sujetos con dolor retroesternal y poca probabilidad de complicaciones; por ejemplo, aquéllos que no presentan nuevos cambios isquémicos en el registro electrocardiográfico y que tampoco tienen dolor retroesternal constante. Tales pacientes pueden observarse sin riesgo en la unidad de atención extracoronaria y someterse a pruebas de esfuerzo en fase temprana o darse de alta del hospital. La estratificación de riesgos puede facilitarse con el empleo de algorit-

mos multifactoriales validados en forma prospectiva, que se han publicado en referencia a situaciones de cardiopatía isquémica aguda y sus complicaciones.

- Permanencia más breve en la unidad de atención coronaria y en el hospital. En años recientes se ha disminuido a 12 h o menos el tiempo mínimo recomendado de permanencia en cama junto a monitores si el paciente ya no tiene síntomas, cuando no se cuenta con aparatos para aplicar pruebas de esfuerzo u otros estudios para estratificación de riesgos.

### Dolor torácico no agudo

En los pacientes que no necesitan hospitalización ni observación intramuros, la búsqueda debe dirigirse a identificar la causa de los síntomas y la probabilidad de que surjan complicaciones graves. Los métodos no invasores para detectar coronariopatía permiten diagnosticar el problema e identificar a pacientes con formas de coronariopatía de alto riesgo que pudieran beneficiarse de la revascularización. Las enfermedades digestivas que producen dolor en el pecho se pueden estudiar mediante endoscopia, examen radiológico o ensayos de farmacoterapia. Los trastornos emocionales y psiquiátricos requieren estudio y tratamiento apropiados; los ensayos aleatorizados sobre este tema señalan que las pautas del tratamiento cognoscitivo y las terapéuticas de grupo alivian los síntomas de esos pacientes.

### LECTURAS ADICIONALES

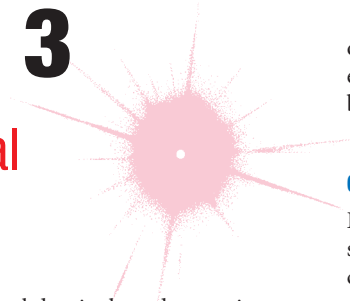
- GIBBONS RJ et al: ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). Available at [www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/exercise/dirindex.htm](http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/exercise/dirindex.htm). Accessed on May 8, 2010
- LEBER AW et al: Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions of 64-slice computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 46:147, 2005
- MILLER JM et al: Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med* 359:2324, 2008
- REICHLIN T et al: Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 361:858, 2009
- SEQUIST T, LEE TH: Prediction of missed myocardial infarction among symptomatic outpatients without coronary heart disease. *Am Heart J* 149:74, 2005
- SEQUIST TD et al: Missed opportunities in the primary care management of early acute ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 166:2237, 2006
- SUZUKI T et al: Diagnosis of acute aortic dissection by D-dimer. *Circulation* 119:2702, 2009
- SWAP CJ, NAGURNEY JT: Value and limitations of chest pain history in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndromes. *JAMA* 294:2623, 2005
- TONG KL et al: Myocardial contrast echocardiography versus Thrombolysis in Myocardial Infarction score in patients presenting to the emergency department with chest pain and a nondiagnostic electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 46:928, 2005
- TSAI TT et al: Acute aortic syndromes. *Circulation* 205:3802, 2005



# CAPÍTULO 13

## Dolor abdominal

William Silen



La interpretación correcta ante el dolor abdominal agudo constituye un desafío. Son pocas las situaciones clínicas que exigen más discernimiento, porque el más catastrófico de los fenómenos patológicos puede ir precedido de síntomas y signos sutiles. Tienen mucha importancia una anamnesis detallada y una exploración física meticulosa. La clasificación etiológica del cuadro 13-1, aunque es incompleta, constituye un punto de referencia útil para la valoración de los pacientes con dolor abdominal.

El diagnóstico de “abdomen agudo o quirúrgico” es inadecuado, por sus connotaciones engañosas y erróneas. Es posible que el más evidente de los “abdomenes agudos” no exija una intervención quirúrgica, y que el más leve de los dolores abdominales sea la expresión de una lesión que necesite corrección urgente. Para lograr un diagnóstico seguro es necesario que todo paciente con dolor abdominal de aparición reciente, sea objeto inmediatamente de una valoración completa e inmediata y de un diagnóstico preciso.

### ■ ALGUNOS MECANISMOS DEL DOLOR ORIGINADO EN EL ABDOMEN

#### Inflamación del peritoneo parietal

El dolor del peritoneo parietal de origen inflamatorio es sordo, constante y se localiza justamente en la zona inflamada; como se transmite por las fibras somáticas que inervan al peritoneo parietal, su localización se puede precisar con gran exactitud. La intensidad del dolor depende de la clase y la cantidad de sustancias extrañas que se ponen en contacto con la superficie peritoneal en un periodo determinado. Por ejemplo, la liberación repentina en la cavidad peritoneal de una pequeña cantidad de jugo gástrico *estéril* ácido produce un dolor mucho más intenso que la misma cantidad de heces neutras fuertemente contaminadas. El jugo pancreático, con sus enzimas activas, provoca más dolor e inflamación que la misma cantidad de bilis *estéril*, que no contiene enzimas potentes. La sangre y la orina suelen ser tan poco irritantes que pueden pasar inadvertidas, salvo que su contacto con el peritoneo haya sido brusco y masivo. En el caso de las contaminaciones bacterianas, como ocurre en la enfermedad inflamatoria pélvica, el dolor suele ser poco intenso al principio hasta que la multiplicación bacteriana da lugar a la formación de sustancias irritantes.

La velocidad con que una sustancia nociva irrita al peritoneo es tan importante que la perforación de una úlcera péptica puede causar cuadros clínicos totalmente distintos, dependiendo únicamente de la rapidez con la que el jugo gástrico entra en la cavidad abdominal.

*Se ha observado que el dolor de la inflamación peritoneal se acentúa siempre con la compresión o los cambios de tensión del peritoneo, tanto si son provocados por la palpación o por los movimientos del paciente, como si lo están por la tos o el estornudo. El paciente con peritonitis permanece quieto en la cama, evitando en lo posible todo movimiento, a diferencia del sujeto con un cólico que puede estar retorciéndose de manera continua.*

Otra característica semiológica de la irritación peritoneal es el espasmo tónico reflejo de la musculatura abdominal, con localización en el segmento corporal afectado. La intensidad de este espasmo muscular tónico vinculado con la inflamación peritoneal depende de la ubicación del proceso inflamatorio, la velocidad con que aparece y la integridad del sistema nervioso. Así, el espasmo que acompaña a la perforación de un apéndice retrocecal o de una úlcera en la transcavidad de los epiplones puede ser mínimo o nulo gracias a la acción protectora de las vísceras situadas por encima. También es frecuente que el espasmo muscular disminuya de intensidad cuando el proceso evoluciona con lentitud. Las urgencias abdominales agudas, como la úlcera perforada, pueden pro-

ducir dolores o espasmos musculares mínimos e incluso indetectables en los individuos psicóticos o en los enfermos de edad avanzada obnubilados, debilitados o gravemente enfermos.

#### Obstrucción de las vísceras huecas

El dolor causado por la obstrucción de las vísceras abdominales huecas se describe de modo clásico como un dolor intermitente o de tipo cólico. Pero la ausencia de un auténtico espasmo, no debe inducir a error porque la distensión de una víscera hueca puede generar un dolor constante acompañado de exacerbaciones ocasionales. Los dolores cólicos no muestran una localización tan precisa como el dolor de la inflamación peritoneal.

El dolor que se presenta con una obstrucción del intestino delgado, considerado como tipo cólico, suele ser periumbilical o supraumbilical y está mal delimitado. A medida que el intestino se dilata de forma progresiva y pierde su tono muscular, el carácter cólico del dolor tiende a disminuir. Cuando a la obstrucción se sobreañade la estrangulación, el dolor quizá se extienda hacia la región lumbar baja si hay tracción de la raíz del mesenterio. El dolor cólico de una obstrucción del colon es menos intenso que el del intestino delgado y suele ubicarse en la zona infraumbilical. Es frecuente que el dolor de la obstrucción del colon se irradie a la región lumbar.

La distensión *repentina* de las vías biliares origina un dolor constante muy intenso que no suele presentar las características del cólico; por eso, el término *cólico biliar* es engañoso. La distensión aguda de la vesícula biliar casi siempre causa dolor en el cuadrante superior derecho con irradiación a la región posterior derecha del tórax o a la punta del omóplato derecho, pero no es infrecuente que se sitúe en la línea media. La distensión del colédoco a menudo se acompaña de dolor en el epigastrio que se irradia a la parte superior de la región lumbar. Sin embargo, las variaciones de estas clases de dolor son tan frecuentes que puede resultar imposible distinguirlas. Así, muchas veces falta el dolor subescapular típico o la irradiación hacia la región lumbar. La dilatación paulatina de las vías biliares, como ocurre en el carcinoma de la cabeza del páncreas, puede ser indolora o producir únicamente un dolor sordo y poco intenso en el epigastrio o el hipocondrio derecho. El dolor debido a la distensión de los conductos pancreáticos es similar al de la dilatación del colédoco pero, además, es muy frecuente que se acentúe al acostarse y se alivie en bipedestación.

La obstrucción de la vejiga urinaria origina dolor suprapúbico sordo y, en general, poco intenso. La inquietud o la agitación quizá sea el único signo de distensión de la vejiga en un paciente obnubilado que no se queja de dolor. En cambio, la obstrucción aguda de la porción intravesical del uréter se caracteriza por un intenso dolor suprapúbico y del flanco abdominal que se irradia al pene, el escroto y la parte superointerna del muslo. La obstrucción a nivel de la unión pelviureteral produce dolor en el ángulo costovertebral, mientras que la obstrucción del resto del uréter conlleva dolor en un flanco que a menudo se extiende hacia el mismo lado del abdomen.

#### Trastornos vasculares

A pesar de la amplia experiencia que afirma lo contrario, existe la idea errónea de que el dolor propio de los trastornos vasculares intraabdominales es de carácter repentino y agudo. Es cierto que el dolor de una embolia o una trombosis de la arteria mesentérica superior o el de la rotura inminente de un aneurisma de la aorta abdominal puede ser intenso y difuso, pero con la misma frecuencia, el paciente que sufre una oclusión de la arteria mesentérica superior se queja sólo de un dolor leve, continuo y difuso dos o tres días antes de que aparezca el colapso vascular o los signos de inflamación peritoneal. Las molestias iniciales y en apariencia insignificantes se deben al hiperperistaltismo más que a la inflamación del peritoneo. En efecto, la ausencia de dolor provocado y de rigidez al explorar a un paciente con dolor abdominal continuo y difuso, y que probablemente padece una vasculopatía, es un dato bastante característico de la oclusión de la arteria mesentérica superior. El dolor abdominal irradiado a la región sacra, los flancos del abdomen o los genitales siempre debe sugerir la posible rotura de un aneurisma de



**CUADRO 13-1** Algunas causas importantes de dolor abdominal**Dolor que se origina en el abdomen**

Inflamación del peritoneo parietal	Vasculopatías
Contaminación bacteriana	Embolia o trombosis
Perforación apendicular o de otra víscera hueca	Rotura de vasos
Enfermedad inflamatoria pélvica	Oclusión por presión o torsión
Irritación de tipo químico	Anemia drepanocítica
Úlcera perforada	Pared abdominal
Pancreatitis	Distorsión o tracción del mesenterio
Dolor intermenstrual	Traumatismo o infección de músculos
Obstrucción mecánica de víscera hueca	Distensión de superficies viscerales, p. ej., por hemorragia
Obstrucción de intestino delgado o grueso	Cápsulas de hígado o riñón
Obstrucción del árbol biliar	Inflamación de una víscera hueca
Obstrucción del uréter	Apendicitis
	Fiebre tifoidea
	Tiflitis

**Dolor referido proveniente de un punto extraabdominal**

Origen cardiorácico	Pleurodinia
Infarto agudo del miocardio	Neumotórax
Miocarditis, endocarditis, pericarditis	Empiema
Insuficiencia cardíaca congestiva	Alteraciones, espasmo, rotura o inflamación del esófago
Neumonía	Genitales
Embolia pulmonar	Torsión testicular

**Causas metabólicas**

Diabetes	Insuficiencia suprarrenal aguda
Uremia	Poliserositis familiar recurrente
Hiperlipidemia	Porfiria
Hiperparatiroidismo	Deficiencia del inhibidor de esterasa C <sup>1</sup> (edema angioneurótico)

**Causas neurológicas/psiquiátricas**

Herpes zoster	Compresión medular o de raíces nerviosas
Tabes dorsal	Trastornos funcionales
Causalgia	Trastornos psiquiátricos
Radiculitis por infección o artritis	

**Causas tóxicas**

Saturnismo (plomo)
Venenos de insectos o animales
Araña viuda negra
Mordeduras de serpientes

**Mecanismos no precisados**

Abstención del uso de narcóticos
Golpe de calor (siriasis)

la aorta abdominal. El dolor puede persistir varios días antes de que sobrevenga la rotura y el colapso vascular.

**Pared abdominal**

El dolor que se origina en la pared abdominal suele ser sordo y continuo. Los movimientos, estar de pie por mucho tiempo y la compresión acentúan el malestar y el espasmo muscular. Cuando se forma un hematoma en la fascia del recto, molestia más frecuente hoy en sujetos que toman anticoagulantes, puede encontrarse una tumefacción en los cuadrantes inferiores del abdomen. Para distinguir una miositis de la pared abdominal de una anomalía intraabdominal, que puede generar dolor en el mismo lugar, quizá sea útil el dato de afectación simultánea de otros músculos del cuerpo.

**■ DOLOR IRRADIADO EN LAS ENFERMEDADES ABDOMINALES**

El dolor que se irradia al abdomen a partir de un trastorno en el tórax, en la columna vertebral o los genitales, puede constituir un problema diagnóstico incómodo, porque las enfermedades de la parte superior del abdomen, como la colecistitis aguda o la úlcera perforada, muchas veces concurren con complicaciones intratorácicas. Una máxima de gran importancia, pero olvidada con frecuencia, afirma que se debe pensar en una alteración intratorácica en todo paciente con dolor abdominal, ante todo si el dolor está ubicado en la parte superior del abdomen. La anamnesis y la exploración sistemática dirigidos a descubrir un infarto pulmonar o del miocardio, neumonía basal, una pericarditis o esofagitis graves (las enfermedades intratorácicas que con mayor frecuencia simulan urgencias abdominales) casi siempre proporcionan pistas suficientes

para establecer el diagnóstico exacto. La pleuritis diafragmática consecutiva a una neumonía o a un infarto pulmonar puede originar dolor en el hipocondrio derecho y en la región supraclavicular, con obligación de distinguir esta última irradiación del dolor subescapular referido debido a la distensión aguda del árbol biliar extrahepático. En último término, para averiguar si el dolor es de origen abdominal tal vez se requiera mantener al individuo en observación varias horas y repetir el interrogatorio y la exploración durante ese tiempo hasta conseguir el diagnóstico o decidir los estudios apropiados.

En el dolor irradiado de origen torácico, el paciente suele inmovilizar el hemitórax enfermo y disminuir su excursión diafragmática, además de contener la respiración y de reducir la amplitud de las oscilaciones respiratorias mucho más que cuando padece una enfermedad intraabdominal. Asimismo, la contractura de los músculos abdominales causada por el dolor irradiado disminuye claramente durante la inspiración, mientras que en el dolor de origen abdominal, la contractura se mantiene durante las dos fases de la respiración. La palpación del abdomen en la zona a la que se irradia el dolor tampoco exagera el dolor y en muchos casos más bien parece aliviarlo. Como no es raro que las enfermedades torácicas y abdominales coexistan en un mismo paciente, a veces es difícil o imposible distinguirlos. Por ejemplo, es frecuente que un paciente con diagnóstico de enfermedad de las vías biliares se queje de dolor epigástrico cuando sufre un infarto del miocardio, o que un cólico biliar produzca un dolor que se irradia a la región precordial o al hombro izquierdo en un sujeto con angina de pecho previa. **Véase el capítulo 11, donde se explica la irradiación del dolor hacia una región ya antes enferma.**

El dolor irradiado procedente de la columna vertebral, que suele deberse a la compresión o la irritación de las raíces nerviosas, se acentúa de manera característica con algunos movimientos, como tos, estornudos o giros inadecuados, y conlleva hiperestesia en los dermatomas afectados. El dolor que se irradia al abdomen desde los testículos o las vesículas seminales, se exagera en general con la más mínima presión aplicada a cualquiera de estos órganos. En estos casos, el malestar abdominal es sordo, continuo y mal delimitado.

### ■ CRISIS ABDOMINALES METABÓLICAS

El dolor generado por alteraciones metabólicas puede confundirse casi con cualquier padecimiento intraabdominal. Los mecanismos que intervienen pueden ser diversos. En algunos casos, como en la hipertrigliceridemia, la misma alteración metabólica puede acompañarse de una anomalía intraabdominal, como la pancreatitis, la cual si no se diagnostica puede acabar en un procedimiento con penetración corporal innecesario. El déficit de esterasa de C'1 vinculado con edema angio-neurótico suele acompañarse de accesos de dolor abdominal. Siempre que no esté clara la causa de un dolor abdominal, es necesario pensar en su posible origen metabólico. El dolor abdominal también es un rasgo característico de la fiebre mediterránea familiar (cap. 330).

El problema del diagnóstico diferencial no es fácil de resolver. El dolor de la porfiria y el cólico por saturnismo suelen ser difíciles de distinguir del correspondiente a una obstrucción intestinal, porque ambos conllevan peristaltismo intenso. El dolor de la diabetes o la uremia es inespecífico y tanto el dolor espontáneo como el provocado por la exploración cambian de localización e intensidad. A veces, la acidosis diabética es desencadenada por una apendicitis aguda o una obstrucción intestinal, de modo que si la corrección de las alteraciones metabólicas no va seguida de una rápida desaparición del dolor abdominal, hay que sospechar la existencia de un problema orgánico subyacente. Las picaduras de la araña viuda negra producen dolor y rigidez intensos de los músculos del abdomen y la espalda, una región que en los padecimientos intraabdominales pocas veces se afecta.

### ■ CAUSAS NEURÓGENAS

En ocasiones aparece causalgia en las enfermedades con lesión de los nervios sensoriales. Aquella tiene un carácter quemante tipo alodinia y suele circunscribirse al territorio de distribución de cada nervio periférico. Los estímulos normales, como los roces y los cambios de temperatura, pueden convertirse en causalgia que se percibe incluso con el paciente en reposo. El dato de zonas dolorosas con distribución irregular por la piel tal vez sea el único signo de que la causa del dolor es una

antigua lesión nerviosa. Aunque el dolor se puede desencadenar con la palpación suave, no hay rigidez de la musculatura abdominal ni alteraciones de los movimientos respiratorios. La aparición de distensión abdominal es poco frecuente y el dolor no tiene relación con la ingestión de alimentos.

El dolor que se origina en las raíces o los nervios raquídeos aparece y desaparece con gran rapidez y es de tipo lancinante (cap. 15). Éste quizá se deba a neuropatía por herpes zoster, compresiones causadas por artropatías, tumores, hernias del núcleo pulposo, diabetes o sífilis; no tiene relación con la ingestión de alimentos ni se acompaña de distensión abdominal o cambios de la respiración. Es frecuente la contractura muscular intensa, como en las crisis gástricas de la tabes dorsal, pero la palpación abdominal lo alivia o no lo acentúa. El dolor empeora con los movimientos de la columna vertebral y suele afectar el territorio de unos pocos dermatomas, con hiperestesia como signo dominante.

El dolor por causas funcionales no se ajusta a ninguno de los perfiles mencionados; es difícil definir sus mecanismos. El síndrome de colon irritable (IBS, *irritable bowel syndrome*) es un trastorno funcional del tubo digestivo que se caracteriza por dolor difuso vinculado con alteraciones en los hábitos de defecación. El diagnóstico se elabora con base en los criterios clínicos (cap. 296) y después de descartar anomalías estructurales demostrables, sin olvidar los signos de alerta que indiquen otras entidades patológicas. Los accesos de dolor abdominal suelen ser desencadenados por estrés y su tipo y situación varían sobremanera. En algunos casos, surgen náusea y vómito. El dolor bien delimitado a la palpación y el espasmo muscular son inconstantes o no aparecen. Se desconocen las causas del IBS o los cuadros funcionales similares.

#### ESTUDIO DEL PACIENTE

#### Dolor abdominal

Son pocos los trastornos abdominales en que la intervención quirúrgica es tan urgente que impida cumplir la norma de estudiar de manera ordenada y metódica al paciente, independientemente de su gravedad. Sólo las hemorragias que amenazan con desangrar al enfermo obligan a trasladarlo de inmediato al quirófano (p. ej., la rotura de un aneurisma), pero en esos casos se necesitan sólo unos minutos para valorar la naturaleza del problema. En esas circunstancias es preciso eliminar todos los obstáculos, canalizar una vena de calibre suficiente para inyectar de inmediato los líquidos necesarios e iniciar la intervención. Muchos pacientes de este tipo han fallecido en el servicio de radiología o en el de urgencias mientras esperaban exploraciones innecesarias, como un electrocardiograma o una radiografía de abdomen. *No hay contraindicaciones para operar cuando se atiende una hemorragia intraabdominal masiva.* Por fortuna, esta situación es infrecuente. Los comentarios anteriores no son válidos en el caso de la hemorragia de tubo digestivo, la cual a menudo se trata con otros medios (cap. 41).

Nada hay que pueda sustituir a una *anamnesis detallada*, ordenada y concienzuda, ya que es mucho más valiosa que cualquier estudio analítico o radiográfico. Esta clase de anamnesis es laboriosa y exige tiempo, lo cual la hace poco socorrida, a pesar de que en la mayor parte de los casos se puede realizar un diagnóstico bastante acertado con base en la sola anamnesis. El diagnóstico por guías del dolor abdominal no ofrece ninguna ventaja en comparación con el estudio clínico exclusivo. Cuando el dolor abdominal es *agudo*, el diagnóstico casi siempre se establece con facilidad, pero se obtienen menos aciertos en los individuos con dolor *crónico*. El IBS es una de las causas más frecuentes de dolor abdominal que conviene siempre recordar (cap. 296). Es posible que la ubicación del dolor ayude a reducir los posibles diagnósticos (cuadro 13-2); sin embargo, la *sucesión cronológica de los hechos* relatados por el paciente suele ser más importante que la insistencia en localizar el dolor. Si el explorador actúa sin prisa y con amplitud de miras, plantea las preguntas oportunas y escucha con atención, es frecuente que el propio enfermo le proporcione el diagnóstico. Hay que prestar mucha atención a los trastornos extraabdominales que pueden causar el dolor; así, en las mujeres resulta esencial llevar a cabo una anamnesis detallada de las menstruaciones. *No debe renunciarse al empleo de analgésicos.*

**CUADRO 13-2** Entidades por considerar en el diagnóstico diferencial del dolor abdominal, según sitios

Cuadrante superior derecho	Zona epigástrica	Cuadrante superior izquierdo
Colecistitis	Enfermedad por úlcera péptica	Infarto esplénico
Colangitis	Gastritis	Rotura esplénica
Pancreatitis	Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Absceso esplénico
Neumonía o empiema	Pancreatitis	Gastritis
Pleuritis o pleurodinia	Infarto del miocardio	Úlcera gástrica
Absceso subdiafragmático	Pericarditis	Pancreatitis
Hepatitis	Rotura de aneurisma aórtico	Absceso subdiafragmático
Síndrome de Budd-Chiari	Esofagitis	
Cuadrante inferior derecho	Zona periumbilical	Cuadrante inferior izquierdo
Apendicitis	Etapas incipientes de apendicitis	Diverticulitis
Salpingitis	Gastroenteritis	Salpingitis
Hernia inguinal	Obstrucción intestinal	Hernia inguinal
Embarazo ectópico	Rotura de aneurisma aórtico	Embarazo ectópico
Nefrolitiasis		Nefrolitiasis
Enfermedad intestinal inflamatoria		Síndrome de colon irritable
Linfadenitis mesentérica		Enfermedad intestinal inflamatoria
Tiflitis		
Dolor difuso no localizado		
Gastroenteritis	Paludismo	
Isquemia mesentérica	Fiebre mediterránea familiar	
Obstrucción intestinal	Enfermedades metabólicas	
Síndrome de colon irritable	Enfermedades psiquiátricas	
Peritonitis		
Diabetes		

cos o narcóticos hasta que se haya formulado un diagnóstico o un plan de acción definitivo, ya que es poco probable que el diagnóstico quede encubierto por un uso apropiado de los analgésicos.

En la exploración quizá baste una inspección perspicaz del paciente, por ejemplo, de la cara, la posición en la cama y los movimientos respiratorios, para obtener pistas valiosas. La cantidad de datos que han de recolectarse es directamente proporcional a la sutileza y la meticulosidad del explorador. Cuando se ha explorado de manera ruda o brusca a un individuo con inflamación peritoneal es casi imposible que un segundo explorador consiga valorarlo de modo acertado. En un paciente con sospecha de peritonitis, es cruel e innecesaria la maniobra de provocar el dolor de rebote al soltar de manera súbita la mano que palpa con profundidad el abdomen. La misma información se obtiene al percutir con suavidad el abdomen (signo de rebote en miniatura), una maniobra que tiene mucha más especificidad y valor de localización. Si se pide al sujeto que tosa, se obtiene también el signo de rebote sin necesidad de poner la mano en el abdomen. Además, la demostración forzada del rebote provoca un sobresalto y un espasmo defensivo cuando se asiste a un paciente nervioso o aprensivo que no tiene verdadero signo de rebote. Una vesícula biliar palpable puede pasar inadvertida si las maniobras palpatorias son tan súbitas que a la rigidez muscular involuntaria se sobreañade un espasmo muscular voluntario.

Igual que con la anamnesis, no hay nada que sustituya a la dedicación del tiempo suficiente para llevar a cabo la exploración. Los signos abdominales pueden ser mínimos, pero si se acompañan de

síntomas congruentes, tal vez sean de enorme importancia. En la práctica, los signos abdominales pueden faltar por completo en las peritonitis pélvicas, de modo que *es indispensable realizar una exploración rectal y pélvica concienzuda en todas las pacientes con dolor abdominal*. El dolor generado por el tacto rectal o la exploración de la pelvis en ausencia de otros signos abdominales, tal vez se deba a procesos quirúrgicos, como apendicitis perforada, diverticulitis, torsión de un quiste ovárico y muchos otros.

Se ha prestado mucha atención a la presencia o ausencia de ruidos peristálticos, así como su carácter y frecuencia. La auscultación del abdomen es uno de los métodos menos fructíferos de la exploración física de los pacientes con dolor abdominal. Las anomalías abdominales agudas, como la obstrucción con estrangulamiento del intestino delgado o la apendicitis perforada, pueden conllevar ruidos peristálticos normales. A la inversa, cuando la porción del intestino situada por encima del lugar de la obstrucción sufre distensión y edema intensos, los ruidos peristálticos quizá pierdan los rasgos propios de los borborismos y debilitarse o desaparecer aunque no exista peritonitis. La peritonitis química grave y de comienzo súbito suele relacionarse con un verdadero silencio abdominal. También es muy importante valorar el estado de hidratación del enfermo.

A veces, los datos de laboratorio son importantes para valorar a un sujeto con dolor abdominal pero, con pocas excepciones, es raro que ayuden a establecer el diagnóstico. La leucocitosis nunca debe utilizarse como dato aislado para decidir si una intervención está



indicada o no. Puede haber leucocitosis >20 000/μl en una perforación visceral, pero la pancreatitis, la colecistitis aguda, la enfermedad inflamatoria pélvica y el infarto intestinal también pueden presentar leucocitosis intensa. En los casos de perforación de una víscera abdominal, no es inusual que la concentración de leucocitos sea normal. El diagnóstico de anemia quizá sea más útil que el recuento de leucocitos, ante todo si se tienen en cuenta los datos de los antecedentes.

El análisis de orina puede servir para conocer el estado de hidratación o descartar enfermedad renal grave, diabetes o infección urinaria. Tal vez también sean eficaces las concentraciones de nitrógeno ureico, glucosa y bilirrubina sérica. Los valores de amilasa sérica pueden elevarse en muchas enfermedades distintas a la pancreatitis, como la úlcera perforada, la obstrucción intestinal con estrangulación y la colecistitis aguda; por tanto, una amilasa sérica alta no excluye la necesidad de una intervención quirúrgica. La medición de la lipasa sérica puede tener más valor a este respecto que la amilasa sérica.

Las radiografías simples de abdomen en bipedestación o decúbito lateral pueden ser valiosas cuando hay obstrucción intestinal, úlcera perforada y otros padecimientos, pero suelen ser innecesarias en aquéllos con apendicitis aguda o con una hernia externa estrangulada. Hay casos raros en los cuales el estudio de la porción alta del tubo digestivo con bario o con un contraste hidrosoluble puede demostrar una obstrucción intestinal parcial que no se habría diagnosticado con otros medios. Si hay dudas sobre la presencia de una obstrucción del colon, no debe administrarse sulfato de bario por vía oral. Por otro lado, cuando se sospecha una obstrucción del colon (sin perforación), una radiografía de colon por enema puede ser parte del diagnóstico.

Si no hay antecedentes de traumatismo, el lavado peritoneal ha sido sustituido por otras técnicas diagnósticas, como ecografía, CT y laparoscopia. Se ha comprobado que la ecografía es útil para detectar una vesícula biliar o un páncreas agrandado, para descubrir

cálculos biliares, un ovario agrandado o un embarazo ectópico. La laparoscopia es de particular utilidad en el diagnóstico de las anomalías de la pelvis, como quiste ovárico, embarazo ectópico, salpingitis y apendicitis aguda. Los estudios radioisotópicos pueden servir para diferenciar la colecistitis aguda de la pancreatitis aguda. La CT puede demostrar agrandamiento del páncreas, rotura del bazo o engrosamiento de la pared del colon o del apéndice y las imágenes espiculares o estriadas del mesocolon o del mesoapéndice, las cuales son características de la diverticulitis o la apendicitis.

A veces, incluso en el mejor de los casos, a pesar de disponer de todos los medios y de la máxima pericia clínica, resulta imposible hacer un diagnóstico concluyente en la primera exploración. Sin embargo, aunque se desconozca el diagnóstico anatómico, cualquier médico o cirujano reflexivo y experimentado es capaz, con base únicamente en el cuadro clínico, de advertir de manera sobrada que existe una indicación clara de operar. Siempre que esta decisión sea dudosa, una conducta expectante para repetir la anamnesis y la exploración acabará por aclarar casi siempre la verdadera naturaleza de la enfermedad e indicará la conducta correcta que convenga seguir.

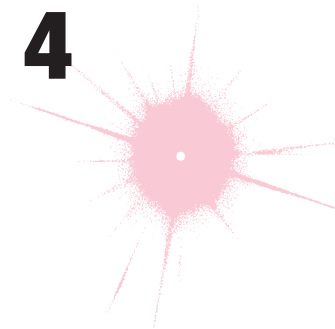
LECTURAS ADICIONALES

JONES PF: Suspected acute appendicitis: Trends in management over 30 years. Br J Surg 88:1570, 2001  
 LYON C, CLARK DC: Diagnosis of acute abdominal pain in older patients. Am Fam Physician 74:1537, 2006  
 MERLIN MA et al: Evidence-based appendicitis: The initial work-up. Postgrad Med 122:189, 2010  
 SILEN W: *Cope's Early Diagnosis of the Acute Abdomen*, 21st ed, New York and Oxford: Oxford University Press, 2005  
 THOMAS SH, SILEN W: Effect on diagnostic efficiency of analgesia for undifferentiated abdominal pain. Br J Surg 90:5, 2003

CAPÍTULO 14

Cefalea

Peter J. Goadsby  
 Neil H. Raskin



La cefalea (dolor de cabeza) constituye una de las entidades clínicas por las que más se busca atención médica. Su diagnóstico y tratamiento se basan en una estrategia clínica cuidadosa, ampliada por el conocimiento de las características anatómicas, fisiológicas y farmacológicas de las vías del sistema nervioso que median los diversos síndromes de ese tipo.

PRINCIPIOS GENERALES

La clasificación creada por la *International Headache Society* define a la cefalea como primaria o secundaria (cuadro 14-1). La *primaria* es aquella en que el dolor y sus características constituyen el cuadro intrínseco, en tanto que la *secundaria* es causada por problemas exógenos. El dolor primario suele originar incapacidad considerable y deterioro de la calidad de vida. La forma secundaria leve como la que surge con infecciones de vías respiratorias altas es frecuente, pero rara vez genera un problema preocupante. La cefalea que puede ser letal es más bien rara, pero se necesita vigilancia para identificar y tratar apropiadamente a quienes la padecen.

ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DE LA CEFALEA

El dolor suele aparecer con la estimulación de nociceptores periféricos, por reacción a lesiones hísticas, distensión visceral u otros factores (cap. 11). En esas situaciones la percepción del dolor es una respuesta normal (fisiológica) mediada por el sistema nervioso sano. El dolor también puede surgir cuando se lesionan o activan inapropiadamente vías sensoriales (del dolor) del sistema nervioso periférico o central. La cefalea puede obedecer a uno o a los dos mecanismos. Las estructuras craneales que producen dolor son relativamente escasas: el cuero cabelludo, la arteria meníngea media, los senos de la duramadre, la hoz del cerebro y los segmentos proximales de las grandes arterias piales. El epéndimo

CUADRO 14-1 Causas comunes de cefalea

Cefalea primaria		Cefalea secundaria	
Tipo	%	Tipo	%
Tensional	69	Infección generalizada	63
Migraña	16	Lesión craneoencefálica	4
Transfictiva (punzante) idiopática	2	Trastornos vasculares	1
Por ejercicio	1	Hemorragia subaracnoidea	<1
Histamínica	0.1	Tumor encefálico	0.1

Fuente: Basado en J Olesen et al: *The Headaches*. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2005.

ventricular, el plexo coroideo, las venas piales y gran parte del tejido encefálico no generan dolor.

Las estructuras básicas que intervienen en la cefalea primaria al parecer son:

- Los vasos intracraneales grandes y la duramadre, así como las terminaciones periféricas del nervio trigémino que los inervan.
- La porción caudal del núcleo del trigémino que llega a las astas dorsales de la porción cervical superior de la médula y recibe impulsos de las raíces del primer y del segundo nervio cervicales (complejo trigeminocervical).
- Regiones rostrales de procesamiento del dolor, como el tálamo ventroposteromedial y la corteza.
- Los sistemas moduladores del dolor en el cerebro los cuales modulan los impulsos provenientes de los nociceptores trigeminales en todos los niveles de las vías de procesamiento del dolor.

La inervación de los gruesos vasos intracraneales y la duramadre por el nervio trigémino se conoce como *sistema trigeminovascular*. En las cefaleas autónomas trigeminales que incluyen la cefalea en brotes o histamínica y la hemicránea paroxística hay síntomas autónomos como *lagrimeo y congestión de vías nasales*, que también aparecen en la migraña. Los síntomas mencionados reflejan la activación de las vías parasimpáticas craneales, y los procedimientos imagenológicos funcionales indican que al aparecer cambios vasculares en la migraña y la cefalea histamínica, son activados por tales sistemas autónomos craneales. La migraña y otros dolores primarios no son “cefaleas vasculares”; tales trastornos no manifiestan de manera fidedigna cambios vasculares y es imposible anticipar, con base en los efectos vasculares, los resultados del tratamiento. La migraña es un trastorno cerebral y se comprende y se atiende como tal.

## ■ ESTUDIO CLÍNICO DE LA CEFALEA AGUDA DE NUEVA APARICIÓN

En los pacientes que tienen una primera cefalea intensa las posibilidades diagnósticas son totalmente distintas que en los que han tenido cefaleas de repetición a lo largo de muchos años. En las cefaleas intensas de nueva aparición, la probabilidad de un signo de posible gravedad es mucho mayor que en las cefaleas recidivantes. Las personas cuyo dolor comenzó en fecha reciente necesitan evaluación y a menudo tratamiento inmediato. Entre las causas graves por considerar se encuentran meningitis, hemorragia subaracnoidea, hematoma epidural o subdural, glaucoma y sinusitis purulenta. Si surgen síntomas y signos alarmantes ([cuadro 14-2](#)) son de máxima importancia el diagnóstico y el tratamiento rápidos.

### CUADRO 14-2 Síntomas de cefalea que sugieren un trastorno primario grave

Cefalea siempre “peor”
Primera cefalea intensa
Cefalea subaguda que empeora en el lapso de días o semanas
Anormalidades del examen neurológico
Fiebre o signos generalizados no explicados
Vómito que antecede a la cefalea
Dolor inducido al flexionar la cintura hacia adelante, alzar pesos o por tos
Dolor que interrumpe el sueño o que aparece inmediatamente después de despertarse la persona
Enfermedades generalizadas identificadas
Comienzo después de los 55 años
Dolor vinculado con sensibilidad local, por ejemplo región de la arteria temporal

Un primer paso esencial en el estudio es una exploración neurológica completa. En la mayor parte de los casos, si la exploración es anormal, se procederá a efectuar una tomografía por computadora (CT, *computed tomography*) o imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*). Como procedimiento inicial de detección sistemática de los procesos intracraneales, parece que la sensibilidad de ambos métodos es idéntica. En algunas circunstancias también se necesita la punción lumbar (LP, *lumbar puncture*), salvo que por otros medios se pueda confirmar el origen benigno. Una valoración general de la cefalea aguda debería incluir el estudio de la función cardiovascular y renal con control de la presión arterial y análisis de orina; oftalmoscopia, medición de la presión intraocular y de la refracción; palpación de las arterias craneales, y exploración de la región cervical mediante el efecto de los movimientos pasivos de la cabeza y estudios de imagen.

El médico debe valorar también el estado psíquico de la persona debido a que existe una relación entre la cefalea y la depresión. Muchas personas que todos los días muestran ciclos de dolor terminan por mostrar depresión, aunque esta última por sí misma rara vez lo causa. Los fármacos con acciones antidepresivas también son eficaces para evitar la cefalea tensional y la migraña.

Los trastornos acompañados de cefaleas recidivantes pueden exacerbarse por el dolor consecutivo a intervenciones otológicas o endodónticas. Por tanto, el dolor de cabeza consecutivo a trastornos o traumatismos del tejido puede reavivar un síndrome migrañoso que permanecía inactivo. En estos casos, el tratamiento de la cefalea será ineficaz mientras no se elimine el problema principal.

En párrafos posteriores vienen descritos los cuadros primarios graves que se acompañan de cefalea. El tumor cerebral es causa rara del dolor, e incluso muy pocas veces origina dolor intenso. En la mayoría de sujetos cuyo cuadro inicial es cefalea intensa, la causa es benigna.

## CEFALEA SECUNDARIA

La asistencia en casos de cefalea secundaria se orienta al diagnóstico y tratamiento del problema primario.

### ■ MENINGITIS

Las cefaleas agudas e intensas con rigidez de nuca y fiebre indican una meningitis. En estos casos es imprescindible practicar una punción lumbar. A menudo, los movimientos oculares producen una agudización llamativa del dolor. La meningitis se puede confundir fácilmente con migraña pues a menudo se presentan los síntomas fundamentales de cefalea pulsátil, fotofobia, náusea y vómito, lo cual tal vez refleje las características biológicas subyacentes de algunos de los pacientes.

En los capítulos 381 y 382 se considera la meningitis.

### ■ HEMORRAGIA INTRACRANEAL

La cefalea aguda e intensa con rigidez de nuca pero sin fiebre debe sugerir una hemorragia subaracnoidea. También la rotura de un aneurisma, una malformación arteriovenosa o una hemorragia intraparenquimatoosa pueden manifestarse sólo con cefalea. En algunas ocasiones raras, cuando la hemorragia es pequeña o se encuentra situada por debajo del agujero occipital, la CT craneal puede resultar normal. Por tanto, para establecer el diagnóstico definitivo de hemorragia subaracnoidea puede requerirse la punción lumbar.

En el capítulo 275 se expone la hemorragia intracraneal.

### ■ TUMOR CEREBRAL

Alrededor del 30% de los pacientes con tumores cerebrales considera que su trastorno más importante es el dolor de cabeza. La cefalea no suele ser específica, sino más bien intermitente, profunda, sorda y de intensidad moderada, empeora con el ejercicio o el cambio de posición, y puede acompañarse de náusea y vómito. No obstante, este conjunto de síntomas es mucho más frecuente en la migraña que en los tumores cerebrales. En 10% de los pacientes las cefaleas de los tumores cerebrales interrumpen el sueño. El vómito que precede por semanas a la aparición

de cefalea es muy característico de los tumores de la fosa posterior. Los antecedentes de amenorrea o galactorrea indican un adenoma hipofisario secretor de prolactina (o un síndrome de ovario poliquístico) como origen de la cefalea. Los dolores de nueva aparición en pacientes con neoplasias conocidas sugieren el desarrollo de metástasis cerebrales o de meningitis carcinomatosa. La cefalea que aparece bruscamente después de inclinarse, levantarse o toser puede deberse a una masa en la fosa posterior, una malformación de Chiari o a un bajo volumen de LCR.

En el capítulo 379 se describen los tumores cerebrales.

### ■ ARTERITIS DE LA TEMPORAL

(Véanse también los caps. 28 y 326.) La arteritis de la temporal (de células gigantes) es un trastorno inflamatorio de las arterias que a menudo afecta a la circulación carotídea extracraneal. Es frecuente en los ancianos, con una incidencia anual de 77 por 100 000 en las personas mayores de 50 años. La edad promedio en el momento de su aparición es de 70 años y 65% de los pacientes son mujeres. Alrededor del 50% de los enfermos no tratados quedan ciegos por afeción de la arteria oftálmica y sus ramas; de hecho, la neuropatía óptica isquémica inducida por la arteritis de células gigantes es la causa principal de la ceguera bilateral de desarrollo rápido en pacientes mayores de 60 años. Como el tratamiento con glucocorticoides evita eficazmente esta complicación, es importante diagnosticar cuanto antes la enfermedad.

Los síntomas iniciales típicos son cefalea, polimialgia reumática (cap. 326), claudicación mandibular, fiebre y pérdida de peso. La cefalea es el síntoma dominante y suele acompañarse de malestar general y dolores musculares. El dolor de cabeza puede ser unilateral o bilateral y en 50% de los pacientes es de localización temporal, aunque puede afectar a cualquiera o a todas las zonas del cráneo. Suele aparecer de manera gradual a lo largo de algunas horas antes de alcanzar su intensidad máxima, pero a veces comienza de manera explosiva. El dolor pocas veces es pulsátil (martilleante) y casi siempre se describe como sordo y pesado, con dolores lancinantes de tipo punzante superpuestos, similares a los dolores agudos de la migraña. La mayoría de los pacientes puede reconocer como superficial el origen de su cefalea y localizarlo en una zona externa del cráneo, y saber que no procede del interior del mismo (donde localizan el dolor los pacientes con migraña). Existe dolor a la palpación, a menudo intenso, en el cuero cabelludo; peinarse o apoyar la cabeza en una almohada puede resultar imposible debido al dolor. La cefalea suele empeorar por la noche y agravarse por la exposición al frío. En estos enfermos pueden encontrarse nódulos enrojecidos y sensibles con la palpación o estrías rojas en la piel que cubre las arterias temporales, así como dolor con la palpación de dichas arterias o, con menor frecuencia, de las occipitales.

La velocidad de eritrosedimentación (ESR, *erythrocyte sedimentation rate*), suele estar alta, aunque una ESR normal no excluye el diagnóstico de arteritis de células gigantes. Cuando la sospecha clínica es grande, tras la realización de la biopsia de la arteria temporal debe iniciarse un tratamiento con prednisona en dosis de 80 mg/día durante las primeras cuatro a seis semanas. La prevalencia de la migraña en los ancianos es alta, bastante mayor que la de la arteritis de células gigantes. Los pacientes con migraña a menudo refieren alivio con la prednisona, por lo que la respuesta terapéutica debe interpretarse con cautela.

### ■ GLAUCOMA

El glaucoma puede manifestarse por una cefalea postrante acompañada de náusea y vómito. La historia clínica suele revelar que la cefalea comenzó con un intenso dolor ocular. En la exploración física, el ojo suele estar enrojecido y con una pupila fija y moderadamente dilatada.

En el capítulo 28 se describe el glaucoma.

### SÍNDROMES DE CEFALEA PRIMARIA

Las cefaleas primarias son cuadros en que el dolor cefálico y signos acompañantes aparecen sin que exista causa exógena alguna (cuadro 14-1). Las más frecuentes son migraña, cefalea tensional y cefalea histamínica.

### ■ MIGRAÑA

La migraña, que ocupa el segundo lugar como causa de dolor de cabeza, ataca en promedio a 15% de mujeres y 6% de varones. Por lo regular es un episodio que se acompaña de algunos signos como hipersensibilidad a la luz, al sonido o al movimiento; también se acompaña a veces de náusea y vómito. Una descripción útil de la migraña es la de un síndrome benigno y repetitivo de dolor acompañado de otras manifestaciones de disfunción neurológica en combinaciones diversas (cuadro 14-3). A menudo se la identifica por sus activadores, denominados factores desencadenantes.

El encéfalo del paciente es en particular sensible a estímulos ambientales y sensitivos y las personas predispuestas no se habitúan fácilmente a estímulos sensitivos. Dicha sensibilidad se intensifica en mujeres durante el ciclo menstrual. El dolor de cabeza puede ser provocado o agravado por algunos elementos desencadenantes como resplandores, luces brillantes, ruidos o sonidos y otros estímulos aferentes; hambre, estrés excesivo; ejercicio físico, tormentas o cambios barométricos; fluctuaciones hormonales durante la menstruación; insomnio o hipersomnia, y estimulación por alcohol u otras sustancias. El conocimiento de la susceptibilidad del paciente a elementos específicos de estimulación es útil en las estrategias terapéuticas, que incluyen cambios en el modo de vida.

### Patogenia

La sensibilidad que es característica de la migraña probablemente proviene de la disfunción de los sistemas de control monoaminérgicos sensitivos que están en el tronco encefálico y el tálamo (fig. 14-1).

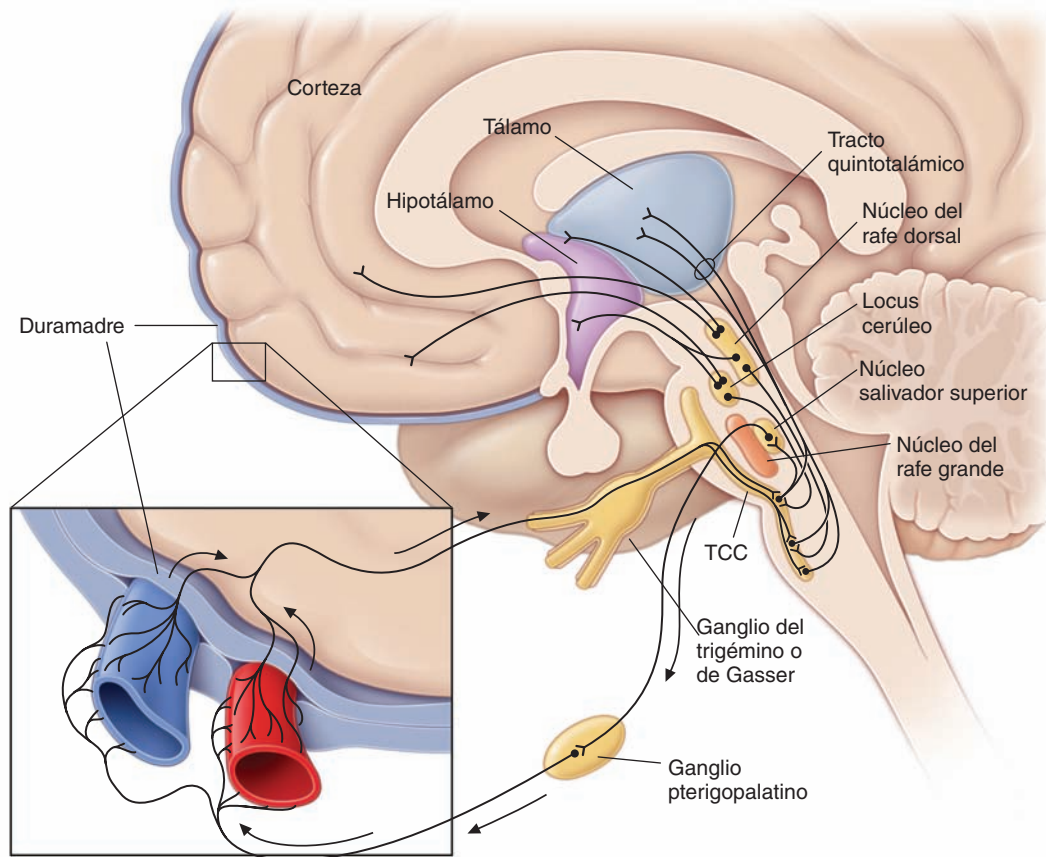
La activación de las células del núcleo del trigémino da por resultado la liberación de neuropéptidos vasoactivos, sobre todo péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP, *calcitonine gene-related peptide*), en las terminaciones vasculares del nervio trigémino y en el núcleo del trigémino. Se ha demostrado ahora que los antagonistas del receptor de CGRP son eficaces en el tratamiento de la migraña aguda. A nivel central, las neuronas trigeminales de segundo orden cruzan la línea media y establecen proyecciones en los núcleos ventrobasal y posterior del tálamo, para mayor "procesamiento" de estímulos. Como aspecto adi-

**CUADRO 14-3** Síntomas que acompañaron a los ataques de migraña interna en 500 pacientes

Síntomas	Número de pacientes afectados, %
Náuseas	87
Fotofobia	82
Obnubilación	72
Dolor a la palpación del cuero cabelludo	65
Vómito	56
Perturbaciones visuales	36
Parestesias	33
Vértigo	33
Fotopsias	26
Alteración de la conciencia	18
Diarrea	16
Espectros de fortificación	10
Síncope	10
Convulsión	4
Estado confusional	4

Fuente: Con autorización de NH Raskin, *Headache*, 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 1988.





**Figura 14-1** Vías del tronco encefálico que modulan los estímulos sensitivos (de entrada). Las vías básicas para el dolor y la migraña son las de los impulsos trigeminovasculares que provienen de vasos meníngeos, que cursan por el ganglio del trigémino y establecen sinapsis en neuronas de segundo orden en el complejo trigeminocervical. Las neuronas en cuestión a su vez establecen proyecciones en la

vía quintotalámica y después de entrecruzarse en el tronco encefálico, establecen sinapsis con neuronas en el tálamo. La modulación importante de los impulsos nociceptivos trigeminovasculares proviene del núcleo del rafe dorsal, del locus cerúleo y del núcleo magno del rafe.

cional, existen proyecciones de la sustancia gris periacueductal y el hipotálamo, a partir de las cuales los sistemas descendentes recíprocos poseen efectos antinociceptivos definidos. Es posible que otras regiones del tronco encefálico intervengan en la modulación descendente del dolor trigeminal e incluyen el núcleo del locus cerúleo en la protuberancia y la porción rostroventromedial del bulbo raquídeo.

Los datos farmacológicos y de otra índole señalan la participación de 5-hidroxitriptamina, un neurotransmisor (5-HT; conocido también como serotonina), en la migraña. Hace aproximadamente 60 años se observó que la metisergida antagonizaba algunas acciones periféricas de 5-HT, y se introdujo como el primer producto que podía evitar ataques migrañosos.

Los triptanos han sido diseñados para estimular de manera selectiva subpoblaciones de receptores de 5-HT; como mínimo existen en seres humanos 14 receptores diferentes. Los fármacos en cuestión son agonistas potentes de los receptores de 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> y 5-HT<sub>1F</sub> y menos potentes en el caso del receptor de 5-HT<sub>1A</sub>. Un cúmulo cada vez mayor de datos indica que la eficacia antimigrañosa de tales productos depende de su capacidad de estimular los receptores de 5-HT<sub>1B/1D</sub> situados en vasos sanguíneos y terminaciones nerviosas. Por separado se ha demostrado ahora que la activación del receptor selectivo de 5-HT<sub>1F</sub>, que tiene un efecto puramente neural, puede abolir la migraña aguda.

Los datos también señalan la intervención de la dopamina en la fisiopatología de algunos subtipos de migraña. Muchos de los síntomas del trastorno pueden ser inducidos por estimulación dopaminérgica. Aún más, en los pacientes se ha detectado hipersensibilidad a receptores dopamínicos, como lo demuestra la inducción de bostezos, náuseas, vómitos, hipotensión y otros síntomas de un ataque de migraña, al administrar dosis de agonistas dopaminérgicos que no afectarían a personas no migrañosas. Los antagonistas del receptor dopamínico consti-

tuyen fármacos eficaces contra la migraña, en particular si se aplican por vía parenteral o junto con otros antimigrañosos.

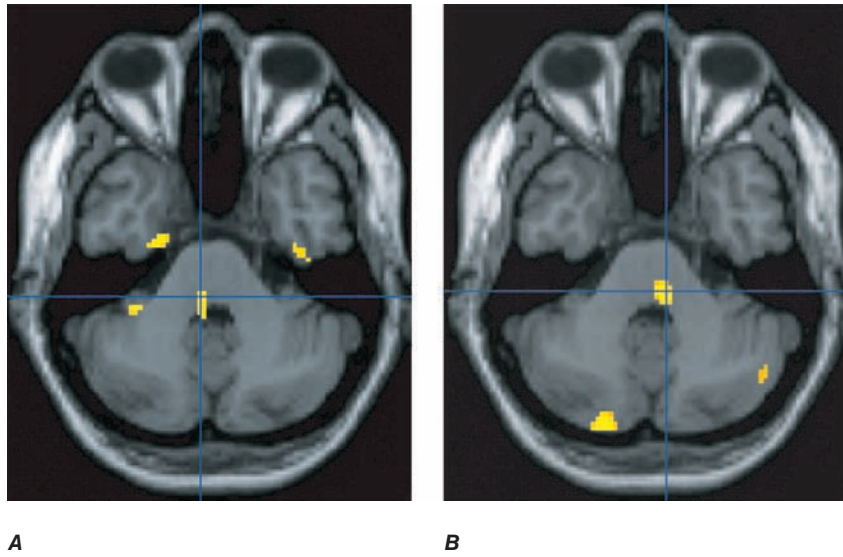
Los genes de la migraña identificados gracias al estudio de familias con migraña hemipléjica de tipo familiar (FHM, *familial hemiplegic migraine*) indican participación de conductos iónicos, lo cual sugiere que las alteraciones en la excitabilidad de la membrana predisponen a la migraña.

Se ha sabido que las mutaciones en el gen *CACNA1A* del conducto de calcio regulado por voltaje de tipo Ca<sub>v</sub>2.1 (P/Q) causan FHM 1; dicha mutación es la que origina, en promedio, la mitad de los casos en FHM. Las mutaciones en el gen *ATP1A2* de la trifosfatasa de adenosina (ATPasa, *adenosine triphosphatase*) de sodio y potasio, llamado FHM 2, causan aproximadamente 20% de los casos de FHM. Las mutaciones en el gen de *SCN1A* del conducto de sodio regulado por voltaje en neuronas originan FHM 3. Los estudios neuroimagenológicos funcionales han sugerido que entre los candidatos satisfactorios que participan de manera específica en la cefalea primaria están regiones del tronco encefálico (en la migraña) (fig. 14-2) y la región de la sustancia gris en la porción posterior del hipotálamo cerca de las neuronas del marcapaso circadiano de humanos en el núcleo supraquiasmático, en la cefalea histamínica (fig. 14-3).

### Diagnóstico y signos clínicos

Los criterios para el diagnóstico de migrañas se listan en el cuadro 14-4. Se necesita una fuerte sospecha por parte del personal asistencial para el diagnóstico: el aura migrañosa que incluye perturbaciones visuales con destellos o líneas en zigzag que se desplazan por todo el campo visual, u otros síntomas neurológicos, han sido referidos por sólo 20 a 25% de los pacientes. Un diario de los dolores suele ser útil para hacer el diagnósti-





**Figura 14-2 Activación de la tomografía por emisión de positrones (PET) en la migraña.** En los ataques espontáneos de migraña episódica hay una activación de la región de la protuberancia dorsolateral; se observa una distribución idéntica en la migraña crónica (no se muestra). Esta zona, que comprende el locus cerúleo noradrenérgico, es fundamental para la expresión de la migraña. Es más, la lateraliza-

ción de los cambios en esta región del tronco del encéfalo se correlaciona con la lateralización de la cefalea en la migraña hemicraneal; **A** y **B** corresponden a imágenes de pacientes con migraña aguda del lado derecho y del lado izquierdo, respectivamente. (Tomada de S Afridi et al: *Brain*: 128:932, 2005.)

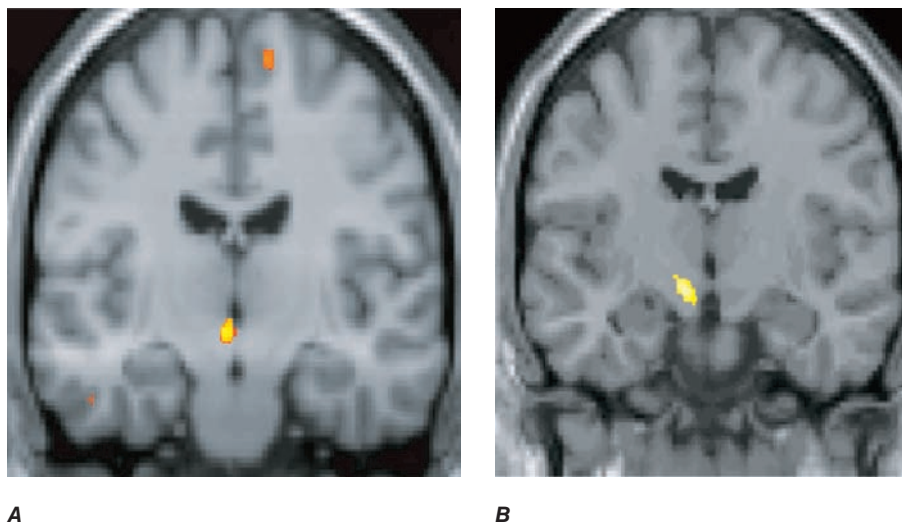
co; también es útil para evaluar la discapacidad y la frecuencia del tratamiento en los ataques agudos. Se califica de enfermedad crónica a los episodios de migraña que surgen todos los días o con una frecuencia similar (consúltese “Cefalea diaria crónica”, más adelante en este capítulo). Es importante diferenciar entre migraña y cefalea tensional (descrita más adelante en el capítulo), que es el síndrome primario más frecuente que atiende el médico en su práctica. *La migraña, en su nivel más elemental, es el dolor de cabeza que se acompaña de otros signos, y la cefalea tensional es el dolor sin tales signos. Muchos sujetos con dolor incapacitante probablemente tienen migraña.*

Los individuos con migraña sin cefalea presentan signos neurológicos repetitivos, a menudo con náuseas o vómitos, pero escaso o nulo dolor. El vértigo puede ser el signo sobresaliente; se ha calculado que 33% de individuos enviados a especialistas para tratar el vértigo o el mareo tiene como entidad primaria migraña.

### TRATAMIENTO Migrañas

Una vez corroborado el diagnóstico es importante evaluar la magnitud del ataque y la discapacidad del paciente. La Puntuación de Evaluación de Discapacidad de Migraña (MIDAS, *Migraine Disability Assessment Score*) es un instrumento validado y de uso fácil (fig. 14-4).

La enseñanza del enfermo es un aspecto importante de la asistencia de la migraña. En Estados Unidos se cuenta con información de [www.achenet.org](http://www.achenet.org) que es el sitio de la red del *American Council for Headache Education* (ACHE). Es importante que los pacientes sepan que la migraña entraña una tendencia hereditaria a sufrir dolor de cabeza y que puede ser modificada y controlada por ajustes



**Figura 14-3 Activación de la sustancia gris hipotalámica posterior en la tomografía por emisión de positrones (PET) en un paciente con cefalea histamínica aguda (A).** (Tomada de A May et al. *Lancet* 352:275,1998.) La MRI de gran resolución potenciada en T1 que se obtuvo utilizando la morfometría a base de voxe-

les muestra un incremento de la actividad de la sustancia gris, lateralizada hacia el lado del dolor en un paciente con cefalea histamínica (B). (De A May et al: *Nat Med* 5:836, 1999.)

### CUADRO 14-4 Criterios diagnósticos simplificados de migraña

Los criterios incluyen ataques repetidos de dolor de cabeza que duran 4 a 72 h en individuos cuyos datos de la exploración física son normales, que no tienen otra causa razonable de su dolor, y además:

**Como mínimo, tienen dos de los signos siguientes**                      **Y además, como mínimo, uno de los signos siguientes:**

Dolor unilateral	Náusea/vómito
Dolor pulsátil	Fotofobia y fonofobia
Agravamiento con el movimiento	
Intensidad moderada o grande	

**Fuente:** Con autorización de *International Headache Society Classification (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2004)*.

en el modo de vida y medicamentos, pero no erradicada, y excepto en algunas ocasiones en mujeres que reciben estrógenos o anticonceptivos orales, el dolor no se acompaña de cuadros graves o letales.

**ASISTENCIA NO FARMACOLÓGICA** La migraña suele ser tratada por diversas estrategias no farmacológicas. Muchos enfermos se benefician de la identificación y la evitación de elementos específicos que desencadenan el dolor. El estilo de vida regulado es útil e incluye una dieta sana, ejercicio regular, sueño reparador y regular, evitar el consumo excesivo de cafeína y alcohol y también evitar cambios agudos en los niveles de estrés.

Las medidas que son beneficiosas para un paciente determinado deben aplicarse de forma sistemática ya que, en ese caso, constitu-

yen una estrategia sencilla y rentable. Los enfermos con migraña no tienen más estrés que las personas sin cefalea sino que, más bien, la cuestión parece ser una respuesta excesiva al estrés. Como resulta imposible eliminar las situaciones de estrés de la vida cotidiana, la reducción de las respuestas a ellas con ayuda de diversas técnicas puede resultar útil para muchos pacientes. Entre estas técnicas se encuentran el yoga, la meditación trascendental, la hipnosis y las de acondicionamiento como la biorregulación. En muchos enfermos tal estrategia es, en el mejor de los casos, un complemento de la farmacoterapia. Es poco probable que las medidas no farmacológicas eviten todos los ataques de migraña. Si no son eficaces para impedir dichos ataques, se necesitan métodos farmacológicos para interrumpir el ataque.

**TRATAMIENTOS CONTRA ATAQUES AGUDOS DE MIGRAÑA** El elemento básico de la farmacoterapia es el empleo juicioso de uno o más de los fármacos eficaces contra la migraña (cuadro 14-5). La selección del régimen óptimo en un paciente en particular depende de diversos factores, y de ellos el más importante es la gravedad de la crisis. Los ataques leves por lo común pueden ser superados con fármacos orales, y su índice promedio de eficacia es de 50 a 70%. Los ataques graves de migraña obligan a usar medidas parenterales. Muchos fármacos eficaces en el tratamiento de la migraña pertenecen a alguna de las tres clases farmacológicas principales: antiinflamatorios, agonistas del receptor 5-HT<sub>1B/1D</sub> y antagonistas del receptor de dopamina.

En general, la dosis eficaz del fármaco elegido debe usarse lo antes posible tras la instauración de la crisis. Si se requiere medicación adicional en los 60 min siguientes debido a que los síntomas hayan reaparecido o no hayan cedido, en las crisis posteriores deberá aumentarse la dosis inicial. El tratamiento de la migraña debe individualizarse para cada paciente y no es posible establecer un proto-

#### Questionario MIDAS\*

**INSTRUCCIONES:** conteste las siguientes preguntas relacionadas con TODOS los dolores de cabeza que usted ha tenido en los últimos 90 días. Señale con un 0 si no realizó la actividad diaria en los últimos 90 días.

1. ¿Cuántos días en los últimos 90 días no realizó usted sus labores o no acudió a la escuela por el dolor de cabeza? ..... \_\_\_\_ días.
2. ¿Cuántos días en los últimos 90 días disminuyó su productividad en su trabajo o en la escuela a 50% o más, por los dolores de cabeza (no incluye los días contados en la pregunta 1 en que usted no acudió a su trabajo o escuela)?..... \_\_\_\_ días.
3. ¿Cuántos días en los últimos 90 días no realizó usted labores domésticas por su cefalea? ..... \_\_\_\_ días.
4. ¿Cuántos días en los últimos 90 días disminuyó 50% o más su productividad en sus labores caseras a causa de la cefalea (no incluye días contados en la pregunta 3, en la cual la persona no realizó su tarea doméstica)? ..... \_\_\_\_ días.
5. ¿Cuántos días en los últimos 90 días no practicó sus actividades familiares, sociales o de distracción, por el dolor de cabeza?..... \_\_\_\_ días.
- A. ¿Cuántos días en los últimos 90 días tuvo usted dolor de cabeza? (si el dolor duró más de un día, contar los días en cuestión)..... \_\_\_\_ días.
- B. En una escala de 0 al 10, en promedio: ¿qué intensidad tuvieron las cefaleas? (0 equivale a ausencia de dolor y 10 al dolor más intenso posible) ..... \_\_\_\_

\*La puntuación de evaluación de la discapacidad por migraña.

(Las preguntas 1-5 se utilizan para calcular el índice o puntuación MIDAS)

Grado I: discapacidad mínima o poco frecuente: 0-5

Grado II: discapacidad leve o poco frecuente: 6-10

Grado III: discapacidad moderada: 11-20

Grado IV: discapacidad intensa >20

© Innovative Medical Research 1997

**CUADRO 14-5 Tratamiento de la migraña aguda**

Fármaco	Dosis
<b>Analgésicos simples</b>	
Paracetamol, ácido acetilsalicílico y cafeína	Dos comprimidos o comprimidos oblongos c 6 h (máximo, 8 al día)
<b>NSAID</b>	
Naproxeno	220-550 mg PO bid
Ibuprofeno	400 mg PO c/3-4 h
Ácido tolfenámico	200 mg PO. Se puede repetir una vez después de 1-2 h
<b>Agonistas 5-HT<sub>1</sub></b>	
<b>Ingeribles</b>	
Ergotamina	Una tableta sublingual de 2 mg en el comienzo y cada 30 min (máximo 3 al día y 5 por semana)
Ergotamina 1 mg, y cafeína, 100 mg	Una o dos tabletas en el comienzo, para seguir con una tableta cada 30 min (máximo 6 al día y 10 por semana)
Naratriptán	Tableta de 2.5 mg en el comienzo y se puede repetir una vez después de 4 h
Rizatriptán	Tableta de 5-10 mg en el comienzo, y se puede repetir después de 2 h (máximo, 30 mg/día)
Sumatriptán	Tableta de 50-100 mg en el comienzo; se puede repetir después de 2 h (máximo, 200 mg/día)
Frovatriptán	Tableta de 2.5 mg en el comienzo, y se puede repetir después de 2 h (máximo, 5 mg/día)
Almotriptán	Tableta de 12.5 mg en el comienzo, y se puede repetir después de 2 h (máximo, 25 mg/día)
Eletriptán	40 u 80 mg
Zolmitriptán	Tableta de 2.5 mg en el comienzo, y se puede repetir después de 2 h (máximo, 10 mg/día)
<b>Vía nasal</b>	
Dihidroergotamina	Antes de aplicar la nebulización nasal habrá que cebar la bomba 4 veces; se aplica una nebulización (0.5 mg) y 15 min después, la segunda
Sumatriptán	Aplicación intranasal de 5-20 mg en la forma de 4 nebulizaciones de 5 mg o una sola de 20 mg (se puede repetir una vez después de 2 h y no exceder de una dosis de 40 mg/día)
Zolmitriptán	Aplicación intranasal de 5 mg en una nebulización (se puede repetir una vez después de 2 h, pero sin exceder la dosis de 10 mg/día)
<b>Vía parenteral</b>	
Dihidroergotamina	1 mg por vías IV, IM o SC en el comienzo y cada hora (máximo 3 mg/día; 6 mg por semana)
Sumatriptán	6 mg por vía SC en el comienzo (se puede repetir una vez después de 1 h, en un máximo de 2 dosis en 24 h)
<b>Antagonistas dopamínicos</b>	
<b>Ingeridos</b>	
Metoclopramida <sup>a</sup>	5-10 mg/día
Proclorperazina <sup>a</sup>	1-25 mg/día
<b>Vía parenteral</b>	
Clorpromazina <sup>a</sup>	0.1 mg/kg IV a 2 mg/min; máximo 35 mg/día
Metoclopramida <sup>a</sup>	10 mg IV
Proclorperazina <sup>a</sup>	10 mg IV
<b>Otros</b>	
<b>Ingeribles</b>	
Paracetamol, 325 mg, y además dicloralfenazona, 100 mg y además isometepteno, 65 mg	Dos cápsulas en el comienzo, seguidas de una más cada hora (máximo, 5 cápsulas)
<b>Vía nasal</b>	
Butorfanol <sup>a</sup>	1 mg (una nebulización en una fosa nasal) y se puede repetir si es necesario en cuestión de 1-2 h
<b>Vía parenteral</b>	
Narcóticos <sup>a</sup>	Se cuenta con múltiples preparados y dosis; consultar el <a href="#">cuadro 11-1</a>

<sup>a</sup> No todos los fármacos están indicados específicamente por parte de la FDA para combatir la migraña. Hay que consultar las normas y directrices locales.

**Nota:** A veces son complementos útiles los antieméticos (como 10 mg de domperidona o de ondansetrón) o los procinéticos (como la metoclopramida en dosis de 10 mg).

**Abreviaturas:** NSAID, antiinflamatorios no esteroideos; 5-HT, 5-hidroxitriptamina; PO, vía oral; SC, vía subcutánea; IV, vía intravenosa; IM, vía intramuscular; bid, dos veces al día.

**CUADRO 14-6** Estratificación clínica de tratamientos de migraña específica aguda

Situación clínica	Opciones de tratamiento
Ineficacia de NSAID/analgésicos	<b>Primer grupo</b> Sumatriptán 50 o 100 mg PO Almotriptán 12.5 mg PO Rizatriptán 10 mg PO Eletriptán 40 mg PO Zolmitriptán 2.5 mg PO <b>Efecto más lento/mayor tolerancia</b> Naratriptán 2.5 mg PO Frovatriptán 2.5 mg PO <b>Cefalea infrecuente</b> Ergotamina, 1-2 mg PO Nebulización nasal de dihidroergotamina, 2 mg
Náusea temprana o dificultad para ingerir comprimidos	Zolmitriptán, 5 mg en nebulización nasal Sumatriptán, 20 mg en nebulización nasal Rizatriptán, 10 mg en obleas MLT
Reaparición de la cefalea	Ergotamina, 2 mg (PR más eficaz/por lo común con cafeína) Naratriptán 2.5 mg PO Almotriptán 12.5 mg PO Eletriptán 40 mg
Intolerancia de tratamientos inmediatos	Naratriptán 2.5 mg Almotriptán 12.5 mg
Vómito temprano	Zolmitriptán, 5 mg en nebulización nasal Sumatriptán 25 mg PR Sumatriptán 6 mg SC
Cefalea vinculada con menstruación	<b>Prevención</b> Ergotamina, ingerida por la noche Estrógenos, parches <b>Tratamiento</b> Triptanos Dihidroergotamina en nebulización nasal
Síntomas de evolución muy rápida	Zolmitriptán, 5 mg de nebulización nasal Sumatriptán, 6 mg por vía SC Dihidroergotamina 1 mg IM

colo uniforme para todos ellos. Es posible que deba perfeccionarse constantemente la medicación, personalizándola hasta identificar aquella que proporcione al paciente un alivio rápido y completo y con los efectos secundarios mínimos (cuadro 14-6).

**Antiinflamatorios no esteroideos** Tanto la gravedad como la duración de las crisis de migraña pueden reducirse en grado importante con antiinflamatorios (cuadro 14-5). De hecho, muchos pacientes con migraña no diagnosticados se automedican con antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) de venta sin receta. Existe el acuerdo universal de que los NSAID alcanzan su máxima eficacia cuando se toman al comienzo del episodio de migraña, mientras que su eficacia no suele ser óptima en las crisis moderadas o graves. La *Food and Drug Administration* (FDA), de Estados Unidos, ha aprobado la combinación de paracetamol, ácido acetilsalicílico y cafeína para el tratamiento de la

migraña leve o moderada. Se ha demostrado que la combinación de ácido acetilsalicílico y metoclopramida es equivalente a una dosis única de sumatriptán. Los principales efectos secundarios de los NSAID son la dispepsia y la irritación gastrointestinal.

**AGONISTAS DE RECEPTOR DE 5-HT<sub>1</sub>**

**Oral** La estimulación de los receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub> puede detener una crisis aguda de migraña. La ergotamina y la dihidroergotamina son agonistas no selectivos de estos receptores, mientras que la serie de fármacos denominados triptanos son agonistas selectivos del receptor 5-HT<sub>1B/1D</sub>. En la actualidad existen varios triptanos (p. ej., naratriptán, rizatriptán, eletriptán, sumatriptán, zolmitriptán, almotriptán, frovatriptán) para el tratamiento de la migraña.

Las propiedades farmacológicas de todos los componentes del grupo de los triptanos son similares, aunque su eficacia clínica es hasta cierto punto variable. Parece que el rizatriptán es el de acción más rápida y el más eficaz de los triptanos comercializados en Estados Unidos. El sumatriptán y el zolmitriptán tienen tasas similares de eficacia y de tiempo de inicio de su acción, con la ventaja de que se dispone de múltiples formulaciones, en tanto que el almotriptán, el frovatriptán y el naratriptán tienen un inicio de acción más lento y se toleran mejor. La eficacia clínica parece más relacionada con el  $t_{max}$  (tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima) que con la potencia, la semivida o la biodisponibilidad. Esta observación concuerda con los abundantes datos que indican que los analgésicos de acción más rápida son más eficaces que los de acción más lenta.

Por desgracia, la monoterapia por vía oral con agonistas selectivos del receptor 5-HT<sub>1B/1D</sub> no proporciona un alivio rápido, constante y completo de la migraña en todos los pacientes. Los triptanos no son eficaces en la migraña con aura, salvo que se administren antes de que el aura termine y se inicie la cefalea. Los efectos secundarios, aunque suelen ser leves y transitorios, son comunes. Además, los agonistas 5-HT<sub>1B/1D</sub> están contraindicados en los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. La recidiva de la cefalea es una importante limitación para el uso de los triptanos y ocurre, por lo menos de forma ocasional, en la mayoría de los enfermos. Los datos provenientes de estudios aleatorizados comparativos muestran que la administración concomitante de un NSAID de acción más prolongada, naproxeno en dosis de 500 mg, con sumatriptán aumentará el efecto inicial de este último y, lo que es importante, reducirá las tasas de recidiva de la cefalea.

Los preparados de ergotamina ofrecen un medio inespecífico para estimular los receptores 5-HT<sub>1</sub>. Debe buscarse la dosis no nauseosa de ergotamina, ya que la dosis que provoca náusea es demasiado alta y puede intensificar la cefalea. Salvo en las formulaciones sublinguales de ergotamina, las presentaciones por vía oral contienen también 100 mg de cafeína (en teoría, para potenciar la absorción de la ergotamina y posiblemente para ejercer una actividad vasoconstrictora adicional). La dosis oral media de ergotamina en las crisis de migraña es de 2 mg. Como los estudios clínicos que demostraron la eficacia de la ergotamina en la migraña son anteriores a la metodología de los ensayos clínicos llevados a cabo con triptanos, resulta difícil hacer una valoración comparativa de la eficacia de ambos tipos de fármacos. En general, parece que la incidencia de náusea es mucho mayor con la ergotamina que con los triptanos, aunque la incidencia de recidivas de la cefalea es menor.

**Nasal** Los tratamientos antieméticos no parenterales de acción más rápida que pueden autoadministrarse son las formulaciones nasales de dihidroergotamina, zolmitriptán (nasal) o sumatriptán. Los atomizadores nasales proporcionan concentraciones sanguíneas importantes en 30 a 60 min. Aunque, en teoría, los atomizadores nasales podrían proporcionar un alivio más rápido y eficaz de la crisis de migraña que las presentaciones por vía oral, la eficacia descrita con ellos es sólo de 50 a 60%. Los estudios realizados con una formulación de dihidroergotamina por inhalación indican que se pueden superar sus problemas de absorción para producir una acción de inicio rápido con una buena tolerabilidad.



**Parenteral** La administración parenteral de fármacos como la dihidroergotamina y el sumatriptán fue aprobada por la FDA para el alivio rápido de las crisis de migraña. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a los 3 min de la administración intravenosa, a los 30 min de la intramuscular y a los 45 min de la subcutánea. Si la crisis no ha llegado a su nivel máximo, la administración intramuscular o subcutánea de 1 mg de dihidroergotamina será suficiente en 80 a 90% de los pacientes. El sumatriptán, en dosis de 6 mg por vía subcutánea, resulta eficaz en casi 70 a 80% de los casos.

### ANTAGONISTAS DE LA DOPAMINA

**Oral** Los antagonistas de la dopamina administrados por vía oral son un tratamiento coadyuvante en la migraña. Durante las crisis, la absorción de los fármacos se altera por reducción de la movilidad gastrointestinal. Si no hay náusea, la absorción se retrasa con un intervalo que depende de la intensidad de la crisis y no de su duración. Por tanto, cuando los NSAID, los triptanos, o ambos, administrados por vía oral, fracasan, debe considerarse la posibilidad de añadir un antagonista de la dopamina, como 10 mg de metoclopramida, para favorecer la absorción gástrica. Además, los antagonistas de la dopamina disminuyen la náusea y el vómito y restablecen la movilidad gástrica normal.

**Parenteral** Los antagonistas de la dopamina por vía parenteral (p. ej., clorpromazina, proclorperazina, metoclopramida) también pueden mejorar en grado considerable la migraña; pueden administrarse en combinación con agonistas 5-HT<sub>1B/1D</sub> por vía parenteral. Un protocolo intravenoso utilizado por lo común en el tratamiento de la migraña intensa es administrar en 2 min una mezcla de 5 mg de proclorperazina y 0.5 mg de dihidroergotamina.

### OTROS FÁRMACOS PARA LA MIGRAÑA AGUDA

**Oral** La combinación de paracetamol, dicloralfenazona e isometepteno en una o dos cápsulas fue considerada por la FDA como “posiblemente” eficaz en el tratamiento de la migraña. Como los estudios clínicos que demuestran la eficacia de esta combinación analgésica en la migraña son anteriores a los métodos de los ensayos clínicos usados con los triptanos, resulta difícil comparar la eficacia de este compuesto simpaticomimético con la de otros medicamentos.

**Nasal** Existe una presentación nasal de butorfanol para el tratamiento del dolor agudo. Igual que sucede con los narcóticos, el uso de butorfanol nasal debe limitarse a un grupo concreto de pacientes con migraña, como se describirá más adelante en este capítulo.

**Parenteral** Los narcóticos son eficaces en el tratamiento a corto plazo de la migraña. Por ejemplo, la meperidina por vía intravenosa suele administrarse en dosis de 50 a 100 mg en los servicios de urgencias. Este tratamiento “funciona” en el sentido de que elimina el dolor de la migraña. Los narcóticos no tratan el mecanismo subyacente de la cefalea; más bien, modifican la sensación al dolor. Es más, en pacientes que toman narcóticos orales como la oxicodona o la hidrocodona, la narcodependencia puede confundir considerablemente el tratamiento de la migraña.

La migraña se agrava e intensifica con el deseo irrefrenable por los narcóticos, su abstinencia o por ambos factores. Por tanto, se recomienda limitar el uso de los narcóticos en la migraña a los enfermos con cefaleas intensas pero poco frecuentes y que no responden a otros tratamientos farmacológicos.

**CEFALEA POR ABUSO DE FÁRMACOS** Los fármacos utilizados en ataques agudos, en particular la codeína o algunos analgésicos que incluyen barbitúricos en combinación, muestran propensión a agravar la frecuencia del dolor e inducir un estado de cefalea rebelde diaria o casi diaria, con el nombre mencionado (por abuso). El problema posiblemente no constituye una entidad independiente sino una reacción del paciente a un fármaco en particular. Los pacientes que tienen durante la semana dos o más días de cefalea, deben reci-

bir orientación para que eviten el consumo frecuente de analgésicos (consultar “Cefalea diaria crónica” más adelante en este capítulo).

**TRATAMIENTOS PREVENTIVOS PARA MIGRAÑA** Las personas con una mayor frecuencia de ataques de jaqueca o con crisis que no responden adecuadamente al tratamiento, son los candidatos adecuados para recibir medicamentos profilácticos. En términos generales, hay que pensar en el uso de tales productos en un subgrupo de individuos que en un mes tienen cinco ataques o más. El empleo de muchos de los fármacos en cuestión se acompaña de reacciones adversas importantes; además, el cálculo y ajuste de la dosis es difícil, porque se han calculado las dosis recomendadas a partir de cuadros diferentes de la migraña. No se ha dilucidado el mecanismo de acción de tales fármacos y es probable que modifiquen la sensibilidad cerebral, que constituye un elemento etiológico de la migraña. La terapia por lo común comienza con una dosis pequeña del producto escogido, y se aumenta poco a poco hasta un máximo razonable para alcanzar beneficio clínico.

Los fármacos que pueden estabilizar la migraña se incluyen en el **cuadro 14-7**; es importante administrarlos todos los días, y por lo regular existe un periodo de dos a 12 semanas, como mínimo, para que comiencen a ejercer su acción. Los fármacos aprobados en Estados Unidos por parte de la FDA para el régimen profiláctico contra la migraña incluyen propranolol, timolol, valproato sódico, topiramato y metisergida (no se distribuye en ese país). Además, otros fármacos al parecer poseen eficacia profiláctica; entre ellos están amitriptilina, nortriptilina, flunarizina, fenelzina, gabapentina, topiramato y ciproheptadina. Debido a sus efectos secundarios posiblemente graves, la fenelzina y la metisergida suelen reservarse para casos rebeldes. Los estudios comparativos con placebo sobre la onabotulinotoxina de tipo A en la migraña episódica mostraron resultados negativos, en tanto que, en general, los estudios comparativos con placebo en la migraña crónica tuvieron resultados favorables. La fenelzina es un inhibidor de monoaminoxidasa (MAOI, *monoamine oxidase inhibitor*), por lo que no puede combinarse con alimentos que contienen tiramina, descongestionantes ni meperidina. La metisergida puede provocar fibrosis retroperitoneal o de las válvulas cardíacas cuando se administra durante más de seis meses, por lo que es necesario vigilar a los pacientes que la toman; el riesgo de fibrosis es de 1:1 500 y es probable que reincida cuando se interrumpa la administración del fármaco.

La probabilidad de obtener buenos resultados con cualquiera de los antiatacantes es de 50 a 75%. Muchos sujetos mejoran de manera adecuada con dosis bajas de amitriptilina, propranolol, topiramato, gabapentina o valproato. Si estos fármacos fracasan o producen efectos secundarios inaceptables, podrá optarse por la metisergida o la fenelzina. Una vez lograda la estabilización eficaz, el fármaco se mantiene durante cinco a seis meses y después debe iniciarse una reducción lenta de las dosis para valorar la necesidad de continuar el tratamiento. Muchos pacientes pueden interrumpir el tratamiento durante periodos prolongados, lo que indica que los fármacos alteran la evolución natural de la enfermedad.

## ■ CEFALEA TENSIONAL

### Signos clínicos

El término *cefalea tensional* (TTH, *tension-type headache*) suele utilizarse para describir un síndrome de cefalea crónica que se caracteriza por molestias bilaterales, como si una banda constrictiva rodeara el cráneo. En forma típica el dolor evoluciona lentamente, tiene oscilaciones en su intensidad y persiste de manera más o menos continua durante varios días; puede ser episódico o crónico (aparecer más de 15 días al mes).

Una estrategia clínica útil es diagnosticar TTH en personas cuyo dolor no se acompaña absolutamente de manifestaciones como náusea, vómito, fotofobia, fonofobia, osmofobia, pulsaciones y agravamiento con el movimiento. El enfoque anterior permite separar con nitidez la migraña, que posee una o más de las características mencionadas y que es la entidad principal en el diagnóstico diferencial de TTH. La definición principal de TTH por la *International Headache Society* toma en cuenta una mezcla de náuseas, fotofobia o fonofobia en diversas combi-

**CUADRO 14-7** Medidas preventivas contra la jaqueca<sup>a</sup>

Fármaco	Dosis	Reacciones adversas escogidas
Pizotifeno <sup>b</sup>	0.5-2 mg qd	Incremento ponderal Somnolencia
Bloqueadores beta		
Propranolol	40-120 mg bid	Menor energía Cansancio Síntomas posturales Contraindicado en el asma
Tricíclicos		
Amitriptilina	10-75 mg en la noche	Somnolencia
Dotiepina	25-75 mg en la noche	
Nortriptilina	25-75 mg en la noche	<i>Nota:</i> Algunos pacientes necesitan sólo una dosis total de 10 mg, aunque por lo común se requieren 1-1.5 mg/kg de peso corporal
Anticonvulsivos		
Topiramato	25-200 mg/día	Parestesias Síntomas de esfera cognitiva Adelgazamiento Glaucoma Cuidado si existe nefrolitiasis
Valproato	400-600 mg bid	Somnolencia Incremento ponderal Temblor Caída del cabello Anormalidades del feto Anormalidades hematológicas o del hígado
Gabapentina	900-3 600 mg qd	Mareos Sedación
Serotoninérgicos		
Metisergida	1-4 mg qd	Mareos Calambres en extremidades inferiores Caída del cabello Fibrosis retroperitoneal (cada 6 meses se necesita dejar de administrar el fármaco durante un mes)
Flunarizina <sup>b</sup>	5-15 mg qd	Somnolencia Incremento ponderal Depresión Parkinsonismo
No hay pruebas convincentes obtenidas de estudios comparativos		
Verapamilo		
Investigaciones comparativas <i>no demostraron efecto alguno</i>		
Nimodipina		
Clonidina		
SSRI: fluoxetina		

<sup>a</sup> Las medidas preventivas más usadas se incluyen en dosis razonables y efectos adversos frecuentes. No todos los medicamentos incluidos han sido aprobados por la FDA; hay que consultar las normas y directrices locales.

<sup>b</sup> No se distribuye en Estados Unidos.

**Abreviaturas:** bid, dos veces al día; qd, diariamente; SSRI, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina [*selective serotonin reuptake inhibitor*].

naciones, aunque no así la definición en el apéndice; esto ilustra la dificultad para distinguir estas dos entidades clínicas. En el ejercicio clínico, se recomienda mucho dividir a los pacientes basándose en la presentación de manifestaciones concomitantes (migraña) y la falta de síntomas concomitantes (TTH). De hecho, los pacientes cuyas cefaleas encajan en el fenotipo de la TTH y que tienen migraña en otras ocasiones, junto con un antecedente familiar de migraña, enfermedades jaquecosas de la infancia, o factores detonantes de la migraña típica en sus ataques de migraña, pueden ser biológicamente diferentes de los que presentan TTH sin ninguna de estas manifestaciones.

### Fisiopatología

No se conocen en detalle los aspectos fisiopatológicos de la TTH. Es posible que el dolor provenga únicamente de algún trastorno primario en su modulación por el sistema nervioso central (SNC), a diferencia de la migraña en que participan perturbaciones más generalizadas de la modulación sensitiva. Algunos datos sugieren una contribución genética a TTH, pero quizá no constituya un hallazgo válido: teniendo en cuenta los criterios diagnósticos actuales, los estudios incluyeron indudablemente a muchos sujetos jaquecosos. El calificativo de *cefalea tensional* denota que el dolor es producto de *tensión nerviosa*, aunque no hay pruebas netas de que provenga de la tensión. Se ha considerado que la contracción muscular es un signo que diferencia la TTH de la migraña, pero al parecer no hay diferencias en la contracción entre los dos tipos de dolor.

### TRATAMIENTO Cefalea tensional

El dolor de TTH por lo común se puede combatir con analgésicos sencillos como paracetamol, ácido acetilsalicílico o NSAID. También son eficaces técnicas conductuales, como la relajación. Estudios clínicos han demostrado que los triptanos en la TTH pura no son útiles, aunque lo son en la TTH en combinación con migraña. En el caso de TTH crónica, el único fármaco de eficacia probada es la amitriptilina (cuadro 14-7). No se ha demostrado la eficacia de otros tricíclicos, los inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina ni las benzodiazepinas. No hay pruebas de la eficacia de la acupuntura. Tampoco se ha obtenido beneficio en estudios en que los testigos recibieron placebo, y se probó la toxina botulínica de tipo A en TTH crónica.

### ■ CEFALAS AUTÓNOMAS TRIGEMINALES, INCLUIDA LA HISTAMÍNICA

Las cefaleas neurovegetativas trigeminales (TAC, *trigeminal autonomic cephalalgias*) designan un agrupamiento de cefaleas primarias que comprenden la cefalea histamínica, la hemicránea paroxística y los ataques de cefalea neuralgiforme unilateral de duración breve con hiperemia conjuntival y lagrimeo (SUNCT, *short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing*)/ataques de cefalea neuralgiforme unilateral de duración breve con síntomas neurovegetativos de pares craneales (SUNA, *short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms*). Las TAC se caracterizan por ataques relativamente breves de dolor de cabeza, acompañados de síntomas autónomos de pares craneales como lagrimeo, hiperemia conjuntival o congestión de vías nasales (cuadro 14-8). El dolor suele ser intenso y puede atacar más de una vez al día. Dada la coexistencia de congestión de vías nasales o rinorrea, a menudo se hace el diagnóstico equivocado de que se trata de una "cefalea por sinusitis" y se administran descongestivos, que resultan ineficaces.

Es importante diferenciar TAC, de las cefaleas breves que no muestran manifestaciones autónomas notables de pares craneales, en particular neuralgia del trigémino, cefalea transfectiva (punzante) primaria y cefalea hipónica. Para clasificar a los pacientes, son útiles datos como las características y duración de los ciclos, su frecuencia y el momento en que surgen los ataques. Es importante practicar procedimientos imagenológicos de la hipófisis y pruebas de función hipofisaria en sujetos con

TAC porque hay cuadros iniciales excesivos de TAC en sujetos con cefaleas que provienen de algún tumor hipofisario.

### Cefalea histamínica

La entidad mencionada es una forma rara de cefalea primaria, y su frecuencia poblacional es de 0.1%. El dolor es profundo, por lo común retroorbitario, a menudo intensísimo, no fluctuante y con características explosivas. Un signo básico de dicha forma de cefalea es su periodicidad. Cuando menos uno de los ataques diarios de dolor reaparece aproximadamente a la misma hora todos los días. El paciente típico diario tiene uno o dos ataques de dolor unilateral relativamente breve, que dura ocho a 10 semanas al año y que suele ser seguido de un lapso sin dolor de un año en promedio. La cefalea histamínica se califica de crónica si no hay periodo de remisión sostenida. En el lapso intercrítico los sujetos por lo común se sienten bien. En 50% de los pacientes el problema comienza en la noche y la frecuencia de ataque es tres veces mayor en varones que en mujeres. La persona con cefalea histamínica tiende a moverse incesantemente durante los ataques, con movimientos repetitivos, de balanceo, o se frota la cabeza para sentir alivio; algunos incluso se tornan agresivos durante los ataques, situación totalmente diferente de la que se observa en personas con migraña, que prefieren estar inmóviles en los ataques.

La cefalea histamínica se acompaña de síntomas ipsolaterales de activación autónoma parasimpática de pares craneales: hiperemia conjuntival o lagrimeo, rinorrea o congestión nasal o disfunción simpática craneal en forma de ptosis. El déficit simpático es periférico y posiblemente se deba a activación parasimpática, con lesión de las fibras simpáticas ascendentes que rodean a la arteria carótida dilatada, en el tramo que pasa al interior de la cavidad craneal. Si aparecen, la fotofobia y la fonofobia muy a menudo son unilaterales y del mismo lado que el dolor, en vez de ser bilaterales como se observa en la migraña. Dicho fenómeno de fotofobia/fonofobia unilateral es característico de las TAC. Es posible que la cefalea histamínica sea un trastorno en que intervienen neuronas del marcapaso central en la región del hipotálamo posterior (fig. 14-3).

### TRATAMIENTO Cefalea histamínica

El tratamiento más satisfactorio incluye administrar fármacos para evitar los ataques histamínicos, hasta que haya cedido la crisis. Sin embargo, en algún momento de la evolución es necesario tratar los ataques agudos en todos los individuos con cefalea histamínica.

**TRATAMIENTO DEL ATAQUE AGUDO** Los ataques de la cefalea mencionada alcanzan su máximo rápidamente y por ello se necesita que las medidas terapéuticas tengan comienzo de acción rápido. Muchos pacientes reaccionan excelentemente a la inhalación de oxígeno; el gas debe administrarse en forma pura (100%) a razón de 10 a 12 L/min durante 15 a 20 min. Al parecer el flujo y el contenido elevado de oxígeno son importantes. El sumatriptán en dosis de 6 mg por plano subcutáneo comienza su acción a muy breve plazo, y acortará un ataque para que dure 10 a 15 min. No hay manifestaciones de taquifilaxia. Las nebulizaciones nasales de sumatriptán (20 mg) y zolmitriptán (5 mg) son eficaces en la cefalea aguda histamínica y constituyen una opción útil en personas que rechazan la autoinyección diaria. El sumatriptán oral no es eficaz para evitar la cefalea histamínica ni como tratamiento inmediato de la misma.

**TRATAMIENTOS PREVENTIVOS (Cuadro 14-9)** El tipo de tratamiento preventivo que se escoja contra la cefalea histamínica depende en parte de la duración de la crisis. Los individuos que muestran crisis largas o aquellos en quienes la cefalea es crónica, necesitan fármacos que sean inocuos si se utilizan por largos periodos. En caso de que las crisis sean relativamente breves, pueden ser muy útiles ciclos limitados de glucocorticoesteroides ingeridos o metisergida (no se distribuye en Estados Unidos). El ciclo de 10 días

**CUADRO 14-8** Signos clínicos de las cefaleas autónomas trigéminas

	Cefalea en grupos	Hemicránea paroxística	SUNCT
<b>Sexo (género)</b>	M > F	F = M	F y M casi iguales
<b>Dolor</b>			
Tipo	Transfictivo, terebrante	Pulsátil, terebrante, transfictivo	Ardoroso, transfictivo, agudo
Gravedad	Intensísimo	Intensísimo	Intenso a intensísimo
Sitio	Órbita, sien	Órbita, sien	Periorbitario
<b>Frecuencia de ataque</b>	1/cada 48 h-8/día	1-40/día (más de 5 al día, en más de la mitad de las veces)	3-200/día
<b>Duración del ataque</b>	15-180 min	2-30 min	5-240 s
<b>Signos autónomos</b>	Sí	Sí	Sí (la hiperemia conjuntival y el lagrimeo son notables) <sup>a</sup>
<b>Signos jaquecosos<sup>b</sup></b>	Sí	Sí	Sí
<b>Alcohol como desencadenante</b>	Sí	No	No
<b>Desencadenantes de la piel</b>	No	No	Sí
<b>Efecto de la indometacina</b>	—	Sí <sup>c</sup>	—
<b>Tratamiento abortivo</b>	Inyección de sumatriptán o en nebulización nasal Oxígeno	No hay tratamiento eficaz	Lidocaína (IV)
<b>Tratamiento profiláctico</b>	Verapamilo Metisergida Litio	Indometacina	Lamotrigina Topiramato Gabapentina

<sup>a</sup> De no aparecer hiperemia conjuntival ni lagrimeo, debe pensarse en SUNA.

<sup>b</sup> De forma típica náusea, fotofobia o fonofobia; fotofobia y fonofobia son unilaterales en el mismo lado del dolor.

<sup>c</sup> Indica respuesta completa a la indometacina.

**Abreviatura:** SUNCT, ataques de dolor neuralgiforme unilateral y breve con hiperemia conjuntival y lagrimeo.

que comience con 60 mg de prednisona al día durante siete días, para disminuir rápidamente su dosis, puede interrumpir la crisis dolorosa en muchos enfermos. Si se utiliza ergotamina (1 a 2 mg) es más eficaz si se administra 1 a 2 h antes del ataque previsto. Los individuos que consumen este último fármaco todos los días deben ser orientados en cuanto a los síntomas incipientes de ergotismo, que pueden incluir vómito, insensibilidad, disestesias, dolor y cianosis de extremidades; es importante que el límite semanal no rebase los 14 mg. El litio (600 a 900 mg/día) al parecer es particularmente útil en la forma crónica del trastorno.

**CUADRO 14-9** Medidas preventivas de la cefalea histamínica

Prevención a corto plazo	Prevención a largo plazo
<b>Cefalea histamínica episódica</b>	<b>Dolor histamínico episódico o crónico prolongado</b>
Prednisona, 1 mg/kg de peso hasta llegar a 60 mg/día y disminuir la dosis en un lapso de 21 días	Verapamilo 160-960 mg/día Litio 400-800 mg/día
Metisergida, 3-12 mg/día	Metisergida 3-12 mg/día
Verapamilo, 160-960 mg/día	Topiramato <sup>a</sup> 100-400 mg/día
Inyección del nervio occipital mayor de Arnold	Gabapentina <sup>a</sup> 1 200-3 600 mg/día Melatonina <sup>a</sup> 9-12 mg/día

<sup>a</sup> Beneficio no probado pero posible.

Muchos expertos se inclinan por el uso de verapamilo como tratamiento preventivo de primera línea en sujetos con la forma crónica de la cefalea o con crisis duraderas. En la práctica, la utilidad del verapamilo no es inferior a la del litio, pero algunos pacientes necesitan dosis del verapamilo que rebasan con mucho las administradas contra cardiopatías. Los límites de las dosis iniciales son 40 a 80 mg dos veces al día; las dosis eficaces pueden llegar incluso a 960 mg/día. Las reacciones adversas como el estreñimiento y el edema de miembros inferiores pueden ser problemáticas. Sin embargo, el aspecto más grave de interés es la inocuidad del verapamilo en el aparato cardiovascular, particularmente en dosis altas. El fármaco puede originar bloqueo cardiaco al lentificar la conducción en el nódulo auriculoventricular, situación que puede ser vigilada al medir el intervalo PR en un electrocardiograma (ECG) estándar en forma seriada. En promedio, 20% de individuos que reciben verapamilo terminan por mostrar anomalías en el ECG, que aparecen incluso con dosis de 240 mg/día; ellas pueden empeorar con el paso del tiempo entre quienes reciben dosis estables. En todos los enfermos se recomienda practicar un electrocardiograma inicial o basal que se repetirá 10 días después de un cambio de dosis, en los pacientes en quienes se emprenderán incrementos que rebasan los 240 mg/día. Los aumentos en la dosis por lo común se hacen en fracciones de 80 mg; en sujetos que durante largo tiempo reciben verapamilo conviene practicar un electrocardiograma cada seis meses.

**TRATAMIENTO DE NEUROESTIMULACIÓN** Si los tratamientos médicos son ineficaces en la cefalea histamínica crónica, cabe recurrir a estrategias de neuroestimulación. En una proporción sustancial de enfermos se han obtenido muy buenos resultados con la estimulación profunda de la sustancia gris del hipotálamo posterior. También se han señalado resultados favorables con una estrategia menos penetrante, de estimulación del nervio occipital.



**HEMICRÁNEA PAROXÍSTICA**

La hemicránea paroxística (PH, *paroxysmal hemicrania*) se caracteriza por episodios de cefalea breves, intensos, frecuentes y unilaterales. A semejanza de la cefalea histamínica, el dolor tiende a ser retroorbitario, pero puede percibirse en toda la cabeza, y se acompaña de fenómenos autónomos como lagrimeo y congestión nasal. Según se dice, los individuos con remisiones tienen PH episódica, en tanto que aquellos con la forma sin remisión, tienen PH crónica. Los signos esenciales de PH son: dolor insostenible unilateral; ataques breves (2 a 45 min); ataques frecuentes (por lo común más de cinco al día); manifestaciones autónomas intensas en la misma mitad de la cabeza en que aparece el dolor; evolución rápida (menos de 72 h), y respuesta excelente a la indometacina. A diferencia de la cefalea histamínica que afecta predominantemente a varones, en el caso de la PH la proporción varones:mujeres se acerca a 1:1.

El fármaco más indicado es la indometacina (25 a 75 mg tres veces al día) que puede suprimir totalmente los ataques de PH. El tratamiento se complica a veces por reacciones adversas en vías gastrointestinales, inducidas por indometacina, pero no se cuenta con otras posibilidades que siempre sean eficaces. En algunos enfermos es útil el topiramato. El piroxicam se ha utilizado, aunque no tiene la misma eficacia que la indometacina. El verapamilo, tratamiento eficaz de la cefalea histamínica, al parecer no es útil contra la hemicránea paroxística. En pacientes ocasionales la hemicránea comentada coexiste con neuralgia del trigémino (síndrome de tic-PH); en forma semejante al síndrome de ticbrotos cada componente puede obligar a emprender un tratamiento separado.

Se ha descrito PH secundaria después de lesiones en la región de la silla turca, que incluyen malformaciones arteriovenosas, meningioma del seno cavernoso y tumores epidermoides. Existe mayor posibilidad de que la PH sea secundaria si el paciente necesita dosis de indometacina altas (>200 mg/día). En individuos con PH bilateral aparente habrá que sospechar hipertensión de líquido cefalorraquídeo (LCR). Es importante destacar que la indometacina disminuye la presión de dicho líquido. Si se piensa en la entidad en el diagnóstico, está indicada la práctica de MRI para descartar una lesión hipofisaria.

**SUNCT/SUNA**

Los ataques de cefalea neuralgiforme unilateral de duración breve con hiperemia conjuntival y lagrimeo (SUNCT, *short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing*) constituyen un síndrome de cefalea primaria infrecuente que se caracteriza por dolor orbitario o temporal grave y unilateral que es de carácter penetrante o pulsátil. Para confirmar el diagnóstico se necesita que surjan como mínimo 20 ataques y que duren 5 a 240 s; también es necesario que haya hiperemia de la conjuntiva del ojo del mismo lado y lagrimeo. En algunos pacientes no surge la hiperemia mencionada ni lagrimeo y se ha sugerido la presencia de SUNA (ataques de cefalea neuralgiforme unilateral breve con síntomas autónomos de pares craneales [*short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms*]).

**Diagnóstico** El dolor de SUNCT/SUNA es bilateral y puede surgir en cualquier punto de la cabeza. Por lo común aparecen tres características fundamentales: dolor transictivo único (punzadas) por lo regular breves; grupos de punzadas o un ataque más duradero que incluye muchas punzadas, y entre una y otra el dolor no cede totalmente, de tal forma que se manifiesta un fenómeno “de rueda dentada” con ataques que duran muchos minutos. Cada modelo puede observarse en el contexto de dolor continuo primario. Las características que permiten sospechar el diagnóstico de SUNCT son capacidad de desencadenar los ataques por impulsos cutáneos o de otro tipo, falta del periodo rebelde para el desencadenamiento entre uno y otro ataques y el hecho de que la persona no mejora con la indometacina. Además de las perturbaciones sensitivas trigeminales, el examen neurológico es normal en SUNCT primario.

El diagnóstico de SUNCT suele confundirse con el de neuralgia del trigémino (TN, *trigeminal neuralgia*), particularmente la primera rama de ese nervio (cap. 376). La presencia de neuralgia trigémina la indican los síntomas autónomos de pares craneales, que son mínimos o no aparecen, y un periodo rebelde neto, hasta el momento de inducción del dolor.

**SUNCT secundario (sintomático)** Los SUNCT aparecen a veces con lesiones de la fosa posterior o hipofisaria. Todo individuo con SUNCT/SUNA debe ser evaluado por medio de pruebas de la función hipofisaria y MRI del cerebro, con proyecciones hipofisarias.

**TRATAMIENTO SUNCT/SUNA**

**TRATAMIENTO PARA REGULAR LOS ATAQUES** El tratamiento de los ataques agudos no es un concepto útil en SUNCT/SUNA debido a que duran poco tiempo. Sin embargo, en sujetos hospitalizados es posible utilizar la lidocaína intravenosa, que frena los síntomas.

**TRATAMIENTO PREVENTIVO** El objetivo del tratamiento es la prevención a largo plazo, para llevar al mínimo las discapacidades y la hospitalización. El fármaco más adecuado para la profilaxis es la lamotrigina, a razón de 200 a 400 mg/día. También son eficaces el topiramato y la gabapentina. Según algunos pacientes, la carbamazepina en dosis de 400 a 500 mg/día sólo genera beneficio mínimo.

Rara vez son útiles las técnicas operatorias como la descompresión microvascular o la destrucción del trigémino, y a menudo originan complicaciones a largo plazo. La infiltración del nervio occipital mayor de Arnold genera poco beneficio en algunos pacientes. La estimulación del nervio occipital probablemente es útil en un subgrupo importante de estos pacientes. Se comunicó el control completo con la estimulación cerebral profunda de la región hipotalámica posterior en un solo caso. Cuando no hay respuesta al tratamiento, la prevención a corto plazo con lidocaína IV puede ser eficaz, lo mismo que la estimulación del nervio occipital.

**CEFALEA DIARIA CRÓNICA**

La denominación general de cefalea diaria crónica (CDH, *chronic daily headache*) se puede aplicar a la situación en que el individuo presenta cefalea durante 15 días o más durante el mes. La CDH no es una entidad aislada, sino que incluye muy diversos síndromes de cefalea, incluida TTH crónica, así como el dolor de cabeza que es consecuencia de traumatismos, inflamación, infecciones, abuso de fármacos y otras causas (cuadro 14-10). Los estudios poblacionales sugieren que, en promedio, 4% de los adultos tienen cefalea diariamente o casi todos los días. El dolor diario puede ser primario o secundario, aspecto importante por considerar en las directrices del tratamiento.

**CUADRO 14-10** Clasificación de la cefalea diaria crónica

Primaria		
>4 h al día	<4 h al día	Secundaria
Migraña crónica <sup>a</sup>	Cefalea crónica histamínica <sup>b</sup>	Postraumática Lesión craneoencefálica Yatrógena Posinfecciosa
Cefalea crónica tensional <sup>a</sup>	Hemicránea paroxística crónica	Inflamatoria, como Arteritis de células gigantes Sarcoidosis Síndrome de Behçet
Hemicránea continua <sup>a</sup>	SUNCT/SUNA	Infección crónica del SNC
Cefalea diaria persistente nueva <sup>a</sup>	Cefalea hipócnica	Cefalea por abuso de fármacos <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Puede ser complicada por el abuso de analgésicos.

<sup>b</sup> Algunos individuos pueden tener cefalea que dura más de 4 h al día.

**Abreviaturas:** SUNA, ataques de cefalea neuralgiforme unilateral de duración breve con síntomas neurovegetativos de pares craneales; SUNCT, ataques de cefalea neuralgiforme unilateral de duración breve con hiperemia conjuntival y lagrimeo.

La primera medida en el tratamiento de sujetos con CDH es diagnosticar cualquier problema primario (cuadro 14-10). En el caso de sujetos con cefaleas primarias, el diagnóstico del tipo de cefalea orientará en el tratamiento. En sujetos con CDH son muy útiles los fármacos con fin preventivo como los tricíclicos, tanto amitriptilina como nortriptilina, en dosis incluso de 1 mg/kg. El empleo de los tricíclicos se comienza con dosis pequeñas (10 a 25 mg) al día y puede emprenderse 12 h antes del momento previsto del despertar, para así evitar la somnolencia matinal excesiva. En los pacientes con migraña también son útiles otros como topiramato, valproato y gabapentina. La flunarizina puede ser muy eficaz en algunos enfermos y también lo son la metisergida o la fenelzina.

**TRATAMIENTO DE LA CEFALEA CRÓNICA DIARIA, DISCAPACITANTE Y RESISTENTE AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO** Es difícil tratar la cefalea resistente con medidas médicas. Por el momento, el único enfoque con perspectivas favorables es la estimulación del nervio occipital, que al parecer modula el procesamiento talámico en la migraña y también ha mostrado resultados favorables en la cefalea histamínica crónica, el SUNCT y el SUNA y la hemicránea continua (véase adelante).

**CEFALEA POR ABUSO DE FÁRMACOS** La entidad en cuestión puede agravar la frecuencia del dolor de cabeza e inducir un estado de cefalea diaria o casi diaria rebelde al tratamiento, que ha sido llamada *cefalea por abuso de fármacos*. Una proporción importante de individuos que dejan de recibir analgésicos experimentará mejoría sustancial en la gravedad y la frecuencia de su dolor. Sin embargo, incluso después de interrumpir el empleo de analgésicos, en muchos individuos persiste, aunque al parecer sientan alguna mejoría clínica, en particular si han utilizado regularmente codeína o barbitúricos. Es probable que los síntomas residuales constituyan el problema primario de la cefalea.

**Tratamiento del abuso de fármacos: pacientes ambulatorios** En el caso del abuso de fármacos es esencial disminuir y eliminar el consumo de analgésicos. Un enfoque sería disminuir las dosis 10% cada una a dos semanas. Es posible en algunos pacientes interrumpir inmediatamente el consumo de los analgésicos, a condición de que no existan contraindicaciones. Los dos enfoques son facilitados por el empleo de un diario farmacológico, durante 30 a 60 días antes de interrumpir el uso; ello permite identificar la magnitud del problema. Con una dosis pequeña de NSAID como el naproxeno, 500 mg dos veces al día, si es tolerado, se aliviará el dolor residual conforme disminuye el consumo de analgésicos. El abuso de NSAID por lo común no constituye un problema para el individuo con cefalea diaria si ingiere el fármaco una o dos veces al día; sin embargo, los problemas de abuso pueden surgir con esquemas posológicos más frecuentes. Una vez que la persona ha disminuido sustancialmente el consumo del analgésico habrá que usar un fármaco preventivo. Hay que insistir que *los productos preventivos por lo común no son útiles en presencia de abuso de analgésicos*. La causa más frecuente de respuesta al tratamiento es el empleo de un producto preventivo, y que se sigan utilizando regularmente los analgésicos. En el caso de algunos pacientes es muy difícil interrumpir el consumo de los analgésicos y a menudo la mejor estrategia es señalar al paciente que es inevitable cierto grado de dolor durante el periodo inicial.

**Tratamiento del abuso de medicamentos: pacientes hospitalizados** Algunas personas necesitarán ser hospitalizadas para su desintoxicación. En forma típica, han fracasado los intentos de la abstinencia a nivel ambulatorio, o tienen un problema médico grave como diabetes mellitus que complicaría el periodo de abstinencia fuera del hospital. Después del internamiento se interrumpe por completo durante el primer día el consumo de medicamentos para empleo inmediato, siempre y cuando no existan contraindicaciones. Se administran antieméticos y soluciones según se necesiten. La clonidina se emplea para combatir los síntomas de abstinencia de opiáceos. En el caso de que el dolor sea intolerable y agudo en las horas diurnas, es útil administrar por la vena 1 g de ácido acetilsalicílico

## CUADRO 14-11 Entidades por incluir en el diagnóstico diferencial de cefalea persistente diaria nueva

Primaria	Secundaria
De tipo migrañoso	Hemorragia subaracnoidea
Sin signos (de tipo tensional)	Cefalea por disminución del volumen de LCR
	Cefalea por hipertensión del LCR
	Cefalea postraumática <sup>a</sup>
	Meningitis crónica

<sup>a</sup> Incluye formas posinfecciosas.

(producto no aprobado en Estados Unidos); por la noche es provechosa a veces la clorpromazina por vía intramuscular y es indispensable que el paciente sea hidratado de modo adecuado. Tres a cinco días después del ingreso hospitalario, a medida que cede el efecto de la sustancia que se suspendió, se puede utilizar el tratamiento IV con dihidroergotamina (DHE, *dihydroergotamine*). La DHE, administrada cada 8 h durante cinco días consecutivos, puede desencadenar una remisión importante que permite establecer un tratamiento preventivo. La 5-HT<sub>2</sub>, los antagonistas como el ondansetrón o el granisetron, suelen ser necesarios junto con la DHE para evitar las náuseas importantes y puede ser muy útil la domperidona (no autorizada en Estados Unidos) por vía oral o mediante supositorio.

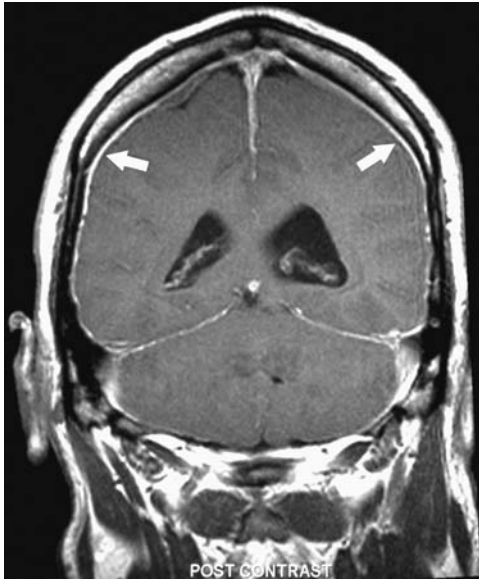
**CEFALEA NUEVA DIARIA Y PERSISTENTE** La cefalea nueva diaria y persistente (NDPH, *new daily persistent headache*) es un síndrome clínicamente peculiar y sus causas se incluyen en el **cuadro 14-11**.

**Presentación clínica** El paciente con NDPH presenta cefalea la mayor parte de los días y puede recordar con claridad, y a menudo y de manera vívida, el momento del inicio. El dolor por lo común comienza de manera repentina, aunque puede hacerlo de manera gradual. Para clasificar este síndrome, se ha propuesto como el límite superior una evolución de tres días. Los enfermos recuerdan el día exacto y las circunstancias en que comenzó el dolor de cabeza. La molestia nueva y persistente no muestra remisión. La primera prioridad es diferenciar entre la causa primaria y la secundaria del síndrome. Entre las causas secundarias la más grave es la hemorragia subaracnoidea y es importante descartarla por datos de anamnesis o por estudios apropiados (**cap. 275**).

### NDPH secundaria

**Cefalea por disminución del volumen de líquido cefalorraquídeo (LCR)** En los síndromes de ese tipo el dolor de cabeza surge con las posiciones: empieza cuando el paciente se sienta o está de pie, y muestra resolución con el decúbito. El dolor, que es occipitofrontal, es una molestia sorda pero puede ser pulsátil. De manera típica, el individuo con cefalea crónica por poco volumen de LCR señala desde el comienzo el antecedente de cefalea de un día al siguiente, que por lo común no la tenía al despertar por la mañana, pero que empeora durante el día. El decúbito suele mejorar la cefalea en términos de minutos e incluso 1 h, y reaparece la molestia cuando el individuo recupera su posición erecta.

La causa más frecuente del dolor, por la disminución persistente del volumen del LCR, es la fuga del mismo después de punción lumbar (LP). La cefalea en tal situación suele comenzar en término de 48 h, pero puede hacerlo incluso hasta los 12 días. Su incidencia va de 10 a 30%. A veces se obtiene alivio temporal con bebidas con cafeína. Además de la punción, entre los sucesos que la desencadenan pueden estar la inyección epidural o una maniobra vigorosa de Valsalva, como la que se hace al alzar pesos, pujar, toser, desbloquear las trompas de Eustaquio en un aeroplano o en el caso de orgasmos múltiples. Se ha identificado con precisión la posibilidad de que las fugas del LCR sean espontáneas, y hay que pensar en tal situación siempre que los antecedentes de la cefalea sean típicos, incluso si no hubo un suceso desencadenante. Conforme pasa el tiempo desde ese suceso, la naturaleza postural quizá no se advierta



**Figura 14-5** Imagen por resonancia magnética que muestra intensificación meníngea difusa después de la administración de gadolinio en un paciente con cefalea por bajo volumen de LCR.

con nitidez; se han identificado situaciones en que el suceso inicial tuvo efecto años antes del diagnóstico de cefalea. Los síntomas al parecer son consecuencia del volumen bajo y no de la disminución de la presión; a pesar de las presiones bajas del LCR, se identifican típicamente 0 a 50 mmH<sub>2</sub>O, y en una fuga corroborada se detectó una presión incluso de 140 mmH<sub>2</sub>O.

El síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS, *postural orthostatic tachycardia syndrome*) (cap. 375) puede tener como manifestación inicial la cefalea ortostática semejante a la que ocurre cuando disminuye el volumen del LCR y en estos casos es una entidad que debe ser incluida en el diagnóstico diferencial.

Si convienen estudios imagenológicos para identificar el origen de una supuesta fuga, el primero y más conveniente es la resonancia magnética con gadolinio como material de contraste (fig. 14-5). El contraste meníngeo difuso es tan típico, que puede corroborarse el diagnóstico dentro del contexto clínico apropiado. En la resonancia a veces se detectan malformaciones de Chiari, y en estos casos la cirugía para descomprimir la fosa posterior por lo regular empeora el dolor. La MRI de la columna vertebral con potenciación en T2 puede revelar una filtración y la MRI raquídea puede demostrar quistes meníngeos en la médula cuya importancia en estos síndromes aún no se ha dilucidado. El origen de la fuga de LCR puede identificarse por MRI espinal, por mielograma/CT o con estudios del LCR con <sup>111</sup>In-DTPA; en caso de no identificar en forma directa el sitio de la fuga, la eliminación temprana del radionúclido <sup>111</sup>In-DTPA en la vejiga o su evolución lenta por el encéfalo sugiere la fuga del líquido cefalorraquídeo.

El tratamiento inicial de la disminución de volumen de LCR es el reposo absoluto. En sujetos con dolor persistente, suele ser muy eficaz la administración intravenosa de cafeína (500 mg en 500 ml de solución salina administrados en 120 min). Antes de administrar dicho fármaco se practicará un ECG para identificar alguna arritmia. Es razonable administrar como mínimo dos venoclisis de solución de cafeína antes de emprender métodos adicionales para identificar el origen de la fuga de dicho líquido. La cafeína intravenosa es un producto inocuo y a veces curativo, y por ello ahorra a muchos pacientes la práctica de nuevas investigaciones. Si no se obtienen buenos resultados pudiera ser útil una faja abdominal. Si se identifica la fuga, la sangre utilizada como parche autólogo suele ser curativa. La sangre aplicada de esta manera también es eficaz contra la cefalea después de LP; en tal situación se identifica el sitio empíricamente como aquel en que se practicó la punción. En personas con dolor rebelde, otra posibilidad útil es la teofilina ingerida; sin embargo, su efecto es menos rápido que el de la cafeína.

**Cefalea por hipertensión del LCR** Una causa perfectamente reconocida de cefalea es la hipertensión de líquido cefalorraquídeo. Los estudios imagenológicos del encéfalo permiten identificar la causa, por ejemplo una lesión expansiva. La NDPH por la mayor presión de líquido puede ser el síntoma inicial en sujetos con hipertensión intracraneal idiopática (seudotumor cerebral) sin problemas visuales, en particular si los fondos de ojo son normales. La hipertensión intracraneal persistente puede desencadenar migraña crónica; el cuadro inicial típico en estos casos es el antecedente de cefalea generalizada, con el despertar, y que mejora al paso de las horas. Por lo común empeora con el decúbito. Son frecuentes las amaurosis. El diagnóstico es relativamente directo en caso de papiledema, pero no hay que descartar tal posibilidad incluso en personas sin cambios en la fundoscopia. Conviene practicar un método campimétrico formal incluso si no hay ataque oftálmico manifiesto. La cefalea al levantarse la persona por la mañana o la que ocurre por la noche también es característica de la apnea hipócnica obstructiva o de la hipertensión controlada inadecuadamente.

Para evaluar a pacientes en quienes se sospecha hipertensión de LCR se necesitan estudios imagenológicos del cerebro. Es una práctica más eficaz realizar resonancia magnética que incluya un venograma/MR como estudio inicial. Si no existen contraindicaciones, habrá que medir la presión del LCR por punción lumbar, método que se realizará cuando el individuo muestre síntomas al grado de poder evaluar la presión y la respuesta a la extracción de 20 a 30 ml de líquido cefalorraquídeo. Se confirmó el diagnóstico cuando hay mayor presión de abertura, y mejoría de las cefaleas después de extraer el líquido cefalorraquídeo.

El tratamiento inicial incluye acetazolamida (250 a 500 mg dos veces al día); la cefalea puede mejorar en el curso de semanas. Si dicho fármaco es ineficaz, el que le sigue en utilidad es el topiramato; posee muchas acciones que pueden ser útiles en tal situación, como serían inhibición de la anhidrasa carbónica, pérdida ponderal y estabilización de la membrana neuronal, muy probablemente mediada por efectos en las vías de fosforilación. Los individuos fuertemente afectados que no mejoran con medidas médicas necesitan medición frecuente de la presión intracraneal y a veces colocación de una derivación.

**Cefalea postraumática** Un hecho traumático podría desencadenar un cuadro de cefalea que dure meses o años después del problema original. El término *traumatismo* se utiliza en forma muy general: puede surgir el dolor de cabeza después de una lesión craneoencefálica, pero también puede hacerlo después de un episodio infeccioso, en forma típica, meningitis viral, un cuadro similar al resfriado o una parasitosis. La cefalea se acompaña a veces de mareos, vértigo y deficiencia de la memoria. Los síntomas pueden ceder después de semanas o persistir meses o años luego de la lesión. En forma típica, el estudio neurológico genera resultados normales y los datos de CT e MRI no son importantes. En ocasiones, el hematoma subdural crónico remedia este problema. En una serie, 33% de individuos con NDPH señaló haber sufrido cefalea que comenzó después de un cuadro transitorio similar al resfriado, caracterizado por fiebre, rigidez del cuello, fotofobia y malestar general intenso. La evaluación no detectó la causa del dolor. No hay pruebas convincentes de que la infección por virus de Epstein-Barr intervenga en dicho síndrome. Un factor de complicación es que muchos sujetos son sometidos a punción lumbar durante la fase aguda de la enfermedad; en tales casos hay que pensar en que la cefalea es yatrogénica y provino del volumen deficiente de LCR. También puede presentarse cefalea postraumática en caso de disección de la carótida y de hemorragia subaracnoidea, así como de cirugía intracraneal. El hecho primario al parecer es que el problema traumático que afectó las meninges productoras de dolor pudo desencadenar un cuadro cefaleico que duró muchos años.

El tratamiento es, en gran medida, empírico. Pueden utilizarse con beneficio probado antidepresivos tricíclicos, en particular amitriptilina y anticonvulsivos como topiramato, valproato y gabapentina. La fenelzina (un inhibidor de la MAOI) puede ser útil en pacientes bien seleccionados. El dolor por lo común cede en término de tres a cinco años, pero puede ser muy incapacitante.



**NDPH primaria** La entidad mencionada afecta a varones y mujeres. Puede ser de tipo migrañoso, con signos de migraña o sin signo alguno, y asume el aspecto de TTH de comienzo reciente (cuadro 14-11). Las características jaquecosas son frecuentes e incluyen cefalea unilateral y dolor pulsátil; cada componente aparece en 33% de los pacientes. En aproximadamente la mitad de los enfermos se observan náuseas, fotofobia, fonofobia o los tres signos. Algunos individuos tienen el antecedente de migraña; sin embargo, la proporción de quienes presentan NDPH y que tienen migraña preexistente no es mayor que la frecuencia de migraña en la población general. A los 24 meses, 86% de los pacientes, en promedio, no tiene cefalea. El tratamiento de NDPH primaria de tipo migrañoso incluye las medidas preventivas que son eficaces en la migraña (cuadro 14-7). La NDPH asintomática es una de las formas de cefalea primaria más rebeldes al tratamiento. Se pueden intentar medidas preventivas corrientes, pero suelen ser ineficaces.

## ■ OTRAS CEFALEAS PRIMARIAS

### Hemicránea continua

Los signos esenciales de la hemicránea continua son dolor unilateral moderado y continuo, vinculado con fluctuaciones del dolor intenso; la solución completa de la molestia con indometacina, y exacerbaciones que pueden acompañarse de manifestaciones del sistema autónomo, e incluyen hiperemia conjuntival, lagrimeo y fotofobia en el lado afectado. El problema puede comenzar entre los 11 y los 58 años; la frecuencia de ataque en mujeres es del doble que la de varones. Se desconoce la causa.

### TRATAMIENTO Hemicránea continua

El tratamiento comprende indometacina; otros NSAID al parecer son de escaso o nulo beneficio. Se ha propuesto la inyección IM de 100 mg de indometacina como una herramienta diagnóstica y la administración de una inyección de placebo en forma enmascarada también puede ser muy útil para el diagnóstico. Como alternativa, se puede administrar una prueba con indometacina oral, comenzando con 25 mg cada 8 h, luego 50 mg cada 8 h y después 75 mg cada 8 h. Se necesitan a veces dos semanas de tratamiento para evaluar si tales dosis han tenido utilidad. En algunos pacientes es útil el topiramato. La estimulación del nervio occipital puede intervenir en personas con hemicránea continua que no toleran la indometacina.

### Cefalea transictiva primaria

El signo esencial de la cefalea transictiva primaria es el dolor transictivo (punzante) confinado a la cabeza o en raras ocasiones la cara, que dura 1 s o muchos segundos o minutos y se manifiesta por una sola sensación transictiva o una serie de ellas; porque no aparecen signos concomitantes del sistema autónomo de la cara, porque no hay algún elemento cutáneo que desencadenó los ataques y porque hay un modelo de recidiva a intervalos irregulares (horas o días). Los dolores han sido descritos como “pinchazo de picahielo” o “molestias con oscilaciones irregulares”. Son más frecuentes en individuos con otras cefaleas primarias como migraña, TAC y hemicránea continua.

### TRATAMIENTO Cefalea primaria transictiva

Suele ser excelente la reacción de la cefalea primaria transictiva a la administración de 25 a 50 mg de indometacina dos o tres veces al día. Por norma general, los síntomas aparecen y desaparecen y después de un periodo de control con indometacina es adecuado interrumpir el tratamiento y observar los resultados.

### Cefalea primaria por tos

La cefalea de este tipo es un dolor generalizado que comienza en forma repentina, dura minutos y es desencadenado por la tos; se le puede evi-

tar al impedir la tos u otro hecho desencadenante como serían estornudos, pujar, reír o agacharse. En todos los sujetos con el síndrome hay que descartar causas graves antes de plantear un diagnóstico de cefalea “benigna” primaria por tos. La causa del dolor cefálico puede ser una malformación de Chiari o cualquier lesión que obstruya las vías por las que circula el LCR o que desplaza las estructuras encefálicas. Otras entidades que pueden tener a la cefalea por tos o del ejercicio como manifestación inicial incluyen aneurisma cerebral, estenosis carotídea y enfermedad vertebrobasilar. La cefalea benigna por tos puede asemejarse a la benigna después de ejercicio (véase más adelante en este capítulo), pero los individuos con el primer tipo de dolor en forma típica son ancianos.

### TRATAMIENTO Cefalea primaria por tos

El fármaco más indicado es la indometacina en dosis de 25 a 50 mg dos a tres veces al día. Algunos sujetos con la cefalea mencionada alivian su dolor con la punción lumbar. Esta es una opción sencilla si se le compara con el uso duradero de la indometacina, y es eficaz en aproximadamente 33% de los pacientes. No se ha identificado el mecanismo de tal respuesta.

### Cefalea primaria por ejercicio

El dolor en estos casos posee características que se asemejan a las de la cefalea por tos y la migraña. Puede ser desencadenado por cualquier tipo de ejercicio y posee la característica pulsátil de la migraña. La molestia que dura 5 min a 24 h es de comienzo bilateral y pulsátil; en personas susceptibles a la migraña aparecen signos jaquecosos. La cefalea primaria por ejercicio se evita haciendo lo propio con el ejercicio excesivo, particularmente en clima cálido o a grandes alturas.

No se ha identificado el mecanismo de la cefalea primaria mencionada. Un síndrome podría ser explicado por la distensión aguda de venas; el comienzo agudo del dolor con la maniobra de pujar (Valsalva) y retener el aliento, como el caso de la cefalea de los levantadores de pesas. El ejercicio puede ocasionar cefalea en cuadros ocultos graves y hay que tenerlos presentes en quienes padecen cefalea por ejercicio. El dolor de la angina de pecho puede irradiarse a la cabeza, tal vez por las conexiones centrales de los aferentes vagales, y su manifestación inicial es el dolor por ejercicio (cefalea de origen cardiaco). El vínculo con el ejercicio es el dato clínico principal de que el dolor provino del corazón. En ocasiones el feocromocitoma origina cefalea con el ejercicio. Otras causas posibles son las lesiones intracraneales y la estenosis de las arterias carótidas.

### TRATAMIENTO Cefalea primaria por ejercicio

Es importante que los regímenes de ejercicio comiencen en nivel moderado y evolucionen poco a poco hasta llegar a intensidades mayores. La indometacina en dosis diarias de 25 a 150 mg suele ser eficaz en la cefalea benigna de este tipo. Medidas profilácticas útiles son la administración de 50 mg de indometacina, 1 mg de ergotamina ingerido; de 2 mg de dihidroergotamina por nebulización nasal o 1 a 2 mg de metisergida ingerida, 30 a 45 min antes del ejercicio.

### Cefalea primaria por excitación sexual

El dolor de cabeza en estos casos es desencadenado por la excitación sexual. Suele comenzar por una molestia sorda en ambos lados que se intensifica repentinamente en el orgasmo. La molestia puede evitarse o disminuir al aplacar la actividad sexual antes del orgasmo. Se han señalado tres tipos de cefalea de esta índole: una molestia sorda en la cabeza y el cuello que se intensifica conforme aumenta la excitación sexual; un dolor repentino, intenso explosivo durante el orgasmo, y la cefalea postural que surge después del coito y que se asemeja a la molestia que aparece con la disminución de la presión del líquido cefalorraquídeo. Esto último proviene de la actividad sexual vigorosa y es una forma de



cefalea por disminución de la presión de dicho líquido. El dolor que surge en el momento del orgasmo no siempre tiene índole benigna; se sabe que 5 a 12% de los casos de hemorragia subaracnoidea son desencadenados por el coito. La cefalea de ese origen es señalada en varones con mayor frecuencia que en mujeres y puede aparecer en cualquier momento durante los años de actividad sexual. En ocasiones es algo pasajero y no molesta de nuevo a la persona, incluso sin cambio neto en la actividad sexual. En sujetos que interrumpen su actividad erótica cuando perciben por primera vez la cefalea, ésta puede ceder en un lapso de 5 min a 2 h. En aproximadamente 50% de los pacientes la cefalea de origen sexual puede ceder en un término de seis meses. En promedio, la mitad de los enfermos con la cefalea mencionada tiene el antecedente de cefaleas por ejercicio, pero no hay una frecuencia mayor de cefaleas por tos. La migraña probablemente sea más común en personas con cefalea de origen sexual.

### TRATAMIENTO Cefalea primaria de origen sexual

Las cefaleas benignas de este tipo reaparecen de manera irregular e infrecuente. El tratamiento suele limitarse a la tranquilización verbal y el consejo de interrumpir la actividad sexual si aparece un dolor leve prodromico. El propranolol puede utilizarse para evitar la cefalea que reaparece en forma regular y frecuente, y su dosis varía de 40 a 200 mg/día. Otro fármaco al que se puede recurrir es el diltiazem, antagonista de conductos de calcio, en dosis de 60 mg tres veces al día. También pueden ser útiles la ergotamina (1 mg) o la indometacina (25 a 50 mg) ingerida 30 a 45 min antes de la actividad sexual.

### Cefalea primaria “en trueno”

La cefalea intensa de comienzo repentino puede ocurrir sin que surja algún agente incitante conocido. Entre las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial están la hemorragia centinela de un aneurisma intracraneal, la disección de arteria cervicocéfálica y la trombosis venosa central. El dolor de comienzo explosivo también puede provenir de la ingestión de simpaticomiméticos o de alimentos ricos en tiramina en una persona que ingiere inhibidores de monoaminooxidasa o puede ser un síntoma de feocromocitoma. No hay certeza de si la cefalea “en trueno” es el cuadro inicial de un aneurisma cerebral indomne. Una vez que los estudios neuroimágenes y la punción lumbar descartan hemorragia subaracnoidea, las personas con el dolor mencionado por lo común evolucionan satisfactoriamente a largo plazo. En un estudio de sujetos en que no hubo signos patológicos en la CT ni de líquido cefalorraquídeo, un promedio de 15% mostró episodios repetitivos de la cefalea “en trueno” y prácticamente la mitad mostró más adelante migraña o alguna cefalea tensional.

El médico debe investigar con todo detalle, mediante procedimientos neuroimágenes (CT o si es posible MRI con angiografía MR) y estudios del LCR, el cuadro inicial de cualquier cefalea intensa y repentina. La angiografía cerebral formal se reservará para casos en que no se identifica algún cuadro primario y en situaciones clínicas en que hay una sugerencia neta de aneurisma intracraneal. La constricción segmentaria reversible de vasos cerebrales puede observarse en la cefalea primaria “en trueno” sin aneurisma intracraneal. En presencia de leucoencefalopatía posterior, entre las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial están angitis cerebral, toxicidad por fármacos y drogas (ciclosporina, metotrexato/citarabina intrarraquídeas, seudofedrina o cocaína), efectos posttransfusionales y angiopatía posparto. La adminis-

tración de nimodipina puede ser útil, aunque por definición la vasoconstricción de la cefalea primaria “en trueno” incluye la resolución espontánea.

### Cefalea hipócnica

El síndrome doloroso en cuestión comienza en forma típica horas después de que la persona empezó a dormir. Los dolores duran 15 a 30 min y suelen ser moderadamente intensos y generalizados, aunque a veces son unilaterales y pulsátiles. El individuo puede señalar que vuelve a dormir sólo para ser despertado por un nuevo ataque horas después. Durante la noche suelen sucederse tres repeticiones de ese modelo. Las siestas diurnas también pueden desencadenar el dolor de la cabeza. Predomina en mujeres y el cuadro por lo común comienza después de los 60 años. En muchos pacientes el dolor es bilateral, pero puede ser unilateral. Por lo regular no aparecen fotofobia ni fonofobia ni náuseas. La entidad importante que hay que considerar en segundo lugar en el caso de esta cefalea es la hipertensión mal controlada; se recomienda la medición continua de la presión arterial durante 24 h para detectar este cuadro tratable.

### TRATAMIENTO Cefalea hipócnica

Las personas con esta forma de dolor por lo común mejoran con una dosis de carbonato de litio a la hora de acostarse (200 a 600 mg). Si la persona no tolera el litio, otra estrategia sería administrar verapamilo (160 mg) o metisergida (1 a 4 mg a la hora de acostarse). En aproximadamente un tercio de los pacientes se puede obtener eficacia con una o dos tazas de café o 60 mg de cafeína ingerida a la hora de acostarse. Algunos casos clínicos sugieren que pueden ser eficaces 5 mg de flunarizina cada noche.

### LECTURAS ADICIONALES

- CITTADINI E, GOADSBY PJ: Hemicrania continua: A clinical study of 39 patients with diagnostic implications. *Brain* 133:1973, 2010
- COHEN AS et al: High-flow oxygen for treatment of cluster headache: A randomized trial. *JAMA* 302:2451, 2009
- GOADSBY PJ et al: *Chronic Daily Headache for Clinicians*. Hamilton, Ontario, Canada, BC Decker, 2005
- : Trigeminal autonomic cephalalgias: Paroxysmal hemicrania, SUNCT/SUNA and hemicrania continua. *Semin Neurol* 30:186, 2010
- GOADSBY PJ et al: Trigeminal autonomic cephalalgias: Paroxysmal hemicrania, SUNCT/SUNA and hemicrania continua. *Semin Neurol* 30:186, 2010
- HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY: *The International Classification of Headache Disorders*, 2nd ed. Cephalalgia 24:1, 2004
- LANCE JW, GOADSBY PJ: *Mechanism and Management of Headache*, 7th ed. Philadelphia, Elsevier, 2005
- LIPTON RB, BIGAL M: *Migraine and Other Headache Disorders*. New York, Marcel Dekker, Taylor & Francis, 2006
- LODER E: Triptan therapy in migraine. *N Engl J Med* 363:63, 2010
- OLESEN J et al: *The Headaches*. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2005

# CAPÍTULO 15

## Dolor de espalda y cuello

John W. Engstrom  
Richard A. Deyo

En nuestra sociedad, las consideraciones siguientes destacan la importancia del dolor de espalda (dorsalgia o lumbalgia) y cuello: 1) cada año el costo de la dorsalgia y la lumbalgia en Estados Unidos rebasa los 100 000 millones de dólares, que incluyen los gastos directos de la asistencia médica y también los costos por la pérdida de la productividad; 2) los síntomas de la espalda son la causa más frecuente de incapacidad en los pacientes <45 años de edad; 3) la lumbalgia es el segundo motivo más habitual de consulta médica en Estados Unidos, y 4) aproximadamente 1% de la población estadounidense sufre discapacidad crónica por esta causa.

### ANATOMÍA DE LA COLUMNA VERTEBRAL

La parte anterior de la columna está formada por los cuerpos vertebrales cilíndricos, separados por los discos intervertebrales y unidos por los ligamentos longitudinal anterior y posterior. Los discos intervertebrales están formados por un núcleo pulposo gelatinoso central rodeado de un anillo cartilaginoso resistente, el anillo fibroso; los discos suponen el 25% de la longitud de la columna vertebral (figs. 15-1 y 15-2) y su tamaño es mayor en las regiones cervical y lumbar, donde los movimientos de la columna son más amplios. La desecación del núcleo pulposo y la degeneración del anillo fibroso aumentan con la edad y dan por resultado pérdida de la estatura. Los discos son más grandes en las regiones cervical y lumbar donde son máximos los movimientos de la columna vertebral. Las funciones de la parte anterior de esta última son absorber el choque de los movimientos corporales mientras se camina y se corre, así como proteger el contenido del conducto raquídeo.

La parte posterior consta de los arcos y apófisis vertebrales. Cada arco está formado por un par de pedículos cilíndricos por delante y un par de láminas por detrás. En el arco vertebral, se originan dos apófisis transversas en dirección lateral, una apófisis espinosa hacia atrás y dos carillas articulares superiores y dos inferiores. La aposición de una faceta superior y otra inferior constituye la llamada *articulación interarticular*. Las funciones de la parte posterior de la columna vertebral son proteger la médula espinal y los nervios que se encuentran dentro del conducto

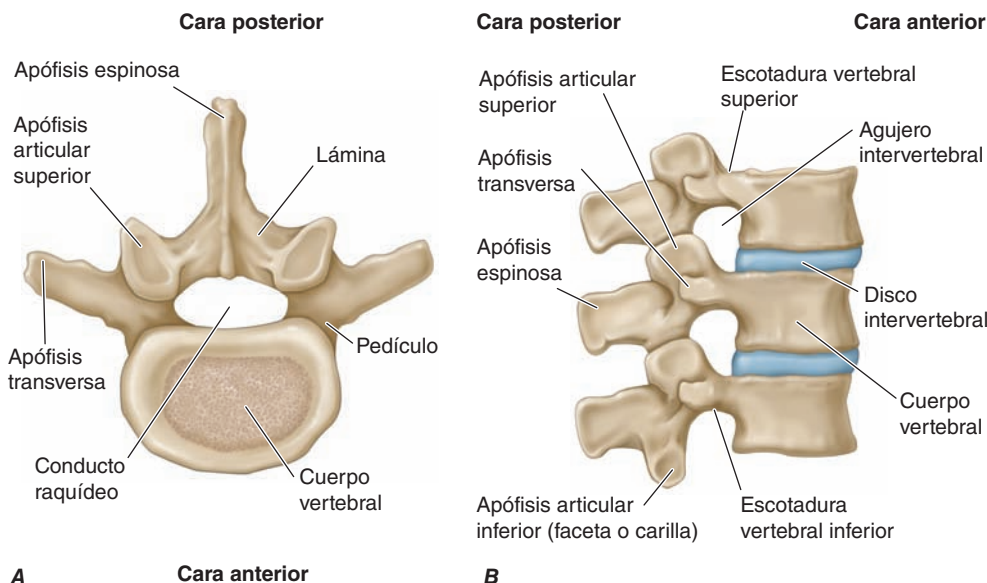


Figura 15-1 Anatomía de las vértebras. (Con autorización de A Gauthier Cornuelle, DH Gronfeldt: Radiographic Anatomy Positioning. New York, McGraw-Hill, 1998.)

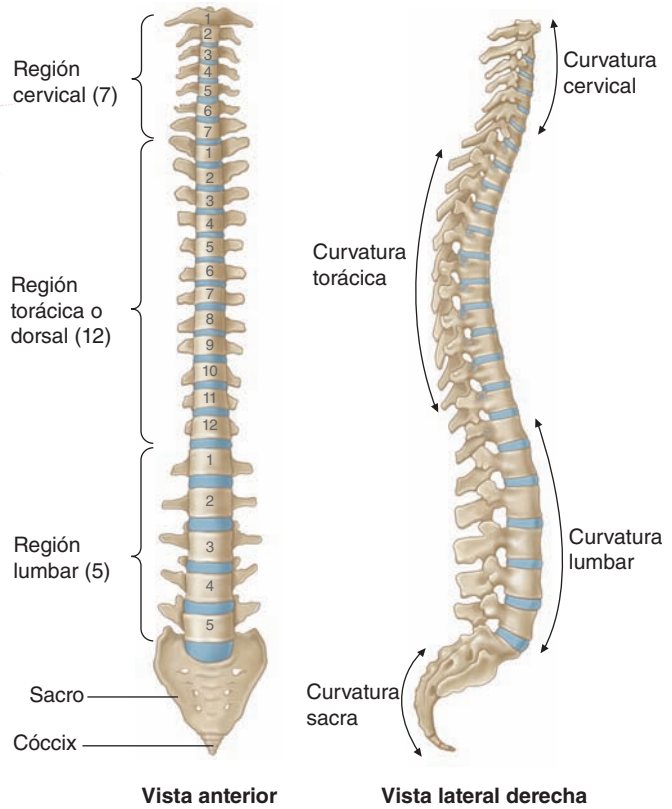
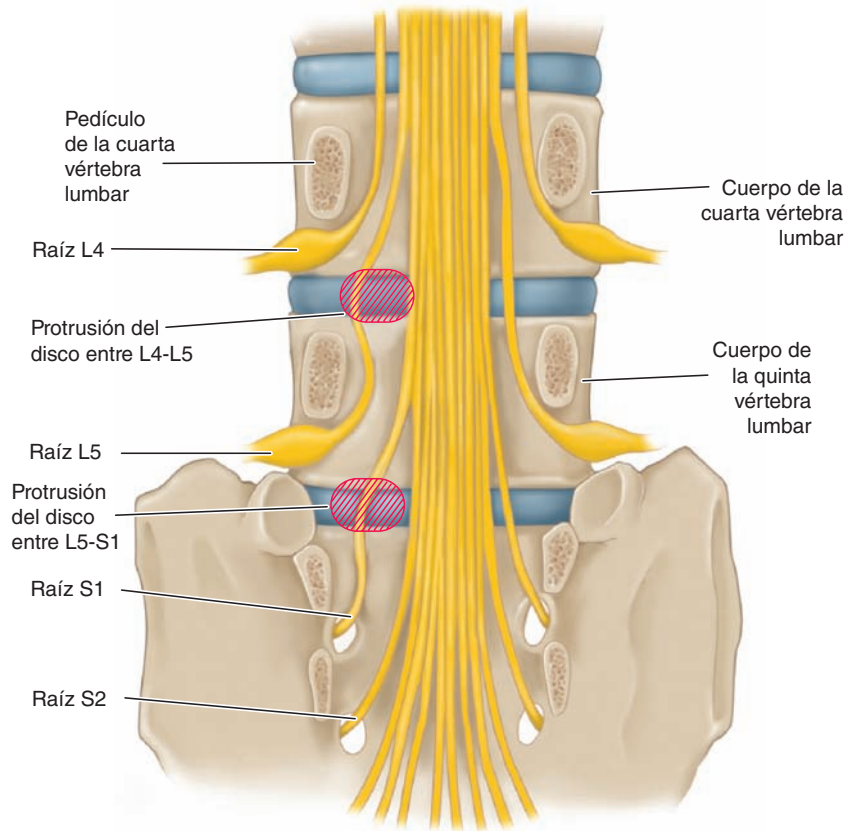


Figura 15-2 Columna vertebral. (Con autorización de A Gauthier Cornuelle, DH Gronfeldt: Radiographic Anatomy Positioning. New York, McGraw-Hill, 1998.)

raquídeo y proporcionar un punto de fijación para la inserción de los músculos y ligamentos. La contracción de los músculos adheridos a las apófisis espinosas y transversas y las láminas funcionan como un sistema de poleas y palancas que dan por resultado flexión, extensión y movimientos de flexión lateral de la columna.

La lesión de la raíz nerviosa (*radiculopatía*) es una causa frecuente de dolor en cuello, extremidad superior, lumbalgia y dolor en extremidades inferiores (figs. 23-2 y 23-3). Las raíces nerviosas salen de la columna vertebral exactamente por arriba de los cuerpos vertebrales respectivos en la región cervical (p. ej., la raíz del séptimo nervio cervical sale a nivel de C6-C7) y por debajo de sus respectivos cuerpos vertebrales en las regiones torácica (dorsal) y lumbar (p. ej., la raíz del primer nervio dorsal [torácico] sale a nivel de T1-T2). Las raíces de nervios cervicales siguen un trayecto intrarraquídeo relativamente pequeño antes de salir de la columna vertebral. En cambio, dado que la médula espinal termina a nivel de la primera o segunda vértebra lumbar, las raíces lumbares siguen un largo trayecto intrarraquídeo y pueden ser lesionadas en cualquier punto desde la parte superior de la región lumbar hasta su zona de salida en el agujero intervertebral. Por ejemplo, la hernia de disco al nivel de L4-L5 puede originar no sólo compresión de la raíz de L5, sino también de la raíz nerviosa que atraviesa S1 (fig. 15-3).

Las estructuras de la columna vertebral sensibles al dolor son el periostio de los cuerpos vertebrales, la duramadre, las carillas articulares, el anillo fibroso del disco intervertebral, las venas y arterias epidurales y el



**Figura 15-3** Compresión de las raíces L5 y S1 por hernia discal. (Con autorización de Adams and Victor's Principles of Neurology, 9th ed. New York, McGraw-Hill, 2009.)

ligamento longitudinal posterior. La alteración de estas diversas estructuras de la columna vertebral sensibles al dolor explica muchos casos de dolor de espalda en los cuales no existe compresión de la raíz nerviosa. En condiciones normales, el núcleo pulposo del disco intervertebral no es sensible al dolor. La sensación dolorosa viaja por el nervio senovertebral que nace del nervio raquídeo en cada segmento de la columna y vuelve a entrar en el conducto raquídeo a través del agujero intervertebral del mismo nivel.

**ESTUDIO DEL PACIENTE**

**Dolor de espalda (dorsalgia)**

**TIPOS DE DOLOR DE ESPALDA (DORSALGIA)** La primera medida esencial es conocer el tipo de dolor que percibe el enfermo. También hay que prestar atención a la identificación de factores de riesgo de que surjan enfermedades primarias graves; la mayor parte de ellas se origina de radiculopatía, fractura, tumor, infección o dolor referido generado en las vísceras (cuadro 15-1).

El *dolor local* se debe a la distensión de las estructuras sensibles al dolor que comprimen o irritan las terminaciones nerviosas sensitivas. El dolor se localiza cerca de la parte afectada de la espalda.

El *irradiado* a la espalda puede proceder de vísceras abdominales o pélvicas. Suele describirse como fundamentalmente abdominal o pélvico, aunque acompañado de dolor de espalda y, en general, casi nunca varía con la postura. En ocasiones, el paciente solamente refiere dolor de espalda.

El *dolor con origen en la columna* puede localizarse en la espalda o irradiarse a las nalgas o las extremidades inferiores. Las enfermedades que afectan la parte alta de la región lumbar tienden a producir dolor en la región lumbar, las ingles o la parte anterior de los muslos. En las que afectan a la parte inferior de la región lumbar, el dolor se irradia a las nalgas, la parte posterior de los muslos o, con menor frecuencia, a las pantorrillas o los pies. El dolor referido o “esclerotó-

**CUADRO 15-1 Lumbalgia aguda: factores de riesgo de tener alguna causa estructural importante**

**Datos de la anamnesis**

- El dolor empeora con el reposo o por la noche
- Antecedente de cáncer
- Antecedente de infección crónica (en particular de pulmones, vías urinarias o piel)
- Antecedente de traumatismo
- Incontinencia
- Tener más de 70 años de edad
- Abuso de fármacos intravenosos
- Empleo de glucocorticoides
- Antecedente de un déficit neurológico de evolución rápida

**Datos de la exploración física**

- Fiebre inexplicada
- Pérdida de peso inexplicada
- Dolor a la percusión en la columna vertebral
- Una masa en abdomen, recto o pelvis
- Signo de Patrick o de la percusión del talón
- Signos de elevación de la extremidad inferior en extensión o con la elevación de la pierna en extensión inversa
- Déficit neurológico focal progresivo



mico” explica los casos en los cuales el dolor cruza múltiples dermatomas sin indicios de compresión de la raíz nerviosa.

El *dolor radicular de espalda* es agudo y se irradia desde la columna vertebral al miembro inferior, siguiendo el territorio de una raíz nerviosa (véase “Enfermedad de los discos lumbares”, más adelante en este capítulo). La tos, los estornudos o las contracciones voluntarias de los músculos abdominales (levantamiento de objetos pesados o esfuerzos durante la defecación) pueden despertar el dolor irradiado, que tal vez se incremente también con las posturas que distienden los nervios y las raíces nerviosas. Al sentarse, se distiende el nervio ciático (raíces L5 y S1) que pasa por detrás de la cadera. El nervio femoral (raíces L2, L3 y L4) pasa por delante de la cadera, por lo que no se distiende en esta posición. A menudo, la mera descripción del dolor no basta para distinguir con claridad entre el tipo esclerotómico y el radicular.

El *dolor acompañado de espasmo muscular*, aunque de origen oscuro, suele vincularse con muchos trastornos de la columna vertebral. Los espasmos se acompañan de una postura alterada, tensión de los músculos paravertebrales y dolor sordo o dolorimiento en la región paravertebral.

Cuando se consideran las posibles causas del dolor, es importante conocer las circunstancias relacionadas con su aparición. Algunas víctimas de accidentes o lesiones laborales pueden exagerar sus dolores con objeto de lograr compensaciones económicas o por razones psicológicas.

**EXPLORACIÓN DE LA ESPALDA** Es recomendable hacer una exploración que abarque el abdomen y el recto. El dolor de espalda irradiado desde órganos viscerales puede reproducirse al palpar el abdomen (pancreatitis, aneurisma de la aorta abdominal [AAA]) o al percutir los ángulos costovertebrales (pielonefritis).

La columna vertebral normal tiene zonas de lordosis cervical y lumbar y una cifosis torácica. La intensificación de tales contornos normales puede originar hipercifosis torácica o hiperlordosis lumbar. En la inspección, es posible identificar la curvatura lateral de la columna (escoliosis) o asimetría de los músculos paravertebrales, que sugieren espasmo. La dorsalgia que nace de la columna ósea suele ser provocada por palpación o percusión sobre las apófisis espinosas de las vértebras afectadas.

La flexión del tronco hacia delante suele estar limitada por espasmo de músculos paravertebrales; estos últimos pueden aplanar la lordosis lumbar habitual. La flexión de las caderas es normal en sujetos con alguna espondilopatía lumbar, pero la flexión de la columna lumbar está limitada y a veces es dolorosa. La flexión lateral hacia el lado contrario del que existe el daño del elemento raquídeo puede distender los tejidos lesionados, agravar el dolor y limitar el movimiento. La hiperextensión de la columna vertebral (con la persona en decúbito ventral o en bipedestación) muestra limitación en casos de compresión de raíces nerviosas, alteraciones de las carillas articulares u otras enfermedades de la columna ósea.

El dolor por coxartropatía puede asemejarse al que muestran las lumbopatías. Se puede reproducir el dolor de la cadera por la rotación interna y externa en la cadera con la rodilla y la cadera en flexión (signo de Patrick) o al percutir el talón con la palma de la mano mientras el paciente extiende la extremidad inferior (signo de percusión del talón).

Al hallarse la persona en decúbito dorsal, la flexión pasiva de la extremidad pélvica en extensión, a nivel de la cadera, distiende las raíces de los nervios L5 y S1 y el nervio ciático (prueba de la elevación de la pierna en extensión). La distensión se acentúa si durante esa maniobra se dorsiflexiona pasivamente el pie. Normalmente, es posible flexionarlo al menos 80 grados sin ocasionar dolor, pero muchos pacientes refieren una sensación de estiramiento y tensión en los músculos isquiotibiales independiente del dolor de espalda. La prueba de *elevación de la pierna en extensión (recta)* (SLR, *straight leg-raising*) es positiva si al hacerla se reproduce el dolor habitual del dorso o de la extremidad. La producción del signo con SLR en posición sedente es útil para dilucidar si tal dato es replicable, es decir, reaparece con la maniobra. *El sujeto puede describir dolor en la porción baja del dorso*, los glúteos, cara posterior del muslo o la extremi-

dad inferior, pero el signo definitivo es que se reproduce el dolor habitual. La *SLR cruzada* es positiva si la flexión de un miembro pélvico hace que reaparezca el dolor en el miembro contrario o los glúteos. Para identificar hernia discal, el signo de la SLR cruzada es menos sensible pero más específico que el signo de la SLR. La lesión de un nervio o sus raíces siempre se localiza en el lado del dolor. La *SLR inversa* se desencadena al pedir al paciente que esté de pie junto a la mesa de exploración y que de forma pasiva extienda cada miembro pélvico con la rodilla en extensión completa. Dicha maniobra, que pone en tensión las raíces de los nervios L2-L4, plexo lumbosacro, y el nervio femoral, se considera positiva si se reproduce la dorsalgia usual o el dolor en la extremidad, que percibe el enfermo.

La exploración neurológica incluye la búsqueda de debilidad focal o atrofia muscular, cambios reflejos focales, menor sensibilidad de las extremidades pélvicas y signos de lesión de la médula espinal. El explorador debe estar alerta ante la posibilidad de debilidad por fatiga, que se define como la fluctuación de potencia durante las pruebas musculares. La debilidad intermitente puede ser causada por dolor o una combinación de dolor y debilidad verdadera subyacente. La debilidad intermitente sin dolor casi siempre se debe a la falta de esfuerzo. En casos dudosos, la electromiografía (EMG, *electromyography*) permite determinar si existe o no una debilidad verdadera debida a lesión del tejido nervioso. En el **cuadro 15-2**, se muestran los datos hallados en la exploración física de las lesiones radicales de nervios lumbosacros específicos, los cuales se describen más adelante.

**ESTUDIOS DE LABORATORIO, IMAGENOLÓGICOS Y ELECTROMIOGRÁFICOS** En la valoración inicial de la lumbalgia aguda (ALBP, *acute low back pain*) inespecífica (menos de tres meses de duración) pocas veces se necesitan pruebas corrientes de laboratorio. Si hay factores de riesgo de una enfermedad primaria grave (cuadro 15-1), están indicadas pruebas de laboratorio (biometría hemática completa, velocidad de eritrosedimentación [ESR, *erythrocyte sedimentation rate*] y análisis de orina).

La tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) es mejor que las radiografías ordinarias para detectar fracturas de estructuras en la mitad posterior de la columna vertebral, en las uniones craneocervicales y craneotorácicas, vértebras C1 y C2, fragmentos óseos dentro del conducto raquídeo o alineación defectuosa; las tomografías se utilizan cada vez más como método primario de cribado en traumatismos moderados o graves. De no haber factores de riesgo, los estudios imagenológicos en cuestión rara vez son útiles en casos de ALBP inespecífica. Imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) y mielografía con CT son los métodos radiográficos más indicados para evaluar cuadros más graves que afectan la columna vertebral. La resonancia magnética es mejor para la definición de estructuras de partes blandas, en tanto que con la mielografía con CT se obtienen imágenes óptimas de las fosas laterales del conducto raquídeo y las lesiones óseas y es mejor tolerada por personas claustrofóbicas. Es notable el valor diagnóstico adicional de los estudios de neuroimagen actuales, pero subsiste la preocupación de que pueda abusarse de ellos en casos de ALBP benigna.

Es posible utilizar los estudios electrodiagnósticos para valorar la integridad del sistema nervioso periférico (**cap. e45**). Los estudios de conducción nerviosa sensitiva son normales cuando el déficit de sensibilidad focal se debe a lesión de la raíz nerviosa debido a que las raíces nerviosas se encuentran proximales a los cuerpos de las células nerviosas en los ganglios de la raíz dorsal. La lesión del tejido nervioso distal al ganglio de la raíz dorsal (p. ej., plexo o nervio periférico) desencadena una disminución de las señales de nervios sensitivos. La EMG con aguja complementa los estudios de conducción nerviosa al detectar la desnervación o los cambios de reinervación en una distribución miotómica (segmentaria). Se obtienen muestras de múltiples músculos inervados por diferentes raíces nerviosas y nervios; el tipo de afectación muscular indica la raíz o las raíces nerviosas causantes de la lesión. La EMG con aguja da información objetiva acerca de la lesión de la fibra nerviosa motriz cuando la valoración clínica de la debilidad es limitada por el dolor o un esfuerzo débil. Los estudios de EMG y de conducción nerviosa serán normales cuando la lesión o la irritación de la raíz nerviosa sensitiva sea el origen del dolor.



**CUADRO 15-2** Radiculopatía lumbosacra: manifestaciones neurológicas

Raíces nerviosas lumbosacras	Datos de la exploración			Distribución del dolor
	Reflejos	Signos sensitivos	Motores	
L2 <sup>a</sup>	—	Mitad superior de la cara anterior del muslo	Psoas (flexión de la cadera)	Cara anterior del muslo
L3 <sup>a</sup>	—	Mitad inferior de la cara anterior del muslo Cara anterior de la rodilla	Psoas (flexión de la cadera) Cuadriceps (extensión de la rodilla) Aducción del muslo	Cara anterior del muslo y la rodilla
L4 <sup>a</sup>	Cuadricipital (rotuliano)	Cara interna de la pantorrilla	Cuadriceps (extensión de la rodilla) <sup>b</sup> Aducción del muslo Tibial anterior (dorsiflexión del pie)	Rodilla, cara interna de la pantorrilla Cara anteroexterna del muslo
L5 <sup>c</sup>	—	Superficie dorsal: pie Cara externa de la pantorrilla	Peroneos (eversión del pie) <sup>b</sup> Tibial anterior (dorsiflexión del pie) Glúteo mediano (abducción de la cadera) Dorsiflexiones de los dedos del pie	Cara externa de la pantorrilla, dorso del pie, cara posteroexterna del muslo, glúteos
S1 <sup>c</sup>	Gastrocnemio y sóleo (tobillo)	Superficie plantar del pie Cara externa del pie	Gastrocnemio y sóleo (flexión plantar del pie) <sup>b</sup> Abductor del dedo gordo (flexor del dedo gordo) <sup>b</sup> Glúteo mayor (extensión de la cadera)	Planta del pie, cara posterior de la pantorrilla, cara posterior del muslo, glúteos

<sup>a</sup> Aparece el signo de elevación de la pierna en extensión o en extensión inversa; véase el apartado "Exploración de la espalda".

<sup>b</sup> Los músculos de este grupo reciben de la raíz la mayor parte de su inervación.

<sup>c</sup> Aparece el signo de elevación de la pierna en extensión (recta); véase el apartado "Exploración de la espalda".

## CAUSAS DE DORSALGIA

(Cuadro 15-3)

### ■ ANOMALÍAS CONGÉNITAS DE LA COLUMNA VERTEBRAL LUMBAR

La *espondilólisis* es un defecto óseo de la región interarticular de las vértebras (un segmento cerca de la unión del pedículo con las láminas); la causa suele ser una microfractura de esfuerzo en un segmento con una anomalía congénita. Se presenta en hasta 6% de los adolescentes. El defecto (casi siempre bilateral) se visualiza mejor en las radiografías simples, la CT o la gammagrafía ósea y suele ser asintomático. Los síntomas pueden presentarse en el contexto de una sola lesión, lesiones leves repetidas o durante el crecimiento. La espondilólisis es la causa más frecuente de lumbalgia persistente en los adolescentes y a menudo se presenta por actividades relacionadas con los deportes.

La *espondilolistesis* es el deslizamiento anterior del cuerpo vertebral, los pedículos y las carillas articulares superiores, que dejan rezagados a los elementos posteriores. La espondilolistesis puede deberse a espondilólisis, anomalías congénitas, enfermedades degenerativas de la columna u otras causas de debilidad mecánica de la porción articular (p. ej., infecciones, osteoporosis, tumores, traumatismos, intervenciones quirúrgicas previas). El deslizamiento puede ser asintomático, pero también suele provocar dolor lumbar, lesiones de las raíces nerviosas (ante todo de L5) o estenosis sintomática de la columna vertebral o el síndrome de cola de caballo (CES, *cauda equina syndrome*) en casos agudos. En la proximidad del segmento que se ha "deslizado" hacia delante (ante todo L4 sobre L5 o, a veces, L5 sobre S1), puede encontrarse sensibilidad a la palpación. Con la palpación profunda, es posible apreciar un "escalón" formado por los elementos posteriores del segmento superior con la articulación espondilolistésica. Como consecuencia, el tronco puede acortarse y el abdomen sobresalir. También se puede presentar anterolistesis o retrolistesis en otros niveles cervicales o lumbares en adultos y ser el origen del dolor del cuello o de la lumbalgia. Las radiografías simples con el cuello o la región lumbar en flexión y extensión revelarán el movimiento del segmento raquídeo anómalo. Se valora el tratamiento quirúrgico de los síntomas de dolor que no responden a las medidas conservadoras (p. ej., reposo, fisioterapia) y en los casos de déficit neurológico progresivo, deformidad postural, deslizamiento >50% o escoliosis.

La *espina bifida occulta* es la ausencia del cierre de uno o varios arcos vertebrales en sentido posterior. En estos casos, las meninges y la médula

de la espinal son normales. Sobre el defecto puede haber una pequeña depresión o un lipoma. Casi todos los pacientes se encuentran asintomáticos y la alteración se identifica de manera accidental al valorar la dorsalgia.

El *síndrome de la médula anclada* suele asumir al principio la forma de un trastorno progresivo de la cola de caballo (véase más adelante), aunque también la mielopatía puede ser la manifestación inicial. El sujeto suele ser un adulto joven que se queja de dolor perineal o perianal, a veces después de traumatismos menores. En los estudios de MRI, se advierte un cono de ubicación baja (por debajo de L1-L2) y un *filum terminale* corto y engrosado.

### ■ TRAUMATISMOS

Un paciente que se queja de dolor de espalda e incapacidad para mover las extremidades inferiores quizá tenga una fractura o una luxación de la columna vertebral y, en el caso de las fracturas por encima de L1, una compresión de la médula espinal. En estos individuos, hay que tener cuidado para no agravar la lesión de la médula espinal o las raíces nerviosas. En espera de los resultados de los estudios radiológicos, ha de inmovilizarse la espalda.

### Esguinces y distensiones

Los términos *esguince lumbar*, *distensión* o *espasmo muscular de origen mecánico* se aplican a lesiones leves y de evolución limitada vinculadas con levantamiento de objetos pesados, caídas o desaceleraciones súbitas, como las que tienen lugar en los accidentes de tránsito. Todos estos términos son muy amplios y no describen con claridad ninguna lesión anatómica específica. El dolor suele limitarse a la parte inferior de la espalda sin irradiación a las nalgas ni a las extremidades inferiores. Los pacientes con dolor lumbar y espasmo de los músculos paravertebrales suelen adoptar posturas poco habituales.

### Fracturas vertebrales traumáticas

La mayor parte de las fracturas traumáticas de los cuerpos vertebrales lumbares se debe a lesiones por compresión o flexión que producen una cuña o compresión anterior. En los traumatismos más graves, el sujeto puede sufrir una fractura con luxación o una fractura "por estallido" que afecta el cuerpo vertebral y los elementos posteriores. Las fracturas ver-

tebrales traumáticas se deben a caídas desde alturas (es frecuente la fractura de la parte interarticular de L5), desaceleraciones súbitas en accidentes de tránsito o lesiones directas. En estos casos es frecuente la alteración neurológica concomitante y está indicado el tratamiento qui-

rúrgico temprano. En las víctimas de traumatismo no penetrante, cabe reformatear las CT del tórax, el abdomen o la pelvis para detectar fracturas vertebrales coexistentes.

### CUADRO 15-3 Causas de lumbalgia o dolor cervical

#### Congénitas o del desarrollo

Espondilólisis y espondilolistesis  
Cifoescoliosis  
Espina bífida oculta  
Síndrome de la médula espinal anclada

#### Traumatismos de poca intensidad

Torcedura o distensión  
Latigazo (“chicotazo”) cervical

#### Fracturas

Traumáticas: caídas, accidentes en vehículos motorizados  
Atraumáticas: osteoporosis, infiltración neoplásica, corticoterapia (exógena), osteomielitis

#### Hernia de disco intervertebral

##### Cuadros clínicos degenerativos

Estrechamiento foraminal vertebral  
Complejo disco-osteofito  
Rotura interna del disco  
Estenosis raquídea lumbar con claudicación neurógena  
Artropatía uncovertebral<sup>b</sup>  
Artropatía atlantoaxoidea (p. ej., en la artritis reumatoide)  
Artritis  
Espondilosis  
Artropatía de carillas o sacroiliaca  
Neoplasias: metastásicas, hemáticas, tumores óseos primarios

##### Infección o inflamación

Osteomielitis vertebral  
Absceso epidural raquídeo  
Sepsis discal (discitis)  
Meningitis  
Aracnoiditis lumbar  
Autoinmunitarias (p. ej., espondilitis anquilosante, artritis reactiva [conocida en el pasado como síndrome de Reiter])

##### Metabólicas

Osteoporosis: hiperparatiroidismo, inmovilidad  
Osteoesclerosis (p. ej., enfermedad de Paget)

##### Vasculares

Aneurisma aórtico abdominal  
Diseción de arteria vertebral

##### Otros

Dolor irradiado de origen visceral  
Posturales  
Psiquiátricas, simulación, síndrome de dolor crónico

### ■ ENFERMEDAD DE LOS DISCOS LUMBARES

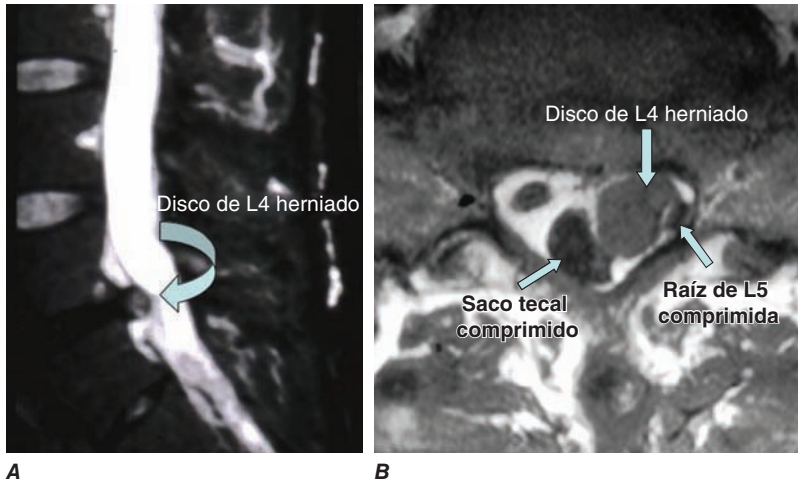
Este trastorno es una causa frecuente de dolor crónico o recurrente de la zona lumbar y las extremidades inferiores (figs. 15-3 y 15-4). Afecta ante todo a los niveles L4-L5 y L5-S1, aunque en ocasiones participan también niveles lumbares más altos. La causa de la lesión del disco suele ser desconocida; el riesgo es mayor en las personas con sobrepeso. La hernia discal es poco frecuente antes de los 20 años de edad y es inusual en los discos fibróticos de la persona de edad avanzada. Los factores genéticos intervienen a veces como elementos de predisposición a discopatías en algunos pacientes. El dolor puede estar limitado a la región lumbar o irradiarse a la extremidad pélvica, el glúteo o la cadera. Un estornudo, la tos o cualquier movimiento insignificante pueden originar prolapso del núcleo pulposo, con lo cual se desplaza hacia atrás el anillo roto y debilitado. En el caso de discopatía grave, el núcleo puede sobresalir a través del anillo (hernia) o mostrar extrusión hasta quedar como un fragmento libre en el conducto raquídeo.

Se discute cuál puede ser el mecanismo por el que la lesión del disco intervertebral causa dolor de espalda. La parte interna del anillo fibroso y el núcleo pulposo no están inervados. La inflamación y la producción de citocinas proinflamatorias en el disco herniado o roto podrían desencadenar o perpetuar el dolor. El crecimiento hacia dentro de las fibras nerviosas nociceptivas (dolor) que penetran hacia porciones más internas del disco intervertebral dañado justificaría el dolor crónico “discógeno”. El disco herniado puede lesionar la raíz nerviosa (radiculopatía) por compresión, inflamación o ambas; suelen producirse grados diversos de desmielinización y pérdida axonal.

La rotura de disco puede ser asintomática o generar dorsalgia, anomalías posturales, limitación de la movilidad de la columna vertebral (sobre todo de la flexión), un déficit neurológico focal o dolor radicular. Si la pérdida sensitiva sigue un patrón dermatómico o existe hiporreflexia o arreflexia tendinosa profunda, ello sugerirá más la lesión de una raíz específica que las características del dolor. Las alteraciones motoras (debilidad focal, atrofia muscular o fasciculaciones) aparecen con menor frecuencia que las sensitivas o reflejas. Los síntomas y los signos por lo regular son unilaterales, pero en caso de grandes hernias centrales de disco que comprimen varias raíces o que producen la inflamación de raíces nerviosas dentro del conducto raquídeo puede haber afectación bilateral. En el cuadro 15-2, se listan las manifestaciones clínicas de lesiones de raíces de nervios específicos. Hay datos que sugieren que la hernia de disco lumbar con un déficit radicular no progresivo puede tratarse con medios no quirúrgicos.

Entre las entidades clínicas por incluir en el diagnóstico diferencial están diversos cuadros graves y tratables, como abscesos epidurales, hematomas, fracturas o tumores. La presencia de fiebre, dolor constante que no se modifica con los cambios de posición, anomalías esfinterianas o signos de mielopatía, sugieren que el problema tiene otra causa y no la discopatía lumbar. La arreflexia aquiliana bilateral puede ser un signo normal en personas >60 años de edad o una manifestación de radiculopatía bilateral a nivel de S1. La arreflexia tendinosa profunda o la pérdida focal de sensibilidad puede indicar la lesión de una raíz nerviosa, pero también hay que pensar en otros sitios de lesión en el trayecto del nervio. Por ejemplo, la ausencia del reflejo rotuliano puede deberse a una neuropatía femoral o a una lesión de la raíz nerviosa L4. La pérdida de sensibilidad en el pie y la porción externa distal de la pantorrilla puede ser consecuencia de una neuropatía del nervio ciático poplíteo externo o el femorocutáneo del muslo o a una lesión de la raíz nerviosa L5. La atrofia focal de músculos puede manifestar lesión de una raíz nerviosa o de un nervio periférico, afección de las neuronas del asta anterior o desuso.

Se requiere MRI o mielografía con CT para definir el sitio y el tipo de alteración existente. La sola resonancia magnética raquídea ofrece imágenes muy detalladas de la anatomía intrarraquídea y de las partes blandas vecinas. Las lesiones óseas de las fosas laterales o los agujeros intervertebrales se visualizan en forma óptima con mielografía con CT. No es fácil relacionar los datos neurorradiográficos con los síntomas, en particular el dolor. Los desgarros detectables en la imagen con medio de contraste, en



**Figura 15-4** Radiculopatía de L5 izquierda. **A.** Imagen sagital potenciada en T2 en el lado izquierdo revela hernia de disco en el nivel L4-5. **B.** La imagen axial potenciada en T1 muestra hernia de disco paracentral con desplazamiento del saco tecal hacia la parte medial y la raíz nerviosa izquierda de L5 hacia la parte posterior en la fosa lateral izquierda.

el anillo fibroso o las protrusiones discales, han sido aceptados de manera amplia como causas habituales de dorsalgia; sin embargo, en una investigación se advirtió que muchos de los adultos asintomáticos mostraban signos semejantes. También son frecuentes las protrusiones discales asintomáticas, anomalías que pueden tornarse más notorias con el medio de contraste. Además, en el caso de personas con hernia discal diagnosticada, sometidas a tratamiento médico quirúrgico, la persistencia de la hernia 10 años después no guardó relación con los resultados clínicos. En resumen, en la resonancia magnética, detectar protrusión discal, desgarros en el anillo fibroso o una imagen intensificada por medios de contraste, constituyen hallazgos casuales frecuentes que por sí mismos no obligan a tomar decisiones terapéuticas en sujetos con dolor de espalda.

El diagnóstico de lesión de la raíz nerviosa es más certero cuando concuerdan antecedentes, exploración física y resultados de los estudios imagenológicos y de la EMG. La correlación entre la CT y la EMG para localizar la lesión de la raíz nerviosa es entre 65 y 73%. Hasta un tercio de los adultos asintomáticos tiene prolapsos de disco lumbar que se detecta mediante CT o resonancia magnética.

A continuación se describe el tratamiento de la discopatía lumbar.

El síndrome de cola de caballo (CES, *cauda equina syndrome*) significa una lesión de múltiples raíces nerviosas lumbosacras dentro del conducto raquídeo distal a la terminación de la médula espinal en L1-2. Se puede presentar lumbalgia, debilidad y arreflexia de extremidades inferiores, anestesia en distribución de silla de montar o disfunción vesical. Es importante diferenciar dicho problema de los trastornos de la parte inferior de la médula espinal (síndrome del cono medular), de la mielitis transversa aguda (cap. 377) y del síndrome de Guillain-Barré (cap. 385). A veces hay afectación combinada del cono medular y de la cola de caballo. El CES suele ser causado por rotura de un disco intervertebral lumbosacro, fractura vertebral lumbosacra, hematoma dentro del conducto raquídeo (p. ej., después de punción lumbar en sujetos con coagulopatía), tumores compresivos u otras lesiones expansivas. Entre las opciones terapéuticas están la descompresión quirúrgica, que a veces debe realizarse urgentemente en un intento por restaurar o conservar la función motora o esfinteriana, o radioterapia paliativa o radioterapia contra metástasis tumorales (cap. 379).

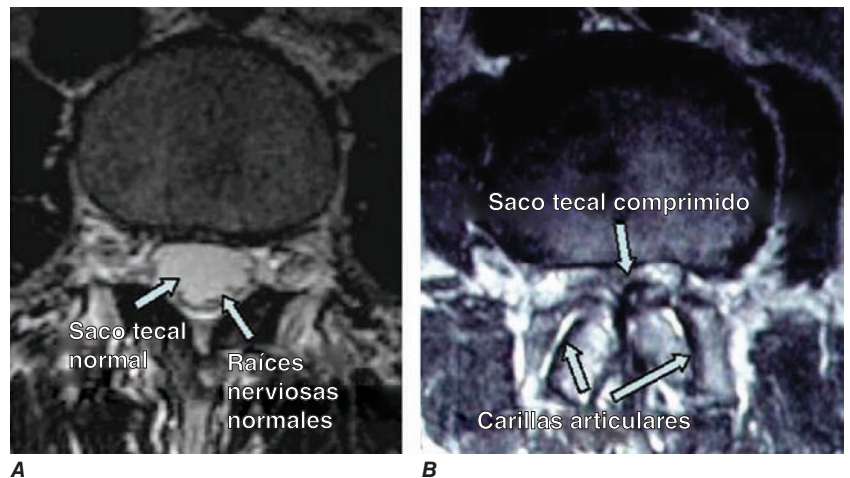
### ■ ENFERMEDADES DEGENERATIVAS

La *estenosis raquídea lumbar* (LSS, *lumbar spinal stenosis*) es el angostamiento del conducto raquídeo a nivel lumbar y es, con frecuencia, asintomática. La *claudicación neurógena* es el síntoma común y es el

dolor en el dorso, los glúteos o en el miembro pélvico, inducido por la marcha o la bipedestación y que se alivia en posición sedente. Los síntomas de las piernas suelen ser bilaterales. Por sí misma, la estenosis lumbar suele ser asintomática y es poca la correlación entre la intensidad de los síntomas y el grado de estenosis del conducto raquídeo. A diferencia de la claudicación de origen vascular, los síntomas suelen desencadenarse por el simple hecho de estar de pie, sin caminar. A diferencia de la discopatía lumbar, el cuadro sintomático suele aliviarse al sentarse. Los pacientes con claudicación neurógena a menudo pueden caminar distancias mucho más largas cuando se inclinan sobre un carrito de compras y pueden pedalear en una bicicleta estática en la que se sienten cómodos. Estas posiciones flexionadas aumentan el diámetro anteroposterior del conducto raquídeo y disminuyen la hipertensión venosa intrarraquídea, lo cual da por resultado alivio del dolor. Si la estenosis raquídea se asocia a estrechamiento de los agujeros nerviosos y radiculopatía, puede haber debilidad focal, pérdida sensitiva o cambios reflejos. En raras ocasiones, existen deficiencias neurológicas graves como parálisis e incontinencia urinaria.

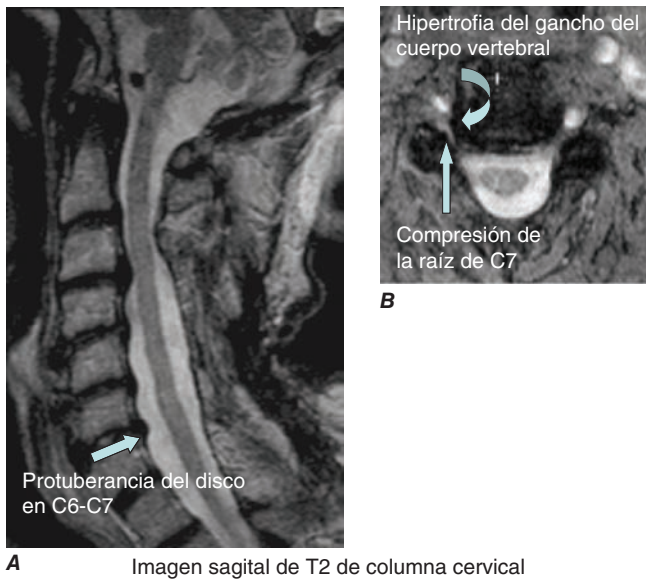
La LSS puede ser adquirida (75%), congénita o una combinación de ambos factores. Las modalidades congénitas (acondroplasia, idiopática) se caracterizan por unos pedículos cortos y gruesos que originan estenosis tanto del conducto raquídeo como de la fosa lateral. Los factores adquiridos que pueden contribuir a la estenosis raquídea son las enfermedades degenerativas (espondilosis, espondilolistesis, escoliosis), traumatismos, cirugía vertebral, trastornos metabólicos o endocrinos (lipomatosis epidural, osteoporosis, acromegalia, osteodistrofia renal, hipoparatiroidismo) y la enfermedad de Paget. La MRI proporciona la mejor definición de las alteraciones anatómicas (fig. 15-5).

El tratamiento conservador consiste en antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), programas de ejercicio y tratamiento sintomático de los episodios de dolor agudo. Son insuficientes los datos que respaldan el empleo de inyecciones epidurales de glucocorticoides. Cuando el tratamiento médico no logra un alivio suficiente del dolor que permita la realización de las actividades de la vida diaria o cuando existen signos neurológicos focales importantes, se considerará el tratamiento quirúrgico. La mayoría de los pacientes con claudicación neurógena que reciben tratamiento quirúrgico presenta alivio importante de la lumbalgia y del dolor de las piernas en las seis semanas posteriores a la intervención quirúrgica y el alivio del dolor persiste durante un mínimo de dos años. Quienes reciben tratamiento



**Figura 15-5** Imágenes axiales potenciadas en T2 de la columna lumbar. **A.** La imagen muestra un saco tecal normal dentro del conducto raquídeo lumbar. El saco tecal está brillante. Las raíces lumbares son puntos oscuros en el saco tecal posterior con el paciente en posición de decúbito supino. **B.** No se visualiza bien el saco tecal debido a la estenosis grave del conducto raquídeo lumbar, lo cual en parte se debe a las carillas articulares hipertroficadas.





**Figura 15-6 Radiculopatía de C7 derecha.** **A.** La imagen sagital potenciada en T2 muestra protuberancia leve del disco al nivel de C6-C7 y un conducto raquídeo con estenosis leve, pero sin compresión visible de la raíz nerviosa. **B.** Imagen axial potenciada en T2. La combinación de hipertrofia del gancho del cuerpo vertebral e hipertrofia de la carilla articular (espacio oscuro ovoide inmediatamente lateral a la raíz C7) disminuye el diámetro del agujero intervertebral derecho al nivel de C6-C7, lo cual da por resultado compresión de la raíz nerviosa de C7 en el lado derecho.

no quirúrgico pocas veces mejoran. Hasta 25% sufre recurrencia de la estenosis en el mismo nivel o en el nivel adyacente en los siete a 10 años siguientes a la intervención inicial; los síntomas recurrentes suelen responder a una segunda descompresión quirúrgica.

La *estenosis del agujero neural con radiculopatía* es un trastorno degenerativo frecuente que muy a menudo se debe a los mismos problemas que producen estenosis de la columna vertebral lumbar (figs. 15-1 y 15-6), que comprenden osteofitos, protrusión lateral de disco, osteofitos de disco calcificado, hipertrofia de las carillas articulares, hipertrofia articular no covertebral (columna cervical), acortamiento congénito de los pedículos vertebrales o, a menudo, una combinación de estos trastornos. Otros diagnósticos a tomar en cuenta abarcan neoplasias (primarias o metastásicas), fracturas, infecciones (absceso epidural) o hematomas. Estos trastornos pueden generar síntomas radicales unilaterales o signos debidos a compresión ósea en el agujero intervertebral o en la fosa lateral; los síntomas son difíciles de distinguir de la radiculopatía relacionada con el disco, pero el tratamiento difiere según sea la causa específica. Los antecedentes y la exploración neurológica por sí solos no permiten distinguir estas posibilidades y se precisa un estudio de neuroimágenes (CT o MRI) de la columna vertebral para identificar la causa fundamental. Los datos neurológicos tras la exploración y la EMG ayudan a dirigir la atención del radiólogo a estructuras nerviosas o radicales específicas que se visualizan mejor en las imágenes axiales. En el caso de la *hipertrofia de carillas articulares*, la foraminotomía quirúrgica logra el alivio prolongado del dolor de la extremidad inferior y del dolor de espalda en 80 a 90% de los pacientes. No se ha estudiado de manera rigurosa la utilidad contra el dolor de los bloqueos terapéuticos de las carillas interarticulares.

## ■ ARTRITIS

La *espondilosis* o artrosis de la columna vertebral suele aparecer en etapas avanzadas de la vida y afecta ante todo la región cervical y lumbosacra. Los pacientes suelen referir un dolor en la espalda que aumenta con el movimiento y se vincula con rigidez. La relación entre los síntomas clínicos y los datos radiográficos no suele ser directa. El dolor quizá sea un síntoma sobresaliente y tal vez sean mínimos los datos en las radiografías, CT o MRI y se pueden detectar trastornos degenerativos prominentes de la columna vertebral. Los osteofitos o la combinación de disco y osteofitos pueden causar o contribuir a estenosis central del conducto raquídeo, a estenosis de la fosa lateral o a estenosis del agujero neural.

## Espondilitis anquilosante

(Véase también cap. 325.) Esta peculiar enfermedad artrítica de la columna vertebral se manifiesta normalmente con un dolor gradual que aparece en la región lumbar y en las nalgas. Los pacientes suelen ser varones <40 años de edad. Las manifestaciones asociadas consisten en rigidez matutina de espalda, dolor nocturno, dolor que no se alivia con el reposo, elevación de la ESR y presencia del antígeno de histocompatibilidad HLA-B27. Se caracteriza por su comienzo en la juventud y la dorsalgia que mejora con el ejercicio. Conforme evoluciona la enfermedad, se pierde la lordosis lumbar normal y se intensifica la cifosis torácica. La inflamación y erosión de las fibras externas del anillo fibroso en el punto de contacto con el cuerpo vertebral produce osificación y proliferación ósea, que forma puentes que unen cuerpos vertebrales vecinos y disminuye la movilidad raquídea en todos los planos. Se ha utilizado la MRI para valorar la inflamación de articulaciones y la respuesta al tratamiento y es más sensible que las radiografías simples. En las etapas más avanzadas, las radiografías simples revelan puentes de cuerpos vertebrales que producen la “columna de bambú” fusionada.

Las fracturas por esfuerzo sin traumatismo o después de traumatismos mínimos pueden presentarse en los elementos óseos posteriores con anquilosis espontánea de la columna rígida y osteoporótica y es posible que originen dolor focal, inestabilidad raquídea, compresión de la médula espinal o CES. Con el tiempo, quizás aparezca subluxación atlantoaxoidea con compresión de la médula espinal en hasta 20% de los pacientes. La función respiratoria puede verse dificultada si hay anquilosis de las costillas al articularse en la columna vertebral y disminución de la altura de la columna dorsal (torácica). En muchos pacientes, la administración de fármacos contra el factor de necrosis tumoral es eficaz para disminuir la actividad de la enfermedad y mejorar la función. De forma semejante a lo que ocurre en la espondilitis anquilosante, puede haber limitación de movimientos en el síndrome de Reiter, la artritis psoriásica y la enteropatía inflamatoria crónica.

## ■ NEOPLASIAS

El dolor de espalda es el síntoma neurológico más frecuente en pacientes con carcinoma sistémico y es el síntoma inicial en 20% de los casos. La causa suele ser metástasis a cuerpos vertebrales, pero también puede deberse a la diseminación de la neoplasia maligna a través de los agujeros intervertebrales (sobre todo en el caso del linfoma) o a meningitis carcinomatosa. El dolor de espalda relacionado con carcinoma tiende a ser constante, sordo, no se alivia con el reposo y se exacerba por la noche. En cambio, la lumbalgia mecánica suele mejorar con el reposo. La MRI, la CT y la mielografía con CT son los estudios de elección cuando se sospecha metástasis raquídeas. Una vez que se detecta metástasis, las imágenes de toda la columna vertebral revelan depósitos adicionales de tumor en 33% de los pacientes. Se prefiere la MRI para definir los tejidos blandos, pero es mejor la modalidad de imágenes que se pueda obtener con más rapidez pues el estado del paciente se puede agravar rápidamente si no se trata. Cuando se establece el diagnóstico, <5% de los enfermos que no deambulan llega a recuperar la capacidad para caminar; por consiguiente, es decisivo el diagnóstico en una etapa temprana. En el capítulo 379 se describe con detalle el tratamiento de las metástasis raquídeas.

## ■ INFECCIONES E INFLAMACIÓN

La *osteomielitis vertebral* suele ser causada por estafilococos, aunque a veces intervienen otras bacterias o el bacilo de la tuberculosis (enfermedad de Pott). El origen primario suelen constituirlo las vías urinarias, la piel o los pulmones. Otro factor reconocido de riesgo es el uso de fármacos por vía intravenosa. Siempre que se detecte osteomielitis piógena, hay que pensar en la posibilidad de endocarditis bacteriana. Los datos más frecuentes son un dolor de espalda que no se alivia con el reposo, la sensibilidad en la columna vertebral sobre el segmento afectado y la elevación de la ESR. Una minoría de enfermos puede presentar fiebre o leucocitosis. La MRI y la CT son sensibles y específicas para la detección temprana de osteomielitis; la CT es más fácil de obtener en los servicios de urgencias y la toleran mejor algunos pacientes con dorsalgia intensa. El disco intervertebral también puede ser afectado por infecciones (discitis) y casi nunca por tumores.



El *absceso epidural raquídeo* (cap. 377) se manifiesta por dorsalgia (que se agrava por el movimiento o la palpación), fiebre, radiculopatía o signos de compresión de la médula espinal. La aparición subaguda de dos o más de estas manifestaciones ha de aumentar la sospecha de un absceso epidural raquídeo. El absceso puede abarcar múltiples niveles espinales y se identifica mejor por medio de MRI de la columna vertebral.

La *aracnoiditis lumbar por adherencias* con radiculopatía es causada por la fibrosis posterior a la inflamación del espacio subaracnoideo. La fibrosis origina adherencias de raíces nerviosas y, con ello, dorsalgia y dolor de extremidades, acompañado de cambios motores, sensitivos o reflejos. Las causas de aracnoiditis comprenden operaciones lumbares múltiples, infecciones raquídeas crónicas (sobre todo tuberculosis en los países en desarrollo), lesión de la médula espinal, hemorragia intratecal, mielografía (infrecuente), inyecciones intratecales (glucocorticoides, anestésicos u otros fármacos) y cuerpos extraños. La MRI muestra raíces nerviosas aglutinadas o locuciones de líquido cefalorraquídeo dentro del saco tecal. También puede presentarse aglomeración de raíces nerviosas con polineuropatía desmielinizante o infiltración neoplásica. El tratamiento suele ser insatisfactorio. Se ha intentado lisis microquirúrgica de las adherencias, rizotomía dorsal, ganglionectomía de la raíz dorsal y los corticoesteroides epidurales. La estimulación de la columna dorsal para el alivio del dolor ha producido resultados variables.

## ■ CAUSAS METABÓLICAS

### Osteoporosis y osteoesclerosis

La inmovilización o los estados o los trastornos subyacentes, como osteomalacia, posmenopausia, nefropatías, mieloma múltiple, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, carcinoma metastásico o empleo de glucocorticoides, pueden acelerar la osteoporosis y debilitar el cuerpo vertebral, lo cual da lugar a fracturas por compresión y dolor. Hasta dos tercios de las fracturas por compresión visualizadas en las radiografías son asintomáticas. Las fracturas del cuerpo vertebral no traumáticas más frecuentes se deben a osteoporosis posmenopáusica o senil (cap. 354). El riesgo de una nueva fractura vertebral un año después de una primera fractura vertebral es de 20%. La presencia de fiebre, pérdida de peso, fractura a un nivel por encima de T4 u otros trastornos antes descritos han de aumentar la sospecha de una causa diferente a la osteoporosis senil. Si se sospecha un tumor, se lleva a cabo una biopsia ósea o la búsqueda diagnóstica de un tumor primario. La manifestación única de una fractura por compresión puede ser dolor de espalda o dolor radicular localizado y exacerbado por el movimiento, a menudo reproducido en la palpación sobre las apófisis espinosas de las vértebras afectadas. El diagnóstico se corrobora con el contexto clínico, los signos neurológicos y las imágenes radiográficas de la columna vertebral.

El alivio del dolor agudo suele lograrse con paracetamol o una combinación de opiáceos y paracetamol. La utilidad de los NSAID es discutible. Tanto el dolor como la discapacidad mejoran con los dispositivos ortopédicos. Los fármacos contra la resorción, sobre todo bisfosfonato (p. ej., alendronato), han reducido el riesgo de fracturas osteoporóticas y constituyen el tratamiento preferido para evitar más fracturas. Menos de 33% de los pacientes con fracturas previas por compresión es tratado de manera adecuada de osteoporosis pese al incremento del riesgo de fracturas futuras; incluso menos personas con riesgo, sin un antecedente de fractura, son tratadas de modo adecuado. Se dispone de intervenciones (vertebroplastia percutánea, cifoplastia) para las fracturas osteoporóticas por compresión que se acompañan de dolor debilitante. Los estudios comparativos indican una utilidad para la reducción del dolor agudo, pero no a los dos meses, en comparación con el tratamiento conservador. Se ha comunicado el alivio del dolor después de la vertebroplastia percutánea en pacientes con metástasis vertebrales, mieloma o hemangiomas.

La osteoesclerosis, un incremento alterado de la densidad ósea que a menudo se debe a enfermedad de Paget, fácilmente se identifica en los estudios radiográficos rutinarios y a veces puede ser causa de dorsalgia. Puede vincularse con un incremento aislado de la fosfatasa alcalina en una persona de edad avanzada, por lo demás sana. La compresión de la médula espinal o de la raíz nerviosa quizá se deba a pinzamiento óseo. No ha de presuponerse que la enfermedad de Paget sea la causa del dolor de espalda de un sujeto hasta no valorar muy bien otras causas.

Véase una descripción adicional de estos trastornos óseos en los capítulos 353 a 355.

## ■ DOLOR IRRADIADO POR ENFERMEDAD VISCERAL

En las enfermedades del tórax, el abdomen o la pelvis, el dolor puede irradiarse a la parte posterior del segmento medular que inerva el órgano enfermo. A veces la dorsalgia puede ser la primera y única manifestación. Los trastornos del hemiabdomen superior suelen irradiar dolor hacia la región dorsal baja o lumbar alta (de la octava vértebra dorsal a la primera y segunda vértebras lumbares), los del hemiabdomen inferior irradian el dolor a la región lumbar media (segunda a cuarta vértebras lumbares) y los de la pelvis lo hacen a la región sacra. No se manifiestan signos locales (dolor a la palpación de la columna vertebral, espasmo de los músculos paravertebrales) y los movimientos normales de la columna generan dolor mínimo o nulo.

### Dolor dorsal bajo y dolor lumbar en las enfermedades abdominales

Los tumores de la pared posterior del estómago o del duodeno originan normalmente dolor epigástrico (caps. 91 y 293), pero cuando existe extensión retroperitoneal puede aparecer un dolor paravertebral o en la línea media de la espalda. En ocasiones, los alimentos grasos producen dolor de espalda relacionado con una enfermedad de las vías biliares. Las enfermedades del páncreas pueden provocar dolor paravertebral derecho (afectación de la cabeza del páncreas) o a la izquierda (afectación del cuerpo o la cola de dicho órgano). La afectación de las estructuras retroperitoneales (hemorragia, tumores, pielonefritis) pueden producir un dolor paravertebral que se irradia a la parte inferior del abdomen, a las ingles o a la parte anterior de los muslos. Las lesiones tumorales de la región del psoas iliaco suelen originar dolor lumbar unilateral que se irradia hacia la ingle, los labios de la vulva o los testículos. La aparición súbita de dolor lumbar en un paciente tratado con anticoagulantes debe hacer que se piense en una hemorragia retroperitoneal.

En algunos de los pacientes con rotura contenida de un AAA existe sólo dolor de espalda. La tríada clásica de dolor abdominal, choque y dolor de espalda se encuentra tan sólo en <20% de los casos. El paciente típico en riesgo es un varón anciano fumador y con dolor de espalda. A menudo no se sospecha el diagnóstico porque los síntomas y los signos son inespecíficos. Entre los errores diagnósticos frecuentes se encuentran el dolor de espalda inespecífico, la diverticulitis, el cólico renal, la septicemia y el infarto del miocardio. Una exploración abdominal cuidadosa que revele una masa pulsátil (en 50 a 75% de los pacientes) es un dato físico importante. Los individuos en quienes se sospecha AAA deben valorarse con ecografía, CT o MRI abdominales (cap. 248).

### Dolor sacro en las enfermedades ginecológicas y urológicas

Es inusual que los órganos pélvicos produzcan dolor lumbar, salvo las enfermedades ginecológicas que afectan los ligamentos uterosacros. El dolor se irradia a la región sacra. La endometriosis o el carcinoma uterino pueden afectar los ligamentos uterosacros. El dolor que surge con la endometriosis de manera característica es premenstrual y continúa e incluso se fusiona con el dolor menstrual. Una anomalía de posición uterina puede originar la tracción de los ligamentos uterosacros (retroversión, descenso y prolapso) o dolor sacro después de estar de pie por mucho tiempo.

El dolor menstrual puede percibirse en la región sacra. El dolor cólico mal delimitado puede irradiarse a las piernas. En general, el dolor causado por la infiltración neoplásica de los nervios es continuo, de intensidad creciente y no desaparece en el reposo por la noche. Con menor frecuencia, la radioterapia de tumores pélvicos origina dolor sacro, a causa de la necrosis tisular tardía. La dorsalgia baja o lumbalgia que se irradia a uno o a ambos muslos es frecuente en las últimas semanas del embarazo.

Las causas urológicas de dolor lumbosacro son la prostatitis crónica, el carcinoma de próstata con metástasis vertebrales (cap. 95) y las enfermedades de riñones y uréteres. Las lesiones de la vejiga y los testículos no suelen producir dolor de espalda. Las enfermedades renales, infecciosas, inflamatorias o neoplásicas pueden provocar un dolor lumbosacro homolateral y lo mismo sucede en la trombosis de la arteria o de la vena renal. La obstrucción ureteral por cálculos renales puede ser la causa de un dolor lumbar paravertebral.

## ■ OTRAS CAUSAS DE DOLOR DE ESPALDA

### Dolor de espalda postural

Hay un grupo de pacientes con lumbalgia crónica (CLBP, *chronic low back pain*) e inespecífica en quienes, tras un estudio exhaustivo, no se logra encontrar ninguna lesión anatómica específica. Estos enfermos refieren un dolor difuso y vago en la espalda cuando permanecen sentados o en pie durante mucho tiempo, que disminuye con el reposo. A veces son útiles los ejercicios para reforzar los músculos paravertebrales y abdominales.

### Enfermedad psiquiátrica

Es posible encontrar CLBP en pacientes que buscan compensación económica, simuladores o con abuso de sustancias. Muchos enfermos con CLBP tienen antecedentes de enfermedades psiquiátricas (depresión, ansiedad, abuso de sustancias) o de traumatismos infantiles (abusos sexuales o maltrato físico) anteriores a la aparición del dolor de espalda. Se ha utilizado la valoración psicológica preoperatoria para descartar a individuos con notables trastornos psíquicos que permitirían prever un desenlace quirúrgico insatisfactorio de la cirugía de la columna vertebral.

## ■ DOLOR IDIOPÁTICO

En ocasiones es imposible establecer la causa del dolor lumbar. Algunos pacientes se someten a múltiples intervenciones por discopatía que no logran eliminar el dolor ni la incapacidad. Las indicaciones originales de la cirugía pueden ser dudosas cuando sólo existe dolor, no hay signos neurológicos claros o en la CT o en la MRI sólo se observa una hernia de disco poco importante. Se han propuesto sistemas de calificación basados en los signos neurológicos, los factores psicológicos, los estudios fisiológicos y en los estudios de imagen para llevar al mínimo la probabilidad de que la intervención quirúrgica no genere buenos resultados.

## TRATAMIENTO Dorsalgia

**LUMBALGIA AGUDA (ALBP, ACUTE LOW BACK PAIN)** La lumbalgia aguda se define como un dolor cuya duración es menor de tres meses. En 85% de los adultos con ALBP no acompañada de dolor en la extremidad inferior, puede esperarse una recuperación completa. La mayoría de estos pacientes tiene síntomas puramente “mecánicos”, es decir, un dolor que empeora con el movimiento y mejora con el reposo.

La valoración inicial debe excluir las causas graves de afección de la columna vertebral que requieren una intervención urgente, como las infecciones, el cáncer y los traumatismos. En el cuadro 15-1, se incluyen los factores de riesgo de una causa grave de ALBP. No son necesarios los estudios de laboratorio ni de imagen en caso de no haber factores de riesgo. Rara vez está indicado obtener radiografías simples de columna vertebral o CT durante los primeros 30 días en que han aparecido los síntomas, salvo que se sospeche una fractura de columna.

Por lo general, el pronóstico es excelente. Muchos pacientes no buscan asistencia médica y al parecer mejoran de forma espontánea. Aun entre quienes se atienden en los consultorios de atención primaria, 66% refiere una mejoría considerable después de siete semanas. Esta mejoría espontánea puede confundir a los médicos e investigadores sobre la eficacia de las intervenciones terapéuticas. Tal vez como resultado, muchos tratamientos ineficaces se han generalizado en el pasado, como el reposo en cama, la tracción lumbar, la fusión sacroiliaca y la coccigectomía.

Los médicos han de tranquilizar a los pacientes e informarles que es muy probable que mejoren y darles indicaciones para su cuidado. La educación es una parte importante del tratamiento. La satisfacción y la posibilidad de seguimiento aumentan cuando los pacientes están informados sobre pronóstico, tratamiento, métodos, modificaciones de las actividades y estrategias para evitar exacerbaciones en el futuro. En un estudio, los sujetos que sintieron no haber recibido una explicación adecuada de sus síntomas querían más pruebas diagnósticas. En general, se ha de evitar el reposo en cama, o hacerlo un día o dos cuando mucho, para aliviar los síntomas graves. Varios

estudios aleatorizados indican que el reposo en cama no acelera la rapidez del restablecimiento. En general, la mejor recomendación para la actividad es caminar y reanudar en etapa temprana las actividades físicas normales, así como evitar sólo los trabajos manuales agotadores. Las posibles ventajas de la ambulancia temprana en la dorsalgia aguda son la preservación de la condición física cardiovascular, la mejoría de la nutrición del disco y el cartílago, la mejora de la fuerza ósea y muscular, así como el aumento de las concentraciones de endorfinas. Los ejercicios específicos para la columna vertebral o el ejercicio vigoroso en etapa temprana no han sido útiles para la dorsalgia aguda, pero quizá lo sean para el dolor crónico. A veces sirve la aplicación de calor mediante almohadillas o mantas térmicas.

Las directrices basadas en evidencia científica indican que los fármacos de venta sin prescripción, como paracetamol y los NSAID, constituyen la primera opción para el tratamiento de la ALBP. Los relajantes del músculo estriado, como la ciclobenzaprina o el metocarbamol, son útiles pero la sedación es un efecto secundario frecuente. Limitar el empleo de relajantes musculares únicamente en la noche es una opción en algunos pacientes. Dado el riesgo de abuso de algunos fármacos de esta categoría, incluidas las benzodiazepinas y el carisoprodol, por lo general se recomiendan ciclos de tratamiento breves.

No está claro si los analgésicos opiáceos y el tramadol son más eficaces que los NSAID o el paracetamol para el tratamiento de la ALBP; la mayor parte de los datos disponibles sobre la eficacia corresponde al tratamiento de la dorsalgia crónica. Es mejor limitar su utilización a los pacientes que no toleran paracetamol o NSAID o en quienes el dolor es intenso y resistente a tratamiento. Al igual que con los relajantes musculares, estos fármacos suelen ser sedantes, de manera que quizá sea útil prescribirlos únicamente para uso nocturno. Los efectos secundarios del empleo de opiáceos a corto plazo son náuseas, estreñimiento y prurito; los riesgos del uso de opiáceos a largo plazo son hipersensibilidad al dolor, hipogonadismo y farmacodependencia.

No hay datos que respalden el uso de glucocorticoides orales o inyectados para la lumbalgia aguda sin radiculopatía. Los fármacos antiepilépticos, como la gabapentina, no están autorizados por la FDA para el tratamiento de la lumbalgia y son insuficientes los datos disponibles que respalden su empleo en estas circunstancias.

El tratamiento no farmacológico de la lumbalgia aguda comprende manipulación raquídea, fisioterapia, masaje, acupuntura, electroestimulación nerviosa transcutánea, ultrasonidos, diatermia e imanes. La manipulación de la columna vertebral al parecer es más o menos equivalente al tratamiento farmacológico habitual y puede ser una alternativa útil en pacientes que desean evitar el tratamiento farmacológico o que no lo toleran. Se dispone de escasos datos que respalden el empleo de fisioterapia, masaje, acupuntura, tratamiento con láser, ultrasonido terapéutico, imanes, corsés o tracción lumbar. Aunque importantes en el dolor crónico, los ejercicios de la espalda para la dorsalgia aguda casi nunca están sustentados en datos científicos. No se dispone de datos útiles con respecto a la eficacia de las aplicaciones de hielo o calor para la ALBP; muchas personas refieren alivio sintomático temporal con hielo y el calor puede producir una reducción del dolor a corto plazo después de la primera semana.

**LUMBALGIA CRÓNICA SIN RADICULOPATÍA** El cuadro clínico en cuestión, definido como dolor que dura más de 12 semanas, es el que origina más de la mitad de los costos totales de las dorsalgias. Entre los factores de riesgo están obesidad, ser mujer, senectud, antecedente de dorsalgia, menor movilidad de la columna vertebral, dolor que irradia a un miembro pélvico, niveles altos de malestar psíquico, deficiencias importantes en la salud (autovaloradas), mínima actividad física, tabaquismo, insatisfacción laboral y dolor generalizado. En general, los mismos tratamientos que se recomiendan para la lumbalgia aguda quizá sean útiles en los pacientes con lumbalgia crónica. Sin embargo, en ese contexto está menos clara la eficacia del tratamiento con opiáceos o relajantes musculares.

Los datos disponibles respaldan el empleo del ejercicio y éste puede ser uno de los pilares del tratamiento de la dorsalgia crónica. Los esquemas eficaces casi siempre han consistido en una combinación de ejercicios aeróbicos progresivos, ejercicios de fortalecimiento y de estiramiento. A veces es difícil motivar a los pacientes y es mejor que

el ejercicio sea supervisado, por ejemplo, por un fisioterapeuta de apoyo. En general, la tolerancia a la actividad es el objetivo primario, en tanto que el alivio del dolor es secundario. Los programas de ejercicio pueden resolver la atrofia de los músculos paravertebrales y fortalecer los extensores del tronco. El ejercicio físico intensivo supervisado o los programas de “rehabilitación laboral” han sido eficaces para hacer que algunos pacientes vuelvan a trabajar, mejorar la distancia de marcha y disminuir el dolor. Además, se han valorado algunas modalidades de yoga en estudios con asignación al azar y tal vez sean eficaces en pacientes que estén interesados.

Los fármacos para la lumbalgia crónica pueden comprender paracetamol, NSAID y antidepresivos tricíclicos. Estudios sobre estos últimos indican cierta utilidad incluso en pacientes que no tienen manifestaciones de depresión. Los estudios clínicos no respaldan la eficacia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina para tratar el dolor de espalda. Sin embargo, la depresión es frecuente en pacientes con dolor crónico y se ha de tratar de forma apropiada.

La psicoterapia cognitiva-conductual se basa en datos de que los factores psicológicos y sociales, así como las anomalías somáticas, son importantes en la génesis de la discapacidad y el dolor crónicos. Las actitudes y las creencias del paciente, las tensiones psicológicas y los tipos de conducta relacionados con enfermedad son todos factores que influyen en las respuestas al dolor crónico. Por consiguiente, además de ir dirigidos a los mecanismos fisiopatológicos, los tratamientos psicológicos tienen como propósito reducir la discapacidad al modificar los procesos cognitivos y las contingencias ambientales. La psicoterapia cognitiva conductual comprende esfuerzos para identificar y modificar el pensamiento de los pacientes en torno a su dolor y discapacidad mediante estrategias que pueden consistir en imágenes idealizadas, desviación de la atención o modificación de pensamientos, sentimientos y creencias de inadaptación. Este enfoque incluye informar a los individuos sobre una perspectiva multidimensional del dolor, identificar los pensamientos y sentimientos que lo desencadenan o que lo agravan, utilizar estrategias de adaptación y técnicas de relajación e incluso hipnosis. En un análisis sistemático, se llegó a la conclusión de que estos tratamientos son más eficaces para el alivio del dolor a corto plazo que en un grupo de control en lista de espera; sin embargo, los resultados a largo plazo aún no están claros. La psicoterapia conductual puede tener efectos similares al tratamiento con ejercicio en cuanto a magnitud.

El dolor de espalda es la causa más frecuente de la búsqueda de tratamientos complementarios y alternativos. Los más frecuentes de éstos para la dorsalgia son la manipulación raquídea, la acupuntura y el masaje. No se ha aclarado aún la utilidad de la medicina complementaria y alternativa, aparte de la manipulación de la columna vertebral. No se ha estudiado de forma rigurosa la biorretroalimentación. Al igual que con la dorsalgia aguda, la manipulación raquídea en promedio ofrece ventajas similares a la asistencia habitual. Estudios recientes rigurosos sobre la acupuntura señalan que la acupuntura verdadera no es mejor que la simulada, pero que las dos modalidades ofrecen una ventaja con respecto a la asistencia habitual. No se sabe si esto se debe por completo a los efectos de placebo o a la estimulación que proporciona incluso la acupuntura simulada. Algunos estudios sobre el tratamiento con masajes han sido alentadores, pero esto no se ha estudiado tan bien como la manipulación o la acupuntura.

Los estudios de la electroestimulación nerviosa transcutánea (TENS, *transcutaneous electrical nerve stimulation*) han llegado a conclusiones contradictorias, pero las directrices recientes basadas en evidencia científica señalaron que no hay pruebas convincentes de su eficacia en el tratamiento de la dorsalgia crónica.

Se han utilizado diversas inyecciones, como las epidurales de glucocorticoides, las aplicadas en las carillas articulares y las inyecciones en los puntos neurálgicos para el tratamiento de la lumbalgia crónica. Sin embargo, si no hay radiculopatía, se carece de datos que indiquen que los glucocorticoides epidurales sean eficaces en el tratamiento del dolor de espalda crónico. Diversos estudios con asignación al azar indican que las inyecciones en las carillas articulares no son más eficaces que aquéllas con solución salina y las directrices recientes basadas en datos científicos recomiendan no utilizarlas. Asimismo, se dispone de escasos datos que sustenten el

empleo de inyecciones en los puntos neurálgicos desencadenantes. Los estudios con inyecciones a veces son útiles para el diagnóstico pues ayudan a determinar el origen anatómico de la dorsalgia. Se ha utilizado la reproducción del dolor típico del paciente mediante discografía, como un indicio de que un disco específico es el que genera el dolor. El alivio del dolor después de un bloqueo de una raíz nerviosa en el agujero intervertebral o la inyección de glucocorticoides en una carilla articular también se ha utilizado como indicador de que la carilla articular o la raíz nerviosa son los lugares donde se origina el dolor. Sin embargo, casi nunca se excluye la posibilidad de que la respuesta a la inyección fue un efecto placebo o se debió a la absorción sistémica de los glucocorticoides.

Otra categoría de intervenciones en el dolor de espalda crónico corresponde a los tratamientos electrotérmicos y de radiofrecuencia. Se ha propuesto el tratamiento intradiscal mediante el empleo de los dos tipos de energía para termocoagular y destruir los nervios en el disco intervertebral, utilizando catéteres de diseño especial o electrodos. Un análisis sistemático ha señalado que los datos actuales no respaldan la utilización de esos tratamientos intradiscales.

A veces se usa la deservación mediante radiofrecuencia para destruir los nervios que supuestamente median el dolor y se ha utilizado esta técnica para el dolor originado en las carillas articulares (en las cuales la diana nerviosa es la rama medial del ramo dorsal primario), en la dorsalgia que se considera originada en el disco intervertebral (ramas comunicantes) y en el dolor de espalda radicular (ganglios de la raíz dorsal). Algunos estudios a pequeña escala han producido resultados contradictorios en el dolor de la carilla articular. Asimismo, son escasos los datos disponibles para el tratamiento del supuesto dolor discógeno y del dolor radicular. En un estudio de pacientes con dolor radicular crónico, no se determinó ninguna diferencia entre la deservación de los ganglios de la raíz dorsal mediante radiofrecuencia y el tratamiento simulado. Por consiguiente, en los análisis sistemáticos recientes se ha llegado a la conclusión de que no hay datos suficientes para valorar de manera fiable los tratamientos con penetración corporal.

Se ha valorado la intervención quirúrgica en pacientes con lumbalgia crónica sin radiculopatía en un pequeño número de estudios con asignación aleatorizada, todos realizados en Europa. Cada uno de estos estudios incluyó pacientes con dolor de espalda y discopatía degenerativa, pero sin ciática. En tres de los cuatro estudios, se llegó a la conclusión de que los procedimientos quirúrgicos de fusión lumbar no eran más eficaces que la rehabilitación rigurosa muy estructurada en combinación con psicoterapia cognitiva-conductual. En un cuarto estudio, no se observó ninguna ventaja del procedimiento de fusión con respecto al “tratamiento usual” poco sistemático, que al parecer es menos eficaz que la rehabilitación estructurada en otras investigaciones. Dados los datos contradictorios, siguen siendo objeto de controversia las indicaciones para el tratamiento quirúrgico de la dorsalgia crónica. Tanto las directrices estadounidenses como las británicas recomiendan valorar la remisión para una opinión sobre la fusión vertebral en personas que han concluido un programa de tratamiento no quirúrgico óptimo (que comprenda fisioterapia y psicoterapia combinadas) y que tengan dorsalgia intensa persistente por la cual estarían valorando el tratamiento quirúrgico.

El tratamiento quirúrgico más reciente para la discopatía degenerativa con dorsalgia es la sustitución del disco por una prótesis. Éstas casi siempre están elaboradas de láminas metálicas con un colchonillo de polietileno intercalado entre ellas. En los estudios que llevaron a la aprobación de estos dispositivos, las compararon con la fusión raquídea y llegaron a la conclusión de que los discos artificiales no eran “inferiores”. Las complicaciones graves al parecer son un poco más probables con el disco artificial. Este tratamiento sigue siendo discutible para la lumbalgia.

Los programas intensivos de rehabilitación interdisciplinaria pueden consistir en tratamiento diario o frecuente que implica fisioterapia, ejercicio, psicoterapia cognitiva-conductual, una valoración del ambiente laboral y otras intervenciones. En pacientes que no han respondido a otras medidas, tales programas al parecer ofrecen alguna utilidad. Las revisiones sistemáticas señalan que los datos son escasos y los efectos moderados.



Algunos observadores han planteado la inquietud de que a menudo se proporciona un tratamiento excesivo para el dolor de espalda crónico. En el último decenio, se ha incrementado rápidamente el empleo de opiáceos, inyecciones de glucocorticoides epidurales, inyecciones en las carillas articulares e intervenciones quirúrgicas, sin mejorías correspondientes en la población en cuanto al dolor o el funcionamiento en las personas con dorsalgia. En cada caso, los estudios aleatorizados proporcionan sólo un apoyo mínimo para estos tratamientos en el contexto de la dorsalgia crónica sin radiculopatía. Para la lumbalgia sin radiculopatía, las nuevas directrices británicas recomiendan de manera explícita no utilizar los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*), cualquier tipo de inyección, TENS, soportes lumbares, tracción, deservación de las carillas articulares mediante radiofrecuencia, electroterapia térmica intradiscal o termocoagulación con radiofrecuencia intradiscal. Asimismo, tampoco se recomiendan estos tratamientos en las guías del *American College of Physicians* y la *American Pain Society*. Por otra parte, los programas de ejercicio y el tratamiento de la depresión al parecer no se utilizan lo suficiente.

**LUMBALGIA CON RADICULOPATÍA** Una causa frecuente de dorsalgia con radiculopatía es la hernia de disco con compresión de la raíz nerviosa, que da por resultado dorsalgia con irradiación hacia la extremidad inferior. El pronóstico de la lumbalgia aguda con radiculopatía debida a hernia de disco (ciática) por lo general es favorable y la mayoría de los pacientes muestra una mejoría considerable en cuestión de meses. Los estudios por imágenes seriales señalan la regresión espontánea de la porción prolapsada del disco en 66% de los pacientes en el curso de seis meses. No obstante, se dispone de varias opciones terapéuticas importantes para el alivio de los síntomas mientras tiene lugar este proceso de curación natural.

La reanudación de las actividades normales en la medida de lo posible suele ser la mejor recomendación para la actividad. Los datos provenientes de los estudios con asignación aleatorizada indican que el reposo en cama es ineficaz para tratar la ciática y también la dorsalgia en sí. El paracetamol y los NSAID son adecuados para aliviar el dolor, aunque el dolor intenso quizá requiera ciclos breves de tratamiento con analgésicos opiáceos.

Las inyecciones epidurales de glucocorticoides son útiles para brindar alivio temporal a los síntomas de ciática debida a una hernia de disco. Aunque los datos derivados de estudios con asignación aleatorizada son contradictorios, al parecer en general tienen cierta utilidad a corto plazo para el alivio del dolor por ciática. Sin embargo, no parecen tener ninguna ventaja respecto de la disminución de intervenciones quirúrgicas subsiguientes. Se han recomendado los bloqueos diagnósticos de raíces nerviosas para determinar si el dolor se origina en una raíz nerviosa específica. Sin embargo, la mejoría puede obtenerse aun cuando la raíz nerviosa no sea la causa del dolor; esto puede ocurrir como un efecto placebo, por una lesión que genere dolor y que esté situada en una porción distal del nervio periférico o por anestesia del nervio sinuvertebral. La utilidad de los bloqueos diagnósticos de la raíz nerviosa sigue siendo un tema de debate.

La intervención quirúrgica se utiliza en pacientes con debilidad motriz progresiva, demostrada en la exploración clínica o en la electromiografía, como consecuencia de lesión de la raíz nerviosa. Se recomienda el tratamiento quirúrgico urgente en pacientes que tienen signos de síndrome de cola de caballo o compresión de la médula espinal, que por lo general se sospecha cuando ocurre disfunción intestinal o vesical, disminución de la sensibilidad en una distribución en silla de montar, un nivel sensitivo, debilidad de ambas piernas o espasticidad de las dos extremidades inferiores.

El tratamiento quirúrgico también es una opción importante en los pacientes con dolor radicular discapacitante pese al tratamiento conservador óptimo. La ciática tal vez sea la causa más frecuente para recomendar el tratamiento quirúrgico de la columna vertebral. Puesto que las personas con hernia de disco y ciática casi siempre experimentan una mejoría rápida en cuestión de semanas, la mayoría de los expertos no recomienda tomar en cuenta el tratamiento quirúrgico a menos que el paciente no haya respondido al tratamiento no quirúrgico adecuado durante seis a ocho semanas. En los

sujetos que no han mejorado, los estudios aleatorizados indican que, en comparación con el tratamiento no quirúrgico, el quirúrgico da por resultado un alivio más rápido del dolor. Sin embargo, después de uno o dos años de seguimiento, los individuos con ciática al parecer tienen un grado de alivio del dolor y mejoría funcional muy similares con o sin intervención quirúrgica. Por consiguiente, son aceptables los dos métodos terapéuticos y las preferencias del paciente deben ser importantes en la toma de decisiones. Algunas personas querrán el alivio más rápido posible y aceptarán los riesgos quirúrgicos. Otras son más temerosas del riesgo y más tolerantes de los síntomas y optarán por la vigilancia expectante si comprenden que tal vez al final mejorarán.

El procedimiento quirúrgico suele consistir en una hemilaminectomía parcial con extirpación del disco protruido. La fusión de los segmentos lumbares afectados sólo se ha de tomar en cuenta si hay una inestabilidad raquídea importante (es decir, espondilolistesis degenerativa). Los costos relacionados con la fusión de cuerpos vertebrales lumbares se han incrementado de modo considerable en los últimos años. No se dispone de estudios prospectivos y con asignación aleatorizada a gran escala en los que se compare la fusión con otros tipos de intervención quirúrgica. En un estudio, los pacientes con lumbalgia persistente pese a una discectomía inicial no tuvieron mejor evolución con la fusión raquídea que con un esquema conservador que abarcara psicoterapia cognitiva y un programa de ejercicio. Los discos artificiales se han utilizado en Europa durante los últimos 10 años y su utilidad sigue siendo un tema de debate en Estados Unidos.

## DOLOR EN EL CUELLO Y EL HOMBRO

(Cuadro 15-4.) El dolor cervical, que suele originarse de enfermedades de las vértebras y partes blandas del cuello, es un problema frecuente. En general, el dolor originado en las vértebras cervicales se produce con los movimientos del cuello y tiende a vincularse con hipersensibilidad focal en la columna vertebral y limitación del movimiento. El dolor procedente del plexo braquial, el hombro o los nervios periféricos puede confundirse con una enfermedad de la región cervical, pero la anamnesis y la exploración suelen identificar su origen más distal. Los traumatismos de la región cervical, las discopatías o la espondilosis con estrechamiento de los agujeros intervertebrales pueden ser asintomáticas o dolorosas y quizás ocasionen mielopatía, radiculopatía o ambas. Se piensa que los mismos factores de riesgo para una causa grave de lumbalgia son aplicables al dolor del cuello con la adición de signos neurológicos de mielopatía (incontinencia, nivel sensitivo, extremidades inferiores espásticas), los cuales también pueden presentarse. El signo de Lhermitte, un choque eléctrico que baja por la columna al flexionar el cuello, indica afectación de la médula cervical por cualquier causa.

## ■ TRAUMATISMOS DE LA COLUMNA CERVICAL

Los traumatismos de la columna cervical (fracturas, subluxaciones) pueden comprimir la médula espinal. Accidentes de tránsito, los delitos violentos o las caídas constituyen la causa de 87% de las lesiones de la médula espinal cervical (cap. 377). Para llevar al mínimo la lesión de la médula espinal debida a los movimientos de los segmentos inestables de la región cervical, es imprescindible practicar una inmovilización inmediata del cuello. La decisión para obtener estudios por imágenes se ha de basar en las características de la lesión. Los criterios de bajo riesgo NEXUS establecieron que los individuos con estado de alerta normal sin dolor en la palpación en la línea media, intoxicación, déficit neurológico y lesiones por distensión dolorosa tenían muy escasa posibilidad de una lesión traumática clínicamente importante de la columna cervical. La regla de la columna C canadiense recomienda que se obtengan estudios por imágenes después del traumatismo de la región cervical si el paciente tiene más de 65 años de edad, presenta parestesias en las extremidades o fue peligroso el mecanismo de la lesión (p. ej., choque en bicicleta con un árbol o con un automóvil estacionado, caída desde una altura >90 cm o cinco pisos, accidente de zambullida). Un estudio de CT es el procedimiento diagnóstico de elección para identificar fracturas agudas. Cuando se sospecha lesión traumática de las arterias vertebrales o de la médula cervical, se prefiere la visualización mediante MRI o angiografía con resonancia magnética.

**CUADRO 15-4** Signos neurológicos de la radiculopatía cervical

Raíces de nervios cervicales	Datos en la exploración			Distribución del dolor
	Reflejos	Sensitivos	Motores	
C5	Bicipital	Sobre la cara externa del deltoides	Supraespinoso* (abducción inicial de la extremidad superior) Infraespinoso* (rotación externa de la extremidad superior) Deltoides* (abducción de la extremidad superior) Bíceps (flexión de la extremidad superior)	Cara externa de la extremidad superior e interna del omóplato
C6	Bicipital	Pulgar e índice Mitad radial de la mano y el antebrazo	Bíceps (flexión de la extremidad superior) Pronador redondo (rotación interna del antebrazo)	Cara externa del antebrazo, pulgar e índice
C7	Tricipital	Dedos medios Dorso del antebrazo	Tríceps* (extensión de la extremidad superior) Extensores de la muñeca* Extensor común de los dedos* (extensión de los dedos)	Cara posterior de la extremidad superior, cara dorsal del antebrazo y externa de la mano
C8	Flexores de dedos	Meñique Mitad interna de la mano y el antebrazo	Abductor corto del pulgar (abducción D1) Primer interóseo dorsal (abducción D2) Abductor del quinto dedo (abducción D5)	Cuarto y quinto dedos, mitad interna del antebrazo
T1	Flexores de dedos	Axila y cara interna de la extremidad superior	Abductor corto del pulgar (abducción D1) Primer interóseo dorsal (abducción D2) Abductor del quinto dedo (abducción D5)	Mitad interna de la extremidad superior, axila

\* Los músculos en cuestión reciben la mayor parte de sus fibras nerviosas de la raíz mencionada.

La lesión por latigazo (“chicotazo”) cervical se debe a un traumatismo (en general por choque automovilístico) que produce una torsión o distensión musculoligamentosa cervical. Este diagnóstico no debe aplicarse a los pacientes con fracturas, hernia de disco, lesión craneal, hallazgos neurológicos focales, ni alteración de la conciencia. Hasta 50% de las personas que refieren lesión aguda por latigazo tiene dolor persistente en el cuello un año después. Después de la eliminación de la indemnización personal por el dolor y el sufrimiento en el sistema de asistencia de salud australiano, el pronóstico para el restablecimiento a un año por lesiones por latigazo también mejoró. Los estudios imagenológicos de la columna vertebral no son eficaces en proporción a su costo, a muy breve plazo, pero son útiles para identificar hernias discales si los síntomas duran más de seis semanas después de la lesión. Las personas que sufren síntomas graves al inicio tienden a mostrar un peor resultado a largo plazo.

### ■ ENFERMEDAD DE DISCO CERVICAL

La hernia del disco cervical más bajo es causa frecuente de dolor o disestesias en cuello, hombro, brazo o mano. Las manifestaciones usuales son dolor, rigidez y limitación de movimientos por el dolor, en el caso del cuello. La hernia del disco cervical es la que explica, en promedio, 25% de las radiculopatías en esa zona. La extensión y la rotación lateral del cuello angostan el agujero intervertebral ipsolateral y pueden reproducir los síntomas radiculares (signo de Spurling). En personas jóvenes, la compresión aguda de raíces nerviosas por rotura de disco cervical suele deberse a un traumatismo. El disco cervical suele herniarse en dirección posterolateral cerca de la fosita lateral. En el cuadro 15-4, se resumen las características típicas de los cambios en reflejos, así como sensitivos y motores que acompañan a lesiones de raíces nerviosas cervicales específicas. Aunque las características clásicas tienen utilidad clínica, hay múltiples excepciones debido a que: 1) hay una superposición de la función entre las raíces nerviosas adyacentes; 2) los síntomas y los signos pueden ser evidentes únicamente en parte del territorio de la raíz nerviosa lesionada, y 3) la ubicación del dolor es la más variable de las manifestaciones clínicas.

### ■ ESPONDILOSIS CERVICAL

La artrosis de la región cervical de la columna vertebral puede originar dolor del cuello que se irradia a la nuca, los hombros o las extremidades superiores, o bien ser fuente de cefalalgias en la región occipital posterior (inervada por las raíces nerviosas C2-C4). Los osteofitos, las protrusiones discales y la hipertrofia de articulaciones interapofisarias o

uncovertebrales comprimen a veces una o varias raíces nerviosas, en los agujeros intervertebrales (fig. 15-6); dicha compresión explica 75% de las radiculopatías en la zona cervical. Las raíces afectadas con mayor frecuencia son C7 y C6. La médula cervical también puede mostrar compresión por la estenosis del conducto raquídeo por osteofitos, osificación del ligamento longitudinal posterior (OPLL, *ossification of the posterior longitudinal ligament*), o un gran disco central. También puede haber combinaciones de radiculopatía y mielopatía. Si la compresión medular no se acompaña de dolor del cuello o es mínimo, puede haber confusión en el diagnóstico con otras entidades patológicas, como esclerosis lateral amiotrófica (cap. 374), esclerosis múltiple (cap. 380), tumores de la médula espinal o siringomielia (cap. 377). El médico debe pensar en la posibilidad de espondilosis cervical incluso si el cuadro inicial incluye síntomas o signos únicamente en extremidades pélvicas. La MRI es el estudio más indicado para identificar anomalías anatómicas, pero basta la CT simple para detectar osteofitos (espolones), angostamiento de agujeros, estenosis de la fosita lateral u OPLL. Por medio de EMG y estudios de conducción nerviosa, se localiza y valora la gravedad de la lesión en una raíz nerviosa.

### ■ OTRAS CAUSAS DE DOLOR DE CUELLO

La *arthritis reumatoide* (cap. 321) de las articulaciones interapofisarias cervicales genera dolor, rigidez y limitación de movimiento en esa zona. En casos avanzados, la sinovitis de la articulación atlantoaxoidea (C1-C2; fig. 15-2) puede dañar el ligamento transversal del atlas y desplazar dicho hueso hacia delante sobre el eje (subluxación atlantoaxoidea). En 30% de individuos con *arthritis reumatoide* se obtienen signos radiográficos de la subluxación mencionada. No es de extrañar que el grado de subluxación guarde relación con la gravedad de la enfermedad erosiva. En caso de aparecer tal complicación, es importante la valoración cuidadosa para identificar signos tempranos de mielopatía. Algunos pacientes terminan por mostrar compresión de la porción alta de la médula espinal que culmina en cuadriparesia, disfunción respiratoria y muerte. Si se detecta mielopatía o inestabilidad de la columna vertebral hay que pensar en la intervención quirúrgica. La MRI es la modalidad de diagnóstico por imagen de elección.

La *espondilitis anquilosante* puede ocasionar dolor cervical y, con menor frecuencia, subluxación atlantoaxoidea; a veces se necesita una intervención quirúrgica para evitar la compresión de la médula espinal. El *herpes zoster* agudo a veces tiene como manifestación inicial dolor

agudo en el cuello o la nuca antes que broten las vesículas. Las *neoplasias* metastásicas de la región cervical, las *infecciones* (osteomielitis y abscesos epidurales) y las *osteopatías metabólicas* también pueden producir dolor de cuello. Asimismo, puede haber dolor irradiado desde el corazón en casos de cardiopatía isquémica (síndrome de angina cervical).

### ■ ESTRECHO TORÁCICO SUPERIOR

Éste constituye una región anatómica en la cual se encuentran la primera costilla, la arteria y la vena subclavias, el plexo braquial, la clavícula y el vértice pulmonar. La lesión de estas estructuras puede causar un dolor alrededor del hombro y en la región supraclavicular relacionado con la postura o el movimiento. El *síndrome del estrecho torácico superior* (TOS, *thoracic outlet syndrome*) *neurógeno verdadero* se debe a la compresión del tronco inferior del plexo braquial o de las ramas ventrales de las raíces nerviosas C8 o T1 por una banda anómala de tejido que conecta una apófisis transversa alargada de C7 con la primera costilla. El dolor es moderado o está ausente. Los signos consisten en debilidad y atrofia de los músculos intrínsecos de la mano y disminución de la sensibilidad en la porción palmar del quinto dedo. Una radiografía anteroposterior de la columna cervical muestra la apófisis transversa de C7 alargada y los estudios de EMG y de conducción nerviosa confirman el diagnóstico. El tratamiento consiste en la sección quirúrgica de la banda anómala. De manera característica, no mejoran la debilidad ni la atrofia de los músculos intrínsecos de la mano, pero la intervención quirúrgica frena la evolución inconstante de la debilidad. El *TOS arterial* se debe a la compresión de la arteria subclavia por una costilla cervical, lo cual genera dilatación posestenótica de la arteria y formación de trombos. En la extremidad afectada, disminuye la presión arterial y en la mano puede haber signos de émbolos; no se detectan signos neurológicos. La ecografía confirma el diagnóstico sin necesidad de penetración corporal. El tratamiento incluye el uso de trombolíticos o anticoagulantes (con o sin embolectomía) y ablación quirúrgica de la costilla cervical que comprime la arteria subclavia. El *TOS venoso* se debe a trombosis de la vena subclavia que produce edema de la extremidad superior y dolor. La vena puede estar comprimida por una costilla cervical o un músculo escaleno anómalo. La flebografía es la prueba diagnóstica de elección. El *TOS dudoso* comprende gran número de pacientes con dolor crónico del brazo y el hombro cuya causa no está clara. La falta de signos sensibles y específicos en la exploración física o de marcadores analíticos correspondientes a este trastorno suelen generar incertidumbre diagnóstica. La utilidad de la cirugía en caso de TOS dudoso es motivo de controversia. La estrategia conservadora incluye el tratamiento multidisciplinario del dolor, aunque casi nunca genera buenos resultados.

### ■ PLEXO Y NERVIOS BRAQUIALES

El dolor producido por lesiones del plexo braquial o de los nervios periféricos de la extremidad superior puede confundirse a veces con el originado en la región cervical. La infiltración neoplásica del tronco inferior del plexo braquial produce un dolor de hombro que se irradia hacia abajo por el brazo, entumecimiento del meñique y del anular y debilidad de los músculos intrínsecos de la mano inervados por los nervios cubital y mediano. La lesión tardía por radiación puede producir hallazgos similares, aunque el dolor es menos frecuente y casi siempre menos intenso. Otra causa posible es el tumor pulmonar de Pancoast (*cap. 89*) y hay que considerarlo, ante todo si se identifica síndrome de Horner. La *neuropatía supraescapular* puede producir un intenso dolor del hombro, así como debilidad y atrofia de los músculos supraespinoso e infraespinoso. La *neuritis braquial aguda* suele confundirse con una radiculopatía. Consiste en un dolor intenso del hombro o el omóplato que aparece de manera súbita y al cual sigue, al cabo de unos días, una debilidad de los músculos de la parte proximal de la extremidad superior y de la cintura escapular inervados por la parte superior del plexo braquial. Antes de que aparezca el cuadro clínico suele haber infección. Puede estar afectado el nervio torácico largo; esto da por resultado un omóplato alado. También puede hallarse neuritis humeral como una parálisis aislada del diafragma o con afectación de otros nervios de la extremidad superior. El restablecimiento casi siempre es satisfactorio, pero puede tardar hasta tres años en lograrse.

Casos ocasionales de síndrome del túnel del carpo conllevan dolor y parestesias que se extienden hacia el antebrazo, la extremidad superior

y el hombro, simulando una lesión de las raíces C5 o C6. Las lesiones de los nervios radial y cubital pueden semejar una radiculopatía C7 o C8, respectivamente. El EMG y los estudios de conducción nerviosa permiten localizar con exactitud las lesiones de las raíces nerviosas, el plexo braquial o los nervios periféricos.

Para una exposición más detallada de los trastornos de los nervios periféricos, véase el capítulo 384.

### ■ HOMBRO

El dolor que nace en el hombro a veces remeda el que surge de la columna vertebral. En ausencia de síntomas o signos de radiculopatía, el diagnóstico diferencial comprende el dolor mecánico del hombro (tendinitis, bursitis, rotura del manguito de los rotadores, luxación, capsulitis adhesiva y pinzamiento del manguito bajo el acromion) y el dolor irradiado (irritación subdiafragmática, angina, tumor de Pancoast). El dolor mecánico suele empeorar por la noche, se asocia a sensibilidad local en el hombro y se agrava con la abducción, la rotación interna o la extensión del brazo. El dolor de la enfermedad del hombro puede irradiarse a veces hacia la extremidad superior o la mano, pero no se vincula con alteraciones sensitivas, motoras ni de los reflejos.

### TRATAMIENTO Dolor de cuello sin radiculopatía

Los datos en relación con el tratamiento del dolor de cuello son menos completos que para la lumbalgia. Al igual que en esta última, la mejoría espontánea es la norma para el dolor cervical agudo y el objetivo habitual del tratamiento es lograr el alivio de los síntomas mientras continúan los procesos de curación natural.

Los datos que respaldan el tratamiento no quirúrgico de los trastornos relacionados con la lesión de latigazo casi nunca son de calidad satisfactoria y no apoyan ni refutan la eficacia del tratamiento que suele utilizarse para aliviar los síntomas. La movilización suave de la columna cervical en combinación con los programas de ejercicio quizá sean más útiles que la asistencia habitual. Los datos son insuficientes para recomendar o no recomendar el empleo de tracción cervical, collarines cervicales, TENS, ultrasonidos, diatermia o masaje. También sigue siendo ambigua la utilidad de la acupuntura para el dolor cervical y los estudios son de escasa calidad y los resultados contradictorios.

En los pacientes con dolor cervical no relacionado con traumatismos, al parecer es eficaz el ejercicio supervisado, con o sin movilización. Los ejercicios a menudo comprenden rotaciones del hombro y estiramientos del cuello. Aunque son relativamente escasos los datos sobre el empleo de relajantes musculares, analgésicos y NSAID en el dolor del cuello, muchos médicos utilizan estos fármacos de una manera muy similar que en la lumbalgia.

El tratamiento con láser de bajo nivel dirigido a zonas de hipersensibilidad dolorosa, puntos de acupuntura local o una rejilla de puntos determinados de antemano es un método discutible en el tratamiento del dolor cervical. Supuestas ventajas podrían ser mediadas por efectos antiinflamatorios, reducción de la fatiga musculoesquelética o la inhibición de la transmisión en las uniones neuromusculares. Un metaanálisis realizado en 2009 señaló que esta medida terapéutica puede brindar más alivio al dolor que el tratamiento simulado tanto para el dolor del cuello agudo como el crónico. Es necesaria la comparación con otros procedimientos de tratamiento conservadores.

Aunque algunos estudios quirúrgicos han propuesto la utilidad de la discectomía anterior y la fusión en pacientes con dolor cervical, estos estudios casi nunca se han llevado a cabo de manera rigurosa. Una revisión sistemática señaló que no hay pruebas clínicas válidas que respalden la fusión cervical o la artroplastia de disco cervical en pacientes con dolor del cuello sin radiculopatía. Asimismo, no hay evidencias que sustenten la neurotomía por radiofrecuencia o las inyecciones de las carillas articulares cervicales para el dolor cervical sin radiculopatía.



**TRATAMIENTO** Dolor de cuello con radiculopatía

La evolución natural del dolor cervical incluso con radiculopatía es favorable y muchos pacientes mejorarán sin un tratamiento específico. Aunque no se dispone de estudios con asignación al azar sobre los NSAID para el dolor del cuello, un ciclo de tratamiento con dichos fármacos, con o sin relajantes musculares, puede ser una medida terapéutica inicial apropiada. Suelen utilizarse otros tratamientos no quirúrgicos, como analgésicos opiáceos, glucocorticoides orales, tracción cervical e inmovilización con un collarín cervical duro o blando. Sin embargo, no se dispone de estudios con asignación al azar que establezcan la eficacia de estos tratamientos en comparación con la evolución natural. Los collarines cervicales blandos quizá sean eficaces de manera moderada al limitar los movimientos espontáneos y reflejos del cuello que exacerban el dolor.

Al igual que para la radiculopatía lumbar, los glucocorticoides epidurales proporcionan alivio de los síntomas a corto plazo en la radiculopatía cervical. Si la radiculopatía cervical se debe a compresión ósea por espondilosis cervical con estenosis de los agujeros intervertebrales, entonces por lo general se suele indicar la descompresión quirúrgica con el propósito de detener la evolución de los signos neurológicos.

El tratamiento quirúrgico quizá consiga el alivio rápido y considerable de los síntomas, aunque no está claro si mejora los resultados a largo plazo en comparación con el tratamiento no quirúrgico. Las indicaciones adecuadas para el tratamiento quirúrgico del disco cervical comprenden un déficit motor radicular progresivo, dolor que limita las funciones y que no responde a medidas terapéuticas conservadoras o compresión de la médula espinal.

Los tratamientos quirúrgicos comprenden discectomía cervical anterior como única modalidad, laminectomía con discectomía, discectomía con fusión y artroplastia del disco (se implanta un disco cervical artificial). Se pueden efectuar las fusiones con una amplia gama de técnicas, el riesgo de radiculopatía o mielopatía subsiguientes en los segmentos cervicales adyacentes a una fusión es de ~3% por año y de 26% por decenio. Aunque este riesgo a veces se refleja en una complicación tardía del tratamiento quirúrgico, también

puede expresar la evolución natural de la discopatía cervical degenerativa. La durabilidad de las prótesis de disco es incierta. Los datos disponibles no respaldan de manera sólida una técnica quirúrgica en comparación con otra.

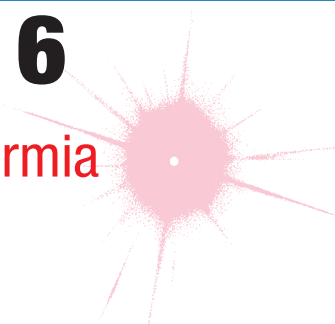
**LECTURAS ADICIONALES**

- BAGLEY LJ: Imaging of spinal trauma. *Radiol Clin North Am* 44:1, 2006
- BHANGLE SD et al: Back pain made simple: An approach based on principles and evidence. *Cleve Clin J Med* 76:393, 2009
- CASSIDY JD et al: Effect of eliminating compensation for pain and suffering on the outcome of insurance claims for whiplash injury. *N Engl J Med* 342:1179, 2000
- CAVALIER R et al: Spondylolysis and spondylolisthesis in children and adolescents: Diagnosis, natural history, and non-surgical management. *J Am Acad Orthop Surg* 14:417, 2006
- COWAN JA JR et al: Changes in the utilization of spinal fusion in the United States. *Neurosurgery* 59:1, 2006
- DATTA S et al: Systematic assessment of diagnostic accuracy and therapeutic utility of lumbar facet joint interventions. *Pain Physician* 12:437, 2009
- LAMB SE et al: Group cognitive behavioural treatment for low-back pain in primary care: A randomised controlled trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet* 375:916, 2010
- MUMMANENI PV et al: Clinical and radiographic analysis of cervical disk arthroplasty compared with allograft fusion: A randomized controlled clinical trial. *J Neurosurg Spine* 6:198, 2007
- PEUL WC et al: Surgery versus prolonged conservative treatment for sciatica. *N Engl J Med* 356:2245, 2007
- WEINSTEIN JN et al: Surgical versus nonsurgical therapy for lumbar spinal stenosis. *N Engl J Med* 358:794, 2008
- WEINSTEIN JN et al: Surgical versus nonsurgical treatment for lumbar degenerative spondylolisthesis. *N Engl J Med* 356:2257, 2007
- WEINSTEIN JN et al: Surgical vs nonoperative treatment for lumbar disc herniation. The spine patient outcomes research trial (SPORT): A randomized trial. *JAMA* 296:2441, 2006

## CAPÍTULO 16

## Fiebre e hipertermia

Charles A. Dinarello  
Reuven Porat



El control de la temperatura corporal es una función del hipotálamo. Tanto las neuronas de su porción anterior preóptica como las de la porción posterior reciben dos tipos de señales: una procedente de los receptores de calor y frío que llega por los nervios periféricos y otra de la temperatura de la sangre que baña la región. Estos dos tipos de señales se integran en el centro termorregulador del hipotálamo para mantener la temperatura normal. En un ambiente neutro, el metabolismo humano produce siempre más calor del necesario para mantener la temperatura corporal central entre 36.5 y 37.5°C.

En condiciones normales y a pesar de las variaciones ambientales, el organismo mantiene la temperatura normal porque el centro termorregulador hipotalámico equilibra el exceso de producción de calor derivado de la actividad metabólica en los músculos y el hígado con la pérdida de calor producida a partir de la piel y los pulmones. Según estudios realizados en personas sanas de 18 a 40 años de edad, la temperatura bucal media es de  $36.8 \pm 0.4^\circ\text{C}$ , con niveles mínimos a las 6:00 a.m. y máximos a las 4:00 a 6:00 p.m. La temperatura bucal máxima normal es de  $37.2^\circ\text{C}$  a las 6:00 a.m. y de  $37.7^\circ\text{C}$  a las 4:00 p.m.; estos valores corresponden al percentil 99 de las personas sanas. Según los resultados de estos estudios, *debe definirse como fiebre una temperatura matutina  $>37.2^\circ\text{C}$  o una temperatura vespertina  $>37.7^\circ\text{C}$* . La variación diaria normal típica de la temperatura es de  $0.5^\circ\text{C}$ . Sin embargo, en algunas personas en fase de recuperación de una enfermedad febril, esta variación diaria puede llegar a ser de incluso  $1.0^\circ\text{C}$ .

Durante una enfermedad febril, la variación diurna se mantiene, pero en niveles más altos, febriles. Las variaciones diarias de la temperatura al parecer son fijas al comienzo de la niñez; por el contrario, algunos ancianos tienen una menor capacidad de presentar fiebre, y muestran sólo un incremento mínimo de temperatura, incluso en infecciones graves.

La temperatura rectal suele ser  $0.4^\circ\text{C}$  mayor que la bucal. Es probable que estas lecturas bucales más bajas sean atribuibles a la respiración bucal, factor ante todo importante en los pacientes con infecciones respiratorias y respiración rápida. La temperatura esofágica baja refleja con mayor exactitud la temperatura central. Los termómetros timpánicos miden la energía calórica radiante de la membrana timpánica (TM, *tympanic membrane*) y del conducto auditivo vecino, dando valores absolutos (modo no ajustado) o valores calculados en forma automática a partir de aquéllos, con base en nomogramas que relacionan la energía radiante medida con la temperatura central real y obtenidos en estudios clínicos (modo ajustado).

Estas mediciones, aunque cómodas, pueden ser más variables que las obtenidas de manera directa en la boca o el recto. Los estudios efectuados con adultos demuestran que las lecturas son más bajas con los termómetros timpánicos de modo no ajustado que con los de modo ajustado, con valores de los primeros  $0.8^\circ\text{C}$  inferiores a los obtenidos en el recto.

Durante la edad fértil, la temperatura matutina de la mujer suele ser menor en las dos semanas anteriores a la ovulación; luego aumenta unos  $0.6^\circ\text{C}$  con la ovulación y permanece en ese valor hasta que se produce la menstruación. La temperatura corporal puede elevarse después de las comidas. El embarazo y las disfunciones endocrinas también afectan a la temperatura corporal.

## FIEBRE E HIPERTERMIA

## FIEBRE

La fiebre es un aumento de la temperatura corporal que supera la variación diaria normal y se produce *en combinación con un incremento del punto de ajuste hipotalámico* (p. ej., de  $37$  a  $39^\circ\text{C}$ ). Esta desviación del punto de ajuste desde un nivel “normotérmico” a otro febril es muy similar al reajuste de un termostato casero a un nivel más alto con el fin de aumentar la temperatura ambiental de una habitación. Una vez que el punto de ajuste hipotalámico se eleva, las neuronas del centro vasomotor se activan y comienza la vasoconstricción. La persona aprecia primero vasoconstricción en las manos y los pies. La desviación de la sangre que se aparta de la periferia hacia los órganos internos determina en esencial una disminución de la pérdida de calor por la piel y el paciente siente frío. En la mayor parte de los casos, la temperatura corporal aumenta de  $1$  a  $2^\circ\text{C}$ . En este momento puede aparecer temblor, que hace que los músculos aumenten la producción de calor; sin embargo, si los mecanismos de conservación del calor son suficientes para aumentar la temperatura de la sangre, este temblor no será necesario. La producción calórica por mecanismos químicos (sin contracción) por parte del hígado también contribuye a incrementar la temperatura central. En los seres humanos, los ajustes conductuales (como colocarse más ropas o mantas), ayudan a aumentar la temperatura corporal al disminuir la pérdida calórica.

Los procesos de conservación (vasoconstricción) y producción (escalofrío y aumento de la actividad metabólica) de calor se mantienen hasta que la temperatura de la sangre que baña las neuronas hipotalámicas se adapta a la nueva situación del termostato. Una vez alcanzado ese punto, el hipotálamo mantiene la temperatura en un nivel febril mediante los mismos mecanismos de equilibrio de calor que tienen lugar en el estado afebril. Cuando el punto de ajuste hipotalámico vuelve a su ajuste más bajo (porque disminuye la concentración de pirógenos o por la administración de antipiréticos), se inician los procesos de pérdida de calor mediante vasodilatación y sudoración. La pérdida de calor por medio de la sudoración y la vasodilatación continúa hasta que la temperatura de la sangre del hipotálamo se acopla al punto de fijación más bajo. Cambios conductuales (como quitarse prendas de vestir) facilitan la pérdida calórica.

A la fiebre  $>41.5^\circ\text{C}$  se le denomina *hiperpirexia*. Esta fiebre extraordinariamente alta puede encontrarse en pacientes con infecciones graves, pero lo más frecuente es que se observe en enfermos con hemorragias del sistema nervioso central (SNC). Antes de la era de los antibióticos, la fiebre secundaria a diversas enfermedades infecciosas rara vez superaba los  $41.1^\circ\text{C}$  y se ha propuesto que este “techo térmico” natural dependería de la formación de neuropéptidos que actuarían como antipiréticos centrales.

En algunos casos raros, el punto de ajuste hipotalámico se eleva a causa de traumatismos, hemorragias o tumores locales o por una alteración funcional del propio hipotálamo. A veces, se utiliza el término *fiebre hipotalámica* para aludir a los incrementos de temperatura causados por alteraciones de la función hipotalámica. Sin embargo, la temperatura corporal de la mayoría de los pacientes con lesión hipotalámica es subnormal, en lugar de supranormal.

## HIPERTERMIA

Muchas personas con incremento térmico tienen fiebre, pero hay circunstancias en las que el aumento de la temperatura no constituye fiebre sino hipertermia (**cuadro 16-1**). Dicho signo se caracteriza por incremento no controlado de la temperatura corporal, que rebasa la capacidad del organismo para perder calor. No cambia el “nivel umbral” o “punto de ajuste” de la función del centro termorregulador del hipotálamo. A diferencia de la fiebre que surge durante infecciones, en la hipertermia no participan moléculas pirógenas (consultar “Pirógenos” más

**CUADRO 16-1 Causas de síndromes de hipertermia****Golpe de calor (siriasis)**

Por ejercicio: causado por el ejercicio realizado en un entorno con clima más cálido que lo normal o con exceso de humedad

Farmacoinducido: por anticolinérgicos, incluidos antihistamínicos; antiparkinsonianos; diuréticos y fenotiazinas

**Hipertermia inducida por drogas y fármacos**

Anfetaminas, cocaína, fenciclidina (PCP), metilendioximetanfetamina (MDMA, "éxtasis"); dietilamida del ácido lisérgico (LSD), salicilatos, litio, anticolinérgicos y simpaticomiméticos

**Síndrome neuroléptico maligno**

Fenotiazinas; butirofenonas, incluidos el haloperidol y el bromperidol; fluoxetina; loxapina; dibenzodiazepinas tricíclicas; metoclopramida; domperidona; tiotixeno; molindona; abstinencia de dopaminérgicos

**Síndrome serotoninérgico**

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI); inhibidores de la monoaminoxidasa (MAOI); antidepresivos tricíclicos

**Hipertermia maligna**

Anestésicos por inhalación, succinilcolina

**Endocrinopatías**

Tirotoxicosis, feocromocitoma

**Lesión del sistema nervioso central**

Hemorragia cerebral, estado epiléptico, lesión del hipotálamo

**Fuente:** Con autorización de FJ Curley et al (eds): *Intensive Care Medicine*, 3rd ed. Boston, Little, Brown, 1996.

adelante en este capítulo). La exposición al calor exógeno y la producción de calor endógeno son los dos mecanismos por los que la hipertermia puede dar lugar a temperaturas internas peligrosamente altas. La producción excesiva de calor puede producir hipertermia con gran facilidad, pese al control fisiológico y conductual de la temperatura corporal. Por ejemplo, una ropa muy aislante puede provocar una elevación de la temperatura central y el trabajo o el ejercicio en ambientes cálidos puede generar calor a una velocidad superior a la que puede perderse a través de los mecanismos periféricos.

El *golpe de calor* asociado a un ambiente cálido puede o no asociarse al ejercicio. El *golpe de calor con ejercicio* es típico de los jóvenes que hacen ejercicio con temperaturas o humedades ambientales elevadas. En un entorno seco y con eficiencia máxima, por medio del sudor se disipan casi 600 kcal/h, lo cual obliga a la producción de más de 1 L de sudor. Incluso en sujetos sanos la deshidratación o el consumo de fármacos de uso común (como los antihistamínicos que se adquieren sin prescripción médica y que tienen efectos secundarios anticolinérgicos) pueden desencadenar el "golpe de calor" por ejercicio. En forma típica el *golpe de calor clásico* o *que no tiene que ver con la realización de ejercicio* se observa en individuos de muy corta edad o ancianos, en particular durante ondas cálidas. En Estados Unidos, según los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), entre 1979 y 1997 hubo 7 000 fallecimientos atribuidos al calor. Las personas más susceptibles son los ancianos, los enfermos que guardan reposo absoluto, las personas que ingieren anticolinérgicos o antiparkinsonianos o diuréticos, o quienes están reclusas en entornos con poca ventilación y sin aire acondicionado.

La incidencia de la *hipertermia inducida por fármacos* ha aumentado debido al uso progresivo de psicofármacos y de drogas ilegales. Este tipo de hipertermia puede deberse a los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAOI, *monoamine oxidase inhibitors*), los antidepresivos tricíclicos y las anfetaminas, así como a productos ilegales como la fenciclidina (PCP, *phencyclidine*), la dietilamida del ácido lisérgico (LSD, *lysergic acid diethylamide*), la metilendioximetanfetamina (MDMA, "éxtasis") o la cocaína.

La *hipertermia maligna* afecta a personas con anomalías hereditarias del retículo sarcoplásmico del músculo estriado que producen un rápido aumento de las concentraciones intracelulares de calcio por reacción al halotano y a otros anestésicos por inhalación, así como a la succinilcolina. En minutos se presentan elevación de la temperatura, aumento del metabolismo muscular, rigidez, rhabdomiólisis, acidosis e inestabilidad cardiovascular. Este trastorno infrecuente a menudo es letal. El *síndrome neuroléptico maligno* ocurre con el empleo de los fármacos de ese tipo (fenotiazinas antipsicóticas, haloperidol, proclorperazina, metoclopramida) o cuando se interrumpe el empleo de fármacos dopaminérgicos; se caracteriza por rigidez muscular cética, efectos adversos extrapiramidales, disregulación del sistema autónomo e hipertermia. El trastorno parece deberse a la inhibición de los receptores dopaminérgicos centrales del hipotálamo, con lo cual se genera más calor y disminuye la disipación de éste. El *síndrome serotoninérgico*, que surge con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*), MAOI y otros fármacos serotoninérgicos, tiene innumerables signos en común con el síndrome neuroléptico maligno, como la hipertermia, pero se puede diferenciar por la presencia de diarrea, temblor y mioclonos, en vez de rigidez cética. La tirotoxicosis y el feocromocitoma también pueden intensificar la termogenia.

Es importante distinguir entre fiebre e hipertermia, ya que esta última puede ser muy pronto letal y es característico que no responda a los antipiréticos. Sin embargo, en una situación de urgencia es difícil hacer tal diferenciación. Por ejemplo, en la septicemia sistémica, la fiebre (hiperpirexia) puede tener comienzo rápido y las temperaturas rebasar los 40.5°C. La hipertermia suele ser diagnosticada con base en los hechos que ocurrieron poco antes de que aumentara la temperatura central; por ejemplo, exposición al calor o administración de fármacos que interfieren en la termorregulación. En individuos con síndromes de golpe de calor y en los que reciben fármacos que bloquean la sudoración, la piel está caliente pero seca, en tanto que en la fiebre, la piel puede estar fría como consecuencia de vasoconstricción. En la hipertermia los antipiréticos no reducen el incremento térmico, en tanto que en la fiebre (e incluso en la hiperpirexia) las dosis adecuadas de ácido acetil-salicílico o de paracetamol disminuyen en forma moderada la temperatura corporal.

**PATOGENIA DE LA FIEBRE****PIRÓGENOS**

El término *pirógeno* se usa para aludir a cualquier sustancia productora de fiebre. Los *pirógenos exógenos* proceden del entorno exterior del paciente; casi todos son productos microbianos, toxinas o microorganismos completos. El ejemplo clásico de pirógeno exógeno es la endotoxina de tipo lipopolisacárido producida por todas las bacterias gramnegativas. Entre los productos pirógenos de los microorganismos grampositivos están las enterotoxinas de *Staphylococcus aureus* y las toxinas de los estreptococos de grupos A y B, llamadas también *superantígenos*. Una toxina estafilocócica de importancia clínica es la que poseen algunas cepas de *S. aureus* obtenidas de individuos con síndrome de choque tóxico. Dichos productos de estafilococos y estreptococos causan fiebre en animales de experimentación cuando se les inyecta por la vena en concentraciones de 1 a 10 µg/kg de peso. La endotoxina es una molécula fuertemente pirógena en los seres humanos, y si se inyecta por la vena en voluntarios una dosis de 2 a 3 ng/kg produce fiebre, leucocitosis y proteínas de fase aguda y por lo regular síntomas de malestar general.

**CITOCINAS PIRÓGENAS**

Las citocinas son proteínas pequeñas (peso molecular, 10 000 a 20 000 Da) que regulan los procesos inmunitarios, inflamatorios y hematopoyéticos. Por ejemplo, la leucocitosis con neutrofilia absoluta en respuesta a infecciones graves es resultado de la acción de IL-1 e IL-6. Algunas citocinas también originan fiebre; en épocas pasadas se les conocía como *pirógenos endógenos* y ahora tienen el nombre de *citocinas pirógenas*. Entre estas últimas están las IL-1 e IL-6, el factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*), el factor neurotrópico ciliar (CNTF, *ciliary neurotropic factor*) y el interferón (IFN) α. (IL-18, miembro de la familia de IL-1, al parecer no tiene actividad pirógena.) Es probable que



haya otras citocinas pirógenas. Cada citocina está codificada por un gen independiente y se ha demostrado que cada citocina pirógena ocasiona fiebre en animales de laboratorio y en personas. Inyectados a seres humanos, la IL-1 y el TNF causan fiebre incluso en dosis pequeñas (10 a 100 ng/kg). Por el contrario, en lo que se refiere a la IL-6, se necesita una dosis de 1 a 10 µg/kg de peso para que surja la fiebre.

La síntesis y la liberación de las citocinas pirógenas endógenas dependen de la inducción de una amplia variedad de pirógenos exógenos que en su mayor parte proceden de fuentes bacterianas o fúngicas reconocibles, así como virales. Sin embargo, en ausencia de infecciones microbianas, la inflamación, los traumatismos, la necrosis del tejido o los complejos antígeno-anticuerpo pueden inducir la producción de IL-1, TNF, IL-6 o de todas ellas que, tanto individualmente como combinada, hacen que el hipotálamo eleve el punto de ajuste hasta niveles febriles.

### ■ ELEVACIÓN DEL PUNTO DE AJUSTE HIPOTALÁMICO POR LAS CITOCINAS

Durante la fiebre, los niveles de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) ascienden en el tejido hipotalámico y en el tercer ventrículo cerebral. La concentración de PGE<sub>2</sub> alcanza su máximo valor en los órganos vasculares circunventriculares (*organum vasculosum* de la lámina terminal), que son redes de capilares de gran calibre situadas en torno a los centros reguladores hipotalámicos. La destrucción de estos órganos reduce la capacidad de los pirógenos para producir fiebre. Sin embargo, en la mayor parte de los estudios animales no fue posible demostrar que las citocinas pirógenas pasen de la circulación al propio encéfalo. Por eso, parece que tanto los pirógenos exógenos como los endógenos actúan en el endotelio de estos capilares y que esta interacción es el primer paso de la producción de la fiebre, es decir, el aumento del punto de ajuste en niveles febriles.

En la [figura 16-1](#) se muestran los fenómenos esenciales del desarrollo de la fiebre. Como ya se ha mencionado, varios tipos de células pueden producir citocinas pirógenas, como IL-1, IL-6 y TNF, que pasan a la circulación general. Aunque los efectos generales de estas citocinas circulantes provocan la aparición de fiebre por la síntesis de PGE<sub>2</sub>, también inducen la formación de esta última en los tejidos periféricos. El aumento de la PGE<sub>2</sub> en la periferia es la causa de las mialgias y artralgias inespecíficas que a menudo acompañan a la fiebre. Según expertos, parte de PGE<sub>2</sub> sistémica no es destruida por el pulmón y llega al hipotálamo a través de la sangre de la carótida interna. Sin embargo, es la inducción de la PGE<sub>2</sub> en el encéfalo la que inicia el proceso de elevación del punto de fijación hipotalámico para la temperatura central.

Hay cuatro receptores de PGE<sub>2</sub> y cada uno estimula la célula de una forma distinta. El tercero (EP-3) resulta esencial para la fiebre: cuando el gen de este receptor falta en el ratón, la inyección de IL-1 o de endotoxi-

na no provoca fiebre. La delección de los demás genes de los receptores de PGE<sub>2</sub> no produce efecto alguno en el mecanismo de la fiebre. Aunque la PGE<sub>2</sub> resulta esencial para la fiebre, esta sustancia no es un neurotransmisor. Más bien, su liberación en el lado encefálico del endotelio hipotalámico estimula el receptor de PGE<sub>2</sub> de las células gliales, lo que se traduce en la rápida liberación de 5'-monofosfato de adenosina (cAMP) cíclico, que sí es un neurotransmisor. Como se muestra en la [figura 16-1](#), la liberación de AMP cíclico por las células gliales activa las terminales neuronales del centro termorregulador que se extienden hacia el interior de la zona. Parece que la liberación de AMP cíclico es la causa de los cambios del punto de ajuste hipotalámico, bien por vía directa o bien por vía indirecta, induciendo la liberación de neurotransmisores. En el endotelio hipotalámico se identifican receptores característicos de productos microbianos. Los receptores en cuestión han recibido el nombre de *receptores tipo peaje* y son similares en muchos sentidos a los receptores de IL-1. La activación directa de estos receptores también hace que se produzcan PGE<sub>2</sub> y fiebre.

### ■ PRODUCCIÓN DE CITOCINAS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Las citocinas que se producen en el encéfalo contribuyen a la hiperpirexia que ocurre en caso de hemorragia, traumatismos o infecciones del SNC. Las infecciones virales del SNC activan la producción microglial y tal vez neuronal de IL-1, TNF e IL-6. En los animales de experimentación, las concentraciones de citocinas necesarias para producir fiebre son varias órdenes de magnitud inferiores cuando se inyectan directamente en el encéfalo o los ventrículos cerebrales que cuando se inyectan por vía intravenosa. Por tanto, las citocinas producidas por el SNC pueden aumentar el punto de ajuste del hipotálamo, evitando los órganos circunventriculares que intervienen en la fiebre causada por las citocinas circulantes. Las citocinas del SNC podrían ser las que causan la hiperpirexia vinculada a las hemorragias, los traumatismos o las infecciones del SNC.

#### ESTUDIO DEL PACIENTE

#### Fiebre o hipertermia

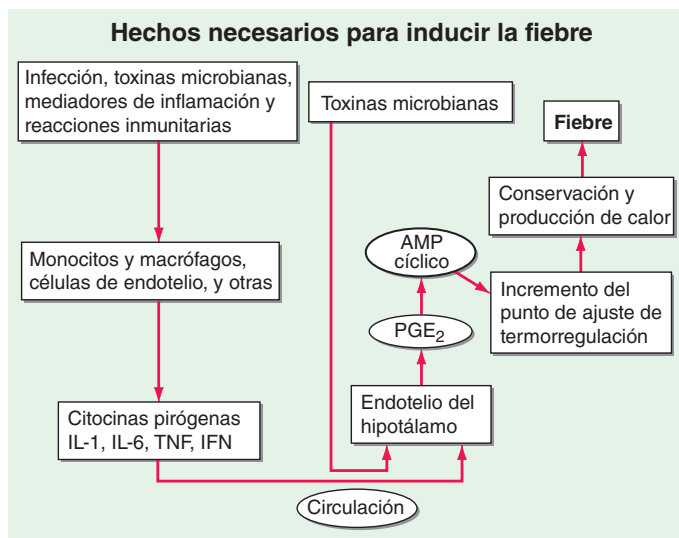
**EXPLORACION FÍSICA** Se debe verificar la cronología de los sucesos que antecedieron a la fiebre (p. ej., contacto con otros individuos infectados o vectores de enfermedad). Los dispositivos electrónicos para medir la temperatura en la cavidad bucal, la membrana timpánica y en el recto son fiables, pero siempre se debe utilizar el mismo lugar para el seguimiento de una enfermedad febril. Asimismo, se debe tener en cuenta que recién nacidos, ancianos, pacientes con insuficiencia hepática o renal crónica y personas que toman glucocorticoides pueden tener infecciones sin presentar fiebre.

**PRUEBAS DE LABORATORIO** La serie de pruebas incluirá la biometría hemática completa; el recuento diferencial se hará en forma manual o con un instrumento sensible a la identificación de neutrófilos, formas juveniles o en banda, gránulos tóxicos y cuerpos de Döhle, y estos últimos tres elementos sugieren una infección bacteriana. En caso de infecciones virales puede haber neutropenia.

Medir las citocinas circulantes en sujetos con fiebre tiene poca utilidad, porque los niveles de las de tipo pirógeno en la sangre circulante suelen estar por debajo del límite de detección del método del laboratorio o no coinciden con la fiebre. En los pacientes con febrículas, las determinaciones más útiles son la concentración de proteína C reactiva y la velocidad de eritrosedimentación. Estos biomarcadores de procesos inflamatorios son muy útiles para detectar posibles enfermedades ocultas. [Los reaccionantes de fase aguda se describen en el capítulo 271.](#)

#### FIEBRE EN QUIENES RECIBEN TRATAMIENTO CON ANTICITOCINAS

Con el empleo creciente de anticitocinas para disminuir la actividad de IL-1, IL-6, IL-12 o TNF en la enfermedad de Crohn, la artritis reumatoide o la psoriasis, se debe tener en cuenta la posibilidad de que estos tratamientos atenúen la respuesta febril. La administración prolongada de anticitocinas para bloquear la actividad de las citocinas tiene la desventaja clínica particular de que disminuye las defensas del hospedador contra las infecciones bacterianas y oportu-



**Figura 16-1** Cronología de hechos necesarios para inducir la fiebre. **Abreviaturas:** AMP, 5'-monofosfato de adenosina; IFN, interferón; IL, interleucina; PGE<sub>2</sub>, prostaglandina E<sub>2</sub>; TNF, factor de necrosis tumoral.

tunistas habituales. Las infecciones oportunistas notificadas en los pacientes tratados con fármacos que neutralizan el TNF- $\alpha$  son similares a las que se comunican en la población de individuos con infección por VIH-1 (p. ej., nuevas infecciones o reactivación de *Mycobacterium tuberculosis*, con diseminación). En casi todos los casos notificados de infección asociada al tratamiento con anticitocinas, la fiebre es uno de los signos iniciales. Sin embargo, todavía se desconoce el grado en que se mitiga la respuesta febril en estos pacientes. Esta situación es similar a la observada en quienes reciben tratamiento con glucocorticoides en dosis altas o antiinflamatorios como el ibuprofeno. Por tanto, la febrícula tiene considerable importancia en individuos que reciben tratamiento con anticitocinas. Se debe llevar a cabo una valoración diagnóstica oportuna y rigurosa en estos pacientes.

## TRATAMIENTO Fiebre o hipertermia

**DECISIÓN DE TRATAR LA FIEBRE** Casi todas las fiebres surgen en casos de infecciones que ceden por sí solas, como las virosis comunes. En dichos casos no está contraindicado el uso de un antipirético; no hay pruebas clínicas significativas de que tal tipo de fármacos retrasen la resolución de las infecciones virales o bacterianas, ni hay datos de que la fiebre facilite la recuperación después de infección o actúe como un complemento del sistema inmunitario. En resumen, el tratamiento sistemático de la fiebre y los síntomas que produce con antipiréticos no es dañino ni disminuye la rapidez con la que se resuelven las infecciones virales y bacterianas frecuentes.

Sin embargo, en las infecciones bacterianas el hecho de no usar antipiréticos a veces permite evaluar la eficacia de algún antibiótico particular, en especial en caso de que no se haya logrado identificar el microorganismo patógeno en cultivo. El empleo rutinario de antipiréticos puede disimular alguna infección bacteriana mal tratada. En algunos casos el hecho de no administrar antipiréticos puede facilitar el diagnóstico de un cuadro febril poco común.

En la fiebre tifoidea, la brucelosis, la leptospirosis, algunas fiebres inducidas por fármacos y en la fiebre simulada, se produce una disociación entre pulso y temperatura (bradicardia relativa). En los recién nacidos, los ancianos, los pacientes con insuficiencia renal crónica y los que reciben glucocorticoides, las infecciones pueden no ir acompañadas de fiebre. En el choque séptico se observa hipotermia.

Algunas infecciones tienen evoluciones características en que los episodios febriles están separados por lapsos en que hay temperatura normal. Por ejemplo, *Plasmodium vivax* origina fiebre cada tres días (terciana) en tanto que *P. malariae* lo hace cada cuatro días (cuartana). Otras fiebres recidivantes son las que surgen en infecciones por *Borrelia* en que se observa un lapso de fiebre durante días, y le sigue un periodo afebril de varios días, y otro de días de recidiva de la fiebre. En el caso del modelo de Pel-Ebstein, después de fiebre que dura tres a 10 días se observan periodos afebriles de igual duración; el modelo anterior puede ser el característico de la enfermedad de Hodgkin y otros linfomas. En la neutropenia cíclica, la fiebre aparece cada 21 días y acompaña a la neutropenia. No se advierte periodicidad de la fiebre en individuos con fiebre mediterránea familiar. Sin embargo, en estos pacientes estos patrones no tienen ninguna utilidad diagnóstica o ésta es escasa en comparación con el análisis de laboratorio específicos y rápidos.

**TRATAMIENTO CON ANTICITOCINAS PARA REDUCIR LA FIEBRE EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS Y AUTOINFLAMATORIAS** Se documenta la fiebre recidivante en algún momento en la mayoría de los pacientes con enfermedades autoinmunitarias, pero no en todas las enfermedades autoinflamatorias. Aunque la fiebre también puede ser una manifestación de enfermedades autoinmunitarias, las fiebres recidivantes son características de las enfermedades autoinflamatorias. Las enfermedades autoinflamatorias (**cuadro 16-2**) comprenden la enfermedad de Still del adulto y juvenil, la fiebre mediterránea familiar y el síndrome de hiper-IgD. Además de fiebres recidivantes,

## CUADRO 16-2 Enfermedades autoinflamatorias

Enfermedad de Still del adulto y juvenil  
Síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS)  
Fiebre mediterránea familiar  
Síndrome de hiper-IgD  
Síndrome de Behçet  
Síndrome de activación de macrófagos  
Vasculitis urticarial normocomplementémica  
Miositis por antisintetasa  
Síndrome PAPA<sup>a</sup>  
Síndrome de Blau  
Artritis gotosa

<sup>a</sup> Artritis piógena, piodermia gangrenosa y acné.

neutrofilia e inflamación de las serosas caracterizan a las enfermedades autoinflamatorias. La fiebre que acompaña a estas enfermedades disminuye de manera impresionante cuando se bloquea la actividad de IL-1 $\beta$ . Por lo tanto, las anticitocinas aplacan la fiebre en enfermedades autoinmunitarias y autoinflamatorias. Las fiebres en este último tipo de enfermedades son mediadas por IL-1 $\beta$ , pero los pacientes también mejoran con antipiréticos.

**MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIPIRÉTICOS** La disminución de la fiebre al bajar el punto de ajuste hipotalámico que mostró elevación, está en función directa de la disminución de los niveles de PGE<sub>2</sub> en el centro termorregulador. La síntesis de PGE<sub>2</sub> depende de la enzima ciclooxigenasa, que se expresa de forma constitutiva. El sustrato para la ciclooxigenasa es el ácido araquidónico liberado por la membrana celular, y es esta liberación el paso limitador para la síntesis de aquélla. Por tanto, los inhibidores de la ciclooxigenasa son antipiréticos potentes. La potencia antipirética de diversos fármacos guarda una relación directa con la inhibición de la ciclooxigenasa cerebral que producen. El paracetamol es un débil inhibidor de la ciclooxigenasa en el tejido periférico, por lo que su actividad antiinflamatoria es escasa; sin embargo, en el encéfalo el sistema del citocromo p450 lo oxida, y esta forma oxidada inhibe la actividad de la ciclooxigenasa (COX). Además, en el encéfalo, la inhibición de otra enzima, la COX-3, por parte del paracetamol, podría explicar el efecto antipirético de este último. Sin embargo, la COX-3 no se detecta fuera del SNC.

La actividad reductora de la fiebre en el ser humano es similar para el ácido acetilsalicílico y el paracetamol administrados por vía oral. Los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), como el ibuprofeno e inhibidores específicos de COX-2, también son excelentes antipiréticos. El tratamiento prolongado con dosis altas de antipiréticos como el ácido acetilsalicílico o los NSAID usados en la artritis no reduce la temperatura central normal del organismo, por lo que parece que la PGE<sub>2</sub> no desempeña función alguna en la termorregulación normal.

Como antipiréticos eficaces, los glucocorticoides actúan en dos niveles. En primer lugar, y al igual que los inhibidores de la ciclooxigenasa, reducen la síntesis de PGE<sub>2</sub> oponiéndose a la actividad de la fosfolipasa A<sub>2</sub> necesaria para la liberación del ácido araquidónico de la membrana celular. En segundo lugar, bloquean la transcripción del mRNA de las citocinas pirógenas. Las escasas pruebas de experimentos indican que el ibuprofeno y los inhibidores de la COX-2 disminuyen la producción de IL-6 inducida por IL-1 y pueden contribuir a la actividad antipirética de los antiinflamatorios no esteroideos.

**TRATAMIENTO DE LA FIEBRE** Los objetivos del tratamiento de la fiebre consisten, en primer lugar, en bajar el punto de ajuste hipotalámico que ha aumentado y, en segundo, facilitar la pérdida de calor. La reducción de la fiebre con antipiréticos favorece el alivio de otros síntomas generales como las cefaleas, las mialgias y las artralgias.

El ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroideos por vía oral reducen de manera eficaz la fiebre, pero pueden dañar las plaquetas y el tubo digestivo. Por tanto, se prefiere el paracetamol como antipirético. En los niños se debe utilizar el paracetamol o el ibuprofeno por vía oral porque el ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de síndrome de Reye. Si el paciente no puede tomar antipiréticos orales, se pueden administrar preparados parenterales de antiinflamatorios no esteroideos y supositorios rectales de diversos antipiréticos.

Es muy conveniente el tratamiento de la fiebre en algunos pacientes. La fiebre aumenta la necesidad de oxígeno (es decir, por cada 1°C que rebasen los 37°C, hay un aumento de 13% en el consumo de oxígeno) y puede agravar el estado de los pacientes con alteraciones preexistentes de la función cardiaca, pulmonar o del SNC. En los niños con antecedentes de convulsiones febriles o no febriles es necesario el tratamiento intensivo para reducir la fiebre. Sin embargo, no está claro lo que desencadena las convulsiones febriles y no existe ninguna correlación entre la elevación absoluta de la temperatura y el inicio de una convulsión febril en niños susceptibles.

En la hiperpirexia, el uso de mantas de frío facilita la reducción de la temperatura; sin embargo, éstas no deben usarse sin antipiréticos orales. En los pacientes con hiperpirexia por enfermedades o traumatismos del SNC (hemorragia del SNC) la reducción de la temperatura central mitiga los efectos nocivos que el aumento de la temperatura ejerce sobre el encéfalo.

**TRATAMIENTO DE LA HIPERTERMIA** Una temperatura central alta en un paciente con antecedentes adecuados (p. ej., exposición al calor ambiental o tratamiento con anticolinérgicos o neurolépticos, antidepresivos tricíclicos, succinilcolina o halotano) junto con datos clínicos apropiados (piel seca, alucinaciones, delirio, dilatación de pupilas, rigidez muscular o incremento de los niveles de creatinfosfocinasa) debe hacer pensar en una hipertermia. Los antipiréticos no tienen ningún uso en el tratamiento de la hipertermia. El enfriamiento físico con esponjas, ventiladores, mantas de frío e incluso baños con hielo debe iniciarse de inmediato, a lo cual se agrega la administración de líquidos intravenosos y fármacos apropiados (véase más adelante en este capítulo). Si con estos medios externos no se consigue un enfriamiento suficiente, puede intentarse el enfriamiento interno con lavados gástricos o peritoneales con solución salina helada. En circunstancias extremas, puede recurrirse a la hemodiálisis e incluso a la derivación cardiopulmonar, enfriando la sangre.

La hipertermia maligna debe tratarse de inmediato con la interrupción de la anestesia y la administración de dantroleno sódico por vía

IV. La dosis recomendada es de 1 a 2.5 mg/kg de peso por vía IV cada 6 h por al menos 24 a 48 h, hasta que pueda iniciarse, si es necesario, la administración oral del fármaco. El dantroleno en dosis similares está indicado en el síndrome neuroléptico maligno y en la hipertermia inducida por fármacos y puede incluso ser útil en la hipertermia que ocurre en el síndrome serotoninérgico y en la tirototoxicosis. El síndrome neuroléptico maligno también se puede tratar con bromocriptina, levodopa, amantadina o nifedipina o mediante la inducción de parálisis muscular con curare y pancuronio. La sobredosis de antidepresivos tricíclicos se trata con fisostigmina.

#### LECTURAS ADICIONALES

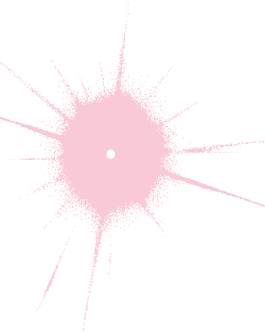
- DE KONING HD et al: Beneficial response to anakinra and thalidomide in Schnitzler's syndrome. *Ann Rheum Dis* 65:542, 2006
- DINARELLO CA: Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol* 27:519, 2009
- : Infection, fever, and exogenous and endogenous pyrogens: Some concepts have changed. *J Endotoxin Res* 10:202, 2004
- HAWKINS PN et al: Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum* 50:607, 2004
- HOFFMAN HM et al: Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet* 364:1779, 2004
- KASTNER DL et al: Autoinflammatory disease reloaded: A clinical perspective. *Cell* 140:784; 2010
- KEANE J et al: Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor- $\alpha$ -neutralizing agent. *N Engl J Med* 345:1098, 2001
- PASCUAL V et al: Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 201:1479, 2005
- SIMON A, VAN DER MEER JW: Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary autoinflammatory syndromes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292:R86, 2007
- et al: Beneficial response to interleukin-1 receptor antagonist in TRAPS. *Am J Med* 117:208, 2004
- WALLIS RS et al: Differential effects of TNF blockers on TB immunity. *Ann Rheum Dis* 64(Suppl 3):132, 2005
- et al: Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 38:1261, 2004



# CAPÍTULO 17

## Fiebre y exantema

Elaine T. Kaye  
Kenneth M. Kaye



El paciente que presenta un cuadro febril agudo acompañado de un exantema (erupción) constituye muchas veces un problema diagnóstico para el médico. Sin embargo, las características de la erupción, junto con las del cuadro clínico, ayudan a llegar pronto al diagnóstico y permiten iniciar un tratamiento que salve la vida o tomar medidas esenciales para controlar la infección. **En el capítulo e7 se presentan imágenes representativas de muchas de las erupciones consideradas en este capítulo.**

### ESTUDIO DEL PACIENTE

#### Fiebre y erupciones

Los antecedentes completos de los pacientes con fiebre y erupción deben contener los datos siguientes: estado inmunitario, medicamentos tomados el mes anterior, antecedentes de ciertos viajes, vacunaciones, contactos con animales de compañía u otra clase, antecedentes de mordeduras de animales o picaduras de artrópodos, existencia de anomalías cardíacas, artefactos de prótesis, contacto con otras personas enfermas y exposición a las enfermedades de transmisión sexual. Asimismo, en los antecedentes deben registrarse el comienzo de la erupción, la dirección que sigue al extenderse y su velocidad de difusión.

Para que la exploración física sea completa, habrá que prestar mucha atención a la erupción, además de valorar y definir con precisión sus rasgos más sobresalientes. Primero, resulta esencial establecer el *tipo* de lesión que la constituye. Las *máculas* son lesiones planas caracterizadas por una zona que cambia de color (p. ej., un eritema que palidece con la presión). Las *pápulas* son lesiones sólidas y elevadas <5 mm de diámetro, las *placas* son lesiones planas de superficie lisa (en meseta) que miden >5 mm y los *nódulos* son lesiones >5 mm de diámetro y de forma más redondeada. Las *ronchas* (*habones*) son pápulas o placas de color rosado pálido que, al extenderse, pueden hacerse anulares (en forma de anillo); las ronchas clásicas (no vasculíticas) son transitorias y sólo duran 24 h en una zona concreta. Las *vesículas* (<5 mm) y las *ampollas* (>5 mm) son lesiones elevadas y circunscritas de contenido líquido. Las *pústulas* son lesiones elevadas que contienen un exudado purulento; las enfermedades que causan erupciones vesiculosas, como la varicela y el herpes simple, pueden evolucionar hacia la formación de pústulas. La *púrpura no palpable* es una lesión plana debida a hemorragia de la piel; las lesiones purpúricas <3 mm se llaman *petequias*, y las que miden >3 mm, *equimosis*. La *púrpura palpable* consiste en lesiones elevadas originadas por inflamación de la pared vascular (vasculitis), con la consiguiente hemorragia. Una *úlcer*a es un defecto de la piel que se extiende por lo menos hasta la capa superior de la dermis y una *escara* (mancha negra o *tâche noire*) es una lesión necrótica cubierta por una costra negra.

Otras características propias de las erupciones son su *morfología* (p. ej., anular, o en diana), su *disposición* y su *distribución* (p. ej., central o periférica).

Para más detalles, véanse los capítulos 51, 53 y 121.

### CLASIFICACIÓN DE LAS ERUPCIONES

En el presente capítulo se estudian las erupciones que son una manifestación de enfermedades generales, sin incluir las erupciones cutáneas circunscritas (como la celulitis o el impétigo), que también pueden ir acompañadas de fiebre (cap. 125). Este capítulo no pretende ser exhaus-

tivo, sino que cubre las enfermedades manifestadas por fiebre y exantema más importantes y más frecuentes. Las erupciones se clasifican aquí según la forma y distribución de las lesiones. Por razones prácticas, esta clasificación se establece a partir de las manifestaciones patológicas más típicas. Ahora bien, la forma puede variar conforme evoluciona la erupción, y las manifestaciones de las enfermedades que se vinculan con erupciones están sujetas a muchas variaciones (cap. 53). Por ejemplo, la erupción petequial clásica de la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas ([RMSF, *Rocky Mountain spotted fever*], cap. 174) puede consistir al principio en máculas eritematosas circunscritas en la periferia y que palidecen al comprimirlas; sin embargo, hay veces en que esa erupción no afecta a las partes acras e incluso puede faltar por completo.

Las enfermedades que producen fiebre y erupciones se pueden clasificar según la clase de erupción en maculopapulosas de distribución central o periférica, exfoliativas confluentes, vesiculoampollares, urticarianas, nodulares, purpúricas, ulceradas o escaras. Las enfermedades se presentan conforme a estas categorías en el cuadro 17-1 y muchas se resaltan en el texto. Sin embargo, para obtener una descripción más detallada de cada enfermedad acompañada de erupciones, se refiere al lector al capítulo que aborda esa enfermedad específica. (Los capítulos de referencia se citan en el texto y en el cuadro 17-1.)

### ERUPCIONES MACULOPAPULOSAS DE DISTRIBUCIÓN CENTRAL

Las erupciones que brotan en el tronco son las más comunes. La de sarampión se inicia en la línea del nacimiento del pelo a los dos o tres días de instaurada la enfermedad y desciende hacia el tronco respetando las palmas de las manos y las plantas de los pies (cap. 192). Comienza por lesiones eritematosas separadas, que confluyen al extenderse la erupción. Las manchas de Koplik (lesiones blanco-azuladas de 1 a 2 mm rodeadas de un halo eritematoso y situadas en la mucosa bucal) son patognomónicas del sarampión y se descubren por lo general en los dos primeros días de síntomas. No deben confundirse con las manchas de Fordyce (glándulas sebáceas ectópicas), que carecen de halo eritematoso y se observan en la boca de las personas sanas. Las manchas de Koplik pueden coincidir de manera parcial en el tiempo con el exantema del sarampión.

La *rubéola* también se extiende desde la línea del cabello hacia abajo, pero a diferencia del sarampión, su exantema tiende a desaparecer de las zonas inicialmente afectadas conforme se desplaza a otros sitios y puede ser pruriginoso (cap. 193). En ocasiones aparecen manchas de Forchheimer (petequias en el paladar), pero no son específicas, ya que también se observan en la mononucleosis (cap. 181) y en la escarlatina (cap. 136). En los adultos con rubéola son frecuentes las adenopatías retroauriculares y suboccipitales, como también la artritis. Hay que evitar el contacto de las embarazadas con las personas enfermas, puesto que la rubéola provoca malformaciones congénitas graves. Muchas cepas de enterovirus (cap. 191), sobre todo los echovirus y los coxsackievirus, producen trastornos inespecíficos de fiebre y erupciones que, a veces, se parecen a las de la rubéola y el sarampión. Tanto la mononucleosis infecciosa causada por virus de Epstein-Barr (cap. 181), como la infección primaria por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (cap. 189) pueden provocar faringitis, linfadenopatías y un exantema maculopapuloso inespecífico.

La erupción del *eritema infeccioso* (quinta enfermedad), causada por el parvovirus humano B19, afecta ante todo a niños de tres a 12 años de edad; aparece después de remitir la fiebre como un eritema brillante en las mejillas ("mejillas abofeteadas") que palidece con la presión y que va acompañado de palidez peribucal (cap. 184). Al día siguiente, se inicia una erupción más difusa (con frecuencia pruriginosa) en el tronco y las extremidades que, luego, se convierte pronto en una erupción reticular con aspecto de encaje que aparece y desaparece (ante todo con los cambios de temperatura) durante tres semanas. Los adultos con la quinta enfermedad suelen sufrir artritis y en las embarazadas puede ocasionar una hidropesía fetal.

El *exantema súbito* (roséola) es causado por el virus del herpes humano 6 y es más frecuente en niños <3 años de edad (cap. 182). Como en el eritema infeccioso, la erupción suele aparecer una vez desaparecida la fiebre y está formada por máculas y pápulas rosadas de 2 o 3 mm que rara vez confluyen, aparecen al principio en el tronco y a veces en las extremidades (respetando la cara), y se desvanecen al cabo de dos días.

**CUADRO 17-1** Enfermedades que se acompañan de fiebre y erupciones

Enfermedad	Etiología	Descripción	Grupos afectados/factores epidemiológicos	Síndrome clínico	Capítulo
<b>Erupciones maculopapulosas de distribución central</b>					
Meningococemia aguda <sup>a</sup>	—	—	—	—	143
Síndrome de hipersensibilidad farmacológica/reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DIHS/DRESS) <sup>b</sup>	—	—	—	—	55
Sarampión (primera enfermedad)	Paramixovirus	Lesiones circunscritas que confluyen en la forma de erupción y que se propagan de la línea de implantación del cabello hacia abajo, sin afectar palmas ni plantas; dura tres días o más y se observan manchas de Koplik	Individuos no inmunes	Tos, conjuntivitis, coriza, postración intensa	192
Rubéola (tercera enfermedad)	Togavirus	Se propaga desde la línea de implantación del cabello hacia abajo y desaparece conforme avanza; puntos de Forchheimer	Individuos no inmunes	Adenopatía, artritis	193
Eritema infeccioso (quinta enfermedad)	Parvovirus humano B19	Aspecto de “mejillas abofeteadas” de color rojo vivo, seguido de una erupción reticular en entramado que aparece y desaparece en un lapso de tres semanas; en raras ocasiones aparece el síndrome papuloso-purpúrico de “guantes y calcetines” en manos y pies	Más común en niños de 3-12 años; aparece en invierno y primavera (hemisferio septentrional)	Febrícula; artritis en adultos; después de que la fiebre muestra resolución surge erupción	184
Exantema súbito (roséola, sexta enfermedad)	Virus herpes humano 6	Erupción maculopapulosa difusa en tronco y cuello que muestra resolución en dos días	Por lo común afecta a niños <3 años	Surge erupción después de resolución de la fiebre; semejante al exantema Boston (echovirus 16); puede haber convulsiones febriles	182
Infección primaria por VIH	VIH	Máculas y pápulas difusas inespecíficas; pueden ser urticarianas; en algunos casos úlceras en la boca o los genitales	Personas infectadas recientemente por VIH	Faringitis, adenopatía y artralgias	189
Mononucleosis infecciosa	Virus de Epstein-Barr	Erupción maculopapulosa difusa (5% de los casos; 90% si se administra ampicilina); urticaria en algunos casos; edema periorbitario (50%); petequias en paladar (25%)	Adolescentes y adultos jóvenes	Hepatoesplenomegalia, faringitis, linfadenopatía cervical, linfocitosis atípica y anticuerpos heterófilos	181
Otros exantemas virales	Echovirus 2, 4, 9, 11, 16, 19 y 25; virus coxsackie A9, B1 y B5; etc.	Signos cutáneos amplios que se parecen a los de rubéola o sarampión	Afecta a los niños con mayor frecuencia que a los adultos	Síndromes virales inespecíficos	191
Erupción exantematosa farmacoinducida	Fármacos (antibióticos, anticonvulsivos, diuréticos y otros)	Máculas y pápulas de color rojo vivo, intensamente pruriginosas, simétricas, en tronco y extremidades; pueden confluir	Aparece dos a tres días después de la exposición en personas con sensibilidad previa; si no, surge después de dos a tres semanas (pero puede hacerlo en cualquier momento incluso poco después de interrumpir el uso del fármaco)	Signos variables; fiebre y eosinofilia	55
Tifus epidémico	<i>Rickettsia prowazekii</i>	Erupción maculopapulosa que aparece en axilas, se propaga al tronco y luego a extremidades; por lo común no afecta cara, palmas ni plantas; evoluciona de máculas que palidecen a una erupción confluyente con petequias; erupción evanescente en tifus recidivante (enfermedad de Brill-Zinsser)	Exposición a piojos del cuerpo; aparece tifus recidivante, incluso después de 30-50 años	Cefalea, mialgias; sin tratamiento la mortalidad es de 10-40%; el cuadro inicial es menos intenso en la forma recidivante	174
Tifus endémico (murino)	<i>Rickettsia typhi</i>	Erupción maculopapulosa que en general no afecta palmas ni plantas	Exposición a pulgas de ratas o gatos	Cefalea, mialgias	174

(continúa)

**CUADRO 17-1** Enfermedades que se acompañan de fiebre y erupciones (*Continuación*)

Enfermedad	Etiología	Descripción	Grupos afectados/factores epidemiológicos	Síndrome clínico	Capítulo
<b>Erupciones maculopapulosas de distribución central (<i>continuación</i>)</b>					
Tifus de la maleza	<i>Orientia tsutsugamushi</i>	Erupción maculosa difusa que comienza en el tronco; escara en el sitio de picadura del ácaro	Endémico en el Pacífico sur, Australia, Asia; se transmite por ácaros	Cefalea, mialgias, adenopatía regional; mortalidad de hasta 30% sin tratamiento	174
Rickettsiosis maculadas	<i>Rickettsia conorii</i> (fiebre exantemática), <i>Rickettsia australis</i> (tipo de garrapata del norte de Queensland), <i>Rickettsia sibirica</i> (tifus de garrapata siberiana) y otros	La escara es frecuente en el sitio de picadura; erupción maculopapulosa (en raras ocasiones, vesiculosa y petequeal) en la porción proximal de extremidades, que se difunde al tronco y la cara	Exposición a garrapatas; <i>R. conorii</i> en zonas mediterráneas, India y África; <i>R. australis</i> en Australia; <i>R. sibirica</i> en Siberia y Mongolia	Cefalea, mialgias y adenopatía regional	174
Erliquiosis monocitotrópica humana <sup>b</sup>	<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	Erupción maculopapulosa (40% de los casos) que aparece en tronco y extremidades; puede ser petequeal	Transmitida por picadura de garrapata; más común en zonas del sureste, sur del oeste medio y zona mesoatlántica de Estados Unidos	Cefalea, mialgias y leucopenia	174
Leptospirosis	<i>Leptospira interrogans</i>	Erupción maculopapulosa; conjuntivitis; en algunos casos, hemorragia de escleróticas	Exposición a agua contaminada con orina de animales	Mialgias; meningitis aséptica; <i>forma fulminante</i> : fiebre icterohemorrágica (enfermedad de Weil)	171
Enfermedad de Lyme	<i>Borrelia burgdorferi</i>	Pápula que se expande a una lesión anular eritematosa con una zona pálida central (eritema migratorio [EM]; diámetro promedio, 15 cm), a veces con anillo concéntrico y otras con un centro indurado o vesiculoso; en algunos casos hay múltiples lesiones EM secundarias	Picadura de la garrapata vectora	Cefalea, mialgias, escafofríos, fotofobia de aparición aguda; afeción del SNC o del miocardio, artritis, semanas o meses después en algunos pacientes	173
Enfermedad exantemática asociada a la garrapata del sur (STARI, enfermedad de Master)	<i>Borrelia lonestari</i>	Similar al eritema migratorio de la enfermedad de Lyme con varias diferencias, en especial: menor probabilidad de lesiones secundarias múltiples, las lesiones tienden a ser más pequeñas (diámetro promedio ~8 cm); es más probable la curación central	Mordedura de la garrapata vector <i>Amblyomma americanum</i> ; a menudo se encuentra en regiones en las que es infrecuente la enfermedad de Lyme, incluido el sur de Estados Unidos	Comparada con la enfermedad de Lyme: menos síntomas generales, es más probable que se recuerde la mordedura de la garrapata; ausencia de otras secuelas de la enfermedad de Lyme	173
Fiebre tifoidea	<i>Salmonella typhi</i>	Máculas y pápulas eritematosas transitorias que palidecen al tacto, de 2-4 mm por lo común en el tronco (color rosa)	Ingestión de alimentos o agua contaminados (rara en Estados Unidos)	Dolor abdominal y diarrea variables; cefalea, mialgias y hepatoesplenomegalia	153
Dengue <sup>d</sup>	Virus de dengue (cuatro serotipos; flavivirus)	Erupción en la mitad de los casos; al principio hay rubicundez difusa; en un punto medio durante la enfermedad, comienzo de maculopápulas en el tronco y se difunden en sentido centrifugo, a extremidades y cara; prurito, hiperestesia en algunos casos; después de la defervescencia, petequias en las extremidades en algunos pacientes	Aparece en zonas de trópicos y subtropicales; transmitida por mosquitos	Cefalea, dolor musculoesquelético ("fiebre quebrantahuesos"); leucopenia, a veces fiebre bifásica	196
Sodoku	<i>Spirillum minus</i>	Escaras en el sitio de la mordedura; después hay una erupción violácea o rojo pardusca irregular que afecta tronco y extremidades	Mordedura de rata; se observa sobre todo en Asia y es rara en Estados Unidos	Adenopatía regional; sin tratamiento, fiebres recidivantes	e24
Borreliosis (fiebre recidivante)	Especies de <i>Borrelia</i>	Erupción central al final del episodio febril; en algunos pacientes hay petequias	Exposición a garrapatas o piojos corporales	Fiebre recidivante, cefalea, mialgias, hepatoesplenomegalia	172



**CUADRO 17-1** Enfermedades que se acompañan de fiebre y erupciones (*Continuación*)

Enfermedad	Etiología	Descripción	Grupos afectados/factores epidemiológicos	Síndrome clínico	Capítulo
<b>Erupciones maculopapulosas de distribución central (<i>continuación</i>)</b>					
Eritema marginado (fiebre reumática)	<i>Streptococcus</i> del grupo A	Pápulas anulares eritematosas y "placas" que surgen en la forma de lesiones policíclicas en "rachas" sobre el tronco y zona proximal de extremidades; en término de horas evoluciona y muestra resolución	Sujetos con fiebre reumática	Faringitis antes de que aparezcan poliartritis, carditis, nódulos subcutáneos y corea	322
Lupus eritematoso sistémico	Enfermedad autoinmunitaria	Eritema maculoso y papuloso a menudo en zonas expuestas a la luz solar; lesiones de lupus discoide (atrofia local, exfoliación, cambios pigmentosos); telangiectasia periungueal; eritema malar; la vasculitis a veces origina urticaria, púrpura palpable; erosiones en la boca en algunos casos	Más común en mujeres jóvenes o en etapa intermedia de la vida; las exacerbaciones son desencadenadas por la exposición a rayos solares	Artritis; afección de corazón, pulmones, riñones, sangre y vasos finos	319
Enfermedad de Still	Enfermedad autoinmunitaria	Pápulas eritematosas transitorias de 2 a 5 mm que en su punto máximo aparecen en fiebre o tronco, porción proximal de extremidades; las lesiones son evanescentes	En niños y adultos jóvenes	Fiebre alta en agujas, poliartritis, esplenomegalia, velocidad de eritrosedimentación >100 mm/h	337
Tripanosomosis africana	<i>Trypanosoma brucei rhodesiense/gambiense</i>	Exantema maculopapuloso eritematoso, en manchas o anular (tripánide); sobre todo en el tronco; prurito; el chancro en el sitio de picadura de la mosca tsetse puede preceder al exantema por varias semanas	Picadura de mosca tsetse en África oriental ( <i>T. brucei rhodesiense</i> ) u occidental ( <i>T. brucei gambiense</i> )	Enfermedad hemolinfática seguida de meningoencefalitis; signo de Winterbottom (linfadenopatía cervical posterior) ( <i>T. brucei gambiense</i> )	213
Faringitis arcanobacteriana	<i>Arcanobacterium (Corynebacterium) haemolyticum</i>	Erupción maculopapulosa eritematosa difusa que abarca tronco y porción proximal de extremidades; puede mostrar descamación	Niños y adultos jóvenes	Faringitis exudativa, linfadenopatía	138
<b>Erupciones periféricas</b>					
Meningococemia crónica; infección gonocócica diseminada; <sup>a</sup> infección por parvovirus B19 humano <sup>e</sup>	—	—	—	—	143, 144, 184
Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas	<i>Rickettsia rickettsii</i>	La erupción comienza en las muñecas y tobillos y se dispersa en sentido centrípeto; después aparece en palmas y plantas; evoluciona de máculas que palidecen a petequias	Garrapata vectora; distribución amplia pero es más frecuente en zonas del sureste y suroeste-centro de Estados Unidos	Cefalea, mialgias, dolor abdominal; sin tratamiento la mortalidad asciende a 40%	174
Sífilis secundaria	<i>Treponema pallidum</i>	Chancro primario coincidente en 10% de los casos; erupción papulosa exfoliativa bronceada, difusa pero notable en palmas y plantas; la erupción nunca es vesiculosa en adultos; condiloma plano, placas mucosas y alopecia en algunos casos	Transmisión sexual	Fiebre, síntomas generales	169
Fiebre Chikungunya	Virus chikungunya	Erupción maculopapulosa; sobre todo en las extremidades superiores y cara, pero también puede aparecer en el tronco y extremidades inferiores	Picaduras de mosquito <i>Aedes aegypti</i> y <i>A. albopictus</i> , sobre todo en África y región del océano Índico	Artralgias migratorias poliarticulares intensas, sobre todo en articulaciones pequeñas (p. ej., manos, muñecas, tobillos)	196
Exantema viral de manos, pies y boca	La causa más frecuente es el virus coxsackie A16	Vesículas y erosiones dolorosas en la boca; máculas de 0.25 cm en manos y pies con un borde eritematoso que evolucionan hasta la forma de vesículas dolorosas	Verano y otoño; sobre todo en niños <10 años; afecta a múltiples miembros de la familia	Fiebre transitoria	191

(continúa)

**CUADRO 17-1** Enfermedades que se acompañan de fiebre y erupciones (*Continuación*)

Enfermedad	Etiología	Descripción	Grupos afectados/factores epidemiológicos	Síndrome clínico	Capítulo
<b>Erupciones periféricas (<i>continuación</i>)</b>					
Eritema multiforme (EM)	Infección, fármacos, causas idiopáticas	Lesiones en tiro al blanco (eritema central rodeado de un área clara y otro borde de eritema) de hasta 2 cm; simétrica en rodillas, codos, palmas, plantas; diseminación centripeta; papuloso, a veces vesicular; cuando es extenso y afecta mucosas, se llama <i>EM mayor</i> .	Infección por virus herpes simple o <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ; fármacos (p. ej., sulfa, difenilhidantoína, penicilina)	50% es <20 años de edad; la fiebre es más frecuente en la forma más grave, EM mayor, que puede confundirse con síndrome de Stevens-Johnson (pero en el EM mayor no hay desprendimiento importante de piel)	— <sup>f</sup>
Fiebre por mordedura de rata (de Haverhill)	<i>Streptobacillus moniliformis</i>	Erupción maculopapulosa en palmas, plantas y extremidades; tiende a ser más intensa en articulaciones; la erupción a veces se generaliza; puede ser purpúrica o mostrar descamación	Mordedura de rata, ingestión de alimento contaminado	Mialgias; artritis (50%); la fiebre muestra recidiva en algunos casos	e24
Endocarditis bacteriana	<i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> y otros	<i>Curso subagudo</i> : nódulos de Osler (nódulos rosa dolorosos en yemas de dedos de manos o pies); petequias en piel y mucosa; hemorragias en astilla. <i>Curso agudo (Staphylococcus aureus)</i> : lesiones de Janeway (máculas eritematosas o hemorrágicas indoloras, por lo común en palmas y plantas)	Anomalías en válvulas cardíacas (estreptococos); consumo de drogas intravenosas	Soplo cardíaco de aparición reciente o cambiante	124
<b>Eritemas exfoliativos confluentes</b>					
Escarlatina	<i>Streptococcus</i> del grupo A (exotoxinas pirógenas A, B, C)	Eritema difuso que puede palidecer y comienza en la cara y avanza a tronco y extremidades; palidez peribucal; al palpar la piel parece de "papel de lija"; intensificación del eritema lineal en pliegues cutáneos (líneas de Pastia); enantema de la lengua que en el comienzo es blanquecino y evoluciona a rojo "frambuesa"; descamación en la segunda semana	Afecta con mayor frecuencia a niños de 2-10 años; suele surgir después de faringitis por estreptococo de grupo A	Fiebre, faringitis y cefalea	136
Enfermedad de Kawasaki	Causas idiopáticas	Erupción semejante a la de la escarlatina (escarlatiniforme) o eritema multiforme; grietas de labios, lengua de frambuesa; conjuntivitis, eritema de manos y pies; descamación en etapa ulterior de la enfermedad	Niños <8 años de edad	Adenopatía cervical, faringitis, inflamación de arterias coronarias	53, 326
Síndrome de choque tóxico por estreptococos	<i>Streptococcus</i> del grupo A (vinculado con la exotoxina A pirógena, B, o ambas, o algunos tipos M)	Si aparece, erupción a menudo de tipo escarlatiniforme	Surge a veces en el marco de infecciones graves por estreptococo del grupo A, como fascitis necrosante, bacteriemia o neumonía	Falla de múltiples órganos; hipotensión; tasa de mortalidad de 30%	136
Síndrome de choque tóxico por estafilococos	<i>S. aureus</i> (síndrome de choque tóxico por toxina 1, enterotoxina B o C)	Eritema difuso que abarca palmas; eritema notable en superficies mucosas; conjuntivitis; descamación a los 7-10 días de la enfermedad	Colonización con <i>S. aureus</i> productor de toxina	Fiebre >39°C, hipotensión, disfunción de múltiples órganos	135
Síndrome de piel escaldada por estafilococos	<i>S. aureus</i> , grupo fago II	Eritema difuso y doloroso al tacto, a menudo con ampollas y descamación; signo de Nikolsky	Colonización con <i>S. aureus</i> toxígeno; aparece en niños <10 años (llamada "enfermedad de Ritter" en recién nacidos) y en adultos con disfunción renal	Irritabilidad; secreciones nasales o en conjuntivas	135

**CUADRO 17-1** Enfermedades que se acompañan de fiebre y erupciones (*Continuación*)

Enfermedad	Etiología	Descripción	Grupos afectados/factores epidemiológicos	Síndrome clínico	Capítulo
<b>Eritemas exfoliativos confluentes (<i>continuación</i>)</b>					
Síndrome de eritrodermia exfoliativa	Psoriasis como trastorno primario, eccema, erupción medicamentosa, micosis fungoide	Eritema difuso (a menudo exfoliativo) intercalado con lesiones del problema primario	Suele afectar a adultos >50 años y es más común en varones	Fiebre, escalofríos (dificultad en la termorregulación); linfadenopatía	52, 55
DIHS/DRESS	Anticonvulsivos aromáticos; otros fármacos, como sulfonamidas y minociclina	Erupción maculopapulosa (simula erupción farmacológica exantemática) que a veces progresa a eritrodermia exfoliativa; edema intenso; sobre todo facial; puede haber pústulas	Sujetos con incapacidad genética para eliminar los óxidos arenos (anticonvulsivos), pacientes con capacidad lenta de <i>N</i> -acetilación (sulfonamidas)	Linfadenopatía, falla de múltiples órganos (sobre todo hepática), eosinofilia, linfocitos atípicos; simula septicemia	55
Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Fármacos (80% de los casos; a menudo alopurinol, anticonvulsivos, antibióticos), infección, idiopático	Máculas eritematosas y purpúricas, a veces en tiro al blanco, o eritema difuso que progresa a ampollas, con desprendimiento y necrosis de toda la epidermis; signo de Nikolsky; afecta superficies mucosas; la TEN (>30% necrosis epidérmica) es la forma máxima; el SJS afecta <10%; SJS/TEN superpuestos afectan 10-30% de la epidermis	Infrecuente en niños, más frecuente en sujetos con VIH, SLE, ciertos tipos HLA o con acetilación lenta	Deshidratación, septicemia a veces derivada de falta de integridad cutánea normal; mortalidad de hasta 30%	55
<b>Erupciones vesiculoampolares o pustulosas</b>					
Exantema viral de manos, pies y boca; <sup>g</sup> síndrome estafilocócico de "piel escaldada"; necrólisis epidérmica tóxica; <sup>b</sup> <i>DIHS/DRESS</i> <sup>b</sup>	—	—	—	—	<sup>f</sup>
Varicela	Virus de varicela zoster	Máculas (de 2-3 mm) que evolucionan hasta formar pápulas y después vesículas (a veces umbilicadas) o una base eritematosa ("gotas de rocío en el pétalo de una rosa"); pústulas que después forman costras; lesiones que aparecen en brotes y pueden abarcar cuero cabelludo, boca y son muy pruriginosas	Suele afectar niños; 10% de los adultos son susceptibles; surge con mayor frecuencia a finales del invierno y en la primavera	Malestar general; ataque leve en niños sanos; forma más intensa con complicaciones en adultos y niños inmunodeprimidos	180
Foliculitis por <i>Pseudomonas</i> (agua caliente de tinas)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Lesiones foliculares, papulosas, vesiculosas o pustulosas, pruriginosas y eritematosas que pueden abarcar axilas, glúteos, abdomen y en especial zonas cubiertas por trajes de baño; pueden manifestarse en la forma de nódulos muy sensibles aislados en superficie palmar o plantar (a este último cuadro se ha dado el nombre de "síndrome por <i>Pseudomonas</i> " en el pie)	Personas que se bañan en agua caliente de tinas y piscinas; aparece en brotes	Otalgia, ardor de ojos, de faringe o ambas zonas; en general cede por sí sola	152
Viruela	Virus de viruela	Máculas rojas en lengua y paladar que evolucionan hasta la forma de pápulas y vesículas; las máculas en la piel evolucionan hasta generar pápulas y después vesículas y al final pústulas en el curso de una semana y luego hay costras de las lesiones; en el comienzo, las lesiones aparecen en la cara y se diseminan de modo centrífugo desde el tronco a las extremidades; difieren de la varicela en que: 1) las lesiones cutáneas en cualquier zona particular están en la misma fase del desarrollo y 2) se advierte una distribución notable de las lesiones en la cara y las extremidades (incluidas palmas y plantas)	Personas no inmunes expuestas al virus de la viruela	Pródromo que incluye fiebre, cefalea, dorsalgia y mialgias; vómito en la mitad de los pacientes	221

(continúa)



**CUADRO 17-1** Enfermedades que se acompañan de fiebre y erupciones (*Continuación*)

Enfermedad	Etiología	Descripción	Grupos afectados/factores epidemiológicos	Síndrome clínico	Capítulo
<b>Erupciones vesiculoampollares o pustulosas (<i>continuación</i>)</b>					
Infección primaria por virus de herpes simple (HSV)	HSV	Eritema seguido rápidamente de las <i>vesículas agrupadas</i> características que evolucionan hasta formar pústulas; las lesiones dolorosas pueden ulcerarse, en particular en las mucosas; lesiones en el sitio de inoculación; más común la gingivostomatitis en caso de ataque por HSV-1 y lesiones en genitales en ataque por HSV-2; la enfermedad recidivante es menos intensa (el herpes labial no afecta la mucosa de la boca)	La infección primaria más frecuente en niños y adultos jóvenes es con HSV-1, y en adultos jóvenes sexualmente activos, con HSV-2; no hay fiebre en la infección recurrente	Linfadenopatía regional	179
Infección diseminada por virus herpes	Virus varicela zoster o HSV	Vesículas generalizadas que evolucionan a pústulas y ulceraciones; lesiones individuales parecidas a la varicela zoster y HSV. <i>Diseminación cutánea zoster</i> : >25 lesiones fuera del dermatoma afectado. <i>HSV</i> : lesiones mucocutáneas extensas, progresivas que pueden ocurrir en ausencia de diseminación, a veces se diseminan en piel eccematosa (eccema herpético); puede haber diseminación visceral de HSV con sólo enfermedad mucocutánea localizada; en la enfermedad neonatal localizada, las lesiones cutáneas ayudan al diagnóstico cuando existen, pero en una minoría sustancial de casos no hay erupciones	Pacientes inmunodeprimidos, eccema; recién nacidos	Daño visceral (sobre todo hígado) en algunos casos; la enfermedad neonatal es muy grave	179, 180, 381
Rickettsiosis exantemática	<i>Rickettsia akari</i>	En el sitio de la picadura del ácaro surge una escara; erupción generalizada que abarca cara, tronco y extremidades; puede afectar palmas y plantas; <100 pápulas y placas (2-10 mm); las primeras lesiones terminan formando vesículas y evolucionan a la forma de pústulas	Se observa en grupos urbanos; transmitida por mordeduras de ratón	Cefaleas, mialgias, adenopatía regional, enfermedad leve	174
Pustulosis exantematosa generalizada aguda (AGEP)	Fármacos (sobre todo anticonvulsivos o antibióticos); también viral	Diminutas pústulas estériles no foliculares, piel edematosa; comienza en la cara y en pliegues cutáneos, luego se generaliza	Aparece dos a 21 días después del inicio del fármaco, según si hubo sensibilización previa	Fiebre aguda, prurito, leucocitosis	55
Infección por <i>Vibrio vulnificus</i> diseminada	<i>V. vulnificus</i>	Las lesiones eritematosas evolucionan hasta la forma de ampollas hemorrágicas y después úlceras necróticas	Pacientes con cirrosis, diabetes, insuficiencia renal; exposición por ingestión de mariscos contaminados	Hipotensión; mortalidad de 50%	156
Ectima gangrenoso	<i>P. aeruginosa</i> , otros bacilos gramnegativos y hongos	La placa indurada evoluciona a la forma de ampolla hemorrágica o pústula que muestra esfacelo y con ella se forma una escara; hay una auréola eritematosa más común en axilas, ingles y regiones perianales	En general afecta a pacientes neutropénicos; se presenta en hasta 28% de individuos con bacteriemia por <i>Pseudomonas</i>	Signos clínicos de septicemia	152
<b>Erupciones urticarianas</b>					
Vasculitis urticariana	Enfermedad del suero, a menudo debida a infección (hepatitis B, enterovirus, parásitos), fármacos; enfermedad del tejido conjuntivo	Placas eritematosas, edematosas, urticarianas, pruríticas o con ardor; a diferencia de la urticaria, la duración de la lesión típica es >24 h (hasta 5 días) y falta de desaparición completa de la lesión con la compresión debido a hemorragia	Pacientes con enfermedad del suero (incluida hepatitis B), enfermedad del tejido conjuntivo	Fiebre variable; artralgias/artritis	326 <sup>f</sup>

**CUADRO 17-1** Enfermedades que se acompañan de fiebre y erupciones (*Continuación*)

Enfermedad	Etiología	Descripción	Grupos afectados/factores epidemiológicos	Síndrome clínico	Capítulo
<b>Erupciones nodulares (<i>continuación</i>)</b>					
Infección diseminada	Hongos (p. ej., candidosis, histoplasmosis, criptococosis, esporotricosis, coccidioidomicosis); micobacterias	Nódulos subcutáneos (incluso de 3 cm); fluctuantes, y que drenan como signo común en caso de ataque por micobacterias; nódulos necróticos (en extremidades, regiones periorbitarias o nasales) como signo más frecuente con <i>Aspergillus</i> , <i>Mucor</i>	Hospedadores inmunodeprimidos (personas que han recibido médula ósea en trasplante; individuos sometidos a quimioterapia y sujetos infectados por VIH y alcohólicos)	Los signos varían con el microorganismo	— <sup>f</sup>
Eritema nudoso (paniculitis septal)	Infecciones (p. ej., las causadas por estreptococos, hongos, micobacterias o <i>Yersinia</i> ); fármacos (como sulfas, penicilinas, anticonceptivos orales); sarcoidosis; causas idiopáticas	Grandes nódulos subcutáneos no ulcerados y violáceos; en extremo sensibles; por lo común en piernas, pero también en brazos	Más frecuentes en mujeres de 15-30 años	Artralgias (50%); los signos varían con el cuadro coexistente	— <sup>f</sup>
Síndrome de Sweet (dermatosis neutrófila febril aguda)	Infección por <i>Yersinia</i> ; trastornos linfoproliferativos; causas idiopáticas	Nódulos edematosos dolorosos, rojos o azulosos que parecen vesículas; por lo común en cara, cuello, extremidades superiores; al aparecer en las extremidades inferiores pueden remedar el eritema nudoso	Más frecuentes en mujeres y en personas de 30-60 años; 20% de los casos se vinculan con neoplasias malignas (en este grupo afecta igual a varones y mujeres)	Cefalea, artralgias y leucocitosis	53
Angiomatosis bacilar	<i>Bartonella henselae</i> o <i>Bartonella quintana</i>	Muchas formas que incluyen nódulos eritematosos vasculares lisos; lesiones exofíticas friables; placas eritematosas (pueden estar secas y exfoliativas); nódulos subcutáneos (pueden ser eritematosos)	En general, pacientes con infección por VIH	Peliosis de hígado y bazo en algunos casos; las lesiones pueden afectar múltiples órganos; bacteriemia	160
<b>Erupciones purpúricas</b>					
Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas; espirolosis; endocarditis; <sup>g</sup> tífus epidémico; <sup>e</sup> dengue; <sup>d</sup> infección por parvovirus B19 humano <sup>e</sup>	—	—	—	—	— <sup>f</sup>
Meningococemia aguda	<i>Neisseria meningitidis</i>	En el comienzo surgen lesiones maculopapulosas de color rosa que evolucionan hasta formar petequias; estas últimas comienzan a ser numerosas y a veces se agrandan y forman vesículas; afección más común de tronco y extremidades; pueden aparecer en cara, manos, pies e incluir púrpura fulminante que refleja coagulación intravascular diseminada (véase más adelante)	Más frecuente en niños, en personas con asplenia o deficiencia terminal de componentes del complemento (C5-C8)	Hipotensión, meningitis (antecedida a veces por infección de vías respiratorias altas)	143
Púrpura fulminante	Coagulación intravascular diseminada grave	Grandes equimosis de formas irregulares y nítidas que evolucionan a ampollas hemorrágicas y después a lesiones necróticas oscuras	Personas con septicemia (en general, la causada por <i>N. meningitidis</i> ); neoplasias malignas o traumatismos masivos; sujetos asplénicos con gran peligro de mostrar septicemia	Hipotensión	143, 271
Meningococemia crónica	<i>N. meningitidis</i>	Diversas erupciones recidivantes que incluyen maculopápulas rosas; nódulos (por lo común en extremidades inferiores); petequias (a veces en centros vesiculosos en evolución); zonas purpúricas con centros azul grisáceo pálidos	Sujetos con deficiencias de complemento	Fiebre, a veces intermitente; artritis, mialgias, cefalea	143

(continúa)

**CUADRO 17-1** Enfermedades que se acompañan de fiebre y erupciones (*Continuación*)

Enfermedad	Etiología	Descripción	Grupos afectados/factores epidemiológicos	Síndrome clínico	Capítulo
<b>Erupciones vesiculoampollares o pustulosas (<i>continuación</i>)</b>					
Infección gonocócica diseminada	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Pápulas (1-5 mm) que en cuestión de uno a dos días evolucionan a la forma de pústulas hemorrágicas con centros necróticos grises; las ampollas hemorrágicas aparecen rara vez; las lesiones (por lo común menos de 40) están distribuidas en sentido periférico cerca de articulaciones (más comunes en extremidades superiores)	Personas sexualmente activas (más a menudo mujeres); algunos sujetos con deficiencia de complemento	Febrícula, tenosinovitis y artritis	144
Erupción petequeal por enterovirus	Por lo común virus Echo 9 o Coxsackie A9	Lesiones petequeales diseminadas (también pueden ser maculopapulosas, vesiculares o urticarianas)	A menudo aparece en brotes	Faringitis, cefalea; meningitis aséptica por virus echo 9	191
Fiebre hemorrágica viral	Arbovirus y arenavirus	Erupción petequeal	Personas que han residido en zonas endémicas o han viajado a ellas, u otras formas de exposición a virus	Tríada de fiebre, estado de choque, hemorragia en mucosa o de tubo digestivo	196, 197
Púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome urémico hemolítico	Forma idiopática, <i>Escherichia coli</i> O157:H7 (toxina de Shiga), fármacos	Petequias	Personas con gastroenteritis por <i>E. coli</i> O157:H7 (en especial niños); quimioterapéuticos antineoplásicos; infección por VIH; enfermedades autoinmunitarias; embarazadas o mujeres posparto	Fiebre (no siempre surge); anemia hemolítica; trombocitopenia, disfunción de riñones y de sistema nervioso; los datos de estudios de coagulación son normales	53, 106, 115, 149, 154
Afección de vasos finos de la piel (vasculitis leucocitoclástica)	Infecciones (que incluyen las causadas por <i>Streptococcus</i> grupo A, hepatitis viral), fármacos, sustancias químicas, alérgenos de alimentos y causas idiopáticas	Lesiones purpúricas palpables en brotes en piernas u otras zonas inferiores; pueden tornarse vesiculosas o ulcerosas; por lo común muestran resolución en tres a cuatro semanas	Aparece en enfermedades de muy diversa índole y que incluyen enfermedades del tejido conjuntivo, crioglobulinemia, neoplasias malignas, púrpura de Henoch-Schönlein (HSP); más frecuente en niños	Fiebre, malestar general, artralgias, mialgias; vasculitis sistémica en algunos casos; en HSP a menudo hay daño de riñones, articulares y de vías gastrointestinales	53
<b>Erupciones con úlceras, escaras, o ambas</b>					
Tifus de la maleza; fiebres exantemáticas por <i>Rickettsia</i> ; fiebre por mordedura de ratas; <sup>e</sup> rickettsiosis exantemática, ectima gangrenoso <sup>h</sup>	—	—	—	—	— <sup>f</sup>
Tularemia	<i>Francisella tularensis</i>	Forma ulceroglandular; pápula dolorosa y eritematosa que evoluciona a la forma de úlcera dolorosa y necrótica con bordes elevados; en 35% de los casos, erupciones (maculopapulosas, vesiculopapulosas, acneiformes, urticarianas, eritema nudoso o eritema multiforme)	Exposición a garrapatas, insectos voladores hematófagos y animales infectados	Fiebre, cefalea, linfadenopatía	158
Carbunco	<i>Bacillus anthracis</i>	Pápula pruriginosa que se agranda y evoluciona hasta formar una úlcera indolora de 1 por 3 cm, rodeada de vesículas, y después se transforma en una escara central con edema; cicatriz residual	Exposición a animales o productos animales infectados u otra exposición a esporas del carbunco	Linfadenopatía, cefaleas	221

<sup>a</sup> Véase "Erupciones purpúricas".<sup>b</sup> Véase "Eritemas exfoliativos confluentes".<sup>c</sup> En la erliquiosis granulocitotrópica humana o anaplasmosis (causada por *Anaplasma phagocytophila*; más frecuente en las regiones del oeste medio y del noreste de Estados Unidos), es raro el exantema.<sup>d</sup> Véase en "Fiebre hemorrágica viral", en "erupciones purpúricas", la fiebre hemorrágica por dengue/síndrome de choque por dengue.<sup>e</sup> Véase "Erupciones maculopapulosas de distribución central".<sup>f</sup> Véanse los capítulos sobre la etiología específica.<sup>g</sup> Véase "Erupciones periféricas".<sup>h</sup> Véase "Erupciones vesiculoampollares o pustulosas".



Aunque las reacciones a fármacos se manifiestan de muchas maneras, como la urticaria, las *erupciones exantemáticas inducidas por los fármacos* (cap. 55) son muy frecuentes y es difícil distinguirlas de los exantemas virales; las erupciones de origen farmacológico suelen ser más eritematosas y pruriginosas que los exantemas virales, pero estas diferencias no tienen mucho valor. El antecedente de haber tomado un medicamento nuevo y la ausencia de postración pueden ayudar a distinguir un eritema farmacológico de la erupción de otro origen. Estas erupciones pueden durar hasta dos semanas después de interrumpir el fármaco nocivo. Algunos grupos de población están más predispuestos que otros a las erupciones por fármacos. Entre 50 y 60% de los pacientes infectados por el VIH presenta erupciones al tomar sulfamidas y 90% de los pacientes con mononucleosis causada por el virus de Epstein-Barr manifiesta erupciones al recibir ampicilina.

Se debe pensar en una *rickettsiosis* (cap. 174) en el paciente con una erupción maculopapulosa de distribución central. El contexto habitual del *tifus epidémico* (exantemático) es el de una guerra o una catástrofe natural, donde la población está expuesta a los piojos del cuerpo. En los ambientes urbanos donde proliferan los roedores es posible observar *tifus endémico* o *leptospirosis* (esta última causada por una espiroqueta) (cap. 171). Fuera de Estados Unidos, hay otras rickettsiosis que producen estados de fiebre exantemática y que hay que sospechar en los residentes de estos países o en las personas que viajan a las zonas endémicas. Del mismo modo, la *fiebre tifoidea*, una enfermedad distinta de las rickettsiosis y causada por *Salmonella typhi* (cap. 153), suele adquirirse al viajar fuera de Estados Unidos. En regiones tropicales y subtropicales del planeta (cap. 196) se observa el dengue, causado por un flavivirus transmitido por mosquitos.

Algunas erupciones maculopapulosa de distribución central poseen rasgos característicos. El eritema migratorio, o erupción de la enfermedad de Lyme (cap. 173), se manifiesta por placas anulares únicas o múltiples. Las lesiones no tratadas de eritema migratorio suelen desaparecer al cabo de un mes, pero a veces duran más de un año. La enfermedad exantemática asociada a la garrapata del sur (STARI, *southern tick-associated rash illness*) se manifiesta con un exantema parecido al eritema migratorio, pero es menos grave que la enfermedad de Lyme y a menudo ocurre en regiones en las que ésta no es endémica. El *eritema marginado* o erupción de la fiebre reumática aguda (cap. 322) se caracteriza normalmente por lesiones anulares transitorias que se extienden y cambian de lugar.

Las enfermedades vasculares del colágeno pueden producir fiebre y erupciones. Los pacientes con *lupus eritematoso sistémico* (cap. 319) suelen presentar una erupción eritematosa de bordes bien definidos, que se distribuye en forma de mariposa por las mejillas (eritema malar) además de otras muchas manifestaciones de la piel. La *enfermedad de Still* (cap. 337) se caracteriza por una erupción fugaz de color salmón ubicada en el tronco y la parte proximal de las extremidades y que coincide con los picos de fiebre.

## ■ ERUPCIONES PERIFÉRICAS

Estas erupciones se caracterizan por ser más intensas en la periferia del cuerpo o por comenzar en las partes periféricas (acras) antes de avanzar hacia el centro. En la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas (RMSF) (cap. 174), son esenciales el diagnóstico y el tratamiento oportuno, porque el pronóstico es grave si no se trata. Las lesiones, primero maculosas, se convierten en petequiales, comienzan por las muñecas y tobillos, se extienden hacia las partes centrales y sólo en fases tardías de la enfermedad aparecen en las palmas de las manos y las plantas de los pies. La erupción de la *sífilis secundaria* (cap. 169), que puede ser difusa pero más acusada en las palmas y las plantas, debe tenerse presente en el diagnóstico diferencial de la pitiriasis rosada, ante todo en pacientes de vida sexual activa. La fiebre chikungunya (cap. 196), que se transmite por la picadura de un mosquito en África y la región del océano Índico, se acompaña de una erupción maculopapulosa y artralgias intensas múltiples de pequeñas articulaciones. El *exantema viral de manos, pies y boca* (cap. 191), causado a menudo por el coxsackievirus A16, se distingue por las vesículas dolorosas ubicadas en boca y extremidades; se observan brotes epidémicos en el ámbito familiar. Las clásicas lesiones en diana del *eritema multiforme* se distribuyen en forma simétrica en codos, rodillas, palmas, plantas y cara. En casos graves, dichas lesiones se diseminan de

manera difusa y afectan superficies mucosas. Las lesiones pueden aparecer en las manos y los pies en la *endocarditis* (cap. 124).

## ■ ERITEMAS EXFOLIATIVOS CONFLUENTES

Estas erupciones consisten en un eritema difuso, seguido con frecuencia de descamación. Las erupciones causadas por *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus* del grupo A están mediadas por toxinas. La *escarlatina* (cap. 136) suele aparecer después de una faringitis; los pacientes tienen rubefacción facial, lengua en “frambuesa” y petequias marcadas en los pliegues del tronco (líneas de Pastia). La *enfermedad de Kawasaki* (caps. 53 y 326) aparece en la población infantil, en la que causa grietas en los labios, lengua en frambuesa, conjuntivitis, adenopatías y, a veces, anomalías cardíacas. El *síndrome del choque tóxico estreptocócico* (cap. 136) se manifiesta por hipotensión arterial, falla de múltiples órganos y, a menudo, una infección grave por estreptococos del grupo A (p. ej., fascitis necrosante). El *síndrome del choque tóxico estafilocócico* (cap. 135) también produce hipotensión y falla de múltiples órganos pero, por lo general, sólo se demuestra una colonización por *S. aureus*, no una infección grave por dicho microorganismo. El *síndrome estafilocócico de la piel escaldada* (cap. 135) aparece ante todo en adultos inmunodeprimidos y en niños. Suele haber un eritema generalizado evidente durante la fase prodrómica de fiebre y malestar; es característica la hipersensibilidad profunda provocada con la presión sobre la piel. En la fase de descamación, es fácil conseguir que se formen ampollas cutáneas ejerciendo una ligera presión lateral (signos de Nikolsky). En su variante leve, hay una erupción de tipo escarlatiniforme, pero el paciente no tiene lengua en frambuesa ni palidez peribucal. A diferencia del síndrome estafilocócico de la piel escaldada, en el que el plano de despegamiento se sitúa en la superficie epidérmica, en la *necrólisis epidérmica tóxica* (cap. 55), variante máxima del síndrome de Stevens-Johnson, el desprendimiento afecta a la totalidad de la epidermis, lo que hace que la enfermedad sea grave. El *síndrome de la eritrodermia exfoliativa* (caps. 52 y 55) es una reacción grave vinculada a una intoxicación general que se debe muchas veces a ecemas, psoriasis, micosis fungoide o a una reacción intensa a fármacos. El síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (DIHS, *drug-induced hypersensitivity syndrome*) causado por antiepilépticos y antibióticos (cap. 55) al principio es similar a una reacción farmacológica exantemática, pero muchos pacientes progresan a eritrodermia exfoliativa; se acompaña de falla de múltiples órganos; la mortalidad relacionada es cercana al 10%.

## ■ ERUPCIONES VESÍCULOAMPOLLARES O PUSTULOSAS

La *varicela* (cap. 180) es una enfermedad muy contagiosa que suele aparecer en invierno o primavera. En cualquier instante dado y dentro de una misma región del cuerpo, las lesiones de la varicela se encuentran en distintos estadios evolutivos. En los hospedadores inmunodeprimidos, las vesículas de la varicela pueden carecer de la base eritematosa característica o mostrar un aspecto hemorrágico. Las lesiones de la foliculitis por *Pseudomonas* (cap. 152) también son pruriginosas y el aspecto inicial puede ser semejante al de la varicela. Sin embargo, dicha forma de foliculitis aparece a menudo en brotes después que la persona se baña en agua caliente de tinas o balnearios, y las lesiones surgen en regiones cubiertas por los trajes de baño (bañadores). Las lesiones de la *viruela* (cap. 221) también tienen aspecto similar a las de la varicela, pero todas están en la misma fase de evolución en una región particular. Las lesiones de la viruela se localizan preferentemente en la cara y las extremidades, en tanto que las de la varicela lo hacen más bien en el tronco. La infección por virus de herpes simple (cap. 179) se caracteriza por las típicas vesículas en grupos sobre una base eritematosa. La infección primaria de tipo herpético se acompaña de fiebre y efectos tóxicos, en tanto que la forma recurrente es menos intensa seguida de pústulas. La *rickettsiosis exantemática* (cap. 174) suele verse en el medio urbano y se caracteriza por vesículas seguidas de pústulas. Se puede distinguir de la varicela por la presencia de una escara en el sitio de la picadura del ácaro del ratón y la base de placa o pápula de cada vesícula. La pustulosis exantematosa generalizada aguda (AGEP, *acute generalized eruptive pustulosis*) debe considerarse en personas con fiebre aguda y que toman fármacos nuevos, sobre todo anticonvulsivos o antibióticos (cap. 55). La infección diseminada por *Vibrio vulnificus* (cap. 156) o el *ectima gangrenoso* debido a *Pseudomonas aeruginosa* (cap. 152) deben tenerse en cuenta en pacientes inmunodeprimidos con septicemia y ampollas hemorrágicas.

### ■ ERUPCIONES URTICARIANAS

Las personas que padecen la urticaria clásica (“ronchas”) experimentan reacciones de hipersensibilidad que no van acompañadas de fiebre. Cuando hay fiebre, las erupciones urticarianas suelen deberse a *vasculitis urticariana* (cap. 326). A diferencia de las lesiones de la urticaria clásica, que duran más de 24 h, estas otras lesiones persisten de tres a cinco días. Sus causas son: la enfermedad del suero (inducida a menudo por fármacos como penicilina, sulfamidas, salicilatos o barbitúricos), enfermedades del tejido conjuntivo (p. ej., lupus eritematoso sistémico o síndrome de Sjögren) e infecciones (p. ej., virus de la hepatitis B, enterovirus o parásitos). Las neoplasias malignas (en especial linfomas) también pueden causar fiebre y urticaria crónica (cap. 53).

### ■ ERUPCIONES NODULARES

En personas inmunodeprimidas, las lesiones nodulares suelen depender de una infección diseminada. Los pacientes con *candidosis* diseminada (debida con frecuencia a *Candida tropicalis*) pueden presentar la tríada de fiebre, mialgias y erupciones nodulares (cap. 203). Las lesiones de *criptococosis* diseminada (cap. 202) pueden imitar a las del molusco contagioso (cap. 183). Cuando los nódulos se necrosan, debe sospecharse una *aspergilosis* (cap. 204) o una *mucormicosis* (cap. 205). El *eritema nudoso* se manifiesta por nódulos muy dolorosos en las extremidades inferiores. Debe pensarse en el *síndrome de Sweet* (cap. 53) en individuos con múltiples nódulos y placas, a menudo tan edematosos que adoptan el aspecto de vesículas o ampollas. Este síndrome puede afectar a personas sanas o a pacientes con procesos linfoproliferativos.

### ■ ERUPCIONES PURPÚRICAS

La *meningococemia aguda* (cap. 143) se manifiesta de manera clásica en los niños con una erupción petequeal, aunque las primeras lesiones pueden palidecer con la compresión o parecerse a las de la urticaria. La RMSF debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de la meningococemia aguda; la *infección por echovirus 9* (cap. 191) también puede imitarla; los pacientes deben ser tratados como si tuvieran una septicemia bacteriana, ya que resulta imposible diferenciar con oportunidad estos padecimientos. Las grandes zonas equimóticas de la *púrpura fulminante* (caps. 143 y 271) reflejan una grave coagulación intravascular diseminada que puede deberse a causas infecciosas o no infecciosas. Las lesiones de la *meningococemia crónica* (cap. 143) pueden adoptar diversos aspectos, entre ellos el petequeal. En las piernas pueden aparecer nódulos purpúricos similares a los del eritema nudoso, aunque sin su intensa sensibilidad. Las lesiones de la *gonococemia diseminada* (cap. 144) son pústulas hemorrágicas peculiares, escasas y cuantificables, ubicadas por lo general cerca de las articulaciones. Las lesiones de la

meningococemia crónica y las de la gonococemia pueden ser indistinguibles en cuanto a su aspecto y distribución. En los pacientes con antecedentes de un viaje compatible y una erupción petequeal hay que pensar en la *fiebre hemorrágica viral* (caps. 196 y 197). La *púrpura trombocitopénica trombótica* (caps. 53, 106 y 115) y el *síndrome urémico hemolítico* (caps. 115, 149 y 154) se relacionan muy de cerca y constituyen causas no infecciosas de fiebre y petequias. La *vasculitis cutánea de vaso pequeño* (*vasculitis leucocitoclástica*) se manifiesta como púrpura palpable y obedece a múltiples causas (cap. 53).

### ■ ERUPCIONES CON ÚLCERAS O ESCARAS

La presencia de una úlcera o una escara en el contexto de una erupción más amplia puede ser importante para el diagnóstico. Por ejemplo, la presencia de una escara puede indicar el diagnóstico de tifus de la maldad o rickettsiosis exantemática (cap. 174) en el ambiente apropiado. En otras enfermedades (p. ej., el carbunco; cap. 221) la úlcera o la escara puede ser la única manifestación cutánea.

### LECTURAS ADICIONALES

- CHERRY JD: Contemporary infectious exanthems. *Clin Infect Dis* 16:199, 1993
- : Cutaneous manifestations of systemic infections, in *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, vol. 1, 4th ed, RD Feigin, JD Cherry (eds). Philadelphia, Saunders, 1998, pp 713–737
- EICHENFIELD LF et al (eds): *Neonatal Dermatology*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 2008
- LEVIN S, GOODMAN LJ: An approach to acute fever and rash (AFR) in the adult. *Curr Clin Top Infect Dis* 15:19, 1995
- PALLER AS, MANCINI AJ (eds): *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology*, 3rd ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2006
- SCHLOSSBERG D: Fever and rash. *Infect Dis Clin North Am* 10:101, 1996
- WEBER DJ et al: The acutely ill patient with fever and rash, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, vol 1, 7th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2010, pp 791–807
- WENNER HA: Virus diseases associated with cutaneous eruptions. *Prog Med Virol* 16:269, 1973
- WOLFF K, JOHNSON RAJ: *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology*, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2009
- et al (eds): *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 2008

## CAPÍTULO 18

# Fiebre de origen desconocido

Jeffrey A. Gelfand  
Michael V. Callahan

### ■ DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La *fiebre de origen desconocido* (FUO, *fever of unknown origin*) fue definida por Petersdorf y Beeson en 1961 como: 1) una temperatura superior a 38.3°C medida en varias ocasiones, 2) con una duración de más de tres semanas y 3) en la que no se llega a un diagnóstico a pesar de un estudio de una semana con el enfermo hospitalizado. Si bien esta clasificación ha persistido por más de 30 años, Durack y Street han propuesto un sistema revisado para la clasificación de la FUO que tiene más en

cuenta enfermedades no endémicas y emergentes, mejores tecnologías de diagnóstico y reacciones adversas a nuevas intervenciones terapéuticas. Esta clasificación actualizada comprende: 1) FUO clásica; 2) FUO hospitalaria; 3) FUO neutropénica, y 4) FUO que acompaña a la infección por VIH.

La *fiebre de origen desconocido clásica* se ajusta bien a la primera definición de FUO, de la que sólo difiere en el requisito previo de un estudio de una semana de duración en un hospital. La nueva definición es más amplia; estipula tres visitas ambulatorias o tres días en el hospital, sin que se descubra la causa de la fiebre o una semana de estudio ambulatorio “inteligente y con penetración corporal”. La *FUO hospitalaria* es la aparición de una temperatura de 38.3°C o superior cuantificada en varias ocasiones en un paciente hospitalizado que está recibiendo atención “aguda” y que en el momento de su ingreso no presentaba infección ni estaba incubándola. El requisito mínimo para establecer este diagnóstico es un periodo de estudio de tres días, con una incubación de los cultivos no inferior a dos días. La *FUO neutropénica* se define como una temperatura igual o superior a 38.3°C medida en varias ocasiones, en un paciente cuyo recuento de neutrófilos es inferior a 500/μl o en el que se prevé un descenso hasta ese nivel en el plazo de uno o dos días. El diag-

nóstico de FOU neutropénica se plantea cuando no se encuentra una causa específica después de tres días de estudio, incluidos por lo menos dos días de incubación de los cultivos. La FOU que acompaña a la infección por el VIH se define como una temperatura de 38.3°C o mayor valorada en varias ocasiones a lo largo de un periodo de más de cuatro semanas en pacientes ambulatorios o de más de tres días en hospitalizados con infección por el VIH. El diagnóstico se establece cuando un estudio apropiado de por lo menos tres días de duración, incluido un mínimo de dos días de incubación de los cultivos, no revela la causa.

La adopción de estas categorías generales de FOU en las publicaciones médicas podría permitir una recopilación más racional de los datos relacionados con grupos tan dispares. En el resto del capítulo la exposición se centrará en la FOU clásica, salvo que se especifique lo contrario.

## ■ CAUSAS DE FOU CLÁSICA

En el cuadro 18-1 se resumen los datos de diversos estudios extensos de FOU realizados desde el inicio de la era antibiótica, incluido un estudio prospectivo de 167 pacientes adultos con FOU en los ocho hospitales universitarios de los Países Bajos; en este último estudio se utilizó un protocolo normalizado donde el primer autor revisó a todos los pacientes. En coincidencia con la generalización del uso de los antibióticos se han desarrollado técnicas diagnósticas cada vez más útiles, tanto con penetración corporal como sin ella. Los estudios más recientes revelan no sólo el cambio del modelo de la enfermedad, sino el impacto de las técnicas diagnósticas, que han hecho posible eliminar el diagnóstico de FOU en múltiples pacientes que presentan enfermedades específicas. Es posible que el uso universal de los cultivos microbiológicos y el empleo generalizado de antibióticos potentes de amplio espectro hayan reducido el número de infecciones que causan FOU. La amplia disponibilidad de la ecografía, de la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) y de las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*), la gammagrafía y la tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) han permitido la detección de neoplasias ocultas y linfomas en pacientes en quienes antes se diagnosticaba una FOU. Asimismo, la disponibilidad generalizada de pruebas inmunológicas muy específicas y sensibles ha reducido el número de casos no detectados de enfermedad de Still del adulto, lupus eritematoso sistémico y poliarteritis nudosa.

Infecciones como la tuberculosis extrapulmonar y, en zonas endémicas, la fiebre tifoidea y el paludismo, siguen siendo causas importantes de FOU diagnosticables. El síndrome de mononucleosis prolongada causada por el virus de Epstein-Barr, citomegalovirus (CMV) o VIH son trastornos que en la valoración de la causa de la FOU a veces se confunden con respuestas tardías de anticuerpos. Los abscesos intraabdominales (a veces mal circunscritos) y los abscesos renales, retroperitoneales y paravertebrales siguen siendo difíciles de diagnosticar. La malacoplacia renal, que produce placas o nódulos submucosos que afectan las vías urinarias, puede ser causa de FOU letal si no se trata; se relaciona

con infección bacteriana intracelular, se observa en pacientes con defec-tos de la bacteriólisis intracelular y se trata con fluoroquinolonas o trimetoprim-sulfametoxazol. En ocasiones hay afectación de otros órganos. Se debe pensar en osteomielitis, sobre todo cuando se han implantado dispositivos protésicos. Si bien es infrecuente la endocarditis infecciosa verdadera con cultivos negativos, es posible confundirse con endocarditis críptica causada por microorganismos indolentes de crecimiento lento del grupo HACEK (*Haemophilus aphrophilus*, *Aggregatibacter* [antes *Actinobacillus*] *actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*), especies del género *Bartonella* (antes *Rochalimaea*), especies de *Legionella*, *Coxiella burnetii*, *Chlamydomphila psittaci* y hongos. La prostatitis, los abscesos dentales y la sinusitis, así como la colangitis, siguen siendo causas de fiebre oculta.

Las micosis, en especial la histoplasmosis que afecta al sistema reticulo-loendotelial, puede causar fiebre de origen desconocido, sobre todo fuera de las regiones endémicas donde esas enfermedades se reconocen con más facilidad. La FOU después de viajes a regiones neotropicales y a la zona desértica del suroeste de Estados Unidos, aun por periodos muy breves, debe ser motivo para considerar la posibilidad de paracoccidiodomosis y coccidiodomosis, respectivamente. La creciente popularidad de los viajes de aventuras realizados por ciudadanos de países occidentales ha incrementado en éstos la incidencia de FOU debida a infecciones transmitidas por vectores endémicos, y que de otro modo serían infrecuentes, sobre todo la fiebre de Chikungunya y el tifus de la maleza. La FOU con cefalea exige la valoración del líquido cefalorraquídeo en busca de *Cryptococcus neoformans*, *Mycobacterium tuberculosis* y tripanosomas adquiridos durante viajes. El paludismo (que puede deberse a transfusiones, falta de administración de un fármaco profiláctico prescrito o infección por una cepa de *Plasmodium* resistente a fármacos) sigue siendo causa de FOU, sobre todo de la variante asincrónica. Una infección por protozoarios relacionada, la babesiosis, puede causar FOU y está aumentando su distribución geográfica así como su frecuencia, sobre todo en los ancianos y en los pacientes inmunodeprimidos.

En la mayor parte de las series iniciales, la siguiente causa por orden de frecuencia tras las infecciones fueron las neoplasias (cuadro 18-1). En las dos series más recientes se observó un descenso del porcentaje de casos de FOU originados por neoplasias malignas, el cual fue atribuido a los adelantos en las técnicas diagnósticas (en particular tomografía de alta resolución, MRI, PET y ensayos de antígenos tumorales). Esta observación no disminuye la importancia de incluir las neoplasias dentro del diagnóstico diferencial inicial de un paciente febril. Algunos enfermos de las series referidas tenían enfermedades como arteritis de la temporal, enfermedad de Still del adulto, fiebre por fármacos y fiebre simulada. En series recientes, entre 25 y 50% de los casos de FOU quedaron sin diagnosticar. El término general *enfermedades inflamatorias no infecciosas* se usa para aludir a enfermedades vasculíticas o reumáticas generalizadas, como la polimialgia reumática, el lupus y la enfermedad de Still del adulto, así como a enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis, la enfermedad de Crohn y la hepatitis granulomatosa.

**CUADRO 18-1** Fiebre de origen desconocido clásica en adultos

Autores (y año de publicación)	Periodo de estudio	Número de casos	Infecciones (%)	Neoplasias (%)	Enfermedades inflamatorias no infecciosas (%)	Causas diversas (%)	Causas no diagnosticadas (%)
Petersdorf y Beeson (1961)	1952–1957	100	36	19	19 <sup>a</sup>	19 <sup>a</sup>	7
Larson y Featherstone (1982)	1970–1980	105	30	31	16 <sup>a</sup>	11 <sup>a</sup>	12
Knockaert y Vanneste (1992)	1980–1989	199	22.5	7	23 <sup>a</sup>	21.5 <sup>a</sup>	25.5
de Kleijn et al. (1997, Parte I)	1992–1994	167	26	12.5	24	8	30
Bleeker-Rovers et al. (2007)	2003–2005	73	16	7	22 <sup>b</sup>	4	51

<sup>a</sup> Se han retabulado los datos sin procesar que aportan los investigadores para adaptarlos a las categorías diagnósticas modificadas.

<sup>b</sup> Enfermedades del tejido conjuntivo.

**Fuente:** Con autorización de de Kleijn et al., 1997 (Parte I).



Las enfermedades multisistémicas son la causa más frecuente de FOU en el anciano, y la primera entidad causal de este grupo es la artritis de células gigantes. En personas mayores de 50 años, dicha enfermedad explica 15 a 20% de los casos de FOU. La tuberculosis es la infección más común que origina FOU en el anciano, y en tal grupo de edad el cáncer de colon es una causa importante de FOU de tipo neoplásico.

Muchas enfermedades se han agrupado en los diversos estudios bajo la categoría de “diversas”. En esta lista figuran fiebre por fármacos, embolia pulmonar, fiebre simulada, los síndromes de fiebre periódica hereditaria [fiebre mediterránea familiar, síndrome de hiper-IgD, síndrome periódico asociado al receptor de factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) (también conocido como TRAPS [*TNF receptor associated periodic syndrome*] o fiebre periódica familiar), urticaria familiar por frío y el síndrome de Muckle-Wells], al igual que las tesaurismosis lisosómicas congénitas, como la enfermedad de Gaucher y la enfermedad de Fabry.

Se debe tener en cuenta una causa asociada a fármacos en todos los casos de fiebre prolongada. Cualquier tipo de fiebre puede ser desencadenada por un fármaco. Casi todas las clases de fármacos pueden ser causa de fiebre, pero los antimicrobianos (sobre todo los lactámicos  $\beta$ ), los fármacos cardiovasculares (p. ej., quinidina), los antineoplásicos y los compuestos que actúan sobre el sistema nervioso central (p. ej., difenilhidantoína) son causas muy frecuentes. La administración de inhibidores de TNF para el tratamiento de enfermedades inflamatorias ha originado manifestaciones clínicas atípicas de tuberculosis, histoplasmosis, coccidioidomycosis e infección por el virus JC asociadas a FOU.

Es incuestionable que conforme se prolonga la fiebre, disminuye la posibilidad de que tenga un origen infeccioso, incluso en el caso de infecciones de causas poco activas como brucelosis, paracoccidioidomycosis o paludismo debido a *Plasmodium malariae*. En una serie de 347 pacientes remitidos a los *National Institutes of Health* entre 1961 y 1977, sólo 6% tuvo una infección (**cuadro 18-2**). Un porcentaje importante (9%) tenía fiebres simuladas, es decir, fiebre debida a incrementos falsos de la temperatura o a enfermedades autoprovocadas. Un número sustancial de estos casos simulados afectaba a mujeres jóvenes con profesiones de atención de la salud. Merece la pena señalar que 8% de los pacientes con fiebre prolongada (algunos de los cuales presentaban estudios de función hepática completamente normales) padecía hepatitis granulomatosa y que 6% tenía la enfermedad de Still del adulto. Tras un estudio prolongado, en 19% de los casos no se llegó todavía a un

diagnóstico específico. Un total de 27% de pacientes no tuvo fiebre durante las semanas de observación hospitalaria o tenía un ritmo circadiano excesivo de la temperatura, sin escalofríos, aceleración del pulso u otras anomalías.

## ■ CONSIDERACIONES GENERALES



Más de 200 trastornos pueden tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de la FOU clásica de los adultos; en el **cuadro 18-3** se enumeran los más frecuentes. Esta lista corresponde sobre todo a países occidentales como Estados Unidos. En los estudios diagnósticos de la FOU debe considerarse el país de origen del paciente, los viajes recientes y a regiones distantes (incluido el servicio militar previo en guerras en el extranjero), exposiciones ambientales infrecuentes relacionadas con viajes o pasatiempos (p. ej., excursión en cavernas, cacería y safaris) y mascotas. El número creciente de residentes temporales que regresan después de visitar lugares exóticos destaca la necesidad de conocer los antecedentes detallados de viajes y las actividades realizadas en ellos en el contexto de una fiebre no diagnosticada, lo mismo que las características demográficas cambiantes de los propios viajeros. Por ejemplo, un número cada vez mayor de viajeros tiene inmunodepresión, están sometidos a intervenciones modificadoras de enfermedad como la inhibición del TNF- $\alpha$  o se ha reconstituido su inmunidad en fecha reciente. Los inmigrantes con fiebre de origen indeterminado, como los ciudadanos naturalizados que abandonaron sus países de origen hace varias décadas, se deben entrevistar en forma exhaustiva para indagar exposiciones en la infancia, en especial la inmunización con vacunas de microorganismos vivos no normalizados o no identificados. En los individuos nacidos en el extranjero, así como en veteranos de guerras en el extranjero, las infecciones leves pueden encubrirse durante décadas después por neoplasias malignas nuevas o trastornos inmunodepresores. En el diagnóstico diferencial de la FOU también se deben tener en cuenta los cambios en los diversos vectores artrópodos o la posibilidad de que los vectores permisivos locales se hayan infectado con microorganismos patógenos que antes no eran endémicos. La valoración de la FOU en circunstancias médicas de bajos recursos exige confiar más en los antecedentes y la exploración clínica. Es posible que sea necesario entrevistar a pacientes, familiares y contactos cercanos en el trabajo. Si no se pueden llevar a cabo estudios de laboratorio y de imágenes especializados, se puede facilitar el diagnóstico si se aumenta al máximo la calidad y la precisión de los métodos disponibles en la localidad (p. ej., cultivos de sangre hemolizada y centrifugada de cultivos y examen microscópico por un técnico experimentado). Las enfermedades infecciosas emergentes pueden comprender FOU que se presenta en un inicio en grupos de casos en regiones distantes; se puede obtener más información si se establece contacto con los epidemiólogos de la localidad.

La posibilidad de actividades de terrorismo internacional y nacional que implican la liberación intencional de microorganismos infecciosos, muchos de los cuales producen enfermedades que se manifiestan por fiebre prolongada, subraya la necesidad de una investigación muy detallada de los antecedentes ambientales, laborales y profesionales, con la notificación oportuna de los casos con causas sospechosas a las autoridades de salud pública (**cap. 221**). Además, la difusión global de las técnicas de ingeniería genética plantea la posibilidad de que aparezcan microorganismos habituales (incluidos los de las categorías A, B y C de los *Centers for Disease Control*, véase **cuadro 221-2**) que superen la inmunidad adquirida con vacunas, o bien, que se puedan desarrollar microorganismos recombinantes nuevos que produzcan respuestas clínicas o de laboratorio que desafíen los métodos diagnósticos actuales.

## ■ ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS ESPECIALIZADOS

### FOU clásica

En la **figura 18-1** se ofrece un diagrama de flujo dividido en pasos que ilustra los estudios diagnósticos y el manejo terapéutico de la FOU. En este diagrama, se hace referencia a “pistas diagnósticas posibles”, según lo describieron Kleijn et al.; estos signos pueden ser hallazgos muy importantes en los antecedentes (p. ej., viajes), signos localizadores o síntomas clave. Determinadas maniobras diagnósticas específicas se vuelven decisivas para tratar las fiebres prolongadas. Si se sospecha fiebre simulada, se debe supervisar la toma de la temperatura y obtenerse las temperaturas

**CUADRO 18-2** Causas de FOU que dura >6 meses

Causa(s)	Casos, %
No identificada	19
Diversas	13
Simuladas	9
Hepatitis granulomatosa	8
Neoplasia	7
Enfermedad de Still	6
Infección	6
Vasculopatía de tejido conjuntivo	4
Fiebre mediterránea familiar	3
Ausencia de fiebre <sup>a</sup>	27

<sup>a</sup> No se observó fiebre real en las dos a tres semanas de observación intrahospitalaria. Incluye a pacientes con ritmo circadiano muy acentuado.

**Fuente:** Datos de un estudio de 347 pacientes remitidos a los *National Institutes of Health* entre 1961 y 1977 con diagnóstico provisional de fiebre de origen desconocido que duró más de seis meses (datos de R Aduan et al. Prolonged fever of unknown origin. *Clin Res* 26:558A, 1978).



**CUADRO 18-3** Causas de fiebre de origen desconocido (FUO) en adultos estadounidenses

**Infecciones**

**Infecciones piógenas circunscritas**

- Apendicitis
- Benigna, linforreticulosis
- Colangitis
- Colecistitis
- Dental, absceso
- Diverticulitis o absceso
- Hepático, absceso
- Mesentérica, linfadenitis
- Osteomielitis
- Pancreático, absceso
- Pélvica, enfermedad inflamatoria
- Perirrenal o intrarrenal, absceso
- Prostático, absceso
- Renal, malacoplaquia
- Sinusitis
- Subfrénico, absceso
- Supurada, tromboflebitis
- Transcavitario epiploideo, absceso
- Tuboovárico, absceso

**Infecciones intravasculares**

- Bacteriana, aortitis
- Bacteriana, endocarditis
- Catéter vascular, infección de

**Infecciones bacterianas generalizadas**

- Bartonelosis
- Brucelosis
- Campylobacter*, infección por
- Gonocemia
- Legionarios, enfermedad de los
- Leptospirosis
- Linforreticulosis benigna o angiomasosis bacilar (*B. henselae*)
- Listeriosis
- Lyme, enfermedad de
- Melioidosis
- Meningococemia
- Rata, fiebre por mordedura de
- Recurrente, fiebre
- Salmonelosis
- Sífilis
- Tularemia
- Tifoidea, fiebre
- Vibriosis
- Yersinia*, infección por

**Infecciones por micobacterias**

- M. avium* o *M. intracellulare*, infecciones por
- Otras infecciones por micobacterias atípicas
- Tuberculosis

**Otras infecciones bacterianas**

- Actinomycosis
- Angiomasosis bacilar
- Nocardiosis
- Whipple, enfermedad de

**Rickettsiosis**

- Anaplasmosis
- Erlíquiosis
- Fiebre Q
- Montañas Rocosas, fiebre exantemática de las
- Rickettsiosis pustulosa
- Tifus murino
- Tifus de la maleza

**Infecciones por micoplasmas**

**Infecciones por *Chlamydia* (clamidiosis)**

- Linfogranuloma venéreo
- Psitacosis
- TWAR, infección por (*C. pneumoniae*)

**Infecciones por virus**

- Citomegalovirus, infección por
- Colorado, fiebre por garrapata de
- Coxsackie, virus del grupo B, infección
- Dengue
- Epstein-Barr, virus, infección por
- Fiebre de chikungunya
- Hepatitis A, B, C, D y E
- Infección por Picornavirus
- Linfocítica, coriomeningitis
- Parvovirus B19, infección
- Virus de la inmunodeficiencia humana, infección por
- Virus del herpes humano 6, infección por

**Micosis**

- Aspergilosis
- Blastomicosis
- Candidosis
- Coccidioidomicosis
- Criptococosis
- Esporotricosis
- Histoplasmosis
- Mucormicosis
- Paracoccidioidomicosis
- Pneumocystis*, infección por

**Parasitosis**

- Amibiosis
- Babesiosis
- Chagas, enfermedad de
- Estrongiloidosis
- Leishmaniosis
- Paludismo
- Toxocariosis
- Toxoplasmosis
- Triquinelosis

**Infecciones supuestas por agente no identificado**

- Kawasaki, enfermedad de (síndrome de ganglios linfáticos mucocutáneos)
- Kikuchi, linfadenitis necrosante de

**Neoplasias**

**Malignas**

- Colon, cáncer de
- Hepatoma
- Hodgkin, linfoma de
- Inmunoblásticas, linfoma de linfocitos T
- Leucemia
- Linfomatoide, granulomatosis
- Maligna, histiocitosis
- No Hodgkin, linfoma
- Páncreas, cáncer de
- Renales, carcinoma de células
- Sarcoma
- Vesícula, carcinoma de

**Benignas**

- Auricular, mixoma
- Castleman, enfermedad de
- Renal, angiomiolipoma

**Hipertermia habitual**

(Intensificación anormal del ritmo circadiano)

**Vasculopatías del tejido conjuntivo/hipersensibilidad**

- Arteritis de células gigantes o polimialgia reumática
- Behçet, enfermedad de
- Eritema multiforme
- Eritema nudoso
- Granulomatosis con polivascularitis (de Wegener)
- Hipersensibilidad, neumonitis por
- Hipersensibilidad, vasculitis por
- Poliarteritis nudosa
- Recidivante, policondritis
- Reumática, fiebre
- Reumatoide, artritis
- Schnitzler, síndrome de
- Sistémico (generalizado), lupus eritematoso
- Still, enfermedad de, del adulto
- Takayasu, aortitis de
- Tejido conjuntivo, enfermedad mixta del
- Weber-Christian, enfermedad de

**Enfermedades granulomatosas**

- Crohn, enfermedad de
- Granulomatosa, hepatitis
- Línea media, granuloma de la
- Sarcoidosis

**Trastornos diversos**

- Aorta, disección de la
- Gota
- Hematomas
- Hemoglobinopatías
- Hísticos, infarto o necrosis
- Laennec, cirrosis de
- Medicamentoso, fiebre de origen
- Miocardio, síndrome posinfarto del
- PFFA, síndrome: fiebre periódica, adenitis, faringitis, aftas
- Recurrentes, embolias pulmonares
- Tiroiditis subaguda (de De Quervain)

**Enfermedades hereditarias y metabólicas**

- Cíclica, neutropenia
- Fabry, enfermedad de
- Familiar, criourticaria
- Familiar, fiebre mediterránea
- Hiperinmunoglobulinemia D y fiebre periódica
- Hipertrigliceridemia de tipo V
- Hipoacusia, urticaria y amiloidosis
- Muckle-Wells, síndrome de
- Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (fiebre periódica familiar)
- Suprarrenal, insuficiencia

**Trastornos de la termorregulación**

**Central**

- Encefálico, tumor
- Encefalitis
- Hipotalámica, disfunción
- Vascular cerebral, accidente

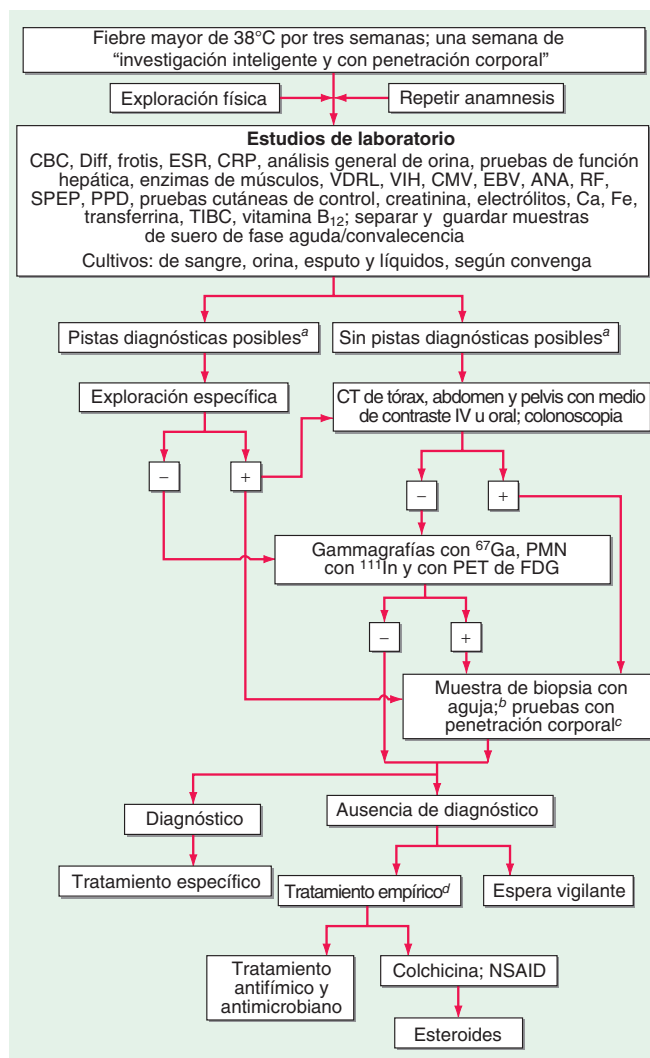
**Periféricas**

- Feocromocitoma
- Hipertiroidismo

**Fiebres simuladas**

**FUO "afebril" (<38.3°C)**

Fuente: Modificado de RK Root, RG Petersdorf, en JD Wilson et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 12th ed. New York, McGraw-Hill, 1991.



**Figura 18-1** Manera de abordar al paciente con FEO clásica.<sup>a</sup> Las "pistas diagnósticas posibles", según los describen Kleijn et al. (1997, Part II), pueden ser hallazgos importantes en los antecedentes, signos localizadores o síntomas clave.<sup>b</sup> Biopsia hepática con aguja, así como cualquier otro tejido señalado por las "pistas diagnósticas posibles".<sup>c</sup> Las pruebas con penetración corporal podrían implicar laparoscopia.<sup>d</sup> El tratamiento empírico es un último recurso, dado el pronóstico favorable de la mayoría de los pacientes con FEO que persiste sin un diagnóstico. *Abreviaturas:* ANA, anticuerpo antinuclear; CBC, biometría hemática completa; CMV, citomegalovirus; CRP, proteína C reactiva; CT, tomografía computarizada; Diff, diagnóstico diferencial; EBV, virus de Epstein-Barr; ESR, velocidad de eritrosedimentación; FDG, fluorodesoxiglucosa F-18; NSAID, antiinflamatorios no esteroideos; PET, tomografía por emisión de positrones; PMN, leucocitos polimorfonucleares; PPD, derivado proteínico purificado; RF, factor reumatoideo; SPEP, electroforesis de proteínas séricas; TB, tuberculosis; TIBC, capacidad total de unión a hierro; VDRL, prueba *Veneral Disease Research Laboratory*.

urinaria y corporal en forma simultánea. Se deben examinar los frotis de gota gruesa en busca de *Plasmodium*; los frotis de gota delgada, preparados con la técnica apropiada y tinciones de calidad y sometidos a examen microscópico por un experto, deben usarse para determinar la especie de *Plasmodium* e identificar *Babesia*, *Trypanosoma*, *Leishmania*, *Leptospira*, *Rickettsia* y *Borrelia*. La tinción especializada de células mononucleares y granulocitos puede ayudar a identificar bacterias intracelulares, amastigotos protozoarios y cuerpos de inclusión de erliquiosis y anaplasmosis. Todo tejido que se retire durante una intervención quirúrgica relacionada previa se debe analizar de nuevo; se deben solicitar los frotis y, si es necesario, se volverán a examinar los bloques de parafina del material anatomopatológico fijado además de efectuar otros estudios especiales. Es preciso revalorar las radiografías pertinentes; puede ser insuficiente revisar los informes radiológicos anteriores. Se aparta suero en el labora-

torio lo más pronto posible y se conserva para el examen futuro de títulos de anticuerpo que se incrementan.

El término de *aglutininas febriles* es un término vago que, en la mayor parte de los laboratorios, designa estudios serológicos para salmonelosis, brucelosis y enfermedades por rickettsias. Estos estudios pocas veces son útiles y tienen baja sensibilidad y una especificidad variable. Se deben cultivar en el laboratorio múltiples muestras de sangre (no menos de tres y pocas veces más de seis, incluidas muestras para cultivo de anaerobios), con y sin aumento de CO<sub>2</sub>, durante dos o tres semanas para garantizar un periodo suficiente de crecimiento de cualesquiera de los microorganismos del grupo HACEK (cap. 146). Es decisivo informar al laboratorio sobre la intención de valorar microorganismos inusuales. Se deben utilizar medios especializados si un antecedente de exposición o viaje indica causas infrecuentes de endocarditis, tales como *Histoplasma*, *Chlamydomphila*, *Mycoplasma*, *Bartonella*, *Coxiella* o *Tropheryma whipplei*. Los medios para hemocultivo se deben complementar con L-cisteína o piridoxal para facilitar el aislamiento de estreptococos de variante nutricional. Las técnicas de hemocultivo con lisis y centrifugación se deben utilizar cuando se sospeche tratamiento antimicrobiano previo o una infección por hongos o micobacterias atípicas. Se debe señalar que los cultivos sucesivos positivos para microorganismos múltiples pueden reflejar autoinoculación de sustancias contaminadas. Los cultivos de líquido sinusal y secreciones pulmonares en múltiples linajes celulares permisivos pueden ayudar a identificar nuevos virus respiratorios que intervienen en la FEO. Están indicados los urocultivos para aislar micobacterias, hongos y CMV. En el contexto de fiebres recidivantes con meningitis linfocítica (meningitis de Mollaret), se puede valorar el líquido cefalorraquídeo para determinar herpesvirus, con el empleo de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) para amplificar y detectar ácido nucleico viral (cap. 179). Se ha creado una micromatriz multigénica (*microarray*) de oligonucleótidos en la que se utiliza la amplificación con PCR y que contiene sondas para todas las especies de virus reconocidas que albergan vertebrados y hasta 135 géneros de bacterias, 73 géneros de hongos y 63 géneros de parásitos, pero aún no se ha autorizado para uso clínico. La validación clínica continua de tales micromatrices multigénicas reducirá más las tasas de FEO no diagnosticada que tienen una causa infecciosa.

En todo estudio de la FEO, un parámetro que debe considerarse es la velocidad de eritrosedimentación (ESR, *erythrocyte sedimentation rate*). Un incremento sorprendente de la ESR con anemia de enfermedades crónicas suele observarse en casos de arteritis de células gigantes y poli-mialgia reumática, causas frecuentes de FEO en pacientes mayores de 50 años. Debe sospecharse la enfermedad de Still si existe una elevación de la ESR, leucocitosis y anemia; esta enfermedad a menudo se acompaña de artralgias, poliserositis (pleuritis, pericarditis), adenopatías, esplenomegalia y exantema. La cifra de proteína C reactiva puede ser una referencia útil al compararla con la velocidad de eritrosedimentación y es un indicador más sensible y específico de una respuesta metabólica inflamatoria "de fase aguda". Es importante medir los títulos de anticuerpos antinuclear, anticitoplásmico de neutrófilos, factor reumatoide y crioglobulinas séricas para descartar otras vasculopatías del tejido conjuntivo y vasculitis. Un incremento de la cifra sérica de enzima convertidora de angiotensina señala la posibilidad de sarcoidosis. Con raras excepciones, la prueba cutánea con derivado proteínico purificado de potencia intermedia (PPD, *purified protein derivative*) se utilizará para la identificación inicial de tuberculosis en sujetos con FEO clásica. También conviene efectuar pruebas simultáneas de control, como sería la titulación del antígeno de parotiditis en prueba cutánea. Se debe tener presente que tanto la prueba cutánea de la tuberculina (TST, *tuberculin skin test*) con PPD como las pruebas de control pueden dar resultados negativos falsos en pacientes con tuberculosis miliar, sarcoidosis, enfermedad de Hodgkin, desnutrición o sida. La *Food and Drug Administration* de Estados Unidos ha autorizado dos análisis de liberación de interferón  $\gamma$  para el diagnóstico de tuberculosis. Estas pruebas [la QuantiFERON-TB Gold In Tube (QFT-GIT) y el análisis T-SPOT TB] miden la producción de interferón  $\gamma$  por los linfocitos T cuando entran en contacto con antígenos de *M. tuberculosis*. En comparaciones directas, la sensibilidad de la prueba QFT-GIT fue similar en términos estadísticos a la de TST para detectar infección en personas con tuberculosis confirmada con cultivo y no tratada. La prueba QFT-GIT es más específica, está menos sujeta a la influencia de infecciones previas por micobacte-

rias no tuberculosas y no se altera por la vacunación previa con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG); las TST sufren alteraciones variables por estos factores. El repetir la prueba QFT-GIT no refuerza la respuesta *in vitro*, en tanto que la inyección de PPD para la TST puede reforzar las respuestas subsiguientes a las TST, sobre todo en personas que se han infectado con micobacterias no tuberculosas o vacunado con BCG. Los resultados negativos en la prueba QFT-GIT, al igual que en la TST, no descartan de manera definitiva un diagnóstico de tuberculosis.

Los procedimientos sin penetración corporal deben incluir un estudio de la porción superior del tubo digestivo con medio de contraste y tránsito intestinal, así como colonoscopia para valorar el íleon terminal y el ciego y determinar si hay signos de linfoma o de enfermedad de Crohn asintomática. La colonoscopia está indicada de manera especial en los ancianos. Se deben repetir las radiografías torácicas cuando surjan nuevos síntomas. Se provoca el esputo con un nebulizador ultrasónico para cultivos, estudio citológico y pruebas diagnósticas moleculares. Si hay signos o síntomas pulmonares, se considerará la broncoscopia con lavado broncoalveolar para cultivos, PCR y estudio citológico. La tomografía computarizada espiral de alta resolución del tórax y el abdomen se debe realizar con medio de contraste IV y oral. No obstante, si se sospecha una lesión raquídea o pararraquídea, se prefiere la resonancia magnética. Esta última puede ser mejor que la CT para demostrar abscesos intraabdominales y disección aórtica, pero se desconoce la utilidad comparativa de la MRI y de la CT en el diagnóstico de la FOU. En la actualidad, se debe utilizar la CT abdominal a menos que haya indicaciones específicas para la resonancia magnética. La arteriografía puede ser útil cuando se sospecha vasculitis necrosante sistémica. Pueden visualizarse aneurismas saculares, muy a menudo en los vasos renales o hepáticos, y pueden permitir el diagnóstico de arteritis cuando es difícil la biopsia. La ecografía del abdomen ayuda a estudiar el árbol hepatobiliar, los riñones, el bazo y la pelvis. La ecocardiografía sirve para valorar endocarditis bacteriana, pericarditis, endocarditis trombótica no bacteriana y mixomas auriculares. Para estas lesiones se prefiere la ecocardiografía transesofágica.

Los procedimientos de gammagrafía con radionúclidos en los que se utilizan leucocitos marcados con coloide de sulfuro de tecnecio (Tc) 99m, citrato de galio (Ga) 67 o indio (In) 111, permiten identificar o localizar procesos inflamatorios como la aortitis o un absceso. En un estudio, la gammagrafía con galio aportó información diagnóstica útil en cerca del 33% de los casos, y se sugirió que en realidad habría que utilizar dicho procedimiento antes de otros estudios de imagen cuando no hubiere sospecha de alguna anomalía en un órgano específico. Es posible que el método PET, que brinda con más rapidez los resultados (horas en comparación con días), resulte ser más sensible y específico que la gammagrafía con <sup>67</sup>Ga en FOU. Se emprenderá gammagrafía ósea con <sup>99m</sup>Tc en busca de osteomielitis o metástasis en hueso; cabe recurrir a la gammagrafía con <sup>67</sup>Ga para identificar sarcoidosis (cap. 329) o el ataque de *Pneumocystis* (cap. 207) en los pulmones o la enfermedad de Crohn (cap. 295) en el abdomen. También se puede usar en la localización de los abscesos leucocitos marcados con <sup>111</sup>In. Estas técnicas gammagráficas producen a menudo resultados falsos, tanto positivos como negativos. El método PET con fluorodesoxiglucosa F18 (FDG) al parecer es mejor que otras formas de estudios de imagen con radionúclidos. Los FDG utilizados en PET se acumulan en tumores y en sitios de inflamación y se ha demostrado que se acumula con gran fiabilidad en sitios de vasculitis. Por lo comentado, si se dispone de PET de FDG habrá que preferirla al gammagrama con <sup>67</sup>Ga en el diagnóstico de fiebre de origen desconocido.

Hay que pensar en la obtención de fragmentos de hígado y médula ósea para biopsia, en la investigación de FOU, si los estudios mencionados no aportan datos útiles y la fiebre persiste. Se ha hecho el diagnóstico de hepatitis granulomatosa por medio de biopsia de hígado, aun cuando las enzimas hepáticas sean normales y ninguna otra pista diagnóstica sugiera la posibilidad de hepatopatía. Es importante cultivar todas las muestras para biopsia en busca de bacterias, micobacterias y hongos. En forma similar, en caso de no haber datos orientadores o pistas que denoten la participación de la médula ósea, la toma de material medular para biopsia (no la simple aspiración) para estudios histopatológicos y cultivo ha permitido confirmar diagnósticos más adelante en la investigación. En la medida de lo posible, hay que conservar un fragmento del bloque histórico para hacer en lo futuro cortes o tinciones. Las técnicas de PCR

permiten identificar y clasificar DNA micobacteriano en tejidos fijados e incluidos en parafina, en algunos centros de investigación. Por tanto, en algunos casos se puede hacer un diagnóstico retrospectivo por medio de estudios de tejidos fijados tiempo atrás (estudios histopatológicos). En la persona mayor de 50 años (y a veces más joven) que muestra síntomas y datos de laboratorio apropiados, el muestreo a ciegas de un fragmento de biopsia en una o ambas arterias temporales puede confirmar el diagnóstico de arteritis. El dolor a la palpación o la disminución de las pulsaciones, en caso de percibirse, orientarán la selección de un sitio para la obtención del material. La biopsia de ganglios linfáticos puede resultar útil si hay linfadenomegalia, pero los ganglios de la ingle suelen ser palpables y pocas veces generan datos útiles en el diagnóstico.

Cuando todos los demás estudios han sido negativos, a veces se ha recurrido a la laparotomía exploradora, aunque en la actualidad ha sido sustituida por las modernas técnicas de imagen y de biopsia dirigida. Se puede utilizar el lavado peritoneal como un procedimiento con penetración corporal mínima para los estudios de citología peritoneal. La biopsia laparoscópica puede proporcionar muestras ganglionares o hepáticas con una orientación más apropiada y menor morbilidad por la penetración corporal.

### FUO hospitalaria

(Véase también cap. 131.) Las consideraciones más importantes para el diagnóstico de la FOU hospitalaria son la predisposición subyacente del paciente y las posibles complicaciones de la hospitalización. Debe comenzarse por realizar una exploración física y un estudio analítico específico para descartar la presencia de abscesos, hematomas o cuerpos extraños infectados en el campo quirúrgico o de intervención original. Más del 50% de los pacientes con FOU hospitalaria presenta infección, debiéndose sospechar de catéteres intravasculares, las prótesis y las flebitis sépticas. En este marco, la conducta apropiada es centrarse en zonas en las que pueda haber infecciones ocultas, como en los senos paranasales de pacientes intubados o en abscesos prostáticos en varones con sondas vesicales. La colitis por *Clostridium difficile* puede acompañarse de fiebre y leucocitosis antes de la aparición de diarrea. En cerca del 25% de los pacientes con FOU hospitalaria la causa de la fiebre no es infecciosa. Entre las causas no infecciosas se encuentran la colecistitis alitiásica, la tromboflebitis de las venas profundas y la embolia pulmonar. Algunas de las múltiples causas posibles que deben considerarse son fiebre por fármacos; reacciones postransfusionales; abstinencia de alcohol, fármacos o drogas; insuficiencia suprarrenal; tiroiditis; pancreatitis; gota y seudogota. Al igual que en la FOU clásica, resulta imprescindible la realización constante de exploraciones físicas meticulosas, aunada a la aplicación de técnicas diagnósticas específicas. Deben realizarse múltiples cultivos de sangre, material de heridas y líquidos. Las pruebas diagnósticas deben repetirse con gran frecuencia, mientras se mantiene un umbral bajo para la realización de los procedimientos (CT, ecografía, gammagrafía con leucocitos marcados con <sup>111</sup>In, estudios venosos sin penetración corporal). Aun así, pueden quedar sin diagnóstico 20% de los casos de FOU hospitalaria. Al igual que las medidas diagnósticas, las maniobras terapéuticas deben ser inmediatas y decisivas, ya que muchos pacientes tienen enfermedades muy graves. Se deben cambiar los catéteres intravenosos (y obtenerse cultivo de los mismos), suspenderse los fármacos durante 72 h y comenzar el tratamiento empírico cuando la bacteriemia, la fungemia o la cantidad de virus persistentemente alta representen una amenaza. En muchas unidades hospitalarias, la antibiocioterapia empírica para FOU hospitalaria incluye ahora vancomicina con actividad contra *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, así como la protección de amplio espectro contra gramnegativos mediante piperacilina/tazobactam, ticarcilina/clavulanato, imipenem o meropenem. La *Infectious Disease Society of America* (IDSA) y el *American College of Critical Care Medicine* han publicado lineamientos prácticos que contemplan muchos de estos aspectos y se pueden consultar en la página de Internet de la IDSA ([www.journals.uchicago.edu/IDSA/guidelines](http://www.journals.uchicago.edu/IDSA/guidelines)).

### FUO neutropénica

(Véase también cap. 86.) Los pacientes neutropénicos son susceptibles a padecer infecciones bacterianas y micóticas focales, infecciones bacteriémicas, infecciones que tienen que ver con los catéteres (como la



tromboflebitis séptica) e infecciones perineales. Las infecciones por *Candida* y *Aspergillus* son frecuentes. Las infecciones por el virus del herpes simple o CMV a veces son causa de FEO en este grupo. Si bien la duración de la enfermedad puede ser breve en estos casos, las consecuencias de la infección no tratada pueden ser muy graves; 50 a 60% de los pacientes neutropénicos febriles está infectado y 20% tiene bacteriemia. La IDSA ha publicado lineamientos prácticos extensos que abarcan a estos pacientes neutropénicos muy graves ([www.journals.uchicago.edu/IDSA/guidelines](http://www.journals.uchicago.edu/IDSA/guidelines)). En estos enfermos, problemas como mucositis grave, profilaxis con quinolonas, colonización con *S. aureus* resistente a metilicina, infección evidente relacionada con el catéter o hipotensión, determinan el empleo de vancomicina más ceftazidima, cefepima o un carbapenémico con o sin un aminoglucósido para ofrecer protección empírica contra la septicemia bacteriana.

### FEO que acompaña al VIH

La infección por VIH por sí sola puede ser una causa de fiebre. La causa infecciosa varía con la magnitud de la inmunodepresión y la región geográfica. La infección debida a *Mycobacterium avium* o *M. intracellulare*, tuberculosis, toxoplasmosis, infección por CMV, infección por *Pneumocystis*, salmonelosis, criptococosis, histoplasmosis, estrongiloidosis, linfomas no Hodgkin y (de especial importancia) los fármacos son causas posibles de FEO. La infección por micobacterias puede diagnosticarse mediante hemocultivos y biopsias hepática, de médula ósea y ganglionares. Debe realizarse tomografía computarizada de tórax para identificar posibles adenopatías mediastínicas. Los estudios serológicos pueden detectar el antígeno criptocócico, y la gammagrafía con <sup>67</sup>Ga puede ayudar a identificar la infección pulmonar por *Pneumocystis*. La FEO tiene origen infeccioso en >80% de los pacientes infectados por VIH, pero en tales enfermos también debe considerarse la posibilidad de fiebre por fármacos y linfoma. El tratamiento de la FEO vinculada al VIH depende de múltiples factores y se comenta en el [capítulo 189](#).

### TRATAMIENTO Fiebre de origen desconocido

En esta sección se dedica espacio exclusivo a la FEO clásica. Otros modificadores de dicha fiebre, como la neutropenia, la infección por VIH o la estancia hospitalaria, modifican en gran medida la ecuación de riesgo y dictan el tratamiento con base en la probabilidad de causas diversas de la fiebre y también en los riesgos y beneficios calculados de una estrategia empírica guiada. También intervienen factores como la edad y el estado físico del paciente; en comparación con el adulto joven y fuerte, es probable que en el anciano débil convenga emprender antes un lapso de prueba de tratamiento empírico.

Los aspectos más importantes en la FEO clásica son la observación y la exploración ininterrumpidas, y evitar el tratamiento empírico a ciegas. La antibioticoterapia (incluso la antifúngica) puede disminuir irrevocablemente la posibilidad de identificar en cultivos bacterias o micobacterias de cultivo difícil y definir la causa última. Sin embargo, la inestabilidad de los signos vitales o la neutropenia constituyen indicaciones para emprender tratamiento empírico con, por ejemplo, una fluoroquinolona y además piperacilina (véase “FEO hospitalaria” antes en este capítulo), o con el régimen mencionado. Cirrosis, asplenia, tratamiento biológico modificador de enfermedad, uso intercurrente de inmunodepresores o viajes a lugares exóticos o exposiciones ambientales (p. ej., interiores de cuevas) pueden inclinar la balanza hacia la antibioticoterapia empírica en una etapa más temprana. Si la TST es positiva o si hay hepatitis granulomatosa u otras enfermedades granulomatosas con anergia (y parece improbable el sarcoide), entonces se debe llevar a cabo una prueba terapéutica para la tuberculosis y el tratamiento por lo regular se continúa hasta seis semanas. Si la fiebre no responde durante este periodo, se piensa en otro diagnóstico.

La respuesta de la fiebre reumática y de la enfermedad de Still al ácido acetilsalicílico y a los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) puede ser impresionante. Los efectos de los glucocorticoides en la arteritis temporal, la polimialgia reumática y la hepatitis granulomatosa son igualmente sorprendentes. La colchicina es muy eficaz para prevenir los ataques de fiebre mediterránea familiar, pero es poco activa cuando el ataque ya ha comenzado. El riesgo de que los glucocorticoides o los NSAID enmascaren la fiebre, con la consecuente diseminación de la infección, obliga a evitar su uso mientras no se haya descartado con seguridad el componente infeccioso y que se considere probable una enfermedad inflamatoria debilitante o peligrosa.

Cuando tras una observación prolongada (más de seis meses) no logra identificarse la causa de la FEO, el pronóstico suele ser bueno, a pesar de lo molesta que pueda ser la fiebre para el paciente. En estas circunstancias, los síntomas debilitantes se tratan con NSAID y se dejan los glucocorticoides como último recurso. El inicio de un tratamiento empírico no marca el final del estudio diagnóstico, sino que obliga al médico a volver a efectuar procedimientos meticulosos de exploración y valoración. Paciencia, compasión, ecuanimidad, vigilancia y flexibilidad intelectual son atributos indispensables para que el médico se enfrente con éxito a la fiebre de origen desconocido.

### AGRADECIMIENTOS

*El doctor Sheldon M. Wolff, hoy finado, fue uno de los autores de una versión previa de este capítulo. A su memoria está dedicada la versión presente. Agradecemos cumplidamente las contribuciones importantes del Dr. Charles A. Dinarello al capítulo presente en las ediciones anteriores.*

### LECTURAS ADICIONALES

- BLEEKER-ROVERS CP et al: A prospective multicenter study on fever of unknown origin: The yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine* 86:26, 2007
- et al: Fever of unknown origin. *Semin Nucl Med* 39:81, 2009
- DE KLEIJN EM et al: Fever of unknown origin (FEO): I. A prospective multicenter study of 167 patients with FEO, using fixed epidemiologic entry criteria. *Medicine* 76:392, 1997
- et al: Fever of unknown origin (FEO): II. Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. *Medicine* 76:401, 1997
- GOTO M et al: A retrospective review of 226 hospitalized patients with fever. *Intern Med* 46:17, 2007
- HIGH KP et al: IDSA guidelines: Clinical practice guideline for the evaluation of fever and infection in older adult residents of long-term care facilities: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 48:149, 2009
- HOT A et al: Yield of bone marrow examination in diagnosing the source of fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 169:2018, 2009
- KNOCKAERT DC et al: Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *J Intern Med* 253:263, 2003
- MOURAD O et al: A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 163:545, 2003
- O'GRADY NP et al: Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med* 36:1330, 2008
- SIMONS KS et al: F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with CT in critically ill patients with suspected infection. *Intensive Care Med* 36:504, 2010
- ZENONE T: Fever of unknown origin in adults: Evaluation of 144 cases in a non-university hospital. *Scand J Infect Dis* 38:632, 2006

# CAPÍTULO 19

## Hipotermia y congelación

Daniel F. Danzl

### HIPOTERMIA

La hipotermia accidental ocurre cuando la temperatura corporal central desciende, de manera no intencionada, por debajo de 35°C, temperatura a la cual comienzan a ser ineficaces muchos de los mecanismos fisiológicos compensadores cuya función consiste en conservar el calor. La *hipotermia accidental primaria* es consecuencia de la exposición directa de una persona previamente sana al frío. La tasa de mortalidad es mucho mayor en los pacientes que sufren *hipotermia secundaria* como complicación de una enfermedad general grave.

### ETIOLOGÍA

La hipotermia accidental primaria puede producirse en cualquier lugar y en cualquier estación. Aunque surgen muchos casos durante los meses de invierno y en los climas más fríos, también surge con una frecuencia sorprendente en regiones más cálidas. Muchos factores influyen en que las personas en las edades extremas de la vida, es decir los ancianos y los recién nacidos, tengan una vulnerabilidad especial a la hipotermia (cuadro 19-1). Los ancianos tienen menor protección térmica y están más propensos a la inmovilidad, a la desnutrición y a enfermedades generales que interfieren en la generación o la conservación del calor. La

demencia senil, las enfermedades psiquiátricas y los factores socioeconómicos se suman a menudo a estos problemas, e impiden la aplicación de medidas adecuadas para evitar la hipotermia. En los recién nacidos, la pérdida de calor es alta debido a su mayor proporción entre superficie y masa, y a la falta de respuestas conductuales adaptativas y de escalofríos, eficaces. En pacientes de todas las edades, la desnutrición puede contribuir a la pérdida de calor por la reducción del tejido adiposo subcutáneo y como resultado del agotamiento de las reservas de energía que se utilizan para la termogénesis.

Las personas cuyos trabajos o pasatiempos las obligan a exponerse a un clima frío tienen más riesgo de sufrir hipotermia. La historia militar está llena de ejemplos de tragedias por hipotermia. Cazadores, marinos, esquiadores y alpinistas también tienen un gran riesgo de exposición, sea por lesiones, cambios climáticos o por falta de preparación.

El etanol produce vasodilatación (que aumenta la pérdida de calor), reduce la termogénesis y la gluconeogénesis y puede alterar el juicio y producir obnubilación. Las fenotiazinas, los barbitúricos, las benzodiazepinas, los antidepresivos tricíclicos y muchos otros fármacos disminuyen la vasoconstricción mediada por factores centrales. Hasta 25% de los pacientes que ingresan a una unidad de cuidados intensivos por sobredosis de drogas tiene hipotermia. Los anestésicos pueden bloquear los escalofríos que surgen como respuesta; sus efectos se complican cuando el aislamiento de los pacientes en los quirófanos o en las salas de reanimación posanestésica es insuficiente.

Varios tipos de trastornos endocrinos pueden ocasionar hipotermia. El hipotiroidismo, ante todo en casos extremos, como sucede con el coma por mixedema, reduce el metabolismo y altera la termogénesis y las respuestas conductuales. La insuficiencia suprarrenal y el hipopituitarismo también pueden incrementar la predisposición a la hipotermia. La hipoglucemia, en particular la causada por la insulina o los hipoglucemiantes orales, se acompaña también de hipotermia, en parte como consecuencia de los efectos neuroglucopénicos en la función hipotalámica. El aumento de la osmolalidad y las alteraciones metabólicas de la uremia, la cetoacidosis diabética y la acidosis láctica pueden inducir anomalías de la termorregulación hipotalámica.

Las lesiones neurológicas secundarias a traumatismos, el accidente vascular cerebral, la hemorragia subaracnoidea o las lesiones hipotalámicas aumentan la tendencia a la hipotermia. La agenesia del cuerpo calloso o síndrome de Shapiro es una causa de hipotermia episódica caracterizada por una profusa transpiración, seguida de un descenso rápido de la temperatura. La lesión aguda de la médula espinal altera las vías autonómicas que producen los escalofríos, y anula las respuestas vasoconstrictoras reflejas inducidas por el frío.

La hipotermia que acompaña a la septicemia es un signo de mal pronóstico. La insuficiencia hepática reduce los depósitos de glucógeno y la gluconeogénesis, además de disminuir la respuesta de temblor. En el infarto agudo del miocardio con gasto cardiaco bajo, la hipotermia puede corregirse tras la reanimación adecuada. Las quemaduras extensas, la psoriasis, las eritrodermias y otras enfermedades cutáneas aumentan el flujo sanguíneo periférico, con la consiguiente pérdida excesiva de calor.

### TERMORREGULACIÓN

El calor se pierde a través de cinco mecanismos: radiación (55 a 65% de la pérdida de calor), conducción (10 a 15%, aunque este porcentaje es mucho mayor en el agua fría), convección (aumenta con el viento), respiración y evaporación (sobre las que influyen la temperatura ambiental y la humedad relativa).

La parte anterior preóptica del hipotálamo es la que, en circunstancias normales, coordina la termorregulación (cap. 16). La defensa inmediata de la termoneutralidad se efectúa a través del sistema nervioso autónomo, mientras que el control a largo plazo depende del sistema endocrino. Las respuestas del sistema nervioso autónomo consisten en liberación de noradrenalina, aumento del tono muscular y escalofríos, que incrementan la termogénesis y el metabolismo basal. La termorrecepción cutánea del frío produce un reflejo de vasoconstricción directa para conservar el calor.

La exposición prolongada al frío también estimula al eje tiroideo, con el consiguiente incremento del metabolismo.

**CUADRO 19-1** Factores de riesgo para la aparición de hipotermia

Extremos de edad	Trastornos endocrinos
Ancianos	Diabetes mellitus
Recién nacidos	Hipoglucemia
Exposición ambiental	Hipotiroidismo
Laboral	Insuficiencia suprarrenal
Por deportes	Hipopituitarismo
Por ropa inadecuada	Relacionados con trastornos neurológicos
Por inmersión	Accidente vascular cerebral
Sustancias y fármacos tóxicos	Trastornos hipotalámicos
Etanol	Enfermedad de Parkinson
Fenotiazinas	Lesiones de la médula espinal
Barbitúricos	Órganos y aparatos diversos
Carcinomatosis	Traumatismo
Anestésicos	Septicemia
Bloqueadores neuromusculares	Estado de choque
Antidepresores	Insuficiencia hepática o renal
Energía insuficiente	Quemaduras y trastornos dermatológicos exfoliativos
Desnutrición	Inmovilidad o debilidad
Marasmo	
Kwashiorkor	

**CUADRO CLÍNICO INICIAL**

En la mayor parte de los casos de hipotermia el antecedente de exposición a factores ambientales, como una exposición prolongada al aire libre sin las ropas adecuadas, hace que el diagnóstico sea evidente. Sin embargo, en ambientes urbanos, la presentación inicial suele ser más sutil y el médico puede pensar en otras enfermedades, exposiciones a toxinas o trastornos psiquiátricos.

Tras una estimulación inicial por la hipotermia, se produce una depresión de todos los sistemas orgánicos. El momento en que aparecen estas manifestaciones clínicas es muy variable (cuadro 19-2). Si no se conoce la temperatura central, resultará difícil interpretar el resto de las constantes vitales. Por ejemplo, la taquicardia que no guarda proporción con la temperatura central indica hipotermia secundaria a hipoglucemia, hipovolemia o sobredosis de tóxicos. La producción de dióxido de carbono disminuye de manera progresiva, por lo cual la frecuencia respiratoria puede ser lenta; la hiperventilación persistente indica lesión del sistema nervioso central (SNC) o acidosis orgánica. Un deterioro importante del nivel de conciencia en un paciente con hipotermia ligera debe sugerir sobredosis de algún producto tóxico, o disfunción del SNC secundaria a una infección o un traumatismo.

La hipotermia también puede alterar los hallazgos de la exploración física. Por ejemplo, suponer que la causa de una arreflexia es sólo la hipotermia puede ocultar y retrasar el diagnóstico de una lesión de la médula espinal. Algunos pacientes con hipotermia están confundidos o agresivos; estos síntomas desaparecen con más rapidez si se hace que el paciente entre en calor que si se le controla por medios físicos o químicos.

Un ejemplo clásico de conducta inadaptada de los pacientes con hipotermia consiste en quitarse la ropa por reacción al frío. El íleo y el espasmo de los rectos abdominales inducidos por el frío pueden simular u ocultar un trastorno abdominal agudo verdadero (cap. 13).

Al atender por vez primera a un sujeto con paro cardiaco por hipotermia, está indicada la reanimación cardiopulmonar, a menos que: 1) se compruebe un estado no susceptible de reanimación, 2) se identifiquen lesiones sin duda letales o 3) no sea posible deprimir una pared torácica congelada. Una vez iniciada la reanimación, se considerará que el pronóstico es grave si existen signos de lisis celular diseminada, lo que se traduce en una concentración sérica de potasio >10 mmol/L (10 meq/L). Otros datos que impiden continuar la reanimación son la temperatura central <10 a 12°C, pH <6.5 o la demostración de trombosis intravascular con fibrinógeno <0.5 g/L (<50 mg/100 ml). La decisión de dar por terminada la reanimación antes de calentar al paciente una vez que su temperatura desciende a menos de 33°C se basará en el tipo y la gravedad de factores desencadenantes de la hipotermia. No existen indicadores pronósticos confirmados de la recuperación de la hipotermia. El antecedente de asfixia con enfriamiento secundario es el factor de predicción negativo más importante en cuanto a la supervivencia.

■ **DIAGNÓSTICO Y ESTABILIZACIÓN**

La hipotermia se confirma midiendo la temperatura central, de preferencia en dos lugares. Las sondas rectales deben introducirse 15 cm, sin que estén en contacto con heces frías. Es importante colocar en forma simultánea una sonda esofágica 24 cm por debajo de la laringe; puede generar cifras altas pero falsas durante el tratamiento con calor por inhalación. No conviene depender de la sola termografía timpánica de radiación infrarroja.

Después de establecer un diagnóstico de hipotermia, se debe instaurar la vigilancia con monitores cardiacos, junto con medidas que limiten más la pérdida de calor. Si el paciente tiene fibrilación ventricular, se debe intentar la desfibrilación (2 J/kg). Si no se normaliza el ritmo, se entibiará de nuevo al paciente a una temperatura de 30°C antes de repetir los intentos de desfibrilación. Siempre es conveniente la oxigenación complementaria, ya que la oxigenación de los tejidos se altera por la desviación de la curva de disociación de oxihemoglobina hacia la izquierda. La oximetría de pulso no es confiable en algunos pacientes con vasocons-

**CUADRO 19-2 Cambios funcionales relacionados con hipotermia accidental**

Intensidad	Temperatura corporal	Sistema nervioso central	Aparato cardiovascular	Aparato respiratorio	Riñones y sistema endocrino	Neuromuscular
Leve	35-32.2°C	Depresión lineal del metabolismo encefálico; amnesia; apatía; disartria; deterioro del juicio; conducta inadaptada	Taquicardia, luego bradicardia progresiva; prolongación del ciclo cardiaco; vasoconstricción; aumento del gasto cardiaco y la presión arterial	Taquipnea, luego disminución progresiva del volumen respiratorio por minuto; reducción del consumo de oxígeno; broncorrea; broncoespasmo	Diuresis; aumento de las concentraciones de catecolaminas, corticosteroides suprarrenales, triyodotironina y tiroxina; intensificación del metabolismo con los escalofríos	Hipertonía muscular antes de los escalofríos, luego fatiga
Moderada	<32.2-28°C	Anomalías electroencefalográficas (EEG): depresión progresiva del nivel de conciencia; midriasis; el sujeto se despoja paradójicamente de sus ropas; alucinaciones	Disminución progresiva del pulso y del gasto cardiaco; intensificación de arritmias auriculares y ventriculares; cambios ECG sugestivos (onda J)	Hipoventilación; disminución de 50% en la producción de dióxido de carbono por cada disminución de 8°C en la temperatura; abolición de reflejos respiratorios protectores	Incremento de 50% del flujo sanguíneo renal; autorregulación renal ílesa; alteración de la acción de la insulina	Hiporreflexia; disminución de la termogénesis provocada por escalofríos; rigidez
Intensa	<28°C	Pérdida de la autorregulación cerebrovascular, disminución del flujo sanguíneo cerebral; coma; arreflexia ocular; disminución progresiva de la actividad EEG	Reducciones progresivas de la presión arterial, frecuencia cardiaca y gasto cardiaco; arritmias por reentrada; riesgo máximo de fibrilación ventricular; asistolia	Congestión y edema pulmonares; disminución de 75% del consumo de oxígeno; apnea	La disminución del flujo sanguíneo renal se acompaña de una reducción paralela en el gasto cardiaco; poliuria extrema; poiquiloteremia; disminución de 80% en el metabolismo basal	Ningún movimiento; disminución de la velocidad de conducción nerviosa; arreflexia periférica; arreflexia corneal o arreflexia oculocefálica

Fuente: Modificado de DF Danzl, RS Pozos: N Engl J Med 331:1756, 1994.



tricción. Si no hay reflejos protectores de las vías respiratorias, se debe colocar una sonda endotraqueal con sumo cuidado. La preoxigenación adecuada evitará las arritmias ventriculares. Aunque algunas veces se utiliza la electroestimulación cardíaca para las bradiarritmias hipotérmicas, es preferible la técnica transtorácica.

La inserción de una sonda gástrica evita la dilatación secundaria a la disminución de la motilidad intestinal. Las sondas vesicales permanentes facilitan la vigilancia de la diuresis provocada por el frío. A menudo se observa deshidratación con la hipotermia crónica y en la mayoría de los pacientes es útil un bolo intravenoso de cristaloides. Es preferible la solución salina normal a la solución de Ringer con lactato ya que el hígado en los pacientes hipotérmicos no metaboliza con eficiencia el lactato. La inserción de un catéter en la arteria pulmonar puede producir perforación de la arteria pulmonar menos distensible. Hay que evitar la inserción de un catéter venoso central en una aurícula derecha hipotérmica ya que puede desencadenar arritmias.

No deben corregirse los gases en sangre arterial con base en la temperatura (cap. 47). El pH de 7.42 no corregido y la  $P_{CO_2}$  de 40 mmHg reflejan ventilación alveolar adecuada y estado de equilibrio acidobásico, a cualquier temperatura central. Los desequilibrios acidobásicos deben corregirse de manera gradual, ya que el sistema de amortiguamiento con bicarbonato es ineficaz. Un error frecuente consiste en inducir una hiperventilación excesiva en una situación en que está disminuida la producción de  $CO_2$ . Cuando la  $P_{CO_2}$  disminuye 10 mmHg a 28°C, duplica el incremento de 0.08 en el pH que se observa a 37°C.

La intensidad de la anemia quizá sea subvalorada debido a que el hematócrito aumenta en 2% por cada grado centígrado de disminución de la temperatura. Son frecuentes secuestro leucocítico y supresión de la médula ósea, que pueden contribuir a disimular una infección. Aunque en la hipotermia crónica es más común la hipopotasemia, también puede observarse hiperpotasemia; la hipotermia puede encubrir las alteraciones electrocardiográficas previsibles. El riesgo de sufrir alteraciones electrolíticas es mayor en los pacientes con insuficiencia renal, acidosis metabólica o rabdomiólisis.

Las coagulopatías son frecuentes porque el frío inhibe las reacciones enzimáticas necesarias para la activación de la cascada intrínseca. Además, la producción de tromboxano  $B_2$  por las plaquetas depende de la temperatura y la función plaquetaria está alterada. La administración de plaquetas y plasma fresco congelado resulta ineficaz. El tiempo de protombina y el tiempo parcial de tromboplastina o la razón internacional normalizada pueden ser engañosamente normales y contrastar con lo observado en la coagulopatía *in vivo*. Esta contradicción se debe a que todas las pruebas de coagulación suelen llevarse a cabo a una temperatura de 37°C y, por tanto, las enzimas se vuelven a entibiar.

## ■ ESTRATEGIAS DE CALENTAMIENTO

La decisión inicial fundamental es si el calentamiento debe ser pasivo o activo. El *calentamiento externo pasivo* consiste tan sólo en cubrir y aislar al paciente en un entorno cálido. Con la cabeza cubierta, la velocidad de calentamiento suele ser de 0.5 a 2°C/h. Esta técnica es la ideal en sujetos sanos que sufren hipotermia accidental primaria, leve y aguda. Para mantener la termogénesis endógena, el paciente debe disponer de energía y glucógeno suficientes.

Es conveniente evitar la aplicación directa de calor en las extremidades de pacientes con hipotermia grave porque esto puede desencadenar vasodilatación periférica y un descenso posterior de la temperatura central, que se caracteriza por una declinación persistente de la temperatura central después que se aparta al paciente del frío. La aplicación de calor en el tronco disminuye el riesgo de un desplome subsiguiente de la temperatura.

El calentamiento activo es necesario en las siguientes circunstancias: temperatura central <32°C (poiquiloterma), inestabilidad vascular, edades extremas, disfunción del SNC, insuficiencia endocrina o presunta hipotermia secundaria. La mejor forma de proceder a un *calentamiento externo activo* consiste en usar mantas calentadoras con aire circulante a presión. Otras opciones comprenden dispositivos que circulan agua a través de apósitos de intercambio de calor externos, fuentes de calor radiante y compresas calientes. La vigilancia de un paciente hipotérmico en una bañera caliente es muy difícil. Debe evitarse el uso

de mantas eléctricas, ya que la piel con vasoconstricción se quema con facilidad.

El operador cuenta con innumerables opciones de *calentamiento central activo*. Una opción cómoda es el calentamiento de vías respiratorias con oxígeno humidificado y calentado (40 a 45°C) por medio de una mascarilla o una sonda endotraqueal. El calentamiento de las vías respiratorias aporta menos calor que otras formas de calentamiento central activo, pero elimina la pérdida calórica con la respiración y agrega 1 a 2°C a la cifra global de calentamiento. Es importante calentar las soluciones de cristaloides a una temperatura de 40 a 42°C. La cantidad de calor aportado es importante sólo durante la administración de grandes cantidades de líquidos. El método más eficaz para calentar y administrar soluciones o sangre consiste en un intercambiador térmico a contracorriente integrado. El lavado con solución tibia de las vías gastrointestinales o la vejiga transfiere calor mínimo, por la escasa superficie disponible. Estos métodos deben reservarse para individuos en paro cardíaco y, en consecuencia, utilizarse combinados con todas las técnicas de calentamiento activo con que se cuenta. El lavado a tórax cerrado es mucho más eficaz en individuos con hipotermia profunda y paro cardíaco. Los dos hemitórax se lavan por medio de dos sondas de grueso calibre para toracostomía que se introducen en el hemitórax izquierdo o en ambos lados. Es importante no colocar para calentamiento sondas de toracostomía en el hemitórax izquierdo de un individuo que muestra riego espontáneo. El lavado peritoneal con líquido de diálisis a temperatura de 40 a 45°C transfiere de modo eficaz calor cuando dicho líquido se introduce por dos catéteres o sondas, y se le aspira para ser extraído. A semejanza de la diálisis peritoneal, la hemodiálisis habitual es de particular utilidad en personas con anomalías de electrolitos, rabdomiólisis o ingestión de toxinas. Otra opción consiste en la inserción venosa central de un dispositivo endovascular de calentamiento rápido.

Deben considerarse las opciones de calentamiento extracorporeal (cuadro 19-3) en pacientes con hipotermia grave, en especial los que tienen *hipotermia accidental primaria*. Debe pensarse en la circulación extracorporeal si el paciente no tiene riego sanguíneo y no hay contraindicaciones documentadas para la reanimación. Es posible que el apoyo circulatorio sea la única opción eficaz en individuos con congelamiento completo de extremidades o los que tienen una destrucción extensa de tejido aunada a rabdomiólisis. No hay datos de que un calentamiento muy rápido mejore la supervivencia en pacientes con riego sanguíneo. La mejor estrategia suele ser una combinación de técnicas de calentamiento pasivo, activo del tronco y central activo.

## TRATAMIENTO Hipotermia

Cuando un paciente está hipotérmico, los órganos afectados y el aparato cardiovascular responden en grado mínimo a la mayor parte de los fármacos. En general, no se administran fármacos IV cuando la temperatura es inferior a 30°C. Si se utilizan, un intervalo más prolongado entre las dosis puede evitar la toxicidad acumulada durante el calentamiento por el aumento de la unión de los fármacos a las proteínas y por las alteraciones del metabolismo y la excreción. Por ejemplo, la administración de las dosis repetidas de digoxina o insulina serían ineficaces mientras el paciente esté hipotérmico y los fármacos residuales pueden ser tóxicos durante el calentamiento.

Uno de los primeros objetivos debe ser alcanzar una presión arterial media de por lo menos 60 mmHg. Si la hipotensión no responde a la infusión IV de cristaloides y coloide y al calentamiento, se debe valorar el apoyo con dopamina en dosis bajas (2 a 5 µg/kg por minuto). El riego sanguíneo en el aparato cardiovascular con vasoconstricción también mejorará con la administración IV de nitroglicerina en dosis bajas.

Se deben vigilar las arritmias auriculares al principio sin tratamiento, ya que la respuesta ventricular será lenta y, a menos que existiera de antemano, la mayor parte se resolverá en forma espontánea durante el calentamiento. Es difícil determinar la utilidad de

**CUADRO 19-3 Opciones para calentamiento extracorporal**

Técnica de calentamiento extracorporal	Consideraciones
Venovenosa continua (CVV)	Circuito: catéter CV a catéter CV o CV de doble luz o periférico  No hay apoyo circulatorio ni de oxigenador  Ritmos de flujo de 150-400 ml/min  ROR, 2-3°C/h
Hemodiálisis (HD)	Circuito: canulación de uno o dos vasos  Estabilización de anomalías de electrolitos o de niveles de tóxicos  Volúmenes de los ciclos de intercambio, 200-500 ml/min  ROR, 2-3°C/h
Calentamiento arteriovenoso continuo (CAVR)	Circuito: catéteres femorales percutáneos 8.5 Fr  Se necesita que la presión sistólica sea de 60 mmHg  No se necesita especialista en perfusiones, tampoco bomba o anticoagulantes  Tasas de flujo, 225-375 ml/min  ROR, 3-4°C/h
Circulación extracorporal (CPB)	Circuito: apoyo circulatorio completo con bomba y oxigenador  Gradiente de temperatura de los líquidos de perfusión [5-10°C]  Tasas de flujo, 2-7 L/min (promedio 3-4)  ROR incluso de 9.5°C/h

**Abreviaturas:** CV, venoso central; ROR, velocidad de calentamiento.

la profilaxis y el tratamiento de las arritmias ventriculares. Se puede suprimir la ectopia ventricular preexistente con la hipotermia y reaparecer durante el calentamiento. Ninguno de los fármacos de la clase I ha resultado ser inocuo y eficaz. Asimismo, no se dispone de pruebas que indiquen que el antiarrítmico ventricular de clase III amiodarona sea inocuo. En general, no está justificado establecer un tratamiento empírico de la insuficiencia suprarrenal, salvo que los antecedentes del paciente indiquen una dependencia de los esteroides o una insuficiencia suprarrenal o se observe ausencia de respuesta al calentamiento con las medidas habituales. Por otra parte, la administración de levotiroxina por vía parenteral a los pacientes eutiroides con hipotermia puede ser peligrosa. Los resultados de estudios de laboratorio pueden demorarse o alterarse en presencia del síndrome de eutiroides enfermo (cap. 341), y por ello deben buscarse indicios de hipotiroidismo en la anamnesis o en la exploración física. Cuando la causa de la hipotermia es el mixedema, la fase de relajación del reflejo aquileo es mayor que la fase de contracción.

La hipotermia disimula la mayor parte de los síntomas y los signos de infección, en particular la fiebre y la leucocitosis. Los escalofríos y la sensación de frío de personas con infecciones pueden ser confundidos con los escalofríos habituales. Salvo en los casos leves,

resulta esencial hacer cultivos múltiples y repetir la exploración física. A menos que se identifique un foco infeccioso, la profilaxis empírica con antibióticos está justificada sobre todo en ancianos, recién nacidos e inmunodeprimidos.

Las medidas preventivas deben comentarse con las personas de alto riesgo, en concreto con los ancianos o los que trabajan en situaciones que los exponen a menudo a un frío extremo. Debe insistirse en la importancia del uso de varias capas de ropa y de la protección de la cabeza, de alojamientos apropiados, de aumentar la ingestión calórica y de evitar el etanol, además de la facilidad de acceso a los servicios de rescate.

**CONGELACIÓN**

Entre los daños que causa el frío en los tejidos periféricos están las lesiones propias del congelamiento, además de otras de patogenia distinta. Los tejidos se congelan con rapidez cuando hacen contacto con conductores térmicos como metales o soluciones volátiles. Otros factores predisponentes son las ropas demasiado ceñidas o el uso de botas apretadas, así como la inmovilidad y los fármacos vasoconstrictores. Surge congelamiento cuando la temperatura hística disminuye a menos de 0°C. Los cristales de hielo que se forman distorsionan y destruyen la arquitectura celular. Una vez que se lesiona el endotelio vascular, la estasis avanza en forma rápida hasta la trombosis microvascular. Cuando el tejido se descongela, ocurre isquemia dérmica progresiva. Los vasos finos comienzan a colapsarse, los cortocircuitos arteriovenosos incrementan las presiones hísticas y se produce edema progresivo. Por último, aparecen trombosis, isquemia y necrosis superficial. La aparición de la momificación y la demarcación pueden llevar de semanas a meses.

**CUADRO CLÍNICO INICIAL**

Las primeras manifestaciones de la congelación pueden ser sorprendentemente benignas. Entre los síntomas siempre se detecta un déficit sensorial que afecta el tacto superficial y la percepción del dolor y la temperatura. Las zonas periféricas y la porción distal de las extremidades son las zonas que con mayor frecuencia se tornan insensibles. Algunos pacientes se quejan de una sensación de pesadez o tener "extremidades de madera".

El tejido profundo congelado puede tener aspecto céreo, manchado, amarillento o violáceo-blanquecino. Los signos iniciales más favorables son la persistencia de calor o sensibilidad moderada, junto con un color normal. Cuando el tejido subcutáneo puede plegarse o es posible hacer rodar la dermis sobre las prominencias óseas, la lesión suele ser superficial.

En términos clínicos, es muy práctico clasificar la congelación como superficial o profunda. La superficial no conlleva pérdida de tejido y ocasiona sólo anestesia y eritema. La aparición de vesículas rodeadas por edema y eritema implica una afectación más profunda (fig. 19-1). Las vesículas hemorrágicas reflejan una lesión importante de la microvasculatura e indican congelación grave. Los daños de los tejidos subcuticulares, musculares u óseos pueden dar por resultado la amputación.

Las dos lesiones periféricas por frío, sin congelación, más frecuentes, son el *sabañón* (*pernio*) y el *pie de inmersión* (*de trinchera*). El sabañón se debe a una lesión neuronal y endotelial inducida por la exposición repetida al frío seco. Las mujeres jóvenes, en particular las que tienen antecedentes de fenómeno de Raynaud, son las más propensas. La vasoespasticidad persistente y la vasculitis pueden provocar eritema, edema leve y prurito. En último término aparecen placas, nódulos azules y úlceras. Es típico que estas lesiones aparezcan en el dorso de las manos y los pies. Por el contrario, el pie de inmersión (de trinchera) se debe a la exposición repetida a un frío húmedo que rebasa el punto de congelación. Al principio, el pie está cianótico, frío y edematoso. La aparición ulterior de ampollas guarda semejanza con el cuadro de la congelación. La vesiculación degenera muy rápido en úlceras y gangrena por licuefacción. En los casos leves, los pacientes se quejan de hiperhidrosis, sensibilidad al frío, así como ambulación dolorosa durante muchos años.



Figura 19-1 Congelación con vesículas, rodeadas de edema y eritema.

## TRATAMIENTO Congelación

El tejido congelado debe descongelarse de manera rápida y completa mediante inmersión en agua circulante de 37 a 40°C. El calentamiento rápido suele producir una hiperemia inicial. La formación temprana de grandes burbujas claras distales es más favorable que la aparición de pequeñas burbujas proximales oscuras y hemorrágicas. Un error común es la interrupción prematura de la descongelación, ya que el restablecimiento de la circulación produce intenso dolor. En los casos de congelación profunda, será necesario administrar narcóticos por vía parenteral. Si la cianosis persiste después del calentamiento, deberán vigilarse con todo cuidado las presiones de los compartimientos mioaponeuróticos.

Se han estudiado muchos protocolos terapéuticos experimentales que incluyen antitrombóticos y vasodilatadores. No hay pruebas concluyentes de que el dextrano, la heparina, los esteroides, los antagonistas de los conductos de calcio, el oxígeno hiperbárico o los inhibidores de prostaglandina permitan salvar los tejidos. La trombólisis intraarterial puede reducir la necesidad de amputaciones digitales y más proximales cuando se administra en las primeras 24 h después de lesiones graves. En el **cuadro 19-4** se resume un protocolo terapéutico útil para casos de congelación.

A menos que se manifieste una infección, toda decisión sobre desbridamiento o amputación deberá diferirse hasta contar con pruebas claras de demarcación, momificación y desprendimiento. La angiografía por resonancia magnética demuestra la línea de delimitación antes que los datos clínicos. Las secuelas sintomáticas más frecuentes reflejan la lesión neuronal y tono simpático anormal persistente, caracterizados por parestesias, alteración de la percepción térmica e hiperhidrosis. Las manifestaciones tardías consisten en deformidades de las uñas, carcinomas cutáneos y lesiones de las epífisis óseas en los niños.

El tratamiento del síndrome de sabañón suele consistir en medidas de apoyo. En la pernioresistente, algunas alternativas son nifedipina, esteroides o limaprost, un análogo de la prostaglandina E<sub>1</sub>.

### CUADRO 19-4 Tratamiento de la congelación

Antes del descongelamiento	Durante el descongelamiento	Después del descongelamiento
Alejar a la persona del entorno frío	Considerar la analgesia parenteral y el cetoalaco	Consolidar, secar y proteger la zona afectada y elevarla; si hay maceración del pliegue interdigital de los pies, colocar torundas de algodón
Impedir el descongelamiento parcial y el nuevo congelamiento	Administrar 400 mg de ibuprofeno oral	Si las vesículas con líquido claro están intactas, aspirarlo o dejar que transcurran algunos días para que se resorba el líquido; una vez rotas se hará desbridamiento y se cubrirán con apósitos a base de antibióticos o una pomada estéril de áloe (sábila)
Estabilizar la temperatura central y combatir la hipotermia	Sumergir la parte congelada en agua circulante a 37-40°C (vigilada con termómetro) que contenga un jabón antiséptico hasta obtener rubor distal (10-45 min)	Dejar intactas las vesículas hemorrágicas para evitar que se sequen e infecten
Proteger la zona congelada, y procurar que no haya fricción ni masaje	Pedir a la persona que mueva con suavidad la zona afectada	Continuar la ingestión de 400 mg de ibuprofeno oral (12 mg/kg/día) cada 8 a 12 h
Resolver los problemas médicos o quirúrgicos	Si el dolor persiste, disminuir la temperatura del agua a 35-37°C y administrar narcóticos parenterales	Analizar la conveniencia de aplicar vacuna antitetánica y aplicar medidas de profilaxis contra estreptococos; elevar la zona Hidroterapia a 37°C Considerar la fenoxibenzamina o la trombólisis en casos graves



## LECTURAS ADICIONALES

- ALFONZO A et al: Survival after 5-h resuscitation attempt for hypothermic cardiac arrest using CVVG for extracorporeal rewarming. *Nephrol Dial Transplant* 24:1054, 2009
- BRUEN KJ et al: Reduction of the incidence of amputation in frostbite injury with thrombolytic therapy. *Arch Surg* 142:546, 2007
- DANZL DF: Accidental hypothermia, in *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*, 7th ed, J Marx et al (eds). Philadelphia, Mosby, 2010, p. 1861

JURKOVICH GJ: Environmental cold-induced injury. *Surg Clin North Am* 87:247, 2007

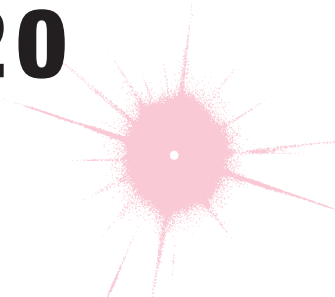
KEMPAINEN RR, BRUNETTE DD: The evaluation and management of accidental hypothermia. *Respir Care* 49:192, 2004

MULCAHY AR, WATTS MR: Accidental hypothermia: An evidence-based approach. *Emerg Med Pract* 11:1, 2009

## CAPÍTULO 20

## Síncope

Roy Freeman



El síncope es la pérdida de conciencia transitoria y autolimitada causada por la insuficiencia global aguda de flujo sanguíneo cerebral. El inicio es rápido, la duración corta y la recuperación espontánea y completa. Es necesario distinguir el síncope de otras causas de pérdida transitoria de la conciencia; éstas incluyen convulsiones, isquemia vertebrobasilar, hipoxemia e hipoglucemia. Es frecuente un pródromo de síncope (*presíncope*), aunque la pérdida de la conciencia puede ocurrir sin síntomas de advertencia. Los síntomas prodrómicos típicos incluyen mareo, sensación de desmayo, debilidad, fatiga y trastornos visuales y auditivos. Las causas del síncope pueden dividirse en tres categorías generales: 1) síncope mediado por mecanismos neurales (también llamado *síncope reflejo*); 2) hipotensión ortostática, y 3) síncope cardiaco.

El síncope de causas neurales comprende un grupo heterogéneo de trastornos funcionales caracterizado por un cambio transitorio en los reflejos que mantienen la homeostasis cardiovascular. Se producen vasodilatación episódica y bradicardia en combinaciones variables, lo cual origina una falla temporal en el control de la presión sanguínea. En contraste, en pacientes con hipotensión ortostática debida a insuficiencia autonómica, estos reflejos homeostáticos cardiovasculares presentan un trastorno crónico. El síncope cardiaco quizá se genere por arritmias o cardiopatías estructurales que causan un descenso del gasto cardiaco. Las manifestaciones clínicas, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, las intervenciones terapéuticas y los pronósticos difieren mucho entre las tres causas.

## EPIDEMIOLOGÍA E HISTORIA NATURAL

El síncope es una causa frecuente de consulta, genera cerca del 3% de todas las visitas a la sala de urgencias y 1% de todas las hospitalizaciones. El costo anual por hospitalizaciones relacionadas con síncope en Estados Unidos es cercano a 2 000 millones de dólares estadounidenses. El síncope tiene una incidencia acumulada en una vida completa de hasta 35% en la población general. La incidencia máxima en los jóvenes ocurre entre los 10 y los 30 años de edad, con una mediana del pico alrededor de los 15 años. Los mecanismos neurológicos son la causa del síncope en casi todos estos casos. En las personas de edad avanzada, se observa un incremento marcado en la incidencia de síncope después de los 70 años de edad.

En estudios poblacionales, el síncope de origen neurológico es la variedad más frecuente. La incidencia es un poco más alta en mujeres. En sujetos jóvenes a menudo existe un antecedente familiar en parientes de primer grado. La enfermedad cardiovascular por anomalías estructurales o arritmias es la siguiente causa más habitual en la mayoría de las series, sobre todo en las salas de urgencias y en pacientes de edad avanzada. Asimismo, la prevalencia de la hipotensión ortostática se eleva con la edad por la disminución en la capacidad de respuesta de los barorreceptores, la distensibilidad cardiaca disminuida y la atenuación del reflejo vestibulosimpático a causa del envejecimiento. En los ancianos, la hipotensión ortostática es mucho más frecuente en personas residentes de instituciones (54 a 68%) que en quienes permanecen en la comunidad (6%), una observación que tal vez se explique por la prevalencia de trastornos neurológicos predisponentes, alteraciones fisiológicas y uso de fármacos vasoactivos entre los residentes de instituciones.

En general, el pronóstico después de un solo episodio de síncope en todos los grupos de edad es benigno. En particular, el síncope no cardiaco e inexplicable en jóvenes tiene un excelente pronóstico; la esperanza de vida no se modifica. En contraste, el síncope causado por un trastorno cardiaco, ya sea cardiopatía estructural o arritmia primaria, se acompaña de un mayor riesgo de muerte súbita y mortalidad por otras causas. De igual manera, la tasa de mortalidad aumenta entre personas con síncope consecutivo a hipotensión ortostática relacionada con la edad y los padecimientos concomitantes (**cuadro 20-1**).

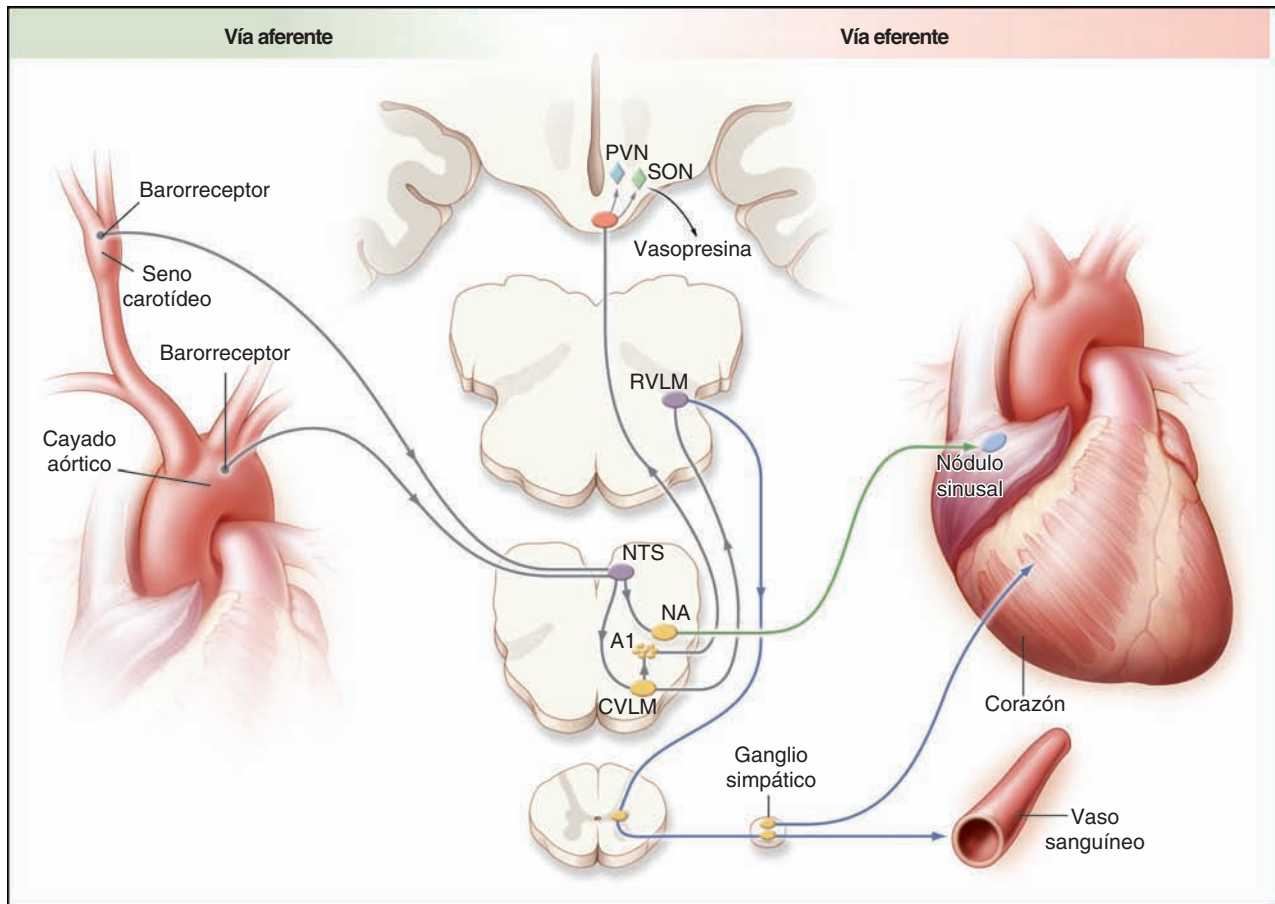
## FISIOPATOLOGÍA

La postura vertical impone un estrés fisiológico especial a los seres humanos; aunque no todos, los episodios de síncope aparecen durante la posición de pie. La bipedestación produce estancamiento de 500 a 1 000 ml de sangre en las extremidades inferiores y la circulación esplácnica. Hay un descenso en el retorno venoso al corazón y se reduce el llenado ventricular, lo cual disminuye el gasto cardiaco y la presión sanguínea. Estos cambios hemodinámicos inducen una respuesta refleja compensadora que se inicia en los barorreceptores del seno carotídeo y el cayado aórtico; el resultado es el incremento de las señales simpáticas y el decremento de la actividad nerviosa vagal (**fig. 20-1**). El reflejo aumenta la resistencia periférica, el retorno venoso al corazón y el gasto cardiaco, situaciones que limitan la caída de la presión sanguínea. Si esta respuesta falla, como la causa de la hipotensión ortostática crónica y como fenómeno transitorio en el síncope por mecanismos neurales, se produce hipoperfusión cerebral.

El síncope es una consecuencia de la hipoperfusión cerebral global y, por tanto, expresa una falla en los mecanismos autorreguladores del flujo sanguíneo cerebral. Los factores miógenos, los metabolitos locales y, en menor medida, el control neurovascular autonómico conforman las bases de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral (**cap. 275**). De manera característica, el flujo cerebral fluctúa entre 50 y 60 ml/min por

**CUADRO 20-1** Características de alto riesgo que son indicación de hospitalización o valoración intensiva del síncope

Dolor torácico que sugiera isquemia coronaria
Manifestaciones de insuficiencia cardiaca congestiva
Valvulopatía moderada o grave
Cardiopatía estructural moderada o grave
Manifestaciones electrocardiográficas de isquemia
Antecedente de arritmias ventriculares
Intervalo QT largo (>500 ms)
Bloqueo sinoauricular repetitivo o pausas sinusales
Bradicardia sinusal persistente
Bloqueo trifascicular
Fibrilación auricular
Taquicardia ventricular no sostenida
Antecedente familiar de muerte súbita
Síndromes de preexcitación
Patrón de Brugada en el ECG



**Figura 20-1 El barorreflejo.** Un descenso de la presión arterial quita carga a los barorreceptores (terminaciones de las fibras aferentes de los nervios glosofaríngeo y vago) situados en el seno carotídeo y el cayado aórtico. Esto disminuye los impulsos aferentes que son relevados de estos mecanorreceptores por los nervios glosofaríngeo y vago hacia el núcleo del haz solitario en la parte dorsomedial del bulbo raquídeo. La disminución de la actividad aferente del barorreceptor reduce las señales nerviosas vagales hacia el nódulo sinusal a través de las conexiones neuroanatómicas del núcleo del haz solitario con el núcleo ambiguo (NA, *nucleus ambiguus*). Existe un aumento en la actividad eferente simpática mediado por las proyecciones del núcleo del haz solitario hacia la parte ventrolateral del bulbo raquídeo (CVLM, *cauda ventrolateral medulla*) (una vía excitadora) y de ahí, a la parte rostral ventrolateral del bulbo

raquídeo (RVLM, *rostral ventrolateral medulla*) (una vía inhibitoria). Por tanto, la activación de las neuronas presimpáticas de RVLM como respuesta a la hipotensión se debe sobre todo a la desinhibición. Como respuesta al descenso sostenido en la presión arterial, hay liberación de vasopresina mediada por proyecciones del grupo celular noradrenérgico A1 de la parte ventrolateral del bulbo raquídeo. Esta proyección activa a las neuronas productoras de vasopresina en la porción magnocelular del núcleo paraventricular (PVN, *paraventricular nucleus*) y el núcleo supraóptico (SON, *supraoptic nucleus*) del hipotálamo. El color azul identifica las neuronas simpáticas y el verde las neuronas parasimpáticas. (Tomada de R. Freeman: *N Engl J Med* 358:615, 2008.)

100 g de tejido cerebral y se mantiene relativamente constante con presiones de perfusión desde 50 hasta 150 mmHg. La interrupción del flujo sanguíneo por 6 a 8 s causa pérdida de la conciencia, mientras que esta última se altera cuando el flujo disminuye hasta 25 ml/min por 100 g de tejido cerebral.

Desde el punto de vista clínico, una reducción súbita en la presión sanguínea sistólica a ~50 mmHg o menos genera un síncope. Por tanto, el descenso del gasto cardíaco o la resistencia vascular sistémica (determinantes de la presión sanguínea) o ambas situaciones son los factores fisiopatológicos subyacentes del síncope. Las causas frecuentes de gasto cardíaco bajo incluyen disminución del volumen sanguíneo circulante efectivo; aumento de la presión torácica; embolia pulmonar masiva; bradiarritmias y taquiarritmias; cardiopatía valvular, así como disfunción miocárdica. La resistencia vascular sistémica puede disminuir por enfermedades de los sistemas nerviosos autónomos central y periférico, fármacos simpáticos y, de forma transitoria, durante el síncope de origen neurológico. El aumento en la resistencia vascular cerebral, casi siempre debida a hipocapnia inducida por hiperventilación, también participa en la fisiopatología del síncope.

La secuencia de cambios en el electroencefalograma durante el síncope incluye enlentecimiento de la actividad de fondo (a menudo con amplitud grande), seguido de atenuación o cese de la actividad cortical antes del regreso de ondas lentas y posteriormente de la actividad normal. A pesar

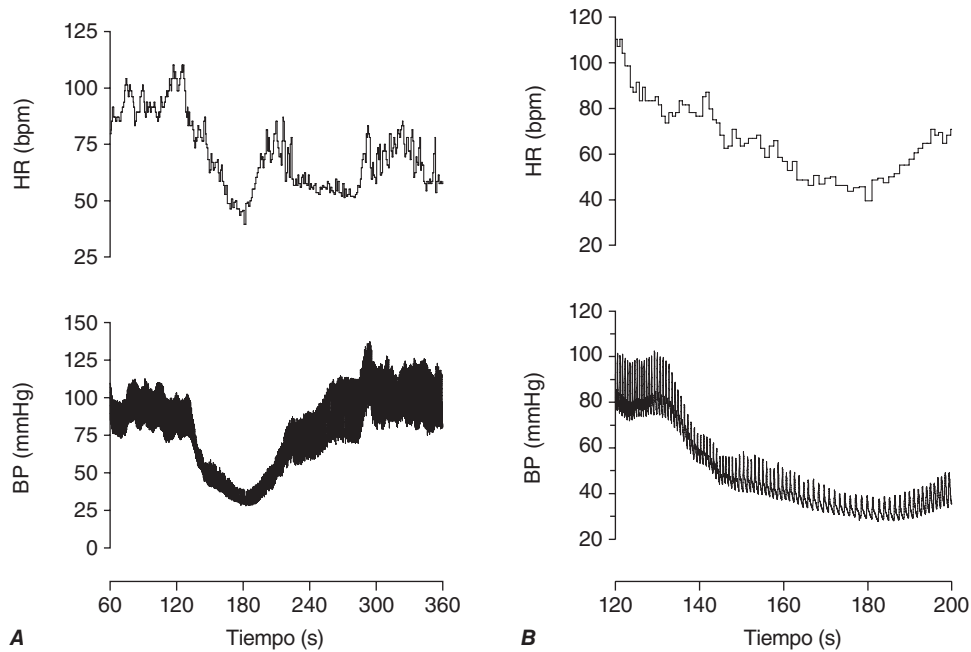
de la presencia de movimientos mioclónicos y de otra actividad motora, en sujetos con síncope no existen descargas electroencefalográficas convulsivas.

## CLASIFICACIÓN

### SÍNCOPE POR MECANISMOS NEUROLÓGICOS

El síncope mediado por dichos mecanismos es la vía final de un complejo arco reflejo de los sistemas nerviosos central y periférico. Se observa un cambio súbito y transitorio en la actividad eferente autonómica caracterizado por aumento de las señales parasimpáticas que causan bradicardia y de inhibición simpática que produce vasodilatación. El cambio en la actividad eferente autonómica origina una caída del flujo sanguíneo cerebral por debajo de los límites de la autorregulación (fig. 20-2). Para inducir este reflejo, es necesario un sistema nervioso autónomo normal o funcional; lo anterior contrasta con la situación en la falla autonómica. Los detonadores de la parte aferente del arco reflejo varían y pueden definirse con claridad; por ejemplo, el seno carotídeo, el tubo digestivo o la vejiga. Sin embargo, en muchos casos la parte aferente no es tan fácil de identificar y en gran cantidad de circunstancias, la causa es multifactorial. En estas situaciones es probable que múltiples vías aferentes converjan en la red autonómica central dentro





**Figura 20-2** **A.** Respuesta hipotensora-bradicárdica paroxística característica del síncope mediado por mecanismos neurológicos. Se muestran la presión arterial y la frecuencia cardíaca latido a latido medidas sin penetración corporal durante 5 min

(60 a 360 s) con movimiento vertical en una mesa de inclinación. **B.** El mismo trazo extendido para mostrar 80 s del episodio (80 a 200 s). BP, presión arterial; bpm, latidos por minuto; HR, frecuencia cardíaca.

del bulbo raquídeo que integra los impulsos nerviosos y media la respuesta vasodilatadora bradicárdica.

### Clasificación del síncope mediado por mecanismos neurológicos

El síncope mediado por dichos mecanismos puede subdividirse según la vía aferente y el agente desencadenante. El síncope vasovagal (desmayo común) se produce por emoción intensa, dolor o estrés ortostático, mientras que los síncope reflejos situacionales tienen estímulos localizados específicos que generan la vasodilatación y la bradicardia reflejas que desencadenan síncope. Ya se identificaron los mecanismos subyacentes y se delineó la fisiopatología de la mayoría de los síncope reflejos situacionales. Es posible que el desencadenante aferente se origine en los pulmones, el aparato digestivo, el sistema genitourinario, el corazón o la arteria carotídea (cuadro 20-2). La hiperventilación que genera hipocapnia y vasoconstricción cerebral, así como el aumento de la presión intratorácica que disminuye el retorno venoso al corazón tienen una función central en muchos síncope situacionales. La vía aferente del arco reflejo difiere entre estos trastornos, pero la respuesta eferente por el vago y las vías simpáticas son similares.

Como alternativa, el síncope mediado por mecanismos nerviosos puede subdividirse según la vía eferente predominante. El síncope depresor describe el debido sobre todo a la falla eferente simpática vasoconstrictora; el síncope inhibidor cardíaco describe el relacionado sobre todo con bradicardia o asistolia por aumento de las señales vagales; por otra parte, el síncope mixto describe aquél en el cual hay cambios reflejos vagales y simpáticos.

### Características del síncope mediado por mecanismos neurológicos

Además de los síntomas de intolerancia ortostática, como mareo, sensación de desmayo y fatiga, las manifestaciones premonitorias de la activación autonómica pueden presentarse en sujetos con síncope mediado por mecanismos nerviosos. Aquéllas incluyen diaforesis, palidez, palpitaciones, náusea, hiperventilación y bostezos. Durante el episodio de síncope puede haber mioclonías proximales y distales (casi siempre arrítmicas y multifocales), lo que plantea la posibilidad de una epilepsia. Por lo general, los ojos permanecen abiertos y casi siempre se desvían hacia arriba. Puede haber incontinencia urinaria, pero no fecal. La con-

fusión posictal es inusual, aunque en ocasiones se informan alucinaciones visuales y auditivas.

Aunque hay algunos factores predisponentes y estímulos desencadenantes bien establecidos (p. ej., postura vertical inmóvil, temperatura ambiental elevada, deficiencia de volumen intravascular, consumo de alcohol, hipoxemia, anemia, dolor, visión de sangre, punción venosa y emoción intensa), se desconoce la base de los umbrales tan distintos para el síncope entre las personas expuestas al mismo estímulo. Es posible que haya una base genética para el síncope mediado por mecanismos neurológicos; varios estudios informan mayor incidencia de síncope en los parientes de primer grado de sujetos que se desmayan, pero no se ha identificado un gen o un marcador genético y en estos estudios no se descartaron factores ambientales, sociales ni culturales.

### TRATAMIENTO Síncope mediado por mecanismos neurológicos

Las bases para el tratamiento del síncope mediado por mecanismos neurológicos son tranquilizar al paciente, evitar los estímulos desencadenantes y expandir el volumen plasmático. Las maniobras isométricas de contrapresión en las extremidades (cruzar las piernas o empuñar las manos y tensar los brazos) pueden elevar la presión sanguínea y al mantener la presión en la zona de autorregulación, se evita o retrasa el inicio del síncope. Los estudios con asignación al azar controlados respaldan esta intervención.

Los expertos usan mucho la fludrocortisona, fármacos vasoconstrictores y antagonistas del receptor adrenérgico  $\beta$  en los pacientes resistentes al tratamiento, aunque no hay evidencia consistente en estudios con asignación al azar controlados con ningún tratamiento farmacológico para el síncope mediado por mecanismos nerviosos. Como la vasodilatación es el mecanismo fisiopatológico dominante del síncope en la mayoría de los pacientes, el uso de un marcapaso cardíaco rara vez es provechoso. Las posibles excepciones son las personas de edad avanzada en quienes el síncope se relaciona con asistolia o bradicardia grave y pacientes con inhibición cardíaca intensa debida a síndrome de seno carotídeo. En estos casos, el control del ritmo de ambas cavidades puede ser útil.

**CUADRO 20-2 Causas del síncope****A. SÍNCOPE MEDIADO POR MECANISMOS NEUROLÓGICOS**

## Síncope vasovagal

Temor provocado, dolor, ansiedad, emoción intensa, visión de sangre, imágenes y olores desagradables, tensión ortostática

## Síncope reflejo situacional

## Pulmonar

Síncope por tos, síncope del músico con instrumento de viento, síncope del levantador de peso, "truco sucio"<sup>a</sup> y "broma de desmayo",<sup>b</sup> síncope por estornudo, instrumentación de la vía respiratoria

## Urogenital

Síncope posterior a la micción, instrumentación urogenital, masaje prostático

## Tubo digestivo

Síncope por deglución, neuralgia glossofaríngea, estimulación esofágica, instrumentación del tubo digestivo, exploración rectal, síncope por defecación

## Cardíaco

Síncope por deglución, neuralgia glossofaríngea, estimulación esofágica, instrumentación del tubo digestivo, exploración rectal, síncope por defecación

## Seno carotídeo

Sensibilidad del seno carotídeo, masaje del seno carotídeo

## Ocular

Compresión ocular, examen ocular, intervención quirúrgica ocular

**B. HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA**

Falla autonómica primaria por enfermedades neurodegenerativas centrales y periféricas idiopáticas: las "sinucleinopatías"

## Enfermedades con cuerpos de Lewis

Enfermedad de Parkinson

Demencia con cuerpos de Lewis

Falla autonómica pura

## Atrofia de múltiples sistemas (síndrome de Shy-Dräger)

Falla autonómica originada por neuropatías periféricas autonómicas

## Diabetes

## Amiloidosis hereditaria (polineuropatía amiloide familiar)

## Amiloidosis primaria (amiloidosis lateral amiotrófica, relacionada con la cadena ligera de inmunoglobulinas)

## Neuropatías hereditarias sensitivas y de tipo autónomo (HSAN) (sobre todo la tipo III: disautonomía familiar)

## Neuropatía autonómica inmunitaria hereditaria

## Ganglionopatía autonómica autoinmunitaria

## Síndrome de Sjögren

## Neuropatía autonómica paraneoplásica

## Neuropatía por VIH

## Hipotensión posprandial

## Yatrogénica (inducida por fármacos)

## Hipovolemia

**C. SÍNCOPE CARDÍACO**

## Arritmias

Disfunción del nódulo sinusal

Disfunción auriculoventricular

Taquicardias supraventriculares

Taquicardias ventriculares

Conductopatías hereditarias

## Cardiopatía estructural

Valvulopatía

Isquemia miocárdica

Miocardiopatía obstructiva y otras

Mixoma auricular

Constricción y taponamiento cardíaco

**■ HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA**

Ésta es una manifestación de falla simpática vasoconstrictora (autonómica) y se define como un descenso en la presión arterial sistólica de al menos 20 mmHg o en la presión arterial diastólica de 10 mmHg mínimo en los 3 min siguientes a ponerse de pie o elevar la cabeza en una mesa de inclinación (fig. 20-3). En muchos casos (no en todos), no surge aumento compensatorio en la frecuencia cardíaca a pesar de la hipotensión; en la falla autonómica parcial, la frecuencia cardíaca se eleva en cierta medida, pero es insuficiente para mantener el gasto cardíaco. Una variante de la hipotensión ortostática es la "tardía", que ocurre 3 min después de ponerse de pie y quizá sea reflejo de una forma leve o temprana de disfunción simpática adrenérgica. En algunos casos, la hipotensión ortostática surge en los 15 s siguientes al campo postural (llamada hipotensión ortostática "inicial"), un hallazgo que podría representar una discrepancia transitoria entre el gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica y no constituye una falla autonómica.

Los síntomas característicos de la hipotensión ortostática incluyen mareo, sensación de desmayo y presíncope (casi desmayo) como respuesta al cambio postural súbito. Sin embargo, es posible que no haya síntomas o éstos sean inespecíficos, como debilidad generalizada, fatiga, lentitud cognitiva, piernas "trabadas" o cefalea. Puede haber visión borrosa, tal vez por isquemia de la retina o del lóbulo occipital. Es probable que el dolor cervical, casi siempre en las regiones suboccipital, cervical posterior y del hombro (la "cefalea de gancho para ropa"), se deba a la isquemia de los músculos cervicales y puede ser el único síntoma. Es posible que los pacientes refieran disnea ortostática (considerada un reflejo de la discrepancia entre ventilación y perfusión por la hipoperfusión de los vértices pulmonares ventilados) o angina (atribuida a la hipoperfusión miocárdica, incluso con arterias coronarias normales). Los síntomas pueden exacerbarse por el esfuerzo, la bipedestación prolongada, aumento de la temperatura ambiental o con las comidas. Por lo general, el síncope va precedido por síntomas de advertencia, pero puede ser súbito, lo cual sugiere la posibilidad de una convulsión o causa cardíaca.

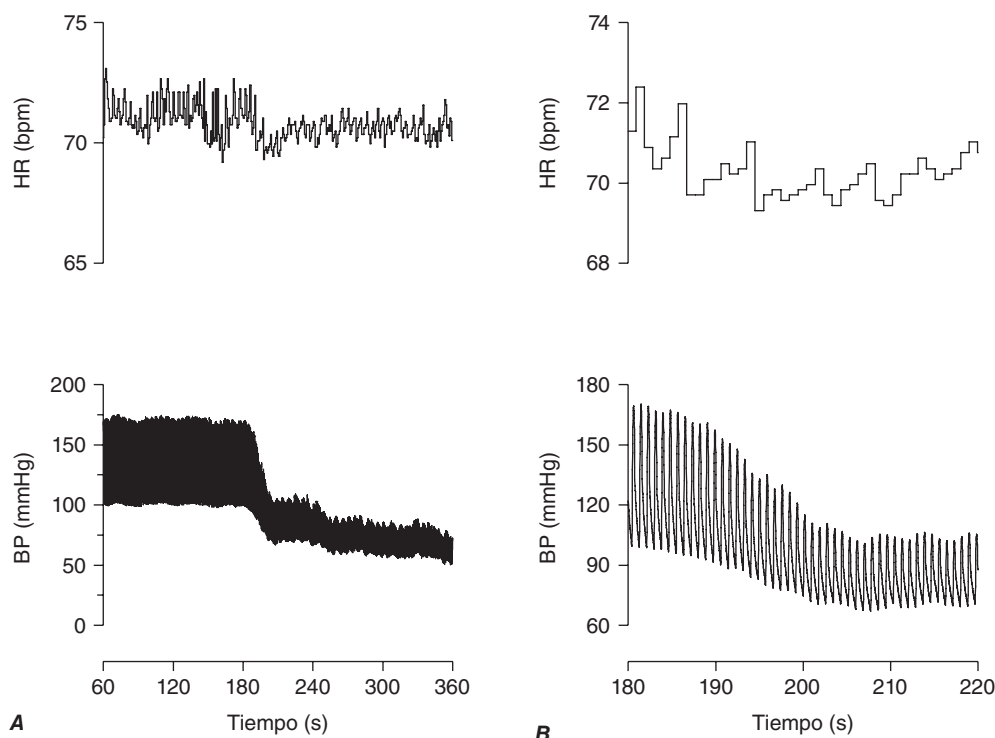
La hipotensión supina es frecuente en individuos con hipotensión ortostática por falla autonómica, afecta a más del 50% de las personas en algunas series. La hipotensión ortostática puede presentarse después de iniciar el tratamiento para hipertensión y la hipertensión supina tal vez siga al tratamiento de la hipotensión ortostática. Sin embargo, en otros casos la relación entre los dos trastornos no está vinculada con el tratamiento, la cual podría explicarse en parte por la disfunción del barorreflejo en presencia de señales simpáticas residuales, sobre todo en aquellas personas con degeneración autonómica central.

**Causas de hipotensión ortostática neurógena**

Las causas de la hipotensión ortostática neurógena incluyen disfunción de los sistemas nerviosos autónomos central y periférico (cap. 375). A menudo, la hipotensión ortostática acompaña a

<sup>a</sup> Hiperventilación por 1 min seguida de compresión torácica súbita.

<sup>b</sup> Hiperventilación (20 respiraciones) en cuclillas, elevación rápida a posición de pie, luego maniobra de Valsalva.



**Figura 20-3** A. Descenso gradual en la presión arterial sin aumento compensatorio de la frecuencia cardíaca, característico de la hipotensión ortostática debida a falla autonómica. Se ilustran la presión arterial y la frecuencia cardíaca (de los 60

a los 360 s) de una posición vertical en una mesa de inclinación. B. Se muestra el mismo trazo extendido para poner en evidencia 40 s del episodio (180 a 220 s). BP, presión arterial; bpm, latidos por minuto; HR, frecuencia cardíaca.

la disfunción autonómica de gravedad variable en otros sistemas de órganos (incluidos vejiga, intestino, órganos sexuales y sistema sudomotor) (cuadro 20-2).

Los trastornos degenerativos autonómicos primarios son atrofia de múltiples sistemas (síndrome de Shy-Dräger, [cap. 375](#)), enfermedad de Parkinson ([cap. 372](#)), demencia con cuerpos de Lewis ([cap. 371](#)) y falla autonómica pura ([cap. 375](#)). A menudo, estos trastornos se agrupan como “sinucleinopatías” por la presencia de sinucleína- $\alpha$ , una pequeña proteína que se precipita sobre todo en el citoplasma de neuronas en los trastornos con cuerpos de Lewis (enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewis y falla autonómica pura), así como en células gliales en la atrofia de múltiples sistemas.

La disfunción autonómica periférica también puede acompañar a las neuropatías periféricas de fibras pequeñas, como las que se observan en la diabetes, la amiloidosis, las neuropatías inmunitarias, las neuropatías hereditarias sensitivas y de tipo autónomo (HSAN, *hereditary sensory and autonomic neuropathies*), en especial HSAN tipo III, disautonomía familiar y neuropatías inflamatorias ([caps. 385 y 386](#)). Con menor frecuencia, la hipotensión ortostática se relaciona con neuropatías periféricas que acompañan a la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, exposición a neurotoxina, VIH y otras infecciones, así como porfiria.

Los pacientes con falla autonómica y los sujetos de edad avanzada son susceptibles a las caídas de la presión sanguínea relacionadas con las comidas. La magnitud del descenso en la presión arterial se intensifica con las comidas abundantes, alimentos ricos en carbohidratos y consumo de alcohol. Todavía no se aclara del todo el mecanismo del síncope posprandial.

La hipotensión ortostática a menudo es yatrogénica. Los fármacos de varios tipos pueden reducir la resistencia periférica (p. ej., antagonistas del receptor adrenérgico  $\alpha$  usado para tratar la hipertensión y la hipertrofia prostática; fármacos antihipertensivos de varias clases; nitratos y otros vasodilatadores; antidepresivos tricíclicos y fenotiazinas). La hipovolemia yatrogénica causada por diuresis y la deficiencia de volumen de causas médicas (hemorragia, vómito, diarrea o consumo escaso de líquidos) también puede reducir el volumen circulante efectivo, causar hipotensión ortostática y síncope.

## TRATAMIENTO Hipotensión ortostática

El primer paso es eliminar las causas reversibles, casi siempre fármacos vasoactivos ([cuadro 375-6](#)). A continuación deben iniciarse intervenciones no farmacológicas. Estas últimas incluyen instrucción del paciente sobre los movimientos por etapas para pasar de la posición supina a la vertical, advertencias sobre los efectos hipotensivos de la ingestión de alimentos, instrucciones sobre maniobras isométricas de contrapresión que aumentan la presión intravascular (véase antes) y elevación de la cabecera de la cama para reducir la hipertensión supina. El volumen intravascular debe incrementarse mediante el aumento en el consumo de líquidos y sal. Si estas medidas no farmacológicas son infructuosas, se inicia la intervención farmacológica con acetato de fludrocortisona y vasoconstrictores, como midodrina y pseudoefedrina. Algunos pacientes con síntomas intratables requieren tratamiento adicional con fármacos complementarios que incluyen piridostigmina, yohimbina, acetato de desmopresina (DDAVP, *desmopressin*) y eritropoyetina ([cap. 375](#)).

## ■ SÍNCOPE CARDIACO

El síncope cardiaco (o cardiovascular) se produce por arritmias y cardiopatía estructural. Es posible que las causas estén combinadas, ya que la enfermedad estructural vuelve al corazón más vulnerable a las anomalías en la actividad eléctrica.

### Arritmias

Las bradiarritmias que causan síncope abarcan las debidas a disfunción grave del nódulo sinusal (p. ej., paro sinusal o bloqueo senoauricular) y bloqueo auriculoventricular (p. ej., bloqueo de alto grado tipo Mobitz II y completo). Las bradiarritmias causadas por disfunción del nódulo sinusal a menudo se relacionan con taquiarritmia auricular, un trastorno conocido como síndrome de taquicardia-bradicardia. Una pausa prolongada al terminar el episodio taquicárdico es origen frecuente de sín-



cope en pacientes con este síndrome. Varias clases de fármacos también pueden generar bradiarritmias de gravedad suficiente para causar síncope. El síncope debido a bradicardia o asistolia se conoce como ataque de Stokes-Adams.

Las taquiarritmias ventriculares a menudo causan síncope. La probabilidad de síncope con taquicardia ventricular depende en parte de la frecuencia ventricular; es menos probable que las frecuencias inferiores a 200 latidos por minuto causen síncope. La función hemodinámica afectada durante la taquicardia ventricular se debe a la contracción ventricular ineficaz, llenado diastólico reducido por el periodo de llenado corto, pérdida de la sincronía auriculoventricular e isquemia miocárdica concurrente.

Varios trastornos relacionados con inestabilidad electrofisiológica cardíaca y arritmogénesis se deben a mutaciones en los genes de subunidades de los conductos iónicos. Éstos incluyen síndrome de QT largo, síndrome de Brugada y taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica. El síndrome de QT largo es un trastorno con rasgos genéticos heterogéneos causado por repolarización cardíaca prolongada y predisposición a las arritmias ventriculares. El síncope y la muerte súbita en pacientes con síndrome de QT largo se deben a una taquicardia ventricular polimórfica única llamada taquicardia ventricular polimorfa en entorchado que degenera en fibrilación ventricular. El síndrome de QT largo se ha vinculado con genes que codifican las subunidades  $\alpha$  del conducto para  $K^+$ , las subunidades  $\beta$  del conducto de  $K^+$ , conducto de  $Na^+$  activado por voltaje y una proteína de andamiaje, la anquirina B (ANK2). El síndrome de Brugada se caracteriza por fibrilación ventricular idiopática relacionado con anomalías electrocardiográficas (ECG, *electrocardiogram*) en el ventrículo derecho sin cardiopatía estructural. Este trastorno también tiene rasgos genéticos heterogéneos, aunque lo más frecuente es que se relacione con mutaciones en la subunidad  $\alpha$  del conducto de  $Na^+$ , SCN5A. La taquicardia polimórfica catecolaminérgica es un trastorno con rasgos genéticos heterogéneos relacionados, en el cual hay síncope o muerte súbita y arritmias ventriculares inducidas por ejercicio o estrés. La prolongación adquirida del intervalo QT, casi siempre debida a fármacos, también puede causar arritmias ventriculares y síncope. **Estos trastornos se describen con detalle en el capítulo 233.**

### Enfermedad estructural

La cardiopatía estructural (p. ej., valvulopatía, isquemia miocárdica, miocardiopatía hipertrófica o de otro tipo, tumoraciones cardíacas, como mixoma auricular y derrames pericárdicos) puede causar síncope porque disminuye el gasto cardíaco. La enfermedad estructural también contribuye a otros mecanismos fisiopatológicos del síncope. Por ejemplo, la cardiopatía estructural predispone a la arritmogénesis; el tratamiento intensivo de la insuficiencia cardíaca con diuréticos y vasodilatadores quizás origine hipotensión ortostática; asimismo, puede haber vasodilatación refleja inapropiada en presencia de anomalías estructurales, como la estenosis aórtica y la miocardiopatía hipertrófica, tal vez producida por aumento de la contractilidad ventricular.

### TRATAMIENTO Síncope cardíaco

El tratamiento de la cardiopatía depende del trastorno subyacente. Las alternativas para las arritmias incluyen control del ritmo cardíaco en caso de enfermedad del nódulo sinusal y bloqueo AV, así como ablación, fármacos antiarrítmicos y cardioversores-desfibriladores para taquiarritmias auriculares y ventriculares. Lo mejor es que el tratamiento de estos trastornos esté a cargo de médicos especializados en el área.

### ESTUDIO DEL PACIENTE

#### Síncope

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL** El síncope es fácil de diagnosticar cuando existen las manifestaciones características. Sin embargo, varios trastornos con pérdida de la conciencia transitoria real o aparente pueden generar confusión diagnóstica.

Las convulsiones generalizadas y parciales pueden confundirse con síncope, aunque hay varias características que las diferencian. Aunque los movimientos tónico-clónicos son el rasgo característico de la convulsión generalizada, también puede haber movimientos mioclónicos y de otro tipo hasta en 90% de los episodios de síncope. Las sacudidas mioclónicas relacionadas con el síncope pueden ser multifocales o generalizadas. Casi siempre son arrítmicas y breves (<30 s). Asimismo, puede haber posturas de flexión y extensión ligeras. Las convulsiones parciales o parciales complejas con generalización secundaria casi siempre van precedidas de un aura, a menudo un olor desagradable, ansiedad, temor, molestia abdominal u otras sensaciones. Estos fenómenos deben diferenciarse de las manifestaciones premonitorias del síncope.

Las manifestaciones autonómicas de las convulsiones (epilepsia autonómica) pueden constituir un desafío diagnóstico mayor. Las convulsiones autonómicas tienen manifestaciones cardiovasculares, del tubo digestivo, pulmonares, urogenitales, pupilares y cutáneas similares al pródromo del síncope. Además, las manifestaciones cardiovasculares de la epilepsia autonómica incluyen taquicardia y bradicardia notables que podrían tener la magnitud suficiente para causar pérdida de la conciencia. La presencia de auras no autonómicas podría ayudar a distinguir estos episodios del síncope.

La pérdida de conciencia consecutiva a una convulsión casi siempre es >5 min y se relaciona con somnolencia y desorientación posictales prolongadas, mientras que el sujeto se orienta de nuevo casi de inmediato luego del síncope. Puede haber dolores musculares después del síncope y de las convulsiones, aunque tienden a durar más luego de estas últimas. A diferencia del síncope, las convulsiones rara vez se producen por emociones o dolor. Es posible la incontinencia urinaria con las convulsiones y el síncope, pero en éste no hay incontinencia fecal.

La hipoglucemia puede causar pérdida transitoria de la conciencia, casi siempre en personas con diabetes tipo 1 o 2 tratados con insulina. Las manifestaciones clínicas de la hipoglucemia real o inminente incluyen temblor, palpitaciones, ansiedad, diaforesis, hambre y parestesias. Estos síntomas se deben a la activación autonómica para contrarrestar la caída de la glucosa sanguínea. En particular, el hambre no es una manifestación premonitoria del síncope. La hipoglucemia también afecta la función neuronal, lo cual causa fatiga, debilidad, mareo, así como síntomas cognitivos y conductuales. Puede haber dificultades diagnósticas en personas con control estricto de la glucemia; la hipoglucemia repetida afecta a la respuesta contrarreguladora y conduce a la pérdida de los síntomas típicos de advertencia que son distintivos de la hipoglucemia.

Los pacientes con cataplejía experimentan una pérdida súbita parcial o completa del tono muscular desencadenada por emociones intensas, casi siempre ira o risa. A diferencia del síncope, la conciencia se conserva durante las crisis, que casi siempre duran entre 30 s y 2 min. No hay síntomas premonitorios. La cataplejía ocurre en 60 a 75% de los pacientes con narcolepsia.

La entrevista clínica y el interrogatorio de los testigos casi siempre permiten diferenciar el síncope de las caídas debidas a disfunción vestibular, trastorno cerebelar, disfunción del sistema extrapiramidal y otros trastornos de la marcha. Si la caída se acompaña de traumatismo craneoencefálico, un síndrome posconmoción, amnesia de los fenómenos desencadenantes y la presencia de pérdida de la conciencia pueden contribuir a la dificultad diagnóstica.

La pérdida aparente de la conciencia puede ser una manifestación de trastornos psiquiátricos, como ansiedad generalizada, trastornos por pánico, depresión mayor y trastorno por somatización. Estas posibilidades deben considerarse en personas que se desmayan con frecuencia sin síntomas prodrómicos. Estos pacientes rara vez se lesionan, a pesar de numerosas caídas. En estos episodios, no hay cambios hemodinámicos de importancia clínica. En contraste, la pérdida transitoria de la conciencia por síncope vasovagal desencadenado por temor, estrés, ansiedad y sufrimiento emocional se acompaña de hipotensión, bradicardia o ambas.

**VALORACIÓN INICIAL** Las metas de ésta son establecer si la pérdida de conciencia transitoria se debió a síncope, identificar la causa y

valorar el riesgo de episodios futuros y daño grave (cuadro 20-1). La evaluación inicial debe incluir una anamnesis detallada, cuestionamiento minucioso a los testigos, así como exploraciones física y neurológica completas. Hay que medir la presión arterial y la frecuencia cardíaca en posición supina y después de 3 min de permanencia de pie para establecer si hay hipotensión ortostática. Debe obtenerse un ECG si existe sospecha de síncope por arritmia o cardiopatía subyacente. Las anomalías electrocardiográficas relevantes incluyen bradiarritmias o taquiarritmias, bloqueo auriculoventricular, isquemia, infarto del miocardio antiguo, síndrome de QT largo y bloqueo de rama. Esta valoración inicial permite identificar una causa de síncope en casi 50% de los pacientes y también estratificar a los enfermos con riesgo de mortalidad cardíaca.

**Pruebas de laboratorio** Las pruebas sanguíneas de laboratorio iniciales rara vez ayudan a identificar la causa del síncope. Estas pruebas deben efectuarse cuando se sospechan trastornos específicos, como infarto del miocardio, anemia y falla autonómica secundaria (cuadro 20-2).

**Pruebas del sistema nervioso autónomo (cap. 375)** Pueden llevarse a cabo pruebas autonómicas, incluida la valoración en la mesa de inclinación, en centros especializados. Las pruebas autonómicas ayudan a descubrir evidencia objetiva de falla autonómica y también a demostrar la predisposición al síncope mediado por mecanismos nerviosos. Las pruebas autonómicas incluyen valoraciones de la función del sistema nervioso autónomo (p. ej., variabilidad de la frecuencia cardíaca con la respiración profunda y maniobra de Valsalva), función colinérgica simpática (p. ej., respuesta termorreguladora del sudor y prueba del reflejo axónico sudomotor) y de la función simpática adrenérgica (p. ej., respuesta de la presión sanguínea a la maniobra de Valsalva y a la prueba en la mesa de inclinación con medición de la presión sanguínea latido a latido). Las anomalías hemodinámicas demostradas en la prueba con la mesa de inclinación (figs. 20-2 y 20-3) pueden ayudar a distinguir la hipotensión ortostática por falla autonómica de la respuesta bradicárdica hipotensiva del síncope mediado por mecanismos neurológicos. De igual manera, la prueba en la mesa de inclinación ayuda a identificar a los pacientes con síncope por hipotensión ortostática tardía o inicial.

Debe considerarse el masaje del seno carotídeo en personas con síntomas que sugieren síncope del seno carotídeo y en los >50 años de edad con síncope recurrente de causa desconocida. Esta prueba sólo debe hacerse con vigilancia continua del ECG y la presión sanguínea y ha de evitarse en pacientes con soplos, placas o estenosis de la carótida.

**Valoración cardíaca** La vigilancia con ECG está indicada en personas con alta probabilidad previa a la prueba de arritmia causante de síncope. Los pacientes deben vigilarse en el hospital si es alta la probabilidad de arritmia que ponga en peligro la vida, como los que tienen cardiopatía estructural o coronaria grave, taquicardia ventricular no sostenida, bloqueo cardíaco trifascicular, intervalo QT largo, patrón electrocardiográfico de síndrome de Brugada y antecedente familiar de muerte súbita cardíaca. La vigilancia ambulatoria Holter se recomienda para individuos con episodios frecuentes de síncope (uno o más por semana), mientras que las grabadoras de ciclo, que registran y borran de forma continua el ritmo cardíaco, están indicadas en sujetos con sospecha de arritmias con bajo riesgo de muer-

te cardíaca súbita. Las grabadoras de ciclos pueden ser externas (recomendadas para la valoración de episodios con frecuencia mayor de una vez al mes) o implantables (si el síncope es menos frecuente).

Debe realizarse ecocardiografía en personas con antecedente de cardiopatía o cuando se detectan anomalías en la exploración física o el ECG. Las causas de síncope que pueden diagnosticarse en la ecocardiografía incluyen estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica, tumores cardíacos, disección aórtica y taponamiento pericárdico. La ecocardiografía también tiene utilidad en la estratificación del riesgo basada en la fracción de expulsión ventricular izquierda.

La prueba de ejercicio en banda sinfín con vigilancia del ECG y la presión arterial debe efectuarse en pacientes con síncope durante el ejercicio o poco después. Esta prueba puede ayudar a identificar las arritmias inducidas por el ejercicio (p. ej., bloqueo AV relacionado con taquicardia) y la vasodilatación exagerada inducida por el ejercicio.

Los estudios electrofisiológicos están indicados en personas con cardiopatía estructural y anomalías en el ECG, en los que las valoraciones sin penetración corporal no aportaron un diagnóstico. Los estudios electrofisiológicos tienen baja sensibilidad y especificidad y sólo deben hacerse cuando hay una probabilidad elevada previa a la prueba. Hoy en día, esta prueba rara vez se realiza para valorar a los pacientes con síncope.

**Valoración psiquiátrica** La detección de trastornos psiquiátricos puede ser adecuada en personas con síncope repetido inexplicable. La prueba en la mesa de inclinación, con demostración de síntomas en ausencia de cambios hemodinámicos, ayuda a reproducir el síncope en pacientes con sospecha de síncope psicógeno.

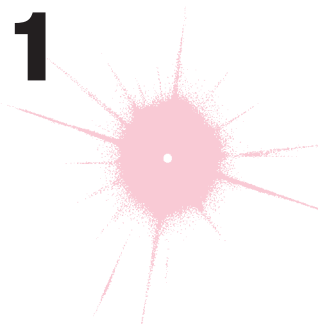
## LECTURAS ADICIONALES

- COLEMAN N et al: Syncope, in *Course and Treatment of Neurological Diseases*, 2nd ed, T Brandt et al (eds). San Diego Academic Press, 2003
- FREEMAN R: Autonomic peripheral neuropathy. *Lancet* 365:1259, 2005
- : Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. *N Engl J Med* 358:615, 2008
- GANZBOOM KS et al: Lifetime cumulative incidence of syncope in the general population: A study of 549 Dutch subjects aged 35–60 years. *J Cardiovasc Electrophysiol* 17:1172, 2006
- KAUFMANN H, BIAGGIONI I: Autonomic failure in neurodegenerative disorders. *Semin Neurol* 23:351, 2003
- LEMPERT T: Recognizing syncope: Pitfalls and surprises. *J R Soc Med* 89:372, 1996
- MOYA A et al: Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): The Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 30:2631, 2009
- SHAH M et al: Molecular basis of arrhythmias. *Circulation* 112:2517, 2005
- SULE S et al: Etiology of syncope in patients hospitalized with syncope and predictors of mortality and rehospitalization for syncope at 27-month follow-up. *Clin Cardiol* 34:35, 2011
- WIELING W et al: Symptoms and signs of syncope: A review of the link between physiology and clinical clues. *Brain* 132:2630, 2009

# CAPÍTULO 21

## Mareo y vértigo

Mark F. Walker  
Robert B. Daroff



El mareo es un síntoma frecuente y molesto; los datos epidemiológicos indican que más del 20% de los adultos experimenta mareo en un año determinado. A menudo el diagnóstico es difícil, en parte porque los pacientes usan el término para referirse a varias sensaciones distintas, en especial sensación de desmayo, giros y otras ilusiones de movimiento, desequilibrio y ansiedad. Otros términos descriptivos, como *aturdimiento*, son igual de ambiguos y se refieren en algunos casos a la sensación previa al síncope que se debe a hipoperfusión cerebral, y en otros a la pérdida del equilibrio. A menudo las personas tienen dificultad para distinguir entre estos diversos síntomas y las palabras que eligen no describen en forma confiable la etiología.

Los trastornos vasculares causan mareo antes del síncope como resultado de arritmia cardíaca, hipotensión ortostática, efectos de fármacos u otra causa. Estas sensaciones previas al síncope tienen una duración variable; es posible que su intensidad aumente hasta llegar a la pérdida de conciencia o que se resuelvan antes de la pérdida de conciencia, si se corrige la isquemia cerebral. El desmayo y el síncope, que se describen con detalle en el **cap. 20**, siempre deben considerarse cuando se valora a pacientes con episodios breves de mareo o con mareo que ocurre en posición vertical.

Las causas vestibulares de mareo pueden ser secundarias a lesiones periféricas que afectan los laberintos o los nervios vestibulares, o al daño de las vías vestibulares centrales. Pueden ser paroxísticas o por un defecto vestibular fijo, unilateral o bilateral. Las lesiones unilaterales agudas causan vértigo por desequilibrio súbito en las señales vestibulares de ambos lados. Las lesiones bilaterales causan pérdida del equilibrio e inestabilidad de la vista cuando se mueve la cabeza (*oscilopsia*). Otras causas de mareo son desequilibrio no vestibular y trastornos de la marcha (p. ej., pérdida de propiocepción secundaria a neuropatía sensitiva, parkinsonismo) y ansiedad.

Durante la valoración de los pacientes con mareo, los aspectos que deben considerarse son: 1) ¿es peligroso (p. ej., arritmia, isquemia cerebral transitoria/apoplejía)? 2) ¿es vestibular?, y 3) si es vestibular, ¿es periférico o central? La anamnesis y la exploración cuidadosas generalmente aportan información suficiente para responder estas preguntas y determinar si se necesitan otros estudios o la referencia a un especialista.

Las causas del mareo pueden dividirse en episodios que duran segundos, minutos, horas o días. Las causas frecuentes del mareo breve (segundos) incluyen vértigo postural paroxístico benigno (BPPV, *benign paroxysmal positional vertigo*) e hipotensión ortostática, los dos casi siempre causados por cambios de posición. Los ataques de vértigo migrañoso y enfermedad de Ménière con frecuencia duran horas. Cuando los episodios tienen duración intermedia (minutos), debe pensarse en una isquemia cerebral transitoria del territorio posterior, aunque estos episodios también podrían ser resultado de migraña y varias causas más.

Los síntomas que acompañan al vértigo pueden ayudar a distinguir las lesiones vestibulares periféricas de las causas centrales. La hipoacusia unilateral y otros síntomas aurales (dolor ótico, sensación de presión o plenitud) casi siempre apuntan a una causa periférica. Como las vías auditivas pronto se vuelven bilaterales al entrar al tallo encefálico, es improbable que las lesiones centrales causen hipoacusia unilateral (a menos que la lesión sea cercana a la zona de entrada de la raíz del nervio auditivo). Los síntomas como diplopía, entumecimiento y ataxia de extremidades sugieren una lesión del tallo encefálico o el cerebelo.

**EXPLORACIÓN** Como el mareo y la pérdida de equilibrio pueden ser manifestaciones de diversos trastornos del sistema nervioso, el examen neurológico es importante en la valoración de estos pacientes. Debe prestarse atención especial a la valoración de los movimientos oculares, la función vestibular y el oído. Debe observarse la amplitud de los movimientos oculares y su simetría en ambos ojos. Los trastornos periféricos del movimiento ocular (p. ej., neuropatías craneales, debilidad de músculos extraoculares) casi siempre son *no conjugados* (diferentes en ambos ojos). Es preciso revisar el seguimiento (capacidad para seguir un objetivo que se mueve despacio) y los movimientos sacádicos (capacidad para mirar en forma alternada y exacta dos objetivos distintos). La deficiencia en el seguimiento o la inexactitud de los movimientos sacádicos (*dismétricos*) casi siempre indica alguna anomalía central, con frecuencia en el cerebelo. Por último, hay que buscar nistagmo espontáneo, un movimiento ocular involuntario de un lado a otro. Lo más frecuente es que el nistagmo sea de tipo sacudida, en el que un desplazamiento lento (*fase lenta*) en un sentido se alterna con un movimiento sacádico rápido (*fase rápida*) en sentido contrario y restablece la posición de los ojos en la órbita. El **cuadro 21-1** lista las manifestaciones que ayudan a distinguir el nistagmo vestibular periférico del central. Salvo en el caso de vestibulopatía aguda (p. ej., neuritis vestibular), si el nistagmo en posición primaria es fácil de ver a la luz, es probable que la causa sea central. Dos formas de nistagmo que son características de lesiones en las vías cerebelares son el nistagmo vertical con fase rápida descendente (nistagmo descendente) y el nistagmo horizontal que cambia de dirección con la mirada (nistagmo inducido por la mirada).

Los especialistas consideran que la prueba más útil de la función vestibular periférica es la *prueba del impulso de la cabeza*, en la que se valora el reflejo vestibuloocular (VOR, *vestibuloocular reflex*) con giros rápidos de pequeña amplitud de la cabeza (cerca de 20°); a partir de la posición primaria, la cabeza se gira a la izquierda o derecha mientras se pide al paciente que fije la mirada en la cara del examinador. Si el VOR es deficiente, se observa un movimiento sacádico de recuperación al final del giro. Esta prueba permite identificar la hipofunción vestibular unilateral (VOR deficiente cuando la cabeza se gira al lado débil) y bilateral.

Todos los pacientes con mareo episódico, sobre todo si se produce por el cambio de posición, deben valorarse con la maniobra de Dix-Hallpike. El paciente comienza sentado con la cabeza girada 45°; mientras sujeta la parte posterior de la cabeza, el examinador baja con suavidad al paciente hasta la posición supina con la cabeza extendida hacia atrás unos 20° y observa si hay nistagmo; después de 30 s, el paciente se sienta de nuevo y luego de 1 min se repite el procedimiento con la cabeza girada al lado contrario. El uso de anteojos de Frenzel (gafas con iluminación propia y lentes convexas

### ESTUDIO DEL PACIENTE

#### Mareo

**ANAMNESIS** Cuando un paciente presenta mareo, el primer paso es describir con más precisión la naturaleza del síntoma. En caso de trastornos vestibulares, los síntomas físicos dependen de que la lesión sea unilateral o bilateral, y de que sea aguda o crónica y progresiva. El vértigo, una ilusión de movimiento propio o del entorno, implica asimetría de las señales vestibulares de ambos laberintos o en sus vías centrales y casi siempre es agudo. La hipofunción vestibular bilateral simétrica causa desequilibrio, pero no vértigo. Debido a la ambigüedad de las descripciones que hacen los pacientes de sus síntomas, el diagnóstico basado sólo en las características del síntoma casi nunca es confiable. El interrogatorio debe centrarse en otros datos, como si el mareo es paroxístico o ha ocurrido sólo una vez, la duración de cada episodio, cualquier factor desencadenante y los síntomas que acompañan al mareo.



**CUADRO 21-1** Características del vértigo periférico y central

Signo o síntoma	Periférico (laberinto o nervio vestibular)	Central (tallo encefálico o cerebelo)
Dirección del nistagmo relacionado	Unidireccional, fase rápida opuesta a la lesión <sup>a</sup>	Bidireccional (cambia de dirección) o unidireccional
Nistagmo horizontal puro sin componente de torsión	Infrecuente	Puede estar presente
Nistagmo vertical puro o de torsión puro	Nunca está presente <sup>b</sup>	Puede estar presente
Fijación visual	Inhibe al nistagmo	No inhibe el nistagmo
Acúfenos o hipoacusia	A menudo presente	Casi siempre ausente
Anomalías relacionadas en el SNC	Ninguna	Muy frecuentes (p. ej., diplopía, hipo, neuropatías craneales, disartria)
Causas frecuentes	Vértigo postural paroxístico benigno, infección (laberintitis), neuritis vestibular, enfermedad de Ménière, isquemia laberíntica, traumatismo, toxina	Vasculares, desmielinizantes, neoplasias

<sup>a</sup> En la enfermedad de Ménière, la dirección de la fase rápida es variable.

<sup>b</sup> El nistagmo combinado vertical-de rotación sugiere BPPV.

que ponen borrosa la visión del paciente, pero permiten al examinador observar los ojos muy magnificados) pueden mejorar la sensibilidad de la prueba. Si en posición supina se produce nistagmo ascendente y rotatorio puede diagnosticarse con confianza BPPV del conducto posterior y puede tratarse con una maniobra de reposición; se evitan así pruebas adicionales.

La *agudeza visual dinámica* es una prueba funcional que ayuda a valorar la función vestibular. La agudeza visual se mide con la cabeza inmóvil y cuando el examinador gira la cabeza del paciente a uno y otro lados (unos 1-2 Hz). Un descenso de la agudeza visual mayor a una línea en la carta de vista cercana o en la carta de Snellen durante el movimiento de la cabeza es anormal.

Las pruebas auxiliares se eligen por los hallazgos en la anamnesis y la exploración. Debe realizarse audiometría siempre que se sospeche un trastorno vestibular. La hipoacusia neurosensible unilateral apoya el diagnóstico de un trastorno periférico (p. ej., schwannoma vestibular). La hipoacusia con predominio de las bajas frecuencias es característica de la enfermedad de Ménière. La electronistagmografía o videonistagmografía incluye registros del nistagmo espontáneo (si lo hay), seguimiento y movimientos sacádicos; prueba calórica para valorar las respuestas de los dos conductos semicirculares, y medición del nistagmo postural. En los pacientes con hipoacusia o hipofunción vestibular unilaterales inexplicables debe obtenerse una imagen por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) de los conductos auditivos internos que incluya la administración de gadolinio para descartar un schwannoma.

laberintos o sus conexiones centrales, lo que estimula un giro continuo de la cabeza. A diferencia del BPPV, el vértigo persiste incluso cuando la cabeza no se mueve.

Cuando un paciente presenta un síndrome vestibular agudo, la pregunta más importante es si la lesión es central (p. ej., infarto o hemorragia en el cerebelo o tallo encefálico), que podría poner en peligro la vida, o periférica y afecta al nervio vestibular o el laberinto. Debe prestarse atención a cualquier síntoma o signos que señalen una disfunción central (diplopía, debilidad o entumecimiento, disartria). El patrón del nistagmo espontáneo, si existe, podría ser útil (cuadro 21-1). Si la prueba del impulso de la cabeza es normal, es improbable una lesión vestibular periférica. Sin embargo, no siempre es posible descartar con certeza una lesión central con base sólo en los síntomas y la exploración; por tanto, los pacientes ancianos con factores de riesgo cardiovascular que presentan un síndrome vestibular agudo casi siempre se valoran por la posibilidad de apoplejía, incluso cuando no hay hallazgos específicos que indiquen una lesión central.

La mayoría de las personas con neuritis vestibular se recupera en forma espontánea, pero los glucocorticoides pueden mejorar el resultado si se administran en los tres días siguientes al inicio de los síntomas. Los fármacos antivirales no tienen un beneficio comprobado, a menos que haya evidencia de herpes zoster ótico (síndrome de Ramsay Hunt). Los fármacos supresores vestibulares pueden reducir los síntomas agudos, pero deben evitarse después de los primeros días, ya que podrían impedir la compensación central y la recuperación. Debe alentarse a los pacientes para que reanuden su nivel normal de actividad en cuanto sea posible; la terapia de rehabilitación vestibular dirigida podría acelerar la mejoría.

**TRATAMIENTO** Mareo

El tratamiento de los síntomas vestibulares depende del diagnóstico. Casi nunca es útil el solo tratamiento del mareo con fármacos supresores vestibulares e incluso podría agravar los síntomas. A continuación se describen el diagnóstico y tratamiento específicos para los trastornos vestibulares más frecuentes.

**Vértigo agudo prolongado**

Una lesión vestibular aguda causa vértigo constante, náusea, vómito, oscilopsia (movimiento de la escena visual) y pérdida del equilibrio. Estos síntomas se deben a la asimetría súbita de las señales de los dos

**Vértigo postural paroxístico benigno**

El BPPV es causa frecuente de vértigo recurrente. Los episodios son breves (<1 min, casi siempre de 15 a 20 s) y siempre se producen por cambios en la posición de la cabeza con respecto a la gravedad, como al acostarse, rodar en la cama, levantarse de la posición supina y extender la cabeza para mirar hacia arriba. Los ataques se producen por las otoconias que flotan de manera libre (cristales de carbonato de calcio) porque se desprendieron de la mácula utricular y se desplazaron a uno de los conductos semicirculares, casi siempre el posterior. Cuando la posición de la cabeza cambia, la gravedad hace que las otoconias se muevan dentro del conducto, lo que causa vértigo y nistagmo. Con el BPPV del conducto posterior, el sentido del nistagmo es hacia arriba y con torsión (los polos superiores de los ojos se mueven hacia el oído afectado). Es menos frecuente que las otoconias entren al conducto horizontal, lo que

produce nistagmo horizontal cuando el paciente está en decúbito lateral, de ambos lados. La afectación del conducto superior (también llamado anterior) es raro. El BPPV se trata con maniobras de reposición en las que se aprovecha la gravedad para extraer las otoconias del conducto semicircular. Para el BPPV del conducto posterior, el procedimiento más habitual es la maniobra de Epley. Para los casos más resistentes de BPPV, puede enseñarse a los pacientes una variante de esta maniobra que pueden realizar solos en casa.

### Migraña vestibular

Los síntomas vestibulares son frecuentes en la migraña, a veces como aurea de la cefalea, pero a menudo independientes de ésta. La duración del vértigo puede ir de minutos a horas y algunos pacientes también experimentan periodos más prolongados de desequilibrio (días a semanas). La sensibilidad al movimiento y al movimiento visual (p. ej., películas) es frecuente en los pacientes con migraña vestibular. Aunque en general no hay datos de estudios controlados, la migraña vestibular casi siempre se trata con fármacos empleados en la profilaxis de las cefaleas migrañosas. Los antieméticos pueden ayudar a aliviar los síntomas al momento de una crisis.

### Enfermedad de Ménière

Las crisis de la enfermedad de Ménière consisten en vértigo, hipoacusia y dolor, presión o sensación de plenitud en el oído afectado. La hipoacusia y los síntomas aurales son las claves que permiten distinguir la enfermedad de Ménière de otras vestibulopatías periféricas. La audiometría durante la crisis muestra una hipoacusia a las bajas frecuencias asimétrica característica; la audición a menudo mejora entre las crisis, aunque al final puede haber hipoacusia permanente. Se cree que la enfermedad se debe al exceso de líquido (endolinfa) en el oído interno, de ahí el término *hidropesía endolinfática*. Los pacientes con sospecha de este diagnóstico deben referirse a un otorrinolaringólogo para una valoración complementaria. Los diuréticos y la restricción de sodio son las medidas terapéuticas iniciales. Si las crisis persisten, las inyecciones de gentamicina en el oído medio son la segunda línea habitual de tratamiento. Pocas veces son necesarios los procedimientos ablativos completos (sección del nervio vestibular, laberintectomía).

### Schwannoma vestibular

Los schwannomas vestibulares (a veces llamados de manera incorrecta *neuromas acústicos*) y otros tumores del ángulo cerebelopontino causan hipoacusia neurosensible unilateral progresiva lenta. Por lo general, estos pacientes no tienen vértigo, ya que la deficiencia vestibular gradual se compensa en regiones centrales conforme se desarrolla. Con frecuencia el diagnóstico no se establece hasta que se percibe una hipoacusia suficiente. La exploración muestra una mala respuesta al impulso de la cabeza de Halmagyi-Curthoys cuando la cabeza gira hacia el lado afectado. En cualquier persona con función vestibular asimétrica inexplicable (p. ej., sin antecedente de neuritis vestibular) o hipoacusia neurosensible asimétrica (documentada en audiometría) debe obtenerse una MRI de los conductos auditivos internos, también con administración de gadolinio, para descartar un schwannoma.

### Hipofunción vestibular bilateral

Los pacientes con pérdida bilateral de la función vestibular tampoco suelen tener vértigo, ya que la función vestibular se pierde en ambos lados al mismo tiempo, por lo que no hay asimetría en las señales vestibulares. Los síntomas incluyen pérdida de equilibrio, sobre todo en la oscuridad, cuando las señales vestibulares son más importantes, y oscilopsia durante los movimientos de la cabeza, como cuando se camina o se viaja en automóvil. La hipofunción vestibular bilateral puede ser: 1) idiopática y progresiva; 2) parte de un trastorno neurodegenerativo, o 3) yatrógena, por ototoxicidad farmacológica (más a menudo gentamicina u otros aminoglucósidos). Otras causas incluyen schwannomas

vestibulares bilaterales (neurofibromatosis tipo 2); enfermedad autoinmunitaria; infección o tumor meníngeo; y otras toxinas. También puede ocurrir en pacientes con polineuropatía periférica; en estas personas, tanto la pérdida vestibular como la propiocepción alterada contribuyen al equilibrio precario. Por último, los procesos unilaterales, como neuritis vestibular y enfermedad de Ménière pueden afectar un oído después del otro, lo que causa vestibulopatía bilateral.

Los hallazgos en la exploración incluyen disminución de la agudeza visual dinámica (véase antes) por la pérdida de la visión estable durante el movimiento de la cabeza, respuestas anormales al impulso de la cabeza en ambos sentidos y signo de Romberg. En el laboratorio, las respuestas a las pruebas calóricas están reducidas. Los sujetos con hipofunción vestibular bilateral deben referirse para terapia de rehabilitación vestibular. No deben administrarse fármacos supresores vestibulares, ya que aumentan el desequilibrio. La valoración del neurólogo es muy importante, no solamente para confirmar el diagnóstico, sino también para considerar cualquier otra anomalía neurológica que pudiera aclarar la etiología.

## CUADRO 21-2 Tratamiento del vértigo

Fármaco <sup>a</sup>	Dosis <sup>b</sup>
<b>Antihistamínicos</b>	
Meclizina	25-50 mg, 3 veces al día
Difenhidramina	50 mg, 1-2 veces al día
Prometazina	25 mg, 2-3 veces al día (también puede administrarse por vías rectal e intramuscular)
<b>Benzodiazepinas</b>	
Diazepam	2.5 mg, 1-3 veces al día
Clonazepam	0.25 mg, 1-3 veces al día
<b>Anticolinérgicos</b>	
Escopolamina transdérmica <sup>c</sup>	Parche
<b>Terapia física</b>	
Maniobras de reposición <sup>d</sup>	
Rehabilitación vestibular	
<b>Otros</b>	
Diuréticos o dieta baja en sodio (1 g/día) <sup>e</sup>	
Fármacos antimigrañosos <sup>f</sup>	
Metilprednisolona <sup>g</sup>	100 mg al día los días 1-3; 80 mg al día los días 4-6; 60 mg al día los días 7-9; 40 mg al día los días 10-12; 20 mg al día los días 13-15; 10 mg al día los días 16-18, 20, 22
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina <sup>h</sup>	

<sup>a</sup> Todos los fármacos incluidos están aprobados por la U.S. Food and Drug Administration, pero la mayor parte no está aprobada para el tratamiento del vértigo.

<sup>b</sup> Dosis inicial oral habitual (a menos que se indique lo contrario) en adultos; puede alcanzarse una dosis de mantenimiento más alta con aumento gradual.

<sup>c</sup> Sólo para cinetosis.

<sup>d</sup> Para vértigo postural paroxístico benigno.

<sup>e</sup> Para enfermedad de Ménière.

<sup>f</sup> Para migraña vestibular.

<sup>g</sup> Para neuritis vestibular aguda (comenzar en los primeros tres días de síntomas).

<sup>h</sup> Para vértigo psicósomático.

### Mareo psicósomático

Los factores psicológicos tienen una función importante en el mareo crónico. Primero, el mareo puede ser una manifestación somática de un trastorno psiquiátrico, como depresión mayor, ansiedad o trastorno por pánico. Segundo, los pacientes pueden desarrollar ansiedad y síntomas autonómicos como consecuencia o morbilidad concurrente de un trastorno vestibular independiente. Una forma particular de este trastorno se denomina *vértigo postural fóbico*, *vértigo psicofisiológico* o *mareo subjetivo crónico*. Estas personas tienen una sensación crónica (meses o más) de mareo y desequilibrio, sensibilidad intensificada al movimiento personal y al movimiento visual (p. ej., películas), e intensificación particular de síntomas cuando se desplazan por ambientes visuales complejos, como los supermercados (*vértigo visual*). Aunque es posible que exista el antecedente de un trastorno vestibular agudo (p. ej. neuritis vestibular), la exploración neurootológica y las pruebas vestibulares son normales o indican una deficiencia vestibular compensada, lo que muestra que el mareo subjetivo continuo no puede explicarse por un trastorno vestibular primario. Los trastornos por ansiedad son frecuentes en pacientes con mareo crónico y contribuyen mucho a la morbilidad. Por tanto, el tratamiento con fármacos ansiolíticos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [SSRI]) y la terapia cognitiva conductual pueden ser de utilidad. La terapia de rehabilitación vestibular también es conveniente a veces. Por lo general deben evitarse los supresores vestibulares. Debe sospecharse este trastorno cuando el paciente afirma: “el mareo es tan intenso que temo salir de casa” (agorafobia). El tratamiento general del vértigo consiste en fármacos supresores vestibulares y terapia de rehabilitación vestibular.

### TRATAMIENTO Vértigo

El [cuadro 21-2](#) presenta una lista de los fármacos de uso frecuente para suprimir el vértigo. Como se indicó, estos medicamentos deben reservarse para el control del vértigo activo por periodos

cortos, como durante los primeros días de la neuritis vestibular aguda, o para crisis agudas de enfermedad de Ménière. Son menos útiles en el mareo crónico y, como se indicó antes, pueden retrasar la compensación central. Una excepción es que las benzodiazepinas pueden atenuar el mareo psicósomático y la ansiedad relacionada, aunque casi siempre son preferibles los SSRI en esas personas.

La terapia de rehabilitación vestibular estimula los procesos de adaptación central que compensan la pérdida vestibular y también ayudan a habituar la sensibilidad al movimiento y otros síntomas de mareo psicósomático. La estrategia general es usar una serie graduada de ejercicios que exige una estabilización de la mirada y equilibrio cada vez mayores.

### LECTURAS ADICIONALES

- BRONSTEIN AM et al: Chronic dizziness: A practical approach. *Pract Neurol* 10:129, 2010
- HALMAGYI GM: Diagnosis and management of vertigo. *Clin Med* 5:159, 2005
- JEN JC: Bilateral vestibulopathy: Clinical, diagnostic, and genetic considerations. *Semin Neurol* 29:528, 2009
- LEMPERT T et al: Vertigo as a symptom of migraine. *Ann NY Acad Sci* 1164:242, 2009
- RUCKENSTEIN MJ, STAAB JP: Chronic subjective dizziness. *Otolaryngol Clin North Am* 42:71, 2009
- STRUPP M, BRANDT T: Vestibular neuritis. *Semin Neurol* 29:509, 2009
- WALKER MF, ZEE DS: Bedside vestibular examination. *Otolaryngol Clin North Am* 33:495, 2000
- ZINGLER VC et al: Causative factors and epidemiology of bilateral vestibulopathy in 255 patients. *Ann Neurol* 61:524, 2007

## CAPÍTULO 22

### Debilidad y parálisis

Michael J. Aminoff

La función motora normal implica la integración de la actividad muscular que es modulada por la actividad de la corteza cerebral, los ganglios basales, el cerebelo y la médula espinal. La disfunción del sistema motor desencadena debilidad o parálisis, las cuales se describen en este capítulo, ataxia ([cap. 373](#)) o movimientos anormales ([cap. 372](#)). La forma en que se inicia el cuadro clínico, la distribución y la debilidad concomitante ayudan a sugerir su causa.

La *debilidad* es una disminución en la fuerza que es ejercida por uno o más músculos. Los pacientes suelen confundir con la debilidad el aumento de la tendencia a la fatiga o la limitación en la función a consecuencia del dolor o la rigidez articular. El *aumento en la tendencia a la fatiga* es la imposibilidad para mantener el desempeño de una actividad que debiera ser normal para una persona de la misma edad, sexo y talla. A veces se requiere más tiempo para ejercer toda la fuerza, y esta *bradicinesia* es malinterpretada como debilidad. La disminución grave de las

sensaciones propioceptivas también puede interpretarse como debilidad a causa de la falta de información retroalimentaria adecuada respecto a la dirección y la fuerza de los movimientos. Por último, a veces la *apraxia*, un trastorno en la planeación e inicio de un movimiento hábil o aprendido no relacionado con una deficiencia motora o sensitiva significativa ([cap. 26](#)), se confunde con debilidad.

La *parálisis* indica que la debilidad es tan grave que un músculo no puede contraerse, mientras que la *paresia* se refiere a la debilidad leve o moderada. El prefijo *hemi* se refiere a la mitad del cuerpo, *para* indica ambas piernas y *cuadri* se refiere a las cuatro extremidades. El sufijo *plejía* significa debilidad grave o parálisis.

La distribución de la debilidad sugiere el sitio de la lesión subyacente. La debilidad por compromiso de las neuronas motoras superiores ocurre sobre todo en los extensores y abductores de la extremidad superior, y los flexores de la extremidad inferior. La debilidad de la motoneurona inferior no tiene esta selectividad, sino que depende de que el compromiso esté en las células del asta anterior, el nervio radicular, el plexo de la extremidad o en un nervio periférico, sólo hay debilidad de los músculos innervados por la estructura afectada. Por lo general, la debilidad miopática es más intensa en los músculos proximales, mientras que la causada por transmisión neuromuscular alterada carece de patrón de compromiso específico. La debilidad a menudo se acompaña de otras anomalías neurológicas que ayudan a indicar el sitio de la posible lesión. A menudo, la debilidad se acompaña de otras manifestaciones neurológicas que ayudan a localizar el sitio de la lesión causante. Estas anomalías incluyen cambios en el tono, volumen muscular, reflejos miotáticos y reflejos cutáneos ([cuadro 22-1](#)).



**CUADRO 22-1** Signos que distinguen el origen de la debilidad

Signo	Motoneurona superior	Motoneurona inferior	Miopática
Atrofia	Ninguno	Grave	Leve
Fasciculaciones	Ninguno	Comunes	Ninguno
Tono	Espástico	Disminuido	Normal/disminuido
Distribución de la debilidad	Piramidal/regional	Distal/segmentario	Proximal
Reflejos tendinosos	Hiperactivos	Hipoactivos/arrefléxicos	Normales/hipoactivos
Signo de Babinski	Presente	Ausente	Ausente

El *tono* es la resistencia de un músculo a la distensión pasiva. Las anomalías en el sistema nervioso central (SNC) que producen debilidad en general ocasionan *espasticidad*, un aumento en el tono relacionado con la afección de las motoneuronas superiores. La espasticidad depende de la velocidad, y tiende a ceder de manera súbita después de alcanzar un máximo (el fenómeno de “navaja de muelle”), afectando de manera predominante a los músculos antigravitatorios (es decir, los flexores de las extremidades superiores y los extensores de las extremidades inferiores). La espasticidad es distinta de la rigidez y la paratonía, otros dos tipos de hipertonía. La *rigidez* es un aumento del tono que se presenta en todo el arco de movilidad (una rigidez de “tubería” o de “plástico”) y afecta con el mismo grado a flexores y extensores; a veces tiene un carácter de rueda dentada que se favorece por el movimiento voluntario de la extremidad contralateral (reforzamiento). La rigidez se presenta con determinados trastornos extrapiramidales como la enfermedad de Parkinson. La *paratonía* (*gegenhalten*) es un aumento en el tono que varía irregularmente de una manera que parece relacionada con el grado de relajación, se presenta en todo el arco de movilidad y afecta con la misma intensidad a flexores y extensores; suele deberse a enfermedad de los lóbulos frontales. La debilidad con una *disminución del tono* (*flacidez*) o un tono normal ocurre en el caso de trastornos en las *unidades motoras*. Una unidad motora consiste en una sola motoneurona inferior y todas las fibras musculares que inerva.

La *masa muscular* por lo general no resulta afectada en aquellos pacientes con lesiones de las motoneuronas superiores, aunque tarde o temprano puede producirse una atrofia leve por desuso. En cambio, la atrofia suele ser llamativa cuando una lesión de motoneurona inferior es la causa de la debilidad y también se presenta con las miopatías avanzadas.

Los *reflejos miotáticos* (*osteotendinosos profundos*) suelen acentuarse en las lesiones de motoneuronas superiores, aunque pueden estar hipoactivos o arrefléxicos durante un periodo variable inmediatamente después del inicio de una lesión aguda. Esto se acompaña por lo general, pero no siempre, de anomalías en los *reflejos cutáneos* (como los abdominales superficiales; [cap. 367](#)) y, en particular, por un reflejo extensor plantar (Babinski). Los reflejos miotáticos están hipoactivos en pacientes con lesiones de motoneurona inferior cuando hay una afección directa de los arcos reflejos específicos. Los reflejos miotáticos casi siempre se conservan en los pacientes con debilidad miopática, excepto en las etapas avanzadas, que es cuando a veces se atenúan. En trastornos de la unión neuromuscular, la intensidad de las respuestas reflejas puede modificarse por una actividad voluntaria precedente de los músculos afectados; en el síndrome de Lambert-Eaton, esa actividad podría intensificar los reflejos que en un principio estaban deprimidos; por el contrario, en la miastenia grave disminuiría los reflejos que en principio eran normales ([cap. 386](#)).

La distinción entre la debilidad *neuropática* (motoneurona inferior) y la *miopática* en ocasiones resulta difícil por los datos clínicos, aunque la debilidad distal probablemente es neuropática y la debilidad proximal simétrica es de carácter miopático. Las *fasciculaciones* (contracción visible o palpable de un músculo a consecuencia de la descarga espontánea de una unidad motora) y la atrofia incipiente indican que la debilidad es de índole neuropática.

## ■ PATOGENIA

### Debilidad por síndrome de motoneurona superior

Este tipo de debilidad se debe a trastornos que afectan las motoneuronas superiores o sus axones en la corteza cerebral, la sustancia blanca subcortical, la cápsula interna, el tronco encefálico o la médula espinal ([fig. 22-1](#)). Estas lesiones producen debilidad por una merma en la activación de las motoneuronas inferiores. En general, los grupos de músculos distales son afectados con más intensidad que los proximales y resultan ilesos los movimientos axiales, a menos que la lesión sea grave y bilateral. En el caso de una afección corticobulbar, suele observarse debilidad únicamente en la parte inferior de la cara y de la lengua; casi siempre quedan ilesos los músculos extraoculares, los de la parte superior de la cara, los faríngeos y los de la mandíbula. En las lesiones corticobulbares bilaterales, a menudo sobreviene *parálisis pseudobulbar*, y manifestaciones como disartria, disfagia, disfonía e inestabilidad emocional acompañan a la debilidad facial bilateral y a un reflejo mandibular hiperactivo. La espasticidad acompaña a la debilidad de la motoneurona superior pero puede no presentarse en la fase aguda. Las lesiones de motoneurona superior también afectan la capacidad para llevar a cabo movimientos repetitivos rápidos. Estos movimientos son lentos y burdos, pero se conserva la ritmicidad normal. Las maniobras de dedo-nariz-dedo y tobillo-rodilla-espina se llevan a cabo en forma lenta pero adecuada.

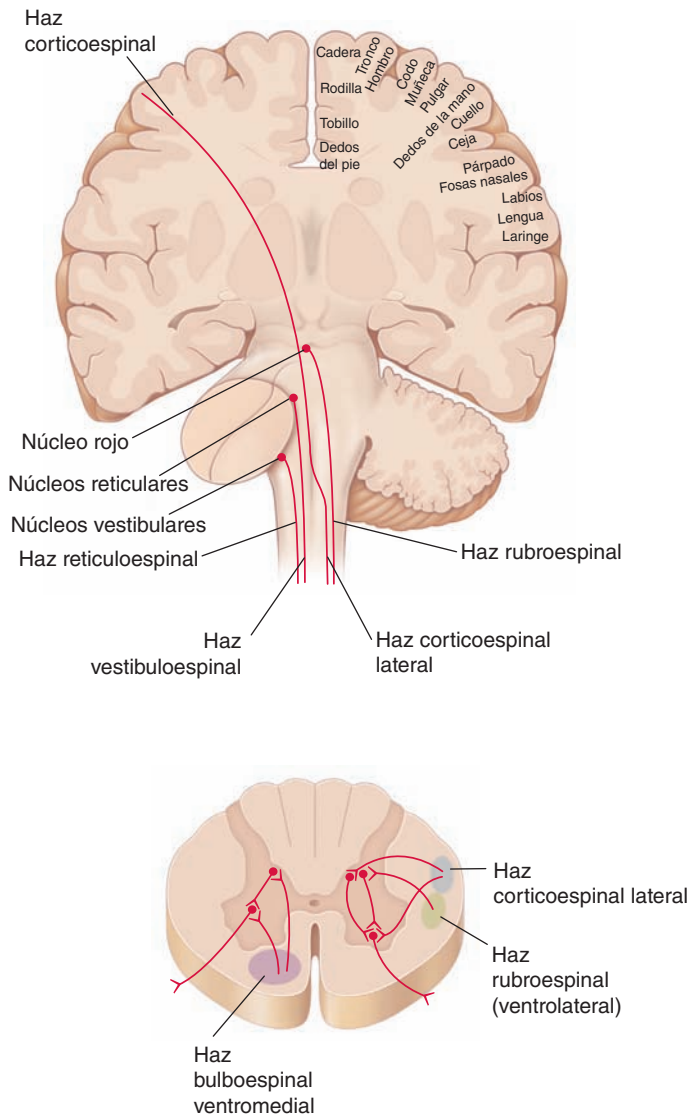
### Debilidad por síndrome de motoneurona inferior

Este tipo se debe a trastornos de los cuerpos celulares de las motoneuronas inferiores y los núcleos motores del tronco encefálico y del asta anterior de la médula espinal, o bien, a disfunción de los axones de estas neuronas en su paso hacia el músculo esquelético ([fig. 22-2](#)). La debilidad se debe a una disminución del número de fibras musculares que pueden activarse, a causa de una pérdida de las motoneuronas alfa o la destrucción de sus conexiones con el músculo. La destrucción de motoneuronas gamma no causa debilidad pero disminuye la tensión en los husos musculares, lo cual reduce el tono muscular y atenúa los reflejos miotáticos en el examen neurológico. La falta de un reflejo miotático sugiere afección de las fibras aferentes del huso muscular.

Cuando resulta afectada una unidad motora, sobre todo en las enfermedades de células del asta anterior, experimenta descargas espontáneas y ocasional *fasciculaciones* que pueden observarse o detectarse clínicamente o registrarse mediante electromiografía (EMG, *electromyography*). Cuando las motoneuronas alfa o sus axones degeneran, las fibras del músculo desnervado también se descargan en forma espontánea. Estas descargas simples de fibras musculares, o *potenciales de fibrilación*, no pueden verse o palparse pero es posible registrarlos mediante un electromiograma. Si hay debilidad de la motoneurona inferior, se retrasa o disminuye el reclutamiento de las unidades motoras, con actividad menor de la normal ante una frecuencia de descarga particular. Esto contrasta con la debilidad de la motoneurona superior, en la cual, un número normal de unidades motoras es activado a una determinada frecuencia pero con una disminución en la frecuencia de descarga máxima.

### Debilidad miopática

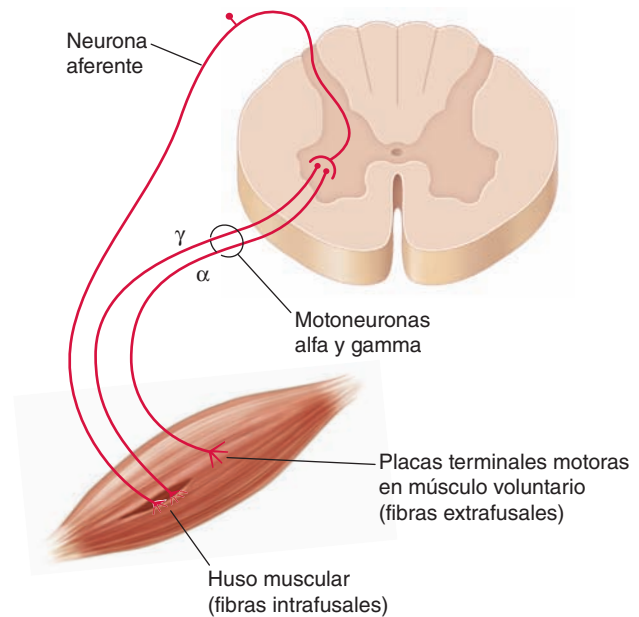
La debilidad miopática es producida por trastornos de las fibras musculares. Las alteraciones de las uniones neuromusculares también produ-



**Figura 22-1** Vías corticoespirales y bulboespirales de la motoneurona superior. Las motoneuronas superiores tienen sus cuerpos celulares en la capa V de la corteza motora primaria (la circunvolución precentral, o área de Brodmann 4) y en la corteza premotora y motora complementaria (área 6). Las motoneuronas superiores en la corteza motora primaria tienen la organización somatotópica que se ilustra en el lado derecho de la figura.

Los axones de las motoneuronas superiores descienden a través de la sustancia blanca subcortical y la extremidad posterior de la cápsula interna. Los axones del sistema piramidal o corticoespinal descienden por el tronco encefálico en el pedúnculo cerebral del mesencéfalo, la base de la protuberancia y las pirámides medulares. En la unión cervicomedular, la mayoría de los axones piramidales experimenta decusación hacia el tracto corticoespinal contralateral de la médula espinal lateral, pero 10 a 30% se mantienen ipsolaterales en la médula espinal anterior. Las neuronas piramidales tienen conexiones monosinápticas directas con las motoneuronas inferiores. Inervan de manera más densa las motoneuronas inferiores de los músculos de la mano e intervienen en la ejecución de los movimientos finos aprendidos. Las neuronas corticobulbares son similares a las neuronas corticoespirales pero inervan núcleos motores del tallo encefálico.

Las motoneuronas superiores bulboespirales influyen en la fuerza y el tono pero no son parte del sistema piramidal. Las vías bulboespirales ventromediales descendentes se originan en el techo del mesencéfalo (vía tectoespinal), los núcleos vestibulares (la vía vestibuloespinal) y la formación reticular (vía reticuloespinal). Estas vías influyen en los músculos axiales y proximales e intervienen en el mantenimiento de la postura y de los movimientos integrados de las extremidades y el tronco. Las vías bulboespirales ventrolaterales descendentes, que se originan predominantemente en el núcleo rojo (vía rubroespinal), facilitan los músculos distales de la extremidad. Al sistema bulboespinal a veces se le conoce como el sistema de motoneurona superior extrapiramidal. En todas las figuras, los cuerpos de las células nerviosas y las terminaciones de los axones se muestran, respectivamente, como círculos cerrados y horquillas.



**Figura 22-2** Las motoneuronas inferiores se dividen en tipos alfa y gamma.

Las motoneuronas alfa de mayor tamaño son más numerosas e inervan las fibras musculares que se encuentran fuera de los husos de la unidad motora. La pérdida de las motoneuronas alfa y la destrucción de sus axones producen debilidad de motoneurona inferior. Las motoneuronas gamma más pequeñas y menos numerosas inervan las fibras musculares intrafusales del huso muscular y contribuyen al tono normal y a los reflejos miotáticos. La motoneurona alfa recibe inervación excitadora directa de motoneuronas corticales y fibras aferentes primarias del huso muscular. Las motoneuronas alfa y gamma también reciben impulsos excitadores de otras vías de motoneuronas superiores descendentes, impulsos sensoriales segmentarios y de interneuronas. Las motoneuronas alfa reciben inhibición directa de interneuronas de células de Renshaw, y otras interneuronas inhiben de manera indirecta las motoneuronas alfa y gamma.

Un reflejo tendinoso requiere la función de todas las estructuras ilustradas. Una percusión en un tendón extiende los husos musculares (que son activados tónicamente por las motoneuronas gamma) y activa las neuronas aferentes del huso primario. Éstas estimulan las motoneuronas alfa en la médula espinal, produciendo una breve contracción muscular, que es el reflejo tendinoso conocido.

cen debilidad, pero ésta tiene un grado y una distribución variables, sujetos a la influencia de la actividad precedente del músculo afectado. En una fibra muscular, si la terminación nerviosa libera un número normal de moléculas de acetilcolina a nivel presináptico y se abre un número suficiente de receptores a la acetilcolina postsinápticos, la placa terminal alcanza un umbral y de esta manera es como se genera un potencial de acción que se difunde por la membrana de la fibra muscular y hacia el sistema de túbulos transversos. Esta excitación eléctrica activa fenómenos intracelulares que producen una contracción dependiente de energía en la fibra muscular (acoplamiento de la excitación y la contracción).

La debilidad miopática es producida por una disminución del número o de la fuerza contráctil de las fibras musculares activadas en las unidades motoras. En las distrofias musculares, las miopatías inflamatorias o las miopatías con necrosis de fibras musculares, se reduce el número de fibras musculares en muchas unidades motoras. En el electromiograma está reducido el tamaño de cada potencial de acción de la unidad motora, y las unidades motoras deben reclutarse con más rapidez que lo normal para producir la potencia deseada.

Algunas miopatías ocasionan debilidad debido a pérdida de la fuerza contráctil de las fibras musculares o por la afección relativamente selectiva de las fibras de tipo II (rápidas). Éstas pueden no afectar el tamaño de los potenciales de acción de las unidades motoras individuales y se detectan por una discrepancia entre la actividad eléctrica y la fuerza de un músculo.

Las enfermedades de la unión neuromuscular, como la miastenia grave, producen debilidad de una manera similar, pero la pérdida de las fibras musculares es funcional (debido a la incapacidad para activarlas) en vez de estar relacionada con la pérdida de las fibras musculares. El número de fibras musculares que se activa varía con el tiempo, lo que depende del estado de reposo de las uniones neuromusculares. En consecuencia, la debilidad por cansancio es sugestiva de miastenia grave o de otros trastornos de la unión neuromuscular.

**Hemiparesia**

La hemiparesia se debe a lesión de la motoneurona superior por encima de la médula espinal mesocervical; la mayor parte de estas lesiones se encuentra por encima del agujero magno. Otras deficiencias neurológicas manifiestas permiten localizar la lesión. Por consiguiente, los trastornos de lenguaje, las alteraciones sensoriales corticales, las anomalías cognitivas, los trastornos de la integración visual-espacial, la apraxia o las convulsiones, señalan una lesión cortical. Los defectos homónimos en el campo visual reflejan una lesión hemisférica cortical o una subcortical. Una hemiparesia “motora pura” de la cara, el brazo o la pierna, a menudo se debe a una pequeña lesión circunscrita en la rama posterior de la cápsula interna, el pedúnculo cerebral o la parte superior de la protuberancia. Algunas lesiones del tronco encefálico producen “parálisis cruzada”, que consiste en signos ipsolaterales de pares craneales y hemiparesia contralateral (cap. 370). La falta de signos de pares craneales o de debilidad facial sugiere que una hemiparesia se debe a una lesión en la parte alta de la médula espinal cervical, sobre todo si se acompaña de pérdida ipsilateral de la propiocepción y pérdida contralateral de la sensación del dolor y la temperatura (síndrome de Brown-Séquard).

La hemiparesia aguda o episódica casi siempre se debe a apoplejía isquémica o hemorrágica, pero también puede ser resultado de una hemorragia dentro de tumores cerebrales o de un traumatismo; otras causas incluyen una lesión estructural focal o un proceso inflamatorio, como en la esclerosis múltiple, absceso o sarcoidosis. La valoración comienza inmediatamente con un estudio de tomografía axial por computadora del cerebro (fig. 22-3) y estudios de laboratorio. Si la CT es normal y es poco factible un ictus isquémico, debe realizarse una MRI del cerebro o de la médula espinal.

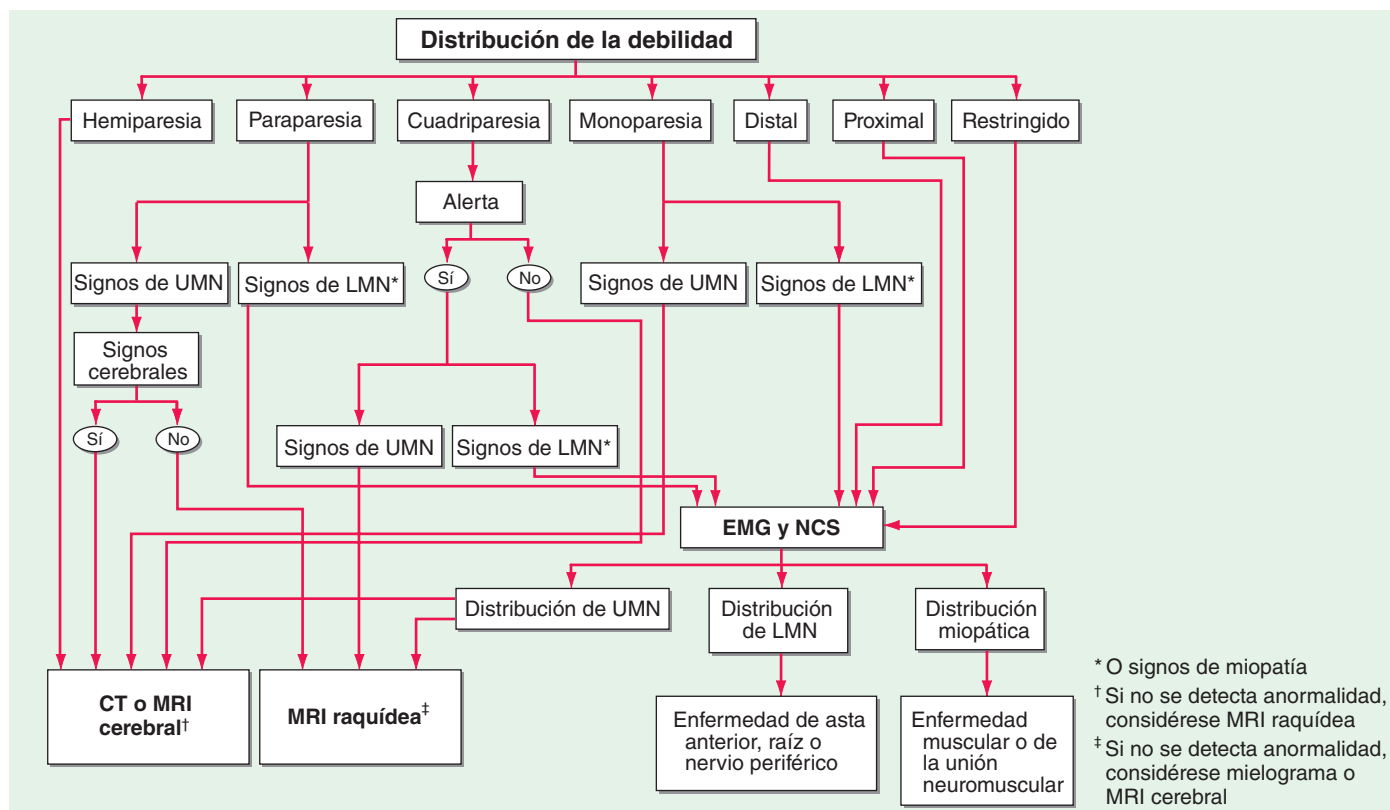
La hemiparesia subaguda que evoluciona en el transcurso de algunos días o semanas tiene un diagnóstico diferencial amplio. Una causa común es el hematoma subdural, sobre todo en ancianos o en pacientes que reciben tratamiento anticoagulante, aun cuando no exista antecedente de traumatismo. Las posibilidades infecciosas comprenden absceso cerebral, granulomas o meningitis por hongos e infecciones parasitarias. La debilidad por neoplasias primarias y metastásicas evoluciona en el transcurso de días a semanas. El sida se presenta con una hemiparesia subaguda causada por toxoplasmosis o linfoma primario del sistema nervioso central (SNC). Merecen consideración los procesos inflamatorios no infecciosos, como la esclerosis múltiple o, lo que es menos común, la sarcoidosis. Si la resonancia magnética nuclear del cerebro es normal y no hay signos corticales y hemisféricos, se debe realizar una resonancia magnética nuclear de la columna cervical.

La hemiparesia crónica que evoluciona durante un periodo de meses suele deberse a una neoplasia o una malformación vascular, un hematoma subdural crónico o una enfermedad degenerativa. Si la resonancia magnética nuclear del cerebro es normal, se considera la posibilidad de una lesión del agujero magno o de la parte alta de la médula espinal cervical.

**Paraparesia**

Una lesión intrarraquídea a nivel de la médula espinal dorsal alta o por debajo de la misma es la causa más frecuente, pero una paresia también puede deberse a lesiones en otros sitios que alteran las motoneuronas superiores (sobre todo las lesiones intracraneales parasaguales) y las motoneuronas inferiores [trastornos de la célula del asta anterior, síndromes de cola de caballo debidos a la afección de las raíces nerviosas derivadas de la parte baja de la médula espinal (cap. 377) y neuropatías periféricas].

La paraparesia aguda puede no reconocerse como debida a una enfermedad de la médula espinal en la etapa inicial si las piernas están flácidas y arrefléxicas. Sin embargo, por lo general ocurre déficit sensorial en las piernas con un nivel superior en el tronco; una pérdida sensorial concomitante que sugiere síndrome de médula central; o reflejos miotáticos hiperactivos en las piernas con reflejos normales en los brazos. Es importante obtener imágenes de la médula espinal (fig. 22-3). Las lesiones



**Figura 22-3** Un algoritmo para el estudio inicial de un paciente con debilidad. CT, tomografía computarizada; EMG, electromiografía; LMN, motoneurona inferior; MRI, imagen por resonancia magnética; NCS, estudios de conducción nerviosa; UMN, motoneurona superior.



nes por compresión (sobre todo tumores epidurales, abscesos o hematomas, pero también prolapsos de un disco intervertebral y afeción vertebral por cáncer o infección), infarto de la médula espinal (por lo general se respeta la propiocepción), una fistula arteriovenosa u otra anomalía vascular, y mielitis transversa, son algunas de las posibles causas (cap. 377).

Las enfermedades de los hemisferios cerebrales que producen paraparesia aguda incluyen isquemia de la arteria cerebral anterior (también resulta afectada la contracción de los hombros), trombosis del seno sagital superior o de las venas corticales e hidrocefalia aguda. Si los signos de motoneurona superior se acompañan de somnolencia, confusión, convulsiones u otros signos hemisféricos, se realiza resonancia magnética nuclear del cerebro.

La paraparesia puede deberse a un síndrome de cola de caballo, por ejemplo, después de un traumatismo de la parte baja del dorso, una hernia de disco en la línea media o un tumor intrarraquídeo; si bien son afectados los esfínteres, a menudo queda ilesea la flexión de la cadera, lo mismo que la sensibilidad en la región anterolateral del muslo. Pocas veces la paraparesia es causada por enfermedad de las células del asta anterior de evolución rápida (p. ej., infección por poliovirus o por el virus del Nilo Occidental), neuropatía periférica (p. ej., síndrome de Guillain-Barré; cap. 385) o miopatía (cap. 387). En estos casos, los estudios electrofisiológicos son de utilidad diagnóstica y reorientan la valoración subsiguiente.

La *paraparesia subaguda o crónica* con espasticidad es causada por la afeción de la motoneurona superior. Cuando hay déficit sensitivo concomitante de la extremidad inferior y afeción del esfínter, es factible un trastorno crónico de la médula espinal (cap. 377). Si la resonancia magnética de la médula espinal es normal, está indicada una resonancia magnética nuclear del cerebro. En el caso de que se presenten signos hemisféricos, es probable un meningioma parasagital o hidrocefalia crónica, y el mejor estudio inicial es la resonancia magnética nuclear del cerebro. En la situación rara en la que una paraparesia crónica tiene un origen en la motoneurona inferior o miopática, suele sospecharse la ubicación con base en los datos clínicos por la falta de espasticidad y confirmarse mediante electromiografía y pruebas de conducción nerviosa.

### Cuadriparesia o debilidad generalizada

La debilidad generalizada puede deberse a trastornos del sistema nervioso central o de la unidad motora. Si bien a menudo se usan en forma indistinta los términos *cuadriparesia* y *debilidad generalizada*, es común que se emplee *cuadriparesia* cuando se sospecha como causa una afeción de motoneurona superior, y *debilidad generalizada* cuando es probable una enfermedad de la unidad motora. La debilidad por trastornos del sistema nervioso central suele asociarse a cambios en la conciencia o cognitivos, con espasticidad y reflejos miotáticos intensos, y con alteraciones en la sensación. La mayor parte de las causas neuromusculares de debilidad generalizada se asocian a una función cognitiva normal, hipotonía y reflejos miotáticos hipoactivos. En el cuadro 22-2 se enuncian las principales causas de debilidad intermitentes. Es posible que un paciente con fatigabilidad generalizada sin debilidad objetiva tenga el síndrome de fatiga crónica (cap. 389).

**Cuadriparesia aguda** La *cuadriparesia aguda* que se instaura en cuestión de minutos puede deberse a trastornos de las motoneuronas superiores (p. ej., anoxia, hipotensión, isquemia del tallo encefálico de la médula cervical, traumatismo y anomalías metabólicas generales) o musculares (trastornos electrolíticos, determinadas metabopatías congénitas del metabolismo energético muscular, toxinas o parálisis periódicas). Además de estos trastornos, el inicio en horas o semanas podría indicar trastornos de la motoneurona inferior. El síndrome de Guillain-Barré (cap. 385) es la debilidad de motoneurona inferior más común que avanza en el transcurso de días a cuatro semanas; detectar elevación en las concentraciones de proteínas en el líquido cefalorraquídeo es útil pero puede no encontrarse en las primeras etapas de la evolución.

En los pacientes con obnubilación, la valoración inicia con una tomografía axial computarizada del cerebro. Si se presentan signos de motoneurona superior pero el paciente está alerta, el estudio inicial suele ser una resonancia magnética nuclear de la médula espinal. Si la debilidad es por afeción de la motoneurona inferior, miopática o de origen indeterminado, el enfoque clínico comienza con exámenes de sangre para

## CUADRO 22-2 Causas de debilidad generalizada episódica

1. Trastornos electrolíticos; p. ej., hipopotasemia, hiperpotasemia, hipercalcemia, hipernatremia, hipofosfatemia, hipermagnesemia
2. Trastornos musculares
  - a. Conductopatías (parálisis episódicas)
  - b. Defectos metabólicos musculares (utilización anormal de carbohidrato o ácidos grasos; función mitocondrial anormal)
3. Trastornos de la unión neuromuscular
  - a. Miastenia grave
  - b. Síndrome miasténico de Lambert-Eaton
4. Trastornos del sistema nervioso central
  - a. Ataques isquémicos transitorios del tallo encefálico
  - b. Isquemia cerebral global transitoria
  - c. Esclerosis múltiple

determinar las concentraciones de enzimas musculares y electrolitos, así como un electromiograma y un estudio de conducción nerviosa.

**Cuadriparesia subaguda o crónica** Cuando la *cuadriparesia* es por enfermedad de motoneurona superior sobreviene en el curso de algunas semanas, meses o años, suele poderse distinguir clínicamente entre los trastornos de los hemisferios cerebrales, el tronco encefálico y la médula espinal cervical. Se debe realizar una resonancia magnética nuclear del sitio del trastorno clínicamente sospechado. Los estudios electrofisiológicos y de conducción nerviosa ayudan a distinguir la enfermedad de motoneurona inferior (que por lo general se presenta con debilidad más intensa en la parte distal) de la debilidad miopática, que típicamente es proximal.

### Monoparesia

Ésta suele deberse a una enfermedad de motoneurona inferior, con o sin afeción sensitiva concomitante. La debilidad de la motoneurona superior en ocasiones se presenta como una monoparesia de músculos distales y no antigravitatorios. La debilidad miopática raras veces se limita a una extremidad.

**Monoparesia aguda** Si la debilidad afecta de manera predominante a los músculos distales y no antigravitatorios y no se acompaña de alteraciones sensitivas ni de dolor, es probable una isquemia cortical focal (cap. 370); las posibilidades diagnósticas son similares a las de la hemiparesia aguda. El déficit sensitivo y el dolor suelen acompañar a la debilidad aguda de la motoneurona inferior; la debilidad suele estar circunscrita a una sola raíz nerviosa o nervio periférico en la extremidad pero en ocasiones refleja afeción del plexo. Si se sospecha debilidad de motoneurona inferior, o es dudosa la distribución de la debilidad, la valoración clínica comienza con un electromiograma y un estudio de la conducción nerviosa.

**Monoparesia subaguda o crónica** La debilidad y la atrofia que sobrevienen en el curso de algunas semanas o meses por lo general se originan en una motoneurona inferior. Si se acompañan de síntomas sensitivos, es factible una causa periférica (nervio, raíz o plexo); cuando no se presentan tales síntomas, se considerará la afeción de células del asta anterior. En cualquier caso, está indicado un estudio electrodiagnóstico. Si la debilidad es de tipo de motoneurona superior, una lesión circunscrita de la corteza (circunvolución paracentral) o de la médula podría ser la causa, y se debe llevar a cabo un estudio de imagen del sitio apropiado.

### Debilidad distal

La afeción de dos o más extremidades en la parte distal sugiere enfermedad de motoneurona inferior o de nervios periféricos. La debilidad aguda de la parte distal de la extremidad inferior ocurre en ocasiones por una polineuropatía tóxica aguda o un síndrome de cola de caballo. Por lo general, la debilidad simétrica distal se desarrolla durante semanas, meses o años, y cuando se acompaña de entumecimiento es resultado de

trastornos en los nervios periféricos (cap. 384). Las enfermedades de la célula del asta anterior comienzan en la parte distal pero típicamente son asimétricas y no se acompañan de entumecimiento (cap. 374). Raras veces las miopatías se presentan con debilidad distal (cap. 387). Los estudios electrodiagnósticos ayudan a localizar el trastorno (fig. 22-3).

### Debilidad proximal

La miopatía a menudo produce debilidad simétrica de la cintura pélvica o escapular (cap. 387). Las enfermedades de la unión neuromuscular [como la miastenia grave (cap. 386)] pueden producir debilidad proximal simétrica a menudo asociada a ptosis, diplopía y debilidad bulbar y tienen una gravedad que fluctúa durante el día. La tendencia a la fatiga extrema que se presenta en algunos casos de miastenia grave puede incluso sugerir debilidad episódica, pero la fuerza raras veces se normaliza por completo. En las enfermedades que afectan la célula del asta anterior, la debilidad proximal suele ser asimétrica, pero puede ser simétrica cuando es familiar. El entumecimiento no ocurre con alguna de estas enfermedades. La valoración suele comenzar con la determinación de las concentraciones séricas de creatinina cinasa y los estudios electrofisiológicos.

### Debilidad en una distribución restringida

La debilidad puede no encajar en alguna de las distribuciones antes mencionadas y limitarse, por ejemplo, a los músculos extraoculares, hemifaciales, bulbares o respiratorios. Si es unilateral, la debilidad restringida suele deberse a enfermedad de motoneurona inferior o de nervios periféricos, como en el caso de una parálisis facial o una paresia aislada del músculo oblicuo superior. La debilidad de parte de una extremidad por lo general se debe a una lesión de nervio periférico, como síndrome del túnel del carpo u otra neuropatía por compresión. La debilidad relativamente simétrica de los músculos extraoculares o bulbares por lo general se debe a una miopatía (cap. 387) o un trastorno de la unión neuromuscular (cap. 386). La parálisis facial bilateral con arreflexia sugiere síndrome de Guillain-Barré (cap. 385). El agravamiento de la debilidad relativamente simétrica con fatiga es característico de los trastornos de la unión neuromuscular. La debilidad bulbar asimétrica suele deberse a enfermedad de la motoneurona. La debilidad limitada a músculos respiratorios es rara y por lo general se debe a una enfermedad de la motoneurona, miastenia grave o polimiositis/dermatomiositis (cap. 388).

## CAPÍTULO 23

# Entumecimiento, hormigueo e hipoestesia

Michael J. Aminoff  
Arthur K. Asbury

La sensación somática normal refleja un proceso de vigilancia constante, de lo cual llega escasa información a la conciencia en condiciones normales. En cambio, los trastornos en la sensación, sobre todo cuando se experimentan como dolorosos, son alarmantes y dominan la atención de quien los padece. El médico debe ser capaz de identificar las sensaciones anormales con base en la forma en que son descritas, conocer el tipo y el sitio probable de origen, así como reconocer las implicaciones de esto. **El dolor se describe por separado en el capítulo 11.**

### ■ SÍNTOMAS POSITIVOS Y NEGATIVOS

Los síntomas sensitivos anormales se dividen en dos categorías: positivos y negativos. El síntoma positivo prototípico es la sensación de hormigueo; otros fenómenos sensitivos positivos son alteraciones en las sensaciones que se describen como picazón, molestia en forma de banda, sensaciones de descarga como un relámpago (lancinantes), dolorimiento, punción, torsión, tracción, opresión, quemadura, de choque eléctrico o sensaciones burdas. Estos síntomas suelen ser dolorosos.

Los fenómenos positivos se deben a ráfagas de impulsos generados en sitios en los que existe una disminución del umbral o una mayor excitabilidad a lo largo de una vía sensitiva, ya sea periférica o central. La naturaleza y la intensidad de la sensación anómala experimentada dependen del número, la frecuencia, el momento y la distribución de los impulsos ectópicos, así como del tipo y la función del tejido nervioso en el que se originan. Debido a que los fenómenos positivos representan un exceso de actividad en las vías sensitivas, no se acompañan necesariamente de hipoestesia durante la exploración.

Los fenómenos negativos representan pérdida de la función sensitiva y se caracterizan por disminución o ausencia de sensibilidad, que a menudo se experimenta como entumecimiento, y por datos anormales en la exploración sensitiva.

En los trastornos que afectan la sensibilidad periférica, se calcula que deben perderse casi 50% de los axones aferentes que inervan un sitio en particular o bien, se pierden o se vuelven no funcionales, antes de que se demuestre un déficit sensitivo a través de la exploración clínica. Este umbral varía dependiendo de qué tan rápido se pierda la función de las fibras nerviosas sensitivas. Si la tasa de pérdida es lenta, el paciente podría no detectar la pérdida de sensibilidad cutánea y podría ser difícil demostrarla en la exploración física, incluso aunque pocas fibras sensitivas se encuentren funcionales; si es muy rápida, por lo general son muy evidentes los fenómenos positivos y negativos. La disfunción sensitiva subclínica se puede mostrar mediante estudios de la conducción de nervios sensitivos o con potenciales evocados somatosensitivos (cap. e45).

Si bien los síntomas sensitivos pueden ser positivos o negativos. Los signos sensitivos en la exploración siempre constituyen una indicación de fenómenos negativos.

### ■ TERMINOLOGÍA

Los términos que se utilizan para identificar trastornos sensitivos son descriptivos y se basan en convenciones. Las parestesias y las disestesias son denominaciones generales que se utilizan para denotar síntomas sensitivos positivos. Es típico que la palabra *parestesias* alude a la sensación de hormigueo o de picazón, pero puede incluir una amplia gama de otras sensaciones anormales, excepto dolor; a veces se implica que se perciben de manera espontánea sensaciones alteradas. El término más general *disestesias* abarca todos los tipos de sensaciones anormales entre las que se incluyen las dolorosas, independientemente de que un estímulo resulte evidente.

Otro grupo de denominaciones alude a anomalías sensitivas que se encuentran en la exploración. La *hipoestesia* o *hipoestesia* alude a una reducción de la sensación cutánea a un tipo de valoración específica, como presión, tacto leve y estímulos cálidos o fríos; la *anestesia* se refiere a una ausencia completa de la sensación en la piel para los mismos estímulos más la punción y la *hipoalgesia* o la *analgesia* alude a una reducción o ausencia en la percepción del dolor (nocicepción), como la percepción de la calidad de la punción desencadenada con un alfiler. *Hiperestesia* significa dolor por reacción al tacto. De forma similar, la *alodinia* describe la situación en la que un estímulo que normalmente es indoloro, una vez percibido, se experimenta como doloroso, incluso como insoportable. Un ejemplo es la percepción de una sensación dolorosa al aplicar un diapason vibrante. La *hiperalgesia* denota un dolor intenso por reacción a un estímulo levemente dañino y el término *hiperpatía* se utiliza en un sentido amplio para englobar todos los fenómenos descritos por la hiperestesia, la alodinia y la hiperalgesia. En la hiperpa-

tía, el umbral para un estímulo doloroso está aumentado y la percepción se encuentra diferida, pero una vez que se siente resulta excesivamente dolorosa.

Los trastornos de la sensibilidad profunda, que se originan en los husos musculares, los tendones y las articulaciones, afectan la sensibilidad propioceptiva (sentido de la posición). Entre sus manifestaciones figuran la inestabilidad, en particular con los ojos cerrados o en la oscuridad, la torpeza o la imprecisión de los movimientos y la inestabilidad de la marcha, que en conjunto reciben el nombre de *ataxia sensitiva*. Otros datos habituales, pero no constantes de la exploración corresponden a la disminución o la ausencia del sentido de la posición y de la sensibilidad vibratoria y la carencia de reflejos osteotendinosos en las extremidades afectadas. El signo de Romberg es positivo, lo cual indica que el paciente oscila o se cae cuando se le pide permanecer de pie con los pies juntos y los ojos cerrados. En los estados graves de desaferentación que afectan a la sensibilidad profunda, el paciente no puede caminar ni permanecer en pie sin ayuda, ni siquiera sentado sin apoyo. Se producen movimientos involuntarios continuos (*seuodetosis*) de las manos y de las extremidades superiores, en especial con los ojos cerrados.

## ■ ANATOMÍA DE LA SENSIBILIDAD

La inervación cutánea aferente depende de una amplia variedad de receptores, tanto terminaciones libres (nociceptores y termorreceptores) como terminaciones encapsuladas (mecanorreceptores). Cada uno de ellos posee un espectro de sensibilidades frente a estímulos específicos, tamaño y grado de delimitación de los campos receptivos y características de adaptación propias. Gran parte del conocimiento de estos receptores procede de la creación de técnicas de estudio de fibras nerviosas intraneurales intactas en personas despiertas no anestesiadas. No sólo es posible registrar fibras nerviosas aisladas, grandes o pequeñas, sino también estimular de forma independiente fibras únicas. En una fibra miélica aferente de gran tamaño es posible percibir y localizar un único impulso, sea procedente de un estímulo natural o provocado por microestimulación eléctrica.

Las fibras aferentes de los troncos nerviosos periféricos discurren por las raíces dorsales y penetran en el asta posterior de la médula espinal (fig. 23-1). Desde allí, fibras más pequeñas siguen un trayecto hacia la corteza parietal diferente al de las fibras de mayor tamaño. Las proyecciones polisinápticas de las fibras de menor calibre (amielínicas y mielínicas pequeñas), que transmiten principalmente las sensibilidades nociceptiva, térmica y táctil, cruzan la línea media y ascienden en los cordones anterior y lateral contralaterales de la médula espinal, a través del tronco del encéfalo, el núcleo ventral posterolateral (VPL, *ventral posterolateral*) del tálamo, para proyectarse finalmente en la circunvolución poscentral de la corteza parietal (cap. 11). Ésta es la *vía espinotalámica* o *sistema anterolateral*. Las fibras de grueso calibre, que conducen la sensibilidad táctil, la sensación de posición y la cinestesia, se proyectan rostralmente en el cordón posterior homolateral de la médula espinal y establecen su primera sinapsis en los núcleos grácil o cuneiforme de la porción inferior del bulbo raquídeo. Los axones de la neurona de segundo orden experimentan decusación y ascienden por el lemnisco interno, ubicado medialmente en el bulbo raquídeo y en el techo de la protuberancia y el mesencéfalo, con establecimiento de sinapsis en el VPL. La neurona de tercer orden se proyecta a la corteza parietal; este sistema en su conjunto se denomina *vía del cordón posterior-lemnisco interno* (o, simplemente, lemniscal). Téngase en cuenta que a pesar de que tanto la vía lemniscal como la anterolateral se proyectan desde la médula espinal hasta el tálamo, es la vía anterolateral (cruzada) la que se denomina, por consenso, *haz espinotalámico*.

Aunque se conocen relativamente bien los tipos y las funciones de las fibras que constituyen los sistemas espinotalámico y lemniscal, se ha observado que otras muchas fibras, en particular las encargadas de la sensibilidad táctil, de presión y de posición, ascienden con un modelo de distribución difusa, tanto de forma homolateral como contralateral, en los cuadrantes anterolaterales de la médula espinal. Estas características anatómicas explican el hecho de que una persona con una lesión completa conocida de los cordones posteriores de la médula pueda presentar un déficit sensitivo ligero en la exploración clínica.

## EXPLORACIÓN DE LA SENSIBILIDAD

Los principales componentes de la exploración sensitiva son las pruebas de sensación primaria (dolor, tacto, vibración, posición articular y sensación térmica; cuadro 23-1).

Parece pertinente revisar algunos principios generales. El explorador debe basarse en las respuestas o las reacciones del sujeto, en particular cuando estudia la sensibilidad cutánea (a la punción con un alfiler, al tacto, al calor o al frío). Ese elemento subjetivo complica la interpretación de la exploración de la sensibilidad. Además, el estudio no puede ser sino parcial en algunos pacientes. Por ejemplo, en el sujeto estuporoso, dicha valoración se limita a observar la rapidez de alejamiento de la parte del cuerpo en que se aplica un pellizco u otro estímulo nocivo. Un aspecto esencial es comparar la respuesta que se produce en un lado del cuerpo, con la del lado opuesto. En el paciente alerta pero que no colabora, quizá sea imposible explorar la sensibilidad cutánea. Sin embargo, se obtendrá una idea de la función propioceptiva si se valora la mejor ejecución de movimientos que necesitan equilibrio y precisión. A menudo el cuadro inicial incluye síntomas sensitivos que no concuerdan con una localización anatómica precisa y que no concurren con anomalías ni incongruencias manifiestas en la exploración. En estos casos, el explorador debe establecer si los síntomas sensitivos son una petición disfrazada de auxilio, por problemas psicológicos o situacionales. Habrá que ser muy prudente cuando se intente esclarecer esta posibilidad. Por último, la exploración neurológica sensitiva de un sujeto sin signos ni síntomas neurológicos puede ser breve y consistirá en la estimulación con alfiler, tacto y vibración en manos y pies, además de valoración de la postura y la marcha, que incluya la maniobra de Romberg. El análisis de la postura y la marcha también permite conocer la integridad de los sistemas motor y cerebeloso.

### Sensibilidad primaria

(Cuadro 23-1.) La sensación de dolor suele explorarse con un alfiler limpio y se le pide al paciente que preste atención a las características de hormigueo o desagradables del estímulo, no sólo a la sensación de presión o táctil que se desencadena. Se ha de hacer un mapa de las zonas de hipoalgesia y proceder en sentido radial desde el lugar donde haya máxima hipoalgesia (figs. 23-2, 23-3 y 23-4).

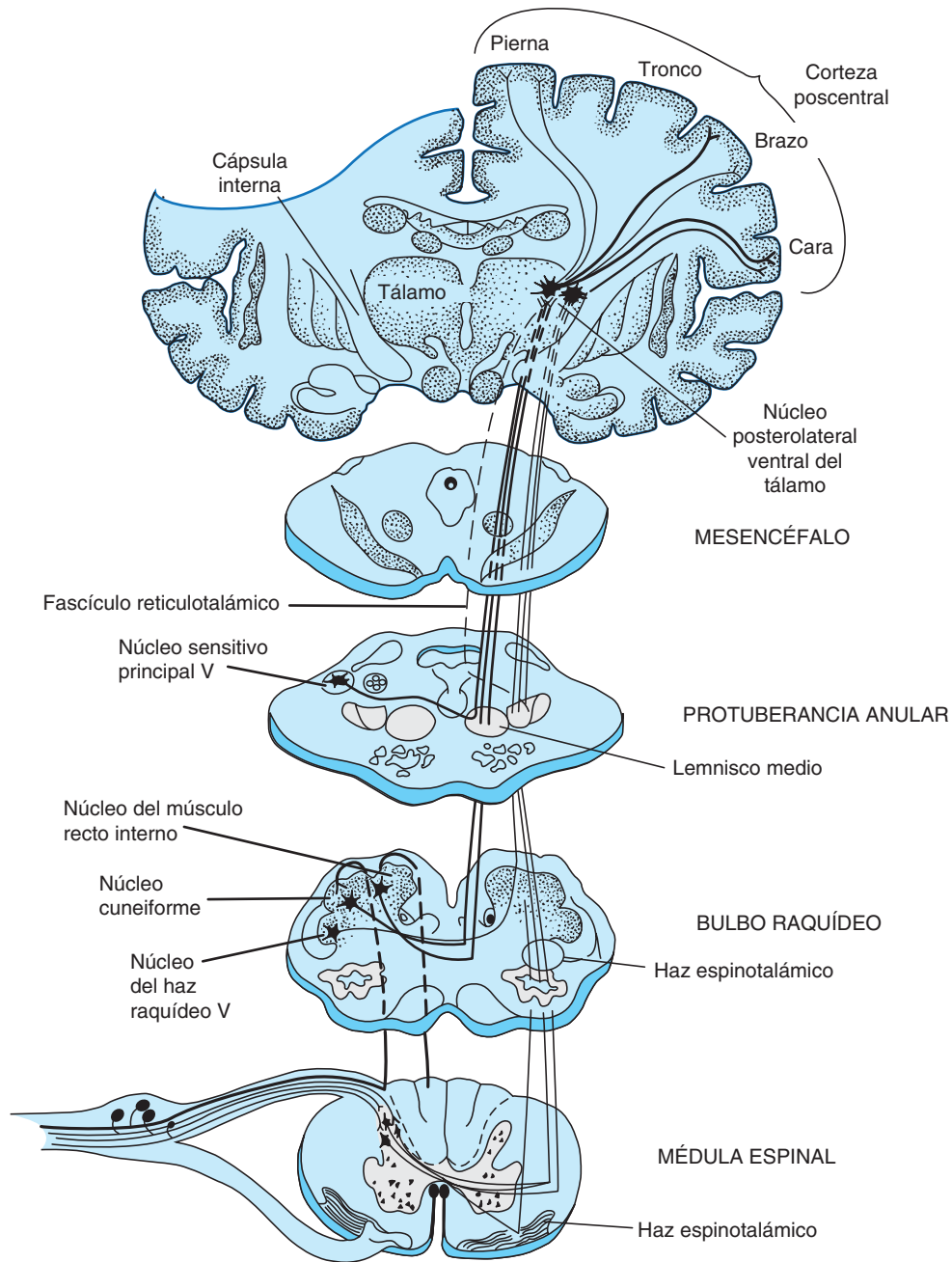
La mejor forma de explorar la sensibilidad térmica, tanto al calor como al frío, consiste en usar recipientes pequeños llenos de agua a la temperatura deseada. Se trata de un sistema poco práctico en la mayoría de los contextos clínicos. Otra forma de estudiar la sensibilidad al frío consiste en poner en contacto con la piel del paciente un objeto de metal, como un diapasón a temperatura ambiental. Para valorar las temperaturas calientes, el diapasón u otro objeto de metal puede sumergirse en agua caliente que tenga la temperatura deseada y, a continuación, aplicarse a la piel del paciente. Se debe explorar la apreciación tanto del frío como del calor, ya que los receptores para cada uno de estos estímulos son diferentes.

La sensación de tacto suele explorarse con un pequeño trozo de algodón o un cepillo de cerdas muy finas. En general, es preferible no tocar la piel pilosa, ya que cada foliculo está rodeado de múltiples terminaciones sensitivas.

La exploración de la posición articular permite conocer la sensibilidad propioceptiva, una de las funciones más importantes del sistema sensitivo. Se pide al paciente que cierre los ojos y se explora la posición articular en el dedo gordo del pie y en los dedos de las manos. Cuando se cometen errores en la identificación de la dirección del movimiento pasivo del dedo gordo del pie o de un dedo de la mano, se deben explorar articulaciones más proximales. Se puede estudiar la sensibilidad postural de las articulaciones proximales, sobre todo las del hombro, pidiendo al paciente que junte los dos dedos índices mientras mantiene las extremidades superiores extendidas y los ojos cerrados. Las personas normales deben ser capaces de realizar esta maniobra de forma bastante precisa con errores de 1 cm o menos.

El sentido de la vibración se examina con un diapasón que vibre a 128 Hz. La vibración se valora sobre puntos óseos, empezando en la parte distal; en los pies, ésta se pone a prueba sobre la superficie dorsal de la falange distal de los dedos gordos y en los maléolos de los tobillos, en tanto que en las manos, se hace en la parte dorsal, en la falange distal de los dedos. Si se detectan anomalías, a continuación se pueden explorar





**Figura 23-1** Las principales vías somatosensitivas. Se muestra el haz espinotalámico (dolor, sensación de temperatura) y el sistema de la columna posterior y lemniscal (tacto, presión, posición articular). Se señalan las ramas colaterales desde el fascículo anterolateral ascendente (haz espinotalámico) hasta los núcleos en el

bulbo raquídeo, la protuberancia anular y el mesencéfalo, así como las terminaciones nucleares del haz. (Tomada de AH Ropper, RH Brown, in Adams and Victor's *Principles of Neurology*, 9th ed. New York, McGraw-Hill, 2007.)

lugares más proximales. Es posible comparar los umbrales de vibración en la misma zona del paciente y el explorador con fines de control de la exploración.

**Pruebas sensitivas cuantitativas**

Hoy en día, se dispone de eficaces dispositivos de exploración sensitiva. Las pruebas sensitivas cuantitativas son de especial utilidad para el análisis seriado de la sensibilidad cutánea en estudios clínicos. Las pruebas de umbral para la sensibilidad táctil, vibratoria y térmica constituyen la aplicación de uso más extendido.

**Sensibilidad cortical**

Entre los métodos más utilizados para valorar la función cortical están la discriminación de dos puntos, la localización táctil y la estimulación simultánea bilateral, así como estudios para detectar grafestesia y este-

reognosia. Las alteraciones en estas pruebas sensitivas, en presencia de una sensibilidad primaria normal en un paciente despierto que colabora, indican una lesión de la corteza parietal o de las proyecciones talamocorticales al lóbulo parietal. Cuando la sensibilidad primaria está alterada, estas funciones discriminatorias corticales en general también son anormales. Siempre se deben realizar comparaciones entre dos localizaciones análogas en ambos lados del cuerpo, puesto que el déficit en el caso de una lesión parietal específica probablemente sea hemilateral. Esto es válido en toda la exploración de la sensibilidad cortical.

La *discriminación entre dos puntos* se explora mediante unos calibreadores especiales cuyos puntos admiten una separación de 2 mm a varios centímetros, los cuales se pueden aplicar de manera simultánea en el lugar donde se intenta explorar. Un sitio frecuente de exploración es la yema de los dedos; un individuo normal puede distinguir en esa ubicación una separación de unos 3 mm.

CUADRO 23-1 Pruebas para valorar la sensibilidad primaria

Sentido	Instrumento de prueba	Terminaciones activadas	Calibre de la fibra mediadora	Vía central
Dolor	Alfiler	Nociceptores cutáneos	Fino	SpTh, también D
Temperatura, calor	Objeto metálico caliente	Termorreceptores cutáneos del calor	Fino	SpTh
Temperatura, frío	Objeto metálico frío	Termorreceptores cutáneos del frío	Fino	SpTh
Tacto	Torunda, cepillo de cerdas finas	Mecanorreceptores cutáneos, también terminaciones desnudas	Grueso y fino	Lem, también D y SpTh
Vibración	Diapasón, 128 Hz	Mecanorreceptores, en particular corpúsculos de Pacini	Grueso	Lem, también D
Posición articular	Movimiento pasivo de articulaciones específicas	Terminaciones en cápsula articular y tendón; husos musculares	Grueso	Lem, también D

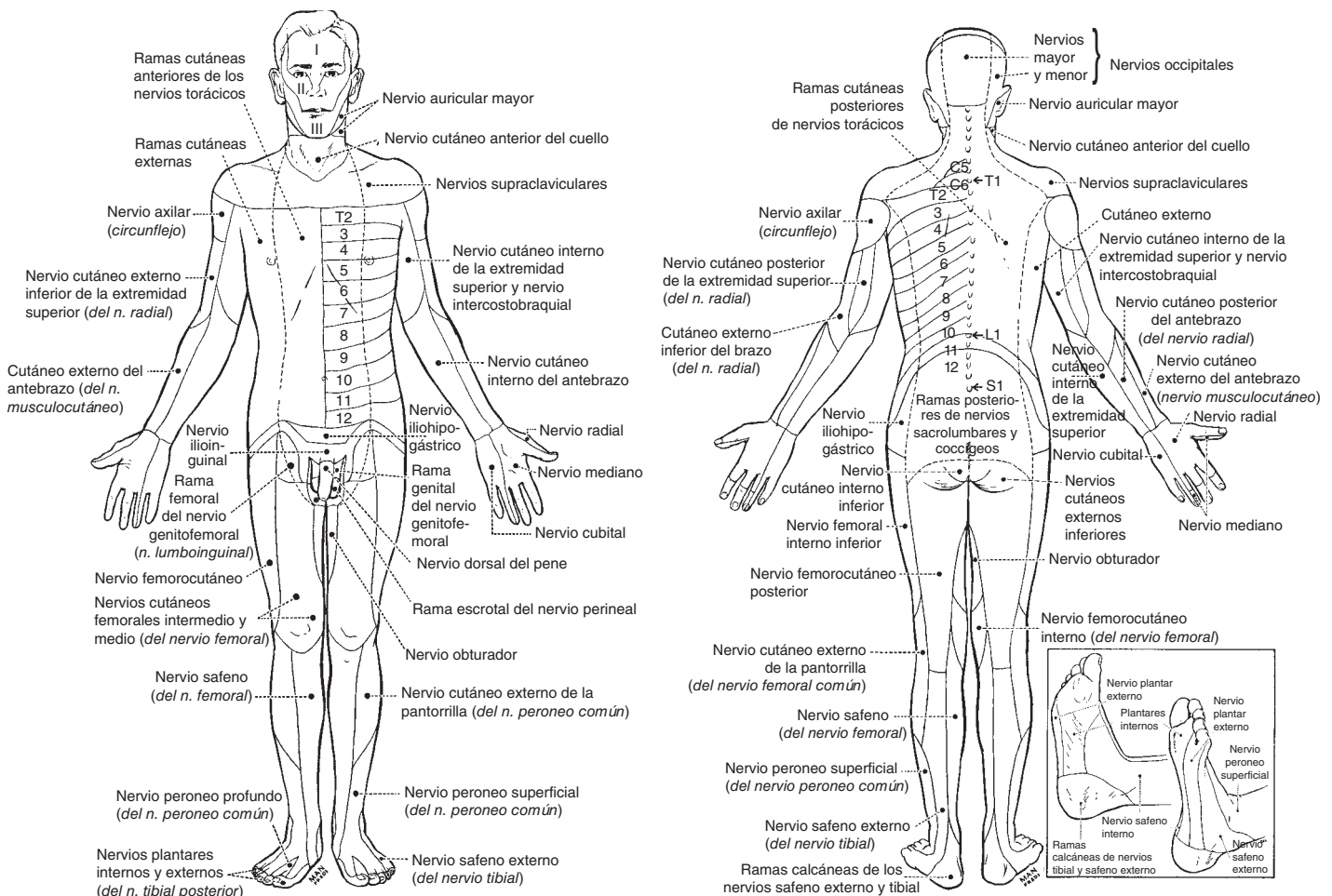
**Abreviaturas:** D, proyecciones ascendentes difusas en las columnas ipsilateral, contralateral y anterolateral; SpTh, proyección espinotalámica, contralateral (*spinothalamic*); Lem, proyección de la columna posterior y lemniscal, ipsilateral.

La *localización del tacto* se explora de modo habitual mediante la presión ligera con la punta del dedo del explorador, para lo cual se pide al paciente, que permanece con los ojos cerrados, que identifique el lugar del contacto con la yema de su dedo. La *estimulación simultánea bilateral* de lugares análogos (p. ej., el dorso de ambas manos) puede realizarse con el fin de establecer si la percepción del contacto se extingue de forma sistemática en un lado o en el otro. A este fenómeno se le conoce como *extinción u omisión*.

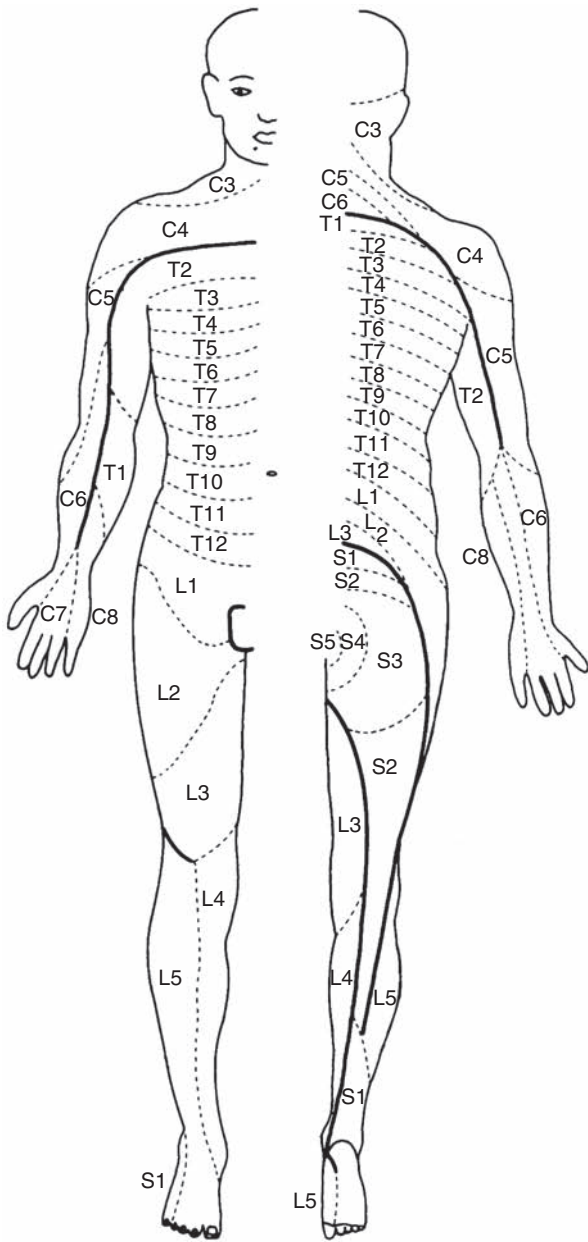
La *grafestesia* describe la habilidad de reconocer con los ojos cerrados letras o números trazados con la punta del dedo del explorador en diversas partes del cuerpo. Suele compararse la palma de una mano con la del

lado contrario. También en este caso la comparación entre ambos lados tiene importancia crucial. La incapacidad de reconocer los números o las letras trazados se denomina *agrafestesia*.

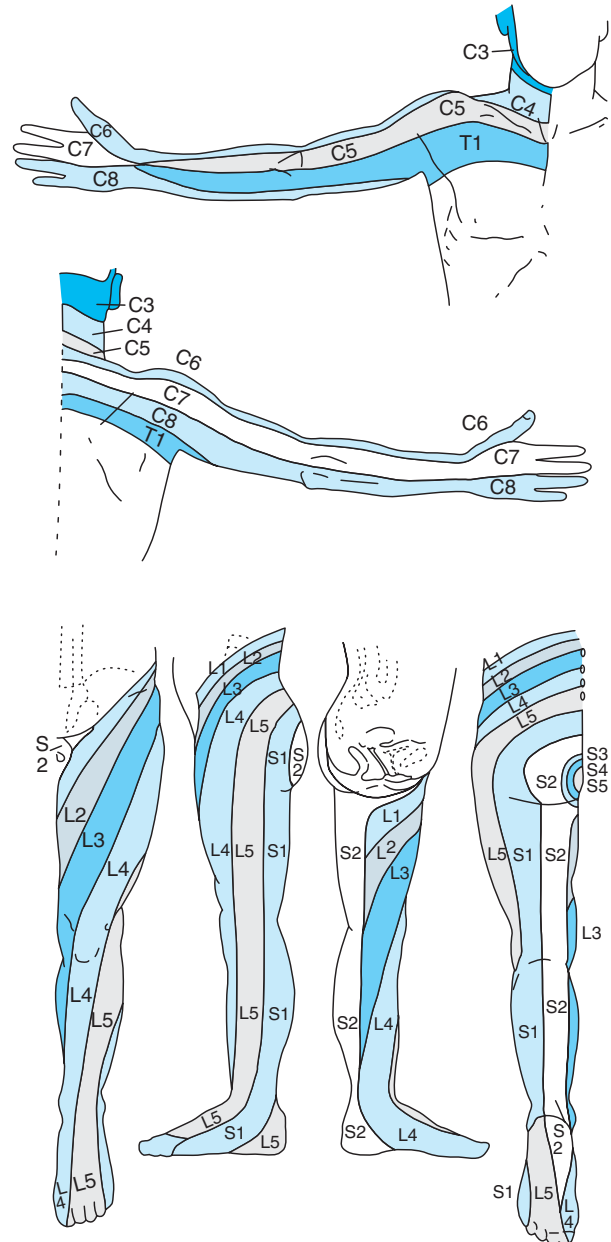
La *estereognosia* es la habilidad de identificar objetos comunes mediante la palpación, con reconocimiento de su forma, contextura y tamaño. Los objetos comunes habituales son los mejores para explorarla, como una canica, un clip de papel o unas monedas. Los sujetos con estereognosia normal deben ser capaces de distinguir las monedas de distintos tamaños sin mirarlas. Se permitirá a los pacientes que sólo toquen el objeto con una mano cada vez. Si no pueden identificarlo con una mano, se debe colocar el objeto en la otra para comparar. Cuando



**Figura 23-2** Los campos cutáneos de los nervios periféricos. (Con autorización de W Haymaker, B Woodhall: *Peripheral nerve injuries*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1953.)



**Figura 23-3** Distribución de las raíces medulares sensitivas en la superficie del cuerpo (dermatoma). (Tomada de D Sinclair: *Mechanisms of Cutaneous Sensation*. Oxford, UK, Oxford, University Press, 1981; con autorización del Dr. David Sinclair.)



**Figura 23-4** Dermatomas de las extremidades superiores e inferiores, dibujados según la distribución de la hipoestesia después de lesiones de raíces nerviosas individuales. (Tomada de JJ Keegan, FD Garrett: *Anat Rec* 102:409, 1948.)

una persona no puede identificar objetos comunes y monedas con una mano, pero puede hacerlo con la otra, se dice que tiene *astereognosia* de la mano con la que no reconoce los objetos.

### LOCALIZACIÓN DE LAS ANOMALÍAS SENSITIVAS

Los síntomas y los signos sensitivos pueden deberse a lesiones en casi cualquier nivel del sistema nervioso, desde la corteza cerebral hasta los receptores sensitivos periféricos. La forma más importante de localizar su origen consiste en observar la distribución y la naturaleza de los signos y los síntomas sensitivos. La extensión (área), la configuración, la simetría, la calidad y la intensidad son elementos esenciales que deben identificarse durante la exploración.

Las disestesias sin datos sensitivos en la exploración pueden resultar difíciles de interpretar. Como ejemplo cabe señalar el hecho de que una disestesia con hormigueo de distribución en zonas periféricas (manos y pies) puede ser de origen sistémico, por ejemplo, consecutiva a hiperventilación, o quizá haber sido inducida por un fármaco, como el diurético acetazolamida. Las disestesias distales también pueden ser una de

las primeras manifestaciones de una polineuropatía en evolución o anunciar una mielopatía, como un déficit de vitamina B<sub>12</sub>. En ocasiones, las disestesias distales no tienen una base definible. En cambio, las disestesias cuya distribución corresponde al territorio específico de un nervio periférico denotan una lesión de ese tronco nervioso. Por ejemplo, las disestesias restringidas al quinto dedo y a la mitad adyacente del cuarto dedo de una mano apuntan de manera fiable al trastorno del nervio cubital, más a menudo al nivel del codo.

### Nervio y raíz

En las lesiones focales de troncos nerviosos que sean tan graves que produzcan un déficit, es fácil trazar un mapa de las anomalías sensitivas que por lo general tienen límites definidos (figs. 23-2, 23-3 y 23-4). Las lesiones radiculares a menudo se acompañan de dolor profundo y sordo sobre el trayecto del tronco nervioso relacionado. Con la compresión de una quinta raíz lumbar (L5) o primera sacra (S1), como en el caso de rotura de un disco intervertebral, la ciática (dolor radicular relacionado con el tronco del nervio ciático) es una manifestación frecuente



(cap. 15). En el caso de una lesión que afecta una sola raíz, el déficit sensitivo puede ser mínimo o nulo debido a que los territorios de raíces adyacentes se superponen bastante.

Las mononeuropatías aisladas suelen producir síntomas más allá del territorio inervado por el nervio afectado, pero las anomalías en la exploración física suelen circunscribirse a límites anatómicos apropiados. En múltiples mononeuropatías, ocurren síntomas y signos en territorios definidos inervados por diferentes nervios individuales y, a medida que se afectan más nervios, pueden parecerse a una polineuropatía si hay confluencia de las deficiencias. En el caso de las polineuropatías, los déficit sensitivos casi siempre son graduales, distales y con una distribución simétrica (cap. 384). Las disestesias, seguidas de entumecimiento, comienzan en los dedos de los pies y ascienden de forma simétrica. Cuando aquéllas llegan a las rodillas por lo regular también han aparecido en las puntas de los dedos. El proceso al parecer depende de la longitud del nervio y el déficit suele describirse como un “guante de media”. La afectación de las dos manos y los pies también se presenta con lesiones de la raíz cervical superior del tronco encefálico, pero entonces se podrá identificar un nivel superior de la alteración sensitiva en dicho tronco y puede haber otros signos de una lesión central, como alteración del esfínter o signos de una lesión de neurona motora superior (cap. 22). Aunque la mayor parte de las polineuropatías es pansensorial y afecta todas las modalidades de la sensación, tal vez aparezca disfunción sensitiva selectiva según el tamaño de la fibra nerviosa. Las polineuropatías de fibras pequeñas se caracterizan por disestesias urentes, dolorosas, con reducción de la sensación a la punción y a la temperatura, pero sin afectar la cinestesia, la función motriz y los reflejos osteotendinosos. La sensación al tacto se altera de manera variable; cuando está íntegra, el patrón sensitivo se designa como *característico de disociación sensorial*. La disociación sensorial puede presentarse con las lesiones de la médula espinal y también con las neuropatías de fibras pequeñas. Las polineuropatías de fibras de gran tamaño se caracterizan por déficit de la sensación de vibración y posición, desequilibrio, abolición de reflejos tendinosos y disfunción motriz variable, pero con conservación de la mayor parte de la sensación cutánea. Las disestesias, cuando se presentan, tienden a tener características de hormigueo o de distribución en banda.

La neuropatía sensitiva se caracteriza por hipoestesia difusa pero asimétrica de una manera que no depende de la longitud, por lo cual puede ocurrir en la porción proximal o distal y en extremidades superiores o inferiores o en ambas. Con el tiempo, el dolor y el entumecimiento avanzan a la ataxia sensitiva y la alteración de todas las modalidades sensitivas. Este trastorno suele ser de origen paraneoplásico o idiopático (caps. 101 y 384).

### Médula espinal

(Cap. 377). Si ocurre transección de la médula espinal, toda la sensación se pierde por debajo del nivel de la transección. Asimismo, se pierde la función vesical e intestinal, lo mismo que la función motriz. La hemisección de la médula espinal origina el síndrome de Brown-Séquard, con analgesia y pérdida de la sensación de la temperatura en la parte contralateral y de la sensibilidad propioceptiva y de la fuerza en la parte ipsilateral por debajo de la lesión (figs. 23-1 y 377-1).

El entumecimiento o las parestesias en ambos pies pueden surgir por una lesión en la médula espinal; esto es muy probable cuando el nivel superior de la pérdida sensitiva se extiende al tronco. En caso de estar afectadas todas las extremidades, la lesión quizá se encuentra en la región cervical o en el tronco encefálico, a menos que la causa sea una neuropatía periférica. El encontrar signos de neurona motora superior (cap. 22) respalda una lesión central; una banda hiperestésica sobre el tronco sugiere el nivel de la afectación.

Una pérdida sensitiva disociada refleja la alteración del haz espinotalámico en la médula espinal, sobre todo cuando la deficiencia es unilateral y tiene un nivel superior en el tronco. La afección del haz espinotalámico bilateral ocurre con lesiones que afectan el centro de la

médula espinal, como en la siringomielia. Hay un déficit sensitivo disociado con alteraciones en la apreciación de la función y la temperatura pero se conserva relativamente la sensibilidad al tacto leve, la propiocepción y la vibración.

La disfunción de las columnas posteriores en la médula espinal o de la zona de entrada en la raíz posterior origina una sensación de distribución en banda alrededor del tronco o una sensación de opresión en una o más extremidades. La flexión del cuello a veces origina una sensación semejante a un choque eléctrico que irradia por el dorso y hacia las extremidades inferiores (síndrome de Lhermitte) en pacientes con una lesión cervical que afecta las columnas posteriores, por ejemplo por esclerosis múltiple, espondilosis cervical o irradiación reciente a la región cervical.

### Tronco encefálico

Los trastornos sensitivos cruzados, en los cuales un lado de la cara y el lado opuesto del cuerpo resultan afectados, se localizan en la parte lateral del bulbo raquídeo. Aquí, una lesión pequeña puede dañar tanto al haz trigémino descendente lateral como a las fibras espinotalámicas ascendentes que inervan la extremidad superior opuesta, la extremidad inferior y la mitad del tronco (véase “Síndrome medular lateral” fig. 370-10). Una lesión en el techo de la protuberancia anular y del mesencéfalo, donde emergen los haces lemniscales y espinotalámicos, produce una pérdida pansensorial en la parte contralateral.

### Tálamo

Las alteraciones hemisensoriales con entumecimiento y sensación de hormigueo desde la cabeza hasta los pies suelen ser de origen talámico, pero pueden originarse en la región parietal anterior. Si son de inicio súbito, es probable que la lesión se deba a un accidente vascular cerebral pequeño (infarto lagunar), sobre todo si se circunscribe al tálamo. En ocasiones, en el caso de lesiones que afectan el núcleo VPL o la sustancia blanca adyacente, sobreviene un síndrome de dolor talámico, también denominado *síndrome de Déjerine-Roussy*. El dolor unilateral inexorable y persistente a menudo se describe con características notables.

### Corteza

En las lesiones del lóbulo parietal, tanto de la corteza como de la sustancia blanca subyacente, los síntomas más notables son la agnosia de la mitad contralateral del cuerpo, la falta de atención de la misma localización y la tendencia a no utilizar la mano y la extremidad superior afectados. En los métodos de valoración de la corteza sensitiva (discriminación de dos puntos, grafestesia y otros), a menudo se detectan anomalías, pero la sensibilidad primaria suele estar intacta. El cuadro clínico inicial de un infarto parietal anterior puede ser un síndrome seudotalámico con déficit hemilateral cruzado de la sensibilidad primaria desde la cabeza hasta los dedos del pie. También pueden aparecer disestesias o zonas de insensibilidad y, en raras ocasiones, un estado doloroso.

### Convulsiones sensitivas focales

En general, este tipo de convulsiones son consecuencia de lesiones en el área de la circunvolución poscentral o la precentral. Los síntomas principales de este tipo de convulsiones focales son el hormigueo, pero pueden aparecer sensaciones más complejas; por ejemplo, de apremio o prisa, de calor o de un movimiento que no es detectable. Es típico que los síntomas sean unilaterales; suelen comenzar en la extremidad superior o la mano, el rostro o los pies y a menudo se diseminan de una manera que refleja la representación cortical de diferentes partes corporales, como en una marcha jacksoniana. La duración de las convulsiones es variable; pueden ser transitorias; duran únicamente algunos segundos, o persisten durante 1 h o más. Las manifestaciones motrices focales pueden sobrevenir, a menudo generalizándose con pérdida de conocimiento y espasmos tonicoclónicos.

# CAPÍTULO 24

## Trastornos de la marcha y el equilibrio

Lewis Sudarsky

### ■ PREVALENCIA, MORBILIDAD Y MORTALIDAD

Los problemas de la marcha y el equilibrio son comunes en los ancianos y contribuyen al riesgo de caídas y lesiones. Se han descrito trastornos de la marcha en 15% de los individuos de más de 65 años. Hacia los 80 años de edad, una persona de cada cuatro utilizará un dispositivo mecánico para auxiliarse en la ambulación. Entre los que tienen 85 años o más, la prevalencia de anomalías en la marcha se acerca a 40%. En estudios epidemiológicos, constantemente se identifican los trastornos de la marcha como un factor de riesgo importante para caídas y lesiones.

Una cantidad sustancial de ancianos refiere equilibrio frágil y han sufrido caídas o temen caer. Los estudios prospectivos indican que 30% de los mayores de 65 años de edad se cae cada año; la proporción es incluso más alta en los ancianos frágiles y los residentes de asilos. Cada año, 8% de las personas mayores de 75 años sufre una lesión grave secundaria a una caída. Las fracturas de cadera a menudo derivan en hospitalización e ingreso a un asilo. Por cada persona con discapacidad física existen otras cuya independencia funcional está limitada por la ansiedad y el temor a caer. Casi uno de cada cinco ancianos limita su actividad en forma voluntaria por temor a caerse. Con la pérdida de la ambulación, se reduce la calidad de vida y aumentan las tasas de morbilidad y mortalidad.

### ■ ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA

La marcha erguida bípeda depende de la integración exitosa del control postural y la locomoción. Estas funciones se distribuyen en regiones amplias del sistema nervioso central. La biomecánica de la marcha bípeda es compleja y es fácil que su desempeño se deteriore por alguna deficiencia neurológica a cualquier nivel. Los centros de mando y control en el tronco encefálico, el cerebelo y el cerebro anterior modifican la acción de los generadores de la pauta raquídea para favorecer el dar pasos. Si bien se puede obtener una forma de “locomoción fingida” en animales cuadrúpedos tras la sección medular transversal, esta capacidad es limitada en los primates. La generación de pasos en éstos depende de los centros locomotores que se encuentran en el techo de la protuberancia anular, el mesencéfalo y la región subtalámica. Ocurren sinergismos locomotores a través de la formación reticular y las vías descendentes en la médula espinal ventromedial. El control cerebral proporciona un objetivo y propósito a la marcha e interviene evitando obstáculos y adaptando los programas locomotores al contexto y a las condiciones del terreno.

Para el control postural se requiere mantener el centro de la masa sobre la base de apoyo durante el ciclo de la marcha. Los ajustes posturales inconscientes mantienen el equilibrio en bipedestación: se pueden medir respuestas de latencia prolongada en los músculos de la pierna, que comienzan 110 ms después de una perturbación. El movimiento anterógrado del centro de la masa proporciona la fuerza propulsiva para dar pasos, pero la incapacidad para mantener el centro de la masa en los límites de la estabilidad origina caídas. No se ha definido bien el sustrato anatómico del equilibrio dinámico, pero el núcleo vestibular y el cerebelo medial contribuyen al control del equilibrio en los animales. Los pacientes con lesiones de estas estructuras tienen alteraciones en el equilibrio durante la bipedestación y la marcha.

El equilibrio en la bipedestación depende de una información sensorial de calidad satisfactoria sobre la posición del centro del cuerpo con

respecto al entorno, la superficie de apoyo y las fuerzas gravitatorias. La información sensorial para el control postural es generada principalmente por el sistema visual, el sistema vestibular y los receptores propioceptivos en los husos musculares y en las articulaciones. Generalmente se dispone de un beneficioso exceso de información aferente sensitiva, pero la pérdida de dos de las tres vías es suficiente para alterar el equilibrio de la bipedestación. Los trastornos del equilibrio en individuos de edad avanzada a veces se deben a múltiples lesiones en el sistema sensitivo y periférico (p. ej., pérdida visual, deficiencia vestibular, neuropatía periférica), que degradan de manera crítica la calidad de la información aferente que se requiere para la estabilidad del equilibrio.

Los pacientes ancianos con daño cognitivo por enfermedades neurodegenerativas tienen una proclividad particular a caídas y lesiones. La fragilidad, la debilidad muscular y la pérdida de acondicionamiento también contribuyen al riesgo. Ya se demostró que los ancianos que caminan mientras hablan tienen mayor riesgo de caídas. Cada vez hay más bibliografía sobre el uso de recursos de atención para manejar la marcha y el equilibrio. Por lo general, la marcha se considera inconsciente y automática, pero es probable que la capacidad de caminar mientras se atiende una tarea cognitiva (marcha con tarea doble) esté comprometida en los ancianos frágiles con antecedente de caídas. Los ancianos con deficiencias en la función ejecutiva podrían tener una dificultad particular para manejar los recursos de atención necesarios a fin de mantener el equilibrio dinámico cuando se distraen.

### ■ TRASTORNOS DE LA MARCHA

La heterogeneidad de los trastornos de la marcha observados en la práctica clínica refleja la amplia red de sistemas neurales implicados en esa tarea. La marcha es vulnerable a las enfermedades neurológicas a cualquier nivel. Los trastornos de la marcha se han clasificado en forma descriptiva según las anomalías fisiológicas y biomecánicas. Un problema con esta estrategia es que muchas marchas defectuosas se parecen. Esta superposición refleja patrones comunes de adaptación a la menor estabilidad del equilibrio y al desempeño decreciente. *El trastorno de la marcha observado en la clínica debe considerarse producto de un déficit neurológico y una adaptación funcional.* Las características distintivas de la marcha alterada a menudo quedan rebasadas por la respuesta de adaptación. Algunos de los patrones frecuentes de marcha anormal se resumen más adelante. Los trastornos de la marcha también pueden clasificarse por su etiología, como se muestra en el **cuadro 24-1**.

**CUADRO 24-1** Etiología de los trastornos de la marcha

	Casos	Porcentaje
Deficiencias sensoriales	22	18.3
Mielopatía	20	16.7
Infartos múltiples	18	15.0
Parkinsonismo	14	11.7
Degeneración cerebelosa	8	6.7
Hidrocefalia	8	6.7
Tóxicas/metabólicas	3	2.5
Psicógenas	4	3.3
Otras	6	5.0
Causas desconocidas	17	14.2
Total	120	100%

**Fuente:** Reproducido con autorización a partir de J Masdeu et al.: *Gait disorders of Aging: With Special reference to Falls*. Boston, Little Brown, 1995.

### Marcha cautelosa

El término *marcha cautelosa* se usa para describir la del paciente que camina con pasos cortos y centro de masa bajo, como si caminara sobre una superficie resbalosa. Este trastorno es frecuente e inespecífico. En esencia, es una adaptación a una amenaza postural percibida. Es probable que exista temor a caer. En un estudio, este trastorno se observó en más de un tercio de los pacientes geriátricos con un trastorno de la marcha en un nivel superior. La terapia física a menudo mejora la marcha al grado de que la observación de seguimiento a veces revela un trastorno subyacente más específico.

### Marcha con piernas rígidas

La marcha espástica se caracteriza por rigidez en las piernas, desequilibrio del tono muscular y tendencia a la circunducción y arrastre de los pies. El trastorno refleja compromiso del comando corticoespinal e hiperactividad de los reflejos espinales. Es posible que el paciente camine con las puntas de los pies. En casos extremos, las piernas se cruzan por el aumento en el tono de los aductores. En la exploración física se encuentran signos de neurona motora superior. Los pies a menudo muestran un patrón de desgaste desigual en la parte externa. El problema puede ser de origen cerebral o espinal.

La mielopatía por espondilosis cervical es una causa frecuente de marcha espástica o espástica-atáxica. La enfermedad desmielinizante y los traumatismos son las principales causas de mielopatía en personas jóvenes. En caso de mielopatía progresiva crónica de causa desconocida, la valoración con pruebas de laboratorio e imágenes podría establecer el diagnóstico. Un antecedente familiar sugiere paraplejía espástica hereditaria (HSP, *hereditary spastic paraplegia*; [cap. 374](#)). Ya existe una prueba genética para algunas de las mutaciones frecuentes de HSP. La paraparesia espástica tropical relacionada con el retrovirus HTLV-1 es endémica en partes del Caribe y Sudamérica. Debe descartarse alguna lesión estructural, como un tumor o malformación vascular espinal, con las pruebas apropiadas. **Los trastornos de la médula espinal se tratan con detalle en el capítulo 377.**

En la espasticidad de origen cerebral es frecuente la asimetría, casi siempre hay compromiso de las extremidades superiores y a menudo existe también disartria. Las causas frecuentes incluyen enfermedad vascular (apoplejía), esclerosis múltiple y lesión perinatal del sistema nervioso (parálisis cerebral).

Otras marchas con las piernas rígidas incluyen distonía ([cap. 387](#)) y síndrome de la persona rígida. La distonía es un trastorno caracterizado por contracciones musculares sostenidas, lo que causa sacudidas repetitivas y postura anormal. A menudo tiene un origen genético. Los espasmos distónicos producen flexión plantar e inversión de los pies, en ocasiones con torsión del tronco. En el síndrome autoinmunitario del sujeto rígido ([cap. 101](#)) hay lordosis exagerada de la columna lumbar y activación excesiva de los músculos antagonistas, lo que limita el tronco y disminuye el movimiento de las extremidades; esto causa una postura fija o acartonada.

### Parkinsonismo y marcha rígida

La enfermedad de Parkinson ([cap. 372](#)) es frecuente, afecta al 1% de la población mayor de 55 años de edad. La postura encorvada y la marcha con los pies arrastrados son rasgos característicos y distintivos. En ocasiones, los pacientes aceleran (festinan) la marcha o presentan retropulsión. Es posible que les sea difícil iniciar la marcha (“se congelen”) y tengan tendencia a voltear en bloque. Conforme la enfermedad progresa con los años puede haber pérdida de equilibrio y caídas. La marcha “congelada” se describe en 7% de los pacientes con enfermedad de Parkinson dos años después del inicio, en 26% al final de los cinco años. La rigidez de la marcha es aún más frecuente en algunos de los trastornos neurodegenerativos relacionados con esta enfermedad, como la parálisis supranuclear progresiva, atrofia sistémica múltiple y la degeneración corticobasal. Estos pacientes a menudo se presentan con rigidez axial, inestabilidad postural y marcha con arrastramiento de los pies, aunque carecen del temblor típico en rodamiento de pildora de la enfermedad de Parkinson. Las caídas en el primer año indican la posibilidad de parálisis supranuclear progresiva.

Los trastornos del movimiento con hipercinesia también producen trastornos característicos y reconocibles en la marcha. En la enfermedad de Huntington ([cap. 371](#)), la ocurrencia impredecible de movimientos crónicos da a la marcha una cualidad danzante. La discinesia tardía es la causa de muchos trastornos raros y estereotípicos de la marcha que se observan en pacientes con exposición crónica a antipsicóticos y otros fármacos antagonistas al receptor D<sub>2</sub> para dopamina.

### Trastorno frontal de la marcha

El trastorno frontal de la marcha, a veces denominado “apraxia de la marcha”, es frecuente entre los ancianos y tiene diversas causas. El término se usa para describir una marcha rígida y con los pies arrastrados, con desequilibrio y otros signos de disfunción cerebral superior. Las manifestaciones típicas incluyen una base de soporte amplia, pasos cortos, arrastramiento de los pies y dificultad para iniciar y dar vuelta. Muchos pacientes tienen dificultad para iniciar la marcha, lo que se caracteriza como síndrome de “patinar el embrague”. También se usa el término *parkinsonismo corporal inferior* para describir a estos pacientes. Por lo general, la fuerza se conserva y las personas son capaces de hacer movimientos de pasos cuando no están de pie y mantener el equilibrio al mismo tiempo. Este trastorno se considera más un trastorno del control motor en un nivel superior, a diferencia de la apraxia ([cap. 26](#)).

La causa más común de un trastorno de marcha frontal es una vasculopatía, sobre todo enfermedad de vasos pequeños subcorticales. A menudo se encuentran lesiones en la parte profunda de la sustancia blanca frontal y en el centro oval. El trastorno de la marcha es la característica sobresaliente en los pacientes hipertensos con lesiones isquémicas de la sustancia blanca de la parte profunda del hemisferio (enfermedad de Binswanger). El síndrome clínico incluye cambios mentales (de grados variables), disartria, estado pseudobulbar (desinhibición emocional), aumento del tono e hiperreflexia en las extremidades inferiores.

La hidrocefalia comunicante en el adulto también se manifiesta por un trastorno de la marcha de este tipo. Otras características de la tríada diagnóstica (cambio mental, incontinencia) pueden no presentarse en las etapas iniciales. La resonancia magnética nuclear (MRI, *magnetic resonance imaging*) demuestra crecimiento ventricular, un aumento en el vacío de flujo alrededor del acueducto y un grado variable de cambio en la sustancia blanca periventricular. Se requiere una punción lumbar o una prueba dinámica para confirmar la existencia de hidrocefalia.

### Marcha atáxica cerebelosa

Los trastornos del cerebelo tienen una repercusión importante en la marcha y el equilibrio. La marcha atáxica cerebelosa se caracteriza por una base de apoyo amplia, inestabilidad lateral del tronco, colocación errática del pie y descompensación del equilibrio al tratar de caminar en tándem. La dificultad para mantener el equilibrio al girar es una de las primeras manifestaciones. Los pacientes no pueden caminar en tándem talón a dedo, y muestran una oscilación troncal en la postura de base estrecha o en tándem. Manifiestan una considerable variación en su tendencia a caerse durante las actividades cotidianas.

Las causas de la ataxia cerebelosa en los pacientes de edad avanzada incluyen apoplejía, traumatismo, tumores y enfermedad neurodegenerativa, lo que incluye atrofia de múltiples sistemas ([caps. 372 y 375](#)) y diversas formas de degeneración cerebelosa hereditaria ([cap. 373](#)). Una expansión corta en el sitio de la mutación del cromosoma X frágil (premutación de X frágil) se relacionó con la ataxia de la marcha en varones ancianos. La degeneración cerebelar alcohólica puede detectarse en el interrogatorio y a menudo se confirma con MRI. En pacientes con ataxia, la MRI demuestra la extensión y la topografía de la atrofia cerebelar.

### Ataxia sensitiva

Como se revisó antes, el equilibrio depende de información aferente de alta calidad proveniente de los sistemas visual y vestibular, y de la propiocepción. Cuando esta información se pierde o degrada, se altera el equilibrio durante la locomoción y se produce inestabilidad. La ataxia sensitiva de la neurosífilis tabética es un ejemplo típico. El equivalente contemporáneo es el paciente con neuropatía que afecta las fibras grandes. La deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> es una causa tratable de pérdida sen-



**CUADRO 24-2** Características de la ataxia cerebelosa, la ataxia sensitiva y los trastornos frontales de la marcha

	Ataxia cerebelosa	Ataxia sensitiva	Marcha frontal
Base de apoyo	Base amplia	Base estrecha, mira hacia abajo	Base amplia
Velocidad	Variable	Lenta	Muy lenta
Paso	Irregular, tambaleo	Regular con desviación en la dirección	Cortos, arrastre de los pies
Romberg	+/-	Inestable, caídas	+/-
Tobillo → espinilla	Anormal	+/-	Normal
Inicio	Normal	Normal	Vacilante
Giros	Inestable	+/-	Vacilante, múltiples pasos
Inestabilidad postural	+	+++	++++ Sinergias posturales deficientes al levantarse de una silla
Caídas	Fenómeno tardío	Frecuente	Frecuentes

sitiva de fibras grandes en la médula espinal y el sistema nervioso periférico. La posición articular y la percepción de la vibración disminuyen en las extremidades inferiores. La bipedestación de estas personas pierde estabilidad cuando cierran los ojos; a menudo miran hacia sus pies cuando caminan y lo hacen en forma deficiente en la oscuridad. Se han descrito pacientes con pérdida de equilibrio por pérdida vestibular bilateral, ya sea por enfermedad o por exposición a fármacos ototóxicos. El **cuadro 24-2** compara la ataxia sensitiva con la ataxia cerebelosa y el trastorno frontal de la marcha. Algunos ancianos frágiles presentan un síndrome con pérdida de equilibrio debido al efecto combinado de múltiples deficiencias sensitivas. Estas personas tienen trastornos en la propiocepción, visión y sentido vestibular que afectan su soporte postural.

### Enfermedades neuromusculares

Los pacientes con enfermedades neuromusculares a menudo tienen una marcha anormal, en ocasiones como manifestación clínica inicial. Con la debilidad distal (neuropatía periférica) aumenta la altura del paso para compensar la caída del pie, y la planta del pie puede chancletear en el piso durante la aceptación de peso. La neuropatía se acompaña de cierto grado de desequilibrio sensitivo, según se mencionó antes. Los pacientes con miopatía o distrofia muscular típicamente manifiestan debilidad proximal. La debilidad del cinturón de la cadera puede ocasionar un grado de oscilación pélvica excesiva durante la locomoción.

### Trastornos tóxicos y metabólicos

La intoxicación alcohólica es la causa más común de la dificultad aguda para caminar. La toxicidad crónica por medicamentos y trastornos metabólicos altera la función motora y la marcha. Puede haber cambios en el estado mental y el examen revela asterixis o mioclonías. Se altera el equilibrio estático y estos pacientes fácilmente pierden el equilibrio. El desequilibrio es evidente en los nefrópatas crónicos y en pacientes con insuficiencia hepática, en quienes la asterixis altera el apoyo postural.

Los medicamentos sedantes, sobre todo los neurolepticos y las benzodiazepinas de acción prolongada, afectan el control postural e incrementan el riesgo de caídas. Es importante reconocer estos trastornos debido a que a menudo son tratables.

### Trastorno psicógeno de la marcha

Los trastornos psicógenos son frecuentes en la práctica neurológica y el cuadro clínico a menudo implica a la marcha. Algunos pacientes con ansiedad extrema o fobia caminan con precaución excesiva con abducción de los brazos, como si caminaran sobre hielo. Esta marcha inapropiadamente precavida difiere en grado de la marcha del individuo inseguro y que hace ajustes por el desequilibrio. Los sujetos con depresión muestran principalmente lentitud, una manifestación de retardo psicomotor y la falta de propósito en su paso. Los trastornos de la marcha conversivos son de los más espectaculares. Los giros raros de la postura con desperdicio de la energía muscular (astasia-abasia), movimientos extremadamente lentos y fluctuaciones espectaculares en el tiempo se observan en pacientes con trastornos somatomorfos y reacciones de conversión.

### ESTUDIO DEL PACIENTE

### Trastorno de la marcha de evolución lenta

Al analizar los antecedentes es útil preguntar sobre el inicio y la evolución de la invalidez. El comenzar a darse cuenta de una marcha inestable a menudo ocurre tras una caída. La evolución escalonada o la evolución súbita sugieren alguna enfermedad vascular. El trastorno de la marcha puede acompañarse de sensación de urgencia para orinar e incontinencia, sobre todo en los pacientes con afección de la columna cervical o con hidrocefalia. Es importante analizar el consumo de alcohol y de medicamentos que afectan la marcha y el equilibrio. La información sobre el sitio derivada del examen neurológico es de utilidad para reducir la lista de posibles diagnósticos.

La observación de la marcha brinda un sentido inmediato del grado de invalidez del paciente. A veces se observan anomalías características, aunque las marchas defectuosas suelen tener un aspecto muy similar. La cadencia (pasos/minuto), la velocidad y la longitud del paso se registran cronometrando lo que tarda un paciente en recorrer una distancia establecida. El observar al sujeto mientras se levanta de una silla permite una valoración funcional adecuada del equilibrio.

Los estudios de imágenes del cerebro brindan información en pacientes con un trastorno de la marcha no diagnosticado. La resonancia magnética nuclear es sensible en las lesiones cerebrales de enfermedades vasculares o desmielinizantes y representa una prueba de detección sistemática satisfactoria para la hidrocefalia oculta. Los pacientes con caídas recidivantes corren el riesgo de un hematoma subdural. Muchos ancianos con dificultades en la marcha y en el equilibrio tienen anomalías de la sustancia blanca en la región periventricular y en el centro semioval. Si bien estas lesiones pueden ser un dato incidental, una afección sustancial de la sustancia blanca finalmente repercutirá en el control cerebral de la locomoción.

### ■ TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO

El equilibrio es la capacidad para mantener el balance: un estado en el cual se neutralizan fuerzas físicas opositoras. Desde el punto de vista fisiológico esto significa que el organismo tiene la capacidad para controlar el centro de la masa con respecto a la gravedad y la superficie de apoyo. En realidad, las personas no son conscientes de qué es su centro de masa ni dónde se sitúa, pero todas, incluidos los gimnastas, patinadores artísticos y clavadistas, se mueven a fin de manejarlo. El desbalance implica un trastorno en el equilibrio. Los trastornos del equilibrio se manifiestan por dificultad para mantener la postura de pie y caminar, así como por la sensación subjetiva de desequilibrio, una forma de mareo.

El cerebelo y el sistema vestibular organizan las respuestas antigravitatorias necesarias para mantener la postura vertical. Como se revisó antes, estas respuestas fisiológicas son completas y no se comprende

bien la representación anatómica. Su falla, que resulta en desequilibrio, puede ocurrir en varios niveles: desequilibrio cerebelar, vestibular, somatosensitivo y de nivel superior. Los pacientes con ataxia hereditaria o con degeneración cerebelar alcohólica no siempre se quejan de mareo, pero hay una alteración visible en el equilibrio. El examen neurológico revela diversos signos cerebelares. La compensación postural puede prevenir las caídas en etapas tempranas, pero siempre ocurren con la progresión de la enfermedad. El avance de la ataxia neurodegenerativa a menudo se mide por el número de años hasta la pérdida de la ambulación estable. Los trastornos vestibulares (cap. 21) tienen tres categorías de síntomas y signos: 1) vértigo, la apreciación subjetiva o ilusión de movimiento; 2) nistagmo, un signo vestibulo-oculomotor, y 3) equilibrio deficiente en la bipedestación, un defecto de la función vestibuloespinal. No todos los enfermos tienen todas las manifestaciones. Los individuos con deficiencias vestibulares relacionadas con fármacos ototóxicos no manifiestan vértigo ni nistagmo, pero su equilibrio se altera al ponerse de pie y caminar, y el enfermo no puede ambular en la oscuridad. Se dispone de estudios de laboratorio para analizar las deficiencias vestibulooculomotoras y vestibulorraquídeas.

Las deficiencias somatosensitivas también producen desequilibrio y caídas. Suele haber una sensación subjetiva de equilibrio inseguro y temor a las caídas. El control de la postura se ve alterado por el cierre de los ojos (signo de Romberg); estos pacientes también tienen dificultad para ambular en la oscuridad. Un ejemplo espectacular es el enfermo con neuropatía sensitiva subaguda autoinmunitaria, a veces un trastorno paraneoplásico (cap. 101). Las maniobras compensadoras permiten a estos pacientes caminar prácticamente sin que tengan la capacidad de la propiocepción, pero la tarea requiere una vigilancia visual activa. Los individuos con trastornos del equilibrio a un nivel más superior tienen dificultades para mantener el equilibrio durante las actividades cotidianas y pueden presentar caídas. No se percatan bien de su alteración en el equilibrio. Son ejemplos típicos los sujetos con parálisis supranuclear progresiva e hidrocefalia con presión normal. Los enfermos que reciben medicamentos sedantes también encajan en esta categoría. En los estudios prospectivos, las alteraciones cognitivas y el empleo de medicamentos sedantes incrementan sustancialmente el riesgo de caídas.

## ■ CAÍDAS

Las caídas son frecuentes en los ancianos; cada año se cae 30% de las personas mayores de 65 años que viven en la comunidad. Se han descrito cambios modestos en la función del equilibrio en individuos sanos de edad avanzada a consecuencia del envejecimiento normal. Las deficiencias sutiles en los sistemas sensoriales, la atención y el tiempo de reacción motriz contribuyen al riesgo, y son múltiples los riesgos ambientales. Los estudios epidemiológicos han identificado una serie de factores de riesgo para las caídas, que se resumen en el cuadro 24-3. Una caída no representa un problema neurológico, ni razón para remitir a una persona a un especialista, pero hay circunstancias en las cuales la evaluación neurológica es aconsejable. En un estudio clásico, el 90% de las caídas ocurre en 10% de los individuos, en un grupo conocido como *pacientes con caídas recidivantes*. Algunos de éstos son individuos frágiles de edad avanzada que padecen enfermedades crónicas. Las caídas recurrentes a veces indican alteraciones importantes en el equilibrio. El síncope, las convulsiones o las caídas relacionadas con la pérdida de conocimiento requieren valoración y tratamiento apropiados (caps. 20 y 369).

La clasificación descriptiva de las caídas es tan difícil como la clasificación de los trastornos de la marcha, por muchas de las mismas razones. Los sistemas de control postural tienen una amplia distribución y ocurre una serie de anomalías relacionadas con las enfermedades. A diferencia de los problemas en la marcha que se ponen de manifiesto al observarse, las caídas raras veces se observan en el consultorio. El paciente y la familia tienen información limitada sobre lo que desencadenó la caída. Las lesiones pueden complicar la exploración física. Si bien no hay una nosología estándar para las caídas, se pueden identificar pautas comunes.

### Resbalones, tropiezos y “caídas mecánicas”

El resbalón en un suelo con hielo, el tropezarse con obstáculos y las caídas relacionadas con factores ambientales evidentes a menudo se denominan *caídas mecánicas*. En ocasiones ocurren en individuos sanos

**CUADRO 24-3** Factores de riesgo para caídas, un metaanálisis: resumen de 16 estudios con testigos

Factor de riesgo	RR medios (OR)	Intervalo
Debilidad	4.9	1.9–10.3
Déficit de equilibrio	3.2	1.6–5.4
Trastornos de la marcha	3.0	1.7–4.8
Deficiencia visual	2.8	1.1–7.4
Limitación de la movilidad	2.5	1.0–5.3
Alteración cognitiva	2.4	2.0–4.7
Alteración en el estado funcional	2.0	1.0–3.1
Hipotensión postural	1.9	1.0–3.4

**Abreviaturas:** OR, índice de momios de estudios retrospectivos; RR, riesgos relativos de estudios prospectivos.

**Fuente:** Reproducido con autorización de J Masdeu et al.: *Gait disorders of Aging: With Special reference to Falls*. Boston, Little Brown, 1995.

con una buena compensación del equilibrio. Las caídas por tropiezos frecuentes despiertan la sospecha de una deficiencia neurológica subyacente. Los enfermos con espasticidad, debilidad de la pierna o pie caído experimentan caídas por tropiezos.

### Debilidad y fragilidad

Los individuos que no tienen fuerza en los músculos antigravitatorios, manifiestan dificultad para levantarse de una silla, se fatigan fácilmente al caminar y tienen dificultad para mantener su equilibrio tras una perturbación. Estos pacientes a menudo no pueden levantarse tras una caída y pueden quedarse en el piso por una 1 h o más hasta que alguien les ayude. El descondicionamiento de este tipo suele ser tratable. El entrenamiento en fuerza-resistencia aumenta la masa muscular y la fuerza de las piernas en las personas de 80 a 90 años de edad.

### Caídas súbitas y caídas por síncope

Las caídas súbitas son aquellas que ocurren por síncope sin pérdida del conocimiento. Los pacientes que se desploman por la falta de tono postural plantean un reto diagnóstico. El sujeto puede referir que sus piernas simplemente dieron de sí; la familia puede describir al paciente como una persona que se “desmaya mucho”. La hipotensión ortostática es un factor que interviene en algunas de estas caídas. La asterixis o la epilepsia altera el apoyo postural. Un quiste coloidal en el tercer ventrículo puede manifestarse por obstrucción intermitente del foramen de Monroe, y originar caídas súbitas. Si bien las caídas por síncope son más comunes en los pacientes de edad avanzada con factores de riesgo vasculares, no deben confundirse con los ataques de isquemia vertebrobasilar.

### Caídas en desplome

Algunos pacientes conservan el tono en los músculos antigravitatorios pero se caen como un tronco de árbol, como si las defensas posturales se hubiesen desenganchado. Puede haber una dirección uniforme en estas caídas. El individuo con una enfermedad cerebelosa puede inclinarse y desplomarse sobre el lado de la lesión. Los pacientes con lesiones del sistema vestibular o sus vías centrales pueden experimentar pulsión lateral y desplomarse. Los pacientes con parálisis supranuclear progresiva a menudo se caen hacia atrás. Las caídas de este tipo ocurren en casos de enfermedad de Parkinson avanzada una vez que se ha presentado la inestabilidad postural.

### Congelamiento de la marcha

Otro patrón de caídas en la enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados es la caída debido al congelamiento de la marcha. El pie se

queda trabado en el suelo y el centro de masa sigue en movimiento, lo que produce pérdida del equilibrio de la cual el sujeto tiene dificultad para recuperarse. Esta secuencia de fenómenos puede causar una caída al frente. El congelamiento de la marcha también ocurre a medida que el paciente trata de girar y modificar la dirección. Asimismo, el sujeto con enfermedad de Parkinson y con marcha festinante encuentra que sus pies no pueden mantener el paso, lo que resulta en una caída hacia delante.

### Caídas relacionadas con déficit sensorial

Los pacientes con deficiencias somatosensitivas, visuales o vestibulares son propensos a las caídas. Estos enfermos tienen dificultades especiales que tienen que ver con la iluminación deficiente o con el caminar en terreno irregular. A menudo expresan desequilibrio subjetivo, aprensión y temor a caerse. Las deficiencias en el sentido de la posición y la vibración articular son evidentes en la exploración física.

#### TRATAMIENTO Medidas para reducir el riesgo de caídas y lesiones

Se hará lo posible por definir la causa del trastorno en la marcha y el mecanismo de las caídas. Se registra la presión arterial en bipedestación. Se puede proporcionar un tratamiento específico una vez que se haya establecido el diagnóstico. A menudo se recomiendan medidas terapéuticas en pacientes de edad avanzada con riesgo importante de caídas, aun cuando no se identifique alguna enfermedad neurológica. Una visita al hogar para detectar condiciones de riesgo ambientales es de utilidad. Se recomiendan diversas modificaciones para mejorar la seguridad, entre las que se incluyen una mejor iluminación y la instalación de barras y de superficies antideslizantes.

Las medidas de rehabilitación pretenden mejorar la fuerza muscular y la estabilidad del equilibrio y hacer que el paciente se vuelva más resistente a las lesiones. El entrenamiento en fuerza-resistencia de gran intensidad con pesos y aparatos es de utilidad para mejorar la masa muscular, aun en los pacientes de edad avanzada débiles. Se obtienen mejoras en la postura y en la marcha, lo

cual se traducirá en un menor riesgo de caídas y lesiones. El entrenamiento para el equilibrio sensorial es otra estrategia para mejorar la estabilidad. Se logran ganancias cuantificables en algunas semanas de entrenamiento y los beneficios pueden mantenerse durante seis meses mediante un programa de ejercicio en el hogar de 10 a 20 min. Este método es muy satisfactorio en pacientes con trastornos del equilibrio de origen vestibular y somatosensorial. El estudio de *Yale Health and Aging* utilizó una estrategia de eliminación de múltiples factores de riesgo específicos para disminuir las caídas en los ancianos. Se ajustaron los medicamentos que se prescribían y se adaptaron programas de ejercicio en el hogar a las necesidades del paciente, con base en una valoración geriátrica inicial. El programa logró una reducción de 44% en las caídas, en comparación con un grupo control de pacientes que tuvieron visitas sociales periódicas.

#### LECTURAS ADICIONALES

- BEAUCHET O et al: Stops walking when talking: A predictor of falls in older adults? *Eur J Neurol* 16:786, 2009
- BRONSTEIN A et al: *Clinical Disorders of Balance, Posture and Gait*. London, Arnold Press, 2003
- DE LAAT KF et al: Loss of white matter integrity is associated with gait disorders in cerebral small vessel disease. *Brain* 134:73, 2011
- GILLESPIE LD et al: Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Rev* CD007146, 2009
- NUTT JG et al: Human walking and higher-level gait disorders. *Neurol* 43:268, 1993
- SNIJERS AH et al: Neurological gait disorders in elderly people: Clinical approach and classification. *Lancet Neurol* 6:63, 2007
- SPRINGER S et al: Dual-tasking effects on gait variability: The role of aging, falls, and executive function. *Mov Disord* 21:950, 2006
- SUDARSKY L: Gait disorders in the elderly. *N Engl J Med* 322:1441, 1990
- : Psychogenic gait disorders. *Semin Neurol* 26:351, 2006
- TINETTI ME, KUMAR C: The patient who falls: "It's always a trade-off." *JAMA* 20:258, 2010

## CAPÍTULO 25

### Confusión y delirio

S. Andrew Josephson  
Bruce L. Miller

La *confusión*, un estado mental y conductual de merma en la comprensión, la coherencia y la capacidad para razonar; es uno de los problemas más frecuentes que se encuentran en medicina, y contribuye a un gran número de visitas a los servicios de urgencia, hospitalizaciones y consultas de pacientes internados. El *delirio*, un término que se utiliza para describir un estado de confusión aguda, sigue siendo una causa principal de morbilidad y mortalidad, al contribuir, tan sólo en Estados Unidos, con miles de millones de dólares cada año a los costos en atención sanitaria. El delirio a menudo pasa inadvertido pese a pruebas claras de que suele ser la manifestación cognitiva de enfermedades médicas o neurológicas importantes subyacentes.

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL DELIRIO

Se utilizan muy diversos términos para describir el delirio, entre los cuales se incluye *encefalopatía, insuficiencia cerebral aguda, estado de confu-*

*sión aguda y psicosis posoperatoria o de la unidad de cuidados intensivos (ICU, intensive care unit)*. El delirio tiene muchas manifestaciones clínicas, pero básicamente se define como un deterioro más bien agudo de la cognición que fluctúa en el curso de horas o días. El dato distintivo del delirio es un déficit de atención, si bien son afectados de manera variable todos los dominios cognitivos (inclusive memoria, función ejecutiva, tareas visuoespaciales y lenguaje). Los síntomas relacionados incluyen alteraciones en los ciclos de sueño y vigilia, trastornos de la percepción como alucinaciones y delirios, cambios en el afecto y datos autonómicos que incluyen inestabilidad de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial.

El delirio es un diagnóstico clínico que sólo se establece a la cabecera del paciente. Se han descrito dos categorías clínicas amplias de delirio, los subtipos hiperreactivos y los hiporreactivos, con base en las características psicomotrices diferentes. El síndrome cognitivo que acompaña a la abstinencia grave de alcohol sigue siendo el ejemplo típico del subtipo hiperreactivo, que se caracteriza por alucinaciones intensas, agitación e hiperreactividad, las cuales a menudo van acompañadas de inestabilidad autonómica potencialmente mortal. En contraste notable se encuentra el subtipo de delirio hipoactivo, que se ejemplifica en la intoxicación por opiáceos, en el cual los pacientes están abstraídos e inmóviles, con apatía notoria y bradicinesia motriz.

Esta dicotomía entre los subtipos de delirio es un concepto de utilidad, pero los pacientes a menudo encajan en algún punto de un amplio espectro entre los extremos de hiperactividad e hipoactividad, que a veces fluctúan entre sí por minutos. Por tanto, los clínicos deben reconocer la amplia gama



de presentaciones de delirio a fin de identificar a todos los enfermos con este trastorno cognitivo potencialmente reversible. Los sujetos hiperactivos, como los que presentan *delirium tremens*, fácilmente se reconocen por su agitación grave característica, temblores, alucinaciones e inestabilidad autonómica. Quienes presentan una alteración pero de aspecto tranquilo muy a menudo pasan inadvertidos en las salas médicas y en la ICU, y sin embargo, múltiples estudios sugieren que este subtipo hipoactivo no reconocido es el que conlleva pronósticos más desfavorables.

Se hace hincapié en la reversibilidad del delirio en virtud de que muchas causas, por ejemplo las infecciones de múltiples órganos y los efectos de medicamentos, son fáciles de tratar. Sin embargo, los efectos cognitivos del delirio a largo plazo en gran parte siguen sin conocerse y no se han estudiado bien. Algunas crisis de delirio continúan durante semanas, meses o incluso años. La persistencia del delirio en algunos pacientes y su elevada tasa de recidiva se deben al tratamiento inadecuado de la causa subyacente del síndrome. En algunos casos, el delirio no cede en virtud de que hay una lesión neuronal permanente de fondo. Aun después que se resuelve un episodio de delirio, puede haber efectos residuales. Son muy variables los sucesos que el paciente recuerda después del delirio, fluctuando desde la amnesia completa hasta la repetición de la experiencia del periodo atemorizante de confusión de una manera perturbadora, de un modo similar a lo que se observa en un paciente con trastorno por estrés posttraumático.

### ■ FACTORES DE RIESGO

Un plan de prevención primaria eficaz para el delirio comienza con la identificación de los pacientes con máximo riesgo, entre lo que se incluye la preparación para un procedimiento quirúrgico electivo o el ingresar al hospital. Si bien no se ha aceptado ampliamente un solo sistema de puntuación validado como un método para la detección sistemática de pacientes asintomáticos, hay múltiples factores de riesgo bien documentados para el delirio.

Los dos riesgos identificados más constantemente son la edad avanzada y la disfunción cognitiva inicial. Los individuos que tienen más de 65 años o que muestran bajas calificaciones en las pruebas estandarizadas de la cognición presentan delirio al hospitalizarse con una frecuencia que se aproxima a 50%. No se ha documentado si la edad y la disfunción cognitiva inicial son factores de riesgo verdaderamente independientes. Otros factores predisponentes son la privación sensorial, como las alteraciones auditivas y visuales persistentes, lo mismo que los índices de salud global deficientes, como son inmovilidad inicial, desnutrición y enfermedades médicas o neurológicas subyacentes.

Los riesgos intrahospitalarios para el delirio incluyen la colocación de sonda vesical, sujeción física, privación de sueño y sensorial y la adición de tres o más medicamentos nuevos. Evitar estos riesgos sigue siendo un componente fundamental de la prevención y del tratamiento del delirio. Los factores de riesgo quirúrgicos y anestésicos para la aparición de delirio posoperatorio incluyen procedimientos específicos como los que entrañan derivación cardiopulmonar y tratamiento inadecuado o excesivo del dolor en el periodo posoperatorio inmediato.

La relación entre delirio y demencia (cap. 371) se complica por la superposición significativa entre los dos trastornos, no siempre es fácil distinguir entre ambos. La demencia y la disfunción cognitiva preexistente representan factores de riesgo importantes para el delirio, y por lo menos dos tercios de los casos de delirio se presentan en individuos con demencia subyacente concomitante. Una forma de demencia con parkinsonismo, denominada *demencia con cuerpos de Lewy*, se caracteriza por una evolución fluctuante, alucinaciones visuales sobresalientes, parkinsonismo y un déficit en la atención que únicamente es similar al delirio hiperactivo. El delirio en los ancianos a menudo refleja una lesión cerebral que es vulnerable debido a un trastorno neurodegenerativo subyacente. Por tanto, la aparición de delirio a veces anuncia el inicio de la manifestación de un trastorno cerebral no reconocido previamente.

### ■ EPIDEMIOLOGÍA

El delirio es una enfermedad común, pero la frecuencia de notificación ha variado ampliamente según los criterios utilizados para definir el trastorno. Los estimados del delirio en los pacientes hospitalizados fluctúan entre 14 y 56%, y se han comunicado tasas más elevadas para los ancianos y para los individuos sometidos a operaciones de la cadera. Los

pacientes de edad avanzada que están internados en la unidad de cuidados intensivos tienen tasas muy elevadas de delirio, las cuales fluctúan entre 70 y 87%. El trastorno no se reconoce hasta en un tercio de los pacientes internados con delirio, y el diagnóstico es muy problemático en el entorno de la ICU donde a menudo es difícil apreciar la disfunción cognitiva en el contexto de enfermedades multiorgánicas importantes y en un paciente sedado. El delirio en la ICU habrá de considerarse como una manifestación importante de la disfunción orgánica no diferente a la insuficiencia hepática, renal o cardíaca. Fuera del contexto hospitalario agudo, el delirio se presenta en casi dos tercios de los pacientes internados en asilos o residencias y en más de 80% de los que se encuentran en su etapa final de la vida. Estos cálculos resaltan la frecuencia notablemente elevada de este síndrome cognitivo en personas de edad avanzada, un grupo que cabe esperar aumente en el siguiente decenio con el envejecimiento de la generación que nació inmediatamente después de la Segunda Guerra Mundial.

En los decenios previos un episodio de delirio se consideraba como un trastorno transitorio que conllevaba un pronóstico benigno. En la actualidad el delirio claramente se ha relacionado con una morbilidad sustancial y un aumento en la mortalidad, y cada vez se reconoce más como un signo de una enfermedad subyacente importante. Los estimados recientes de la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con delirio han fluctuado entre 25 y 33%, una tasa similar a la de los que presentan sepsis. Los enfermos con un episodio de delirio intrahospitalario tienen una mortalidad más elevada en los meses y los años subsiguientes a su enfermedad en comparación con los pacientes hospitalizados sin delirio de edad equiparable. Los enfermos con delirio hospitalizados tienen una estancia más prolongada, más posibilidades de ser dados de alta a un asilo y una mayor tendencia a experimentar episodios subsiguientes de delirio; en consecuencia, este trastorno tiene enormes efectos económicos.

### ■ PATOGENIA

La patogenia y la anatomía del delirio no están bien dilucidadas. El déficit en la atención que constituye el dato neuropsicológico distintivo del delirio, parece tener una ubicación difusa en el tronco encefálico, la corteza prefrontal y los lóbulos parietales. Raras veces las lesiones focales, como los accidentes cerebrovasculares isquémicos, han desencadenado delirios en personas por lo demás sanas. Se han comunicado con más frecuencia lesiones parietales derechas y talámicas dorsales mediales, lo que resalta la importancia de estas zonas en la patogenia del delirio. En la mayor parte de los casos, el delirio es resultado de alteraciones difusas en las regiones corticales y subcorticales, más que de una causa neuroanatómica focal. Los datos electroencefalográficos (EEG) en personas con delirio por lo general muestran una lentitud simétrica, un dato no específico que apoya una disfunción cerebral difusa.

La deficiencia de acetilcolina desempeña en ocasiones una función importante en la patogenia del delirio. Los medicamentos con propiedades anticolinérgicas pueden desencadenar delirios en individuos susceptibles, y las modalidades de tratamiento ideadas para mejorar el tono colinérgico, como los inhibidores de la colinesterasa, en pequeños ensayos, han demostrado aliviar los síntomas de delirio. Los pacientes con demencia son susceptibles a episodios de delirio, en tanto que aquellos con enfermedad de Alzheimer tienen un estado de deficiencia colinérgica crónica a consecuencia de la degeneración de neuronas productoras de acetilcolina en el prosencéfalo basal. Otra demencia común relacionada con una disminución en la concentración de acetilcolina, la demencia con cuerpos de Lewy, es clínicamente similar al delirio en algunos pacientes. Otros neurotransmisores quizá también intervienen en este trastorno cerebral difuso. Por ejemplo, los incrementos en la dopamina desencadenan asimismo delirio. Los pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con medicamentos dopaminérgicos desarrollan un estado delirante que se caracteriza por alucinaciones visuales, fluctuaciones y confusión. En cambio, por mucho tiempo se ha reconocido que la reducción en el tono dopaminérgico con antagonistas de la dopamina, como los medicamentos antipsicóticos típicos y atípicos, representa un tratamiento sintomático eficaz en pacientes con delirio.

No todos los individuos expuestos al mismo efecto nocivo presentarán signos de delirio. Una dosis baja de un medicamento anticolinérgico puede no tener efectos cognitivos en un adulto joven sano pero puede ocasionar un delirio florido en una persona de edad avanzada con una demencia subyacente documentada. Sin embargo, una dosis muy alta

del mismo anticolinérgico puede desencadenar delirio incluso en personas jóvenes sanas. Este concepto de la aparición del delirio como resultado de una lesión en individuos predispuestos en la actualidad es el concepto sobre la patogenia más aceptado. Por tanto, si un individuo previamente sano sin un antecedente de enfermedad cognitiva desarrolla delirio en el contexto de una lesión más bien menor, como cirugía electiva u hospitalización, entonces habrá de considerarse una enfermedad neurológica subyacente no reconocida, como una enfermedad neurodegenerativa, múltiples accidentes cerebrovasculares previos, u otra causa cerebral más difusa. En este contexto, el delirio puede visualizarse como el síntoma que resulta de una “prueba de estrés para el cerebro” desencadenada por la lesión. La exposición a factores desencadenantes conocidos como una infección multiorgánica o medicamentos nocivos pueden desenmascarar una merma en la reserva cerebral y vaticinar una enfermedad subyacente importante y potencialmente tratable.

## ESTUDIO DEL PACIENTE

## Delirio

Dado que el diagnóstico de delirio es clínico y se establece a la cabecera del paciente, se requiere un interrogatorio cuidadoso y una exploración física minuciosa al evaluar a los enfermos con posibles estados de confusión. Las herramientas de detección ayudan a los médicos y a las enfermeras a identificar a los pacientes con delirio, y entre ellas incluyen el *Confusion Assessment Method* (CAM), la Escala del Síndrome Cerebral Orgánico, la Escala de Calificación del Delirio y en la ICU, la Escala de Detección del Delirio y la versión del CAM para la ICU. Si se usa el CAM, el diagnóstico de delirio se establece si hay 1) inicio agudo y evolución fluctuante, y 2) falta de atención acompañada de 3) pensamiento desorganizado o 4) nivel de conciencia alterado. Estas escalas están basadas en criterios del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) de la *American Psychiatric Association* o de la *International Classification of Diseases* (ICD) de la Organización Mundial de la Salud. Lamentablemente, estas escalas por sí mismas no identifican una completa gama de pacientes con delirio. Todos los enfermos con confusión aguda se presupondrán con delirio independientemente de que sus manifestaciones se deban a la amplia variedad de posibles manifestaciones clínicas. Una evolución que fluctúa en el curso de algunas horas o días y que se puede agravar por la noche (denominada *confusión vespertina progresiva*) es típica pero no esencial para el diagnóstico. La observación del paciente por lo general revela una alteración en el nivel de la conciencia o un déficit de atención. Otras manifestaciones distintivas que se presentan en el enfermo con delirio incluyen alteraciones en los ciclos de sueño-vigilia, trastornos cognitivos como alucinaciones o delirios, inestabilidad autonómica y cambios en el afecto.

**ANTECEDENTES** Es difícil investigar con exactitud los antecedentes en los pacientes delirantes que tienen alteraciones en los niveles de conciencia o trastornos en la atención. La información obtenida de una fuente colateral como el cónyuge u otro miembro de la familia es, por tanto, inestimable. Los tres aspectos más importantes de los antecedentes incluyen la función cognitiva inicial del enfermo, la cronología de la enfermedad actual y los medicamentos que recibe en la actualidad.

La función cognitiva premórbida puede evaluarse a través de la fuente colateral o, si se requiere, mediante una revisión del expediente del paciente externo. El delirio por definición representa un cambio relativamente agudo, por lo general en el transcurso de horas a días, a partir de un punto de referencia cognitivo. Como resultado, un estado de confusión aguda es casi imposible de diagnosticar sin algún conocimiento de la función cognitiva premórbida. Sin esta información, muchos pacientes con demencia o depresión pueden confundirse como portadores de delirio durante una sola valoración inicial. Sólo las conversaciones con los familiares permitirán determinar que los individuos con un cuadro clínico más hipoactivo, apáticos y con lentitud psicomotriz, muestran un estado diferente al premórbido. Se ha demostrado que diversos instrumentos validados, entre los que se incluyen la *Blessed Dementia Rating Scale* modificada

y la *Clinical Dementia Rating* (CDR), permiten diagnosticar con precisión disfunción cognitiva utilizando como fuente de información a otra persona. Las alteraciones cognitivas premórbidas son comunes en los pacientes con delirio. Aun cuando no se encuentre tal antecedente de alteraciones cognitivas, de cualquier manera se tendrá muy presente la posibilidad de un trastorno neurológico subyacente previamente no reconocido.

Es importante determinar la cronología del cambio cognitivo no sólo para documentar un diagnóstico de delirio, sino también para correlacionar el inicio de la enfermedad con las causas potencialmente tratables, como cambios recientes en medicamentos o síntomas de infección general.

Los medicamentos siguen siendo una causa común de delirio, sobre todo los que tienen propiedades anticolinérgicas o sedantes. Se estima que casi un tercio de todos los casos de delirio son consecuencia de medicamentos, sobre todo en ancianos. Los antecedentes de farmacoterapia habrán de incluir todas las prescripciones, así como las sustancias de venta libre y herbarias que ha tomado el paciente y cualquier cambio reciente en la dosificación o la formulación, lo que incluye la sustitución de medicamentos de patente con genéricos.

Otros elementos importantes de los antecedentes son la detección de síntomas de insuficiencia orgánica o infección de múltiples órganos, que a menudo contribuyen al delirio en los ancianos. En pacientes con delirio más jóvenes es común un antecedente de consumo de drogas ilícitas, alcoholismo o exposición a sustancias tóxicas. Por último, el preguntar al paciente y a alguien cercano sobre otros síntomas que acompañan al delirio, como depresión o alucinaciones, ayudará a identificar objetivos de tratamiento potenciales.

**EXPLORACIÓN FÍSICA** La exploración física general en un paciente con delirio incluirá una detección cuidadosa de signos de infección como fiebre, taquipnea, consolidación pulmonar, soplo cardíaco o rigidez de nuca. Debe valorarse el estado de los líquidos; tanto la deshidratación como la sobrecarga de líquido con la hipoxemia consecuente se relacionan con delirio, y ambos trastornos casi siempre son fáciles de corregir. La apariencia de la piel es útil, muestra ictericia en la encefalopatía hepática, cianosis en la hipoxemia o trayectos de agujas en personas que consumen drogas intravenosas.

El examen neurológico requiere una valoración cuidadosa del estado mental. Las personas con delirio a menudo tienen una evolución fluctuante; por lo tanto, es posible que el diagnóstico pase desapercibido cuando se considera un solo punto temporal en la valoración. Aunque no todos, algunos pacientes presentan la pauta característica de “atardecer”, la agravación de sus condiciones por la noche. En estos casos, la exploración sólo en los turnos matutinos brinda una tranquilidad engañosa.

La mayoría de los sujetos con delirio tiene nivel de conciencia que va de la hiperexcitación al letargo y al coma; esto es fácil de valorar. En un paciente con un nivel de conciencia relativamente normal, está indicada la detección de una deficiencia en la atención, ya que ésta es la marca neuropsicológica distintiva del delirio. La atención puede valorarse mientras se interroga a la persona. El habla tangencial, el flujo fragmentado de ideas o la incapacidad para seguir órdenes complejas a menudo indican un problema en la atención. Existen pruebas neuropsicológicas formales para valorar la atención, pero una prueba sencilla de repetición anterógrada de dígitos es rápida y bastante sensible; se pide al paciente que repita series cada vez más largas de dígitos, se comienza con una de dos números. Los adultos promedio pueden repetir una serie de cinco a siete dígitos antes de fallar; una serie de cuatro dígitos o menos indica un déficit de atención, a menos que haya barreras auditivas o de lenguaje.

Las pruebas neuropsicológicas más formales pueden ser de gran utilidad para valorar al paciente con delirio, pero por lo general son demasiado engorrosas y dilatadas en los pacientes hospitalizados. Un estudio [*Mini Mental Status Examination* (MMSE)] sencillo ([cuadro 371-5](#)) brinda cierta información respecto a orientación, lenguaje y habilidades visuoespaciales; sin embargo, el desempeño de algunas tareas en el MMSE como pronunciar “mundo” hacia

atrás o la sustracción seriada de dígitos resultará alterada por las deficiencias de atención de los pacientes con delirio y por tanto no son fiables.

La parte restante del examen neurológico de detección se enfocará a identificar nuevas deficiencias neurológicas focales. Los accidentes cerebrovasculares circunscritos o las lesiones expansivas aisladas raras veces son la causa del delirio, pero los pacientes con enfermedad cerebrovascular difusa subyacente o trastornos neurodegenerativos pueden no tener la capacidad para tolerar cognitivamente lesiones nuevas más o menos pequeñas. También se realizará detección de signos adicionales de trastornos neurodegenerativos como parkinsonismo, el cual se observa no sólo en la enfermedad de Parkinson idiopática, sino también en otros trastornos demenciales como la enfermedad de Alzheimer, la demencia con cuerpos de Lewy y la parálisis supranuclear progresiva. La presentación de mioclonos multifocales o asterixis en el examen motor es no específica pero suele indicar una causa metabólica o tóxica del delirio.

**ETIOLOGÍA** Algunas causas son fáciles de distinguir mediante un interrogatorio cuidadoso y una exploración física minuciosa, en tanto que otras requieren la confirmación mediante estudios de laboratorio, estudios de imágenes u otras pruebas auxiliares. Un grupo extenso y diverso de lesiones puede ocasionar delirio, y la causa en muchos pacientes suele ser multifactorial. En el **cuadro 25-1** se enuncian causas comunes.

Los medicamentos prescritos, los de venta libre y los herbarios suelen desencadenar delirio. Los medicamentos con propiedades anticolinérgicas, los narcóticos y las benzodiazepinas son causa muy frecuente, pero casi cualquier compuesto puede desencadenar una disfunción cognitiva en un paciente predispuesto. Si bien un enfermo de edad avanzada con demencia premórbida puede presentar delirio al recibir una dosis relativamente pequeña de un medicamento, otros individuos menos susceptibles sólo presentan delirio con dosis muy elevadas del mismo medicamento. Esta observación resalta la importancia de correlacionar la cronología de los cambios recientes en los medicamentos, lo que incluye dosis y formulación, con el inicio de la disfunción cognitiva.

En los pacientes más jóvenes en especial, las drogas ilícitas y las toxinas son causas comunes de delirio. Además de las drogas más típicas, el aumento reciente en la disponibilidad de las llamadas drogas de club, como la metilendioximetanfetamina (MDMA, éxtasis), el hidroxibutirato  $\gamma$  (*gamma-hydroxybutyrate*, GHB) y el agente semejante a la fenciclidina (PCP), cetamina, han dado origen a un aumento en las personas jóvenes que se presentan en estado de delirio en unidades de atención médica aguda. Muchos medicamentos de prescripción frecuente como los opiáceos orales y las benzodiazepinas en la actualidad a menudo son objeto de consumo excesivo y son fáciles de conseguir en las calles. La intoxicación alcohólica con altas concentraciones séricas produce confusión, pero es más común que la abstinencia de alcohol desencadene un delirio hiperactivo típico. La abstinencia de alcohol y de benzodiazepinas habrá de considerarse en todos los casos de delirio ya que hasta los pacientes que beben unas cuantas raciones de alcohol todos los días experimentarán síntomas de abstinencia relativamente graves al hospitalizarse.

Las anomalías metabólicas como los trastornos electrolíticos del sodio, el calcio, el magnesio o la glucosa, ocasionan delirio, y los trastornos leves desencadenan alteraciones cognitivas sustanciales en individuos susceptibles. Otras causas metabólicas frecuentes incluyen insuficiencia hepática y renal; hipercapnia e hipoxemia; deficiencias vitamínicas de tiamina y B<sub>12</sub>; trastornos autoinmunitarios, como vasculitis del sistema nervioso central (SNC), y endocrinopatías como enfermedades tiroideas y suprarrenales.

La infección sistémica a menudo causa delirio, sobre todo en los ancianos. Una situación frecuente es el desarrollo de un deterioro cognitivo agudo en presencia de una infección urinaria en un paciente con demencia basal. La neumonía, infecciones cutáneas como la celulitis y la septicemia franca también causan delirio. Es probable que esta llamada encefalopatía séptica, observada a menudo en la ICU, se deba a la liberación de citocinas proinflamatorias y

## CUADRO 25-1 Causas comunes de delirio

### Toxinas

Medicamentos prescritos: sobre todo los que tienen propiedades anticolinérgicas, los narcóticos y las benzodiazepinas

Drogas: intoxicación alcohólica y abstinencia de alcohol, opiáceos, éxtasis, LSD, GHB, PCP, cetamina, cocaína

Venenos: inhalantes, monóxido de carbono, etilenglicol, plaguicidas

### Trastornos metabólicos

Alteraciones electrolíticas: hipopotasemia, hiperglucemia, hiponatremia, hipernatremia, hipercalcemia, hipocalcemia, hipomagnesemia

Hipotermia e hipertermia

Insuficiencia pulmonar: hipoxemia e hipercapnia

Insuficiencia hepática y encefalopatía hepática

Insuficiencia renal y uremia

Insuficiencia cardíaca

Deficiencias de vitaminas: B<sub>12</sub>, tiamina, folato, niacina

Deshidratación y desnutrición

Anemia

### Infecciones

Infecciones generalizadas: infecciones urinarias, neumonía, infecciones de piel y tejidos blandos, sepsis

Infecciones del SNC: meningitis, encefalitis, absceso cerebral

### Trastornos endocrinos

Hipertiroidismo, hipotiroidismo

Hiperparatiroidismo

Insuficiencia suprarrenal

### Trastornos cerebrovasculares

Estados de hipoperfusión global

Encefalopatía hipertensiva

Accidentes cerebrovasculares isquémicos focales y hemorragias: sobre todo lesiones parietales y talámicas no dominantes

### Trastornos autoinmunitarios

Vasculitis del SNC

Lupus cerebral

### Trastornos relacionados con convulsiones

Estado epiléptico no convulsivo

Convulsiones intermitentes con estados posteriores a crisis epiléptica prolongados

### Trastornos neoplásicos

Metástasis difusas al cerebro

Gliomatosis cerebral

Meningitis carcinomatosa

### Hospitalización

### Delirio terminal

**Abreviaturas:** LSD, dietilamida del ácido lisérgico (*lysergic acid diethylamide*); GHB, hidroxibutirato  $\gamma$ ; PCP, fenciclidina; SNC, sistema nervioso central.

a sus efectos cerebrales difusos. Las infecciones del SNC, como meningitis, encefalitis y absceso, son causas menos frecuentes de delirio. Sin embargo, en vista de las elevadas tasas de mortalidad vinculadas con estos trastornos cuando no se tratan pronto, los médicos siempre deben mantener un alto índice de sospecha.

En algunos individuos susceptibles, la exposición a un entorno desconocido de un hospital puede desencadenar delirio. Esta causa suele ocurrir como parte de un delirio multifactorial y habrá de considerarse un diagnóstico de exclusión después de investigar minuciosamente todas las demás causas. Muchos métodos de pre-



cción primaria y tratamiento del delirio implican técnicas relativamente sencillas para abordar los aspectos del entorno de internamiento que producen más confusión.

Las causas cerebrovasculares suelen deberse a una hipoperfusión global en el contexto de una hipotensión periférica por insuficiencia cardíaca, choque séptico, deshidratación o anemia. Los accidentes cerebrovasculares focales en el lóbulo parietal derecho y el tálamo dorsal medial raras veces originan un estado de delirio. Una situación más frecuente implica un nuevo accidente cerebrovascular focal o hemorragia que produce confusión en un enfermo cuya reserva cerebral está reducida. En estos individuos, a veces es difícil distinguir entre la disfunción cognitiva resultante de una nueva lesión neurovascular en sí y el delirio debido a complicaciones infecciosas, metabólicas y farmacológicas que acompañan a la hospitalización después del accidente cerebrovascular.

Dado que suele observarse una fluctuación del delirio, se pueden pasar por alto las convulsiones intermitentes al considerar las posibles causas. Tanto el estado epiléptico no convulsivo, como las convulsiones focales o generales recidivantes seguidas de confusión después de una crisis epiléptica, pueden ocasionar delirio; el electroencefalograma sigue siendo indispensable para este diagnóstico. La actividad epiléptica que se disemina a partir de un foco eléctrico en una masa o infarto puede explicar una disfunción cognitiva global causada por lesiones relativamente pequeñas.

Es muy común que los pacientes experimenten delirio en las etapas finales de la vida en unidades de atención paliativa. Esta condición, a veces descrita como *inquietud terminal*, debe identificarse y tratarse de manera intensiva, ya que es una causa importante de malestar para el paciente y su familia al final de la vida de aquél. Cabe recordar que estos enfermos también sufren causas más comunes de delirio como las infecciones generalizadas.

**ESTUDIOS DE LABORATORIO Y VALORACIÓN DIAGNÓSTICA** Un enfoque rentable para la valoración diagnóstica del delirio permite que los antecedentes y la exploración física sirvan de guía para realizar los estudios. Ningún algoritmo establecido para los estudios encajará en todos los enfermos delirantes dado el impresionante número de causas potenciales, pero en el **cuadro 25-2** se detalla un enfoque por pasos. Si en las primeras fases se identifica un factor desencadenante claro, como un medicamento nocivo, entonces se requieren escasos estudios adicionales. Sin embargo, si no se descubre alguna posible causa con la valoración inicial, habrá de iniciarse la búsqueda intensiva de una causa fundamental.

En todos los pacientes con delirio se deben realizar estudios de laboratorio básicos que incluyan biometría hemática completa, pruebas analíticas de electrolitos, así como de funcionamiento hepático y renal. En los enfermos de edad avanzada, es importante la detección de infecciones generalizadas, lo que incluye radiografías torácicas, examen general de orina y cultivo de orina, y posiblemente hemocultivos. En los individuos más jóvenes son apropiados los análisis de suero y orina en las primeras fases de la valoración diagnóstica para detectar medicamentos y sustancias tóxicas. Los estudios de laboratorio adicionales enfocados a otras causas autoinmunitarias, endocrinológicas, metabólicas e infecciosas, se reservarán para los pacientes en quienes el diagnóstico sigue siendo dudoso después de los primeros análisis.

Múltiples estudios han demostrado que las imágenes cerebrales en los pacientes con delirio no suelen ser de utilidad. Sin embargo, si la valoración inicial no revela algún diagnóstico, la mayoría de los clínicos recurre rápidamente a los estudios de imágenes del cerebro a fin de descartar causas estructurales. Una tomografía por computadora (CT, *computed tomography*) sin medio de contraste permite identificar masas de gran tamaño y hemorragias, pero por lo demás es relativamente insensible para descubrir una causa del delirio. La capacidad de la resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) para identificar la mayor parte de los accidentes cerebrovasculares de tipo isquémico agudo y para brindar detalles neuroanatómicos que proporcionan indicios de posibles infecciones o trastornos inflamatorios, neurodegenerativos y neoplásicos, hace de este estudio la modalidad preferida. Puesto que es limitada la

## CUADRO 25-2 Valoración paso a paso de un paciente con delirio

### Valoración inicial

- Interrogatorio con especial atención a medicamentos (incluidos los de venta libre y los herbarios)
- Exploración física general y examen neurológico
- Biometría hemática completa
- Estudios de electrolitos que incluyen calcio, magnesio, fósforo
- Pruebas de funcionamiento hepático, incluida albúmina
- Pruebas de funcionamiento renal

### Primera serie de evaluaciones adicionales guiadas por la valoración inicial

- Detección de infecciones generalizadas
  - Examen y cultivo de orina
  - Radiografía torácica
  - Hemocultivos
- Electrocardiograma
- Gases en sangre arterial
- Detección toxicológica en suero, orina o ambos (se lleva a cabo antes en personas jóvenes)
- Estudios de imágenes del cerebro con MRI con difusión y gadolinio (preferido) o CT
- Sospecha de infección del SNC: punción lumbar después de imágenes cerebrales
- Sospecha de causas relacionadas con convulsiones: electroencefalograma (EEG) (si es alta la sospecha se llevará a cabo de inmediato)

### Segunda serie de evaluaciones adicionales

- Determinaciones de vitaminas: B<sub>12</sub>, folato, tiamina
- Estudios de laboratorio endocrinológicos: hormona estimulante de la tiroides y tiroxina libre; cortisol
- Amoniaco en suero
- Velocidad de eritrosedimentación
- Estudios serológicos autoinmunitarios: anticuerpos antinucleares (ANA), concentraciones de complemento; p-ANCA, c-ANCA
- Estudios serológicos infecciosos: reagina de plasmina rápida; estudios serológicos micóticos y víricos si es alta la sospecha; anticuerpo de VIH
- Punción lumbar (si no se realizó ya)
- MRI del cerebro con y sin gadolinio (si no se ha llevado a cabo)

**Abreviaturas:** p-ANCA, anticuerpo anticitoplasma neutrofilico perinuclear (*perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody*); c-ANCA, anticuerpo anticitoplasma neutrofilico citoplásmico (*cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody*).

disponibilidad de las técnicas de resonancia magnética nuclear, en virtud de la rapidez de las imágenes, la cooperación del paciente y las contraindicaciones para la exposición magnética, muchos clínicos comienzan con la CT y proceden a la resonancia magnética nuclear cuando sigue sin determinarse la causa del delirio.

En todos los pacientes en quienes se sospecha infección del sistema nervioso central es necesario realizar una punción lumbar (LP, *lumbar puncture*) inmediatamente después de tomar las neuroimágenes apropiadas. El examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) también es de utilidad para identificar trastornos inflamatorios y neoplásicos, lo mismo que para diagnosticar encefalopatía hepática, al identificar una elevación en las concentraciones de glutamina en el LCR. Por consiguiente, la punción lumbar se considerará en todo enfermo con delirio cuyos estudios de valoración resulten negativos. El electroencefalograma no desempeña una función sistemática en el estudio del delirio, pero sigue siendo de gran utilidad cuando se consideran causas relacionadas con convulsiones.

El tratamiento del delirio comienza con la atención al factor desencadenante fundamental (p. ej., pacientes con infecciones generalizadas habrán de recibir antibióticos apropiados y se les corregirán con cautela los trastornos electrolíticos subyacentes). Estas medidas a menudo permiten la resolución rápida del delirio. El atacar a ciegas los síntomas de delirio con medios farmacoterapéuticos sólo sirve para prolongar el tiempo en que los pacientes permanecen en el estado de confusión y puede encubrir información diagnóstica de importancia. Estudios recientes con fármacos usados para reforzar el tono colinérgico en pacientes con delirio produjeron resultados mixtos; por ahora no se recomienda esta terapéutica.

Los métodos relativamente sencillos de atención de apoyo son muy eficaces para tratar a los enfermos con delirio. La reorientación por el personal de enfermería y la familia del paciente en combinación con relojes visibles, calendarios y ventanas orientadas al exterior, permite reducir la confusión. El aislamiento sensorial se prevendrá proporcionando gafas y dispositivos auditivos a los enfermos que lo requieran. La exacerbación vespertina progresiva de los síntomas puede abordarse en gran medida mediante la vigilancia de los ciclos de sueño y vigilia apropiados. Durante el día, una habitación bien iluminada habrá de acompañarse de actividades o ejercicios para prevenir las siestas. Por la noche, un entorno tranquilo y en penumbra con interrupciones limitadas por parte del personal permite el reposo apropiado. Estas intervenciones en el ciclo del sueño y vigilia son muy importantes en la unidad de cuidados intensivos, ya que la habitual actividad constante durante las 24 h suele provocar delirio. Se ha demostrado que el tratar de reproducir el entorno doméstico en la medida de lo posible ayuda al tratamiento e incluso a la prevención del delirio. Las visitas de amigos y familiares durante todo el día minimizan la ansiedad inherente al flujo constante de caras nuevas de personal y médicos. El permitir a los pacientes hospitalizados acceso a ropa de cama, prendas de vestir y objetos nocturnos familiares harán que el entorno hospitalario resulte menos extraño y por tanto menos confuso. Las medidas de enfermería estándar simples, como el mantener la nutrición adecuada y el estado volumétrico apropiado, así como el tratamiento de la incontinencia y de las escaras, también ayudarán a aliviar el malestar y la confusión resultante.

En algunos casos, los pacientes plantean una amenaza para su propia seguridad o la del personal, y se requiere tratamiento agudo. Las alarmas de cama y los asientos personales son más eficaces y mucho menos desorientadores que las sujeciones físicas. Se evitará la sedación farmacológica, pero cuando sea necesaria, se administran medicamentos antipsicóticos típicos o atípicos en dosis muy bajas, según se requiera y esto resulta eficaz. La relación reciente del uso de antipsicóticos en el anciano con aumento en la tasa de mortalidad resalta la importancia de su empleo prudente y sólo como

último recurso. Las benzodiazepinas no son tan efectivas como los antipsicóticos y a menudo agravan la confusión por sus propiedades sedantes. Aunque muchos médicos todavía utilizan benzodiazepinas en el tratamiento de la confusión aguda, su empleo debe limitarse a los casos en los que el delirio se debe a la abstinencia alcohólica o de benzodiazepinas.

## ■ PREVENCIÓN

El desarrollo de una estrategia efectiva para prevenir el delirio en los pacientes hospitalizados, reviste gran importancia por la elevada morbilidad vinculada con el delirio y el enorme aumento que causa en los costos de atención a la salud. El primer paso es la identificación exitosa de las personas con riesgo alto, seguido por el inicio de las intervenciones apropiadas. Un estudio distribuyó al azar más de 850 ancianos hospitalizados para tratarlos con protocolos estandarizados sencillos con el fin de modificar los factores de riesgo para el delirio, que incluyeron daño cognitivo, inmovilidad, daño visual, daño auditivo, privación de sueño y deshidratación. Se observaron disminuciones significativas en el número y duración de los episodios de delirio en el grupo con tratamiento, pero desafortunadamente las tasas de recurrencia del delirio no cambiaron. Estudios recientes en la ICU se han enfocado en la identificación de sedantes, como la dexmedetomidina, que conllevan menor riesgo de causar delirio en pacientes graves. Todos los hospitales y sistemas de salud deben trabajar para el desarrollo de protocolos estandarizados que corrijan los factores de riesgo frecuentes, con la finalidad de disminuir la incidencia del delirio.

## AGRADECIMIENTO

En la 16ª edición, Allan H. Ropper contribuyó en una sección sobre estados de confusión aguda que se incorporó en el presente capítulo.

## LECTURAS ADICIONALES

- FONG TG et al: Delirium in elderly adults: Diagnosis, prevention, and treatment. *Nat Rev Neurol* 5:210, 2009
- GIRARD TD et al: Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med* 38:1513, 2010
- INOUE SK et al: Clarifying confusion: The confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 113:941, 1990
- : A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med* 340:669, 1999
- LAT I et al: The impact of delirium on clinical outcomes in mechanically ventilated surgical and trauma patients. *Crit Care Med* 37:1898, 2009
- RIKER RR et al: Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: A randomized trial. *JAMA* 301:489, 2009

# CAPÍTULO 26

## Afasia, amnesia y otros trastornos cerebrales focales

M.-Marsel Mesulam

PARTE 2

Manifestaciones principales y cuadro clínico inicial de las enfermedades

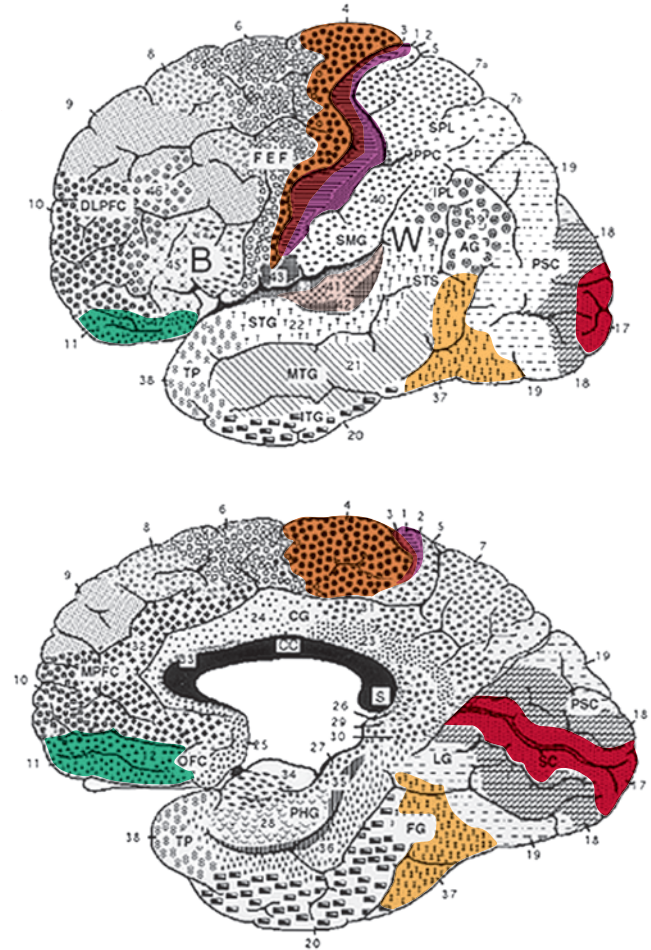
La corteza cerebral del ser humano contiene aproximadamente 20 mil millones de neuronas en un área de 2.5 m<sup>2</sup>. Las áreas *sensoriales primarias* constituyen un portal obligatorio para la incorporación de información sensorial a los circuitos corticales, mientras que las áreas *motoras primarias* proporcionan una vía final común para la coordinación de las actividades motoras complejas. Las áreas sensitivas y motoras primarias ocupan 10% de la corteza cerebral. El resto lo comprenden áreas con selectividad de modalidad, heteromodales, paralímbicas y límbicas conocidas en conjunto como la *corteza de asociación* (fig. 26-1). La corteza recién mencionada es la que media los procesos de integración en que se basan funciones como cognición (capacidad intelectual), emociones y comportamiento. Para el conocimiento clínico eficaz de la corteza de asociación y las enfermedades que la afectan se necesita la valoración sistemática de las funciones psíquicas señaladas.

Según los criterios actuales, no existen centros para “oír palabras”, “percibir espacios”, ni “almacenar recuerdos”. Las funciones cognoscitivas y conductuales (dominios) son coordinadas por la intersección de *redes nerviosas a gran escala* que contienen componentes corticales y subcorticales interconectados.

La disposición en redes para entender bien la función cerebral superior tiene como mínimo cuatro consecuencias de trascendencia clínica: 1) un solo dominio como el lenguaje o la memoria puede ser alterado o anulado por el daño de cualquiera de las áreas, en la medida en que estas últimas pertenezcan a la misma red; 2) el daño circunscrito a una sola área puede originar múltiples déficit que afectan las funciones de todas las redes que se intersecan en esa región; 3) el daño a un componente de red puede ocasionar déficit mínimos o transitorios si las demás partes de la “trama” experimentan reorganización compensadora, y 4) sitios anatómicos individuales dentro de una red poseen una especialización relativa (pero no absoluta) en lo que se refiere a diferentes aspectos conductuales de la función importante. En la práctica clínica asumen máxima importancia cinco grandes redes anatómicamente definidas: 1) red perisilviana del lenguaje; 2) red parietofrontal del conocimiento espacial; 3) red occipitotemporal para reconocimiento de caras y objetos; 4) red límbica para la memoria de retención, y 5) una prefrontal para el control cognoscitivo y conductual.

### RED PERISILVIANA IZQUIERDA DEL LENGUAJE: AFASIAS Y CUADROS SIMILARES

El lenguaje permite la comunicación y la elaboración de ideas y experiencias al vincularlas con símbolos arbitrarios conocidos como palabras. El sustrato neural del lenguaje está compuesto de una red distributiva centrada en la región perisilviana del hemisferio *izquierdo*. El polo posterior de la red está situado en la unión temporoparietal y comprende una región conocida como *área de Wernicke*; una de las funciones esenciales de ella es transformar los estímulos sensitivos en sus representaciones neurales de palabras para que se puedan establecer las asociaciones distribuidas que dan a una palabra su significado. El polo anterior de la red de lenguaje está en la circunvolución frontal inferior e incluye una región conocida como *área de Broca*. Una de las funciones esenciales de dicha área es transformar las representaciones neurales de las palabras en sus secuencias articulatorias para que puedan ser expresadas en forma de lenguaje hablado. La función de secuenciación u ordenamiento seriado del área de Broca parece implicar también el orde-



**Figura 26-1** Caras externa (arriba) e interna (abajo) de los hemisferios cerebrales. Los números señalan las zonas citoarquitectónicas de Brodmann. El área 17 corresponde a la corteza visual primaria, las áreas 41 a 42 a la corteza auditiva primaria, las 1 a 3 a la corteza somatosensorial primaria y la 4, a la corteza motora primaria. El resto de la corteza cerebral contiene las áreas de asociación. AG, Circunvolución angular (*angular gyrus*); B, área de Broca; CC, cuerpo calloso; CG, circunvolución del cíngulo (*cingulate gyrus*); DLPFC, corteza prefrontal dorsolateral (*dorsolateral prefrontal cortex*); FEF, campos oculares frontales (*corteza premotora*) (*frontal eye fields*); FG, circunvolución fusiforme (*fusiform gyrus*); IPL, lóbulo parietal inferior (*inferior parietal lobule*); ITG, circunvolución temporal inferior (*inferior temporal gyrus*); LG, circunvolución lingual (*lingual gyrus*); MPFC, corteza prefrontal interna (*medial prefrontal cortex*); MTG, circunvolución temporal media (*middle temporal gyrus*); OFC, corteza orbitofrontal (*orbitofrontal cortex*); PHG, circunvolución parahipocámpica (*parahippocampal gyrus*); PPC, corteza parietal posterior (*posterior parietal cortex*); PSC, corteza periestriada (*peristriate cortex*); SC, corteza estriada (*striate cortex*); SMG, circunvolución supramarginal (*supramarginal gyrus*); SPL, lóbulo parietal superior (*superior parietal lobule*); STG, circunvolución temporal superior (*superior temporal gyrus*); STS, surco temporal superior (*superior temporal sulcus*); TP, corteza temporopolar (*temporopolar cortex*); W, área de Wernicke.

namiento de las palabras en frases, de manera que la formulación resultante tenga una *sintaxis* (gramática) adecuada al significado. Las áreas de Wernicke y de Broca están conectadas entre sí y con otras regiones perisilvianas, temporales, prefrontales y parietales posteriores, e integran así una red nerviosa que se encarga de los diversos aspectos de la función del lenguaje. La lesión de cualesquiera de estos componentes o de sus conexiones puede ocasionar trastornos del lenguaje (*afasia*). Se hará el diagnóstico de afasia sólo si existen déficit en los aspectos formales del lenguaje, como nombrar, elegir palabras, la comprensión, la adecuación ortográfica y la sintaxis. La disartria y el mutismo por sí mismos no equivalen a un diagnóstico de afasia. La red del lenguaje muestra un perfil de predominio hemisférico izquierdo en la inmensa mayoría de la



población. En casi 90% de los sujetos diestros y en 60% de los zurdos la afasia se produce únicamente tras lesiones en el hemisferio izquierdo. En algunas personas no es posible identificar un predominio hemisférico respecto al lenguaje y en algunas otras (entre ellas una pequeña minoría de personas diestras) existe un predominio hemisférico derecho para el lenguaje. El trastorno del lenguaje que se produce tras una lesión hemisférica derecha en una persona diestra recibe el nombre de *afasia cruzada*.

## ■ EXPLORACIÓN CLÍNICA

La exploración clínica del lenguaje debe comprender una valoración de la función de denominación, el habla espontánea, la comprensión, la repetición, la lectura y la escritura. El déficit de la función de denominación (*anomia*) es el dato más frecuente en los pacientes afásicos. Cuando se pide que nombren objetos comunes (un lápiz o un reloj de pulsera) o sus partes (la goma de borrar, la pulsera), el paciente puede ser incapaz de encontrar la palabra adecuada, utilizar un circunloquio para describir el objeto (“la cosa de escribir”) o dice una palabra equivocada (*parafasia*). Si el paciente emite una palabra incorrecta pero afín (“lima” en vez de “limón”) se conoce al error denominativo como *parafasia semántica*; si la palabra es muy similar a la respuesta correcta pero es fonéticamente inexacta (“milón” por “limón”) el trastorno se conoce como *parafasia fonémica*. Pedirle al paciente que nombre partes corporales, contornos geométricos o componentes de objetos (falda de un abrigo, tapa de una pluma) desencadenará formas leves de anomia en personas que por lo demás pueden denominar objetos comunes. En casi todas las anomias el individuo no puede recuperar el nombre apropiado cuando se le muestra un objeto, pero sí señala el objeto apropiado cuando el explorador le transmite el nombre; lo anterior se conoce como un déficit unidireccional de denominación (o proveniente de la recuperación o recuerdo). Existe un déficit bidireccional en la denominación si el paciente no pronuncia el nombre correcto ni lo reconoce, lo cual denota la posible presencia de una deficiencia de comprensión de la palabra. El *habla espontánea* se describe como “fluida” cuando conserva la longitud e intensidad de emisión de la frase y la melodía adecuadas, y como “no fluida” si experimenta interrupciones, es escasa y la longitud media de las frases es inferior a cuatro palabras. El explorador debe observar también si el habla es parafásica o rica en circunloquios; si existe una relativa pobreza de sustantivos y de verbos de acción con respecto a palabras funcionales (preposiciones, conjunciones); y si el orden de las palabras, los tiempos, los sufijos, los prefijos, los plurales y los posesivos son apropiados. La *comprensión* puede explorarse evaluando la capacidad del paciente para seguir la conversación, haciendo preguntas cuya respuesta es sí o no (¿puede volar un perro? o ¿nieva en verano?), o se pide al paciente que señale objetos (¿de dónde viene la luz de este cuarto?).

Para valorar la capacidad de comprensión de una estructura sintáctica compleja se pueden utilizar frases con oraciones subordinadas o construcciones en voz pasiva (un tigre es comido por un león, ¿qué animal queda vivo?). No se deben utilizar órdenes como cerrar o abrir los ojos, levantarse, sentarse o darse la vuelta para evaluar la comprensión global, porque las respuestas adecuadas a estos movimientos axiales pueden estar indemnes en pacientes que sufren profundos trastornos de la comprensión.

La *repetición* se evalúa pidiendo al paciente que repita palabras sueltas, frases cortas, o secuencias de palabras como “ni síes, ni noes, ni peros”. Explorar la repetición con palabras de pronunciación difícil como hipopótamo valora mejor la disartria que la afasia. Los pacientes afásicos pueden tener pocas dificultades con los trabalenguas, pero encontrar especialmente difícil repetir una serie de palabras funcionales. Es importante cerciorarse de que el número de palabras no exceda del lapso de atención del paciente. En caso contrario, la incapacidad de repetir es reflejo de la disminución del lapso de atención y no indicación de un defecto afásico. La *lectura* debe evaluarse, tanto en lo que respecta a las dificultades de lectura en voz alta, como en lo que concierne a la comprensión. La *escritura* se evalúa con respecto a los errores ortográficos, el orden de las palabras y la gramática. La *alexia* describe la incapacidad de leer en voz alta o de comprender palabras sueltas y frases sencillas; el término *agrafia* (o disgrafía) se refiere a un déficit adquirido en la ortografía o la gramática del lenguaje escrito.

La correspondencia entre déficit individuales de la función del lenguaje y la localización de la lesión no guarda una relación biunívoca rígida y debe concebirse en el contexto del modelo de red distribuida. A pesar de ello, la clasificación de afasias en síndromes clínicos específicos permite determinar la distribución anatómica más probable del trastorno neurológico primario y ello tiene consecuencias en la etiología y el pronóstico (**cuadro 26-1**). Los síndromes incluidos en dicho cuadro se aplican predominantemente a afasias causadas por apoplejías; también se les divide en síndromes “centrales”, que son consecuencia del daño de los dos epicentros de la red del lenguaje (áreas de Broca y de Wernicke), y síndromes de “desconexión”, que son producto de lesiones que interrumpen la conectividad funcional de los centros entre sí y con los demás componentes de la red del lenguaje. Los síndromes que mostramos son “abstracciones”, pues rara vez en la práctica surgen síndromes puros.

### Afasia de Wernicke

El individuo no comprende el lenguaje hablado y escrito, ya se trate de palabras sueltas o de frases. La producción del lenguaje es fluida, pero está llena de parafasias y rodeos (circunloquios). La tendencia a los errores parafásicos puede ser tan intensa que dé lugar a secuencias de

**CUADRO 26-1** Signos clínicos de las afasias y cuadros similares

	Comprensión	Repetición del lenguaje hablado	Mención de nombres	Fluidez
De Wernicke	Deficiente	Deficiente	Deficiente	Deficiente o mayor
De Broca	Conservada (excepto reglas sintácticas)	Deficiente	Deficiente	Disminuida
Global	Deficiente	Deficiente	Deficiente	Disminuida
De conducción	Conservada	Deficiente	Deficiente	Conservada
Transcortical no fluida (motora)	Conservada	Conservada	Deficiente	Deficiente
Transcortical fluida (sensorial)	Deficiente	Conservada	Deficiente	Conservada
Aislamiento	Deficiente	Ecolalia	Deficiente	No hay habla con finalidad determinada
Anómica	Conservada	Conservada	Deficiente	Conservada, excepto pausas para escoger palabras
Sordera pura a palabras	Deficiente sólo en lenguaje hablado	Deficiente	Conservada	Conservada
Alexia pura	Deficiente sólo en la lectura	Conservada	Conservada	Conservada

neologismos, lo que constituye la base de lo que se denomina “jergafasia”. El habla contiene un gran número de palabras funcionales (p. ej., preposiciones, conjunciones), pero pocos sustantivos o verbos que se refieren a acciones específicas. Por tanto, la producción es voluminosa pero con escasa información. Por ejemplo, un paciente intenta describir en el siguiente pasaje cómo su mujer tiró a la basura algo importante, quizá su dentadura postiza: “Ya no la necesitamos, dijo. Y con ella bajó y estaba mi dientadura... den... denti... mi dentista. Y resulta que estaban en esa bolsa... ¿la ve? ¿Cómo pudo pasar? ¿Cómo pudo pasar una cosa así...? Así que dice que ya no la necesitamos... No creo que la vayamos a usar. Y si ahora tengo algún problema y viene alguien dentro de un mes, dentro de dos meses o dentro de seis meses, tendré un nuevo dentista. ¿Dónde están mis dos... mis dos pequeñas piezas de dentista que uso... que yo... todas tiradas. Si ella tira todo... visitaremos algunos amigos de ella y ella no puede tirarlos”.

Los gestos y la mímica no mejoran la comunicación. El paciente no parece darse cuenta de que su lenguaje es incomprensible, y se puede enfadar o impacientar cuando el explorador no consigue descifrar el significado de un enunciado marcadamente parafásico. En algunos pacientes este tipo de afasia puede acompañarse de agitación intensa y de conductas paranoides. Un área de comprensión que puede estar conservada es la capacidad de obedecer órdenes orientadas a la musculatura axial. La disociación que existe entre la incapacidad de comprensión de preguntas sencillas (“¿Cómo se llama usted?”) en un paciente que cierra rápidamente los ojos, se sienta o se da la vuelta cuando se le pide, es característica de la afasia de Wernicke y ayuda a diferenciarla de la sordera, los trastornos psiquiátricos y la simulación. Los pacientes con afasia de Wernicke no pueden expresar sus pensamientos con palabras de significado apropiado y tampoco descifrar el significado de las palabras transmitidas en ninguna modalidad. Por tanto, esta afasia tiene tanto componentes expresivos como receptivos. También están alteradas la repetición, la denominación, la lectura y la escritura.

El lugar de lesión que con mayor frecuencia se acompaña de afasia de Wernicke es la parte posterior de la red del lenguaje, y tiende a afectar por lo menos a parte del área de Wernicke. La causa más frecuente es una embolia en la rama inferior de la arteria cerebral media y, en especial, en las ramas temporal posterior o angular (cap. 370). Otras causas son la hemorragia intracerebral, el traumatismo craneoencefálico grave o las neoplasias. Es frecuente que coexistan hemianopsia derecha o cuadrantanopsia superior, y a veces se identifica aplanamiento nosolabial derecho leve, pero por lo demás no hay otros datos importantes en la exploración. El habla neológica y parafásica de un enfermo agitado que en otros aspectos de su examen neurológico no presenta anomalías, puede hacer que el médico sospeche algún trastorno psiquiátrico primario como esquizofrenia o manía, pero el punto se esclarece con los demás componentes característicos de la afasia adquirida y el hecho de que no había tenido enfermedades psiquiátricas. Algunos pacientes con afasia de Wernicke por hemorragia intracerebral o traumatismo craneoencefálico mejoran conforme se resorbe y cura la hemorragia o la lesión. En casi todos los demás pacientes el pronóstico para el restablecimiento de la función del lenguaje es reservado.

### Afasia de Broca

En esta entidad el habla carece de fluidez, es dificultosa, disártrica e interrumpida por múltiples pausas para encontrar las palabras. Es pobre en palabras funcionales, pero rica en sustantivos y verbos de significado apropiado. El orden anormal de las palabras y la utilización inadecuada de *morfemas ligados* (terminaciones de las palabras que se utilizan para expresar tiempos, posesivos o plurales) da lugar a un agramatismo característico. El habla es telegráfica y concisa, pero proporciona bastante información. En el siguiente pasaje, un varón con afasia de Broca describe sus antecedentes médicos: “veo al doctor...el doctor me manda a Capital. Voy al hospital. Doctor me tiene cama...dos...tre día...doctor manda casa”.

La producción lingüística puede reducirse a un gruñido o a una sola palabra (“sí” o “no”), que se emite con entonaciones diferentes en un intento de expresar la aprobación o desaprobación. Además de la fluidez, también la denominación y la repetición están alteradas. La comprensión del lenguaje hablado está intacta, excepto en frases de sintaxis difícil con estructura pasiva u oraciones subordinadas incluidas. La

comprensión de la lectura se conserva, con la excepción ocasional de una incapacidad específica para leer pequeñas palabras gramaticales como las conjunciones y los pronombres. Estas dos últimas características indican que la afasia de Broca no es sólo un trastorno “expresivo” o “motor”, sino que también incluye un déficit de la comprensión de las palabras funcionales y de la sintaxis. Los pacientes con afasia de Broca pueden estar llorosos, se frustran con facilidad y se deprimen profundamente. A diferencia de lo que ocurre en la afasia de Wernicke, sus conscientes de su situación. Incluso cuando el habla espontánea es muy disártrica, el paciente puede ser capaz de conservar la articulación de las palabras relativamente normal cuando canta. Esta disociación se ha utilizado para desarrollar estrategias terapéuticas específicas (terapia de entonación melódica) en pacientes con afasia de Broca. Otros trastornos neurológicos que suelen encontrarse en estos pacientes son la parálisis facial derecha, la hemiparesia o hemiplejía y una apraxia bucofacial que se caracteriza por la incapacidad para obedecer órdenes orientadas a la musculatura bucofaríngea y facial (p. ej., los pacientes son incapaces de demostrar cómo apagarían soplando una cerilla o sorberían a través de una pajita). Los campos visuales están intactos. La causa más frecuente es el infarto del área de Broca (circunvolución frontal inferior; “B” en la fig. 26-1) y la corteza perisilviana anterior e insular circundante, por oclusión de la rama superior de la arteria cerebral media (cap. 370). También puede deberse a lesiones expansivas, entre ellas un tumor (primario o metastásico), la hemorragia intracerebral o subdural, o un absceso. Las lesiones de pequeño tamaño limitadas a la parte posterior del área de Broca pueden producir un déficit no afásico de la articulación de la palabra y con frecuencia reversible, regularmente acompañado de una leve debilidad de la musculatura facial derecha. Cuando la causa es una deficiencia vascular cerebral, el máximo de la recuperación de la función del lenguaje se alcanza en dos a seis meses; pasado este tiempo, la recuperación es escasa.

### Afasia total (global)

En esta entidad el habla no es fluida y la comprensión del lenguaje hablado está gravemente alterada. También están afectadas la denominación, la repetición, la lectura y la escritura. Este síndrome representa la afección combinada de las áreas de Broca y de Wernicke, y suele ser consecuencia de apoplejías que afectan a todo el territorio de la arteria cerebral media del hemisferio izquierdo. La mayoría de los pacientes presenta al principio mutismo o sólo dice unas pocas palabras, como “hola” o “sí”. Son signos concurrentes la hemiplejía derecha, el déficit hemisensorial y la hemianopsia homónima. A veces, un paciente con una lesión del área de Wernicke muestra en el comienzo afasia global, que pronto evoluciona y se transforma en afasia de Wernicke.

### Afasia de conducción

La producción verbal es fluida pero parafásica, la comprensión del lenguaje hablado está intacta y existe un grave trastorno de la repetición. También se deterioran la denominación y la escritura. La lectura en voz alta está alterada, pero se conserva la comprensión de la lectura. La lesión no afecta las áreas de Broca y de Wernicke, pero sí las vías de proyección que las unen, de manera que las representaciones verbales nerviosas formadas en el área de Wernicke y las zonas vecinas no pueden ser transmitidas al área de Broca para su ensamblado en los correspondientes modelos de articulación. En ocasiones, una lesión del área de Wernicke produce una afasia de Wernicke transitoria, que evoluciona pronto a una afasia de conducción. La producción verbal parafásica de la afasia de conducción interfiere en la capacidad para expresar los significados, pero el déficit no es comparativamente tan grave como el que presentan los pacientes con afasia de Wernicke. Los signos neurológicos asociados a la afasia de conducción varían con la localización de la lesión primaria.

### Afasia transcortical no fluida (afasia transcortical motora)

Las manifestaciones son similares a las de la afasia de Broca, pero la repetición está intacta y el agramatismo puede ser menos intenso. El resto de la exploración neurológica puede estar normal e intacta, pero también existe a veces hemiparesia derecha. El sitio de la lesión desconecta de las áreas prefrontales del cerebro la red del lenguaje intacto y

por lo común abarca la zona limítrofe anterior entre los territorios de las arterias cerebrales anterior y media o la corteza motora suplementaria en el territorio de la arteria cerebral anterior.

### Afasia transcortical fluida (afasia transcortical sensorial)

Las características clínicas son similares a las de la afasia de Wernicke, pero la repetición está intacta. El lugar de la lesión desconecta el centro intacto de la red nerviosa del lenguaje de otras áreas de asociación temporoparietales. Entre los datos neurológicos concomitantes se cuenta la hemianopsia. Las causas más frecuentes de afasia transcortical son lesiones vasculares cerebrales (p. ej., infartos en la parte posterior de la zona divisoria entre los territorios de irrigación) y neoplasias que afectan a la corteza temporoparietal por detrás del área de Wernicke.

### Afasia de aislamiento

Este raro síndrome representa una combinación de las dos afasias transcorticales. La comprensión está gravemente afectada y no existe producción intencional del lenguaje. El paciente puede repetir como un loro fragmentos de conversaciones oídas (*ecolalia*), lo que indica que los mecanismos nerviosos de la repetición están relativamente conservados. Este trastorno representa el funcionamiento patológico de la red nerviosa del lenguaje cuando queda aislada de otras regiones del encéfalo. Las áreas de Broca y de Wernicke tienden a estar conservadas, pero existe lesión de la corteza frontal, parietal y temporal circundante. Las lesiones son irregulares y dispersas, y pueden aparecer a causa de anoxia, intoxicación por monóxido de carbono o infartos completos de las zonas divisorias de los territorios de irrigación.

### Afasia anómica

Este tipo de afasia podría considerarse como el síndrome de “disfunción mínima” de la red del lenguaje. La articulación, la comprensión y la repetición están intactas, pero la denominación por confrontación, la selección de las palabras y la adecuación ortográfica están alteradas. El habla es rica en palabras funcionales, pero pobre en sustantivos y verbos que denotan acciones específicas. La fluidez se interrumpe a veces por vacilaciones en el hallazgo de palabras. La lesión puede estar en cualquier punto de la red del lenguaje del hemisferio izquierdo que incluye las circunvoluciones temporales media e inferior. *La afasia anómica es la perturbación aislada más frecuente del lenguaje que se observa en traumatismos craneoencefálicos, encefalopatías metabólicas y en la enfermedad de Alzheimer.*

### Sordera pura a palabras

Las causas más frecuentes de dicho trastorno son las enfermedades o accidentes vasculares de la arteria cerebral media (MCA, *middle cerebral artery*), bilaterales o del lado izquierdo (que afecta la circunvolución temporal superior. El efecto neto de la lesión primaria es la interrupción del flujo de información que viene de la corteza de asociación auditiva hasta el área de Wernicke. El paciente no tiene dificultad para entender el lenguaje escrito y puede expresarse perfectamente mediante lenguaje hablado o escrito. Tampoco tiene dificultad para interpretar y reaccionar a sonidos del entorno, porque están intactos la corteza auditiva primaria y los relevos auditivos subcorticales. La información auditiva no es transmitida a la red del lenguaje y, por consecuencia, no puede ser descodificada para que se generen representaciones nerviosas de palabras, y el paciente reacciona al habla como si estuviera inmerso en una lengua extraña que no puede descifrar. Los sujetos no repiten el lenguaje hablado, pero sin dificultad nombran objetos. Con el paso del tiempo los enfermos con la sordera pura de palabras aprenden a leer los labios y al parecer mejoran. Tal vez no haya más signos neurológicos pero en las etapas agudas frecuentemente surgen reacciones paranoides agitadas. La causa más común son las lesiones cerebrovasculares.

### Alexia pura sin agrafia

El cuadro en cuestión es el equivalente visual de la sordera verbal pura. Las lesiones, por lo regular una combinación de lesiones de la corteza occipital izquierda y del sector posterior del cuerpo caloso (el esplenio), interrumpen el flujo de información visual a la red nerviosa del lenguaje.

Por lo común existe hemianopsia derecha, pero el núcleo de la red del lenguaje permanece intacto. El paciente puede comprender y producir el lenguaje hablado, nombrar los objetos situados en el hemisferio visual izquierdo, repetir y escribir. Sin embargo, actúa como si fuera completamente analfabeto cuando se le pide que lea incluso la frase más sencilla, ya que la información visual de las palabras escritas (presentada al hemisferio visual izquierdo intacto) no puede alcanzar la red nerviosa del lenguaje. Los objetos situados en el hemisferio izquierdo pueden nombrarse con precisión, dado que activan asociaciones no visuales en el hemisferio derecho, que a su vez pueden confluir a la red nerviosa del lenguaje a través de vías transcorticales situadas por delante del rodete del cuerpo caloso. Los pacientes con este síndrome pueden perder también la capacidad de nombrar los colores, aunque pueden aparearlos, es decir, igualarlos por cotejo. Esta alteración se conoce como *anomia del color*. La causa más frecuente de la alexia pura es una lesión vascular cerebral en el territorio de la arteria cerebral posterior o una neoplasia infiltrante en la corteza occipital izquierda que afecta a las radiaciones ópticas y a las fibras que unen los dos hemisferios en el rodete del cuerpo caloso. La arteria cerebral posterior también riega los componentes temporales mediales del sistema límbico, razón por la cual los pacientes con alexia pura pueden sufrir también amnesia, que suele ser transitoria debido a que la lesión límbica es unilateral.

### Afemia

En esta entidad existe un trastorno grave de la fluidez verbal (con frecuencia mutismo) de comienzo agudo, que no puede ser explicado por disfunción corticobulbar, cerebelosa o extrapiramidal. La recuperación es la regla y transcurre por una fase intermedia en la que el paciente emite un susurro ronco. La escritura, la lectura y la comprensión están intactas, de forma que no se trata de un verdadero síndrome afásico. Puede haber lesiones parciales del área de Broca o lesiones subcorticales que interrumpen sus conexiones con otras partes del encéfalo. En ocasiones, el lugar de la lesión está situado en la cara medial de los lóbulos frontales y puede afectar a la corteza motora suplementaria del hemisferio izquierdo.

### Apraxia

Este término genérico designa un déficit motor complejo que no es posible atribuir a disfunción piramidal, extrapiramidal, cerebelosa o sensorial, y que no deriva de la incapacidad del paciente para comprender la naturaleza de la tarea. La forma que con mayor frecuencia se observa en la práctica clínica se denomina *apraxia ideomotora*. El paciente no es capaz de obedecer las órdenes de realizar un acto motor específico (“tosa” o “apague esta cerilla”) o de imitar la utilización de un instrumento de uso común (un peine, un martillo, una pajita o un cepillo de dientes) en ausencia del objeto real. La capacidad del paciente para comprender la orden se asegura al mostrar múltiples movimientos y valorar que él puede reconocer el correcto. Algunos pacientes con este tipo de apraxia pueden imitar el movimiento apropiado (cuando lo realiza el explorador) y no tienen dificultades cuando se les facilita el objeto real, indicando que los mecanismos sensitivomotores necesarios para la realización del movimiento están intactos. Algunas formas de apraxia ideomotora representan una desconexión de la red nerviosa del lenguaje de los sistemas motores piramidales: se comprenden las órdenes para efectuar movimientos complejos, pero no se pueden transmitir a las áreas motoras adecuadas, incluso cuando los mecanismos motores importantes están intactos. La *apraxia bucofacial* consiste en un déficit apráxico de los movimientos de la cara y la boca. La *apraxia de extremidades* comprende los déficit apráxicos de los movimientos de los brazos y las piernas. La apraxia ideomotora casi siempre es causada por lesiones del hemisferio izquierdo y se acompaña a menudo de síndromes afásicos, en particular de afasias de Broca y de conducción. Su presencia no puede corroborarse en los pacientes que presentan déficit de la comprensión del lenguaje. Como se ha señalado, la capacidad para obedecer órdenes que implican a la musculatura axial (como “cierre los ojos” o “levántese”), radica en vías diferentes que pueden estar intactas en pacientes que por lo demás sufren una afasia y apraxia graves. El paciente no tiene deficiencia en el manejo de objetos reales, y por ello la propia apraxia ideomotora no impone graves limitaciones a las actividades de la vida diaria. Los sujetos con lesiones de la parte anterior del cuerpo



calloso pueden presentar apraxia ideomotora circunscrita a la mitad izquierda del cuerpo, signo conocido como *dispraxia simpática* y una de sus formas graves es el llamado síndrome de la *mano ajena* que se caracteriza por mostrar más signos de desinhibición motora de la mano izquierda.

La *apraxia ideatoria* denota el déficit en la ejecución de una secuencia de movimientos orientada a un objetivo en pacientes sin problemas para ejecutar los componentes individuales de tal secuencia o serie. Por ejemplo, cuando se le pide a la persona que tome una pluma y escriba, tal vez sea incapaz de efectuar la secuencia de quitarle la tapa a la pluma y colocarla en el extremo contrario, girar la punta hacia la superficie para escribir, y escribir, y tal vez intente escribir con el extremo equivocado de la pluma, incluso sin haberle quitado la tapa. Estos problemas de secuencia motora por lo común se advierten en el contexto de estados confusionales y demencias, y no en el caso de lesiones focales que ocasionan cuadros afásicos. La *apraxia cinética de extremidades* comprende la torpeza en el uso real de herramientas, que es imposible atribuir a disfunción sensitiva, piramidal, extrapiramidal o cerebelosa. El problema surge a veces en el marco de lesiones focales de la corteza premotora o *degeneración corticobasal*.

### Síndrome de Gerstmann

Se llama síndrome de Gerstmann a la combinación de *acalculia* (trastorno del cálculo aritmético simple), *disgrafía* (deficiencia para la escritura), *anomia digital* (incapacidad para nombrar cada dedo; p. ej., índice o pulgar) y *confusión derecha-izquierda* (la incapacidad de decir si una mano, un pie o un brazo del paciente o del explorador está situado en la parte derecha o izquierda del cuerpo). Para corroborar el diagnóstico, es importante confirmar que los problemas de denominación de los dedos y de los lados no forman parte de una anomia más generalizada y que el paciente no está por lo demás afásico. Cuando se observa el síndrome de Gerstmann aislado, suele acompañarse de lesión de la mitad inferior del lóbulo parietal (en particular de la circunvolución angular) del hemisferio izquierdo.

### Aprosodia

Las variaciones del énfasis melódico y de la entonación influyen en el significado y el efecto del lenguaje hablado. Por ejemplo, las palabras y la sintaxis de los enunciados: “es inteligente”, y “¿es *inteligente?*” son idénticas; sin embargo, los mensajes que transmiten son muy diferentes, debido a las diferencias de entonación y del énfasis con que se formulan. Este aspecto del lenguaje recibe el nombre de *prosodia*. La lesión de las áreas perisilvianas del hemisferio derecho puede interferir en la prosodia del habla y causar síndromes de aprosodia. La lesión de las regiones del hemisferio derecho que corresponden al área de Wernicke puede producir un trastorno selectivo de la decodificación de la prosodia del habla, mientras que las lesiones del hemisferio derecho que corresponden al área de Broca generan un mayor trastorno en la capacidad para introducir en el lenguaje hablado una prosodia adecuada al significado. Este último déficit es la forma más frecuente de aprosodia que se detecta en la práctica clínica: el paciente produce un lenguaje gramaticalmente correcto, con una elección adecuada de las palabras, pero las frases se emiten con una entonación monótona que interfiere en la capacidad para transmitir el énfasis y las emociones deseados. Los pacientes con este tipo de aprosodia dan la impresión equívoca de estar deprimidos o indiferentes.

### Afasia subcortical

La lesión de los componentes subcorticales de la red del lenguaje (p. ej., el cuerpo estriado y el tálamo del hemisferio izquierdo) también pueden producir afasia. Los síndromes resultantes contienen combinaciones de los déficit en diversos aspectos del lenguaje, pero rara vez se adaptan a las pautas específicas que se describen en el cuadro 26-1. En un paciente con CVA, una afasia anómica acompañada de disartria o una afasia fluida con hemiparesia deben suscitar la sospecha de una lesión subcortical.

### Afasias progresivas

Las afasias causadas por accidentes cerebrovasculares comienzan de modo repentino y desde el inicio presentan ya los déficit máximos. La

lesión primaria está relativamente circunscrita y se asocia a la pérdida total de la función neuronal, cuando menos en parte del sitio dañado. Son las afasias “clásicas” descritas en párrafos anteriores. Las afasias causadas por enfermedades neurodegenerativas tienen comienzo insidioso y evolución implacable, de tal forma que sus síntomas cambian con el paso del tiempo. La pérdida neuronal dentro del área de la neurodegeneración es parcial y tiende a incluir múltiples componentes de la red de lenguaje; por esas razones, los perfiles clinicoanatómicos son diferentes de los descritos en el cuadro 26-1.

**Cuadro inicial y diagnóstico de la afasia progresiva primaria** Cuando una enfermedad neurodegenerativa deteriora de manera selectiva la función del lenguaje, se hace el diagnóstico clínico de afasia progresiva primaria (PPA, *primary progressive aphasia*). La persona afectada acude al médico por tener dificultad para escoger palabras, perfiles anormales del habla, deficiencia en la comprensión de palabras o errores ortográficos de comienzo reciente. Se diagnostica cuando permanecen relativamente intactas otras facultades psíquicas como la recordación (memoria) de hechos diarios, las capacidades visuoespaciales (valoradas por pruebas de dibujo y reconocimiento de caras) y de comportamiento (medida por datos que suministra un tercero); si el área principal de disfunción en los primeros años de la enfermedad es la del lenguaje y si los estudios imagenológicos estructurales del cerebro no revelan una lesión específica, salvo atrofia, ella explicaría el déficit del lenguaje. Las deficiencias de otras funciones cognitivas pueden surgir al final, pero la disfunción del lenguaje sigue siendo la característica más notable y que se deteriora con mayor rapidez durante toda la enfermedad.

**Lenguaje en la afasia progresiva primaria** La deficiencia del lenguaje en la PPA varía con el paciente. Algunos no pueden encontrar las palabras correctas para expresar ideas, en tanto que otros no entienden el significado de palabras escuchadas o escritas (vistas); otros más no pueden denominar objetos del entorno. La deficiencia del lenguaje puede ser fluida (con normalidad de articulación, flujo y número de palabras por cada emisión) o no fluida. El signo aislado más frecuente de afasia progresiva primaria es la imposibilidad de encontrar la palabra exacta durante la conversación, la incapacidad de denominar objetos mostrados por el explorador (anomia) o los dos tipos de deficiencia. Surgen a veces formas peculiares de agramatismo, de déficit de comprensión de palabras, o de ambos problemas. El primero consiste en el orden inapropiado de palabras y el uso equivocado de pequeñas palabras gramaticales. En caso de surgir déficit de comprensión, el cuadro comienza con la incapacidad ocasional de entender palabras aisladas de baja frecuencia que evoluciona poco a poco para abarcar la comprensión de toda una conversación.

La deficiencia de sintaxis, comprensión, denominación o escritura en la PPA sigue perfiles un poco distintos de los observados en las afasias causadas por accidentes cerebrovasculares. Es posible identificar tres subtipos de PPA: una variante agramática caracterizada por poca fluidez y deficiencia en la gramática, una variante semántica que se caracteriza por conservación de la fluidez y de la sintaxis, pero con deficiente comprensión de palabras y otra variante logopéica que se define por la conservación de la sintaxis y la comprensión, pero con pausas frecuentes para encontrar palabras durante el habla espontánea. La variante agramática se conoce también como *afasia no fluida progresiva* y muestra semejanzas con la afasia de Broca. Sin embargo, por lo común no se advierte disartria. La variante semántica de PPA guarda semejanzas con la afasia de Wernicke, pero tiende a hacer más profunda la dificultad para la comprensión de palabras aisladas que denotan objetos concretos.

**Fisiopatología** Las tres variantes de la afasia progresiva primaria muestran distribuciones de pérdidas neuronales que coinciden parcialmente, pero la variante agramática es la que más aparece en caso de atrofia de las zonas anteriores de la red de lenguaje (en la que está el área de Broca); la variante semántica lo hace con atrofia de los componentes temporales anteriores de la red de lenguaje, y la variante logopéica se relaciona con atrofia del componente temporoparietal de la red mencionada. Las alteraciones pueden quedar circunscritas a la corteza temporal anterior y perisilviana del hemisferio izquierdo, pero el deterioro gradual que surge en la PPA hace que se pierda la especificidad sindrómica conforme evoluciona la enfermedad.

**Neuropatología** En la mayor parte de los casos de PPA, la neuropatología se sitúa dentro de la familia de degeneraciones lobulares frontotemporales (FTLD, *frontotemporal lobar degenerations*) y muestra diversas combinaciones de pérdidas neuronales focales, gliosis, inclusiones positivas  $\tau$  que incluyen cuerpos de Pick y otras inclusiones TDP-43 negativas  $\tau$ . En fecha reciente se estableció un vínculo entre las formas familiares de PPA con inclusiones TDP-43 y mutaciones del gen de progranulina en el cromosoma 17. La variante agramática muy a menudo se acompaña de taupatía, en tanto que la variante semántica se asocia más a menudo con inclusiones TDP-43. La patología de Alzheimer aparece más a menudo en la variante logopéfica. Por todo lo comentado, la subtipificación clínica de PPA es útil para anticipar la naturaleza de la neuropatología subyacente.

Se ha planteado la posibilidad desconcertante de que un factor de riesgo de que surja la afasia progresiva primaria (cuando menos en algunos pacientes) es el antecedente personal o familiar de dislexia, lo cual sugiere que la enfermedad puede surgir en un contexto de vulnerabilidad genética o de desarrollo que afecta las áreas cerebrales encargadas del lenguaje.

### RED PARIETOFRONTAL PARA LA ORIENTACIÓN ESPACIAL: INATENCIÓN Y OTROS CUADROS SIMILARES

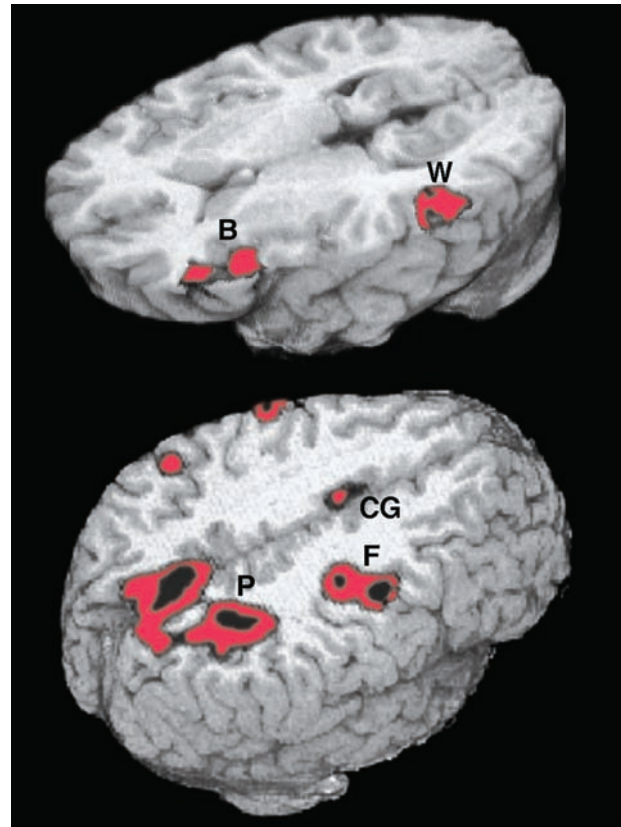
#### ■ INATENCIÓN HEMIESPACIAL

La orientación adaptativa a hechos significativos dentro del espacio extrapersonal está a cargo de una red a gran escala que contiene tres grandes componentes corticales. La *corteza del cíngulo* permite el acceso al mapa motivativo del espacio extrapersonal; la *corteza parietal posterior*, da entrada a la representación sensoriomotora de hechos extrapersonales sobresalientes y los *campos oculares frontales*, dan acceso a estrategias motoras para comportamientos de atención (fig. 26-2). Los componentes subcorticales de esta red comprenden el núcleo estriado y el tálamo. La inatención hemiespacial contralateral a la lesión representa uno de los resultados de la lesión de cualesquiera de los componentes corticales o subcorticales de esta red. *La idea tradicional de que la inatención hemiespacial siempre es un signo de lesión parietal es inexacta.* De acuerdo con esta organización anatómica, las manifestaciones clínicas de la inatención comprenderían tres componentes conductuales: los hechos sensoriales (o sus representaciones mentales) en el hemiespacio objeto de inatención ejercen un efecto poco importante en la conciencia global; son muy pocos los intentos de exploración y de orientación hacia el hemiespacio descuidado, y el paciente se comporta como si el hemiespacio objeto de inatención (descuidado) estuviera devaluado desde el punto de vista de la motivación.

Según lo plantea un modelo de cognición espacial, el hemisferio derecho dirige la atención a *todo* el espacio extrapersonal, mientras que el izquierdo la dirige principalmente al hemiespacio contralateral derecho. Por consiguiente, las lesiones unilaterales del hemisferio izquierdo no producen una inatención importante del espacio contralateral a la lesión, debido a que los mecanismos de atención del hemisferio derecho hacia su mismo lado pueden compensar la pérdida de las funciones de atención dirigidas *contralateralmente* del hemisferio izquierdo. Sin embargo, las lesiones unilaterales del hemisferio derecho producen una grave inatención hemiespacial izquierda en el lado contrario a la lesión, porque el hemisferio izquierdo indemne no posee mecanismos para dirigir la atención hacia su propio lado. Este modelo concuerda con la experiencia clínica, que demuestra que la inatención del lado contrario a la lesión es más frecuente, grave y duradera en las lesiones hemisféricas derechas que en las izquierdas. Es rara la inatención grave del hemiespacio derecho, incluso en zurdos con lesiones hemisféricas izquierdas.

#### Exploración clínica

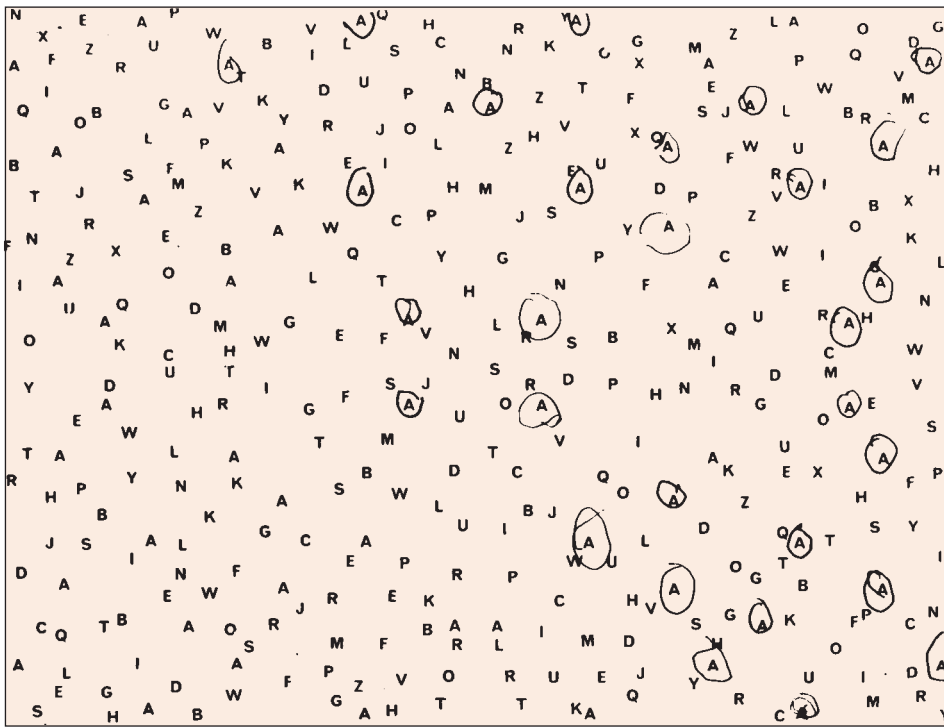
Los pacientes con inatención grave pueden ser incapaces de vestirse, afeitarse o arreglarse la parte izquierda del cuerpo, de comer los alimentos situados en la parte izquierda de la bandeja, así como de leer la mitad izquierda de las frases. Cuando el explorador dibuja un círculo grande (de 12 a 15 cm de diámetro) y pide al sujeto que coloque los números del



**Figura 26-2** Imagen de resonancia magnética funcional de las zonas del lenguaje y la atención espacial en sujetos neurológicamente intactos. Las áreas roja y negra indican regiones de activación significativa vinculadas con tareas. (Arriba) Se pidió a los sujetos que indicaran si dos palabras eran sinónimas. Esta tarea lingüística generó activación simultánea de los dos epicentros de la red del lenguaje, las áreas de Broca (B) y de Wernicke (W). La activación ocurrió sólo en el hemisferio izquierdo. (Abajo) Se pidió a los sujetos que cambiaran su atención espacial hacia un punto diana periférico. La tarea permitió la activación simultánea de los tres epicentros de la red de atención: la corteza parietal posterior (P), los campos oculares frontales (F) y la circunvolución del cíngulo (CG). La activación se produjo predominantemente en el hemisferio derecho. (Por cortesía de Darren Gitelman, MD; con autorización.)

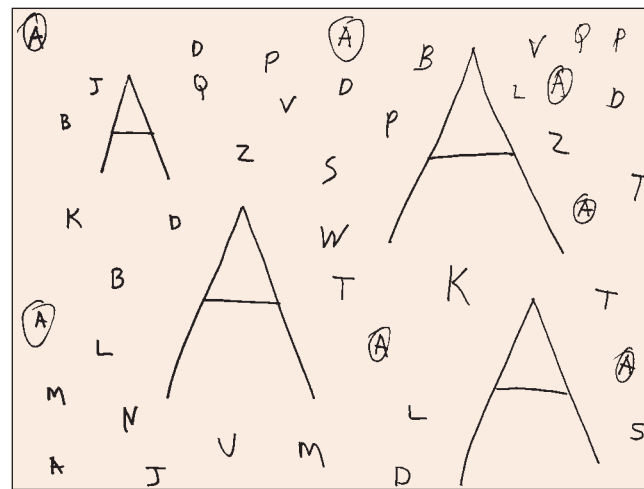
uno al 12 como si el círculo representara la cara de un reloj, existe una tendencia a agrupar los números en la mitad derecha y dejar vacío el lado izquierdo. Cuando se pide al enfermo que copie un dibujo sencillo puede ser incapaz de copiar los detalles en el lado izquierdo; cuando se le pide que escriba, presenta una tendencia a dejar un margen excesivamente ancho en el lado izquierdo.

Dos pruebas útiles para evaluar la inatención y que pueden realizarse a la cabecera del enfermo son la *estimulación bilateral simultánea* y la *cancelación de objetivos visuales*. En la primera, el explorador realiza una estimulación unilateral o bilateral simultánea en las modalidades visual, auditiva y táctil. Tras las lesiones hemisféricas derechas, los pacientes que no tienen dificultades para detectar los estímulos unilaterales de cada lado por separado experimentan la estimulación bilateral como si procediera únicamente del lado derecho. Se conoce a dicho fenómeno como *extinción* y es manifestación del aspecto sensorial-representativo de la inatención hemiespacial. En las tareas de detección de blancos o puntos preseleccionados, se intercalan éstos (como las letras A) con hojas (p. ej., otras letras del alfabeto), en una hoja de papel de 21.5 a 28.0 cm y se pide al paciente que circule todos los blancos. El hecho de no detectar los blancos en el lado izquierdo es manifestación del déficit de exploración propio de la inatención hemiespacial (fig. 26-3A). Por sí misma, no es suficiente la hemianopsia para ocasionar la incapacidad de detección de los blancos, porque el paciente no tiene trabas para girar la cabeza y los ojos a la izquierda. Por tal razón, la imposibilidad de detectar dichos blancos refleja una dispersión de la atención espacial y no



A

**Figura 26-3** A. Se pidió a un varón de 47 años con una considerable lesión frontoparietal del hemisferio derecho que encerrara en un círculo todas las letras "A". Marcó de esa manera solamente las letras del lado derecho del esquema, lo cual constituyó una manifestación de inatención hemiespacial izquierda. B. Una mujer de 70 años con el antecedente de haber mostrado demencia degenerativa durante dos años, pudo encerrar en círculos casi todas las letras pequeñas, pero pasó por alto las de mayor tamaño. Esta es una manifestación de simultanagnosia.



B

solamente de los impulsos sensitivos. La tendencia normal, en las tareas de detección de objetos, es empezar por el cuadrante superior izquierdo y moverse de manera sistemática en movimientos de barrido horizontal o vertical. Algunos pacientes muestran una tendencia a iniciar el proceso desde el lado derecho y a continuar de una manera caprichosa. Esto representa una manifestación sutil de la inatención del lado izquierdo, incluso cuando el paciente al final consigue detectar todos los objetos de la búsqueda. Algunos pacientes con inatención niegan también la existencia de hemiparesia, e incluso pueden negar tener una extremidad paralizada, trastorno que recibe el nombre de *anosognosia*.

**■ SÍNDROME DE BÁLINT, SIMULTANAGNOSIA, APRAXIA DEL VESTIDO Y APRAXIA DE CONSTRUCCIÓN**

La afección bilateral de la red de la atención espacial, en especial de sus componentes parietales, da origen a un estado de desorientación espacial grave que se denomina *síndrome de Bálint*. Éste consiste en un déficit de la exploración visuomotora ordenada del ambiente (*apraxia oculomotora*) y de la precisión para alcanzar con la mano objetivos visuales (*apraxia óptica*). El tercer componente del síndrome de Bálint, y el más impresionante,

se llama *simultanagnosia*, y representa una incapacidad para integrar la información visual en el centro de la mirada con información más periférica. El paciente se aferra al detalle situado en el centro de la mirada sin intentar explorar el entorno visual en busca de información adicional. Al paciente con simultanagnosia "los árboles le impiden ver el bosque". No capta en su totalidad las escenas visuales complejas, lo que conlleva graves limitaciones en la identificación visual de objetos y de escenas. Por ejemplo, un paciente al que se le muestra una lámpara de mesa y se le pide que diga el nombre del objeto puede mirar a su base circular y llamarla cenicero. Algunos pacientes con simultanagnosia afirman que los objetos que miran pueden desaparecer de forma repentina, lo que probablemente indica una incapacidad para volver la vista al punto original de la mirada tras breves desplazamientos sacádicos. El movimiento y los estímulos que distraen exacerban intensamente las dificultades de la percepción visual. En ocasiones la simultanagnosia puede aparecer sin los otros dos componentes del síndrome de Bálint.

Para el diagnóstico de la simultanagnosia a la cabecera del enfermo se puede utilizar una modificación de la prueba de marcar letras descrita anteriormente. En esta modificación, algunos de los objetivos (como las letras "a") se hacen de un tamaño mucho mayor que las demás (de 7.5 a 10 cm frente a 2.5 cm de altura) y todas ellas son incluidas entre otras letras no relacionadas. Los pacientes con simultanagnosia presentan una tendencia característica, y contraria a la intuición, de pasar por alto los objetivos de mayor tamaño (fig. 26-3B). Esto se debe a que la información necesaria para identificar los objetivos grandes no puede limitarse a la línea inmediata de la mirada y requiere integrar la información visual a través de un campo de visión más extenso. La mayor dificultad para la detección de los objetivos grandes también indica que el trastorno de la función visual no se debe a

falta de agudeza visual, y que el problema es central y no periférico.

Otra manifestación de las lesiones parietales dorsales bilaterales (o del lado derecho) es la *apraxia del vestido*. Los pacientes en esta situación son incapaces de alinear el eje del cuerpo con el eje de la prenda de vestir, y se les verá luchando por meter el brazo por un pliegue en lugar de hacerlo por la manga o sujetando la prenda por su parte inferior. Las lesiones que afectan a la corteza parietal posterior originan también grandes dificultades para copiar dibujos simples; esta alteración recibe el nombre de *apraxia de construcción*, y es más grave si la lesión afecta al hemisferio derecho. En algunos pacientes con lesiones del hemisferio derecho las dificultades con el dibujo se limitan a la parte izquierda de la figura y representan una manifestación de la inatención hemiespacial; en otros, existe un déficit más extenso en la reproducción de contornos y en la perspectiva tridimensional. La apraxia del vestido y la de construcción representan situaciones especiales de un trastorno más general de la orientación espacial.

**Causas de desorientación espacial**

Las causas más comunes de inatención hemiespacial son las lesiones cerebrovasculares y las neoplasias del hemisferio derecho. Según el sitio



en que está la lesión, el enfermo con falta de atención también puede tener hemiparesias, hemihipoestesia y hemianopsia izquierda, aunque son signos variables. La mayor parte de los enfermos mejora notablemente de su inatención hemiespacial, por lo común en el término de las primeras semanas. El síndrome de Bálint es consecuencia de lesiones bilaterales parietales dorsales; situaciones frecuentes incluyen el infarto limítrofe entre los territorios de las arterias cerebrales media y posterior, hipoglucemia y trombosis del seno longitudinal.

Una forma progresiva de la desorientación espacial conocida como el síndrome de *atrofia cortical posterior* muy a menudo constituye una variante de la enfermedad de Alzheimer, con una concentración extraordinaria de degeneración en las neurofibrillas en la corteza parietooccipital y en el tubérculo cuadrigémino superior. La persona muestra el síndrome de Bálint progresivo que suele acompañarse de apraxia en el vestir y en la construcción. La degeneración corticobasal, que es un tipo de degeneraciones lobulares frontotemporales con inclusiones  $\tau$  anormales, tiene a veces distribución asimétrica. Cuando la atrofia se asienta de modo preferente en el hemisferio cerebral derecho, surge el síndrome progresivo de inatención izquierda en un contexto de disfunción extrapiramidal izquierda.

### RED OCCIPITOTEMPORAL PARA EL RECONOCIMIENTO DE LA CARA Y OBJETOS: PROSOPAGNOSIA Y AGNOSIA DE OBJETOS

La información perceptiva de caras y objetos es codificada inicialmente en la corteza visual primaria (estriada) y las áreas de asociación visual periestriadas vecinas (en sentido superior); más adelante tal información es desviada a las áreas de asociación visual más inferiores de la corteza occipitotemporal para seguir a otras áreas heteromodales y paralímbicas de la corteza cerebral. Las lesiones bilaterales en las circunvoluciones fusiforme y lingual de la corteza occipitotemporal interrumpen dicho proceso e interfieren en la capacidad de la información perceptual por lo demás intacta, para activar las asociaciones multimodales distribuidas que permiten la identificación de caras y objetos. Los déficit en dicha función se conocen como *prosopagnosia asociativa* y *agnosia visual de objetos*.

La persona con prosopagnosia no identifica caras conocidas, lo que incluye en ocasiones a su propia imagen en el espejo; no se trata de un déficit perceptivo porque los pacientes con tal problema pueden señalar fácilmente si dos caras son idénticas. Todavía más, el individuo prosopagnóstico que no identifica una cara conocida por inspección visual solamente puede aprovechar pistas o señales auditivas para alcanzar la identificación apropiada si se le permite escuchar la voz de la otra persona. Por todo lo expuesto, el déficit en la prosopagnosia muestra especificidad de modalidades y refleja la existencia de una lesión que impide la activación de plantillas multimodales por lo demás intactas, por medio de estímulos visuales relevantes. El déficit en la prosopagnosia no se circunscribe a la identificación de caras, sino que también se extiende a la de miembros individuales de grupos genéricos de objetos de mayor tamaño. Por ejemplo, los pacientes con tal característica de manera peculiar no tienen dificultad para la identificación genérica de una cara como cara o un automóvil como automóvil pero no reconocen la identidad de la cara individual ni la de un automóvil individual; ello refleja el déficit de reconocimiento visual de características propias que definen a miembros individuales de una clase de objetos. Cuando se generalizan los problemas de reconocimiento y se extienden hasta abarcar la identificación genérica de objetos comunes se conoce al trastorno como *agnosia visual de objetos*. A diferencia de los pacientes prosopagnósticos, los que tienen agnosia de objetos no identifican una cara como cara ni un automóvil como automóvil. Es importante diferenciar la agnosia visual de objetos, de la anomia, y quien tiene este último trastorno no puede nombrar el objeto, aunque puede describir su uso. A diferencia de ello, la persona con agnosia visual no nombra al objeto que se le presenta visualmente ni describe su uso. Los trastornos de identificación de caras y de objetos también pueden ser consecuencia de la simultagnosia del síndrome de Bálint, y en tal situación se conocen como agnosias *aperceptivas*, a diferencia de las agnosias *asociativas* que son consecuencia de lesiones del lóbulo temporal inferior.

### ■ CAUSAS

Las lesiones características en la prosopagnosia y la agnosia visual de objetos incluyen infartos bilaterales en el territorio de las arterias cerebrales posteriores. Entre los déficit acompañantes están los de los campos visuales (en particular las cuadrantanopsias superiores) y la ceguera cromática de base central conocida como acromatopsia. En contadas ocasiones la lesión que causa el problema es unilateral y en tales casos, la prosopagnosia proviene de lesiones en el hemisferio derecho, en tanto que la agnosia de objetos depende de lesiones del lado izquierdo. Las enfermedades degenerativas de la corteza temporal anterior e inferior ocasionan prosopagnosia asociativa progresiva y agnosia de objetos. La combinación de la agnosia asociativa progresiva y la afasia fluida se conoce como *demencia semántica* y por lo común es causada por degeneraciones lobulares frontotemporales, con inclusiones TDP-43. Las personas con demencia semántica no identifican caras ni objetos ni entienden el significado de palabras que los nombran.

### RED LÍMBICA DE LA MEMORIA EPISÓDICA: AMNESIAS

Las áreas límbicas y paralímbicas (como el hipocampo, el núcleo amigdalino y la corteza entorrinal), los núcleos anterior y medial del tálamo, las partes medial y basal del estriado y el hipotálamo constituyen en conjunto una red nerviosa distribuida que se denomina *sistema límbico*. Las relaciones conductuales de esta red comprenden la coordinación de las emociones, la motivación, el tono autónomo y la función endocrina. Un área más de especialización de la red límbica, y la que reviste mayor importancia en la práctica clínica, es la de la memoria declarativa (consiente) de hechos y experiencias recientes. La alteración de esta función se llama *estado amnésico*. En caso de no haber déficit de motivación, atención, lenguaje o de la función visuoespacial, el diagnóstico clínico de un estado amnésico global persistente siempre se vincula con lesiones bilaterales de la red límbica, por lo común en el complejo hipocampo-entorrinal o el tálamo.

La red límbica es el sitio de la lesión en los estados amnésicos, pero es casi seguro que no constituye el lugar de almacenamiento de los recuerdos. Estos últimos son almacenados en forma muy amplia en toda la corteza cerebral. La función que se atribuye a la red límbica es unir estos fragmentos de amplia distribución en fenómenos y experiencias coherentes que sirvan de apoyo a la recordación consciente. El daño de la red mencionada no destruye necesariamente los recuerdos, pero impide que se recuperen de una manera consciente (declarativa) para formar una entidad coherente. Los fragmentos individuales de información no se pierden a pesar de las lesiones límbicas y pueden convertirse en lo que se denomina *memoria implícita*. Por ejemplo, las personas con estados amnésicos no adquieren nuevas capacidades motoras o perceptivas, a pesar de que quizá no tengan conocimiento consciente de las experiencias que culminan en su adquisición.

El trastorno de la memoria en el estado amnésico es multimodal y posee componentes retrógrados y anterógrados. La *amnesia retrógrada* entraña la incapacidad para recordar experiencias que se produjeron antes de la instauración del estado amnésico. Los sucesos relativamente recientes son más vulnerables a la amnesia retrógrada que los acontecimientos más remotos y más extensamente consolidados. El individuo que es llevado a la sala de urgencias y que señala que no recuerda su identidad pero puede acordarse de los hechos del día anterior, casi con certeza no tiene una causa neurológica de la pérdida de la memoria. El segundo componente del estado amnésico, y el más importante, es la *amnesia anterógrada*, que indica la incapacidad para almacenar, retener y recordar nuevos conocimientos. Los pacientes con estados amnésicos que son incapaces de recordar qué han comido unos pocos minutos antes o los detalles de un suceso importante que han podido experimentar pocas horas antes. En las fases agudas, existe también una tendencia a rellenar las lagunas de memoria con información imprecisa, inventada y a menudo inverosímil. Es lo que se conoce como *confabulación*. Los pacientes con síndrome amnésico olvidan que se olvidan y, cuando se les pregunta, tienden a negar la existencia de un problema con su memoria.

## ■ EXPLORACIÓN CLÍNICA

El paciente en estado amnésico casi siempre está desorientado, en particular en el tiempo. La orientación temporal precisa y un conocimiento concreto de las noticias de la actualidad descartan un trastorno amnésico importante. El explorador puede estudiar el componente anterógrado de un estado amnésico leyendo en voz alta una lista de cuatro o cinco palabras hasta cinco veces o hasta que el paciente pueda repetir inmediatamente la lista completa sin pausas. En la siguiente fase de la exploración, sin distraer al enfermo, se le permite que se concentre en las palabras y las repase interiormente durante 1 min antes de pedirle que las repita. La repetición precisa en esta fase indica que el paciente está motivado y lo bastante atento como para retener las palabras en la mente durante un lapso mínimo de 1 min. La fase final de la exploración implica un periodo de retención de 5 a 10 min en el transcurso del cual el paciente se dedica a otras tareas. Un recuerdo apropiado al final de este intervalo requiere codificación, retención y recuperación. Los amnésicos fracasan en esta fase de la tarea y pueden incluso olvidarse de que se les ha pedido que recuerden una lista de palabras. Un reconocimiento apropiado de las palabras en una lista de elección múltiple en un paciente que no puede recordarlas indica que el trastorno de memoria es menos grave y que afecta principalmente a la fase de recuperación de la memoria. El componente retrógrado de la amnesia puede valorarse por medio de preguntas vinculadas con hechos autobiográficos o históricos. El componente anterógrado de dichos estados suele ser mucho más notable que el retrógrado. En casos raros, por lo común junto con la epilepsia del lóbulo temporal o la ingestión de benzodiazepinas, puede predominar el componente retrógrado.

La valoración de la memoria puede ser muy difícil. Las evaluaciones directas a la cabecera del enfermo pueden detectar sólo las deficiencias más graves. En las menos graves, como es el caso en la epilepsia del lóbulo temporal, traumatismo craneoencefálico leve o demencia senil temprana, se necesitan evaluaciones cuantitativas por parte de neuropsicólogos. Los estados confusionales causados por encefalopatías toxicometabólicas y algunos tipos de lesión del lóbulo frontal obstaculizan la capacidad de atención y originan deficiencias secundarias de la memoria, aun cuando no existan lesiones límbicas. Este tipo de deficiencia de la memoria puede diferenciarse del estado amnésico por haber más deficiencias en tareas vinculadas con la atención, que serán descritas más adelante en el apartado de los lóbulos frontales.

## ■ ETIOLOGÍA, INCLUIDA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Muchos trastornos neurológicos originan un estado de amnesia, como tumores (del ala del esfenoides, de la zona posterior del cuerpo calloso, el tálamo o el lóbulo temporal interno), infartos (en los territorios de las arterias cerebrales anterior o posterior), traumatismo craneoencefálico, encefalitis por herpes simple, encefalopatía de Wernicke-Korsakoff, encefalitis límbica paraneoplásica y demencias degenerativas como la enfermedad de Alzheimer y la de Pick. El común denominador de todas esas enfermedades es la presencia de lesiones bilaterales en uno o más componentes de la red límbica. En ocasiones las lesiones unilaterales del lado izquierdo del hipocampo, por sí solas, originan un estado de amnesia, aunque tiende a ser transitorio. Según la naturaleza y la distribución del trastorno neurológico de base, la persona puede tener deficiencias de los campos visuales, limitación del movimiento ocular o signos cerebelosos.

La enfermedad de Alzheimer (AD, *Alzheimer's disease*) y su estado prodrómico conocido como deficiencia cognoscitiva leve (MCI, *mild cognitive impairment*) constituyen las causas más frecuentes de deficiencias progresivas de la memoria. Entre las manifestaciones tempranas están la desorientación temporal y el recuerdo inadecuado de conversaciones recientes. La predilección de la corteza entorrinal y el hipocampo para ser asiento de degeneración neurofibrilar temprana en el espectro de MCI-AD, es la causa de la deficiencia inicialmente selectiva de la memoria episódica. Con el paso del tiempo se completa el estado de amnesia, pero por lo común con deficiencias adicionales en las facultades del lenguaje, la atención y las visuoespaciales conforme la degeneración neurofibrilar abarca más áreas neocorticales.

La *amnesia global transitoria* es un síndrome característico que suele surgir a finales de la etapa media de la vida. El paciente muestra des-

orientación aguda y solicita repetidamente que le contesten quién es él, dónde está y qué hace. La enunciación de palabras se caracteriza por amnesia anterógrada (imposibilidad de retener información nueva) y también retrógrada, en lo que se refiere a hechos relativamente recientes que ocurrieron antes del comienzo. El síndrome por lo común muestra resolución en término de 24 a 48 h, y a él sigue la restauración del periodo afectado por la amnesia retrógrada, aunque persiste la amnesia de hechos que se produjeron durante el ataque amnésico. En 20% de los enfermos, en promedio, surgen recidivas. Como causas de la amnesia global transitoria se han propuesto situaciones como migraña, convulsiones del lóbulo temporal y anomalías de riego sanguíneo en el territorio cerebral posterior. La ausencia de otros signos neurológicos a veces culmina en el diagnóstico inexacto de un trastorno psiquiátrico.

## RED PREFRONTAL DE LA ATENCIÓN Y EL COMPORTAMIENTO

Aproximadamente, la tercera parte de la corteza cerebral humana la componen los lóbulos frontales. Ellos se subdividen en componentes motor-premotor, dorsolateral prefrontal, prefrontal medial y orbitofrontal. Los términos *síndrome del lóbulo frontal* y *corteza prefrontal* denotan únicamente los tres últimos de los cuatro componentes. Son los segmentos de la corteza cerebral que muestran la máxima expansión filogenética en primates y, en particular, en seres humanos. Las áreas prefrontal dorsolateral, prefrontal medial y orbitofrontal, junto con las estructuras subcorticales con las cuales están interconectadas (la porción cefálica del núcleo caudado y el núcleo dorsomedial del tálamo), en forma colectiva integran una red a gran escala que coordina aspectos extraordinariamente complejos de las funciones cognitivas y el comportamiento de humanos.

La red prefrontal interviene de manera importante en los comportamientos que necesitan la realización de múltiples tareas y la integración del pensamiento con la emoción. Su integridad parece ser importante para la percepción simultánea de contextos, opciones, consecuencias, importancia y el impacto emocional que permite la formulación de inferencias, decisiones y acciones adaptativas. La lesión de esta zona del cerebro anula la flexibilidad mental, el razonamiento, el planteamiento de hipótesis, los pensamientos abstractos, la previsión, el juicio valorativo y la captación de información de manera directa (por atención) y la capacidad de inhibir respuestas inapropiadas. Se conocen a menudo como "funciones ejecutivas" a las operaciones cognoscitivas dañadas por las lesiones de la corteza prefrontal.

Incluso las lesiones prefrontales bilaterales de gran tamaño pueden dejar intactas funciones sensitivas, motoras y cognitivas básicas, mientras alteran de manera aislada, pero impresionante, aspectos de la personalidad y el comportamiento. Las manifestaciones clínicas más comunes de daño de la red prefrontal asumen la forma de dos síndromes relativamente peculiares. En el *síndrome abúlico frontal*, la persona pierde la iniciativa, la creatividad y la curiosidad y muestra una blandura y apatía emocionales generalizadas. En el *síndrome de desinhibición frontal* hay desinhibición social y la persona muestra deficiencias graves del juicio valorativo, de la introspección y la previsión. Es extraordinaria la disociación entre la función intelectual intacta y la ausencia absoluta del sentido común más rudimentario. A pesar de que se conservan todas las funciones esenciales de la memoria, el paciente no puede aprender de la experiencia y continuamente muestra comportamientos inapropiados, sin que al parecer sienta dolor emocional, culpa o arrepentimiento cuando los comportamientos anómalos conducen repetidamente a consecuencias desastrosas. Las deficiencias pueden surgir sólo en situaciones de la vida real cuando la conducta está sometida a mínimo control externo, y tal vez no se manifiesten dentro del entorno estructurado de un consultorio médico. Poner a prueba los juicios valorativos al pedir a los pacientes que indiquen lo que harían si detectaran un incendio en una sala de espectáculos o hallaran un sobre con estampillas y dirección en la calle, no aporta muchos datos, porque los individuos que contestan tales preguntas juiciosamente en el consultorio pueden actuar de una manera totalmente descabellada en situaciones más complejas de la vida real. El médico, por tal razón, debe estar preparado para hacer el diagnóstico de enfermedad del lóbulo frontal con base solamente en la información de la anamnesis, incluso si el estado psíquico está intacto en la exploración hecha en el consultorio.

## ■ EXPLORACIÓN CLÍNICA

La aparición de reflejos de las primeras fases del desarrollo, conocida también como signos de liberación frontal, como sería la prensión con la mano (desencadenada al golpetear la palma) y la succión (incitada al percutir suavemente los labios) se observa principalmente en individuos con grandes lesiones estructurales que se extienden y abarcan los componentes premotores de los lóbulos frontales o en el contexto de encefalopatías metabólicas. La gran mayoría de los individuos con lesiones prefrontales y síndromes de comportamiento del lóbulo frontal no muestran tales reflejos.

El daño del lóbulo frontal anula funciones relacionadas con la atención, como serían la memoria de trabajo (la captación transitoria y directa de información); el lapso de concentración, el rastreo y recuperación de la información almacenada, la inhibición de respuestas inmediatas pero inapropiadas, y la flexibilidad mental. Hay deficiencia en la capacidad de centrarse en una tendencia de pensamiento y la de desplazar el foco de atención voluntariamente de un pensamiento o estímulo a otros. Disminuye el lapso de retención de dígitos (que en circunstancias normales es de siete números hacia adelante y cinco números para atrás); es lenta la numeración de los meses del año en orden inverso (que debería durar menos de 15 s) y disminuye la fluidez para generar palabras que comiencen con las letras A, F o S, que por lo común se emiten dentro de 1 min (en circunstancias normales es de unos 12 por letra), incluso en sujetos no afásicos. De manera característica se advierte lentificación progresiva de las respuestas conforme evoluciona la tarea; por ejemplo, se pide a la persona que cuente en sentido retrógrado de tres en tres y pueda decir “100, 97, 94..., 91..., 88”, etc., pero no completa la tarea. En el caso de tareas de decisión léxica “sólo-sí” (se pide a la persona que eleve el dedo cuando escuche un golpe percutido pero que no lo haga si escucha dos), la persona muestra una incapacidad característica de estar quieta en reacción al estímulo “frente” o de no emprender acción. También hay pobreza de la flexibilidad psíquica (valorada por la capacidad de pasar de un criterio a otro en cuanto a la selección o tareas de ajuste); aumenta la distracción fácil por estímulos insignificantes y puede haber una tendencia notable a la falta de persistencia y a la perseveración.

Los déficit de atención mencionados anulan el registro ordenado y la recuperación de nueva información, y ocasionan déficit *secundario* de la memoria; éstos se diferencian de las deficiencias *primarias* de la memoria del estado amnésico al señalar que mejoran cuando disminuye la carga de atención que impone una tarea. La memoria de trabajo (también conocida como memoria inmediata) es una función de la atención basada en la captación y conservación temporal y directa de información. Guarda una relación muy íntima con la integridad de la red prefrontal y del sistema de activación reticular ascendente. A diferencia de ello, la memoria de retención depende del almacenamiento estable de información y depende de la integridad de la red límbica. La diferenciación de los mecanismos nerviosos básicos queda ilustrada por la observación de que los individuos con amnesia profunda que no recuerdan hechos que ocurrieron minutos antes, pueden tener intacta o incluso mayor la capacidad de la memoria de trabajo como lo muestran las pruebas de la memoria de dígitos.

## ■ ETIOLOGÍA: TRAUMATISMOS, NEOPLASIAS Y DEMENCIA FRONTOTEMPORAL

El síndrome abúlico tiende a surgir en casos de daño en la corteza prefrontal dorsal, y el síndrome de desinhibición se vincula con la lesión de la corteza prefrontal ventral. Ambos síndromes tienden a surgir casi exclusivamente después de lesiones bilaterales. Las lesiones unilaterales circunscritas a la corteza prefrontal pueden persistir en forma asintomática hasta que el daño abarca el lado contrario; ello explica por qué el accidente cerebrovascular tromboembólico es una causa poco común del síndrome del lóbulo frontal. Entre las situaciones frecuentes para que surjan los síndromes del lóbulo frontal están el traumatismo craneoencefálico, la rotura de aneurismas, la hidrocefalia, tumores (que incluyen metástasis, glioblastoma y meningiomas de la hoz cerebral o el surco olfatorio) y enfermedades degenerativas focales. Una forma clínica importante de FTLD conocida como la variante conductual de la demencia frontotemporal (bvFTD) origina un síndrome del lóbulo frontal progresivo que puede comenzar incluso desde el quinto decenio

de la vida. En los pacientes de esa categoría también hay atrofia del lóbulo temporal anterior y del núcleo caudado. Los cambios conductuales incluyen hurtos en comercios, juego compulsivo, desviaciones sexuales y preocupaciones obsesivo-compulsivas que surgen en un contexto de indiferencia. En muchas personas con enfermedad de Alzheimer la degeneración neurofibrilar se acaba extendiendo a la corteza prefrontal y origina algunos componentes del síndrome del lóbulo frontal, pero casi siempre en el contexto de una deficiencia grave de la memoria.

Las lesiones del núcleo caudado o del núcleo dorsomedial del tálamo (componentes subcorticales de la red prefrontal) también pueden ocasionar un síndrome del lóbulo frontal; esta es una de las explicaciones de por qué los cambios en el estado psíquico que surgen con enfermedades degenerativas de ganglios basales como las enfermedades de Parkinson y de Huntington pueden asumir la forma de síndromes del lóbulo frontal. Dada la amplitud de conexiones con otras regiones de la corteza asociativa, una función computacional esencial de la red prefrontal es actuar como integradora o “concertadora” de otras redes. Lesiones multifocales bilaterales de los hemisferios cerebrales que de manera individual no tendrían la magnitud suficiente para ocasionar déficit específicos de las funciones cognitivas como afasia e inatención, pueden interferir colectivamente en las funciones de conectividad e integración de la corteza prefrontal. El síndrome del lóbulo frontal es el perfil aislado más común de tipo conductual que aparece con diversas enfermedades multifocales bilaterales del cerebro, como la encefalopatía metabólica, la esclerosis múltiple y la hipovitaminosis B<sub>12</sub>, entre otras. Muchos sujetos con el diagnóstico clínico de síndrome del lóbulo frontal tienden a mostrar lesiones que no afectan a la corteza prefrontal, pero sí a los componentes subcorticales de la red prefrontal o sus conexiones con otras zonas del cerebro. Para no hacer un diagnóstico de “síndrome del lóbulo frontal” en un paciente sin otras manifestaciones de enfermedad de la corteza frontal, es recomendable utilizar el término diagnóstico *síndrome de la red frontal*, en el entendimiento de que las lesiones causales pueden estar en cualquier sitio de tal red de distribución.

La persona con enfermedad del lóbulo frontal plantea al médico posibles dilemas en el diagnóstico diferencial; la abulia y la blandura de carácter pueden ser interpretadas erróneamente como depresión, y la desinhibición, como manía idiopática o exteriorización de vivencias. Se puede retrasar la intervención apropiada mientras se expande un tumor extirpable. Los errores se pueden evitar con una actitud informada para reconocer la enfermedad de lóbulo frontal y sus manifestaciones conductuales.

## ATENCIÓN DE ENFERMOS CON DÉFICIT DE LA FUNCIÓN CEREBRAL SUPERIOR

Algunos de los déficit descritos en este capítulo son tan complejos que pueden desconcertar al paciente, sus parientes y también al médico. Es indispensable practicar una valoración clínica sistemática para definir la naturaleza de ellos y explicarlos en términos sencillos al paciente y a su familia. Tal explicación puede disipar cuando menos algunas de las angustias, y anular la impresión errónea de que el déficit tiene motivaciones psicológicas (p. ej., la desinhibición social o la imposibilidad de identificar a miembros de la familia) y emprender sugerencias prácticas para las actividades de la vida diaria. La consulta con un neuropsicólogo experto puede ser útil en el planteamiento de diagnósticos y tratamientos. Por ejemplo, los pacientes de simultagnosia pueden beneficiarse de la orientación contraintuitiva de retroceder si no encuentran un punto u objeto, de tal forma que un área mayor de búsqueda caiga en el campo inmediato de la mirada. Algunos pacientes con enfermedad del lóbulo frontal pueden ser muy irritables y abusivos con sus cónyuges y aun así presentar todas las amabilidades sociales durante una visita al médico en su consultorio. En tales casos, los datos de anamnesis pueden ser más importantes que la exploración directa para dejar constancia escrita de la evolución del tratamiento.

La depresión reactiva es frecuente en sujetos con disfunción cerebral superior y es necesario tratarla. Los pacientes pueden ser demasiado sensibles a las dosis usuales de antidepresivos o ansiolíticos y en ellos se necesita un ajuste cuidadoso de las dosis. El daño cerebral puede ocasionar una disociación entre estados de sentimiento y su expresión, de tal manera que superficialmente el sujeto parece alegre y aun así tener una depresión profunda que hay que tratar. En muchos casos es posible con-



trolar la agitación por medio de tranquilización verbal y en otros se necesitan benzodiazepinas, antiepilépticos o antidepressivos sedantes. Si es absolutamente necesario el uso de neurolépticos para controlar la agitación, son preferibles los atípicos porque tienen menos efectos extrapiramidales adversos. El uso de neurolépticos en los ancianos con demencia senil necesita valorar los posibles beneficios y los efectos adversos que pueden ser graves.

La mejoría espontánea de los déficit de la esfera cognoscitiva por lesiones neurológicas agudas es un hecho frecuente. Es más rápido en las primeras semanas, pero puede continuar incluso durante dos años, en particular en personas jóvenes con una sola lesión cerebral. No se conoce en detalle el mecanismo de dicha recuperación. Algunos de los déficit iniciales al parecer surgen de disfunción remota (diasquisis) de partes del cerebro interconectadas con el sitio de lesión inicial. La mejoría en tales pacientes puede reflejar, cuando menos en parte, la normalización de la disfunción remota. Otros mecanismos pueden abarcar la reorganización funcional de las neuronas sobrevivientes junto a la lesión o el uso compensador de estructuras homólogas, por ejemplo, la circunvolución temporal superior derecha con recuperación de la afasia de Wernicke. En algunos individuos con grandes lesiones de las áreas de Broca y de Wernicke solamente esta última puede mostrar una reorganización compensadora contralateral (o funcionalidad bilateral), con la cual surge una situación en la que una lesión que debió haber causado una afasia global, se vincula con afasia de Broca residual. El pronóstico de recuperación es mejor si queda indemne el área de Wernicke. Se han utilizado métodos de rehabilitación cognoscitiva en el tratamiento de déficit corticales superiores. Son pocos los estudios comparativos, pero algunos demuestran un beneficio de la rehabilitación en la recuperación de la inatención hemiespacial y la afasia. Algunos tipos de déficit pueden recuperarse con mayor facilidad que otros. Por ejemplo, existe mayor posibilidad que los individuos con accidente cerebrovascular y afasia no fluida beneficien de la logoterapia, que los pacientes con afasias fluidas y déficit de comprensión. En términos generales, las lesiones que originaron negación de la enfermedad (como anosognosia), están vinculadas con déficit cognitivos más resistentes a la rehabilitación. Se necesita valoración neuropsicológica periódica para cuantificar el ritmo de la mejoría (o de la progresión en el caso de demencia) y para generar recomendaciones específicas de rehabilitación en la esfera intelectual, modificaciones del entorno hogareño, el calendario para volver al trabajo en individuos que se recuperan de lesiones agudas y la planeación de la jubilación o pensión por incapacidad en individuos con enfermedades degenerativas. Una tarea difícil es cuantificar la competencia para la conducción de vehículos, especialmente en las fases iniciales de las demencias. Por sí mismo, el diagnóstico de enfermedad neurodegenerativa no basta para pedir al paciente que deje de conducir vehículos. Las decisiones de la fecha de interrumpir o continuar esta actividad importantísima, se pueden auxiliar con datos de pruebas de conducción directa en carreteras e informaciones de miembros de la familia.

Existe una idea equivocada de que las demencias muestran un carácter difuso anatómicamente y que causan deficiencias cognoscitivas globales, situación que es real solamente en las fases terminales. Las demencias, en gran parte de su evolución clínica, son extraordinaria-

mente sensibles a sus perfiles anatómicos y cognoscitivos. Por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer destruye notablemente las áreas temporales mediales que pertenecen a la red de memoria y se caracteriza en clínica por amnesia intensa correspondiente. Se conocen otras demencias en la cual está intacta la memoria. La degeneración selectiva de los lóbulos frontales en las FTLD origina una disolución gradual del comportamiento y las funciones directivas. La afasia primaria progresiva se caracteriza por la atrofia gradual de la red del lenguaje perisilviana izquierda y la disolución selectiva del lenguaje que puede quedar aislada incluso 10 años. Un enfoque esclarecedor del diagnóstico diferencial y de la atención individualizada de individuos con daño agudo y progresivo de la corteza cerebral debe basarse en el conocimiento de los principios que vinculan las redes neurales con funciones cerebrales superiores.

#### LECTURAS ADICIONALES

- BARTSCH T et al: Selective affection of hippocampal CA-1 neurons in patients with transient global amnesia without long-term sequelae. *Brain*, 129:2874, 2006
- CATANI M et al: Perisylvian language networks of the human brain. *Ann Neurol* 57:8, 2006
- DELEON J et al: Neural regions essential for distinct cognitive processes underlying picture naming. *Brain*, 130:1408, 2007
- DORICCI F et al: White matter (dis)connections and gray matter (dys) functions in visual neglect: Gaining insights into the brain networks of spatial awareness. *Cortex* 44:983, 2008
- HEISS W-D et al: Differential capacity of left and right hemispheric areas for compensation of poststroke aphasia. *Ann Neurol* 45:430, 1999
- LEIGUARDA RC, MARSDEN CD: Limb apraxias: Higher-order disorders of sensorimotor integration. *Brain* 123:860, 2000
- MESULAM M: Representation, inference and transcendent encoding in neurocognitive networks of the human brain. *Ann Neurol* 64:367, 2008
- \_\_\_\_\_ et al: Quantitative template for subtyping primary progressive aphasia. *Arch Neurol* 66:1545, 2009
- RUFF CC et al: Hemispheric differences in frontal and parietal influences on human occipital cortex: Direct confirmation with concurrent TMS-fMRI. *J Cogn Neurosci* 21:1146, 2008
- RUSCONI E et al: A disconnection account of Gerstmann syndrome: Functional neuroanatomy evidence. *Ann Neurol* 66:654, 2009
- SCHMAHMANN JD, PANDYA DN: Disconnection syndromes of basal ganglia, thalamus, and cerebrocerebellar systems. *Cortex* 44:1037, 2008
- SEEBLEY W et al: Early frontotemporal dementia targets neurons unique to apes and humans. *Ann Neurol* 60:660, 2006
- WEINTRAUB S, MESULAM M: With or without FUS, it is the anatomy that dictates the dementia phenotype. *Brain* 132:2906, 2009

# CAPÍTULO 27

## Trastornos del sueño

Charles A. Czeisler  
John W. Winkelman  
Gary S. Richardson

Los trastornos del sueño son una de las causas de consulta más frecuentes de la práctica médica. Más de 50% de los adultos en Estados Unidos presenta trastornos del sueño por lo menos esporádicos. Para la mayoría, esto supone una noche de sueño escaso y somnolencia diurna que se presentan de forma ocasional. Sin embargo, el Instituto de Medicina de Estados Unidos calcula que 50 a 70 millones de estadounidenses padecen algún trastorno crónico y serio del sueño y de la vigilia, lo que puede ocasionar alteraciones importantes en el funcionamiento diurno. Además, los trastornos del sueño pueden contribuir a la aparición o agravamiento de trastornos físicos o psiquiátricos. Hace 30 años, muchos de estos trastornos se trataban con hipnóticos, sin llevar a cabo una evaluación diagnóstica adecuada. Desde entonces se ha identificado un grupo definido de trastornos del sueño y la vigilia.

### FISIOLOGÍA DEL SUEÑO Y LA VIGILIA

Si se les brinda la oportunidad, casi todos los adultos dormirán 7 a 8 h cada noche, aunque variarán el horario, la duración y la estructura interna del sueño entre las personas sanas y también según su edad. En los extremos de la vida, los lactantes y los ancianos muestran interrupciones frecuentes del sueño. En Estados Unidos los adultos tienden a tener un episodio de sueño consolidado por día, si bien en algunas culturas el sueño se divide en una siesta de la tarde y un sueño nocturno más breve. Dos sistemas nerviosos principales rigen la expresión del sueño y la vigilia en el ciclo diario. El primero potencia el sueño en proporción a la duración de la vigilia (“el mecanismo homeostático del sueño”), en tanto que el segundo modula de manera rítmica las tendencias de sueño y vigilia, en fases apropiadas de 24 h (el reloj circadiano). Las anomalías intrínsecas en la función de cualesquiera de los sistemas o las perturbaciones extrínsecas (ambientales, farmacológicas o patológicas) que reemplacen su expresión normal, pueden ocasionar trastornos del sueño clínicamente identificables.

### ESTADOS Y FASES DEL SUEÑO

Los estados y las fases del sueño del ser humano se definen según los perfiles característicos que se obtienen mediante el electroencefalograma (EEG), el electrooculograma (EOG, una medición de la actividad de los movimientos oculares) y el electromiograma de superficie (EMG) de los músculos del mentón y del cuello. El registro continuo de este grupo de parámetros electrofisiológicos para definir el sueño y la vigilia se denomina *polisomnografía*.

Los perfiles polisomnográficos definen dos estados del sueño: 1) sueño desincronizado o de movimientos oculares rápidos (REM, *rapid-eye-movement*), y 2) sueño sincronizado o sin movimientos oculares rápidos (NREM, *non-rapid-eye-movement*.) (También se han castellanizado ambas siglas, como MOR y N-MOR, respectivamente.) El sueño NREM se clasifica a su vez en cuatro fases, que se caracterizan por una elevación del umbral para despertarse y una lentitud creciente del EEG cortical. El sueño REM se caracteriza por un EEG de baja amplitud y de frecuencia mixta,

similar al de la fase N1 del NREM. El EOG muestra salvas de movimientos oculares rápidos similares a las que se observan cuando la persona está despierta con los ojos abiertos. No hay actividad en el EMG realizado en los músculos del mentón, lo que refleja una atonía muscular completa, mediada por el tronco encefálico, característica de este estado.

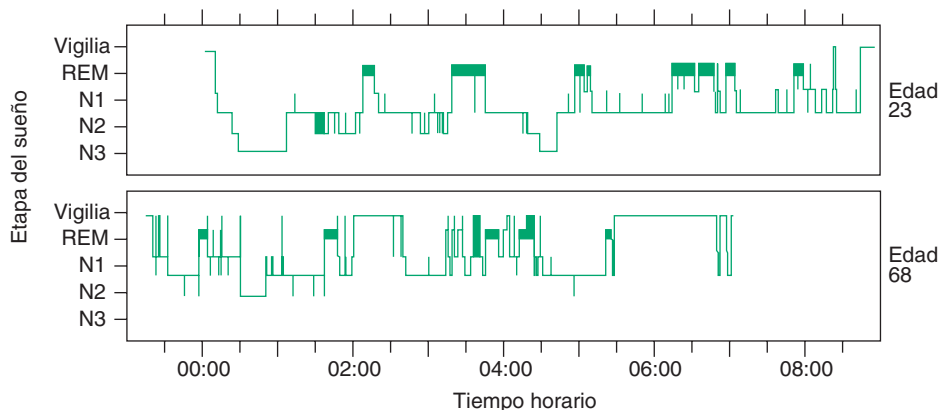
### ORGANIZACIÓN DEL SUEÑO EN EL SER HUMANO

El sueño nocturno normal en los adultos tiene una organización congruente y constante de una noche a otra (fig. 27-1). Una vez que comienza, el sueño por lo común pasa por las fases N1-N3 NREM en término de 45 a 60 min. El sueño de ondas lentas (NREM, fase N3) predomina en el primer tercio de la noche y dura 15 a 25% del total del tiempo nocturno que duermen los adultos jóvenes. En el porcentaje del sueño de ondas lentas influyen varios factores y en particular la edad (véase adelante). La privación previa de sueño acelera su comienzo, así como la intensidad y la cantidad del sueño de ondas lentas.

El primer episodio de sueño REM por lo común se produce en la segunda hora. Un comienzo más rápido del sueño REM en un adulto (en particular si es menor de 30 min) puede sugerir anomalías como depresión endógena, narcolepsia, trastornos de los ritmos circadianos o abstinencia de drogas (o fármacos). Durante toda la noche alternan las fases NREM y REM con un periodo promedio de 90 a 110 min (el ciclo “ultradiano”). En forma global, el sueño REM abarca 20 a 25% del total del tiempo que se duerme, en tanto que las etapas N1 y N2 de NREM, constituyen 50 a 60%.

La edad influye profundamente en la organización del sueño (fig. 27-1). El sueño de ondas lentas alcanza su máxima intensidad y prominencia en la niñez, disminuye abruptamente al surgir la pubertad y también lo hace entre el segundo y tercer decenios de la vida. Después de los 30 años hay una disminución progresiva de la duración del sueño de ondas lentas y disminuye de manera extraordinaria la amplitud de la actividad EEG  $\delta$  mencionado de este tipo de sueño. La profundidad de este sueño, medida por el umbral de despertamiento con estímulos auditivos, también disminuye con la edad. En una persona de mayor edad (adultos y ancianos) por lo demás sanos, puede faltar totalmente el sueño de ondas lentas, particularmente en varones. Como aspecto paradójico, los ancianos tienen una mayor tolerancia a la privación aguda del sueño que los adultos jóvenes y conservan su tiempo de reacción y vigilia sostenida con menos equivocaciones de la atención.

Existe un perfil de edad diferente en lo que toca al sueño REM, en comparación con el sueño de ondas lentas. En la lactancia, el sueño REM puede comprender la mitad del tiempo total que se duerme y su porcentaje es inversamente proporcional a la edad de desarrollo. La cantidad o duración del sueño REM también disminuye abruptamente en el primer año posnatal al surgir un ciclo maduro REM-NREM; después de ese lapso el sueño REM ocupa un porcentaje relativamente constante del total del tiempo del sueño.



**Figura 27-1** Etapas del sueño desincronizado (REM) (barras sólidas), las cuatro fases del sueño sincronizado (NREM) y la vigilia durante toda la noche en varones representativos (adulto joven y anciano). Los signos característicos del sueño en los ancianos incluyen disminución del sueño de ondas lentas, despertamientos espontáneos y frecuentes, comienzo temprano del sueño y despertamiento en las primeras horas de la mañana. (Con autorización de Division of Sleep Medicine, Brigham and Women's Hospital.)

## ■ NEUROANATOMÍA DEL SUEÑO

Experimentos en animales permiten afirmar la participación variada de la formación reticular bulbar, el tálamo y el prosencéfalo basal en la generación del sueño, en tanto que se ha sugerido la intervención de la formación reticular del tallo encefálico, el mesencéfalo, el subtálamo, el tálamo y el prosencéfalo basal como zonas que intervienen en la generación de la vigilia o el despertamiento electroencefalográfico.

Los modelos actuales sugieren que la capacidad de generación del sueño y la vigilia están distribuidos a lo largo de un centro axial de neuronas que van desde el tallo encefálico en sentido rostral hasta el prosencéfalo basal. Se activa de manera selectiva un grupo de neuronas que secretan ácido aminobutírico  $\gamma$  (GABA,  $\gamma$ -aminobutyric acid) y neuronas galaninérgicas del hipotálamo preóptico ventrolateral (VLPO, *ventrolateral preoptic*), que coincide con el comienzo del sueño. Las neuronas mencionadas establecen proyecciones con múltiples centros nerviosos de la vigilia y los inhiben. Tales centros comprenden el sistema activador ascendente, y las lesiones citoespecíficas selectivas del VLPO acortan sustancialmente la duración del sueño, lo cual indica que las neuronas VLPO hipotalámicas tienen una función directiva en su regulación. Datos recientes han identificado otro centro del sueño que es el núcleo mediano preóptico (MnPON, *median preoptic nucleus*) del hipotálamo con perfiles de activación y proyecciones similares, lo cual sugiere que a semejanza de la vigilia, el control directivo del sueño pudiera ser también multicéntrico.

Algunas regiones específicas de la protuberancia anular están vinculadas con las correlaciones neurofisiológicas del sueño REM. Las lesiones pequeñas en la zona dorsal de la protuberancia hacen que se pierda la inhibición muscular descendente normalmente vinculada con el sueño REM; las microinyecciones del carbacol (agonista colinérgico) en la formación reticular protuberancial generan un estado con todas las características del sueño REM. Las manipulaciones experimentales mencionadas son "remedadas" por cuadros patológicos en seres humanos y animales. Por ejemplo, un signo prominente de la narcolepsia es la parálisis repentina, completa o parcial (cataplejía) en respuesta a diversos estímulos, activación patológica de sistemas nerviosos que median la atonía del sueño REM normal. En perros narcolépticos, la fisostigmina, inhibidor de colinesterasa central, aumenta la frecuencia de episodios catapléxicos, en tanto que la atropina disminuye tal frecuencia. Por lo contrario, en el trastorno del comportamiento del sueño REM (véase adelante), los pacientes no tienen la inhibición motora normal durante ese tipo de sueño y a veces hacen movimientos involuntarios y violentos, que provienen de episodios de ensoñación.

## ■ NEUROQUÍMICA DEL SUEÑO

Los primeros estudios experimentales que se centraron en los núcleos del rafe del tallo encefálico al parecer señalaron que la serotonina constituía el neurotransmisor primario que inducía el sueño, en tanto que se consideró que las catecolaminas eran las que generaban la vigilia. Los modelos neuroquímicos simples fueron desplazados por planteamientos más complejos que comprendían múltiples sistemas de despertamiento paralelo. Estudios farmacológicos sugieren que la histamina, la acetilcolina, la dopamina, la serotonina y la noradrenalina participan en fomento de la vigilia. La orexina, un nuevo neuropéptido (conocido también como hipocretina), localizado en un conglomerado de neuronas en la porción lateral del hipotálamo e identificado originalmente con base en su participación patógena en la narcolepsia (véase adelante), al parecer también interviene en el control de la vigilia.

Se cree que en el prosencéfalo basal (BF, *basal forebrain*) los receptores adenosínicos en las neuronas colinérgicas intervienen en la evaluación de la necesidad homeostática del sueño al generar un índice del estado de energía celular. Las proyecciones de estas neuronas del BF a centros directivos del sueño, como VLPO, permiten, por lo antes señalado, la incorporación de la necesidad homeostática del sueño en el control de la expresión de tal condición. A nivel práctico, el modelo anterior sugiere que los efectos alertadores de la cafeína, antagonista de receptores adenosínicos, refleja la atenuación de la señal homeostática que proviene del prosencéfalo basal.

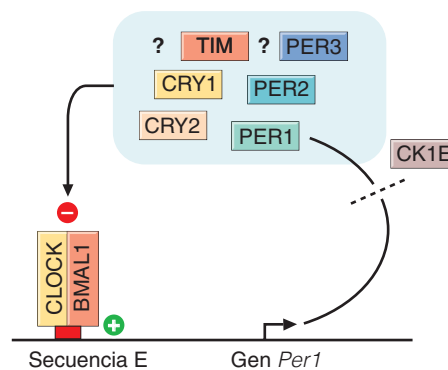
Los efectos hipnóticos intensos de los agonistas del receptor de benzodiazepinas sugieren que los ligandos endógenos de dicho receptor pudieran participar en la fisiología del sueño normal. Se han identificado neuroesteroides con actividad a nivel de dicho receptor, pero no se

conoce en detalle su participación en el control de los ciclos normales de sueño y vigilia. Además, se han identificado muchas sustancias endógenas de estimulación del sueño y de la vigilia, de las que tampoco se sabe su participación en el control normal de las dos funciones; incluyen la hormona liberadora de corticotropina (CRH, *corticotropin-releasing hormone*), la prostaglandina  $D_2$ , el péptido  $\delta$  de inducción del sueño; el dipéptido muramilo, la interleucina 1, amidas primarias de ácidos grasos, y la melatonina.

## ■ FISIOLÓGÍA DEL RITMO CIRCADIANO

El ciclo sueño-vigilia es el más evidente de los diversos ritmos de 24 h que presenta el ser humano. Hay también variaciones diarias importantes en la función endocrina, termorreguladora, cardíaca, pulmonar, renal, gastrointestinal y cognitiva. A nivel molecular, los ritmos circadianos endógenos son inducidos por bucles de retroalimentación autosostenidos de tipo transcripcional y traslacional (fig. 27-2). Al evaluar la variación diaria, es importante distinguir entre aquellos componentes rítmicos generados pasivamente por las variaciones del entorno o de la conducta (p. ej., el aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca en la bipedestación) y aquellos estimulados activamente por un proceso endógeno oscilatorio (p. ej., la variación circadiana en el nivel de cortisol en plasma que persiste en condiciones ambientales y de conducta diferentes).

Se acepta que muchos tejidos periféricos en los mamíferos tienen relojes circadianos que regulan diversos fenómenos fisiológicos, pero tales oscilaciones histoespecíficas independientes son coordinadas por un marcapasos nervioso central situado en los núcleos supraquiasmáticos (SCN, *suprachiasmatic nuclei*) del hipotálamo. La destrucción de dichos núcleos en ambos lados hace que se pierda el ritmo circadiano endógeno propio de la actividad locomotora, que se puede restaurar sólo al trasplantar la misma estructura de un animal donante. El periodo genética-



**Figura 27-2** Modelo de bucle de retroalimentación molecular en la zona central del reloj circadiano de mamíferos. El elemento positivo del bucle de retroalimentación (+) es la activación transcripcional del gen *Per1* (y probablemente otros genes de reloj) por parte de un heterodímero de los factores de transcripción CLOCK y BMAL1 (llamado también MOP3) ligado al elemento regulador del DNA de la secuencia E. El transcripto *Per1* y su producto, que es la proteína PER1 del componente de reloj, se acumulan en el citoplasma celular. Al acumularse la proteína mencionada se recluta para formar parte de un complejo multiproteínico que al parecer contiene otras proteínas del componente del reloj circadiano como los criptocromos (CRY, *cryptochromes*), proteínas Period (PER) y otras más. Una vez formado el complejo es transportado al núcleo (a través de la línea discontinua) en el cual actúa como elemento negativo del bucle de retroalimentación (-), al inhibir la actividad del heterodímero del factor de transcripción CLOCK-BMAL1. En consecuencia, disminuye la concentración de las proteínas de reloj PER1 y otras de ese tipo en el complejo inhibitorio, lo cual permite que CLOCK-BMAL1 active la transcripción de *Per1* y otros genes y comience así otro ciclo. La dinámica del ciclo molecular durante 24 h es controlada en varios niveles, incluida la regulación del ritmo de degradación de proteína PER por caseína quinasa 1  $\epsilon$  (*casein kinase-1 epsilon*, CK1E). Se piensa que contribuyen a la estabilidad de esta situación componentes adicionales de tal red reguladora genética, que no se incluye en aras de la claridad. Los signos de interrogación señalan las supuestas proteínas de reloj como sin límite de tiempo (TIM, *timeless*), aunque todavía no se tienen pruebas genéticas de su participación en el mecanismo de reloj de mamíferos. (Con autorización de Charles J. Weitz, Ph.D., Department of Neurobiology, Harvard Medical School.)



mente determinado de este oscilador nervioso endógeno, que en la persona promedio es de unas 24.2 h, está sincronizado de manera normal con el periodo de 24 h del ciclo natural de luz y oscuridad. Pequeñas diferencias en el periodo circadiano subyacen a variaciones en la preferencia diurna, de manera que el periodo circadiano es más breve en individuos que típicamente se levantan temprano en comparación con los que se acuestan tarde. La sincronización de los ritmos circadianos en mamíferos, gracias a los ciclos de luz y oscuridad, es mediada por el fascículo retinohipotalámico, vía monosináptica que vincula neuronas ganglionares retinianas, fotorreceptoras y especializadas, directamente a los núcleos supraquiasmáticos. Los humanos son extraordinariamente sensibles a los efectos de “reajuste” de la luz, en particular la de longitudes de onda más corta (en promedio 460 a 500 nm) del espectro visible.

La sincronización y arquitectura interna del sueño están acoplados directamente a la producción de estímulos por el marcapasos circadiano endógeno. Como aspecto paradójico, los ritmos circadianos endógenos de tendencia a dormir, somnolencia y propensión al sueño REM alcanzan su punto máximo cerca del tiempo habitual de despertamiento, exactamente después del punto más bajo del ciclo térmico circadiano endógeno, en tanto que el ritmo de propensión circadiano de despertamiento alcanza su máximo 1 a 3 h antes de la hora habitual para dormir. De este modo, los ritmos están cronometrados para oponerse a la disminución homeostática de la tendencia a dormir durante el episodio habitual de sueño o el aumento de la tendencia a dormir durante todo el día en la vigilia, respectivamente. Por tal razón, el desajuste entre la salida del marcapasos circadiano endógeno y el ciclo deseado de sueño y vigilia, induce insomnio, disminución del estado de alerta y bajo rendimiento, muy declarado en personas que trabajan de noche o viajan en aeroplano.

### ■ CORRELACIONES CONDUCTUALES DE LOS ESTADOS Y FASES DEL SUEÑO

Las etapas polisomnográficas del sueño guardan relación con cambios conductuales durante estados y etapas específicas. En el estado transicional entre la vigilia y el sueño (sueño de etapa N1), las personas pueden reaccionar a señales auditivas o visuales débiles, sin “despertar”. En el comienzo del sueño de etapa N1 NREM queda inhibida la incorporación de la memoria a corto plazo, lo cual podría explicar por qué las personas despertadas en esta etapa de transición a menudo niegan haber estado somnolientos. Las transiciones pueden entrometerse en el estado de vigilia conductual después de privación del sueño, a pesar de los intentos de conservar continuamente la vigilia (véase “Trastorno del cambio de turnos”, más adelante).

Los despertamientos del sueño REM se acompañan de recordación de imágenes oníricas vívidas >80% de las veces. La certeza de la recordación onírica aumenta con episodios de sueño REM que surgen en etapas ulteriores de la noche. También se ha señalado la aparición de las imágenes en cuestión después de interrupciones del sueño NREM, aunque típicamente no tienen los detalles y el carácter vívido de los sueños durante el sueño REM. La incidencia de recordación onírica durante el sueño NREM puede aumentar con la privación selectiva de la fase REM, lo cual sugiere que el sueño de esa fase y los ensueños en sí no están ligados inexorablemente.

### ■ CORRELACIONES FISIOLÓGICAS DE LOS ESTADOS Y ETAPAS DEL SUEÑO

El sueño influye en todos los grandes sistemas fisiológicos del organismo. Los cambios en la función cardiovascular incluyen disminución de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca durante la fase NREM y en particular durante la etapa de ondas lentas. En el sueño en la fase REM, la actividad fásica (salvas de movimientos oculares) se acompaña de variabilidad en la tensión arterial y la frecuencia cardíaca mediadas principalmente por el nervio neumogástrico. Las disritmias cardíacas pueden aparecer de manera selectiva durante el sueño REM. También se producen cambios en las funciones respiratorias. En comparación con la vigilia relajada se torna más regular la frecuencia respiratoria durante el sueño NREM (en particular el de ondas lentas) y el sueño REM tónico, y adquiere una gran irregularidad durante el sueño fásico REM. La ventilación por minuto disminuye en el sueño NREM y no guarda proporción con la disminución del metabolismo en el comienzo del sueño, con lo cual aumenta la  $PCO_2$ .

La función endocrina también varía con el sueño. El de ondas lentas se acompaña de secreción de la hormona de crecimiento en los varones, en tanto que el sueño en general se acompaña de secreción mayor de prolactina en varones y mujeres. El sueño tiene un efecto complejo en la secreción de hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*): durante la pubertad el sueño se acompaña de una mayor secreción de LH, en tanto que el sueño en la mujer pospúber inhibe la secreción de tal hormona en la fase folicular temprana del ciclo menstrual. El comienzo del sueño (y probablemente el sueño de ondas lentas) se acompaña de inhibición de la hormona tiroestimulante y del eje de hormona adrenocorticotrópica-cortisol, efecto que se sobreañade a los ritmos circadianos prominentes en los dos sistemas.

La melatonina es secretada predominantemente por la glándula pineal en la noche, y cada especie biológica muestra actividad diurna y nocturna, lo cual traduce la modulación directa de la actividad de tal glándula por el marcapasos circadiano a través de una vía nerviosa de circuitos que va del sistema nervioso central a la glándula mencionada. La secreción de tal hormona no depende de que aparezca el sueño, pues persiste en sujetos despiertos durante la noche. La secreción es inhibida por la luz ambiental, efecto mediado por una conexión nerviosa desde la retina, a través del sistema nervioso central. No se ha dilucidado la participación de la melatonina endógena en la regulación del ciclo de sueño-vigilia normal, pero la administración de tal hormona puede potenciar la somnolencia y el comienzo del sueño si se administra en la tarde o la noche, momento en el cual son bajos los niveles endógenos de ella. No se conoce la eficacia de la melatonina como terapia inductora del sueño en individuos insomnes.

El sueño también se acompaña de alteraciones de la función termorreguladora. La variante NREM se acompaña de atenuación de las respuestas de ese tipo, sea al calor o al frío como estímulos, y estudios en animales de neuronas termosensibles en el hipotálamo corroboran una disminución del punto del termostato termorregulador, que depende del sueño NREM. Éste se acompaña de la ausencia completa de la reactividad termorreguladora, produciendo una poiquiloteria funcional. Sin embargo, el posible impacto adverso de esta deficiencia de la termorregulación es contrarrestado por la inhibición del sueño REM en temperaturas ambientales extremas.

## TRASTORNOS DEL SUEÑO Y LA VIGILIA

### ESTUDIO DEL PACIENTE

### Trastornos del sueño

Los pacientes pueden solicitar auxilio del médico por tener una de varias manifestaciones: 1) incapacidad aguda o crónica de conciliar o conservar adecuadamente el sueño por la noche (insomnio); 2) fatiga crónica, somnolencia o cansancio durante el día, o 3) una manifestación conductual vinculada con el propio sueño. La estrategia específica ante el síntoma de insomnio dependerá de la naturaleza de algún cuadro médico o psiquiátrico coexistente, en caso de haberlo. Sin embargo, en términos generales, el síntoma de insomnio debe ser abordado específicamente tan pronto como se le identifica; este enfoque más intensivo refleja las pruebas cada vez más frecuentes de que el insomnio crónico puede contribuir a procesos patológicos coexistentes. Por ejemplo, el tratamiento específico del insomnio sintomático en el momento en que se hace el diagnóstico de trastorno depresivo mayor (MDD, *major depressive disorder*), influye positivamente en la respuesta a los antidepresores. Las pruebas de que el insomnio y la abolición del sueño afectan a la percepción del dolor sugieren que está justificado seguir un enfoque similar en el tratamiento del dolor agudo o crónico. En términos generales, como mínimo en lo que toca al insomnio crónico, son pocas las pruebas que justifiquen seguir una actitud expectante en la cual se difiera la terapia específica del insomnio mientras se aborda en primer término el cuadro coexistente.

En el **cuadro 27-1** se señalan los métodos diagnósticos y terapéuticos para el paciente que se queja de somnolencia diurna excesiva.

La anamnesis cuidadosa es esencial. En particular, son importantes la duración, intensidad y persistencia de los síntomas, junto con la estimación que hace el paciente de las consecuencias del trastorno

**CUADRO 27-1** Valoración del paciente que presenta somnolencia diurna excesiva

Datos en los antecedentes y en la exploración física	Valoración diagnóstica	Diagnóstico	Tratamiento
Obesidad, ronquidos, hipertensión	Polisomnografía con vigilancia respiratoria	Apnea del sueño obstructiva	Ventilación con presión positiva continua; cirugía otorrinolaringológica (p. ej., uvulopalatofaringoplastia); dispositivo dental; farmacoterapia (p. ej., protriptilina); adelgazamiento
Cataplejía, alucinaciones hipnagógicas, parálisis del sueño, antecedente familiar	Polisomnografía con múltiples pruebas de latencia del sueño	Síndrome de narcolepsia-cataplejía	Estimulantes (p. ej., modafinilo, metilfenidato); antidepresores supresores del sueño REM (p. ej., protriptilina); asesoría genética
Piernas inquietas, trastorno del sueño, trastornos médicos predisponentes (p. ej., deficiencia de hierro o insuficiencia renal)	Valoración de trastornos médicos predisponentes	Síndrome de piernas inquietas	Tratamiento de trastornos predisponentes, de ser posible; agonistas de la dopamina (p. ej., pramipexol, ropinirol)
Trastornos del sueño, trastornos médicos predisponentes (p. ej., asma), tratamientos médicos predisponentes (p. ej., teofilina) o ambos	Registro diario del sueño y la vigilia	Insomnio (véase texto)	Tratamiento de trastornos predisponentes, cambio en el tratamiento o ambos, de ser posible; tratamiento conductual; agonista del receptor a la benzodiazepina de acción breve (p. ej., zolpidem)

**Abreviatura:** REM, movimientos oculares rápidos.

del sueño en sus funciones durante la vigilia. Son de enorme utilidad los datos de un amigo o pariente; algunas personas no se percatan de los síntomas potencialmente embarazosos o no los señalarán con la frecuencia real, como sería roncar intensamente o dormir repentinamente mientras se conduce un vehículo.

Habrà que recomendar a los individuos con somnolencia excesiva que no conduzcan vehículos mientras no se haya conseguido una terapia eficaz.

El paciente debe elaborar una especie de diario en que relate sus actividades con la secuencia sueño-trabajo-fármacos para que el médico entienda mejor la naturaleza del problema. Ha de incluir horarios y lapsos de trabajo y sueño (incluyen siestas diurnas y despertamientos nocturnos), y otros factores como consumo de drogas o fármacos y alcohol, incluidos cafeína e hipnóticos.

La polisomnografía es necesaria para el diagnóstico de trastornos específicos como la narcolepsia y la apnea hípica y puede ser útil en otras situaciones.

**■ VALORACIÓN DIAGNÓSTICA DEL INSOMNIO**

Insomnio es el término usado para el sueño inadecuado; se le clasifica con arreglo a la naturaleza de la perturbación hípica y la duración del problema. Se le subdivide en dificultad para conciliar el sueño (*insomnio de comienzo del sueño*); despertamientos frecuentes o sostenidos (*insomnio en la fase de conservación del sueño*), o despertares a muy tempranas horas de la mañana (*insomnio por interrupción del sueño*), si bien muchos de los pacientes señalan dos o más de las manifestaciones anteriores. Otros insomnes señalan desde el comienzo que hay somnolencia/fatiga persistentes a pesar de que su sueño dura un lapso adecuado (*sueño no restaurador*). En forma semejante, la duración de la manifestación influye en las consideraciones diagnósticas y terapéuticas. El síntoma de insomnio que dura una a varias noches (un solo episodio) se ha calificado de *insomnio transitorio* y por lo regular es consecuencia de estrés situacionales o cambios en los horarios del sueño o del entorno (p. ej., el desfase del ritmo circadiano). El *insomnio de corta duración* es de días a tres semanas. La alteración de tal lapso por lo común depende de estrés más persistente como la fase de recuperación después de una operación o de enfermedades “breves”. El llamado *insomnio a largo plazo* o *crónico* dura meses o años y, a diferencia del breve, necesita una valoración minuciosa en busca de causas (véase adelante). El insomnio crónico suele ser un cuadro de exacerbaciones y remisiones, y hay exacerbaciones espontáneas o inducidas por factores estresantes.

Es frecuente que en ocasiones se duerma mal una sola noche, en particular en casos de estrés o excitación por hechos externos, sin consecuencias perdurables. Sin embargo, el insomnio persistente menoscaba las funciones diurnas, causa lesiones por accidentes y permite que aparezca depresión profunda. Además, han surgido datos de que las

personas con insomnio crónico utilizan en mayor grado los recursos asistenciales, incluso después de controlar cuadros médicos y psiquiátricos coexistentes.

El insomnio de cualquier tipo puede ser exacerbado y perpetuado por conductas que se oponen a la conciliación o la conservación del sueño. La *higiene inadecuada del sueño* se caracteriza por un perfil conductual antes de dormir o un entorno en la alcoba que no permite conciliar el sueño o bien hay irregularidades en el momento o duración de cada episodio nocturno del sueño. Ruidos, luces o aparatos como la televisión, radio, teléfono celular, aparato móvil de mensajes u ordenador en la alcoba interfieren en el sueño y también el compañero de lecho que periódicamente tiene movimientos de extremidades durante su permanencia en la cama o que ronca ruidosamente. El ruido de los relojes intensifica la ansiedad sobre el tiempo necesario para conciliar el sueño. Interfieren también en el comienzo del sueño fármacos que actúan en el sistema nervioso central, comidas abundantes, ejercicio vigoroso o baños calientes exactamente antes del sueño. Muchas personas en la noche participan en actividades laborales difíciles, lo cual genera un estado incompatible con la conciliación del dormir. En vez de administrar productos hipnóticos habrá que orientar a los pacientes a que eviten actividades estresantes antes de dormir, sigan un ritual favorecedor del sueño a la hora de dormir y preparen y conserven el entorno de la alcoba para conciliar el sueño. Es importante todos los días perseverar en horas regulares y constantes para dormir y para despertar, incluidos los fines de semana.

**■ INSOMNIO PRIMARIO**

Muchas personas con insomnio crónico no tienen una causa clara, única e identificable de sus problemas de sueño. Más bien su insomnio tiene causas múltiples que pueden evolucionar con el paso de los años. Además, el principal problema del sueño puede cambiar con el paso del tiempo, es decir, en un punto predomina al principio el insomnio, y en otras ocasiones, múltiples despertamientos o sueño no reparador. También pueden intervenir trastornos psiquiátricos sindrómicos (como ansiedad y trastornos del ánimo), condicionamiento negativo hacia el entorno para dormir (insomnio psicofisiológico, véase después en este capítulo), amplificación del tiempo de periodo diurno y de vigilia (percepción errónea del estado del sueño), hiperdespertamiento fisiológico y poca higiene hípica (véase antes en este capítulo). Los cuadros en cuestión a su vez pueden ser causa y consecuencia del insomnio crónico, por lo que muchas personas seguirán una evolución progresiva en sus síntomas, en la cual la intensidad es proporcional al carácter crónico y gran parte del síntoma podrá persistir incluso después del tratamiento eficaz de la causa desencadenante inicial. El tratamiento del insomnio primario suele dirigirse a cada uno de los supuestos factores participantes: terapias conductuales contra la ansiedad y el condicionamiento negativo (véase después en este capítulo), farmacoterapia en caso de trastornos del ánimo o ansiedad, e insistir en la conservación de la higiene hípica adecuada.

Si persiste el insomnio a pesar de tratar los factores participantes mencionados, cabe recurrir a la farmacoterapia, sobre bases empíricas, por la noche o de manera intermitente. Para tal fin se utilizan algunos sedantes. Los somníferos más utilizados para cuya adquisición no se necesita receta, son las bebidas alcohólicas y los antihistamínicos. Las primeras pueden resultar útiles para conciliar el sueño, pero su uso lo perturba durante la noche y puede terminar en abuso, dependencia y un cuadro de abstinencia en la persona predispuesta. Los antihistamínicos, que constituyen el ingrediente activo principal de muchos somníferos que se adquieren sin receta, pueden ser beneficiosos si se utilizan de manera intermitente, pero pueden ocasionar rápidamente tolerancia y a veces tienen múltiples efectos adversos o secundarios (en particular anticolinérgicos) que limitan su empleo, particularmente en el anciano. Los agonistas de los receptores benzodiazepínicos representan la clase de medicamentos más eficaces y mejor tolerados para tratar el insomnio. La amplia gama de semividas permite la flexibilidad en la duración de la acción sedante. Los fármacos prescritos con más frecuencia en esta familia son zaleplón (5 a 20 mg), con una semivida de 1 a 2 h; zolpidem (5 a 10 mg) y triazolam (0.125 a 0.25 mg), con semividas de 2 a 3 h; eszopiclona (1 a 3 mg), con una semivida de 5.5 a 8 h, y temazepam (15 a 30 mg) y lorazepam (0.5 a 2 mg), con semividas de 6 a 12 h. Por lo general, los efectos secundarios son mínimos cuando la dosis se mantiene baja y la concentración sérica se minimiza durante las horas de vigilia (utilizando el agente eficaz de acción más breve). Datos recientes sugieren que por lo menos un agonista del receptor a la benzodiazepina (eszopiclona) sigue siendo eficaz durante seis meses de uso nocturno. Sin embargo, no se ha valorado el uso por periodos más prolongados, y no está claro si esto es aplicable a los demás fármacos de esta clase. Asimismo, aun el uso breve constante de agonistas de los receptores benzodiazepínicos puede ocasionar insomnio de rebote al retirarlos. La posibilidad de insomnio de rebote y tolerancia se minimiza mediante tratamientos de duración breve, uso intermitente o reducción gradual de la dosis. En el insomnio agudo es recomendable el uso nocturno de un agonista de los receptores de las benzodiazepinas durante un máximo de dos a cuatro semanas. En el insomnio crónico se recomienda el uso intermitente, a menos que las consecuencias del insomnio no tratado superen los problemas relacionados con el uso crónico. Es mejor no usar los agonistas mencionados o utilizarlos con gran parquedad en individuos con antecedentes de toxicomanías. Fármacos distintos de los agonistas de receptores benzodiazepínicos a los que cabe recurrir, son los antidepresivos heterocíclicos (trazodona, amitriptilina y doxepina) porque no tienen la capacidad de generar abuso y son menos costosos. La trazodona (25 a 100 mg) se utiliza con mayor frecuencia que los antidepresivos tricíclicos por su semivida mucho más breve (5 a 9 h), su actividad anticolinérgica mucho menor (evitando estreñimiento, retención urinaria y taquicardia, particularmente en los ancianos), su menor relación con aumento de peso y su actividad mucho más segura en caso de dosis excesiva. El riesgo de priapismo es pequeño (cerca de uno en 10 000).

### Insomnio psicofisiológico

El *insomnio psicofisiológico* persistente es un trastorno de la conducta en el que los pacientes están preocupados porque perciben la imposibilidad de dormir suficientemente por la noche. El trastorno del sueño suele ser desencadenado por un hecho que genera tensión emocional; no obstante, los malos hábitos de sueño adquiridos durante el periodo de tensión (“fobia al insomnio”) persisten por mucho tiempo después del incidente inicial. Estos pacientes entran en un estado de hipervigilia por sus propios esfuerzos persistentes de dormir, por los que hacen por obtener un entorno que fomente el sueño, o ambas cosas a la vez, y el insomnio es una respuesta condicionada o aprendida. Los pacientes con insomnio psicofisiológico se quedan dormidos más fácilmente en momentos no programados (cuando no lo están intentando) o fuera del entorno del hogar. Los registros polisomnográficos en personas con insomnio psicofisiológico indican perturbaciones objetivas del sueño, a menudo con una latencia anormalmente larga, despertamientos nocturnos frecuentes y una duración mayor del sueño transicional de etapa N1. Se prestará rigurosa atención para mejorar la higiene del sueño, la corrección de conductas contraproducentes que estimulen el estado de alerta antes de la hora de acostarse y se minimizarán las creencias exageradas en torno a las consecuencias negativas del insomnio. La terapia conductista es el

tratamiento más apropiado del insomnio psicofisiológico, con utilización de fármacos sólo de manera intermitente. Cuando los pacientes están despiertos más de 20 min deben leer o realizar otras actividades relajantes que les distraigan de la ansiedad relacionada con el insomnio. Además, se deben establecer horarios para acostarse y levantarse, a fin de limitar el tiempo que se permanece en la cama, para que se iguale con el tiempo de sueño total percibido. Por lo regular ello ocasionará privación de sueño, mayor incitación al mismo y, al final, un sueño más reparador. Más adelante podrá aumentarse de manera gradual el tiempo que se permanezca en la cama. Además, se fomentarán los métodos dirigidos a producir relajación en el contexto del sueño (p. ej., meditación, relajación muscular).

### Insomnio situacional transitorio (insomnio agudo)

El cuadro en cuestión surge típicamente después de que cambia el entorno para dormir (p. ej., en la cama desconocida de un hotel o de un hospital) o antes o después de un hecho importante de la vida, como cambio de trabajo, pérdida de un ser querido, enfermedades o ansiedad en cuanto a una fecha límite o un examen. Pueden aparecer de modo simultáneo una mayor latencia para dormir, despertares frecuentes del sueño y despertar en hora muy temprana. La recuperación suele ser rápida, en cuestión de semanas. El tratamiento es sintomático, con el empleo intermitente de hipnóticos y la desaparición del cuadro de angustia primario. El *insomnio de las grandes alturas* es la perturbación del sueño que ocurre a menudo por la permanencia en regiones de gran altitud. La mitad de las veces surge respiración periódica del tipo Cheyne-Stokes durante el sueño sincronizado (NREM) a grandes alturas y se recupera el perfil de respiración regular durante el sueño desincronizado (REM). Según expertos, la hipoxia y la hipocapnia intervienen en la génesis de la respiración periódica. El despertar frecuente y el sueño de poca calidad (superficial) caracterizan al insomnio de grandes alturas, y suele ser peor en las primeras noches en tales sitios, pero puede persistir. La administración de acetazolamida puede disminuir el lapso en la respiración periódica y aminorar sustancialmente la hipoxia durante el sueño.

## ■ INSOMNIO COMÓRBIDO

### Insomnio que surge con los trastornos mentales

Alrededor de 80% de los pacientes con enfermedades psiquiátricas presenta trastornos relacionados con el sueño. No obstante, hay una heterogeneidad considerable en la naturaleza del trastorno del sueño en tales trastornos y entre pacientes con el mismo diagnóstico. La *depresión* puede acompañarse de dificultad para conciliar el sueño, de la fase para mantenerlo y de despertar prematuro. No obstante, en algunos pacientes deprimidos se produce hipersomnia, ante todo en adolescentes y pacientes con depresión bipolar o estacional (otoño/invierno) (**cap. 391**). De hecho, el trastorno del sueño es un signo autonómico importante de depresión y puede comenzar antes que el paciente perciba cambios en su estado de ánimo. En la depresión los datos polisomnográficos constantes son: disminución del tiempo de latencia del sueño REM, alargamiento del primer episodio de sueño REM y acortamiento del primer episodio de sueño NREM; no obstante, estos datos no son específicos de la depresión, y la intensidad de estos cambios varía con la edad y los síntomas. En los pacientes deprimidos existe también disminución del sueño de ondas lentas y reducción del sueño continuo.

En la *manía* y la *hipomanía*, el tiempo de latencia aumenta y el tiempo total de sueño se puede reducir. Los pacientes con *trastornos de ansiedad* no suelen presentar las alteraciones del sueño REM y del sueño de ondas lentas que muestran los pacientes con depresión endógena. Por último, los *alcohólicos crónicos* carecen de sueño de ondas lentas, tienen un lapso menor de sueño REM (como respuesta aguda al alcohol) y despertares frecuentes durante la noche. Esto deteriora el nivel de alerta diurno. El sueño de los alcohólicos crónicos puede permanecer alterado durante años después de la interrupción del consumo de alcohol. En la *esquizofrenia* se perturban la arquitectura y fisiología del sueño con disminución del sueño de ondas lentas (sueño NREM de etapa N3) y el hecho de que no se prolongue el sueño REM de privación de tal fase; los esquizofrénicos crónicos suelen presentar “inversión” de los ciclos diurno/nocturno, fragmentación del sueño e insomnio.



### Insomnio que surge con los trastornos neurológicos

Diferentes trastornos neurológicos producen interrupción del sueño a través de mecanismos indirectos inespecíficos (p. ej., el dolor en la espondilosis cervical o la lumbalgia) o al alterar las estructuras nerviosas centrales que intervienen en la generación y el control del sueño. Por ejemplo, desde hace mucho tiempo se ha relacionado la *demencia senil* de cualquier origen con trastornos en la coordinación del ciclo sueño-vigilia, a menudo caracterizados por paseos errantes nocturnos y una exacerbación de los síntomas por la noche (el denominado “cuadro crepuscular”).

En contadas ocasiones la *epilepsia* se puede manifestar inicialmente en la forma de un trastorno del sueño (cap. 369). Los datos de anamnesis suelen incluir una conducta anormal, a veces con movimientos convulsivos, durante el sueño, y el diagnóstico diferencial comprende el trastorno de la conducta en el sueño REM, el síndrome de apnea hipócnica y el trastorno del sueño por movimientos periódicos de las extremidades (véase antes en este capítulo). El diagnóstico requiere de polisomnografía nocturna con equipo completo de EEG. Otras enfermedades neurológicas que se acompañan de movimientos anormales, como la *enfermedad de Parkinson*, el *hemibalismo*, la *corea de Huntington* y el *síndrome de la Tourette* (cap. 372), incluyen también interrupción del sueño, presumiblemente por mecanismos secundarios. No obstante, los movimientos anormales disminuyen en gran medida durante el sueño. Las personas con cefalalgia pueden tener exacerbaciones relacionadas con el sueño (*jaqueca* o *cefalalgia histamínica*) (cap. 14) por mecanismos desconocidos.

El *insomnio familiar mortal* es un trastorno hereditario poco frecuente que se produce por la degeneración bilateral de los núcleos anterior y dorsomedial del tálamo. Los pacientes presentan disfunción autonómica progresiva, que va sucedida de disartria, mioclono, coma y deceso. La patogenia es una mutación en el gen de la proteína prión (cap. 383).

### Insomnio que acompaña a otros trastornos médicos

Existen diversas enfermedades que se acompañan de alteraciones del sueño. A menudo, la asociación es inespecífica, por ejemplo, entre el dolor crónico de las enfermedades reumatológicas y la interrupción del sueño. Conocer dicho vínculo es importante, porque los síntomas relacionados con el sueño son el motivo de consulta de muchos de estos pacientes. En estos casos, la actitud más eficaz consiste en el tratamiento de la enfermedad subyacente o de sus síntomas. La interrupción del sueño puede ser el resultado del uso apropiado de fármacos como los glucocorticoides (véase después en este capítulo).

Es notable la relación existente entre la interrupción del sueño y el *asma*. En muchos asmáticos se produce una variación diaria importante en la resistencia de las vías respiratorias, que origina intensificación de los síntomas asmáticos por la noche, ante todo durante el sueño. Además, el tratamiento del asma con compuestos basados en la teofilina, agonistas adrenérgicos o glucocorticoides puede por sí mismo interrumpir el sueño. Cuando la pérdida del sueño es un efecto secundario importante del tratamiento del asma, los esteroides inhalados (p. ej., beclometasona) pueden ser una alternativa eficaz porque no lo alteran.

La *cardiopatía isquémica* se puede acompañar también de trastornos del sueño. La propia isquemia puede ser consecuencia de aumentos del tono simpático producidos por apnea hipócnica. Los pacientes suelen solicitar atención por problemas de pesadillas o de sueños perturbadores vívidos, con o sin conciencia de los síntomas de angina más clásicos o de alteraciones respiratorias. El tratamiento de la apnea hipócnica puede mejorar sustancialmente la angina y la calidad del sueño nocturno. La *disnea paroxística nocturna* puede aparecer también a causa de la cardiopatía isquémica relacionada con el sueño, que produce congestión pulmonar que se agrava con el decúbito.

La *enfermedad pulmonar obstructiva crónica* se acompaña también de interrupciones del sueño. Otros trastornos que también la muestran son: *fibrosis quística*, *menopausia*, *hipertiroidismo*, *reflujo gastroesofágico*, *insuficiencia renal* e *insuficiencia hepática*.

### INSOMNIO DEPENDIENTE DE FÁRMACOS, ESTUPEFACIENTES O ALCOHOL

La ingestión de una gran variedad de sustancias puede provocar la interrupción del sueño. La cafeína es, quizá, la causa farmacológica de insomnio más frecuente. Produce un aumento en el tiempo de latencia

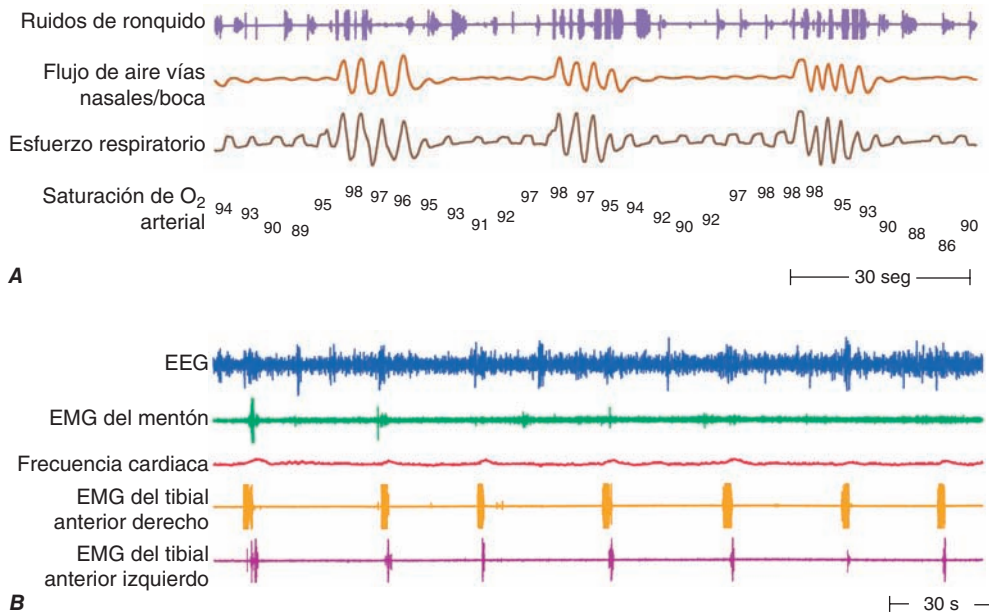
de inicio del sueño, despertares más frecuentes durante el sueño y reduce el tiempo de sueño total; su efecto tras la ingestión dura 8 a 14 h. En algunos pacientes basta con pequeñas cantidades de café para alterar de manera importante el sueño; por tanto, en ellos se debe intentar un periodo de abstinencia de cafeína de uno a dos meses. De forma similar, el alcohol y la nicotina pueden interferir en el sueño, aunque muchos pacientes los usen para relajarse e inducirlo. El alcohol puede aumentar la somnolencia y acortar el tiempo de latencia del sueño, pero incluso cantidades moderadas aumentan los despertares en la segunda mitad de la noche. Además, la ingestión de alcohol anterior al sueño está contraindicada en pacientes con apnea hipócnica por el efecto inhibitor del alcohol en el tono muscular de las vías respiratorias superiores. De manera inmediata, el consumo de anfetaminas y cocaína suprime el sueño REM y reduce el tiempo de sueño total, el cual vuelve a la normalidad con el uso de ambas por largo tiempo. La abstinencia de estas sustancias produce un sueño REM de rebote. Diversos fármacos pueden causar insomnio. Los antidepresivos, los simpaticomiméticos y los glucocorticoides constituyen causas frecuentes de insomnio. Además, puede producirse un insomnio de rebote grave con la abstinencia aguda de hipnóticos, ante todo tras la ingestión de dosis altas de benzodiazepinas de semivida corta. Por esa razón, las dosis de hipnóticos deben ser bajas o moderadas, y se deben disminuir progresivamente antes de suprimirlas del todo.

### SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS (RLS)

Los pacientes con este trastorno sensitivomotor describen una necesidad imperiosa de mover las piernas, o a veces las extremidades superiores, que se asocia con frecuencia a disestesias dolorosa o de hormigueo o reptante dentro de las pantorrillas o los pies, o a veces incluso en las extremidades superiores, con una necesidad irresistible de mover las extremidades afectadas. En la mayoría de los pacientes con el síndrome de piernas inquietas (RLS, *restless legs syndrome*), las disestesias y la inquietud empeoran bastante durante la noche, y a menudo dificultan la conciliación del sueño. Este trastorno se agrava con la inactividad y se alivia temporalmente con el movimiento. Se diferencia de las parestesias, que son consecuencia de neuropatías periféricas en que éstas persisten durante la actividad. La gravedad de este trastorno crónico puede sufrir altibajos con el tiempo y puede agravarse por la privación del sueño, el consumo de cafeína, alcohol, antidepresivos serotoninérgicos y el embarazo. La prevalencia es de 1 a 5% en la parte inicial o media de la vida adulta y aumenta a 10 a 20% en personas mayores de 60 años. Parece haber diferencias importantes en la prevalencia del síndrome entre grupos raciales; en Estados Unidos la frecuencia es mayor en personas de ascendencia nórdica. Cerca de 33% de los pacientes (en especial aquéllos en quienes la enfermedad fue de inicio temprano) tendrá múltiples familiares afectados. Se han identificado por lo menos tres loci cromosómicos distintos en el RLS familiar, aunque no se ha identificado algún gen hasta el momento. La deficiencia de hierro y la insuficiencia renal pueden ocasionar RLS, el cual se considera en este caso secundario. Los síntomas de RLS son muy sensibles a los fármacos dopaminérgicos (p. ej., pramipexol en dosis de 0.25 a 0.5 mg a las 20:00 h o ropinirol en dosis de 0.5 a 4 mg en el mismo horario), los cuales representan tratamientos de elección. Opiáceos, benzodiazepinas y gabapentina también son de utilidad terapéutica. La mayoría de los pacientes con piernas inquietas también experimenta movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño, aunque no ocurre lo opuesto.

### TRASTORNO POR MOVIMIENTO PERIÓDICO DE LAS EXTREMIDADES (PLMD)

Los *movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño* (PLMS, *periodic limb movements of sleep*), anteriormente conocidos como mioclono nocturno, consisten en extensiones estereotípicas del dedo gordo del pie y dorsiflexión del pie de 0.5 a 5.0 s de duración, los cuales se repiten cada 20 a 40 s durante el sueño NREM, en episodios que duran minutos a horas, según se documentan mediante registros del EMG en superficies bilaterales del tibial anterior en la polisomnografía. El PLMS es el principal dato polisomnográfico objetivo en 17% de los pacientes con insomnio y en 11% de los que padecen somnolencia diurna excesiva (fig. 27-3). A menudo no se determina si es un dato incidental o la causa de la alteración en el sueño. Cuando se considera que es lo último, al PLMS se le denomina trastorno por movimiento periódico de las extre-



**Figura 27-3** Registros polisomnográficos de (A) apnea hipóptica obstructiva y (B) movimiento periódico hipóptico de las extremidades. Obsérvense el ronquido y la disminución de la corriente de aire en presencia de un esfuerzo respiratorio ininterrumpido, que se vincula con la desaturación ulterior de oxígeno (arriba). Los movimientos periódicos surgen con intervalos relativamente constantes entre uno y otro, y se acompañan de cambios en el EEG y de incremento de la frecuencia cardíaca (abajo). (Con autorización de Division of Sleep Medicine, Brigham and Women's Hospital.)

midades (PLMD, *periodic limb movement disorder*). El PLMS ocurre en una amplia gama de trastornos del sueño (ya que incluye narcolepsia, apnea del sueño, trastorno de conducta durante el sueño REM y diversas formas de insomnio) y se asocia a despertar frecuente y a un mayor número de transiciones en la etapa del sueño. No se ha esclarecido bien la fisiopatología, aunque los individuos con transecciones medulares altas muestran movimientos periódicos de las piernas durante el sueño, lo que sugiere la existencia de un generador medular. Las opciones de tratamiento incluyen medicamentos dopaminérgicos o benzodiazepinas.

### ■ VALORACIÓN DE LA SOMNOLENCIA DIURNA

Las perturbaciones de las actividades diurnas causadas por la pérdida de sueño pueden ser difíciles de cuantificar en la práctica clínica por varias razones. En primer lugar, los pacientes quizá no se percaten del grado de falta de sueño. Por ejemplo, en la apnea hipóptica obstructiva, los despertamientos breves que dependen de la recuperación respiratoria después de cada episodio apneico originan somnolencia diurna, a pesar de que la persona tal vez no se percate de que su sueño estuvo fragmentado. En segundo lugar, las descripciones subjetivas de la perturbación durante las horas de vigilia varían de un paciente a otro. Algunos sujetos manifiestan que se sienten “somnolientos”, “fatigados”, o “cansados” y pueden tener un sentido claro del significado de estos términos, mientras que otros usan las mismas palabras para describir una situación completamente diferente. En tercer lugar, la somnolencia, ante todo si es profunda, puede afectar al juicio de una manera análoga al alcohol, por lo cual se reduce la conciencia subjetiva del problema y del deterioro cognitivo y de la actividad motora subsiguiente. Por último, los pacientes pueden resistirse a admitir que la somnolencia es un problema, porque no suelen percibir lo que significa tener un estado de alerta normal y porque la somnolencia por lo general se valora peyorativamente, atribuyéndola con mayor frecuencia a una motivación escasa que a una necesidad fisiológica satisfecha inadecuadamente.

En la valoración clínica de la somnolencia, el interrogatorio específico sobre los momentos en que se producen los episodios de sueño durante las horas de vigilia, tanto voluntarios como involuntarios, es necesario determinar la repercusión de sus efectos adversos en la actividad diaria del paciente. El interrogatorio debe abordar situaciones específicas, entre las que se encuentran los episodios de sueño inadvertidos durante la conducción de vehículos o en otras situaciones de posible riesgo, en el trabajo o en la escuela (y cómo afecta a su rendimiento) y en

la vida familiar y social. En clínica e investigación suelen utilizarse cuestionarios estandarizados como la Escala Epworth de Somnolencia para cuantificar la tendencia al sueño diurno e identificar somnolencia excesiva.

La conducción de vehículos es particularmente peligrosa en sujetos que muestran incremento de su somnolencia. El tiempo de reacción disminuye igualmente con el insomnio que dure 24 h o por un nivel de alcohol de 0.10 g/10 ml de sangre. Más de la mitad de los estadounidenses admiten que se durmieron mientras conducían un vehículo. En Estados Unidos se calcula que cada año 250 000 choques de vehículos a motor se deben a somnolencia de los conductores, que causan, en promedio, 20% de todas las lesiones graves de ese origen y fallecimientos. En el estado de Nueva Jersey se han promulgado leyes, y en otros estados su promulgación está pendiente, contra los conductores somnolientos, con el objetivo de mejorar la orientación de todos ellos respecto a los peligros de conducir en estado somnoliento vehículos, y han establecido multas similares a los que conducen después de ingerir bebidas alcohólicas. Para disminuir el peligro de

choques en el transporte debidos al sueño, se necesita identificar los trastornos del sueño, brindar un número adecuado de zonas de descanso seguras en las carreteras, mantener despejadas las bandas sonoras laterales y el cumplimiento estricto y la vigilancia del cumplimiento de las normas de horas de servicio. Las pruebas de perturbación importante de las labores diurnas junto con el diagnóstico de trastorno primario del sueño como la narcolepsia o la apnea hipóptica o esquemas horarios de sueño y vigilia impuestos o autoescogidos (consúltese “Trastornos del cambio de turnos” en la página 222) plantean el problema de la responsabilidad del médico de avisar a las autoridades que expiden licencias de manejar vehículos de motor, del incremento del riesgo de que surjan colisiones de vehículos de motor por la somnolencia. Como ocurre también con la epilepsia, las exigencias legales varían con el estado, y los precedentes legales no aportan una interpretación congruente del equilibrio entre la responsabilidad del médico y el derecho del paciente a su privacidad. Como mínimo, los médicos deben señalar al enfermo que refiere un antecedente de cabeceo o quedar somnoliento en el volante o que tiene somnolencia excesiva en horas diurnas, el riesgo mayor de operar un vehículo motorizado; recomendarle que no conduzca un vehículo de motor hasta que se haya diagnosticado la causa de la somnolencia excesiva y se haya emprendido un tratamiento satisfactorio, y valorar de nuevo al paciente para saber cuándo es seguro que reanude la conducción de vehículos. Cada una de las fases anteriores debe ser registrada en el expediente clínico del enfermo.

La diferencia entre fatiga y somnolencia es útil para diferenciar a aquellos que se quejan de fatiga o cansancio, en el marco de trastornos como la fibromialgia (cap. 335), el síndrome de fatiga crónica (cap. 389) o de deficiencias endocrinas como el hipotiroidismo (cap. 341) o la enfermedad de Addison (cap. 342). Aunque personas con estos trastornos pueden normalmente distinguir sus síntomas durante el día respecto de la somnolencia que se produce con la privación de sueño, puede darse una superposición importante. La afirmación se cumple sobre todo cuando el trastorno primario también produce una interrupción crónica del sueño (p. ej., la apnea hipóptica en el hipotiroidismo) o un sueño anormal (p. ej., la fibromialgia).

Aunque la evaluación clínica del problema de excesiva somnolencia suele ser suficiente, algunas veces es necesaria una cuantificación objetiva. La valoración de la actividad diaria como un índice del sueño adecuado, se puede hacer con la prueba de latencias múltiples del sueño (MSLT, *multiple sleep latency test*), en la cual se realiza una medición repetida de la latencia de sueño (tiempo hasta el inicio del sueño) en condiciones normalizadas durante un día después de sueño nocturno cuantificado. El

promedio de la latencia tras realizar cuatro a seis pruebas (efectuadas cada 2 h durante el periodo de vigilia del día) se considera una medida objetiva de la tendencia al sueño diurno. Los trastornos del sueño que originan somnolencia diurna patológica pueden distinguirse de forma fidedigna con la MSLT. Además, las mediciones múltiples del inicio del sueño pueden identificar transiciones directas de la vigilia al sueño REM que sugieran una afección específica (p. ej., narcolepsia).

## ■ NARCOLEPSIA

La narcolepsia es un trastorno de la capacidad para mantener la vigilia de forma voluntaria y un trastorno de la regulación del sueño REM (cuadro 27-2). La “tétrada de la narcolepsia” clásica está formada por somnolencia diurna excesiva, y además tres síntomas específicos relacionados con una intrusión de las manifestaciones del sueño REM (p. ej., atonía muscular, sueños vívidos) en la transición entre la vigilia y el sueño: 1) debilidad o pérdida aguda del tono muscular sin pérdida de conciencia que a menudo se desencadena por una emoción (cataplejía); 2) alucinaciones al inicio del sueño (alucinaciones hipnagógicas) o durante el despertar (alucinaciones hipnopómpicas), y 3) parálisis muscular al despertar (parálisis del sueño). La gravedad de la cataplejía varía, de modo que los pacientes pueden tener dos o tres accesos de cataplejía, ya sea al día o incluso en un decenio. Algunas personas con narcolepsia confirmada objetivamente (véase después en este capítulo) pueden no mostrar signos de cataplejía. En los que sufren este último trastorno también puede variar la extensión y la duración de un ataque desde basculación transitoria del maxilar inferior que duró unos cuantos segundos, hasta casos raros de parálisis flácida de todos los músculos voluntarios, que dure incluso 20 a 30 min. En forma típica los síntomas de la narcolepsia comienzan en el segundo decenio de la vida, aunque el trastorno puede iniciarse a cualquier edad entre los cinco y los 50 años. Una vez establecida, la enfermedad es crónica y no tiene remisiones. Se han descrito formas secundarias de narcolepsia, como la que sobreviene después de traumatismo craneoencefálico.

La narcolepsia afecta aproximadamente a una persona de cada 4 000 en Estados Unidos y al parecer su base es genética. En fecha reciente, algunas líneas convergentes de demostración señalan que la hipocretina (orexina), un neuropéptido hipotalámico, interviene en la patogenia del trastorno: 1) la mutación del gen del receptor 2 de hipocretina se ha vinculado con narcolepsia en perros; 2) los ratones con “ablación” del gen de hipocretina muestran incapacidad genética para sintetizar dicho neuropéptido y tienen un fenotipo, según se valora por criterios conductuales y electrofisiológicos, un hecho similar a lo que ocurre en la narcolepsia en seres humanos, y 3) en muchos sujetos que tienen narcolepsia y cataplejía disminuyen los niveles de hipocretina en líquido cefalorraquídeo. El perfil hereditario de la narcolepsia en seres humanos es más complejo que en el modelo canino. Sin embargo, casi todas las personas que tienen narcolepsia y cataplejía presentan el antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) DQB1\*0602 (cap. 315), lo que sugiere que podría intervenir un trastorno inmunitario.

### Diagnóstico

Los criterios de diagnóstico aún son un tema de discusión. Sin duda, la comprobación objetiva de somnolencia diurna excesiva, típicamente con una latencia de sueño media menor de 8 min determinada mediante MSLT, es una característica diagnóstica esencial aunque inespecífica.

**CUADRO 27-2** Prevalencia de síntomas en la narcolepsia

Síntoma	Prevalencia, %
Somnolencia excesiva en horas diurnas	100
Perturbaciones del sueño (insomnio)	87
Cataplejía	76
Alucinaciones hipnagógicas	68
Parálisis durante el sueño	64
Problemas de la memoria	50

**Fuente:** Con autorización de TA Roth, L Merlotti en SA Burton et al (eds). *Narcolepsy 3rd International Symposium: Selected Symposium Proceedings*. Chicago, Matrix Communications, 1989.

Deben excluirse rigurosamente otros trastornos que producen somnolencia excesiva, como la apnea hípica o la privación del sueño crónica. La otra característica diagnóstica objetiva de la narcolepsia es la presencia de sueño REM en dos de las siestas durante MSLT. La regulación anormal del sueño REM también se manifiesta por la aparición de esa forma de sueño inmediatamente después o en los primeros minutos tras el inicio del sueño en 50% de los pacientes con narcolepsia, una rareza en individuos no afectados que mantienen un ciclo de sueño-vigilia corriente. Los síntomas relacionados con el sueño REM o la tétada de la narcolepsia clásica tienen una presencia variable. Cada vez existe una mayor certeza de que los pacientes con narcolepsia que sufren cataplejía (la mitad o las dos terceras partes de los pacientes) representan un grupo más homogéneo que los que no muestran el síntoma. Sin embargo, puede ser difícil confirmar de modo fidedigno el antecedente de cataplejía. A menudo, las alucinaciones hipnagógicas e hipnopómpicas y la parálisis del sueño se manifiestan en individuos sin narcolepsia y pueden estar presentes en tan sólo 50% de los que la padecen. En la narcolepsia es frecuente observar interrupciones del sueño nocturnas, pero éstas también son síntomas inespecíficos. De modo similar, el antecedente de “conducta automática” (un estado parecido a un trance durante el cual persiste la actividad motora simple) es inespecífico de la narcolepsia y sirve principalmente para corroborar la presencia de somnolencia diurna.

## TRATAMIENTO Narcolepsia

El tratamiento de la narcolepsia es sintomático y la somnolencia se combate con fármacos que estimulen la vigilia. El modafinilo es el fármaco más indicado, principalmente porque conlleva menos efectos adversos que los antiguos estimulantes y tiene una semivida larga; se administra una sola dosis diaria de 200 a 400 mg. Aún se utilizan como fármacos alternos, sobre todo en casos rebeldes, los medicamentos antiguos como el metilfenidato (10 mg dos veces al día a 20 mg cuatro veces al día) o dextroanfetamina (10 mg dos veces al día).

Estos últimos medicamentos en la actualidad están disponibles en formulaciones de liberación lenta, que prolongan la duración de los efectos y permiten la posología una vez al día.

El tratamiento de los fenómenos relacionados con el sueño REM, cataplejía, alucinaciones hipnagógicas y parálisis del sueño, requiere la supresión poderosa de esa forma de sueño, que producen los antidepresivos. Los antidepresivos tricíclicos [p. ej., protriptilina (10 a 40 mg/día) y clomipramina (25 a 50 mg/día)] y los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*) [p. ej., fluoxetina (10 a 20 mg/día)] se utilizan comúnmente con este fin. La eficacia de los antidepresivos queda disminuida en gran medida por sus efectos secundarios anticolinérgicos (tricíclicos) y por los trastornos del sueño y la disfunción sexual (SSRI). Como alternativa, el hidroxibutirato gamma (GHB, *gamma hydroxybutyrate*), administrado a la hora de acostarse, y 4 h más tarde, es eficaz para reducir los episodios catapléjicos diurnos. Dormir el suficiente tiempo durante la noche y planificar las siestas diurnas constituyen medidas preventivas importantes.

## ■ SÍNDROMES DE APNEA HÍPNICA

La disfunción respiratoria durante el sueño es una causa frecuente e importante de somnolencia diurna excesiva, así como de alteración del sueño nocturno. Se calcula que dos a cinco millones de personas en Estados Unidos tienen pausas en la respiración de 10 a 150 s, entre 30 y varios cientos de veces durante el sueño cada noche. Estas pausas en la respiración pueden producirse por una oclusión de la vía respiratoria (*apnea del sueño obstructiva*), ausencia de movimientos respiratorios (*apnea del sueño central*) o por combinación de estos factores (*apnea del sueño mixta*) (fig. 27-3). Si estos trastornos no se diagnostican ni tratan correctamente, pueden ocasionar: un deterioro importante, y a veces incapacitante, de la alerta diurna; un riesgo mayor de accidentes de tránsito, relacionados con el sueño; hipertensión y otras complicaciones cardiovasculares graves, y una mayor mortalidad. La apnea hípica es especialmente prevalente en varones con sobrepeso y en ancianos, y se calcula que aún permanecen sin diagnosticar 80 a 90% de los individuos afectados, lo cual es un hecho desafortunado, ya que se cuenta con un tratamiento



eficaz. Se remite a los lectores al capítulo 265 para una revisión global del diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con estos trastornos.

## ■ PARASOMNIAS

El término *parasomnia* se aplica a las conductas anormales que se producen durante el sueño. Un conjunto de parasomnias se origina en el sueño NREM, que varía desde los despertares breves y confusos, hasta el sonambulismo y los terrores nocturnos. Los motivos de consulta suelen relacionarse con la propia conducta, si bien las parasomnias pueden alterar la continuidad del sueño o producir trastornos leves en el estado de alerta durante el día. Dos parasomnias principales se presentan durante el sueño REM: el trastorno de la conducta por sueño REM (RBD, *REM sleep behavior disorder*), que se describirá más adelante en este capítulo, y el trastorno por pesadillas.

### Sonambulismo

Los pacientes afectados por este trastorno realizan actividades motoras automáticas que pueden ser simples o complejas. Las personas pueden levantarse de la cama, andar, orinar en algún lugar inadecuado o salir de la casa, estando sólo semiconscientes. Despertarlos puede resultar difícil, y algunos pueden reaccionar con agitación e incluso con violencia a esos intentos. El sonambulismo surge durante el sueño de ondas lentas (NREM etapa N3) por lo regular en las primeras 2 h de la noche, y es más común en niños y adolescentes en que las etapas de sueño son más “robustas”. Los episodios suelen ser aislados, pero pueden ser repetitivos en 1 a 6% de los pacientes. Se desconoce su causa, si bien en 33% de los casos, en promedio, tiene una base familiar.

### Terrores oníricos

El trastorno anterior, llamado también *pavor nocturno*, afecta más bien a niños de corta edad en las primeras horas después del comienzo del sueño de ondas lentas (NREM fase N3). El niño grita de repente y presenta un despertar con signos de estimulación autonómica, como sudación, taquicardia e hiperventilación. A veces, es difícil despertarlo y rara vez recuerda el incidente a la mañana siguiente. En general se tranquiliza al enfermo explicándole que el problema cede por sí solo y es benigno y que no conviene terapéuticas específicas. Los terrores nocturnos y el sonambulismo representan anomalías del sistema del despertar. En cambio, las *pesadillas* (accesos de ansiedad onírica) surgen durante el sueño desincronizado y causan un despertar muy vivo, con recuerdos intactos del episodio perturbador.

### Bruxismo en el sueño

El bruxismo es un rechinar (roce) de los dientes, fuerte e involuntario, durante el sueño, que afecta a 10 a 20% de la población. El paciente no suele estar consciente del problema. La edad típica de comienzo se sitúa entre los 17 y los 20 años, y la remisión espontánea suele ocurrir alrededor de los 40 años. La distribución por sexos parece ser igual. En muchos casos, el diagnóstico se entrevé durante la exploración dental, el daño es pequeño y no está indicado tratamiento alguno. En los casos más graves, es necesario colocar un protector de caucho sobre los dientes con el fin de prevenir su deformación. El tratamiento del estrés o, en algunos casos, la biorretroalimentación pueden resultar útiles cuando el bruxismo es manifestación de la sobretensión psicológica. Existen informes aislados de efectos beneficiosos logrados mediante el tratamiento con benzodiazepinas.

### Enuresis en el sueño

La enuresis nocturna, como el sonambulismo y los terrores nocturnos, es otra parasomnia que se produce durante el sueño en los jóvenes. Antes de los cinco o seis años de edad, la enuresis nocturna probablemente deba considerarse como una característica normal del desarrollo. Este trastorno suele mejorar espontáneamente en la pubertad, su prevalencia en la adolescencia tardía es de 1 a 3% y es raro en los adultos. En pacientes mayores con enuresis se debe diferenciar la enuresis primaria de la secundaria; esta última se define como la de sujetos que han sido totalmente continentes de seis a 12 meses. El tratamiento de la forma primaria se reserva para los pacientes de edad adecuada (mayores de cinco o seis años) y consiste en ejercicios de rehabilitación de la vejiga y terapia de tipo conductista. Las anomalías urológicas son más frecuen-

tes en la enuresis primaria y deben valorarse mediante exploración urológica. Las causas importantes de enuresis secundaria son trastornos emocionales, infecciones o malformaciones de las vías urinarias, lesiones de la cola de caballo, epilepsia, apnea hipócnica y algunos tratamientos farmacológicos. La farmacoterapia sintomática consiste en desmopresina (0.2 mg a la hora de acostarse), clorhidrato de oxibutinina (5 a 10 mg a la hora de acostarse) o imipramina (10 a 50 mg a la hora de acostarse).

### Parasomnias diversas

Otras entidades clínicas cumplen los criterios de parasomnia porque se presentan de forma selectiva durante el sueño y se acompañan de cierto grado de interrupción del sueño. Los ejemplos incluyen *jactatio capitis nocturna* (golpes de la cabeza nocturnos), trastorno de movimientos rítmicos, despertares con confusión, trastorno de alimentación relacionada con el sueño y calambres nocturnos en las piernas.

### Trastorno de la conducta en el sueño REM (RBD)

Esta parasomnia es infrecuente y se distingue de las demás en que surge en el sueño REM. Afecta principalmente a varones de edad madura o avanzada, muchos de los cuales tienen antecedentes de enfermedad neurológica. Aproximadamente la mitad de los pacientes con RBD presentará enfermedad de Parkinson (cap. 372) en 10 a 20 años. El síntoma inicial es una conducta agitada o violenta durante el sueño, que es descrita por el compañero de cama. Al contrario de lo que se observa en el sonambulismo típico, son frecuentes las lesiones en el paciente o en su compañero y, al despertarse, el enfermo recuerda de forma vívida las imágenes del sueño, a menudo desagradables. El diagnóstico diferencial se debe hacer principalmente con las convulsiones nocturnas, que se pueden descartar con la polisomnografía. En el RBD, no hay actividad convulsiva en el EEG y se observa una desinhibición de la atonía motora habitual en el EMG durante el sueño REM, que conlleva momentos de conducta motora compleja. La patogenia no es clara, pero puede ser la consecuencia de lesiones de zonas del tallo encefálico que se encargan de la inhibición motora descendente durante el sueño REM. A favor de esta hipótesis están las semejanzas importantes entre el RBD y el sueño de animales con lesiones bilaterales en las zonas del techo de la protuberancia que controlan la inhibición motora en el sueño REM. El tratamiento con clonazepam (0.5 a 1.0 mg a la hora de acostarse) logra una mejoría duradera en casi todos los casos descritos.

## TRASTORNOS DEL SUEÑO POR ALTERACIÓN DEL RITMO CIRCADIANO

Un subgrupo de los pacientes que tienen insomnio o hipersomnia pueden presentar un trastorno del *ritmo* del sueño más que de la *generación* de éste. Los trastornos en la secuencia cronológica del sueño pueden ser orgánicos (es decir, por una anomalía de los marcapasos circadianos o de sus aferencias procedentes de los estímulos reguladores) o ambientales (es decir, por interrupción de la exposición a los estímulos reguladores ambientales). Sea cual sea su origen, los síntomas reflejan la influencia del marcapaso circadiano en la función sueño-vigilia; de este modo, las medidas terapéuticas eficaces se orientarán a que el oscilador se sincronice en la fase apropiada.

### Desfase del ritmo circadiano

Más de 60 millones de personas cada año efectúan viajes transmeridianos por aviones, situación que suele acompañarse de somnolencia excesiva durante el día, insomnio al comienzo del sueño y despertamientos frecuentes, particularmente en la segunda mitad de la noche. Es frecuente que haya molestias del tubo digestivo. El síndrome es transitorio y dura dos a 14 días según el número de husos horarios cruzados, la dirección del viaje, la edad del viajero y la capacidad de desplazamiento de fases. Los viajeros que están más tiempo al aire libre señalan una adaptación más rápida que quienes permanecen en habitaciones de hotel, quizá por la exposición a la luz más brillante (exterior). Evitar la falta de sueño previa y lograr una siesta en la tarde antes de viajar por la noche aminoran en grado sumo la dificultad del periodo extenso de vigilia. Estudios de laboratorio sugieren que dosis menores de 1 mg de la hormona pineal melatonina mejoran la eficiencia del sueño, pero sólo si se administra cuando las concentraciones endógenas de dicha

sustancia son pequeñas (como sería durante las horas diurnas biológicas) y que la melatonina puede inducir desplazamientos de fase en ritmos de los seres humanos. Se necesita un estudio a gran escala que valore la inocuidad y la eficacia de dicha sustancia para tratar el desfase del ritmo circadiano y otros trastornos del sueño circadiano.

Además del desfase mencionado que surge con viajes a través de los husos horarios, muchos pacientes refieren un perfil conductual que ha sido llamado *ritmo circadiano social*, en que las horas de acostarse y de despertarse en los fines de semana o días fuera de casa y sin trabajar se producen 4 a 8 h después de lo que acostumbran durante el resto de la semana. Este desplazamiento repetitivo de la sincronización del ciclo de sueño-vigilia es frecuente en adolescentes y adultos jóvenes y aparece en situaciones en que hay insomnio del comienzo del sueño, rendimiento académico muy deficiente, mayor riesgo de síntomas depresivos y somnolencia diurna excesiva.

### Trastorno del cambio de turnos

En Estados Unidos más de siete millones de personas laboran regularmente por la noche de manera permanente o rotatoria. Muchos más comienzan a trabajar entre las 4:00 y las 7:00 horas, lo cual los obliga a hacer cambios y trabajar durante lapsos en el día que en otras circunstancias estarían dormidos. Además, cada semana, cada vez un número muy grande (millones) escoge permanecer despiertos en la noche para cumplir fechas límite, conducir vehículos por largas distancias o participar en actividades de recreo; todo lo anterior ocasiona un estado de desvelo y distorsión del ritmo circadiano en lo que toca al ciclo de sueño-vigilia.

Los estudios en quienes trabajan regularmente lapsos nocturnos indican que el sistema de cronometría circadiano por lo común no se adapta de manera satisfactoria a la inversión de tales esquemas de trabajo; ello causa distorsión entre el plan deseado de trabajo y reposo y los estímulos que emite el marcapasos, y perturbación del sueño diurno en muchos individuos. La privación del sueño, la duración mayor del lapso de vigilia antes de trabajar y la distorsión de la fase circadiana hacen que disminuya el nivel de alerta y de rendimiento, se prolongue el tiempo de reacción y haya un peligro mayor de equivocaciones en la ejecución de una tarea, con lo cual surgen mayores peligros a la seguridad en los trabajadores nocturnos y otras personas privadas del sueño. Las perturbaciones del sueño duplican prácticamente el riesgo de que ocurran accidentes laborales fatales. Problemas adicionales comprenden índices mayores de cáncer de mama, colorrectal y próstata y también de enfermedades cardíacas, gastrointestinales y del aparato reproductor en personas que han trabajado largo tiempo en turnos de la noche. En fecha reciente, la Organización Mundial de la Salud agregó el trabajo en turnos de la noche en la lista de probables carcinógenos.

El comienzo del sueño se ha vinculado con una disminución extraordinaria en la percepción de estímulos auditivos y visuales y equivocaciones de la conciencia. El sujeto somnoliento quizá intente realizar trabajos corrientes y conocidos con motores durante el estado de transición entre la vigilia y el sueño (etapa N1), sin que exista un procesamiento adecuado de los estímulos sensitivos que provienen del entorno. Los operadores de vehículos motorizados son especialmente vulnerables a sufrir accidentes por somnolencia porque los que están desvelados, sea el operador o el conductor, por lo regular no perciben los signos prodrómicos de fatiga. Tales intentos de rebasar los impulsos biológicos potentes que conducen al sueño, por medio de una fuerza titánica de voluntad, pueden generar resultados catastróficos cuando la maquinaria del sueño penetra involuntariamente en el cerebro despierto. Tales deficiencias en la atención vinculadas con el sueño típicamente duran segundos, pero se sabe que a veces persisten más. Dichas intrusiones breves y frecuentes en el sueño de etapa N1 en el estado de alerta conductual constituyen un componente importante de la deficiencia en las funciones y en el rendimiento psicomotor que aparece con la somnolencia. Aumentan significativamente los peligros de colisiones por sueño, mortales para los conductores de carreteras, en las primeras horas de la mañana y las últimas horas de la tarde, que coinciden con los picos bimodales del ritmo diario de tendencia al sueño.

Los médicos residentes constituyen otro grupo de trabajadores expuestos a peligros de accidentes y otras consecuencias adversas de la privación de sueño y distorsión de los ritmos circadianos. La programación repetitiva de los residentes para trabajar turnos de 24 h consecutivos o más, deteriora su rendimiento y función psicomotora al grado de colocarlos en un nivel similar al de la intoxicación etílica; duplica el peligro de fallas de

la atención en los internos que trabajan en las unidades de cuidados intensivos durante la noche, y agrava de manera significativa el peligro de que surjan errores médicos graves en las unidades mencionadas, que aumenta cinco veces el riesgo de equivocaciones diagnósticas importantes. En promedio, 20% de los internos de hospitales señala haber incurrido en un error por fatiga que dañó a un paciente y 5% admite un error similar que culminó en el fallecimiento de un enfermo. Aún más, trabajar más de 24 h en forma consecutiva agrava el peligro de lesiones percutáneas y también rebasa en dos tantos el riesgo de colisiones de vehículos motorizados. Por las razones anteriores, en 2008 el Instituto de Medicina llegó a la conclusión que es peligrosa la práctica de programar a los residentes para que trabajen más de 16 h consecutivas sin dormir y constituye un peligro para ellos y sus pacientes.

Cinco a 10% de los individuos programados para trabajar por la noche o en las primeras horas de la mañana tiene dificultades mucho mayores que las promedio para mantenerse despiertos durante el trabajo nocturno y dormir durante el día; a estos individuos se les diagnostica un trastorno crónico grave en el trabajo por turnos (SWD, *shift-work disorder*). Los pacientes con este trastorno tienen un nivel de somnolencia excesiva durante el trabajo nocturno e insomnio durante el sueño diurno que el médico juzga clínicamente importante; el trastorno se relaciona con un aumento en el riesgo de accidentes relacionados con el sueño y con algunas de las enfermedades asociadas al trabajo nocturno. Los pacientes con SWD crónico y grave se muestran profundamente soñolientos por la noche. De hecho, sus latencias de sueño durante el trabajo nocturno promedian apenas 2 min, en comparación con la duración media de la latencia del sueño observada en pacientes con narcolepsia o apnea grave durante el sueño diurno.

### TRATAMIENTO Trastorno por trabajo en turnos

La cafeína a menudo se utiliza para favorecer el estado de alerta. Sin embargo, puede fomentar el sueño en forma indefinida, y no protege a los consumidores de las equivocaciones en el funcionamiento relacionadas con el sueño. Los cambios posturales, el ejercicio y la implantación estratégica de oportunidades para siestas a veces reducen temporalmente el riesgo de las equivocaciones de funcionamiento relacionadas con la fatiga. La exposición a la luz brillante en los periodos apropiados facilita la adaptación rápida al trabajo en turnos nocturnos.

Si bien se utilizan muchas técnicas (p. ej., tratamiento con luz) para facilitar la adaptación a trabajos nocturnos con objeto de ayudar a los pacientes con este trastorno, el modafinilo es el único agente terapéutico que alguna vez se ha valorado para tratar a este grupo de pacientes específicos. En dosis de 200 mg, administrados 30 a 60 min antes de comenzar cada turno nocturno, está aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) como un tratamiento de la somnolencia excesiva durante el trabajo nocturno en pacientes con SWD. Aunque el tratamiento con modafinilo aumenta en grado importante la latencia del sueño y reduce el riesgo de equivocaciones de atención durante el turno de la noche, los pacientes con SWD se mantienen excesivamente soñolientos por la noche, aun cuando se estén tratando con modafinilo.

Los programas de seguridad promoverán la difusión de información sobre el sueño y aumentarán la conciencia de los riesgos inherentes al trabajo nocturno. La meta debe ser minimizar tanto la privación de sueño como los trastornos circadianos. Los horarios de trabajo habrán de diseñarse para minimizar: 1) exposición al trabajo nocturno, 2) la frecuencia de rotación de turno de manera que los turnos no roten más de una vez cada dos a tres semanas, 3) el número de turnos nocturnos consecutivos y 4) la duración de los turnos nocturnos. Las duraciones de turnos de más de 16 h habrán de reconocerse en general como factores que aumentan el riesgo de los errores relacionados con el sueño y lapsos en el funcionamiento a un nivel que es inaceptable en circunstancias que no sean de urgencia. Entre uno y otro turnos es importante que transcurran 11 h de descanso y también se repose un día cada semana y dos días consecutivos cada mes. Se asignará después del trabajo nocturno tiempo adicional de descanso, porque la eficiencia hipócnica es mucho menor durante las horas diurnas.

### Trastorno de retraso en la fase hipócnica

Se caracteriza por: 1) horarios de comienzo del sueño y comienzo de la vigilia inevitablemente más tarde de lo deseado; 2) horarios reales de sueño casi a las mismas horas, y 3) trazos esencialmente normales de la polisomnografía nocturna, excepto el comienzo tardío del sueño. Las personas presentan una fase circadiana endógena anormalmente tardía, y el mínimo de temperatura que aparece en la rutina habitual surge más tardíamente de lo normal. Este retraso de fase pudiera provenir de: 1) un periodo del marcapasos circadiano endógeno anormalmente largo, determinado genéticamente; 2) una disminución anormal de la capacidad de avance de fase del marcapasos; 3) un ritmo más lento de “generar y acumular” el impulso homeostático del sueño durante la vigilia, o 4) un plan irregular previo de sueño-vigilia caracterizado por noches frecuentes en que la persona decide desvelarse después de la media noche (por causas sociales, escolares o laborales). En muchos casos, es difícil diferenciar los factores entre sí, porque los pacientes con un periodo intrínseco anormalmente largo tienden más a “escoger” actividades de media noche porque no pueden dormir en ese periodo. Los pacientes tienden a ser adultos jóvenes; este cuadro autoperpetuante persiste años y por lo común no reacciona a los intentos de restablecer las horas de sueño normal. Se han obtenido algunos resultados promisorios en dichos enfermos con los métodos de tratamiento que incluyen fototerapia con luces brillantes en las horas de la mañana o administración de melatonina en la tarde y noche, aunque la cifra de recaídas es grande.

### Trastorno en la fase avanzada del sueño

El trastorno comentado (ASPD, *advanced sleep phase disorder*) es el contrario del de síndrome de retraso de la fase hipócnica. Muy a menudo, el síndrome en cuestión afecta a ancianos, y de ellos 15% indican que no duermen después de las 5:00 a.m., y el doble de esa cifra señala que se despiertan en horas muy tempranas cuando menos varias veces por semana. Las personas con ASPD presentan somnolencia excesiva diurna en las primeras horas de la noche, en las que tienen gran dificultad para permanecer despiertos incluso en situaciones sociales. De manera típica, se despiertan entre las 3:00 y las 5:00 a.m. todos los días, a menudo horas antes del horario deseado para despertarse. Además de ASPD por envejecimiento, se ha señalado una variante familiar de comienzo temprano de este problema. En una de esas familias, el ASPD dominante autosómico provino de una mutación de sentido equivocado en un componente del reloj circadiano (PER2, como se señala en la figura 27-2) que altera el periodo circadiano. Las personas con ASPD pueden beneficiarse de la fototerapia con luz brillante en las horas primeras de la noche, para reajustar el marcapaso circadiano a alguna hora ulterior.

### Trastorno de desajuste de los ciclos de sueño-vigilia

Es un problema que aparece cuando los estímulos sincronizadores (el ciclo de luz-oscuridad) del entorno que llegan al marcapasos circadiano se deterioran (como en muchos ciegos que no perciben la luz), o cuando la capacidad máxima de avance de fase del marcapasos circadiano no es adecuada para acomodar la diferencia entre el día geofísico de 24 h y el periodo intrínseco del marcapasos del enfermo. Otra posibilidad es que la exposición autoescogida del individuo para recibir luz artificial puede desajustar el marcapaso mencionado y llevarlo a un ciclo mayor de 24 h. Las personas afectadas son incapaces de conservar una relación de fase estable entre los impulsos generados por el marcapasos y el día de 24 h. En forma típica, el cuadro inicial es un perfil cada vez mayor de retrasos sucesivos en la propensión a dormir, que progresa dentro y fuera de la fase con el tiempo local. Cuando están fuera de fase

los ritmos circadianos endógenos en relación con el medio local, el insomnio coexiste con somnolencia diurna excesiva. Por lo contrario, cuando los ritmos circadianos endógenos están en fase, es decir, concuerdan con el entorno local, ceden los síntomas. Los intervalos entre los periodos sintomáticos pueden durar semanas a meses. Los ciegos que no perciben la luz son particularmente susceptibles de presentar este problema, aunque puede aparecer en individuos con vista normal. Según señalamientos, el empleo de la melatonina en dosis pequeñas nocturnas (0.5 mg) mejora el sueño y en algunos casos indujo la sincronización del marcapasos circadiano.

### ■ CONSECUENCIAS MÉDICAS DE LOS RITMOS CIRCADIANOS

Se han señalado notables variaciones circadianas en la incidencia de infarto agudo del miocardio, muerte repentina de origen cardíaco y apoplejía, que son las causas principales de muerte en Estados Unidos. En las primeras horas de la mañana aumenta la capacidad de agregación plaquetaria que coincide con la incidencia máxima de tales problemas cardiovasculares agudos. La distorsión de la fase circadiana, como la que se presenta durante trabajos con turnos por la noche, induce resistencia a la insulina y niveles mayores de glucosa en respuesta a una comida corriente. La tensión arterial de trabajadores nocturnos con apnea hipócnica es mayor que la de trabajadores diurnos. Es posible que se conozca mejor la fisiopatología si se tienen mayores conocimientos de la participación posible de los ritmos circadianos en la desestabilización aguda en un cuadro crónico, como la enfermedad aterosclerótica.

La hora del día en que se reúnen datos también puede modificar los resultados de algunos métodos diagnósticos y terapéuticos; entre los ejemplos están las mediciones de tensión arterial y temperatura corporal, la prueba de supresión con dexametasona y los niveles de cortisol plasmático. Se ha descrito que la hora en que se administran fármacos o quimioterapéuticos influye en los resultados del tratamiento. Además, el nivel de toxicidad y el grado de eficacia de los fármacos pueden variar durante el día. Por ejemplo, en animales de experimentación se han observado diferencias de hasta cinco veces en las tasas de mortalidad tras la administración de agentes tóxicos en distintos momentos del día. Los efectos de los anestésicos son especialmente sensibles al momento del día en que se administran. Por último, el médico debe ser cada vez más consciente de los riesgos para la salud pública que surgen con las demandas crecientes de los horarios de trabajo-descanso-entretenimiento en nuestra sociedad de actividad incesante durante las 24 h.

### LECTURAS ADICIONALES

- AHMED I, THORPY M: Clinical features, diagnosis and treatment of narcolepsy. *Clin Chest Med* 31:371, 2010
- CZEISLER CA: Medical and genetic differences in the adverse impact of sleep loss on performance: Ethical considerations for the medical profession. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 120:249, 2009
- DODSON ER et al: Therapeutics for circadian rhythm sleep disorder. *Sleep Med Clin* 5:701, 2010
- DOGHRAJMI K: The evaluation and management of insomnia. *Clin Chest Med* 31:327, 2010
- GAY PC: Sleep and sleep-disordered breathing in the hospitalized patient. *Respir Care* 55:1240, 2010
- MONJAN AA: Perspective on sleep and aging. *Front Neurol* 1:124, 2010
- ROMERO-CORRAL A et al: Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: Implications for treatment. *Chest* 137:711, 2010



## CAPÍTULO 28

## Trastornos de los ojos

Jonathan C. Horton



## SISTEMA VISUAL DEL SER HUMANO

El sistema visual constituye un medio sumamente eficaz para la asimilación rápida de la información ambiental que ayuda a orientar el comportamiento. El acto de la visión comienza por la captación de las imágenes enfocadas por la córnea y el cristalino en una membrana fotosensible situada en la parte posterior del ojo, denominada *retina*. En realidad, la retina forma parte del cerebro, y su migración a la periferia le permite servir de transductor y convertir los modelos de energía luminosa en señales neuronales. La luz es absorbida por el fotopigmento existente en dos grupos de receptores: los bastones y los conos. La retina humana cuenta aproximadamente con 100 millones de bastones y cinco millones de conos. Los bastones actúan en entornos de iluminación escotópica o atenuada. Los conos lo hacen en medios fotópicos o de luz diurna y se especializan en la percepción de los colores y la resolución espacial fina. La mayoría de los conos está dentro de la mácula, que es la porción de la retina que se ocupa de los 10° centrales de visión. La mácula dispone en su centro de una pequeña concavidad, la *fóvea*, ocupada exclusivamente por conos, que brinda la mejor agudeza visual.

Los fotorreceptores sufren hiperpolarización con la luz y activan a las células bipolares, amacrinas y horizontales de la capa nuclear interna. Una vez modificada la respuesta fotorreceptora por este circuito retiniano tan complejo, el flujo de la información sensorial converge finalmente en una vía final común: las células ganglionares. Éstas traducen la imagen visual que incide en la retina en una descarga de potenciales de acción, en continuo cambio, que se propaga a lo largo de la vía óptica principal hasta los centros visuales del cerebro. Cada retina cuenta con un millón de células ganglionares, y por este motivo existen un millón de fibras en cada nervio óptico.

Los axones de las células ganglionares se extienden por la cara interna de la retina hasta la capa de fibras nerviosas, salen del ojo por la papila óptica y emigran a través del nervio, quiasma y cintilla ópticos, hasta alcanzar los centros cerebrales. La mayor parte de las fibras establece contacto sináptico con las neuronas del cuerpo geniculado lateral, una estación talámica de relevo, y se proyectan, a su vez, en la corteza visual primaria. Esta vía reticulogeniculocortical sensorial aferente masiva constituye el sustrato nervioso de la percepción visual. Si bien es verdad que el cuerpo geniculado externo o lateral es el principal destino de las fibras de la retina, otras células ganglionares se proyectan a núcleos visuales subcorticales diferentes con distintas funciones. Las neuronas ganglionares que median la miosis pupilar y los ritmos circadianos son fotosensibles, gracias a la acción de un pigmento visual recién reconocido, la melanopsina. Las reacciones pupilares son mediadas por los impulsos que llegan a los núcleos olivares pretectales en el mesencéfalo, los cuales, a su vez, envían impulsos a los núcleos de Edinger-Westphal, emisores de fibras parasimpáticas al esfínter del iris por medio de una interneurona en el ganglio ciliar. Los ritmos circadianos son regulados por una proyección retiniana que termina en el núcleo supraquiasmático. La orientación visual y los movimientos extraoculares responden a impulsos centrípetos retinianos que llegan al colículo superior. La estabilización de la mirada y los reflejos optocinéticos son gobernados por un grupo de pequeños elementos retinianos que en conjunto se denominan *sistema óptico accesorio del tronco encefálico*.

Los ojos deben rotar constantemente dentro de cada órbita para enfocar y mantener los objetivos del interés visual, sobre la fóvea. Esta activi-

dad, denominada *foveación* o mirada, está gobernada por un sistema motor eferente muy elaborado. Seis músculos extraoculares mueven cada ojo y están inervados por los pares craneales III (motor ocular común), IV (parético) y VI (motor ocular externo). La actividad de estos núcleos oculomotores está coordinada por mecanismos protuberanciales y mesencefálicos que se encargan del seguimiento ocular suave, movimientos sacádicos y estabilización de la mirada durante los movimientos de la cabeza y el cuerpo. Estos centros oculomotores del tronco encefálico a su vez, están gobernados por grandes regiones de la corteza frontal y parietooccipital que envían estímulos aferentes supranucleares descendentes.

## VALORACIÓN CLÍNICA DE LA FUNCIÓN VISUAL

## ESTADO DE REFRACCIÓN

Cuando se examina a un enfermo con una visión reducida, lo primero que es necesario saber es si existe un defecto de refracción. En la *emetro-pía* los rayos paralelos del infinito son enfocados perfectamente en la retina. Por desgracia, sólo una minoría de la población posee este estado. En la *miopía*, el globo ocular es demasiado largo y los rayos luminosos inciden en un punto focal situado delante de la retina. Los objetos cercanos se ven con claridad, pero para distinguir los remotos es necesaria una lente divergente que se coloca delante del ojo. En la *hipermetropía* el globo ocular es muy corto, y por eso se utiliza una lente convergente que complementa el poder de refracción ocular. En el *astigmatismo* la superficie corneal no es totalmente esférica y es necesario emplear una lente cilíndrica correctora. En los últimos años se ha hecho posible corregir los defectos de refracción gracias al láser excimérico mediante queratomileusis *in situ* asistida por láser (LASIK, *laser in situ keratomileusis*), con el fin de modificar la curvatura de la córnea.

A partir de edades intermedias, aparece la *presbicia*, que se debe a la incapacidad del cristalino para aumentar su poder de refracción y acomodar los objetos cercanos. Para compensar la presbicia en un ojo emélope es necesario utilizar gafas de lectura. En cambio, un paciente que utilice gafas para la corrección de lejos suele necesitar lentes bifocales. La única excepción es el ojo miope, ya que puede lograr una visión nítida de cerca simplemente retirando las gafas prescritas para la visión remota.

Los defectos de refracción suelen instaurarse de manera gradual y se mantienen estables después de la adolescencia, salvo en circunstancias excepcionales. Así, por ejemplo, el inicio agudo de la diabetes mellitus puede ocasionar miopía súbita por el edema del cristalino inducido por la hiperglucemia. El examen de la visión con un agujero estenopeico resulta muy útil para descartar pronto un defecto de la refracción. Si la agudeza visual mejora cuando se coloca el agujero mencionado, el paciente requiere un estudio formal de la refracción.

## AGUDEZA VISUAL

Para medir la agudeza a una distancia de 6 m se cuenta con la tabla de Snellen. Existe una versión a escala más cómoda de esta tabla, la carta de Rosenbaum, que se coloca a 36 cm del enfermo (fig. 28-1). Todas las personas deben ser capaces de leer la línea 6/6 m (20/20 pies) con cada ojo, utilizando la corrección apropiada para la refracción. Los pacientes que necesiten gafas de lectura por presbicia deben utilizarlas para realizar una medición exacta con la carta de Rosenbaum. Si no existe una agudeza de 6/6 (20/20) en cada ojo, es necesario buscar una explicación del defecto visual. Cuando la agudeza es inferior a 6/240 (20/800), hay que examinar la capacidad para contar dedos, ver los movimientos de la mano, captar una luz brillante o no percibir luz alguna. La *Internal Revenue Service* define la ceguera legal como una agudeza máxima corregida de 6/60 (20/200) o menos en el ojo con mejor visión, o un campo visual binocular que se extienda 20° o menos. En Estados Unidos, las leyes para los automovilistas varían según el estado, pero la mayor parte precisa una agudeza corregida de 6/12 (20/40) cuando menos en un ojo para conducir sin restricciones. Los pacientes con hemianopsia homónima no deben conducir.

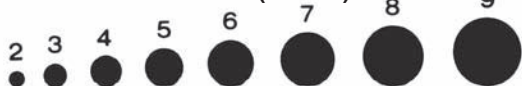
CARTA DE ROSENBAUM (VERSIÓN MINIATURA)

95		Equivalente de la distancia	$\frac{20}{800}$
874		Punto de Jaeger	$\frac{20}{400}$
2843	26 16		$\frac{20}{200}$
638 E W E X O O	14 10		$\frac{20}{100}$
8 7 4 5 E M W O X O	10 7		$\frac{20}{70}$
6 3 9 2 5 M E E X O X	8 5		$\frac{20}{50}$
4 2 8 3 6 5 W E M O X O	6 3		$\frac{20}{40}$
3 7 4 2 5 8 E W E X X O	5 2		$\frac{20}{30}$
9 3 7 8 2 6 W M E X O O	4 1		$\frac{20}{25}$
4 2 8 7 3 5 E W M O O X	3 1+		$\frac{20}{20}$

Con buena iluminación, se sostiene la carta a 35 cm del ojo. La visión de cada ojo se registra por separado, con lentes y sin ellos. Los individuos con presbiopía deben leer a través de la parte bifocal. Los míopes deberán examinarse sólo con lentes.

CORTESÍA DE J.G. ROSENBAUM, M.D.

DIÁMETRO PUPILAR (en mm)

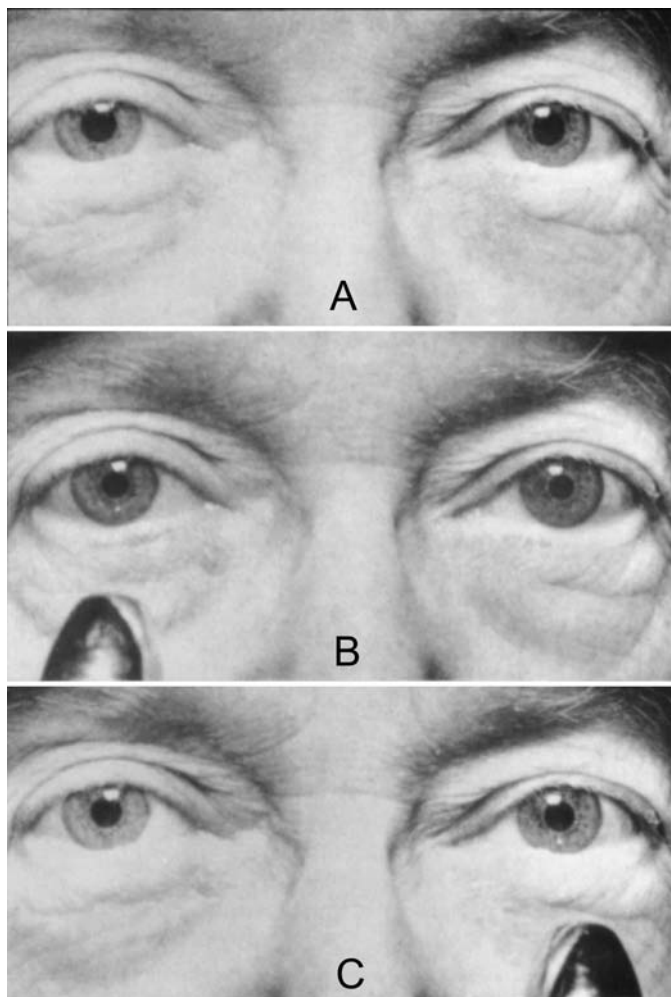


**Figura 28-1** La carta de Rosenbaum es una versión a menor escala de la tabla de Snellen que permite valorar la agudeza visual a poca distancia. Una vez registrada la agudeza, el equivalente de la distancia de Snellen debe llevar una notación que indique que la visión se midió de cerca y no a 6 m (20 pies). O bien, la agudeza puede señalarse empleando el sistema numérico de Jaeger.

■ PUPILAS

Las pupilas se examinan en forma individual con una luz tenue y pidiendo al paciente que fije la mirada en un objetivo lejano. Cuando las pupilas responden activamente a la luz no hay necesidad de verificar la respuesta pupilar al acercamiento, puesto que la acomodación no anula la contracción pupilar (miosis) en forma aislada. Es por esta razón que la abreviatura universal PERRLA (pupilas iguales, redondas y reactivas a la luz y acomodación [*pupils equal, round, and reactive to light and accommodation*]) conlleva un desperdicio de energía con el último paso. Sin embargo, es importante examinar la respuesta al acercamiento cuando la respuesta a la luz es deficiente o ausente. Las enfermedades siguientes se acompañan de disociación luz-acomodación: neurosífilis (pupila de Argyll Robertson), lesiones de la porción dorsal del mesencéfalo (hidrocefalia obstructiva, tumor de la región hipofisaria) y después de la regeneración aberrante (parálisis del nervio oculomotor, pupila tónica de Adie).

La pupila de un ojo sin percepción luminosa no responde a la estimulación luminosa directa. Si sólo existe una lesión parcial de la retina o del nervio óptico, la respuesta pupilar directa será menor que la respues-



**Figura 28-2** Demostración de un defecto aferente relativo de la pupila (pupila de Marcus Gunn) en el ojo izquierdo, mediante la fijación de la vista del paciente en un objeto distante. **A.** Con una iluminación de fondo en penumbra, las pupilas son del mismo tamaño y están relativamente grandes. **B.** El hacer brillar el destello de una luz en el ojo derecho evoca una constricción intensa y simétrica en las dos pupilas. **C.** La oscilación de la luz en el ojo izquierdo lesionado produce dilatación de las dos pupilas, aunque se mantienen más pequeñas que en **A.** El hacer oscilar de nuevo la luz sobre el ojo derecho sano volvería a producir la constricción simétrica que se muestra en **B.** Adviértase que las pupilas siempre permanecen simétricas; la lesión de la retina izquierda/nervio óptico se pone de manifiesto por una constricción bilateral de la pupila más débil tras el estímulo con una luz aplicada en el ojo izquierdo en comparación con el ojo derecho. (Reproducida de P Levatin, *Arch Ophthalmol* 62:768, 1959. Derechos reservados © 1959, American Medical Association.)

ta pupilar consensual que se induce al iluminar el otro ojo. Este defecto pupilar aferente relativo (pupila de Marcus Gunn) puede desencadenarse con la prueba del destello oscilante (fig. 28-2). Se trata de un signo extremadamente útil en la neuritis óptica retrobulbar y otras enfermedades del nervio óptico, ya que puede constituir el único dato objetivo de la enfermedad.

La desigualdad sutil en el tamaño de las pupilas, de hasta 0.5 mm, es bastante común en las personas normales. El diagnóstico de anisocoria esencial o fisiológica se afianza cuando la asimetría relativa de las pupilas permanece constante a pesar de modificar la iluminación ambiental. Si la anisocoria se intensifica con una luz tenue, indica una paresia simpática del músculo dilatador del iris. La tríada de miosis, ptosis ipsilateral y anhidrosis constituye el síndrome de Horner, aunque a menudo falta la anhidrosis. A veces, la causa de este síndrome es una deficiencia circulatoria del tronco encefálico, la disección carotídea o una neoplasia que comprime la cadena simpática, pero en la mayor parte de las ocasiones no se llega a conocer la causa.

La anisocoria que aumenta con una luz brillante sugiere una parálisis parasimpática. La primera sospecha es una paresia del nervio motor ocu-

lar común. Esta posibilidad se descarta si los movimientos oculares son íntegros y el enfermo no padece ptosis ni diplopía. La dilatación aguda de la pupila (midriasis) se puede deber al daño del ganglio ciliar de la órbita. Los mecanismos habituales comprenden infecciones (herpes zoster, virus de influenza), traumatismos (no penetrantes o penetrantes, quirúrgicos) o isquemia (diabetes, arteritis temporal). Cuando ocurre deservación del iris, el esfínter de la pupila no responde bien a la luz, pero la respuesta a la acomodación suele conservarse relativamente intacta. Si se retira el estímulo de acomodación, la pupila vuelve a dilatarse con gran lentitud, en comparación con una pupila normal; de aquí la denominación de *pupila tónica*. En el *síndrome de Adie*, la pupila tónica se vincula con hiporreflexia o arreflexia tendinosa en las extremidades inferiores. Este trastorno benigno que ocurre fundamentalmente en mujeres jóvenes y sanas representa, al parecer, una disautonomía leve. Las pupilas tónicas también se observan en el síndrome de Shy-Drager, la hipohidrosis segmentaria, la diabetes y la amiloidosis. A veces, se descubre una pupila tónica de manera casual en un sujeto completamente normal y asintomático. El diagnóstico se confirma instilando una gota de pilocarpina diluida (al 0.125%) en cada ojo. La hipersensibilidad por deservación ocasiona constricción pupilar en la pupila tónica, mientras que la pupila normal no presenta respuesta alguna. La dilatación farmacológica por la instilación accidental o deliberada de fármacos anticolinérgicos (colirios de atropina o escopolamina) en el ojo también puede inducir midriasis pupilar. En estas circunstancias, la pilocarpina con una concentración normal (al 1%) no produce constricción.

Las dos pupilas se afectan por igual cuando se utilizan medicamentos sistémicos. Su tamaño disminuye con la administración de narcóticos (morfina, heroína) y aumenta con la de anticolinérgicos (escopolamina). Los fármacos parasimpáticos (pilocarpina, bromuro de demecario) que se utilizan para combatir el glaucoma, producen miosis. En todo paciente con una anomalía pupilar no justificada conviene realizar un examen con la lámpara de hendidura para descartar traumatismo quirúrgico del iris, cuerpo extraño oculto, lesión perforante, inflamación intraocular, adherencias (sinequias), glaucoma de ángulo cerrado o rotura del esfínter iridiano secundaria a contusión.

### ■ MOVIMIENTOS Y ALINEACIÓN OCULARES

Los movimientos oculares se examinan pidiendo al paciente que siga a un pequeño objeto con los dos ojos abiertos, como una linterna de bolsillo, en los campos cardinales de la mirada. Los movimientos oculares normales de seguimiento son suaves, simétricos, íntegros y mantenidos en todas las direcciones sin nistagmo. Los movimientos sacádicos o de fijación repetida y rápida de los ojos se valoran pidiendo al enfermo que mire una y otra vez dos objetos estáticos. Los ojos deben moverse rápida y exactamente, con un único salto, hasta su objetivo. El alineamiento ocular se puede examinar colocando una linterna de bolsillo delante del enfermo a una distancia aproximada de 1 m. Si la orientación de los ojos sigue una línea recta, el reflejo luminoso corneal quedará centrado en la parte media de cada pupila. Para examinar la alineación ocular con mayor precisión, se puede utilizar la prueba de oclusión. Se indica al enfermo que fije la mirada en un pequeño objeto situado a distancia. Luego se ocluye rápidamente uno de los ojos y se observa la respuesta en el ojo contralateral. Si el segundo ojo se desvía para fijar la mirada en el objetivo, significa que estaba mal alineado. Si no se mueve, se destapa el primer ojo y se repite la prueba con el segundo. Si ninguno de los ojos se mueve, existe alineación ortotrópica, y si se aprecia tal alineación para la mirada primaria, pero el paciente señala ver doble (diplopía), se efectuará la prueba de oclusión inclinando la cabeza o girándola en la dirección en la que el enfermo percibe diplopía. Con un poco de práctica, el examinador puede detectar una desviación ocular (heterotropía) de tan sólo 1 a 2° con la prueba de oclusión. Las desviaciones se miden colocando prismas delante del ojo mal alineado para valorar la fuerza necesaria que neutralice el desplazamiento de fijación inducido al ocluir el ojo contralateral.

### ■ ESTEREOPSIA

La agudeza estereopsica se determina presentando objetos con una disparidad retiniana de forma separada para cada ojo, con imágenes polarizadas. Las pruebas más utilizadas en la consulta miden un conjunto de umbrales, entre 800 y 40 s de arco. La agudeza normal es de 40 s de arco. Si un paciente alcanza este nivel de agudeza, se puede afirmar que sus ojos

tienen un alineamiento ortotrópico y que la visión de cada uno de ellos se encuentra intacta. Los estereogramas de puntos aleatorios no tienen referencias o pistas de profundidad monocular y constituyen una prueba excelente para la detección del estrabismo y la ambliopía en los niños.

### ■ VISIÓN CROMÁTICA

La retina contiene tres tipos de conos cuyos pigmentos visuales poseen sensibilidad espectral máxima diferente: rojos (560 nm), verdes (530 nm) y azules (430 nm). Los pigmentos de los conos rojos y verdes están codificados en el cromosoma X y el de los azules en el cromosoma 7. Las mutaciones del pigmento de los conos azules son extraordinariamente raras, pero la de los pigmentos rojos y verdes pueden producir ceguera congénita para los colores, ligada al cromosoma X, en 8% de los varones. Estos pacientes no son daltónicos en realidad; difieren de los individuos sanos en la manera como perciben el color y la forma como combinan las luces monocromáticas primarias para igualar determinado color. Las personas con tricromatismo anómalo poseen los tres tipos de conos, pero la mutación en uno de los pigmentos (por lo general el rojo o el verde) causa un desplazamiento en la sensibilidad espectral máxima y altera el porcentaje de colores primarios que se necesitan para lograr el ajuste del color. Los dicromatismos se caracterizan por la presencia de sólo dos tipos de conos; por ello, estas personas aceptan un igualamiento cromático basado exclusivamente en dos colores primarios. La agudeza visual de las personas con tricromatismos o dicromatismos anómalos es de 6/6 (20/20), pero la discriminación de las tonalidades se encuentra alterada. Las láminas en color de Ishihara sirven para detectar la ceguera para los colores rojo y verde. Las láminas de prueba contienen un número oculto que sólo resulta visible para las personas que confunden los colores a causa de su ceguera para el rojo y el verde. Como la ceguera para los colores (daltonismo) está ligada casi exclusivamente al cromosoma X, esta prueba únicamente debería aplicarse a los niños del sexo masculino.

A menudo las láminas de Ishihara se utilizan para detectar defectos adquiridos de la visión cromática, si bien son pruebas de detección de ceguera congénita para los colores. Por lo general, los defectos adquiridos de la visión cromática se deben a enfermedades de la mácula o del nervio óptico. Por ejemplo, los pacientes con antecedentes de neuritis óptica suelen quejarse de falta de saturación de los colores mucho tiempo después de recuperar su agudeza visual. La ceguera para los colores también puede obedecer a apoplejías bilaterales que afecten la porción ventral del lóbulo occipital (acromatopsia cerebral). Estos enfermos sólo perciben sombras de grises y tienen dificultad para reconocer las caras (prosopagnosia). Los infartos del lóbulo occipital dominante a veces originan una anomia para los colores. Los enfermos afectados son capaces de diferenciar los colores, pero no de nombrarlos.

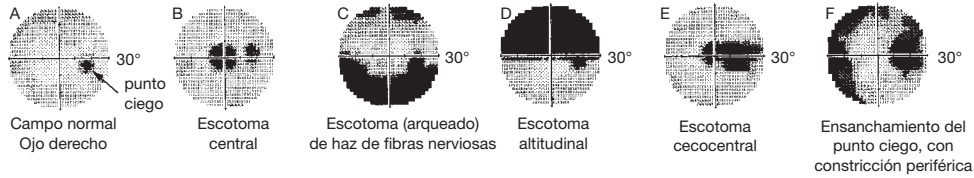
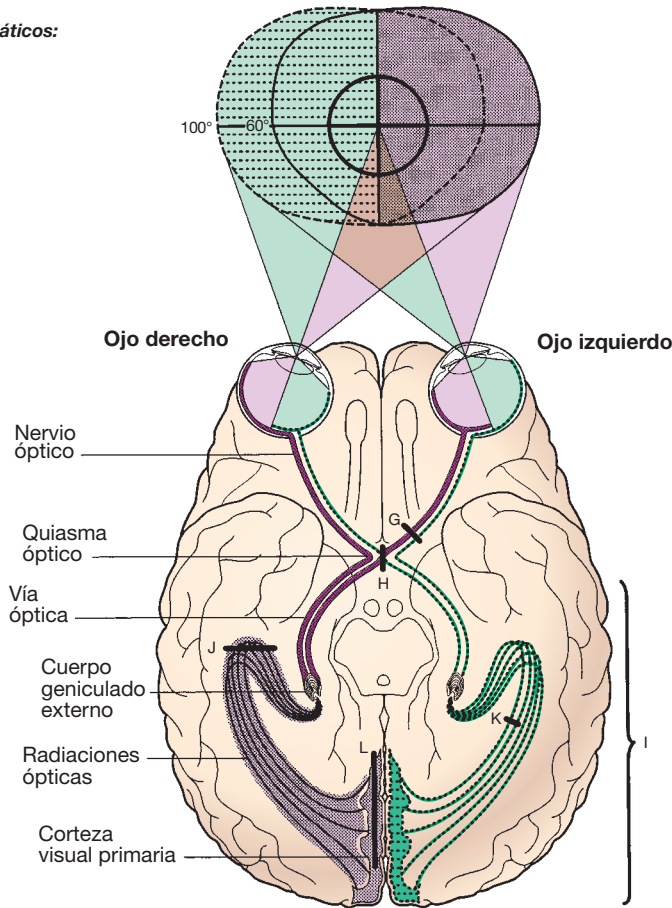
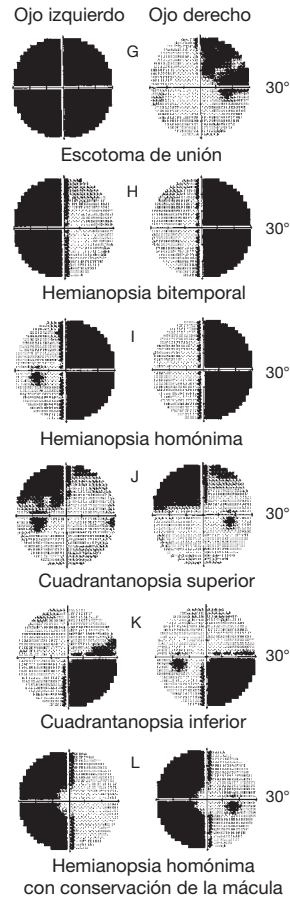
### ■ CAMPOS VISUALES

La visión puede alterarse por la lesión del sistema visual en cualquier punto desde los ojos hasta los lóbulos occipitales. El lugar de la lesión se puede precisar con bastante exactitud elaborando un mapa del déficit del campo visual mediante la prueba de confrontación digital y relacionándolo después con la anatomía topográfica de la vía visual (fig. 28-3). El mapeo cuantitativo de los campos visuales se logra mediante perimetros computarizados (Humphrey, Octopus) que emiten un objetivo de intensidad variable en posiciones fijas del campo visual (fig. 28-3A). Al generar un impreso automatizado de umbrales luminosos, la perimetría estática mencionada constituye una forma sensible de identificar escotomas en el campo visual. El instrumento es muy útil para la evaluación seriada de la función visual en trastornos crónicos como glaucoma o seudotumor cerebral (hipertensión intracraneal).

El problema más complicado del análisis campimétrico consiste en decidir si una lesión se sitúa delante del quiasma óptico, en él, o detrás de éste. Cuando el escotoma queda confinado a un solo ojo, la lesión debe situarse delante del quiasma, sea en el nervio óptico, o en la retina. Las lesiones retinianas producen escotomas que concuerdan ópticamente con su localización en el fondo de ojo. De este modo, un desprendimiento superonasal de la retina genera un defecto en el campo inferotemporal. El daño de la mácula produce un escotoma central (fig. 28-3B).

Las enfermedades del nervio óptico se acompañan de esquemas característicos de pérdidas del campo visual. El glaucoma destruye



**Defectos de campo prequiasmáticos monoculares:****Defectos de campo binoculares, a nivel del quiasma o posquiasmáticos:**

**Figura 28-3** Vista ventral del encéfalo en la que los perfiles de la pérdida campimétrica se correlacionan con los sitios de lesión en la vía visual. Se advierte superposición parcial de los campos, lo cual genera 120° de visión binocular central, flanqueada por una franja monocular semilunar de 40° a cada lado. Los mapas campimétricos de esta figura se elaboraron con un perímetro computarizado (Humphrey Instruments, Carl Zeiss, Inc.). Representan la sensibilidad de la retina al

estímulo luminoso en los 30° centrales, empleando un formato de *escala de grises*. En negro se presentan las áreas de pérdida campimétrica visual. Los ejemplos de defectos de campo prequiasmáticos monoculares comunes, corresponden al ojo derecho. Por convenio, los campos visuales se representan siempre con el ojo izquierdo a la izquierda y con el derecho a la derecha, justamente en la forma en que el sujeto percibe su entorno.

selectivamente los axones que entran por los polos superotemporal e inferotemporal de la papila óptica y da lugar a escotomas arqueados con la forma de una cimitarra turca, que parten del punto ciego, se incurvan alrededor de la zona de fijación y terminan de manera plana frente al meridiano horizontal (fig. 28-3C). Este tipo de defecto campimétrico sigue una disposición en espejo respecto a la capa de fibras nerviosas de la región temporal de la retina. Los escotomas arqueados o de las capas fibrosas nerviosas también se observan en la neuritis óptica, la neuropatía óptica isquémica, los *drusen* de la papila óptica y la oclusión de ramas de la arteria o vena retinianas.

La lesión de todo el polo superior o inferior de la papila óptica produce un defecto altitudinal que sigue al meridiano horizontal (fig. 28-3D). Este modelo de déficit campimétrico es típico de la neuropatía óptica isquémica, pero también se observa en las oclusiones vasculares de la retina, el glaucoma avanzado y la neuritis óptica.

Aproximadamente la mitad de las fibras del nervio óptico parten de las células ganglionares que invieran la mácula. La lesión de las fibras papilomaculares produce un escotoma cecocentral que abarca el punto ciego y la mácula (fig. 28-3E). Si el daño es irreversible, la porción temporal de la papila óptica acaba mostrando palidez. La palidez temporal secundaria al

escotoma cecocentral puede aparecer en la neuritis óptica y las neuropatías ópticas nutricional, tóxica, hereditaria de Leber y compresiva. Conviene recordar que la zona temporal de la papila óptica es algo más pálida que la nasal, en la mayoría de las personas normales. Por eso, a veces no es fácil confirmar si la palidez temporal que se identifica en el examen de fondo de ojo constituye una alteración patológica. La palidez del borde nasal de la papila óptica es un signo menos equívoco de atrofia óptica.

En el quiasma óptico las fibras de las células ganglionares nasales cruzan hacia la vía óptica contralateral. Las fibras cruzadas sufren mayor lesión por compresión que las no cruzadas. En consecuencia, las masas en la región de la silla turca producen una hemianopsia temporal en cada ojo. Los tumores anteriores al quiasma óptico, como los meningiomas del tubérculo de la silla turca, producen un escotoma de unión, que se caracteriza por neuropatía óptica en un ojo, y un defecto del campo temporal superior en el otro (fig. 28-3G). La compresión más simétrica del quiasma óptico por adenoma hipofisario (fig. 339-4), meningioma, craneofaringioma, glioma o aneurisma, origina hemianopsia bitemporal (fig. 28-3H). El desarrollo insidioso de hemianopsia bitemporal suele pasar inadvertido para el enfermo y escapa a la detección del médico, a menos que se examine cada ojo por separado.

No es fácil hallar con exactitud una lesión posquiasmática, porque toda lesión situada en cualquier lugar de la vía óptica, cuerpo geniculado lateral, radiaciones ópticas o corteza visual puede causar hemianopsia homónima, es decir, un defecto del hemicampo temporal en el ojo contralateral y un defecto homónimo del hemicampo nasal en el ojo ipsilateral (fig. 28-3I). Una lesión posquiasmática unilateral no afecta a la agudeza visual de cada ojo, pero el enfermo sólo puede leer las letras situadas únicamente en la mitad izquierda o derecha de la escala ocular. Las lesiones de las radiaciones ópticas suelen producir defectos campimétricos poco congruentes o incongruentes en cada ojo. El daño de las radiaciones ópticas del lóbulo temporal (asa de Meyer) produce una cuadrantanopsia homónima superior (fig. 28-3J), mientras que la lesión de las radiaciones ópticas del lóbulo parietal ocasiona una cuadrantanopsia homónima inferior (fig. 28-3K). Las lesiones de la corteza visual primaria ocasionan defectos hemianópsicos congruentes y densos. La oclusión de la arteria cerebral posterior que irriga el lóbulo occipital es una causa frecuente de hemianopsia homónima total. Algunos enfermos con hemianopsia secundaria a deficiencias circulatorias occipitales no sufren lesión macular, porque la representación macular en la punta del lóbulo occipital recibe sangre de vasos colaterales nacidos de la arteria cerebral media (fig. 28-3L). La destrucción de los dos lóbulos occipitales produce ceguera cortical. Este trastorno se diferencia de la ceguera bilateral prequiasmática porque las respuestas pupilares y los fondos de ojo permanecen normales.

## TRASTORNOS

### ■ OJO ROJO O DOLOROSO

#### Abrasiones corneales

Las abrasiones de la córnea se identifican mejor instilando una gota de fluoresceína en el ojo y examinándolo mediante la lámpara de hendidura con una luz azul cobalto. Si no se cuenta con dicha lámpara, bastará con una linterna de bolsillo con un filtro azul. El daño del epitelio corneal se manifiesta por la fluorescencia amarilla de la membrana basal expuesta, debajo del epitelio. Es importante buscar cuerpos extraños. Para examinar los fondos de saco conjuntivales se tira del párpado inferior hacia abajo y se evierte el superior. Un cuerpo extraño se extrae con la punta húmeda de un hisopo de algodón después de aplicar una gota de anestésico tópico como proparacaína. Otra posibilidad es lavar abundantemente el ojo con solución salina o lágrimas artificiales para extraer el cuerpo extraño. Si el epitelio corneal ha sufrido una abrasión, se debe aplicar una pomada antibiótica y colocar un parche sobre el ojo. La aplicación de una gota de un ciclopléjico de acción intermedia, como el clorhidrato de ciclopentolato a 1%, alivia el dolor, ya que se relaja el cuerpo ciliar. Hay que examinar de nuevo el ojo al día siguiente. Las abrasiones leves no requieren parche ni ciclopléjico.

#### Hemorragia subconjuntival

Esta hemorragia se debe a la rotura de pequeños vasos que atraviesan a modo de puente el espacio virtual entre la epiesclerótica y la conjuntiva. La sangre diseca este espacio y produce un ojo rojo muy llamativo, pero no afecta la visión y la hemorragia cede sin tratamiento. La hemorragia subconjuntival suele aparecer de manera espontánea, aunque a veces es consecuencia de contusión, fricción ocular o tos muy intensa. En ocasiones, constituye un signo de trastorno hemorrágico subyacente.

#### Pingüecula

La pingüecula es un pequeño nódulo conjuntival elevado del limbo temporal o nasal. Estas lesiones son muy comunes en el adulto y tienen muy poca importancia, salvo que se inflaman (pingüeculitis). El *pteri-gión* remeda la pingüecula, pero cruza el limbo hasta llegar a la superficie de la córnea. Su extirpación está justificada si produce síntomas de irritación o visión borrosa, si bien son frecuentes las recidivas.

#### Blefaritis

La blefaritis es la inflamación de los párpados. La forma más frecuente se relaciona con acné rosácea o dermatitis seborreica. Los bordes palpe-

brales suelen colonizarse intensamente por estafilococos. Cuando se realiza inspección minuciosa, se aprecia una superficie grasa y ulcerada, así como la presencia de costras con restos celulares descamados que se adhieren a las pestañas. El tratamiento consiste en la aplicación de compresas tibias, higiene estricta del párpado y antibióticos tópicos como pomada oftálmica de bacitracina/polimixina B. El *orzuelo* externo se produce por la infección estafilocócica de las glándulas superficiales accesorias de Zeis o Moll situadas en los bordes palpebrales. El orzuelo interno se produce después de una infección supurativa de las glándulas de Meibomio, las cuales producen una secreción oleosa y están situadas dentro del tarso palpebral. Para tratar la inflamación de las glándulas de Meibomio (meibomitis) o la blefaritis crónica y grave, en ocasiones se necesitan antibióticos sistémicos, casi siempre tetraciclinas. El *chalazión* es una inflamación granulomatosa indolora de una glándula de Meibomio que produce un nódulo parecido a un guisante dentro del párpado. Se puede hacer una incisión y drenarlo, o se le inyectan glucocorticoides. Ante una lesión ulcerosa de los párpados que no cicatriza debe sospecharse siempre carcinoma basocelular, epidermoide o de las glándulas de Meibomio.

#### Dacriocistitis

Este trastorno consiste en inflamación del sistema de drenaje lagrimal que puede ocasionar epífora (lagrimeo) e hiperemia ocular. La presión suave sobre el saco lagrimal induce dolor y reflujo de moco o pus a partir del punto lagrimal. La dacriocistitis suele aparecer cuando se obstruye el sistema lagrimal y se trata con la administración de antibióticos tópicos o sistémicos, seguida de sondeo o de intervención quirúrgica, para restablecer su permeabilidad. El *entropión* (inversión del párpado) o el *ectropión* (hundimiento o eversión del párpado) también son causas de epífora e irritación ocular.

#### Conjuntivitis

Las conjuntivitis son la causa más frecuente del ojo rojo y doloroso. El dolor es mínimo y la agudeza visual apenas disminuye. La causa viral más frecuente es el adenovirus. Éste produce una secreción serosa, con sensación ligera de cuerpo extraño y fotofobia. Las infecciones bacterianas tienden a producir un exudado más mucopurulento. Los casos más leves de conjuntivitis infecciosas suelen tratarse de manera empírica con antibióticos oculares tópicos de amplio espectro, como la sulfacetamida al 10%, la combinación polimixina-bacitracina o trimetoprim-polimixina. La tinción y los cultivos suelen reservarse para los casos graves, resistentes o recidivantes de conjuntivitis. Es necesario advertir al enfermo que se lave con frecuencia las manos, no se toque los ojos, y que evite el contacto directo con otras personas, para prevenir el contagio.

#### Conjuntivitis alérgica

Es muy común y suele confundirse con la conjuntivitis infecciosa. El prurito, la hiperemia y la epífora constituyen las manifestaciones típicas. La conjuntiva palpebral presenta a veces hipertrofia, con excrecencias gigantes llamadas papilas en empedrado. La irritación por lentes de contacto o por la presencia crónica de cualquier cuerpo extraño también puede dar ese aspecto. La *conjuntivitis atópica* se manifiesta en sujetos con dermatitis atópica o asma. Los síntomas ocasionados por la conjuntivitis alérgica se alivian con compresas frías, vasoconstrictores tópicos, antihistamínicos y estabilizadores de las células cebadas como el cromoglicato disódico. Las soluciones tópicas de glucocorticoides proporcionan alivio intenso en las conjuntivitis de carácter inmunitario, pero no es aconsejable su uso crónico, por las complicaciones de glaucoma, cataratas e infección secundaria que causan. Otra opción mejor es aplicar antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) tópicos (p. ej., ceterolaco, trometamina).

#### Queratoconjuntivitis seca

Este trastorno también recibe el nombre de ojo seco; produce ardor, sensación de cuerpo extraño, hiperemia y fotofobia. En los casos leves el ojo tiene un aspecto sorprendentemente normal, pero la producción de lágrimas medida con papel filtro (tira de Schirmer) es deficiente. Algu-

nos fármacos de acción generalizada como los antihistamínicos, anticolinérgicos y psicotrópicos pueden originar sequedad ocular porque aminoran la secreción lagrimal. Los trastornos que afectan directamente a la glándula lagrimal, como la sarcoidosis y el síndrome de Sjögren, también producen ojo seco. Algunos enfermos presentan ojo seco después de la radioterapia si el campo terapéutico incluye las órbitas. Los problemas de sequedad ocular son también comunes después de lesiones que afectan a los pares craneales V o VII. La anestesia corneal resulta en particular peligrosa porque la ausencia del reflejo de parpadeo normal expone la córnea a lesiones indoloras no percibidas por el paciente. El ojo seco se controla mediante la aplicación frecuente y abundante de lágrimas artificiales y lubricantes oculares. En los casos graves se puede taponar o cauterizar el punto lagrimal para aminorar la producción de lágrimas.

### Queratitis

La queratitis constituye una amenaza para la visión debido al riesgo de opacidad corneal, cicatrización y perforación. A nivel mundial, las dos causas principales de ceguera por queratitis son el tracoma debido a la infección por clamidias y el déficit de vitamina A relacionado con la desnutrición. Las lentes de contacto contribuyen decisivamente a las infecciones y úlceras corneales en Estados Unidos. Estas lentes no pueden ser utilizadas por personas con infección ocular activa. Conviene separar en el estudio de la córnea las infecciones superficiales (*queratoconjuntivitis*) de las más profundas, ulceradas y graves. Estas últimas se acompañan de una mayor pérdida visual, dolor, fotofobia, eritema y secreción. El examen con la lámpara de hendidura muestra solución de continuidad del epitelio corneal, un infiltrado opaco o un absceso en el estroma, así como una reacción celular inflamatoria en la cámara anterior. En los casos graves el pus se asienta en la base de la cámara anterior y provoca hipopiación. El tratamiento antibiótico empírico debe iniciarse sin dilación, después de obtener material de raspado corneal para tinción de Gram o de Giemsa, y cultivos. Los antibióticos tópicos reforzados son muy eficaces y deben emplearse con otros fármacos similares por vía subconjuntival. La queratitis micótica debe despertar la sospecha siempre de un hongo causal. Las infecciones micóticas son frecuentes en climas húmedos y cálidos, en particular si la córnea ha sufrido una lesión penetrante por una planta o material vegetal.

### Herpes simple

Los *virus herpéticos* constituyen una causa importante de ceguera debida a queratitis. La mayoría de los adultos estadounidenses presenta anticuerpos séricos contra el herpes simple, cuya presencia denota infección vírica previa (cap. 179). En general, la primoinfección ocular es producida por el herpes simple tipo 1 y no por el tipo 2. Se manifiesta en la forma de una blefaroconjuntivitis folicular unilateral, que se confunde fácilmente con la conjuntivitis adenovírica, a menos que aparezcan las vesículas reveladoras alrededor de la piel periocular o la conjuntiva. El patrón dendrítico de ulceración del epitelio corneal, que detecta la tinción con fluoresceína, es patognomónico de la infección herpética, pero sólo se observa en un reducido número de primoinfecciones. Las infecciones oculares recurrentes son consecuencia de la reactivación del virus herpético latente. La erupción viral en el epitelio corneal puede producir el aspecto dendrítico característico del herpes. La afectación del estroma corneal origina edema, vascularización e iridociclitis. La queratitis herpética se trata con antivirales por vía tópica, ciclopléjicos y aciclovir por vía oral. Los glucocorticoides por vía tópica ayudan a mitigar la aparición de cicatrices corneales, pero deben emplearse con mucho cuidado por el riesgo de fusión y perforación de la córnea. Además, los esteroides por vía tópica conllevan el riesgo de perpetuar la infección e inducir un glaucoma.

### Herpes zoster

El herpes zoster, que surge por la reactivación del virus latente de la varicela, origina dermatitis vesiculosa y dolorosa que sigue la distribución del dermatoma correspondiente. Los síntomas oculares pueden aparecer tras la erupción del zoster en cualquier rama del nervio trigé-

mino, pero son más frecuentes cuando las vesículas se forman en la nariz, es decir, cuando se afecta el nervio nasociliar (V1) (signo de Hutchinson). El herpes zoster oftálmico produce dendritas corneales que son difíciles de distinguir de las del herpes simple. La queratitis del estroma, la uveítis anterior, la hipertensión ocular, las parálisis oculomotoras, la necrosis aguda de la retina y la cicatrización y neuralgia postherpéticas representan otras secuelas comunes. El herpes zoster oftálmico se trata con antiviricos y ciclopléjicos. En los casos más graves se pueden añadir esteroides para prevenir la ceguera permanente debida a una cicatrización corneal.

### Epiescleritis

El término epiescleritis se aplica a la inflamación de la epiesclerótica, una capa fina de tejido conjuntivo situado entre la conjuntiva y la esclerótica. La epiescleritis remeda la conjuntivitis, pero es un trastorno más localizado y no produce secreción. La mayor parte de los casos es idiopático, pero algunos acompañan a enfermedades autoinmunitarias. El término *escleritis* se refiere a la inflamación más intensa que a menudo acompaña a las conjuntivopatías como artritis reumatoide, lupus eritematoso, poliarteritis nudosa, granulomatosis con polivascularitis (de Wegener) o policondritis recurrente. La inflamación y engrosamiento de la esclerótica son difusos o nodulares. En las variedades anteriores de escleritis el globo ocular adquiere un tono violeta y el paciente se queja de hipersensibilidad ocular intensa y dolor. En la escleritis posterior, el dolor y enrojecimiento son menos pronunciados, pero a menudo se acompaña de proptosis, derrame coroideo, motilidad reducida y capacidad visual reducida. El tratamiento de la epiescleritis y escleritis consta de NSAID. En ausencia de respuesta se administran glucocorticoides tópicos o incluso sistémicos, especialmente cuando la enfermedad autoinmunitaria de fondo se encuentra activa.

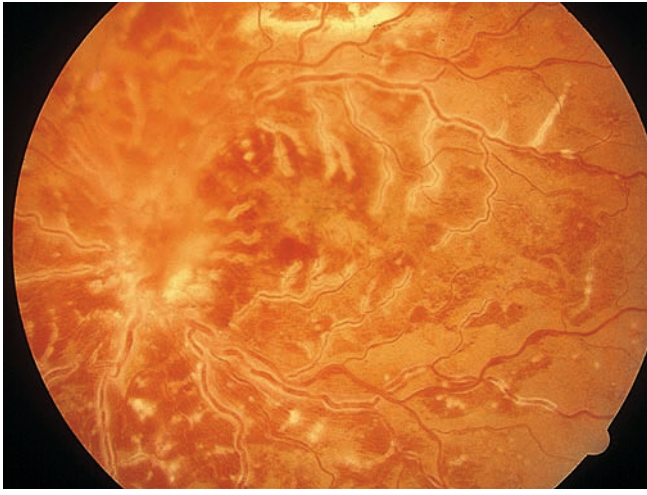
### Uveítis

La uveítis abarca a las estructuras anteriores del ojo y también se denomina *iritis* o *iridociclitis*. Para su diagnóstico es necesario explorar el ojo con lámpara de hendidura para identificar las células inflamatorias que flotan en el humor acuoso o se depositan en el endotelio corneal (precipitados corneales). La uveítis anterior acompaña a la sarcoidosis, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide juvenil, enteropatía inflamatoria, psoriasis, artritis reactiva (antiguamente conocida como síndrome de Reiter) y enfermedad de Behçet. Igualmente, acompaña a infecciones herpéticas, sífilis, enfermedad de Lyme, oncocercosis, tuberculosis y lepra. Si bien la uveítis anterior puede aparecer junto con muchas enfermedades, en la mayor parte de los casos no se conoce su causa. Por ese motivo, los estudios de laboratorio se reservan casi siempre para los enfermos con uveítis anterior recidivante o grave. El tratamiento, que se basa en la administración cautelosa de corticoesteroides por vía tópica, busca reducir la inflamación y la cicatrización. La dilatación pupilar reduce el dolor y evita la formación de sinequias.

### Uveítis posterior

La uveítis posterior se identifica por la inflamación del vítreo, la retina o la coroides en el examen del fondo de ojo. El trastorno mencionado, con mayor frecuencia que la uveítis anterior, suele depender de una enfermedad generalizada identificable. Algunos enfermos sufren panuveítis o inflamación de los segmentos anterior y posterior del ojo. La uveítis posterior constituye una manifestación de enfermedades autoinmunitarias como sarcoidosis, enfermedad de Behçet, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada y enteropatía inflamatoria (fig. 28-4). También acompaña a otras enfermedades como toxoplasmosis, oncocercosis, cisticercosis, coccidioidomycosis, toxocarosis e histoplasmosis, así como a las infecciones producidas por microorganismos como *Candida*, *Pneumocystis carinii*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*, virus herpético y citomegálico (fig. 182-1), u otras enfermedades como sífilis, borreliosis de Lyme, tuberculosis, linforreticulosis benigna, enfermedad de Whipple y brucelosis. En la escleritis múltiple pueden aparecer lesiones inflamatorias crónicas en la zona periférica más extrema de la retina (*pars planitis* o uveítis intermedia).





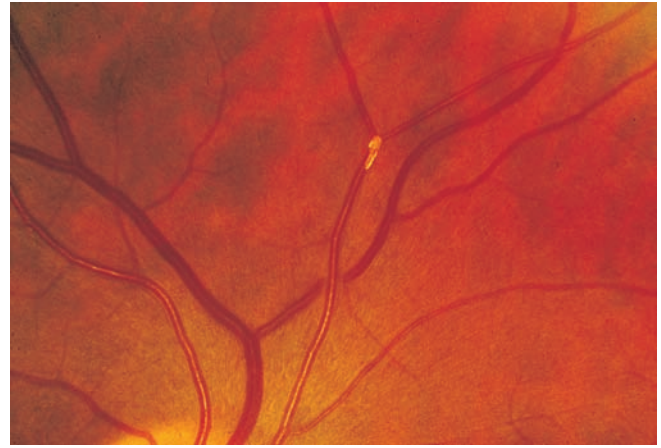
**Figura 28-4** Vasculitis retiniana, uveítis y hemorragia en una mujer de 32 años con enfermedad de Crohn. Destacan las venas cubiertas de un exudado blanquecino. Después de la administración intravenosa de metilprednisolona, la agudeza visual mejoró de 20/400 a 20/20.

### Glaucoma de ángulo cerrado agudo

El glaucoma de ángulo cerrado agudo es una causa rara y a menudo erróneamente diagnosticada, de ojo rojo y doloroso. El riesgo es mayor en las personas con una cámara anterior reducida, ya sea por la escasa longitud axial (hipermetropía) o por el engrosamiento del cristalino a causa del desarrollo gradual de cataratas. Cuando la pupila adquiere una dilatación intermedia, la porción periférica del iris bloquea el flujo de humor acuoso a través del ángulo anterior, con aumento repentino de la presión intraocular que genera dolor, hiperemia, edema corneal, oscurecimiento y visión borrosa. En algunos enfermos los síntomas oculares son encubiertos por náusea, vómito o cefalalgia, lo que da lugar a la investigación innecesaria de enfermedades abdominales o neurológicas. El diagnóstico se corrobora al medir la presión intraocular durante el ataque agudo o observar el estrechamiento del ángulo de la cámara, por medio de una lente de contacto con espejos especiales. El cierre agudo del ángulo se trata con acetazolamida por vía oral o intravenosa, bloqueadores  $\beta$  por vía tópica, análogos de prostaglandina, agonistas adrenérgicos  $\alpha_2$  y pilocarpina para inducir miosis. Si las medidas anteriores son ineficaces puede recurrirse al láser, con el que se crea un orificio en la periferia del iris para aliviar el bloqueo pupilar. Muchos médicos se rehúsan a dilatar sistemáticamente la pupila para el examen del fondo de ojo porque temen que se desencadene un glaucoma de ángulo cerrado. En realidad, el riesgo es remoto y queda más que compensado por el posible beneficio que representa para el paciente el descubrimiento de una lesión oculta en el fondo de ojo, que sólo se detecta con la pupila por completo dilatada. Además, un único ataque de cierre del ángulo tras la dilatación farmacológica casi nunca produce daño permanente en el ojo y hace las veces de prueba de estimulación para identificar a los enfermos con ángulos estrechos que podrían beneficiarse de la iridectomía profiláctica con láser.

### Endoftalmitis

Este trastorno se debe a las infecciones bacterianas, virales, micóticas o parasitarias de las estructuras internas del ojo y suele adquirirse por diseminación hematógena desde un lugar remoto. El riesgo máximo de endoftalmitis endógena lo presentan los enfermos crónicos, diabéticos o inmunodeprimidos, en particular aquellos con antecedentes de cateterismo intravenoso prolongado o hemocultivos positivos. La mayoría de ellos sufre dolor e hiperemia oculares, pero a veces el único síntoma es la pérdida de la visión. Los émbolos sépticos que parten de una lesión cardíaca valvular o de un absceso dental y se alojan en la circulación retiniana pueden producir endoftalmitis. Las hemorragias retinianas con un centro blanco (manchas de Roth) se consideran patognomónicas de la endocarditis bacteriana subaguda, pero también pueden observarse en la leucemia, diabetes y otras muchas enfermedades. La endoftalmitis representa, asimismo, una complicación de la cirugía ocular, a veces meses o incluso años después de la intervención. En un enfermo



**Figura 28-5** Placa de Hollenhorst alojada en la bifurcación de una arteriola retiniana la cual prueba que un paciente está diseminando émbolos provenientes de la arteria carótida, grandes vasos, o corazón.

con infección o inflamación ocular sin causa manifiesta, debe sospecharse un cuerpo extraño penetrante oculto o un traumatismo no reconocido del globo ocular.

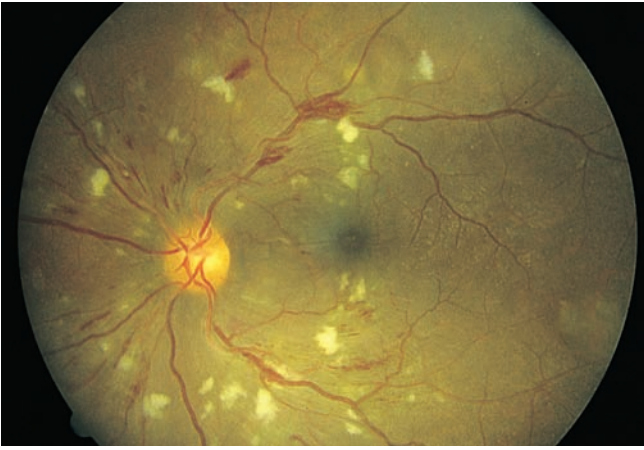
### ■ PÉRDIDA TRANSITORIA O REPENTINA DE LA VISIÓN

#### Amaurosis fugaz

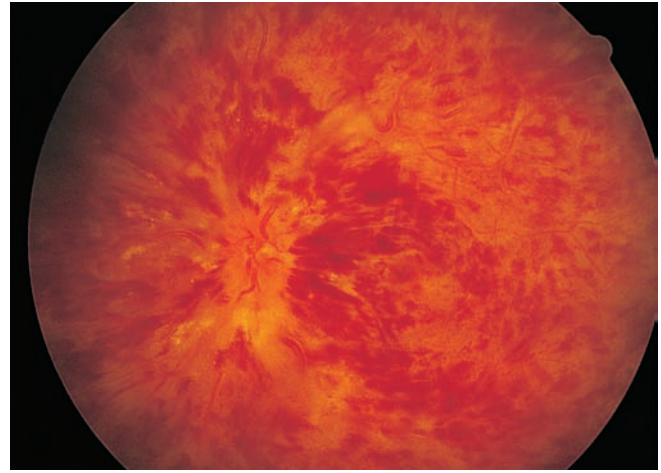
La amaurosis fugaz se define como el ataque isquémico transitorio en la retina (**cap. 370**). El tejido nervioso tiene un metabolismo intenso, de modo que cuando se interrumpe el flujo sanguíneo de la retina durante más de unos segundos se produce una *ceguera monocular transitoria*, término que se utiliza de forma indistinta con el de amaurosis fugaz. Los pacientes señalan un desvanecimiento rápido de la visión, como si una cortina les nublara la vista, a veces sólo en una parte del campo visual. La amaurosis fugaz casi siempre se debe a un émbolo enclavado en una arteriola retiniana (**fig. 28-5**). Si el émbolo se desintegra o logra salvar el obstáculo, se restablece el flujo y la visión retorna pronto a la normalidad sin ocasionar un daño permanente. Sin embargo, si se interrumpe el flujo sanguíneo de forma prolongada, aparece un infarto en la porción interna de la retina. La oftalmoscopia revela zonas de retina blanquecina y edematosa que siguen la distribución de las ramas arteriolares de la retina. La oclusión completa de la arteria central de la retina produce el cese del flujo sanguíneo y una retina lechosa, con fovea de color rojo cereza (**fig. 28-6**). Los émbolos están formados por colesterol (placa de Hollenhorst),



**Figura 28-6** Oclusión de la arteria retiniana central, combinada con neuropatía óptica isquémica, en una mujer de 19 años con una elevada concentración de anticuerpos contra cardiolipina. Nótese la mancha anaranjada (en vez de rojo cereza) que corresponde a la fovea y el sector indenne de la retina, en un plano inmediatamente temporal respecto de la papila óptica.



**Figura 28-7** Retinopatía por hipertensión con hemorragias dispersas en astilla o flama y puntos algodunosos (infartos en la capa de fibras nerviosas) en una persona con cefalalgia y presión arterial de 234/120.



**Figura 28-8** Oclusión de la vena central de la retina, que origina hemorragia retiniana masiva ("sangre y truenos"), isquemia y pérdida de la visión.

calcio o restos de plaquetas y fibrina. El origen más frecuente es una placa aterosclerótica en la carótida o aorta, aunque a veces provienen del corazón, especialmente en los pacientes con válvulas patológicas, fibrilación auricular o anomalías en la motilidad de la pared.

En algunos casos raros, la hipoperfusión de la arteria retiniana central provoca amaurosis fugaz en un paciente con estenosis crítica de la arteria carótida ipsilateral y circulación colateral deficiente a través del polígono de Willis. En estos casos, la amaurosis fugaz aparece cuando la presión arterial desciende o se acentúa ligeramente la estenosis carotídea. Se acompaña esporádicamente de motilidad nula o hipoestesia contralateral, lo que indica isquemia concomitante del hemisferio cerebral.

La obstrucción de la arteria retiniana también acompaña en raras ocasiones a la migraña retiniana, lupus eritematoso, anticuerpos anticardiolipina (fig. 28-6), deficiencia de anticoagulantes (proteína S, proteína C y antitrombina), embarazo, adicción a drogas intravenosas, discrasias sanguíneas, disproteinemias y arteritis temporal.

La hipertensión arterial sistémica grave causa esclerosis en las arterias de la retina, hemorragias en astilla, infartos focales de la capa de fibras nerviosas (manchas algodunosas) y fuga de lípidos y líquidos (exudados duros) hacia la mácula (fig. 28-7). La ceguera súbita de las crisis hipertensivas puede obedecer al espasmo de las arteriolas de la retina con la consiguiente isquemia retiniana. Además, la hipertensión aguda puede producir pérdida de la visión por tumefacción isquémica de la papila óptica. La retinopatía hipertensiva aguda se debe tratar con disminución de la presión arterial. Sin embargo, el descenso no debe ocurrir de manera repentina, porque conlleva el riesgo de infarto de la papila óptica causado por hipoperfusión súbita.

La oclusión inminente de la vena central de la retina o de sus ramas puede ocasionar un oscurecimiento prolongado de la visión parecido al de la amaurosis fugaz. Las venas se ingurgitan y presentan inflamación; además se observan múltiples hemorragias en la retina (fig. 28-8). El flujo venoso se recupera espontáneamente en algunos pacientes, pero en otros la obstrucción se perpetúa con una hemorragia retiniana extensa (aspecto de "sangre y truenos"), infarto y ceguera. La oclusión venosa de la retina suele ser idiopática, pero entre los factores principales de riesgo están la hipertensión, la diabetes y el glaucoma. La policitemia, la trombocitemia y otros factores causantes del estado subyacente de hipercoagulabilidad deben corregirse; suele ser beneficioso el tratamiento con salicilatos.

### Neuropatía óptica isquémica anterior (AION)

El trastorno mencionado es causado por la insuficiencia del riego de las arterias ciliares posteriores que llevan sangre a la papila óptica. Origina una pérdida visual indolora monocular, que suele ser repentina, aunque algunos pacientes muestran empeoramiento progresivo. La papila óptica se encuentra inflamada y rodeada por hemorragias en astilla de la capa de fibras nerviosas (fig. 28-9). La neuropatía óptica isquémica anterior (AION, *anterior ischemic optic neuropathy*) se divide en dos formas: arte-

ritica y no arterítica. La más frecuente es la no arterítica. No se ha identificado causa específica alguna, aunque la diabetes y la hipertensión constituyen factores de riesgo frecuentes. No se conoce tratamiento. Alrededor de 5% de los pacientes, en particular los mayores de 60 años, padece la forma arterítica de AION vinculada con la arteritis de células gigantes (temporal) (cap. 326). Es absolutamente esencial identificar a los pacientes con AION arterítica para instituir de inmediato la corticoterapia y prevenir la ceguera del segundo ojo. A veces, se aprecian síntomas de polimialgia reumática y tanto la tasa de eritrosedimentación como las concentraciones de proteína C reactiva suelen aumentar. En un enfermo con ceguera por posible AION arterítica, es indispensable realizar biopsia de la arteria temporal para confirmar el diagnóstico, pero el tratamiento con corticosteroides debe iniciarse sin esperar los resultados. El diagnóstico de AION arterítica es difícil de sostener si los datos de la tasa de eritrosedimentación son normales y la biopsia de la arteria temporal es negativa, pero se han descrito casos raros con esas características.

### Neuropatía óptica isquémica posterior

Este trastorno constituye una causa poco común de ceguera aguda. Se debe a la combinación de anemia grave e hipotensión. Se han descrito casos después de grandes pérdidas hemáticas transoperatorias, traumatismos con exanguinación, hemorragias de vías digestivas y diálisis renal. En términos generales, el fondo de ojo parece normal, pero la tumefacción de la papila óptica se produce siempre que el trastorno se



**Figura 28-9** Neuropatía óptica isquémica anterior ocasionada por arteritis temporal en una mujer de 78 años con palidez y papiledema, hemorragia, pérdida visual, mialgias y tasa de eritrosedimentación de 86 mm/hora.





**Figura 28-10** La neuritis óptica retrobulbar se caracteriza por datos normales en el primer estudio del fondo de ojo, lo que explica el aforismo de que “el médico no ve nada y el paciente tampoco”. La atrofia del nervio óptico surge después de ataques graves o repetidos.

extiende en un área suficiente en sentido anterior. En algunos pacientes es posible recuperar la visión mediante la transfusión inmediata de sangre y la corrección de la hipotensión.

### Neuritis óptica

La neuritis óptica es una enfermedad inflamatoria frecuente del nervio óptico. En el *Optic Neuritis Treatment Trial* (ONTT, estudio del tratamiento de la neuritis óptica), la edad promedio de los enfermos era de 32 años; 77% era mujer; 92% refería dolor ocular (en particular con los movimientos oculares), y 35% mostraba papiledema. El episodio desmielinizante en la mayor parte de los casos fue retrobulbar y el fondo de ojo pareció normal en el primer examen (fig. 28-10), pese a que en los meses siguientes se observó palidez progresiva de la papila óptica.

Prácticamente todos los enfermos recuperan de manera gradual la visión después de un episodio aislado de neuritis óptica, incluso sin tratamiento. Esta norma es tan fiable, que si la visión no mejora después del primer ataque de neuritis óptica, debe dudarse del diagnóstico original. La administración intravenosa de dosis altas de metilprednisolona (250 mg cada 6 h durante tres días) para seguir con prednisona por vía oral (1 mg/kg/día durante 11 días) no genera diferencia alguna en la agudeza visual final (medida seis meses después del ataque), pero se logra recuperar la función visual más rápidamente.

Para algunos pacientes la neuritis óptica constituye un acontecimiento aislado. No obstante, en el ONTT se demostró que la probabilidad acumulada a 15 años de padecer esclerosis múltiple manifiesta después de un episodio de neuritis óptica es de 50%. En sujetos con dos o más placas desmielinizantes detectadas en la resonancia magnética (MR, *magnetic resonance*) del encéfalo, la administración de interferón  $\beta$ 1a puede retrasar la aparición de más lesiones. En resumen, se recomienda en el primer ataque de neuritis óptica practicar la MR. Si es grave la pérdida visual (mayor de 20/100), la administración intravenosa de glucocorticoides seguida de la ingestión de los mismos, apresura la recuperación. Si en la resonancia magnética se identifican lesiones múltiples habrá que considerar el tratamiento con interferón  $\beta$ 1a.

### Neuropatía óptica hereditaria de Leber

Se trata de una enfermedad de los varones jóvenes que se caracteriza por la pérdida indolora, grave y central de la visión de un ojo, que surge en forma gradual, y semanas o meses después ataca al otro ojo. En la fase aguda la papila óptica muestra una ligera plétora con telangiectasias capilares superficiales, pero sin fugas vasculares en la angiografía con fluoresceína. Por último, ocurre atrofia óptica. La neuropatía óptica de Leber se debe a una mutación puntual en el codón 11778 del gen mitocondrial que codifica la subunidad 4 de la deshidrogenasa del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH, *nicotinamide adenine dinucleotide dehydrogenase*). Se han identificado ulteriormente otras mutaciones que originan la enfermedad, casi siempre en genes mitocondriales que codifican protei-



**Figura 28-11** La atrofia del nervio óptico no es una entidad específica sino que denota la combinación de palidez de la papila, estrechamiento de las arteriolas y destrucción de la capa de fibras nerviosas, producida por muy diversas oftalmopatías, en particular las neuropatías del óptico.

nas que participan en el transporte de electrones. Las mutaciones mitocondriales causantes de la neuropatía de Leber son transmitidas por la madre a todos sus hijos, pero sólo los varones sufren los síntomas.

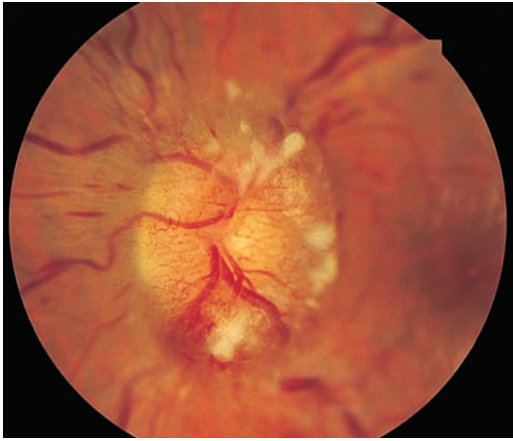
### Neuropatía óptica tóxica

Esta enfermedad puede ocasionar pérdida aguda de la visión con tumefacción bilateral de la papila óptica y escotomas centrales o cecocentrales. Se han descrito este tipo de casos con el consumo de etambutol, alcohol metílico (licores destilados clandestinamente) y el etilenglicol (anticongelante), y con la inhalación de monóxido de carbono. La pérdida de la visión también puede aparecer gradualmente en la neuropatía óptica tóxica y se acompaña de atrofia óptica sin una fase aguda de papiledema (fig. 28-11). Se ha dicho que en la génesis de la neuropatía óptica tóxica intervienen muchas sustancias, pero las pruebas que apoyan tal vínculo son débiles en muchos casos. La siguiente es una lista parcial de los posibles fármacos o toxinas nocivos: disulfiram, etoclorovinol, cloranfenicol, amiodarona, anticuerpo anti-CD3 monoclonal, ciprofloxacina, digital, estreptomina, plomo, arsénico, talio, D-penicilamina, isoniazida, emetina y sulfonamidas. Los estados carenciales inducidos por inanición, absorción deficiente o alcoholismo provocan ceguera insidiosa. Conviene medir las concentraciones de tiamina, vitamina B<sub>12</sub> y folato en todo paciente con escotomas centrales bilaterales no justificados y palidez de la papila óptica.

### Papiledema

El papiledema significa la tumefacción bilateral de la papila óptica secundaria al aumento de la presión intracraneal (fig. 28-12). La cefalalgia es un concomitante habitual, pero no invariable. Todas las demás formas de tumefacción de la papila óptica, ya sea por neuritis óptica o neuropatía óptica isquémica, deben designarse como “papiledema”. Esta convención es arbitraria pero evita confusiones. Con frecuencia resulta difícil diferenciar el papiledema, de otras formas de papiledema, únicamente por el examen del fondo de ojo. El oscurecimiento transitorio de la visión representa un síntoma clásico del papiledema y puede afectar a uno o a los dos ojos al mismo tiempo. Por lo regular dura muy pocos segundos, pero a veces persiste más. Los episodios de oscurecimiento surgen después de cambios bruscos de la postura o aparecen de manera espontánea. Si estos episodios se prolongan u ocurren con espontaneidad, el papiledema es inminente. El papiledema no modifica la agudeza visual, salvo que sea grave o se acompañe con edema y hemorragia de la mácula. La campimetría revela aumento del punto ciego y constricción periférica (fig. 28-3F). En caso de edema progresivo de papila, los defectos periféricos del campo visual evolucionan de manera insidiosa, mientras que el nervio óptico se atrofia. En estas circunstancias, la disminución de la hinchazón de la papila óptica constituye un signo ominoso de necrosis del nervio, más que un signo favorable de desaparición del papiledema.





**Figura 28-12** La entidad llamada papiledema incluye papiledema por mayor presión intracraneal. En el caso de esta joven obesa con la hipertensión mencionada, se planteó el diagnóstico equivocado de migraña, hasta que el examen del fondo de ojo indicó elevación de la papila, hemorragias y manchas algodinosas.

La valoración del papiledema exige practicar estudios de neuroimagen para descartar una lesión intracraneal. Conviene efectuar una angiografía con MR en algunos pacientes seleccionados, para investigar una posible obstrucción de los senos venosos de la duramadre o un cortocircuito arteriovenoso. Si el estudio neurorradiológico es normal se debe medir la presión de apertura subaracnoidea mediante punción lumbar. En caso de que se encuentre elevada y el líquido cefalorraquídeo sea normal se puede plantear por exclusión el diagnóstico de *seudotumor cerebral* (hipertensión intracraneal idiopática). La mayoría de los enfermos es joven, pertenece al género femenino y padece obesidad. El tratamiento con un inhibidor de la anhidrasa carbónica como la acetazolamida disminuye la presión intracraneal, porque aminora la síntesis de líquido cefalorraquídeo. El adelgazamiento resulta esencial, pero suele ser infructuoso. Si son ineficaces la acetazolamida y el adelgazamiento, y la pérdida del campo visual progresa, debe efectuarse sin dilación una derivación para prevenir la ceguera. En ocasiones, la ceguera de aparición repentina producida por papiledema fulminante constituye una urgencia quirúrgica.

### Drusen del disco óptico

Se trata de depósitos refringentes situados dentro del parénquima de la cabeza del nervio óptico (fig. 28-13). No tienen relación con los *drusen* de la retina que aparecen con la degeneración macular relacionada con la edad. Los *drusen* del disco óptico son más comunes en las personas con ancestros noreuropeos. El diagnóstico es patente cuando se identifican las partículas brillantes en la superficie del disco óptico. Sin embargo, los *drusen* se ocultan en muchos pacientes debajo de la superficie y esta imagen se confunde a menudo con un papiledema de papila. Con-



**Figura 28-13** *Drusen* de la papila óptica, que son depósitos calcificados de origen desconocido dentro de dicha estructura. A veces se les confunde con papiledema.

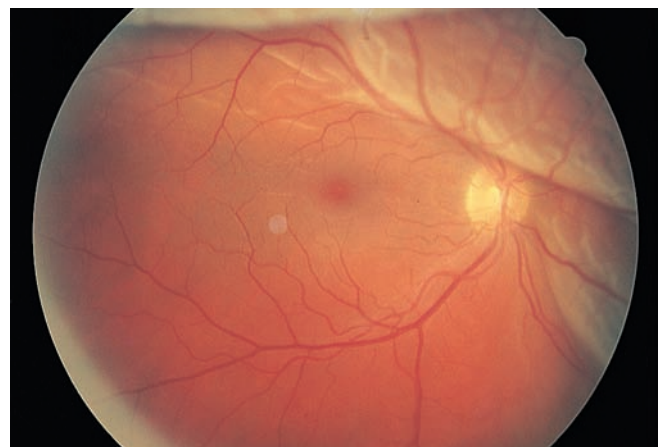
viene reconocer el pseudoedema de papila debido a los *drusen* del nervio óptico, para evitar un estudio innecesario en busca del edema mencionado. La ecografía y la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) tienen sensibilidad suficiente para detectar los *drusen* enterrados en el disco óptico, porque contienen calcio, y en la mayoría de los enfermos detectarlos representa un dato casual e inócua, aunque a veces pueden oscurecer la visión. En el estudio perimétrico se observa agrandamiento del punto ciego, así como escotomas arqueados por la lesión del nervio óptico. Los *drusen* tienden a quedar expuestos más en la superficie de la papila, con la edad, a medida que evoluciona la atrofia óptica. La hemorragia, las membranas neovasculares coroideas y la neuropatía óptica isquémica anterior se producen con mayor frecuencia en los enfermos con *drusen* del disco óptico. No se conoce tratamiento.

### Degeneración vítrea

Ocurre en todas las personas con el envejecimiento y produce síntomas visuales agudos y crónicos. En el vítreo surgen opacidades que generan sombras molestas sobre la retina. A medida que el ojo se mueve, estos “flotadores” tan molestos lo hacen de manera sincrónica, pero con un cierto retraso debido a la inercia del gel vítreo. La tracción del vítreo sobre la retina produce una estimulación mecánica que justifica la percepción de destellos. Esta fotopsia es pasajera y se limita a un único ojo, a diferencia de los centelleos bilaterales y prolongados de la migraña cortical. La contracción del vítreo puede ocasionar una separación súbita de la retina que se anuncia por una lluvia alarmante de flotadores y fotopsia. Este trastorno, denominado *desprendimiento vítreo*, suele constituir un episodio involutivo común en los ancianos. Resulta inofensivo a menos que se lesione la retina. El examen cuidadoso del fondo de ojo, con dilatación pupilar, resulta forzoso en todo enfermo que señale la presencia de flotadores o fotopsia, ya que deben buscarse desgarros y orificios periféricos. Si se detecta este tipo de lesión, la aplicación de láser o la crioterapia puede detener el desprendimiento de retina. A veces, el desgarro rompe un vaso de la retina y origina una hemorragia en el vítreo, con pérdida repentina de la visión. Cuando se intenta la oftalmoscopia, el fondo de ojo aparece oculto detrás de un velo rojo oscuro de sangre. Es necesaria la ecografía para examinar el interior del ojo en busca de un desgarro o desprendimiento de retina. Si la hemorragia no cede espontáneamente, se puede extirpar el vítreo mediante cirugía. La hemorragia del vítreo también sobreviene a partir de la neovascularización frágil que prolifera en la superficie de la retina en la diabetes, la anemia drepanocítica y en otras enfermedades oculares isquémicas.

### Desprendimiento de retina

El desprendimiento de retina produce síntomas de flotadores, destellos y un escotoma en el campo visual periférico que corresponde a la zona de desprendimiento (fig. 28-14). Si el desprendimiento abarca la fóvea, aparece un defecto pupilar aferente y se reduce la agudeza visual. El desprendimiento de retina se inicia en la mayor parte de los casos por un



**Figura 28-14** La imagen del desprendimiento retiniano es de una capa elevada de tejido retiniano, con pliegues. En este caso quedó conservada la fóvea, de modo que la agudeza visual fue normal, pero el desprendimiento en la mitad superior produjo un escotoma inferior.

orificio, colgajo o desgarro de la retina periférica (desprendimiento retnomatógeno de retina). Los pacientes con adelgazamiento de la retina periférica (degeneración reticular) son especialmente vulnerables a esta lesión. Una vez que se ha producido la rotura dentro de la retina, el vítreo licuado pasa libremente al espacio subretiniano y comienza a separar la retina del epitelio pigmentario. La combinación de la tracción vítreo sobre la superficie de la retina y del paso de líquido detrás de ésta conduce inexorablemente al desprendimiento. El riesgo máximo de desprendimiento de retina afecta a los pacientes con antecedentes de miopía, traumatismo o extracción previa de cataratas. El diagnóstico se confirma mediante el examen oftalmoscópico con la pupila dilatada.

### Migraña clásica

(Véase también el cap. 14.) Este trastorno suele ir precedido de un aura visual de unos 20 min. Durante la crisis típica ocurre una pequeña alteración central en el campo de la visión, que se desplaza hacia la periferia, dejando un escotoma transitorio a su paso. El borde expansivo del escotoma jaquecoso tiene un aspecto centelleante, danzante o irregular semejante a los bastiones de una ciudad fortificada, de donde proviene el término *espectros de fortificación*. La descripción por parte de los pacientes de estos espectros de fortificación es muy variable y puede confundirse con una amaurosis fugaz. Los patrones de migraña suelen durar más tiempo y son percibidos en los dos ojos, mientras que la amaurosis fugaz es más breve y afecta a un ojo. Los fenómenos de la migraña permanecen activos en la oscuridad o con los ojos cerrados y, por regla general, se limitan al hemisferio visual derecho o izquierdo, aunque a veces afectan a los dos campos al mismo tiempo. Los enfermos suelen narrar una larga historia de ataques estereotípicos. Una vez que ceden los signos visuales, la mayoría de los pacientes comienza a presentar cefalalgia.

### Ataques isquémicos transitorios

La insuficiencia vertebrobasilar puede causar síntomas visuales homónimos agudos. Muchos pacientes describen de manera equivocada síntomas en el ojo izquierdo o derecho cuando en realidad provienen del hemisferio izquierdo o derecho de ambos ojos. La interrupción del aporte sanguíneo a la corteza visual ocasiona repentinamente una nube o cortina gris en la visión y puede acompañarse de destellos y otros fenómenos positivos similares a los de la migraña. Los ataques isquémicos corticales tienen una duración más corta que la migraña, ocurren en enfermos de mayor edad y no son seguidos de cefalalgia. Además, pueden acompañarse de signos de isquemia del tronco encefálico, como diplopía, vértigo, entumecimientos, debilidad o disartria.

### Apoplejía

La apoplejía se produce cuando se interrumpe de manera prolongada el aporte sanguíneo a la corteza visual proveniente de la arteria cerebral posterior. El único dato de la exploración es un defecto homónimo del campo visual que se detiene súbitamente en el meridiano vertical. La deficiencia nacida en el lóbulo occipital suele producirse por la oclusión trombótica del sistema vertebrobasilar, una embolia o la disección. Otras causas comunes de pérdida hemianóptica cortical de la visión son la hemorragia lobular, los tumores, los abscesos y las malformaciones arteriovenosas.

### Pérdida de la visión facticia (funcional, no orgánica)

Se trata de la pérdida de la visión que ocurre, supuestamente, en los histéricos o simuladores. Este último grupo representa la inmensa mayoría y se trata de personas que buscan atraer simpatía, un tratamiento especial o una ventaja financiera al fingir la pérdida de la visión. El diagnóstico debe sospecharse ante datos atípicos, nulos o contradictorios en la anamnesis y la exploración física, falta de congruencia de datos de las pruebas o la identificación de un motivo oculto. En una sociedad tan litigante como la de Estados Unidos, la búsqueda fraudulenta de compensaciones ha generado una epidemia de cegueras facticias.

## ■ PÉRDIDA CRÓNICA DE LA VISIÓN

### Catarata

La catarata es una opacidad del cristalino con la intensidad suficiente para reducir la visión. La mayor parte de las cataratas se forma lentamente

a causa del envejecimiento y produce una alteración gradual de la visión. Las cataratas se originan con mayor rapidez en los enfermos con antecedentes de traumatismos oculares, uveítis o diabetes mellitus. También pueden obedecer a enfermedades genéticas como la distrofia miotónica, la neurofibromatosis tipo 2 y la galactosemia. Por otro lado, constituyen un efecto secundario de la radioterapia y del tratamiento con glucocorticoides, y en estos casos, de forma característica, tienen una localización subcapsular posterior. Las cataratas se pueden reconocer por el reflejo rojo alterado del fondo de ojo, al examinarlo con el oftalmoscopio, o por el estudio del ojo dilatado, con lámpara de hendidura.

El único tratamiento posible de las cataratas es la extirpación quirúrgica del cristalino opaco. Cada año se realizan más de un millón de operaciones de cataratas en Estados Unidos, por lo general bajo anestesia local y de forma ambulatoria. Se coloca una lente intraocular de plástico o silicona en la cámara posterior de la cápsula del cristalino evacuada, sustituyendo al cristalino natural; la visión se recupera rápidamente. En más de 95% de los pacientes operados de cataratas hay mejoría de la visión. En muchos casos, la cápsula del cristalino que queda en el ojo después de la extirpación de las cataratas, acaba por opacarse y produce una pérdida secundaria de la visión. La práctica de un pequeño orificio en la cápsula del cristalino con rayo láser restablece la claridad.

### Glaucoma

El glaucoma es una neuropatía óptica insidiosa, de avance lento, que suele acompañarse de incremento persistente de la presión intraocular. En los afroamericanos constituye la causa principal de ceguera. Se ignora cuál sea el mecanismo por el cual el aumento de la presión intraocular daña el nervio óptico. Se lesionan en primer lugar los axones que penetran en las caras inferotemporal y superotemporal de la papila óptica, lo que produce los característicos escotomas arqueados o de la capa de fibras nerviosas que se descubren en la perimetría. A medida que se destruyen las fibras se contrae el borde nervioso de la papila óptica y se agranda la excavación fisiológica en su interior (fig. 28-15). Este cuadro se conoce coloquialmente como "excavación" patológica. La relación entre el diámetro de la excavación y la de la papila suele expresarse en forma de proporción o cociente; por ejemplo, 0.2/1. Esta proporción entre excavación y papila es muy variable en los sujetos normales, y por eso resulta difícil diagnosticar el glaucoma por la sola presencia de una excavación óptica inusualmente grande o profunda. Es necesario consignar en detalle los datos de exámenes seriados que se piensen realizar. En un sujeto con una excavación fisiológica grande, ésta se mantiene estable, mientras que en el paciente con glaucoma aumenta irremisiblemente con el tiempo. La detección de un defecto campimétrico en una perimetría computarizada también contribuye al diagnóstico del glaucoma. Por último, la mayoría de los pacientes con glaucoma muestra un aumento de la presión intraocular. No obstante, es sorprendente el número de pacientes con una excavación glaucomatosa típica y un defecto campimétrico cuya presión intraocular jamás excede (aparentemente) el límite normal de 20 mmHg (el denominado glaucoma de baja presión).



**Figura 28-15** El glaucoma produce una concavidad, o excavación, conforme se destruye el borde nervioso y la porción central se agranda y queda excavada. En este paciente la proporción aproximada excavación/papila fue de 0.7/1.0.



En el glaucoma de ángulo cerrado agudo el ojo se encuentra rojo y doloroso debido al aumento repentino y grave de la presión intraocular. Estos casos representan tan sólo una parte de los enfermos con glaucoma. La mayoría de éstos tiene un ángulo de la cámara anterior abierto. Se desconoce la causa de la mayor presión intraocular en el glaucoma de ángulo abierto, pero se ha vinculado con mutaciones génicas en sus formas hereditarias.

El glaucoma suele ser indoloro (salvo en el de ángulo cerrado). Queda indemne la agudeza visual en la fovea, hasta llegar a la etapa final de la enfermedad. Por las razones anteriores, surge a veces daño grave e irreversible antes de que el paciente o el médico identifiquen el problema (se diagnostique). Es de máxima importancia la búsqueda sistemática de glaucoma en los enfermos, al cuantificar la proporción excavación/papila en la oftalmoscopia y al medir la presión intraocular. El glaucoma se trata en forma tópica con agonistas adrenérgicos y colinérgicos, bloqueadores  $\beta$  y análogos de prostaglandina. A veces, la absorción generalizada del bloqueador  $\beta$  contenido en un colirio ocular basta para producir efectos secundarios del tipo de bradicardia, hipotensión, bloqueo cardiaco, broncoespasmo, impotencia o depresión. Para reducir la presión intraocular, y también la producción de humor acuoso, se emplean los inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía tópica u oral. El tratamiento con láser de la red trabecular del ángulo de la cámara anterior mejora el flujo de salida del humor acuoso. Si el tratamiento médico o con láser no detiene el daño del nervio óptico producido por el glaucoma, es necesario construir un filtro por vía quirúrgica (trabeculectomía) para dar salida al humor acuoso, de una manera controlada.

### Degeneración macular

Es la causa principal de la pérdida gradual, indolora, bilateral y central de la visión en el anciano. El antiguo término “degeneración macular senil”, erróneamente interpretado por muchos pacientes como una denominación poco afortunada, ha sido sustituido por degeneración macular relacionada con la edad. Existe una forma no exudativa (seca) y otra exudativa (húmeda). La inflamación es importante en las dos formas de degeneración de la mácula; datos genéticos recientes indican que la susceptibilidad guarda relación con variantes en el gen para el factor H del complemento, un inhibidor de la vía alternativa del complemento. El trastorno no exudativo se inicia por la acumulación de depósitos extracelulares, denominados *drusen*, debajo del epitelio del pigmento retiniano. Su aspecto oftalmoscópico es muy variado, pero se caracteriza en general por pequeñas lesiones amarillas congregadas en la mácula (fig. 28-16). Con el tiempo se agrandan, proliferan y confluyen. El epitelio pigmentario de la retina sufre un desprendimiento delimitado y se atrofia, lo que provoca una pérdida de la visión al interferir en la función de los fotorreceptores. La administración de vitaminas C y E, caroteno beta y cinc puede retrasar la degeneración macular seca.

La degeneración macular exudativa es poco frecuente, aparece cuando los vasos neoformados de la coroides crecen a través de una serie de



**Figura 28-16** Degeneración macular relacionada con la edad que comienza con la acumulación de *drusen* dentro de la mácula. Su aspecto es el de depósitos subretinianos amarillentos y dispersos.

defectos de la membrana de Bruch y proliferan bajo el epitelio pigmentario retiniano o la retina. La filtración de estos vasos eleva la retina, con distorsión (metamorfopsia) y visión borrosa. Por lo general estos síntomas empiezan gradualmente, pero la hemorragia de una membrana neovascular coroidea causa ceguera repentina. Las membranas neovasculares son difíciles de observar durante la exploración del fondo de ojo puesto que se ubican bajo la retina. Para detectarlas son útiles la angiografía con fluoresceína y la tomografía de coherencia óptica, técnica nueva para adquirir imágenes de la retina en corte transversal. La hemorragia abundante o repetitiva bajo la retina proveniente de las membranas neovasculares genera fibrosis, formación de una cicatriz macular redonda (con forma de disco) y ceguera central permanente.

Recientemente floreció un avance terapéutico importante al descubrir que la degeneración macular exudativa mejora inyectando por vía intraocular un antagonista de un factor de crecimiento endotelial vascular. Se aplican bevacizumab o ranibizumab directamente en la cavidad vítrea, al principio cada mes. Estos anticuerpos inducen la regresión de las membranas neovasculares al bloquear la acción del factor de crecimiento endotelial vascular, con lo que mejora la agudeza visual.

### Coriorretinopatía serosa central

Predomina en individuos de sexo masculino de 20 a 50 años de edad. La filtración de líquido seroso de la coroides induce desprendimiento pequeño y circunscrito del epitelio pigmentario retiniano y de la retina neurosensorial. Estos desprendimientos generan síntomas agudos o crónicos de metamorfopsia y visión borrosa cuando se extienden hasta la mácula. Son difíciles de observar directamente con el oftalmoscopio puesto que la retina desprendida es transparente y se eleva muy poco. El diagnóstico de retinopatía serosa central se establece fácilmente por medio de una angiografía con fluoresceína, que exhibe al colorante fluyendo hacia el espacio subretiniano. La causa de la coriorretinopatía serosa central se desconoce. Los síntomas desaparecen espontáneamente si la retina se adhiere de nuevo, pero es frecuente que se desprendan en forma recurrente. En algunos pacientes se han obtenido buenos resultados con fotocoagulación con láser.

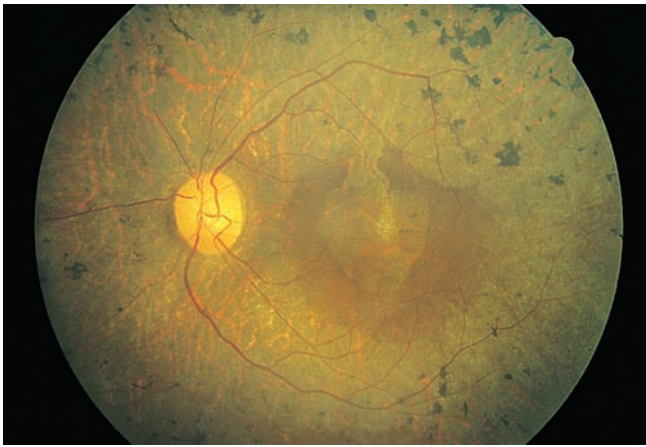
### Retinopatía diabética

Era una enfermedad rara hasta 1921, cuando el descubrimiento de la insulina prolongó de manera dramática la longevidad de los pacientes con diabetes mellitus. Actualmente la retinopatía diabética es la causa principal de ceguera en Estados Unidos. Este tipo de retinopatía avanza a lo largo de varios años, pero casi todos los diabéticos la padecen. Por lo tanto, es necesario vigilar con regularidad el fondo de ojo. En la retinopatía diabética avanzada la proliferación neovascular provoca ceguera por hemorragia vítrea, desprendimiento de retina y glaucoma (fig. 344-9). Estas complicaciones se previenen en la mayoría de los pacientes aplicando fotocoagulación panretiniana con láser en el momento oportuno. **Para mayores detalles sobre las manifestaciones y el tratamiento de la retinopatía diabética, véase el capítulo 344.**

### Retinitis pigmentaria

Este término general abarca a un grupo heterogéneo de distrofias de conos y bastones que se caracterizan por ceguera nocturna progresiva, contracción del campo visual con escotomas en forma de anillo, pérdida de la agudeza visual y electroretinograma (ERG) anormal. Es esporádica o tiene un patrón autosómico recesivo dominante o ligado a X. Recibe su nombre por la presencia de depósitos negros irregulares de pigmento aglomerado en la porción periférica de la retina, llamados *espículas óseas* por su similitud a las espículas del hueso esponjoso (fig. 28-17). Este nombre es incorrecto puesto que la retinitis pigmentaria no es una enfermedad inflamatoria. Casi siempre es secundaria a una mutación del gen de la rodopsina, que es el fotorpigmento de los bastones, o del gen de la periferina, glucoproteína ubicada en los segmentos externos de los fotorreceptores. La vitamina A (15 000 UI por día) retrasa ligeramente el deterioro del ERG en los pacientes con retinitis pigmentaria pero carece de efectos positivos sobre la agudeza o campos visuales.





**Figura 28-17** Retinitis pigmentaria con acumulaciones oscuras de pigmento en la periferia de la retina, llamadas "espículas óseas". Se advierte también atrofia del epitelio pigmentoso retiniano, lo que permite identificar fácilmente los vasos propios de la coroides.

La amaurosis congénita de Leber es una distrofia rara de los conos que se trata sustituyendo la proteína RPE65 faltante por medio de terapia genética, con lo que mejora ligeramente la función visual. Algunas variedades de retinitis pigmentaria se acompañan de otras enfermedades hereditarias generalizadas raras (degeneración olivopontocerebelosa, enfermedad de Bassen-Kornzweig, síndrome de Kearns-Sayre, enfermedad de Refsum). El tratamiento a largo plazo con cloroquina, hidroxiclороquina y fenotiazinas (en especial tioridazina) provoca ceguera por retinopatía tóxica que simula una retinitis pigmentaria.

**Membrana epirretiniana**

Es un tejido fibrocelular que crece en la superficie interna de la retina y ocasiona metamorfopsia, así como disminución de la agudeza visual por distorsión macular. Con el oftalmoscopio se advierte una membrana arrugada, parecida al celofán, sobre la retina. Esta membrana es más común en los enfermos mayores de 50 años y suele ser unilateral. En general se trata de casos idiopáticos aunque algunos obedecen a retinopatía hipertensiva, diabetes, desprendimiento de retina o traumatismo. Cuando la agudeza visual disminuye hasta un nivel cercano a 6/24 (20/80), se recomienda la vitrectomía y el desprendimiento quirúrgico de la membrana para aliviar el fruncimiento macular. La contracción de una membrana epirretiniana puede originar un *orificio macular*. Sin embargo, la mayor parte de los orificios maculares se debe a la tracción vítreo local dentro de la fovea. En algunos casos esporádicos la vitrectomía puede mejorar la agudeza visual.

**Melanoma y otros tumores**

El melanoma es el tumor primario más común del ojo (fig. 28-18). Produce fotopsia, escotoma progresivo y pérdida de la visión. A menudo resulta complicado distinguir un pequeño melanoma de un nevo coriideo benigno. Se necesita un examen seriado para documentar el perfil de crecimiento maligno. Existe controversia acerca del tratamiento del melanoma. Las opciones comprenden la enucleación, la ablación local y la radiación. El número de *tumores metastásicos* oculares excede a los tumores primarios. El carcinoma de mama y pulmón muestra propensión especial a enviar metástasis a la coroides o el iris. La leucemia y el linfoma también invaden, con frecuencia, los tejidos oculares. A veces el único signo en la revisión ocular lo constituyen los restos celulares del vítreo, que pueden remedar una uveítis crónica posterior. El *tumor retrobulbar* del nervio óptico (meningioma, glioma) o el *tumor quiasmático* (adenoma hipofisario, meningioma) produce una pérdida gradual de la visión con muy pocos signos objetivos, excepto palidez de la papila óptica. En ocasiones, la expansión súbita de un adenoma hipofisario a causa del infarto y hemorragia (*apoplejía hipofisaria*), causa una pérdida aguda retrobulbar de la visión con cefalea, náusea y parálisis de los nervios oculomotores. En todo paciente con déficit campimétrico o



**Figura 28-18** Melanoma del coroides, que tiene el aspecto de un abultamiento oscuro, en el fondo temporal inferior, que comprime la fovea.

atrofia óptica debe considerarse la CT o MR si no se descubre la causa después de un análisis cuidadoso de los datos de la anamnesis y la exploración meticulosa del ojo.

**PROPTOSIS**

Ante la presencia de asimetría en los globos oculares, lo primero que debe decidir el médico es cuál de los dos es anormal. ¿Se encuentra un ojo hundido en la órbita (*enofthalmía*), o es el otro el que sobresale (*exofthalmía* o *proptosis*)? En el síndrome de Horner, el globo ocular pequeño puede aparentar una enofthalmía. La enofthalmía verdadera suele ser consecuencia de traumatismo, atrofia de la grasa retrobulbar o fractura del piso de la órbita. La posición de los ojos dentro de las órbitas se mide mediante el exoftalmómetro de Hertel, instrumento manual que registra la posición de la superficie anterior de la córnea con respecto al borde lateral de la órbita. Si no se cuenta con este instrumento, se puede valorar la posición relativa del ojo, pidiendo al enfermo que flexione la cabeza hacia delante y mire hacia abajo. Desde esta perspectiva se puede detectar una proptosis de tan sólo 2 mm en un ojo. La aparición y la evolución de la proptosis entrañan la presencia de una lesión ocupativa en la órbita, y suele justificar la práctica de CT o MR.

**Oftalmopatía de Graves**

La oftalmopatía de Graves es la causa principal de proptosis en el adulto (cap. 341). La proptosis es a menudo asimétrica e incluso puede aparentar unilateralidad. El globo ocular sobresale, por la inflamación orbitaria y la congestión de los músculos extraoculares, en particular del músculo recto interno y del recto inferior. Los síntomas cardinales consisten en exposición corneal, retracción palpebral, hiperemia conjuntival, restricción de la mirada, diplopía y pérdida de la visión por compresión del nervio óptico. La oftalmopatía comentada se trata con prednisona oral 60 mg/día durante un mes, con disminución progresiva de la dosis en un lapso de meses; lubricantes tópicos, operaciones de los párpados y de los músculos extraoculares o descompresión orbitaria. La radioterapia no es eficaz.

**Seudotumor de la órbita**

Elseudotumor de la órbita es un síndrome orbitario idiopático e inflamatorio que suele confundirse con la oftalmopatía de Graves. Los síntomas consisten en dolor, limitación de los movimientos oculares, proptosis y congestión. Los estudios para detectar sarcoidosis, granulomatosis con polivascularitis (de Wegener) y otros tipos de vasculitis orbitaria o de conjuntivopatía vascular son negativos. Las técnicas imagenológicas suelen mostrar hinchazón de los músculos extraoculares (miositis orbitaria) con engrosamiento de los tendones. En cambio, los tendones de los músculos mencionados suelen estar intactos en la oftalmopatía de Graves. El síndrome de Tolosa-Hunt puede considerarse

como una extensión del pseudotumor de la órbita a través de la hendidura esfenoidal hasta el seno cavernoso. El diagnóstico de pseudotumor de la órbita es complejo. La biopsia de la órbita suele revelar datos inespecíficos de infiltración grasa por linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos. La mejor confirmación del diagnóstico se obtiene de manera indirecta por la respuesta tan notoria a la corticoterapia por vía sistémica.

### Celulitis orbitaria

Este trastorno ocasiona dolor, eritema palpebral, proptosis, quemosis conjuntival, restricción de la movilidad, disminución de la agudeza visual, defecto pupilar aferente, fiebre y leucocitosis. Suele originarse en un seno paranasal, en particular por la diseminación contigua de la infección desde el seno etmoidal a través de la delgada lámina papirácea de la parte medial de la órbita. En todo paciente con sospecha de celulitis orbitaria se deben averiguar los antecedentes de infección reciente de las vías respiratorias superiores, sinusitis crónica, secreciones mucosas espesas o enfermedad dental. Hay que obtener hemocultivos, que suelen ser negativos. La mayoría de los enfermos responde al tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro por vía intravenosa. A veces, la celulitis orbitaria sigue un curso fulminante con proptosis masiva, ceguera, trombosis séptica del seno cavernoso y meningitis. Para evitar esta enfermedad, la celulitis orbitaria habrá de tratarse en forma intensiva en las primeras etapas, obteniéndose imágenes inmediatas de los globos oculares y administrándose antibiocioterapia que incluya actividad contra *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (MRSA, *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*). El drenaje quirúrgico inmediato de un absceso orbitario o de la sinusitis paranasal está indicado si la función del nervio óptico empeora a pesar de los antibióticos.

### Tumores

Los tumores de la órbita originan proptosis progresiva e indolora. Los tumores primarios más frecuentes son el hemangioma, el linfangioma, el neurofibroma, el quiste dermoide, el carcinoma adenoquistico, el glioma del nervio óptico, el meningioma del nervio óptico y los tumores benignos mixtos de la glándula lagrimal. Los tumores metastásicos orbitarios se observan a menudo en los carcinomas de mama y pulmonar, y el linfoma. A veces, el diagnóstico mediante aspiración con aguja fina seguido de la radioterapia urgente conserva la visión.

### Fistulas carotideocavernosas

Estas fistulas, con drenaje anterior a través de la órbita, provocan proptosis, diplopía, glaucoma y vasos conjuntivales arterializados con forma de sacacorchos. En general, las fistulas directas se deben a traumatismos y se diagnostican fácilmente debido a los signos tan impresionantes producidos por este cortocircuito con alto flujo y presión. Las fistulas indirectas o malformaciones arteriovenosas de la duramadre suelen aparecer de forma espontánea, ante todo en las mujeres de edad avanzada. Los signos son más sutiles y a menudo el médico no establece el diagnóstico. La combinación de proptosis leve, diplopía, engrosamiento de músculos y quemosis ocular se confunde a menudo con una oftalmopatía tiroidea. La auscultación de un soplo en la cabeza o la notificación por parte del paciente de un ruido en su interior constituyen una clave diagnóstica muy útil. El estudio imagenológico revela una dilatación de la vena oftálmica superior en las órbitas. Las fistulas carotideocavernosas se pueden eliminar mediante embolización intravascular.

## ■ PTOSIS

### Blefaroptosis

La blefaroptosis es la caída o descenso anómalo del párpado. La ptosis unilateral o bilateral puede ser congénita debido a disgenesia del músculo elevador del párpado superior o a la inserción anómala de su aponeurosis en el párpado. La ptosis adquirida puede desarrollarse de forma tan gradual que el enfermo no perciba el problema. Para identificar la fecha de comienzo conviene examinar fotografías antiguas. Es necesario preguntar por los antecedentes de traumatismos, cirugía ocular, uso de lentes de contacto, diplopía, síntomas sistémicos (p. ej., disfgia o debilidad de los músculos periféricos) o antecedentes familiares de ptosis. La

ptosis fluctuante, que empeora en las horas finales del día, es típica de la miastenia grave. El examen debe centrarse en la búsqueda de proptosis, masas o deformidades palpebrales, inflamación, anisocoria o limitación de la movilidad. La amplitud de las hendiduras palpebrales se mide en la posición primaria de la mirada para cuantificar el grado de ptosis. A veces no se concede a la ptosis la importancia debida si el paciente compensa el defecto elevando la frente con el músculo frontal.

### Ptosis mecánica

Este trastorno afecta a muchas personas mayores debido al estiramiento y redundancia de la piel del párpado y de la grasa subcutánea (dermatocalasia). El peso adicional de estos tejidos laxos origina la caída del párpado. El engrosamiento o la deformación del párpado consecutivo a infección, tumores, traumatismos e inflamación también causan una ptosis de índole puramente mecánica.

### Ptosis aponeurótica

Se trata de una dehiscencia o estiramiento adquirido del tendón aponeurótico que conecta el músculo elevador con la lámina tarsiana del párpado. Es más común en las personas mayores, probablemente por la pérdida de la elasticidad del tejido conjuntivo. La ptosis aponeurótica también es una secuela frecuente del edema palpebral por infección o traumatismo contuso de la órbita, cirugía de cataratas o lentes de contacto duras.

### Ptosis miógena

Las causas son la miastenia grave ([cap. 386](#)) y una variedad de miopatías raras. El término *oftalmoplejía externa progresiva crónica* denota un espectro de enfermedades generalizadas originadas por mutaciones del DNA mitocondrial. Como su nombre lo indica, los datos más destacados consisten en ptosis simétrica y de avance lento, así como en limitación de los movimientos oculares. En general, la diplopía es un síntoma tardío, porque todos los movimientos oculares disminuyen por igual. En la variante de *Kearns-Sayre* aparecen alteraciones en el pigmento de la retina y en la conducción cardíaca. La biopsia del músculo periférico muestra las características "fibras rojas rotas". La *distrofia oculofaríngea* es una enfermedad autosómica diferente, con entidad propia, que se inicia en etapas intermedias de la vida y se caracteriza por ptosis, limitación de los movimientos oculares y dificultades para la deglución. La *distrofia miotónica*, otro trastorno autosómico dominante, produce ptosis, oftalmoparesia, cataratas y retinopatía pigmentaria. Estos enfermos presentan atrofia muscular, miotonía, calvicie frontal y anomalías cardíacas.

### Ptosis neurógena

Se debe a una lesión que afecta a la innervación de uno de los dos músculos que abren el párpado: el músculo de Müller o el elevador del párpado superior. El examen de la pupila ayuda a diferenciar estas dos posibilidades. En el síndrome de Horner, el ojo con la ptosis tiene una pupila de menor tamaño y los movimientos oculares son completos. En la parálisis del nervio motor ocular común, el ojo con la ptosis tiene una pupila más dilatada o normal. Cuando la pupila es normal pero existe una limitación para la aducción, la elevación y el descenso de los músculos extraoculares, debe sospecharse parálisis del nervio motor ocular común que dejó indemne la pupila (véase la siguiente sección). Ocasionalmente, una lesión del pequeño subnúcleo central del complejo oculomotor produce una ptosis bilateral con movimientos oculares y pupilas conservados.

## ■ VISIÓN DOBLE (DIPLOPÍA)

Lo primero que debe aclararse es si la diplopía persiste en uno u otro ojo después de ocluir el ojo contrario. Si persiste, el diagnóstico es de diplopía monocular. La causa suele radicar dentro del ojo y no posee consecuencias nefastas para el paciente. Las aberraciones de la córnea (p. ej., queratocono, pterigión), los defectos de refracción no corregidos, las cataratas o la tracción foveolar son causa de diplopía monocular. A veces, se trata de un síntoma de simulación o enfermedad psiquiátrica. La diplopía que se alivia al tapar un ojo es una diplopía binocular que

obedece a una alteración en la alineación de los ojos. Es necesario investigar la naturaleza de la visión doble (desplazamiento lateral puro o desplazamiento vertical parcial de las imágenes), el modo de aparición, su duración, la intermitencia, la variación circadiana y los síntomas neurológicos o sistémicos coexistentes. Si el paciente sufre diplopía durante el examen, las pruebas de movilidad deberían indicar una deficiencia que corresponda a los síntomas descritos. De todas maneras, suele ser difícil detectar una pequeña limitación en las excursiones de los ojos. Por ejemplo, el paciente con paresia discreta del nervio motor ocular externo izquierdo puede mostrar aparentemente movimientos oculares completos, pese a sufrir diplopía horizontal al mirar a la izquierda. En este caso, la prueba de oclusión ofrece un método más sensible para descubrir el mal alineamiento ocular. Esta prueba debe realizarse en la posición primaria de la mirada y con la cabeza girada e inclinada en cada dirección. En el ejemplo citado, una prueba de oclusión con la cabeza girada a la derecha aumentaría al máximo el desplazamiento de fijación inducido con la prueba.

A veces, una prueba de oclusión efectuada a un enfermo asintomático durante una exploración sistemática revela una desviación ocular. Si los movimientos oculares son íntegros y la falta de alineación ocular es la misma en todas las direcciones de la mirada (desviación concomitante), el diagnóstico es estrabismo. En esta anomalía, que afecta a cerca de 1% de la población, se altera la fusión de la mirada en la lactancia o la primera fase de la niñez. Para evitar la diplopía, el ojo que no fija suprime la visión. Este hecho provoca anomalías de la visión (ambliopía u ojo “perezoso”) en el ojo desviado de algunos niños.

La diplopía binocular se debe a un gran número de trastornos: infecciones, neoplasias y trastornos metabólicos, degenerativos, inflamatorios o vasculares. Conviene saber si la diplopía es de origen neural o proviene de restricción de la rotación del globo ocular debida a una enfermedad orbitaria. Los seudotumores orbitarios, la miositis, las infecciones, los tumores, las enfermedades de la tiroides y el atrapamiento muscular (p. ej., por una fractura por estallido del piso de la órbita) causan diplopía restrictiva. El diagnóstico de restricción suele confirmarse al identificar otros signos y síntomas propios de la orbitopatía local, junto con estudios imagenológicos.

### Miastenia grave

(Véase también el cap. 386.) Esta enfermedad es una causa fundamental de diplopía. Suele ser intermitente, variable y no se limita a una distribución concreta de los nervios oculomotores. Las pupilas se conservan siempre normales. Se aprecia ptosis fluctuante. Muchos enfermos padecen una forma ocular pura de la enfermedad sin signos de debilidad muscular generalizada. El diagnóstico se puede confirmar con una inyección intravenosa de edrofonio o establecer la presencia de anticuerpos contra los receptores de acetilcolina. Sin embargo, un resultado negativo de estas pruebas no descarta el diagnóstico. El *botulismo* por intoxicación alimentaria o infección de las heridas puede simular una miastenia ocular.

Una vez descartada una enfermedad restrictiva de la órbita, así como la miastenia grave, la causa más probable de diplopía binocular es la lesión de alguno de los pares craneales que inervan a los músculos extraoculares.

### Nervio motor ocular común

El tercer par craneal inerva los músculos rectos superior, inferior y el músculo oblicuo inferior; el músculo elevador del párpado superior, y el esfínter del iris. La parálisis completa del nervio oculomotor origina ptosis, provoca dilatación pupilar y deja al ojo mirando hacia abajo y afuera por la acción del recto lateral y oblicuo superior sin oposición. Esta combinación de signos resulta obvia. Sin embargo, el diagnóstico de la parálisis inicial o parcial del nervio motor ocular común ofrece más dificultades. En estos casos puede observarse cualquier combinación de ptosis, dilatación pupilar y debilidad de los músculos extraoculares inervados por el nervio motor ocular común. Para confirmar el diagnóstico es necesario realizar exploraciones frecuentes y seriadas en la fase evolutiva de la parálisis. La presentación de una parálisis de nervio oculomotor con afectación de una pupila, sobre todo cuando se acompaña de dolor, sugiere una lesión por compresión, como un tumor o un aneurisma en el polígono de Willis. Se obtendrán estudios por neuroimágenes, junto

con CT o angiografía por MR. En ocasiones, se lleva a cabo una arteriografía con catéter para descartar un aneurisma.

La lesión del núcleo del nervio motor ocular común en la parte rostral del mesencéfalo produce signos diferentes a los de la lesión del propio nervio. Entonces se observa ptosis bilateral, ya que el músculo elevador está inervado por un único subnúcleo central; además se observa debilidad del músculo recto superior contralateral, que recibe su inervación del núcleo del motor ocular común del otro lado. En ocasiones, los dos músculos rectos superiores presentan debilidad. La parálisis aislada del núcleo del tercer par craneal es poco común. En general, la exploración neurológica revela otros signos que sugieren una lesión del tronco encefálico por infarto, hemorragia, tumor o infección.

La lesión de las estructuras que rodean a los fascículos del nervio motor ocular común que descienden por el mesencéfalo ha dado origen a un conjunto de denominaciones epónimas clásicas. El *síndrome de Nothnagel* consiste en una lesión del pedículo cerebeloso superior con parálisis ipsilateral del nervio motor ocular común y ataxia cerebelosa contralateral. El *síndrome de Benedikt* se debe a la lesión del núcleo rojo y conlleva parálisis ipsilateral del nervio motor ocular común y temblor, corea y atetosis contralaterales. El *síndrome de Claude* comprende características de ambos síndromes, por lesión del núcleo rojo y del pedículo cerebeloso superior. Por último, el *síndrome de Weber*, que es la lesión del pedículo cerebral que causa parálisis oculomotora ipsilateral con hemiparesia contralateral.

En el espacio subaracnoideo, el nervio oculomotor es vulnerable a un aneurisma, meningitis, tumor, infarto o compresión. En la hernia cerebral el nervio queda atrapado entre el borde de la tienda del cerebelo y el gancho del lóbulo temporal. La parálisis oculomotora también puede ser secundaria a torsión del mesencéfalo y hemorragia durante la hernia. En el seno cavernoso, la parálisis oculomotora se deriva de un aneurisma carotídeo, fístula cavernosa carotídea, trombosis del seno cavernoso, tumor (adenoma hipofisario, meningioma, metástasis), infección por herpes zoster y síndrome de Tolosa-Hunt.

La causa de parálisis del nervio motor ocular común aislada, sin afectación de la pupila, no siempre es identificable, incluso después de los estudios de imagen y pruebas extensas de laboratorio. Se piensa que en la mayor parte de estos casos es consecuencia del infarto microvascular del nervio en algún tramo de su extensión desde el tronco encefálico hasta la órbita. Por lo general, el enfermo refiere dolor. Los factores principales de riesgo son la diabetes, la hipertensión y las enfermedades vasculares. En general, se observa recuperación espontánea en cuestión de meses. Si no ocurre así o si aparecen nuevos datos, hay que replantear el diagnóstico de parálisis microvascular del nervio motor ocular común. La regeneración aberrante se observa a menudo cuando el nervio antes mencionado sufre una lesión traumática o compresiva (tumor, aneurisma). El crecimiento en dirección inadecuada de las fibras que se dirigen al músculo elevador y a los músculos rectos explica la elevación del párpado con la mirada hacia abajo o aducción. La pupila también se constriñe al intentar la aducción, elevación o descenso del globo ocular. Esta regeneración aberrante no tiene lugar cuando la parálisis del nervio comentado se debe a un infarto microvascular y, por eso, elimina esta entidad diagnóstica.

### Nervio patético

El cuarto par craneal se origina en el mesencéfalo, inmediatamente por debajo del complejo del nervio motor ocular común. Sus fibras salen en el plano dorsal del tronco encefálico y se cruzan para inervar los músculos oblicuos superiores contralaterales. Las acciones principales de este músculo consisten en la depresión y rotación interna del globo ocular. Por eso, la parálisis origina una hipertrofia y exciclotorsión. La ciclotorsión muy rara vez es advertida por el enfermo, quien, sin embargo, refiere diplopía vertical, predominantemente al leer o mirar hacia abajo. La diplopía vertical se agudiza al inclinar la cabeza del lado de la parálisis y se alivia al alejarla de éste. Esta “prueba de inclinación de la cabeza” constituye un rasgo diagnóstico cardinal.

La parálisis aislada del nervio troclear es secundaria a cualesquiera de las causas antes mencionadas para el nervio oculomotor con excepción de un aneurisma. El nervio patético tiene una especial tendencia a lesionarse después de traumatismos craneales cerrados. Se piensa que el borde libre de la tienda del encéfalo comprime el nervio al producirse el golpe. La mayor parte de las parálisis aisladas del nervio patético es idio-



pática y, por eso, se diagnostican mediante exclusión como “microvasculares”. Casi todos los enfermos se recuperan espontáneamente en unos meses. Para aliviar por lapsos breves la diplopía se puede utilizar un prisma revertido (adaptado convenientemente a las gafas del paciente como una lente adhesiva de Fresnel). Si no cede la parálisis se pueden realinear los ojos debilitando el músculo oblicuo inferior.

### Nervio motor ocular externo

El sexto par craneal inerva el músculo recto externo. Su parálisis produce una diplopía horizontal que empeora al dirigir la mirada al lado de la lesión. La lesión nuclear acarrea consecuencias diferentes porque el núcleo de este nervio contiene interneuronas que se proyectan a través del fascículo longitudinal medial hasta el subnúcleo del recto interno del complejo motor ocular común contralateral. Por eso, una lesión del núcleo del nervio motor ocular externo produce parálisis lateral completa de la mirada a causa de la debilidad de los rectos externo ipsilateral e interno contralateral. El *síndrome de Foville* que sigue a las lesiones protuberanciales dorsales comprende parálisis lateral de la mirada, parálisis facial ipsilateral y hemiparesia contralateral debido a la lesión de las fibras corticoespinales descendentes. El *síndrome de Millard-Gubler* por lesión protuberancial ventral es parecido, a excepción de los signos oculares. En lugar de la parálisis de la mirada, sólo se detecta debilidad del músculo recto externo porque la lesión ocurre en el fascículo del nervio motor ocular externo más que en su núcleo. Las causas más frecuentes de parálisis del motor ocular externo originadas en el tronco encefálico son los infartos, tumores, hemorragias, malformaciones vasculares y esclerosis múltiple.

Después de abandonar la parte ventral de la protuberancia, el nervio motor ocular externo se dirige hacia adelante a lo largo del canal basilar (clivus), perfora la duramadre de la punta del peñasco y se introduce en el seno cavernoso. A lo largo de su trayecto subaracnoideo, este nervio puede sufrir lesión por meningitis, tumores (meningioma, cordoma, meningitis carcinomatosa), hemorragias subaracnoideas, traumatismos y compresiones originadas por aneurismas o vasos dolicoectásicos. Las mastoiditis del vértice del peñasco pueden ocasionar sordera, dolor y parálisis homolateral del nervio motor ocular externo (*síndrome de Gradenigo*). Dentro del seno cavernoso, el nervio puede dañarse por aneurismas carotídeos, fistulas carotideocavernosas, tumores (adenoma hipofisario, meningioma, carcinoma nasofaríngeo), infecciones herpéticas y síndrome de Tolosa-Hunt.

La parálisis unilateral o bilateral del nervio motor ocular externo constituye un signo clásico de hipertensión intracraneal. El diagnóstico se puede confirmar con un examen de fondo de ojo que revele papiledema. No hay consenso respecto al mecanismo, pero probablemente se debe al desplazamiento retrocaudal del tronco encefálico. Este mismo fenómeno explica la parálisis del nervio motor ocular externo en estados de hipotensión intracraneal (p. ej., después de punción lumbar, anestesia epidural o fuga espontánea del líquido cefalorraquídeo de la duramadre).

El tratamiento de la parálisis del nervio motor ocular externo consiste en corregir inmediatamente la causa. No obstante, en muchos casos esta última no llega a esclarecerse a pesar de un estudio diligente. Como se señaló en el apartado de las parálisis aisladas de los nervios patético o motor ocular común, se admite que en la mayor parte de estos casos depende de infartos microvasculares porque suelen ocurrir en la diabetes y en otras enfermedades vasculares. Quizá algunas lesiones se deban a una mononeuritis posinfecciosa (p. ej., después de influenza). Si se ocluye uno de los ojos o se aplica un prisma temporal, se alivia la diplopía hasta que cede la parálisis. Cuando la recuperación es incompleta, la cirugía sobre los músculos oculares permite realinear casi siempre los ojos, por lo menos en la posición primaria de la mirada. Un enfermo con parálisis del nervio motor ocular externo que no mejora debe ser revisado en busca de una causa oculta (p. ej., cordoma, meningitis carcinomatosa, fistula carotideocavernosa, miastenia grave). Los tumores de la base del cráneo son difíciles de observar incluso con neuroimágenes con medio de contraste.

### Parálisis de nervios motores oculares múltiples

No se deben atribuir a accidentes microvasculares espontáneos de uno o más pares craneales a la vez. Esta coincidencia tan notable llega a suceder, especialmente en los diabéticos, pero su diagnóstico se establece en

forma retrospectiva una vez que se han descartado las demás opciones. Los estudios neuroimagenológicos se concentran en el seno cavernoso, fisura orbitaria superior y vértice orbitario, donde los tres nervios motores oculares se acercan. En el paciente diabético o con inmunodepresión, las micosis (*Aspergillus*, Mucorales, *Cryptococcus*) constituyen una causa frecuente de parálisis de nervios múltiples. En un sujeto con enfermedad maligna generalizada debe sospecharse una meningitis carcinomatosa. La citología puede resultar negativa a pesar de la obtención repetida de muestras de líquido cefalorraquídeo. El síndrome miasténico de Lambert-Eaton en casos de cáncer también produce oftalmoplejía. La arteritis de células gigantes (temporal) se manifiesta en ocasiones en la forma de diplopía debida a la parálisis isquémica de los músculos extraoculares. El síndrome de Fisher, una variante ocular del de Guillain-Barré, puede causar oftalmoplejía con arreflexia y ataxia. En general, la ataxia es leve y los reflejos son normales. Se detectan anticuerpos antigangliósido (GQ1b) en alrededor de 50% de los casos.

### Trastornos supranucleares de la mirada

Se confunden a menudo con la parálisis múltiple de los nervios oculomotores. Por ejemplo, la encefalopatía de Wernicke puede producir nistagmo y deficiencia parcial de la mirada horizontal y vertical, que es similar a una parálisis mixta de los nervios motor ocular externo y común. Este trastorno se observa en enfermos desnutridos o alcohólicos y puede corregirse con la tiamina. Otras causas importantes de parálisis supranuclear de la mirada comprenden los infartos, las hemorragias, los tumores, la esclerosis múltiple, la encefalitis, las vasculitis y la enfermedad de Whipple. Los trastornos de la mirada vertical, en particular los movimientos sacádicos inferiores, constituyen un signo temprano de la parálisis supranuclear progresiva. En fases posteriores de la enfermedad se alteran también los movimientos de seguimiento uniforme. La enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington y la degeneración olivopontocerebelosa también pueden alterar la mirada vertical.

El *área visual de la corteza cerebral frontal* participa en los movimientos sacádicos contralaterales. Cuando se produce deficiencia circulatoria hemisférica, los ojos suelen desviarse al lado de la lesión debido al efecto, sin oposición alguna, del área visual frontal del lado sano. Con el tiempo, ese déficit cede. Las convulsiones por lo general conllevan el efecto contrario: los ojos se alejan de forma conjugada del foco irritativo. Las *lesiones parietales* dificultan el seguimiento uniforme de objetos que se desplazan hacia el lado de la lesión. Las lesiones parietales bilaterales producen el *síndrome de Bálint*, que se caracteriza por alteración de la coordinación entre ojos y manos (ataxia óptica), dificultad para iniciar los movimientos oculares voluntarios (apraxia ocular) y desorientación visuoespacial (simultanagnosia).

### Mirada horizontal

Las áreas aferentes corticales descendentes que intervienen en la mirada horizontal convergen finalmente en la protuberancia. Las neuronas de la formación reticular protuberancial paramediana controlan la mirada conjugada al mismo lado y se proyectan directamente al núcleo del nervio motor ocular externo homolateral. Una lesión de la formación reticular protuberancial paramediana o del núcleo del nervio motor ocular externo origina parálisis de la mirada conjugada homolateral. Las lesiones en cualesquiera de estos lugares producen síndromes clínicos casi idénticos, con la siguiente excepción: la estimulación vestibular (maniobra oculocefálica o calórica) mueve los ojos de forma conjugada hacia el lado, en un enfermo con lesión de la formación reticular protuberancial paramediana, pero no en otro con lesión del núcleo del nervio motor ocular externo.

**Oftalmoplejía internuclear** Se debe a la lesión del fascículo longitudinal medial que asciende desde el núcleo del nervio motor ocular externo de la protuberancia hasta el núcleo oculomotor del mesencéfalo (de aquí el nombre de “internuclear”). El daño de las fibras que conducen la señal conjugada desde las interneuronas del nervio motor ocular externo hasta las motoneuronas que controlan el músculo recto interno contralateral impide la aproximación durante los movimientos laterales de la mirada. Por ejemplo, un paciente con oftalmoplejía internuclear (INO, *internuclear ophthalmoplegia*) izquierda tiene movimientos aductores lentos o ausentes en el ojo izquierdo (fig. 28-19). El paciente con lesión



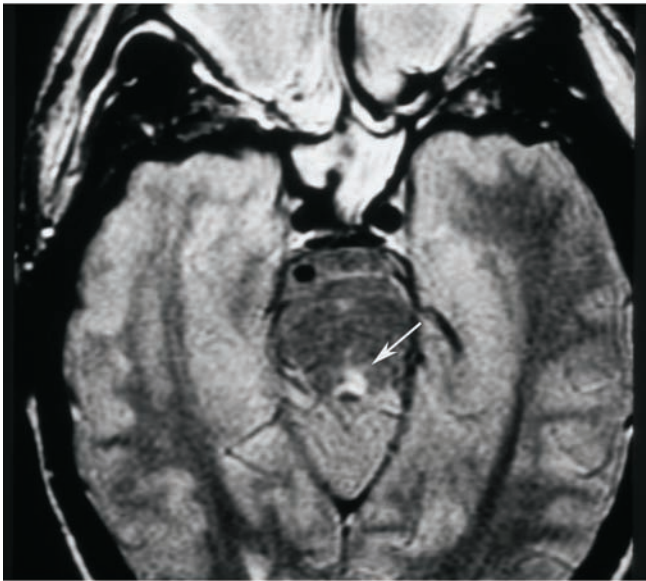
A



B



C



D

**Figura 28-19** Oftalmoplejía internuclear izquierda (*internuclear ophthalmoplegia, INO*). **A.** En la posición primaria de la mirada, los ojos tienen un aspecto normal. **B.** La mirada horizontal hacia la izquierda está intacta. **C.** Al intentar dirigir la mirada horizontal hacia la derecha, el ojo izquierdo no presenta aducción. En los pacientes con afectación leve el ojo puede presentar aducción parcial o más lenta que la normal. El nistagmo suele presentarse en el ojo con abducción. **D.** Las imágenes ponderadas en T2 y las de resonancia magnética a través de la protuberancia anular muestran una placa desmielinizante en el fascículo longitudinal medial izquierdo (*flecha*).

bilateral del fascículo longitudinal medial manifiesta INO bilateral. La causa más frecuente es la esclerosis múltiple, pero también se debe descartar la posibilidad de un tumor, apoplejía, traumatismo o cualquier lesión del tronco cerebral. El *síndrome del uno y medio* es secundario a una lesión combinada del fascículo longitudinal medial y el núcleo abductor ipsilateral. El único movimiento ocular horizontal del paciente es la abducción del ojo contrario.

**Mirada vertical**

Es regulada a nivel del mesencéfalo. Los circuitos neuronales que se dañan en los trastornos de la mirada vertical no se conocen bien, pero las lesiones del núcleo intersticial rostral del fascículo longitudinal medial y el núcleo intersticial de Cajal, generan paresia supranuclear de la mirada superior, mirada inferior o todos los movimientos oculares verticales. La causa más frecuente es la isquemia de la porción distal de la arteria basilar. La *desviación oblicua* se refiere a la falta de alineación vertical de los ojos, casi siempre constante en cualquier posición de la mirada. Este hallazgo no es muy útil para ubicar la lesión puesto que se han publicado casos de desviación oblicua después de lesiones en regiones muy diversas del tronco cerebral y cerebelo.

**Síndrome de Parinaud** También conocido como síndrome de la porción dorsal del mesencéfalo, se trata de una anomalía supranuclear de la mirada vertical secundaria a la lesión de la comisura posterior. Se trata de un signo clásico de la hidrocefalia por estenosis del acueducto de Silvio. Los tumores pineales, la cisticercosis y la apoplejía también producen un síndrome de Parinaud. Entre sus características destacan la pérdida de la mirada hacia arriba (y a veces también hacia abajo), el nistagmo de convergencia-retracción al tratar de mirar hacia arriba, la desviación ocular hacia abajo (signo del “sol poniente”), la retracción palpebral (signo de Collier), la desviación no conjugada, la seudoparálisis del nervio motor ocular externo y la disociación entre la respuesta fotomotora y la acomodación en las pupilas.

**Nistagmo**

Es una oscilación rítmica de los ojos que normalmente se debe a la estimulación vestibular y optocinética o surge de manera anormal en un conjunto de enfermedades (cap. 21). Las alteraciones oculares o de los nervios ópticos, presentes en los primeros momentos de vida o durante la infancia, pueden producir un nistagmo complejo de búsqueda con movimientos irregulares pendulares (sinusoides) y en sacudida. Por lo general, este nistagmo se denomina *nistagmo sensorial congénito*, un término poco apropiado, ya que incluso en niños con lesiones congénitas, el nistagmo no se manifiesta hasta varios meses después del nacimiento. El *nistagmo motor congénito*, que se asemeja al nistagmo sensorial congénito, se manifiesta por ausencia de cualquier tipo de anomalía del sistema visual sensorial. La agudeza visual también disminuye en el nistagmo motor congénito, probablemente por el propio nistagmo, pero nunca alcanza un nivel de 6/60 (20/200).

**Nistagmo rítmico** Se caracteriza por un alejamiento lento del objetivo seguido de un movimiento sacádico corrector rápido. Por convención, el nistagmo se clasifica según el componente rápido. El nistagmo rítmico puede batir hacia abajo, hacia arriba, en sentido horizontal (a la izquierda o a la derecha) o tener un carácter rotatorio. El perfil del nistagmo varía según la posición de la mirada. Algunos pacientes están totalmente inconscientes de su nistagmo y otros refieren un movimiento subjetivo de vaivén del entorno (oscilopsia) que corresponde al nistagmo. El nistagmo fino es difícil de apreciar con un examen superficial de los ojos. La observación de los movimientos nistágmicos de la papila óptica durante la oftalmoscopia constituye un método sensible para detectar los grados más sutiles de nistagmo.

**Nistagmo inducido por la mirada** Es el tipo más frecuente de nistagmo rítmico. Cuando los ojos quedan en posición excéntrica en la órbita, tienen una tendencia natural a regresar a su posición primaria. La persona trata de efectuar un movimiento sacádico corrector para mantener la posición desviada de los ojos. Muchos individuos normales presentan un nistagmo leve inducido por la mirada. Este nistagmo se exagera con ciertas sustancias (sedantes, anticonvulsivos, alcohol), paresias muscu-



lares, miastenia grave, enfermedades desmielinizantes, así como lesiones del ángulo pontocerebeloso, tronco encefálico y cerebelo.

**Nistagmo vestibular** El *nistagmo vestibular* se debe a la disfunción del laberinto (enfermedad de Ménière), nervio vestibular o núcleo vestibular del tronco encefálico. El nistagmo vestibular periférico ocurre a menudo en forma de crisis y se manifiesta por síntomas como náusea y vértigo. También puede acompañarse de zumbidos de oído y pérdida de la audición. Los cambios bruscos en la posición de la cabeza a veces provocan o exacerban los síntomas.

**Nistagmo con desplazamiento hacia abajo** El *nistagmo con desplazamiento hacia abajo* tiene lugar en las lesiones próximas a la unión craneocervical (malformación de Chiari, invaginación basilar). Se ha descrito también en la deficiencia circulatoria del tallo encefálico o cerebeloso, intoxicación por litio o antiepilépticos, alcoholismo y esclerosis múltiple. El *nistagmo con desplazamiento hacia arriba* surge en casos de lesión del tegmento protuberancial por deficiencia circulatoria, enfermedades desmielinizantes o tumores.

### Opsoclon

Es un trastorno raro y llamativo de los movimientos oculares que consiste en series de movimientos sacádicos consecutivos (sacadomanía). Si

los movimientos sacádicos se limitan al plano horizontal, se prefiere hablar de *aleteo ocular*. Es producido por encefalitis viral, traumatismos o un efecto paraneoplásico del neuroblastoma, carcinoma mamario y otros cánceres. También se han descrito casos de pacientes sanos que manifiestan este fenómeno en forma transitoria.

### LECTURAS ADICIONALES

ALBERT DM et al (eds): *Albert and Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology*, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2008

CHEUNG N et al: Diabetic retinopathy. *Lancet* 376:124, 2010

D'AMICO DJ: Clinical practice: Primary retinal detachment. *N Engl J Med* 359:2346, 2008

JAGER RD et al: Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 358:2606, 2008

MAGUIRE AM et al: Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med* 358:2240, 2008

MANCUSO K et al: Gene therapy for red-green colour blindness in adult primates. *Nature* 461:784, 2009

OPTIC NEURITIS STUDY GROUP: Multiple sclerosis risk after optic neuritis: Final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol* 65:1545, 2008

## CAPÍTULO 29

# Trastornos del olfato y del gusto

Richard L. Doty  
Steven M. Bromley

Todos los compuestos químicos ambientales necesarios para la vida entran en el organismo por nariz y boca. Los sentidos del olfato (olfacción) y del gusto (sabor) vigilan esos compuestos, determinan el sabor y la palatabilidad de los alimentos y bebidas; asimismo, advierten sobre condiciones ambientales peligrosas, como incendios, contaminación del aire, fugas de gas natural y alimentos cargados de bacterias. Estos sentidos contribuyen mucho a la calidad de vida y cuando son disfuncionales, pueden tener consecuencias físicas o psicológicas adversas. Es crucial que el médico conozca los principios básicos de estos sentidos en la salud y la enfermedad, ya que miles de pacientes se presentan a los consultorios médicos cada año con quejas de disfunción quimiosensorial. Entre los avances más importantes en la neurología está el descubrimiento de que la hipofunción olfativa puede ser el primer signo de enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer (AD, *Alzheimer disease*) y la enfermedad de Parkinson (PD, *Parkinson disease*), lo que indicaría su fase "preclínica".

### ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA

#### Sentido del olfato

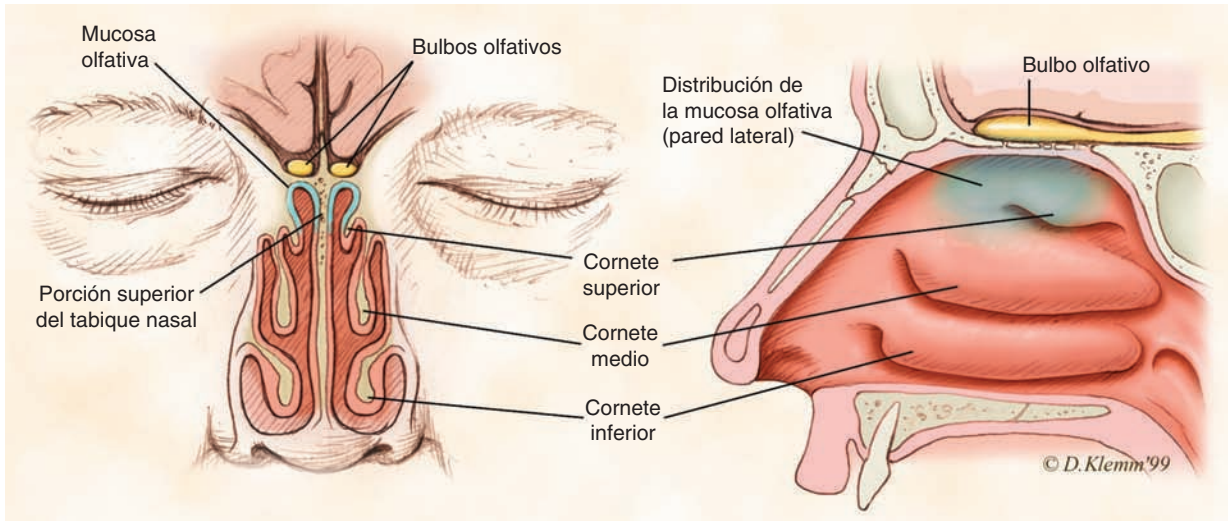
Las sustancias olorosas entran en la nariz durante la inhalación y el olfateo activo, así como durante la deglución. Después de alcanzar las regiones más altas de la cavidad nasal, se disuelven en el moco olfativo y difunden o se transportan por mecanismos activos a los receptores en los cilios de las células receptoras olfativas. Cilios, dendritas, cuerpos celulares y segmentos proximales de los axones de estas células bipolares se sitúan dentro de un neuroepitelio especializado que cubre la lámina cribiforme, la parte superior del tabique nasal, el cornete superior y los sectores del cornete medio (fig. 29-1). Cada una de las casi 6 millones de

células receptoras bipolares expresan sólo uno de ~450 tipos de proteínas receptoras, la mayoría de los cuales responde a más de un compuesto químico. Cuando se dañan, las células receptoras pueden reponerse con células madre cercanas a la membrana basal. Por desgracia, a menudo esta sustitución es incompleta.

Después de confluir en haces rodeados de células semejantes a las gliales que forman una vaina (llamadas hilos), los axones de las células receptoras pasan por la lámina cribiforme hasta los bulbos olfativos, donde hacen sinapsis con las dendritas de otros tipos celulares dentro de los glomérulos (fig. 29-2). Estas estructuras esféricas, que conforman una capa distintiva del bulbo olfatorio, son sitios de convergencia de la información, ya que entran muchas más fibras de las que salen. Las células receptoras que expresan el mismo tipo de receptor se proyectan en los mismos glomérulos, lo cual hace que cada glomérulo sea una unidad funcional. Las neuronas de proyección principales del aparato olfativo, las células mitrales y las células en penacho, emiten dendritas primarias a los glomérulos que conectan no sólo con los axones de las células receptoras entrantes, sino con las dendritas de las células periglomerulares. La actividad de las células mitrales y en penacho está modulada por las células periglomerulares, las dendritas secundarias de otras células mitrales o en penacho y por las células granulares, las más abundantes en el bulbo. Estas últimas células, cuyo transmisor principal es el ácido aminobutírico  $\gamma$  (GABA, *gamma-aminobutyric acid*) reciben señales de estructuras cerebrales centrales y modulan las señales eferentes de las células mitrales y en penacho. Un hecho interesante es que, como las células receptoras olfativas, algunas células del bulbo pueden sustituirse. Por tanto, los neuroblastos formados dentro de la zona subventricular anterior del cerebro se trasladan por la corriente migratoria rostral y al final se convierten en células granulares y periglomerulares.

Los axones de las células mitrales y en penacho establecen sinapsis dentro de la corteza olfativa primaria (POC, *primary olfactory cortex*) (fig. 29-3). La POC se define como las estructuras corticales que reciben proyecciones directas del bulbo olfativo, en especial de las cortezas piriforme y entorrínica. Aunque la olfacción es única en que sus proyecciones aferentes iniciales evitan el paso por el tálamo, las personas con daño talámico pueden presentar deficiencias olfativas, sobre todo para la identificación de olores. Es probable que esas deficiencias reflejen la participación de conexiones talámicas entre la corteza olfativa primaria y la corteza orbitofrontal (OFC, *orbitofrontal cortex*), donde ocurre la identificación de los olores. Los estrechos vínculos anatómicos entre el aparato olfativo y la amígdala, el hipocampo y el hipotálamo ayudan a explicar las relaciones esenciales entre la percepción del olor y las





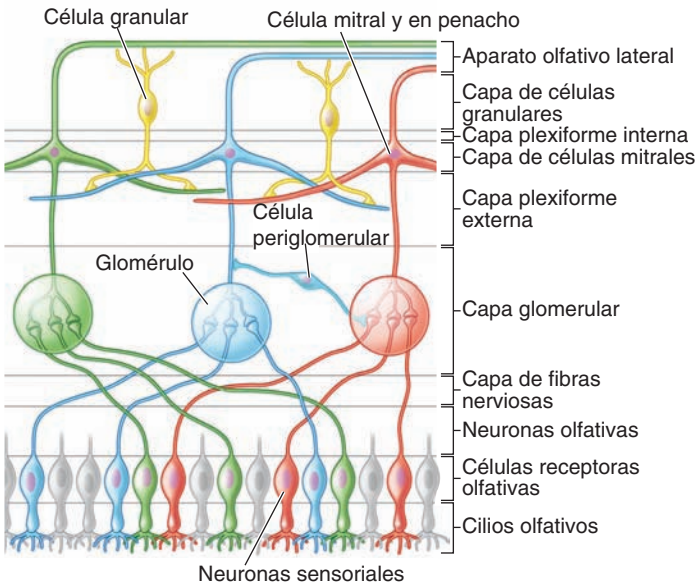
**Figura 29-1** Anatomía de las vías nerviosas olfativas. Se observa la distribución de los receptores olfatorios en el techo de la cavidad nasal. (Derechos reservados y con autorización de David Klemm, Faculty and Curriculum Support [FACS], Georgetown University Medical Center.)

funciones cognitivas, como memoria, motivación, excitación, actividad autonómica, digestión y sexo.

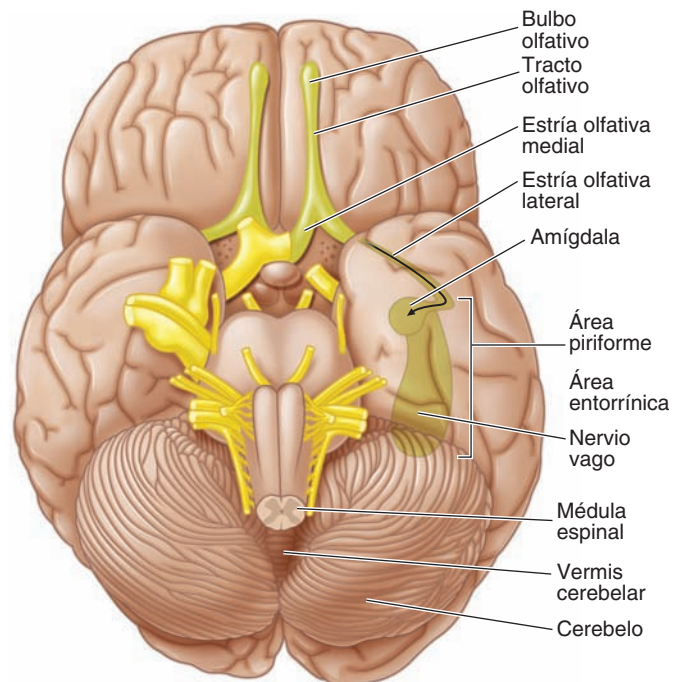
**Sentido del gusto**

Los saborizantes se perciben en células receptoras especializadas presentes en las papilas gustativas: pequeñas estructuras segmentadas parecidas a toronjas en los bordes laterales y el dorso de la lengua, el techo de la boca, la faringe, la laringe y la parte superior del esófago (fig. 29-4). Las papilas gustativas linguales están incrustadas en protuberancias bien definidas llamadas papilas fungiformes, foliadas y circunvaladas. Después de disolverse en un líquido, los saborizantes entran por la abertura de la papila gustativa, el poro gustativo, y se unen con receptores en

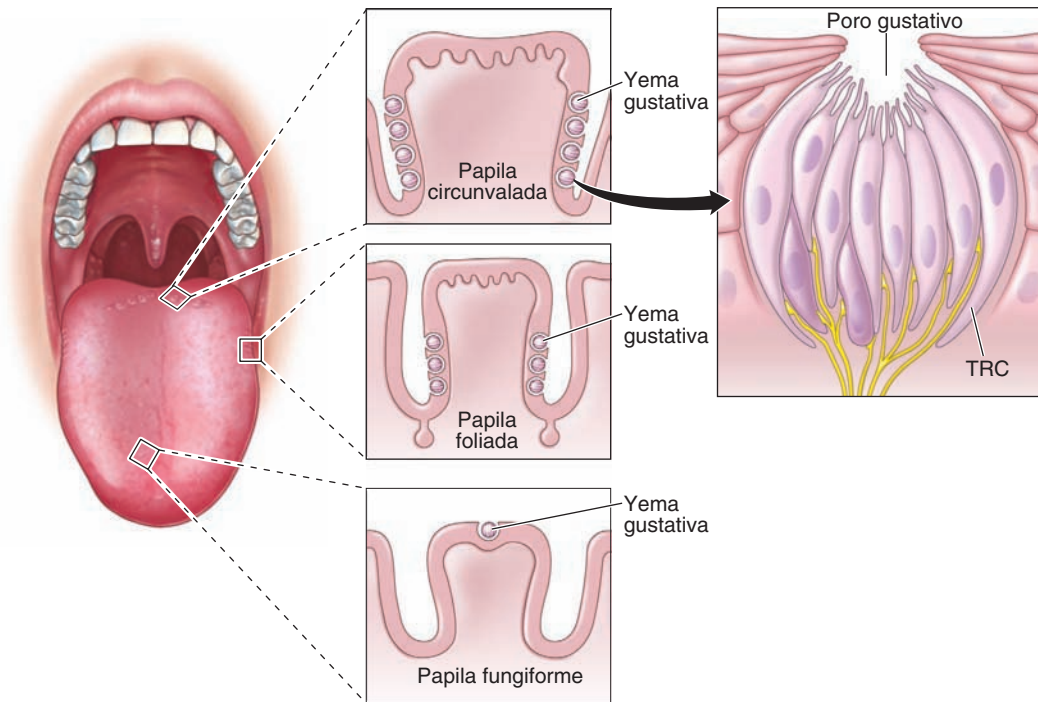
las microvellosidades, pequeñas extensiones de las células receptoras dentro de cada papila gustativa. Esta unión cambia el potencial eléctrico de la célula gustativa, lo cual induce la liberación de neurotransmisor hacia las neuronas gustativas de primer orden. Los seres humanos tienen ~7 500 papilas gustativas, pero no todas contienen células sensibles a los sabores; algunas sólo contienen una clase de receptor (p. ej., células que responden sólo a los azúcares), mientras que otras contienen células sensibles a más de una clase. El número de células receptoras gustativas por papila varía desde cero hasta muchas más de 100. Una pequeña familia de tres receptores acoplados a la proteína G (GPCR, *G protein-coupled receptors*) (T1R1, T1R2 y T1R3) median las sensaciones gustativas dulce y umami. Umami (“sabroso”) se refiere a los sabores de carne, queso y consomé generados por glutamato y compuestos relacionados.



**Figura 29-2** Esquema de las capas y las conexiones del bulbo olfativo. Cada tipo de receptor (rojo, verde, azul) se proyecta a un glomérulo común. La actividad nerviosa dentro de cada glomérulo está modulada por las células periglomerulares. La actividad de las células de proyección primarias, las células mitrales y en penacho es regulada por las células granulares, las células periglomerulares y las dendritas secundarias de otras células mitrales y en penacho. (Tomada de [www.med.yale.edu/neurosurg/treloar/index.html](http://www.med.yale.edu/neurosurg/treloar/index.html))



**Figura 29-3** Anatomía de la base del cerebro. Muestra la corteza olfativa primaria.



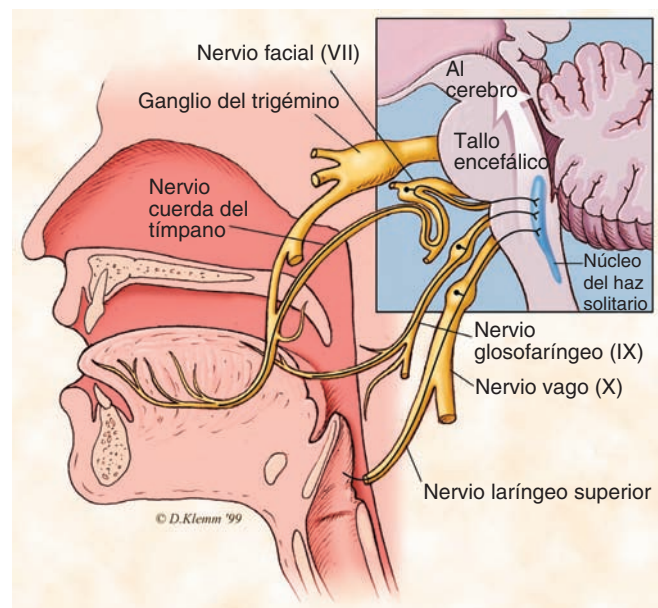
**Figura 29-4** Esquema de la yema gustativa y su apertura (poro), así como la localización de las yemas en los tres tipos principales de papilas: fungiformes (anteriores), foliadas (laterales) y circunvaladas (posteriores). TRC (*taste receptor cell*), célula receptora gustativa.

En contraste, las sensaciones amargas dependen de los receptores T2R, una familia de ~30 GPCR expresada en células distintas a las que expresan los receptores para dulce y umami. Los receptores T2R perciben una amplia variedad de sustancias amargas, pero no distinguen entre ellas. Los saborizantes ácidos se perciben en el receptor PKD2L1, un miembro de la familia de proteína de potencial receptor transitorio (TRP, *transient receptor potential*). La percepción de las sensaciones saladas, como las inducidas por el cloruro de sodio, se originan por la entrada de iones  $\text{Na}^+$  a las células a través de conductos especializados en la membrana, como el conducto de  $\text{Na}^+$  sensible a amilorida.

La información gustativa se envía al cerebro a través de tres pares craneales (CN, *cranial nerves*): el CN VII (el *nervio facial*, que incluye al nervio intermedio y sus ramas, los nervios petroso mayor y cuerda del tímpano); el CN IX (*nervio glossofaríngeo*) y el CN X (*nervio vago*) (fig. 29-5). El CN VII inerva la parte anterior de la lengua y todo el paladar blando, el CN IX inerva la parte posterior de la lengua y el CN X hace lo propio en la superficie laríngea de la epiglotis, la laringe y la porción proximal del esófago. La rama mandibular del CN V ( $V_2$ ) transmite información somatosensorial (p. ej., tacto, ardor, enfriamiento, irritación) al cerebro. Aunque desde el punto de vista técnico no es un nervio gustativo, el CN V comparte vías nerviosas primarias con muchas de las fibras nerviosas gustativas y agrega las sensaciones de temperatura, textura, acritud y carácter condimentado a la experiencia gustativa. El nervio cuerda del tímpano es notable por su trayecto recurrente por el conducto facial en la porción petrosa del hueso temporal; dicho nervio pasa por el oído medio, luego sale del cráneo por la fisura petrotimpánica, donde se une con el nervio lingual (ramas del CN V) cerca de la lengua. Este nervio también lleva fibras parasimpáticas a las glándulas submandibular y sublingual, mientras que el nervio petroso mayor inerva a las glándulas palatinas, lo cual influye en la producción de saliva.

Los axones de las células de proyección que forman sinapsis con las papilas gustativas entran en la porción rostral del núcleo del haz solitario (NTS, *nucleus of the solitary tract*) dentro del bulbo raquídeo del tallo encefálico (fig. 29-5). Desde el NTS, las neuronas se proyectan a una división del núcleo talámico ventroposteromedial (VPM, *ventroposteromedial thalamic nucleus*) a través del lemnisco medio. Desde ahí, se emiten proyecciones a la parte rostral del opérculo frontal y la ínsula adyacente, una región cerebral considerada la *corteza gustativa primaria*

(PTC, *primary taste cortex*). Las proyecciones de esta última se dirigen luego a la *corteza gustativa secundaria*, que es la OFC caudolateral. Esta región cerebral participa en la identificación consciente de las cualidades gustativas. Además, como contiene células que se activan por varias modalidades sensoriales, es probable que sea un centro para establecer el “sabor”.



**Figura 29-5** Esquema de los pares craneales que median la función gustativa, los cuales incluyen la cuerda del tímpano (CN VII), el nervio glossofaríngeo (CN IX) y el nervio vago (CN X). (Derechos reservados y con autorización de David Klemm, Faculty and Curriculum Support [FACS], Georgetown University Medical Center.)



**■ TRASTORNOS DE LA OLFACCIÓN**

La capacidad para oler depende de factores, como edad, género, salud general, nutrición, tabaquismo y estado reproductivo. Las mujeres casi siempre tienen mejores resultados en pruebas de función olfativa que los varones y conservan la función olfativa normal hasta una edad más avanzada. Existen decrementos notables en la capacidad para oler en más del 50% de la población de 65 a 80 años de edad, y en 75% de los sujetos de 80 años de edad y más (fig. 29-6). Esta *presbionmia* ayuda a explicar por qué muchos ancianos refieren que la comida tiene poco sabor, un problema que puede generar trastornos nutricionales. También ayuda a explicar la razón de que una cantidad desproporcionada de ancianos muere por intoxicación accidental con gas. En el **cuadro 29-1**, se presenta una lista relativamente completa de las situaciones y los trastornos que se han vinculado con disfunción olfativa.

Aparte del envejecimiento, las tres causas identificables más frecuentes de hiposmia prolongada o permanente son, en orden de frecuencia, infecciones respiratorias superiores graves, traumatismo encefálico y rinosinusitis crónica. La base fisiológica de la mayoría de las hiposmias consecutivas a traumatismos es el desgarramiento y la cicatrización subsiguiente de los hilos olfativos a su paso de la cavidad nasal hacia la cavidad craneal. No es necesario que la lámina cribiforme presente fracturas o alteraciones para que se pierda el olfato. La gravedad del traumatismo, indicada por la calificación baja en la escala de coma de Glasgow al momento de la presentación y la duración de la amnesia postraumática, se relaciona con mayor riesgo de daño olfativo. Menos del 10% de los pacientes anósmicos luego de sufrir un traumatismo recupera la función normal para su edad con el tiempo. Las infecciones respiratorias superiores, como resfriado común, influenza, neumonía o VIH, pueden dañar de forma directa y permanente el epitelio olfativo por disminución en el número de receptores, daño a los cilios en las células receptoras restantes e inducción de la sustitución del epitelio sensorial por epitelio respiratorio. La hiposmia relacionada con rinosinusitis crónica se vincula con la gravedad de la enfermedad; la mayor merma ocurre cuando coexisten rinosinusitis y poliposis. Aunque el tratamiento glucocorticoide sistémico casi siempre puede inducir mejoría funcional a corto plazo, en promedio no recupera los valores en la calificación de olfacción, lo cual implica que hay pérdida neurológica permanente o que la administración de glucocorticoides sistémicos por poco tiempo no mitiga por completo la inflamación. Está bien sustentado que la microinflamación en el epitelio de apariencia normal puede influir en la función olfativa.

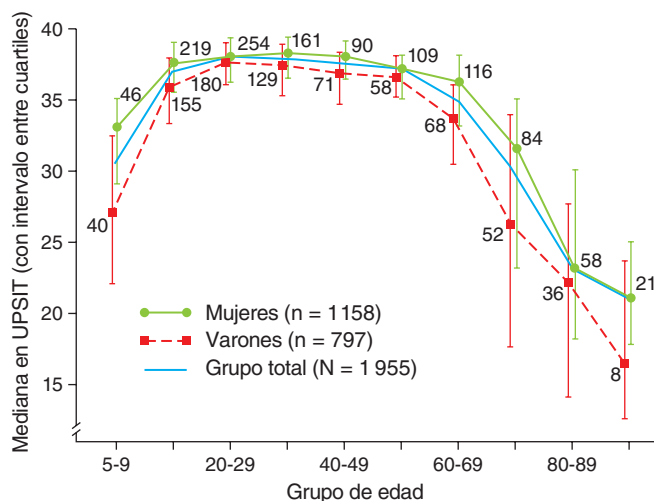
Diversas enfermedades neurodegenerativas se acompañan de daño olfativo, como AD, PD, enfermedad de Huntington, síndrome de Down,

complejo de demencia-parkinsonismo de Guam, demencia con cuerpos de Lewy (DLB, *dementia with Lewy bodies*), atrofia sistémica múltiple, parkinsonismo vascular, síndrome corticobasal, demencia frontotemporal, esclerosis múltiple (MS, *multiple sclerosis*) y trastorno conductual del sueño idiopático (iRBD, *idiopathic behavioral sleep disorder*) de movimientos oculares rápidos (REM, *rapid eye movement*). El trastorno olfativo de la MS varía en función de la actividad de placa en los lóbulos frontal y temporal. En estudios *post mortem* de pacientes con signos “presintomáticos” muy leves de AD, la hipofunción olfativa se relaciona con niveles patológicos más altos relacionados con AD, incluso después de controlar los alelos de la apolipoproteína E4 y el nivel de función de memoria episódica presente al momento de la prueba olfativa. El daño de la olfacción en la PD a menudo antecede al diagnóstico clínico al menos en cuatro años. Los estudios sobre la secuencia del desarrollo de cuerpos de Lewy y sinucleína- $\alpha$  anormal en casos estratificados de PD, junto con evidencia de que la hiposmia se presenta pronto, se mantiene estable y no se modifica con los fármacos para PD, sugieren que los bulbos olfativos podrían ser el sitio del primer daño neurológico en la PD, junto con el núcleo motor dorsal del vago. La hiposmia es más marcada en pacientes con manifestaciones clínicas tempranas de DLB que en aquellos con AD leve. Un hecho interesante es que dicha hiposmia es mínima o nula en la parálisis supranuclear progresiva y en el parkinsonismo inducido por 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP, *1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine*).

La hiposmia que se presenta en el iRBD a menudo es de la misma magnitud que la observada en la PD. Esto es de interés particular para los médicos, ya que los pacientes con iRBD a menudo desarrollan PD e hiposmia. En realidad, el iRBD podría constituir un trastorno temprano relacionado con la PD. La alteración en el comportamiento REM no sólo se observa en esta modalidad idiopática, sino también puede relacionarse con narcolepsia. Esto dio lugar a un estudio en pacientes narcolépticos con o sin trastorno del comportamiento REM, el cual demostró que la narcolepsia se relaciona con daños importantes en la función olfativa, de manera independiente al trastorno en el comportamiento REM. La orexina A, también conocida como hipocretina-1, disminuye de manera drástica o se vuelve indetectable en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con narcolepsia y cataplejía. Las neuronas que contienen orexina en el hipotálamo tienen proyecciones por el aparato olfativo (del epitelio olfativo a la corteza olfativa), y el daño a estas proyecciones que contienen orexina podría ser un mecanismo subyacente para la función olfativa deficiente en pacientes narcolépticos. La administración de orexina A (hipocretina-1) intranasal parece mejorar la olfacción en comparación con el placebo, lo cual apoya la idea de que el daño olfativo leve no sólo es una manifestación primaria de la narcolepsia con cataplejas, sino también que una deficiencia de orexina en el sistema nervioso central (SNC) puede ser parte fundamental del mecanismo de la pérdida.

**■ TRASTORNOS GUSTATIVOS**

La mayoría de los pacientes que se presentan con quejas de disfunción gustativa presenta hiposmia, no gustativa. Esto ocurre porque la mayoría de los sabores atribuidos al sentido del gusto en realidad depende de la estimulación retronasal de los receptores olfativos durante la deglución. Como se indicó antes, las papilas gustativas sólo median sensaciones básicas, como dulce, ácido, amargo, salado y umami. El daño notable en la función gustativa bucal general es inusual fuera de los trastornos metabólicos generalizados o del uso sistémico de algunos fármacos, ya que las papilas gustativas se regeneran y el daño periférico sólo requeriría la afectación de múltiples vías de pares craneales. No obstante, el gusto puede modificarse por: 1) liberación de materiales malolientes de la cavidad bucal por trastornos y dispositivos bucales (p. ej., gingivitis, sialoadenitis purulenta); 2) problemas en el transporte de los saborizantes a las papilas gustativas (p. ej., sequedad de la mucosa bucolingual, infecciones, anomalías inflamatorias); 3) daño a las papilas gustativas mismas (p. ej., traumatismo local, carcinomas invasores); 4) daño a las vías nerviosas que inervan las papilas gustativas (p. ej., infecciones del oído medio); 5) daño a estructuras centrales (p. ej., esclerosis múltiple, tumores, epilepsia, apoplejía), y 6) trastornos metabólicos sistémicos (p. ej., diabetes, enfermedad tiroidea, fármacos). La parálisis de Bell se halla entre las causas más frecuentes de lesión del CN VII causante de trastor-



**Figura 29-6** Calificaciones de la *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT) en función de edad y género. Los números en cada punto de datos indican el tamaño de la muestra. Nótese que las mujeres identifican mejor los olores que los varones en todas las edades. (Tomada de Doty et al; *Science* 226:1421, 1984. Derechos reservados de la 1984 American Association for the Advancement of Science.)



**CUADRO 29-1** Trastornos y estados relacionados con afectación de la función olfativa, medida por pruebas olfativas

Alcoholismo	Infección por VIH y sida
Alergias	Infecciones respiratorias superiores
Anorexia nerviosa	Insuficiencia corticoadrenal
Apoplejía	Insuficiencia renal y nefropatía en etapa terminal
Ataxias	Lepra
Ataxias degenerativas	Migraña
Congénitos	Narcolepsia con cataplejía
Deficiencia de vitamina B <sub>12</sub>	Neoplasias, craneal-nasal
Deficiencias nutricionales	Obesidad
Degeneración del lóbulo frontotemporal	Parálisis facial
Demencia por infartos múltiples	Psicopatía
Diabetes	Psicosis de Korsakoff
Disgenesia gonadal (síndrome de Turner)	Radiación (terapéutica, craneal)
Edad	Rinosinusitis y poliposis
Encefalitis por herpes simple	Seudohipoparatiroidismo
Enfermedad de Alzheimer	Síndrome de ALS de Guam-PD-demencia
Enfermedad de Huntington	Síndrome de Asperger
Enfermedad de Lubag	Síndrome de Bardet-Biedl
Enfermedad de Parkinson	Síndrome de Cushing
Enfermedad de Pick	Síndrome de delección en 22q11
Enfermedad de Refsum	Síndrome de Down
Enfermedad pulmonar obstructiva	Síndrome de Kallmann
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Síndrome de "piernas inquietas"
Embarazo	Síndrome de Sjögren
Epilepsia	Síndrome de Usher
Esclerosis lateral amiotrófica	Tabaquismo
Esclerosis múltiple	Temblores ortostáticos
Esquizofrenia	Trastorno afectivo estacional
Exposición a tóxicos	Trastorno en comportamiento REM
Exposición química	Trastorno obsesivo-compulsivo
Fármacos	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
Fibrosis quística	Trastorno por estrés posttraumático
Hepatopatía	Trastorno por pánico
Hipertrofia adenoidea	Traumatismo craneoencefálico
Hipotiroidismo	Yatrogenia

nos gustativos. A diferencia del CN VII, el CN IX está relativamente protegido en su trayecto, aunque las intervenciones yatrógenas, como amigdalectomía, broncoscopia, laringoscopia y radioterapia, pueden originar lesión selectiva. En raras ocasiones, la migraña se relaciona con un aura o pródrómo gustativo y ciertos sabores pueden desencadenar la migraña. Aunque varios trastornos son susceptibles de afectar el CN IX, como tumores, traumatismo, lesiones vasculares e infección, todavía no está claro si estos factores generan un trastorno gustativo notable.

Aunque tanto el gusto como el olfato pueden alterarse con fármacos, son más frecuentes las alteraciones gustativas. En realidad, hay informes

sobre más de 250 medicamentos que alteran la capacidad gustativa. Los principales incluyen antineoplásicos, antirreumáticos, antibióticos y fármacos para la presión arterial. La terbinafina, un antimicótico de uso frecuente, se ha vinculado con trastorno gustativo que dura hasta tres años. En un estudio controlado, casi 66% de los sujetos que tomaban eszopiclona experimentó disgeusia amarga, más intensa en las mujeres, que siempre estuvo relacionada con el inicio de la administración del fármaco y que tal vez tenga una vinculación positiva con las concentraciones sanguíneas y salivales del fármaco. El uso intranasal de geles y aerosoles que contienen cinc (frecuente en profilácticos disponibles en

el comercio para infecciones respiratorias virales) se ha implicado en la pérdida de la función olfativa. Todavía es necesario estudiar si su eficacia para prevenir tales infecciones, que son la causa más frecuente de anosmia e hiposmia, rebasa la alteración potencial que causan a la función olfativa.

Como ocurre con la olfacción, varios trastornos sistémicos pueden afectar el sentido del gusto. Éstos incluyen insuficiencia renal crónica, hepatopatía en etapa terminal, deficiencias de vitaminas y minerales, diabetes e hipotiroidismo, por mencionar algunos. Los trastornos psiquiátricos pueden relacionarse con alteraciones quimiosensoriales (p. ej., depresión, esquizofrenia, bulimia). Una revisión de las alucinaciones táctiles, gustativas y olfativas demostró que ningún tipo de experiencia alucinatoria es patognomónica de un diagnóstico específico.

### ■ VALORACIÓN CLÍNICA

En la mayoría de los casos, una anamnesis clínica cuidadosa señala la causa probable de un problema quimiosensorial; aquélla debe incluir preguntas sobre naturaleza, inicio, duración y patrón de fluctuaciones. La *hiposmia súbita* sugiere la posibilidad de traumatismo encefálico, isquemia, infección o un trastorno psiquiátrico. La *hiposmia gradual* puede reflejar el desarrollo de una lesión obstructiva progresiva. La *hiposmia intermitente* sugiere la probabilidad de una alteración inflamatoria. Debe preguntarse al paciente sobre posibles fenómenos desencadenantes, como un resfriado o un cuadro de influenza, antes del inicio de los síntomas, ya que casi nunca se aprecian. También es necesaria la información sobre un traumatismo craneoencefálico, tabaquismo, abuso de drogas y alcohol (p. ej., cocaína intranasal, alcoholismo crónico en el contexto de los síndromes de Wernicke y Korsakoff), exposiciones a pesticidas y otras sustancias tóxicas e intervenciones médicas. Es importante conocer los fármacos que el paciente utilizaba antes y al momento del inicio de los síntomas, ya que muchos pueden causar trastornos quimiosensoriales. Deben valorarse los padecimientos médicos acompañados de daño olfativo, como insuficiencia renal, hepatopatía, hipotiroidismo, diabetes y demencia. La pubertad tardía acompañada de anosmia (con o sin anomalías en la línea media craneofacial, sordera y alteraciones renales) sugiere síndrome de Kallmann. El recuerdo de epistaxis, secreción (clara, purulenta o sanguinolenta), obstrucción renal, alergias y síntomas somáticos, como cefalea o irritación, puede tener valor para localizar el problema. Han de formularse algunas preguntas acerca de la memoria, los signos de parkinsonismo y la actividad convulsiva (p. ej., automatismos, episodios de desmayos, auras, *déjà vu*). Es necesario considerar un litigio pendiente y la posibilidad de fingimiento.

Las exploraciones neurológica y otorrinolaringológica, junto con los estudios de imágenes cerebrales y rinosinuales apropiados ayudan a valorar a los pacientes con quejas olfativas o gustativas. La exploración neurológica siempre debe enfocarse en la función de los pares craneales, con atención particular en posibles lesiones en la base y el interior del cráneo. Las pruebas de agudeza visual, campo visual y papila óptica ayudan a detectar tumoraciones intracraneales que elevan la presión intracraneal (papiledema) y atrofia óptica, sobre todo cuando se considera la posibilidad de síndrome de Foster Kennedy (atrofia del nervio óptico ipsilateral y papiledema contralateral, casi siempre debido a meningioma cercano al bulbo o aparato olfativos). La exploración otorrinolaringológica debe incluir una valoración minuciosa de la morfología intranasal y las superficies mucosas. Los pólipos, las tumoraciones y las adherencias de los cornetes al tabique podrían disminuir el flujo de aire hasta los receptores olfativos, ya que la quinta parte del aire inspirado cruza la hendidura olfativa cuando no hay obstrucción. Los análisis séricos podrían ayudar a identificar trastornos, como diabetes, infección, exposición a metales pesados, deficiencias nutricionales (p. ej., vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>), alergia y enfermedades tiroidea, hepática o renal.

Como ocurre con otros trastornos sensoriales, se recomienda la prueba sensorial cuantitativa. Los informes personales de los pacientes pueden llegar a ser engañosos y algunos de los que se quejan de disfunción quimiosensorial, en realidad tienen función normal para su edad y género. Las pruebas cuantitativas del olfato y el gusto aportan información válida para las compensaciones laborales y otras demandas legales, además de ser una forma de valorar con exactitud las intervenciones terapéuticas. Existen varias pruebas olfativas y gustativas estandarizadas

en el comercio. La mayoría valora la capacidad de los sujetos para detectar e identificar olores o sabores; por ejemplo, la más usada de estas pruebas, la *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT) de 40 elementos, utiliza normas basadas en los casos de 4 000 sujetos normales. Se determinan tanto la disfunción absoluta (o sea, pérdida leve, moderada, grave, total, fingimiento probable) y la disfunción relativa (rango de percentil para edad y género). Aunque se cuenta con pruebas electrofisiológicas en algunos centros especializados en olfato y gusto (p. ej., potenciales relacionados con episodio odorífero), estas valoraciones requieren una presentación de estímulos y equipo complejos y rara vez aportan información diagnóstica adicional. Además de los electrogustómetros, ya hay pruebas gustativas químicas comerciales. La mayoría utiliza tiras de papel filtro impregnadas con saborizantes, por lo cual no es necesario preparar un estímulo. Como la UPSIT, estas pruebas tienen normas publicadas para establecer el grado de disfunción.

### ■ TRATAMIENTO Y ATENCIÓN

Como puede haber varios mecanismos que generen el trastorno olfativo y gustativo, la atención de los pacientes tiende a ser específica para la situación. Por ejemplo, los sujetos con hipotiroidismo, diabetes o infecciones necesitan tratamiento específico para corregir el proceso subyacente que afecta la quimiorrecepción. Para la mayoría de las personas con pérdida debida a obstrucción o anomalía en el transporte que afecta las regiones nasal y paranasal (p. ej., rinitis alérgica, poliposis, neoplasias intranasales, desviaciones nasales), a menudo es provechosa la intervención médica o quirúrgica o ambas. Los tratamientos antimicóticos y antibióticos pueden revertir los problemas gustativos consecutivos a candidosis u otras infecciones bucales. El lavado bucal con clorhexidina mitiga algunas disgeusias saladas o amargas, tal vez por su potente carga positiva. La sequedad excesiva de la mucosa bucal es un problema presente por el uso de muchos medicamentos y trastornos; la saliva artificial o los tratamientos orales con pilocarpina pueden ser beneficiosos. Otros métodos para mejorar el flujo salival incluyen el uso de mentas, pastillas o goma de mascar sin azúcar. Los intensificadores de sabor (p. ej., glutamato monosódico) pueden optimizar la palatabilidad de los alimentos, pero hay que evitar el uso excesivo de ingredientes que contienen sodio o azúcar, sobre todo en circunstancias en las que el paciente tiene hipertensión o diabetes. Los fármacos que producen distorsión gustativa deben suspenderse y sustituirse por otros tipos de medicamentos o modo de tratamiento. Como se mencionó antes, los fármacos causan trastornos gustativos mucho más a menudo que olfativos, y hay informes para más de 250 medicamentos que alteran el sentido del gusto. Muchos efectos farmacológicos son duraderos y no se revierten con la suspensión de los mismos por un periodo corto.

Un estudio de intervención quirúrgica sinusal endoscópica en pacientes con rinosinusitis crónica e hiposmia reveló que los pacientes con disfunción olfativa antes de la cirugía tuvieron una mejoría más notable y sostenida en comparación con individuos con disfunción olfativa más leve antes de la intervención. En caso de trastornos inflamatorios intranasales y sinusales, como los que se ven en la alergia, las virosis y los traumatismos, quizá sea útil el uso de glucocorticoides intranasales o sistémicos. Una estrategia frecuente es un ciclo corto de prednisona por vía oral, casi siempre 60 mg/día durante cuatro días, para luego reducir de forma gradual a 10 mg/día. Ya se ha estudiado la utilidad de la restauración de la olfacción con glucocorticoides tópicos o sistémicos. En general, los glucocorticoides intranasales fueron menos eficaces que los sistémicos, pero no se analizaron las técnicas de administración nasal de esteroides. Los glucocorticoides intranasales son más útiles si se proporcionan en posición de Moffett (la cabeza en posición invertida, por ejemplo sobre el borde de la cama, con el puente nasal perpendicular al suelo). Después de un traumatismo cefálico, un ciclo inicial de glucocorticoides puede ayudar a reducir el edema local y el posible depósito nocivo de tejido cicatrizal alrededor de los hilos olfativos en la lámina cribiforme.

Los tratamientos son limitados para los pacientes con pérdida quimiosensorial o lesión primaria en las vías nerviosas. No obstante, puede haber recuperación espontánea. En un estudio de vigilancia ulterior en 542 pacientes que se presentaron con *hiposmia* por diversas causas, hubo una mejoría moderada luego de un promedio de cuatro años en casi 50% de los participantes. Sin embargo, sólo 11% de los sujetos anós-

micos y 23% de los hipósicos recuperó la función normal para su edad. Resulta interesante que el mejor factor predictivo del pronóstico fue la magnitud de disfunción al momento de la presentación, no la causa. Otros factores predictivos comprendieron edad del paciente y tiempo entre el inicio de la disfunción y las pruebas iniciales.

Un estudio no cegado informó que los pacientes con hiposmia pueden beneficiarse con olores fuertes (p. ej., aceite de eucalipto, citronella, eugenol y alcohol feniletílico) antes de acostarse y de inmediato al despertar todos los días durante varios meses. La sustentación de esta estrategia proviene de estudios en animales que demuestran que la exposición prolongada a olores puede inducir la actividad nerviosa en el bulbo olfativo. Hay informes de que el ácido lipoico  $\alpha$  (200 mg dos o tres veces al día), un cofactor esencial para muchos complejos enzimáticos con posibles efectos antioxidantes, es beneficioso para mitigar la hiposmia después de una infección viral de la vía respiratoria superior, aunque se requieren estudios doble ciego para confirmar esta observación. También se ha sugerido que este fármaco es útil en algunos casos de hipogeusia y síndrome de ardor bucal.

El uso de cinc y vitamina A en el tratamiento de los trastornos olfativos es controversial; no se obtiene mucho beneficio además de reponer las deficiencias ya establecidas. Sin embargo, el cinc mejora la función gustativa necesaria originada por deficiencias hepáticas y se sabe que los retinoides (derivados bioactivos de la vitamina A) tienen una función esencial en la supervivencia de las neuronas olfativas. Un protocolo en el cual se infundió cinc con los fármacos para quimioterapia sugirió un posible efecto protector contra el surgimiento de daño gustativo. Las enfermedades del tubo digestivo no sólo influyen en la función quimiorreceptora, en ocasiones también influyen en la absorción de la vitamina B<sub>12</sub>. Esto puede causar una deficiencia relativa de dicha vitamina, lo cual en teoría contribuye al trastorno de los nervios olfativos. En la literatura de medicina alternativa, hay informes de que la vitamina B<sub>2</sub> (riboflavina) y los suplementos de magnesio ayudan en el tratamiento de la migraña que podría relacionarse con la disfunción olfativa.

Hay informes de que varios fármacos aminoran los síntomas olfativos, aunque en general no hay evidencia científica sólida. Un informe de que la teofilina mejora la función olfativa no fue doble ciego y carecía de grupo testigo y no consideró que hay cierta mejoría importante sin tratamiento. En realidad, el porcentaje de pacientes que refieren una respuesta a las medidas terapéuticas fue casi el mismo que el porcentaje que indicó mejoría espontánea en un periodo similar (~50%). Los anti-epilépticos y algunos antidepresivos (p. ej., amitriptilina) se han usado para tratar disomnias y trastornos olfativos, sobre todo después de un traumatismo craneoencefálico. Resulta irónico que la amitriptilina a menudo se encuentra también en la lista de fármacos que distorsionan la función olfativa y gustativa, tal vez por sus efectos anticolinérgicos. El uso de donepezilo (inhibidor de la acetilcolinesterasa) en la AD podría inducir mejorías en las mediciones para identificación de olores que se

relacionan con las impresiones generales del médico en escalas de cambio (*Clinical Interview Based Impression of Severity [CIBIC]-plus*). La función de identificación de olores quizá se convierta en una medida útil para valorar la respuesta terapéutica general con este fármaco.

Un elemento importante del tratamiento y que muchas veces se pasa por alto deriva de las pruebas quimiosensoriales mismas. La confirmación o la falta de confirmación de la pérdida es provechosa para los pacientes, quienes llegan a creer que podrían estar “locos” en vista de la falta de apoyo de sus familiares y médicos. En los casos con pérdida menor, puede informarse a los pacientes sobre la probabilidad de un pronóstico más positivo. Un hecho importante es que la prueba cuantitativa pone al problema del paciente en una perspectiva general. Por tanto, a menudo resulta terapéutico que un sujeto de edad avanzada sepa que aunque su función olfativa no es lo que solía ser, aún es mejor que la del promedio de su grupo de edad. Sin pruebas, a muchas de estas personas tan sólo se les dice que están envejeciendo y no puede hacerse nada por ayudarlos, lo cual en algunos casos conduce a la depresión y la pérdida de autoestima.

#### LECTURAS ADICIONALES

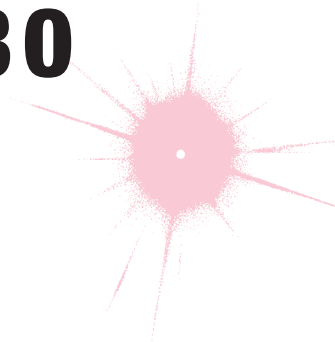
- BROMLEY SM, DOTY RL: Olfaction in dentistry. *Oral Dis* 16:221, 2010
- CALDERÓN-GARCIDUEÑAS L et al: Urban air pollution: Influences on olfactory function and pathology in exposed children and young adults. *Exp Toxicol Pathol* 62:91, 2010
- DEEMS DA et al: Smell and taste disorders: A study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 117:519, 1991
- DOTY RL: The olfactory vector hypothesis of neurodegenerative disease: Is it viable? *Ann Neurol* 63:7, 2008
- (ed): *Handbook of Olfaction and Gustation*. New York, Marcel Dekker, 2003
- et al: Drug-induced taste disorders: Incidence, prevention and management. *Drug Safety* 31:199, 2008
- GOTTFRIED JA: Function follows form: Ecological constraints on odor codes and olfactory percepts. *Curr Opin Neurobiol* 19:422, 2009
- HAWKES CH, DOTY RL. *Neurology of Olfaction*. Cambridge, Cambridge University Press, 2009
- KERN RC: Chronic sinusitis and anosmia: Pathologic changes in the olfactory mucosa. *Laryngoscope* 110:1071, 2000
- LONDON B et al: Predictors of prognosis in patients with olfactory disturbance. *Ann Neurol* 63:159, 2008



# CAPÍTULO 30

## Trastornos de la audición

Anil K. Lalwani



La hipoacusia es uno de los trastornos sensitivos más frecuentes en los seres humanos y puede presentarse a cualquier edad. Casi 10% de la población adulta tiene cierta hipoacusia y un tercio de los sujetos mayores de 65 años tienen una pérdida suficiente para requerir un auxiliar auditivo.

### ■ FISIOLÓGÍA DE LA AUDICIÓN

La función del oído externo y medio es amplificar el sonido para facilitar la conversión de la energía mecánica de la onda sonora en una señal eléctrica en las células ciliadas del oído interno, un proceso llamado mecanotransducción (fig. 30-1). Las ondas sonoras entran al conducto auditivo externo y mueven la membrana timpánica, la que a su vez mueve al martillo, al yunque y al estribo del oído medio. El movimiento de la base del estribo produce cambios de presión en el oído interno lleno con líquido e induce una onda que se desplaza en la membrana basal de la cóclea. La membrana timpánica y la cadena de huesecillos del oído medio sirven como un mecanismo de ajuste de la impedancia, que mejora la eficiencia de la transferencia energética del aire al oído interno lleno de líquido.

Los estereocilios de las células ciliadas del órgano de Corti, que descansan sobre la membrana basal, están en contacto con la membrana tectorial y se deforman por la onda que se desplaza. Se determina un punto de desplazamiento máximo en la membrana basilar por la frecuencia del tono estimulante. Los tonos de alta frecuencia causan un desplazamiento máximo de la membrana basilar cerca de la base coclear, mientras que para los sonidos de baja frecuencia, el punto de desplazamiento máximo está hacia el vértice de la cóclea.

Las células ciliadas internas y externas del órgano de Corti tienen distintas pautas de inervación, pero ambos tipos son mecanorreceptores. La inervación aferente se relaciona sobre todo con las células ciliadas internas y la inervación eferente con las externas. La motilidad de las

células ciliadas externas altera la micromecánica de las células ciliadas internas, lo que crea un amplificador coclear; esto explica perfectamente la delicada sensibilidad y la selectividad de frecuencia que tiene la cóclea.

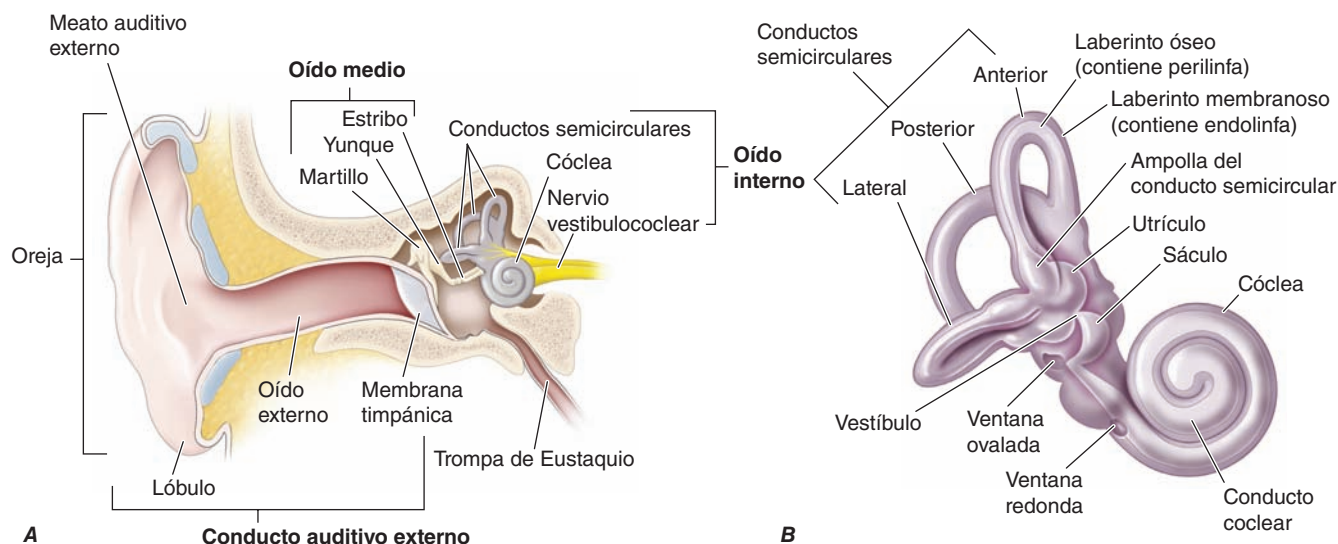
A partir de la cóclea, la especificidad de frecuencia se mantiene en cada punto de la vía auditiva central: núcleos cocleares dorsal y ventral, cuerpo trapezoide, complejo olivar superior, lemnisco lateral, colículo inferior, cuerpo geniculado medial y corteza auditiva. Con las frecuencias bajas, las fibras nerviosas auditivas individuales pueden responder en forma más o menos sincrónica con el tono estimulante. Con las frecuencias más altas se produce un bloqueo por fase, por lo que las neuronas alternan en la respuesta a fases particulares del ciclo de la onda sonora. La intensidad está codificada por la cantidad de actividad neural en las neuronas individuales, el número de neuronas que activa y las neuronas específicas que se estimulan.

### ■ TRASTORNOS DEL SENTIDO DEL OÍDO

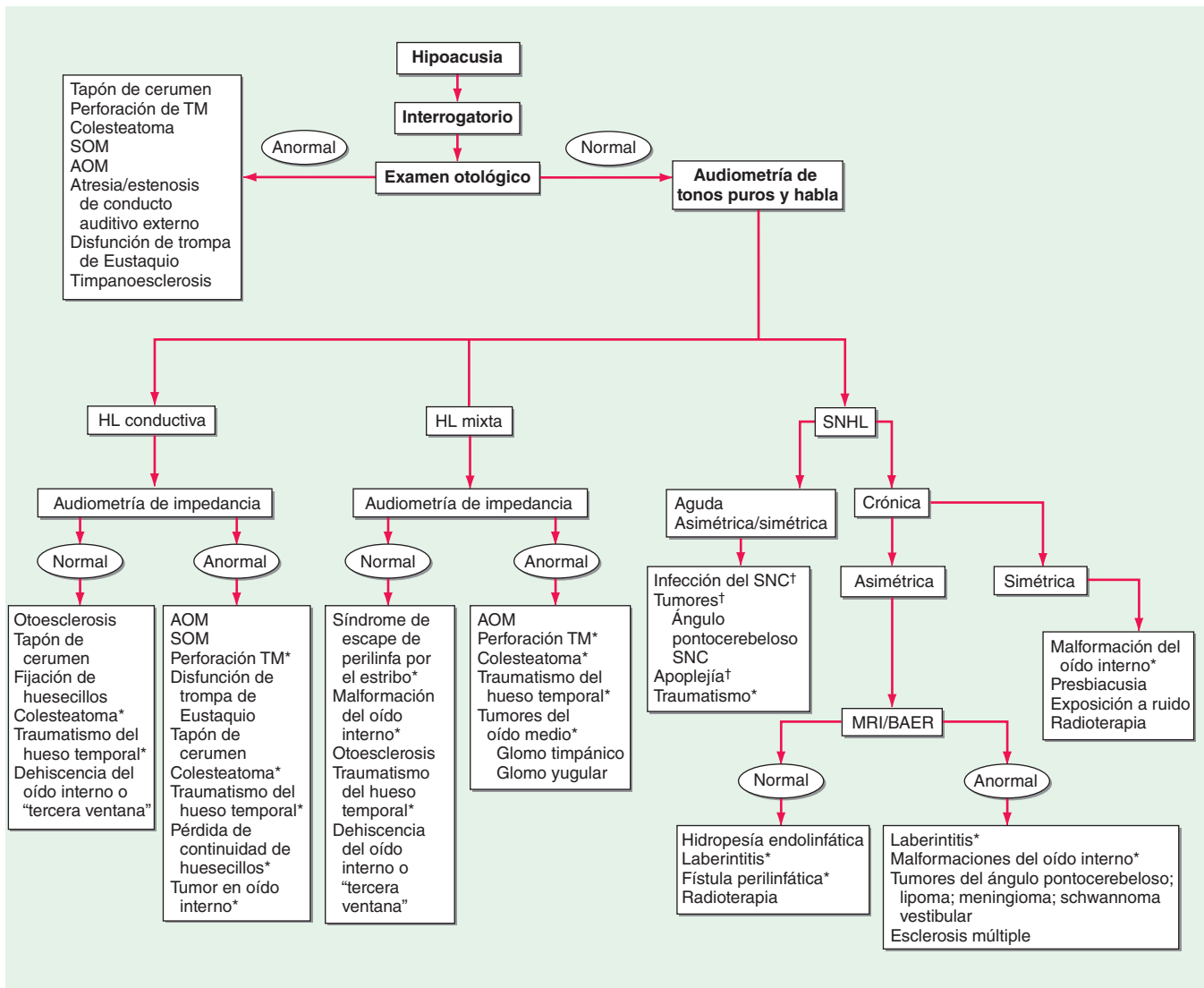
La hipoacusia puede ser resultado de trastornos en el pabellón auricular, conducto auditivo externo, oído medio, oído interno o vías auditivas centrales (fig. 30-2). En general, las lesiones de la oreja, conducto auditivo externo u oído medio que impiden transmitir del sonido del ambiente externo al oído interno causan hipoacusia conductiva, mientras que las lesiones que afectan la mecanotransducción en el oído interno o la transmisión de la señal eléctrica por el octavo nervio craneal hacia el cerebro causan hipoacusia neurosensitiva.

#### Hipoacusia conductiva

El oído externo, el conducto auditivo externo y el oído medio están diseñados para captar y amplificar el sonido, y transferir de manera eficiente la energía mecánica de la onda sonora a la cóclea llena de líquido. Los factores que obstruyen la transmisión del sonido o sirven para amortiguar la energía acústica producen hipoacusia conductiva. Ésta puede ser resultado de la obstrucción del conducto auditivo externo con cerumen, detritos y cuerpos extraños; inflamación del recubrimiento del conducto; atresia o neoplasias del conducto; perforaciones de la membrana timpánica; interrupción de la cadena de huesecillos, como ocurre en la necrosis de la apófisis larga del yunque por traumatismo o infección; otosclerosis; o presencia de líquido, cicatrización o neoplasias en el oído medio. En casos raros, las malformaciones o trastornos del oído interno también causan hipoacusia conductiva.



**Figura 30-1 Anatomía del oído.** A, Ilustración de un corte coronal modificado a través del oído externo y el hueso temporal, demuestra las estructuras del oído medio y el oído interno. B, Ilustración más ampliada del oído interno.



**Figura 30-2** Algoritmo para la valoración de la hipoacusia. HL, Hipoacusia; SNHL, hipoacusia neurosensorial; TM, membrana timpánica; SOM, otitis media serosa; AOM, otitis media aguda; BAER, respuesta provocada del tallo encefálico; \*, CT del hueso temporal; †, imagen por resonancia magnética (MRI).

La disfunción de la trompa de Eustaquio es muy frecuente en adultos y los predispone a la otitis media aguda (AOM, *acute otitis media*) u otitis media serosa (SOM, *serous otitis media*). Un traumatismo, la AOM o la otitis media crónica son los factores causantes usuales de la perforación timpánica. Aunque las perforaciones pequeñas a menudo curan en forma espontánea, los defectos mayores casi siempre requieren intervención quirúrgica. La timpanoplastia es muy efectiva (>90%) para la reparación de perforaciones de la membrana timpánica. Por lo general, la otoscopia es suficiente para diagnosticar AOM, SMO, otitis media crónica, tapón de cerumen, perforación de la membrana timpánica y disfunción de la trompa de Eustaquio. La timpanometría ayuda a confirmar la sospecha clínica de estos trastornos.

El *colesteatoma*, un tumor benigno compuesto de epitelio plano estratificado en el oído medio o la mastoides, es frecuente en los adultos. Es una lesión de crecimiento lento que destruye el hueso y el tejido normal del oído. Las teorías de la patogenia incluyen inmigración traumática e invasión del epitelio epidermoide a través de un saco de retracción; implantación de epitelio epidermoide en el oído medio por una perforación o intervención quirúrgica, y metaplasia después de infección e irritación crónicas. En la exploración a menudo existe una perforación de la membrana timpánica llena con detrito epidermoide blanco caseoso. La secreción ótica crónica que no responde al tratamiento antibiótico adecuado debe generar sospecha de un colesteatoma. Es frecuente la hipoacusia conductiva secundaria a la erosión de los huesecillos. Es necesaria la intervención quirúrgica para eliminar este proceso destructivo.

La hipoacusia conductiva con hallazgos normales en el conducto auditivo externo y membrana timpánica intacta sugiere patología de los huesecillos o presencia de una "tercera ventana" en el oído interno (véase más adelante). La fijación del estribo por *otosclerosis* es una causa frecuente de hipoacusia conductiva a frecuencias bajas. Ocurre por igual en varones y mujeres, y se hereda como rasgo autosómico dominante con penetrancia incompleta; en algunos casos es una manifestación de osteogénesis imperfecta. El daño auditivo casi siempre se presenta entre el final de la adolescencia y el quinto decenio de edad. En las mujeres, el proceso otosclerótico se acelera durante el embarazo y con frecuencia la hipoacusia se nota por primera vez en ese periodo. Un auxiliar auditivo o un procedimiento quirúrgico ambulatorio sencillo (estapedectomía) permite la rehabilitación auditiva adecuada. La extensión de la otosclerosis más allá de la placa del estribo hasta afectar la cóclea (otosclerosis coclear) puede causar hipoacusia mixta o sensorio-neural. El valor del tratamiento con flúor para prevenir la hipoacusia por otosclerosis es incierto.

Los trastornos que conducen a la formación de una "tercera ventana" patológica en el oído interno pueden acompañarse de hipoacusia conductiva. En condiciones normales, existen dos aberturas, o ventanas, que conectan el oído interno con el medio y sirven como conductos para la transmisión del sonido; son la ventana oval y la ventana redonda. Se forma una tercera ventana donde se erosiona el hueso ótico duro que rodea al oído interno; la dispersión de la energía acústica por la tercera ventana es la causa de la "hipoacusia conductiva del oído interno". El síndrome de dehiscencia del conducto semicircular superior secundario

a la erosión del hueso ótico sobre el conducto semicircular superior puede manifestarse con hipoacusia conductiva que simula oteosclerosis. Un síntoma frecuente es el vértigo inducido por sonidos fuertes (fenómeno de Tullio), por maniobras de Valsalva que cambian la presión del oído medio o con la aplicación de presión positiva en el trago (el cartilago anterior al meato auditivo externo). Los pacientes con este síndrome también se quejan de poder oír el movimiento de sus ojos y cuello. Un bulbo yugular grande o un divertículo en el bulbo yugular puede crear una “tercera ventana” por erosión hacia el acueducto vestibular o el conducto semicircular posterior; los síntomas son semejantes a los del síndrome de dehiscencia del conducto semicircular superior.

### Hipoacusia neurosensorial

La hipoacusia neurosensorial se produce por daño al aparato de mecanotransducción de la cóclea o por interrupción de la vía de conducción eléctrica desde el oído interno al cerebro. Por tanto, la lesión de las células ciliadas, células de soporte, neuronas auditivas o la vía auditiva central pueden causar hipoacusia neurosensorial. El daño a las células ciliadas del órgano de Corti puede ser resultado de ruido intenso, infecciones virales, fármacos ototóxicos (p. ej., salicilatos, quinina y sus análogos sintéticos, aminoglucósidos, diuréticos de asa como furosemida y ácido etacrínico, y algunos quimioterapéuticos para cáncer, como cisplatino), fracturas del hueso temporal, meningitis, oteosclerosis coclear (véase antes), enfermedad de Ménière y envejecimiento. Las malformaciones congénitas del oído interno pueden ser la causa de la hipoacusia en algunos adultos. Otra causa posible es la predisposición genética, sola o en conjunto con exposiciones ambientales (véase más adelante).

La *presbiacusia* (hipoacusia relacionada con el envejecimiento) es la causa más frecuente de hipoacusia neurosensorial en adultos. En las etapas iniciales se caracteriza por hipoacusia a las frecuencias altas, simétrica, de avance lento o rápido. Conforme progresa, la hipoacusia afecta a todas las frecuencias. Lo más importante es que el daño auditivo se relaciona con pérdida significativa de la claridad. Disminuye la discriminación de fonemas, reclutamiento (aumento anormal de la intensidad) y hay una dificultad particular para comprender el habla en ambientes ruidosos, como un restaurante o actos sociales. Los auxiliares auditivos son útiles para aumentar la proporción entre señal y ruido mediante la amplificación de sonidos más cercanos al oyente. *Aunque los auxiliares auditivos pueden amplificar los sonidos, no restauran la claridad de la audición.* Por tanto, la amplificación con estos dispositivos sólo brinda una rehabilitación limitada una vez que la calificación del reconocimiento de palabras se deteriora a menos del 50%. Los implantes cocleares son el tratamiento de elección cuando los auxiliares auditivos resultan inadecuados, incluso cuando la hipoacusia es incompleta (véase más adelante).

La *enfermedad de Ménière* se caracteriza por vértigo episódico, hipoacusia neurosensorial fluctuante, zumbidos y sensación de plenitud auricular. Es posible que durante los ataques iniciales de vértigo no haya zumbidos ni sordera, pero siempre aparecen conforme la enfermedad progresa y aumenta de intensidad durante los ataques agudos. La incidencia anual de enfermedad de Ménière es 0.5 a 7.5 por 1 000; la edad de inicio más frecuente es la quinta década, aunque puede ocurrir en adultos jóvenes o en ancianos. En el examen histológico existe distensión del sistema endolinfático (hidropesía endolinfática), lo que conduce a la degeneración de las células ciliadas vestibulares y cocleares. Esto puede ser resultado de la disfunción del saco endolinfático por infección, traumatismo, enfermedad autoinmunitaria, procesos inflamatorios o tumores; la forma idiopática constituye la categoría más grande y se denomina de manera más precisa como enfermedad de Ménière. Aunque puede observarse cualquier patrón de hipoacusia, por lo general hay daño sensorioneural unilateral de bajas frecuencias. Es necesario obtener una imagen por resonancia magnética (MRI) para descartar patología retrococlear, como un tumor en el ángulo pontocerebeloso o un trastorno desmielinizante. El tratamiento se dirige al control del vértigo. La dieta baja en sal con 2 g al día es la base terapéutica para controlar el vértigo rotatorio. Los diuréticos, un curso corto de glucocorticoides y la gentamicina intratimpánica pueden ser medidas adjuntas útiles en

casos rebeldes. El tratamiento quirúrgico del vértigo se reserva para aquellos casos sin respuesta al tratamiento; incluye descompresión del saco endolinfático, laberintectomía y sección del nervio vestibular. Tanto la laberintectomía como la sección del nervio vestibular eliminan el vértigo rotatorio en >90% de los casos. Desafortunadamente no hay un tratamiento efectivo para la hipoacusia, el zumbido o la sensación de plenitud auricular de esta enfermedad.

La hipoacusia neurosensorial también puede ser resultado de cualquier enfermedad neoplásica, vascular, desmielinizante, infecciosa o degenerativa, o también de un traumatismo, que afecte las vías auditivas centrales. El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) lleva a trastorno tanto del sistema auditivo periférico como del central y produce daño auditivo sensorioneural.

Las enfermedades primarias del sistema nervioso central (SNC) también se manifiestan por daño auditivo. Por lo general, la disminución en la claridad de la audición y la comprensión del habla son mucho mayores que la pérdida de la capacidad para oír un tono puro. La prueba auditiva es congruente con una neuropatía auditiva; son típicas las emisiones otoacústicas normales (OAE, *otoacoustic emissions*) con respuesta auditiva anormal en el tallo encefálico (ABR, *auditory brainstem response*) (véase más adelante). La hipoacusia puede acompañar a las neuropatías sensoriomotoras hereditarias y a los trastornos hereditarios de la mielina. Los tumores del ángulo pontocerebeloso, como el schwannoma y el meningioma vestibulares, casi siempre se presentan con hipoacusia neurosensorial asimétrica con mayor deterioro de la comprensión del habla que de la audición de tonos puros. La esclerosis múltiple puede presentarse con hipoacusia aguda unilateral o bilateral; por lo general, la prueba de tonos puros se mantiene relativamente estable, la comprensión del habla fluctúa. El infarto aislado del laberinto puede presentarse con pérdida aguda de la audición y vértigo por un accidente vascular cerebral que afecta la circulación posterior, casi siempre la arteria cerebelosa inferior anterior; también puede ser un signo que anuncia un infarto catastrófico inminente de la arteria basilar (cap. 370).

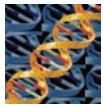
El hallazgo en la hipoacusia conductiva y sensorial combinada se conoce como *hipoacusia mixta*. Ésta se debe a trastornos en el oído medio y el oído interno, como ocurre en la oteosclerosis que afecta los huesecillos y la cóclea; traumatismo encefálico; otitis media crónica; colesteatoma; tumores del oído medio, y algunas malformaciones del oído interno.

El *traumatismo* que produce fracturas del hueso temporal puede causar hipoacusia conductiva, sensorioneural o mixta. Si la fractura no afecta al oído interno, es posible que sólo haya hipoacusia conductiva por la rotura de la membrana timpánica o la interrupción de la cadena de huesecillos. Estos problemas pueden corregirse con cirugía. Las fracturas del hueso temporal que afectan el oído interno causan hipoacusia profunda y vértigo intenso. Puede haber una fístula perilinfática relacionada con escape del líquido del oído interno hacia el oído medio y requiere reparación quirúrgica. No es infrecuente que haya una lesión acompañante del nervio facial. La tomografía por computadora (CT) es la modalidad más adecuada para valorar la fractura del hueso temporal traumatizado, valorar el conducto auditivo, confirmar la integridad de la cadena de huesecillos y valorar la afectación del oído interno. Las fugas de líquido cefalorraquídeo (LCR) que acompañan a las fracturas del hueso temporal casi siempre se autolimitan; el valor de los antibióticos profilácticos es incierto.

El *zumbido de oídos* (acúfenos) se define como la percepción de un sonido cuando éste no existe en el ambiente. Puede tener calidad de zumbido, rugido o campanilleo, y puede ser pulsátil (sincrónico con el latido cardíaco). A menudo se acompaña de hipoacusia conductiva o sensorioneural. Su fisiopatología no se comprende bien; por lo general su causa se establece mediante la identificación de la etiología de la hipoacusia relacionada. Los acúfenos pueden ser el primer síntoma de un trastorno grave, como un schwannoma vestibular. La variante pulsátil amerita valoración del sistema vascular de la cabeza para descartar tumores vasculares, como los del glomus yugular, aneurismas, fistulas arteriovenosas durales y lesiones estenóticas arteriales; también puede ocurrir en la SOM. Por lo general se relaciona con cierta anomalía del bulbo yugular, como un bulbo yugular grande o divertículo del bulbo yugular.



## CAUSAS GENÉTICAS DE LA HIPOACUSIA



Se considera que más de la mitad de los casos de daño auditivo en niños es hereditaria; el trastorno auditivo hereditario (HHI, *hereditary hearing impairment*) también puede manifestarse en edades más avanzadas; puede clasificarse tanto como no sindrómico, cuando la hipoacusia es la única manifestación clínica, o sindrómico, si el defecto auditivo se acompaña de anomalías en otros sistemas orgánicos. Casi dos tercios de los HHI son no sindrómicos y el tercio restante forma parte de algún síndrome. Entre 70 y 80% de los HHI no sindrómicos se hereda en forma autosómica recesiva y se designa DFNB (*deafness, neurosensory, autosomal recessive*); otro 15 a 20% se transmite en forma autosómica dominante (DFNA, *deafness autosomal dominant*). Menos del 5% se relaciona con X o se hereda por línea materna a través de las mitocondrias.

Se han localizado casi 100 loci con genes para HHI no sindrómico, con cantidades similares de modos de herencia dominantes y recesivos; ya se han clonado muchos de esos genes (cuadro 30-1). Los genes de la audición caen en las categorías de proteínas estructurales (*MYH9, MYO7A, MYO15, TECTA, DIAPH1*), factores de transcripción

(*POU3F4, POR4F3*), conductos iónicos (*KCNQ4, SLC26A4*) y proteínas de la unión comunicante (*GJB2, GJB3, GJB6*). Varios de estos genes, incluidos *GJB2, TECTA* y *TMCI*, producen formas autosómicas dominantes y recesivas de HHI no sindrómico. En general, la hipoacusia relacionada con los genes dominantes comienza en la adolescencia o adultez y su gravedad es variable, mientras que la hipoacusia heredada en forma recesiva es congénita y profunda. La conexina 26, producto del gen *GJB2*, tiene importancia particular porque causa casi 20% de todos los casos de sordera infantil; la mitad de los casos de sordera genética en niños se relaciona con *GJB2*. Dos mutaciones con cambio de marco, 35delG y 167delT, causan más del 50% de los casos; sin embargo, la detección de estas dos mutaciones solas es insuficiente, es necesaria la secuenciación del gen completo para diagnosticar la sordera recesiva relacionada con *GJB2*. La mutación 167delT tiene alta prevalencia entre los judíos asquenazíes; casi 1 de cada 1 765 individuos de esa población son homocigóticos y están afectados. La hipoacusia también es variable entre los miembros de la misma familia, lo que sugiere que otros genes o factores influyen en el fenotipo auditivo.

Además de *GJB2*, varios otros genes no sindrómicos se relacionan con hipoacusia que avanza con la edad. La contribución de la genética a

**CUADRO 30-1** Genes vinculados con el daño auditivo hereditario

Designación	Gen	Función
<b>Autosómico dominante</b>		
	<i>CRYM</i>	Proteína de unión con hormona tiroidea
DFNA1	<i>DIAPH1</i>	Proteína del citoesqueleto
DFNA2A	<i>KCNQ4</i>	Conducto de potasio
DFNA2B	<i>GJB3 (Cx31)</i>	Unión comunicante
DFNA3A	<i>GJB2 (Cx26)</i>	Unión comunicante
DFNA3B	<i>GJB6 (Cx30)</i>	Unión comunicante
DFNA4	<i>MYH14</i>	Miosina no muscular clase II
DFNA5	<i>DFNA5</i>	Desconocida
DFNA6/14/38	<i>WFS1</i>	Proteína transmembranaria
DFNA8/12	<i>TECTA</i>	Proteína de la membrana tectorial
DFNA9	<i>COCH</i>	Desconocida
DFNA10	<i>EYA4</i>	Gen del desarrollo
DFNA11	<i>MYO7A</i>	Proteína del citoesqueleto
DFNA13	<i>COL11A2</i>	Proteína del citoesqueleto
DFNA15	<i>POU4F3</i>	Factor de transcripción
DFNA17	<i>MYH9</i>	Proteína del citoesqueleto
DFNA20/26	<i>ACTG1</i>	Proteína del citoesqueleto
DFNA22	<i>MYO6</i>	Miosina no convencional
DFNA28	<i>TFCP2L3</i>	Factor de transcripción
DFNA36	<i>TMC1</i>	Proteína transmembranaria
DFNA44	<i>CCDC50</i>	Efectores de señal mediada por EGF
DFNA48	<i>MYO1A</i>	Miosina no convencional
DFNA50	<i>MIRN96</i>	Micro-RNA
DFNA51	<i>TJP2</i>	Proteína de unión adherente
<b>Autosómico recesivo</b>		
DFNB1A	<i>GJB2 (CX26)</i>	Unión comunicante
DFNB1B	<i>GJB6 (CX30)</i>	Unión comunicante
DFNB2	<i>MYO7A</i>	Proteína del citoesqueleto
DFNB3	<i>MYO15</i>	Proteína del citoesqueleto
DFNB4	<i>PDS(SLC26A4)</i>	Transportador de cloro/yodo
DFNB6	<i>TMIE</i>	Proteína transmembranaria
DFNB7/B11	<i>TMC1</i>	Proteína transmembranaria

Designación	Gen	Función
DFNB9	<i>OTOF</i>	Tráfico de vesículas en la membrana
DFNB8/10	<i>TMPRSS3</i>	Proteasa de serina transmembranaria
DFNB12	<i>CDH23</i>	Proteína de adherencia intercelular
DFNB16	<i>STRC</i>	Proteína de estereocilios
DFNB18	<i>USH1C</i>	Desconocida
DFNB21	<i>TECTA</i>	Proteína de la membrana tectorial
DFNB22	<i>OTOA</i>	Unión en gel con célula no sensorial
DFNB23	<i>PCDH15</i>	Morfogénesis y cohesión
DFNB24	<i>RDX</i>	Proteína del citoesqueleto
DFNB25	<i>GRXCR1</i>	Unión reversible de proteínas con S-glutación
DFNB28	<i>TRIOBP</i>	Proteína organizadora del citoesqueleto
DFNB29	<i>CLDN14</i>	Uniones comunicantes
DFNB30	<i>MYO3A</i>	Miosina de señalización motora híbrida
DFNB31	<i>WHRN</i>	Proteína que contiene el dominio PDZ
DFNB35	<i>ESRRB</i>	Proteína β del receptor relacionado con estrógeno
DFNB36	<i>ESPN</i>	Proteína de agrupación de actina insensible al calcio
DFNB37	<i>MYO6</i>	Miosina no convencional
DFNB39	<i>HFG</i>	Factor de crecimiento del hepatocito
DFNB49	<i>MARVELD2</i>	Proteína de unión adherente
DFNB53	<i>COL11A2</i>	Proteína colágena
DFNB59	<i>PJK</i>	Proteína de unión con cinc
DFNB61	<i>SLC26A5</i>	Proteína motora
DFNB63	<i>LRTOMT/COMT2</i>	Metiltransferasa putativa
DFNB66/67	<i>LHFPL5</i>	Proteína con 4 cruces
DFNB77	<i>LOXHD1</i>	Proteína de estereocilios
DFNB79	<i>TPRN</i>	Desconocida
DFNB82	<i>GPSM2</i>	Modulador de señalización de proteína G
DFNB84	<i>PTPRQ</i>	Familia fosfatasa de tirosina de proteína semejante al receptor tipo III

**CUADRO 30-2** Genes del daño auditivo hereditario sindrómico

Síndrome	Gen	Función
de Alport	<i>COL4A3-5</i>	Proteína del citoesqueleto
BOR	<i>EYA1</i>	Gen del desarrollo
	<i>SIX5</i>	Gen del desarrollo
	<i>SIX1</i>	Gen del desarrollo
de Jervell y Lange-Nielsen	<i>KCNQ1</i>	Conducto de K <sup>+</sup> rectificador tardío
	<i>KCNE1</i>	Conducto de K <sup>+</sup> rectificador tardío
Enfermedad de Norrie	<i>NDP</i>	Interacciones entre células
de Pendred	<i>SLC26A4</i>	Transportador de cloro/yodo
	<i>FOX11</i>	Activador de transcripción de <i>SLC26A4</i>
de Treacher Collins	<i>TCOF1</i>	Transporte nucleolar-citoplásmico
de Usher	<i>MYO7A</i>	Proteína del citoesqueleto
	<i>USH1C</i>	Desconocida
	<i>CDH23</i>	Proteína de adherencia intercelular
	<i>PCDH15</i>	Molécula de adhesión celular
	<i>SANS</i>	Proteína relacionada con la harmonina
	<i>USH2A</i>	Molécula de adhesión celular
	<i>VLGR1</i>	Receptor acoplado con proteína G
	<i>USH3</i>	Desconocida
WS tipos I, III	<i>PAX3</i>	Factor de transcripción
	<i>MITF</i>	Factor de transcripción
WS tipo II	<i>SNAI2</i>	Factor de transcripción
	<i>EDNRB</i>	Receptor para endotelina B
WS tipo IV	<i>EDN3</i>	Ligando del receptor para endotelina B
	<i>SOX10</i>	Factor de transcripción

**Abreviaturas:** BOR, síndrome branquio-oto-renal; WS, síndrome de Waardenburg.

la presbiacusia también se comprende mejor. Es factible que la sensibilidad a la ototoxicidad provocada por aminoglucósidos se transmita por vía materna a través de una mutación mitocondrial. La susceptibilidad a la hipoacusia que es inducida por ruido también podría tener causas genéticas.

Existen más de 400 formas sindrómicas de hipoacusia. Incluyen el síndrome de Usher (retinitis pigmentosa e hipoacusia), síndrome de Waardenburg (anomalía pigmentaria e hipoacusia), síndrome de Pendred (defecto en la organificación tiroidea e hipoacusia), síndrome de Alport (nefropatía e hipoacusia), síndrome de Jervell y Lange-Nielsen (intervalo QT largo e hipoacusia), neurofibromatosis tipo 2 (schwannoma acústico bilateral) y trastornos mitocondriales (encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios semejantes a apoplejía [MELAS]; epilepsia mioclónica y fibras rojas rasgadas [MERRF]; oftalmoplejía externa progresiva [PEO]) (cuadro 30-2).

El objetivo de la valoración de un paciente con quejas auditivas es determinar: 1) la naturaleza del daño auditivo (conductor, sensorial o mixto), 2) la gravedad del daño (leve, moderado, grave, profundo), 3) la anatomía del daño (oído externo, oído medio, oído interno o vía auditiva central) y 4) la causa. El interrogatorio debe buscar las características de la hipoacusia, incluida la duración de la sordera, el compromiso unilateral o bilateral, forma de inicio (súbita o insidiosa) y velocidad de progresión (rápida o lenta). Hay que identificar síntomas de acúfenos, vértigo, pérdida del equilibrio, sensación de plenitud auricular, otorrea, cefalea, disfunción del nervio facial y parestesias en cabeza y cuello. También puede ser importante la información sobre traumatismo encefálico, exposición a toxinas, exposición a ruido laboral o recreativo y antecedente familiar de hipoacusia, con o sin acúfenos. La hipoacusia unilateral de inicio súbito, con o sin acúfenos, puede representar una infección viral del oído interno o una apoplejía. Los pacientes con hipoacusia unilateral (sensorial o conductiva) casi siempre se quejan de hipoacusia, localización deficiente de sonidos y dificultad para escuchar con claridad cuando hay ruido de fondo. La progresión gradual del defecto auditivo es frecuente en la otosclerosis, hipoacusia inducida por ruido, schwannoma vestibular o enfermedad de Ménière. Los schwannomas vestibulares pequeños casi siempre se presentan con daño auditivo asimétrico, acúfenos y pérdida del equilibrio (rara vez vértigo); los tumores grandes pueden acompañarse de neuropatía craneal, sobre todo de los nervios trigémino o facial. Además de la hipoacusia, la enfermedad de Ménière puede acompañarse de vértigo episódico, acúfenos y plenitud auricular. Las causas más probables de la hipoacusia con otorrea son otitis media crónica o un colesteatoma.

La exploración debe incluir el pabellón auditivo, conducto auditivo externo y membrana timpánica. El conducto auditivo externo de los ancianos a menudo es frágil y está seco; es preferible limpiar el cerumen con un equipo de succión montado en la pared o con asas para cerumen y evitar la irrigación. En el examen del tímpano, la topografía de la membrana es más importante que la presencia o ausencia del reflejo luminoso. Además de la parte tensa (los dos tercios inferiores del tímpano), también debe examinarse la parte flácida sobre la apófisis corta del martillo para detectar sacos de retracción o un colesteatoma. La insuflación del conducto auditivo es necesaria para valorar la movilidad y distensibilidad de la membrana timpánica. Está indicada la inspección cuidadosa de la nariz, rinofaringe y vía respiratoria superior. El derrame seroso unilateral obliga a un examen con fibra óptica de la rinofaringe para descartar neoplasias. Los nervios craneales deben valorarse, con atención especial a los nervios facial y trigémino, que a menudo se afectan por tumores en el ángulo pontocerebeloso.

Las pruebas de Rinne y de Weber, realizadas con un diapason de 512 Hz, se usan para detectar la hipoacusia, diferenciar las pérdidas conductivas de las sensorineurales y para confirmar los hallazgos de la valoración audiológica. La prueba de Rinne compara la capacidad de oír mediante conducción aérea con la capacidad para oír por conducción ósea. Las ramas de un diapason vibrante se mantienen cerca del meato auditivo externo y luego se coloca la base sobre la apófisis mastoideas; para obtener un contacto directo puede colocarse sobre los dientes o dentaduras. Se pide al paciente que indique si el tono es más intenso por conducción aérea o por la ósea. En caso de audición normal y con hipoacusia neurosensorial, el tono se escucha mejor por conducción aérea que por la ósea, pero en caso de hipoacusia conductiva  $\geq 30$  dB (véase "Valoración audiológica", posteriormente), el estímulo con conducción ósea se percibe como más intenso que por conducción aérea. Para la prueba de Weber, la base del diapason vibrante se coloca sobre la cabeza, en la línea media, y se pregunta al paciente si escucha el tono en ambos oídos o lo oye mejor de un lado que del otro. Cuando hay hipoacusia unilateral, el tono se percibe en el oído afectado. En caso de hipoacusia neurosensorial unilateral, el tono se percibe en el oído no afectado, se requiere una diferencia de 5 dB en la audición entre los dos lados para que haya lateralización.

## ■ VALORACIÓN DE LA AUDICIÓN EN LABORATORIO

### Valoración audiológica

La valoración audiológica mínima para la hipoacusia debe incluir medición de los umbrales de conducción aérea y conducción ósea de tonos puros, umbral de recepción del habla, calificación de reconocimiento de palabras, timpanometría, reflejos acústicos y descenso del reflejo acústico. Esta batería de pruebas permite hacer una evaluación para detección de todo el sistema auditivo y permite determinar si está indicada una diferenciación entre una hipoacusia sensorial (coclear) de una neural (retrococlear).

La *audiometría de tonos puros* valora la agudeza para tonos puros. La prueba la aplica un audiólogo y se realiza en una cámara con atenuación de sonidos. Se emite el estímulo de tono puro mediante un audiómetro, un dispositivo electrónico que permite presentar frecuencias específicas (casi siempre entre 250 y 8 000 Hz) con intensidades determinadas. Se establecen los umbrales de conducción aérea y ósea para cada oído. Los umbrales de conducción aérea se determinan mediante la presentación del estímulo en el aire mediante audífonos; los de conducción ósea se determinan mediante la colocación de la base de un diapason vibrante o el oscilador de un audiómetro en contacto con la cabeza. En caso de hipoacusia, se presenta un ruido de amplio espectro al oído que no se valora como *enmascaramiento*, de manera que las respuestas se basen en la percepción del oído que está a prueba.

Las respuestas se miden en decibelios. Un *audiograma* es la gráfica de la intensidad en decibelios del umbral auditivo contra la frecuencia. Un decibel (dB) equivale a 20 veces el logaritmo de la proporción entre la presión del sonido requerida para alcanzar el umbral en un paciente y la presión necesaria para alcanzar el umbral en un sujeto con audición normal. Por tanto, un cambio de 6 dB representa la duplicación de la presión del sonido y un cambio de 20 dB indica un cambio de 10 veces en la presión del sonido. La intensidad, que depende de la frecuencia, intensidad y duración del sonido, se duplica con cada aumento cercano a 10 dB en el nivel de presión del sonido. Por otra parte, el tono no tiene relación directa con la frecuencia. La percepción del sonido cambia despacio en las frecuencias bajas y altas. En los tonos medios, que son importantes para el habla humana, el tono varía más rápidamente con los cambios en la frecuencia.

La audiometría de tonos puros establece la presencia y gravedad del daño auditivo, la afectación unilateral o bilateral y el tipo de hipoacusia. Las pérdidas conductivas con un componente de masa grande, como ocurre a menudo en los derrames del oído medio, elevan los umbrales que predominan en las frecuencias altas. Las pérdidas auditivas conductivas con un componente de rigidez considerable, como en la fijación de la placa del estribo en la otosclerosis temprana, elevan los umbrales en las frecuencias bajas. A menudo la hipoacusia conductiva afecta todas las frecuencias, lo que sugiere compromiso por rigidez y por masa. En general, las pérdidas auditivas sensorineurales, como la presbiacusia, afecta las frecuencias altas más que las bajas. Una excepción es la enfermedad de Ménière, que se relaciona con hipoacusia neurosensorial de baja frecuencia. La hipoacusia inducida por ruido tiene un patrón inusual de daño auditivo en el que la pérdida a 4 000 Hz es mayor que a frecuencias más altas. Los schwannomas vestibulares por lo general afectan las frecuencias altas, pero puede encontrarse cualesquiera pautas de hipoacusia.

El discernimiento del habla requiere descargas neurales sincrónicas mayores de las necesarias para apreciar tonos puros. La *audiometría del habla* valora la claridad con la que una persona oye. El *umbral de recepción del habla* (SRT, *speech reception threshold*) se define como la intensidad en la que el habla se reconoce como un símbolo con significado y se obtiene mediante la presentación de palabras bisilábicas con acento igual en ambas sílabas. La intensidad en la que el paciente puede repetir en forma correcta el 50% de las palabras es el SRT. Una vez que se determina el SRT, se prueba la capacidad de discriminación o identificación de palabras mediante la presentación de palabras de una sílaba a 25 a 40 dB por arriba del SRT. Las palabras están fonéticamente balanceadas, ya que los fonemas (sonidos del habla) se producen en la lista de palabras con la misma frecuencia con la que se usan en el idioma ordinario de conversación. Una persona con audición normal o con hipoacusia conductiva puede repetir en forma correcta 88 a 100% de las palabras con

equilibrio fonético. Los sujetos con hipoacusia neurosensorial tienen una pérdida variable de la discriminación. Como regla general, las lesiones neurales producen deficiencias mayores en la discriminación que las lesiones cocleares. Por ejemplo, en un paciente con hipoacusia neurosensorial asimétrica leve, un indicio para el diagnóstico de schwannoma vestibular es la presencia de un deterioro mayor al esperado en la capacidad de discriminación. El deterioro de la capacidad de discriminación en intensidades mayores por arriba del SRT también sugiere una lesión en el VIII nervio o las vías auditivas centrales.

La *timpanometría* mide la impedancia del oído medio al sonido y es útil en el diagnóstico de los derrames del oído medio. Un *timpanograma* es la representación gráfica del cambio en la impedancia o distensibilidad con las variaciones en la presión en el conducto auditivo. Lo normal es que el oído medio sea más distensible con la presión atmosférica y la distensibilidad disminuye conforme la presión aumenta o disminuye (tipo A); esta pauta se observa en la audición normal o en caso de hipoacusia neurosensorial. La distensibilidad que no cambia con el cambio de presión sugiere derrame en el oído medio (tipo B). Con una presión negativa en el oído medio, como en la obstrucción de la trompa de Eustaquio, el punto de distensibilidad máxima se alcanza con presión negativa en el conducto auditivo (tipo C). Un timpanograma en el que no puede obtenerse un punto de distensibilidad máxima por lo general se encuentra cuando hay discontinuidad de la cadena de huesecillos (tipo A<sub>d</sub>). Se observa una reducción en el pico máximo de distensibilidad en la otosclerosis (tipo A<sub>s</sub>).

Durante la timpanometría, un tono intenso induce la contracción del músculo del estribo. Con la contracción de este músculo se detecta un cambio en la distensibilidad del oído medio. La presencia o ausencia de este *reflejo acústico* es importante para establecer la etiología de la hipoacusia y la localización anatómica de la parálisis del nervio facial. El reflejo acústico ayuda a diferenciar la hipoacusia conductiva causada por otosclerosis de la causada por una "tercera ventana" en el oído interno: está ausente en la otosclerosis y presente en la hipoacusia conductiva del oído interno. El umbral normal o elevado del reflejo acústico en un sujeto con daño auditivo sensorineural sugiere etiología coclear. La ausencia del reflejo acústico en la hipoacusia neurosensorial no ayuda a localizar el sitio de lesión. La valoración del *deterioro del reflejo acústico* ayuda a diferenciar la hipoacusia sensorial de la neural. En la pérdida neural, el reflejo se adapta o declina con el tiempo.

Las *emisiones otoacústicas* (OAE, *otoacoustic emissions*) generadas por las células ciliadas externas sólo pueden medirse con micrófonos insertados en el conducto auditivo externo. Las emisiones pueden ser espontáneas o provocadas con estimulación sonora. La presencia de OAE indica que las células ciliadas externas del órgano de Corti permanecen intactas; pueden usarse para valorar los umbrales auditivos y para distinguir la hipoacusia sensorial de la neural.

### Respuestas evocadas

La *electrococleografía* mide los potenciales provocados más tempranos generados en la cóclea y el nervio auditivo. Los potenciales del receptor registrados incluyen el microfónico coclear, producido por las células ciliadas externas del órgano de Corti, y el potencial sumatorio, generado por las células ciliadas internas como respuesta al sonido. El potencial de acción nerviosa completo que representa el disparo compuesto de las neuronas de primer orden también puede registrarse durante la electrococleografía. En la clínica, la prueba es útil para el diagnóstico de la enfermedad de Ménière, en la que se observa un aumento en la proporción entre el potencial sumatorio y el potencial de acción.

Las *respuestas provocadas auditivas del tallo encefálico* (BAER, *brainstem auditory evoked responses*), también conocidas como *respuestas auditivas del tallo encefálico* (ABR, *auditory brainstem responses*), son útiles para diferenciar el sitio de la hipoacusia neurosensorial. Como respuesta al sonido se identifican cinco potenciales eléctricos distintivos originados en distintas estaciones a lo largo de la vía auditiva periférica y central; para esto se usa una computadora que promedia los electrodos en la superficie de la piel cabelluda. Los BAER son valiosos en situaciones en las que los pacientes no pueden o no indican umbrales voluntarios confiables. También se usan para evaluar la integridad del nervio auditivo y el tallo encefálico en varias situaciones clínicas,



como la vigilancia transoperatoria y en la determinación de la muerte cerebral.

La prueba del *potencial miógeno provocado vestibular* (VEMP, *vestibular-evoked myogenic potential*) induce un reflejo vestibulocólico cuya rama aferente se origina en las células sensibles al sonido del sáculo, con señales que se conducen por el nervio vestibular inferior. El VEMP es una respuesta bifásica de latencia corta que se registra en el músculo esternocleidomastoideo en contracción tónica como respuesta a chasquidos o tonos auditivos intensos. Los VEMP pueden estar disminuidos o ausentes en personas con enfermedad de Ménière temprana y tardía, neuritis vestibular, vértigo postural paroxístico benigno y schwannoma vestibular. Por otra parte, el umbral de los VEMP puede ser más bajo en casos de dehiscencia del conducto semicircular superior, otra dehiscencia del oído interno y fístula perilinfática.

### Estudios de imágenes

La elección de los estudios radiográficos depende mucho de que el objetivo sea evaluar la anatomía ósea del oído externo, medio e interno, u obtener imágenes del nervio auditivo y el cerebro. La CT axial y coronal del hueso temporal con cortes finos a 0.3 a 0.6 mm es ideal para conocer el calibre del conducto auditivo externo, la integridad de la cadena de huesecillos y la presencia de anomalías en el oído medio o la mastoides; también permite detectar malformaciones del oído interno. Además, la CT es ideal para detectar la erosión ósea por otitis media crónica o colesteatoma. La MRI es superior a la CT para obtener imágenes de las anomalías retrococleares, como schwannoma vestibular, meningioma, otras lesiones del ángulo pontocerebeloso, lesiones desmielinizantes del tallo encefálico y tumores cerebrales. Tanto la MRI como la CT pueden identificar malformaciones en el oído interno y valorar la permeabilidad coclear para la valoración preoperatoria de sujetos programados para implante coclear.

## TRATAMIENTO Trastornos del sentido del oído

En general, las pérdidas auditivas conductivas son susceptibles a corrección quirúrgica, las pérdidas auditivas sensorineurales son más difíciles de tratar. La atresia del conducto auditivo externo puede repararse, a menudo con mejoría significativa de la audición. Las perforaciones de la membrana timpánica causadas por otitis media crónica o traumatismo pueden repararse con una timpanoplastia ambulatoria. De igual manera, la hipoacusia conductiva secundaria a otosclerosis puede tratarse con estapedectomía, que tiene éxito en 90 a 95% de los casos. Los tubos de timpanostomía permiten la recuperación rápida de la audición en personas con derrame del oído medio. Los auxiliares auditivos son efectivos y bien tolerados en pacientes con hipoacusia conductiva.

Los pacientes con pérdida auditiva sensorineural leve, moderada o grave se rehabilitan con auxiliares auditivos de distintas configuraciones y potencias. Los auxiliares auditivos se han mejorado para brindar mayor fidelidad y se miniaturizaron. Los auxiliares de la generación actual pueden colocarse completos dentro del conducto auditivo, lo que reduce el estigma vinculado con su uso. En general, mientras más grave es el daño auditivo, es mayor el auxiliar necesario para la rehabilitación. Los auxiliares auditivos digitales se prestan a la programación individual y los micrófonos múltiples y direccionales en el oído pueden ayudar en los ambientes ruidosos. Como todos los auxiliares auditivos amplifican el ruido, además del habla, la única solución absoluta al problema del ruido es colocar el micrófono más cerca de la bocina que de la fuente de ruido. Esta disposición no es posible en los dispositivos integrales y aceptables desde el punto de vista estético. Una limitación considerable de la rehabilitación con un auxiliar auditivo es que aunque es capaz de

intensificar la detección del sonido con la amplificación, no restaura la claridad de la audición que se pierde con la presbiacusia.

Los pacientes con sordera unilateral tienen dificultad para localizar el sonido y tienen poca claridad para la audición con ruido de fondo. Podrían beneficiarse con un auxiliar auditivo CROS (derivación contralateral de la señal, *contralateral routing of signal*), en el que se coloca un micrófono en el lado con daño auditivo y el sonido se transmite al receptor situado en el oído contralateral. Puede obtenerse el mismo resultado con un auxiliar auditivo fijado al hueso (BAHA), en el que el dispositivo se fija a un tornillo integrado al hueso del cráneo en el lado con daño auditivo. Como el auxiliar CROS, el BAHA transfiere la señal acústica al oído contralateral, pero lo hace mediante vibración en el cráneo. Los pacientes con sordera profunda en un lado y cierta hipoacusia en el oído contralateral son candidatos para un auxiliar auditivo BICROS; difiere del dispositivo CROS porque el paciente utiliza un auxiliar auditivo, y no sólo un receptor, en el oído más apto. Desafortunadamente, los pacientes a menudo consideran que los dispositivos CROS y BAHA son insatisfactorios.

En muchas situaciones, como las conferencias y el teatro, las personas con daño auditivo se benefician con los dispositivos de asistencia basados en el principio de tener la bocina más cerca del micrófono que cualquier otra fuente de ruido. Los dispositivos de asistencia incluyen transmisión infrarroja y de frecuencia modulada (FM), además de un asa electromagnética alrededor de la habitación para transmisión al auxiliar auditivo del individuo. También pueden usarse de la misma forma auxiliares auditivos con telespiral (*telecoil*) con teléfonos compatibles.

En caso que el auxiliar auditivo brinde una rehabilitación inadecuada, los implantes cocleares pueden ser apropiados. Los criterios para la implantación incluyen hipoacusia grave a profunda con cognición de oraciones abiertas  $\leq 40\%$  en las mejores condiciones con asistencia. En todo el mundo, casi 200 000 niños y adultos han recibido implantes cocleares. Éstos son prótesis neurales que convierten la energía sonora en energía eléctrica y pueden usarse para estimular en forma directa la división auditiva del VIII nervio. En la mayor parte de los casos de daño auditivo profundo se pierden las células ciliadas auditivas, pero se conservan las células ganglionares de la rama auditiva del VIII nervio. Los implantes cocleares consisten en electrodos que se insertan en la cóclea a través de la ventana redonda, procesadores del habla que extraen elementos acústicos del habla para convertirlos en corrientes eléctricas y un medio para transmitir la energía eléctrica a través de la piel. Los pacientes con implantes experimentan sonido que ayuda a interpretar el habla, permite la identificación de palabras separadas y ayuda a la persona a modular su propia voz. Por lo general, en los tres a seis meses siguientes a la implantación, los adultos pueden comprender el habla sin señales visuales. Con la generación actual de implantes cocleares de canales múltiples, casi 75% de los pacientes pueden conversar por el teléfono. Para las personas con destrucción bilateral del VIII nervio craneal por un traumatismo o schwannomas vestibulares (p. ej., neurofibromatosis tipo 2), los implantes auditivos en el tallo encefálico situados cerca del núcleo coclear pueden lograr la rehabilitación auditiva.

La hipoacusia a menudo se acompaña de acúfenos. Como ocurre con el ruido de fondo, los acúfenos pueden degradar la comprensión del habla en personas con daño auditivo. El tratamiento de acúfenos casi siempre se enfoca en minimizar su apreciación. Es posible aliviarlos si se enmascara con música de fondo. Los auxiliares auditivos también son útiles para suprimir los acúfenos, al igual que sus ocultadores, dispositivos que presentan un sonido al oído afectado más agradable que el propio acúfeno. El uso de un ocultador a menudo logra la inhibición del acúfeno por varias horas. Está demostrado que los antidepresivos ayudan a los pacientes a enfrentar el padecimiento.

Las personas con hipoacusia a menudo se benefician de una reducción del ruido innecesario en el ambiente (p. ej., radio o televisión) para aumentar la proporción entre señal y ruido. La comprensión del habla mejora con la lectura de labios; por lo tanto, el

sujeto con dificultad auditiva debe sentarse de manera que la cara del orador quede bien iluminada y sea fácil de ver. Aunque el habla debe hacerse en voz clara y fuerte, hay que tener presente que en las pérdidas auditivas sensorineurales en general y en los ancianos con hipoacusia en particular, el reclutamiento (percepción anormal de sonidos fuertes) puede ser problemático. Sobre todo, no es posible la comunicación óptima sin que ambas partes pongan su atención íntegra y total.

## ■ PREVENCIÓN

Las pérdidas auditivas conductivas pueden prevenirse con el tratamiento antibiótico pronto con duración adecuada para la AOM, y con la ventilación del oído medio a través de tubos de timpanostomía en los derrames del oído medio que duren 12 semanas o más. La pérdida de la función vestibular y la sordera debida a aminoglucósidos puede prevenirse en gran medida mediante la vigilancia cuidadosa de las concentraciones séricas máxima y mínima del fármaco.

Casi 10 millones de estadounidenses tienen hipoacusia inducida por ruido y 20 millones están expuestos a ruido peligroso en su ambiente de trabajo. La hipoacusia inducida por ruido puede prevenirse si se evita la exposición a ruidos intensos y con el uso regular de tapones para los oídos u orejeras llenas con líquido para atenuar el ruido intenso. Las actividades de alto riesgo para la hipoacusia por ruido incluyen trabajos con equipo eléctrico en madera y metales, y tiro al blanco y cacería con armas de fuego pequeñas. Todas las máquinas de combustión interna y eléctricas, incluidas barredoras de nieve y hojas, vehículos para nieve, lanchas con motores fuera de borda y sierras eléctricas requieren protección auditiva para el usuario. Toda hipoacusia inducida por ruido es prevenible mediante la educación, la cual debe iniciar antes de la adoles-

encia. La *Occupational Safety and Health Administration* (OSHA) requiere programas de conservación industrial de la audición cuando la exposición en un periodo de 8 h promedia los 85 dB. La OSHA obliga a que los trabajadores de ambientes tan ruidosos tengan programas de vigilancia y protección auditiva que incluyan una detección previa a la contratación, valoración audiológica anual y uso obligatorio de protectores auditivos. La OSHA restringe la exposición a sonidos intensos superiores a 85 dB en el ambiente laboral, reduce a la mitad el tiempo de exposición permitido por cada incremento de 5 dB por arriba de este umbral; por ejemplo, se permite la exposición a 90 dB durante 8 h, a 95 dB por 4 h y a 100 dB durante 2 h.

## LECTURAS ADICIONALES

- BISHOP CE, EBY TL: The current status of audiologic rehabilitation for profound unilateral sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 120:552, 2010
- HILGERT N et al: Function and expression pattern of nonsyndromic deafness genes. *Curr Mol Med* 9:546, 2009
- LALWANI AK (ed): *Current Diagnosis and Treatment in Otolaryngology—Head & Neck Surgery*, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 2011
- MERCHANT SN, ROSOWSKI JJ: Conductive hearing loss caused by third-window lesions of the inner ear. *Otol Neurotol* 29:282, 2008
- SPRINZL GM, RIECHELMANN H: Current trends in treating hearing loss in elderly people: A review of the technology and treatment options—a mini-review. *Gerontology* 56:351, 2010

# CAPÍTULO 31

## Faringitis, sinusitis, otitis y otras infecciones de vías respiratorias superiores

Michael A. Rubin  
Larry C. Ford  
Ralph Gonzales

Las infecciones de vías respiratorias superiores (URI, *upper respiratory infections*) tienen una influencia extraordinaria en la salud pública. Constituyen algunas de las causas más frecuentes por las cuales los pacientes visitan a médicos familiares o de atención primaria y, a pesar de que los trastornos de ese tipo no suelen ser graves, su gran incidencia y tasas de transmisión hacen que aquéllas constituyan algunas de las principales causas de ausentismo laboral o escolar. Una escasa cantidad de casos (~25%) es causada por bacterias, pero las infecciones de este tipo constituyen las entidades principales contra las cuales se prescriben y administran antibióticos a nivel ambulatorio (extrahospitalario) en Estados Unidos. El consumo enorme de antibióticos contra las enfermedades en cuestión ha contribuido al incremento de la resistencia a dichos fármacos, entre los agentes patógenos de origen extrahospita-

rio, como *Streptococcus pneumoniae*, tendencia que por sí misma tiene una trascendencia enorme en todo lo relacionado con la salud pública.

Muchas de las URI son generadas por virus, pero es difícil diferenciar entre una infección viral primaria y otra bacteriana primaria. Prácticamente son idénticos los signos y los síntomas de ambos tipos de infecciones. Mientras no se cuente con métodos congruentes, baratos y rápidos y se les utilice de forma amplia, las infecciones agudas tendrán que ser diagnosticadas más bien con fundamentos clínicos. El empleo juicioso y la posibilidad de utilizar de manera errónea los antibióticos en tales situaciones constituyen problemas grandes y definidos.

## INFECCIONES INESPECÍFICAS DE VÍAS RESPIRATORIAS SUPERIORES

Las URI inespecíficas constituyen un grupo definido de trastornos que en conjunto constituyen la causa principal de las visitas extrahospitalarias en Estados Unidos. Por definición, este tipo de infecciones inespecíficas no tiene signos notables de localización; se les ha identificado por diversos nombres descriptivos, todos ellos con el calificativo de agudos, que incluyen: *rinitis infecciosa*, *rinofaringitis-nasofaringitis*, *coriza* y *catarro nasal* y también la denominación *resfriado común*.

### Etiología

Las clasificaciones de URI muy diversas traducen la enorme variedad de agentes infecciosos causales y las manifestaciones heterogéneas de las causas patógenas habituales. Prácticamente todas las URI inespecíficas son causadas por virus de múltiples familias y muchos tipos antigénicos. Por ejemplo, se conocen como mínimo 100 inmunotipos del rinovirus

(cap. 186), que es el origen más frecuente de URI (~30 a 40% de los casos); otros microorganismos patógenos incluyen el virus de influenza (tres inmunotipos) (cap. 187); el de parainfluenza (cuatro inmunotipos); el coronavirus (como mínimo, tres inmunotipos), y el adenovirus (47 inmunotipos) (cap. 186). El virus sincitial respiratorio (RSV, *respiratory syncytial virus*), un agente patógeno definido que afecta poblaciones pediátricas, también es una causa identificada de enfermedad notable en personas de edad avanzada y sujetos inmunodeprimidos. Otros muchos virus más que abarcan algunos sin un vínculo típico con las URI (enterovirus, virus de rubéola y de varicela zoster) ocasionan un pequeño porcentaje de casos en adultos, cada año. Nuevas modalidades diagnósticas (como el estudio del material nasofaríngeo obtenido con aplicador, por medio de la reacción en cadena de polimerasa [PCR, *polymerase chain reaction*]) asignan un origen viral, pero son escasas las opciones terapéuticas específicas y, en una proporción sustancial de casos no se identifica microorganismo patógeno alguno. En un adulto por lo demás sano, casi nunca se necesitan investigaciones diagnósticas específicas, además del diagnóstico clínico.

### Manifestaciones clínicas

Los signos y los síntomas de las URI inespecíficas son similares a los de otras URI, pero no tienen una ubicación tan precisa en algún tipo anatómico particular, como senos paranasales, faringe o vías respiratorias inferiores. El cuadro clínico inicial de una URI inespecífica suele ser un síndrome catarral agudo, poco intenso y que cura por sí solo, con una mediana de duración de una semana (límite de dos a 10 días). Los signos y los síntomas son heterogéneos y muy variables de un paciente a otro. Las manifestaciones principales de estos signos y síntomas inespecíficos comprenden rinorrea (con exudado purulento o sin él), congestión nasal, tos y faringitis. Otras manifestaciones variables, como fiebre, malestar general, estornudos, linfadenopatía y ronquera son más frecuentes y, en lactantes y niños de corta edad, se detecta en particular la fiebre. La presentación variable quizá manifieste diferencias en la respuesta del hospedador y también de los microorganismos infectantes; por ejemplo, a veces se observan mialgias y fatiga en las infecciones de influenza y parainfluenza, en tanto que la conjuntivitis puede sugerir ataque por un adenovirus o un enterovirus. Los datos en la exploración física suelen ser inespecíficos y de escaso significado. De 0.5 a 2% de los resfriados se complica por infecciones bacterianas secundarias (p. ej., rinosinusitis, otitis media y neumonía), en particular en poblaciones de alto riesgo, como lactantes, personas de edad avanzada y enfermos crónicos. Las infecciones bacterianas secundarias casi siempre se caracterizan por una evolución duradera, gravedad cada vez mayor y localización de signos y síntomas y a menudo una recurrencia después de la mejoría clínica inicial. La expulsión de secreciones purulentas de las fosas nasales o de la faringe suele ser interpretada de manera errónea como indicación de sinusitis o faringitis bacteriana; sin embargo, dichas secreciones también aparecen en las URI inespecíficas y, en ausencia de otros signos clínicos, casi no orientan en la identificación de una infección bacteriana.

### TRATAMIENTO Infecciones de vías respiratorias superiores

Los antibióticos no tienen utilidad alguna en el tratamiento de las URI inespecíficas sin complicaciones y su empleo erróneo probablemente facilita la aparición de resistencia a antimicrobianos; incluso en voluntarios sanos, un solo ciclo de azitromicina o claritromicina puede generar meses más tarde resistencia a macrólidos en estreptococos de la boca. Si no surgen manifestaciones clínicas de infección bacteriana, el tratamiento será totalmente sintomático con descongestivos y antiinflamatorios no esteroideos. Suelen ser útiles otras medidas terapéuticas orientadas a síntomas específicos, como uso de dextrometorfano contra la tos y troscos con anestésico local para combatir la faringitis. Los estudios clínicos con cinc, vitamina C, equinácea y otros remedios alternativos en seres humanos, no han hallado beneficios constantes en el tratamiento de las URI inespecíficas.

## INFECCIONES DE SENOS PARANASALES

El término *rinosinusitis* denota el cuadro inflamatorio que afecta las cuatro estructuras en pares que rodean a las cavidades nasales. Aunque la mayoría de los casos de sinusitis abarca más de un seno, el afectado con mayor frecuencia suele ser el maxilar superior; en orden de frecuencia le siguen los senos etmoidal, frontal y esfenoidal. Cada uno está revestido de epitelio de tipo respiratorio, que secreta moco, transportado por acción de cilios a través de los orificios sinusales y de ahí a la cavidad nasal. En circunstancias normales, el moco no se acumula en los senos paranasales, que en su mayor parte permanecen estériles a pesar de que están muy cerca de las vías nasales con abundantes bacterias; sin embargo, si se obstruyen los orificios sinusales y si son deficientes o fallan los mecanismos de limpieza de los cilios, se pueden retener las secreciones y así surgen los signos y los síntomas típicos de la sinusitis. Al acumularse las secreciones por la obstrucción, se tornan más susceptibles de infecciones por diversos agentes patógenos, como virus, bacterias y hongos. La sinusitis afecta a una proporción extraordinaria de la población y es la causa de las millones de consultas que se hacen a los médicos familiares o de atención primaria cada año y, en orden de frecuencia, es la quinta entidad patológica contra la cual se administran antibióticos. De manera característica, la sinusitis se clasifica según su duración (aguda en comparación con crónica) y causa (infecciosa, en comparación con no infecciosa) y, si es infecciosa, según el tipo de microorganismo patógeno que interviene (viral, bacteriano o micótico).

### ■ RINOSINUSITIS AGUDA

Este padecimiento, que se define como la sinusitis que dura menos de cuatro semanas, es el origen de la mayor parte de los casos de esta enfermedad. El diagnóstico de muchos de los pacientes se realiza de manera extrahospitalaria y suele ser más bien consecuencia de una URI viral que le antecede. A menudo es difícil diferenciar, con bases clínicas, una sinusitis bacteriana aguda de otra de origen viral. Por esta razón, tal vez no quepa la sorpresa de que se administren con frecuencia antibióticos contra tal trastorno (85 a 98%).

### Etiología

La obstrucción de los orificios sinusales que culmina en la rinosinusitis puede provenir de elementos infecciosos o no infecciosos. Las causas no infecciosas incluyen la rinitis alérgica (con edema de la mucosa u obstrucción por pólipos); barotraumatismo (p. ej., buceo en aguas profundas o viajes en aviones) y exposición a sustancias irritantes. La obstrucción también surge por tumores nasales y sinusales (p. ej., carcinoma escamoso) o enfermedades granulomatosas (p. ej., granulomatosis con poliangeítis [enfermedad de Wegener] o rinoscleroma) y trastornos que alteran el contenido de moco (p. ej., fibrosis quística) que ocasionan sinusitis al entorpecer la eliminación del mismo. En las unidades de cuidados intensivos, entre los principales factores de riesgo de que surja sinusitis de origen nosocomial están la intubación nasotraqueal y los catéteres nasogástricos.

La rinosinusitis viral muestra una frecuencia mucho mayor que la sinusitis bacteriana, aunque en un número relativamente pequeño de estudios se han analizado muestras de aspiración sinusal en busca de virus diferentes. En las investigaciones realizadas de esa forma, los virus aislados con mayor frecuencia, solos y también con bacterias, han sido rinovirus, virus de parainfluenza y de influenza. Las causas bacterianas de la sinusitis han sido mejor descritas. Entre los casos de origen extrahospitalario, *S. pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* no tipificable constituyen los factores más comunes, los cuales ocasionan 50 a 60% de los casos. *Moraxella catarrhalis* origina enfermedad en un porcentaje importante de niños (20%), pero en una cifra menor de adultos. Otras especies de estreptococos y *Staphylococcus aureus* ocasionan sólo un porcentaje pequeño de casos, aunque hay interés cada vez mayor por la aparición de *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA, *methicillin-resistant S. aureus*) de origen extrahospitalario. Es difícil valorar si una bacteria detectada en cultivo constituye un microorganismo infectante verdadero, ya que una muestra quizá no se obtuvo de una profundidad suficiente (que no cabría esperar esterilidad en ella) o sobre todo en caso de una intervención quirúrgica previa de senos, en la cual un microor-



ganismo pudo haber proliferado. En ocasiones, se detectan anaerobios, en caso de infecciones de las raíces de premolares, que se propagaron y penetraron en el seno maxilar superior vecino. No se ha definido la participación de *Chlamydomyces pneumoniae* y de *Mycoplasma pneumoniae* en la patogenia de la sinusitis aguda. Por lo general, los casos de origen nosocomial provienen de bacterias presentes en el entorno hospitalario, las cuales incluyen *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter*. A menudo, las infecciones mencionadas provienen de varios microorganismos e intervienen algunos que son muy resistentes a innumerables antibióticos. Entre las causas corroboradas de las sinusitis también están las micosis, si bien muchos casos agudos se observan en pacientes inmunodeprimidos y constituyen infecciones invasoras que pueden ser letales. El ejemplo mejor conocido es la mucormicosis rinocerebral causada por hongos del orden Mucorales, el cual incluye *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Mucor*, *Mycocladius* (antes *Absidia*) y *Cunninghamella* (cap. 205). De manera clásica, las infecciones mencionadas afectan a diabéticos con cetoacidosis, pero pueden también aparecer en quienes han recibido un trasplante, en individuos con cánceres hematológicos y en pacientes sometidos por largo tiempo a corticoterapia o administración de deferoxamina. Otros mohos hialinos, como *Aspergillus* y *Fusarium*, son causas ocasionales de la enfermedad.

### Manifestaciones clínicas

La mayor parte de los casos de sinusitis aguda surge después de URI viral o junto con ella y es difícil diferenciar los signos clínicos de una y de otra. Una proporción importante de individuos con resfriados tienen inflamación de los senos, aunque, como se mencionó, la sinusitis bacteriana verdadera complica sólo 0.2 a 2% de tales infecciones virales. Entre las manifestaciones comunes iniciales de la sinusitis están expulsión de secreciones nasales y congestión de vías nasales, dolor facial a la presión y cefalea. A menudo se considera que la secreción purulenta, espesa u oscura de las vías nasales denota sinusitis bacteriana, pero también aparece en los comienzos de las infecciones virales como la del resfriado común y no es específica de las infecciones bacterianas. Otros signos inespecíficos comprenden tos, estornudos y fiebre. La sinusitis bacteriana a veces se acompaña de odontalgia que suele afectar los molares superiores y también de halitosis (mal aliento).

En la sinusitis aguda, el dolor espontáneo o la presión suele localizarse en el seno afectado (en particular el maxilar superior) y empeora cuando la persona flexiona la cintura hacia delante o está en decúbito dorsal. Las manifestaciones de sinusitis esfenoidal o etmoidal avanzada, a pesar de ser inusuales, tal vez sean intensas e incluyen dolor frontal o retroorbitario intenso que irradia al occipucio, trombosis del seno cavernoso y signos de celulitis orbitaria. La sinusitis focal aguda es poco común, pero hay que pensar en ella, por la afectación del seno maxilar superior y la fiebre en individuos con síntomas intensos, sea cual sea la duración de la enfermedad. De forma similar, el cuadro clínico inicial en individuos con sinusitis frontal avanzada puede comprender el llamado *tumor congestivo de Pott* en que hay hinchazón de partes blandas y edema blando sobre el hueso frontal, con un absceso subperióstico. Entre las complicaciones de la sinusitis que a veces son letales están la meningitis y los abscesos epidurales y cerebrales.

El cuadro inicial de la rinosinusitis micótica aguda (como la mucormicosis, cap. 205), suele incluir síntomas que dependen de efectos congestivos, en particular si la infección se ha propagado a las órbitas y al seno cavernoso. Con frecuencia surgen signos, como hinchazón y celulitis orbitaria, proptosis, ptosis y disminución de los movimientos extraoculares, así como dolor retroorbitario o periorbitario. Asimismo, de modo habitual surgen úlceras nasofaríngeas, ectasia y cefaleas y, en casos más avanzados, se ha descrito afectación de los pares craneales V y VII. En la exploración a veces se detecta erosión de huesos. A menudo el cuadro al parecer no es muy grave a pesar de la naturaleza evolutiva rápida de las infecciones en cuestión.

Los individuos con sinusitis aguda de origen nosocomial muchas veces están en estado crítico y, de este modo, no presentan los signos clínicos corrientes de la sinusitis. Sin embargo, hay que sospechar la identidad del trastorno, es decir, cuando una persona hospitalizada que tiene factores de riesgo apropiados (p. ej., intubación nasotraqueal) termina por mostrar fiebre sin ninguna otra causa manifiesta.

### Diagnóstico

Por lo regular, es difícil diferenciar entre la rinosinusitis viral y la bacteriana, en el entorno extrahospitalario, ante la escasa sensibilidad y especificidad de las manifestaciones clínicas habituales. Una manifestación clínica que se ha utilizado para orientar en las decisiones diagnósticas y terapéuticas es la duración de la enfermedad. La sinusitis bacteriana aguda es poco frecuente en individuos cuyos síntomas han persistido por menos de 10 días y, por esa razón, los grupos de expertos han recomendado reservar tal denominación a individuos con “síntomas persistentes” (por más de 10 días en adultos o más de 10 a 14 días en niños), acompañados de tres signos cardinales, como secreción purulenta por vías nasales, obstrucción de vías nasales y dolor facial (cuadro 31-1). Incluso en individuos que cumplen con los criterios anteriores, sólo 40 a 50% tiene sinusitis bacteriana verdadera. No se recomienda en la parte aguda de la enfermedad usar tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) ni radiografía de senos nasales, en particular en el comienzo de la enfermedad (es decir, antes de 10 días), dada la elevada prevalencia de anomalías similares en individuos con rinosinusitis viral aguda. En la valoración de la sinusitis persistente, recurrente o crónica, la CT de los senos paranasales es el estudio radiográfico más indicado.

Por medio de la anamnesis y los antecedentes, el ambiente o ambos elementos, a menudo se identifican casos de sinusitis aguda por bacterias anaerobias, sinusitis micótica aguda o sinusitis de origen no infeccioso (p. ej., la de tipo alérgico). En el caso de un paciente inmunodeprimido con sinusitis micótica aguda, es necesaria la exploración inmediata por parte de un otorrinolaringólogo. Un patólogo debe estudiar fragmentos de biopsia de las zonas afectadas en busca de elementos de hifas del hongo e invasión hística. Los casos en que se sospeche sinusitis aguda de origen nosocomial deben ser confirmados por medio de la CT de senos paranasales. El tratamiento debe orientarse al microorganismo patógeno, razón por la cual hay que obtener material de aspiración de los senos para cultivo y pruebas de susceptibilidad (antibiogramas), de ser posible, antes de administrar el tratamiento con antimicrobianos.

### TRATAMIENTO Sinusitis aguda

Muchos enfermos con el diagnóstico clínico de rinosinusitis aguda mejoran sin antibióticos. La estrategia inicial preferida entre quienes tienen síntomas leves o moderados de poca duración es el tratamiento orientado al alivio sintomático y la facilitación del drenaje sinusal con descongestivos orales y tópicos, lavado con solución salina en vías nasales y (por lo menos en personas con el antecedente con sinusitis o alergias crónicas), glucocorticoides por vía nasal. Estudios recientes han planteado duda sobre la utilidad de los antibióticos y los glucocorticoides inhalados en la rinosinusitis aguda. En una notable investigación doble ciega, con asignación al azar, en que los testigos recibieron placebo, los antibióticos y los glucocorticoides tópicos no tuvieron trascendencia notable en la curación, en una población de estudio de enfermos de los cuales la mayor parte había tenido síntomas por más de siete días. Es necesario utilizar antibióticos en adultos cuyo trastorno no mejora después de siete días; en niños cuyo estado no mejora luego de 10 a 14 días y en pacientes con síntomas más graves (sea cual sea su duración) (cuadro 31-1). Las medidas terapéuticas empíricas en adultos con sinusitis extrahospitalaria debe consistir en algún fármaco con el espectro más pequeño que tenga utilidad contra casi todas las bacterias patógenas comunes, incluidas *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, como la amoxicilina. Ningún estudio clínico apoya el uso de antibióticos de amplio espectro para casos corrientes de sinusitis bacteriana, incluso hoy en día en que se detecta *S. pneumoniae* resistente a fármacos. Incluso 10% de los enfermos no mejora con el tratamiento inicial a base de antimicrobianos; en tales casos, habrá que pensar en la aspiración de los senos paranasales, lavado de los mismos en ambas técnicas, por parte de un otorrinolaringólogo. No se recomienda usar antibióticos con propósito profiláctico para evitar episodios de sinusitis bacteriana aguda recurrente.

La intervención quirúrgica y la administración intravenosa de antibióticos por lo común sólo se utilizan en sujetos con enferme-

**CUADRO 31-1** Lineamientos para el diagnóstico y el tratamiento de la sinusitis aguda

Grupos de edad	Criterios diagnósticos	Recomendaciones terapéuticas <sup>a</sup>
Adultos	Síntomas moderados (p. ej., secreción purulenta y congestión nasal o tos) por más de 10 días o Síntomas intensos de cualquier duración que incluyen hinchazón unilateral o focal de la cara o dolor en una pieza dental	<i>Tratamiento inicial:</i> Amoxicilina, 500 mg PO c/8 h u 875 mg PO c/12 h <i>Paciente alérgico a la penicilina:</i> TMP-SMX, 1 comprimido DS, PO c/12 h durante 10 a 14 días <i>Exposición a antibióticos en los últimos 30 días o prevalencia de Streptococcus pneumoniae resistente a penicilina &gt;30%:</i> Amoxicilina con clavulanato (liberación extendida), 2 000 mg PO c/12 h; o Una fluoroquinolona antineumocócica (p. ej., levofloxacina, 500 mg PO c/24 h) <i>Ineficacia terapéutica reciente:</i> Amoxicilina con clavulanato (liberación extendida), 2 000 mg PO c/12 h o Amoxicilina, 1 500 mg c/12 h y además clindamicina, 300 mg PO c/24 h o Una fluoroquinolona antineumocócica (p. ej., levofloxacina, 500 mg PO c/24 h)
Niños	Síntomas moderados (p. ej., secreción purulenta y congestión nasal o tos) durante más de 10-14 días o Síntomas intensos de cualquier duración que incluyen fiebre >38.6°, hinchazón o dolor unilateral o focal de la cara	<i>Tratamiento inicial:</i> Amoxicilina, 45-90 mg/kg c/24 h (hasta llegar a 2 g) PO en fracciones (c/12 o c/8 h); o Cefuroxima axetilo, 30 mg/kg c/24 h PO en fracciones (c/12 h); o Cefdinir, 14 mg/kg PO c/24 h <i>Exposición a antibióticos en los 30 días previos, ineficacia terapéutica reciente o prevalencia de S. pneumoniae resistente a penicilina &gt;30%:</i> Amoxicilina, 90 mg/kg c/24 h (incluso 2 g) PO en fracciones (c/12 h), a la que se añade clavulanato, a razón de 6.4 mg/kg c/24 h PO en fracciones (c/12 h) (suspensión de potencia extra); o Cefuroxima axetilo, 30 mg/kg c/24 h PO en fracciones (c/12 h); o Cefdinir, 14 mg/kg PO c/24 h

<sup>a</sup> Salvo que se especifique lo contrario, el tratamiento dura casi siempre 10 días y se practica vigilancia ulterior apropiada.

**Abreviaturas:** DS, potencia doble; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol; PO, por vía oral.

**Fuentes:** American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement, 2001; Rosenfeld et al., 2007.

dad grave y en quienes tienen complicaciones intracraneales, como absceso y afectación orbitaria. Los pacientes inmunodeprimidos con sinusitis micótica invasora aguda casi siempre necesitan desbridamiento quirúrgico extenso y tratamiento con antimicóticos por vía IV, que tengan actividad contra las hifas del hongo, como anfotericina B. El tratamiento específico debe individualizarse con arreglo a la especie del hongo y sus susceptibilidades y según las características de cada enfermo.

El tratamiento de la sinusitis de origen nosocomial debe comenzar con antibióticos de amplio espectro para combatir los microorganismos patógenos habituales y con frecuencia resistentes, como *S. aureus* y bacilos gramnegativos. Hecho lo anterior, el tratamiento debe ajustarse a los resultados de los cultivos y antibiogramas del material sinusal aspirado.

## ■ SINUSITIS CRÓNICA

Ésta se caracteriza por manifestaciones de inflamación de senos paranasales que duran más de 12 semanas; la enfermedad muy a menudo proviene del ataque de bacterias u hongos y es muy difícil en casi todos los casos su curación clínica. Muchos enfermos han recibido ciclos repetidos de antibacterianos y también han sido objeto de innumerables intervenciones quirúrgicas de senos paranasales, lo cual agrava el peligro de proliferación con microorganismos patógenos resistentes a antibióticos y de mostrar complicaciones quirúrgicas. En ellos, se observan cifras grandes de morbilidad, a veces en el transcurso de años.

En la *sinusitis bacteriana crónica*, se piensa que la infección proviene de las deficiencias del mecanismo de limpieza mucociliar, por infecciones repetitivas y no por la infección bacteriana resistente. Sin embargo, no se conoce en detalle la patogenia del problema. Algunos cuadros clínicos, como la fibrosis quística, predisponen a los pacientes a la sinusitis

bacteriana crónica, pero muchos sujetos con la rinosinusitis crónica no tienen trastornos de fondo o primarios netos que culminen en la obstrucción del drenaje de los senos, la deficiencia de la acción de los cilios o la disfunción inmunitaria. Los pacientes presentan congestión constante de vías nasales y "presión" sinusal, con periodos intermitentes en que se agrava el cuadro, todo lo cual puede persistir durante años. La CT es útil para valorar la magnitud de la enfermedad, detectar algún defecto anatómico subyacente o un cuadro obstructivo (p. ej., un pólipos) y cuantificar la respuesta al tratamiento. El grupo asistencial debe incluir un otorrinolaringólogo para que se encargue de los estudios endoscópicos y obtenga muestras de tejido para estudio histológico y cultivos. El cultivo de material obtenido por endoscopia, además de tener un mayor índice confirmatorio, también permite, gracias a ella, la visualización directa de anomalías anatómicas.

La *sinusitis micótica crónica* es una enfermedad de hospedadores con buena función inmunitaria y casi nunca es invasora, aunque en ocasiones se observa padecimiento invasor progresivo. La enfermedad no invasora, que de forma típica proviene de hongos hialinos, como las especies de *Aspergillus*, y hongos dematiáceos, como especies de *Curvularia* o *Bipolaris*, puede asumir diversas modalidades iniciales. En la presentación indolente de poca intensidad, que por lo común aparece en el marco de ineficacia repetida de los antibacterianos, en la CT de senos posiblemente se identifiquen sólo cambios inespecíficos de la mucosa. Persiste alguna controversia sobre este punto, pero en tales casos por lo común se logra curación con la intervención quirúrgica endoscópica y no hay necesidad de antimicóticos. El cuadro inicial de otra forma de la enfermedad es el de síntomas de larga evolución a menudo de un solo lado y opacificación de un solo seno en estudios de imágenes como consecuencia de un micetoma (bola fungosa) dentro del seno paranasal. El trastorno mencionado también se trata de modo quirúrgico, aunque en el caso raro en que hay erosión de hueso, quizás esté justificado el tratamiento antimicótico sistémico. La tercera modalidad de la enfermedad,

conocida como *sinusitis micótica alérgica*, surge en individuos con el antecedente de poliposis nasal y asma, que han sido objeto de múltiples cirugías de los senos paranasales. Las personas con dicho trastorno secretan un moco espeso con abundantes eosinófilos, con la consistencia de “mantequilla de cacahuate”, en el cual hay escasas hifas del hongo en el estudio histológico. El cuadro clínico inicial en tales enfermos es el de pansinusitis.

## TRATAMIENTO Sinusitis crónica

El tratamiento de la sinusitis bacteriana crónica es muy difícil y consiste más bien en ciclos repetidos de antibioticoterapia orientada por datos de cultivo, a veces de tres a cuatro semanas en cada ocasión; administración intranasal de glucocorticoides y lavado mecánico de los senos paranasales con solución salina estéril. Si el tratamiento anterior es ineficaz, tal vez esté indicada la intervención quirúrgica de los senos y a veces con ella se obtiene alivio notable, aunque de corta duración. El tratamiento de la sinusitis micótica crónica consiste en la extracción quirúrgica del moco impactado. Por desgracia, la recurrencia es frecuente.

## INFECCIONES DEL OÍDO Y LA MASTOIDES

Las infecciones del oído y las estructuras vecinas abarcan los oídos medio e interno e incluyen piel, cartílago, periostio, conducto auditivo y cavidades timpánicas y mastoideas. Los virus y las bacterias son la causa conocida de tales infecciones, de las cuales algunas ocasionan notable morbilidad si no son tratadas de modo apropiado.

### INFECCIONES DE LAS ESTRUCTURAS DEL OÍDO EXTERNO

Por lo regular es difícil diferenciar entre las infecciones de las estructuras del oído externo y las de los cuadros inflamatorios no infecciosos con manifestaciones clínicas similares. Los clínicos deben pensar en los trastornos inflamatorios como causas posibles de irritación del oído externo, en particular si no se detecta adenopatía local o regional. Además de las causas más sobresalientes de inflamación, como traumatismos, picaduras de insectos, exposición excesiva a los rayos solares o al frío extremo, en el diagnóstico diferencial es necesario incluir padecimientos menos frecuentes, como los trastornos autoinmunitarios (p. ej., el lupus eritematoso o la policondritis recurrente) y las vasculitis (p. ej., granulomatosis con poliangeitis [enfermedad de Wegener]).

#### Celulitis auricular

La entidad patológica mencionada es la infección de la piel que cubre el oído externo y de modo característico surge después de traumatismos locales de poca intensidad. El trastorno incluye signos y síntomas clásicos de celulitis, con dolor a la palpación, eritema, hinchazón y calor del oído externo (en particular, el lóbulo), pero sin afectación manifiesta del conducto auditivo ni las estructuras internas. El tratamiento comprende la aplicación de compresas calientes y antibióticos ingeridos, como la dicloxacilina que muestra actividad contra los microorganismos patógenos característicos de la piel y las partes blandas (de manera específica, *S. aureus* y estreptococos). En casos más graves, a veces se necesitan antibióticos por vía IV como alguna cefalosporina de la primera generación (p. ej., cefazolina), o una penicilina resistente a la penicilinas (p. ej., nafcilina) y también pensar en MRSA si los factores de riesgo o la ineficacia del tratamiento indican la posibilidad de que actúe dicho microorganismo.

#### Pericondritis

La pericondritis, que es la infección del pericondrio del cartílago auricular surge de modo característico después de traumatismos locales (p. ej., perforación de la oreja, quemaduras o desgarros). A veces, si la infección penetra hasta el propio cartílago del pabellón auditivo, puede surgir condritis. La infección se asemeja muy de cerca a la celulitis auricular e incluye eritema, hinchazón y dolor extraordinario del pabellón auri-

lar, aunque en la pericondritis hay una afectación menos frecuente del lóbulo. Los microorganismos patógenos que afectan con mayor frecuencia son *P. aeruginosa* y *S. aureus*, aunque a veces intervienen otros agentes gramnegativos y grampositivos. El tratamiento incluye antibióticos de acción sistémica con actividad contra *P. aeruginosa* y *S. aureus*. De forma típica se utiliza una penicilina contra seudomonas (p. ej., piperacilina) o una combinación de una penicilina resistente a la penicilinas y una quinolona contra seudomonas (p. ej., nafcilina y, además, ciprofloxacina). La incisión y el drenaje pueden ser útiles para obtener material de cultivo y la curación de la infección, que por lo regular dura semanas. Si la pericondritis no mejora con los antimicrobianos adecuados, el clínico debe pensar que proviene de un factor inflamatorio no infeccioso, como la pericondritis recurrente.

#### Otitis externa

El término *otitis externa* denota el conjunto de enfermedades que afectan más bien el meato auditivo. El trastorno suele ser consecuencia de una combinación de calor y humedad retenida, con descamación y maceración del epitelio del conducto auditivo externo. Se conocen varias modalidades de la enfermedad: circunscrita, difusa, crónica e invasora. Prácticamente todas provienen de la afectación predominante de bacterias y, entre ellas, las más comunes son *P. aeruginosa* y *S. aureus*.

La otitis externa circunscrita aguda (*furunculosis*) puede aparecer en el tercio externo del conducto auditivo, donde la piel cubre el cartílago y son muchos los folículos pilosos. Como ocurre con la furunculosis en otros sitios del cuerpo, el agente patógeno usual es *S. aureus* y el tratamiento consiste de manera típica en una penicilina antiestafilocócica ingerida (p. ej., dicloxacilina), con incisión y drenaje si se formó un absceso.

La otitis externa difusa y aguda se conoce también como *oreja de nadador*, aunque puede aparecer en individuos que en fecha reciente no nadaron. El calor, la humedad y el hecho de que no existe cerumen protector, hacen que en el conducto auditivo haya humedad excesiva y aumento de pH, lo cual a su vez ocasiona maceración e irritación de la piel. En tal situación aparece la infección y el microorganismo patógeno predominante es *P. aeruginosa*, aunque se han identificado en enfermos con el trastorno otros microorganismos gramnegativos y grampositivos y, en contadas ocasiones, levaduras. La enfermedad casi siempre comienza con prurito y llega al dolor intenso, desencadenado por la manipulación del pabellón auditivo y del trago. Por lo regular, el comienzo del dolor acompaña a la aparición de eritema, hinchazón del conducto auditivo, a menudo con una secreción blanquecina y aglutinante escasa. El tratamiento comprende la limpieza del conducto para eliminar restos hísticos y mejorar la actividad de los fármacos tópicos, por lo regular solución salina hipertónica o mezclas de alcohol y ácido acético. La inflamación también se puede aplacar mediante la adición de glucocorticoides al tratamiento o al utilizar solución de Burow (acetato de aluminio en agua). Los antibióticos son más eficaces si se aplican de forma local. Con las mezclas óticas, se actúa contra el agente patógeno de manera adecuada y tales preparados por lo regular combinan neomicina y polimixina, con glucocorticoides o sin ellos. De manera característica, sólo se utilizan los antimicrobianos con acción sistémica en casos de enfermedad grave e infecciones de hospedadores inmunodeprimidos.

La otitis externa crónica es causada sobre todo por irritación local repetitiva, que surge más a menudo por la salida persistente de secreción, de una infección crónica del oído medio. En ocasiones el trastorno, proviene de otras causas de irritación repetitiva como la introducción de aplicadores de algodón u otros cuerpos extraños en el conducto auditivo, así como infecciones crónicas inusuales, como sífilis, tuberculosis y lepra. De forma característica, la otitis crónica externa asume la forma de dermatitis eritematosa exfoliativa en que la manifestación predominante es el prurito y no el dolor; es importante que el clínico diferencie el trastorno de otros que producen un cuadro clínico similar, como la dermatitis atópica o la seborreica, la psoriasis y la dermatomicosis. El tratamiento comprende identificar y tratar o eliminar el elemento patógeno, aunque suele ser difícil obtener la curación plena.

La otitis externa invasora, conocida también como *maligna* o *necrosante*, es un trastorno maligno que puede ser letal y que afecta de modo predominante a personas de edad avanzada diabéticos y a otros sujetos inmunodeprimidos. La enfermedad comienza en el conducto auditivo



externo en la forma de una infección de partes blandas que evoluciona poco a poco en el transcurso de semanas o meses y que es difícil de diferenciarla de un caso grave de otitis externa crónica, por la presencia de otorrea purulenta y eritema e hinchazón de oído y del conducto externo. El sujeto señala otalgia profunda e intensa, la cual casi nunca guarda proporción con los signos detectados en la exploración y permite diferenciar la otitis externa invasora, de la crónica. El signo característico en la exploración es la presencia de tejido de granulación en la pared posteroinferior del conducto auditivo externo, cerca de la unión del hueso y el cartilago. Sin tratamiento ni medidas para detenerla, la infección migra hasta la base del cráneo (con lo cual ocasiona osteomielitis de dicha zona ósea), las meninges y el cerebro, con una tasa elevada de mortalidad. En ocasiones, el trastorno afecta pares craneales y en primer lugar lo hace con el nervio facial, así como con mayor frecuencia. Hay trombosis del seno sigmoide si la infección se extiende hasta esa zona. Cabe utilizar la CT, en la cual puede identificarse erosión del hueso temporal y la base del cráneo, datos que pueden ser útiles para valorar la extensión y la magnitud de la intensidad, así como los estudios gammagráficos con galio y tecnecio-99. *Pseudomonas aeruginosa* es el agente patógeno hallado con mayor frecuencia, aunque la enfermedad también proviene de la acción de *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Aspergillus*, *Actinomyces* y algunas bacterias gramnegativas. En todos los casos es necesario limpiar el conducto auditivo externo y obtener una muestra para biopsia de la parte interna del tejido de granulación (o de planos más profundos) para cultivar el microorganismo patógeno. La antibioticoterapia por vía IV se administra por ciclos duraderos (seis a ocho semanas) y se dirige de manera específica contra el microorganismo patógeno identificado. En el caso de *P. aeruginosa*, el régimen de modo típico incluye una penicilina o una cefalosporina contra pseudomonas (p. ej., piperacilina o ceftazidima), con un aminoglucósido. A menudo se utiliza una fluoroquinolona en vez del aminoglucósido que puede administrarse por vía oral, dada la excelente biodisponibilidad de esta categoría de fármacos. Además, por lo común se aplican en el oído soluciones óticas con antibióticos, que contengan el fármaco activo contra *Pseudomonas* (p. ej., ciprofloxacina), en combinación con glucocorticoides para reducir la inflamación. En ocasiones, se tratan los casos de otitis externa invasora por *Pseudomonas* en sus etapas iniciales con las solas fluoroquinolonas ingeribles y óticas, aunque con vigilancia minuciosa. Hoy en día, pocas veces se practica el desbridamiento quirúrgico intenso, el cual alguna vez fue componente importante del tratamiento.

En la otitis externa necrosante, la recurrencia se corrobora incluso en 20% de las veces. El control intensivo de la glucemia en diabéticos es importante no sólo por ser un tratamiento eficaz, sino también para evitar las recurrencias. No se ha definido con detalle la utilidad del oxígeno hiperbárico.

## ■ INFECCIONES DE LAS ESTRUCTURAS DEL OÍDO MEDIO

La *otitis media* es un trastorno inflamatorio del oído medio que aparece por disfunción de la trompa de Eustaquio, por diversas enfermedades, como URI y rinosinusitis crónica. La reacción inflamatoria a tales padecimientos hace que se genere un trasudado estéril dentro del oído medio y las cavidades mastoideas. El líquido puede infectarse si lo contaminan bacterias o virus que llegan de la nasofaringe y así produce un cuadro agudo (o a veces crónico).

### Otitis media aguda

La otitis media aparece cuando los microorganismos patógenos que vienen de la nasofaringe son introducidos en el líquido inflamatorio reunido en el oído medio (p. ej., sonarse la nariz durante una URI). La proliferación de los agentes patógenos en dicho espacio hace que se generen signos y síntomas clásicos de la infección aguda del oído medio. Para diagnosticar este trastorno, se necesita demostrar la presencia del líquido en dicha zona del oído (con inmovilidad de la membrana del tímpano [TM, *tympanic membrane*]) y signos o síntomas acompañantes de enfermedad local o general (cuadro 31-2).

**Etiología** Por lo regular, la otitis media aguda aparece después de una URI viral. Los propios virus causales (más a menudo RSV, virus de influenza, rinovirus y enterovirus) originan más adelante otitis media

aguda. Con mayor frecuencia aquellos predisponen a otitis media bacteriana. En estudios efectuados con timpanocentesis, se ha detectado de manera constante la presencia de *S. pneumoniae* como la bacteria de mayor importancia en tales casos y ha sido aislada incluso en 35% de las veces. Otras bacterias que suelen producir otitis media aguda son *H. influenzae* (cepas no tipificables) y *M. catarrhalis*; asimismo, hay una preocupación cada vez mayor en relación con las cepas de origen extrahospitalario de MRSA como un nuevo agente etiológico. En 17 a 40% de los casos, se han identificado virus como los mencionados, solos o junto con bacterias.

**Manifestaciones clínicas** La presencia de líquido en el oído medio se demuestra o confirma de modo típico por otoscopia neumática. En ausencia de líquido, la membrana del tímpano se desplaza de modo visible con la aplicación de presión positiva y negativa, pero al haber líquido el movimiento mencionado se amortigua y disminuye. En caso de infección bacteriana, la membrana del tímpano también muestra eritema, abombamiento o retracción y, a veces, perforación espontánea. Los signos y los síntomas que acompañan a la infección pueden ser locales o de orden general, como otalgia, otorrea, hipoacusia, fiebre e irritabilidad. Suele ser evidente el eritema de la membrana timpánica, pero no es específico, como suele advertirse cuando aparece con la inflamación de la mucosa de las vías respiratorias superiores (p. ej., lo observado en la exploración de niños de corta edad). Otros signos y síntomas señalados en ocasiones comprenden vértigo, nistagmo y acúfenos (tinnitus).

## TRATAMIENTO Otitis media aguda

Ha persistido el debate notable en cuanto a la utilidad de los antibióticos para tratar la otitis media aguda. Una proporción mayor de pacientes tratados en comparación con los no tratados se torna asintomática tres a cinco días después del diagnóstico. La dificultad de anticipar qué individuos se beneficiarán de la antibioticoterapia ha sido el punto de partida de diferentes estrategias. En los Países Bajos, por ejemplo, los médicos acostumbran tratar la otitis media aguda sólo con observación inicial, administración de antiinflamatorios con un componente analgésico intensivo y sólo utilizan los antibióticos en enfermos en gran riesgo, sujetos con enfermedad complicada o individuos cuyo trastorno no mejora después de 48 a 72 h. A diferencia de ello, muchos expertos en Estados Unidos siguen recomendando la antibioticoterapia para niños menores de seis meses de edad, ante la mayor frecuencia de complicaciones secundarias en esta población de personas de escasa edad y en aquellas inmunodeprimidas desde el punto de vista funcional. Sin embargo, la opción recomendada en dicho país es la observación sin administración de antimicrobianos contra la otitis media aguda en niños de dos años de edad o más y contra la enfermedad leve o moderada sin derrame en el oído medio, en niños de seis meses a dos años de vida. En general, el tratamiento está indicado en pacientes menores de seis meses de edad; en niños de seis meses a dos años de vida con derrame del oído medio y signos y síntomas de inflamación de dicha zona; en todos los pacientes mayores de dos años de vida con enfermedad en ambos lados, perforación de la membrana del tímpano, mal estado inmunitario o vómito y en el caso de cualquier paciente con síntomas graves que incluyen fiebre  $\geq 39^{\circ}\text{C}$  u otalgia moderada o intensa (cuadro 31-2).

Muchos de los estudios sobre agentes etiológicos de la otitis media aguda corroboran de manera constante perfiles similares de microorganismos patógenos y, por tal razón, el tratamiento por lo regular es empírico, salvo en los pocos casos en que está justificada la timpanocentesis, como la que se practica en recién nacidos, en casos resistentes a las medidas terapéuticas o en sujetos muy graves o inmunodeprimidos. A pesar de la resistencia a la penicilina y la amoxicilina aproximadamente en 25% de aislados de *S. pneumoniae*, 33% de *H. influenzae* aislados y en casi todos los aislados de *M. catarrhalis*, en los estudios de resultados se sigue observando que la amoxicilina produce los mismos buenos resultados que cualquier otro fármaco; por esta razón, sigue siendo el fármaco de primera elección entre las recomendaciones de múltiples orígenes (cuadro

**CUADRO 31-2** Lineamientos para el diagnóstico y el tratamiento de la otitis media aguda

Intensidad de la enfermedad	Criterios diagnósticos	Recomendaciones terapéuticas
Cuadro clínico poco intenso o moderado	>2 años o 6 meses a 2 años sin derrame del oído medio	<i>Observación únicamente</i> (retrasar 48 a 72 h la antibioticoterapia y limitar el tratamiento al alivio sintomático)
	<6 meses o 6 meses a 2 años con derrame en el oído medio (líquido en esa zona del oído que se manifiesta por menor movilidad de la TM; nivel hidroaéreo detrás de dicha membrana; abombamiento de la TM u otorrea purulenta) y comienzo agudo de signos y síntomas de inflamación del oído medio que incluyen fiebre, otalgia, hipoacusia, acúfenos, vértigo, eritema de la TM o >2 años con enfermedad bilateral, perforación de la TM, fiebre alta, trastorno inmunitario, emesis	<i>Tratamiento inicial</i> <sup>a</sup> Amoxicilina, 80-90 mg/kg para 24 h (incluso hasta 2 g) PO en fracciones (c/12 h o c/8 h) o Cefdinir 14 mg/kg para 24 h PO en 1 dosis o fracciones (c/12 h) o Cefuroxima, 30 mg/kg para 24 h PO en fracciones (c/12 h) o Azitromicina, 10 mg/kg para 24 h PO en el primer día, seguidos durante 4 días por 5 mg/kg para 24 h PO <i>Exposición a los antibióticos en los últimos 30 días o ineficacia terapéutica reciente:</i> <sup>a,b</sup> Amoxicilina 90 mg/kg para 24 h (incluso hasta 2 g) PO en fracciones (c/12 h), a la que se agregará clavulanato, 6.4 mg/kg para 24 h PO en fracciones (c/12 h) o Ceftriaxona, 50 mg/kg por vías IV/IM para 24 h durante 3 días o Clindamicina, 30-40 mg/kg para 24 h PO en fracciones (c/8 h)
Cuadro clínico grave	Igual que las anteriores con temperaturas $\geq 39.0^{\circ}\text{C}$ u Otalgia moderada o intensa	<i>Tratamiento inicial</i> <sup>a</sup> Amoxicilina, 90 mg/kg para 24 h (incluso hasta llegar a 3 g) PO en fracciones (c/12 h), a la que se agregará clavulanato, 6.4 mg/kg para 24 h PO en fracciones (c/12 h); o Ceftriaxona, 50 mg/kg por vías IV/IM para 24 h durante 3 días <i>Exposición a los antibióticos en los últimos 30 días o ineficacia terapéutica reciente</i> <sup>a,b</sup> Ceftriaxona, 50 mg/kg IV/IM para 24 h durante 3 días o Clindamicina, 30-40 mg/kg para 24 h PO en fracciones (c/8 h); o Pensar en la timpanocentesis con cultivo del material obtenido

<sup>a</sup> Duración (salvo que se especifique lo contrario): 10 días en niños menores de seis años de edad y en sujetos con enfermedad grave; cinco a siete días (pensar en la sola observación en personas que habían estado sanas y que tenían la enfermedad leve) para pacientes de seis años de vida o mayores.

<sup>b</sup> No hay mejoría, surge empeoramiento clínico u ocurren ambas situaciones después de 48 a 72 h de observación o de tratamiento.

**Abreviaturas:** TM, membrana del tímpano; PO, por vía oral; IV/IM, vías intravenosa/intramuscular.

**Fuente:** American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media, 2004.

31-2). El tratamiento de la otitis media aguda sin complicaciones de forma corriente se administra durante cinco a siete días en personas de seis años de vida o mayores; sólo se utilizan ciclos más largos (p. ej., 10 días) en pacientes menores de seis años de edad y en sujetos con enfermedad grave, dado que quizá los ciclos más breves de tratamiento no sean adecuados.

Se recomienda cambiar el régimen si no se obtiene mejoría clínica para el tercer día de tratamiento, ante la posibilidad de que la infección sea causada por una cepa de *H. influenzae* o *M. catarrhalis* productoras de lactamasa  $\beta$  o una cepa de *S. pneumoniae* resistente a la penicilina. A menudo se utilizan los descongestivos y los anti-histamínicos como fármacos complementarios para aplacar la congestión y aliviar la obstrucción de la trompa de Eustaquio, pero en investigaciones en seres humanos no se han obtenido pruebas importantes de que sean benéficos cualquiera de los dos tipos de medicamentos.

### Otitis media aguda recurrente

El trastorno recién mencionado (que incluye más de tres episodios en un lapso de seis meses o cuatro al cabo de 12 meses), por lo común proviene de recurrencia o reinfección, aunque algunos datos indican que la mayor parte de las recurrencias tempranas corresponde a infecciones nuevas. En general, los mismos microorganismos patógenos que causan la otitis media aguda originan la enfermedad recurrente; incluso en tales casos, el tratamiento recomendado comprende antibióticos que son activos contra microorganismos productores de lactamasa  $\beta$ . La profi-

laxis con antibióticos (como sería trimetoprim-sulfametoxazol, TMP-SMX [*trimethoprim-sulfamethoxazole*]) o amoxicilina disminuye el número de recurrencias en individuos con otitis media aguda recurrente, en promedio un episodio por año, pero el beneficio mencionado es pequeño en comparación con el costo de los fármacos y la gran posibilidad de proliferación de agentes patógenos resistentes a antibióticos. Otras estrategias incluyen colocación de sondas de timpanostomía, adenoidectomía y la combinación de amigdalectomía y adenoidectomía, pero tienen utilidad global cuestionable ante los beneficios relativamente pequeños, en comparación con la posibilidad de originar complicaciones.

### Otitis media serosa

En esta enfermedad (otitis media con derrame), aparece líquido en el oído medio por un lapso largo, sin que existan signos ni síntomas de infección. Por lo regular, los derrames agudos desaparecen por sí solos y casi todos muestran curación en un lapso de dos a cuatro semanas. Sin embargo, en algunos casos (en particular después de un episodio de otitis media aguda), los derrames persisten meses. Los derrames crónicos mencionados suelen acompañarse de hipoacusia notable en el oído afectado. En niños de corta edad, los derrames persistentes y la hipoacusia pueden acompañarse de deficiencias en las capacidades de aprendizaje de lenguaje (adquisición del lenguaje). La mayor parte de los casos de otitis media con derrame muestra curación espontánea en lapso de 90 días sin antibioticoterapia; esta última o la miringotomía con colocación de las sondas de timpanostomía sólo se utilizan de manera típica en quienes el derrame bilateral: 1) ha persistido durante tres meses, como

mínimo y 2) se acompaña de notable hipoacusia bilateral. Con esta estrategia conservadora y el cumplimiento de criterios diagnósticos estrictos en la otitis media aguda y la otitis media con derrame, se ha calculado que en Estados Unidos se podrían evitar cada año 6 a 8 millones de ciclos de antibióticos.

### Otitis media crónica

La otitis media crónica supurada se caracteriza por otorrea purulenta, persistente y repetitiva, en el marco de la perforación de la membrana del tímpano. Por lo común, también se advierte un grado moderado de hipoacusia de conducción. El trastorno puede clasificarse en activo e inactivo. Este último se caracteriza por una perforación central de la membrana del tímpano, que permite la salida del líquido purulento desde el oído medio. Si la perforación está en un sitio más periférico, el epitelio plano estratificado que viene del conducto auditivo puede invadir el oído medio a través de la perforación y formar una masa de restos queratináceos (*colesteatoma*) en el sitio de la invasión. La masa se agranda y puede erosionar el hueso e inducir la persistencia de la infección, que puede originar meningitis, absceso cerebral o parálisis del par craneal VII. El tratamiento de la otitis media crónica es quirúrgico; como métodos extrahospitalarios se pueden realizar mastoidectomía, miringoplastia y timpanoplastia con una tasa global de buenos resultados de ~80%. La otitis media inactiva y crónica es más difícil de curar, ya que se necesitan en este caso ciclos repetidos de aplicación de soluciones de antibióticos óticos durante periodos de drenaje. Con los antibióticos de acción sistémica, se obtienen mejores tasas de curación pero no se ha dilucidado su utilidad en el tratamiento de dicho trastorno.

### Mastoiditis

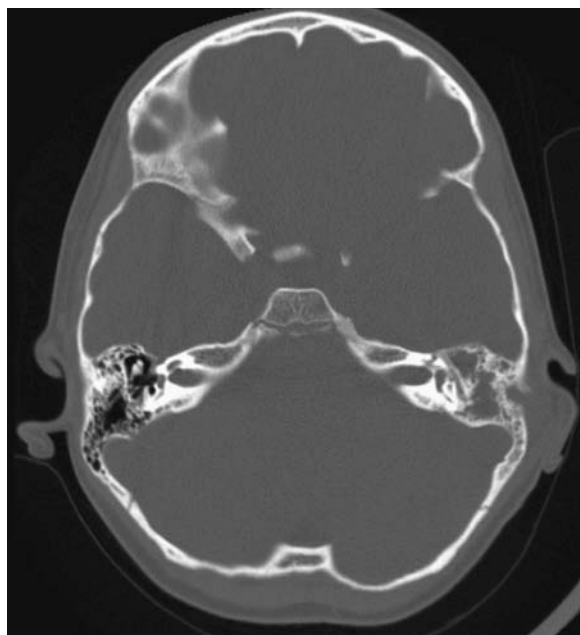
Antes de la aparición de los antibióticos, era relativamente frecuente la mastoiditis aguda en niños. Las celdillas mastoideas conectan con el oído medio, razón por la cual la acumulación del líquido y la infección eran las mismas en la mastoideas que en esa sección del oído. El tratamiento temprano y frecuente de la otitis media aguda quizá sea la explicación de que haya disminuido la incidencia de mastoiditis aguda a 1.2 a 2.0 casos por 100 000 personas por año en países con grandes tasas de prescripciones contra la otitis media aguda.



En naciones como los Países Bajos, donde se utilizan de manera parca los antibióticos contra la otitis media aguda, la incidencia de mastoiditis aguda es, en promedio, del doble de la que se observa en países como Estados Unidos. Sin embargo, Dinamarca, nación vecina de los Países Bajos, tiene una tasa de mastoiditis aguda semejante a la de Estados Unidos, pero la tasa de prescripción (receta) de antibióticos contra la otitis media aguda es muy similar a la de este último país.

En la clásica mastoiditis aguda, se reúne exudado purulento en las celdillas mastoideas (fig. 31-1), el cual genera presión que puede erosionar el hueso vecino y formarse cavidades similares a abscesos que casi siempre se detectan en la CT. Por lo regular, el cuadro clínico inicial es de dolor, eritema e hinchazón de la apófisis mastoideas, junto con desplazamiento del pabellón auditivo, de forma simultánea con los típicos signos y síntomas de la infección aguda del oído medio. En contadas ocasiones, los pacientes pueden mostrar complicaciones graves si la infección “se propaga” debajo del periostio del hueso temporal para ocasionar un absceso subperióstico, erosión a través del extremo de la apófisis mastoideas para ocasionar abscesos profundos del cuello o se extiende hacia atrás para causar trombosis séptica del seno transversal.

Es necesario cultivar el líquido purulento, en la medida de lo posible, para orientar el tratamiento antimicrobiano. Las medidas terapéuticas iniciales, empíricas, por lo común se orientan contra los microorganismos típicos que originan la otitis media aguda, como *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*. Algunos pacientes que tienen ciclos más graves o duraderos de la enfermedad deben tratarse contra infecciones por *S. aureus* y bacilos gramnegativos (incluida *Pseudomonas*). El tratamiento empírico amplio casi siempre debe tornarse selectivo una vez que se cuenta con los resultados de los cultivos. Muchos enfermos pueden ser tratados de manera conservadora con antibióticos por vía IV; es posible sólo utilizar la intervención quirúrgica (mastoidectomía cortical) en casos complejos y otros en que el tratamiento conservador ha sido ineficaz.



**Figura 31-1 Mastoiditis aguda.** En la imagen de la tomografía computarizada (CT) axial, se advierte un cúmulo agudo de líquido dentro de las celdillas mastoideas en el lado izquierdo.

## INFECCIONES DE LA FARINGE Y LA CAVIDAD BUCAL

Las infecciones bucofaringeas varían desde cuadros virales de poca intensidad y que curan por sí solos, hasta infecciones bacterianas graves y letales. La manifestación inicial más frecuente es la faringitis y constituye una de las razones más habituales de las consultas extrahospitalarias de adultos y niños a los servicios asistenciales. La faringitis es manifestación de muchas enfermedades infecciosas, pero la mayor parte de los enfermos con una faringitis nueva tiene faringitis aguda viral o bacteriana.

### FARINGITIS AGUDA

En Estados Unidos, millones de consultas a los médicos generales o de atención primaria cada año, se llevan a cabo por dolor faríngeo (faringitis) y en la mayor parte de los casos de faringitis aguda ésta proviene del ataque de los clásicos virus de tipo respiratorio. El padecimiento que más preocupaciones despierta es la infección por *Streptococcus* (*S. pyogenes*) hemolítico  $\beta$  del grupo A, el cual ocasiona trastornos agudos, como glomerulonefritis y fiebre reumática. El peligro de esta última puede disminuir si se emprende de manera oportuna el tratamiento con penicilina.

### Etiología

Microorganismos muy diversos ocasionan faringitis aguda. Es posible estimar sólo la importancia relativa de los agentes patógenos diferentes porque una proporción importante de casos (en promedio 30%) no tiene una causa identificable. En conjunto, los virus de tipo respiratorio constituyen la causa identificable más habitual de la faringitis aguda y las proporciones mayores de casos las ocasionan los rinovirus y los coronavirus (~20% y, como mínimo, 5%). Una fracción mesurable de casos también es causada por virus de influenza, parainfluenza y adenovirus y estos últimos, como parte de un síndrome clínicamente más grave de fiebre faringoconjuntival. Otros virus causales importantes pero menos frecuentes son el del herpes simple (HSV, *herpes simplex virus*) tipos 1 y 2, coxsackievirus A, citomegalovirus (CMV, *cytomegalovirus*) y virus de Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*). El cuadro clínico inicial de la infección aguda por VIH puede incluir la faringitis aguda y hay que pensar en ella en poblaciones en peligro de presentarla.

Por lo regular, la faringitis bacteriana aguda es originada por *S. pyogenes* que genera ~5 a 15% de todos los casos de faringitis aguda en adultos; las tasas varían con la estación del año y la utilización de los servicios asistenciales. La faringitis estreptocócica del grupo A es más bien una enfermedad de niños de cinco a 15 años de vida; no es frecuente entre



quienes tienen menos de tres años de edad, como ocurre con la fiebre reumática. Los estreptococos de los grupos C y G causan un escaso número de casos, aunque tales serogrupos no son reumatógenos. Se ha identificado con frecuencia cada vez mayor *Fusobacterium necrophorum* como causa de faringitis en adolescentes y adultos jóvenes y se le ha aislado casi con la misma frecuencia que a los estreptococos del grupo A. La información anterior es importante porque la rara enfermedad de Lemierre, la cual puede ser letal y que casi siempre proviene del ataque de *F. necrophorum*, suele ser precedida por faringitis (véase más adelante “Infecciones de la cavidad bucal”). Pocas veces se observan las demás causas bacterianas de faringitis aguda (<1% de casos, cada una), pero hay que pensar en ellas en grupos con “exposición” apropiada, ante la gravedad de la enfermedad sin tratamiento. Dichos agentes etiológicos comprenden *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, *Yersinia enterocolitica* y *Treponema pallidum* (en la sífilis secundaria). Las bacterias anaeróbicas también generan faringitis aguda (*angina de Vincent*) y contribuyen a infecciones polimicrobianas más graves, como los abscesos periamigdalinos o retrofaríngeos (véase más adelante). Se han identificado microorganismos atípicos, como *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*, de personas con faringitis aguda; no hay certeza si dichos agentes son comensales o causas de infección aguda.

### Manifestaciones clínicas

Los signos y los síntomas que acompañan a la faringitis aguda no son elementos fiables que permitan conocer con anticipación el agente etiológico, pero el cuadro clínico inicial suele sugerir la posibilidad de que uno de ellos afecte con mayor frecuencia que el otro. La faringitis aguda por virus de tipo respiratorio, como los rinovirus o los coronavirus, casi nunca es tan grave y por lo regular se acompaña de un conjunto de signos de coriza, mejor definido, que en las URI inespecíficas. Son pocos los signos detectables en la exploración física; la fiebre es ocasional y no se identifican adenopatía cervical dolorosa al tacto ni exudados faríngeos. A diferencia de ellos, la faringitis aguda por virus de influenza puede ser grave y muy probablemente se acompañe de fiebre, mialgias y tos. El cuadro clínico inicial de la fiebre faringoconjuntival causada por adenovirus es similar. En la exploración, se puede identificar exudado faríngeo, razón por la cual es difícil diferenciar dicha entidad patológica, de la faringitis estreptocócica. Sin embargo, la faringitis por adenovirus se diferencia por la presencia de conjuntivitis en 33 del 50% de los pacientes. La faringitis aguda por infección primaria por HSV también remedia en algunos casos a la faringitis estreptocócica, con inflamación y exudado faríngeos, pero la presencia de vesículas y úlceras superficiales en el paladar blando permiten diferenciar una enfermedad de la otra. El síndrome por HSV se diferencia de la faringitis causada por coxsackievirus (*herpangina*) porque se acompaña de vesículas pequeñas que aparecen en el paladar blando y la úvula, las cuales se rompen para formar úlceras blanquecinas superficiales. La faringitis exudativa aguda, acompañada de fiebre, fatiga, linfadenopatía generalizada y, a veces, esplenomegalia es el cuadro clínico característico de la mononucleosis infecciosa causada por virus de Epstein-Barr o citomegálicos. La infección primaria aguda por VIH suele acompañarse de fiebre y de faringitis aguda y también de mialgias, artralgias, malestar general y a veces un exantema maculopapular no pruriginoso, después del cual pueden aparecer linfadenopatía y úlceras en la mucosa, sin exudado.

El cuadro clínico de la faringitis aguda causada por los estreptococos de los grupos A, C y G es similar e incluye desde un trastorno relativamente benigno sin síntomas acompañantes, hasta un cuadro grave desde el punto de vista clínico en que hay en grado extraordinario dolor faríngeo, fiebre, escalofríos y dolor abdominal. Por lo común, se detecta una membrana faríngea hiperémica con hipertrofia y exudado amigdalinos, junto con dolor a la palpación e hinchazón de ganglios cervicales anteriores. Casi nunca surgen manifestaciones de coriza, incluida la tos y, cuando aparecen, sugieren que el agente causante es un virus. Las cepas de *S. pyogenes* que generan toxina eritrógena también producen escarlatina, la cual se caracteriza por exantema eritematoso y lengua “en fresa”. Los otros tipos de faringitis bacteriana aguda (p. ej., gonocócica, diftérica y por yersinia) muestran como cuadro clínico inicial faringitis exudativa con otras manifestaciones clínicas o sin ellas. La identidad del microorganismo causal sugiere con frecuencia los datos de la anamnesis.

### Diagnóstico

El objetivo primario de los estudios diagnósticos es diferenciar entre la faringitis estreptocócica aguda y la de otros orígenes (en particular por virus) para administrar antibióticos de modo más eficaz a pacientes que puedan beneficiarse de ellos. Sin embargo, no se ha establecido de manera definitiva la norma más adecuada para el diagnóstico de dicha faringitis. Por lo regular, se considera el más adecuado el cultivo de material obtenido por aplicador en la faringe, pero con él es imposible diferenciar entre la infección y la proliferación y se requiere el transcurso de 24 a 48 h para obtener resultados, los cuales varían con la técnica y las peculiaridades del cultivo. Con métodos rápidos de detección antigénica, se obtiene especificidad >90%, pero menor sensibilidad, cuando se utiliza en la práctica diaria. Se ha demostrado que la sensibilidad varía dentro del amplio “abanico” clínico de la enfermedad (65 a 90%). Algunos sistemas de predicción clínica (cuadro 31-3) mejoran la sensibilidad de los métodos rápidos de detección de antígeno a un valor >90% en situaciones controladas. Las sensibilidades obtenidas en la práctica diaria suelen ser menores y por ello en Estados Unidos algunas sociedades médicas y profesionales siguen recomendando que después de los métodos rápidos mencionados, en niños, los datos sean confirmados por medio de un cultivo de material faríngeo, con el propósito de limitar la transmisión y las complicaciones de enfermedades causadas por estreptococos del grupo A. A pesar de ello, los *Centers for Disease Control and Prevention*, la *Infectious Diseases Society of America* y la *American Academy of Family Physicians* no recomiendan cultivos “confirmatorios” o de refuerzo cuando los adultos obtienen resultados negativos con una prueba muy sensible de detección rápida de antígeno, porque en ese grupo de edad es menor la prevalencia y, por consiguiente, también son menos los beneficios.

En algunos sitios, se cuenta con cultivos y métodos diagnósticos rápidos de otras causas de faringitis aguda, como virus de la influenza, adenovirus, HSV, EBV, CMV y *M. pneumoniae*, los cuales cabe practicarlos si se sospecha la presencia de las infecciones en cuestión. El diagnóstico de infección aguda por EBV depende principalmente de la detección de anticuerpos al virus con el método de aglutinación heterófila (laminilla *monospot*) o el enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*). Se llevan a cabo los estudios para identificar RNA de VIH o antígeno (p24) si se sospecha una infección primaria aguda por dicho virus. En caso de entrever la presencia de otras bacterias patógenas (en particular *N. gonorrhoeae*, *C. diphtheriae* o *Y. enterocolitica*), hay que practicar cultivos específicos, porque los cultivos corrientes de material faríngeo posiblemente no los detecten.

### TRATAMIENTO Faringitis

La antibioticoterapia de la faringitis causada por *S. pyogenes* conlleva innumerables beneficios, entre otros, disminución del riesgo de que surja fiebre reumática. La magnitud de dicho riesgo es bastante pequeña, porque hoy en día la fiebre reumática constituye una rareza incluso en sujetos no tratados. Sin embargo, si se comienza la antibioticoterapia en un lapso de 48 h de que se manifieste la enfermedad, se acorta la duración de la fase sintomática. Otro beneficio más de dicho tratamiento es la posibilidad de disminuir la transmisión de infección por estreptococos, en particular en zonas de gran apiñamiento o sobrepoblación. Por la razón comentada, se recomienda la antibioticoterapia contra la faringitis aguda en caso de que se haya confirmado que *S. pyogenes* es el agente etiológico, por el método rápido de detección de antígeno o por cultivo de material faríngeo. Por lo demás, habrá que utilizar los antibióticos en casos habituales sólo cuando se haya identificado otra bacteria causante. El tratamiento eficaz contra la faringitis estreptocócica consiste en una sola dosis de penicilina benzatínica por vía IM o un ciclo de 10 días completos de penicilina por vía oral (cuadro 31-3).



La eritromicina se puede usar en vez de la penicilina, aunque en algunas partes del mundo (en particular Europa), la resistencia de cepas de *S. pyogenes* a aquella impide utilizarla. Los antibióticos nuevos y más costosos también muestran actividad contra estreptococos, pero no poseen mayor eficacia que los fármacos

**CUADRO 31-3** Lineamientos para el diagnóstico y el tratamiento de la faringitis aguda

Grupo de edad	Criterios diagnósticos	Recomendaciones terapéuticas <sup>a</sup>
Adultos	Sospecha clínica de faringitis estreptocócica (fiebre, hinchazón de amígdalas, exudado, agrandamiento y dolor a la palpación de ganglios linfáticos cervicales anteriores, ausencia de tos o de coriza) <sup>b</sup> <i>y además</i> Antecedente de fiebre reumática <i>o</i> Exposición corroborada a un miembro del grupo familiar <i>o</i> Positividad del método rápido de identificación de estreptococos	Penicilina VK, 500 mg PO c/8 h; <i>o</i> Amoxicilina, 500 mg PO c/12 h; <i>o</i> Eritromicina, 250 mg PO c/6 h; <i>o</i> Penicilina benzatínica G, 1 sola dosis de 1.2 millones de unidades por vía IM
Niños	Sospecha clínica de faringitis estreptocócica (como hinchazón de amígdalas, exudado, agrandamiento y dolor de ganglios linfáticos anteriores, ausencia de coriza) <i>Y además</i> Antecedente de fiebre reumática <i>o</i> Exposición corroborada a un contacto del núcleo familiar <i>o</i> Positividad de la detección rápida de estreptococos <i>o</i> Positividad del cultivo de material faríngeo (en sujetos con resultados negativos de la prueba rápida de detección de estreptococos)	Amoxicilina, 45 mg/kg para 24 h PO en fracciones (c/12 h o c/8 h); <i>o</i> Penicilina VK, 50 mg/kg para 24 h PO en fracciones (c/12 h); <i>o</i> Cefalexina, 50 mg/kg para 24 h PO en fracciones c/6 h; <i>o</i> Penicilina benzatínica G, 1 sola dosis de 25 000 U/kg vía IM

<sup>a</sup> Si no se especifica lo contrario, el tratamiento casi siempre dura 10 días, con vigilancia ulterior apropiada.

<sup>b</sup> Algunas organizaciones apoyan el tratamiento de adultos que tienen los síntomas y los signos mencionados sin aplicar una prueba rápida en busca de antígeno estreptocócico.

**Fuentes:** Cooper et al, 2001; Schwartz et al, 1998.

mencionados en párrafos anteriores. No se necesita practicar pruebas que corroboren la curación y quizás éstas sólo indiquen proliferación crónica. No se cuenta con pruebas que sustenten el uso de la antibioticoterapia en la faringitis por estreptococos de los grupos C o G o la que es causada por micoplasmas o clamidias identificadas. Está indicada la profilaxis con penicilina (penicilina benzatínica G, 1.2 millones de unidades por vía IM cada tres o cuatro semanas) en individuos en peligro de padecer fiebre reumática recurrente.

El tratamiento de la faringitis por virus es totalmente sintomático, salvo en infecciones por virus de influenza o HSV. En el caso del primero, el repertorio de fármacos incluye los adamantánicos, amantadina y rimantadina, así como los inhibidores de la neuraminidasa: oseltamivir y zanamivir. Es necesario comenzar, en un lapso de 36 a 48 h de haber comenzado los síntomas, la administración de dichos medicamentos para acortar de forma importante la duración de la enfermedad. Entre los fármacos mencionados, sólo el oseltamivir y el zanamivir son activos contra las influencias A y B y, como consecuencia, se pueden utilizar cuando se desconocen las características locales de la infección y de la resistencia a antivirales. En ocasiones, la infección bucofaringea por HSV mejora con antivirales, como el aciclovir, aunque éstos suelen utilizarse sólo en sujetos inmunodeprimidos.

### Complicaciones

La fiebre reumática es la complicación más conocida de la faringitis aguda estreptocócica, pero sigue siendo muy pequeño el riesgo de que aparezca después de una infección aguda. Otras complicaciones comprenden glomerulonefritis aguda e innumerables padecimientos exudativos, como abscesos periamigdalinos, otitis media, mastoiditis, sinusitis, bacteriemia y neumonía; todos estos trastornos aparecen con escasa frecuencia. Mediante la antibioticoterapia de la faringitis estreptocócica aguda, se evita la aparición de fiebre reumática, pero no hay datos de que pueda impedir la glomerulonefritis aguda. Algunas pruebas refuerzan la utilidad de los antibióticos para evitar las complicaciones supuradas de la faringitis estreptocócica, en particular abscesos periamigdalinos, que también pueden ser causados por anaerobios de la boca, como *Fusobacterium*. Por lo general, los abscesos se acompañan de dolor faríngeo intenso, disfagia, fiebre y deshidratación; además, en la exploración suele identificarse el desplazamiento de la amígdala hacia la mitad interna de las fauces y, el de la úvula, hacia fuera. El empleo temprano de antibióticos por vía IV (como clindamicina o penicilina G

con metronidazol) torna innecesario el drenaje quirúrgico en algunos casos, pero el tratamiento de manera característica comprende la aspiración con aguja o la incisión y el drenaje.

### ■ INFECCIONES DE LA CAVIDAD BucAL

Además de cuadros periodontales como gingivitis, las infecciones de la cavidad de la boca por lo común comprenden el ataque de HSV o *Candida*. Además de ocasionar úlceras dolorosas del herpes labial, el HSV infecta la lengua y la mucosa vestibular y con ello ocasiona vesículas irritantes. Algunos antivirales tópicos (p. ej., aciclovir y penciclovir) se pueden aplicar de forma externa en herpes labial, pero a menudo se necesita el mismo fármaco ingerido o por vía IV contra infecciones primarias, infecciones extensas de la cavidad bucal y otras más en sujetos inmunodeprimidos. La candidosis bucofaringea es causada por una variedad de *Candida*, muy a menudo *C. albicans*. Dicha infección predomina en recién nacidos, pacientes inmunodeprimidos (en particular aquéllos con sida) y personas que han recibido por largo tiempo antibióticos o glucocorticoides. Además de la faringitis, los enfermos suelen señalar ardor en la lengua y, en la exploración física, se identifican placas blanquecinas o grisáceas friables en las encías, la lengua y la mucosa de la boca. Con frecuencia se obtienen buenos resultados con el tratamiento que suele consistir en una suspensión antimicótica ingerible (nistatina o clotrimazol) o fluconazol ingerido. En los casos poco comunes de candidosis resistente a fluconazol que se observan en algunos pacientes de sida, otras opciones terapéuticas comprenden las presentaciones ingeribles de itraconazol, anfotericina B, posaconazol o voriconazol y también equinocandina por vía IV (caspofungina, micafungina o anidulafungina) o desoxicolato de anfotericina B si es necesario. En esos casos, es ideal el tratamiento basado en los resultados del cultivo y los antibiogramas.

La angina de Vincent, conocida también como *gingivitis ulceronecrosante aguda* o “boca de trinchera” es una modalidad peculiar e impresionante de gingivitis que se caracteriza por inflamación y dolor de las encías con úlceras en las papilas interdentalarias que sangran fácilmente. Es causada por anaerobios de la boca y, por esa razón, los enfermos de manera típica tienen mal aliento y el cuadro clínico inicial frecuente es de fiebre, malestar general y linfadenopatía. El tratamiento comprende el desbridamiento y la administración oral de penicilina y metronidazol y, con otra posibilidad, la clindamicina sola.

La angina de Ludwig es una forma de celulitis de evolución rápida que puede ser fulminante y que afecta los espacios sublingual y submandibular en ambos lados y que nace, de modo característico, de una pieza den-

tal infectada o extraída recientemente, muy menudo el segundo y el tercer molares inferiores. La atención odontológica mejorada ha disminuido de modo sustancial la incidencia de dicho trastorno. La infección en las zonas mencionadas ocasiona disfagia, odinofagia y edema “leñoso” de la región sublingual, de modo que la lengua es empujada hacia arriba y atrás, con la posibilidad de obstruir las vías respiratorias. En ocasiones también se observan fiebre, disartria y babeo y la voz de los pacientes es como si tuvieran dentro de la boca una “papa caliente”. Tal vez sean necesarias la intubación o la traqueostomía para asegurar la ventilación porque la causa más frecuente de muerte es la asfixia. Es importante vigilar con gran minuciosidad a los pacientes y recurrir inmediatamente a los antibióticos por vía IV dirigidos contra estreptococos y anaerobios de la boca. Entre los fármacos recomendados están ampicilina con sulbactam y grandes dosis de penicilina más metronidazol.

La septicemia posanginosa (enfermedad de Lemierre) es una rara infección bucofaringea por anaerobios causada de manera predominante por *F. necrophorum*. De modo característico comienza como una faringitis (más a menudo en adolescentes y adultos jóvenes), que como cuadro clínico inicial puede incluir amigdalitis exudativa o un absceso periamigdalino. La infección de los tejidos faríngeos profundos permite que los microorganismos se desplacen al espacio faríngeo lateral que contiene la arteria carótida y la vena yugular interna. De ello puede surgir tromboflebitis séptica de dicha vena, que se acompaña de dolor, disfagia e hinchazón y rigidez del cuello. La infección casi siempre aparece tres a 10 días después de comenzar la faringitis y a menudo se acompaña de infección metastásica de los pulmones o de otros sitios distantes. A veces la infección se extiende por la vaina carotídea y de ahí al mediastino posterior, con lo cual surge mediastinitis, o erosiona la arteria carótida y uno de los primeros signos corresponde a pequeñas hemorragias repetitivas en la boca. La tasa de mortalidad por estas infecciones invasoras puede llegar a 50%. El tratamiento consiste en antibióticos por vía IV (penicilina G o clindamicina) y drenaje quirúrgico de cualquier cúmulo de pus. No hay consenso en el empleo concomitante de anticoagulantes para evitar embolias, pero a menudo se le recomienda y para ello habrá que analizar de manera cuidadosa los riesgos y los beneficios.

## INFECCIONES DE LA LARINGE Y LA EPIGLOTIS

### LARINGITIS

La *laringitis* es el trastorno inflamatorio que abarca la laringe y que puede ser causado por diversos factores infecciosos y no infecciosos. Gran parte de los casos de este trastorno es aguda en la práctica clínica de países desarrollados. La laringitis aguda constituye un síndrome frecuente causado de manera predominante por los mismos virus que ocasionan otras muchas URI. De hecho, gran cantidad de los casos de la enfermedad aguda aparece en el marco de una URI viral.

### Etiología

Se ha dicho que casi todos los virus importantes de tipo respiratorio intervienen en la laringitis viral aguda, entre otros, rinovirus, virus de influenza y parainfluenza, adenovirus, coxsackievirus, coronavirus y virus sincitial respiratorio. La laringitis aguda también puede ser producto de infecciones agudas por bacterias de vías respiratorias, como las causadas por *Streptococcus* de grupo A o *C. diphtheriae* (aunque se ha eliminado prácticamente la difteria en Estados Unidos). *M. catarrhalis* es otra bacteria patógena que en opinión de los expertos participa en la patogenia de la laringitis aguda (no se ha definido su participación), ya que se le ha identificado en el cultivo de material nasofaríngeo, en un porcentaje importante de casos.



La laringitis crónica de origen infeccioso es mucho menos frecuente en países desarrollados en comparación con las naciones en desarrollo. Suele ser difícil diferenciar entre la laringitis por *Mycobacterium tuberculosis* y la generada por cáncer laríngeo, en parte porque casi nunca aparecen signos, síntomas o manifestaciones radiográficas que sean típicas de una neumopatía. *Histoplasma* y *Blastomyces* pueden originar laringitis, a menudo como complicación de una infección de índole general. *Candida* también causa laringitis, a menudo acompañada de candidosis o esofagitis y sobre todo en personas inmunodeprimidas. Algunos casos raros de laringitis crónica son generados por *Coccidioides* y *Cryptococcus*.

### Manifestaciones clínicas

La laringitis se caracteriza por ronquera y con ella puede haber disminución de la tonalidad de la voz o afonía. El cuadro agudo es causado más bien por virus de tipo respiratorio, razón por la cual los síntomas suelen aparecer junto con otros de URI que incluyen rinorrea, congestión nasal, tos y faringitis. En la laringoscopia directa, suele identificarse eritema y edema laríngeos difusos, junto con congestión vascular de las cuerdas vocales; además, enfermedades crónicas como el caso de la laringitis tuberculosa suelen incluir nódulos y úlceras mucosas visibles en la laringoscopia, como lesiones que a veces son tomadas de manera errónea por cáncer laríngeo.

### TRATAMIENTO Laringitis

La laringitis aguda suele tratarse con humidificación y reposo vocal solo. No se recomienda el uso de antibióticos, salvo cuando se identifiquen en el cultivo *Streptococcus* del grupo A y, en tal caso, la penicilina es el fármaco más indicado. El tratamiento elegido contra la laringitis crónica depende del microorganismo patógeno, cuya identificación por lo común necesita de la obtención de material de biopsia y cultivo. Los individuos con tuberculosis laríngea son muy contagiosos, porque con gran facilidad transmiten por aerosol un gran número de microorganismos; es importante proporcionarles las mismas medidas terapéuticas dadas a quienes tienen enfermedad pulmonar activa.

### LARINGOTRAQUEOBRONQUITIS (CRUP)

Este término suele denotar un conjunto de trastornos conocidos de manera global como “síndrome de crup” y todos son agudos y su causa predominante corresponde a enfermedades originadas por virus de tipo respiratorio, cuyas alteraciones se caracterizan por hinchazón notable de la región subglótica de la laringe. La laringotraqueobronquitis afecta sobre todo a niños menores de seis años de edad. Para una descripción más detallada de la enfermedad, convendría que el lector consultara un texto reconocido de medicina pediátrica.

### EPIGLOTITIS

La *epiglotitis aguda* (supraglotitis) es una modalidad de celulitis de la epiglotis y las estructuras vecinas, aguda y de evolución rápida, que puede obstruir por completo las vías respiratorias en niños y adultos y causar la muerte. Ante el empleo generalizado de la vacuna contra *H. influenzae* de tipo B (Hib), la entidad era mucho más frecuente entre niños con una incidencia máxima a los ~3.5 años de edad. En algunos países, la vacunación masiva contra Hib ha disminuido >90% la incidencia anual de epiglotitis aguda en niños; en cambio, se ha transformado poco la incidencia anual en adultos desde que se contó con tal vacuna. La epiglotitis aguda, ante el peligro de obstrucción de vías respiratorias, constituye una urgencia médica, en particular en niños; por ello, asumen importancia máxima el diagnóstico inmediato y la protección de dichas vías.

### Etiología

Después de la introducción de la vacuna Hib a mediados del decenio de 1980 en Estados Unidos, la incidencia de la enfermedad en niños de ese país disminuyó de forma impresionante. Sin embargo, el hecho de no vacunar o la ineficacia de la vacuna ha originado que aún persistan muchos casos generados por Hib en niños. En adultos y, en fecha más reciente en niños, otras bacterias patógenas han ocasionado epiglotitis y el más frecuente es el estreptococo de grupo A. Otros microorganismos patógenos menos frecuentes son *S. pneumoniae*, *Haemophilus parainfluenzae* y *S. aureus* (incluida la cepa resistente a metilicina). No se ha confirmado que los virus sean causa de epiglotitis aguda.

### Manifestaciones clínicas y diagnóstico

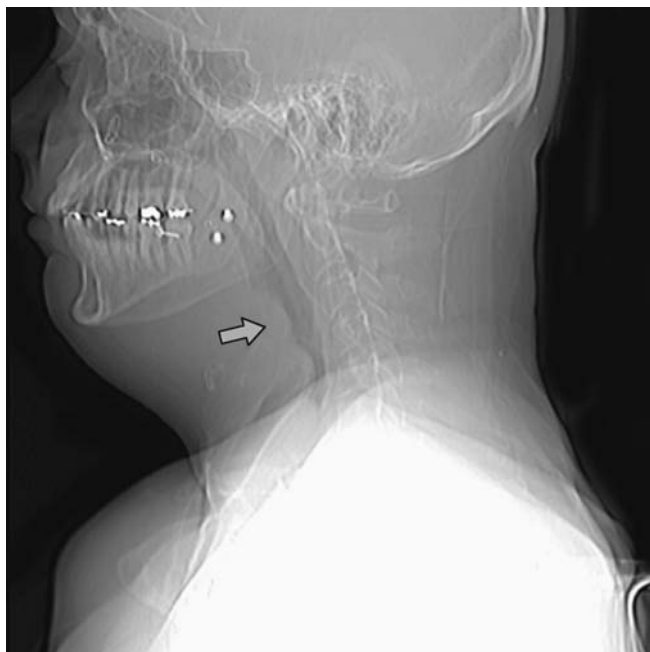
De manera característica, la epiglotitis tiene un comienzo más agudo en niños de corta edad, que en adolescentes o adultos. En la etapa inicial, casi todos los niños muestran síntomas por más de 24 h que incluyen



fiebre alta, faringitis intensa, taquicardia, efectos tóxicos generales y, en muchos casos, babeo, cuando están sentados con el cuerpo flexionado hacia delante. También pueden aparecer signos y síntomas de obstrucción de vías respiratorias y evolucionar de modo rápido. La enfermedad relativamente benigna en adolescentes y adultos, suele aparecer uno a dos días después de faringitis intensa y casi siempre se acompaña de disnea, babeo y estridor. En la exploración física de personas con epiglotitis aguda, es posible identificar insuficiencia respiratoria moderada o intensa, con estridor inspiratorio y retracciones de la pared del tórax. Los signos mencionados *disminuyen* al evolucionar la enfermedad y el paciente se cansa. Por lo contrario, en la exploración de boca y faringe se advierte infección mucho menos intensa de la que cabría anticipar con base en los síntomas, dato que debe alertar al clínico al advertirle que la causa de los síntomas y la obstrucción está más allá de las amígdalas. El diagnóstico a menudo se corrobora con bases clínicas, aunque a menudo se practica laringoscopia directa con aparato fibróptico en un entorno controlado (p. ej., un quirófano), para visualizar y obtener material de cultivo de la epiglotitis típica edematosa en “rojo cereza” y facilitar la colocación de una sonda endotraqueal. No se recomienda la visualización directa en una sala de exploración (con un abatelenguas y laringoscopia indirecta) ante el peligro de generar un laringoespasma inmediato y obstruir totalmente las vías respiratorias. Las radiografías laterales de cuello y datos de pruebas de laboratorio quizá sean útiles en el diagnóstico, pero pueden retrasar la práctica de intubación muy urgente y necesaria de las vías respiratorias y hacer que se desplace a la persona o se cambie de posición en grado mayor de lo que necesita y con ello agravar el riesgo de obstruir todavía más las vías mencionadas. De manera típica, las radiografías de cuello indican epiglotis edematosa y de mayor tamaño (el “signo de la huella digital”; *fig. 31-2*), junto con hipofaringe dilatada y estructuras subglóticas normales. De manera característica, por medio de los análisis de laboratorio se corrobora la presencia de leucocitosis leve o moderada, con predominio de neutrófilos. Los cultivos de sangre son positivos en una fracción importante de casos.

### TRATAMIENTO Epiglotitis

La permeabilidad de las vías respiratorias constituye el elemento de máxima prioridad en la epiglotitis aguda, incluso si se sospecha diagnóstico. No se recomienda la simple observación sistemática en busca de signos de obstrucción inminente de tales vías, en particular en niños. Muchos adultos han sido tratados con la sola observación, pues en ellos se percibe que la enfermedad es menos grave, pero



**Figura 31-2** Epiglotitis aguda. En esta radiografía lateral de partes blandas del cuello, la flecha señala la epiglotis edematosa y agrandada (“signo de la huella digital”).

algunos datos sugieren que tal estrategia quizá sea peligrosa y tal vez se deba utilizar sólo en adultos que aún no han manifestado disnea o estridor. Una vez que se tiene seguridad del tránsito de aire por medio de algún tubo o sonda y se han extraído muestras de sangre y tejido epiglótico para cultivo, habrá que emprender la administración de antibióticos por vía IV para combatir los microorganismos que con mayor frecuencia ocasionan el trastorno, en particular *H. influenzae*. En años recientes, ha aumentado de manera notable la frecuencia de resistencia de dicho microorganismo a la ampicilina y, por ello, se recomienda utilizar una combinación de un lactámico  $\beta$  y un inhibidor de la lactamasa  $\beta$ , con una cefalosporina de segunda o tercera generación. De manera típica se administran ampicilina con sulbactam, cefuroxima, cefotaxima o ceftriaxona y sólo se utiliza la clindamicina y el trimetoprim-sulfametoxazol en personas alérgicas a los lactámicos  $\beta$ . Es importante continuar la antibioterapia durante siete a 10 días y debe adaptarse así como corresponder al microorganismo identificado en el cultivo. Si entre los contactos del núcleo familiar de una persona con epiglotitis por *H. influenzae* está algún niño menor de cuatro años de vida no vacunado, habrá que administrar a todos los miembros del círculo familiar (incluido el paciente) rifampicina con propósito profiláctico durante cuatro días para erradicar el estado de portador de *H. influenzae*.

### INFECCIONES DE ESTRUCTURAS PROFUNDAS DEL CUELLO

Este tipo de infecciones casi siempre son extensiones de la infección de otros sitios primarios, más a menudo dentro de la faringe o la cavidad de la boca. Muchas de las infecciones son letales, pero difíciles de detectar en etapas incipientes, en las cuales pueden ser tratadas con mayor facilidad. Tres de los espacios de mayor importancia clínica en el cuello son el submandibular (y sublingual), el faríngeo lateral (o parafaríngeo) y el retrofaríngeo. Aquéllos se comunican entre sí y con otras estructuras importantes de la cabeza, el cuello y el tórax y permiten el acceso fácil de los microorganismos patógenos a zonas que incluyen el mediastino, la vaina carotídea, la base del cráneo y las meninges. Una vez que la infección llega a dichas zonas vulnerables, las tasas de mortalidad pueden llegar a 20 a 50%.

De forma corriente, la infección de los espacios submandibular, sublingual o ambos proviene de alguna pieza dental infectada o que fue extraída recientemente. El resultado es una infección grave y letal conocida como angina de Ludwig (consultese antes “Infecciones de la cavidad bucal”). La infección del espacio faríngeo lateral (o parafaríngeo) suele ser complicación de infecciones comunes de la cavidad bucal y zona alta de vías respiratorias, como amigdalitis, absceso periamigdalino, faringitis, mastoiditis e infección periodontal. El espacio mencionado, que está situado muy por debajo de la pared lateral de la faringe, contiene diversas estructuras vulnerables, como la arteria carótida, la vena yugular interna, la cadena simpática cervical y los segmentos de los pares craneales IX, X, XI y XII y, en su extremo distal, desemboca en el mediastino posterior. La afectación del espacio en cuestión por un padecimiento infeccioso puede causar la muerte a muy breve plazo. En la exploración, se puede identificar moderado desplazamiento de amígdalas, trismo y rigidez de cuello, aunque es fácil no detectar la hinchazón de la pared faríngea lateral. El diagnóstico se puede confirmar por CT. El tratamiento consiste en mantener el libre tránsito de aire, drenaje quirúrgico de cúmulos de líquido y administrar por lo menos durante 10 días por vía IV un antibiótico que sea activo contra estreptococos y anaerobios de la cavidad bucal (p. ej., ampicilina y sulbactam). En párrafos anteriores (véase “Infecciones de la cavidad bucal”), se describió una modalidad en particular grave de la infección que afecta los componentes de la vaina carotídea (septicemia posanginosa, enfermedad de Lemierre). La infección del espacio retrofaríngeo puede ser extraordinariamente peligrosa porque transcurre por detrás de la faringe desde la base del cráneo hasta el mediastino superior. Las infecciones en dicho espacio son más comunes en niños menores de cinco años de vida, por la presencia de algunos pequeños ganglios linfáticos retrofaríngeos que muestran atrofia hacia los cuatro años de edad. La infección suele ser consecuencia de extensiones de otros sitios de infección, muy a menudo, faringitis aguda. Otras fuentes comprenden otitis media, amigdalitis, infecciones de piezas dentales, angina de Ludwig y extensión anterior de la osteomielitis vertebral. La infección del espacio retrofaríngeo

también puede ser consecuencia de un traumatismo penetrante en la retrofaringe (p. ej., al realizar un procedimiento endoscópico). Por lo regular, las infecciones son polimicrobianas y participa una mezcla de aerobios y anaerobios y entre los agentes patógenos más comunes están estreptococos hemolíticos  $\beta$  del grupo A y *S. aureus*. En el pasado, una causa frecuente era *M. tuberculosis*, pero hoy en día rara vez se le detecta en Estados Unidos.

El cuadro clínico inicial del absceso retrofaringeo suele incluir faringitis, fiebre, disfagia y dolor del cuello; el paciente suele babear por la dificultad y el dolor a la deglución. En la exploración, se identifican a veces dolor de ganglios cervicales a la palpación, hinchazón del cuello y eritema y edema difusos de la retrofaringe, así como una prominencia en la pared faríngea posterior que tal vez no se identifique en la inspección sistemática. Por lo regular, se demuestra una masa en partes blandas en la radiografía lateral del cuello o en CT. Ante el riesgo de obstrucción de vías respiratorias, el tratamiento debe comenzar con algún método ventilatorio, como la colocación de una sonda o cánula, seguido de una combinación de drenaje quirúrgico y administración IV de antibióticos. El tratamiento empírico inicial ha de proteger contra estreptococos, anaerobios de la boca y *S. aureus*; por lo común, son eficaces ampicilina con sulbactam, clindamicina sola o clindamicina más ceftriaxona. Las complicaciones son consecuencia casi siempre de extensión a otras áreas (p. ej., la rotura del absceso a la retrofaringe puede culminar en neumonía por broncoaspiración y empiema). El trastorno quizá también se extienda al espacio faríngeo lateral y al mediastino, con lo cual aparecería mediastinitis y pericarditis o en grandes vasos sanguíneos vecinos. Todos los trastornos comentados se acompañan de una elevada tasa de mortalidad.

#### LECTURAS ADICIONALES

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS SUBCOMMITTEE ON MANAGEMENT OF ACUTE OTITIS MEDIA: Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 113:1451, 2004

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS SUBCOMMITTEE ON MANAGEMENT OF SINUSITIS AND COMMITTEE ON QUALITY IMPROVEMENT: Clinical practice guideline: Management of sinusitis. *Pediatrics* 108:798, 2001

CENTOR RM: Expand the pharyngitis paradigm for adolescents and young adults. *Ann Intern Med* 151:812, 2009

COOPER RJ et al: Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: Background. *Ann Intern Med* 134:509, 2001

GONZALES R et al: Principles of appropriate antibiotic use for treatment of nonspecific upper respiratory tract infections in adults: Background. *Ann Intern Med* 134:490, 2001

GRIJALVA CG et al: Antibiotic prescription rates for acute respiratory tract infections in US ambulatory settings. *JAMA* 302:758, 2009

MEROPOL SB: Valuing reduced antibiotic use for pediatric acute otitis media. *Pediatrics* 122:669, 2008

RAFEI K et al: Airway infectious disease emergencies. *Pediatr Clin North Am* 53:215, 2006

ROSENFELD RM et al: Clinical practice guideline: Adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 137(3 Suppl):S1, 2007

SCHWARTZ B et al: Pharyngitis—principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 101:171, 1998

THOMPSON P et al: Effect of antibiotics for otitis media on mastoiditis in children: A retrospective cohort study using the United Kingdom general practice research database. *Pediatrics* 123:424, 2009

WILLIAMSON IG et al: Antibiotics and topical nasal steroid for treatment of acute maxillary sinusitis. *JAMA* 298:2487, 2007

YOUNG J et al: Antibiotics for adults with clinically diagnosed acute rhinosinusitis: A meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 371:908, 2008

## CAPÍTULO 32

# Manifestaciones bucales de enfermedades

Samuel C. Durso

Los internistas, como médicos generales y consultores, valoran a personas con enfermedades de las partes blandas de la boca, los dientes y la faringe. Es necesario el conocimiento del medio interior de la boca y sus estructuras peculiares para orientar en los servicios preventivos e identificar manifestaciones bucales de enfermedades locales o sistémicas (cap. e12). Aún más, los internistas a menudo colaboran con los dentistas en la atención de personas con diversos trastornos médicos que afectan al buen estado de la cavidad bucal o que serán sometidas a procedimientos odontológicos que incrementarán el riesgo de que surjan complicaciones clínicas.

#### ENFERMEDADES DE LOS DIENTES Y ESTRUCTURAS PERIODONTALES

##### PIEZAS DENTALES Y ESTRUCTURAS PERIODONTALES

La formación de los dientes comienza en la sexta semana de la vida embrionaria y continúa hasta los 17 años de edad. El desarrollo de las piezas dentales comienza en el feto y continúa después de que hacen

erupción. En circunstancias normales, a los tres años el niño tiene ya sus 20 dientes temporales (dientes de leche), que pierde paulatinamente hasta los 13 años. Hacia los seis años comienzan a salir las piezas permanentes, que son 32, y para los 14 años han hecho erupción todas, aunque a veces surgen más tarde los terceros molares (muelas del juicio).

La pieza dental que ha brotado consta de una corona visible cubierta de esmalte y las raíces, situadas por debajo de la línea gingival y cubiertas por un cemento osteiforme. La *dentina*, material más denso que el hueso y extraordinariamente sensible al dolor, comprende la mayor parte del “parénquima” dentario. Dicho material rodea a un “centro” que es la *pulpa* mixomatosa y que contiene vasos y nervios. El diente está anclado firmemente al alvéolo gracias al *periodonto*, que es una estructura de apoyo que comprende las encías, el hueso alveolar, el cemento y el ligamento periodontal. Este último fija firmemente el cemento al hueso alveolar. Encima del ligamento existe una franja de encía, inmediatamente debajo de la corona. Sobre la base de esta última hay un espacio de unos cuantos milímetros de encía libre (1 a 3 mm) que forma un surco superficial, en el borde situado entre la encía y la pieza dental.

#### Caries, enfermedades periapicales y de la pulpa, y complicaciones

La caries dental se inicia sin generar síntomas, como una patología destructiva de la superficie dura de los dientes. *Streptococcus mutans*, principalmente, y otras bacterias, colonizan la capa orgánica de “amortiguamiento” en la superficie dental para producir la llamada *placa dentobacteriana*. Si no son eliminados por cepillado o por una acción natural de la saliva y las partes blandas de la boca, los ácidos de las bacterias desmineralizan el esmalte. La caries es más frecuente en las grietas y las depresiones de las superficies oclusales. También son vulnerables las superficies junto a zonas de restauración y las raíces al descubierto, por el hecho particular de que la población de adultos mayores y ancianos todavía tienen dientes. Con el paso del tiempo la caries afecta a la dentina subyacente, origina cavitación del esmalte y por último penetra

en la pulpa, con lo que produce una *pulpitis aguda*. En esta fase inicial en que está circunscrita la infección a la pulpa, la pieza dental se torna sensible a la percusión, al calor o al frío, pero el dolor cede inmediatamente después de que desaparece la acción del estímulo irritante. Si la infección se propaga a la pulpa, surge *pulpitis irreversible* que culminará en necrosis de este tejido. En la etapa final el dolor es intenso y tiene características penetrantes o pulsátiles de los dolores viscerales y empeora con la persona en decúbito. Una vez que se ha completado la necrosis de la pulpa el dolor puede ser constante o intermitente, pero se pierde la sensibilidad al frío.

El tratamiento de la caries consiste en eliminar el tejido duro reblanecido e infectado; sellar la dentina expuesta y restaurar la estructura odontológica con amalgamas de plata, mezclas o aleaciones de materiales plásticos, oro o porcelana. Una vez que surge la *pulpitis irreversible* se necesita el tratamiento de los conductos o canales de las raíces y se extrae el contenido de la cámara pulpar y los conductos mencionados, seguido de limpieza profunda, aplicación de antisépticos y colocación de un material inerte. Otra posibilidad es extraer la pieza dental.

La infección de la pulpa en caso de que no se propague por el esmalte cariado origina un *absceso periapical* que causa dolor con la masticación. Si la infección es leve y crónica, se forma un *granuloma periapical* o al final un *quistes periapical*, y cualquiera de los dos originará en la punta de la raíz una imagen radiolúcida en las radiografías. El absceso periapical no tratado erosiona el hueso alveolar y produce osteomielitis, penetra y se propaga por las encías (parulis o flemón) o disección planos aponeuróticos profundos y produce una celulitis virulenta (angina de Ludwig) que afecta el espacio submaxilar y el piso de la boca ([cap. 164](#)). Los ancianos, los diabéticos y las personas que reciben glucocorticoides posiblemente sientan poco o ningún dolor o fiebre, conforme surgen estas complicaciones.

### Enfermedad periodontal

Esta enfermedad causa más pérdidas de piezas dentales que la caries, en particular en ancianos. A semejanza de esta última, la infección crónica de la encía y las estructuras de fijación de las piezas dentales comienza con la formación de la placa dentobacteriana. El trastorno comienza de manera insidiosa por arriba de la línea de la encía y el surco gingival. La placa, que incluye la placa mineralizada (cálculos), se puede evitar por medio de higiene dental apropiada que incluya la limpieza periódica por un profesional. Si no se toman las medidas adecuadas, aparece inflamación crónica que originará hiperemia indolora de las encías libres y fija (*gingivitis*) que sangra cuando se cepilla. Si no se inicia el tratamiento aparece *periodontitis* intensa, la cual origina profundización del surco normal y destrucción del ligamento periodontal. Alrededor de las piezas dentarias se forman “bolsas” que se llenan de pus y restos alimenticios. Al quedar destruida la zona periodontal la pieza se afloja y se desprende. Por último se reabsorbe el hueso alveolar. Se ha planteado la posibilidad de que la inflamación crónica, consecuencia de enfermedad periodontal por largo tiempo, sea un elemento condicionante de la coronariopatía y la apoplejía. Los estudios epidemiológicos muestran un vínculo moderado aunque significativo entre la inflamación mencionada y la aterogénesis, aunque no se ha corroborado su participación causal.

Las formas aguda y activa de la enfermedad periodontal aparecen con menor frecuencia que las crónicas que se han descrito. Sin embargo, si el hospedador está sometido a estrés o expuesto a un nuevo patógeno, puede haber enfermedad del tejido mencionado, de evolución rápida y muy destructiva. Un ejemplo virulento es la *gingivitis ulceronecrosante aguda* (ANUG, *acute necrotizing ulcerative gingivitis*) o *infección de Vincent*. El estrés, la falta de higiene bucal y el consumo de tabaco y alcohol son factores de riesgo. El cuadro inicial incluye la aparición repentina de inflamación de las encías, úlceras, hemorragia, necrosis gingival interdental y aliento fétido (halitosis). La *periodontitis juvenil localizada* que afecta a adolescentes es en particular destructiva y al parecer se vincula con deficiencia en la quimiotaxia de neutrófilos. La *periodontitis que aparece en el sida* se asemeja a ANUG en algunos enfermos o a una forma más destructiva de la periodontitis crónica de adultos, en otros casos. También puede originar un cuadro destructivo similar a la gangrena de partes blandas de la boca y el hueso que se asemeja al cuadro llamado *noma*, identificado en niños con malnutrición profunda en naciones en desarrollo.

### Prevención de la caries y la infección periodontal

A pesar de la menor prevalencia de caries dental y enfermedad periodontal en Estados Unidos, que ha sido producto en gran medida de la fluoración del agua y la mejoría en los servicios odontológicos, respectivamente, las dos enfermedades siguen siendo un grave problema sanitario a nivel mundial y en algunos grupos particulares. El internista puede alentar la profilaxis al incluir preguntas sobre los cuidados en la higiene bucal como parte del mantenimiento de la salud. Las poblaciones expuestas al riesgo de mostrar las dos patologías mencionadas incluyen personas con xerostomía, diabéticos, alcohólicos, fumadores, personas con síndrome de Down y sujetos con hiperplasia gingival. Además, las personas de bajo nivel socioeconómico que no reciben servicios dentales adecuados y los que tienen poca capacidad para el cuidado de su persona (como los que viven en asilos, los que tienen demencia senil o discapacidades de las extremidades superiores) muestran el trastorno con mayor frecuencia. Es importante orientar sobre la práctica regular de medidas de higiene dental y la limpieza por profesionales, el uso de pastas dentífricas con fluoruro, las aplicaciones de fluoruro por odontólogos, el empleo de cepillos eléctricos en sujetos con disminución de la destreza e instruir a los cuidadores que atiendan a personas que no pueden valerse por sí mismas. Los internistas que atienden estudiantes internacionales que se preparan en Estados Unidos deben ser conscientes de que tal población muestra una elevada prevalencia de caries dental. Los costos, el temor hacia el odontólogo y las diferencias de lenguaje y culturales pueden impedir que algunos acudan a servicios dentales preventivos.

### Trastornos del desarrollo y sistémicos que afectan a los dientes y los tejidos periodontales

La maloclusión es el problema más frecuente del desarrollo y además constituye una situación antiestética que interfiere con la masticación si no es corregida por técnicas ortodónticas. Es frecuente la impactación de los terceros molares y a veces se infectan. El prognatismo secundario a *acromegalia* también puede ocasionar mala oclusión, al igual que las deformidades de ambos maxilares por *enfermedad ósea de Paget*. El retraso en la erupción de las piezas dentales, la micrognatia y la protrusión de la lengua son signos ocasionales de *cretinismo* e *hipopituitarismo*. La sífilis congénita origina los dientes bífidos de Hutchinson, con punta más angosta y coronas de molares finamente nodulares (en frambuesa).

La *hipoplasia del esmalte* origina defectos de la corona que van desde depresiones hasta grietas profundas en las piezas temporales o permanentes. Algunas causas de estos problemas son infección intrauterina (por sífilis o rubéola), hipovitaminosis (A, C o D), trastornos del metabolismo de calcio (malabsorción, raquitismo resistente a vitamina D, hipoparatiroidismo), nacimiento prematuro, fiebre alta o algunos defectos hereditarios raros (*amelogénesis imperfecta*). Las tetraciclinas, administradas en dosis altas en los primeros ocho años de vida, pueden originar hipoplasia y manchas del esmalte. La exposición a pigmentos endógenos puede manchar los dientes en desarrollo: la *eritroblastosis fetal* (color verdoso o negro azulado); las hepatopatías congénitas (color verde o pardo amarillento) y la porfiria (color rojo o pardo que emite fluorescencia con la luz ultravioleta). Surgen *manchas jaspeadas* si en la etapa de desarrollo ingirieron fluoruros en exceso. Existe desgaste del esmalte con el envejecimiento, el bruxismo o las exposiciones excesivas a ácidos (como sería en casos de reflujo gástrico crónico o bulimia).

La pérdida prematura de piezas dentales, consecuencia de periodontitis, surge en casos de neutropenia cíclica, síndrome de Papillon-Lefèvre o de Chédiak-Higashi y leucemias. Por lo general, el aflojamiento focal de un diente se debe a una infección, aunque las causas más raras incluyen histiocitosis por células de Langerhans, sarcoma de Ewing, osteosarcoma o linfoma de Burkitt. La caída temprana de los dientes primarios es un signo de *hipofosfatasa*, que es una alteración poco frecuente y congénita del metabolismo.

En ocasiones el embarazo causa inflamación intensa de las encías y *granulomas piógenos* localizados. Se advierte enfermedad periodontal intensa en el síndrome de Down y en la diabetes mellitus. La *hiperplasia gingival* puede deberse a la administración de difenilhidantoína, de antagonistas de los conductos de calcio como la nifedipina y del consumo de ciclosporina. Tienen un aspecto similar la *fibromatosis gingival familiar idiopática* y otros trastornos afines a dicho síndrome. La interrupción de



la farmacoterapia suele revertir el cuadro aunque a veces se necesita cirugía para el control de los dos trastornos. Surge en forma variable *eritema gingival lineal* en individuos con infección avanzada por VIH, y quizá represente deficiencia inmunitaria y disminución en la actividad de los polimorfonucleares. El edema difuso o focal de las encías puede ser un signo de leucemia mielomonocítica aguda (AML, *acute myelomonocytic leukemia*) temprana o tardía y también de otros trastornos linfoproliferativos. Un signo raro aunque patognomónico de la granulomatosis de Wegener es la gingivitis granulosa rojo-violácea (encías en fresa).

## ENFERMEDADES DE LA MUCOSA BUCAL

### Infecciones

Casi todas las enfermedades de la mucosa bucal son causadas por microorganismos (cuadro 32-1).

### Lesiones pigmentadas

Véase el cuadro 32-2.

### Enfermedades dermatológicas

Véanse los cuadros 32-1, 32-2 y 32-3 y los capítulos 51 a 55.

### Enfermedades de la lengua

Véase el cuadro 32-4.

### Enfermedad por VIH y sida

Véanse los cuadros 32-1, 32-2, 32-3 y 32-5; capítulo 189, y las figuras 181-1 y 203-1.

### Úlceras

Las úlceras constituyen algunas de las lesiones más frecuentes de la mucosa de la boca. Tienen múltiples causas, pero el hospedador y el perfil de las lesiones, que incluyen la presencia de signos sistémicos, facilitan el diagnóstico diferencial (cuadro 32-1). Casi todas las úlceras agudas son dolorosas y ceden por sí solas. La mayor parte está constituida por úlceras aftosas recurrentes y la infección por herpes simple. Las úlceras aftosas persistentes y profundas pueden ser idiopáticas y surgir con la infección por VIH/sida. Las lesiones aftosas suelen ser la manifestación inicial del *síndrome de Behçet* (cap. 327). De apariencia similar, aunque menos dolorosas, las lesiones pueden aparecer con la artritis reactiva (antes conocida como síndrome de Reiter) y a veces se forman úlceras aftosas durante las fases de *lupus eritematoso sistémico* o discoide (cap. 323). También aparecen úlceras similares a aftas en la enfermedad de Crohn (cap. 295), pero a diferencia de la variedad aftosa frecuente, su cuadro histológico incluye inflamación granulomatosa. Se ha comunicado que las aftas recurrentes en algunos individuos con *enfermedad celiaca* desaparecen cuando se elimina el gluten de la alimentación.

Un cuadro de interés particular lo constituyen las úlceras crónicas relativamente indoloras y las placas mixtas de color blanco-rojizas (eritroplasia y leucoplasia) que persisten más de dos semanas. Hay que pensar desde el inicio en la posibilidad de carcinoma epidermoide y displasia premaligna y se debe obtener un fragmento de tejido para biopsia diagnóstica. Esto es de gran importancia, porque el cáncer en su etapa incipiente puede tratarse con mayor facilidad que cuando está en etapa tardía. Entre los sitios de alto riesgo están el labio inferior, el piso de la boca, las porciones ventral y lateral de la lengua y el conjunto de paladar blando/pilares amigdalinos. Entre los factores de riesgo del cáncer de boca en países occidentales están la exposición a la luz solar (labio inferior) y el consumo de tabaco y alcohol. En India y otros países de Asia, una causa frecuente de cáncer de boca es el tabaco sin humo mezclado con betel (una nuez), cal apagada y especias. Entre las causas poco frecuentes están la sífilis y el síndrome de Plummer-Vinson (deficiencia de hierro).

Algunas causas poco frecuentes de úlceras crónicas como tuberculosis, micosis, granulomatosis de Wegener y granulomas de la línea media pueden tener un aspecto similar al carcinoma. El diagnóstico preciso depende de la identificación de otras manifestaciones clínicas y obtención de una biopsia de la lesión. De manera típica el chancro sífilítico no duele y puede pasar inadvertido fácilmente aunque existe de manera

invariable linfadenopatía regional. La confirmación se logra por métodos bacterianos y serológicos apropiados.

Los trastornos de fragilidad de la mucosa pueden originar úlceras dolorosas de la boca, que tardan más de dos semanas en curar. Los principales trastornos adquiridos son *penfigoide de mucosa* y *penfigo vulgar*. Sus características clínicas suelen ser peculiares, pero hay que practicar un estudio inmunohistoquímico para el diagnóstico y para diferenciar esas dos entidades del *liquen plano* y de las reacciones a medicamentos.

### Enfermedades hematológicas y nutricionales

Existe mayor posibilidad de que los internistas atiendan sujetos con hemopatías adquiridas y no congénitas. La hemorragia después de algún traumatismo pequeño suele cesar luego de 15 min y después de 60 min de haber sido extraída una pieza dental si se aplica presión local. Si la hemorragia que dura un tiempo mayor no proviene de una lesión ininterrumpida o de la rotura de un gran vaso, obliga a descartar una coagulopatía. Los individuos con disfunción plaquetaria o trombocitopenia, además de la hemorragia, con frecuencia presentan petequias y equimosis en la línea de vibración entre los paladares blando y duro.

Todas las formas de leucemia, pero en particular la mielomonocítica aguda, causan gingivorragia y úlceras e hiperplasia gingivales. Las úlceras de la cavidad bucal son un signo de agranulocitosis y las úlceras y la mucositis suelen ser complicaciones graves de la quimioterapia y de la radioterapia contra cánceres hematológicos y de otro tipo. El síndrome de Plummer-Vinson (ferropenia, estomatitis de la comisura de la boca, glositis y disfagia) aumenta el riesgo de cáncer epidermoide de la boca y de cáncer del esófago en la red hística poscricoidea. Se advierten papilas atróficas, enrojecimiento y ardor de la lengua en casos de anemia perniciososa. Las hipovitaminosis del grupo B producen muchos de los mismos síntomas comentados y también úlceras de la boca y queilosis. Ésta se observa en la deficiencia de hierro. El escorbuto también puede causar edema, hemorragia gingival, úlceras en las encías y aflojamiento de piezas dentales.

### CAUSAS NO DENTALES DE DOLOR EN LA BOCA

La mayor parte de los casos del dolor de estructuras dentales proviene de la pulpa o los tejidos periodontales inflamados o lesionados. Muchas veces no se identifican las causas no odontológicas. En muchas situaciones es predecible la odontalgia, siendo proporcional al estímulo aplicado y puede atribuirse a un trastorno identificable (como caries o un absceso). La anestesia local elimina el dolor que proviene de estructuras dentales o periodontales, pero no el referido. El dolor mioaponeurótico referido a los músculos de la masticación es el problema extradental más frecuente. Estos músculos son sensibles al tacto y duelen con el sobreuso. Muchos pacientes presentan bruxismo (el acto de rechinar los dientes, a menudo durante el sueño), que es consecuencia de estrés y ansiedad. El *trastorno temporomandibular* tiene estrecha relación. Afecta a personas de ambos sexos, con mayor prevalencia en mujeres. Sus características son dolor, limitación del movimiento del maxilar inferior y chasquidos de la articulación temporomandibular. Son muchas las causas y la mala oclusión no desempeña la función principal que alguna vez se le atribuyó. La *osteoartritis* es una causa frecuente de dolor al masticar. Se obtiene alivio con antiinflamatorios, inactividad del maxilar inferior, consumo de alimentos blandos y aplicación de calor. La articulación temporomandibular está afectada en la mitad de sujetos con *artritis reumatoide* y suele ser un signo tardío de la enfermedad grave. El dolor preauricular bilateral, en particular por la mañana, limita el arco de movimiento.

La *neuralgia migrañosa* a veces muestra localización circunscrita a la boca. Algunos datos importantes para su identificación son los episodios de dolor y remisión de la molestia sin causa identificable y persistencia del dolor a pesar del uso de anestésicos locales. La *neuralgia del trigémino* o *tic doloroso* puede abarcar de manera parcial o total las ramas maxilar inferior o superior del trigémino y producir dolor en una pieza dental o algunas de ellas. El dolor puede aparecer de manera espontánea o desencadenarse al tocar el labio o la encía, cepillarse los dientes o masticar. La *neuralgia del glossofaríngeo* causa síntomas neuropáticos agudos similares en la distribución del IX par craneal. La deglución, el estornudo, la tos o la presión en el trago auricular desencadenan dolor que es percibido en la base de la lengua, la faringe y el paladar

**CUADRO 32-1 Lesiones vesiculosas, ampollosas o ulceradas de la mucosa de la boca**

Enfermedad	Localización habitual	Signos clínicos	Evolución
<b>Enfermedades virales</b>			
Gingivostomatitis herpética aguda primaria (por virus de herpes simple tipo 1, y a veces tipo 2)	Mucosa de labios y boca (mucosa vestibular, gingival y lingual)	Vesículas labiales que se rompen y encostran y vesículas intrabucales que muestran úlceras con rapidez; causan gran dolor; gingivitis aguda, fiebre, malestar general, halitosis y linfadenopatía cervical; afectan a lactantes, niños y adultos jóvenes	Cura en forma espontánea en 10 a 14 días. Salvo que se infecten en forma secundaria, las lesiones que duran más de tres semanas no son causadas por infección primaria por virus de herpes simple
Herpes labial recurrente	Union mucocutánea de los labios; piel peribuca	Grupos de vesículas que después de mostrar erupción coalescen para romperse y encostrarse; duelen al tacto o con el contacto con alimentos muy condimentados	Dura en promedio una semana, pero el cuadro puede ser duradero si se infecta en forma secundaria. Si la lesión es grave los antivirales tópicos o ingeridos pueden acortar el tiempo de curación.
Herpes intrabucal simple recurrente	Paladar blando y encía	Vesículas pequeñas sobre epitelio queratinizado que se rompen y coalescen; dolorosas	Cura en forma espontánea en una semana, aproximadamente. Si el herpes es intenso, los antivirales tópicos o ingeridos pueden acortar el tiempo de curación
Varicela (virus de varicela-zoster)	Encía y mucosa de la boca	Las lesiones en la piel se acompañan a veces de vesículas pequeñas en la mucosa de la boca, que se rompen para formar úlceras superficiales. Pueden coalescer hasta formar grandes lesiones ampollosas que se ulceran; la mucosa puede mostrar eritema generalizado	Las lesiones curan en forma espontánea en dos semanas
Herpes zoster (reactivación del virus de varicela-zoster)	Carrillos, lengua, encía o paladar blando	Erupciones vesiculares unilaterales y úlceras con un perfil lineal que siguen la distribución sensitiva del nervio trigémino o de alguna de sus ramas	Curación gradual sin dejar cicatrices, salvo que haya infección secundaria; es frecuente la neuralgia posherpética. El aciclovir, el famciclovir o el valaciclovir por vía oral acortan el tiempo de curación y disminuyen la neuralgia posherpética
Mononucleosis infecciosa (virus de Epstein-Barr)	Mucosa de la boca	Fatiga, faringitis, malestar general, fiebre y linfadenopatía cervical; por lo común algunos días antes de la linfadenopatía surgen innumerables úlceras pequeñas, aparecen puntos hemorrágicos en la encía y múltiples petequias en la unión del paladar blando y duro	Las lesiones en la boca desaparecen en la convalecencia; no está indicado tratamiento, salvo el uso de glucocorticoides si la tumefacción de las amígdalas pone en peligro la ventilación
Herpangina (virus coxsackie A; posiblemente también virus coxsackie B y echo)	Mucosa de la boca, faringe, lengua	Fiebre, faringitis y vesículas bucofaringeas, todas de inicio inmediato, por lo común en niños menores de cuatro años en los meses cálidos (verano); congestión faríngea difusa y vesículas (1 a 2 mm) de color blanco grisáceo rodeadas de aréola roja; las vesículas se agrandan y ulceran	Periodo de incubación de dos a nueve días; hay fiebre durante uno a cuatro días; la recuperación se produce en forma satisfactoria
Enfermedad de mano, pie y boca (el más común es el virus coxsackie A16)	Mucosa de la boca, faringe, palmas y plantas	Fiebre, malestar general, cefalea con vesículas bucofaringeas que se tornan en úlceras dolorosas y superficiales; cuadro muy infeccioso que por lo común afecta a niños menores de 10 años	Periodo de incubación de dos a 18 días; las lesiones curan en forma espontánea en dos a cuatro semanas
Infección primaria por VIH	Encías, paladar blando y faringe	Gingivitis aguda y úlceras bucofaringeas que se acompañan de un cuadro febril similar a la mononucleosis y que incluye linfadenopatía	El cuadro anterior es seguido por seroconversión de VIH, infección asintomática por VIH, y al final enfermedad por dicho virus
<b>Enfermedades por bacterias u hongos</b>			
Gingivitis ulceronecrosante aguda ("boca de trinchera", infección de Vincent)	Encías	Dolor y hemorragia de la encía, caracterizada por necrosis y úlceras de las papilas gingivales y los márgenes y además linfadenopatía y halitosis	Con el desbridamiento y lavado a base de agua oxigenada diluida (1:3) se obtiene alivio en 24 h; se pueden usar antibióticos en trastornos extraordinariamente agudos; el trastorno puede reaparecer
Sífilis prenatal (congénita)	Paladar blando, maxilar inferior, lengua y dientes	Afectación por gomas del paladar, maxilar inferior y huesos de la cara, incisivos de Hutchinson, molares en "mora", glositis, placas mucosas y grietas en los ángulos de la boca	Deformidades de piezas dentales permanentes (irreversibles)
Sífilis primaria (chancro)	La lesión surge en el punto de entrada del microorganismo; puede aparecer en labios, lengua o zona amigdalina	Pápulas pequeñas que pronto se transforman en una gran úlcera indolora con borde indurado; linfadenopatía unilateral; el chancro y los ganglios linfáticos contienen espiroquetas; entre la 3a y la 4a semanas se tornan positivas las pruebas serológicas	Curación del chancro en uno a dos meses, seguido de sífilis secundaria en seis a ocho semanas
Sífilis secundaria	La mucosa de la boca es afectada a menudo con placas mucosas predominantemente en el paladar blando y también en comisuras de la boca	Lesiones maculopapulosas de la mucosa bucal de 5 a 10 mm de diámetro con una úlcera central cubierta por una membrana grisácea. En las superficies mucosas de diversas zonas hay erupciones y también en la piel, acompañadas de fiebre, malestar general y faringitis	Las lesiones pueden persistir desde semanas hasta un año

**CUADRO 32-1** Lesiones vesiculosas, ampollas o ulceradas de la mucosa de la boca (*continuación*)

Enfermedad	Localización habitual	Signos clínicos	Evolución
Sífilis terciaria	Paladar blando y lengua	Infiltración por gomas del paladar y la lengua seguida de úlceras y fibrosis; la atrofia de las papilas de la lengua ocasiona la glositis y la lengua lisa características	Las gomas pueden destruir el paladar y perforarlo por completo
Gonorrea	Las lesiones pueden aparecer en la boca en el sitio de inoculación o en forma secundaria por propagación hematógena desde el foco primario en otras partes	La mayor parte de las infecciones faríngeas son asintomáticas; pueden producir ardor o prurito; la bucofaringe y las amígdalas pueden ulcerarse y mostrar eritema; la saliva es viscosa y fétida	Más difícil de erradicar que la infección urogenital, aunque la faringitis por lo común muestra resolución con los antimicrobianos apropiados
Tuberculosis	Lengua, área amigdalina, paladar blando	Surge una úlcera indolora y única, irregular de 1 a 5 cm cubierta de un exudado persistente; tiene un borde firme "socavado"	Es frecuente la autoinoculación a partir de la infección pulmonar; las lesiones muestran resolución con los antimicrobianos apropiados
Actinomicosis cervicofacial	Edema en regiones de la cara, cuello y piso de la boca	La infección puede vincularse con la extracción de una pieza dental, fractura del maxilar inferior o salida de un molar; en su forma aguda se asemeja a un absceso piógeno agudo, pero contiene "gránulos de azufre" amarillentos, micelios grampositivos y sus hifas	En forma típica, las zonas edematosas son duras y aumentan de tamaño de manera indolora; surgen múltiples abscesos con fístulas húmedas; la penicilina es el fármaco de primera línea y por lo regular se necesita cirugía
Histoplasmosis	Cualquier área de la boca, en particular la lengua, las encías o el paladar	Lesiones nodulares, verrugosas o granulomatosas. Las úlceras están induradas y dolorosas; por lo común la vía de propagación es hematógena o el foco inicial está en pulmones, pero puede ser primaria	Se necesitan antimicóticos de acción sistémica para combatir el trastorno
Candidosis (cuadro 32-3)			
<b>Enfermedades de la piel</b>			
Penfigoide de membranas mucosas	De manera típica origina eritema gingival intenso y úlceras; puede afectar a otras zonas de la cavidad bucal, el esófago y la vagina	Vesículas o ampollas dolorosas, blancas grisáceas, colapsadas, que abarcan todo el epitelio, con una zona eritematosa periférica; las lesiones gingivales se descaman y dejan una zona ulcerada	Evolución prolongada con remisiones y exacerbaciones; la afección de sitios diferentes se produce de modo lento; los glucocorticoides temporalmente calman los síntomas, pero no controlan la enfermedad
Eritemas multiformes menor y mayor (síndrome de Stevens-Johnson)	Predominantemente la mucosa de la boca y la piel de manos y pies	Ampollas intrabucuales rotas rodeadas de una zona inflamatoria; los labios pueden mostrar costras hemorrágicas; es patognomónica la lesión cutánea en "diana"; la persona puede mostrar signos profundos de toxicidad	Inicio muy rápido; cuadro que suele ser idiopático, pero puede vincularse con algún elemento desencadenante como una reacción medicamentosa; el trastorno puede durar tres a seis semanas; en caso de eritema multiforme mayor, la mortalidad va de 5 a 15% si no se trata
Pénfigo vulgar	Mucosa de la boca y piel; sitios de traumatismo mecánico (paladar blando/duro, frenillo, mucosa del vestíbulo de labios y boca)	Por lo común (>70%) el cuadro inicial incluye lesiones de la boca; hay ampollas frágiles y rotas y zonas ulceradas en la cavidad bucal; afecta principalmente a adultos mayores y ancianos	Con la aparición repetitiva de ampollas, los efectos tóxicos pueden culminar en caquexia, infección y muerte en 24 meses; suele ser controlable con glucocorticoides orales
Liquen plano	Mucosa de la boca y piel	Estrías blancas en la boca; nódulos violáceos en la piel en los sitios de fricción; ocasionalmente causa úlceras de la mucosa bucal y gingivitis erosiva	Las estrías blanquecinas solas por lo común son asintomáticas; suele ser difícil tratar las lesiones erosivas, pero pueden mejorar con glucocorticoides
<b>Otros trastornos</b>			
Úlceras aftosas recurrentes	Por lo común sobre la mucosa no queratinizada de la boca (mucosa vestibular y labial, piso de la boca, paladar blando, porción lateral y ventral de la lengua)	Úlceras únicas o en grupos, dolorosas, con un borde eritematoso; las lesiones pueden tener 1 a 2 mm de diámetro en "brotes" (herpetiformes), 1 a 5 mm (menor) o 5 a 15 mm (mayor)	Las lesiones curan en término de una a dos semanas, pero pueden reaparecer cada mes o varias veces al año; la barrera protectora con benzocaína tópica y corticoesteroides tópicos permiten el alivio sintomático; en casos graves se necesitan a veces los glucocorticoides de acción sistémica
Síndrome de Behçet	Mucosa de la boca, ojos, genitales, intestino y SNC	Múltiples úlceras aftosas en la boca; cambios oculares inflamatorios, lesiones ulceradas en los genitales; enteropatía inflamatoria y afección del SNC	Las lesiones de la boca son la primera manifestación del síndrome; persiste durante varias semanas y al curar no deja cicatrices
Úlceras traumáticas	Cualquier sitio de la mucosa de la boca; las prótesis suelen causar úlceras en el vestíbulo	Lesiones localizadas, circunscritas y ulceradas con borde rojo; son producidas por la mordedura accidental de la mucosa, penetración por un cuerpo extraño o irritación crónica por una prótesis dental	Las lesiones por lo común curan en siete a 10 días una vez que se elimina el elemento irritante, salvo que se sobreinfecten

(continúa)



**CUADRO 32-1** Lesiones vesiculosas, ampollosas o ulceradas de la mucosa de la boca (*continuación*)

Enfermedad	Localización habitual	Signos clínicos	Evolución
Carcinoma epidermoide	Cualquier zona de la boca, muy a menudo labio inferior, lengua y piso de la boca	Úlcera con borde elevado e indurado; no cicatriza pero no duele demasiado; las lesiones tienden a surgir en zonas de eritroplasia/leucoplasia o en la lengua atrófica lisa	Invade y destruye tejidos subyacentes y a menudo envía metástasis a ganglios linfáticos regionales
Leucemia mieloide aguda (por lo común monocítica)	Encías	Edema y úlceras superficiales de las encías, seguidas de hiperplasia con necrosis extensa y hemorragia; en otras zonas pueden surgir úlceras profundas en la mucosa, complicadas por infección secundaria	Por lo regular mejora con el tratamiento sistémico de la leucemia; a veces se necesita radioterapia local
Linfoma	Encías, lengua, paladar y zona amigdalina	Área elevada y ulcerada que puede proliferar rápidamente y así asumir el aspecto de inflamación traumática	El linfoma es letal sin tratamiento; puede ser la indicación de una infección oculta por VIH
Quemaduras por sustancias químicas o calor	Cualquier zona de la boca	En zona esfacelada blanca por el contacto con agentes corrosivos (como ácido acetilsalicílico o queso fundido) que se aplican en forma local; si se elimina la zona esfacelada queda una superficie cruenta y dolorosa	La lesión cura en cuestión de semanas, si no muestra infección secundaria

Abreviatura: SNC, sistema nervioso central.

**CUADRO 32-2** Lesiones pigmentadas de la mucosa de la boca

Enfermedad	Localización habitual	Manifestaciones clínicas	Evolución
Mácula melanótica de la boca	Cualquier zona de la boca	Mácula parda o negra circunscrita o localizada difusa	Persiste indefinidamente; no crece
Pigmentación difusa por melanina	Cualquier zona de la boca	Hiperpigmentación difusa, que va de pálida a parda-oscura; puede ser fisiológica (racial) o por tabaquismo	Persiste indefinidamente
Nevos	Cualquier zona de la boca	Hiperpigmentación parda a oscura circunscrita y localizada	Persiste indefinidamente
Melanoma maligno	Cualquier zona de la boca	El melanoma puede ser plano y difuso, indoloro, pardo o negro y sobresalir o ser nodular	Se expande e invade en fecha temprana; las metástasis ocasionan la muerte
Enfermedad de Addison	Cualquier zona de la boca pero predomina en la mucosa vestibular	Zonas o manchas de hiperpigmentación negra azulosa a parda oscura que surgen en los comienzos de la enfermedad, acompañadas de hiperpigmentación difusa de la piel; otros síntomas de insuficiencia suprarrenal	Trastorno controlado por corticoterapia de reposición
Síndrome de Peutz-Jeghers	Cualquier zona de la boca	“Manchas” pardas-oscuras, en labios, mucosa vestibular, con distribución característica del pigmento alrededor de labios, nariz y ojos y en las manos; poliposis intestinal concomitante	Las lesiones hiperpigmentadas de la boca persisten indefinidamente; los pólipos gastrointestinales pueden malignizarse
Ingestión de fármacos (neurolepticos, anticonceptivos orales, minociclina, zidovudina, derivados de quinina)	Cualquier zona de la boca	Zonas de hiperpigmentación pardas, negras o grises	Desaparece poco a poco después de que se interrumpe el uso del fármaco
Tatuaje con amalgama	Encías y mucosa alveolar	Zonas hiperpigmentadas pequeñas y oscuras azules, vinculadas con partículas de amalgama “inertadas” en tejidos blandos; se manifiestan en las radiografías en la forma de partículas radioopacas	Persiste indefinidamente
Pigmentación por metales pesados (bismuto, mercurio, plomo)	Borde gingival	Línea hiperpigmentada fina azul-negrucza en el borde gingival; rara vez se manifiesta excepto en niños expuestos a pinturas a base de plomo	Denota absorción sistémica; no es importante en la salud de la boca
Lengua negra vellosa	Dorso de la lengua	Elongación de papilas filiformes de la lengua que se tiñen con el café, el té, el tabaco o bacterias pigmentadas	Mejora en una a dos semanas con el cepillado suave de la lengua o la interrupción del uso del antibiótico, si provino de proliferación excesiva de bacterias
“Manchas” de Fordyce	Mucosa vestibular y labial	Abundantes manchas amarillentas pequeñas por debajo de la superficie mucosa; no causa síntomas; es causada por hiperplasia de glándulas sebáceas	Benignas; persiste sin cambio manifiesto
Sarcoma de Kaposi	Habitualmente afecta al paladar, pero puede afectar cualquier otro sitio	Placas rojas y azules de tamaño y forma variable; a menudo se agrandan, se tornan nodulares y pueden ulcerarse	Por lo común denota infección por VIH o linfoma no Hodgkin; rara vez es letal, pero a veces necesita tratamiento por comodidad o estética
Quistes de retención mucosa	Mucosa vestibular y labial	Quiste lleno de líquido claro azulado por moco extravasado de una glándula salival menor lesionada	Cuadro benigno; no duelen, sólo si sufren traumatismo; se extirpan quirúrgicamente

**CUADRO 32-3** Lesiones blancas de la mucosa de la boca

Enfermedad	Localización habitual	Manifestaciones clínicas	Evolución
Liquen plano	Mucosa vestibular, lengua, encía y labios; piel	Estrías, placas blancas, áreas enrojecidas, úlceras de la boca; pápulas violáceas en la piel; el cuadro puede ser asintomático, doloroso o molesto; las reacciones liquenoides a fármacos pueden tener aspecto similar	Duradera, mejora con corticoesteroides tópicos
Nevo esponjoso plano	Mucosa de la boca, vagina y mucosa anal	Engrosamiento blanquecino e indoloro del epitelio; comienza en la fase de adolescencia/comienzo de la vida adulta; de tipo familiar	Benigna y permanente
Leucoplasia del fumador y lesiones de tabaco sin humo	Cualquier área de la mucosa de la boca, y a veces depende del sitio del contacto con el tabaco	Zona o mancha blanca que puede adquirir una consistencia firme, áspera o roja, con grietas o úlceras; puede ocasionar dolor sordo y espontáneo, aunque por lo común no duele	Pueden mostrar resolución si el sujeto abandona su hábito; en 2% de los casos las lesiones terminan por mostrar carcinoma epidermoide; es esencial la biopsia temprana
Eritroplasia con manchas blancas o sin ellas	Piso de la boca común en varones; en mujeres lengua y mucosa vestibular	Placa rojiza aterciopelada que a veces está entremezclada con placas blancas o zonas rojas lisas	Gran riesgo de cáncer epidermoide; es esencial la biopsia temprana
Candidosis	Cualquier zona de la boca	<i>Tipo pseudomembranoso</i> (“algodoncillo”), zonas blancas cremosas similares a cuajo, debajo de las cuales queda una superficie cruenta y sangrante si se le raspa. Aparecen en lactantes enfermos, ancianos debilitados que reciben glucocorticoides o antibióticos de amplio espectro, en dosis grandes, o en individuos con síndrome de inmunodeficiencia humana  <i>Tipo eritematoso</i> : zonas aplanadas, enrojecidas y a veces con dolor en algunos grupos de pacientes  <i>Leucoplasia por Candida</i> : engrosamiento blanco del epitelio que no se puede eliminar por <i>Candida</i>  <i>Queilitis del ángulo de la boca</i> : grietas dolorosas en la comisura de la boca	Mejora adecuadamente con antimicóticos y con corrección de causas predisponentes, en la medida de lo posible  La evolución es igual que en el tipo pseudomembranoso  Mejora con el tratamiento prolongado con antimicóticos  Mejora con antimicóticos por vía tópica
Leucoplasia vellosa	Mitad externa de la lengua y rara vez en otros sitios de la mucosa bucal	Zonas blanquecinas que van desde pequeñas y planas a acentuación extensa de los pliegues verticales; aparece en portadores de VIH en todos los grupos de riesgo de sida	Causada por EBV; mejora con dosis altas de aciclovir, pero reaparece; rara vez origina molestias salvo que haya infección secundaria por <i>Candida</i>
Verrugas (virus del papiloma)	Cualquier punto de la piel y mucosa de la boca	Lesiones papilares únicas o múltiples con superficies queratinizadas gruesas y blancas que contienen muchas zonas puntiformes sobresalientes; lesiones en “coliflor” cubiertas de mucosa de color normal, múltiples “excrecencias” pálidas o rosas (hiperplasia epitelial focal)	Las lesiones proliferan en forma rápida y se diseminan; hay que pensar en carcinoma epidermoide y descartar tal posibilidad con la biopsia; se realiza ablación con láser; puede mostrar regresión en sujetos infectados con VIH si reciben antirretrovirales

**Abreviatura:** EBV, virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*).

**CUADRO 32-4** Alteraciones de la lengua

Tipo de cambio	Manifestaciones clínicas
<b>Cambios de tamaño o morfología</b>	
Macroglosia	Agrandamiento de la lengua que puede ser parte de un síndrome que se observa en trastornos del desarrollo como los síndromes de Down, de Simpson-Golabi-Behmel o de Beckwith-Wiedemann; puede depender de un tumor (hemangioma o linfangioma), enfermedades metabólicas (como amiloidosis primaria) y perturbaciones endocrinas (como la acromegalia o cretinismo)
Lengua con grietas (“escrotales”)	La superficie del dorso y los lados de la lengua están cubiertos de grietas indoloras, superficiales y profundas en las cuales se pueden reunir restos hísticos, e irritarse
Glositis romboide mediana	Anomalía congénita de la lengua con una zona ovoide “desnuda” en la parte posterior media de la lengua; puede depender de candidosis y mejorar con antimicóticos
<b>Cambios de color</b>	
Lengua “geográfica” (glositis migratoria benigna)	Cuadro inflamatorio asintomático de la lengua con pérdida rápida y nueva proliferación de las papilas filiformes, y con ello se tiene un aspecto de zonas vivas rojas que “se desplazan” en la superficie de la lengua
Lengua vellosa	Elongación de papilas filiformes en la superficie dorsal interna porque no se descama normalmente la capa de queratina de las papilas; el color negro pardo puede provenir de la tinción con tabaco, alimentos, o microorganismos cromógenos
“Lengua en fresa” y “fram-buesa”	El aspecto de la lengua durante la escarlatina, por la hipertrofia de papilas puntiformes y además cambios en las filiformes
Lengua “lisa”	La atrofia puede vincularse con xerostomía, anemia perniciosa, anemia ferropénica, pelagra o sífilis; también acompañarse de una sensación de ardor y dolor; puede ser expresión de candidosis eritematosa que mejora con antimicóticos

**CUADRO 32-5 Lesiones en la boca vinculadas por infección con VIH**

Morfología de la lesión	Manifestaciones clínicas
Pápulas, nódulos y placas	Candidosis (hiperplásica y pseudomembranosa) <sup>a</sup> Condiloma acuminado (infección por virus de papiloma humano) Carcinoma epidermoide (en etapas preinvasiva e invasiva) Linfoma no-Hodgkin <sup>a</sup> Leucoplasia vellosa <sup>a</sup>
Úlceras	Úlceras aftosas recurrentes <sup>a</sup> Queilitis del ángulo de la boca Carcinoma epidermoide Gingivitis ulcerada necrosante aguda <sup>a</sup> Periodontitis ulcerada necrosante <sup>a</sup> Estomatitis ulcerada necrosante Linfoma no Hodgkin <sup>a</sup> Infección por virus (de herpes simple o zoster, citomegalovirus) <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> Micosis (histoplasmosis, criptococosis, candidosis, geotricosis, aspergilosis) Infección bacteriana (por <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ) Reacciones a fármacos (úlceras únicas o múltiples)
Lesiones pigmentadas	Sarcoma de Kaposi <sup>a</sup> Angiomatosis bacilar (lesiones de piel y vísceras más frecuentes que las de la boca) Hiperpigmentación por zidovudina (piel, uñas y a veces mucosa de la boca) Enfermedad de Addison
Lesiones diversas	Eritema gingival lineal <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Importante asociación con infección por el virus de inmunodeficiencia humana.

blando y puede irradiarse a la articulación temporomandibular. La inflamación (*neuritis*) de las ramas maxilares superior e inferior del trigémino (p. ej., en la sinusitis maxilar, el neuroma y el infiltrado leucémico) se diferencia de la odontalgia corriente por la característica neuropática de la molestia. A veces, después de la extracción de una pieza dental surge *dolor fantasma*. El dolor y la hiperalgesia retroauricular y en la zona lateral de la cara constituyen algunos de los síntomas tempranos de la parálisis de Bell el mismo día en que surge la debilidad de los músculos de la cara o un poco antes. En forma semejante, antes de que surjan las lesiones visibles del herpes zoster que afectan al VII par (síndrome de Ramsey-Hunt) o el trigémino, aparecen síntomas similares a los descritos; cada uno de estos trastornos puede ocasionar *neuralgia posherpética* como secuela. La *isquemia coronaria* puede originar dolor exclusivamente en la cara y el maxilar inferior y, a semejanza de la angina de pecho típica, puede reaparecer si se aumenta la “demanda” o se impone mayor trabajo al miocardio. El dolor sordo en algunos molares o premolares superiores puede señalar la presencia de *sinusitis maxilar superior*.

La arteritis de células gigantes se caracteriza por generar odontalgia, pero también puede ocasionar dolor facial o faringitis sin cefalea. Es relativamente común la claudicación de músculos de la masticación y la lengua durante la masticación o el habla. El infarto lingual es poco común. Los individuos con tiroiditis subaguda suelen sentir dolor referido a la cara o el maxilar inferior antes de que se advierta la hipersensibilidad tiroidea y el hipertiroidismo transitorio.

El síndrome de ardor lingual (glosodinia) surge sin que existan causas identificables (como hipovitaminosis B<sub>12</sub>, deficiencia de hierro, síndrome de Plummer-Vinson, diabetes mellitus, infección leve por *Candida*, sensibilidad a alimentos o xerostomía sutil) y afecta de manera predominante a posmenopáusicas. El origen puede ser neuropático.

Algunos enfermos se benefician con la administración de clonazepam, ácido lipoico alfa y una terapia conductual cognitiva. Algunos casos relacionados con inhibidores de la ACE remitieron cuando se suspendió el fármaco.

**ENFERMEDADES DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES**

La saliva es esencial para la salud bucal. Su ausencia causa caries y pérdida de los dientes. Sus principales componentes, agua y mucina, sirven como solvente limpiador y líquido lubricante. Además, contiene factores antimicrobianos, como lisozimas, lactoperoxidasa, IgA secretoria. También posee el factor de crecimiento epidérmico, minerales y sistemas de neutralización. Las principales glándulas salivales secretan saliva de manera intermitente en respuesta a la estimulación del sistema autónomo que es más intensa durante una comida que en otras circunstancias. Se advierte secreción continua de moco por parte de cientos de glándulas menores que están en los labios y los carrillos. En consecuencia, se perturba la función bucal cuando disminuye la producción de saliva. Se percibe boca seca (*xerostomía*) cuando el flujo de saliva disminuye a la mitad. Las causas más comunes son fármacos, en particular aquéllos con propiedades anticolinérgicas, aunque también influyen los bloqueadores  $\alpha$  y  $\beta$ , antagonistas de los conductos de calcio y diuréticos. Otras causas incluyen síndrome de Sjögren, parotiditis crónica, obstrucción del conducto salival, diabetes mellitus, VIH/sida y radioterapia que incluya a las glándulas salivales en el campo (enfermedad de Hodgkin o cáncer de cabeza y cuello). El tratamiento comprende eliminar o limitar el uso de fármacos xerógenos, cuidados odontológicos preventivos y suplementos de líquidos por vía oral. Los caramelos o el chicle sin azúcar pueden estimular la secreción de saliva si la disfunción es leve. Si subsisten suficientes cantidades de tejido exocrino se puede mejorar la secreción de saliva con pilocarpina o cevimelina. Los sustitutos de saliva comercializados o los geles de ese tipo alivian la sequedad, pero hay que complementarlos con aplicaciones de fluoruro para evitar la caries.

El cuadro inicial de la *sialolitiasis* consiste en edema doloroso, pero en algunos casos es sólo el edema o el dolor. Las medidas conservadoras consisten en calor local, masaje e hidratación. Es posible expulsar los cálculos pequeños si se estimula la secreción de saliva con pastillas de menta o gotas de jugo de limón. Si se sospecha infección bacteriana se requiere antibioticoterapia. En los adultos, la *parotiditis bacteriana aguda* casi siempre es unilateral y afecta con mayor frecuencia a pacientes en el periodo posoperatorio, deshidratados y debilitados. Los patógenos más frecuentes son *Staphylococcus aureus*, incluidas formas resistentes a la metilicina, y bacterias anaerobias. La sialoadenitis bacteriana crónica es consecuencia de la disminución en la secreción de saliva y de una infección bacteriana repetitiva. Si la infección bacteriana no mejora con antibioticoterapia, habrá que ampliar el diagnóstico diferencial para incluir neoplasias benignas y malignas, trastornos linfoproliferativos, síndrome de Sjögren, sarcoidosis, tuberculosis, linfadenitis, actinomycosis y granulomatosis de Wegener. Hay agrandamiento de ambas parótidas sin dolor en caso de diabetes mellitus, cirrosis, bulimia, infección por VIH/sida y fármacos (como yoduros o propiltiouracilo).

El 66% de las neoplasias de glándulas salivales corresponde al *adenoma pleomórfico*. La parótida es la principal glándula salival afectada y el cuadro inicial es de una masa firme de crecimiento lento. A pesar de ser una neoplasia benigna, la tumoración reaparece si no se extirpa por completo. Las neoplasias como los carcinomas mucopidermoides, el adenocarcinoma y el adenocarcinoma tienen un crecimiento muy rápido, según su estadio anatomopatológico. Pueden ulcerarse e invadir nervios y producir entumecimiento y parálisis de la cara. La resección quirúrgica es el tratamiento principal. La radioterapia (sobre todo con haces de neutrones) se usa cuando la intervención quirúrgica no es factible y después de la resección de ciertos tipos histológicos con alto riesgo de recurrencia. Los tumores malignos de las glándulas salivales conllevan una tasa de supervivencia cercana a 68% a cinco años.



## ATENCIÓN ODONTOLÓGICA DE PACIENTES CON PROBLEMAS MÉDICOS COMPLEJOS

En este tipo de sujetos, la atención odontológica habitual (extracciones, eliminación de sarro y limpieza, restauración y maniobras de endodoncia) es bastante segura. Los motivos más frecuentes de preocupación por atención odontológica en personas con un problema médico, son el temor de hemorragia excesiva en pacientes que reciben anticoagulantes; infección de válvulas cardíacas y prótesis por la siembra hematológica de flora bucal y por complicaciones cardiovasculares que son consecuencia del uso de vasopresores junto con anestésicos locales durante el tratamiento odontológico. La experiencia confirma que son pocos los riesgos de cualesquiera de las complicaciones mencionadas.

La persona a quien se extrae una pieza dental o que es sometida a intervenciones en alvéolos o encías rara vez presenta hemorragia incoercible siempre y cuando las dosis de warfarina se encuentren dentro de los límites terapéuticos recomendados para evitar trombosis venosa, fibrilación auricular o el buen funcionamiento de una válvula mecánica en el corazón. Sin embargo, con concentraciones subterapéuticas de anticoagulantes se han señalado casos de complicaciones embólicas y muerte. La anticoagulación terapéutica debe iniciarse antes del procedimiento planificado y se debe continuar durante el mismo. También es posible continuar sin problemas la administración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (como 81 a 325 mg). Para pacientes que toman ácido acetilsalicílico y otros antiplaquetarios (p. ej., clopidogrel), la decisión de continuar el segundo fármaco antiplaquetario debe basarse en la consideración individual de los riesgos de trombosis y hemorragia.

Los pacientes con riesgo de endocarditis ([cap. 124](#)) deben mantener una higiene bucal óptima que incluya uso de hilo dental, además de limpiezas profesionales regulares. En la actualidad, las directrices recomiendan que los antibióticos profilácticos deben limitarse a los pacientes con riesgo alto de endocarditis bacteriana que se someten a procedimientos dentales y bucales que implican manipulación considerable del tejido gingival o periapical, o penetración de la mucosa bucal. En caso de hemorragia inesperada, los antibióticos administrados en las 2 h siguientes al procedimiento brindan profilaxis eficaz.

Sin duda, la siembra bacteriana de tipo hematógeno proveniente de una infección en la boca originará infección tardía de prótesis articulares y obligará a extraer el tejido infectado (drenaje, extracción y preparación de conductos de raíces) y usar la antibioticoterapia apropiada. Sin embargo, no hay pruebas de que aparezca infección tardía de prótesis articulares después de los procedimientos odontológicos habituales. Por esto, no se recomienda la profilaxis con antibióticos antes de procedimientos odontológicos en sujetos con clavos, tornillos o placas ortopédicas. A pesar de lo señalado se recomienda dicha precaución en los siguientes dos años de la colocación de una prótesis articular y en sujetos con prótesis de ese tipo que tienen artropatías inflamatorias, inmunodepresión, diabetes mellitus tipo 1, infección previa en una prótesis articular, hemofilia o desnutrición.

Suele haber duda y preocupación en cuanto al uso de vasoconstrictores en personas con hipertensión y cardiopatías. Los vasoconstrictores aumentan la profundidad y la duración de la anestesia local y así permiten disminuir la dosis del anestésico y sus efectos adversos. Si se evita la inyección intravascular, es posible administrar inocuamente lidocaína al 2%, con adrenalina al 1:100 000 (limitado a un total de 0.036 mg de adrenalina) en personas con hipertensión controlada y cardiopatía coronaria estable, arritmias o insuficiencia cardíaca congestiva. Hay que tener precaución en personas que reciben antidepresivos tricíclicos y bloqueadores  $\beta$  no selectivos, porque tales fármacos pueden potenciar el efecto de la adrenalina.

Es importante diferir cualquier tratamiento odontológico como mínimo un mes después de un infarto del miocardio. Después de ese lapso, el riesgo de un nuevo infarto es menor, siempre y cuando el individuo se encuentre estable médicamente (ritmo estable, angina estable y sin insuficiencia cardíaca). En personas que han sufrido un ictus los procedimientos odontológicos planificados deben diferirse hasta seis meses. En ambas situaciones, la disminución eficaz del estrés obliga a que sean adecuadas las medidas analgésicas. Para ello se requiere la dosis mínima del vasoconstrictor a fin de obtener hemostasia y anestesia local adecuadas.

La administración de bifosfonatos puede acompañarse de *osteonecrosis* del maxilar inferior. Sin embargo, el riesgo con el uso de estos fárma-

cos es muy bajo. Muchos de los pacientes afectados han recibido dosis altas de aminobifosfonatos contra el mieloma múltiple o metástasis de cáncer mamario y también se han sometido a extracción de piezas dentales o cirugía odontológica. Las lesiones intrabucales tienen el aspecto de hueso duro amarillo-blanquecino al descubierto, sea el maxilar inferior o el superior. En 66% de los casos son dolorosas. Los individuos que están a punto de recibir aminobifosfonatos también deben someterse a terapias preventivas en la boca que aminoren el peligro de infección y la necesidad de futura cirugía dentoalveolar.

## HALITOSIS

La halitosis normalmente proviene de la cavidad bucal o de las vías nasales. El mal olor proviene de compuestos sulfurados volátiles que surgen de la descomposición bacteriana de alimentos y restos celulares. Entre las causas comunes están la enfermedad periodontal, la caries y las formas agudas de gingivitis, prótesis con ajuste deficiente, abscesos de la cavidad bucal y “recubrimiento” (sarro) de la lengua. El tratamiento incluye corregir la higiene defectuosa, tratar la infección y cepillar la lengua. La xerostomía produce y exacerba la halitosis. En algunos casos el mal aliento proviene de “bolsas” llenas de restos hísticos en las criptas amigdalinas, divertículo esofágico, estasis de esófago (como se observa en casos de acalasia y estenosis), sinusitis y absceso pulmonar. Algunas enfermedades sistémicas causan olores característicos: insuficiencia renal (olor a amoníaco), insuficiencia hepática (a pescado) y cetoacidosis (olor dulzón frutal). La gastritis por *Helicobacter pylori* también puede acompañarse de aliento a amoníaco. Si no se puede detectar en forma objetiva el olor, se piensa la posibilidad de pseudoalitosia o incluso halitofobia, que representan grados variables de enfermedad psiquiátrica.

## ENVEJECIMIENTO Y SALUD BUCAL

La pérdida de piezas dentales y las enfermedades odontológicas no son consecuencias normales del envejecimiento, si bien un conjunto complejo de cambios estructurales y funcionales que surgen con la edad pueden influir en la salud de la cavidad bucal. Los cambios sutiles en la estructura bucal (como disminución del espacio y el volumen de la pulpa, esclerosis de túbulos de dentina, proporciones alteradas del contenido de nervios y vasos en la pulpa) resultan en una menor sensibilidad al dolor o alteración de ella, disminución de la capacidad de reparación e incremento en la fragilidad de los dientes. Además, la reposición de ácidos salivales por grasa propia del envejecimiento puede disminuir la reserva fisiológica y con ello agravar el riesgo de xerostomía.

La mala higiene de la boca suele ser consecuencia de deficiencias de la vista o de pérdida de la destreza manual y la flexibilidad de las extremidades superiores. Esto es muy frecuente en residentes de asilos y debe subrayarse, ya que está demostrado que la limpieza bucal regular y la atención dental disminuyen la incidencia de neumonía y mortalidad en esta población. Otros riesgos de caries dental comprenden una exposición escasa a fluoruro en forma permanente, y la preferencia de algunos adultos mayores por alimentos muy dulces cuando aminoran las funciones del gusto y el olfato. Los factores comentados surgen en una proporción creciente en sujetos mayores de 75 años que conservan sus piezas dentales y que han sido sometidos a restauraciones extensas y que tienen las raíces al descubierto. Sin los cuidados personales y profesionales minuciosos puede avanzar demasiado la caries y aun así no generar síntomas. El resultado es que gran parte de la pieza o toda ella queda destruida antes de detectar el problema.

La enfermedad periodontal, que es la causa principal de pérdida de piezas dentales, se manifiesta por pérdida de la altura del hueso alveolar. A los 50 años más de 90% de los estadounidenses ha tenido ya cierto grado de la enfermedad mencionada. Los adultos sanos que no han presentado pérdida notable de hueso alveolar al cumplir 60 años, no manifiestan de manera típica el empeoramiento notable que se observa con la edad avanzada.

La ausencia absoluta de piezas dentales con la senectud, aunque es menos frecuente que en decenios pasados, afecta a la mitad de los estadounidenses de 85 años y mayores. Hay modificación impresionante del habla, la masticación y los contornos de la cara. La ausencia de piezas dentales también puede empeorar la apnea obstructiva del sueño, en particular en personas sin síntomas durante el uso de prótesis. Las prótesis completas pueden mejorar la articulación del habla y restaurar los

contornos faciales modificados. No es tan segura la restauración de la masticación y quienes esperan que las prótesis mejoren la función masticatoria suelen quedar desalentados. Las prótesis necesitan ajuste periódico en el cual se tome en consideración el remodelado inevitable que origina un menor volumen del borde alveolar. Puede surgir dolor por fricción o lesiones traumáticas por las prótesis mal ajustadas. Este último problema y la mala higiene de la boca crean un entorno en el que fácilmente surge candidosis, que puede ser asintomática o dolorosa y lo denota la presencia de tejido liso o granuloso eritematoso, que sigue el perfil de la zona cubierta por el dispositivo artificial.

#### LECTURAS ADICIONALES

DURSO SC: Interaction with other health team members in caring for elderly patients. *Dent Clin N Am* 49:377, 2005

EDWARDS EJ et al: Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: an advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 139:1674, 2008

LITTLE JW. Periodontal disease and heart disease: Are they related? *Gen Dent.* 56:733, 2008

—— et al (eds): *Dental Management of the Medically Compromised Patient*, 7th ed. St. Louis, Mosby, 2008

LOGAN RM: Links between oral and gastrointestinal health. *Curr Opin Support Palliat Care* 4:31, 2010

## CAPÍTULO 33

## Disnea

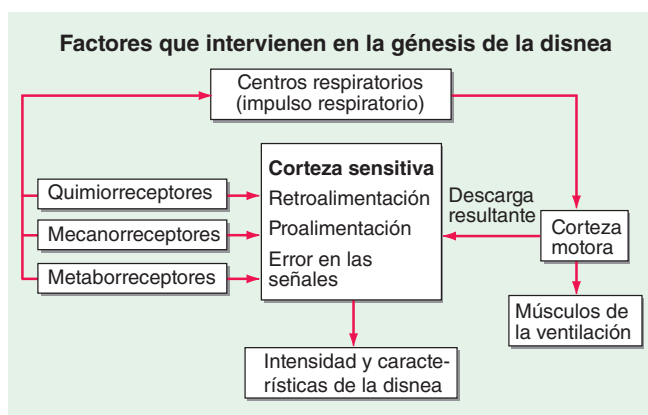
Richard M. Schwartzstein

## DISNEA

La *American Thoracic Society* define a la *disnea* como la “vivencia subjetiva de dificultad para respirar, que incluye sensaciones cualitativamente diferentes de intensidad variable. Tal experiencia es producto de interacciones entre factores fisiológicos, psicológicos, sociales y ambientales diversos y puede inducir respuestas secundarias de tipo fisiológico y conductual”. La disnea, que constituye un síntoma, debe diferenciarse de los signos de incremento en el trabajo para respirar.

## MECANISMOS DE LA DISNEA

Las sensaciones al respirar son consecuencia de interacciones entre los impulsos *eferentes* o motores (“proalimentarios”) que provienen del encéfalo y que llegan a los músculos de la ventilación, y los *aférentes* que son los impulsos sensitivos que vienen de los receptores de todo el organismo (“retroalimentarios”), así como los mecanismos de integración de tales datos y que, como cabría deducir, se sitúan en el encéfalo (fig. 33-1). A diferencia de las sensaciones dolorosas, que a menudo pueden atribuirse a la estimulación de una sola terminación nerviosa, las sensaciones de disnea por lo general se consideran más integrales, parecidas al hambre o sed. Un estado patológico cualquiera puede originar disnea por uno o más mecanismos, y de ellos, algunos pudieran activarse y



**Figura 33-1** Modelo hipotético de integración de estímulos sensitivos en la génesis de la disnea. Los estímulos aferentes que provienen de receptores en todo el aparato pulmonar llegan directamente a la corteza sensitiva para contribuir a la experiencia sensitiva primaria (cualitativa) y, en reacción, emprender la actividad de la bomba respiratoria (retroalimentación). Los estímulos aferentes también llegan a zonas del encéfalo encargadas del control de la respiración. La corteza motora que reacciona a estímulos que provienen de los centros de control envía “mensajes” nerviosos a los músculos ventilatorios y como consecuencia hay una descarga en la corteza sensitiva (“estímulos proalimentarios” respecto a los estímulos enviados a los músculos). Si no hay concordancia de los estímulos proalimentarios y los retroalimentarios surge una señal de “error” y aumenta la intensidad de la disnea. (Con autorización de Gillette y Schwartzstein 2005.)

operar en circunstancias determinadas, por ejemplo, el ejercicio, pero no en otras, por ejemplo, ante cambios de posición.

## Eferentes motoras

Los trastornos de la bomba ventilatoria aumentan más a menudo la resistencia o rigidez (menor distensibilidad) del sistema respiratorio, se relacionan con aumento del trabajo respiratorio o una sensación de aumento del esfuerzo respiratorio. Cuando los músculos son débiles o están fatigados, se requiere un mayor esfuerzo, aunque la mecánica del sistema sea normal. El aumento del gasto neural de la corteza motora se percibe mediante una señal consecuente, una señal neural que se emite a la corteza sensitiva al mismo tiempo que la señal motora se dirige a los músculos ventilatorios.

## Estímulos aferentes sensitivos

Los quimiorreceptores en el corpúsculo carotídeo y el bulbo raquídeo son activados por la hipoxemia, por la hipercapnia aguda y la acidemia. Su estimulación y la de otros puede causar incremento de la ventilación y con ello la sensación de “falta de aire”. Los mecanorreceptores en los pulmones, después de ser estimulados por el broncoespasmo, generan una sensación de opresión retroesternal. Al parecer contribuyen a la falta de aire los receptores J, sensibles al edema intersticial, y los receptores en vasos pulmonares, activados por los cambios inmediatos (agudos) en la presión de la arteria pulmonar. La distensión pulmonar se acompaña de la sensación de que es imposible respirar de manera profunda o satisfactoria. Se piensa que los metaborreceptores que están en el músculo estriado son activados por cambios en el entorno bioquímico local del tejido activo durante el ejercicio y que, al ser estimulados, contribuyen a la dificultad para respirar.

## Integración: discordancia entre impulsos aferentes-reaferentes

La discordancia entre los estímulos “proalimentarios” que llegan a los músculos de la ventilación y la “retroalimentación” desde receptores que vigilan la respuesta de la bomba ventilatoria, agrava la intensidad de la disnea; tal situación adquiere importancia particular cuando hay una perturbación mecánica de la bomba mencionada, como en el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

## Ansiedad

La ansiedad aguda puede agravar la disnea al alterar la interpretación de los datos sensitivos u ocasionar patrones de respiración que agraven las anomalías funcionales en el aparato respiratorio. En sujetos con limitaciones del flujo espiratorio, por ejemplo, el aumento de la frecuencia respiratoria que acompaña a la ansiedad aguda causa distensión pulmonar, incremento del trabajo y del esfuerzo para respirar y una sensación de que la respiración es incompleta o insatisfactoria.

## VALORACIÓN DE LA DISNEA

## Características de la sensación

Como sucede con el dolor, la valoración de la disnea comienza con la identificación de las características de la molestia (cuadro 33-1). En el caso de personas con dificultad para describir las sensaciones provenientes de su respiración, son útiles los cuestionarios sobre disnea o listas de frases que suelen utilizar los pacientes.

## Intensidad de estímulos sensitivos

Para medir la disnea en el reposo, la que surge inmediatamente después del ejercicio o al recordar alguna tarea física reproducible como subir



**CUADRO 33-1** Relación entre los elementos descriptivos cualitativos y los mecanismos fisiopatológicos de la disnea

Elemento de descripción	Fisiopatología
Sensación de constricción del tórax	Broncoconstricción, edema intersticial (asma, isquemia del miocardio)
Mayor esfuerzo o trabajo de la respiración	Obstrucción de vías respiratorias, enfermedades neuromusculares (EPOC, asma moderada o intensa, miopatía o cifoescoliosis)
Sed de aire, necesidad de respirar, o urgencia para hacerlo	Mayor "impulso" respiratorio (CHF, embolia pulmonar, obstrucción moderada o grave del flujo aéreo)
Imposibilidad de respirar hondamente o de modo satisfactorio	Distensión pulmonar (asma, EPOC) y restricción del volumen respiratorio (fibrosis pulmonar, restricción de la pared del tórax)
Respiración "pesada", rápida o acelerada	Desacondicionamiento

**Abreviaturas:** CHF, insuficiencia cardiaca congestiva (*congestive heart failure*); EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

**Fuente:** Con autorización de Schwartzstein y Feller-Kopman.

escaleras en el hogar, cabe utilizar una escala de Borg modificada o de tipo analógico visual. Otra alternativa es interrogar sobre las actividades que puede realizar la persona, es decir, lo que tiene que hacer hasta llegar a sentir discapacidad. El Índice basal de disnea y el Cuestionario de enfermedades respiratorias crónicas suelen utilizarse para dicho fin.

**Dimensión afectiva**

Para que el paciente señale una sensación transformada en síntoma debe percibirla como desagradable e interpretarla como anormal. Los estudios de laboratorio demostraron que el "hambre de aire" induce una respuesta afectiva más fuerte que el esfuerzo o trabajo respiratorios aumentados. Algunas terapias contra ella, como la rehabilitación pulmonar, pueden disminuir las molestias para respirar, en parte, al alterar dicha dimensión.

**■ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

La disnea es la consecuencia de alteraciones de la función normal en el aparato cardiopulmonar. Estas desviaciones producen disnea como consecuencia del aumento en el impulso respiratorio; aumento del esfuerzo o trabajo respiratorio, y estimulación de receptores en el corazón, pulmones o sistema vascular, o todas ellas. La mayor parte de las enfermedades del aparato respiratorio se relacionan con alteraciones en las propiedades mecánicas de los pulmones, de la pared torácica, o de ambos, a menudo como consecuencia de enfermedad de las vías respiratorias o el parénquima pulmonar. Por el contrario, los trastornos del aparato cardiovascular por lo general causan disnea por anomalías en el intercambio gaseoso o por estimulación de los receptores pulmonares y vasculares (cuadro 33-2).

**Disnea del aparato respiratorio**

**Enfermedades de las vías respiratorias** El asma y la EPOC, las enfermedades pulmonares obstructivas más frecuentes, se caracterizan por obstrucción del flujo aéreo espiratorio, que casi siempre causa hiperinflación dinámica de los pulmones y la pared torácica. Los pacientes con enfermedad moderada a grave tienen aumento de las cargas de resistencia y elásticas (término que se relaciona con la rigidez del sistema) en los músculos ventilatorios y aumento del trabajo respiratorio. Los pacientes con broncoconstricción aguda también se quejan de una sensación de constricción, que puede existir incluso cuando la función pulmonar aún está en el intervalo normal. Tales pacientes a menudo hiperventilan. Es probable que tanto la constricción torácica como la hiperventilación se deban a la estimulación de los receptores pulmonares. El asma y la EPOC pueden causar hipoxemia e hipercapnia por discrepancia entre ventilación y perfusión ( $\dot{V}/Q$ ) (y limitación de la difusión durante el ejercicio en caso de enfisema); la hipoxemia es mucho más frecuente que la hipercapnia por las formas distintas en las que el oxígeno y el dióxido de carbono se unen con la hemoglobina.

**Enfermedades de la pared torácica** Un mayor esfuerzo para respirar también se observa en las situaciones que vuelven rígida la pared del tórax como la cifoescoliosis, o que debilitan los músculos de la ventilación, como la miastenia grave o el síndrome de Guillain-Barré. Los grandes derrames pleurales pueden contribuir a la disnea, al incrementar el trabajo de la respiración y al estimular los receptores pulmonares, si también coexisten con atelectasia.

**Enfermedades del parénquima pulmonar** Las enfermedades intersticiales pulmonares, que pueden derivar de infecciones, exposiciones labora-

**CUADRO 33-2** Mecanismos de la disnea en enfermedades frecuentes

Enfermedad	↑ Trabajo respiratorio	↑ Impulso para respirar	Hipoxemia <sup>a</sup>	Hipercapnia aguda <sup>a</sup>	Estimulación de receptores pulmonares	Estimulación de receptores vasculares	Receptores metabólicos
EPOC	•		•	•			
Asma	•	•	•	•	•		
ILD	•	•	•	•	•		
PVD		•	•			•	
CPE	•	•	•		•	•	•
NCPE	•	•	•		•		
Anemia							•
Falta de condición							•

<sup>a</sup> No siempre hay hipoxemia e hipercapnia en estos trastornos. Cuando existe hipoxemia, la disnea casi siempre persiste, aunque con menor intensidad cuando se corrige la hipoxemia con oxígeno complementario.

**Abreviaturas:** EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CPE, edema pulmonar cardiogénico; NCPE, edema pulmonar no cardiogénico; ILD, enfermedad pulmonar intersticial; NCPE, edema pulmonar no cardiogénico; PVD, enfermedad vascular pulmonar.

les o trastornos autoinmunitarios, se relacionan con aumento de la rigidez (descenso de la distensibilidad) de los pulmones y aumento del trabajo respiratorio. Además, la discrepancia  $\dot{V}/\dot{Q}$  y la destrucción o engrosamiento de la interfase alveolocapilar pueden causar hipoxemia y aumentar el impulso respiratorio. La estimulación de los receptores pulmonares puede aumentar más la hiperventilación característica de la enfermedad intersticial leve a moderada.

### Disnea del aparato cardiovascular

**Enfermedades de las cavidades izquierdas del corazón** Las enfermedades del miocardio secundarias a enfermedad arterial coronaria y miocardiopatías no isquémicas aumentan el volumen ventricular izquierdo al final de la diástole e incrementan la presión ventricular izquierda al final de la diástole y la presión capilar pulmonar. Estas presiones altas producen edema intersticial y estimulación de los receptores pulmonares, lo que causa disnea; la hipoxemia debida a discrepancia de  $\dot{V}/\dot{Q}$  también puede contribuir a la disnea. La disfunción diastólica, caracterizada por un ventrículo izquierdo rígido, puede causar disnea grave con grados relativamente bajos de actividad física, sobre todo si se acompaña de insuficiencia mitral.

**Vasculopatías pulmonares** La enfermedad tromboembólica pulmonar y las enfermedades primarias de la circulación pulmonar (hipertensión pulmonar primaria, vasculitis pulmonar) causan disnea por aumento de la presión arterial pulmonar y estimulación de los receptores pulmonares. La hiperventilación es frecuente y es posible que haya hipoxemia. Sin embargo, en la mayor parte de los casos, el uso de oxígeno complementario tiene un efecto mínimo en la gravedad de la disnea y la hiperventilación.

**Enfermedades del pericardio** La pericarditis constrictiva y el taponamiento cardiaco se relacionan con aumento de las presiones intracardíaca y vascular pulmonar, causa probable de disnea en estos trastornos. En la medida que se limite el gasto cardiaco, en reposo o con ejercicio, también contribuyen la estimulación de los receptores metabólicos y químicos (si se produce acidosis láctica).

### Disnea con aparatos respiratorio y cardiovascular normales

La anemia leve a moderada se relaciona con incomodidad respiratoria durante el ejercicio. Se cree que esto se relaciona con la estimulación de los receptores metabólicos; la saturación de oxígeno es normal en pacientes con anemia. Es probable que la disnea relacionada con obesidad se relacione con múltiples mecanismos, incluidos el gasto cardiaco alto y la disfunción de la bomba ventilatoria (distensibilidad disminuida de la pared torácica). La pérdida de condicionamiento cardiovascular (mala condición física) se caracteriza por el desarrollo temprano de metabolismo anaeróbico y la estimulación de quimiorreceptores y receptores metabólicos.

#### ESTUDIO DEL PACIENTE

#### Disnea

(Fig. 33-2.) En el *interrogatorio* se pide al paciente que describa con sus propias palabras su molestia y el efecto de los cambios de posición, las infecciones y los estímulos ambientales en la disnea. La ortopnea es un signo frecuente de insuficiencia cardiaca congestiva, la disfunción mecánica del diafragma vinculada con la obesidad o el asma desencadenada por reflujo esofágico. La disnea nocturna sugiere insuficiencia cardiaca congestiva o asma. Hay una mayor probabilidad de que los episodios agudos e intermitentes de disnea reflejen lapsos de isquemia del miocardio, broncoespasmo o embolia pulmonar, en tanto que la disnea persistente crónica es típica de una neumopatía obstructiva crónica y de enfermedad intersticial del

pulmón o una enfermedad tromboembólica crónica. Hay que identificar factores de riesgo de alguna neumopatía ocupacional y de arteriopatía coronaria. El médico debe pensar en un mixoma de aurícula izquierda o un síndrome hepatopulmonar si la persona refiere *platipnea*, definida como la disnea al estar de pie y que cede en decúbito dorsal.

La *exploración física* inicia durante la entrevista. La incapacidad del individuo para completar frases antes de detenerse y tomar aire, sugiere un cuadro que culmina en estimulación del centro regulador o deficiencia de bomba ventilatoria con una menor capacidad vital. La evidencia de aumento en el trabajo respiratorio (retracciones supraclaviculares, uso de músculos accesorios de la ventilación y posición en tripode, en la que el sujeto se sienta con las manos alrededor de las rodillas) indica aumento en la resistencia de las vías respiratorias o rigidez de los pulmones y la pared torácica. Cuando se miden los signos vitales, debe valorarse con exactitud la frecuencia respiratoria y medirse el pulso paradójico (cap. 239); si es >10 mmHg, considérese la presencia de EPOC o asma aguda. En la exploración general hay que buscar signos de anemia (palidez de conjuntivas), cianosis y cirrosis (telangiectasias y ginecomastia). En la exploración del tórax el médico debe detectar simetría de movimientos; se realiza percusión (la matidez denota derrame pleural y la hiperresonancia es signo de enfisema) y por último auscultación (sibilancias, estertores, estertores gruesos y prolongación de la fase espiratoria, así como disminución de ruidos respiratorios, denotan la posibilidad de trastornos de las vías respiratorias; también debe investigar si hay edema intersticial o fibrosis). En la exploración del corazón se buscan signos de presiones mayores en cavidades derechas (distensión venosa yugular, edema, intensificación del componente de la pulmonar en el segundo ruido cardiaco); disfunción de ventrículo izquierdo (ritmos de galope como S3 y S4 que denotan tercer y cuarto ruidos) y valvulopatías (soplos). Cuando se examina el abdomen con el paciente en decúbito dorsal, debe notarse si hay movimiento paradójico del abdomen (descenso durante la inspiración), signo de debilidad diafragmática; la elevación del abdomen durante la espiración sugiere edema pulmonar. El hipocratismo digital puede denotar la presencia de fibrosis intersticial pulmonar y la presencia de edema o deformación articular y cambios compatibles con la enfermedad de Raynaud pueden orientar hacia la posibilidad de un cuadro de enfermedades del tejido conjuntivo que guarde relación con la neumopatía.

Se pide al paciente con disnea del ejercicio que marche, bajo observación, para así reproducir los síntomas. Hay que buscar nuevos signos que no estaban presentes en el reposo y también valorar la saturación de oxígeno.

Después del interrogatorio y la exploración física se solicita una *radiografía de tórax*. Es necesario valorar los volúmenes pulmonares (la distensión pulmonar denota neumopatía obstructiva; los volúmenes pulmonares pequeños sugieren edema o fibrosis intersticial, disfunción diafragmática o disminución de los movimientos de la pared torácica). El explorador debe buscar signos de afección intersticial y enfisema en el parénquima pulmonar. La gran intensidad de los perfiles de los vasos pulmonares en lóbulos superiores denota hipertensión venosa, en tanto que el agrandamiento de las arterias pulmonares centrales sugiere hipertensión en las mismas. El ensanchamiento de la silueta cardiaca sugiere miocardiopatía dilatada o alguna valvulopatía. El derrame pleural en ambos lados es típico de insuficiencia cardiaca congestiva y de algunas formas de conjuntivopatías. El derrame unilateral incrementa la posibilidad de carcinoma y embolia pulmonar, pero también puede observarse en casos de insuficiencia cardiaca. La tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) de tórax se reserva para una valoración más detallada del parénquima pulmonar (neumopatía intersticial) y posible embolia pulmonar.

Los estudios de laboratorio deben incluir la práctica de un electrocardiograma en busca de signos de hipertrofia ventricular y de infarto miocárdico previo. El ecocardiograma está indicado en sujetos en quienes se sospecha disfunción sistólica, hipertensión pulmonar o valvulopatía cardiaca. La prueba de estimulación bronquial es útil en pacientes con síntomas intermitentes sugestivos de asma,

pero con resultados normales de la exploración física y la función pulmonar; hasta un tercio de los pacientes con diagnóstico clínico de asma no muestra enfermedad reactiva de las vías respiratorias en las pruebas formales.

**DIFERENCIACIÓN ENTRE DISNEA DEL APARATO CARDIOVASCULAR Y DEL APARATO RESPIRATORIO**

Si la persona tiene manifestaciones de neumopatía y cardiopatía, debe practicarse una prueba de esfuerzo cardiopulmonar para conocer qué aparato es el causante de la limitación ergométrica. Si con el ejercicio máximo se alcanza la ventilación máxima calculada, ello demuestra un incremento del espacio muerto o hipoxemia o en caso de que surja broncoespasmo, es probable que el problema se origine en el aparato respiratorio. Otra posibilidad es que si la frecuencia cardiaca es >85% de la máxima calculada, se activa tempranamente el “umbral anaeróbico”, la presión arterial aumenta o disminuye excesivamente durante el ejercicio, disminuye el “pulso” de O<sub>2</sub> (consumo de O<sub>2</sub>/frecuencia cardiaca, que es un indicador del volumen sistólico), o se identifican cambios electrocardiográficos propios de la isquemia, posiblemente alguna anomalía del aparato cardiovascular explique la deficiencia de la respiración.

**TRATAMIENTO Disnea**

En el caso mencionado, el primer objetivo es corregir el problema que causa el síntoma. Si no es posible, se intenta disminuir la intensidad del mismo y sus efectos en la calidad de vida del paciente. Es necesario administrar oxígeno complementario si la saturación de dicho gas en el reposo es ≤89%, o si la saturación disminuye a los niveles mencionados mientras el individuo está activo. En el caso de personas con EPOC, los programas de rehabilitación pulmonar han producido efectos positivos en la disnea, en la capacidad ergométrica y en la frecuencia de hospitalización. Los estudios con ansiolíticos y antidepressivos no siempre han demostrado algún beneficio. Están en fase de estudio las intervenciones experimentales, como el aire frío en la cara, la vibración de la pared del tórax y furosemida inhalada para modular la información aferente que proviene de receptores de todo el aparato respiratorio.

**EDEMA PULMONAR**

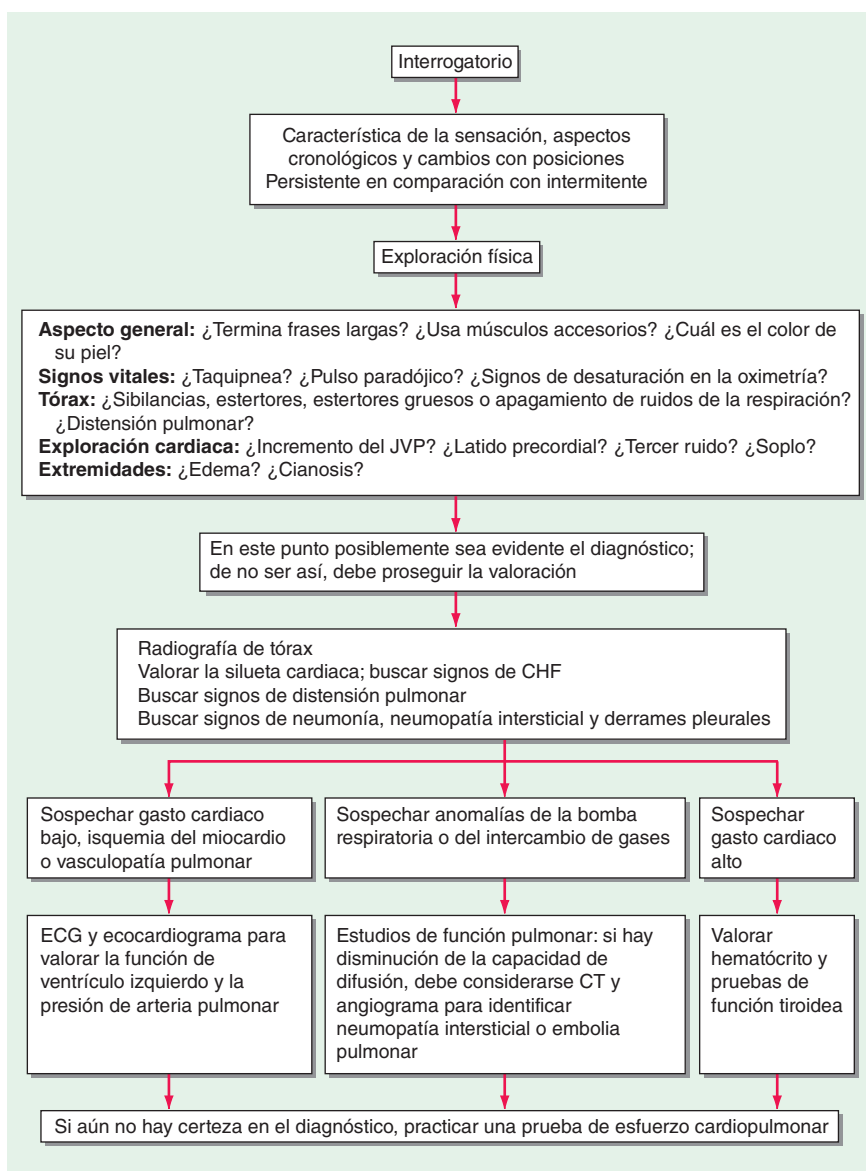
**MECANISMOS DE ACUMULACIÓN DE LÍQUIDO**

El volumen de líquido que se acumula en el plano intersticial de los pulmones depende del equilibrio entre fuerzas hidrostáticas y oncóticas dentro de los capilares pulmonares y en el tejido circundante. La presión hidrostática facilita el desplazamiento de líquidos desde los capilares, al intersticio pulmonar. Por lo contrario, la presión oncótica, que depende de la concentración de proteínas en la sangre, facilita el desplazamiento de líquido al interior de los vasos. La albúmina, que es la proteína principal en el plasma, puede disminuir en situaciones como la cirrosis y el síndrome nefrótico. La hipoalbuminemia facilita la penetración de líquido a los tejidos, con cualquier presión hidrostática particular dentro del capilar, pero por lo común no basta por sí misma para originar edema intersticial. En la persona sana, las uniones intercelulares herméticas del endotelio capilar no son permeables a las proteínas, y los vasos linfáticos en los tejidos eliminan las pequeñas cantidades de proteína que pudieran fugarse; en conjunto, estos factores causan una fuerza oncótica que conserva al líquido dentro del capilar. Sin embargo, la pérdida de continuidad de la barrera mencionada permite la salida de proteínas desde el lecho capilar y facilita la penetración de líquido en el tejido pulmonar.

**Edema pulmonar cardiogéno**

(Véase también el cap. 272.) Las anomalías cardiacas que pueden causar incremento de la presión venosa pulmonar desequilibran las fuerzas que actúan entre los capilares y el plano intersticial. La presión hidrostática aumenta y sale líquido del capilar, con mayor velocidad, de lo cual surge edema intersticial y en casos más graves, alveolar. La aparición de derrames pleurales puede deteriorar aún más la función del aparato respiratorio y contribuir a la disnea.

Los signos tempranos de edema pulmonar comprenden disnea con el ejercicio y ortopnea. En las radiografías de tórax se observa engrosamiento peribronquial, intensificación de la trama vascular en la mitad superior de los pulmones y líneas B de Kerley. Al empeorar el edema, los alvéolos se llenan de líquido; en la radiografía se advierte llenado alveolar irregular, típicamente en la distribución



**Figura 33-2** Algoritmo para valorar al paciente disneico. JVP, pulso venoso yugular (*jugular venous pulse*); CHF, insuficiencia cardiaca congestiva; ECG, electrocardiograma; CT, tomografía computarizada. (Con autorización de Schwartzstein y Feller-Kopman 2003.)



perihiliar, que evoluciona hasta la aparición de infiltrados alveolares difusos. El mayor edema de las vías respiratorias se acompaña de estertores gruesos y sibilancias.

### Edema pulmonar no cardiogénico

En el edema pulmonar no cardiogénico, el agua pulmonar aumenta por daño del endotelio capilar pulmonar con fuga de proteínas y otras macromoléculas y su paso a tejidos; el líquido se desplaza con la proteína conforme cambian las fuerzas oncóticas desde el vaso hasta el tejido pulmonar vecino. El cuadro anterior se acompaña de disfunción de la capa de sustancia tensoactiva que reviste los alvéolos, con incremento de las fuerzas de superficie y una propensión de los alvéolos al colapso cuando los volúmenes pulmonares son pequeños. En lo que toca a la funcionalidad, el edema pulmonar no cardiogénico se caracteriza por un “cortocircuito” intrapulmonar con hipoxemia y menor distensibilidad de los pulmones. En el cuadro histopatológico se advierten membranas hialinas en el interior de los alvéolos y la inflamación puede culminar en fibrosis pulmonar. En el cuadro clínico, cabe observar desde disnea leve hasta insuficiencia respiratoria. Los datos de la auscultación en los pulmones pueden ser relativamente normales a pesar de que en las radiografías de tórax se identifiquen infiltrados alveolares difusos. En la CT se observa que la distribución del edema alveolar es más heterogénea de lo que se pensaba. Aunque muchos consideran que las presiones intracardiacas normales son parte de la definición del edema pulmonar no cardiogénico, la patología del proceso, como se describe antes es muy distinta y en algunos pacientes es posible observar una combinación de edema pulmonar cardiogénico y no cardiogénico.

Es útil dividir las causas de edema pulmonar no cardiogénico al tomar en consideración si el daño de los pulmones puede ser consecuencia de causas vasculares directas, indirectas o pulmonares (cuadro 33-3). Las lesiones directas son mediadas por las vías respiratorias (como broncoaspiración) o son resultado de un traumatismo torácico no penetrante.

La lesión indirecta es la consecuencia de mediadores que llegan al pulmón por la corriente sanguínea. La tercera categoría incluye cuadros que son consecuencia de cambios agudos en las presiones de los vasos pulmonares, quizá como resultado de descarga repentina del sistema autónomo en el caso de edema neurógeno o el de grandes alturas, u oscilaciones repentinas de la presión pleural, así como daño transitorio de los capilares pulmonares en el caso del edema pulmonar por reexpansión.

### Diferenciación entre el edema pulmonar cardiogénico y no cardiogénico

Los datos del *interrogatorio* son esenciales para valorar la posibilidad de alguna cardiopatía primaria e identificar algunos de los cuadros que se acompañan de edema pulmonar no cardiogénico. En la *exploración física* en casos de edema pulmonar cardiogénico se advierten signos de mayores presiones intracardiacas (tercer ruido [S3] o galope; aceleración del pulso venoso yugular y edema periférico) y estertores, sibilancias o ambos al auscultar el tórax. A diferencia de ello, en la exploración física en casos de edema pulmonar no cardiogénico predominan signos del cuadro desencadenante; los signos en los pulmones pueden ser relativamente normales en las fases incipientes del problema. En la *radiografía de tórax*, en caso de edema pulmonar cardiogénico se advierte típicamente ensanchamiento de la silueta cardiaca, redistribución vascular, engrosamiento intersticial e infiltrados alveolares perihiliares; es frecuente observar derrame pleural. En el edema no cardiogénico el tamaño del corazón es normal, los infiltrados alveolares están distribuidos con mayor uniformidad en los pulmones y pocas veces hay derrames pleurales. Por último, la *hipoxemia* del edema pulmonar cardiogénico depende en gran medida de la desigualdad entre ventilación y perfusión, que mejora con la administración de oxígeno complementario. A diferencia de lo mencionado, la hipoxemia en el edema no cardiogénico proviene más bien de cortocircuito intrapulmonar y persiste típicamente a pesar de la administración de altas concentraciones de O<sub>2</sub> por inhalación.

### CUADRO 33-3 Causas frecuentes de edema pulmonar no cardiogénico

#### Lesión directa del pulmón

Traumatismo de tórax, contusión pulmonar  
Broncoaspiración  
Inhalación de humos  
Neumonía  
Toxicidad por oxígeno  
Embolia pulmonar, reanudación del riego (reperusión)

#### Lesión hematogénica de los pulmones

Septicemia  
Pancreatitis  
Traumatismo no torácico  
Reacciones de leucoaglutinación  
Transfusiones múltiples  
Consumo de drogas intravenosas como heroína  
Derivación cardiopulmonar (extracorporal)

#### Lesión pulmonar posible y además mayor presión hidrostática

Edema pulmonar de grandes alturas  
Edema pulmonar neurógeno  
Edema pulmonar por reexpansión

### LECTURAS ADICIONALES

- AARON SD et al: Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *CMAJ* 179:1121, 2008
- ABIDOV A et al: Prognostic significance of dyspnea in patients referred for cardiac stress testing. *N Engl J Med* 353:1889, 2005
- BANZETT RB et al: The affective dimension of laboratory dyspnea: Air hunger is more unpleasant than work/effort. *Am J Respir Crit Care Med* 177:1384, 2008
- Dyspnea mechanisms, assessment, and management: A consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 159:321, 1999
- GILLETTE MA, SCHWARTZSTEIN RM: Mechanisms of dyspnea, in *Supportive Care in Respiratory Disease*, SH Ahmedzai and MF Muer (eds). Oxford, U.K., Oxford University Press, 2005
- MAHLER DA et al: Descriptors of breathlessness in cardiorespiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 154:1357, 1996
- , O'DONNELL DE (eds): *Dyspnea: Mechanisms, Measurement, and Management*. New York, Marcel Dekker, 2005
- SCHWARTZSTEIN RM: The language of dyspnea, in *Dyspnea: Mechanisms, Measurement, and Management*, DA Mahler and DE O'Donnell (eds). New York, Marcel Dekker, 2005
- , FELLER-KOPMAN D: Shortness of breath, in *Primary Cardiology*, 2nd ed, E Braunwald and L Goldman (eds). Philadelphia: WB Saunders, 2003

# CAPÍTULO 34

## Tos y hemoptisis

Patricia Kritek  
Christopher Fanta

PARTE 2

Manifestaciones principales y cuadro clínico inicial de las enfermedades

### TOS

La tos desempeña una función protectora esencial en las vías respiratorias y los pulmones de los seres humanos. Sin el reflejo tusígeno eficaz todos estaríamos en peligro de retener secreciones de las vías mencionadas y material aspirado, lo cual predispondría a infección, atelectasia y un cuadro de disfunción respiratoria. En el otro extremo, la tos excesiva es agotadora y entre sus complicaciones a veces están emesis, síncope, dolor muscular o fracturas de costillas, y agrava en ocasiones hernias abdominales o inguinales e incontinencia urinaria. La tos a menudo es un indicio de la existencia de una enfermedad de vías respiratorias. En muchos casos es una manifestación esperada y aceptada de enfermedad, como ocurriría durante una infección aguda de dichas vías. Sin embargo, la tos persistente, sin que existan otros síntomas de tipo respiratorio, suele ser la causa por la que los pacientes soliciten atención médica y es el trastorno que comprende 10 a 30% de las consultas con neumólogos.

### MECANISMO DE LA TOS

La tos espontánea es desencadenada por la estimulación de las terminaciones sensitivas que, en opinión de los expertos, son predominantemente los receptores y las fibras C, de adaptación rápida. El reflejo tusígeno puede ser iniciado por estímulos químicos (como la capsaicina) y mecánicos (p. ej., partículas en el aire contaminado). En los receptores y las fibras C de adaptación rápida se identifica un canal catiónico llamado receptor vanilloide de tipo 1, y es precisamente el que corresponde a la capsaicina y su expresión se intensifica en personas con tos crónica. Las terminaciones aferentes están distribuidas abundantemente en la faringe, la laringe y las vías respiratorias y llegan a nivel de los bronquiolos terminales e incluso al parénquima pulmonar. También se les identifica a veces en la rama auricular del nervio neumogástrico, llamada nervio de Arnold (meato auditivo externo) y en el esófago. Los estímulos sensitivos cursan por el neumogástrico y los nervios laríngeos superiores hasta la región del tallo encefálico en el núcleo y el fascículo solitario, identificado de manera imprecisa como “centro de la tos”. La estimulación mecánica de la mucosa bronquial en un pulmón injertado (en el cual ha sido seccionado el neumogástrico) no genera tos.

El reflejo de la tos comprende una serie perfectamente concertada de acciones musculares involuntarias, y también la posibilidad de recibir impulsos de vías corticales. Las cuerdas vocales se acercan en la línea media, con lo cual hay oclusión transitoria de la zona alta de las vías respiratorias. Los músculos de la espiración se contraen, y generan tensiones intratorácicas positivas incluso de 300 mmHg. Al ceder repentinamente la contracción laríngea se generan flujos espiratorios rápidos los cuales rebasan la franja “periférica” normal de flujo espiratorio máximo que aparece en la curva de flujo-volumen (fig. 34-1).

La contracción de músculo bronquial de fibra lisa, junto con la compresión dinámica de las vías respiratorias, angosta el diámetro de ellas y lleva al máximo la velocidad de espiración (incluso cerca de 80 km/h). La energía cinética disponible para desalojar el moco desde el interior de las paredes de las vías mencionadas es directamente proporcional al cuadrado de la velocidad del flujo espiratorio. La inspiración profunda que anteceda a la tos lleva a nivel óptimo la función de los músculos espiratorios; una serie de toses repetitivas con volúmenes pulmonares cada vez menores desplaza el punto de velocidad espiratoria máxima poco a poco a la periferia pulmonar.

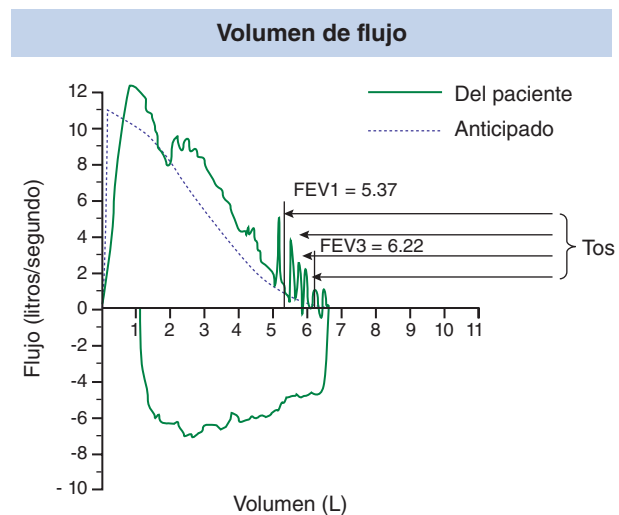


Figura 34-1 Rizo de flujo-volumen. Curva de flujo-volumen con picos de flujo espiratorio grande que se logra con la tos.

### TOS DEFICIENTE

La tos débil o ineficaz aminora la capacidad de eliminar las infecciones de la zona baja de las vías respiratorias, con lo cual surge una predisposición a otras más graves, y sus secuelas. En la lista de causas de tos deficiente (cuadro 34-1) algunas de las primeras son debilidad, parálisis o dolor de los músculos de la espiración (abdominales e intercostales). La potencia de la tos por lo común se valora en forma cualitativa; cabe utilizar como un índice indirecto de tal potencia, el flujo o la tensión espiratorio máximo. Se han creado dispositivos y técnicas de auxilio para mejorar la potencia de la tos que van desde los dispositivos más sencillos (apoyar los músculos del abdomen con una almohada muy ajustada para disminuir el dolor posoperatorio mientras se tose), hasta los complejos (aparato mecánico para facilitar la tos, que utiliza una mascarilla facial o una sonda traqueal, que aplica un ciclo de presión positiva, seguida rápidamente de presión negativa). Es posible que la tos no expulse secreciones a pesar de que no se pierda la capacidad de generar velocidades espiratorias normales, y ello se debe a anomalías en las secreciones de vías respiratorias (como bronquiectasia por fibrosis quística), o anomalías estructurales de las vías en cuestión (como traqueomalacia con colapso espiratorio durante la tos).

### TOS SINTOMÁTICA

La tos propia de bronquitis crónica en personas que por largo tiempo han fumado cigarrillos rara vez las hace solicitar orientación del médico. Dura sólo segundos o minutos, produce esputo mucoso de aspecto benigno y no causa incomodidad. En forma similar, la tos puede surgir

### CUADRO 34-1 Causas de tos deficiente

- Disminución de la potencia de músculos de la espiración
- Disminución de la potencia de músculos de la inspiración
- Deformidades de la pared del tórax
- Cierre incompleto de la glotis o existencia de traqueostomía
- Traqueomalacia
- Secreciones anormales de vías respiratorias
- Depresión respiratoria central (anestesia, sedación o coma)

en el marco de otros síntomas de vías respiratorias que en conjunto orientan hacia un diagnóstico como el caso en que la tos se acompaña de sibilancias, disnea o sensación de opresión retroesternal después de la exposición a un gato u otras fuentes de alérgenos. Sin embargo, en ocasiones la tos es la manifestación predominante o única de la enfermedad y puede durar y ser lo suficiente intensa para que el enfermo solicite alivio. La duración de la tos constituye un dato que orienta a su origen. La tos aguda que dura menos de tres semanas proviene más bien de una infección de vías respiratorias, un episodio de broncoaspiración o la inhalación de sustancias químicas o humos nocivos. La tos subaguda (que dura tres a ocho semanas) suele ser secuela de una traqueobronquitis, como en el caso de la tos ferina o el llamado “síndrome tusígeno posviral”. La tos crónica, que dura más de ocho semanas, puede provenir de muy diversas enfermedades cardiopulmonares, incluidas las de origen inflamatorio, infeccioso, neoplásico y cardiovascular. Si los datos de la valoración inicial, con la exploración física y las radiografías de tórax son normales, entre las causas más frecuentes de tos crónica están el asma con variante de tos, reflujo gastroesofágico, drenaje nasofaríngeo y fármacos (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [ACE, *angiotensin converting enzyme*]). La tos que ha durado menos de ocho semanas pudiera ser la manifestación temprana de alguna enfermedad que originará tos por largo tiempo (crónica).

### ■ VALORACIÓN INICIAL DE LA TOS CRÓNICA

Detalles como sus características sonoras, el momento en que aparece en el día y su perfil, pocas veces aportan pistas útiles respecto a su origen. Independientemente de su causa, suele empeorar cuando el sujeto en primer lugar está en decúbito durante la noche, cuando habla o cuando muestra la hiperpnea del ejercicio; suele mejorar con el sueño. Entre las excepciones cabría señalar el característico tono quintoso inspiratorio después de un paroxismo de tos, que sugiere tos ferina, o la tos que aparece solamente en algunas exposiciones a alérgenos o ejercicio en el aire frío, como en casos de asma. Entre los puntos útiles por preguntar en la anamnesis están las circunstancias que rodean al comienzo de la tos; los elementos que la mejoran o la empeoran y si ella genera o no esputo.

En la exploración física se buscan manifestaciones que orientan hacia la presencia de enfermedad cardiopulmonar que incluyen signos como sibilancias o estertores en la exploración de tórax. También se pueden obtener pistas causales si se revisan los conductos auditivos y la membrana del tímpano (irritación de dicha membrana que culmine en la estimulación del nervio de Arnold), las vías nasales (en busca de rinitis) y las uñas (en busca de hipocratismo digital). La tos puede ser una manifestación de enfermedad de índole general como sarcoidosis o vasculitis, y por esa razón, asume igual importancia la exploración general minuciosa.

Prácticamente en todos los casos la valoración de la tos crónica justifica la realización de una radiografía de tórax. Es larga la lista de enfermedades que originan tos persistente sin que causen otros síntomas y sin anomalías detectables en la exploración física; comprende trastornos graves como la enfermedad de Hodgkin en adultos jóvenes y el cáncer de pulmón en poblaciones de ancianos. Las anomalías en la radiografía de tórax obligan a buscar una explicación de ellas, que esclarezcan el síntoma de la tos. La normalidad de la imagen radiográfica de tórax es una base para iniciar la tranquilización verbal y útil del paciente y sus parientes, que posiblemente se imaginaron el origen más sombrío de la tos.

En la persona con tos crónica productiva se justifica el estudio del esputo expectorado. El de aspecto purulento debe ser enviado para práctica del cultivo sistemático en busca de bacterias, y en algunas circunstancias el cultivo de micobacterias. La citología del esputo mucoso puede ser útil en busca de cánceres y para diferenciar entre la bronquitis neutrófila y la eosinófila. La expectoración de sangre, es decir, rasgos de ella, sangre mezclada con secreciones de vías respiratorias o sangre pura, justifica emprender una estrategia especial para la valoración y el tratamiento, como se expondrá adelante.

### ■ TOS CRÓNICA CON IMAGEN RADIOGRÁFICA NORMAL

A menudo se afirma que el uso de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, el drenaje posnasal, el reflujo gastroesofágico y el

asma, factores solos o en combinación, constituyen los elementos de origen, en más de 90% de pacientes con tos crónica y que tienen una radiografía de tórax normal o que no aporta datos útiles. Sin embargo, la experiencia clínica no torna creíble tal afirmación y si la persona trata de seguir estrictamente este concepto, no se preocupará por buscar otras explicaciones, tanto por clínicos como por investigadores. Por una parte, la tos idiopática crónica es frecuente y conviene estudiar y comentar su tratamiento. Por otra parte, las enfermedades de pulmones que incluyen las inflamatorias, las infecciones crónicas y las neoplasias, quizá no se identifiquen en las imágenes de las radiografías simples y obliguen a practicar otros estudios para detectarlas.

La tos inducida por inhibidores de la ACE se observa en 5 a 30% de personas que los consumen, y no depende de la dosis. Toda persona con tos crónica no explicada que consume un inhibidor de la ACE debe ser sometida a un lapso de prueba en que se abstenga de su medicamento, independientemente del momento en que comenzó la tos en relación con el inicio de la terapia con dicho inhibidor. En muchos casos se cuenta con una alternativa inocua, es decir, el uso de antagonistas del receptor de angiotensina que no ocasionan tos. Si no se observa una disminución de la tos después de 30 días sin consumir el fármaco, será un argumento sólido contra tal planteamiento diagnóstico. La ACE metaboliza la bradicinina y otras taquicinas como la sustancia P. El mecanismo de la tos por el inhibidor de la ACE pudiera comprender la sensibilización de las terminaciones de nervios sensitivos mediante acumulación de bradicinina. En apoyo de dicha hipótesis, los polimorfismos en el gen del receptor 2 de neurocinina se acompañan de tos inducida por el inhibidor de la ACE.

El drenaje posnasal de cualquier origen puede causar tos como reacción a la estimulación de receptores sensitivos de la vía de reflejo de la tos en la hipofaringe o broncoaspiración de secreciones en la tráquea. Entre los datos que orientan hacia tal causa están síntomas de goteo posnasal, aclarar frecuentemente la faringe, los estornudos y la rinorrea. Al explorar las vías nasales con espéculo el médico puede advertir exceso de secreciones mucosas o purulentas; inflamación y edema de la mucosa nasal, pólipos nasales o ambas entidades juntas; además, es posible visualizar secreciones o una imagen en empedrado de la mucosa a lo largo de la pared faríngea posterior. Por desgracia, no hay forma en la cual se pueda cuantificar el drenaje posnasal. En muchos casos todo lo que queda es depender de un juicio cualitativo con base en la información subjetiva aportada por el paciente; tal valoración debe ser atemperada por el hecho de que muchas personas que tienen drenaje posnasal crónico no presentan tos.

La vinculación del reflujo gastroesofágico con la tos crónica impone problemas similares. Se piensa que el reflujo de contenido gástrico en la zona inferior del esófago pudiera desencadenar tos por vías reflejas, iniciadas en la mucosa esofágica. El reflujo a nivel de la faringe con broncoaspiración del contenido gástrico origina una bronquitis química y posible neumonitis que pueden despertar tos días después de ocurrido el episodio de aspiración. El ardor retroesternal después del consumo de alimentos o con el decúbito, eructos frecuentes, ronquera y dolor faríngeo, son manifestaciones que pueden orientar hacia la presencia de reflujo gastroesofágico. Es posible que este último trastorno genere síntomas mínimos o no los produzca. La inflamación de la glotis puede ser un signo que oriente hacia la presencia de reflujo repetitivo a nivel de la faringe, pero es un signo inespecífico que obliga a la práctica de laringoscopia directa o indirecta para ser detectado. La cuantificación de la frecuencia y nivel del reflujo obliga a algún método con penetración corporal, en cierta forma, para medir de modo directo pH esofágico (un catéter con una sonda de pH introducido por vía nasofaríngea en el esófago durante 24 h o un monitor de pH que utilice una cápsula radiotransmisora colocada por técnica endoscópica en el esófago). No hay consenso respecto a la interpretación precisa de resultados de pruebas que permitirían vincular el reflujo con la tos como mecanismo causal. Una vez más, asignar la causa de la tos a reflujo gastroesofágico debe ser sopesado con la observación de que muchas personas con reflujo crónico (como suele ocurrir durante el embarazo) no presentan tos crónica.

La tos sola como manifestación de asma es frecuente en niños, pero no en adultos. La de tipo asmático sin que existan sibilancias, disnea y sensación opresiva del tórax, ha sido conocida como “asma con variante de tos”. El antecedente que sugiere asma con variante de tos vincula el comienzo de la tos con los elementos que desencadenan de modo típico



el asma, y la resolución de la tos una vez que se aleja a la persona de la exposición a ellos. Por medio de estudios objetivos se puede corroborar el diagnóstico de asma (obstrucción al flujo aéreo, detectada en la espirometría, que varía con el paso del tiempo o muestra reversión en respuesta a un broncodilatador) o descartarlo con certidumbre (respuesta negativa a la prueba de provocación bronquial como la que se hace con metacolina). En un paciente capaz de realizar mediciones fidedignas cabe recurrir a la monitorización (medición seriada) del flujo máximo espiratorio en el hogar, como un método rentable para reforzar o descartar el diagnóstico de asma.

La bronquitis eosinófila crónica origina tos por largo tiempo, con signos normales en las radiografías de tórax; se caracteriza por eosinófilos en el esputo, en un número mayor de 3%, sin obstrucción del flujo respiratorio o hiperreactividad bronquial y se trata adecuadamente con glucocorticoides inhalados.

El tratamiento de la tos crónica en un sujeto con signos normales de las radiografías simples de tórax suele ser empírico y se orienta a la causa o las causas más probables de la tos como lo sugieran los datos de anamnesis, exploración física y tal vez pruebas de función pulmonar. Las medidas para tratar el drenaje posnasal dependen del supuesto origen (infección, alergia o rinitis vasomotora) y pueden abarcar antihistamínicos sistémicos; antibióticos; lavado con solución salina en vías nasales, y aplicación de corticoesteroides, antihistamínicos o anticolinérgicos por nebulización por medio de bombas nasales. Los antiácidos, los antagonistas del receptor histamínico de tipo 2 (H<sub>2</sub>) y los inhibidores de bomba de protones se utilizan para neutralizar o disminuir la producción de ácido gástrico en la enfermedad por reflujo gastroesofágico; cambios en la alimentación, elevación de la cabecera y la mitad superior del lecho durante el sueño y fármacos para mejorar el vaciamiento gástrico son medidas adicionales. El asma con variante de tos típicamente mejora con la inhalación de glucocorticoides o el uso intermitente de broncodilatadores agonistas β también inhalados.

En las personas que no mejoran con el tratamiento de las causas frecuentes de la tos o en otros individuos en quienes se descartaron las causas por métodos diagnósticos apropiados, será necesario realizar tomografía computarizada de tórax. Entre las enfermedades que causan tos y que tal vez no se identifiquen en las radiografías de tórax están el tumor carcinóide, la enfermedad pulmonar intersticial en sus comienzos, la bronquiectasia y la infección pulmonar por micobacterias atípicas. Por otra parte, los individuos con tos crónica en quienes se corrobora la normalidad de los datos de exploración del tórax, de función pulmonar, oxigenación e imágenes de tomografía computarizada del tórax, es posible emprender la tranquilización verbal y señalar al paciente que no tiene alteraciones pulmonares graves.

## ■ TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LA TOS

La tos idiopática crónica es muy frecuente para pesar de todos. Por lo regular se le percibe como una molestia o hipersensibilidad en la zona faríngea; afecta con mayor frecuencia a mujeres y de manera típica es “seca” o, en el mejor de los casos, genera pequeñas cantidades de esputo mucoso (productiva). Puede ser agotadora, interferir en las labores diarias y causar vergüenza social. Después de descartar alteraciones cardiopulmonares primarias graves, conviene intentar suprimirla. En este sentido los más eficaces son los antitusígenos narcóticos como la codeína o la hidrocodona que, en opinión de expertos, actúan en el “centro de la tos” en el tallo encefálico. La tendencia de los antitusígenos narcóticos a originar somnolencia y estreñimiento y la capacidad que tienen de generar dependencia y adicción los vuelve poco atractivos para uso por largo tiempo. El dextrometorfano es un antitusígeno de acción central que se adquiere sin receta y que tiene menos efectos adversos, aunque es menos eficaz que los antitusígenos narcóticos. Según se piensa, tiene un sitio diferente de acción que los antitusígenos mencionados y puede combinarse con ellos si es necesario. Según se piensa, el benzonatato inhibe la actividad de nervios sensitivos en la vía refleja de la tos. Por lo regular no tiene efectos adversos, pero es variable e impredecible su eficacia para suprimir la tos. Se necesitan urgentemente nuevos antitusígenos sin las limitaciones de los actuales. Están en fase de exploración las estrategias que incluyen obtención de antagonistas del receptor de neurocinina, antagonistas del receptor vanilloide de tipo I, y nuevos agonistas de receptores opioides y similares a ellos.

## HEMOPTISIS

La hemoptisis es la expectoración de sangre de las vías respiratorias. Puede provenir de cualquier zona de ellas, desde los alvéolos hasta la glotis. Sin embargo, es importante diferenciar la que es causada por epistaxia (como la hemorragia que surge en la nasofaringe), y la hematemesis (la que nace de la zona alta de vías digestivas). La hemoptisis varía desde el esputo manchado de sangre, hasta la expulsión de enormes volúmenes de sangre roja viva, que puede amenazar la vida. En casi todos los enfermos, la hemoptisis de cualquier magnitud puede originar ansiedad y por lo regular obliga al paciente a solicitar la valoración del médico.

No se cuenta con datos epidemiológicos precisos, pero la hemoptisis proviene más frecuentemente de la infección de las vías respiratorias de calibre mediano. En Estados Unidos el cuadro en cuestión por lo regular depende de bronquitis viral o bacteriana. La hemoptisis puede surgir en el marco de la bronquitis aguda o durante la exacerbación de la bronquitis crónica. A nivel mundial la causa más común de la hemoptisis es la infección tuberculosa, que probablemente proviene de la elevada prevalencia de tuberculosis y su predilección por formar cavidades. Las causas mencionadas son las más comunes, pero hay una lista amplia de entidades en el diagnóstico diferencial de la hemoptisis y conviene una estrategia escalonada para valorar el síntoma en cuestión.

## ■ ETIOLOGÍA

Un mecanismo para identificar el origen de la hemoptisis es la valoración sistemática en busca de posibles sitios de hemorragia desde los alvéolos hasta la boca. La hemorragia difusa en el espacio alveolar, conocida a menudo como hemorragia alveolar difusa (DAH, *diffuse alveolar hemorrhage*) puede tener a la hemoptisis como signo inicial, aunque tal situación no ocurre siempre. Las causas de DAH se dividen en inflamatorias y no inflamatorias. Las primeras dependen de inflamación de vasos finos/capilaritis, presente en diversas enfermedades, que incluyen la granulomatosis con poliangitis (enfermedad de Wegener) y la poliangitis microscópica. En forma similar, las enfermedades autoinmunitarias sistémicas como el lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic lupus erythematosus*) se manifiestan a veces en la forma de capilaritis pulmonar y pueden culminar en DAH. Los anticuerpos contra la membrana basal alveolar tal como se identifica en la enfermedad de Goodpasture, pueden causar hemorragia alveolar. En el comienzo del lapso que sigue al trasplante de médula ósea (BMT, *bone marrow transplant*) también puede surgir una forma de DAH inflamatoria por la cual puede resultar catastrófica y letal. No se conoce en detalle el proceso fisiopatológico exacto de tal situación, pero debe sospecharse DAH en individuos que de manera repentina comenzaron a mostrar disnea e hipoxemia en los primeros 100 días después del trasplante.

Los alvéolos también sangran por causas no inflamatorias, muy a menudo por daño por inhalación directa. Dicha categoría comprende lesión térmica por incendios, inhalación de sustancias ilícitas (como cocaína) y de productos tóxicos. Si por cualquier proceso se irritan los alvéolos, los individuos con trombocitopenia, coagulopatía o consumo de antiplaquetarios o anticoagulantes estarán expuestos a un mayor peligro de presentar hemoptisis.

Como se ha destacado en párrafos anteriores, el sitio que con mayor frecuencia sangra se localiza en las vías respiratorias de calibre pequeño o mediano. La irritación y la lesión de la mucosa bronquial pueden ocasionar la pérdida de cantidades muy pequeñas de sangre. La hemoptisis de mayor magnitud también se observa a causa de la proximidad de la arteria y la vena bronquiales con las vías respiratorias, y transcurren juntas en una disposición conocida a menudo como el “paquete broncovascular”. En las vías respiratorias más finas dichos vasos están cerca del espacio aéreo y, en consecuencia, grados menores de inflamación o lesión pueden romper tales vasos y ellos vaciar su contenido a las vías mencionadas. Como aspecto por destacar, a pesar de que la hemorragia alveolar proviene de los capilares que son parte de la circulación pulmonar de baja presión, por lo común la hemorragia de origen bronquial proviene de las arterias bronquiales, sometidas a la misma tensión que la arterial y, en consecuencia, predisuestas a sangrar con mayor intensidad.

Cualquier infección de las vías respiratorias puede ocasionar hemoptisis, aunque muy a menudo la bronquitis aguda es causada por infección viral. En personas con el antecedente de bronquitis crónica, la infección bacteriana sobreañadida por microorganismos *Streptococcus*

*pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Moraxella catarrhalis* también puede causar hemoptisis. Los sujetos con bronquiectasia, que es la dilatación permanente y la irregularidad en las vías respiratorias, están predispuestos particularmente a presentar hemoptisis, por las anomalías anatómicas que hacen que las arterias bronquiales estén más cerca de la superficie mucosa y por el estado inflamatorio crónico acompañante. Un cuadro inicial frecuente de personas con fibrosis quística avanzada, que es la prototípica enfermedad pulmonar bronquiectásica, es la hemoptisis, que en ocasiones puede ser mortal.

Las neumonías de cualquier tipo originan hemoptisis. Una causa muy frecuente de ella a nivel mundial es la infección tuberculosa, que puede originar bronquiectasia o neumonía cavitaria. La neumonía de origen comunitario y los abscesos pulmonares también pueden causar hemorragia. Una vez más, si la infección origina cavidades, existe una mayor posibilidad de pérdida sanguínea por erosión al interior de los vasos. Existe mayor posibilidad de que las infecciones por *Staphylococcus aureus* y bacilos gramnegativos (como *Klebsiella pneumoniae*) originen infecciones necrosantes de los pulmones, y por tal razón más a menudo se manifiestan por hemoptisis. Las neumonías graves previas dejan cicatrices y anomalías de la arquitectura pulmonar, que pueden predisponer a la hemoptisis en el caso de infecciones ulteriores.

La paragonimiasis pulmonar (la infección por la duela pulmonar *Paragonimus westermani*), a pesar de que es muy poco frecuente en Estados Unidos, suele manifestarse inicialmente por fiebre, tos y hemoptisis. Constituye un problema de salud pública en el sudeste asiático y en China y suele confundirse con la tuberculosis activa porque sus cuadros clínicos son similares. Hay que pensar en la paragonimiasis en el caso de migrantes recientes que provinieron de áreas endémicas, con hemoptisis nueva o recurrente. Además, existen señalamientos de paragonimiasis pulmonar en Estados Unidos como consecuencia de la ingestión de langostinos y cangrejos pequeños.

Otras causas de irritación de las vías respiratorias que culmina en hemoptisis incluyen la inhalación de sustancias tóxicas, daño por calor, traumatismo directo por aspiración de las vías mencionadas (en particular en personas intubadas) e irritación al inspirar cuerpos extraños. Es importante pensar en todas estas causas, con arreglo a los datos de la anamnesis y las exposiciones de cada paciente.

Es posible que la causa más temible de la hemoptisis sea el cáncer broncogénico de pulmón, aunque en este caso la pérdida sanguínea no constituye un signo inicial particularmente frecuente, y sólo alrededor de 10% de los pacientes tiene hemoptisis franca en la valoración primaria. Existe mayor posibilidad de que los cánceres que aparecen en la zona proximal de las vías respiratorias causen hemoptisis, aunque puede ocasionarla cualquier neoplasia del tórax. El carcinoma de células escamosas y el microcítico tienen en el comienzo una situación más central y mayor volumen, y más a menudo originan la hemoptisis. Los cánceres pueden manifestarse por expulsión de gran volumen de sangre, y la hemoptisis puede ser fatal por erosión de los vasos del hilio. La hemoptisis llega a ser la manifestación inicial en tumores carcinoides que aparecen casi exclusivamente en la forma de lesiones endobronquiales con mucosa friable.

Además de los cánceres que nacen en los pulmones, las metástasis que llegan al parénquima pulmonar también pueden causar hemorragia. Los que más a menudo envían metástasis a los pulmones son los cánceres de células renales, de mama, colon, testículo y tiroideas, y también el melanoma. No constituyen una forma frecuente de que se manifieste inicialmente la enfermedad metastásica, pero la presencia de múltiples nódulos pulmonares y hemoptisis debe despertar la sospecha de los orígenes recién mencionados.

Por último, la enfermedad de vasos pulmonares causa hemoptisis. Más comúnmente quizá, la insuficiencia congestiva cardíaca con transmisión de mayores tensiones de aurícula izquierda, si son lo suficientemente intensas, puede culminar en rotura de los finos capilares alveolares. En tales situaciones rara vez surge la expulsión inicial de sangre de color rojo vivo, pero más a menudo hay esputo rosado y espumoso o secreciones sanguinolentas. El cuadro inicial de individuos con regurgitación mitral con chorro focal se caracteriza por infiltrados en lóbulos superiores, en las radiografías de tórax, junto con hemoptisis; según se piensa, todo ello se debe a que se intensifican en forma focal las tensiones de capilares pulmonares por el chorro de reflujo. Las malformaciones arteriovenosas pulmonares fácilmente sangran. La embolia pulmonar también puede hacer que surja hemoptisis, que por lo común

depende de infarto pulmonar. La hipertensión de arteria pulmonar de otras causas rara vez origina hemoptisis.

## VALORACIÓN INICIAL

Como en muchos de los signos y síntomas, la etapa inicial en la valoración de la hemoptisis comprende la anamnesis y la exploración física minuciosas (fig. 34-2). Como se mencionó, el interrogatorio debe comenzar con elementos para dilucidar si la hemorragia proviene realmente de las vías respiratorias y no de nasofaringe o vías digestivas, porque tales orígenes obligan a métodos de valoración y tratamiento diferentes.

## ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Los elementos útiles para identificar el origen de la hemoptisis son sus características, es decir, si comprende secreciones purulentas, sanguinolentas, esputo rosado y espumoso o sangre franca. El médico durante el interrogatorio debe identificar elementos específicos que provocaron la hemorragia, como inhalación reciente de sustancias irritantes y cualquier episodio previo de hemoptisis. La hemoptisis mensual en una mujer sugiere la de tipo catamenial por endometriosis pulmonar. El volumen de la sangre expectorada también es importante para identificar la causa y para conocer la urgencia con que deberán realizarse maniobras diagnósticas y terapéuticas. Los individuos en raras ocasiones se desangran en grado importante con la hemoptisis, pero en realidad pueden quedar "ahogados" en la sangre que aspiren. La pérdida de gran volumen de sangre, conocida como *hemoptisis masiva* se define de manera variable como la que rebasa los 200 a 600 ml en 24 h. Hay que considerar a la hemoptisis masiva como una situación de urgencia médica. La urgencia médica que nace de la hemoptisis depende del volumen de sangre perdida y la gravedad de la enfermedad pulmonar básica.

Es importante interrogar a todos los pacientes respecto al tabaquismo actual o pasado; tal adicción predispone a la bronquitis crónica y agrava la posibilidad de cáncer broncogénico. Es importante identificar manifestaciones que sugieran infección de vías respiratorias, como fiebre, escafofríos y disnea. El personal asistencial también debe interrogar lo referente a exposiciones a sustancias inhaladas recientemente o el consumo de sustancias ilícitas, y también sobre factores de riesgo de tromboembolia venosa.

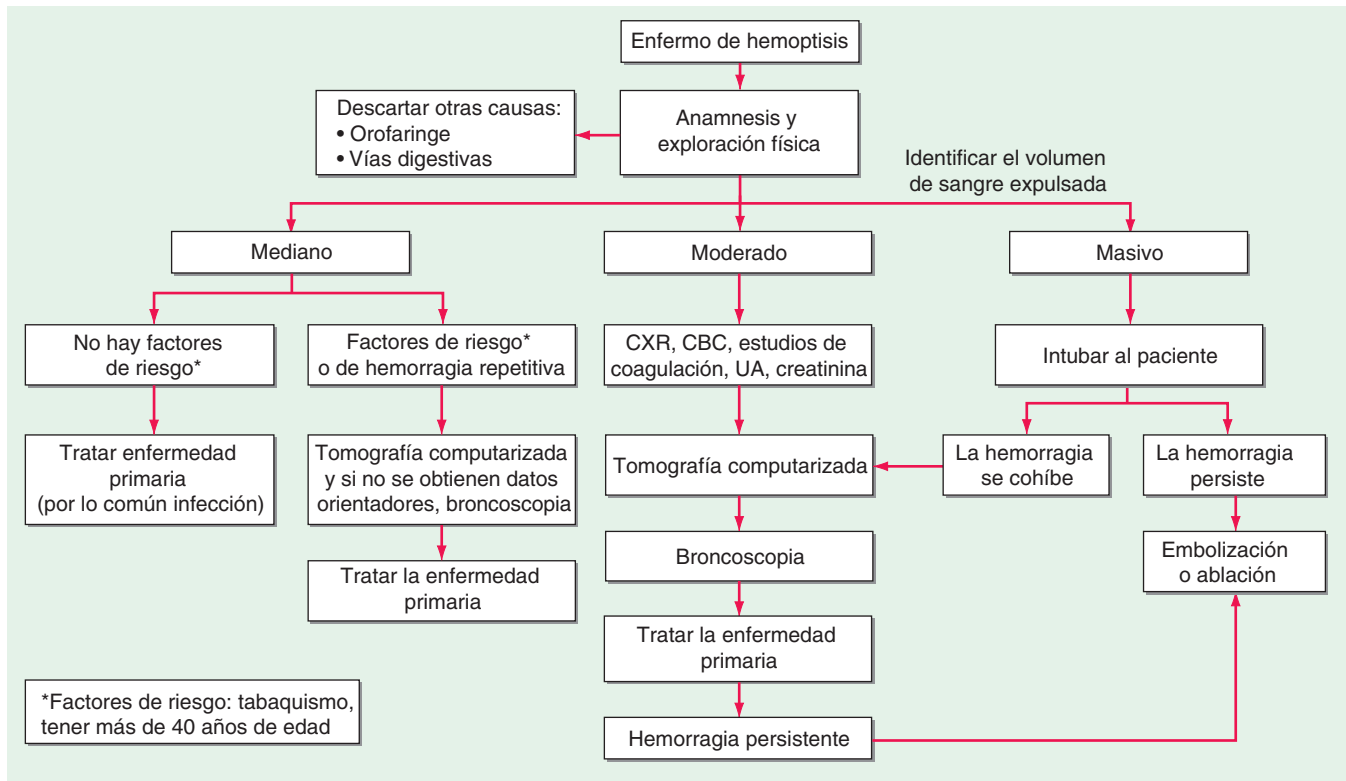
Factores importantes por identificar como causa de hemoptisis son el antecedente de cáncer o tratamiento antineoplásico, vasculopatías o neumatías primarias como bronquiectasia. Muchas de las causas de hemorragia alveolar difusa pueden ser parte del síndrome pulmonar-renal, razón por la cual asume gran trascendencia la investigación específica del antecedente de insuficiencia renal.

La exploración física comienza con la valoración de los signos vitales y de la saturación de oxígeno, para saber si hay pruebas de hemorragia letal. Factores como taquicardia, hipotensión y menor saturación de oxígeno son los que obligan a una valoración más expedita de hemoptisis. Es importante orientarse de manera específica a las exploraciones de vías respiratorias y corazón y deben incluir la revisión de las fosas nasales, auscultación de pulmones y corazón, valoración de extremidades inferiores en busca de edema simétrico o asimétrico y valoración en busca de distensión de venas yugulares. El hipocratismo digital puede sugerir neumatías primarias como carcinoma broncogénico o bronquiectasia, que predisponen a hemoptisis. De manera similar las telangiectasias mucocutáneas deben plantear la posibilidad de que se detecte todo el espectro de malformaciones arteriovenosas pulmonares.

## VALORACIÓN DIAGNÓSTICA

En casi todos los pacientes la etapa siguiente en la valoración de la hemoptisis debe ser la práctica de una radiografía corriente de tórax. Si no se identifica en ella el origen de la hemorragia, habrá que practicar tomografía computarizada del tórax, pues con ella se obtiene una definición mejor de la bronquiectasia, el llenado alveolar, infiltrados cavitarios y masas que no se detectan en la radiografía; aporta mayores datos sobre linfadenopatía mediastínica, lo cual puede corroborar el diagnóstico de cánceres torácicos. El personal asistencial debe pensar en la realización del protocolo CT para buscar embolia pulmonar si los datos de anamnesis o exploración sugieren que la causa de la pérdida sanguínea es la tromboembolia venosa.

Los métodos de laboratorio deben incluir la hematimetría completa para conocer el valor hematocrito, el recuento de plaquetas y los índices



**Figura 34-2** Diagrama de flujo para valoración de la hemoptisis. Árbol de decisiones para identificar la hemoptisis. CBC, Hematimetría completa; CT, tomografía computarizada; CXR, radiografías de tórax; UA, análisis de orina.

de coagulación. También hay que analizar los datos de la función renal y los análisis de orina, ante la posibilidad de que los síndrome pulmonares-renales se manifiesten al inicio por hemoptisis. La insuficiencia renal aguda o la presencia de cilindros eritrocíticos o glóbulos rojos en los análisis de orina debe intensificar la sospecha de vasculitis de pequeños vasos, y pensar en estudios como la cuantificación de anticuerpo citoplásmico antineutrófilo (ANCA, *antineutrophil cytoplasmic antibody*); anticuerpos contra la membrana basal glomerular (anti-GBM, *basement membrane antibody*) y los anticuerpos antinucleares (ANA, *antinuclear antibody*). Si el paciente genera esputo, habrá que practicar tinciones de Gram y en busca de microorganismos acidorresistentes, así como la realización de un cultivo.

Si todos los estudios anteriores no aportan datos orientadores, habrá que pensar en la realización de una broncoscopia. En toda persona con el antecedente de tabaquismo, la inspección de vías respiratorias debe ser parte del estudio en busca de nueva hemoptisis. Los pacientes en cuestión tienen un riesgo mayor de sufrir carcinoma broncogénico, y las lesiones endobronquiales no se visualizan con certeza en la tomografía computarizada, razón por la cual hay que pensar seriamente en la práctica de broncoscopia para redondear el estudio del enfermo.

### TRATAMIENTO Hemoptisis

En gran parte de los casos el tratamiento de la hemoptisis variará con su causa. Sin embargo, la expulsión de gran volumen de sangre en un cuadro que puede ser letal, obliga por lo común a intervenciones inmediatas, sea cual sea su origen. La primera medida es corroborar que existe libre tránsito en las vías ventilatorias, por medio de intubación endotraqueal y, más adelante, ventilación mecánica. Dado que la pérdida de gran volumen de sangre proviene de una lesión de vías respiratorias, es una situación óptima si se identifica el origen de la pérdida hemática por métodos imagenológicos de tórax o broncoscopia (con mayor frecuencia con aparato rígido y no con el flexible). En tales casos, el objetivo es identificar y aislar el punto sangrante de un pulmón y no permitir que los espacios ventilatorios aún funcionales en el otro pulmón se llenen de sangre, lo

cual disminuirá en forma grave el intercambio gaseoso. Es importante que el individuo sea colocado de manera que el pulmón sangrante quede en el plano más inferior (hacia abajo) y, de ser posible, habrá que introducir en la zona proximal de las vías respiratorias del pulmón hemorrágico sondas endotraqueales de doble calibre o un bloqueador de las vías en cuestión. Las intervenciones mencionadas por lo común exigen la colaboración de anestesistas, neumólogos intervencionistas o cirujanos de tórax.

Si la hemorragia no se cohibe con medidas orientadas contra la causa y con el paso del tiempo, la hemoptisis intensa que proviene de arterias bronquiales se puede tratar con la embolización angiográfica de la arteria bronquial sangrante. Tal intervención debe ser practicada sólo en los casos más graves y letales de hemoptisis, porque conlleva el riesgo de embolización involuntaria de arteria espinal y, como consecuencia, paraplejía. Las lesiones endobronquiales se tratan con diversas intervenciones dirigidas por broncoscopia que incluyen la cauterización y aplicación de láser. En situaciones extremas habrá que pensar en la extirpación quirúrgica de la región afectada del pulmón. Muchos casos de hemoptisis muestran resolución con el tratamiento de la infección o del cuadro inflamatorio o con la eliminación del estímulo patógeno.

### LECTURAS ADICIONALES

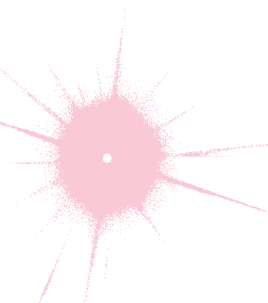
- BIDWELL JL, PACHNER RW: Hemoptysis: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 72:1253, 2005
- CHUNG KF, PAVORD ID: Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet* 37:1364, 2008
- IRWIN RS et al: Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 129:1S, 2006
- JEAN-BAPTISTE E: Clinical assessment and management of massive hemoptysis. *Crit Care Med* 28:1642, 2000
- LARA AR, SCHWARZ MI: Diffuse alveolar hemorrhage. *Chest* 137:1164, 2010
- PAVORD ID, CHUNG KF: Management of chronic cough. *Lancet* 371: 1375, 2008



# CAPÍTULO 35

## Hipoxia y cianosis

Joseph Loscalzo



### HIPOXIA

La función fundamental de los aparatos cardiaco y respiratorio es el suministro de oxígeno ( $O_2$ ) (y sustratos) a las células y la eliminación del dióxido de carbono ( $CO_2$ ) y otros productos metabólicos de ellas. La conservación adecuada de la función mencionada depende de la integridad de los aparatos cardiovascular y respiratorio, concentraciones adecuadas de eritrocitos y hemoglobina, así como del aporte de gas inspirado que contenga niveles suficientes de oxígeno.

### ■ RESPUESTAS A LA HIPOXIA

El descenso en la disponibilidad de  $O_2$  para las células inhibe la fosforilación oxidativa y aumenta la glucólisis anaeróbica. Este cambio del metabolismo aeróbico al anaeróbico, el efecto Pasteur, mantiene la producción de 5'-trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine 5'-triphosphate*), aunque reducida. En la hipoxia grave, cuando la producción de ATP es insuficiente para satisfacer las necesidades de energía para el equilibrio iónico y osmótico, la despolarización de la membrana celular permite la entrada descontrolada de  $Ca^{2+}$  y la activación de fosfolipasas y proteasas dependientes de  $Ca^{2+}$ . A su vez, estos fenómenos producen edema celular y, al final, la muerte.

Las adaptaciones a la hipoxia están mediadas en parte por la regulación en el aumento de los genes que codifican diversas proteínas, incluidas enzimas glucolíticas, como la fosfoglicerato cinasa y la fosofructocinasa, además de los transportadores de glucosa Glut-1 y Glut-2, y por los factores de crecimiento, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) y la eritropoyetina, que intensifica la producción de eritrocitos. El aumento inducido por la hipoxia en la expresión de estas proteínas clave está regulado por el factor de transcripción sensible a la hipoxia: factor-1 inducible por hipoxia (HIF-1, *hypoxia-inducible factor-1*).

Durante la hipoxia, las arteriolas sistémicas se dilatan, al menos en parte, por la abertura de los conductos  $K_{ATP}$  en las células de músculo liso vascular debido al descenso en la concentración de ATP inducido por la hipoxia. En contraste en las células del músculo liso vascular pulmonar, la inhibición de los conductos de  $K^+$  causa despolarización, la cual a su vez activa los conductos de  $Ca^{2+}$  activados por voltaje que incrementan el  $[Ca^{2+}]$  citosólico e inducen la contracción de la célula muscular lisa. La constricción arterial pulmonar inducida por la hipoxia desvía la sangre de las porciones mal ventiladas hacia partes mejor oxigenadas de los pulmones; sin embargo, también aumenta la resistencia vascular pulmonar y la poscarga ventricular derecha.

### Efectos en el sistema nervioso central

Los cambios en el sistema nervioso central (SNC), sobre todo en los centros superiores, son consecuencias muy importantes de la hipoxia. La hipoxia aguda altera el criterio y la coordinación motora, lo cual genera un cuadro clínico parecido al de la intoxicación alcohólica aguda. La enfermedad de grandes altitudes se caracteriza por cefalea consecutiva a vasodilatación cerebral, síntomas del tubo digestivo, mareo, insomnio, fatiga o somnolencia. La constricción arterial pulmonar y a veces venosa origina fuga capilar y edema pulmonar de grandes altitudes (HAPE, *high-altitude pulmonary edema*) (cap. 33), lo cual intensifica la hipoxia y favorece más la vasoconstricción. En casos inusuales se produce edema cerebral de grandes altitudes HACE, que se manifiesta por cefalea intensa y papiledema y puede causar coma. Conforme la hipoxia se agrava, se afectan los centros reguladores del tallo encefálico y la muerte casi siempre ocurre por insuficiencia respiratoria.

### ■ CAUSAS DE HIPOXIA

#### Hipoxia de origen respiratorio

Cuando la hipoxia surge como consecuencia de insuficiencia respiratoria, disminuye la presión parcial de oxígeno en sangre arterial ( $P_{aO_2}$ , *partial pressure of oxygen in arterial blood*) y si la insuficiencia es persistente, la curva de disociación de hemoglobina-oxígeno (Hb- $O_2$ , *hemoglobin-oxygen*) (fig. 104-2) se desplaza a la derecha y a cualquier nivel de  $P_{O_2}$  histórica se liberan mayores cantidades de oxígeno. Es posible que se torne más intensa la hipoxemia arterial, es decir, la disminución de la saturación de oxígeno en sangre arterial ( $SaO_2$ , *saturation of oxygen*) y surja también cianosis, cuando la depresión de  $P_{aO_2}$  es consecuencia de una neumopatía, que cuando aparece como efecto de la disminución en la fracción de oxígeno en el aire inspirado ( $F_{IO_2}$ , *fraction of inspired oxygen*). En esta última situación, disminuye la  $P_{aCO_2}$  como consecuencia de la hiperventilación inducida por anoxia; asimismo, la curva de disociación Hb- $O_2$  se desplaza a la izquierda y ello limita la disminución de la  $SaO_2$  en cualquier nivel de la  $P_{aO_2}$ .

La causa más frecuente de hipoxia de origen respiratorio es la *desigualdad entre la ventilación y el riego*, lo cual es consecuencia del riego de alvéolos poco ventilados. La hipoxemia de tipo respiratorio puede ser causada por *hipoventilación* y se acompaña en este caso de incremento de la  $P_{aCO_2}$  (cap. 252). Las dos modalidades de hipoxia respiratoria mencionada pueden corregirse con la inspiración de oxígeno al 100% durante varios minutos. Una tercera causa es la derivación de la sangre, desde las arterias pulmonares al lecho venoso (*cortocircuito intrapulmonar de derecha a izquierda*) al regar las zonas no ventiladas del pulmón, como ocurre en la atelectasia pulmonar o en las conexiones arteriovenosas en dicho órgano. En dicha situación, la disminución de  $P_{aO_2}$  es corregible sólo de manera parcial por la  $F_{IO_2}$  del 100%.

#### Hipoxia de grandes altitudes

Si el individuo asciende rápidamente a 3 000 m de altura, la disminución del contenido de  $F_{IO_2}$  hace que disminuya la  $P_{O_2}$  alveolar a 60 mmHg, aproximadamente, y así surge un cuadro clínico llamado enfermedad de grandes altitudes (véase antes en este capítulo). A altitudes superiores, la saturación arterial declina rápidamente y los síntomas se agravan; a 5 000 m, las personas no aclimatadas no muestran funciones normales.

#### Hipoxia por cortocircuito de derecha a izquierda extrapulmonar

Esta causa de hipoxia es similar, desde el punto de vista fisiológico, al cortocircuito intrapulmonar, pero se debe a malformaciones cardíacas congénitas, como la tetralogía de Fallot, la transposición de los grandes vasos y el complejo de Eisenmenger (cap. 236). Como ocurre en el cortocircuito de derecha a izquierda intrapulmonar, la  $P_{aO_2}$  no puede normalizarse respirando  $O_2$  al 100%.

#### Hipoxia anémica

Cualquier disminución de la concentración de hemoglobina conlleva un descenso correspondiente de la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre. La  $P_{aO_2}$  permanece normal, pero disminuye la cantidad absoluta de oxígeno transportado por unidad de volumen de sangre. A medida que la sangre anémica pasa a través de los capilares y se extrae de ella la cantidad habitual de oxígeno, la  $P_{O_2}$  de la sangre venosa desciende en mayor grado de lo que ocurriría de modo normal.

#### Intoxicación por monóxido de carbono (CO, *carbon monoxide*)

(Cap. e49.) La hemoglobina que se une al monóxido de carbono (carboxihemoglobina [COHb, *carboxyhemoglobin*]) no está disponible para el transporte de oxígeno. Además, la presencia de COHb desvía la curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda (fig. 104-2), de manera que sólo se puede liberar oxígeno a presiones inferiores, lo cual contribuye a un nivel de hipoxia histórica mucho mayor.

#### Hipoxia circulatoria

Al igual que en la hipoxia, en la anemia la  $P_{aO_2}$  es normal, pero las  $P_{O_2}$  venosa e histórica aminoran a causa del menor riego a los tejidos y la

mayor extracción de  $O_2$  por ellos. Esta fisiopatología genera un aumento en la diferencia del oxígeno arterial-venoso mixto (diferencia  $O_2$  a-v). La hipoxia circulatoria generalizada se produce en la insuficiencia cardíaca (cap. 234) y en casi todas las modalidades del estado de choque (cap. 270).

### Hipoxia de órganos específicos

La hipoxia circulatoria localizada puede surgir al disminuir el riego como consecuencia de obstrucción de alguna arteria, como en el caso de la aterosclerosis localizada en cualquier lecho vascular o como consecuencia de constricción, igual que se observa en el fenómeno de Raynaud (cap. 249). Dicha modalidad de hipoxia también puede ser consecuencia de obstrucción venosa y la expansión resultante del líquido intersticial causa compresión arterial que, por tanto, disminuye la circulación en su interior. El edema que agranda la distancia que debe recorrer el oxígeno antes de llegar a las células también origina hipoxia localizada. En un intento por conservar el riego adecuado para órganos vitales en individuos con menor gasto cardíaco como consecuencia de insuficiencia cardíaca o choque hipovolémico, la vasoconstricción puede disminuir la corriente que llega a las extremidades y la piel y con ello hacer que aparezca hipoxia en tales regiones.

### Aumento de las necesidades de oxígeno

Si el consumo de oxígeno de los tejidos está elevado sin el correspondiente incremento del riego, se produce hipoxia hística y disminuye la  $PO_2$  de la sangre venosa. Por lo general, el cuadro clínico de los pacientes con hipoxia debida a un aumento en el metabolismo basal es bastante diferente de aquél de los otros tipos de hipoxia: la piel está caliente y enrojecida, debido a un mayor flujo sanguíneo a ella, que disipa la excesiva cantidad de calor producida y casi nunca hay cianosis.

El ejercicio es un ejemplo clásico de aumento en las necesidades hísticas de oxígeno. Dicho aumento normalmente se satisface mediante varios mecanismos: 1) incremento del gasto cardíaco y de la ventilación y, por tanto, del oxígeno liberado en los tejidos; 2) cambio preferente en la dirección de la sangre hacia los músculos que se están ejercitando, mediante variaciones en las resistencias vasculares de varios lechos circulatorios, de manera directa o refleja; 3) aumento de la extracción de oxígeno de la sangre suministrada e incremento de la diferencia en el contenido arteriovenoso de oxígeno, y 4) disminución del pH de los tejidos y de la sangre capilar, lo cual desplaza la curva a la derecha de la  $Hb-O_2$  (fig. 104-2) y libera de esta forma más oxígeno de la hemoglobina. Si se rebasa la capacidad de estos mecanismos, se genera hipoxia, en especial de los músculos que están realizando el ejercicio.

### Utilización deficiente de oxígeno

El cianuro (cap. e50) y otros tóxicos de acción similar generan hipoxia celular. Los tejidos son incapaces de utilizar el oxígeno y, como consecuencia, la sangre venosa tiende a presentar una alta presión de este gas. Tal proceso se ha denominado *hipoxia histotóxica*.

## ■ ADAPTACIÓN A LA HIPOXIA

Un componente importante de la reacción del aparato respiratorio a la hipoxia proviene de células quimiosensibles especiales en el corpúsculo carotídeo y el aórtico y en el centro respiratorio del tallo encefálico. La estimulación de dichas células por parte de la hipoxia intensifica la ventilación, con pérdida de  $CO_2$  y puede culminar en alcalosis respiratoria. En combinación con la acidosis metabólica que es consecuencia de la generación de ácido láctico, disminuye la concentración de bicarbonato sérico (cap. 47).

Al reducirse la  $P_{aO_2}$ , también se aminora la resistencia cerebrovascular y aumenta la corriente al encéfalo, en un intento de conservar el aporte de oxígeno a tal órgano. Sin embargo, si la disminución de la  $P_{aO_2}$  se acompaña de hiperventilación y de decremento de la  $P_{aCO_2}$ , aumenta la resistencia vascular, se reduce el riego al encéfalo y se intensifica la hipoxia en el tejido.

La vasodilatación sistémica difusa que se observa en la hipoxia generalizada hace que aumente el gasto cardíaco. En personas con cardiopatía primaria, la necesidad mayor de los tejidos periféricos, en cuanto a un incremento del gasto cardíaco por hipoxia, puede desencadenar insuficiencia congestiva. En individuos con cardiopatía isquémica, el decremento de la  $P_{aO_2}$  puede agravar la isquemia del miocardio y deteriorar todavía más la función del ventrículo izquierdo.

Uno de los mecanismos importantes compensadores de la hipoxia crónica es el incremento en la concentración de hemoglobina y de eritrocitos en la sangre circulante, es decir, el surgimiento de policitemia que es consecuencia de la producción de eritropoyetina (cap. 108). En individuos con hipoxemia crónica que surge de vivir largo tiempo en grandes alturas (por arriba de 4 200 m), aparece un cuadro llamado *mal crónico de montaña* que se caracteriza por disminución del impulso respiratorio, menor ventilación, eritrocitosis, cianosis, debilidad, ventriculomegalia derecha, que es consecuencia de hipertensión de vasos pulmonares, e incluso estupor.

## CIANOSIS

La *cianosis* se refiere a un color azulado en piel y mucosas causado por el aumento en la cantidad de hemoglobina reducida (o sea, hemoglobina desoxigenada) o de los derivados de hemoglobina (p. ej., metahemoglobina o sulfahemoglobina) en los vasos sanguíneos pequeños de esos tejidos. Por lo general, es más intensa en labios, lechos ungueales, orejas y eminencias malares. La cianosis, en especial si ha aparecido recientemente, es detectada con más facilidad por un miembro de la familia que por el propio paciente. La “cianosis roja” de la policitemia verdadera (cap. 108) se debe diferenciar de la cianosis verdadera, que se describe en el presente capítulo. La carboxihemoglobina genera congestión de color rojo cereza, más que cianosis (cap. e50).

El grado de cianosis es modificado por el grosor de la piel y el color de los pigmentos cutáneos, así como por el estado de los capilares cutáneos. La detección clínica precisa de la presencia y el grado de la cianosis resulta difícil, tal como lo demuestran los estudios oximétricos. En algunos casos, se puede detectar con fiabilidad cianosis central cuando la saturación de la sangre arterial ha descendido hasta 85%; en otros individuos, en particular en quienes tienen la piel oscura, quizá no se detecte hasta que la saturación ha disminuido hasta 75%. En este último caso, resulta más útil explorar las mucosas de la cavidad bucal y las conjuntivas que la piel.

El aumento de la cantidad de hemoglobina reducida en los vasos mucocutáneos que culmina en cianosis puede ser consecuencia de una mayor cantidad de sangre venosa de la piel, por efecto de dilatación de las vénulas o de los extremos venosos de los capilares o de menor saturación de oxígeno de la sangre capilar. En general, la cianosis resulta evidente cuando la concentración capilar media de hemoglobina reducida supera los 40 g/L (4 g/100 ml).

En cuanto a la génesis de la cianosis, tiene mayor importancia la cantidad *absoluta* de hemoglobina reducida que la cantidad *relativa*. Con tal base, en un paciente con anemia intensa, la concentración *relativa* de hemoglobina reducida de la sangre venosa puede ser muy grande en relación con la cantidad total de hemoglobina. Sin embargo, dado que la concentración de esta última está muy disminuida, la cantidad *absoluta* de hemoglobina reducida puede ser todavía pequeña y, por tanto, los pacientes con anemia intensa y desaturación arterial incluso *importante* no presentan cianosis. Al contrario, cuanto más alto es el contenido total de hemoglobina, mayor es la tendencia hacia la cianosis; por consiguiente, los pacientes con policitemia intensa tienden a estar cianóticos con niveles de saturación arterial de oxígeno mayores que aquéllos con valores de hematócrito normales. De igual forma, la congestión pasiva local, que genera una elevación en la cantidad total de hemoglobina reducida que existe en los vasos de una zona determinada, puede ocasionar cianosis. También se observa cianosis cuando aparece en sangre una hemoglobina no funcional, como la metahemoglobina o la sulfahemoglobina (cap. 104).

La cianosis se puede subdividir en central y periférica. En la *cianosis central*, existe desaturación de la sangre arterial o un derivado anómalo de la hemoglobina y están afectadas tanto las mucosas como la piel. La *cianosis periférica* se debe a disminución de la velocidad del flujo de la

sangre en una zona determinada y a la extracción anormalmente alta del oxígeno de la sangre arterial que tiene una saturación normal; se trata del resultado de vasoconstricción y disminución del flujo arterial periférico, como ocurre en la exposición al frío, el estado de choque, la insuficiencia cardíaca congestiva y las enfermedades vasculares periféricas. A menudo, en tales padecimientos las mucosas de la cavidad bucal o las sublinguales, parecen no tener cianosis. La distinción clínica entre las cianosis centrales y periféricas no siempre es sencilla y en cuadros clínicos, como el choque cardiogénico con edema pulmonar, puede existir una mezcla de ambas clases.

## ■ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

### Cianosis central

(Cuadro 35-1.) El descenso en la saturación de oxígeno arterial ( $\text{SaO}_2$ ) se debe a la reducción importante de la presión de oxígeno de la sangre arterial. Esto puede ocasionar decremento de la presión de oxígeno inspirado ( $\text{FIO}_2$ , *fraction of inspired oxygen*) sin hiperventilación alveolar compensadora suficiente para mantener la presión alveolar de oxígeno. La cianosis suele hacerse evidente si se asciende a una altitud de 4 000 m.

La *disminución grave de la función pulmonar*, por riego de zonas pulmonares poco o nada ventiladas o de hipoventilación, es causa frecuente de cianosis central (cap. 252). Ésta puede producirse en la modalidad aguda, como en la neumonía extensa o en el edema pulmonar, o en las enfermedades pulmonares crónicas (p. ej., enfisema). En esta última situación, suele haber policitemia y quizá se genere la deformidad de los dedos en palillo de tambor o hipocratismo (véase más adelante). Otra causa de la disminución de la  $\text{SaO}_2$  es el *cortocircuito y el paso de la sangre venosa sistémica al circuito arterial*. Este mecanismo se observa en algunas formas de cardiopatía congénita que se acompañan de cianosis (véase antes y cap. 236).

Las *fistulas arteriovenosas pulmonares* pueden ser congénitas o adquiridas, solitarias o múltiples, microscópicas o masivas. El grado de cianosis que originan estas fistulas depende de su tamaño y número. Aparecen con alguna frecuencia en la telangiectasia hemorrágica hereditaria. La desaturación arterial de oxígeno se produce también en algunos pacientes con cirrosis, probablemente a causa de la existencia de fistulas pulmonares arteriovenosas o de anastomosis entre la vena porta y las venas pulmonares.

## CUADRO 35-1 Causas de cianosis

### Cianosis central

Disminución de la saturación de oxígeno arterial  
 Menor presión atmosférica: grandes altitudes  
 Deficiencia de la función pulmonar  
 Hipoventilación alveolar  
 Desigualdad entre la ventilación y el riego pulmonares (riego de alvéolos hipoventilados)  
 Menor difusión de oxígeno  
 Cortocircuitos anatómicos  
 Algunos tipos de cardiopatías congénitas  
 Fistulas arteriovenosas pulmonares  
 Múltiples cortocircuitos intrapulmonares pequeños  
 Hemoglobina con poca afinidad por oxígeno  
 Anomalías de la hemoglobina  
 Metahemoglobinemia: hereditaria o adquirida  
 Sulfohemoglobinemia: adquirida  
 Carboxihemoglobinemia (no la cianosis real)

### Cianosis periférica

Menor gasto cardíaco  
 Exposición al frío  
 Redistribución del flujo sanguíneo desde las extremidades  
 Obstrucción arterial  
 Obstrucción venosa

En los pacientes con cortocircuitos cardíacos o pulmonares de derecha a izquierda, la presencia y la intensidad de la cianosis dependen del tamaño de la derivación, con respecto al flujo sistémico, así como de la saturación de la oxihemoglobina de la sangre venosa. Con la mayor extracción de oxígeno de la sangre que llevan a cabo los músculos en ejercicio, la sangre venosa que vuelve a las cavidades derechas del corazón está más insaturada que en el sujeto en reposo y el cortocircuito de esta sangre intensifica la cianosis. En los pacientes con insaturación arterial existe a menudo policitemia secundaria que contribuye a la cianosis.

La cianosis puede producirse con cantidades pequeñas de metahemoglobina ( $\text{Hb Fe}^{3+}$ , *methemoglobin*) circulante y por cantidades aun menores de sulfahemoglobina (cap. 104); estos dos derivados de la hemoglobina son incapaces de unirse con el oxígeno. Aunque son causas infrecuentes de cianosis, estas formas anormales de hemoglobina deben buscarse mediante espectroscopia cuando la cianosis no es fácil de explicar por la disfunción del aparato circulatorio o respiratorio. Por lo general, en estos casos no hay dedos hipocráticos.

### Cianosis periférica

Al parecer, la causa más común de cianosis periférica es la vasoconstricción generalizada que resulta de la exposición al agua o al aire frío. Cuando el gasto cardíaco disminuye, se produce vasoconstricción cutánea como mecanismo de compensación para el desvío de sangre de la piel hacia zonas más vitales (p. ej., SNC y corazón), situación que puede ocasionar cianosis de las extremidades a pesar de que la sangre arterial presente saturación normal.

La obstrucción arterial de una extremidad, ocasionada por un émbolo o constricción arteriolar, como en el vasoespasmo inducido por el frío (fenómeno de Raynaud, cap. 249), suele generar palidez y piel fría, aunque puede haber también cianosis. La obstrucción venosa, como en el caso de la tromboflebitis o la trombosis venosa profunda, dilata los plexos venosos subpapilares y de esta manera intensifica la cianosis.

## ESTUDIO DEL PACIENTE

### Cianosis

Para llegar a detectar con exactitud la causa de la cianosis son importantes algunos datos:

1. Es importante indagar la fecha en que comenzó la cianosis. La que ha estado presente desde el nacimiento o la lactancia, por lo regular es causada por alguna cardiopatía congénita.
2. Debe diferenciarse entre la cianosis central y la periférica. En la investigación, los datos de trastornos del aparato respiratorio o cardiovascular son leves. El masaje o el calentamiento suave de la extremidad cianótica mejora el flujo sanguíneo periférico y anula la cianosis periférica, pero no la central.
3. Es importante verificar si existe o no el signo de dedos hipocráticos (véase más adelante). La combinación de cianosis y dedos hipocráticos es frecuente en individuos con cardiopatía congénita y a veces se observa cortocircuito de derecha a izquierda en sujetos con alguna neumopatía, como abscesos o fistulas arteriovenosas pulmonares. En cambio, ni la cianosis periférica ni la central de aparición aguda se manifiestan por dedos hipocráticos.
4. Es importante cuantificar  $\text{PaO}_2$  y  $\text{SaO}_2$ , cuando resulta difícil identificar los mecanismos de la cianosis, debe estudiarse la sangre por espectroscopia y otros métodos en busca de especies anormales de hemoglobina (elemento crítico en el diagnóstico diferencial de la cianosis).

## HIPOCRATISMO DIGITAL

El agrandamiento redondeado selectivo del segmento distal de los dedos de las manos y los pies, debido a la proliferación del tejido conjuntivo, en especial de su parte dorsal, se denomina *hipocratismo digital* o *acropaquia*; con esto se produce mayor esponjosidad de las partes blandas de la base de la uña. Los dedos hipocráticos pueden ser hereditarios, idio-



páticos o adquiridos y relacionados con diversos trastornos, como cardiopatía congénita con cianosis (véase antes), endocarditis infecciosa y diversos trastornos pulmonares (entre ellos, cáncer pulmonar primario o metastásico, bronquiectasias, asbestosis, sarcoidosis, absceso pulmonar, fibrosis quística, tuberculosis y mesotelioma), además de algunas enfermedades del tubo digestivo (incluidas enfermedad intestinal inflamatoria y cirrosis hepática). En algunos casos, la causa es laboral, como en los operadores de martillos neumáticos.

Los dedos hipocráticos en pacientes con cáncer pulmonar primario o metastásico, mesotelioma, bronquiectasias o cirrosis hepática pueden acompañarse de *osteotropatía hipertrófica*. En este trastorno, la formación subperióstica de hueso nuevo en la parte distal de las diáfisis de huesos largos de las extremidades causa dolor y cambios simétricos parecidos a la artritis en hombros, rodillas, tobillos, muñecas y codos. El diagnóstico de osteotropatía hipertrófica puede confirmarse con radiografías óseas o imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*). Aunque no se conoce el mecanismo de los dedos hipocráticos, parece consecutivo a sustancias humorales que causan dilatación de los vasos en la parte distal de los dedos, además de factores de crecimiento liberados de precursores plaquetarios no fragmentados en la circulación digital.

#### AGRADECIMIENTO

El doctor Eugene Braunwald autorizó este capítulo en la edición previa. Se conservó parte del material de la 17a edición.

#### LECTURAS ADICIONALES

- FAWCETT RS et al: Nail abnormalities: Clues to systemic disease. *Am Fam Physician* 69:1417, 2004
- GIORDANO FJ: Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *J Clin Invest* 115:500, 2005
- GRIFFEY RT et al: Cyanosis. *J Emerg Med* 18:369, 2000
- HACKETT PH, ROACH RC: Current concepts: High altitude illness. *N Engl J Med* 345:107, 2001
- LEÓN-VELARDE F et al: Chronic mountain sickness and the heart. *Prog Cardiovasc Dis* 52:540, 2010
- LEVY MM: Pathophysiology of oxygen delivery in respiratory failure. *Chest* 128:547S, 2005
- MICHELIS C: Physiological and pathological responses to hypoxia. *Am J Pathol* 164:1875, 2004
- SCHERRER U et al: New insights in the pathogenesis of high-altitude pulmonary edema. *Prog Cardiovasc Dis* 52:485, 2010
- SEMENZA GL: Involvement of oxygen-sensing pathways in physiological and pathological erythropoiesis. *Blood* 114:2015, 2009
- SPICKNALL KE et al: Clubbing: an update on diagnosis, differential diagnosis, pathophysiology, and clinical relevance. *J Am Acad Dermatol* 52:1020, 2005

## CAPÍTULO 36

### Edema

Eugene Braunwald  
Joseph Loscalzo

El *edema* se define como un incremento clínicamente manifiesto en el volumen del líquido intersticial, que puede aumentar varios litros antes de que el trastorno sea evidente. Por tanto, es frecuente que previo a la aparición manifiesta del edema se produzca un aumento de varios kilogramos de peso: se puede obtener un adelgazamiento similar mediante la diuresis en un paciente apenas edematoso antes de llegar al “peso seco”. *Anasarca* es el edema masivo generalizado. Los términos *ascitis* (cap. 43) e *hidrotórax* se refieren a la acumulación excesiva de líquidos en las cavidades peritoneal y pleural, respectivamente, y se considera que son modalidades especiales de edema.

Según su causa y mecanismo, el edema puede ser circunscrito o tener una distribución generalizada; se reconoce esta última por un aspecto hinchado de la cara, lo cual es más notable en las zonas periorbitarias, así como por la persistencia de una muesca cutánea después de presionar la piel: es lo que se denomina edema blando (con “fóvea”). En su presentación más leve, se puede detectar por el hecho de que después de retirar el estetoscopio de la pared torácica, el borde de la campana deja una impronta sobre la piel del pecho, que dura algunos minutos. Cuando un anillo oprime más que antes o cuando el paciente se queja de dificultad para calzarse, en especial por la tarde, puede haber edema.

#### ■ PATOGENIA

Cerca de 33% del agua total se encuentra confinada al espacio extracelular. Aproximadamente 75% de esta última corresponde al líquido intersticial y el resto permanece en el compartimiento plasmático.

#### Fuerzas de Starling

Las fuerzas que regulan la distribución de los líquidos en estos dos componentes del compartimiento extracelular con frecuencia se denominan *fuerzas de Starling*. La presión hidrostática del interior del sistema vascular y la presión coloidooncótica del líquido intersticial tienden a estimular el desplazamiento del líquido desde el espacio vascular hasta el extravascular. Por lo contrario, la presión oncótica coloidal de las proteínas del plasma y la presión hidrostática del líquido intersticial facilitan el movimiento de este último hacia el interior del compartimiento vascular. Como consecuencia de estas fuerzas, ocurre un desplazamiento del agua y los solutos difusibles desde el espacio vascular en el extremo arteriolar de los capilares. El líquido vuelve desde el espacio intersticial al sistema vascular en el extremo venoso de los capilares y a través de los linfáticos y, a no ser que éstos se obstruyan, el flujo de la linfa tiende a aumentar si existe desplazamiento neto de líquidos del compartimiento vascular hacia el intersticio. Por lo general, estas fuerzas están compensadas de manera que existe un estado de equilibrio en lo que se refiere al tamaño de los compartimientos intravascular y del intersticio, aunque esto permite que entre ambos espacios se generen intercambios de gran magnitud. Sin embargo, si alguna de las fuerzas hidrostáticas u oncóticas se altera en grado importante, se producirá un movimiento neto de líquidos desde un componente del espacio extracelular hasta el otro. Así pues, la aparición de edema depende de una o más alteraciones en las fuerzas de Starling, de tal suerte que ocurre un desplazamiento neto de líquido del sistema vascular hacia el intersticio o hacia una cavidad corporal.

El aumento de la presión capilar como causa de edema puede ser el resultado del incremento de la presión venosa por obstrucción del drenaje venoso o linfático. Un incremento de la presión capilar puede ser generalizado, como ocurre en la insuficiencia cardíaca congestiva (véase más adelante). Las fuerzas de Starling se desequilibran cuando la presión coloidooncótica del plasma se reduce, debido a cualquier factor que origine hipoalbuminemia intensa, como desnutrición, hepatopatía, pérdida de proteínas por la orina o por el tubo digestivo o un estado catabólico intenso. El edema puede localizarse en una extremidad si aumenta la presión venosa por tromboflebitis unilateral (véase más adelante).

### Daño capilar

También se puede producir edema por daño en el endotelio capilar, lo cual aumenta su permeabilidad y permite la transferencia de proteínas hacia el compartimento intersticial. Las lesiones en las paredes de los capilares pueden aparecer por la acción de fármacos, agentes virales o bacterianos, así como por traumatismo térmico o mecánico. La mayor permeabilidad capilar quizá también se origine de una reacción de hipersensibilidad y es característica de las lesiones inmunitarias. Asimismo, probablemente la lesión del endotelio capilar es la causa del edema inflamatorio que casi nunca es blando, se encuentra circunscrito y conlleva otros signos inflamatorios, como enrojecimiento, aumento del calor local e hipersensibilidad.

### Disminución del volumen arterial efectivo

En muchas formas de edema, disminuye el volumen arterial efectivo como parámetro que representa el llenado del árbol arterial. La disminución en la corriente de dicho árbol puede provenir de la reducción del gasto cardiaco, la resistencia vascular sistémica o de ambos factores. Como consecuencia de tal déficit, se activan respuestas fisiológicas orientadas a normalizar el volumen arterial efectivo. Un elemento básico de tales respuestas es la retención de sodio y, como consecuencia, de agua, lo cual culmina en edema.

### Factores renales y sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA, *renin-angiotensin-aldosterone*)

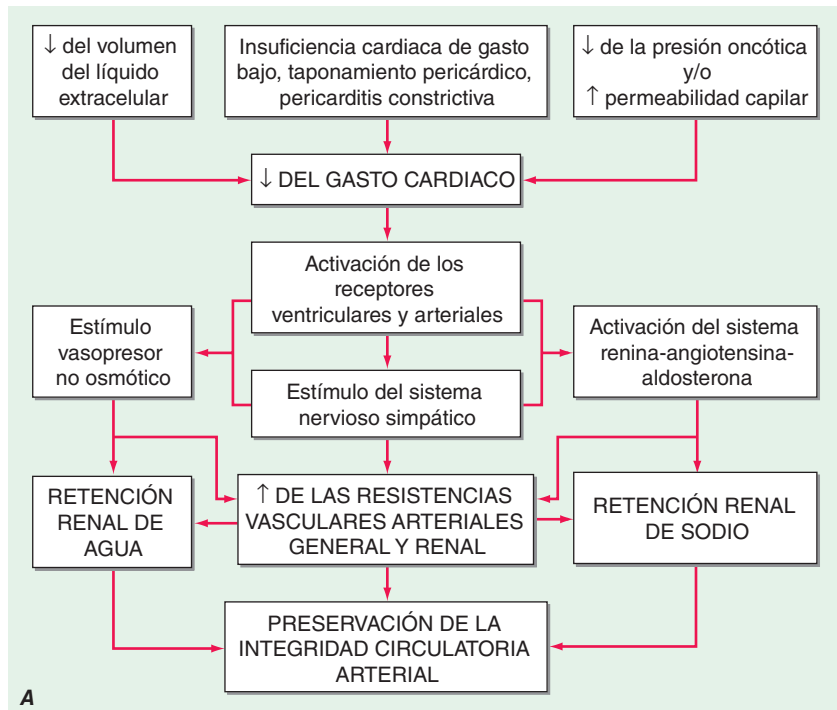
(Véase también cap. 342.) En el análisis final, la retención de sodio ( $\text{Na}^+$ ) por riñones es el elemento básico en la génesis del edema generalizado (fig. 36-1). La disminución de la corriente sanguínea por dichos órganos, que caracteriza a los estados donde disminuye el volumen arterial efectivo, es “transformada” por las células yuxtglomerulares renales (células mioepiteliales especializadas que rodean a la arteriola aferente) en una señal que intensifica la liberación de renina. Esta última es una enzima con masa molecular aproximada de 40 000 Da que actúa en su sustrato, el angiotensinógeno, una globulina  $\alpha_2$  sintetizada por el hígado, para que libere angiotensina I, que es un decapeptido desdoblado hasta la forma de angiotensina II (AII, *angiotensin II*), un octapéptido. La AII produce vasoconstricción generalizada; es especialmente activa en las arteriolas eferentes renales. Esta acción reduce la presión hidrostática en los capilares peritubulares, mientras que la mayor fracción de filtración eleva la presión osmótica en estos vasos, al aumentar la reabsorción de sal y agua en el túbulo proximal y la rama ascendente del asa de Henle.

Desde hace tiempo se sabe que el sistema RAA es uno de tipo hormonal; sin embargo, también opera de forma circunscrita. La AII que se produce dentro del riñón contribuye a la contracción arteriolar eferente glomerular y esta “retroalimentación tubuloglomerular” provoca retención de sal y agua, lo cual contribuye a la formación del edema.

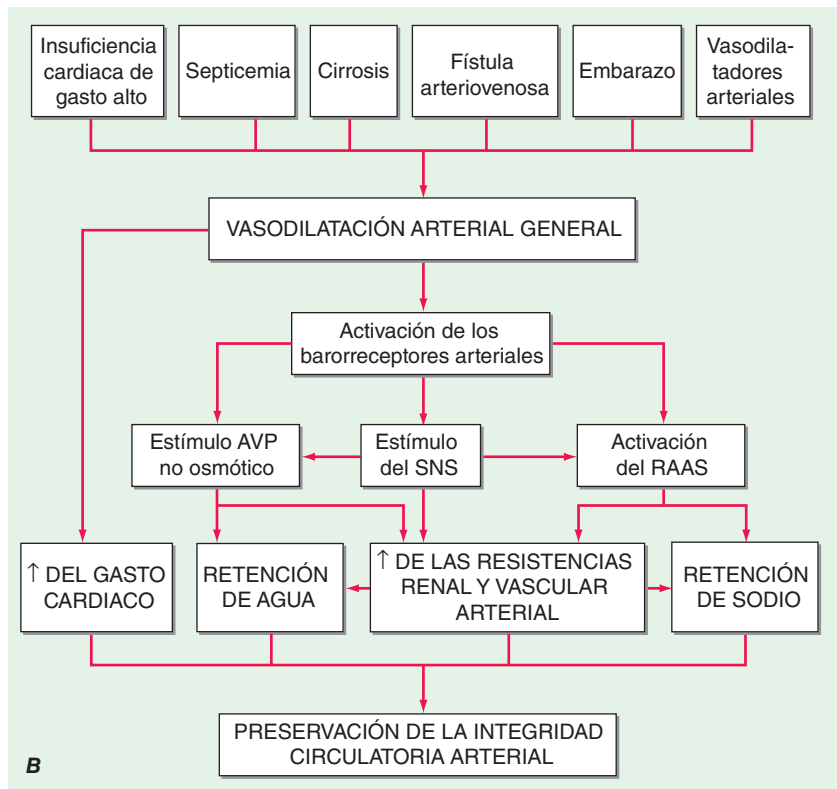
La AII que penetra en la circulación general estimula la producción de aldosterona por la zona glomerular de la corteza suprarrenal. A su vez, dicha hormona intensifica la resorción de  $\text{Na}^+$  (y la excreción de potasio) por el túbulo colector. En personas con insuficiencia cardiaca, además de aumentar la secreción de aldosterona, también se prolonga la semivida biológica de tal hormona, lo cual hace que aumente todavía más la concentración plasmática de la misma. La disminución del flujo

sanguíneo hepático, en particular durante el ejercicio, a causa de reducción del gasto cardiaco, origina la menor catabolia de la aldosterona por el hígado.

En la insuficiencia cardiaca, se secretan cantidades de aldosterona mayores de lo normal y el bloqueo de la acción de la aldosterona mediante espironolactona (antagonista de la aldosterona) o amilorida (antagonista de los conductos epiteliales de  $\text{Na}^+$ ) con frecuencia induce



A



B

**Figura 36-1** Situaciones clínicas en las que la reducción del gasto cardiaco (A) y la vasodilatación arterial general (B) provocan llenado arterial insuficiente con activación neurohumoral resultante y retención renal de sodio y agua. Además de activar el eje neurohumoral, el estímulo adrenérgico provoca vasoconstricción renal e incremento del transporte de sodio y líquido en el epitelio del túbulo proximal. SNS, sistema nervioso simpático; RAAS, sistema renina-angiotensina-aldosterona. (Redibujado por Schrier: *Ann Intern Med* 113:155, 1990.)

una diuresis moderada en los estados edematosos. Aun así, los persistentes niveles altos de aldosterona (o de otros mineralocorticoides) por sí solos no siempre permiten la acumulación de edema, tal y como se pone de manifiesto por la falta de retención intensa de líquidos en la mayor parte de los casos de hiperaldosteronismo primario (cap. 342). Es más, pese a que los individuos normales retienen algo de cloruro de sodio (NaCl) y de agua bajo la influencia de un mineralocorticoide potente, como el acetato de desoxicorticosterona o la fludrocortisona, la acumulación desaparece de manera espontánea, pese a la exposición sostenida al esteroide, fenómeno que se denomina *escape de los mineralocorticoides*. El hecho de que las personas normales que reciben altas dosis de mineralocorticoides no acumulen grandes cantidades de líquido ni presenten edema, probablemente se debe a un aumento de la filtración glomerular (natriuresis por presión) y a la acción de una sustancia o sustancias natriuréticas (véase más adelante). La secreción continua de aldosterona en la acumulación de líquidos de los pacientes con edema consecutivo a insuficiencia cardiaca, síndrome nefrótico y cirrosis puede ser más importante, desde el momento en que estos pacientes son incapaces de subsanar la deficiencia de volumen sanguíneo arterial eficaz. Como consecuencia, no presentan natriuresis por presión.

### Vasopresina de arginina (AVP, *arginine vasopressin*)

(Véase también cap. 340.) La AVP es secretada como respuesta al aumento de la concentración osmótica dentro de las células; estimula a los receptores  $V_2$  que incrementan la resorción de agua libre en los túbulos distal y colector. De este modo, aumenta el agua corporal total. En muchos enfermos con insuficiencia cardiaca, la AVP se eleva a causa de un estímulo no osmótico, aún sin identificar, vinculado con la disminución del volumen arterial eficaz. En estos pacientes, la AVP no se reduce cuando disminuye la osmolalidad, como sucede en situaciones normales, y este hecho contribuye a la hiponatremia y a la aparición del edema.

### Endotelina

Éste es un péptido vasoconstrictor potente liberado por las células endoteliales; su concentración se eleva en la insuficiencia cardiaca y contribuye a la vasoconstricción renal, la retención de  $Na^+$  y el edema de la insuficiencia cardiaca.

### Péptidos natriuréticos

La distensión auricular, la sobrecarga de sodio o ambas, facilitan la liberación al torrente circulatorio del péptido natriurético auricular (ANP, *atrial natriuretic peptide*), un polipéptido; en los gránulos secretores que existen dentro de los miocitos auriculares, se almacena un precursor de alto peso molecular del ANP. La liberación de este último produce: 1) eliminación de sodio y agua al aumentar el filtrado glomerular, inhibir la resorción de sodio en el túbulo proximal e impedir la liberación de renina y aldosterona, y 2) dilatación venosa y arteriolar al antagonizar las acciones vasoconstrictoras de AII, AVP y la estimulación simpática. Por lo expuesto, el ANP tiene la capacidad de oponerse a la retención de sodio y a la elevación de la presión arterial de los estados hipervolémicos.

El péptido natriurético cerebral (BNP, *brain natriuretic peptide*) se almacena principalmente en el miocardio ventricular y es liberado cuando se eleva la presión diastólica ventricular. Sus acciones son similares a las del ANP y tanto el BNP como el ANP se fijan al receptor natriurético A, dispuesto en el miocardio. Existe otro péptido natriurético, el tipo C (CNP, *C natriuretic peptide*) que es de origen endotelial y renal. El CNP se fija principalmente al receptor B del péptido natriurético, que se expresa básicamente en las venas. La concentración circulante de ANP y BNP se eleva en la insuficiencia cardiaca y la cirrosis con ascitis, pero no lo suficiente como para evitar la formación de edema. Además, en las enfermedades edematosas, la resistencia a las acciones de los péptidos natriuréticos es anormal.

## ■ CAUSAS CLÍNICAS DE EDEMA

### Obstrucción del drenaje venoso (y linfático) de una extremidad

En estos casos, la presión hidrostática del lecho capilar ascendente (proximal) hacia la obstrucción aumenta de forma tal que se transfiere

una cantidad anormal de líquido desde el espacio vascular hasta el intersticial. Puesto que la vía alterna (es decir, los conductos linfáticos) también se halla obstruida o llena, aumenta el volumen de líquido intersticial en la extremidad (es decir, queda líquido atrapado en el intersticio de la extremidad). El líquido de la extremidad se desplaza a expensas del volumen sanguíneo del resto del cuerpo, lo cual reduce el volumen sanguíneo arterial efectivo y provoca retención de NaCl y  $H_2O$  hasta que se corrige la deficiencia de volumen plasmático.

### Insuficiencia cardiaca congestiva

(Véase también cap. 234.) En estos pacientes, el vaciamiento sistólico deficiente de los ventrículos o la relajación ventricular deficiente, o ambos, fomentan la acumulación de sangre en la circulación venosa a expensas del volumen arterial efectivo; esto induce la secuencia de acontecimientos antes mencionada (fig. 36-1). En la insuficiencia cardiaca leve, el aumento mínimo del volumen sanguíneo total repara la deficiencia del volumen arterial y establece un estado constante nuevo. Por medio de la ley de Starling del corazón, el aumento del volumen diastólico ventricular fomenta una contracción más energética y de esta manera se conserva el gasto cardiaco. Sin embargo, cuando la anomalía cardiaca es más grave, la retención de líquido persiste y se acumula mayor cantidad de sangre en la circulación venosa, lo cual eleva la presión venosa y con ello se genera edema.

El vaciamiento ventricular incompleto (insuficiencia cardiaca sistólica) o la relajación ventricular inadecuada (insuficiencia cardiaca diastólica), o ambos, incrementan la presión diastólica ventricular. Si el deterioro de la función cardiaca afecta al ventrículo derecho, las presiones en las venas y los capilares sistémicos pueden elevarse, lo cual aumenta la trasudación de líquido hacia el espacio intersticial y favorece la aparición de edema periférico. La elevada presión venosa sistémica se transmite al conducto torácico, con la consiguiente reducción del drenaje linfático, que incrementa todavía más la acumulación de edema. Si la deficiencia de la función cardiaca afecta de manera predominante el ventrículo izquierdo, entonces aumentarán las presiones venosa y de los capilares pulmonares. Con ello se incrementa la presión de la arteria pulmonar, lo cual a su vez dificulta el vaciamiento del ventrículo derecho, de tal modo que se incrementan la presión diastólica de esa cavidad y las presiones venosas central y sistémica; esto eleva la posibilidad de que se forme edema periférico. El aumento de la presión capilar pulmonar puede originar edema pulmonar, que disminuye el intercambio gaseoso. La hipoxemia resultante puede causar mayor menoscabo de la función cardiaca y, a veces, genera un círculo vicioso.

### Síndrome nefrótico y otros estados de hipoalbuminemia

(Véase también cap. 283.) La alteración primaria en estos trastornos consiste en una reducción de la presión coloidosmótica debida a las pérdidas masivas de proteínas por la orina. En la hipoalbuminemia grave (con el consecuente descenso de la presión coloidosmótica), el NaCl y el agua retenidos no pueden permanecer en el compartimiento vascular, y disminuyen los volúmenes sanguíneos total y efectivo. El proceso anterior desencadena la sucesión de fenómenos que culminan en edema, descritos antes, y que incluyen la activación del sistema de RAA. La disminución de la función renal contribuye todavía más a la génesis del edema. En otras situaciones que originan hipoalbuminemia intensa, como: 1) los estados graves de deficiencia nutricional; 2) la hepatopatía crónica grave (véase más adelante), y 3) la enteropatía con pérdida de proteínas, ocurre una sucesión similar de acontecimientos.

### Cirrosis

(Véanse también caps. 43 y 308.) Este estado se caracteriza por el bloqueo del drenaje venoso hepático, lo cual a su vez amplía el volumen sanguíneo esplácnico y permite la mayor formación de linfa en el hígado. La hipertensión intrahepática actúa como un poderoso estímulo para la retención renal de  $Na^+$  y la disminución del volumen de sangre arterial efectiva. Estas alteraciones a menudo se complican con hipoalbuminemia, que se debe a la menor síntesis hepática, así como a vasodilatación sistémica. Estos efectos disminuyen todavía más el volumen



### CUADRO 36-1 Fármacos que pueden relacionarse con la aparición de edema

Antiinflamatorios no esteroideos
Antihipertensivos
Vasodilatadores arteriales y arteriolas directos
Hidralazina
Clonidina
Metildopa
Guanetidina
Minoxidilo
Antagonistas de los conductos de calcio
Antagonistas adrenérgicos $\alpha$
Tiazolidinadionas
Hormonas esteroideas
Glucocorticoides
Esteroides anabólicos
Estrógenos
Progestágenos
Ciclosporina
Hormona del crecimiento
Inmunoterapia
Interleucina 2
Anticuerpo monoclonal OKT3

Fuente: Tomado de Chertow.

arterial efectivo, con la consiguiente activación del sistema RAA, de los nervios simpáticos renales y otros mecanismos de retención de agua y cloruro de sodio. La concentración de la aldosterona circulante se eleva, por la incapacidad del hígado para metabolizarla. Al principio, el exceso de líquido intersticial se localiza de modo predominante en la parte alta del sistema venoso porta congestionado y los linfáticos hepáticos obstruidos, es decir, en la cavidad peritoneal (ascitis, [cap. 43](#)). En las fases más avanzadas, en particular cuando hay hipoalbuminemia grave, se puede observar edema periférico. La producción excesiva de prostaglandinas ( $\text{PGE}_2$  y  $\text{PGI}_2$ ) en la cirrosis atenúa la retención de  $\text{Na}^+$ . Cuando se inhibe la síntesis de estas sustancias con los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), empeora la función renal y aumenta la retención de sodio.

#### Edema inducido por fármacos

Un gran número de fármacos de uso frecuente puede originar edema ([cuadro 36-1](#)). Entre sus mecanismos se cuentan la vasoconstricción renal (NSAID y ciclosporina), la dilatación arteriolar (vasodilatadores), el aumento de la resorción renal de  $\text{Na}^+$  (hormonas esteroideas) y la lesión capilar (interleucina 2).

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

#### ■ EDEMA CIRCUNSCRITO

(Véase también [cap. 249](#).) El edema local debido a obstrucción venosa o linfática puede originarse de tromboflebitis, linfangitis crónica, ablación de los ganglios linfáticos regionales, filariosis y otras anomalías. El linfedema es en especial difícil de tratar porque la limitación de la

corriente linfática origina mayor concentración proteínica en el líquido intersticial, hecho que agrava aún más la retención de líquidos.

#### ■ EDEMA GENERALIZADO

Las diferencias entre las tres causas principales de edema generalizado se muestran en el [cuadro 36-2](#).

La mayoría de los pacientes con edema generalizado padece alteraciones cardíacas, renales, hepáticas o nutricionales. Como consecuencia, el diagnóstico diferencial del edema generalizado se debe dirigir hacia la identificación o la exclusión de estas enfermedades.

#### Edema de la insuficiencia cardíaca

(Véase también [cap. 234](#).) La presencia de una enfermedad cardíaca, manifestada por cardiomegalia o ritmo de galope, junto con la existencia de signos de insuficiencia cardíaca, como disnea, estertores basales, distensión venosa y hepatomegalia, en la exploración clínica, suelen denotar que la insuficiencia cardíaca es la causa del edema. Las pruebas sin penetración corporal, como la ecocardiografía pueden ser útiles para definir el diagnóstico de cardiopatía. El edema de la insuficiencia cardíaca suele ocurrir en las regiones péndulas del cuerpo.

#### Edema de la glomerulonefritis aguda y de otras modalidades de insuficiencia renal

(Véase también [cap. 283](#).) El edema que se genera durante las fases agudas de la glomerulonefritis se acompaña de forma característica de hematuria, proteinuria e hipertensión. Pese a que existen datos que apoyan el criterio de que la retención de líquidos se debe a mayor permeabilidad capilar, en la mayor parte de los casos el edema se produce por retención primaria de  $\text{NaCl}$  y de  $\text{H}_2\text{O}$  debida a la propia insuficiencia renal. Esta situación es distinta de la insuficiencia cardíaca congestiva en cuanto que se caracteriza por un gasto cardíaco normal (o en ocasiones alto) y una diferencia arteriovenosa de oxígeno normal. Los pacientes con edema por insuficiencia renal suelen tener hipertensión arterial y signos de congestión pulmonar en las radiografías de tórax antes de que la cardiomegalia sea importante y casi nunca presentan ortopnea. Los enfermos con alteraciones crónicas de la función renal también pueden padecer edema por una retención renal primaria de  $\text{NaCl}$  y de agua.

#### Edema del síndrome nefrótico

(Véase también [cap. 283](#).) En este trastorno hay proteinuria intensa ( $>3.5$  g/día), hipoalbuminemia grave ( $<35$  g/L) y, en algunos casos, hipercolesterolemia. El síndrome puede surgir durante el transcurso de diferentes enfermedades renales, como la glomerulonefritis, la glomeruloesclerosis diabética y las reacciones de hipersensibilidad. Tal vez se detecten o no antecedentes de enfermedades renales.

#### Edema de la cirrosis

(Véase también [cap. 308](#).) El edema de origen hepático se caracteriza por la presencia concomitante de ascitis, así como datos bioquímicos y clínicos de hepatopatía (circulación venosa colateral, ictericia y telangiectasias). La ascitis ([cap. 43](#)) suele ser rebelde al tratamiento dado que es el resultado de una combinación de obstrucción del drenaje linfático hepático, hipertensión porta e hipoalbuminemia. Una acumulación importante de líquido ascítico puede aumentar la presión intraabdominal y dificultar el retorno venoso de las extremidades inferiores; por tanto, tiende a facilitar la acumulación de edema también en esta región.

#### Edema de origen nutricional

El consumo de una dieta notablemente deficiente en proteínas por largo tiempo puede producir hipoproteinemia y edema. Este último puede intensificarse por la cardiopatía del beriberi, también de origen nutricional, en la cual se producen múltiples fistulas arteriovenosas periféricas que disminuyen el riego sistémico y el volumen arterial sanguíneo

**CUADRO 36-2** Causas principales de edema generalizado: datos de anamnesis, exploración física y pruebas de laboratorio

Órgano o sistema	Datos de anamnesis	Datos de la exploración física	Resultados de pruebas de laboratorio
Corazón	Es notable la disnea con el ejercicio (a menudo aunada a ortopnea) o disnea paroxística nocturna	Aumento de la presión venosa yugular, galope ventricular (S <sub>3</sub> ); a veces hay pulso apical desplazado o discinético; si el cuadro es grave, se observan cianosis periférica, frialdad de extremidades y reducción de la presión diferencial	Es frecuente que aumente la proporción nitrógeno ureico-creatinina; hay aumento del nivel de ácido úrico; suele disminuir la natremia; a veces se incrementan las enzimas hepáticas cuando hay congestión hepática
Hígado	Disnea poco frecuente, excepto si concurre con ascitis muy intensa; muy a menudo hay antecedente de abuso de alcohol	Se acompaña a menudo de ascitis; la presión venosa yugular es normal o baja; la presión arterial es menor que en casos de nefropatías o cardiopatías; puede haber uno o más signos adicionales de hepatopatía crónica (ictericia, eritema palmar, contracturas de Dupuytren, telangiectasias, ginecomastia en el varón, asterixis y otros signos de encefalopatía)	Si el trastorno es grave, se observa disminución de la albúmina sérica, el colesterol y otras proteínas sintetizadas por el hígado (transferrina, fibrinógeno); hay aumento de las enzimas hepáticas, según la causa y la intensidad de la lesión hepática; tendencia a la hipopotasemia y la alcalosis respiratoria; se observa macrocitosis por deficiencia de ácido fólico
Riñones (insuficiencia renal crónica)	Cuadro por lo general crónico; puede acompañarse de signos y síntomas de uremia que incluyen inapetencia, disgeusia (regusto metálico o a pescado), alteración de las características del sueño, dificultad de concentración; acatisia o mioclono; puede haber disnea, pero suele ser menos intensa que en la insuficiencia cardíaca	Aumento de la presión arterial; retinopatía hipertensiva; hedor nitrogenado; en etapa avanzada, uremia y brote pericárdico	Albuminuria, hipoalbuminemia; a veces aumentan la creatinina y el nitrógeno ureico en suero; hipopotasemia, acidosis metabólica, hiperfosfatemia, hipocalcemia, anemia (casi siempre normocítica)
Riñón (síndrome nefrótico)	Diabetes mellitus infantil; discrasias de células plasmáticas	Edema periorbitario; hipertensión	Proteinuria (3.5 g/día); hipoalbuminemia; hipercolesterolemia; hematuria microscópica

Fuente: Modificado de Chertow.

efectivo, lo que facilita la formación de edema (cap. 74). El edema puede incluso aumentar cuando estos individuos emaciados reciben por primera vez una dieta adecuada. La ingestión de más alimentos puede aumentar la cantidad de NaCl que se ingiere, la cual se retiene junto con el agua. Este denominado “edema de realimentación” también puede estar relacionado con la liberación de insulina, que aumenta de forma directa la resorción tubular de Na<sup>+</sup>. Además de la hipoalbuminemia, las deficiencias de potasio y de calorías también pueden desempeñar una función importante en el edema de la inanición.

### Otras causas de edema

Estas causas comprenden hipotiroidismo (mixedema) e hipertiroidismo (mixedema pretibial consecutivo a enfermedad de Graves), edema sin signo de la fovea provocado por el depósito de ácido hialurónico y, en la enfermedad de Graves, infiltración linfocítica e inflamación; hiperadrenocorticismo exógeno; embarazo y administración de estrógenos y vasodilatadores, en especial dihidropiridinas, como nifedipina.

### ■ DISTRIBUCIÓN DEL EDEMA

La distribución del edema es una guía importante para averiguar su causa. Con tal base, el edema limitado a una pierna o a una o ambas extremidades superiores suele ser el resultado de obstrucción venosa o linfática. El edema de la hipoproteinemia es generalizado, particularmente notable en los tejidos muy laxos de los párpados y la cara y tiende a ser más intenso por la mañana, por la posición en decúbito que se adopta durante la noche. Entre las causas menos frecuentes de edema facial figuran la triquinosis, las reacciones alérgicas y el mixedema. Por otro lado, el edema que aparece con la insuficiencia cardíaca tiende a ser

más intenso en las extremidades inferiores y a intensificarse por la tarde, un hecho que también depende, en gran medida, de la postura. Cuando los sujetos con insuficiencia cardíaca permanecen en cama, el edema suele ser más notable en la región presacra. La parálisis disminuye el drenaje linfático y venoso del lado afectado y puede originar edema unilateral.

### ■ OTROS FACTORES DIAGNÓSTICOS

Entre éstos destacan el color, el grosor y la sensibilidad de la piel. El aumento local de sensibilidad y temperatura sugiere la presencia de inflamación local. La cianosis circunscrita puede indicar que existe obstrucción venosa. En los individuos que tienen cuadros repetidos y prolongados de edema, la piel que cubre las zonas afectadas suele estar engrosada, endurecida y con frecuencia enrojecida.

La estimación de la presión venosa es importante para valorar el edema. Por lo general, se puede reconocer la existencia de un aumento relevante de la presión venosa por el nivel al que se colapsan las venas del cuello (cap. 227). En los enfermos con obstrucción de la vena cava superior, el edema se limita a la cara, el cuello y las extremidades superiores, donde la presión venosa está aumentada en comparación con la que hay en las extremidades inferiores. La insuficiencia cardíaca grave puede causar ascitis, que es posible diferenciar de la generada por la cirrosis hepática, por la presión venosa yugular, que casi siempre está elevada en la insuficiencia cardíaca y normal en la cirrosis.

La cuantificación de la concentración de albúmina sérica quizá sea muy útil para identificar a los pacientes en los que el edema se debe, por lo menos en parte, a la presión coloido-oncótica intravascular disminuida. La presencia de proteinuria proporciona claves importantes. La ausencia de proteínas en orina excluye el síndrome nefrótico, pero no las

causas no proteinúricas de insuficiencia renal. La proteinuria leve o moderada es normal en los pacientes con insuficiencia cardiaca.

#### ESTUDIO DEL PACIENTE

#### Edema

La primera pregunta importante que se debe formular es si el edema es circunscrito o generalizado. Si está circunscrito, deben considerarse los fenómenos locales que pueden causarlo. Si el edema es generalizado, en primer lugar se debe valorar si existe una hipoalbuminemia importante, es decir, una concentración sérica de albúmina <25 g/L. Si esto es así, los datos de anamnesis, exploración física, análisis de orina y otras pruebas de laboratorio serán útiles para valorar si hay cirrosis, desnutrición grave, gastroenteropatía con pérdida de proteínas o síndrome nefrótico, que constituyan a la causa subyacente del proceso. Si no se encuentra hipoalbuminemia, es necesario verificar si se está ante una insuficiencia cardiaca congestiva de grado suficiente como para producir edema generalizado. Por último, se debe dilucidar si el sujeto tiene diuresis adecuada o si hay oliguria relevante o incluso anuria. **Estas alteraciones se estudian en los capítulos 44, 279 y 280.**

#### LECTURAS ADICIONALES

- BANSAL S et al: Sodium retention in heart failure and cirrhosis: Potential role of natriuretic doses of mineralocorticoid antagonist? *Circ Heart Fail* 2:370, 2009
- CHERTOW GM: Approach to the patient with edema, in *Primary Cardiology*, 2nd ed, E Braunwald, L Goldman (eds). Philadelphia, Saunders, 2003, pp 117–128
- LEE CYW, BURNETT JC Jr: Natriuretic peptides and therapeutic application. *Heart Fail Rev* 12:131, 2007
- MCCULLOUGH JC: Renal disorders and heart disease, in *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, P Libby et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2008
- SCHRIER RW: Decreased effective blood volume in edematous disorders: What does this mean? *J Am Soc Nephrol* 18:2028, 2007
- SKORECKI KL et al: Extracellular fluid and edema formation, in *Brenner and Rector's The Kidney*, 8th ed. Philadelphia, Elsevier, 2008
- STREETEN DH: Idiopathic edema: Pathogenesis, clinical features, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 24:531, 1995

## CAPÍTULO 37

### Palpitaciones

Joseph Loscalzo

Las palpitaciones son manifestaciones muy comunes en pacientes que acuden al médico y que se definen mejor como “latidos fuertes” o la sensación de “retumbo” o “vibración” en el tórax. Esta sensación puede ser intermitente o prolongada, y ser regular o irregular. La mayoría de las personas interpreta las palpitaciones como una percepción inusual del latido cardiaco y se ponen muy nerviosas cuando notan que se les ha “saltado” o “faltado” un latido cardiaco. Las palpitaciones suelen apreciarse cuando el paciente está descansando tranquilamente y otros estímulos son mínimos. Las palpitaciones de índole postural reflejan un proceso estructural en el corazón (p. ej., mixoma auricular) o en un sitio adyacente al mismo (p. ej., masa mediastínica).

Las palpitaciones son desencadenadas por causas cardiacas (43%), psiquiátricas (31%), diversas (10%) y desconocidas (16%), según una serie extensa de casos. Entre las causas cardiovasculares están las extrasístoles auriculares y ventriculares; arritmias supraventriculares y ventriculares; prolapso de la válvula mitral (con o sin arritmias relacionadas); insuficiencia aórtica; mixoma auricular, y embolia pulmonar. Las palpitaciones intermitentes suelen deberse a extrasístoles auriculares o ventriculares: el latido posextrasistólico es percibido por el paciente en virtud del aumento en la dimensión telediastólica de los ventrículos tras la pausa en el ciclo cardiaco y el incremento en la fuerza de la contracción (potenciación posextrasistólica) de ese latido. Las palpitaciones regulares y prolongadas son causadas por taquicardias supraventriculares y ventriculares regulares. Las palpitaciones irregulares y prolongadas pueden deberse a fibrilación auricular. Es importante advertir que la mayor parte de las arritmias no se acompaña de palpitaciones. Cuando sí se relacionan ambas, por lo general conviene pedir al paciente que “dé golpecitos imitando el ritmo de las palpitaciones o que se tome el pulso mientras ocurren las mismas”. En general, los estados cardiovasculares hiperdinámicos causados por la estimulación catecolaminérgica a causa de ejercicio, estrés o feocromocitoma pueden originar palpitaciones. Las palpitaciones son frecuentes entre los deportistas, sobre todo los de mayor edad que practican deportes de resistencia. Además, el creci-

miento del ventrículo que ocurre en la insuficiencia aórtica y el precordio hiperdinámico que la acompaña a menudo originan la sensación de palpitaciones. Otros factores que intensifican la fuerza de la contracción miocárdica, como el tabaquismo, la cafeína, la aminofilina, la atropina, la tiroxina, la cocaína y las anfetaminas, pueden ocasionar palpitaciones.

Las causas psiquiátricas de las palpitaciones incluyen ataque de pánico o trastorno de angustia, estados de ansiedad y estados de conversión histérica, solos o combinados. Los pacientes cuyas palpitaciones se deben a causas psiquiátricas refieren más a menudo una duración más prolongada de la sensación (más de 15 min) y otros síntomas acompañantes que los enfermos con palpitaciones por otras causas. Entre éstas se incluyen tirotoxicosis, medicamentos y drogas (véanse párrafos anteriores) y etanol, contracciones espontáneas del músculo esquelético de la pared torácica, feocromocitoma y mastocitosis multiorgánica.

#### ESTUDIO DEL PACIENTE

#### Palpitaciones

La principal meta en la valoración de los pacientes con palpitaciones radica en determinar si el síntoma se debe a una arritmia potencialmente letal. Los enfermos con arteriopatía coronaria (CAD, *coronary artery disease*) previa o factores de riesgo de esta enfermedad corren un riesgo máximo de presentar arritmias ventriculares como causa de las palpitaciones. Además, la relación de éstas con otros síntomas que sugieren inestabilidad hemodinámica, entre los que se incluyen síncope o mareo, apoyan este diagnóstico. Las palpitaciones causadas por taquiarritmias prolongadas en pacientes con CAD algunas veces se acompañan de angina de pecho o disnea. En caso de disfunción ventricular (sistólica o diastólica), estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica o estenosis mitral, con o sin CAD, las palpitaciones se acompañan de disnea por un incremento en la presión de la aurícula izquierda y la presión venosa pulmonar.

Las maniobras fundamentales de la exploración física que ayudan a confirmar o refutar la presentación de una arritmia como causa de las palpitaciones y sus consecuencias hemodinámicas adversas son la determinación de los signos vitales, la valoración de la presión venosa yugular y el pulso y la auscultación del tórax y el precordio. Se puede utilizar un electrocardiograma en reposo para documentar la arritmia. Si se sabe que el ejercicio desencadena este signo y las palpitaciones que la acompañan, se utilizará la electrocardiografía para establecer el diagnóstico. Si la arritmia es lo bastante infrecuente, deben usarse otros métodos, como la vigilancia electrocardiográfica.



fica continua (Holter); vigilancia telefónica, en la que el paciente puede transmitir un trazo electrocardiográfico durante un episodio percibido; registros de ciclo (externo o implantable), que captura el fenómeno electrocardiográfico para su revisión ulterior, y la telemetría cardíaca ambulatoria móvil. Los datos recientes sugieren que la vigilancia Holter tiene utilidad clínica limitada, mientras que los dispositivos de registro electrocardiográfico implantables y la telemetría cardíaca ambulatoria móvil son seguras y tal vez más rentables en la valoración de sujetos con palpitaciones recurrentes sin explicación.

La mayoría de los individuos con palpitaciones no presenta arritmias graves o cardiopatía estructural subyacente. Las extrasístoles auriculares o ventriculares benignas que se presentan en ocasiones aisladas a menudo se tratan mediante antagonistas adrenérgicos  $\beta$  si resultan problemáticas para el individuo. Las palpitaciones desencadenadas por alcohol, tabaco o drogas ilícitas deben tratarse con abstinencia, en tanto que las ocasionadas por fármacos se controlarán considerando las diferentes modalidades de tratamiento siempre que sea posible e idóneo. Las causas psiquiátricas de las palpitaciones pueden mejorar con la farmacoterapia o con la psicoterapia cognitiva. El médico debe advertir que las palpitaciones son en el menor de los casos molestas y, en ocasiones, atemorizan al

paciente. Una vez que se han descartado causas importantes de este síntoma se tranquilizará al enfermo confirmándole que las palpitaciones no afectarán de manera adversa su pronóstico.

#### LECTURAS ADICIONALES

- ABBOTT AV: Diagnostic approach to palpitations. *Am Fam Phys* 71:743, 2005
- GIADA F et al: Recurrent unexplained palpitations (RUP) study. *J Am Coll Cardiol* 49:1951, 2007
- LAWLESS CE, BRINER W: Palpitations in athletes. *Sports Med* 38:687, 2008
- OLSON JA et al: Utility of mobile cardiac outpatient telemetry for the diagnosis of palpitations, presyncope, syncope, and the assessment of therapy efficacy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 18:473, 2007
- SULFI S et al: Limited clinical utility of Holter monitoring in patients with palpitations or altered consciousness: analysis of 8973 recordings in 7394 patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 13:39, 2008
- WEBER BE, KAPOOR WN: Evaluation and outcomes of patients with palpitations. *Am J Med* 100:138, 1996

## CAPÍTULO 38

## Disfagia

Ikuo Hirano  
Peter J. Kahrilas

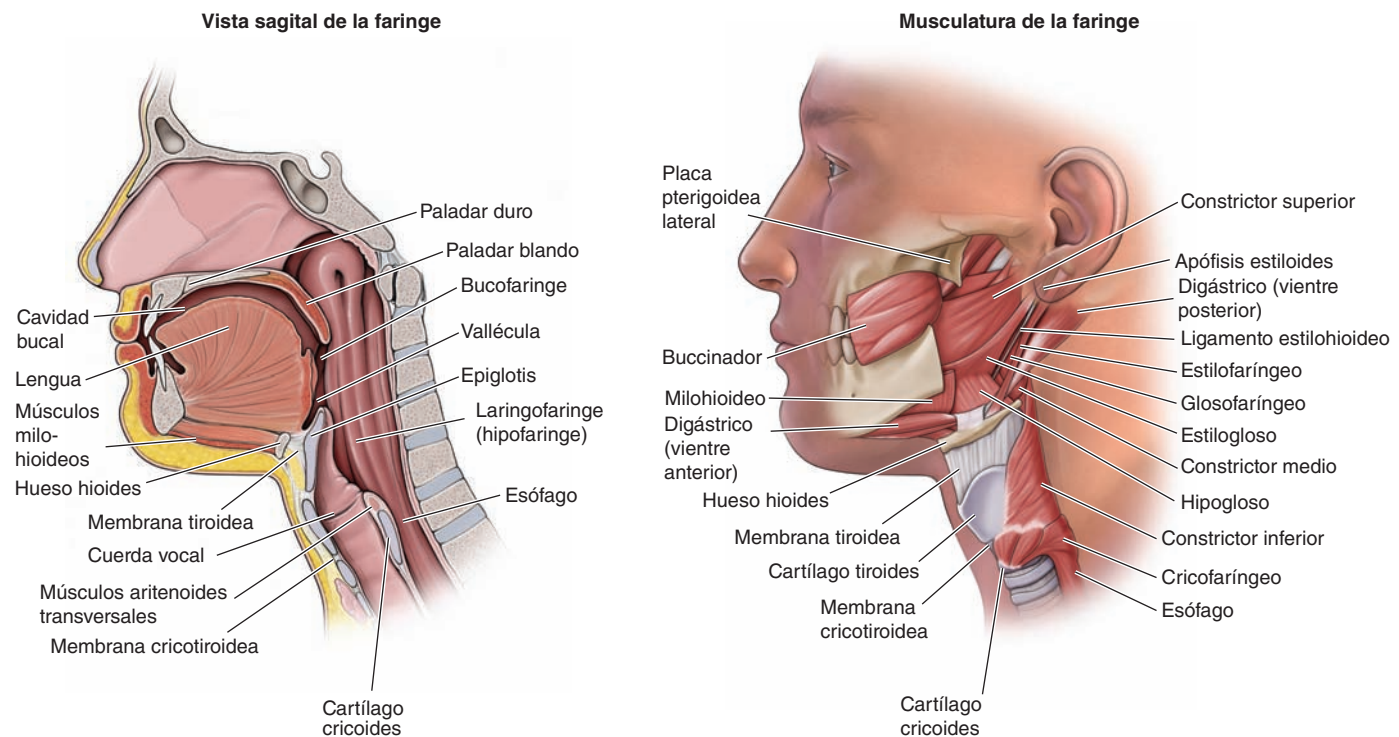
La *disfagia*, dificultad para deglutir, se refiere a anomalías en el tránsito de alimento o líquido de la boca a la laringofaringe o por el esófago. La disfagia grave puede afectar la nutrición, causar aspiración y reducir la calidad de vida.

A continuación se definen términos adicionales referentes a la disfunción de la deglución. *Afagia* indica obstrucción esofágica completa, casi siempre en la situación aguda de impactación de bolo alimentario o de un cuerpo extraño. La *odinofagia* se refiere a la deglución dolorosa, casi siempre derivada de la ulceración mucosa en la bucofaringe o el esófago. Muchas veces se acompaña de disfagia, pero lo contrario no es verdad. El *globo faríngeo* es la sensación de cuerpo extraño circunscrita en el cuello aunque no interfiere con la deglución y en algunas ocasiones se alivia con ésta. La *disfagia de transferencia* a menudo causa regurgitación nasal y aspiración pulmonar durante la deglución, es característica de la disfagia bucofaríngea. La *fagofobia* (temor a deglutir) y la *renuencia a deglutir* pueden ser de origen psicógeno o derivadas de la ansiedad anticipatoria por obstrucción con el bolo alimentario, odinofagia o aspiración.

## ■ FISIOLÓGIA DE LA DEGLUCIÓN

La deglución comienza con una fase voluntaria (bucal) que incluye la preparación, durante la cual el alimento se mastica y mezcla con saliva. Le sigue la fase de transferencia, en la que el bolo se empuja con la lengua hacia la faringe. La entrada del bolo a la laringofaringe inicia la respuesta faríngea de la deglución, que está mediada por mecanismos centrales e incluye una serie compleja de acciones, cuyo resultado es la propulsión de alimentos por la faringe hacia el esófago, al tiempo que se previene su entrada en la vía respiratoria. Para lograr esto, la laringe se eleva y se empuja hacia delante, acciones que también facilitan la abertura del esfínter esofágico superior (UES, *upper esophageal sphincter*). La posición de la lengua empuja luego el bolo por el UES y luego aparece una contracción peristáltica que limpia los residuos de la faringe por el esófago. El esfínter esofágico inferior (LES, *lower esophageal sphincter*) se relaja cuando el alimento entra al esófago y permanece relajado hasta que la contracción peristáltica lleva el bolo hasta el estómago. Las contracciones peristálticas iniciadas como respuesta a la deglución se llaman *peristalsis primaria* e implican la inhibición secuencial seguida de contracción de la musculatura a todo lo largo del esófago. La inhibición que precede a la contracción peristáltica se llama *inhibición deglutoria*. La distensión local del esófago en cualquier punto de su extensión, como puede ocurrir con el reflujo gastroesofágico, activa la *peristalsis secundaria*, que inicia en el punto de la distensión y avanza en sentido distal. Las contracciones esofágicas terciarias son contracciones esofágicas desordenadas, no peristálticas que ocurren de forma espontánea durante la observación fluoroscópica.

La musculatura de la cavidad bucal, la faringe, el UES y la porción cervical del esófago es estriada y está inervada por las neuronas motoras inferiores que viajan en los nervios craneales (fig. 38-1). Los músculos



**Figura 38-1** Vistas sagital y diagramática de la musculatura participante en la deglución bucofaríngea. Nótese el dominio de la lengua en la vista sagital y la relación esencial entre la entrada a la laringe (vía respiratoria) y el esófago. En la configuración en reposo que se ilustra, la entrada esofágica está cerrada. Esta configuración cam-

bia de forma transitoria de manera que la entrada esofágica se abre y la entrada laringea se cierra durante la deglución. [Adaptada de PJ Kahrilas, en DW Gelfand y JE Richter (eds): *Dysphagia: Diagnosis and Treatment*. New York Igaku-Shoin Medical Publishers, 1989, pp. 11-28.]

de la cavidad bucal se encuentran inervados por los pares craneales V (trigémino) y VII (facial); la lengua, por el par craneal XII (hipogloso). Los músculos faríngeos están inervados por los pares craneales IX (glosofaríngeo) y X (vago).

Desde el punto de vista fisiológico, el UES consiste en el músculo cricofaríngeo, el constrictor faríngeo inferior adyacente y la parte proximal del esófago cervical. La inervación del UES proviene del nervio vago, mientras que la inervación de la musculatura que actúa sobre el UES para facilitar su abertura durante la deglución proviene de los pares craneales V, VII y XII. El UES permanece cerrado en reposo por sus propiedades elásticas inherentes y por la contracción tónica del músculo cricofaríngeo mediada por mecanismos neurógenos. La abertura del UES durante la deglución incluye la interrupción de la estimulación vagal al cricofaríngeo y la contracción simultánea de los músculos suprahiodeo y geniohiodeo que tiran del UES y lo abren, junto con el desplazamiento hacia arriba y al frente de la laringe.

El aparato neuromuscular para la peristalsis es distinto en la parte proximal y la distal del esófago. La porción cervical del esófago, como la musculatura faríngea, consiste en músculo estriado y está inervado por neuronas motoras inferiores del nervio vago. La peristalsis en la parte proximal del esófago está regulada por la activación secuencial de las neuronas motoras vagales en el núcleo ambiguo. En contraste, la parte distal del esófago y el LES están compuestos de músculo liso y están controlados por las neuronas estimuladoras e inhibitoras del plexo mientérico esofágico. Las neuronas preganglionares bulbares del núcleo motor dorsal del vago inician la peristalsis a través de estas neuronas ganglionares durante la peristalsis primaria. Los neurotransmisores de las neuronas ganglionares excitadoras son acetilcolina y sustancia P; los de las neuronas inhibitoras son péptido intestinal vasoactivo y óxido nítrico. La peristalsis se produce por la activación ordenada de neuronas ganglionares inhibitoras seguidas de las excitadoras con dominancia progresiva de las neuronas inhibitoras en sentido distal. De igual manera, la relajación del LES ocurre con el inicio de la inhibición deglutoria y persiste hasta que se completa la secuencia peristáltica. En reposo, el LES se contrae por la estimulación ganglionar excitadora y su tono miógeno intrínseco, una propiedad que los distingue de la porción adyacente del esófago. La función del LES está complementada por el músculo circundante del pilar diafragmático derecho, que actúa como un esfínter externo durante la inspiración, la tos o el esfuerzo abdominal.

## ■ FISIOPATOLOGÍA DE LA DISFAGIA

La disfagia puede subdividirse por su localización y por las circunstancias en las que ocurre. Con respecto a la localización, se aplican distintas consideraciones a la disfagia bucal, faríngea o esofágica. El transporte normal de un bolo ingerido depende de la consistencia y el tamaño del mismo, el calibre de la luz, la integridad de la contracción peristáltica y la inhibición deglutoria del UES y el LES. La disfagia causada por un bolo de tamaño excesivo o un estrechamiento de la luz se llama *disfagia estructural*, mientras que la causada por anomalías peristálticas o relajación anormal del esfínter después de la deglución se denomina *disfagia propulsora* o *motora*. Es probable que participe más de un mecanismo en un paciente con disfagia. La esclerodermia a menudo se presenta con ausencia de peristalsis, además de debilidad del LES, lo cual predispone a los pacientes a la formación de una estenosis péptica. De igual manera, la radioterapia para cáncer en la cabeza y el cuello quizá complique las deficiencias funcionales en la deglución bucofaríngea atribuibles al tumor o puede causar estenosis esofágica cervical.

### Disfagia bucal y faríngea (bucofaríngea)

La disfagia de la fase bucal se relaciona con formación y control deficientes del bolo, por lo cual el alimento se retiene por tiempo prolongado en la cavidad bucal y puede escaparse de la boca. El babeo y la dificultad para iniciar la deglución son otros signos característicos. El control deficiente del bolo también puede causar derrame prematuro de alimento a la laringofaringe, con aspiración consecuente a la tráquea o regurgitación a la cavidad nasal. La disfagia de la fase faríngea se relaciona con retención de alimento en la faringe por deficiencia en la propulsión lingual o faríngea, o por obstrucción en el UES. La disfagia

bucofaríngea puede acompañarse de signos y síntomas de ronquera concomitante o disfunción de nervios craneales.

La disfagia bucofaríngea puede tener causas neurológicas, musculares, estructurales, yatrógenas, infecciosas y metabólicas. Las yatrógenas, neurológicas y estructurales son las más frecuentes; las yatrógenas incluyen intervención quirúrgica y radiación, a menudo por cáncer de cabeza y cuello; la disfagia neurógena, resultado de apoplejías, enfermedad de Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica es una fuente importante de morbilidad relacionada con aspiración y desnutrición. Los núcleos bulbares inervan de forma directa la bucofaringe. La lateralización de la disfagia faríngea implica una lesión faríngea estructural o un proceso neurológico que afecta de manera selectiva los núcleos ipsolaterales del tallo encefálico o los pares craneales. Los avances en las imágenes cerebrales funcionales aclararon una participación importante de la corteza cerebral en la función deglutoria y la disfagia. La asimetría en la representación cortical de la faringe proporciona una explicación para la disfagia que ocurre como resultado de apoplejías corticales unilaterales.

Las lesiones estructurales bucofaríngeas que causan disfagia incluyen divertículo de Zenker, barra cricofaríngea y neoplasia. El divertículo de Zenker casi siempre se encuentra en personas de edad avanzada, con una prevalencia calculada de 1:1 000 a 1:10 000. Además de la disfagia, los pacientes pueden presentar regurgitación de detritos alimentarios en partícula, aspiración y halitosis. La patogenia se relaciona con la estenosis del cricofaríngeo que disminuye la abertura del UES y eleva la presión en la laringofaringe durante la deglución, con surgimiento de un divertículo por pulsión justo arriba del cricofaríngeo, en una región de debilidad potencial conocida como dehiscencia de Killian. Una barra cricofaríngea, que se ve como una indentación marcada detrás del tercio inferior del cartílago cricoides, se relaciona con el divertículo de Zenker, ya que incluye distensibilidad limitada del cricofaríngeo que puede conducir a la formación de un divertículo de Zenker. Sin embargo, una barra cricofaríngea es un dato radiográfico frecuente y la mayoría de las personas con barras cricofaríngeas transitorias permanece asintomática, lo cual indica la importancia de descartar otras causas posibles de disfagia antes del tratamiento. Además, las barras cricofaríngeas pueden ser consecutivas a otros trastornos neuromusculares.

Como la fase faríngea de la deglución ocurre en menos de 1 seg, es necesaria la fluoroscopia de secuencia rápida para valorar las anomalías funcionales. La exploración fluoroscópica adecuada requiere que el paciente esté consciente y sea cooperador. El estudio incluye registros de las secuencias de deglución durante la ingestión de alimentos y líquidos de consistencias variables. Se examina la faringe para detectar retención del bolo, regurgitación hacia la nariz o aspiración traqueal. Se analizan el momento y la integridad de la contracción faríngea, así como la abertura del UES durante una deglución para valorar el riesgo de aspiración y la posibilidad de terapia de deglución. Las anomalías estructurales de la bucofaringe, sobre todo las que pueden ameritar biopsias, también deben valorarse mediante laringoscopia directa.

### Disfagia esofágica

El esófago del adulto mide 18 a 26 cm de largo y, desde el punto de vista anatómico, se divide en esófago cervical, el cual se extiende desde la unión faringo-esofágica a la hendidura supraesternal, y el esófago torácico, que continúa hasta el hiato diafragmático. Cuando se distiende, la luz esofágica tiene un diámetro cercano a 2 cm en el plano anteroposterior y 3 cm en el lateral. La disfagia de alimentos sólidos se vuelve frecuente cuando la luz se estrecha a <13 mm, aunque también puede ocurrir con diámetros mayores en presencia de alimento mal masticado o disfunción motora. Las lesiones circunferenciales tienen mayor probabilidad de causar disfagia que las lesiones que sólo afectan una parte de la circunferencia de la pared esofágica. Las causas estructurales más frecuentes de disfagia son los anillos de Schatzki, esofagitis eosinofílica y estrechamientos pépticos. La disfagia también se presenta en la enfermedad por reflujo gastroesofágico sin estenosis, tal vez por la alteración en la sensación, la distensibilidad o la función motora del esófago.

Los trastornos en la propulsión que causan disfagia esofágica se deben a anomalías en la peristalsis o la inhibición de la deglución o ambas, la cual puede afectar la porción cervical o torácica del esófago. Como la patología del músculo estriado casi siempre afecta tanto la



bucofaringe como el esófago cervical, por lo general las manifestaciones clínicas dominantes se deben a disfagia bucofaringea. Las enfermedades que alteran el músculo liso, hacen lo propio con el esófago torácico y el LES. Una manifestación sobresaliente de éstas, la ausencia de peristalsis, se refiere a la falta completa de la contracción inducida por la deglución o a la presencia de contracciones desordenadas, no peristálticas. La peristalsis ausente y la falta de relajación del LES con la deglución son las manifestaciones que definen la acalasia. En el espasmo esofágico difuso (DES, *diffuse esophageal spasm*), la función del LES es normal y la motilidad desordenada se limita al cuerpo esofágico. La ausencia de peristalsis combinada con debilidad grave del LES es un patrón inespecífico que se observa a menudo en pacientes con esclerodermia.

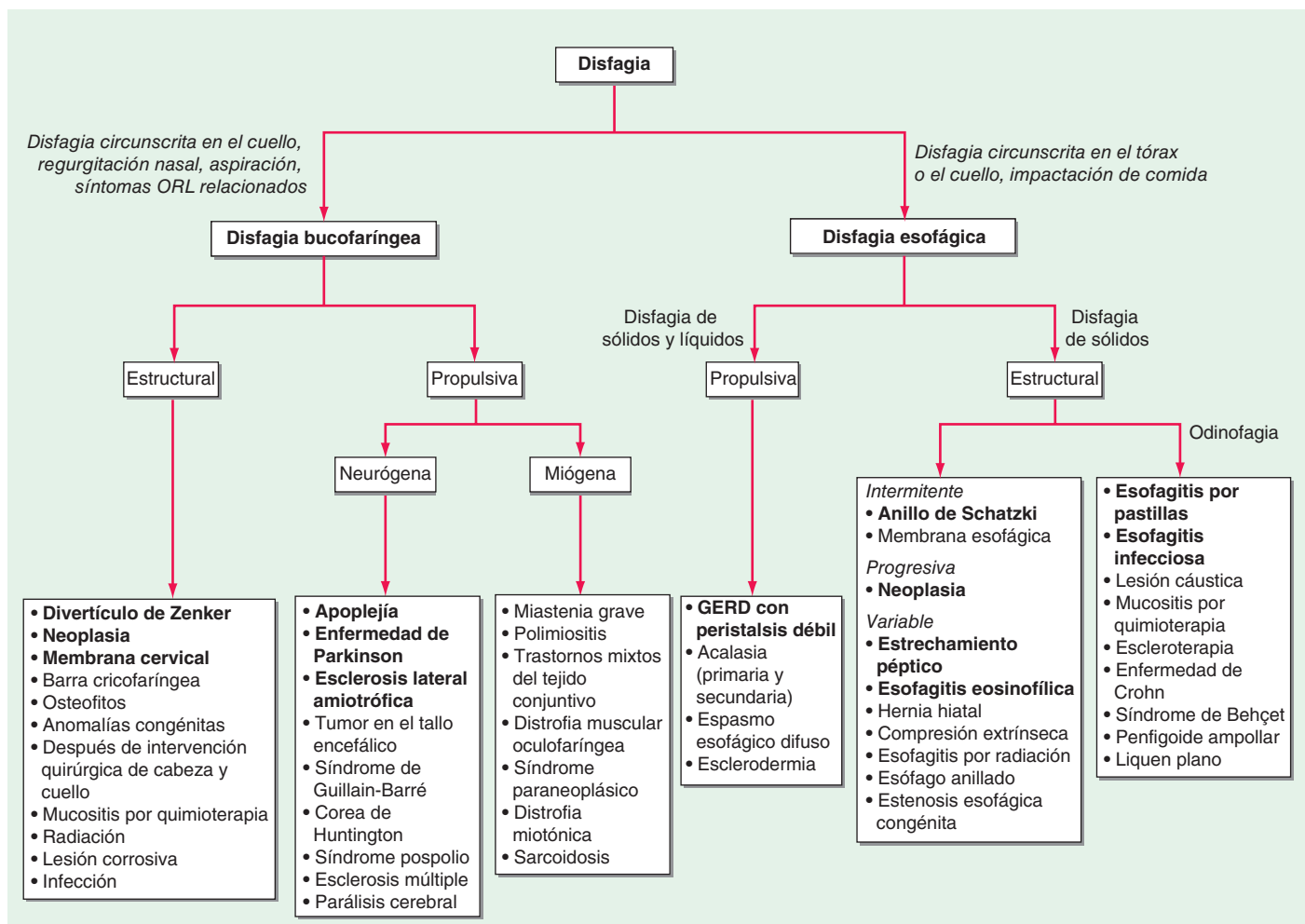
## ESTUDIO DEL PACIENTE

## Disfagia

En la **figura 38-2**, se muestra un algoritmo para valorar al paciente con disfagia.

**ANAMNESIS** El interrogatorio del paciente tiene un valor enorme para hacer un diagnóstico presuntivo o al menos limitar mucho el diagnóstico diferencial en la mayoría de los casos. Los elementos clave de la anamnesis son la localización de la disfagia, las circunstancias en las que ésta se experimenta, otros síntomas relacionados y la progresión. La disfagia circunscrita en la hendidura supraesternal tal vez indique un origen bucofaringeo o esofágico, ya que la disfagia distal se refiere a la parte proximal en casi 30% de los casos. La disfagia circunscrita en el tórax es de origen esofágico. La regurgitación nasal y la aspiración traqueobronquial durante la deglución

son manifestaciones distintivas de la disfagia bucofaringea o una fístula traqueo-esofágica. La presencia de ronquera es otro indicio diagnóstico importante. Cuando la ronquera precede a la disfagia, la lesión primaria casi siempre es laríngea; la ronquera que ocurre después de la disfagia podría ser consecuencia de la afectación del nervio laríngeo recurrente por una neoplasia maligna. El tipo de alimento que genera disfagia es un detalle crucial. La disfagia intermitente que ocurre sólo con alimentos sólidos indica una causa estructural, mientras que la disfagia constante con líquidos y sólidos corresponde en gran medida a una anomalía motora. Dos limitaciones de este patrón son que a pesar de tener una alteración motora, los pacientes con esclerodermia casi siempre generan disfagia leve sólo para sólidos y algo que resulta un poco paradójico es que los sujetos con disfagia bucofaringea a menudo tienen mayor dificultad para ingerir líquidos que sólidos. La disfagia que progresa durante semanas o meses trae la preocupación en cuanto a una neoplasia. La disfagia episódica con sólidos que no cambia con los años significa la presencia de un proceso patológico benigno, como un anillo de Schatzki o esofagitis eosinofílica. La impactación de alimento con incapacidad prolongada para pasar el bolo ingerido, incluso con la ingestión de líquido es típica de disfagia estructural. El dolor torácico a menudo acompaña a la disfagia, ya sea causada por trastornos motores, anomalías estructurales o enfermedad por reflujo. Un antecedente prolongado de pirosis previa al inicio de la disfagia sugiere estrechamiento péptico y, con menor frecuencia, adenocarcinoma esofágico. Un antecedente de intubación nasogástrica prolongada, intervención quirúrgica esofágica o de cabeza y cuello, ingestión de sustancias cáusticas o pastillas, radioterapia o quimioterapia previas, o enfermedades mucocutáneas relacionadas podrían



**Figura 38-2** Valoración del paciente con disfagia. Los trastornos que están en tipo negro son las causas más frecuentes. ORL, otorrinolaringológicos; GERD, enfermedad por reflujo gastroesofágico.

ayudar a aislar la causa de la disfagia. Cuando hay odinofagia concomitante, casi siempre indicadora de ulceración, debe sospecharse una infección o esofagitis inducida por pastillas. En pacientes con sida o inmunodepresión por otra causa, deben considerarse esofagitis por infecciones oportunistas, como *Candida*, virus herpes simple o citomegalovirus o tumores, como sarcoma de Kaposi y linfoma. Un antecedente marcado de atopia aumenta la preocupación en cuanto a esofagitis eosinofílica.

**EXPLORACIÓN FÍSICA** Ésta es importante en la valoración de la disfagia bucal y esofágica porque el trastorno de la deglución es sólo una de muchas manifestaciones de un proceso patológico más generalizado. Deben buscarse signos de parálisis bulbar o pseudobulbar, como disartria, disfonía, ptosis, atrofia lingual y sacudida hiperactiva de la mandíbula, además de evidencia de enfermedad neuromuscular generalizada. El cuello debe explorarse en busca de tiromegalia. Una inspección cuidadosa de la boca y la faringe permite descubrir lesiones que quizás interfieran con el paso del alimento. La exploración física es menos útil en la valoración de la disfagia esofágica, ya que las alteraciones más relevantes se limitan al esófago. La excepción notable es la enfermedad cutánea. Los cambios en la piel tal vez signifiquen un diagnóstico de esclerodermia o enfermedades mucocutáneas, como penfigoide y epidermolísis ampollar, todas las cuales pueden afectar el esófago.

**PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS** Aunque la mayoría de los casos de disfagia es atribuible a trastornos benignos, la disfagia también es un síntoma clínico de varias neoplasias malignas, lo cual la convierte en un síntoma importante que debe valorarse. Incluso cuando no es atribuible a neoplasias malignas. La disfagia casi siempre es una manifestación de una enfermedad identificable y tratable, lo que hace la valoración provechosa para el paciente y gratificante para el médico. El algoritmo diagnóstico específico que se use depende de los detalles del interrogatorio. Si se sospecha disfagia bucal o faríngea, el procedimiento de elección es una esofagografía fluoroscópica, casi siempre realizada por un terapeuta de la deglución. Los estudios otorrinolaringoscópico y neurológico también pueden ser valiosos, según las circunstancias. En la sospecha de disfagia esofágica, la endoscopia es la prueba individual más útil. La endoscopia permite visualizar mejor las lesiones mucosas que la esofagografía con bario y también permite obtener biopsias mucosas. Además, puede hacerse la intervención terapéutica con dilatación esofágica como parte del procedimiento, si se considera necesario. Cabe señalar que el surgimiento de la esofagitis eosinofílica como causa frecuente de disfagia en adultos, dio lugar a la recomendación de practicar biopsias mucosas esofágicas de forma habitual como parte de la valoración de la disfagia inexplicable, aunque no se encuentren lesiones endoscópicas evidentes. Para casos con sospecha de trastornos en la motilidad, la esofagogastroscoopia todavía es el principal estudio, ya que las neoplasias y los trastornos inflamatorios pueden generar luego patrones de acalasia o espasmo esofágico. La manometría esofágica se realiza cuando la disfagia no se explica con los datos endoscópicos o para confirmar el diagnóstico sospechado de trastorno motor esofágico. La esofagografía con bario puede proporcionar información adjunta útil en casos de estrechamientos esofágicos complejos o leves, divertículos esofági-

cos o hernia paraesofágica. En casos específicos, tal vez sean útiles la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) y la ecografía endoscópica.

**TRATAMIENTO** El tratamiento de la disfagia depende del sitio y la causa específica. La disfagia bucofaringea casi siempre se debe a anomalías funcionales consecutivas a trastornos neurológicos. En tales circunstancias, el tratamiento se enfoca en el uso de posturas o maniobras diseñadas para disminuir los residuos faríngeos e intensificar la protección de la vía respiratoria bajo la dirección de un terapeuta de la deglución entrenado. El riesgo de aspiración puede reducirse si se modifica la consistencia de los alimentos y líquidos. Aunque no siempre, muchas veces la disfagia originada por una apoplejía mejora de manera espontánea en las primeras semanas después del episodio. Los casos más graves y persistentes a veces requieren gastrostomía y alimentación enteral. Los pacientes con miastenia grave ([cap. 386](#)) y polimiositis ([cap. 388](#)) a veces responden al tratamiento médico de la enfermedad neuromuscular primaria. La intervención quirúrgica con miotomía cricofaríngea casi nunca es útil, excepto en trastornos específicos, como la barra cricofaríngea idiopática, el divertículo de Zenker y la distrofia muscular oculofaríngea. Los trastornos neurológicos crónicos, como la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica, pueden manifestarse con disfagia bucofaringea grave. Es posible considerar la alimentación por una sonda nasogástrica o una sonda de gastrostomía colocada por vía endoscópica para brindar apoyo nutricional, pero estas maniobras no protegen contra la aspiración de secreciones salivales o el reflujo del contenido gástrico.

El tratamiento de la disfagia esofágica se describe con detalle en el [capítulo 292](#). La mayoría de las causas de disfagia esofágica se trata de manera eficaz mediante dilatación esofágica con bujías pesadas o dilatadores con globo. El cáncer y la acalasia a menudo son objeto de tratamiento quirúrgico, aunque hay técnicas endoscópicas tanto para la paliación como para el tratamiento primario, respectivamente. Las infecciones responden a antimicrobianos o a las medidas terapéuticas del estado inmunodeprimido subyacente. Por último, la esofagitis eosinofílica surgió como causa importante de disfagia, susceptible al tratamiento por eliminación de alérgenos de la dieta o glucocorticoides tópicos.

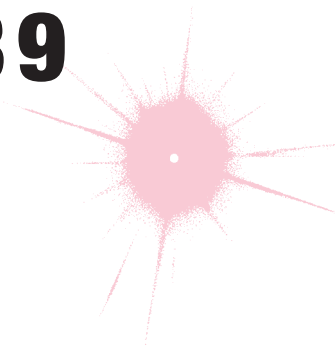
#### LECTURAS ADICIONALES

- CASTELL DO, RICHTER JE: *The Esophagus*, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2004
- COOK IJ, KAHRILAS PJ: AGA technical review on management of oropharyngeal dysphagia. *Gastroenterology* 116:455, 1999
- GOMES CA JR et al: Percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tube feeding for adults with swallowing disturbances. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD008096, 2010
- GOYAL RK, SHAKER R: GI Motility. <http://www.nature.com/gimo/index.html>
- HIRANO I: Esophagus: Anatomy and structural anomalies, in *Textbook of Gastroenterology*, 5th ed, T Yamada (ed). Oxford, United Kingdom, Wiley-Blackwell, 2008

# CAPÍTULO 39

## Náusea, vómito e indigestión

William L. Hasler



Se llama *náusea* a la sensación subjetiva de la necesidad de vomitar. El *vómito* (emesis) consiste en la expulsión por la boca del contenido de la porción superior del tubo digestivo por efecto de la contracción de los músculos de éste y de la pared toracoabdominal. El vómito es diferente de la *regurgitación*, que es el retorno, sin esfuerzo, del contenido gástrico a la boca. La *rumiación* es la regurgitación repetida del contenido gástrico, que a menudo se vuelve a masticar y a deglutir. A diferencia del vómito, estos fenómenos con frecuencia están sometidos a cierto grado de control voluntario. *Indigestión* es un término inespecífico que comprende diversas molestias de la parte superior del abdomen, como náusea, vómito, pirosis, regurgitación y dispepsia (la presencia de manifestaciones que, en opinión de los expertos, proviene de la región gastroduodenal). Algunos sujetos con dispepsia señalan de manera predominante ardor epigástrico, dolor en “mordedura de ratón” o dolor. Otros con dispepsia tienen síntomas muy diversos, que incluyen llenura posprandial, saciedad temprana (imposibilidad de terminar la ingestión de una comida, por sensación de plétora prematura), meteorismo, eructos y anorexia.

### NÁUSEA Y VÓMITO

#### MECANISMOS

El vómito es coordinado por el tallo cerebral y es desencadenado por una serie de respuestas en el intestino, faringe y pared toracoabdominal. Los mecanismos de fondo de la náusea no se conocen bien pero probablemente comprenden a la corteza cerebral puesto que necesita percepción consciente.

Lo anterior es apoyado por estudios electroencefalográficos que indican activación de las regiones de la corteza temporofrontal durante la náusea.

#### Coordinación del vómito

El vómito tiene su punto de partida en núcleos del tronco encefálico que incluyen el del fascículo solitario, el dorsal vagal y el frénico, y otros bulbares que regulan la respiración; los núcleos que controlan los movimientos de faringe, cara y lengua coordinan el comienzo del vómito. No se han identificado los neurotransmisores que intervienen en tal coordinación, aunque se ha planteado que participan vías de la neurocinina-1 (NK<sub>1</sub>, *neurokinin*), serotonina 5-HT<sub>3</sub> y vasopresina.

Los músculos somáticos y viscerales presentan respuestas estereotipadas durante el vómito. Los músculos torácicos de la inspiración y los de la pared torácica se contraen, produciendo altas presiones intratorácicas e intraabdominales que facilitan la expulsión del contenido gástrico. El cardias del estómago se hernia a través del diafragma, y la laringe se desplaza hacia arriba para estimular la propulsión del material por vomitar, hacia la boca. En situaciones normales, las contracciones de la porción superior del tubo digestivo que migran en dirección distal son reguladas por un fenómeno eléctrico, la onda lenta, de 3 ciclos/min en el estómago y 11 ciclos/min en el duodeno. Con el vómito, las ondas lentas son reemplazadas por la actividad de espigas en dirección a la boca, que induce contracciones retrógradas que ayudan a la expulsión bucal del contenido del intestino delgado.

#### Activadores del vómito

Los estímulos eméticos actúan en diversas localizaciones anatómicas. El vómito provocado por pensamientos u olores nocivos se origina en la corteza cerebral, pero son los pares craneales sus mediadores tras la acti-

vación del reflejo nauseoso. La cinetosis y los trastornos del oído interno actúan en el laberinto, mientras que los irritantes gástricos y los anti-neoplásicos emetógenos, como el cisplatino, estimulan los reflejos vagales gastroduodenales aferentes. Las vías aferentes viscerales no gástricas son activadas por la obstrucción del intestino delgado y el colon y por la isquemia mesentérica. La zona postrema, un núcleo bulbar, responde a los estímulos eméticos transmitidos por la sangre y se denomina *zona de activación de quimiorreceptores*. Muchos fármacos eméticos actúan en la zona postrema, al igual que las toxinas bacterianas y las alteraciones metabólicas, como la uremia, la hipoxia y la cetoacidosis.

Los neurotransmisores mediadores de la inducción del vómito muestran selectividad por algunos sitios anatómicos. Los trastornos laberínticos estimulan los receptores colinérgicos muscarínicos M<sub>1</sub> y los receptores histaminérgicos H<sub>1</sub>, mientras que los estímulos aferentes vagales gastroduodenales activan los receptores de 5-HT<sub>3</sub> (serotonina). La zona postrema está ricamente inervada por fibras que actúan en diferentes subtipos de receptores que comprenden los 5-HT<sub>3</sub>, M<sub>1</sub>, H<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> de la dopamina. No se conoce con detalle la presencia de mediadores de transmisores en la corteza cerebral, si bien se han definido algunas vías CB<sub>1</sub> cannabinoides en ella; el tratamiento farmacológico óptimo del vómito obliga a conocerlas.

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La náusea y el vómito se deben a trastornos que ocurren dentro y fuera del tubo digestivo, así como a fármacos y toxinas circulantes (**cuadro 39-1**).

#### Trastornos intraperitoneales

La obstrucción visceral y la inflamación de vísceras huecas o sólidas producen vómito. La obstrucción gástrica se debe a úlcera péptica y a tumores malignos, mientras que las obstrucciones del intestino delgado y el colon son consecuencia de adherencias, tumores benignos o malignos, vólvulos, invaginación o enfermedades inflamatorias como la de Crohn. El síndrome de la arteria mesentérica superior, que se presenta después de pérdida de peso o tras reposo duradero en cama, resulta de la compresión del duodeno por la arteria mesentérica situada sobre él. La irradiación del abdomen desencadena vómito al alterar la función contráctil del intestino e inducir estenosis. El cólico biliar causa náusea, probablemente por acción en los nervios aferentes viscerales. El vómito de la pancreatitis, la colecistitis y la apendicitis se debe a irritación visceral circunscrita y a la inducción de íleo. Las infecciones intestinales por virus y bacterias como *Staphylococcus aureus* y *Bacillus cereus* se cuentan entre las causas más frecuentes de vómito agudo, en especial en niños. Las infecciones por oportunistas, como las causadas por virus citomegálico o del herpes simple, inducen vómito en individuos inmunodeprimidos.

Los trastornos motores digestivos también son una causa frecuente de náusea y vómito. La *gastroparesia* se define como un retraso del vaciamiento del alimento del estómago que se produce después de una vagotomía realizada para tratar la úlcera péptica, el adenocarcinoma pancreático, la insuficiencia vascular mesentérica o en enfermedades sistémicas como la diabetes, esclerodermia y amiloidosis. La forma más común de la enfermedad, la gastroparesia idiopática que surge sin la presencia de enfermedad sistémica, en ocasiones después de un pródrómo de virosis, sugiere una causa infecciosa. La *seudoobstrucción intestinal* se caracteriza por trastorno de la actividad motora del intestino y el colon, y produce retención intestinal de residuos de alimentos y secreciones, proliferación bacteriana excesiva, malabsorción de nutrimentos y aparición de náusea, vómito, distensión, dolor o cambio del ritmo de la defecación. La pseudoobstrucción intestinal puede ser idiopática, hereditaria (en forma de neuropatía o miopatía visceral familiar), o ser el resultado de enfermedad sistémica o consecuencia paraneoplásica de un tumor maligno, como el carcinoma pulmonar microcítico. Los pacientes con reflujo gastroesofágico refieren haber tenido náusea y vómito, como lo hacen algunos sujetos con dispepsia funcional y síndrome de colon irritable.

En adultos se han identificado otros trastornos funcionales sin anomalías orgánicas. La *náusea idiopática crónica* es aquella sin vómito que aparece varias veces en la semana, en tanto que el *vómito funcional* se define como la aparición de uno o más episodios de vómito cada semana, en ausencia de algún problema alimentario o trastorno psiquiátrico.



**CUADRO 39-1** Causas de náusea y vómito

Intraperitoneales	Extraperitoneales	Farmacoterapia/trastornos metabólicos
Trastornos obstructivos	Enfermedades cardiopulmonares	Fármacos
Obstrucción del píloro	Miocardiopatía	Quimioterapéuticos antineoplásicos
Obstrucción del intestino delgado	Infarto del miocardio	Antibióticos
Obstrucción del colon	Enfermedades del laberinto	Antiarrítmicos cardiacos
Síndrome de arteria mesentérica superior	Cinetosis	Digoxina
Infecciones entéricas	Laberintitis	Hipoglucemiantes orales
Virales	Cánceres	Anticonceptivos orales
Bacterianas	Trastornos intracerebrales	Endocrinopatías/trastornos metabólicos
Enfermedades inflamatorias	Cánceres	Embarazo
Colecistitis	Hemorragia	Uremia
Pancreatitis	Absceso	Cetoacidosis
Apendicitis	Hidrocefalia	Enfermedad de tiroides y paratiroides
Hepatitis	Trastornos psiquiátricos	Insuficiencia suprarrenal
Disfunción sensitivomotora	Anorexia y bulimia nerviosas	Toxinas
Gastroparesia	Depresión	Insuficiencia hepática
Seudoobstrucción intestinal	Vómito en posoperatorio	Consumo de etanol
Reflujo gastroesofágico		
Náusea idiopática crónica		
Vómito funcional		
Síndrome de vómito cíclico		
Cólicos de vías biliares		
Estado ulterior a radiación abdominal		

El *síndrome cíclico de vómito* es un cuadro raro de origen desconocido que causa episodios periódicos perfectamente caracterizados de náusea y vómito incesante. El síndrome se acompaña muy a menudo de migraña, lo cual sugiere que algunos casos pudieran constituir variantes de este trastorno. El vómito cíclico es más frecuente en niños, aunque se han descrito casos en adultos, y quizá guarda relación con el vaciamiento rápido del estómago y con el consumo crónico de *cannabis*.

**Trastornos extraperitoneales**

El infarto miocárdico y la insuficiencia cardíaca congestiva son causas cardiovasculares de náusea y vómito. El vómito surge después de 25% de operaciones quirúrgicas, con mayor frecuencia laparotomía e intervenciones ortopédicas, y tiene mayor prevalencia en mujeres. La hipertensión intracraneal a causa de tumores, hemorragias, abscesos u obstrucción de la salida de líquido cefalorraquídeo, origina vómito notable con náusea o sin ella. La cinetosis, laberintitis y la enfermedad de Ménière desencadenan los síntomas en que intervienen vías laberínticas. Los pacientes con trastornos psiquiátricos, entre los que se cuentan anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, ansiedad y depresión, pueden describir náusea intensa posiblemente vinculada con retraso del vaciamiento gástrico.

**Fármacos y alteraciones metabólicas**

Los fármacos son una causa frecuente de vómito y pueden actuar en el estómago (analgésicos, eritromicina), o en la zona postrema (digoxina, opiáceos, antiparkinsonianos). Los fármacos que provocan vómito comprenden antibióticos, antiarrítmicos, antihipertensivos, hipoglucemiantes orales y anticonceptivos. La quimioterapia contra el cáncer causa vómito agudo (horas después de su administración), tardío (transcurrido un día o más) o previsible. El vómito agudo a causa de fármacos muy emetógenos, como el cisplatino, es mediado por 5-HT<sub>3</sub>, mientras que el tardío es independiente de 5-HT<sub>3</sub>. La náusea previsible suele prevenirse mejor con ansiolíticos que con antieméticos.

Diversos trastornos metabólicos desencadenan náusea y vómito. El embarazo es la causa endocrinológica más frecuente de náusea; 70% de las gestantes la presentan en el primer trimestre. La hiperemesis gravídica es una forma grave de náusea del embarazo que puede producir alteraciones hidroelectrolíticas importantes. Otras causas metabólicas de vómito son la uremia, cetoacidosis, insuficiencia suprarrenal y las enfermedades paratiroides y tiroideas.

Las toxinas circulantes desencadenan síntomas a través de sus efectos en la zona postrema. En la insuficiencia hepática fulminante se generan toxinas endógenas, mientras que una infección entérica bacteriana puede producir enterotoxinas exógenas. La intoxicación tófica es causa tóxica frecuente de náusea y vómito.

**ESTUDIO DEL PACIENTE****Náusea y vómito**

**ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA** La anamnesis ayuda a identificar la causa de náusea y vómito no explicados. Es frecuente que los fármacos y las toxinas produzcan síntomas agudos, mientras que las enfermedades establecidas son causa de molestias crónicas. La obstrucción del píloro y la gastroparesia causan vómito en término de 60 min de la ingestión de alimentos, en tanto que el que surge por obstrucción intestinal aparece más tardíamente. En casos graves de gastroparesia el vómito puede contener residuos de alimentos ingeridos horas o días antes. La presencia de hematemesis plantea la sospecha de úlcera o cáncer, o un desgarramiento de Mallory-Weiss, en tanto que la expulsión de material fecaloide se advierte en casos de obstrucción de la porción distal del intestino o del colon. El vómito bilioso excluye la obstrucción gástrica, mientras que el de alimento sin digerir es compatible con un trastorno faringoesofágico como el divertículo de Zenker o la acalasia. El alivio del dolor abdominal por el vómito es característico de la obstrucción del intestino delgado, pero el vómito no disminuye el dolor de la pancreatitis o de la colecistitis. La pérdida extraordinaria de peso despierta la sospecha de tumor maligno o de obstrucción. La presencia de fiebre sugiere inflamación; si existe cefalea o alteraciones de los campos visuales se debe considerar la posibilidad de un origen intracraneal. El vértigo o los acúfenos indican un trastorno del laberinto.

La exploración física complementa la información obtenida en la anamnesis. La hipotensión ortostática y la poca turgencia de la piel denotan deficiencia del líquido intravascular. Las anomalías en pulmones plantean la posibilidad de que haya habido broncoaspiración del material vomitado. La auscultación del abdomen puede revelar ausencia de ruidos intestinales en casos de íleo. Los ruidos intestinales de tono alto sugieren obstrucción intestinal, y en la gastroparesia o la obstrucción pilórica se percibe "sucusión" con el movimiento lateral (sucusión hipocrática) del paciente. El dolor a la palpación o

la resistencia muscular involuntaria suscitan la sospecha de inflamación; la sangre en las heces sugiere lesión de mucosas por úlcera, isquemia o tumor. Las causas neurológicas actúan en el edema de papila, los déficit campimétricos o las alteraciones neurológicas focales. La manifestación de tumoraciones palpables o adenopatía denota la presencia de una neoplasia.

**PRUEBAS DIAGNÓSTICAS** Si los síntomas no ceden o el diagnóstico es difícil de corroborar, algunas pruebas diagnósticas pueden orientar el tratamiento clínico. La reposición de electrolitos está indicada si existe hipopotasemia o alcalosis metabólica. La detección de anemia ferropénica obliga a buscar una lesión de la mucosa. Las enfermedades pancreatobiliares se sospechan con resultados bioquímicos pancreáticos o hepáticos anormales, mientras que las causas endocrinológicas, reumatológicas o paraneoplásicas producen anomalías hormonales o serológicas. Si se considera la posibilidad de obstrucción luminal, las radiografías de abdomen con el sujeto en decúbito y en bipedestación pueden mostrar niveles hidroaéreos con disminución de aire en el colon. El íleo se caracteriza por la dilatación difusa de asas intestinales llenas de aire.

Cuando las pruebas diagnósticas iniciales no son diagnósticas pueden requerirse estudios anatómicos adicionales. La endoscopia de tubo digestivo alto detecta úlceras pépticas o tumores malignos gastroesofágicos, y las radiografías de intestino delgado con bario diagnostican obstrucción parcial de ese segmento. La colonoscopia o la enema de bario detecta la obstrucción del colon. Las ecografías o la CT definen los trastornos inflamatorios intraperitoneales, y la CT o las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) de la cabeza delimitan enfermedades intracraneales. Si se sospecha isquemia son útiles la angiografía mesentérica o la resonancia magnética.

Los estudios de motilidad digestiva pueden detectar un trastorno gastrointestinal funcional que causó los síntomas cuando el resultado de la búsqueda de las alteraciones anatómicas es negativo. La gastroparesia por lo general se diagnostica por medio de una gammagrafía gástrica, donde se mide el vaciamiento de un alimento marcado con un isótopo radiactivo. También existen pruebas isotópicas del aliento y el método de la cápsula inalámbrica de la motili-

dad, que se han convertido en opciones importantes en lugar de la gammagrafía para definir gastroparesia. La posibilidad de pseudoobstrucción intestinal la sugieren datos anormales de las radiografías con tránsito de bario o con material de contraste en intestino delgado. El tránsito lento en el intestino delgado también se detecta por medio de una cápsula inalámbrica. Por medio de manometría intestinal se puede obtener confirmación del diagnóstico y definir en mayor detalle la anomalía motora, en la forma de un cuadro neuropático o miopático, con base en los perfiles y trazos contráctiles. Los estudios en cuestión pueden ahorrar al paciente la necesidad de alguna operación abierta para obtener material de biopsia del intestino, para estudiar el músculo liso o buscar degeneración neuronal.

## TRATAMIENTO Náusea y vómito

**PRINCIPIOS GENERALES** El tratamiento del vómito debe orientarse a corregir anomalías médicas o quirúrgicas remediables, en la medida de lo posible. Se debe considerar la hospitalización si existe deshidratación grave, en especial si resulta imposible la rehidratación por vía oral. Una vez que comienza a tolerarse la ingestión de líquidos, se reanuda la administración de nutrimentos en forma de líquidos de bajo contenido en grasa, porque los lípidos retrasan el vaciamiento gástrico. Se deben evitar los alimentos ricos en residuos no digeribles porque también prolongan la retención gástrica.

**ANTIEMÉTICOS** Los antieméticos de empleo más frecuente actúan en el sistema nervioso central (**cuadro 39-2**). En el tratamiento de la cinetosis y los trastornos del oído interno resultan útiles los antihistamínicos, como la meclizina y el dimenhidrinato, y los anticolinérgicos, como la escopolamina, que actúan en vías activadas por el laberinto. Los antagonistas del receptor D<sub>2</sub> de la dopamina se emplean para tratar el vómito desencadenado por estímulos de la zona postrema, y son eficaces en muchos casos de causas farmacológicas, tóxicas y metabólicas del vómito. Los antagonistas de la dopamina atraviesan libremente la barrera hematoencefálica y pueden causar ansiedad, reacciones distónicas e hiperprolactinemia

**CUADRO 39-2** Tratamiento de la náusea y el vómito

Tratamiento	Mecanismo	Ejemplos	Indicaciones clínicas
Antieméticos	Antihistamínicos	Dimenhidrinato, meclizina	Cinetosis y enfermedad del oído interno
	Anticolinérgicos	Escopolamina	Cinetosis y enfermedad del oído interno
	Antidopaminérgicos	Proclorperazina, tetilperazina	Vómito inducido por fármacos, toxinas o factores metabólicos
	Antagonista de 5-HT <sub>3</sub>	Ondansetrón, granisetron	Vómito inducido por quimioterapéuticos y radiación; vómito posoperatorio
	Antagonista de NK <sub>1</sub>	Aprepitant	Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapéuticos
	Antidepresivo tricíclico	Amitriptilina, nortriptilina	Náusea idiopática crónica; vómito funcional; síndrome de vómito cíclico
	Otros antidepresivos	Mirtazapina	¿Vómito funcional, gastroparesia?
Procinéticos	Agonista de 5-HT <sub>4</sub> y antidopaminérgico	Metoclopramida	Gastroparesia
	Agonista de motilina	Eritromicina	¿Gastroparesia?, pseudoobstrucción intestinal
	Antidopaminérgico periférico	Domperidona	Gastroparesia
	Agonista de 5-HT <sub>4</sub>	Tegaserod	¿Gastroparesia?, pseudoobstrucción intestinal
	Análogo de somatostatina	Octreótido	Seudoobstrucción intestinal
	Inhibidor de la acetilcolinesterasa	Piridostigmina	¿Ausencia de motilidad del intestino delgado/seudoobstrucción?
Casos especiales	Benzodiazepinas	Lorazepam	Náusea y vómito anticipatorios, con quimioterapéuticos
	Glucocorticoides	Metilprednisolona, dexametasona	Vómito inducido por quimioterapéuticos
	Cannabinoides	Tetrahidrocannabinol	¿Vómito inducido por quimioterapéuticos?

**Nota:** ¿? la indicación es incierta.

(galactorrea y disfunción sexual), así como discinesia tardía irreversible.

Otros fármacos poseen propiedades antieméticas. Los antagonistas de serotonina (5-HT<sub>3</sub>) como el ondansetrón y el granisetron son útiles para combatir el vómito en el posoperatorio, que surge después de radioterapia y para evitar el vómito inducido por quimioterápicos antineoplásicos. No se ha definido con exactitud la utilidad de los antagonistas mencionados en casos de vómito de otras causas. Con los antidepressivos tricíclicos en dosis bajas se obtiene beneficio sintomático en individuos con náusea no explicada, de naturaleza funcional, y también en diabéticos con náusea y vómito, cuya enfermedad primaria ha durado largo tiempo. Otros antidepressivos como la mirtazapina también exhiben efectos antieméticos.

**ESTIMULANTES MOTORES GASTROINTESTINALES** Los fármacos que estimulan el vaciamiento gástrico están indicados en la gastroparesia (cuadro 39-2). La metoclopramida, que es un agonista de 5-HT<sub>4</sub> y antagonista de D<sub>2</sub> a la vez, resulta eficaz contra dicho cuadro, pero en <25% de los pacientes los efectos adversos antidopaminérgicos limitan su uso. La eritromicina, un antibiótico macrólido, puede incrementar la motilidad gastroduodenal, al actuar en receptores de motilina, que es un estimulante endógeno de la actividad motora en el ayuno. La eritromicina intravenosa es útil en sujetos con gastroparesia resistente al tratamiento; sin embargo, también tienen alguna utilidad las formas orales del fármaco. La domperidona, un antagonista D<sub>2</sub> no disponible en Estados Unidos, tiene efectos procinéticos y antieméticos, pero no penetra en la mayor parte de las regiones cerebrales restantes, por ello la ansiedad y las reacciones distónicas no son frecuentes. El principal efecto secundario de la domperidona es la inducción de hiperprolactinemia, por sus efectos en las regiones hipofisarias en las que la barrera hematoencefálica es porosa.

Los trastornos resistentes de la motilidad de la porción superior del tubo digestivo plantean problemas terapéuticos importantes. Las suspensiones líquidas de fármacos procinéticos pueden resultar beneficiosas, porque los líquidos se eliminan con mayor rapidez del estómago que los comprimidos. La metoclopramida se puede administrar por vía subcutánea en pacientes que no mejoran con los fármacos orales. La pseudoobstrucción intestinal puede mejorar con el octreótido, que induce complejos motores propagados en el intestino delgado. Se ha informado en forma anecdótica que los inhibidores de la acetilcolinesterasa como la piridostigmina causan una serie de beneficios en algunos pacientes con trastornos de la motilidad intestinal. En algunos estudios sin testigos se ha observado que las inyecciones pilóricas de toxina botulínica provocan cierta mejoría en los pacientes con gastroparesia. La yeyunostomía para alimentación reduce las hospitalizaciones y mejora la salud general en algunos pacientes con gastroparesia farmacorresistente. Las opciones quirúrgicas se limitan a algunos casos que no responden, pero la gastroparesia posvatomía mejora con la resección gástrica casi completa. Los estimuladores eléctricos gástricos reducen los síntomas, mejoran la alimentación, la calidad de vida y disminuyen los gastos de la gastroparesia farmacorresistente, si bien los estudios comparativos pequeños concluyen que los beneficios son moderados.

**SITUACIONES CLÍNICAS PARTICULARES** Los quimioterápicos contra el cáncer, como el cisplatino, son demasiado emetógenos (cap. 85). En la mayor parte de los casos, los antagonistas de 5-HT<sub>3</sub> administrados de forma profiláctica evitan el vómito agudo inducido por la quimioterapia (cuadro 39-2). A menudo los efectos antieméticos óptimos se logran con un antagonista 5-HT<sub>3</sub> combinado con un glucocorticoide. Las benzodiazepinas como el lorazepam reducen en forma anticipada náusea y vómito. El vómito tardío que ocurre uno a cinco días después de la quimioterapia es más difícil de tratar. Los antagonistas NK<sub>1</sub> (como el aprepitant) poseen propiedades antieméticas y antinauseosas durante los periodos agudo y tardío después de la quimioterapia. Los cannabinoides como el tetrahidrocannabinol, recomendados desde hace mucho tiempo contra el vómito que surge con el cáncer, ejercen notables efectos adversos y no son más eficaces que los antidopaminérgicos. Casi todos los regímenes farmacológicos actuales son más eficaces para controlar el vómito que la náusea.

El médico debe tener precaución en el tratamiento de la paciente con náusea durante el embarazo. Los estudios respecto a los efectos teratogénicos de los antieméticos disponibles han tenido resultados contradictorios. Se han realizado pocos estudios comparativos sobre la náusea del embarazo, aunque los antihistamínicos, como la meclizina, y los antidopaminérgicos, como la proclorperazina, son más eficaces que el placebo. Algunos obstetras sugieren otros tratamientos como piridoxina, acupresión o jengibre.

Es muy difícil controlar el vómito en el síndrome de vómito cíclico. En muchas personas, la administración profiláctica a base de antidepressivos tricíclicos, ciproheptadina o antagonistas del adrenergico receptor β, en ocasiones, disminuye la frecuencia de los ataques. El tratamiento de las exacerbaciones agudas se basa fundamentalmente en la administración intravenosa de antagonistas de 5-HT<sub>3</sub> en combinación con los efectos sedantes de alguna benzodiazepina como el lorazepam. En algunos estudios pequeños se ha observado cierta mejoría con el tratamiento contra la cefalea, incluido el agonista serotoninérgico sumatriptán y con algunos anticonvulsivos como zonisamida y levetiracetam.

## INDIGESTIÓN

### MECANISMOS

Las causas más comunes de indigestión son el reflujo de ácido gastroesofágico y la dispepsia funcional. Otras son más bien consecuencia de enfermedades orgánicas más graves.

#### Reflujo gastroesofágico

El reflujo gastroesofágico puede ser consecuencia de diversos defectos funcionales. La disminución del tono del esfínter esofágico inferior (LES, *lower esophageal sphincter*) es una causa importante de reflujo en personas con esclerodermia y en el embarazo, y también puede ser un factor en sujetos sin más cuadros sistémicos. Muchas personas presentan relajación frecuente y transitoria de LES durante las cuales penetra ácido al esófago. El exceso de comidas y la aerofagia de manera transitoria pueden anular la función de barrera que tiene el LES, en tanto que la disminución de la motilidad del resto del esófago, y la menor secreción de saliva, prolongan la exposición al ácido. No hay consenso respecto a la importancia de la hernia hiatal, si bien demasiados individuos con reflujo la tienen, muchos que padecen este último no presentan pirosis excesiva.

#### Disfunción motora gástrica

Se piensa que el trastorno de la motilidad gástrica produce reflujo de ácido en algunos pacientes con indigestión. En 25 a 50% de los individuos con dispepsia funcional también se observa retraso en el vaciamiento gástrico. La relación de estos defectos con la inducción de síntomas es incierta, porque muchos estudios muestran poca correlación entre la gravedad de los síntomas y el grado de disfunción motora. Los trastornos de la relajación anormal del fondo gástrico pueden causar síntomas dispépticos como distensión, plétora, náusea y saciedad temprana.

#### Hipersensibilidad visceral aferente

El trastorno de la función sensitiva gástrica también puede causar dispepsia. La hipersensibilidad visceral aferente se demostró por primera vez en pacientes con el síndrome de colon irritable, que tenían aumento de la percepción de la insuflación de globos en el recto sin variación de la distensibilidad rectal. En forma semejante, las personas dispépticas muestran molestias con la distensión del fondo gástrico, incluso con presiones menores de las que soportan testigos sanos. Algunos pacientes con pirosis no muestran reflujo de líquido ácido o no ácido. Dichas personas con pirosis funcional, según expertos, tienen una mayor percepción del pH normal y volumen del esófago.

#### Otros factores

*Helicobacter pylori* participa en forma clara como factor causal de la ulceropatía péptica, pero las úlceras causan un número pequeño de casos de dispepsia. Se ha considerado que la infección por *H. pylori*



constituye un factor de poca importancia en la génesis de la dispepsia funcional. En cambio, la dispepsia funcional conlleva una menor percepción del bienestar físico y psíquico, situación exacerbada por estrés, lo cual sugiere la gran importancia que tienen los factores psicológicos. Los analgésicos causan dispepsia; los nitratos, los antagonistas de los conductos de calcio, la teofilina y la progesterona estimulan el reflujo de ácido. Otros factores exógenos que inducen dicho reflujo comprenden etanol, tabaco y cafeína, por un mecanismo de relajación del LES. Los factores genéticos pueden contribuir al surgimiento de reflujo de ácido.

## ■ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

### Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Este trastorno (GERD, *gastroesophageal reflux disease*) prevalece en la sociedad del hemisferio occidental. Se sabe que 40% de los estadounidenses señala la aparición de pirosis una vez al mes, y que 7 a 10% de tal población lo presenta diariamente. La mayor parte de los casos de pirosis es resultado de reflujo excesivo de ácido, aunque el reflujo de líquido no ácido también genera síntomas similares. La esofagitis por reflujo alcalino produce síntomas similares a GERD, casi siempre en pacientes que han sido operados por una úlcera péptica. Cerca de 10% de los pacientes con pirosis de naturaleza funcional no muestra mayor exposición esofágica al ácido ni más reflujo no ácido.

### Dispepsia funcional

Prácticamente 25% de la población muestra síntomas dispépticos, como mínimo seis veces al año, pero sólo 10 a 20% de ese grupo acude al médico. La dispepsia funcional, que es la causa de síntomas en 60% de los dispépticos, se define como la persistencia de plenitud posprandial molesta, saciedad temprana, dolor o ardor epigástrico por tres meses o más, y los síntomas comenzaron como mínimo 6 meses antes del diagnóstico, sin que exista una causa orgánica. La mayoría de quienes la padecen presenta evolución benigna, pero un pequeño número que tiene infección por *H. pylori* y consume antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) evoluciona hasta mostrar úlcera. Como ocurre con la gastroparesia idiopática, algunos casos de dispepsia funcional parecen ser consecuencia de una infección gastrointestinal previa.

### Enfermedad ulcerosa

En casi todos los casos de GERD no hay destrucción de tejido del esófago. Sin embargo, 5% de los enfermos termina por presentar úlceras esofágicas, y en algunos se forman estenosis. Es muy difícil diferenciar entre la esofagitis no erosiva y la forma erosiva o ulcerosa, únicamente con los síntomas solos. Se sabe que 15 a 25% de los casos de dispepsia nacen de úlceras del estómago o del duodeno. Las causas más comunes de enfermedad ulcerosa son la infección del estómago por *H. pylori* y el uso de NSAID. Otras causas poco comunes de úlcera gastroduodenal incluyen enfermedad de Crohn (cap. 295) y síndrome de Zollinger-Ellison (cap. 293), cuadro que es consecuencia de la producción excesiva de gastrina por un tumor endocrino.

### Tumores malignos

Los pacientes con dispepsia a menudo acuden al médico, por temor a un cáncer. Sin embargo, menos de 2% de los casos se debe a un tumor maligno gastroesofágico. El carcinoma epidermoide de esófago es más frecuente en individuos con antecedentes de consumo de tabaco o etanol. Otros factores de riesgo son un episodio previo de ingestión de cáusticos, acalasia y la tilosis, un trastorno hereditario. El adenocarcinoma de esófago suele ser complicación de reflujo gastroesofágico de larga evolución. De los pacientes con GERD, 8 a 20% presenta metaplasia mucosa glandular del epitelio pavimentoso de la parte inferior del esófago, que recibe el nombre de *metaplasia de Barrett*. Tal situación predispone al adenocarcinoma de esófago (cap. 91). Los tumores gástricos comprenden el adenocarcinoma, cuya prevalencia es mayor en algunas sociedades asiáticas, y el linfoma.

### Otras causas

Las infecciones esofágicas oportunistas micóticas o virales provocan pirosis o dolor torácico, aunque por lo general causan odinofagia.

Otras causas de inflamación esofágica comprenden esofagitis eosinófila y la causada por comprimidos. El cólico de vías biliares se incluye entre las entidades que se consideran dentro del diagnóstico diferencial de dispepsia, pero muchos de los individuos que lo muestran realmente señalan episodios delimitados de dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen o la zona epigástrica y no molestias de ardor crónico, náusea ni distensión abdominal. En los casos de deficiencia de lactasa en intestinos surgen gases, distensión abdominal, molestias y diarrea después de la ingestión de lactosa. Entre 15 y 25% de los caucásicos descendientes de habitantes del norte de Europa padece deficiencia de lactasa, pero es más frecuente entre los individuos de raza negra y asiática.

Otros síndromes de intolerancia a carbohidratos (como fructosa o sorbitol) causan síntomas similares. La proliferación excesiva de bacterias en intestino delgado puede originar dispepsia, a menudo con disfunción intestinal, distensión y malabsorción. Los trastornos como pancreatopatías (pancreatitis crónica y cánceres), carcinoma hepatocelular, esprue celiaco, enfermedad de Ménétrier, trastornos infiltrativos (sarcoïdosis y gastroenteritis eosinófila), isquemia mesentérica, trastornos de tiroides y paratiroides y lesiones de la pared abdominal causan dispepsia. Las causas extraperitoneales de indigestión incluyen insuficiencia cardíaca congestiva y tuberculosis. Se están investigando marcadores genéticos que predisponen a la dispepsia funcional.

## ESTUDIO DEL PACIENTE

### Indigestión

**ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA** En el paciente con indigestión debe realizarse un interrogatorio exhaustivo. La GERD, en forma típica, produce pirosis, una sensación de calor detrás del esternón que comienza en el epigastrio y se desplaza hacia el cuello. Es frecuente que la pirosis se exacerbe por las comidas y puede despertar al paciente. Los síntomas coexistentes son la regurgitación de ácido y la sialorrea por liberación refleja de secreciones salivales saladas en la boca. Entre los síntomas atípicos se incluyen faringitis, asma, tos, bronquitis, disfonía y dolor precordial que remeda una angina de pecho. Algunos pacientes con reflujo de ácido en estudio de pH esofágico no describen pirosis sino dolor abdominal u otros síntomas.

Algunas personas con dispepsia señalan como signo predominante dolor o ardor epigástrico, intermitente, y no generalizado o localizado en otras regiones. Otras señalan un síndrome de molestias posprandiales caracterizado por plenitud que surge después de consumir comidas de volumen normal, y saciedad temprana que impide terminar la ingestión de alimentos regulares, varias veces por semana, y que se acompañan de meteorismo, eructos o náusea. La dispepsia funcional “se sobreañade” a otras enteropatías funcionales como el síndrome de colon irritable.

La exploración física de los individuos con GERD y dispepsia funcional suele resultar normal. En la GERD atípica puede haber eritema faríngeo y sibilancias. La regurgitación prolongada de ácido produce deterioro dental. Los pacientes con dispepsia funcional pueden padecer dolor a la palpación epigástrica o distensión abdominal.

Para diferenciar las causas funcionales y orgánicas de dispepsia es preciso excluir algunos signos identificados en la anamnesis y la exploración. La odinofagia sugiere una infección esofágica, mientras que la disfagia puede indicar un bloqueo esofágico benigno o maligno. Un motivo de alarma es la pérdida de peso no explicada, el vómito repetido con datos de deshidratación, la hemorragia del tubo digestivo oculta o visible, una tumoración palpable o la presencia de adenopatía y un antecedente familiar de cáncer gastrointestinal.

**PRUEBAS DIAGNÓSTICAS** La indigestión es un cuadro muy frecuente en la población y casi todos los casos son consecuencia de GERD o de dispepsia funcional, razones por las cuales un principio general es realizar sólo pruebas escogidas y bien dirigidas, que se harán en personas seleccionadas.

Una vez excluidos los factores de alarma (cuadro 39-3), los pacientes con GERD típica no requieren más valoración y se tratan de forma empírica. La endoscopia de tubo digestivo alto está indicada para excluir una lesión de la mucosa en pacientes con síntomas

**CUADRO 39-3 Síntomas de alarma en el reflujo gastroesofágico**

Odinofagia
Pérdida ponderal inexplicada
Vómitos repetitivos
Hemorragia oculta o manifiesta en vías gastrointestinales
Ictericia
Masa o adenopatía palpable
Antecedente familiar de cánceres en vías gastrointestinales

atípicos, si los síntomas no ceden con los fármacos supresores del ácido, o si existen factores de alarma. En caso de pirosis que ha durado más de cinco años y particularmente en quienes tienen más de 50 años de edad, algunos expertos recomiendan la práctica de endoscopia para la identificación sistemática de la metaplasia de Barrett. Sin embargo, estudios comparativos no han validado los beneficios de esta estrategia. Se considera la posibilidad de medir pH esofágico como técnica extrahospitalaria en caso de síntomas de algunos cuadros resistentes a fármacos y manifestaciones atípicas como dolor retroesternal no explicado. Lo más frecuente es practicar una manometría esofágica cuando se planifica el tratamiento quirúrgico de la GERD. La baja presión del LES puede señalar fracaso del tratamiento médico e identificar a aquellos pacientes que requieren cirugía. La demostración de trastornos del peristaltismo del cuerpo esofágico puede afectar a la decisión de operar, o modificar la elección del procedimiento quirúrgico. Los métodos manométricos de alta resolución facilitan la clasificación de la propulsión esofágica ineficaz, que contribuye a la eliminación esofágica deficiente de ácido en algunos pacientes con GERD. Es posible esclarecer el diagnóstico en los pacientes con síntomas atípicos mediante la manometría con pruebas de estimulación. La instilación a ciegas de solución salina y después de ácido en el esófago, denominada *prueba de Bernstein*, puede aclarar si una molestia retroesternal no explicada es consecuencia del reflujo de ácido. El reflujo no ácido se sospecha por medio de una gammagrafía de reflujo o se detecta por medio de una prueba del pH esofágico con impedancia, que mejora el rendimiento diagnóstico 15% más que la prueba aislada del pH. El diagnóstico de reflujo alcalino se facilita midiendo la concentración esofágica de bilirrubina en forma ambulatoria.

La endoscopia de tubo digestivo alto se realiza como el método diagnóstico inicial en personas con dispepsia no explicada, que tienen más de 55 años de edad, factores de "alarma" ante el alto riesgo de cánceres y úlceras en tales grupos. La estrategia terapéutica en personas menores de 55 años sin factores de alarma depende de la prevalencia de infección por *H. pylori* en la población local. En individuos que viven en regiones con una prevalencia baja de dicho microorganismo (menos de 10%), se recomienda un lapso de cuatro semanas de prueba con un fármaco potente supresor de ácido, como un inhibidor de la bomba de protones. De ser ineficaz se aplica muy a menudo un esquema de "estudiar y tratar". La situación en el caso de *H. pylori* se valora por medio de mediciones de urea en el aliento y de antígeno en heces o por métodos serológicos sanguíneos. Las personas positivas a dicha bacteria reciben tratamiento para erradicarla. Si los síntomas muestran resolución con cualesquiera de los regímenes, no son necesarias más intervenciones. En el caso de personas en zonas con prevalencia elevada de tal microorganismo (>10%), se recomienda inicialmente una estrategia de "estudiar y tratar" y más tarde en caso de que sea ineficaz el tratamiento de *H. pylori* o en aquellas personas en que no hay infección, se emprende un lapso ulterior de prueba con un régimen supresor de ácido. En cada uno de los subgrupos mencionados se reserva la endoscopia de tubo digestivo alto para quienes no mejoran con el tratamiento.

En caso de haber otros factores, conviene emprender más estudios. Si se señala la presencia de hemorragia se realiza biometría hemática para descartar anemia. También se miden las concentra-

ciones de hormona tiroidea o calcio en químicas sanguíneas, para identificar alguna metabólica. Si se sospechan causas pancreatocobiliares, se efectúan químicas sanguíneas para medir concentraciones de las sustancias producidas por páncreas e hígado. En caso de detectar anomalías se puede obtener información importante por la ecografía o la CT del abdomen. También se piensa en la práctica de gammagrafía de vaciamiento gástrico en sujetos con dispepsia similar a trastornos de la motilidad, si son ineficaces los fármacos. Por medio de gammagrafía de estómago también se valora la gastroparesia en personas con GERD, en particular si se va a realizar alguna intervención quirúrgica. El estudio del aliento después de ingestión de carbohidratos permite detectar deficiencia de lactasa, intolerancia a otros carbohidratos de los alimentos, o proliferación excesiva de bacterias en intestino delgado.

**TRATAMIENTO Principios generales**

En la indigestión leve es posible que baste tranquilizar al paciente respecto a que una valoración cuidadosa no ha revelado ninguna enfermedad orgánica grave. Cuando sea posible debe interrumpirse el consumo de fármacos que causen reflujo de ácido o distensión. Los pacientes con GERD deben limitar el consumo de etanol, café, chocolate y tabaco por sus efectos en el esfínter esofágico inferior (LES). Otras medidas eficaces en la GERD son la ingestión de una dieta con pocas grasas, evitar tomar alimentos antes de acostarse y elevar la cabecera de la cama.

Cuando sea posible se debe plantear el tratamiento específico de las enfermedades orgánicas. En trastornos como el cólico biliar es adecuada la intervención quirúrgica, mientras que el déficit de lactasa y la enfermedad celiaca responden a dietas especiales. Algunas enfermedades como la úlcera péptica requieren tratamientos médicos específicos para su curación. Sin embargo, dado que la mayoría de los pacientes tiene dispepsia funcional o GERD como causa de la indigestión, están indicados los fármacos que controlan la secreción de ácido gástrico, estimulan la motilidad de la parte superior del tubo digestivo, o amortiguan la sensibilidad gástrica.

**FÁRMACOS SUPRESORES O NEUTRALIZANTES DEL ÁCIDO** Los fármacos que reducen o neutralizan el ácido son los más usados en la GERD. Los antagonistas de los receptores  $H_2$  de la histamina como la cimetidina, ranitidina, famotidina y la nizatidina son útiles en el tratamiento de la GERD leve o moderada. Si los síntomas son graves, o en muchos casos de esofagitis erosiva o ulcerada, son necesarios inhibidores de la bomba de protones como omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol o esomeprazol. Tales fármacos, que inhiben la adenosina trifosfatasa (ATPasa, *adenosine triphosphatase*)  $H^+$ ,  $K^+$  gástrica, son más potentes que los antagonistas del receptor  $H_2$ . Hasta 33% de los pacientes con GERD no responde a los inhibidores de la bomba de protones; 33% de ellos presenta reflujo no ácido y 10% padece reflujo ácido persistente. Se prescriben supresores de ácido en forma continua o por demanda, dependiendo de la magnitud de los síntomas. Algunas complicaciones raras del tratamiento prolongado con inhibidores de la bomba de protones son infecciones, crecimiento bacteriano excesivo en el intestino delgado, carencias nutricionales (vitamina  $B_{12}$ , hierro, calcio), desmineralización ósea y absorción deficiente de fármacos (p. ej., clopidogrel). Muchos pacientes que empiezan con un inhibidor de la bomba de protones cambian por un antagonista de  $H_2$ . En algunos casos resistentes al tratamiento conviene combinar un inhibidor de la bomba de protones con un antagonista de  $H_2$ .

Los fármacos supresores de ácido también son eficaces en algunos pacientes elegidos que tienen dispepsia funcional. El metaanálisis de ocho estudios con testigos, que calculó una razón de riesgo de 0.86 con un intervalo de confianza de 95% de 0.78 a 0.95, señaló que la administración de inhibidor de la bomba de protones era mejor que el placebo. No se han corroborado los beneficios de productos menos potentes de ese tipo (reductores de ácido) como los antagonistas de  $H_2$ .

Los antiácidos líquidos son útiles para el control breve de GERD leve, pero son menos eficaces en la enfermedad intensa, salvo que se utilicen en dosis altas, las cuales causan efectos adversos (diarrea y estreñimiento en el caso de agentes que contienen magnesio, o aluminio, respectivamente). El ácido algínico en combinación con los antiácidos puede formar una barrera “flotante” contra el reflujo de ácido en personas que al estar en posición erecta muestran síntomas. El sucralfato es una sal de hidróxido de aluminio y octasulfato de sacarosa que neutraliza el ácido y se liga a la pepsina y las sales biliares. Se piensa que su eficacia en la GERD es similar a la de los antagonistas de receptores H<sub>2</sub>.

**ERRADICACIÓN DE *HELICOBACTER PYLORI*** La erradicación de este microorganismo está indicada claramente sólo en caso de úlcera péptica y de linfoma gástrico de tejido linfoide vinculado a la mucosa. No se ha definido la utilidad de tal erradicación en la dispepsia funcional, pero menos de 15% de los casos se debe a la infección. El metaanálisis de 13 estudios con testigos permitió calcular una razón de riesgo de 0.91 con un intervalo de confianza de 95% de 0.87 a 0.96 y se advirtió que el tratamiento de erradicación de *H. pylori* fue mejor que el placebo. Combinaciones medicamentosas han señalado eficacia para eliminar la infección ([cap. 293](#)); casi todas incluyen administrar un inhibidor de la bomba de protones o subsalicilato de bismuto, junto con dos antibióticos, por 10 a 14 días. La infección por *H. pylori* se acompaña de una menor prevalencia de GERD, en especial en los pacientes de mayor edad. Sin embargo, su erradicación no empeora los síntomas de GERD. Hasta la fecha no se han planteado recomendaciones de consenso en cuanto a la erradicación de *H. pylori* en pacientes con reflujo gastroesofágico.

**FÁRMACOS QUE MODIFICAN LA ACTIVIDAD MOTORA DEL APARATO DIGESTIVO** La utilidad de los estimulantes motores (también conocidos como procinéticos) como la metoclopramida, eritromicina y domperidona es limitada. En varios estudios se ha evaluado la eficacia de los procinéticos en la dispepsia funcional pero no se ha encontrado evidencia convincente. Muchos médicos sugieren que los pacientes con síntomas similares al malestar posprandial responden mejor a los procinéticos. El agonista del ácido  $\gamma$ -aminobutírico B (GABA-B) baclofén reduce el contacto esofágico con ácido y líquidos no ácidos al inhibir la relajación transitoria del esfínter esofágico inferior; se propone utilizar este fármaco para el reflujo resistente tanto ácido como no ácido.

**OTRAS OPCIONES** A veces se plantea la posibilidad de una operación antirreflujo (funduplicatura) en sujetos con GERD que son jóvenes y que pueden necesitar tratamiento permanente; que tienen pirosis y regurgitación típicas y reaccionan a los inhibidores de la bomba de protones. La cirugía también es eficaz para algunos casos de reflujo no ácido. Algunos de los pacientes que no responden al tratamiento quirúrgico son aquellos con síntomas atípicos y con trastornos motores del cuerpo esofágico. La funduplicatura se realiza por vía laparoscópica, en la medida de lo posible, e incluye las técnicas de Nissen y Toupet, donde parte de la zona proximal del estómago se emplea para rodear de manera parcial o completa la zona distal del esófago y así incrementar la presión del esfínter eso-

fágico inferior. Entre las complicaciones a largo plazo se encuentran disfagia, un síndrome de meteorismo gaseoso y gastroparesia. La utilidad y seguridad de los tratamientos endoscópicos para mejorar la función de barrera de la unión gastroesofágica, incluida la radiofrecuencia y plicatura gástrica, no han sido investigadas en forma integral para los pacientes con GERD resistente al tratamiento.

Algunos individuos con pirosis y dispepsia funcionales que no mejoran con tratamientos estándar pueden hacerlo con la administración de dosis pequeñas de antidepresivos tricíclicos. Se desconoce su mecanismo de acción, pero incluye la disminución del procesamiento del dolor visceral en el encéfalo. Hay pacientes con indigestión en quienes el meteorismo y los gases incluyen algunos de los síntomas más molestos, difíciles de combatir. En ciertos enfermos se obtienen beneficios al descartar de la dieta alimentos que se fermentan con facilidad, como leguminosas, y con el empleo de simeticona o carbón vegetal activado. Los tratamientos que modifican la flora intestinal, incluidos antibióticos y preparados prebióticos que contienen cultivos bacterianos activos, son de utilidad para casos de proliferación bacteriana excesiva y trastornos de tubo digestivo bajo, pero su utilidad en la dispepsia funcional no está probada. Puede utilizarse la terapia psicológica en la dispepsia funcional resistente al tratamiento, pero se carece de información que demuestre su eficacia.

#### LECTURAS ADICIONALES

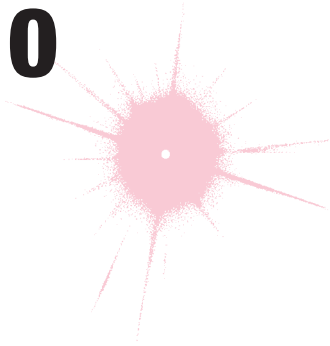
- CAMILLERI M, TACK JF: Current medical treatments of dyspepsia and irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 39:481, 2010
- DEVAULT KR, TALLEY NJ: Insights into the future of gastric acid suppression. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol* 6:524, 2009
- HASLER WL: Methods of gastric electrical stimulation and pacing: a review of their benefits and mechanisms of action in gastroparesis and obesity. *Neurogastroenterol Motil* 21:229, 2009
- HESKETH PJ: Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 358:2482, 2008
- KAHRILAS PJ, SIFRIM D: High-resolution manometry and impedance-pH/manometry: valuable tools in clinical and investigational esophagology. *Gastroenterology* 135:756, 2008
- et al: American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 135:1392, 2008
- OLDEN KW, CHEPYALA P: Functional nausea and vomiting. *Nature Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 5:202, 2008
- PARKMAN HP, JONES MP: Tests of gastric neuromuscular function. *Gastroenterology* 136:1526, 2009
- SHAFI MA, BRESALIER RS: The gastrointestinal complications of oncologic therapy. *Gastroenterol Clin North Am* 39:629, 2010
- STAPLETON J, WO JM: Current treatment of nausea and vomiting associated with gastroparesis: antiemetics, prokinetics, tricyclics. *Gastroenterol Clin North Am* 19:57, 2009



# CAPÍTULO 40

## Diarrea y estreñimiento

Michael Camilleri  
Joseph A. Murray



La diarrea y el estreñimiento son trastornos sumamente frecuentes y, en conjunto, causan pérdidas enormes por morbilidad, productividad laboral y consumo de recursos médicos. En todo el mundo hay más de 1 000 millones de individuos que cada año sufren uno o más accesos de diarrea aguda. De los 100 millones de estadounidenses que año tras año padecen diarrea aguda, casi la mitad se ve obligada a restringir sus actividades, 10% debe consultar al médico, alrededor de 250 000 tienen que ser hospitalizados y casi 5 000 (principalmente ancianos) fallecen. Se calcula que la carga económica anual que esto supone para la sociedad supera los 20 000 millones de dólares. La diarrea infecciosa aguda sigue siendo una de las causas más frecuentes de muerte en países pobres, en particular en niños y es motivo de dos a tres millones de fallecimientos cada año. A diferencia de ello, el estreñimiento rara vez causa la muerte y es muy común en países ricos, propicia automedicación y en 33% de los casos el enfermo consulta al médico. Las estadísticas poblacionales sobre diarrea y estreñimiento crónicos son más inciertas, tal vez por las definiciones y notificación variables, pero la frecuencia de ambos problemas también es grande. Las encuestas poblacionales en Estados Unidos señalan índices de prevalencia de diarrea crónica de 2 a 7% y de estreñimiento crónico de 12 a 19% y la frecuencia de este último es dos veces mayor en mujeres que en varones. La diarrea y el estreñimiento son dos de las dolencias que con mayor frecuencia llevan a consultar al internista y a los médicos generales o familiares y ambas comprenden casi 50% de los casos que se envían al gastroenterólogo.

Aunque en un extremo del espectro la diarrea y el estreñimiento pueden significar simplemente síntomas molestos, en el otro constituyen trastornos graves capaces de amenazar la vida. Incluso un síntoma leve de este tipo puede ser el indicio de una lesión subyacente grave del tubo digestivo, como el cáncer colorrectal, o de todo el organismo, como una enfermedad tiroidea. Ante la heterogeneidad de sus causas y la posible gravedad de estos dos cuadros tan frecuentes, es indispensable que el médico conozca la fisiopatología, los métodos de diagnóstico y las bases terapéuticas de la diarrea y el estreñimiento, a fin de prestar asistencia racional y rentable.

### FISIOLOGÍA NORMAL

La función principal del intestino delgado es digerir y asimilar nutrientes de alimentos. Junto con el colon desempeña funciones importantes que regulan la secreción y la absorción de agua y electrolitos; el almacenamiento y transporte ulterior del contenido intraluminal, en sentido aboral y la recuperación de algunos nutrientes después del metabolismo de carbohidratos por parte de bacterias, que no son absorbidos en el intestino delgado. En el **cuadro 40-1** se resumen las principales funciones motoras. Las alteraciones del control de los líquidos y electrolitos contribuyen importantemente a la aparición de la diarrea y los trastornos de las funciones motora y sensorial del colon producen cuadros muy prevalentes, como el síndrome de colon irritable (*IBS, irritable bowel syndrome*) y la diarrea y el estreñimiento crónicos.

### REGULACIÓN NERVIOSA

La inervación del intestino delgado y el colon es intrínseca y extrínseca; la primera, conocida también como sistema nervioso intestinal, comprende las capas neuronales mientéricas, de la submucosa y la mucosa. La función de estas tres capas está modulada por las neuronas internun-

### CUADRO 40-1 Motilidad gastrointestinal normal: funciones en diferentes niveles anatómicos

#### Estómago y yeyunoíleon

- MMC sincronizados en ayuno
- Acomodación, trituración, mezcla y tránsito
- Estómago, 3 h en promedio
- Yeyunoíleon, 3 h en promedio
- El reservorio ileal vacía el bolo

#### Colon: mezcla, fermentación, absorción y tránsito irregulares

- Ascendente y transversal: reservorios
- Descendente: conducto
- Sigmoide/recto: reservorio a voluntad

**Abreviatura:** MMC, complejo motor migratorio.

ciales, cuya actividad depende de algunas aminas o péptidos neurotransmisores, como acetilcolina, péptido intestinal vasoactivo (VIP, *vasoactive intestinal peptide*), opioides, noradrenalina, serotonina, trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*) y óxido nítrico. El plexo mientérico regula el funcionamiento del músculo liso, mientras que el plexo submucoso influye en la secreción y la absorción.

La *inervación extrínseca* del intestino delgado y del colon forma parte del sistema nervioso autónomo y también modula las funciones motora y secretora. Los nervios parasimpáticos transmiten impulsos sensitivos de vísceras y excitatorios al colon. Las fibras parasimpáticas que viajan por el nervio neumogástrico llegan al intestino delgado y la zona proximal del colon, a través de ramas de la arteria mesentérica superior. La porción distal del colon recibe las fibras de los nervios parasimpáticos sacros (S<sub>2-4</sub>), a través del plexo pélvico; dichas fibras transcurren a través de la pared del colon en la forma de fibras intracólicas ascendentes y llegan (y en algunos casos incluyen) a la porción proximal del colon. Los principales neurotransmisores que estimulan la función motora son la acetilcolina y las taquicinas, como la sustancia P. Los impulsos simpáticos modulan las funciones motoras y llegan al intestino delgado y al colon siguiendo las arcadas arteriales de las arterias mesentéricas superior e inferior. Los impulsos aferentes simpáticos que llegan al intestino actúan principalmente al estimular los esfínteres e inhibir las fibras musculares no esfintéricas. Las vías aferentes viscerales conducen los estímulos sensoriales procedentes del intestino hasta el sistema nervioso central; al principio, esos impulsos discurren por las fibras simpáticas, pero al aproximarse a la médula espinal se separan, el pericarion de dichas fibras está en los ganglios de las raíces dorsales y entran en las astas posteriores de la médula espinal. Los impulsos aferentes discurren entonces por el haz espinotalámico lateral y por la vía nociceptiva de los cordones posteriores para ir más allá del tálamo y tallo encefálico, hasta la ínsula y la corteza cerebral, donde finalmente son percibidos. Hay otras fibras aferentes que hacen sinapsis en los ganglios prevertebrales y que modulan de forma refleja la motilidad intestinal.

### ABSORCIÓN Y SECRECIÓN DE LOS LÍQUIDOS EN EL INTESTINO

Cada día entran en el tubo digestivo 9 L de líquidos en promedio; aproximadamente 1 L de los líquidos residuales llega hasta el colon y con las heces se excretan unos 200 ml/día. El colon tiene gran espacio en su interior y gran capacidad funcional: puede recuperar hasta cuatro veces su volumen normal de 800 ml/día, siempre que la velocidad de avance del contenido permita la resorción normal. Por tanto, el colon es capaz de compensar en parte las alteraciones de la absorción o de la secreción de otros segmentos del intestino.

En el colon, el sodio se absorbe básicamente mediante intercambios de electrones y su captación se produce en la membrana apical; esto también es compensado por la función que ejerce la bomba del sodio, situada en la parte basolateral de la membrana. Existen varios mediadores de origen nervioso o extranervioso que regulan el equilibrio de los líquidos y electrolitos en el colon, como son los mediadores colinérgi-

cos, adrenérgicos y serotoninérgicos. La angiotensina y la aldosterona también influyen en la absorción por el colon, lo que indica que el desarrollo embrionario del epitelio del colon distal y de los túbulos renales tiene un mismo origen.

### ■ MOTILIDAD DEL INTESTINO DELGADO

Durante el ayuno, la motilidad del intestino delgado se caracteriza por un fenómeno cíclico denominado complejo motor migratorio (*migrating motor complex*, MMC), cuya función es eliminar del intestino delgado los residuos no digeribles de los alimentos (“ama de llaves” intestinal). Esta serie de contracciones estructuradas y propulsivas duran 4 min en promedio, se repiten cada 60 a 90 min y suelen abarcar a todo el intestino delgado. Después de cada comida, el intestino delgado produce contracciones de mezcla irregulares y de amplitud relativamente escasa, salvo en el íleon distal, donde aparecen contracciones potentes que, a intervalos, vacían el íleon desplazando su contenido en la forma de bolos.

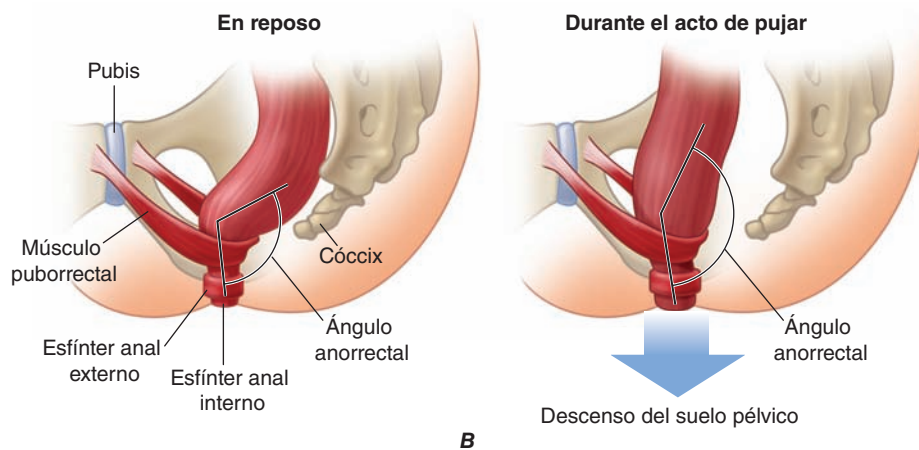
### ■ FUNCIONES DE RESERVORIO Y RECUPERACIÓN ILEOCÓLICA

El íleon en su porción distal funciona como un reservorio que se vacía de forma intermitente por el desplazamiento de bolos o segmentos de material alimenticio. De ese modo, hay tiempo para que los líquidos, los electrolitos y los nutrientes puedan reutilizarse. Las haustras, al segmentar el colon y crear compartimientos, facilitan la mezcla, la retención de residuos y el espesamiento de las heces. Se ha identificado con frecuencia cada vez mayor la interacción íntima entre la función del colon y la ecología luminal. Las bacterias residentes en dicho órgano son necesarias para la digestión de carbohidratos no absorbidos que llegan al colon, incluso en personas sanas y de este modo constituyen una fuente vital de nutrientes para la mucosa. En circunstancias normales la flora del colon también “mantiene a raya” a los patógenos, por diversos mecanismos. En estado normal, las porciones ascendente y transversa del colon hacen las veces de reservorios (tránsito de 15 h, en promedio), mientras que el colon descendente actúa como un conducto de paso (tránsito de 3 h, en promedio). El colon actúa eficazmente en la conservación del sodio y el agua, función que es muy importante en los pacientes con pérdida de sodio, en quienes el intestino delgado por sí solo es incapaz de conservar el equilibrio de dicho mineral. Los trastornos de la función de reservorio del colon proximal, o de la función propulsora del colon descendente, pueden producir diarrea o estreñimiento. Del mismo modo puede aparecer estreñimiento a causa de trastornos del reservorio rectal o sigmoideo, que por lo común se debe a alguna alteración funcional del piso de la pelvis o de la coordinación de la defecación.

### ■ MOTILIDAD Y TONO DEL COLON

El MMC del intestino delgado no pasa al colon, salvo en raras ocasiones. Sin embargo, las contracciones fásicas o de breve duración mezclan el contenido del colon y, a veces, las contracciones propagadas de gran amplitud (HAPC, *high-amplitude propagated contractions*) (>75 mmHg) implican movimientos masivos, los cuales recorren todo el colon y se producen unas cinco veces al día, por lo general al despertarse el individuo por la mañana y después de las comidas. El aumento en la frecuencia de las HAPC puede ocasionar diarrea o urgencia rectal. Las contracciones predominantemente fásicas son irregulares, no propulsivas y su función es la de “mezclar”.

El tono del colon consiste en un estado de semicontracción basal o de fondo a la que se sobreañaden las contracciones fásicas (que por lo común duran menos de 15 s). El tono es un cofactor importante de la capacitancia (acomodación al volumen) y de la sensibilidad del colon.



**Figura 40-1** Corte sagital de ano y recto. **A.** En reposo. **B.** Durante el esfuerzo para defecar. La continencia fecal se conserva por la sensibilidad normal del recto y la contracción tónica del esfínter anal interno y el músculo puborrectal, que rodea el recto y conserva el ángulo anorrectal entre 80 y 110°. En la defecación se relajan los músculos del suelo de la pelvis (incluido el puborrectal) y el ángulo mencionado se endereza 15° como mínimo y el perineo desciende 1.0 a 3.5 cm. El esfínter anal externo también se relaja y aminora la presión que ejerce en el conducto anal. (Con autorización de Lembo y Camilleri.)

### ■ MOTILIDAD POSPRANDIAL DEL COLON

Las contracciones fásicas y tónicas del colon aumentan durante 2 h, aproximadamente, después de las comidas. La primera fase (alrededor de 10 min) está mediada por el nervio vago y estimulada por la distensión mecánica del estómago. La respuesta ulterior del colon requiere un estímulo calórico y por lo menos en parte está mediada por hormonas, como la gastrina y la serotonina.

### ■ DEFECACIÓN

La contracción tónica del músculo puborrectal, que forma un cabestrillo suspensorio alrededor de la unión anorrectal, es importante para mantener la continencia; durante la defecación, los nervios parasimpáticos sacros relajan este músculo y ayudan a enderezar el ángulo anorrectal (fig. 40-1). La distensión del recto relaja transitoriamente el esfínter anal interno gracias a la inervación simpática intrínseca y refleja. A medida que las contracciones del sigmoide y el recto aumentan la presión en el interior del recto, el ángulo rectosigmoideo se abre más de 15°. La relajación voluntaria del esfínter anal externo (formado por fibras musculares estriadas y cuya contracción depende del nervio pudendo) permite la evacuación de las heces, función intensificada por aumento de la presión intraabdominal mediante la maniobra de Valsalva (pujar). La defecación también puede retrasarse en forma voluntaria, por la contracción del esfínter externo del ano.

## DIARREA

### ■ DEFINICIÓN

La diarrea se define, en sentido amplio, como la expulsión de heces no formadas o anormalmente líquidas, con una mayor frecuencia de defecación. Para un adulto que consuma una dieta que priva en el hemisferio occidental, una cantidad de heces superior a 200 g/día puede considerarse, en general, como diarrea. Se puede definir como diarrea *aguda* la que dura menos de dos semanas, como diarrea *persistente* si dura de dos a cuatro semanas y como diarrea *crónica* la que dura más de cuatro semanas.

Existen dos cuadros frecuentes en los cuales se evacua una cantidad total de heces menor de 200 g/día y que es necesario distinguir de la diarrea, ya que los algoritmos diagnósticos y terapéuticos de ambos son diferentes. Uno es la *seudodiarrea*, o eliminación frecuente de pequeñas cantidades de heces, que suele acompañarse de tenesmo rectal y que se observa en el síndrome del colon irritable o en algunos trastornos anorrectales, como las proctitis. El otro es la *incontinencia fecal*, o evacuación involuntaria del contenido del recto, causada predominantemente por trastornos neuromusculares o algún problema estructural de la región anorrectal. La diarrea y el tenesmo, en particular si son intensos, pueden

producir o agravar la incontinencia. La pseudodiarrea y la incontinencia fecal se observan con la misma frecuencia o mayor aún que la diarrea crónica y siempre debe tenerse en cuenta su posible presencia en los pacientes que se quejan de “diarrea”. La diarrea por rebosamiento a veces surge en personas en asilos y es causada por retención fecal, que se puede identificar de modo fácil por el tacto rectal. En general, la anamnesis y la exploración física minuciosas permiten distinguir dichos cuadros de la verdadera diarrea.

### ■ DIARREA AGUDA

Más de 90% de los casos de diarrea aguda se deben a agentes infecciosos; estos casos se manifiestan a menudo por vómito, fiebre y dolores abdominales. La proporción del 10% restante se debe a medicamentos, ingestión de sustancias tóxicas, isquemia y otros trastornos.

#### Agentes infecciosos

La mayor parte de las diarreas infecciosas se transmite por vía fecal-oral, a través de contactos personales directos o, con mayor frecuencia, al ingerir alimentos o agua contaminados con los microorganismos patógenos que están en las heces de humanos o de animales. En las personas con buena respuesta inmunitaria, la flora fecal saprófita, que abarca a más de 500 especies taxonómicamente distintas, rara vez produce diarrea y en realidad puede desempeñar un papel protector, impidiendo la proliferación de agentes patógenos ingeridos. Las perturbaciones de la flora por acción de antibióticos pueden ocasionar diarrea al reducir la función digestiva de las bacterias residentes o al permitir la proliferación de patógenos como *Clostridium difficile* (cap. 129). La lesión o infección aguda aparece cuando el agente patógeno ingerido supera a las defensas inmunitarias y no inmunitarias (ácido gástrico, enzimas digestivas, secreción de moco, peristaltismo y flora saprófita supresora) de las mucosas digestivas del hospedador. Gracias a los vínculos conocidos que muestran los datos clínicos con agentes enteropatógenos específicos, se cuenta a veces con algunas pistas diagnósticas.

En Estados Unidos se conocen los siguientes grupos de alto riesgo:

1. *Los viajeros*. Casi 40% de los turistas que llegan a las regiones endémicas de América Latina, África y Asia sufre la llamada diarrea del viajero, que principalmente se debe a *Escherichia coli* enterotoxigénica o enteroagregada y también a *Campylobacter*, *Shigella*, *Aeromonas*, norovirus, *Coronavirus* y *Salmonella*. Quienes viajan a Rusia (en particular a San Petersburgo) están más expuestos a padecer diarreas originadas por *Giardia*; y los que visitan Nepal pueden contagiarse por *Cyclospora*. Las personas que hacen excursiones, acampan o nadan en parques naturales pueden adquirir una infección por *Giardia*. Las personas que participan en cruceros de barcos también pueden padecer brotes de gastroenteritis causadas por agentes como el Norovirus.
2. *Personas que han consumido determinados alimentos*. La diarrea poco después de haber comido en un día de campo, banquete o restaurante sugiere infección por *Salmonella*, *Campylobacter* o *Shigella* proveniente del pollo; *E. coli* enterohemorrágica (O157:H7) de la carne molida cruda, *Bacillus cereus* del arroz frito u otros alimentos recalentados; *Staphylococcus aureus* o *Salmonella* de la mayonesa o crema; *Salmonella* de los huevos; *Listeria* de alimentos crudos o quesos blandos, y especies de *Vibrio*, *Salmonella* o hepatitis A aguda de mariscos, especialmente cuando son crudos.
3. *Personas con inmunodeficiencias*. Las personas que padecen inmunodeficiencias primarias (p. ej., déficit de IgA, hipogammaglobulinemia variable común, enfermedad granulomatosa crónica) o lo que es mucho más frecuente, un estado de inmunodeficiencia secundaria, como en los ancianos, el sida o el tratamiento con inmunodepresores, están expuestos a padecer diarrea. Los patógenos intestinales habituales suelen producir un estado diarreico más intenso y prolongado y, en particular en los pacientes con sida, aparecen infecciones por oportunistas, como las originadas por especies de *Mycobacterium*, a ciertos virus (citomegalovirus, adenovirus y del herpes simple); y a algunos protozoarios (*Cryptosporidium*, *Isospora belli*, *Microsporidia* y *Blastocystis hominis*) (cap. 189). En los sujetos con sida, los agentes que se transmiten por contagio venéreo a través del recto (p. ej., *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, *Chlamydia*) pueden facilitar la aparición de proctocolitis. Los individuos con hemocromatosis

están predispuestos especialmente a padecer infecciones invasoras e incluso letales por especies entéricas como *Vibrio* y *Yersinia* y es importante que no consuman pescado crudo.

4. *Personal de las guarderías y sus familiares*. En estos casos, conviene recordar que son muy frecuentes las infecciones por *Shigella*, *Giardia*, *Cryptosporidium*, rotavirus y otros agentes.
5. *Personas que residen en centros de asilo*. La diarrea infecciosa es una de las clases más frecuentes de infecciones nosocomiales en muchos hospitales y en los centros de cuidado a largo plazo; los agentes causales son muy variados, pero el más frecuente es *Clostridium difficile*. Algunas veces *C. difficile* infecta a personas sin antecedente de haber usado antibióticos y se adquiere fuera de un hospital.

La fisiopatología que explica la diarrea aguda por agentes infecciosos origina manifestaciones clínicas específicas que pueden tener utilidad diagnóstica (cuadro 40-2). Se observa diarrea acuosa abundante secundaria a hipersecreción del intestino delgado cuando se han ingerido toxinas bacterianas preformadas, bacterias productoras de enterotoxinas y patógenos capaces de adherirse al intestino. En los dos primeros casos, la diarrea puede aparecer súbitamente en cuestión de horas y se acompaña de vómito intenso con fiebre mínima o nula; en el tercero suele haber menos vómito, mayor distensión o más dolores cólicos abdominales y fiebre más alta. Todos los microorganismos invasores y que elaboran citotoxinas producen fiebre alta y dolores abdominales. Con frecuencia las bacterias invasoras y *Entamoeba histolytica* producen diarrea sanguinolenta (llamada *disentería*). Las bacterias del género *Yersinia* invaden la mucosa del íleon terminal y del colon proximal y pueden causar dolores abdominales especialmente intensos, con dolor a la palpación del abdomen, al grado de simular apendicitis aguda.

Finalmente, la diarrea infecciosa puede acompañarse de síntomas generales. Las infecciones por *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella* y *Yersinia* muchas veces se acompañan de artritis reactiva (antiguamente conocida como síndrome de Reiter), artritis, uretritis y conjuntivitis.

La yersiniosis también puede causar pericarditis, glomerulonefritis y tiroiditis autoinmunitaria. Asimismo, *Escherichia coli* enterohemorrágica (O157:H7) y *Shigella* pueden causar síndrome hemolítico-urémico que produce gran mortalidad. En la actualidad se ha identificado al síndrome de colon irritable posinfeccioso como complicación de la diarrea infecciosa. La diarrea aguda también puede ser un signo importante de varias infecciones generalizadas, como hepatitis vírica, listeriosis, legionelosis y síndrome de choque tóxico.

#### Otras causas

Es probable que los efectos adversos de los medicamentos sean la causa no infecciosa más frecuente de diarrea aguda y esta relación se puede sospechar si el consumo del fármaco coincide en el tiempo, con el comienzo de los síntomas. Aunque hay muchísimos medicamentos capaces de producir diarrea, algunos de los señalados con mayor frecuencia son los antibióticos, antiarrítmicos cardíacos, antihipertensivos, antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID), algunos antidepresivos, los antineoplásicos, broncodilatadores, antiácidos y laxantes. La *colitis isquémica*, con oclusión o sin ella, suele aparecer en personas de más de 50 años y muchas veces se manifiesta por dolor agudo en la parte inferior del abdomen, seguido de diarrea, originalmente líquida y abundante y después sanguinolenta y suele ocasionar lesiones inflamatorias agudas del colon descendente y del sigmoides, pero no afecta al recto. También puede aparecer diarrea aguda que acompañe a la *diverticulitis* del colon y a la *enfermedad del injerto contra el hospedador* (rechazo inverso). A veces se observa diarrea aguda, a menudo acompañada de alteración importante del estado general, después de ingerir productos tóxicos, como insecticidas organofosforados, amanita y otras setas y arsénico, así como toxinas ambientales preformadas presentes en determinados pescados, como la intoxicación denominada ciguatera y la debida a la ingestión de peces escómbridos. El cuadro clínico de la anafilaxia inmediata a los alimentos es similar. Los trastornos que originan diarrea crónica también pueden confundirse al principio con diarrea aguda. Así ocurre en la enfermedad inflamatoria intestinal (*inflammatory bowel disease*, IBD) y en algunas otras diarreas inflamatorias crónicas que pueden tener un comienzo repentino en vez de insidioso y presentan las mismas manifestaciones que una infección.



**CUADRO 40-2** Relación entre los aspectos biopatológicos de los agentes causales y el cuadro clínico de la diarrea infecciosa aguda

Aspecto biopatológico/agentes	Periodo de incubación	Vómito	Dolor abdominal	Fiebre	Diarrea
<b>Sustancias tóxicas</b>					
Toxina preformada					
<i>Bacillus cereus</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Clostridium perfringens</i>	1-8 h 8-24 h	3-4+	1-2+	0-1+	3-4+, acuosa
Enterotoxina					
<i>Vibrio cholerae</i> , <i>Escherichia coli</i> enterotóxigena, <i>Klebsiella pneumoniae</i> , especies de <i>Aeromonas</i>	8-72 h	2-4+	1-2+	0-1+	3-4+, acuosa
<b>Enteroadherente</b>					
<i>E. coli</i> enteropatógena y enteroadherente, miembros de <i>Giardia</i> , criptosporidiosis, helmintos	1-8 días	0-1+	1-3+	0-2+	1-2+, acuosa, babosa
<b>Productores de citotoxina</b>					
<i>Clostridium difficile</i>	1-3 días	0-1+	3-4+	1-2+	1-3+, por lo común acuosa y a veces sanguinolenta
<i>E. coli</i> hemorrágica	12-72 h	0-1+	3-4+	1-2+	1-3+, al principio acuosa y pronto sanguinolenta
<b>Microorganismos invasores</b>					
Inflamación mínima					
Rotavirus y agente de Norovirus	1-3 días	1-3+	2-3+	3-4+	1-3+, acuosa
Inflamación variable					
<i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> y especies de <i>Aeromonas</i> , <i>Vibrio parahaemolyticus</i> , <i>Yersinia</i>	12 h-11 días	0-3+	2-4+	3-4+	1-4+, acuosa o sanguinolenta
Inflamación intensa					
Especies de <i>Shigella</i> , <i>E. coli</i> enteroinvasora y <i>Entamoeba histolytica</i>	12 h-8 días	0-1+	3-4+	3-4+	1-2+, sanguinolenta

Fuentes: Con autorización de DW Powell, en T Yamada (ed): *Textbook of Gastroenterology and Hepatology*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2003.

## ESTUDIO DEL PACIENTE

## Diarrea aguda

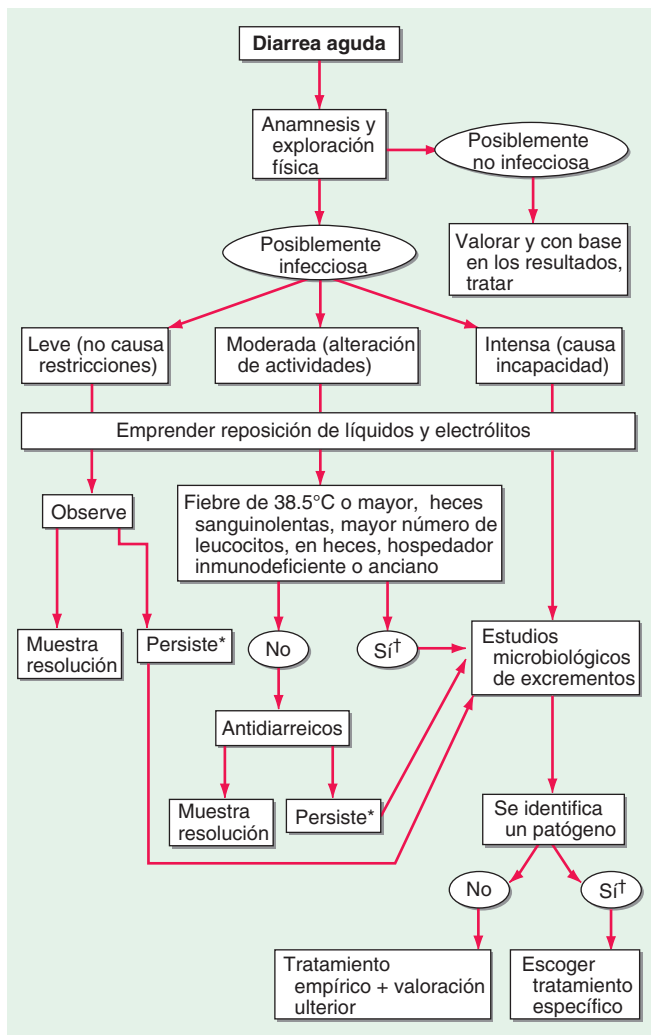
Las medidas que deben tomarse para valorar la diarrea aguda dependen de su gravedad, de su duración y de diversos factores del hospedador (fig. 40-2). La mayor parte de los episodios de diarrea aguda son leves y ceden espontáneamente, por lo que no justifican los gastos ni la posible morbilidad que acompaña a las intervenciones diagnósticas y farmacológicas. Sin embargo, la valoración de la diarrea está indicada en los siguientes casos: diarrea profusa con deshidratación, si las heces contienen sangre macroscópica, cuando la fiebre es  $>38.5^{\circ}\text{C}$ , o persiste  $>48$  h sin mejorar, si hay nuevos brotes en la comunidad, cuando existe dolor abdominal intenso en pacientes mayores de 50 años y si la diarrea afecta a los ancianos (de 70 años o mayores) o a sujetos con inmunodepresión. En algunos casos de diarrea febril de intensidad moderada con leucocitos fecales (o con incremento de las concentraciones de proteínas leucocíticas en heces) o con la presencia de sangre macroscópica, podría omitirse la valoración diagnóstica y probar en su lugar el tratamiento empírico con antibióticos (véase más adelante en el presente capítulo).

La prueba diagnóstica esencial cuando se sospecha diarrea infecciosa aguda e intensa es el análisis microbiológico de las heces. Las técnicas consisten en: cultivo de bacterias y virus patógenos, examen directo en busca de parásitos o sus huevos e inmunoanálisis para detectar las toxinas bacterianas (*C. difficile*) o los antígenos víricos (rotavirus) y protozoarios (*Giardia*, *E. histolytica*). Los vínculos clínico-epidemiológicos antes citados ayudan a orientar el estudio. Si se considera que participa un determinado patógeno o un grupo de posibles patógenos no será preciso practicar todo el conjunto de

pruebas, pero en algunos casos convendrá hacer cultivos especiales, por ejemplo, para identificar *E. coli* enterohemorrágica o de otros tipos, o las especies de *Vibrio* y de *Yersinia*. El diagnóstico molecular de los agentes patógenos se puede lograr por identificación de las secuencias características del DNA y con las técnicas de matriz génica, aún en fase de prueba, se podría disponer de un método de diagnóstico más rápido, sensible, específico y rentable.

La diarrea persistente suele ser causada por *Giardia* (cap. 209), pero hay que pensar también en otros agentes, como *C. difficile* (ante todo si se han administrado antibióticos), *E. histolytica*, *Cryptosporidium*, *Campylobacter* y otros. Si no se identifica algún factor patógeno en el estudio de las heces puede estar indicada una sigmoidoscopia con instrumento flexible para tomar muestras de biopsia y la endoscopia de la zona alta del tubo digestivo, con aspiración del contenido duodenal y con toma de material para biopsia. La diarrea variedad Brainerd es una entidad que se ha identificado con frecuencia cada vez mayor y que consiste en un episodio de comienzo repentino que persiste como mínimo cuatro semanas, pero a veces dura uno a tres años y según expertos es de origen infeccioso. Pudiera provenir de la inflamación sutil de la porción distal del intestino delgado o proximal del colon.

En los pacientes con diarrea persistente y sin causa conocida puede estar indicado el examen anatómico por sigmoidoscopia, colonoscopia o tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) abdominal (u otras técnicas imagenológicas), con el fin de descartar enfermedad inflamatoria intestinal, o también como medida inicial en los pacientes con una presunta diarrea aguda no infecciosa, como la que podría causar la colitis isquémica, la diverticulitis o la obstrucción intestinal incompleta.



**Figura 40-2** Algoritmo para tratar la diarrea aguda. Pensar en la farmacoterapia empírica antes de la valoración, que incluirá metronidazol (\*) y quinolona (†).

**TRATAMIENTO** Diarrea aguda

En todas las diarreas agudas la reposición de líquidos y electrolitos tiene importancia esencial. En los casos leves puede ser suficiente el aporte exclusivo de líquidos. Si la diarrea es intensa y para evitar la deshidratación, que es la principal causa de muerte, habrá que administrar inmediatamente soluciones con azúcar y electrolitos (bebidas para deportistas, o un preparado similar) por vía oral. En los pacientes con deshidratación intensa, en particular en lactantes y ancianos, se necesita la rehidratación por vía intravenosa.

En la diarrea de grado moderado, sin fiebre ni sangre en las heces, la loperamida, que inhibe la secreción y la motilidad intestinal, puede aliviar los síntomas. Pero, es mejor no usar este tipo de fármacos en pacientes con disentería febril, porque pueden agravar o prolongar la duración de la diarrea. El subsalicilato de bismuto puede aliviar el vómito y la diarrea, pero no debe administrarse a pacientes con inmunodepresión, ante el riesgo de encefalopatía por bismuto.

El uso prudente de los antibióticos está indicado en casos escogidos de diarrea aguda y pueden disminuir su intensidad y duración (fig. 40-2). Hay muchos médicos que tratan empíricamente (sin valoración diagnóstica) a los pacientes con disentería febril moderada o grave con una quinolona, como ciprofloxacino (500 mg cada 12 h durante tres a cinco días). También se puede pensar en el tratamiento empírico con metronidazol (250 mg cada 6 h durante siete días) cuando se sospecha giardiasis. La elección de los antibióticos y las pautas de dosificación dependen de cada microorganismo específico y de los cuadros patológicos que se diagnostican (caps.

128, 149 y 153-159). Se descubra o no el microorganismo causal, los antibióticos están indicados en los pacientes con inmunodepresión, en los que tienen válvulas cardíacas mecánicas o injertos vasculares recientes y en los ancianos. El subsalicilato de bismuto reduce la frecuencia de la diarrea del turista. La profilaxis con antibióticos está indicada en algunos pacientes que viajan a países de alto riesgo en los que es fácil presentar diarreas que pueden ser graves, como ocurre en los casos de inmunodepresión, de enfermedad inflamatoria intestinal o de aclorhidria gástrica. El ciprofloxacino o rifaximina reduce la diarrea bacteriana del turista hasta en 90% de los casos, si bien la rifaximina no se debe utilizar en la infección invasora sino como tratamiento de la diarrea del turista no complicada.

Por último, los médicos deben tener enorme cuidado para identificar si está en marcha un brote de cuadros diarreicos y alertar a las autoridades de sanidad inmediatamente para así aminorar la magnitud del ataque en la población.

**DIARREA CRÓNICA**

Cuando la diarrea dura más de cuatro semanas es preciso estudiarla para descartar algún trastorno subyacente grave. A diferencia de la diarrea aguda, la mayor parte de las múltiples causas de la diarrea crónica no son infecciosas. La clasificación de las diarreas crónicas según su mecanismo fisiopatológico facilita la estrategia racional para tratarlas, aunque muchas enfermedades causan dicho problema por varios mecanismos (cuadro 40-3).

**Diarrea secretora**

Las diarreas secretoras se deben a alteraciones del transporte de los líquidos y electrolitos a través de la mucosa intestinal. Clínicamente se caracterizan por ser muy voluminosas, acuosas, por lo general indoloras y persistentes a pesar del ayuno. Como no hay malabsorción de solutos, la osmolaridad fecal depende de la normalidad de los electrolitos endógenos sin que exista diferencia osmótica fecal.

**Fármacos** Los efectos adversos de los fármacos y los productos tóxicos que se ingieren en forma continuada son la causa más frecuente de las diarreas secretoras crónicas. Hay cientos de medicamentos, como los que se adquieren con receta o sin ella (véase el apartado anterior “Otras causas” en “Diarrea aguda”), capaces de producir diarrea. También hay que tener en cuenta el consumo habitual o subrepticio de laxantes estimulantes del peristaltismo, como el sen, la cáscara sagrada, el bisacodilo y el aceite de ricino. El consumo de etanol a largo plazo puede causar diarrea secretora al lesionar el enterocito y disminuir por ese mecanismo la absorción de agua y sodio, además de apresurar el tránsito y de provocar otras alteraciones. La ingestión involuntaria de ciertos tóxicos ambientales, como el arsénico, puede causar formas crónicas de diarrea. En ocasiones, algunas infecciones bacterianas pueden persistir y producir, además, una diarrea de tipo secretor.

**Ablación intestinal, enfermedades de la mucosa o fístulas enterocólicas**

Las situaciones mencionadas pueden causar diarrea de tipo secretor al disminuir la superficie necesaria para que se resorban los líquidos y electrolitos secretados. A diferencia de otras diarreas secretoras, la ocasionada por estos trastornos tiende a empeorar con las comidas. En algunas enfermedades, como en la ileítis de Crohn o tras la ablación intestinal en la que quedan menos de 100 cm de íleon terminal, los dihidroxiácidos biliares pueden dejar de absorberse y estimular la secreción en el colon (diarrea colorreica). Este mecanismo puede facilitar la aparición de la llamada *diarrea secretora idiopática*, la cual produce malabsorción funcional de los ácidos biliares, con íleon terminal de aspecto normal. Esta *malabsorción idiopática de ácidos biliares* es la causa de 40% de las diarreas crónicas inexplicables. La retroalimentación negativa deficiente de la síntesis de ácidos biliares a causa del factor 19 del crecimiento de fibroblastos producido por los enterocitos provoca mayor síntesis de ácidos biliares que excede la capacidad de reabsorción ileal normal, generando diarrea por ácidos biliares.

La obstrucción parcial del intestino, la estenosis de un estoma intestinal o la retención fecal, paradójicamente pueden producir evacuación voluminosa, por hipersecreción.

### CUADRO 40-3 Causas principales de diarrea crónica, con base en el mecanismo fisiopatológico predominante

Causas secretoras	Causas inflamatorias
Laxantes estimulantes exógenos	Enteropatía inflamatoria idiopática (colitis ulcerosa de Crohn crónica)
Ingestión de etanol por largo tiempo	Colitis linfocítica y colageno-sa
Otros fármacos y toxinas	Trastornos inmunitarios de la mucosa (inmunodeficiencias primarias o secundarias, alergia a alimentos, gastroenteritis eosinofílica, rechazo inverso [enfermedad de injerto contra hospedador])
Laxantes endógenos (ácidos biliares dihidroxilados)	Infecciones (bacterias, virus y parásitos invasores, diarrea de Brainerd)
Diarrea secretoria idiopática	Lesión por radiación
Algunas infecciones bacterianas	Cánceres de vías gastrointestinales
Ablación, enfermedad o fístula intestinal (menor absorción)	
Obstrucción parcial del intestino o retención fecal	
Tumores hormonógenos (carcinoma, VIPoma, cáncer de la médula tiroidea, mastocitosis, gastrinoma, adenoma vellosos colorrectal)	
Enfermedad de Addison	
Defectos congénitos de la absorción de electrolitos	
Causas osmóticas	Trastornos de la motilidad como causa
Laxantes osmóticos ( $Mg^{2+}$ , $PO_4^{-3}$ , $SO_4^{-2}$ )	Síndrome del colon irritable (incluye IBS posinfeccioso)
Deficiencias de lactasa y otros disacáridos	Neuromiopatías viscerales
Carbohidratos no absorbibles (sorbitol, lactulosa, polietilenglicol)	Hipertiroidismo
Causas por esteatorrea	Fármacos (fármacos procinéticos)
Mala digestión intraluminal (insuficiencia exocrina pancreática, proliferación bacteriana, cirugía bariátrica y hepatopatía)	Estado ulterior a vagotomía
Malabsorción por mucosa (esprue celiaco, enfermedad de Whipple, infecciones, abetalipoproteinemia, isquemia)	Causas fingidas
Obstrucción posmucosa (obstrucción linfática primaria o secundaria)	Síndrome de Münchhausen
	Trastornos de la alimentación
	Causas yatrógenas
	Colecistectomía
	Ablación de íleon
	Cirugía bariátrica
	Vagotomía, funduplicación

**Hormonas** Aunque no son frecuentes, el ejemplo clásico de una diarrea secretora es la diarrea mediada por hormonas. Los *tumores carcinoides metastásicos del tubo digestivo* o, en ocasiones, los *carcinoides bronquiales primarios* pueden producir diarrea acuosa aislada o acompañada de otras manifestaciones del síndrome carcinoide, como episodios de hipermia cutánea, sibilancias, disnea y lesiones valvulares de las cavidades derechas del corazón. La diarrea se debe a la entrada en la circulación de potentes secretagogos intestinales como serotonina, histamina, prostaglandinas y varias cininas. En raras ocasiones se observan lesiones cutáneas con aspecto de pelagra consecutivas a una sobreproducción de serotonina, con la pérdida de niacina. El *gastrinoma*, uno de los tumores neuroendocrinos más frecuentes, se manifiesta casi siempre por úlceras pépticas rebeldes, pero en un tercio de los casos produce diarrea y en un 10% este síntoma puede ser la única manifestación clínica. La mayor parte de las veces la diarrea surge por digestión deficiente de las grasas porque el pH intraduodenal bajo inactiva las enzimas pancreáticas, pero también hay varios secretagogos que se liberan con la gastrina y que pueden influir. El síndrome de la diarrea acuosa con hipopotasemia y aclorhidria, llamado también *colera pancreático*, se debe a un adenoma pancreático de células no beta denominado *VIPoma*, que secreta el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y otras hormonas peptídicas como el

polipéptido pancreático, secretina, gastrina, polipéptido inhibidor de la gastrina (también llamado péptido insulínotropo dependiente de glucosa), la neurotensina, calcitonina y prostaglandinas. Con frecuencia la diarrea secretora es masiva y el volumen de las heces excede de 3 L/día y se han descrito volúmenes incluso de 20 L/día. Los *VIPomas* pueden producir deshidratación con peligro para la vida, trastornos neuromusculares por la hipopotasemia concurrente, hipomagnesemia o hipocalcemia, rubefacción e hiperglucemia. El *carcinoma medular de tiroides* puede manifestarse por diarrea acuosa por calcitonina, a otros péptidos secretores o a las prostaglandinas. En la enfermedad metastásica a menudo hay diarrea notable y el pronóstico es insatisfactorio. La *mastocitosis generalizada*, que puede acompañar a una lesión cutánea, que es la urticaria pigmentosa, algunas veces produce diarrea secretora y mediada por la histamina o, en otras ocasiones, diarrea inflamatoria por infiltración del intestino por los mastocitos. Los *adenomas vellosos colorectales* de gran tamaño rara vez conllevan diarrea secretora que puede causar hipopotasemia, se puede inhibir con los NSAID y parece estar mediada por las prostaglandinas.

**Defectos congénitos de la absorción de iones** Algunos casos raros de diarrea líquida desde el nacimiento son secundarios a defectos de determinados transportadores específicos durante la absorción de iones. Estos trastornos comprenden al intercambio deficiente de  $Cl^-/HCO_3^-$  (*clorhidrorrea congénita*) con alcalosis (resultado de un gen *DRA* mutado [que presenta regulación descendente en casos de adenoma]) y un intercambio deficiente de  $Na^+/H^+$  (*diarrea sódica continua*), resultado de una mutación del gen *NHE3* (intercambiador de sodio/hidrógeno) que provocan acidosis.

Algunos déficit hormonales pueden surgir junto con la diarrea acuosa, como ocurre en la insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison), que puede mostrar también hiperpigmentación.

#### Diarrea osmótica

La diarrea osmótica aparece al ingerir solutos osmóticamente activos y poco absorbibles que atraen líquidos hacia la luz intestinal en cantidad suficiente para superar la capacidad de resorción del colon. El agua que contienen las heces aumenta en proporción a la carga de solutos. Un hecho característico de esta diarrea es que desaparece con el ayuno o al interrumpir la ingestión del producto nocivo.

**Laxantes osmóticos** La ingestión de antiácidos con magnesio, complementos naturales o laxantes puede inducir diarrea osmótica, que se caracteriza por diferencia osmótica en los excrementos ( $>50$  mosmol/L): osmolaridad sérica (en forma típica 290 mosmol/kg)  $[2 \times (\text{sodio fecal} + \text{concentración de potasio})]$ . No se recomienda medir la osmolaridad de heces pues, incluso si se cuantifican inmediatamente después de evacuadas, puede generar errores, porque las bacterias del colon metabolizan los carbohidratos y originan una mayor osmolaridad.

**Malabsorción de carbohidratos** La malabsorción de carbohidratos a causa de defectos congénitos o adquiridos de las disacaridasas y otras enzimas del borde en cepillo de los enterocitos, produce diarrea osmótica con un pH bajo. Una de las causas más comunes de diarrea crónica en adultos es la *deficiencia de lactasa*, que afecta a 75% de personas no caucásicas a nivel mundial y a 5 a 30% de sujetos en Estados Unidos; la carga total de lactosa en cualquier momento influye en los síntomas que surgen. Muchos pacientes aprenden a no consumir productos lácteos, sin requerir tratamiento con complementos de enzimas. Hay malabsorción frecuente en el caso de algunos azúcares, sorbitol, lactulosa o fructosa y surge diarrea si se ingieren los fármacos que los tienen, se masca chicle o se comen caramelos endulzados con dichos azúcares que tienen absorción deficiente o incompleta.

#### Causas esteatorreicas

La malabsorción de grasas puede ocasionar expulsión de heces diarreicas grasosas, de difícil eliminación y fétidas que suele acompañarse de pérdida de peso y carencias nutricionales originadas por la malabsorción simultánea de aminoácidos y vitaminas. El aumento de volumen de las heces depende de los efectos osmóticos de los ácidos grasos, particularmente después de hidroxilación bacteriana y, en menor grado, por la masa excesiva de grasa neutra. Desde el punto de vista cuantitativo la



esteatorrea se define como la cantidad de grasa en heces que rebasa los 7 g/día, que es la cifra normal. La diarrea de tránsito rápido puede hacer que la grasa mencionada llegue a 14 g/día; la grasa promedio en heces diariamente es de 15 a 25 g en enfermedades de intestino delgado e incluso excede los 32 g en caso de insuficiencia exocrina del páncreas. La esteatorrea también puede surgir por digestión deficiente intraluminal, malabsorción de mucosa u obstrucción linfática.

**Mala digestión intraluminal** El trastorno mencionado casi siempre se debe a insuficiencia exocrina del páncreas, alteración que aparece cuando se pierde más de 90% de la función secretora de esta glándula. La *pancreatitis crónica*, que suele ser secuela del consumo excesivo de alcohol, causa por lo común insuficiencia pancreática. Otras causas son: *fibrosis quística*, *obstrucción de los conductos pancreáticos* y, rara vez, un *somatostatina*. La proliferación excesiva de bacterias en el intestino delgado puede desconjugar los ácidos biliares y alterar la formación de las micelas, con lo que disminuye la digestión de las grasas; esto ocurre cuando hay estasis en un asa ciega, un divertículo del intestino delgado, o un trastorno motor y es especialmente probable en los ancianos. Por último, la cirrosis o la obstrucción biliar pueden causar esteatorrea leve al disminuir la concentración intraluminal de los ácidos biliares.

**Malabsorción a través de la mucosa** La absorción deficiente por parte de la mucosa se observa en diversas enteropatías, pero muy a menudo, en el caso de la *enfermedad celiaca*. Este padecimiento sensible al gluten afecta a personas de cualquier edad y se caracteriza por atrofia de vellosidades e hiperplasia de criptas en la porción proximal del intestino delgado y su cuadro inicial puede ser de diarrea con alto contenido de grasa, que acompaña a múltiples deficiencias nutricionales de gravedad diversa. La enfermedad celiaca es mucho más frecuente de lo que se pensaba y afecta a casi 1% de la población; su cuadro inicial no incluye esteatorrea, puede remedar síndrome de colon irritable y muestra otras manifestaciones gastrointestinales (GI) y extraintestinales. El *esprue tropical* puede producir un cuadro histológico y clínico parecido, pero afecta a los habitantes de los climas tropicales o a quienes viajan a esas zonas; a menudo comienza de forma repentina y mejora con los antibióticos, lo que sugiere un origen infeccioso. La *enfermedad de Whipple*, por el bacilo *Tropheryma whipplei* y a una infiltración histiocítica de la mucosa del intestino delgado, es otra causa menos frecuente de esteatorrea que suele afectar a varones jóvenes o de mediana edad; se acompaña frecuentemente de artralgias, fiebre, adenopatías y profundo cansancio y puede afectar al sistema nervioso central y al endocardio. Un cuadro clínico e histológico parecido es el que se observa en las infecciones por *Mycobacterium avium-intracellulare* en los pacientes con sida. La *abetalipoproteinemia* es un defecto raro de la formación de los quilomicrones con malabsorción de grasas; afecta a los niños y conlleva acantocitosis eritrocítica, ataxia y retinitis pigmentaria. Otros trastornos que pueden causar malabsorción por alteraciones de la mucosa son las infecciones, en particular las causadas por protozoarios como *Giardia*, diversos medicamentos, como la colquicina, colestiramina y neomicina y también la isquemia crónica.

**Obstrucción linfática posmucosa** La fisiopatología de este proceso, que se observa en la rara *linfangiectasia intestinal congénita* o en la *obstrucción adquirida de los linfáticos* secundaria a traumatismos, tumores o a infecciones, origina un conjunto característico de manifestaciones: malabsorción de grasas acompañada de pérdida intestinal de proteínas (a menudo seguida de edema) y de linfopenia. La absorción de los carbohidratos y los aminoácidos se mantiene normal.

### Causas inflamatorias

Las diarreas de causa inflamatoria suelen acompañarse de dolores, fiebre, hemorragias u otras manifestaciones de inflamación. Probablemente el mecanismo de la diarrea no es sólo la exudación, sino que, según el sitio de la lesión, puede haber malabsorción de grasas, defectos de absorción de líquidos o electrolitos, e hipersecreción o hiperperistaltismo originados por la liberación de citocinas y otros mediadores de la inflamación. En el análisis de las heces el dato más común en estos cuadros es la presencia de leucocitos o de proteínas leucocíticas, como la calprotectina. En las inflamaciones graves, la pérdida de proteínas por la exudación puede producir anasarca (edema generalizado). Todo anciano o persona de mediana edad afectada por diarrea crónica de tipo

inflamatorio, especialmente si es sanguinolenta, debe ser estudiado a fondo para descartar un tumor colorrectal.

**Enfermedad inflamatoria intestinal idiopática** Los trastornos de este grupo, como la *enfermedad de Crohn* y la *colitis ulcerosa crónica*, constituyen las causas más frecuentes de diarrea crónica en los adultos y su intensidad varía desde las formas leves hasta las de comienzo fulminante y con peligro para la vida. Estas entidades pueden acompañarse de uveítis, poliartalgias, hepatopatías colestásicas (colangitis esclerosante primaria) y lesiones cutáneas (eritema nudoso, piodermia gangrenosa). La *colitis microscópica*, que comprende a las *colitis* linfocítica y *colagénica*, es una causa que se reconoce cada vez con más frecuencia de diarrea líquida crónica, especialmente en mujeres de edad madura y pacientes que reciben NSAID, estatinas, inhibidores de la bomba de protones (PPI, *proton pump inhibitors*) e inhibidores selectivos de la captación de serotonina (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*); para establecer el diagnóstico histológico es necesario obtener una biopsia del colon de aspecto normal.

Puede coexistir con síntomas que sugieran colon irritable o esprue celiaco. En forma típica, mejora de modo adecuado con los antiinflamatorios (como el bismuto), loperamida, agonista de opioides, o budesonida.

**Inmunodeficiencia primaria o secundaria** La inmunodeficiencia provoca en ocasiones diarrea infecciosa prolongada. En la deficiencia selectiva de IgA o *hipogammaglobulinemia* variable común, la diarrea predomina y a menudo es resultado de giardiasis, proliferación bacteriana excesiva o enfermedad celiaca.

**Gastroenteritis eosinofílica** La infiltración de eosinófilos en la mucosa, la muscular o la serosa de cualquier segmento del tubo digestivo puede producir diarrea, dolores, vómito o ascitis. Los pacientes suelen tener antecedentes de atopia, cristales de Charcot-Leyden por la expulsión del contenido de eosinófilos rotos y que son visibles en el examen microscópico de las heces en 50 a 75% de los casos, eosinofilia periférica. En los adultos hay hipersensibilidad a ciertos alimentos, pero es rara la auténtica alergia alimentaria causante de diarrea crónica.

**Otras causas** La diarrea inflamatoria crónica también puede ser secundaria a *enterocolitis por radiación*, a la *enfermedad del injerto contra hospedador (rechazo inverso)*, al *síndrome de Behçet* y al *síndrome de Cronkhite-Canada*, entre otros.

### Diarrea por trastornos de la motilidad intestinal

Muchos cuadros de diarrea incluyen tránsito intestinal acelerado, como fenómeno secundario o facilitador, pero la diarrea generada por un trastorno primario de la motilidad intestinal es rara. Las heces suelen tener las características de la diarrea secretora, pero el tránsito intestinal rápido puede generar esteatorrea leve con expulsión incluso de 14 g/día de grasa fecal por mala digestión secundaria. El *hipertiroidismo*, el *síndrome carcinoide* y algunos fármacos (p. ej., procinéticos, prostaglandinas) pueden producir hiperperistaltismo, seguido de diarrea. Las neuromiopatías viscerales primarias o la pseudoobstrucción intestinal adquirida idiopática pueden dar lugar a un estancamiento del contenido intestinal acompañado de proliferación excesiva bacteriana y seguida de diarrea. La *diarrea de origen diabético*, a menudo acompañada de neuropatías periféricas y de neuropatía autonómica generalizada, puede deberse en parte a trastornos de la motilidad intestinal.

El *síndrome de colon irritable*, que es sumamente frecuente (prevalencia puntual de 10%, incidencia anual de 1 a 2%), se caracteriza por respuestas sensorimotoras anómalas del intestino delgado y el colon a diversos estímulos. De modo típico, los síntomas y las evacuaciones frecuentes cesan durante la noche y se alternan con periodos de estreñimiento, hay también dolor abdominal que se alivia al defecar y en ciertos casos existe pérdida de peso o auténtica diarrea.

### Diarrea fingida

La diarrea fingida, ficticia o simulada representa hasta 15% de los casos de diarrea que se reciben en los centros de alta especialidad. Asume la forma del *síndrome de Münchhausen* (simulación o autolesión con alguna finalidad) o de *bulimia* y en esos casos algunos pacientes se autoadmi-

nistran secretamente laxantes, solos o junto con otros medicamentos (p. ej., diuréticos), o añaden subrepticamente agua u orina a las heces que envían a analizar. Tales pacientes, mujeres por lo regular, a menudo tienen antecedentes psiquiátricos y con gran frecuencia tienen profesiones relacionadas con la asistencia sanitaria. También suelen presentar hipotensión e hipotasemia. Es difícil valorar a los pacientes mencionados: la contaminación de las heces con agua u orina es sugerida porque muestran osmolaridad muy baja o muy alta, respectivamente. A menudo estos enfermos niegan el problema, pero mejoran con la ayuda del psiquiatra cuando reconocen su conducta.

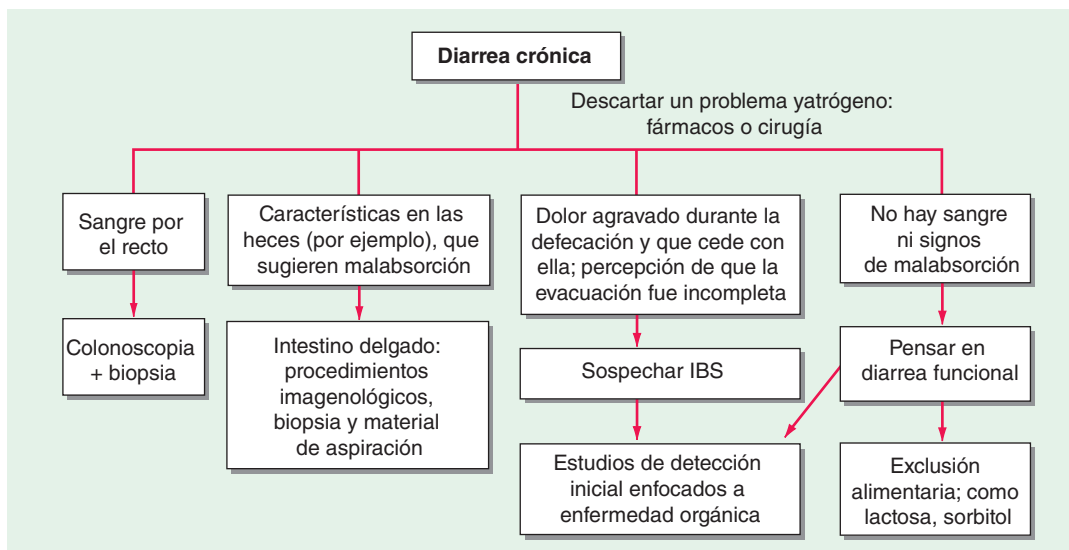
## ESTUDIO DEL PACIENTE

## Diarrea crónica

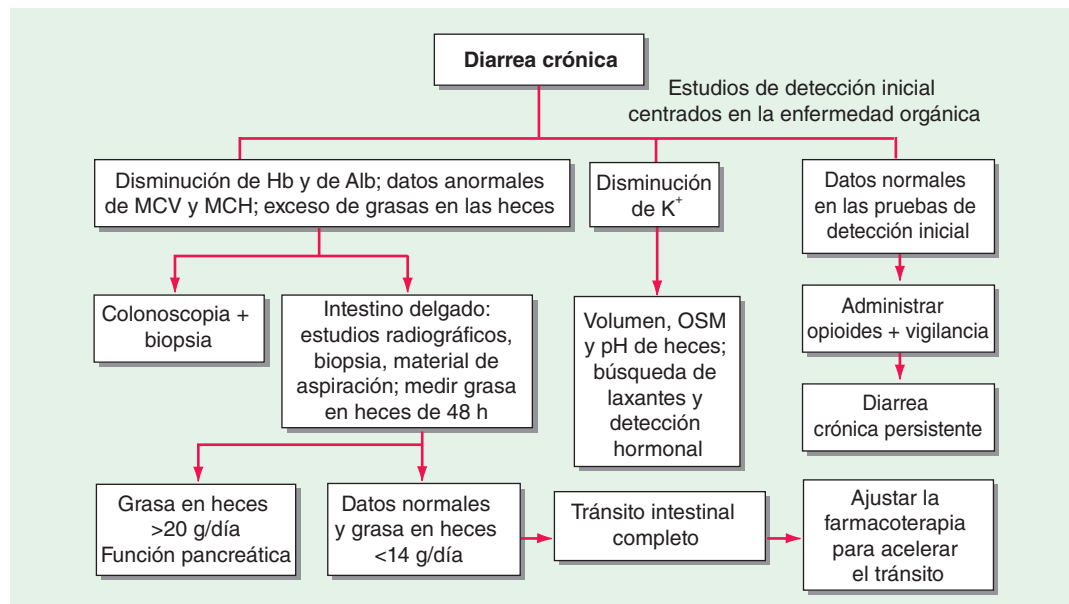
Son muchas las técnicas de laboratorio para estudiar un problema tan frecuente como la diarrea crónica, pero gran parte de esos recursos son costosos o exigen técnicas con penetración corporal. Por tales razones, la valoración diagnóstica debe orientarse de manera

racional por los datos de la anamnesis y la exploración física cuidadosas (fig. 40-3A). Si no se obtiene información en ambas, pudieran estar justificados estudios simples de selección para orientar la práctica de estudios más complejos (fig. 40-3B). Por medio de los datos de anamnesis, de la exploración (cuadro 40-4) y de los análisis sistemáticos de sangre, se buscará identificar el mecanismo de la diarrea, descubrir los vínculos útiles para el diagnóstico y valorar el estado nutricional y de los líquidos y electrolitos. Hay que interrogar al paciente sobre el comienzo, duración, evolución y factores que empeoran (alimentarios principalmente) o que alivian la diarrea, así como sobre las características de las heces diarreicas. Debe tomarse nota de la presencia o ausencia de incontinencia fecal, fiebre, pérdida de peso, dolor, ciertos factores de riesgo (viajes, consumo de fármacos, contactos con otras personas con diarrea) y de las demás manifestaciones extraintestinales habituales (lesiones cutáneas, artralgias, aftas bucales). Un antecedente familiar de colon irritable o esprue puede indicar esas posibilidades.

Los datos de la exploración física pueden proporcionar pistas, como tumoraciones tiroideas, sibilancias, soplos cardiacos, edemas,



A



B

**Figura 40-3** Diarrea crónica. **A.** Tratamiento inicial basado en los síntomas o signos acompañantes. **B.** Valoración basada en datos de alguna técnica de detección inicial adecuada, con limitaciones de edad respecto a enfermedad orgánica. IBS, Síndrome de colon irritable; Hb, hemoglobina; Alb, albúmina; MCV, volumen

corpuscular medio (*mean corpuscular volume*); MCH, hemoglobina corpuscular media (*mean corpuscular hemoglobin*); OSM, osmolaridad. (Con autorización de M Camilleri: *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2:198, 2004.)

**CUADRO 40-4 Exploración física de sujetos con diarrea crónica**

1. ¿Existen manifestaciones generales que sugieren malabsorción o enfermedad intestinal inflamatoria (IBD) como anemia, dermatitis herpetiforme, edema o hipocratismo digital?
2. ¿Se advierten manifestaciones que sugieren alguna neuropatía autonómica o enfermedad conjuntiva primaria, en pupilas, o trastornos con la postura ortostática, en piel, manos o articulaciones?
3. ¿Se identifica alguna tumoración o dolor a la palpación en el abdomen?
4. ¿Se observan anomalías de la mucosa del recto o defectos en él o alteración en las funciones del esfínter anal?
5. ¿Se advierten manifestaciones mucocutáneas de enfermedad generalizada como dermatitis herpetiforme (enfermedad celiaca); eritema nudoso (colitis ulcerosa); hiperemia (carcinoma) o úlceras de la boca correspondientes a IBD o enfermedad celiaca?

hepatomegalia, masas abdominales, adenopatías, lesiones mucocutáneas, fistulas perianales y la posible relajación del esfínter anal. En sangre periférica, la presencia de leucocitosis, tasa de eritrosedimentación elevada o incremento de proteína C reactiva, son signos de inflamación y la anemia indica pérdidas de sangre o carencias nutricionales; puede observarse eosinofilia en las parasitosis, neoplasias, colagenopatías, cuadros alérgicos y en la gastroenteritis eosinofílica. El análisis bioquímico sanguíneo puede descubrir trastornos hepáticos y alteraciones de los electrolitos u otras alteraciones metabólicas. La medición de los anticuerpos contra la transglutaminasa hística a veces resulta útil para identificar enfermedad celiaca.

A menudo, durante la primera entrevista está indicado realizar un ciclo terapéutico de prueba, que puede ser resolutivo y muy rentable cuando se sospecha un trastorno preciso. Por ejemplo, la diarrea acuosa crónica que cesa con el ayuno en una persona joven y por lo demás sana puede justificar la prueba de una dieta con bajo contenido de lactosa; una inflamación con diarrea persistente que comenzó después de una excursión a una montaña justifica emprender un lapso de prueba con metronidazol ante la posibilidad de una giardiasis, y una diarrea posprandial que persiste tras la ablación ileal puede tratarse con colestiramina antes de llevar a cabo más estudios clínicos. Cuando los síntomas perduran es necesario algún estudio adicional.

Hay cuadros que pueden sospecharse en la primera entrevista, como la enfermedad inflamatoria intestinal idiopática, pero a veces se necesitan otras pruebas encaminadas a confirmar un diagnóstico y a precisar la gravedad o la extensión de una enfermedad para encauzar bien el tratamiento. Cuando se sospecha un síndrome de colon irritable, el paciente debe someterse en primer lugar a una proctosigmoidoscopia con toma de biopsia de la mucosa; si los datos son normales se debe tranquilizar al paciente y, si está indicado, hay que tratarle con antiespasmódicos, antidiarreicos y agentes hidrófilos que aumenten el volumen del contenido intestinal y también con ansiolíticos o antidepresivos. Todo paciente con diarrea crónica y hematoquezia debe ser estudiado con colonoscopia y con análisis microbiológico de las heces.

Se calcula que en dos tercios de diarreas crónicas, después de un primer estudio, la causa sigue sin descubrirse y es necesario realizar otras pruebas. La reunión y el análisis de las heces de varios días permiten obtener datos objetivos que faciliten confirmar el diagnóstico o identificar el tipo de diarrea, así como realizar la selección prioritaria de otras pruebas más idóneas según el caso (fig. 40-3B). Si las heces pesan más de 200 g/día hay que realizar otros análisis, como la concentración de electrolitos, pH, búsqueda de hemorragias ocultas, examen de los leucocitos (o el estudio de las proteínas leucocíticas), valoración cuantitativa de la grasa y un análisis para detectar la presencia de laxantes en las heces.

En las diarreas secretoras (acuosas, con diferencia osmótica normal), hay que reconsiderar los posibles efectos secundarios de algún fármaco o de ciertos laxantes usados subrepticamente. También hay que hacer estudios microbiológicos con coprocultivos para identificar bacterias (utilizando además medios apropiados para *Aeromonas* y *Plesiomonas*), examen de las heces en busca de pará-

sitos o sus huevos y análisis para identificar los antígenos de *Giardia* (la prueba más sensible de la giardiasis). Se puede descartar la proliferación bacteriana excesiva en el intestino delgado al cultivar muestras del contenido intestinal obtenido por aspiración y realizar recuentos de colonias, o por medio de pruebas con glucosa o xilosa para medir el hidrógeno u otro metabolito (p. ej.,  $^{14}\text{CO}_2$ ) en el aire espirado (prueba del aliento). Sin embargo, la interpretación de las pruebas del aliento puede ser ambigua o confusa en los trastornos del tránsito intestinal.

La endoscopia alta, la colonoscopia con toma de muestras de biopsia y el estudio radiológico del intestino delgado son útiles para descartar una enfermedad estructural o un trastorno inflamatorio oculto. Cuando los datos de la anamnesis u otros datos lo sugieran, deben hacerse pruebas de detección de las hormonas peptídicas, como las concentraciones séricas de gastrina, VIP, calcitonina y de la hormona tiroidea u hormona estimulante de la tiroides, o la cuantificación del ácido 5-hidroxiindolacético y de la histamina en orina.

Estudios adicionales que deben realizarse en la diarrea osmótica deben orientarse a demostrar intolerancia a la lactosa y la ingestión de magnesio, las dos causas más importantes de esta clase de diarrea. Un pH fecal bajo apunta a malabsorción de carbohidratos; la malabsorción de lactosa se puede confirmar con pruebas del aliento con uso de lactosa, al observar los efectos de la dieta sin lactosa y de la administración de este disacárido (prueba estimulante; p. ej., con 1 L de leche). Pocas veces puede identificarse la lactasa en muestras de biopsia del intestino delgado. Si las heces contienen niveles altos de magnesio o de laxantes hay que pensar en la ingestión inadvertida o subreptica de estos productos y conviene pedir ayuda al psiquiatra.

En los casos de esteatorrea confirmada debe realizarse una endoscopia con toma de material para biopsia del intestino delgado (y aspiración del contenido intestinal en busca de *Giardia* y para realizar cultivos con recuento de colonias); si estas técnicas no aclaran el diagnóstico, el siguiente paso suele ser un estudio radiológico del intestino delgado. Si no se obtienen datos positivos en las pruebas de intestino delgado o si se sospecha de una pancreatopatía, habrá que descartar por medio de estudios directos la insuficiencia exocrina del páncreas y para ello se puede utilizar la prueba de estimulación de secretina-colecistocinina o una variación que se practique con endoscopia. En términos generales, no se practican más métodos indirectos como la cuantificación de la actividad de quimiotripsina en heces o la prueba de bentiromida, por su baja sensibilidad y especificidad.

Debe sospecharse la presencia de diarreas inflamatorias crónicas cuando las heces contienen sangre o leucocitos. Esos datos deben inducir a realizar coprocultivos, examen de las heces en busca de parásitos y sus huevos, análisis para detectar la toxina de *C. difficile*, una colonoscopia con toma de biopsia y, si está indicado, un examen del intestino delgado con medio de contraste.

**TRATAMIENTO** Diarrea crónica

El tratamiento de la diarrea crónica varía según la causa en cada caso concreto y puede ser curativo, supresor o empírico. Si se puede erradicar la causa, el tratamiento tiene efectos curativos, como ocurre al extirpar un cáncer colorrectal, al administrar antibióticos en la enfermedad de Whipple o al interrumpir el consumo de un fármaco nocivo. En muchos procesos crónicos, la diarrea se puede controlar al suprimir los mecanismos subyacentes. Así ocurre al eliminar la lactosa de la dieta cuando hay una deficiencia de lactasa; o al suprimir los alimentos con gluten en el esprue celiaco; al utilizar los glucocorticoides u otros antiinflamatorios en la enfermedad inflamatoria intestinal, agentes adsorbtivos, como la colestiramina, en la malabsorción de los ácidos biliares en el íleon; los inhibidores de la bomba de protones, como el omeprazol, en la hipersecreción gástrica de los gastrinomas; los análogos de la somatostatina, como el octreótido, en los carcinoides malignos; los inhibidores de las prostaglandinas, como la indometacina, en el carcinoma medular de la tiroides; y las enzimas pancreáticas sustitutivas, en la insuficiencia



exocrina del páncreas. Cuando la causa o el mecanismo exacto de una diarrea no es evidente en el estudio diagnóstico, aún se puede aliviar la diarrea con tratamiento empírico. Los opiáceos de acción leve, como difenoxilato o loperamida, suelen resultar útiles en las diarreas acuosas de poca o moderada intensidad, pero si su gravedad es mayor puede tener más eficacia la codeína o la tintura de opio. Ahora bien, estos fármacos antiperistálticos deben evitarse en la enfermedad inflamatoria intestinal, ya que podrían desencadenar megacolon tóxico. La clonidina, un agonista adrenérgico  $\alpha_2$ , puede suprimir la diarrea de origen diabético. La reposición de líquidos y electrolitos es una medida terapéutica importante en todos los pacientes con diarrea crónica (véase el apartado “Diarrea aguda” antes en este capítulo). Asimismo, en ocasiones es necesario reponer las vitaminas liposolubles en los pacientes con esteatorrea crónica.

## ESTREÑIMIENTO

### DEFINICIÓN

El estreñimiento es un síntoma frecuente en la práctica clínica y por lo común consiste en la defecación persistentemente difícil, poco frecuente o aparentemente incompleta. Dado el amplio margen que tienen los hábitos normales de la evacuación intestinal, es difícil definir con exactitud el estreñimiento. La mayoría de las personas realiza tres evacuaciones a la semana como mínimo, pero la frecuencia de las deposiciones no es por sí sola un criterio suficiente para imponer la etiqueta diagnóstica de estreñimiento. Muchos pacientes estreñidos describen una frecuencia normal de la defecación, pero se quejan de molestias subjetivas, como esfuerzos excesivos, distensión en la parte baja del abdomen, sensación de evacuaciones incompletas o de expulsar heces muy duras. Se debe analizar en detalle los síntomas de cada paciente para averiguar lo que quieren decir con “estreñimiento” o con “dificultades” para la defecación.

La forma y la consistencia de las heces suelen guardar una estrecha relación con el tiempo transcurrido desde la defecación anterior. Cuando el tránsito es lento hay heces duras o en forma de bolas, mientras que el tránsito rápido produce heces laxas y acuosas. Tanto las heces en bolas pequeñas como las muy grandes son más difíciles de expulsar que las normales.

La sensación que producen las heces duras o la necesidad de realizar esfuerzos excesivos es más difícil de valorar objetivamente, pero la mejor manera de saber si un paciente tiene dificultades para defecar es averiguar si tiene necesidad de emplear enemas o de utilizar los dedos para desimpactar las heces.

Los factores psicosociales o culturales también pueden ser importantes. La persona cuyos padres concedieron enorme importancia a la defecación diaria sentirá enorme preocupación si deja de defecar un día; algunos niños “retienen excrementos” para que se les preste atención o por temor a que sientan dolor por la irritación anal y algunos adultos por lo común no conceden importancia o retrasan los estímulos que indican la proximidad de la defecación.

### ETIOLOGÍA

Desde el punto de vista fisiopatológico, el estreñimiento crónico se debe por lo regular a la ingestión insuficiente de fibra vegetal, a trastornos del tránsito por el colon o de la función anorrectal consecutivos a algún problema neurogastrointestinal o a la acción de ciertos fármacos; o surge junto con cualesquiera de las múltiples enfermedades generalizadas que afectan al tubo digestivo (cuadro 40-5). El estreñimiento de reciente aparición puede ser un síntoma de algún trastorno orgánico importante, como un tumor o una estenosis. En el *estreñimiento idiopático*, algunos pacientes tienen vaciamiento retardado del colon ascendente y transversal, con tránsito más prolongado (a menudo en el colon proximal) y escasa frecuencia de las contracciones propagadas de gran amplitud (HAPC) propulsivas. La *obstrucción de salida para la defecación* (llamada también *trastorno de la evacuación*) es capaz de retrasar el tránsito por el colon y se corrige mediante un mecanismo de biorretroalimentación (reeducación del enfermo con la defecación alterada). El estreñimiento de cualquier origen puede agravarse cuando una enfermedad crónica produce deterioro físico o mental que tiene como consecuencia inactividad o inmovilidad física.

## CUADRO 40-5 Causas de estreñimiento en adultos

Tipos de estreñimiento y causas	Ejemplos
<b>Comienzo reciente</b>	
Obstrucción del colon	Neoplasia; estenosis: isquémica, diverticular, inflamatoria
Espasmo del esfínter anal	Fisura anal, hemorroides dolorosas
Medicamentos	
<b>Crónico (a largo plazo)</b>	
Síndrome de colon irritable	Estreñimiento predominante y que causa alteraciones
Medicamentos	Bloqueadores del calcio, antidepresivos
Seudoobstrucción colónica	Estreñimiento por tránsito lento, megacolon (en ocasiones, enfermedad de Hirschsprung o de Chagas)
Trastornos de la evacuación por recto	Disfunción del piso pélvico, anismo, síndrome de descenso perineal, prolapso de mucosa rectal, rectocele
Endocrinopatías	Hipotiroidismo, hipercalcemia, embarazo
Trastornos psiquiátricos	Depresión, trastornos de la alimentación, fármacos
Enfermedades del sistema nervioso	Mal de Parkinson, esclerosis múltiple, lesión de médula espinal
Miopatías generalizadas	Esclerosis generalizada o sistémica progresiva

### ESTUDIO DEL PACIENTE

#### Estreñimiento

La anamnesis detallada debe profundizar en los síntomas del paciente y confirmar si hay realmente estreñimiento, basándose en la frecuencia (p. ej., menos de tres evacuaciones por semana), en la consistencia de las heces (pastosas o duras), en esfuerzos excesivos para defecar, en la larga duración del acto de la defecación, o en la necesidad de apoyar el perineo o de manipular con los dedos la región anorrectal. En la inmensa mayoría de los casos (probablemente >90%) no hay causa subyacente (cáncer, depresión o hipotiroidismo) y el estreñimiento mejora con hidratación generosa, con la práctica de ejercicio y con la adición de fibra a la dieta (15 a 25 g/día). Son elementos clave: la alimentación equilibrada, el control de los medicamentos utilizados y la atención de los problemas psicosociales. La exploración física, en particular el tacto rectal, debe ayudar a excluir la mayor parte de los trastornos importantes que producen estreñimiento y posiblemente aporten datos sugerentes de algún trastorno de la evacuación (p. ej., aumento del tono del esfínter anal).

Si existe pérdida de peso, hemorragia rectal o anemia, además del estreñimiento, es indispensable realizar una sigmoidoscopia y además una enema con material radiopaco, o una colonoscopia, ante todo en los pacientes de más de 40 años, con el fin de descartar una enfermedad estructural como cáncer o estenosis. En estos casos, la colonoscopia sola es más rentable, ya que permite tomar muestras de las lesiones de la mucosa, para biopsia, realizar poliplectomía o dilatar las estenosis. Practicar enema con material radiopaco tiene ventajas sobre la colonoscopia cuando el estreñimiento no conlleva otros síntomas, ya que es menos costosa y permite diagnosticar la dilatación del colon y todas las estenosis o lesiones importantes de la mucosa que probablemente existirán en ese caso. La melanosis del colon, o pigmentación de la mucosa del colon, es un signo del consumo de laxantes a base de antraquinonas, como la cáscara sagrada o el sen, aunque esto se puede descubrir igualmente con los datos de la anamnesis detallada. Las radiografías del colon también sirven para descubrir algún trastorno inesperado, como el megacolon o el colon “por laxantes”. La cuantificación del calcio, potasio y de la hormona estimulante de la tiroides en el suero permitirá descubrir a los pocos pacientes que presentan trastornos metabólicos.

Es posible que los pacientes con estreñimiento más rebelde no mejoren con el solo aumento del consumo de fibra vegetal y hay que

ayudarles para que adquieran un hábito o pauta de evacuación: tomar un laxante osmótico (lactulosa, sorbitol, polietilenglicol) y evacuar con enema o un supositorio de glicerina, según necesidades. Después de desayunar se aconseja permanecer unos 15 o 20 min en el retrete, sin distraerse ni realizar esfuerzos, ya que los esfuerzos excesivos pueden contribuir a la formación de hemorroides y si el piso de la pelvis es débil o hay una lesión del nervio pudiendo, varios años después puede producirse obstrucción de la defecación por un síndrome de perineo descendido. Se supone que los pacientes que no mejoran con estas medidas sencillas o que necesitan un tratamiento prolongado con estimulantes del peristaltismo, con el consiguiente riesgo de padecer un síndrome por abuso de laxantes, padecen estreñimiento grave o rebelde al tratamiento y deben someterse a nuevos estudios (fig. 40-4). También se cuenta con agentes nuevos que inducen la secreción (como lubiprostona, un activador de conductos de cloruro).

**ESTUDIO DEL ESTREÑIMIENTO INTENSO**

Hay una minoría de pacientes estreñidos (quizá <5%) considerados como casos graves o “resistentes al tratamiento” y que es muy probable que tengan que ser atendidos por un gastroenterólogo o enviados a un centro especializado. Cuando se vigilan a veces se descubre una causa desconocida con anterioridad como alteraciones de la evacuación, abuso de laxantes, simulación o trastornos psiquiátricos. En muchos pacientes son útiles los estudios fisiológicos de colon y suelo pélvico, así como del estado psíquico, si se pretende una selección racional de la terapéutica. Aun en estos pacientes seleccionados exhaustivamente que tienen estreñimiento grave, se identifica alguna causa de su problema sólo en 66% de quienes son enviados a instituciones de tercer nivel (especialidades) (véase más adelante en este capítulo).

**Medición del tránsito del colon**

Las pruebas de tránsito con un marcador radioopaco son sencillas, reproducibles, por lo general inocuas, fiables y muy adecuadas en la práctica clínica para valorar a los pacientes estreñidos. Hay varios métodos de valor constatado que son muy sencillos. Por ejemplo, cinco días después de ingerir el material radioopaco se obtiene una radiografía, la cual debe indicar que 80% del marcador ha sido eliminado del colon sin el uso de laxantes o enemas. Este método no permite valorar el tránsito por el estómago ni el intestino delgado.

El estudio radioisotópico con una cápsula de liberación retardada que contiene partículas marcadas radiactivamente es un método no invasor y de baja exposición a la radiación que se ha utilizado para averiguar si la función del colon durante 24 a 48 h es normal, rápida o lenta. Esta estrategia permite valorar simultáneamente el tránsito por estómago, intestino delgado (que puede ser importante en más o menos 20% de pacientes en que hay retraso del tránsito del colon, porque puede reflejar un trastorno más generalizado de la motilidad del tubo digestivo) y del colon. Sus inconvenientes son el mayor costo y la necesidad de usar materiales que tienen que prepararse en un laboratorio de medicina nuclear.

**Pruebas anorrectales y del piso de la pelvis**

Se sospecha la existencia de trastornos funcionales del piso de la pelvis cuando hay dificultades para evacuar el recto, sensación persistente de ocupación rectal, dolor rectal y necesidad de acudir a la extracción digital de las heces, de comprimir la pared posterior de la vagina, de apoyar el perineo durante el esfuerzo de la defecación y de realizar un esfuerzo excesivo. Estos síntomas tan importantes deben compararse con la sensación de evacuación rectal incompleta que es habitual en el síndrome del colon irritable.

La valoración psicológica formal permite detectar problemas con la alimentación, con los “aspectos de control”, depresión o cuadros de estrés postraumático, que pueden mejorar con intervención cognitiva de otra índole y ser importantes para recuperar la calidad de vida en individuos cuyo cuadro inicial es de estreñimiento crónico.

Una prueba clínica sencilla que puede realizarse en el consultorio para comprobar la falta de relajación del músculo puborrectal consiste en pedir al paciente, durante el tacto rectal, que haga fuerza para expulsar el dedo índice. El movimiento del músculo puborrectal hacia atrás durante el esfuerzo indicará si hay buena coordinación de los músculos del piso de la pelvis.

También es bastante fácil medir clínicamente el descenso perineal al colocar al paciente en decúbito lateral izquierdo y observar si el descenso del perineo es escaso o nulo (<1.5 cm indica un trastorno funcional del piso de la pelvis) o si los esfuerzos provocan demasiado abombamiento perineal con respecto a los puntos óseos de referencia (>4 cm indican descenso perineal excesivo).

Un estudio útil de la evacuación es la prueba de expulsión de un globo. El operador coloca una sonda vesical con un globo en la punta, que se infla con 50 ml de agua. En circunstancias normales el individuo sentado en un retrete en decúbito lateral izquierdo puede expulsarlo; en la posición lateral se cuantifica el peso necesario para facilitar la expulsión del globo y normalmente ésta se da al agregar menos de 200 gramos.

La manometría anorrectal, si se utiliza para valorar a sujetos con estreñimiento extenso, permite a veces identificar un tono excesivamente alto en el reposo (>80 mmHg), o de contracción del esfínter anal, lo cual sugiere anismo (espasmo del esfínter mencionado). El estudio comentado también identifica síndromes raros, como la enfermedad de Hirschsprung del adulto, porque falta el reflejo inhibitorio rectoanal.

La defecografía (enema dinámica de bario que incluye proyecciones laterales practicadas durante la expulsión del material de contraste) permite identificar “anormalidades leves” en muchos pacientes; los hallazgos más notables son los cambios medidos en el ángulo rectoanal, los defectos anatómicos del recto, como prolapso de su mucosa interna y enteroceles o rectoceles. Sólo unos cuantos pacientes identifican cuadros que pueden corregirse quirúrgicamente; comprenden invaginación grave de todas las capas del intestino con obstrucción completa del orificio de salida por obturación infundibuliforme del conducto anal, o un rectocele extraordinariamente grande que de manera preferente se llena durante los intentos de defecación, en vez de expulsar el bario por el ano. En resumen, la defecografía obliga a contar con un radiólogo interesado y experto y las anormalidades no son patognomónicas de la disfunción del suelo pélvico. La causa más común de la obstrucción del conducto de salida es que el músculo puborrectal no se relaja, pero tal situación no se identifica en la defecografía, sino que se necesita un estudio dinámico como la proctografía. Otra posibilidad ha sido el uso de resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) y con ella se obtiene mayor información sobre la estructura y la función del suelo pélvico, el estado de la porción distal del colon y recto y los esfínteres anales.

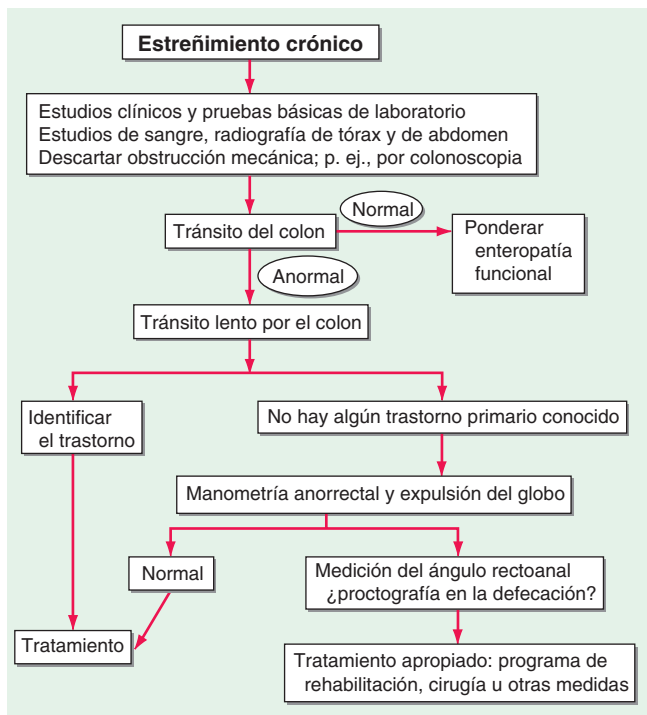


Figura 40-4 Algoritmo para el tratamiento del estreñimiento.

Los estudios con imágenes dinámicas, como la proctografía durante la defecación o la expulsión por gammagrafía, de heces artificiales, permiten medir el descenso del perineo y el ángulo anorrectal en reposo durante la compresión y el esfuerzo; y la expulsión gammagráfica permite medir la cantidad de "heces artificiales" evacuadas. El hecho de que el ángulo recto anal no se rectifique 15°, al menos durante la defecación, confirma la disfunción del suelo pélvico.

Las exploraciones neurológicas (como la electromiografía), son más útiles para valorar a los pacientes con incontinencia que para los que tienen síntomas compatibles con obstrucción a la defecación. La ausencia de signos neurológicos en los miembros inferiores indica que cualquier dato objetivo de deservación del músculo puborrectal se debe a una lesión de la pelvis (p. ej., obstétrica) o a la distensión del nervio pudiendo consecutiva a esfuerzos crónicos de larga duración. El estreñimiento es frecuente en sujetos con lesiones medulares, enfermedades neurológicas como la de Parkinson, esclerosis múltiple y neuropatías de origen diabético.

Las respuestas provocadas de la médula espinal que se obtienen aplicando estímulos eléctricos al recto o estímulos magnéticos a la médula lumbosacra para generar la contracción del esfínter externo del ano sirven para diagnosticar a los pacientes que padecen neuropatías limitadas a la región sacra y que tienen una velocidad de conducción residual suficiente como para ser tratados con métodos de biorretroalimentación.

En resumen, la prueba de expulsión de un globo es una prueba importante para la detección selectiva de los trastornos funcionales anorrectales. Si resulta positiva, los métodos apropiados para valorar a los pacientes con una presunta obstrucción a la defecación son los que estudian la anatomía del recto o de los esfínteres anales y los que exploran la relajación del piso de la pelvis.

## TRATAMIENTO Estreñimiento

Una vez conocida la causa del estreñimiento pueden tomarse decisiones terapéuticas. El estreñimiento por tránsito lento requiere tratamiento médico o quirúrgico energético; el anismo o los trastornos funcionales del piso de la pelvis suelen responder a los métodos de biorretroalimentación (fig. 40-4). Sin embargo, solamente 60% de los enfermos, en promedio, con estreñimiento grave tienen algún problema funcional (50%, retraso en el tránsito del colon y otro 50%, un problema de evacuación). Los individuos con lesiones de médula espinal u otros cuadros neurológicos necesitan un régimen minucioso que suele incluir estimulación del recto, enemas terapéuticas y la administración de laxantes en un horario muy preciso.

Las personas con estreñimiento por tránsito lento pueden ser tratadas con laxantes hidrófilos, osmóticos, procinéticos, secretorios y estimulantes que incluyen la fibra vegetal, productos de *Plantago*, leche de magnesia, lactulosa, polietilenglicol (solución para lavado del colon), lubiprostona y bisacodilo. Los nuevos fármacos orientados a mejorar la motilidad y la secreción pudieran ser aplicables en circunstancias como colon irritable, en que predomina el estreñimiento en mujeres, o estreñimiento grave. Si es ineficaz un lapso de prueba de tres a seis meses con tratamiento médico y los individuos persisten en su estreñimiento por lentitud de tránsito no vinculado con obstrucción de la defecación, habrá que pensar en la práctica de colectomía por laparoscopia, con ileorrectostomía; sin embargo, no se emprenderán tales métodos si hay manifestaciones ininterrumpidas de un trastorno de la evacuación o de un trastorno generalizado

de la motilidad del tubo digestivo. Está justificado el envío del enfermo a un centro especializado para la práctica de más pruebas de la función motora del colon. La decisión de recurrir a la cirugía se facilita en casos de megacolon y megarrecto. Las complicaciones posquirúrgicas comprenden la obstrucción de intestino delgado (11%) y expulsión involuntaria de excremento, particularmente durante la noche en el primer año después de la operación. La frecuencia de defecación incluye tres a ocho sesiones al día durante el primer año, para disminuir a una a tres al día en el segundo año después de la cirugía.

Los pacientes que padecen trastornos mixtos (evacuación y tránsito o motilidad) deben aprender a reutilizar el piso de la pelvis (biorretroalimentación y relajación muscular), buscar asesoría psicológica y seguir el asesoramiento en cuanto a la alimentación antes de acudir a la colectomía e ileoproctostomía si el estudio del tránsito colónico no se normaliza y los síntomas persisten a pesar de la biorretroalimentación y el tratamiento médico optimizado. En personas con la sola disfunción del suelo pélvico, la rehabilitación por biorretroalimentación conlleva un índice de buenos resultados de 70 a 80%, medido por la obtención de hábitos defecatorios cómodos. Los intentos para tratar la disfunción del suelo pélvico por medio de operaciones (corte del esfínter anal interno-músculo puborrectal) han producido resultados mediocres y han sido abandonados en gran medida.

## LECTURAS ADICIONALES

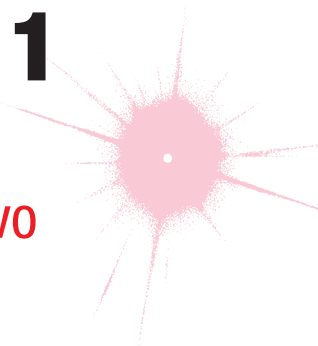
- BARTLETT JG: Narrative review: The new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease. *Ann Intern Med* 145:758, 2006
- BINDER HJ: Causes of chronic diarrhea. *N Engl J Med* 355:236, 2006
- CAMILLERI M: Chronic diarrhea: A review on pathophysiology and management for the clinical gastroenterologist. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2:198, 2004
- DUPONT HL: Clinical practice. Bacterial diarrhea. *N Engl J Med* 361:1560, 2009
- LEMBO A, CAMILLERI M: Chronic constipation. *N Engl J Med* 349:1360, 2003
- MUSHER DM, MUSHER BL: Contagious acute gastrointestinal infections. *N Engl J Med* 351:2417, 2004
- NAVANEETHAN U, GIANNELLA RA: Mechanisms of infectious diarrhea. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 5:637, 2008
- RIDDLE MS, et al: Effect of adjunctive loperamide in combination with antibiotics on treatment outcomes in traveler's diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 47:1007, 2008
- ROSTOM A, et al: American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 131:1981, 2006
- WALD A: Clinical practice. Fecal incontinence in adults. *N Engl J Med* 356:1648, 2007
- WALTERS JR, et al: A new mechanism for bile acid diarrhea: defective feedback inhibition of bile acid biosynthesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 7:1189, 2009
- WHITEHEAD WE, BHARUCHA AE: Diagnosis and treatment of pelvic floor disorders: What's new and what to do. *Gastroenterology* 138:1231, 2010



# CAPÍTULO 41

## Hemorragia del tubo digestivo

Loren Laine



La hemorragia del tubo digestivo puede manifestarse de cinco formas. La *hematemesis* es el vómito de sangre roja o “en posos de café”. La *melena* se caracteriza por heces malolientes y de color negruzco, de aspecto similar al alquitrán. La *hematoquezia* es la evacuación de sangre de color rojo brillante o granate por el recto. La *hemorragia gastrointestinal oculta* (OGIB, *occult gastrointestinal bleeding*) puede descubrirse con un análisis de sangre oculta en heces o por la presencia de deficiencia de hierro. Por último, a veces los pacientes presentan sólo *síntomas de anemia o de pérdida de sangre*, como mareo, síncope, angina de pecho o disnea.

### ■ CAUSAS DE HEMORRAGIA DEL TUBO DIGESTIVO

#### Hemorragia del tubo digestivo alto

(Cuadro 41-1.) En Estados Unidos y en Europa la incidencia anual de hospitalizaciones por hemorragia oculta del tubo digestivo alto (UGIB *upper gastrointestinal bleeding*) es cercana a 0.1%, con mortalidad de 5 a 10%. No es frecuente que aquéllos mueran exangües; suelen fallecer por la descompensación de enfermedades subyacentes. En los pacientes menores de 60 años que no padecen neoplasias malignas ni insuficiencia funcional de ningún órgano, la mortalidad es <1%. Entre los factores clínicos independientes que señalan peligro de muerte en pacientes hospitalizados por UGIB recurrente son senectud, coexistencia de otras enfermedades y deterioro hemodinámico (taquicardia o hipotensión).

Las úlceras pépticas son la causa más frecuente de UGIB y explican incluso 50% de los casos, en promedio; una proporción cada vez mayor proviene del consumo de antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), en tanto que ha disminuido la prevalencia de ataque de *Helicobacter pylori*. Los desgarros de Mallory-Weiss causan 5 a 10% de los casos. El porcentaje de pacientes que sangran a causa de las varices oscila entre 5 y 40%, aproximadamente, según la población estudiada. Es frecuente que la gastropatía erosiva o hemorrágica [p. ej., causada por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) o por alcohol] y la esofagitis erosiva produzcan UGIB leves, pero rara vez son importantes.

**Úlcera péptica** Además de las manifestaciones clínicas, las características de la úlcera en la endoscopia también son datos importantes para el pronóstico. Hasta 33% de los pacientes con hemorragias activas o con

un vaso visible que no sangra volverá a sangrar y necesitará una intervención urgente si sigue un tratamiento conservador. Estos pacientes mejoran claramente si se tratan por vía endoscópica con electrocoagulación bipolar, sondas térmicas, o con inyecciones esclerosantes (p. ej., de alcohol absoluto, adrenalina al 1:10 000), con lo que disminuyen las hemorragias, la permanencia hospitalaria, las tasas de mortalidad y los costos. En cambio, en los pacientes con una úlcera de base limpia, la posibilidad de que repitan las hemorragias es casi nula. Si no hay otra razón para la hospitalización, estos pacientes deben ser dados de alta el mismo día de su ingreso en el hospital, una vez estabilizada su situación. Los pacientes en los que el fondo de la úlcera contiene sangre deben permanecer hospitalizados durante tres días, ya que la mayor parte de las hemorragias recidivantes se produce durante ese periodo.

Los estudios clínicos comparativos y con asignación al azar demuestran que la administración intravenosa constante de una solución que contenga una dosis elevada de inhibidores de la bomba de protones (PPI, *proton pump inhibitor*) (p. ej., bolo de 80 mg de omeprazol y 8 mg/h en la solución) diseñada para mantener el pH intragástrico por arriba de 6 y mejorar la estabilidad del coágulo, reduce la hemorragia ulterior y la mortalidad en los pacientes con úlceras de alto riesgo (hemorragia activa, vasos visibles no hemorrágicos, coágulo adherente) cuando se administra después del tratamiento endoscópico. La institución del tratamiento con PPI en todo paciente con UGIB reduce las características de alto riesgo de las úlceras (p. ej., hemorragia activa) pero no mejora mucho las secuelas como hemorragia ulterior, transfusiones o mortalidad en comparación con el tratamiento que se inicia sólo cuando se identifican úlceras de alto riesgo en el momento de la endoscopia.

En ausencia de medidas preventivas, cerca de 33% de los pacientes con úlceras hemorrágicas sangra de nuevo en los siguientes dos años. Para prevenir las úlceras recurrentes se toman en consideración los tres factores principales de la patogenia ulcerosa, *H. pylori*, NSAID y ácido. La erradicación de *H. pylori* en los pacientes con úlceras hemorrágicas reduce la frecuencia de una nueva hemorragia por debajo de 5%. Cuando se forma una úlcera hemorrágica en un paciente que recibe NSAID, éstos se suspenden siempre que sea posible. Cuando se deben prolongar o reiniciar, se agrega un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX 2) (coxib) y un PPI. El tratamiento aislado con PPI o coxib tiene una frecuencia anual de hemorragia aproximada de 10% en los pacientes con una úlcera hemorrágica reciente; la combinación de coxib y un PPI reduce mucho más las hemorragias ulcerosas recurrentes. Cuando un paciente recibe dosis reducidas de ácido acetilsalicílico por cardiopatía isquémica, su tratamiento se debe reinstaurar tan pronto como sea posible una vez que ha cedido el episodio hemorrágico (es decir,  $\leq 7$  días). En un estudio con asignación al azar se demostró que si el ácido acetilsalicílico no se reinicia, la diferencia de una nueva hemorragia es mínima (5% frente a 10% a 30 días) pero la mortalidad a 30 días aumenta considerablemente (9% en comparación con 1%) al igual que a 8 semanas (13% en comparación con 1%) con el reinicio inmediato de ácido acetilsalicílico. Los pacientes con úlceras hemorrágicas no dependientes de *H. pylori* o NSAID deben recibir la dosis completa del tratamiento antisecrecor por tiempo indefinido. **Las úlceras pépticas se describen en el capítulo 293.**

**Desgarros de Mallory-Weiss** Los datos clásicos en el interrogatorio consisten en vómito, arcadas o tos, seguidos de hematemesis, ante todo en sujetos alcohólicos. La hemorragia por estos desgarros, que suelen aparecer en el lado gástrico de la unión gastroesofágica, en 80 a 90% de los casos se cobe espontáneamente y reaparece sólo en 0 a 7%. El tratamiento endoscópico resulta eficaz durante la fase de hemorragia activa. En ciertos casos se requiere angiografía terapéutica con goteo endoarterial de vasopresina o embolización y tratamiento quirúrgico con sutura del desgarro. **Los desgarros de Mallory-Weiss se explican en el capítulo 292.**

**Varices esofágicas** Los pacientes con hemorragia de varices tienen peor pronóstico que los que sangran por otras causas. El tratamiento endoscópico realizado en ese momento disminuye la repetición de las hemorragias y las sesiones endoscópicas repetidas para suprimir las varices disminuyen en grado considerable la reaparición de la hemorragia y la mortalidad. La técnica más idónea es la ligadura endoscópica de las varices esofágicas, porque la hemorragia reaparece menos veces, la mortalidad disminuye, hay menos complicaciones locales y se necesitan

#### CUADRO 41-1 Orígenes de hemorragia en enfermos hospitalizados por hemorragia del tubo digestivo

Origen de la hemorragia	Proporción de pacientes, %
Úlceras	31-67
Varices	6-39
Desgarros de Mallory-Weiss	2-8
Erosiones gastroduodenales	2-18
Esofagitis erosiva	1-13
Neoplasias	2-8
Ectasias vasculares	0-6
Causa no identificada	5-14

**Fuente:** Información sobre hospitalizaciones desde el año 2000 en adelante tomado de la Am J Gastroenterol 98:1494, 2003; Gastrointest Endosc 57:AB147, 2003; 60:875, 2004; Eur J Gastroenterol Hepatol 16:177, 2004; 17:641, 2005; J Clin Gastroenterol 42:128, 2008; World J Gastroenterol 14:5046, 2008; Dig Dis Sci 54:333, 2009.

menos sesiones terapéuticas para erradicar las varices, que con la escleroterapia.

El octreótido (administración IV rápida de 50 µg o 50 µg/h en venoclisis durante dos a cinco días) es útil en el control de la hemorragia aguda si se utiliza en combinación con el tratamiento endoscópico. También son eficaces otros fármacos vasoactivos como la somatostatina y la terlipresina que no se distribuyen en Estados Unidos. También se recomienda administrar antibioticoterapia (p. ej., ceftriaxona) en los pacientes con cirrosis que manifiestan hemorragia del tubo digestivo, puesto que reducen las infecciones bacterianas y la mortalidad en esta población. A largo plazo, el tratamiento con bloqueadores β no selectivos reduce las hemorragias recurrentes por varices esofágicas. Se recomienda el tratamiento crónico con bloqueadores β y ligadura endoscópica para prevenir las varices esofágicas hemorrágicas.

En los pacientes con hemorragia persistente o recurrente pese al tratamiento endoscópico y médico, se recomiendan medidas más enérgicas por medio de una derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS, *trans-jugular intrahepatic portosystemic shunt*). En los estudios más antiguos se observaba que la mayoría de los pacientes con TIPS generaba estenosis de la derivación en los primeros dos años y necesitaba otra cirugía para mantener la permeabilidad. Gracias a las endoprótesis con revestimiento, la disfunción de la derivación ha disminuido cerca de 50% en los primeros dos años. En un estudio clínico comparativo, con asignación al azar de TIPS (con endoprótesis sin revestimiento) y derivación esplenorenal distal en pacientes con cirrosis clase A o B de Child-Pugh con varices hemorrágicas resistentes al tratamiento, no se observaron diferencias importantes en cuanto a la frecuencia de hemorragias nuevas ulteriores, encefalopatía o supervivencia, pero el número de reintervenciones con TIPS fue mucho mayor (82% en comparación con 11%). Por lo tanto, en los pacientes con cirrosis compensada y leve, la cirugía de descompresión es una opción.

La hipertensión portal también origina las hemorragias por varices gástricas, varices ectópicas situadas en el intestino delgado y colon y las de la gastropatía y enterocolopatía hipertensivas.

**Gastropatía (“gastritis”) hemorrágica y erosiva** Gastropatía o gastritis hemorrágica y erosiva es el término utilizado para designar a las hemorragias y erosiones subepiteliales que se identifican en la endoscopia. Se trata de lesiones de la mucosa y que por tanto no producen hemorragias importantes. Aparecen en varias situaciones clínicas, siendo las más trascendentes la ingestión de NSAID o de alcohol y el estrés. Cerca de 50% de los pacientes que ingieren NSAID por periodos prolongados tiene erosiones (15 a 30% sufre úlceras) y 20% de los alcohólicos bebedores activos que tienen síntomas de UGIB presenta signos de hemorragia o de erosiones subepiteliales.

Las lesiones de la mucosa gástrica relacionadas con la tensión fisiológica sólo aparecen en pacientes muy graves, como los que han sufrido traumatismos intensos, intervenciones de cirugía mayor, quemaduras de extensión superior a un tercio de la superficie corporal, enfermedades intracraneales graves o alguna otra enfermedad importante (dependencia de un respirador mecánico, coagulopatías). Es probable que las hemorragias no sean importantes, salvo que existan úlceras. La mortalidad de estos pacientes es bastante alta, dada la gravedad de la enfermedad subyacente.

La incidencia de hemorragias en las úlceras o en las lesiones de la mucosa gástrica relacionadas con el estrés ha disminuido mucho en los últimos años, tal vez por los mejores cuidados prestados a los pacientes gravemente enfermos. La profilaxis farmacológica de las hemorragias puede estar indicada en esos pacientes de alto riesgo. Datos de innumerables estudios corroboran la eficacia de los antagonistas intravenosos de los receptores H<sub>2</sub>, que son más eficaces que el sucralfato pero no mejores que la suspensión de PPI de liberación inmediata, a través de sondas nasogástricas. Las medidas profilácticas disminuyen la posibilidad de hemorragia, pero no el índice de mortalidad.

**Otras causas** Otras causas menos frecuentes de UGIB son la duodenitis erosiva, neoplasias, fistulas aortointestinales, lesiones vasculares [como la telangiectasia hemorrágica hereditaria (de Osler-Weber-Rendu) y las ectasias vasculares del antro gástrico (“estómago en sandía”)], la lesión de Dieulafoy (en la que un vaso anómalo de la mucosa sangra por un punto defectuoso de ésta), la gastropatía por prolapso (prolapso del estómago proximal en el esófago provocado por los esfuerzos del vómito, ante todo en alcohólicos), la hemobilia y la hemorragia del colédoco o del conducto pancreático.

## Hemorragias del intestino delgado

Los cuadros causantes de hemorragia del intestino delgado (hemorragias fuera del alcance del endoscopio estándar de tubo digestivo alto) son difíciles de diagnosticar y explican la mayor parte de los casos de hemorragia del tubo digestivo de causa desconocida. Por fortuna, las hemorragias del intestino delgado no son frecuentes. Las causas más frecuentes en los adultos son ectasias vasculares, tumores (p. ej., adenocarcinoma, leiomioma, linfoma, pólipos benignos, carcinoide, metástasis y lipomas), erosiones y úlceras por NSAID. Otras causas menos comunes en adultos son enfermedad de Crohn, infección, isquemia, vasculitis, varices en intestino delgado, divertículos, divertículo de Meckel, quistes por duplicación e intususcepción.

El divertículo de Meckel es la causa más frecuente de hemorragia del tubo digestivo bajo en niños, pero su frecuencia disminuye con la edad. En los adultos menores de 40 a 50 años, los tumores de intestino suelen ser la causa de la hemorragia oculta del tubo digestivo; en los pacientes mayores de 50 a 60 años la causa más frecuente son las ectasias vasculares y las lesiones inducidas por NSAID.

En lo posible, las ectasias vasculares deben tratarse por vía endoscópica. Cuando ha sido ineficaz el tratamiento endoscópico, se deben operar las ectasias vasculares localizadas en un único segmento del intestino delgado. Se han utilizado compuestos de estrógenos-progesterona para tratar ectasias vasculares, pero en un estudio clínico doble ciego no se consiguió evitar la hemorragia recidivante. Las lesiones aisladas, como tumores, divertículos o duplicaciones, suelen tratarse con ablación quirúrgica.

## Hemorragias del colon

La incidencia de hospitalizaciones por hemorragia del tubo digestivo bajo (LGIB, *lower gastrointestinal bleeding*) es ≥ 20% que en las UGIB. La causa más frecuente de LGIB son probablemente las hemorroides; las fisuras (grietas) anales también producen pequeñas hemorragias y dolor. Si se excluyen a estos cuadros locales del ano, que rara vez requieren hospitalización, las causas más frecuentes de LGIB en los adultos son los divertículos, ectasias vasculares (en particular en el colon proximal de los pacientes >70 años), neoplasias (pólipos adenomatosos y adenocarcinoma) y colitis, especialmente la enteropatía inflamatoria idiopática o infecciosa, aunque a veces también la colitis isquémica o la inducida por la radiación. Son causas menos frecuentes la hemorragia después de una polipectomía, el síndrome de la úlcera rectal solitaria, úlceras o la colitis inducida por los NSAID, otras neoplasias, los traumatismos, las varices ectópicas (casi siempre rectales), la hiperplasia nodular linfocítica, las vasculitis y las fistulas aortocólicas. En los niños y los adolescentes, las causas más frecuentes de hemorragia importante del colon son la enteropatía inflamatoria y los pólipos juveniles.

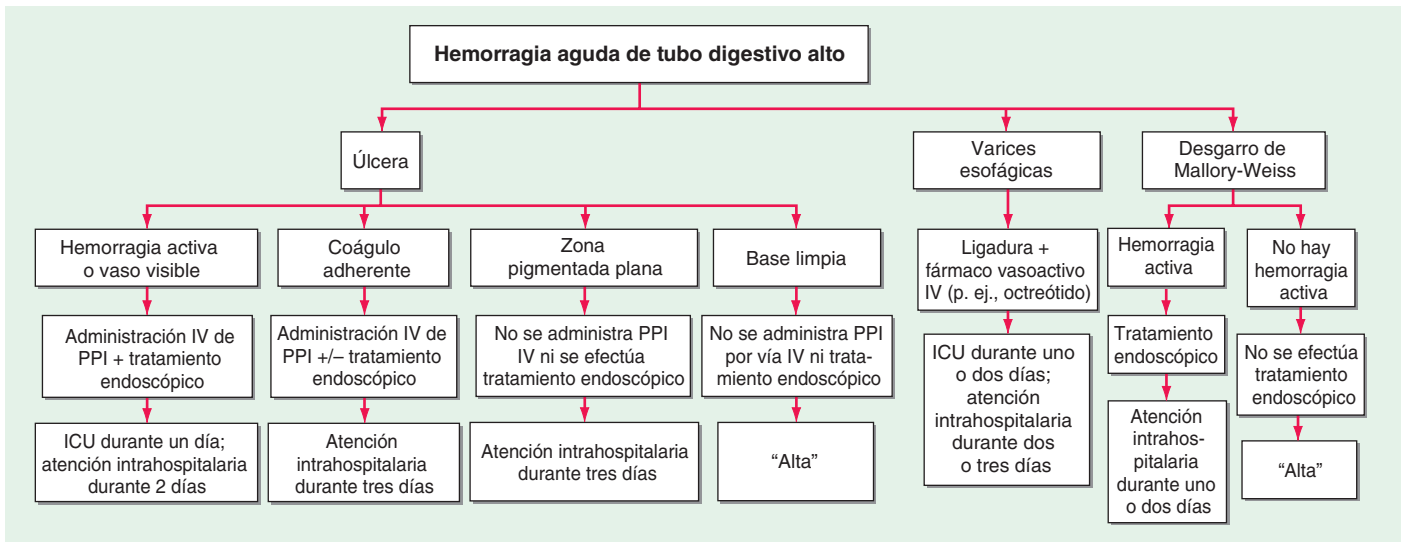
La hemorragia por divertículos es de comienzo repentino, suele ser indolora, a veces masiva y con frecuencia procede del hemicolon derecho; no surgen de manera característica pequeñas hemorragias ni sangre oculta en heces. Los informes clínicos indican que en los divertículos hemorrágicos del colon la hemorragia se cobia espontáneamente en cerca de 80% de los casos y reaparece en 20 a 25%. Con la vasopresina o la embolización endoarterial por una técnica superselectiva se logrará cohibir la hemorragia en la mayoría de los enfermos. Si persiste o reaparece tal problema, conviene la ablación quirúrgica segmentaria.

La hemorragia de las ectasias vasculares del hemicolon derecho en los ancianos puede ser evidente u oculta; a veces es crónica y sólo de manera ocasional es de importancia hemodinámica. La hemostasia por vía endoscópica puede ser eficaz para tratar las ectasias vasculares, al igual que las hemorragias aisladas de una úlcera o las que siguen a una polipectomía, mientras que la polipectomía endoscópica se emplea para tratar, si es posible, los pólipos hemorrágicos del colon. En general, el tratamiento quirúrgico es necesario cuando hay hemorragias profundas, continuas o recidivantes procedentes de diversas lesiones del colon, que no pueden resolverse con tratamiento médico o endoscópico.

### ESTUDIO DEL PACIENTE

### Hemorragia gastrointestinal

La medición de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial es la mejor manera de iniciar el estudio de un paciente con hemorragia del tubo digestivo. Las hemorragias de alcance clínico modifican esas constantes al cambiar de postura al paciente; después aparece taqui-



**Figura 41-1** Algoritmo sugerido para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con hemorragia aguda de tubo digestivo alto. Las recomendaciones de nivel de asistencia y la fecha del alta suponen que se estabilizó el enfermo y que no sur-

gieron nuevas crisis hemorrágicas ni otras enfermedades concomitantes. IV, vía intravenosa; PPI, inhibidor de la bomba de protones; ICU, unidad de cuidados intensivos (*intensive care unit*).

cardia y, al final, hipotensión, incluso con el sujeto en decúbito. En cambio, la hemoglobina no desciende inmediatamente después de una hemorragia gastrointestinal aguda, porque el volumen del plasma y el de los eritrocitos disminuyen proporcionalmente (es decir, “las personas pierden sangre entera”). Por ello, en los primeros momentos de una hemorragia grave la hemoglobina es normal o la disminución es mínima. A medida que los líquidos extravasculares se desplazan hacia el espacio vascular para restablecer la volemia, la hemoglobina desciende, pero este proceso puede tardar 72 h. Los pacientes con hemorragia lenta y prolongada de tubo digestivo llegan a tener cifras muy bajas de hemoglobina, aunque tengan presión arterial y frecuencia cardíaca normales. Con la aparición de anemia ferropénica, el volumen corpuscular medio disminuye y la anisocitosis aumenta con mayor número de formas inmaduras.

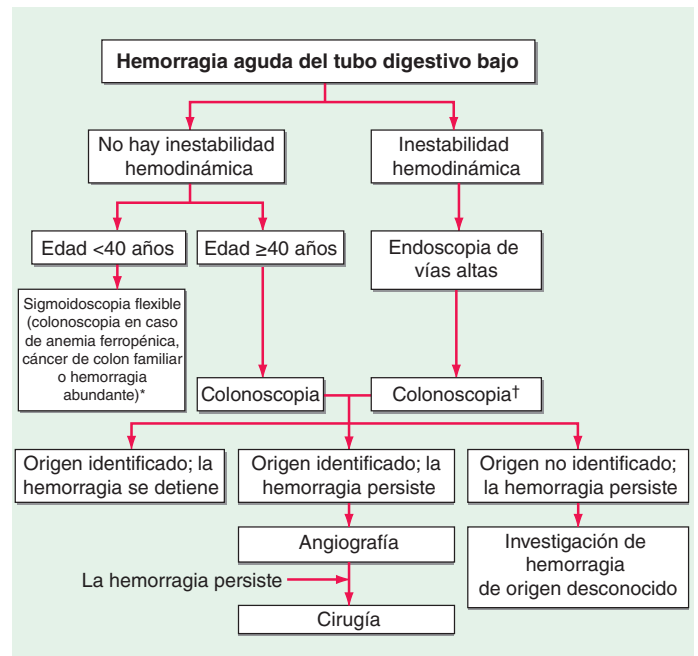
**DIFERENCIACIÓN ENTRE UGIB Y LGIB** La hematemesis indica hemorragia del tubo digestivo alto (por encima del ligamento de Treitz). La melena significa que la sangre ha permanecido en el aparato digestivo cuando menos durante 14 horas (y hasta 3 a 5 días). Por lo tanto, cuanto más proximal esté situado el punto de hemorragia, más probable es que haya melena. La hematoquezia por lo común se origina de un sitio más bajo en el tubo digestivo, aunque también una lesión alta puede sangrar tan rápidamente que la sangre no permanezca el tiempo suficiente en el intestino para asumir la forma de melena. Cuando la hematoquezia es la primera manifestación de una UGIB, conlleva deterioro hemodinámico y de descenso de las concentraciones de hemoglobina. Las lesiones hemorrágicas del intestino delgado pueden causar melena o hematoquezia. Otras pistas que orientan a la UGIB son los ruidos intestinales intensos y la elevación del nitrógeno ureico sanguíneo, que se produce al disminuir la volemia y absorberse las proteínas sanguíneas derramadas en el intestino.

La aspiración nasogástrica extrae material sin sangre incluso en 18% de los casos de las UGIB (casi siempre de origen duodenal). Cuando ese material está teñido de bilis no es posible excluir una lesión pospilórica hemorrágica, ya que se sabe que en 50% de los casos, aproximadamente, detectar bilis en el material aspirado no es fidedigno. Las pruebas de hemorragia oculta que se realizan con el material de aspiración en el que no existe sangre macroscópica, carecen de utilidad clínica.

**VALORACIÓN DIAGNÓSTICA DE LOS PACIENTES CON HEMORRAGIA DEL TUBO DIGESTIVO**

**Hemorragia del tubo digestivo alto (UGIB)** (Fig. 41-1.) Es raro que los datos de anamnesis y exploración física permitan identificar el origen de una hemorragia gastrointestinal. La endoscopia alta es la

técnica más indicada en los pacientes con UGIB y debe realizarse urgentemente si hay inestabilidad hemodinámica (hipotensión, taquicardia o modificaciones de la frecuencia cardíaca o de la presión arterial con los cambios de postura). Cuando la hemorragia es más leve también debe efectuarse tempranamente endoscopia sistemática, para poder tomar decisiones terapéuticas acertadas. Los pacientes con hemorragias importantes y con datos endoscópicos de alto riesgo (varices, úlceras con hemorragia activa, o un vaso visible) mejoran con la hemostasia endoscópica y, en cambio, se puede dar de alta a los que tienen lesiones de bajo riesgo (p. ej., úlceras de base limpia, desgarros de Mallory-Weiss que no sangran, gastropatía erosiva o hemorrágica), si sus cifras de hemoglobina y sus constantes vitales se mantienen estables y no tienen otras enfermedades.



**Figura 41-2** Algoritmo sugerido para el diagnóstico y tratamiento de sujetos con hemorragia aguda de tubo digestivo bajo. Las recomendaciones seriadas dentro del apartado de “inestabilidad hemodinámica” suponen que una prueba no ha arrojado resultados diagnósticos antes de efectuar la siguiente. \*Algunos autores sugieren realizar colonoscopy también en casos de rectorragia de cualquier intensidad en personas de menos de 40 años. †Si una hemorragia masiva no deja tiempo para hacer lavado del colon, debe efectuarse angiografía.



**Hemorragia del tubo digestivo bajo (LGIB)** (Fig. 41-2.) En sujetos con hematoquezia e inestabilidad hemodinámica se efectuará endoscopia de tubo digestivo alto para descartar hemorragia en ellos antes de investigar la porción inferior. Cuando se sospecha la presencia de hemorragia del tubo digestivo bajo puede efectuarse sigmoidoscopia en fase temprana, para detectar algunas lesiones bien definidas en la porción distal del tubo digestivo. Sin embargo, el procedimiento se dificulta cuando hay hemorragia incoercible, por lo que a menudo no es posible identificar el punto de origen. La sigmoidoscopia resulta más útil en pacientes menores de 40 años con hemorragias poco importantes.

En pacientes con LGIB, la técnica más conveniente es la colonoscopia tras la administración de una solución catártica por vía oral, salvo cuando la hemorragia es demasiado abundante, o cuando la sigmoidoscopia ha descubierto ya una lesión con sangrado activo evidente. La gammagrafía con eritrocitos marcados con tecnecio-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) genera imágenes repetidas durante un periodo de hasta 24 h y es capaz de identificar la ubicación aproximada de la hemorragia. Sin embargo, las gammagrafías con radionúclidos deben ser interpretadas con cautela, porque sus resultados son muy variables. En la hemorragia activa del tubo digestivo bajo, la angiografía permite identificar el origen de la hemorragia (extravasación de medio de contraste hacia el intestino) e iniciar el tratamiento con embolización o administración intraarterial de vasopresina. Incluso una vez que se detiene la hemorragia, la angiografía permite identificar lesiones en vasos anormales, como ectasias vasculares o tumores.

**Hemorragia del tubo digestivo de origen desconocido** La hemorragia del tubo digestivo de origen desconocido se define como la hemorragia persistente o recurrente sin causa aparente en los estudios endoscópicos y radiográficos con medio de contraste; puede ser manifiesta (melena, hematoquezia) u oculta (anemia ferropénica). Las normas actuales recomiendan realizar una angiografía como prueba inicial en caso de hemorragia masiva de origen desconocido, dejando a la endoscopia con cápsula de video, que permite examinar todo el intestino delgado, para los restantes tipos de hemorragias. La enteroscopia por pulsión utiliza un enteroscopio de diseño especial o un colonoscopio pediátrico para inspeccionar el duodeno y parte del yeyuno y también se puede utilizar en la valoración inicial. En una revisión sistemática de 14 estudios clínicos donde se comparó la enteroscopia por pulsión con la cápsula, se observaron “hallazgos importantes desde el punto de vista médico” en 26 y 56% de los pacientes, respectivamente. Sin embargo, a diferencia de la enteroscopia, la ausencia de control sobre la cápsula imposibilita su manipulación, la observación de la totalidad del intestino, la toma de muestras de tejido y la aplicación de tratamientos.

Cuando la endoscopia con cápsula es positiva, el tratamiento (p. ej., enteroscopia, laparoscopia) depende del hallazgo. Cuando la cápsula es negativa, se recomienda mantener al paciente en observación o, si su evolución clínica así lo dicta (p. ej., hemorragia recurrente, necesidad de transfundirlo u hospitalizarlo) llevar a cabo otros estudios. Las técnicas endoscópicas más modernas (p. ej., enteroscopia con doble globo, globo único o espiral) permite al endoscopista examinar, obtener muestras y administrar tratamiento

a la mayor parte del intestino delgado. Las técnicas de imagen más modernas (enterografía con tomografía computarizada y resonancia magnética nuclear) se utilizan en la actualidad con frecuencia en lugar de los estudios radiográficos más antiguos (p. ej., enteroclis). Otros estudios son la gammagrafía con eritrocitos marcados con  $^{99}\text{Tc}$ ; la angiografía (de gran utilidad incluso una vez que se detiene la hemorragia puesto que exhibe anomalías vasculares o tumores vasculares) y la gammagrafía con pertecnecio  $^{99}\text{Tc}$  para el diagnóstico de divertículo de Meckel (principalmente en los pacientes jóvenes). Cuando estas pruebas son negativas en un paciente con hemorragia recurrente o persistente que necesita transfusiones repetidas, está indicado realizar una endoscopia transoperatoria.

**Sangre oculta en heces positiva** La prueba de la sangre oculta en heces se recomienda únicamente para detectar cáncer colorrectal y se lleva a cabo en adultos con riesgo promedio (a partir de los 50 años) y adultos con familiares en primer grado con una neoplasia colorrectal después de los 60 años o dos familiares de segundo grado con cáncer colorrectal (empezando a los 40 años). El resultado positivo obliga a realizar una colonoscopia. Si el estudio del colon es negativo no se recomienda continuar la investigación clínica, a menos que exista anemia ferropénica o síntomas digestivos.

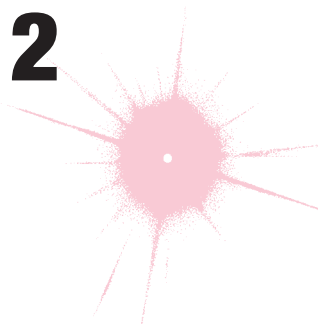
#### LECTURAS ADICIONALES

- BARKUN AN et al: International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 152:101, 2010
- CONRAD SA et al: Randomized, double-blind comparison of immediate-release omeprazole oral suspension versus intravenous cimetidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care Med* 33:760, 2005
- GARCIA-TSAO G et al: Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 102:2086, 2007
- HENDERSON JM et al: Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: A randomized trial. *Gastroenterology* 130:1643, 2006
- LAINE L, McQUAID KR: Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 7:33, 2009
- RAJU GS et al: American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 133:1697, 2007
- ROCKALL TA et al: Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 38:316, 1996
- SUNG JY et al: Continuation of low-dose aspirin in peptic ulcer bleeding. A randomized trial. *Ann Intern Med* 152:1, 2010
- TRIESTER SL et al: A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 100:2407, 2005

# CAPÍTULO 42

## Ictericia

Daniel S. Pratt  
Marshall M. Kaplan



La ictericia es la coloración amarillenta de la piel y las mucosas causada por el depósito de bilirrubina. Esto último sólo se produce cuando hay hiperbilirrubinemia sérica y representa un signo de hepatopatía o, con menor frecuencia, de un trastorno hemolítico. La exploración física permite calcular el grado de elevación de la bilirrubina sérica: para detectar aumentos ligeros de la bilirrubina sérica lo mejor es examinar el velo del paladar y las escleróticas, los cuales tienen afinidad especial por la bilirrubina, a causa de su riqueza en elastina. Cuando se detecta ictericia en las escleróticas, la bilirrubina sérica es, por lo menos, de 51  $\mu\text{mol/L}$  (3.0 mg/100 ml). La ictericia en las escleróticas es más difícil de identificar cuando el examen se realiza en una habitación con luz fluorescente, por lo que se recomienda hacerlo con luz natural. Si en la exploración se sospecha ictericia en las escleróticas, el siguiente paso es examinar la región sublingual. En personas de piel clara, ésta se tiñe de amarillo a medida que los niveles de bilirrubina sérica se elevan, e incluso toma una coloración verdosa si la ictericia es de larga evolución; el color verde se debe a la transformación de la bilirrubina en biliverdina por un proceso de oxidación.

El diagnóstico diferencial de la coloración amarilla de la piel abarca a pocas entidades patológicas. Además de la ictericia, la piel se tiñe de amarillo en la carotenodermia, con el consumo del fármaco llamado quinacrina o al exponerse excesivamente a los fenoles. Se denomina carotenodermia al color amarillo que producen los carotenos en la piel; se observa en individuos sanos que ingieren cantidades excesivas de verduras y frutas que contienen carotenos, como zanahorias, verduras foliáceas, calabazas, melocotones y naranjas. A diferencia de la ictericia, en la que el color amarillo se reparte en forma homogénea por todo el cuerpo, el pigmento de los carotenos se concentra en las palmas, las plantas, la frente y los pliegues nasolabiales. Además, la carotenodermia se distingue de la ictericia porque no tiñe las escleróticas. La quinacrina colorea la piel de amarillo en 4 a 37% de los pacientes que la consumen. A diferencia de los carotenos, el fármaco mencionado puede teñir las escleróticas.

Otro signo sensible del aumento de bilirrubina en el suero es el color oscuro de la orina que se observa cuando se excreta bilirrubina conjugada, por el riñón. Con frecuencia los pacientes afirman que la orina tiene el color del té o de bebidas de cola. La bilirrubinuria indica que la fracción directa de la bilirrubina sérica está elevada y, por ello, que existe una hepatopatía.

Las concentraciones séricas de bilirrubina se elevan cuando existe desequilibrio entre la formación y la eliminación de la misma. Para estudiar de forma racional a un paciente con ictericia es necesario conocer la síntesis y el metabolismo de este pigmento.

### ■ SÍNTESIS Y METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA

(Véase también cap. 303.) La bilirrubina es un pigmento tetrapirrólico que se produce durante la degradación del grupo hem (ferroprotoporfirina IX). Entre 70 y 80% de los 250 a 300 mg de bilirrubina que se forman cada día proceden de la degradación de la hemoglobina de los eritrocitos envejecidos. El resto proviene de la destrucción prematura de las células eritroides en la médula ósea y del recambio de las hemoproteínas (mioglobina y citocromos) presentes en los tejidos de todo el cuerpo.

La bilirrubina se forma en las células reticuloendoteliales, principalmente el bazo y el hígado. La primera reacción está catalizada por la enzima hemooxigenasa, que separa por oxidación el puente alfa del grupo porfirina y abre el anillo hem. Los productos finales de esta reacción

son biliverdina, monóxido de carbono y hierro. La segunda reacción, catalizada por la enzima del citosol reductasa de biliverdina, reduce el puente metileno central de la biliverdina y la convierte en bilirrubina. Esta bilirrubina formada en las células reticuloendoteliales es prácticamente insoluble en agua. La razón es el fuerte enlace de hidrógeno interno de las fracciones hidrosolubles de la bilirrubina y los grupos carboxilo del ácido propiónico de una mitad dipirrólica de la molécula, con los grupos imino y lactámico de la mitad contraria. La configuración impide el acceso del solvente a los residuos polares de la bilirrubina y desplaza al exterior los residuos hidrófobos. Para ser transportada por la sangre la bilirrubina debe ser soluble, lo cual se logra por su unión no covalente reversible a la albúmina. La bilirrubina no conjugada ligada a albúmina es transportada hasta el hígado, donde los hepatocitos la captan (pero no a la albúmina) por un fenómeno en que participa por lo menos en parte el transporte por membrana mediado por portador. No se ha identificado un transportador específico de la bilirrubina (cap. 303, fig. 303-1).

Después de penetrar en el hepatocito, la bilirrubina no conjugada se une en el citosol a una serie de proteínas como la superfamilia de la glutatión-S-transferasa. Estas proteínas disminuyen la salida de bilirrubina hacia el suero y presentan dicho pigmento para su conjugación. En el retículo endoplásmico, la bilirrubina es solubilizada por conjugación con ácido glucurónico, proceso que rompe los puentes internos de hidrógeno y genera monoglucuronido y diglucuronido de bilirrubina.

La conjugación del ácido glucurónico en bilirrubina es catalizada por la uridindifosfato glucuronosiltransferasa (UDPGT, *uridine diphosphate-glucuronosyl transferase*) de bilirrubina. Los conjugados de bilirrubina, ya entonces hidrófilos, se difunden desde el retículo endoplásmico hasta la membrana canalicular, sitio en el cual el monoglucuronido y el diglucuronido son transportados activamente en la bilis canalicular por un mecanismo que depende de energía y que incluye la proteína 2 de resistencia a múltiples fármacos.

La bilirrubina conjugada que se excreta en la bilis pasa después al duodeno y a la parte proximal del intestino delgado sin ninguna otra transformación. Esta bilirrubina conjugada no se absorbe en la mucosa intestinal, y al llegar al íleon distal y al colon se convierte, por hidrólisis, en bilirrubina no conjugada por acción de las glucuronidasas  $\beta$  bacterianas. Después, las bacterias normales del intestino reducen la bilirrubina no conjugada y forman un grupo de tetrapirroles incoloros llamados urobilinógenos. Entre 80 y 90% de estos productos se elimina con las heces, sin transformar o convertidos por oxidación en derivados de color naranja llamados urobilinas. El 10 a 20% restante de los urobilinógenos se absorbe pasivamente, pasa a la vena porta y vuelve a eliminarse por el hígado. Sólo una pequeña parte (por lo común menos de 3 mg/100 ml) elude la captación hepática, se filtran en el glomérulo renal y se eliminan por la orina.

### ■ MEDICIÓN DE LA BILIRRUBINA SÉRICA

Los términos bilirrubina directa e indirecta, respectivamente, se basan en la reacción original de van den Bergh. Este análisis, o una variedad del mismo, aún se usa en la mayor parte de los laboratorios de bioquímica clínica para medir la bilirrubina sérica. En este análisis, la bilirrubina se pone en contacto con el ácido diazosulfanílico, y se separa en dos azopigmentos de dipirrimeteno bastante estables que tienen una absorción máxima a 540 nm, lo que permite su análisis por fotometría. La fracción directa es la que reacciona con el ácido diazosulfanílico sin necesidad de ninguna sustancia aceleradora, como el alcohol. Esta fracción directa es un índice aproximado de la bilirrubina conjugada del suero.

La bilirrubina sérica total es la cantidad de este pigmento que reacciona después de añadir alcohol. La fracción indirecta es la diferencia entre la bilirrubina total y la fracción directa, y permite calcular la cantidad de bilirrubina no conjugada que contiene el suero.

La concentración normal de bilirrubina sérica, medida por el método de van den Bergh, es de 17  $\mu\text{mol/L}$  (<1 mg/100 ml). Hasta 30% del total o 5.1  $\mu\text{mol/L}$  (0.3 mg/100 ml) puede ser bilirrubina de reacción directa (conjugada). En 95% de la población normal, las concentraciones séricas totales están entre 3.4 y 15.4  $\mu\text{mol/L}$  (0.2 y 0.9 mg/100 ml).

Hay varias técnicas nuevas, aunque de ejecución más incómoda, que han aumentado en forma considerable el conocimiento sobre el metabolismo de la bilirrubina. Con ellas se ha demostrado en primer lugar que las personas normales o los afectados por el síndrome de Gilbert tienen casi 100% de la bilirrubina sérica en forma no conjugada, y que menos de 3% es bilirrubina monoconjugada. En segundo lugar, se ha observado que en pacientes ictericos por alguna enfermedad hepatobiliar la cantidad de bilirrubina sérica total medida con estos métodos nuevos, más exactos, es menor que los valores con la técnica de los diazoderivados. Ello sugiere que en el suero de los pacientes con enfermedades hepatobiliares existen compuestos diazopositivos que no son bilirrubina. En tercer lugar, tales estudios indican que en los pacientes ictericos con trastornos hepatobiliares los monoglucuronidos de bilirrubina predominan sobre los diglucuronidos. En cuarto lugar, hay una parte de la bilirrubina de reacción directa que es bilirrubina conjugada y que está unida de manera covalente a la albúmina. Esta fracción de la bilirrubina unida a la albúmina (*fracción delta o biliproteína*) es una parte importante de la bilirrubina total que está en el suero de los pacientes con colestasis y con alteraciones hepatobiliares. La bilirrubina conjugada unida a la albúmina se forma en el suero cuando los glucuronidos de bilirrubina aumentan progresivamente a medida que disminuye su eliminación por el hígado. Dada su estrecha unión con la albúmina, el tiempo de eliminación sérica de la bilirrubina unida a la albúmina se acerca a la semivida de la albúmina (12 a 14 días), en vez de a la semivida breve de la bilirrubina, que es de unas cuatro horas.

La semivida prolongada de la bilirrubina conjugada unida a la albúmina explica dos hechos que presentan los individuos con ictericia y hepatopatías, hasta ahora sin resolver: 1) algunos pacientes con hiperbilirrubinemia conjugada no presentan bilirrubinuria durante la fase de recuperación de su enfermedad, porque la bilirrubina está unida a la albúmina, de modo que no se filtra en los glomérulos renales, y 2) las concentraciones altas de bilirrubina sérica de algunos pacientes que, por lo demás, parecen recuperarse de manera satisfactoria, descienden con más lentitud de lo esperado. En las últimas fases de la recuperación de las enfermedades hepatobiliares toda la bilirrubina conjugada puede ser bilirrubina unida a la albúmina. Sus concentraciones séricas disminuyen en forma lenta por la prolongada semivida de la albúmina.

### ■ MEDICIÓN DE LA BILIRRUBINA EN ORINA

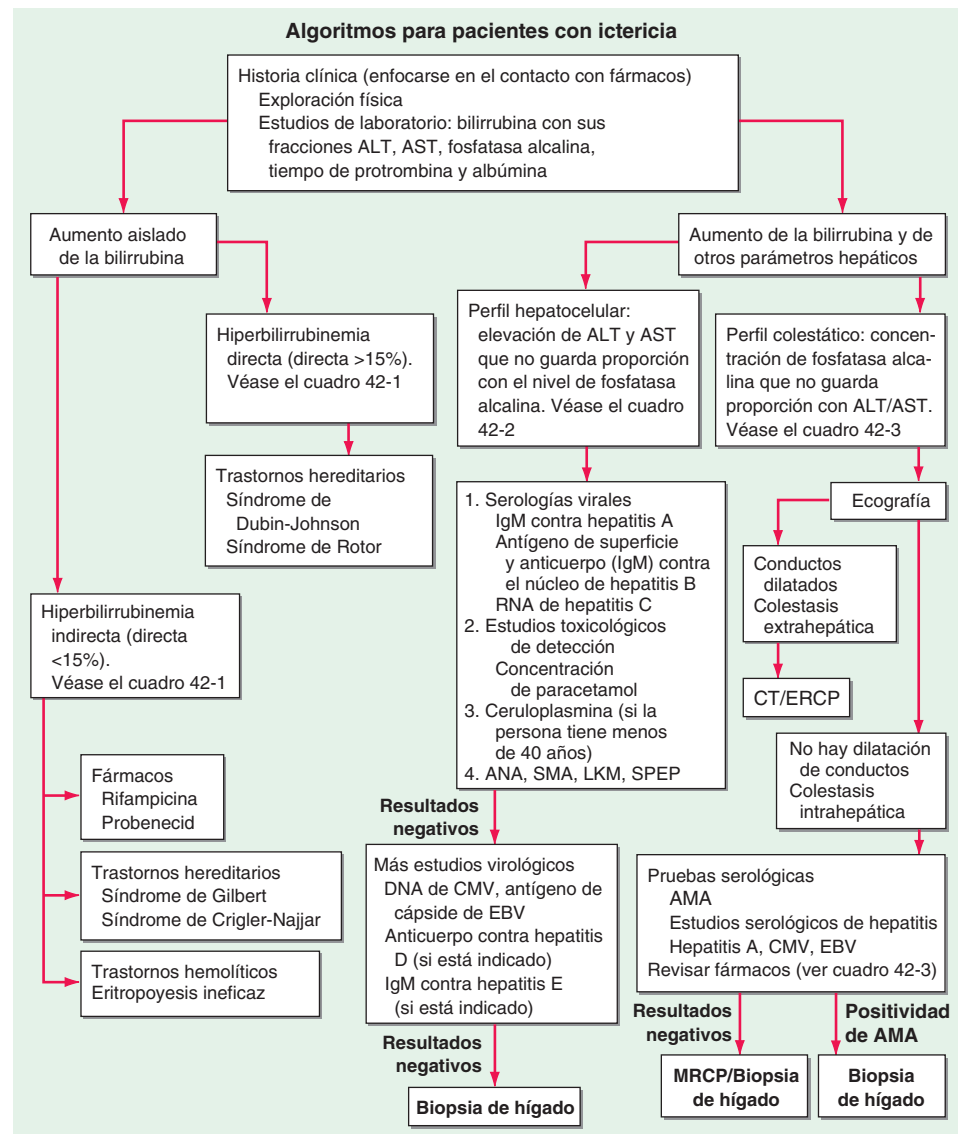
La bilirrubina no conjugada del suero está siempre unida a la albúmina, no se filtra en el riñón y no aparece en la orina. La bilirrubina conjugada se filtra en el glomérulo y la mayor parte de ella se resorbe en el túbulo proximal; una pequeña parte se elimina por la orina. Toda la bilirrubina que se detecta en la orina es conjugada. La presencia de bilirrubinuria indica que existe una hepatopatía. La prueba de la tira reactiva en la orina proporciona la misma información que el fraccionamiento de la bilirrubina en suero; es una prueba muy exacta. En pacientes con colestasis prolongada, la prueba puede ser negativa falsa por el predominio de la bilirrubina conjugada unida de manera covalente a la albúmina.

### ESTUDIO DEL PACIENTE

### Bilirrubina

La bilirrubina presente en el suero es el resultado de un equilibrio entre el paso (a la sangre) de la bilirrubina recién formada y la eliminación de este pigmento por el sistema hepatobiliar. La hiperbilirrubinemia puede deberse a: 1) formación excesiva de bilirrubina; 2) disminución de la captación, conjugación o eliminación de la bilirrubina, o 3) regurgitación de la bilirrubina conjugada o no conjugada, por los hepatocitos o por los conductos biliares lesionados. El aumento de la bilirrubina sérica no conjugada se puede deber a producción excesiva, a un déficit de la captación, o a la falta de conjugación de la bilirrubina. La bilirrubina conjugada se eleva cuando disminuye su eliminación a los conductillos biliares o si hay fugas retrógradas del pigmento.

Los pasos iniciales en la valoración de un paciente con ictericia son determinar: 1) si predomina la hiperbilirrubinemia conjugada o no conjugada, y 2) si hay otras pruebas bioquímicas hepáticas anormales. Aunque existan pocos datos, con una interpretación analítica se puede valorar en forma racional al paciente (fig. 42-1). En la figura se revisa solamente la valoración de pacientes adultos con ictericia.



**Figura 42-1** Valoración del paciente con ictericia. ALT, alanina aminotransferasa; AMA, anticuerpos antimitocondriales; ANA, anticuerpos antinucleares; AST, aspartato aminotransferasa; CMV, citomegalovirus; EBV, virus de Epstein-Barr; LKM, anticuerpo microsomal de hígado y riñón; MRCP, colangiopancreatografía con resonancia magnética; SMA, anticuerpos antimúsculo liso; SPRP, electroforesis de proteínas séricas.



## ELEVACIÓN AISLADA DE LA BILIRRUBINA SÉRICA

**Hiperbilirrubinemia no conjugada** El diagnóstico diferencial de la hiperbilirrubinemia no conjugada aislada incluye pocas entidades patológicas (cuadro 42-1). Lo esencial es averiguar si el paciente padece un trastorno hemolítico con la producción consiguiente excesiva de bilirrubina (trastornos hemolíticos y eritropoyesis ineficaz) o si existe menor captación/conjugación hepática de la bilirrubina (por fármacos o por trastornos genéticos).

Los trastornos hemolíticos causantes de producción excesiva de grupos hem pueden ser hereditarios o adquiridos. Los hereditarios incluyen a la esferocitosis, anemia de células falciformes y deficiencias de enzimas eritrocitarias, como la de piruvato cinasa y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. En tales trastornos, la bilirrubina sérica rara vez excede 86  $\mu\text{mol/L}$  (5 mg/100 ml). Pueden observarse concentraciones más altas cuando coexiste algún trastorno funcional hepatocelular o renal, o en las hemólisis agudas, como ocurre en las crisis drepanocíticas. Cuando se estudia la ictericia de los pacientes con hemólisis crónica es importante recordar que ellos tienen una alta incidencia de litiasis biliar por cálculos pigmentarios (como de bilirrubinato cálcico), lo cual aumenta la probabilidad de una coledocolitiasis como explicación alternativa de la hiperbilirrubinemia.

Algunas enfermedades hemolíticas adquiridas son la anemia hemolítica microangiopática (es decir, síndrome hemolítico urémico), hemoglobinuria paroxística nocturna, acantocitosis, hemólisis inmunitaria y parasitosis como paludismo y babesiosis.

La eritropoyesis ineficaz se observa en las deficiencias de cobalamina, folato y hierro.

Si no hay hemólisis, el médico debe pensar en un problema relacionado con la captación o conjugación de la bilirrubina en el hígado. Fármacos, como la rifampicina y el probenecid, pueden producir hiperbilirrubinemia no conjugada al disminuir la captación hepática de la bilirrubina. Se observa una menor conjugación de la bilirru-

bina en tres trastornos hereditarios: en los tipos I y II del síndrome de Crigler-Najjar, y en el síndrome de Gilbert. El *síndrome de Crigler-Najjar de tipo I* es bastante raro, propio de recién nacidos, y se caracteriza por ictericia intensa (bilirrubina  $>342 \mu\text{mol/L}$  [ $>20 \text{ mg/100 ml}$ ]) que produce lesiones neurológicas originadas por la ictericia nuclear (encefalopatía bilirrubínica), y que con frecuencia ocasiona la muerte en la lactancia o la infancia. Tales pacientes carecen por completo de la actividad de la enzima UDPGT, que casi siempre se debe a mutaciones del dominio 3' esencial del gen de la UDPGT; son por ello totalmente incapaces de conjugarse la bilirrubina y, por tanto, no la eliminan. El único tratamiento eficaz es el trasplante ortotópico de hígado. El empleo de tratamiento génico y la infusión de hepatocitos alogénicos son métodos experimentales con un futuro promisorio en esta devastadora enfermedad.

El *síndrome de Crigler-Najjar de tipo II* es un poco más frecuente que el tipo I. Los pacientes llegan a la edad adulta con cifras de bilirrubina que oscilan entre 103 y 428  $\mu\text{mol/L}$  (6 a 25 mg/100 ml). En este caso, las mutaciones del gen UDPGT de bilirrubina disminuyen, pero no anulan del todo la actividad de la enzima. La actividad de esta enzima puede potenciarse administrando fenobarbital, que puede disminuir las concentraciones de bilirrubina sérica en estos pacientes. Pese a la ictericia intensa, los pacientes suelen alcanzar la vida adulta, aunque pueden ser más sensibles a la ictericia nuclear si sufren el estrés de una enfermedad intercurrente o una intervención quirúrgica.

El *síndrome de Gilbert* se caracteriza también por la conjugación deficiente de la bilirrubina por una menor actividad de la UDPGT reducida, que disminuye hasta una tercera parte de lo normal. El síndrome de Gilbert es común, con una frecuencia aproximada de 3 a 12%. Las personas con dicho síndrome muestran hiperbilirrubinemia no conjugada leve, con concentración sérica casi siempre  $<103 \mu\text{mol/L}$  (6 mg/100 ml). La cifra sérica puede fluctuar y a menudo la ictericia se identifica sólo en lapsos de ayuno. Un defecto molecular identificado en sujetos con síndrome de Gilbert se ha ubicado en el elemento TATAA de la región del promotor 5' del gen de UDPGT de bilirrubina en un punto corriente arriba del exón 1. Por sí solo, el defecto no basta necesariamente para producir el síndrome clínico de Gilbert porque incluso pacientes homocigotos respecto a ese defecto no tienen las cifras de hiperbilirrubinemia que caracterizan al síndrome. En fecha reciente se ha identificado un polimorfismo intensificador que disminuye la actividad transcritiva. La disminución en la transcripción, causada por ambas mutaciones en conjunto, puede ser crítica para la génesis del síndrome. A diferencia de los síndromes de Crigler-Najjar, el de Gilbert es muy frecuente. La incidencia reportada varía entre 3 y 7% de la población y predomina en varones a razón de 2 a 7:1.

**Hiperbilirrubinemia conjugada** La hiperbilirrubinemia conjugada se encuentra en dos trastornos hereditarios poco frecuentes: el *síndrome de Dubin-Johnson* y el *síndrome de Rotor* (cuadro 42-1). Los pacientes afectados en ambos presentan ictericia asintomática, que suele aparecer en el segundo decenio de vida. El defecto del síndrome de Dubin-Johnson consiste en mutaciones del gen que codifica la proteína 2 de resistencia a múltiples fármacos. Estos pacientes tienen una excreción defectuosa de la bilirrubina a los conductos biliares. En el síndrome de Rotor parece existir un problema de depósito de la bilirrubina en el hígado. Estos dos síndromes se pueden diferenciar, pero clínicamente no es necesario hacerlo, dada su naturaleza benigna.

## VALORACIÓN DE LA BILIRRUBINA SÉRICA ACOMPAÑADA DE OTRAS ANOMALÍAS DE LAS PRUEBAS HEPÁTICAS

El resto del presente capítulo se dedica al estudio de los pacientes que, además de la hiperbilirrubinemia conjugada, tienen alteraciones de otras pruebas hepáticas; pueden dividirse en los afectados por un proceso hepatocelular primario y los que presentan colestasis intrahepática o extrahepática. Una vez establecida esta diferenciación (basándose en datos de la anamnesis, la exploración física y el tipo de afección de las pruebas funcionales hepáticas), el médico puede encauzar correctamente el estudio ulterior (fig. 42-1).

### CUADRO 42-1 Causas de hiperbilirrubinemia aislada

#### I. Hiperbilirrubinemia indirecta

##### A. Trastornos hemolíticos

##### 1. Hereditarios

- a. Esferocitosis, eliptocitosis  
Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y piruvato cinasa
- b. Anemia drepanocítica

##### 2. Adquiridos

- a. Anemias hemolíticas microangiopáticas
- b. Hemoglobinuria paroxística nocturna
- c. Anemia acantocítica
- d. Hemólisis de origen inmunitario

##### e. Parasitosis

1. Paludismo
2. Babesiosis

##### B. Eritropoyesis ineficaz

1. Deficiencias de cobalamina, ácido fólico, ferropenia grave y talasemia

##### C. Fármacos

1. Rifampicina, probenecid, ribavirina

##### D. Cuadros hereditarios

1. Síndrome de Crigler-Najjar, tipos I y II
2. Síndrome de Gilbert

#### II. Hiperbilirrubinemia directa

##### A. Cuadros hereditarios

1. Síndrome de Dubin-Johnson
2. Síndrome de Rotor

**Anamnesis** Quizá la parte aislada más importante de la valoración del paciente con ictericia inexplicable es la historia clínica completa. Son aspectos importantes de la misma: la exposición anterior a cualquier agente químico o fármaco, sea prescrito por el médico o productos que se obtienen sin prescripción médica, como los preparados herbarios y vitamínicos, o fármacos como los esteroides anabolizantes. Con un interrogatorio minucioso, se investiga si el paciente ha recibido productos por vía parenteral, transfusión, tatuajes, fármacos por vía intranasal o intravenosa y prácticas sexuales. También es importante conocer sobre viajes recientes, el contacto con otras personas con ictericia, el consumo de alcohol o de alimentos posiblemente contaminados, la exposición laboral a hepatotoxinas, la duración de la ictericia y la existencia de otros síntomas como artralgias, mialgias, exantemas, anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal, fiebre, prurito y alteraciones de la orina y las heces. Ninguno de estos últimos síntomas es específico de un trastorno determinado, pero ayudan a sospechar su presencia. En este sentido, el antecedente de mialgias y artralgias antes de la ictericia sugiere hepatitis, viral o relacionada con algún fármaco, y la ictericia acompañada de dolor intenso y de inicio súbito en el hipocondrio derecho junto con escalofríos indica coledocolitiasis y colangitis ascendente.

**Exploración física** En la valoración general debe incluir el estado nutricional del paciente. La atrofia de los músculos temporales y de la musculatura proximal es un signo de enfermedades consuntivas prolongadas, como cáncer de páncreas o cirrosis. Se observan estigmas de hepatopatía crónica, como arañas vasculares, eritema palmar, ginecomastia, circulación venosa abdominal en cabeza de medusa, contracturas de Dupuytren, hipertrofia parotídea y atrofia testicular en la cirrosis alcohólica avanzada (de Laennec) y, a veces, en otras clases de cirrosis. La tumefacción del ganglio supraclavicular izquierdo (ganglio de Virchow) o la aparición de un nódulo paraumbilical metastásico (nódulo de la hermana María José) indican una neoplasia abdominal cancerosa. La distensión venosa yugular, que es un signo de insuficiencia cardíaca derecha, sugiere la existencia de congestión hepática. En las cirrosis avanzadas puede observarse derrame pleural derecho sin ascitis que sea clínicamente evidente.

La exploración abdominal debe dirigirse al tamaño y consistencia del hígado, la existencia de bazo palpable, por lo cual está agrandado, y buscar una posible ascitis. En pacientes con cirrosis a veces se encuentra agrandado el lóbulo hepático izquierdo, que se palpa por debajo del apéndice xifoides, y esplenomegalia. El hígado agrandado y nodular al tacto o una tumoración abdominal notable sugieren neoplasia maligna del abdomen. El hígado doloroso y agrandado puede corresponder a hepatitis viral o alcohólica o, con menos frecuencia, a congestión hepática aguda secundaria a insuficiencia cardíaca derecha. El dolor intenso a la palpación y la interrupción de la inspiración ante la presión digital en el hipocondrio derecho (signo de Murphy) sugieren colecistitis o, en ocasiones, colangitis ascendente. Cuando la ictericia concurre con ascitis se debe sospechar cirrosis o neoplasia maligna con diseminación peritoneal.

**Pruebas de laboratorio** Cuando el médico atiende a un paciente de ictericia de causa desconocida, existe una batería de pruebas que puede ser útil al iniciar el estudio. Éstas incluyen la medición de bilirrubina total y directa, aminotransferasas, fosfatasa alcalina, albúmina y tiempo de protrombina. La cuantificación de enzimas [alanina aminotransferasa (ALT, *alanine aminotransferase*), aspartato aminotransferasa (AST, *aspartate aminotransferase*) y fosfatasa alcalina (ALP, *alkaline phosphatase*)] es útil para distinguir las lesiones hepatocelulares, de los cuadros colestáticos (**cuadro 302-1**; fig. 42-1), un paso esencial para seleccionar las siguientes pruebas por solicitar. En general, los pacientes afectados por un trastorno hepatocelular tienen una elevación desproporcionada de aminotransferasas con respecto a la fosfatasa alcalina. Los pacientes con un cuadro colestático tienen una elevación desproporcionada de la concentración de fosfatasa alcalina en relación con el de las aminotransferasas. La bilirrubina puede estar considerablemente elevada,

tanto en entidades patológicas hepatocelulares como en las colestasis y, por tanto, no suele resultar útil para distinguir unas de otras.

Además de los análisis de enzimas, en todos los pacientes con ictericia deben realizarse otras pruebas sanguíneas para valorar la función hepática, como la concentración de albúmina y el tiempo de protrombina. La hipoalbuminemia sugiere una enfermedad crónica como cirrosis o cáncer. La albúmina normal sugiere un trastorno más agudo como hepatitis viral o coledocolitiasis. El tiempo de protrombina prolongado indica deficiencia de vitamina K a causa de ictericia prolongada o por malabsorción de vitamina K, o deterioro importante de la función hepática. Si el tiempo de protrombina alterado no se corrige con la administración parenteral de vitamina K se debe sospechar lesión hepatocelular intensa.

Las concentraciones de la bilirrubina, las enzimas, la albúmina y el tiempo de protrombina permiten establecer si un paciente icterico tiene lesión hepatocelular o colestasis. Las causas y el estudio de cada una de estas posibilidades son bastante diferentes.

**Trastornos hepatocelulares** Las enfermedades hepatocelulares que pueden producir ictericia son: hepatitis viral, intoxicación por fármacos o agentes ambientales, alcoholismo y las cirrosis de cualquier causa en fase terminal (**cuadro 42-2**). En pacientes adultos en quienes no se identifica otra causa de ictericia, se debe pensar en enfermedad de Wilson que, según se creía, afectaba más bien a adultos jóvenes. La hepatitis autoinmunitaria por lo general se observa en mujeres jóvenes o de edad mediana, pero puede afectar a varones y a mujeres de cualquier edad. La hepatitis alcohólica se distingue de la viral y agentes tóxicos por el tipo de alteración que experimentan las aminotransferasas. Los pacientes de hepatitis alcohólica por lo común tienen un cociente AST:ALT de 2:1 como mínimo. La AST rara vez es >300 U/L. En cambio, los sujetos con hepatitis viral aguda o con lesiones causadas por tóxicos lo bastante graves como para producir ictericia suelen tener concentraciones de aminotransferasas >500 U/L, y concentraciones de ALT mayores o iguales que las de AST. En ocasiones, el grado de elevación de las aminotransferasas permite diferenciar los cuadros hepatocelulares agudos, de los causados por colestasis. Aunque en ambos casos pueden detectarse aumentos de ALT y AST menores de ocho veces por encima de lo normal, las concentraciones superiores a 25 o más se observan principalmente en las enfermedades hepatocelulares agudas. Los individuos con ictericia causada por cirrosis pueden tener concentraciones de aminotransferasas normales o sólo ligeramente elevadas.

#### CUADRO 42-2 Trastornos hepatocelulares que pueden originar ictericia

Hepatitis viral
Hepatitis A, B, C, D y E
Infección por virus de Epstein-Barr
Infección por citomegalovirus
Herpes simple
Alcoholismo
Toxicidad por fármacos y drogas
Predecible, que depende de dosis, como la causada por paracetamol
No predecible, idiosincrásica, como la causada por isoniazida
Toxinas del ambiente
Cloruro de vinilo
Té de jamaica: alcaloides de pirrolizidina
Kava kava
Setas silvestres: <i>Amanita phalloides</i> o <i>A. verna</i>
Enfermedad de Wilson
Hepatitis autoinmunitaria

Una vez que el médico confirma que el paciente padece un trastorno hepatocelular, las pruebas que debe solicitar en busca de hepatitis viral son: anticuerpos IgM de la hepatitis A, antígeno de superficie y anticuerpo IgM del núcleo del virus de la hepatitis B y una prueba del RNA del virus de la hepatitis C. Pueden transcurrir muchas semanas antes de que el anticuerpo del virus C pueda detectarse y, por tanto, si se sospecha hepatitis aguda, esta prueba es poco fidedigna. En algunos casos pueden estar indicados estudios en busca de los virus de la hepatitis D y E, del virus de Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) y del citomegalovirus (CMV). La cuantificación de la ceruloplasmina es el primer dato de la detección que se debe practicar si se sospecha enfermedad de Wilson. La existencia de hepatitis autoinmunitaria se conoce por medio de medición de anticuerpos antinucleares y de inmunoglobulinas específicas.

Las lesiones hepatocelulares por fármacos se pueden dividir en previsibles y no previsibles. Las reacciones farmacológicas previsibles dependen de la dosis y afectan a todos los pacientes que ingieren una dosis tóxica del fármaco en cuestión. El ejemplo clásico es la hepatotoxicosis por paracetamol. Las reacciones farmacológicas no previsibles, también llamadas idiosincrásicas, no dependen de la dosis y se observan en una minoría de pacientes. Hay muchos fármacos capaces de producir lesiones hepáticas idiosincrásicas. Las toxinas ambientales también son una causa importante de lesión hepatocelular. Entre ellas hay productos químicos industriales, como el cloruro de vinilo, los preparados herbarios que contienen alcaloides de la pirrolidina (té de Jamaica), Kava kava y setas como *Amanita phalloides* o *A. verna*, que contienen amatoxinas muy lesivas para el hígado.

**Trastornos colestáticos** Cuando los resultados de las pruebas hepáticas sugieren un problema colestático, el siguiente paso es averiguar si la colestasis es intrahepática o extrahepática (fig. 42-1). Esta distinción puede resultar difícil, y a menudo los datos de las pruebas de laboratorio, la anamnesis y la exploración física carecen de utilidad. La exploración que está indicada es una ecografía; esta técnica es poco costosa, no expone a radiación al paciente y puede descubrir la dilatación de los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos con mucha sensibilidad y especificidad. La ausencia de dilatación del árbol biliar sugiere colestasis intrahepática, mientras que la dilatación biliar indica colestasis extrahepática. Hay resultados negativos falsos en los pacientes con obstrucción parcial del colédoco o en los casos de cirrosis o de colangitis esclerosante primaria (PSC, *primary sclerosing cholangitis*), en los que las cicatrices impiden que se dilaten los conductos intrahepáticos.

La ecografía puede detectar la colestasis extrahepática, pero rara vez descubre el lugar o la causa de la obstrucción. La porción distal del colédoco es un área, en especial, difícil de apreciar en la ecografía, por el gas intestinal interpuesto. Las pruebas que están indicadas son la CT, la colangiopancreatografía por resonancia magnética (MRCP, *magnetic resonance cholangiopancreatography*) y la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP, *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*). La CT es mejor que la MRCP para explorar la cabeza del páncreas y diagnosticar coledocolitiasis de la porción distal del colédoco, en particular cuando los conductos biliares no están dilatados. La ERCP es la técnica más indicada para diagnosticar la coledocolitiasis; se efectúa introduciendo por la boca un endoscopio de visión lateral hasta el duodeno. Se identifica la ampolla de Vater, a través de la cual se hace avanzar un catéter. Luego se inyecta un medio de contraste que permite observar el colédoco y el conducto pancreático. Además de sus posibilidades diagnósticas, la ERCP permite realizar varias intervenciones terapéuticas, como la extracción de los cálculos del colédoco y la colocación de endoprótesis. En quienes no se han obtenido buenos resultados con ERCP y existe la gran posibilidad de que se necesite alguna intervención terapéutica, con la angiografía transhepática se puede obtener la misma información, y permite tal intervención. Cuando la probabilidad de intervenir es reducida, la MRCP ha sustituido a la ERCP como estudio inicial para el diagnóstico.

En los pacientes con *colestasis intrahepática* evidente, el diagnóstico suele basarse en pruebas serológicas y biopsia hepática percutá-

nea. Hay diversos trastornos que producen colestasis intrahepática (cuadro 42-3), y también existen enfermedades que suelen producir una lesión de tipo hepatocelular y que a veces se manifiestan con un patrón lesivo colestático. Las hepatitis B y C pueden causar inflamación colestática (hepatitis colestática fibrosante). Esta variedad se ha descrito en los pacientes sometidos a trasplantes de órganos sólidos. La hepatitis A, la hepatitis alcohólica, las infecciones por EBV y CMV también pueden manifestarse en la forma de hepatopatía colestática.

### CUADRO 42-3 Trastornos colestáticos que pueden producir ictericia

- |  |
|--|
| I. Intrahepáticos  |
| A. Hepatitis viral   |
| 1. Hepatitis colestática fibrótica: hepatitis B y C                |
| 2. Hepatitis A, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus             |
| B. Hepatitis por alcohol   |
| C. Toxicidad por fármacos  |
| 1. Colestasis pura: esteroides anabólicos y anticonceptivos        |
| 2. Hepatitis colestática: clorpromazina o estolato de eritromicina |
| 3. Colestasis crónica: clorpromazina y procloroperazina            |
| D. Cirrosis biliar primaria  |
| E. Colangitis esclerosante primaria                                |
| F. Síndrome de conducto biliar “evanescente”                       |
| 1. Rechazo de hígado en trasplante (a largo plazo)                 |
| 2. Sarcoidosis   |
| 3. Fármacos  |
| G. Cuadros hereditarios  |
| 1. Colestasis intrahepática familiar progresiva                    |
| 2. Colestasis recurrente benigna                                   |
| H. Colestasis del embarazo   |
| I. Nutrición parenteral total                                      |
| J. Septicemia no hepatobiliar                                      |
| K. Colestasis benigna del posoperatorio                            |
| L. Síndrome paraneoplásico   |
| M. Enfermedad venooclusiva   |
| N. Enfermedad de rechazo inverso (injerto contra hospedador)       |
| O. Enfermedad infiltrativa   |
| 1. Tuberculosis  |
| 2. Linfoma   |
| 3. Amiloide  |
| P. Infecciones   |
| 1. Paludismo   |
| 2. Leptospirosis   |
| II. Extrahepáticas   |
| A. Cancerosas  |
| 1. Colangiocarcinoma   |
| 2. Cáncer de páncreas  |
| 3. Cáncer de vesícula  |
| 4. Cáncer de ampolla de Vater                                      |
| 5. Ataque canceroso de ganglios linfáticos del hilio hepático      |
| B. Benigno   |
| 1. Coledocolitiasis  |
| 2. Posoperatorio de estructuras biliares                           |
| 3. Colangitis esclerosante primaria                                |
| 4. Pancreatitis crónica  |
| 5. Colangiopatía del sida  |
| 6. Síndrome de Mirizzi   |
| 7. Parasitosis (ascarosis)   |



Los fármacos pueden producir colestasis intrahepática, es decir, una variedad de hepatitis inducida por fármacos. Esta colestasis por fármacos suele ser reversible una vez eliminado el fármaco nocivo, pero pueden transcurrir muchos meses para que desaparezca la colestasis. Los agentes que la causan con mayor frecuencia son los esteroides anabolizantes y los anticonceptivos, pero también se han descrito hepatitis colestáticas con clorpromazina, imipramina, tolbutamida, sulindaco, cimetidina y el estolato de eritromicina. También aparece en pacientes que ingieren trimetoprim-sulfametoxazol y antibióticos a base de penicilina como la ampicilina, la dicloxacilina y el ácido clavulánico. En ciertos casos la colestasis se vuelve crónica y se acompaña de fibrosis progresiva a pesar de interrumpir oportunamente la administración del fármaco lesivo. Se ha observado colestasis crónica con la clorpromazina y la procloroprazina.

La *cirrosis biliar primaria* es una enfermedad que predomina en las mujeres de mediana edad y causa destrucción progresiva de los conductos biliares interlobulillares. Se diagnostica por la presencia de anticuerpos antimitocondriales, que se detectan en 95% de los pacientes. La *colangitis esclerosante primaria* (PSC) se caracteriza por destrucción y fibrosis de los grandes conductos biliares, pero puede afectar sólo a los conductos biliares intrahepáticos y manifestarse por colestasis intrahepática. Sin embargo, en 95% de los pacientes de PSC, están afectados los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos. Este cuadro se diagnostica mediante visualización del árbol biliar. Es patognomónico el hallazgo de un gran número de estenosis de los conductos con dilataciones situadas en posición proximal respecto de cada estrechamiento. Cerca de 75% de los pacientes con PSC padece una enfermedad intestinal inflamatoria.

El *síndrome del conducto biliar evanescente* y la *ductopenia del adulto* son trastornos raros en los que la biopsia hepática muestra un escaso número de conductos biliares. El cuadro histológico es similar al de la cirrosis biliar primaria, y se observa en los pacientes con rechazo crónico después de someterse a un trasplante hepático, y también en los que sufren enfermedad del injerto contra el hospedador (rechazo inverso) tras un trasplante de médula ósea. El síndrome del conducto biliar evanescente también aparece en casos raros de sarcoidosis, en pacientes que ingieren ciertos fármacos, como la clorpromazina, y de forma idiopática.

Existen también formas familiares de la colestasis intrahepática. Los síndromes de esta categoría incluyen la *colestasis intrahepática familiar progresiva* (PFIC, *progressive familial intrahepatic cholestasis*) de tipos 1-3 y la *colestasis recurrente benigna* (BRC *benign recurrent cholestasis*). Los dos tipos de colestasis son cuadros recesivos autosómicos que surgen por mutaciones en el gen *ATP8B1* que codifica a una proteína de la subfamilia de adenosina trifosfatasa (ATPasas, *adenosine triphosphatases*) de tipo P; no se conoce en detalle la función exacta de tal proteína. La PFIC1 es un cuadro progresivo que se manifiesta en la niñez, en tanto que la BRC lo hace en una etapa más tardía y se caracteriza por episodios repetitivos de ictericia y prurito; ellos ceden por sí solos pero pueden ser debilitantes. La PFIC2 es causada por mutaciones en el gen *ABCB11* que codifica la bomba de "expulsión" de sales biliares, y la PFIC3 es causada por mutaciones en la glucoproteína 3 P resistente a múltiples fármacos. La *colestasis del embarazo* aparece en el segundo y tercer trimestres de la gestación y desaparece después del parto. Se desconoce su causa, pero quizá sea hereditaria, y la colestasis puede inducirse con la administración de estrógenos. Otras causas de colestasis intrahepática son las formas secundarias a la nutrición parenteral total (TPN, *total parenteral nutrition*), la infección no hepatobiliar, la colestasis posoperatoria benigna y un síndrome paraneoplásico observable en algunos cánceres, como la enfermedad de Hodgkin, el cáncer medular del tiroides, el hipernefoma, el sarcoma renal, los linfomas de linfocitos T, el cáncer de próstata y diversas neoplasias gastrointestinales. Se ha utilizado el término *síndrome de Stauffer* para la colestasis intrahepática específicamente vinculada con cáncer de células renales. En pacientes que presentan colestasis en las unidades de cuidados intensivos debe sospecharse ante todo ictericia producida por un proceso infeccioso, insuficien-

cia hepática por estado de choque y TPN. Cuando aparece ictericia después de un trasplante hepático, lo más probable es que se deba a la enfermedad venooclusiva o al rechazo inverso.

En los casos graves de *Plasmodium falciparum* se observa ictericia con disfunción hepática. Aquí la ictericia es una combinación de hiperbilirrubinemia indirecta por hemólisis e ictericia tanto colestática como hepatocelular. Cuando la ictericia se acompaña de encefalopatía e insuficiencia renal el pronóstico es sombrío. La enfermedad de Weil es una variedad grave de leptospirosis que se caracteriza por ictericia, insuficiencia renal, fiebre, cefalea y dolor muscular.

Las causas de la *colestasis extrahepática* pueden ser malignas y benignas (cuadro 42-3). Entre las primeras están las neoplasias malignas del páncreas, de la vesícula biliar, la ampolla de Vater y el colangiocarcinoma. Este último casi siempre conlleva PSC y es muy difícil de diagnosticar porque su aspecto suele ser idéntico al de la PSC. Los tumores pancreáticos y de la vesícula, igual que el colangiocarcinoma, son tumores casi siempre inextirpables y de mal pronóstico. De todos los tumores que se manifiestan por una ictericia indolora, el carcinoma de la ampolla es el que con mayor frecuencia se cura con cirugía. Las adenopatías del hilio hepático originadas por metástasis de otros cánceres pueden causar obstrucción del árbol biliar extrahepático.

La *coledocolitiasis* es la causa más frecuente de colestasis extrahepática. El cuadro clínico puede variar desde una ligera molestia en el hipocondrio derecho aunada a incremento mínimo de las enzimas hepáticas, hasta las de colangitis ascendente con ictericia, septicemia y colapso circulatorio. La PSC puede aparecer cuando hay estenosis de alcance clínico circunscritas al árbol biliar extrahepático. Cuando existe una estenosis dominante, las dilataciones repetidas por vía endoscópica constituyen un tratamiento eficaz. La pancreatitis crónica rara vez produce estenosis del colédoco distal a su paso por la cabeza del páncreas. La colangiopatía del sida es un trastorno causado por lo común por la infección del epitelio de los conductos biliares por el CMV o por criptosporidiosis, y la colangiografía genera imágenes similares a las de la PSC. El cuadro inicial incluye concentraciones muy altas de fosfatasa alcalina en suero, de 800 UI/L por término medio, pero la bilirrubina suele ser casi normal, y en general son pacientes que no tienen ictericia.

## RESUMEN

En el presente capítulo no se ha pretendido hacer una revisión enciclopédica de todos los trastornos causantes de ictericia, sino proporcionar una base que ayude al médico a valorar al paciente de forma racional (fig. 42-1).

En pocas palabras, el primer paso es realizar las pruebas sanguíneas adecuadas para averiguar si el paciente muestra sólo incremento de la bilirrubina sérica. En ese caso hay que preguntarse si dicha elevación se debe a un aumento de la fracción no conjugada, o de la conjugada. Si la hiperbilirrubinemia se acompaña de alteración de otras pruebas hepáticas, la pregunta es: ¿la causa es un problema hepatocelular o una colestasis? Si se trata de colestasis, ¿es intrahepática o extrahepática? A todas estas preguntas se puede contestar realizando anamnesis y exploración física detalladas, y haciendo una interpretación analítica tanto de las pruebas de laboratorio como de las técnicas y exploraciones radiológicas.

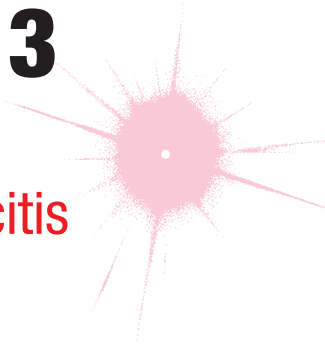
## LECTURAS ADICIONALES

- BOSMA PJ: Inherited disorders of bilirubin metabolism. *J Hepatol* 38:107, 2003
- FERENCI P: Wilson's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3:726, 2005
- GLASOVA H, BEUERS U: Extrahepatic manifestations of cholestasis. *J Gastroenterol Hepatol* 9:938, 2002
- PRATT DS, KAPLAN MM: Laboratory tests, in *Schiff's Diseases of the Liver*, 10th ed, ER Schiff et al (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006
- TRAUNER M et al: Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med* 339:1217, 1998

# CAPÍTULO 43

## Distensión abdominal y ascitis

Kathleen E. Corey  
Lawrence S. Friedman



### DISTENSIÓN ABDOMINAL

La distensión abdominal es manifestación de innumerables enfermedades. El paciente puede señalar que tiene distensión abdominal y advertir un aumento en la circunferencia del abdomen, que se manifiesta por ropas demasiado ajustadas o porque no cierra su cinturón. A menudo indica molestias del abdomen, aunque con menor frecuencia señala dolor. Si la distensión del abdomen se acompaña de dolor suele ser consecuencia de una infección en el interior de dicha cavidad, peritonitis o pancreatitis. Las personas con distensión abdominal por líquido de ascitis (líquido en la cavidad abdominal) pueden señalar que en fecha reciente identificaron una hernia inguinal o umbilical. La disnea puede ser resultado de la presión que se ejerce contra el diafragma y la imposibilidad de expandir plenamente los pulmones.

Las causas de aumento del perímetro abdominal incluyen: flatos, grasa, líquidos, embarazos, heces o neoplasias.

### ■ FLATOS

La distensión del abdomen puede ser consecuencia del incremento en el volumen de gases intestinales. En circunstancias normales, el intestino delgado contiene unos 200 ml de gases, en los cuales predominan nitrógeno, oxígeno, bióxido de carbono, hidrógeno y metano. El nitrógeno y el oxígeno provienen del aire exterior deglutido, en tanto que el bióxido de carbono, el hidrógeno y el metano son generados en el interior de las asas intestinales por fermentación bacteriana. El incremento del volumen de gases intestinales se observa en diversas situaciones. La aerofagia, que es la deglución de aire, puede hacer que aumenten los volúmenes de oxígeno y nitrógeno en el intestino delgado y con ello el abdomen se distiende. El cuadro mencionado típicamente es consecuencia de engullir en forma desmesurada alimentos, de masticar chicle, de fumar o como reacción a la ansiedad, que origina eructos repetitivos. En algunos casos el mayor volumen de dichos gases es consecuencia del metabolismo bacteriano de sustancias muy fermentables como la lactosa y otros oligosacáridos, que puede culminar en la generación de hidrógeno, bióxido de carbono o metano. En muchos casos no se puede detectar la causa exacta de la distensión del abdomen. En algunas personas, en particular las que tienen síndrome de colon irritable y timpanismo, la sensación subjetiva de tensión intraabdominal es atribuible al difícil tránsito de gases por los intestinos y no a un aumento de su volumen. La distensión abdominal, que constituye el incremento objetivo de la circunferencia del vientre, es resultado de la falta de coordinación entre la contracción del diafragma y la relajación de la pared anterior del abdomen en reacción a un incremento en las cargas volumétricas intraabdominales. En ocasiones, la intensificación de la lordosis lumbar explica la distensión abdominal “aparente”.

### ■ GRASA

El aumento de peso, con incremento en la cantidad de grasa abdominal puede hacer que aumente la circunferencia abdominal y el sujeto la perciba como distensión del vientre. El depósito de grasa en el abdomen puede ser consecuencia de desequilibrio entre la ingestión calórica y el gasto de energía, lo cual es consecuencia de una dieta inadecuada y de un modo de vida sedentario, aunque también es manifestación de algunas enfermedades como el síndrome de Cushing. El exceso de grasa abdominal se ha vinculado con un mayor riesgo de resistencia a la insulina y enfermedades cardiovasculares.

### ■ LÍQUIDOS

El líquido en el interior de la cavidad abdominal, o líquido de ascitis, suele distender la pared del vientre y se expone en detalle en párrafos siguientes.

### ■ EMBARAZO

El embarazo hace que la circunferencia abdominal aumente. De manera típica, entre las 12 y 14 semanas de gestación se detecta por primera vez el mayor tamaño del vientre, fecha en que el útero se desplaza de la pelvis para ascender al abdomen. La distensión del abdomen puede observarse antes de tales fechas como consecuencia de retención de líquidos y relajación de los músculos abdominales.

### ■ HECES

El mayor volumen de heces en el colon en casos de estreñimiento u obstrucción intestinal intensa, también puede hacer que la circunferencia abdominal aumente. Los cuadros anteriores generalmente se acompañan de dolor abdominal, náuseas y vómitos y se les diagnostica por medio de estudios imagenológicos.

### ■ NEOPLASIAS

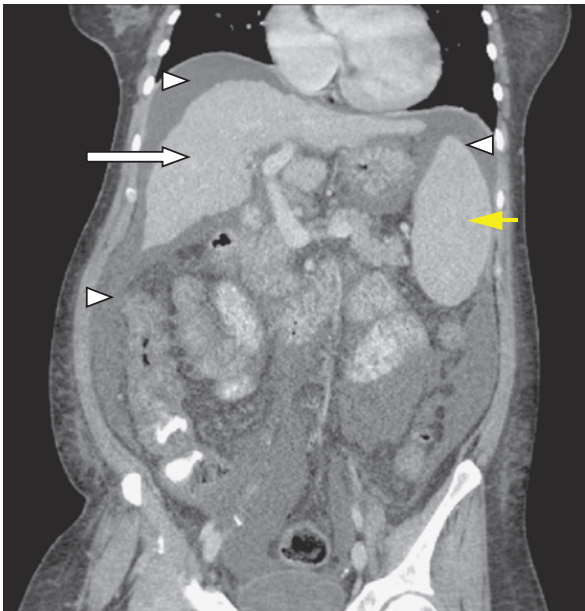
Una tumoración en el interior del vientre puede distender el abdomen. El aumento de volumen de los órganos intraabdominales, en específico del hígado (hepatomegalia) o el bazo (esplenomegalia) o un aneurisma de la aorta abdominal pueden ocasionar distensión abdominal. La distensión de la vejiga también ocasiona distensión del vientre. Además, cánceres, abscesos o quistes pueden alcanzar volúmenes que amplíen la circunferencia abdominal.

### ■ ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Dilucidar el origen de la distensión abdominal comienza con la anamnesis y la exploración física. Es importante interrogar al paciente sobre la aparición de síntomas que sugieran cáncer, en particular adelgazamiento, diaforesis nocturna y anorexia. La imposibilidad de expulsar heces o flatos (gases) junto con náuseas o vómitos sugiere obstrucción intestinal, estreñimiento intenso o íleo adinámico (ausencia de peristaltismo). El incremento en el número o el volumen de los eructos y de los gases expulsados puede orientar hacia la posibilidad de aerofagia o una mayor producción de gases en los intestinos. Es necesario interrogar sobre factores de riesgo de hepatopatías crónicas o sus manifestaciones, que incluyen consumo excesivo de bebidas alcohólicas y aparición de ictericia, todo lo cual sugiere la presencia de líquido de ascitis. También hay que investigar otros síntomas de trastornos clínicos que incluyen insuficiencia cardíaca y tuberculosis, que pueden ocasionar la presencia de líquido en el vientre (ascitis).

En la exploración física el médico buscará signos de enfermedad de índole general. La presencia de linfadenopatía y en particular la supraclavicular (ganglio de Virchow) sugiere metástasis de alguna neoplasia abdominal. En la exploración del corazón hay que tener enorme cautela para valorar la elevación de la presión venosa yugular (JVP, *jugular venous pressure*); signo de Kussmaul (incremento de la JVP durante la inspiración), o la aparición de un tercer ruido cardíaco, que puede detectarse en casos de insuficiencia cardíaca o pericarditis constrictiva, así como el soplo de insuficiencia tricuspídea. Signos como telangiectasias, eritema palmar, dilatación de venas superficiales alrededor de la cicatriz umbilical (signo de cabeza de medusa) y ginecomastia sugieren hepatopatía crónica.

La exploración del vientre debe comenzar con la inspección del mismo en busca de distensión desigual o tumoraciones manifiestas. Acto seguido se emprenderá la auscultación. El hecho de no detectar ruidos intestinales o la aparición de ruidos localizados, de tono alto, orientan hacia la posibilidad de íleo adinámico u obstrucción intestinal. El soplo venoso al nivel de la cicatriz umbilical puede sugerir la presencia de hipertensión portal y en contadas ocasiones se percibe un soplo áspero en personas con carcinoma hepatocelular o hepatitis de origen alcohólico. La distensión del abdomen causada por gases intestinales se diferencia de la causada por líquidos o una tumoración sólida, por medio de la percusión; el abdomen lleno de gas tiene carácter timpánico, en tanto que el que tiene una tumoración o líquido tiene carácter mate a la per-



**Figura 43-1** CT de una persona con hígado cirrótico nodular (flecha blanca); esplenomegalia (flecha amarilla) y ascitis (puntas de flecha).

cusión (matidez). Sin embargo, el hecho de no detectar la matidez mencionada no descarta la presencia de líquido de ascitis, porque se necesita como mínimo el depósito de 1500 ml de él para su detección en la exploración física. Por último, el médico debe palpar el abdomen en busca de dolor a tal maniobra, la presencia de una tumoración, esplenomegalia o hepatomegalia o la presencia de nódulos en hígado que sugieren cirrosis o una neoplasia. La palpación superficial del hígado puede detectar pulsaciones que sugieren flujo retrógrado que viene del corazón en individuos en insuficiencia cardíaca del lado derecho, particularmente la insuficiencia tricuspídea.

#### ■ ESTUDIOS IMAGENOLÓGICOS Y DE LABORATORIO

Las radiografías de abdomen se utilizan para detectar la dilatación de asas intestinales, que sugiera obstrucción de las mismas o íleo adinámico. Con la ecografía de abdomen se detectan incluso 100 ml de líquido de ascitis, hepatoesplenomegalia, nódulos en el hígado o una tumoración. La ecografía suele ser inadecuada para detectar linfadenopatía retroperitoneal o una lesión en páncreas, por el gas intestinal que se interpone en las imágenes. Si se sospecha un cáncer o enfermedad de páncreas se podrá realizar tomografía computarizada (CT, *computerized tomography*) y con esta técnica también se detectan los cambios que surgen en la fase avanzada de la cirrosis y de la hipertensión portal (fig. 43-1).

Los estudios de laboratorio deben incluir métodos bioquímicos para valorar la función del hígado, concentración de albúmina en suero, tiempo de protrombina (Índice Internacional Normalizado), para la valoración de la función del hígado y una biometría hemática completa para detectar citopenias que pueden ser consecuencia de la hipertensión portal o de leucocitosis, anemia y trombocitosis, resultado de la infección sistémica. Es importante medir las concentraciones de amilasa y lipasa séricas para detectar pancreatitis aguda. Conviene también cuantificar las proteínas en orina si se sospecha síndrome nefrótico que puede ocasionar ascitis.

En casos selectos, la medición del gradiente de presión venosa hepática (la diferencia de presiones a través del hígado, entre las venas porta y hepática) se logra al colocar un catéter en la vena hepática para confirmar que la ascitis es causada por cirrosis (cap. 308). En algunos casos se necesita la biopsia de hígado para confirmar la existencia de cirrosis.

### ASCITIS

#### ■ PATOGENIA EN LA CIRROSIS

La ascitis en los cirróticos es consecuencia de la hipertensión portal y de la retención de sodio y agua por los riñones. La hipertensión menciona-

da incrementa en grado significativo la presión en el interior de la vena porta. Según la ley de Ohm la presión es el producto de la resistencia multiplicada por el flujo. El aumento de la resistencia dentro del hígado se produce gracias a varios mecanismos. En primer lugar, la aparición de fibrosis hepática, que es el elemento definitorio de la cirrosis, afecta la estructura normal de los sinusoides hepáticos e impide el flujo de sangre normal por el hígado.

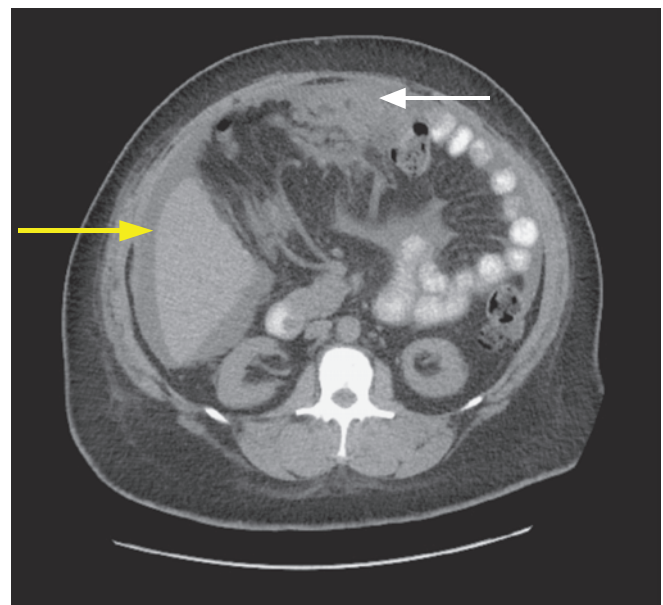
En segundo lugar, la activación de las células estrelladas del hígado, que median la fibrinogénesis, permite que aparezcan contracción de músculo liso y fibrosis. Por último, con la cirrosis disminuye la producción endotelial de sintetasa de óxido nítrico (eNOS), con lo cual disminuye la producción de dicho producto intermediario y aumenta la vasoconstricción intrahepática.

La génesis de la cirrosis también se ha vinculado con el aumento en las concentraciones circulantes de óxido nítrico sistémico (a diferencia de la disminución que se observa en el interior del hígado) y también mayores niveles del factor de crecimiento del endotelio vascular y del factor de necrosis tumoral, todo lo cual origina vasodilatación de arterias esplácnicas. La vasodilatación de la circulación esplácnica hace que se acumule la sangre y disminuya el volumen circulante eficaz, situación que perciben los riñones como hipovolemia. El paso siguiente es la vasoconstricción compensadora, por medio de la liberación de hormona antidiurética y de este modo, el paso final es retención de agua libre y activación del sistema nervioso simpático y del sistema de renina-angiotensina-aldosterona, lo cual, a su vez, culmina en retención de sodio y agua por los riñones.

#### ■ PATOGENIA EN AUSENCIA DE CIRROSIS

La ascitis en caso de no haber cirrosis suele ser consecuencia de carcinomatosis peritoneal, infección de peritoneo o enfermedad de páncreas. La primera entidad es consecuencia de cánceres primarios de peritoneo como el mesotelioma o el sarcoma; cánceres de la cavidad abdominal como el adenocarcinoma de estómago o de colon o metástasis de carcinoma del seno o pulmones, o melanoma (fig. 43-2). Las células tumorales que revisten el peritoneo generan un líquido con abundante proteína que contribuye a la formación del líquido de ascitis. El líquido del espacio extracelular es "arrastrado" al interior del peritoneo, lo cual contribuye todavía más a la génesis de ascitis.

La peritonitis tuberculosa origina ascitis por un mecanismo similar; los tubérculos depositados en el peritoneo exudan un líquido proteináceo. La ascitis pancreática es consecuencia de la fuga y paso de enzimas del páncreas, al peritoneo.



**Figura 43-2** CT de un paciente con carcinomatosis peritoneal (flecha blanca) y ascitis (flecha amarilla).



## ■ ETIOLOGÍA

La cirrosis explica 84% de los casos de ascitis. El líquido de ascitis del saco pericárdico, la carcinomatosis peritoneal y los cuadros de ascitis “mixtos” que son consecuencia de la cirrosis y de una segunda enfermedad, comprenden 10 a 15% de los casos. Entre las causas menos frecuentes del trastorno están metástasis masivas en hígado, infecciones (tuberculosis, *Chlamydia*), pancreatitis y enfermedad renal (síndrome nefrótico). Entre las causas raras de ascitis están el hipotiroidismo y la poliserositis familiar recurrente.

## ■ VALORACIÓN INICIAL

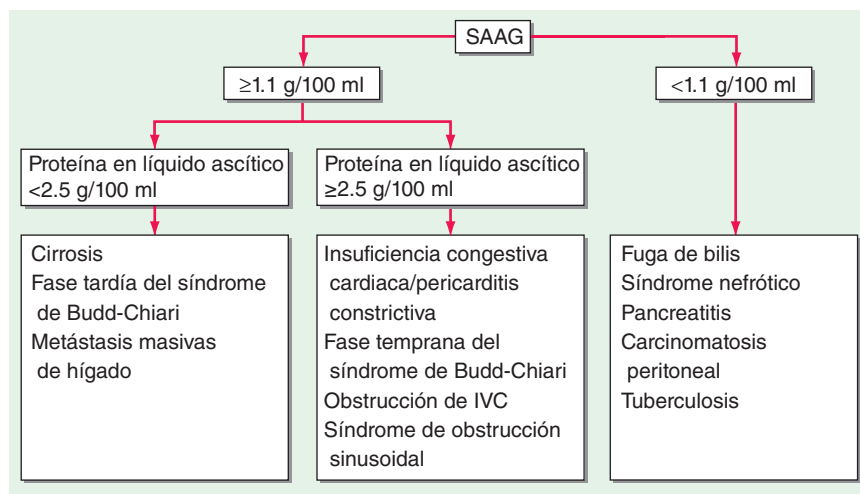
Una vez confirmada la presencia de ascitis, se identifica mejor su origen por medio de *paracentesis*, método que se hace directamente con una aguja o un catéter fino por vía transcutánea para extraer líquido de ascitis, de la cavidad peritoneal. Los sitios que con mayor frecuencia se usan para tal procedimiento son los cuadrantes inferiores, aunque a veces se utiliza una vía de acceso infraumbilical. Se prefiere el cuadrante inferior izquierdo, por la mayor acumulación de líquido y el menor grosor de la pared abdominal. La paracentesis es un método seguro incluso en sujetos con alguna coagulopatía; pocas veces surgen complicaciones con ella, como hematomas en la pared del vientre, hipotensión, síndrome hepatorenal e infección.

Después de extraer el líquido de ascitis habrá que revisar su aspecto macroscópico. Si es turbio, puede ser consecuencia de infección o la presencia de células tumorales en su interior. El líquido blanquecino y lechoso señala la presencia de triglicéridos con concentraciones >200 mg/100 ml (y a menudo >1 000 mg/100 ml) que constituye el signo característico de la *ascitis quillosa*; esta última es consecuencia de la rotura de linfáticos que a veces se observa en casos de traumatismos, cirrosis, tumores, tuberculosis o algunas anomalías congénitas. El líquido de color pardo oscuro puede denotar su gran concentración de bilirrubina y orienta hacia la posibilidad de perforación de las vías biliares. El líquido negruzco puede señalar la presencia de necrosis pancreática o metástasis de melanoma.

Es importante enviar el líquido de ascitis para medir en él las concentraciones de albúmina y proteínas totales, hacer recuentos celulares y diferenciales y en caso de sospechar infección, practicar tinción de Gram y cultivo, así como inoculación del líquido en recipientes para cultivo de sangre, en la cabecera del enfermo, para llevar al máximo la proliferación de microorganismos y la confirmación diagnóstica. Además, en forma simultánea hay que contar con la cifra de la concentración sérica de albúmina para permitir el cálculo del *gradiente de albúmina sérica/líquido de ascitis* (SAAG, *serum-ascites albumin gradient*).

El gradiente recién mencionado es útil para diferenciar la ascitis que proviene de hipertensión portal, de la que no tiene tal origen (ascitis extraportal) (fig. 43-3). El gradiente comentado refleja la presión dentro de los sinusoides hepáticos y permite correlacionarla con el gradiente de presión en la vena hepática. El SAAG se calcula al restar la cifra de albúmina en el líquido de ascitis, de la cifra de albúmina en suero y tal relación no cambia con la diuresis. El gradiente  $\geq 1.1$  g/100 ml refleja la presencia de hipertensión portal e indica que la ascitis se debe a aumento de la presión en los sinusoides del hígado. Según la ley de Starling, un SAAG elevado refleja la presión oncótica que “se opone” y equilibra a la presión portal. Entre las causas posibles están cirrosis, ascitis de origen cardiaco, síndrome de obstrucción sinusoidal (enfermedad venooclusiva), metástasis masivas del hígado o trombosis de la vena hepática (síndrome de Budd-Chiari). El gradiente <1.1 g/100 ml indica que el líquido no provino de hipertensión portal y tal vez fue causado por peritonitis tuberculosa, carcinomatosis peritoneal o ascitis pancreática.

En el caso de que la ascitis tenga un gradiente alto ( $\geq 1.1$ ) las concentraciones de proteínas en él pueden aportar pistas sobre el origen (fig. 43-3). Las concentraciones de proteínas en el líquido ascítico que sean  $\geq 2.5$  g/100 ml señalan que los sinusoides del hígado son normales y que permiten el paso de proteína al líquido de ascitis, como se observa en la



**Figura 43-3** Algoritmo para el diagnóstico de ascitis con base en el gradiente de albúmina sérica/líquido de ascitis (SAAG). IVC, vena cava inferior.

ascitis de origen cardiaco, el síndrome de obstrucción sinusoidal o el síndrome de Budd-Chiari incipiente. Concentraciones de proteínas en líquido ascítico <2.5 g/100 ml denotan que hubo daño y cicatrices en los sinusoides hepáticos y que impiden el paso de proteínas, como se observa en la cirrosis, el síndrome tardío de Budd-Chiari o metástasis masivas en el hígado. El péptido natriurético del tipo proencefálico (BNP, *pro-brain-type natriuretic peptide*), es una hormona natriurética que libera el corazón como consecuencia de incremento del volumen y de tensión parietal ventricular. En la insuficiencia cardiaca aparecen altas concentraciones de dicho péptido en el suero y pueden ser útiles para identificar a la insuficiencia cardiaca congestiva como causa de la ascitis con gradiente SAAG alto.

Conviene practicar otros estudios sólo en circunstancias clínicas específicas. Si se sospecha peritonitis que es consecuencia de la perforación de una víscera habrá que medir las concentraciones de glucosa y lactato deshidrogenasa en el líquido de ascitis (LDH, *lactate dehydrogenase*). A diferencia de la peritonitis bacteriana “espontánea” (SBP, *spontaneous bacterial peritonitis*), que puede complicar la ascitis de la cirrosis, se sospecha peritonitis secundaria con concentraciones de glucosa en líquido ascítico <50 mg/100 ml, cifras de LDH más elevadas en líquido de ascitis que en el suero y múltiples patógenos en el cultivo del líquido ascítico. Si se sospecha ascitis pancreática, habrá que medir la amilasa en líquido ascítico y en estos casos típicamente excede de 1 000 mg/100 ml. El estudio citológico puede ser útil en el diagnóstico de la carcinomatosis peritoneal. Hay que extraer como mínimo 50 ml de líquido y prepararlo (procesarlo) inmediatamente. Es difícil establecer el diagnóstico de peritonitis tuberculosa por medio de paracentesis. La extensión en busca de bacilos acidorresistentes tiene una sensibilidad solamente de 0 a 3% y un cultivo mejora tal parámetro para el diagnóstico, de 35 a 50%. En individuos no cirróticos, concentraciones elevadas de adenosina desaminasa en líquido de ascitis tiene una sensibilidad mayor de 90% si se utiliza una cifra de “referencia” o límite de 30 a 45 U/litro. Si no se confirma la causa de la ascitis, una técnica normativa sería la laparotomía o la laparoscopia con obtención de muestras de peritoneo para biopsia, es decir, estudio histológico y cultivo.

## TRATAMIENTO Ascitis

La medida inicial en caso de ascitis cirrótica es restringir la ingestión de sodio a 2 g/día. Si la sola restricción no basta para controlar la generación de líquido, se recurre a los diuréticos orales, de modo característico, la combinación de espironolactona y furosemida. El primer fármaco es un antagonista de aldosterona que inhibe la resorción de  $\text{Na}^+$  en la porción distal del túbulo contorneado del riñón. El uso de dicho fármaco puede estar limitado por situaciones como hiponatremia, hiperpotasemia y ginecomastia dolorosa. Si esta última complicación es muy molesta, en vez de la espironolac-

tona cabe utilizar 5 a 40 mg/día de amilorida. La furosemina es un diurético con acción en el asa de Henle que suele combinarse con espirolactona en una proporción de 40:100; las dosis diarias máximas de la combinación de los dos fármacos suele ser de 400 y 160 mg, respectivamente.

La ascitis cirrótica resistente al tratamiento se define por la persistencia del líquido anormal a pesar de la restricción de sodio y las dosis máximas de diuréticos (o las dosis máximas toleradas). La ascitis resistente al tratamiento se trata por medio de paracentesis seriada de grandes volúmenes (LVP, *large volume paracentesis*) o la derivación intrahepática-peritoneal transyugular (TIP, *transjugular intrahepatic peritoneal shunt*), que es una derivación portosistémica colocada bajo orientación radiológica para descomprimir los sinusoides hepáticos. El segundo método es mejor que el primero para aminorar la nueva acumulación de líquido de ascitis, pero conlleva una mayor frecuencia de encefalopatía de origen hepático, sin diferencia en los índices de mortalidad.

La ascitis de origen canceroso no mejora con la restricción de sodio ni con los diuréticos. En estos casos hay que someter al paciente a paracentesis en volumen grande, de modo seriado, colocación transcutánea de un catéter de drenaje o en raras ocasiones creación de una derivación peritoneovenosa (de la cavidad abdominal a la vena cava).

La ascitis que proviene de peritonitis tuberculosa es tratada con el tratamiento antituberculoso habitual. La ascitis no cirrótica de otros orígenes se trata con la corrección del problema desencadenante.

## ■ COMPLICACIONES

La *peritonitis bacteriana espontánea* (SBP, *spontaneous bacterial peritonitis*) es una complicación común de la ascitis cirrótica, que puede ser letal. La ascitis causada por síndrome nefrótico, insuficiencia cardíaca, hepatitis aguda e insuficiencia hepática aguda, pero es rara en la ascitis de origen canceroso. Los individuos con SBP suelen observar un incremento de la circunferencia abdominal; sin embargo, sólo en 40% de los pacientes se identifica dolor abdominal a la palpación y rara vez hay signo de rebote. El cuadro inicial incluye por lo común fiebre, náuseas, vómitos y encefalopatía de origen hepático, de aparición nueva o exacerbación del mismo cuadro preexistente.

Se define la presencia de SBP por el número de polimorfonucleares (PMN, *polymorphonuclear neutrophil*)  $\geq 250$  células/mm<sup>3</sup> en el líquido de ascitis. Los cultivos de dicho líquido en forma típica no permiten identificar un patógeno bacteriano en particular. La presencia de múltiples patógenos en el marco de un mayor número de PMN en el líquido

de ascitis sugiere peritonitis secundaria por perforación de víscera hueca o absceso. La presencia de múltiples patógenos sin que aumente el número de polimorfonucleares sugiere perforación intestinal por la aguja de paracentesis. La SBP suele ser consecuencia de la participación de bacterias intestinales “que cambiaron de sitio” y se desplazaron a través de la pared intestinal edematosa. Los patógenos más comunes son los bacilos gramnegativos que incluyen *Escherichia coli*, *Klebsiella* así como estreptococos y enterococos.

El tratamiento de SBP con un antibiótico como cefotaxima intravenosa es eficaz contra aerobios gramnegativos y grampositivos. Bastan cinco días de tratamiento, si se logra mejoría clínica.

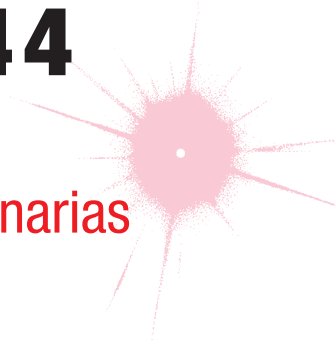
Los cirróticos con el antecedente de SBP, una concentración proteínica total en el líquido de ascitis  $< 1$  g/100 ml o hemorragia activa de tubo digestivo, deben recibir con fin profiláctico antibióticos para evitar SBP; suele utilizarse norfloxacin oral. La diuresis incrementa la actividad de las opsoninas, proteínas en el líquido ascítico y puede disminuir el riesgo de SBP.

El *hidrotórax de origen hepático* aparece cuando la ascitis que es causada a menudo por cirrosis, emigra a través de las fenestraciones en el diafragma y de ahí a la cavidad pleural y puede ocasionar disnea, hipoxia e infección. El tratamiento es similar al que se hace en la ascitis cirrótica e incluye restricción de sodio y si es necesario toracocentesis o colocación de TIPS. Será mejor no colocar una sonda en el tórax.

## LECTURAS ADICIONALES

- HOEFS JC: Serum protein concentration and portal pressure determine the ascitic fluid protein concentration in patients with chronic liver disease. *J Lab Clin Med* 102:260, 1983
- RUNYON BA: Cardiac ascites: A characterization. *J Clin Gastroenterol* 10:410, 1988
- : Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: An update. *Hepatology* 49:2087, 2009
- , et al: Diuresis increases ascitic fluid opsonic activity in patients who survive spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 14:249, 1992
- , et al: Ascitic fluid analysis in malignancy-related ascites. *Hepatology* 8:1104, 1988
- SHEER TA, et al: Usefulness of serum N-terminal-ProBNP in distinguishing ascites due to cirrhosis from ascites due to heart failure. *J Clin Gastroenterol* 44:e23, 2010
- SIMRÉN M: Bloating and abdominal distention: Not so poorly understood anymore! *Gastroenterology* 136:1487, 2009

## CAPÍTULO 44

Hiperazoemia  
y anomalías urinariasJulie Lin  
Bradley M. Denker

El funcionamiento normal del riñón se realiza mediante múltiples procesos celulares para mantener la homeostasis del organismo. Los trastornos de cualesquiera de esas funciones pueden ocasionar diversas alteraciones capaces de influir de manera negativa en la supervivencia. Las manifestaciones clínicas de esas consecuencias nocivas dependen de la fisiopatología de las lesiones renales y muchas veces se reconocen desde el principio por un grupo de síntomas, signos físicos anormales y alteraciones en las pruebas de laboratorio que permitirán llegar al diagnóstico de un síndrome específico conocido. Esos síndromes renales (cuadro 44-1) pueden ser la consecuencia de alguna enfermedad general o de un trastorno primario del riñón. Los síndromes nefrológicos suelen constar de varios elementos que reflejan los procesos patológicos subyacentes. La duración y la gravedad de la enfermedad afectan las manifestaciones observadas y es típico que comprendan una o más de las siguientes: 1) disminución del índice de filtración glomerular (GFR, *glomerular filtration rate*) (hiperazoemia); 2) alteraciones del sedimento urinario (eritrocitos, leucocitos, cilindros y cristales); 3) eliminación anormal de las proteínas séricas (proteinuria); 4) alteraciones del volumen de orina (oliguria, anuria, poliuria); 5) hipertensión con o sin aumento del volumen total de los líquidos corporales (edema); 6) trastornos de los electrolitos; 7) en algunos síndromes, fiebre y dolor. Al combinarse de distintas maneras, estas manifestaciones permiten identificar a alguno de los principales síndromes renales (cuadro 44-1), disminuir el número de entidades patológicas que intervienen en el diagnóstico diferencial, elegir los métodos de valoración diagnóstica y ayudar a la toma de decisiones terapéuticas. Todos estos síndromes y las enfermedades con ellos vinculadas se estudian de manera detallada en los capítulos siguientes. El presente capítulo se ocupa de diversas alteraciones renales cuya importancia es decisiva para diferenciar estos cuadros clínicos y que son: 1) reducción del GFR, seguida de hiperazoemia; 2) alteraciones del sedimento urinario, con o sin eliminación de proteínas, y 3) cambios del volumen urinario.

## HIPERAZOEMIA

## VALORACIÓN DEL ÍNDICE DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

Es importante vigilar el GFR tanto en el paciente hospitalizado como en el ambulatorio y para ello se cuenta con diversos métodos. El GFR constituye la medida principal de la "función renal" y para medirlo de manera directa es necesario administrar un isótopo radiactivo (como inulina o iotalamato) que se filtra a través del glomérulo, pero no se absorbe ni secreta a través de los túbulos. La eliminación de inulina o iotalamato en ml/min es igual al GFR y se calcula con base en la velocidad a la que se eliminan de la sangre y aparecen en la orina a lo largo de varias horas. Los servicios de radiología casi siempre cuentan con métodos para medir directamente el GFR. En la mayor parte de las circunstancias clínicas es imposible cuantificar de manera directa dicho índice y se utiliza la concentración de creatinina como sustituto para calcular la filtración glomerular. La creatinina sérica es el indicador del GFR más utilizado; el índice de filtración glomerular es directamente proporcional a la excreción urinaria de creatinina e inversamente proporcional a su con-

centración sérica ( $U_{Cr}/P_{Cr}$ ). Con base en esta relación y con algunas excepciones (descritas más adelante), el GFR es inversamente proporcional a la elevación de la  $P_{Cr}$ . Cuando no se advierte la reducción de la filtración glomerular al establecer la dosis de un fármaco, los efectos secundarios del mismo pueden generar morbilidad y mortalidad considerables (p. ej., digoxina, aminoglucósidos). En el paciente extrahospitalario, la creatinina sérica sirve como medida aproximada del GFR (si bien con menor precisión; véase más adelante). En los pacientes con nefropatía crónica progresiva, la relación entre  $I/P_{Cr}$  (eje  $y$ ) y el tiempo (eje  $x$ ) es casi lineal. La pendiente de la línea permanece constante en cada paciente y cuando se obtienen valores que no caen en la línea, se debe investigar la posibilidad de una anomalía reciente superpuesta (p. ej., hipovolemia, reacción farmacológica). Los signos y los síntomas de uremia se manifiestan a distintas concentraciones de creatinina sérica, lo cual depende de cada paciente (tamaño, edad y género), nefropatía de fondo, presencia de otras enfermedades concomitantes y del GFR verdadero. En general, un paciente no manifiesta uremia hasta que la insuficiencia renal es considerable (GFR <15 ml/min).

El GFR que disminuye de manera considerable (ya sea de forma aguda o crónica) se detecta por elevación de la creatinina sérica y provoca retención de los productos de la degradación del nitrógeno (hiperazoemia), como la urea. La hiperazoemia es consecuencia de hipoperfusión renal, nefropatía intrínseca o anomalías posrenales (obstrucción ureteral; véase más adelante y fig. 44-1). Es difícil establecer con precisión el GFR puesto que los índices utilizados con más frecuencia (urea y creatinina) tienen características que repercuten en su fidelidad como indicadores de la depuración. Algunas veces, la depuración de urea atenúa la filtración glomerular por la filtración de urea en el túbulo. Por el contrario, la creatinina se deriva del metabolismo muscular de la creatina y su producción varía muy poco día a día.

La depuración de creatinina es una aproximación del GFR y se mide con base en la velocidad con que se excreta la creatinina del plasma y la orina en determinado periodo (casi siempre 24 h); se expresa en ml/min:  $CrCl = (U_{vol} \times U_{Cr}) / (P_{Cr} \times T_{min})$ . La creatinina es útil para calcular la filtración glomerular puesto que es un soluto pequeño que se filtra libremente y no se resorbe en los túbulos. La concentración sérica de creatinina se eleva rápidamente al consumir carne cocida, pero es secretada por el túbulo proximal a través de una vía de cationes orgánicos (sobre todo en caso de nefropatía crónica progresiva avanzada), lo cual exagera la filtración glomerular. Cuando no se cuenta con una muestra cronometrada para medir la depuración de creatinina, las decisiones posológicas se basan de modo exclusivo en la creatinina sérica. Las fórmulas que se utilizan con más frecuencia para calcular la función renal a partir de la creatinina sérica son: 1) la de Cockcroft-Gault y 2) la de la modificación de la dieta en la nefropatía (MDRD, *Modification of Diet in Renal Disease*) de cuatro variables.

$$\text{Cockcroft-Gault: } CrCl \text{ (ml/min)} = (140 - \text{edad (años)} \times \text{peso (kg)} \\ \times [0.85 \text{ si es del género femenino}]) / 72 \times sCr \text{ (mg/100 ml)}$$

$$\text{MDRD:eGFR (ml} \times \text{min} \times 1.73 \text{ m}^2) = 186.3 \times P_{Cr} \text{ (e}^{-1.154}) \\ \times \text{edad (e}^{-0.203}) \times (0.742 \text{ si es del género femenino}) \\ \times (1.21 \text{ si es de raza negra})$$

Hay varias páginas en Internet para hacer estos cálculos ([www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr\\_calculator.cfm](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm)). Se diseñó una CKD-EPI-eGFR más moderna al reunir varios grupos con o sin nefropatía que contaban con información sobre el GFR directo y al parecer es más precisa:

$$\text{CKD-EPI: eGFR} = 141 \times \text{mín (Scr/k, 1)}^a \times \text{máx (Scr/k, 1)}^{-1.209} \\ \times 0.993^{\text{edad}} \times 1.018 \text{ [si es del género femenino]} \\ \times 1.159 \text{ [si es de raza negra]}$$

donde  $Scr$  es la creatinina sérica,  $k$  es 0.7 para mujeres y 0.9 para varones,  $a$  es  $-0.329$  para mujeres y  $-0.411$  para varones,  $mín$  indica el míni-



**CUADRO 44-1** Datos clínicos y de laboratorio iniciales para definir síndromes importantes en nefrología

Síndromes	Datos importantes para el diagnóstico	Signos frecuentes	Capítulos que aportan datos de síndromes y enfermedades
Insuficiencia renal aguda o de evolución rápida	Anuria Oliguria Disminución corroborada y reciente del GFR	Hipertensión, hematuria Proteinuria, piuria Cilindros, edema	Caps. 279, 283, 285, 289
Nefritis aguda	Hematuria, cilindros de eritrocitos Hiperazoemia, oliguria Edema, hipertensión	Proteinuria Piuria Congestión circulatoria	Cap. 283
Insuficiencia renal crónica	Hiperazoemia >3 meses Síntomas o signos duraderos de uremia Síntomas o signos de osteodistrofia renal Disminución del tamaño de ambos riñones Cilindros de diverso tipo en el sedimento urinario	Proteinuria Cilindros Poliuria, nicturia Edema, hipertensión Trastornos de electrolitos	Caps. 278, 280
Síndrome nefrótico	Proteinuria >3.5 g por 1.73 m <sup>2</sup> en 24 h Hipoalbuminemia Edema Hiperlipidemia	Cilindros Lipiduria	Cap. 283
Anomalías asintomáticas en orina	Hematuria Proteinuria (menos de los límites nefróticos) Piuria estéril, cilindros		Cap. 283
Infección de vías urinarias o pielonefritis	Bacteriuria >10 <sup>5</sup> colonias/ml Presencia corroborada de otros agentes infecciosos en la orina Piuria, cilindros leucocíticos Polaquiuria, urgencia para la micción Dolor a la palpación de la vejiga y el flanco	Hematuria Hiperazoemia leve Proteinuria leve Fiebre	Cap. 288
Malformación de túbulos renales	Trastornos electrolíticos Poliuria, nicturia Calcificación renal Nefromegalia Anomalías del transporte renal	Hematuria Proteinuria "tubular" (<1 g/24 h) Enuresis	Caps. 284, 285
Hipertensión	Hipertensión sistólica o diastólica	Proteinuria Cilindros Hiperazoemia	Caps. 247, 286
Nefrolitiasis	Antecedente de expulsión o de extracción de un cálculo Detección previa de un cálculo en radiografías Cólico renal	Hematuria Piuria Polaquiuria, urgencia de micción	Cap. 287
Obstrucción de vías urinarias	Hiperazoemia, oliguria, anuria Poliuria, nicturia, retención de orina Alentamiento del chorro de orina Hipertrofia prostática, nefromegalia Dolor del flanco a la palpación, plétora vesical después de orinar	Hematuria Piuria Enuresis, disuria	Cap. 289

**Abreviatura:** GFR, índice de filtración glomerular (*glomerular filtration rate*).

mo de  $Scr/k$  o 1 y  $máx$  indica el máximo de  $Scr/k$  o 1 (<http://www.qxmd.com/renal/Calculate-CKD-EPI-GFR.php>).

Es importante advertir las distintas limitaciones de las ecuaciones para calcular la filtración glomerular con base en la creatinina sérica. Las ecuaciones y la recolección de orina de 24 h para medir la depuración de creatinina, se basan en la suposición de que el paciente se encuentra en un estado de equilibrio, sin incrementos ni reducciones diarias de la concentración sérica de creatinina como resultado de los cambios rápidos del GFR. La ecuación de la MDRD es menos precisa cuando el GFR es >60 ml/min × 1.73 m<sup>2</sup>. El desgaste muscular gradual de las enferme-

dades crónicas, el uso prolongado de glucocorticoides y la desnutrición disfrazan los cambios importantes del GFR con cambios pequeños o imperceptibles en la concentración sérica de creatinina. La cistatina C es miembro de la superfamilia de inhibidores de la cisteína proteasa y es producida a una velocidad más o menos constante en todas las células con núcleo. Se ha propuesto que la cistatina C sérica es un indicador más sensible de filtración glomerular reducida incipiente que la creatinina plasmática; no obstante, al igual que la creatinina sérica, la concentración de cistatina C depende de edad, raza, género y otros contextos, como la diabetes, el tabaquismo y los indicadores de inflamación.

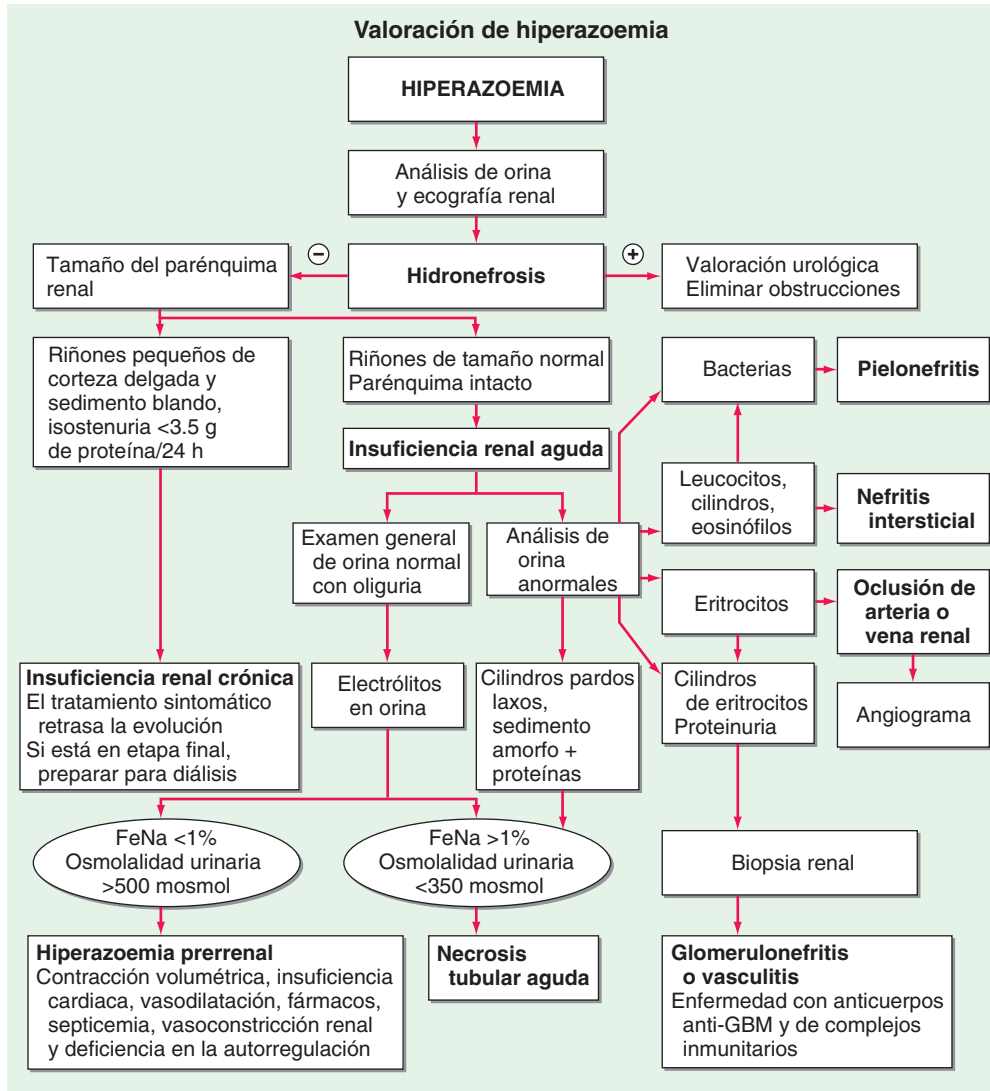


Figura 44-1 Algoritmo para el estudio del sujeto con hiperazoemia. FeNa, excreción fraccional de sodio; GBM, membrana basal glomerular.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Hiperazoemia

Una vez comprobada la disminución del GFR, el médico tiene que averiguar si ésta se debe a lesión renal aguda o crónica. Las circunstancias clínicas, así como los datos de la anamnesis y de las pruebas de laboratorio permiten llevar a cabo fácilmente esa diferenciación. Ahora bien, las alteraciones características que la insuficiencia renal crónica originan en las pruebas de laboratorio, como la anemia, la hipocalcemia y la hiperfosfatemia, son frecuentes también en individuos con insuficiencia renal aguda. Los signos radiográficos de osteodistrofia renal (cap. 280) sólo aparecen en la insuficiencia renal crónica, pero son datos muy tardíos y esos pacientes suelen ser objeto de diálisis. En ocasiones, los análisis de orina y la ecografía renal pueden ayudar a diferenciar la insuficiencia renal aguda, de la crónica. En la figura 44-1, se incluye un método para valorar a los pacientes con hiperazoemia. Con frecuencia los que están en fase de insuficiencia renal crónica avanzada tienen proteinuria moderada, pérdida del poder de concentración de orina (isostenuria; isoosmótica con plasma) y riñones pequeños en la ecografía que, además, se caracterizan por su mayor ecogenicidad y el adelgazamiento de la corteza. El tratamiento debe dirigirse a retrasar el avance progresivo de la enfermedad renal y a aliviar los síntomas del edema, la acidosis, la anemia y la hiperfosfatemia, como se explica en el capítulo 280. La insuficiencia renal aguda (cap. 279) puede aparecer como consecuencia de trastornos que alteran el flujo sanguíneo renal (hiperazoemia prerrenal), de enfermedades renales propiamente dichas (que lesionan los vasos, los glomerulos o los túbulos) o de

trastornos posrenales (obstrucción del flujo urinario en los uréteres, la vejiga o la uretra) (cap. 289).

**Insuficiencia prerrenal** La disminución de la circulación renal representa 40 a 80% de los casos de insuficiencia renal aguda y, si se trata de manera apropiada, se puede revertir de modo fácil. Las causas de la hiperazoemia prerrenal abarcan cualquier trastorno capaz de disminuir el volumen de sangre circulante, como los estados de hipovolemia (hemorragias digestivas, quemaduras, diarreas, diuréticos), el secuestro de líquidos (pancreatitis, peritonitis, rabdomiólisis) o la disminución de la volemia efectiva circulante (choque cardiogénico, septicemia). El riego renal también puede alterarse cuando disminuye el gasto cardiaco debido a vasodilatación periférica (septicemia, fármacos) o a vasoconstricción renal intensa (insuficiencia cardiaca grave, síndrome hepatorenal, fármacos, como los antiinflamatorios no esteroideos [NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*]). La hipovolemia verdadera o "efectiva" produce un descenso de la presión arterial media que, a su vez, desencadena diversas respuestas humorales y nerviosas, como la estimulación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona, así como la liberación de hormona antidiurética (ADH, *antidiuretic hormone*). El GFR se conserva gracias a la relación de las arteriolas aferentes, mediada por las prostaglandinas, y a la constricción de las arteriolas eferentes, mediada por la angiotensina II. Cuando la presión arterial media es <80 mmHg, el GFR desciende de manera tajante.

Los NSAID bloquean la producción de prostaglandinas, lo cual ocasiona vasoconstricción pronunciada e insuficiencia renal aguda.

### CUADRO 44-2 Resultados de las pruebas de laboratorio en la insuficiencia renal aguda

Índice	Hiperazoemia prerrenal	Insuficiencia renal aguda oligúrica
BUN/P <sub>Cr</sub>	>20:1	10-15:1
Sodio en orina (U <sub>Na</sub> ), en meq/L	<20	>40
Osmolalidad urinaria, en mosmol/L H <sub>2</sub> O	>500	<350
Excreción fraccionada de sodio	<1%	>2%
$FE_{Na} = \frac{U_{Na} \times P_{Cr} \times 100}{P_{Na} \times U_{Cr}}$		
Creatinina en orina/plasma (U <sub>Cr</sub> /P <sub>Cr</sub> )	>40	<20

**Abreviaturas:** BUN, nitrógeno ureico sanguíneo (*blood urea nitrogen*); P<sub>Cr</sub>, creatinina plasmática; U<sub>Na</sub>, concentración de sodio en orina; P<sub>Na</sub>, concentración de sodio en plasma; U<sub>Cr</sub>, concentración de creatinina en orina.

El bloqueo de la acción de la angiotensina con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) o antagonistas de los receptores de angiotensina (ARB, *angiotensin receptor blockers*) reduce el tono arteriolar eferente que, a su vez, disminuye la presión de perfusión capilar glomerular. Los pacientes que reciben NSAID o inhibidores de la ACE y del ARB tienen mayor predisposición a sufrir insuficiencia renal aguda gobernada por la hemodinamia cuando padecen hipovolemia de cualquier causa. Los sujetos con estenosis bilateral de las arterias renales (o estenosis de un riñón solitario) dependen de la vasoconstricción arteriolar eferente para conservar la presión de filtración glomerular y son especialmente propensos a sufrir un descenso repentino del GFR cuando reciben inhibidores de la ACE o del ARB.

La deficiencia de riego duradera de los riñones puede causar necrosis tubular aguda (ATN, *acute tubular necrosis*); más adelante en el presente capítulo se describe una enfermedad renal intrínseca. El análisis de orina y los electrolitos urinarios pueden servir para diferenciar la hiperazoemia prerrenal, de la ATN (cuadro 44-2). Los resultados del análisis de orina de los sujetos con hiperazoemia prerrenal se pueden deducir al tener en cuenta los efectos estimulantes de la noradrenalina, la angiotensina II, la ADH y el escaso paso de líquido por los túbulos consecutivo a la resorción del agua y la sal de la orina. En los trastornos prerrenales, los túbulos están indemnes y, por tanto, la orina se concentra bien (>500 mosmol), el Na<sup>+</sup> se retiene con avidez (concentración de sodio en orina <20 mM/L; eliminación fraccionada de Na<sup>+</sup> <1%), y la U<sub>Cr</sub>/P<sub>Cr</sub> es >40 (cuadro 44-2). En la hiperazoemia prerrenal, el sedimento urinario suele ser normal o a veces contiene cilindros hialinos y granulados, mientras que el sedimento de la ATN suele estar repleto de restos celulares y de cilindros granulados turbios de color pardo.

**Hiperazoemia posrenal** La obstrucción de las vías urinarias representa menos de 5% de los casos de insuficiencia renal aguda, suele ser reversible y debe excluirse desde el comienzo del estudio (fig. 44-1). Un solo riñón es capaz de realizar depuración suficiente, de modo que la insuficiencia renal aguda ocasionada por un cuadro obstructivo exige que haya obstáculos en la uretra o el cuello de la vejiga, obstrucción de ambos uréteres o en un único lado si el paciente tiene un solo riñón funcional. La obstrucción suele diagnosticarse por ecografía, técnica con la que se demuestra la dilatación de los uréteres. Sin embargo, la ecografía puede ser negativa al principio de la obstrucción o si hay algún obstáculo que impida que los uréteres se dilaten (como cuando quedan englobados por un tumor de la pelvis o periureteral). **En el capítulo 289 se analizan las afecciones urológicas específicas que causan obstrucción.**

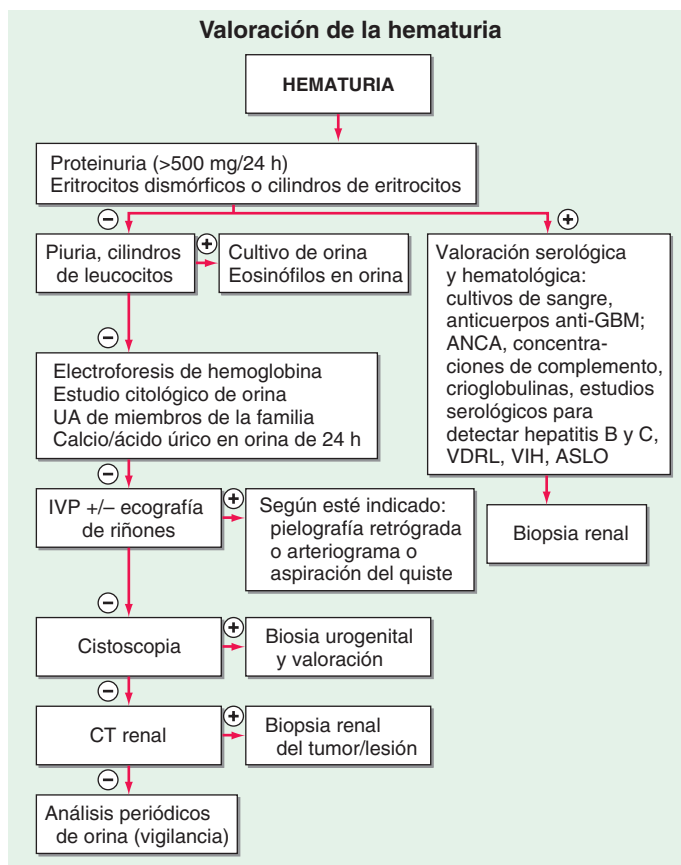
**Enfermedades renales intrínsecas** Cuando se puede descartar la hiperazoemia prerrenal y posrenal como causa de la insuficiencia renal, es que existe una enfermedad parenquimatosa renal. Los trastornos renales intrínsecos pueden deberse a enfermedades de los

grandes vasos renales, la microcirculación y los glomérulos, o del intersticio y los túbulos renales. La ATN de origen isquémico y tóxico constituye alrededor de 90% de los casos de insuficiencia renal aguda. Como se describe en la figura 44-1, el cuadro clínico y los datos del análisis de orina sirven para separar las distintas causas de la insuficiencia renal aguda intrínseca. La hiperazoemia prerrenal y la ATN forman parte del espectro de la deficiencia renal de riego; en la ATN hay signos de lesión estructural de los túbulos, mientras que en la hiperazoemia prerrenal se observa rápida reversibilidad de los cambios estructurales en cuanto se restablece el riego renal suficiente. Por tanto, la ATN se puede distinguir muchas veces de la hiperazoemia prerrenal por el análisis de orina y por su diferente composición de electrolitos (cuadro 44-2 y fig. 44-1). La ATN isquémica se observa con mayor frecuencia en los pacientes que se han sometido a intervenciones de cirugía mayor o con hipovolemia intensa, septicemias fulminantes o quemaduras extensas. La ATN nefrotóxica es una complicación de la administración de fármacos de uso habitual, porque casi siempre provocan a la vez vasoconstricción intrarrenal, efectos tóxicos directos sobre los túbulos y obstrucción de éstos. El riñón está expuesto a sufrir lesiones tóxicas debido a la abundancia de sus vasos y de su flujo sanguíneo (25% del gasto cardíaco) y a su capacidad para concentrar y metabolizar los productos tóxicos. La causa concreta de alguna ATN suele descubrirse por la diligente búsqueda de las múltiples nefrotoxinas y de los trastornos que causan hipotensión. Muchas veces basta con dejar de consumir los productos nefrotóxicos y mantener la presión arterial para que no haya necesidad de emprender la diálisis, al dejar simplemente que con el transcurso del tiempo los túbulos se recuperen. **En el capítulo 279 se incluye una larga lista de los fármacos y las sustancias tóxicas capaces de generar necrosis tubular aguda.**

Las anomalías que se extienden hasta los túbulos y el intersticio producen una lesión aguda renal (AKI, *acute kidney injury*), subtipo de insuficiencia renal aguda. Los trastornos que lesionan los túbulos y el intersticio pueden originar insuficiencia renal aguda; entre ellos están la nefritis intersticial inducida por fármacos (ante todo por antibióticos, NSAID y diuréticos), las infecciones graves (bacterianas y virales), algunos padecimientos generales (p. ej., lupus eritematoso sistémico) o los trastornos infiltrativos (p. ej., sarcoidosis, linfomas y leucemias). En el capítulo 285, se encontrará una relación de los fármacos que se vinculan con nefritis intersticial alérgica. En el análisis de orina suelen apreciarse proteinuria, hematuria y piuria de intensidad moderada (~75% de los casos) y, a veces, cilindros leucocíticos. Se ha señalado que la información de cilindros hemáticos en la nefritis intersticial debe motivar la búsqueda inmediata de una enfermedad glomerular (fig. 44-1). En ocasiones, se necesita una biopsia renal para diferenciar entre estos dos cuadros patológicos. El dato de eosinófilos en la orina, que se observan mejor con la tinción de Hansel, denota nefritis intersticial alérgica. Sin embargo, la ausencia de eosinófilos en la orina no excluye estas posibles causas.

La oclusión de los grandes vasos renales (arterias y venas) es una causa poco frecuente de insuficiencia renal aguda. Cuando el GFR disminuye de modo considerable por este mecanismo, deben sospecharse anomalías bilaterales o unilaterales si el paciente tiene un solo riñón funcional. Las arterias renales pueden quedar ocluidas por embolias ateromatosas, tromboembolias, trombosis *in situ*, disección aórtica o vasculitis. La insuficiencia renal ateroembólica puede aparecer de manera espontánea, pero casi siempre surge después de alguna manipulación instrumental reciente de la aorta. Estos émbolos poseen abundante colesterol y se enclavan en las arterias renales de mediano y pequeño calibres, lo cual genera una reacción inflamatoria con abundantes eosinófilos. Los individuos con insuficiencia renal aguda de origen ateroembólico casi siempre muestran en su evolución análisis de orina normales, pero pueden detectarse eosinófilos y cilindros en la orina. La confirmación diagnóstica se consigue con la biopsia renal que, sin embargo, suele ser innecesaria si hay otros estigmas de embolias ateromatosas (*livedo reticularis*, infartos periféricos distales, eosinofilia). La trombosis de la arteria renal puede acompañarse de ligera proteinuria y hematuria, mientras que la trombosis de la vena renal suele ocasionar proteinuria y hematuria intensas. **La confirmación diagnóstica de estas**





**Figura 44-2** Algoritmo para el estudio del sujeto con hematuria. GBM, membrana basal glomerular; ANCA, anticuerpos citoplásmicos contra neutrófilos (*antineutrophil cytoplasmic antibody*); VDRL, *Venereal Disease Research Laboratory* (batería de pruebas para la investigación de enfermedades venéreas); ASLO, antistreptolisina O; UA, análisis de orina (*urinalysis*); IVP, pielografía intravenosa (*intravenous pyelography*); CT, tomografía computarizada (*computed tomography*).

#### complicaciones vasculares suele exigir la práctica de una angiografía; su estudio se describe en el capítulo 286.

Las enfermedades glomerulares (glomerulonefritis o vasculitis) y de la microcirculación renal (síndromes hemolíticos-urémicos, púrpura trombótica trombocitopénica o hipertensión maligna) suelen manifestarse por distintas combinaciones de los signos de lesión glomerular: proteinuria, hematuria, disminución del GFR y por alteraciones de la eliminación del sodio, seguidas de hipertensión arterial, edemas y congestión circulatoria (síndrome nefrítico agudo). Estos datos pueden corresponder a una enfermedad renal primaria o a las manifestaciones renales de un padecimiento general. El cuadro clínico y otros datos de laboratorio ayudan a distinguir las nefropatías primarias respecto de las enfermedades generales con afección renal. El dato de cilindros hemáticos en la orina indica la necesidad de realizar tempranamente una muestra de biopsia renal (fig. 44-1), ya que el cuadro histológico tiene repercusiones importantes en el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento. La hematuria sin cilindros hemáticos en la orina también puede corresponder a una enfermedad glomerular y su estudio se resume en la **figura 44-2**. En el capítulo 285, se ofrece una detallada exposición de las glomerulonefritis y de las enfermedades de la microcirculación.

**Oliguria y anuria** La *oliguria* consiste en la diuresis de 24 h <400 ml, y la *anuria* es la ausencia completa de la formación de orina (<100 ml). La anuria puede deberse a obstrucción completa de las vías urinarias, oclusión total de las arterias o las venas renales y choque (que se manifiesta por profunda hipotensión e intensa vasoconstricción renal). La necrosis cortical, la ATN y la glomerulonefritis de rápido avance también en ocasiones producen anuria. La oliguria puede acompañar a cualquier trastorno causante de insuficiencia renal crónica y su pronóstico es muy grave en cuanto a la recuperación de la función renal en todos los casos, salvo en hiper-

azoemia prerrenal. El término *no oligúrica* se refiere a la producción de orina por encima de 400 ml/día, que presentan los pacientes con hiperazoemia aguda o crónica. En la ATN no oligúrica, los trastornos del equilibrio del potasio y el hidrógeno son menos graves que en los pacientes oligúricos y la función renal suele recuperarse con mayor celeridad.

## ANOMALÍAS URINARIAS

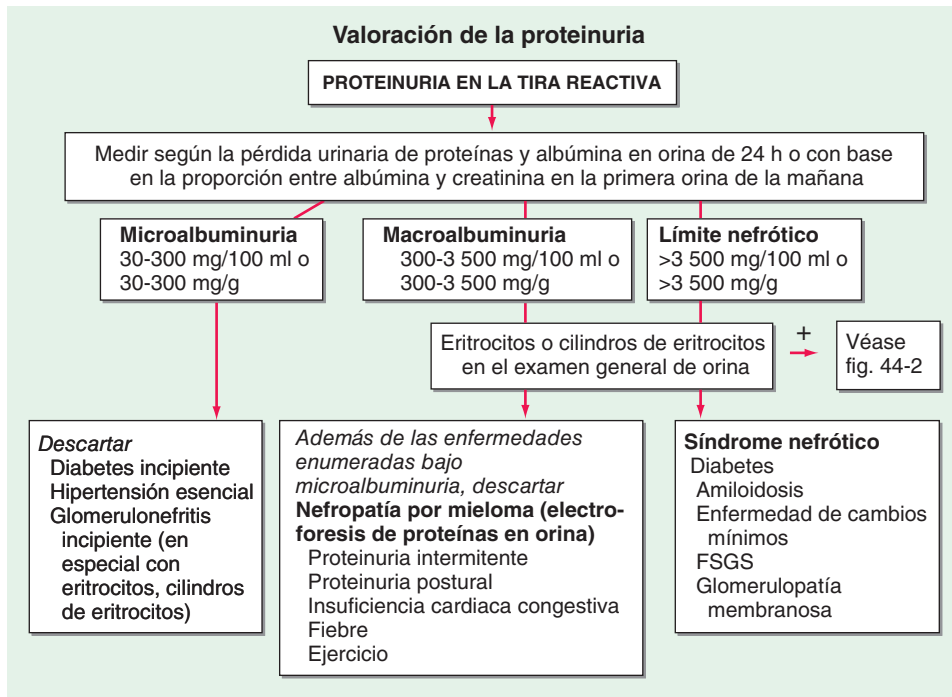
### PROTEINURIA

En la **figura 44-3**, se muestra un esquema de la investigación de la proteinuria, que se instituye al detectar proteinuria en una prueba con tira reactiva. Esta última detecta únicamente albúmina y sus resultados son positivos falsos cuando el pH es mayor de 7.0 y la orina es muy concentrada o contaminada con sangre. Puesto que la tira reactiva depende de la concentración urinaria de albúmina, una orina muy diluida oculta una proteinuria considerable. La albúmina urinaria en un análisis rápido de orina (de manera ideal en la primera orina de la mañana) que mide la proporción entre albúmina y creatinina (ACR, *albumin-to-creatinine ratio*) es útil para obtener una aproximación del índice de excreción de albúmina (AER, *albumin excretion rate*) en 24 h, donde  $ACR \text{ (mg/g)} \approx AER \text{ (mg/24 h)}$ . Además, la proteinuria en la que no predomina la albúmina no se detecta en la tira reactiva. Esto es en especial importante para buscar proteínas de Bence-Jones en la orina de los pacientes con mieloma múltiple. Las pruebas para medir con precisión la concentración urinaria total de proteínas, dependen de la precipitación con ácido sulfosalicílico o tricloroacético (fig. 44-3).

La magnitud de la proteinuria y la composición de las proteínas urinarias dependen del mecanismo de la lesión renal que originó la hipoproteinemia. Tanto la carga como la selectividad para el tamaño impiden el paso de casi toda la albúmina, las globulinas y otras proteínas de alto peso molecular a través de la pared glomerular; sin embargo, cuando esta barrera se daña, las proteínas plasmáticas se filtran hacia la orina (proteinuria glomerular; fig. 44-3). Las proteínas más pequeñas (<20 kDa) se filtran libremente, pero son reabsorbidas de inmediato en el túbulo proximal. Por lo general, las personas sanas excretan <150 mg/día de proteínas totales y <30 mg/día de albúmina. No obstante, incluso con una albuminuria <30 mg/día, el riesgo de padecer nefropatía manifiesta o alteraciones cardiovasculares posteriores es mayor. Las proteínas restantes en la orina son secretadas por los túbulos (Tamm-Horsfall, IgA y urocina) o conforman una pequeña cantidad de microglobulinas  $\beta_2$  filtradas, apoproteínas, enzimas y péptidos hormonales. Otro mecanismo de proteinuria es consecutivo a la producción excesiva de proteínas anormales que excede la capacidad de reabsorción del túbulo. Esto sucede principalmente en las discrasias de células plasmáticas, como mieloma múltiple, amiloidosis y linfomas que se acompañan de la producción monoclonal de inmunoglobulinas de cadena ligera.

Las células endoteliales de los glomérulos normales forman una barrera perforada por poros que miden ~100 nm, donde quedan atrapadas las células y otras partículas, pero que es atravesada fácilmente por la mayor parte de las proteínas. La membrana basal glomerular impide el paso de las proteínas de mayor tamaño (>100 kDa); las expansiones de las células epiteliales (podocitos) recubren la vertiente urinaria de la membrana basal y forman un grupo de conductos estrechos (diafragmas con hendiduras) que dejan pasar las moléculas de agua y solutos pequeños pero no proteínas. Algunas enfermedades glomerulares, como la lesión con cambios mínimos, originan fusión de los podocitos e inducen una pérdida preferentemente "selectiva" de albúmina (fig. 44-3). En otras glomerulopatías, pueden producirse roturas de la membrana basal y de los diafragmas con hendiduras para la filtración (p. ej., cuando hay depósito de complejos inmunitarios), lo cual propicia entonces la pérdida de gran cantidad de proteínas, como la albúmina y otras proteínas del plasma. La fusión de los podocitos incrementa la presión que soporta la membrana basal de los capilares y debido a ello aparecen zonas donde los poros se han agrandado. La consecuencia final de la presión alta y el mayor tamaño de los poros es un aumento considerable de la proteinuria ("no selectiva"; fig. 44-3).

Cuando la pérdida total de proteínas es >3.5 g/día suele haber también hipoalbuminemia, hiperlipidemia y edemas (síndrome nefrítico; fig. 44-3). Sin embargo, en otras nefropatías, es posible observar esta misma



**Figura 44-3 Estrategia ante el paciente con proteinuria.** La investigación de la proteinuria a menudo empieza con una tira reactiva positiva durante el examen general de orina sistemático. La tira reactiva convencional detecta principalmente albúmina y ofrece una evaluación semicuantitativa (trazas, 1+, 2+ o 3+) que depende de la concentración urinaria tal y como se refleja en la densidad urinaria (mínimo >1.005, máximo 1.030). Sin embargo, para medir con mayor precisión la proteinuria se calcula la proporción entre proteínas y creatinina (mg/g) en la primera orina de la mañana o en una muestra de orina de 24 h (mg/24 h). FSGS, glomeruloesclerosis focal segmentaria (*focal segmental glomerulosclerosis*); MPGN, glomerulonefritis membranoproliferativa (*membranoproliferative glomerulonephritis*).

eliminación de proteínas por la orina, >3.5 g/día, pero sin las manifestaciones del síndrome nefrótico (fig. 44-3). En tal situación, las discrasias de las células plasmáticas (mieloma múltiple) pueden acompañarse de eliminación de grandes cantidades de cadenas ligeras por la orina, sin que las tiras reactivas (que detectan principalmente la albúmina) las descubran. Las cadenas ligeras que se forman en estos trastornos se filtran en los glomerulos y superan el poder de resorción del túbulo proximal. La insuficiencia renal consecutiva a estos procesos obedece a varios mecanismos, como la obstrucción de los túbulos (nefropatía por cilindros) y el depósito de las cadenas ligeras.

La hipoalbuminemia en el síndrome nefrótico es resultado de excreción urinaria excesiva y mayor catabolismo de la albúmina filtrada en el túbulo proximal. El edema se deposita por la retención renal de sodio y la presión oncótica plasmática reducida, lo cual favorece el desplazamiento de líquido desde los capilares hacia el intersticio. Para compensar la hipovolemia intravascular aparente, se activa el sistema renina-angiotensina, se estimula a la ADH y se activa el sistema nervioso simpático, lo cual fomenta la reabsorción renal continua de sal y agua, así como el edema progresivo. La pérdida urinaria de proteínas reguladoras y los cambios en la síntesis hepática contribuyen a las demás manifestaciones del síndrome nefrótico. La excreción urinaria de antitrombina III, la concentración sérica reducida de proteínas S y C, la hiperfibrinogemia y la mayor agregación plaquetaria contribuyen al estado de hipercoagulación. Algunas veces, la hipercolesterolemia es pronunciada y se debe a mayor síntesis hepática de lipoproteínas. Las inmunoglobulinas reducidas contribuyen al mayor riesgo de padecer infecciones. Muchas enfermedades (algunas se enumeran en la figura 44-3) y fármacos causan síndrome nefrótico; en el capítulo 283 se da una lista completa.

## ■ HEMATURIA, PIURIA Y CILINDROS

La hematuria aislada sin proteinuria, otras células o cilindros a menudo indican hemorragia de las vías urinarias. La hematuria se define como la presencia de dos a cinco eritrocitos por campo microscópico de gran aumento (HPE, *high-power field*) y se detecta en la tira reactiva. El resultado de esta última es positivo falso para hematuria (donde no se observan eritrocitos en el estudio microscópico de la orina) cuando existe

mioglobinuria, a menudo ante un caso de rhabdomiólisis. Las causas más habituales de hematuria aislada son cálculos, neoplasias, tuberculosis, traumatismos y prostatitis. La hematuria macroscópica con coágulos casi nunca indica hemorragia glomerular, sino más bien un problema posrenal, es decir, del sistema colector. El estudio de los pacientes con microhematuria se describe en la figura 44-2. A menudo, se observa hematuria en un solo análisis y ello puede deberse a menstruación, ejercicio, traumatismo leve, enfermedad viral o un proceso alérgico. La hematuria persistente o intensa (más de tres eritrocitos/HPF en tres análisis de orina o un solo análisis con >100 eritrocitos o hematuria macroscópica) ha permitido diagnosticar una lesión renal o urológica relevante en 9.1% de los casos. Incluso los individuos que siguen un tratamiento anticoagulante prolongado deben ser estudiados como se describe en la figura 44-2. En los sujetos con hematuria aislada indolora (con eritrocitos de forma normal), la sospecha de una neoplasia urogenital aumenta con la edad. Las neoplasias son inusuales en niños y es más probable que una hematuria aislada sea "idiopática" o provenga de una anomalía congénita. La hematuria acompañada de piuria y bacteriuria es característica de una infección y debe tratarse con antibióticos después de re-

eliminar los cultivos apropiados. La cistitis o la uretritis aguda en mujeres puede causar hematuria macroscópica. La hipercalcemia y la hiperuricosuria también son factores de riesgo en los episodios aislados de hematuria inexplicable, en niños y en adultos. En algunos de estos pacientes (50 a 60%), al reducir la eliminación de calcio y ácido úrico por medio de modificaciones en la dieta, se puede eliminar la hematuria microscópica.

La *hematuria microscópica aislada* quizá sea manifestación de enfermedades glomerulares. Los eritrocitos de origen glomerular suelen ser dismórficos cuando se analizan con el microscopio de contraste de fases. La forma de los eritrocitos también puede ser irregular cuando se producen cambios del pH y de la osmolaridad en la nefrona distal. Sin embargo, el informe de eritrocitos dismórficos varía mucho con el observador. Las causas más frecuentes de microhematuria glomerular son la nefropatía por IgA, la nefritis hereditaria y la enfermedad de la membrana basal delgada. La nefropatía por IgA y la nefritis hereditaria pueden manifestarse por hematuria macroscópica. Las personas con nefritis hereditaria suelen tener antecedentes familiares de insuficiencia renal y, entre los sujetos con enfermedad de la membrana basal delgada, es frecuente que haya algún pariente con microhematuria. Para diagnosticar con seguridad estos trastornos se necesita la biopsia renal, aspecto que se estudiará con mayor detalle en el capítulo 283. La hematuria con eritrocitos dismórficos, acompañada de cilindros hemáticos y de una eliminación de proteínas >500 mg/día conforman un repertorio de datos que prácticamente equivale al diagnóstico de glomerulonefritis. Los cilindros hemáticos se forman a partir de los eritrocitos que pasan al líquido tubular y que quedan atrapados en el gel de la proteína de Tamm-Horsfall, formando un molde cilíndrico. Incluso en ausencia de hiperazoemia, estos pacientes deben ser objeto de un estudio serológico y biopsia renal, como se señala en la figura 44-2.

La *piuria aislada* es infrecuente, ya que las reacciones inflamatorias del riñón o el sistema colector también generan hematuria. La presencia de bacterias en la orina sugiere una infección y el dato de cilindros leucocíticos acompañados de bacterias denota pielonefritis. También pueden observarse leucocitos o cilindros leucocíticos, o ambos, en la glomerulonefritis aguda y en los cuadros tubulointersticiales, como la nefritis intersticial y el rechazo del trasplante. En la orina de las nefropa-

tías crónicas, es posible identificar cilindros que contienen células degeneradas, llamados *cilindros céreos*. Se supone que los *cilindros gruesos* se forman en los túbulos dilatados de grandes nefronas que han sufrido hipertrofia compensadora consecutiva a una reducción de la masa del parénquima renal (p. ej., en la insuficiencia renal crónica). La mezcla de cilindros gruesos con cilindros celulares y eritrocitos es un signo característico de ciertos trastornos latentes, como la glomerulonefritis crónica con glomerulonefritis activa.

**ALTERACIONES DEL VOLUMEN DE ORINA**

El volumen de orina producida por los riñones depende de la cantidad de líquidos ingeridos, la función renal y las necesidades fisiológicas del individuo. Véanse antes, en “Hiperazoemia”, los comentarios sobre la disminución (oliguria) o la ausencia de producción de orina (anuria). **La fisiología de la formación del agua y de su conservación por el riñón se estudia en el capítulo 278.**

**■ POLIURIA**

Por los antecedentes, es difícil que los pacientes distinguan la polaquiuria (a menudo de cantidades pequeñas) de la poliuria (>3 L/día) y se requiere la recolección de orina durante 24 h para la valoración (fig. 44-4). La poliuria se debe a dos mecanismos potenciales: 1) excreción de solutos no absorbibles (como la glucosa) o 2) excreción de agua (por lo general como consecuencia de una anomalía en la producción de ADH o en la reactividad renal). Para distinguir la diuresis de un soluto de la diuresis de agua y para determinar si la diuresis es apropiada a las circunstancias clínicas, se mide la osmolalidad urinaria. Una persona elimina, en término medio, 600 a 800 mosmol/día de solutos, sobre todo urea y electrolitos. Si la diuresis es >3 L/día (lo cual de manera arbitraria se define

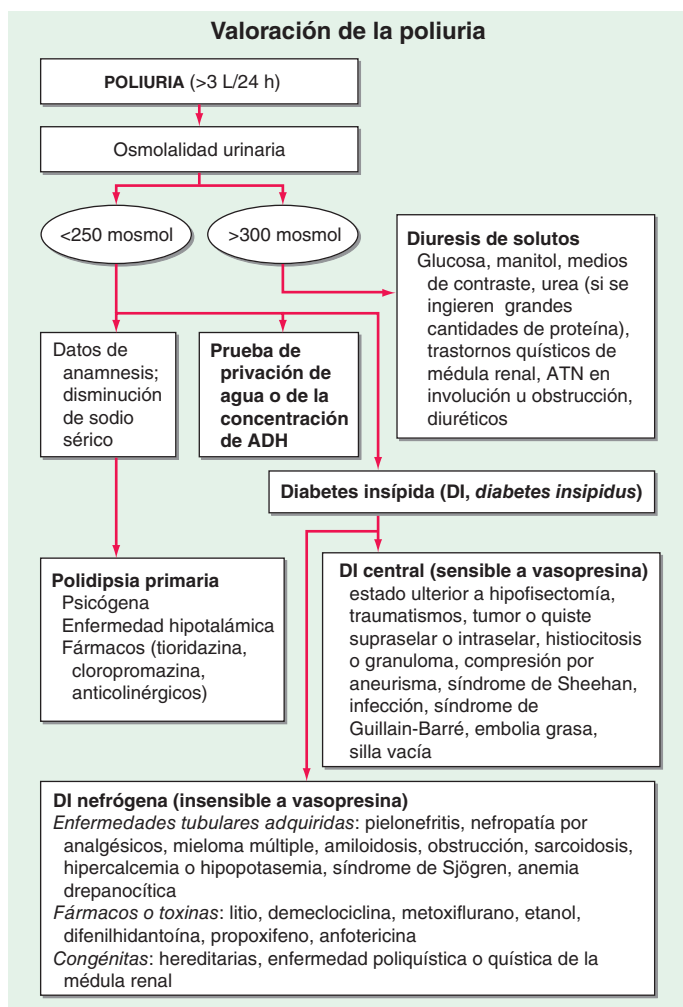
como poliuria) y la orina es diluida (<250 mosmol/L), entonces la eliminación total de miliosmoles es normal y se trata de diuresis acuosa. Esto es lo que ocurre en la polidipsia, en la secreción inapropiada de hormona antidiurética (diabetes insípida central) o en la falta de respuesta del túbulo a la vasopresina (diabetes insípida nefrótica). Si el volumen de orina es >3 L/día y la osmolalidad urinaria es >300 mosmol/L, se trata claramente de una diuresis de solutos y es imprescindible buscar el soluto o los solutos “implicados”.

La filtración excesiva de un soluto que se resorbe poco, como la glucosa, el manitol o la urea, puede reducir la reabsorción de NaCl y de agua en el túbulo proximal e inducir una mayor diuresis. La diabetes mellitus descompensada es la causa más frecuente de la diuresis de solutos y origina disminución de volumen e hipertensión del suero. Como la concentración de sodio en la orina es menor que en la sangre, se pierde más agua que sodio y ello va seguido de hipernatremia e hipertensión. La diuresis yatrógena habitual de los solutos se produce al administrar manitol o medios de contraste radiográficos y al consumir alimentos ricos en proteínas (vía enteral o parenteral), que es seguido de una mayor producción y eliminación de urea. Con menor frecuencia, a veces se observan pérdidas excesivas de sodio en las enfermedades quísticas del riñón, en el síndrome de Bartter o en el curso de los trastornos tubulointersticiales (como en la fase de involución de la ATN). En los trastornos denominados nefropatías con pérdida de sal, las lesiones tubulares disminuyen directamente la resorción del sodio y de manera indirecta la capacidad de respuesta del túbulo a la aldosterona. En general, se pierde poco sodio y la diuresis forzosa es <2 L/día, pero la ATN y la diuresis posobstructiva son excepciones a esta regla y pueden acompañarse de natriuresis y poliuria considerables.

La formación de orina abundante y diluida se debe por lo general a un cuadro de polidipsia o diabetes insípida. La polidipsia primaria quizá sea causa del hábito adquirido de beber líquidos, trastornos psiquiátricos, lesiones neurológicas o efecto de algún fármaco. En la polidipsia deliberada, el volumen de líquido extracelular es normal o mayor de lo normal y los niveles de vasopresina están disminuidos porque la osmolalidad sérica tiende a acercarse a los límites inferiores de la normalidad. La osmolalidad urinaria también se debe diluir al máximo a 50 mosmol/L.

La diabetes insípida central puede ser idiopática o secundaria a diversos trastornos hipotalámicos, incluidos los posteriores a la hipofisectomía, los causados por traumatismos o por enfermedades neoplásicas, inflamatorias, vasculares o infecciosas hipotalámicas. La diabetes insípida central idiopática surge después de la destrucción selectiva de las neuronas secretoras de la vasopresina, los núcleos supraópticos y paraventriculares, y puede heredarse con carácter autosómico dominante o ser de aparición espontánea. La diabetes insípida nefrótica quizá surja en alguno de los distintos trastornos que se resumen en la figura 44-4.

La mejor manera de distinguir la diabetes insípida central de la nefrótica es cuantificar la concentración plasmática de vasopresina. Otra posibilidad es efectuar las pruebas de privación de agua y de la vasopresina (inyección de vasopresina exógena) para diferenciar la polidipsia primaria, de la diabetes insípida central o nefrótica. **Para más detalles, véase el capítulo 340.**



**Figura 44-4** Algoritmo para el estudio del paciente con poliuria. ATN, necrosis tubular aguda; ADH, hormona antidiurética.

**LECTURAS ADICIONALES**

ANDERSON S et al: Renal and systemic manifestations of glomerular disease, in *Brenner & Rector's The Kidney*, 8th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2008, pp. 820–838

ISRANI AK, KASISKE BL: Laboratory assessment of renal disease: Clearance, urinalysis and renal biopsy, in *Brenner & Rector's The Kidney*, 8th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2008, pp 724–756

RODRIGO E et al: Measurement of renal function in pre-ESRD patients. *Kidney Int Suppl* 80:11, 2002

SASAKI S: Nephrogenic diabetes insipidus: Update of genetic and clinical aspects. *Nephrol Dial Transplant* 19:1351, 2004

SHRIER RW et al: Acute renal failure: Definitions, diagnosis, pathogenesis and therapy. *J Clin Invest* 114:5, 2004

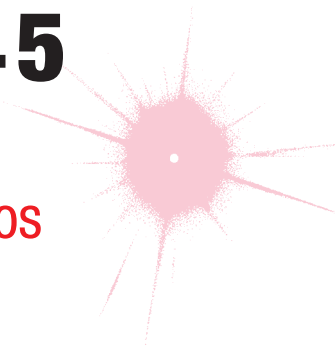
VERBALIS JG, BERL T: Disorders of water balance, in *Brenner & Rector's The Kidney*, 8th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2008, pp 459–504



# CAPÍTULO 45

## Trastornos hidroelectrolíticos

David B. Mount



### SODIO Y AGUA

#### COMPOSICIÓN DE LOS LÍQUIDOS CORPORALES

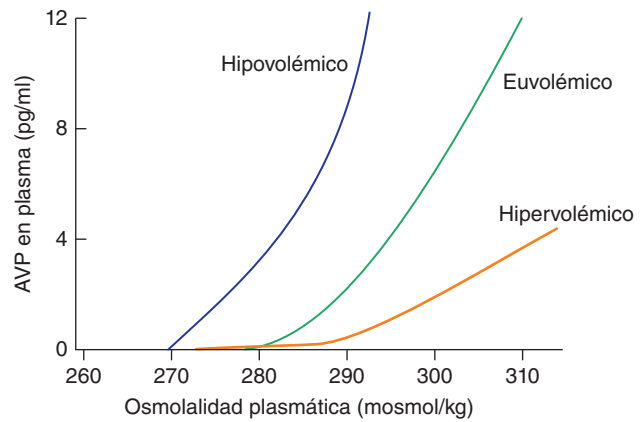
El agua es el constituyente más abundante del organismo; alcanza en promedio la mitad del peso corporal en las mujeres y 60% en los varones. El agua corporal total está distribuida en dos grandes compartimientos: 55 a 75% se encuentra dentro de las células [líquido intracelular (ICF, *intracellular fluid*)], y 25 a 40% fuera de ellas [líquido extracelular (ECF, *extracellular fluid*)]. El ECF se subdivide en espacios intravascular (agua plasmática) y extravascular (intersticial) en una proporción de 1:3. El líquido se desplaza entre los espacios intravascular e intersticial a través de la pared de los capilares, y tal fenómeno es regido por las fuerzas de Starling, que comprenden la presión hidráulica capilar y la coloidosmótica. El gradiente transcápilar de presión hidráulica rebasa el gradiente de presión osmótica correspondiente y así induce el desplazamiento del ultrafiltrado plasmático y su paso al espacio extravascular. El líquido retorna al compartimiento intravascular por medio del flujo linfático.

La concentración de solutos o partículas en un líquido se puede conocer por medio de su osmolalidad, y se expresa en miliosmoles por kilogramo de agua (mosmol/kg). El agua difunde fácilmente a través de casi todas las membranas celulares hasta alcanzar el equilibrio osmótico (osmolalidad de ECF = osmolalidad de ICF). Como aspecto por destacar, la composición de solutos extracelulares e intracelulares difiere enormemente gracias a la actividad de diversos transportadores, canales (conductos) y bombas de membrana impulsadas por ATP. Las principales partículas en ECF son el sodio ( $\text{Na}^+$ ) y sus aniones acompañantes cloruro y bicarbonato ( $\text{Cl}^-$  y  $\text{HCO}_3^-$ ), en tanto que los osmoles que predominan en ICF son el potasio ( $\text{K}^+$ ) y los ésteres de fosfato orgánicos [trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*), creatinfosfato y fosfolípidos]. Los solutos que son privativos de ECF o de ICF son los elementos de los que depende la tonicidad o la osmolalidad efectiva de cada compartimiento. Algunos solutos y en particular la urea, no contribuyen a los desplazamientos de agua a través de casi todas las membranas, y por ello se les conoce como *osmoles ineficaces*.

#### Equilibrio hídrico

La secreción de vasopresina, la ingestión de agua y el transporte de ese líquido por riñones participan para mantener la osmolalidad hídrica en el cuerpo del ser humano entre 280 y 295 mosmol/kg. La vasopresina (AVP, *vasopressin*), es sintetizada en las neuronas magnocelulares del hipotálamo; la porción distal de los axones de tales neuronas establecen proyecciones con la neurohipófisis, y en esta zona se libera AVP a la circulación. Una red de neuronas de osmorreceptores centrales que incluye las propias neuronas magnocelulares que expresan AVP percibe la osmolalidad circulante por medio de conductos catiónicos activados por estiramiento no selectivos. Tales neuronas de osmorreceptores son activadas o inhibidas por incrementos o disminuciones leves de la osmolalidad circulante, respectivamente; la activación culmina en la liberación de AVP y en la sed.

La secreción de AVP es estimulada conforme aumenta la osmolalidad sistémica más allá de un límite (umbral) aproximadamente de 285 mosmol/kg, por arriba del cual surge una relación lineal entre la osmolalidad y AVP circulante (fig. 45-1). En el nivel de osmolalidad mencionado (en promedio, 285 mosmol/kg) se activa también la sed y con ella la ingestión de agua, más allá de lo cual hay un incremento lineal equivalente en la intensidad percibida de la sed, en función de la osmolalidad circulante. Los cambios en el volumen sanguíneo y la tensión arterial

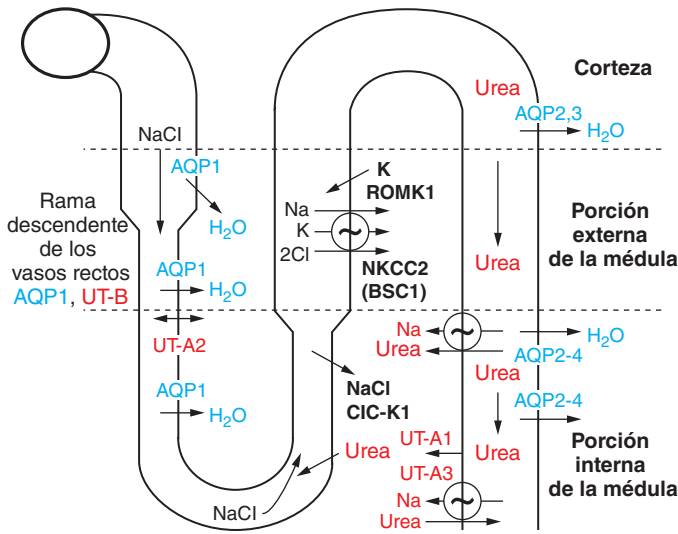


**Figura 45-1** Concentraciones circulantes de vasopresina (AVP) en respuesta a cambios de la osmolalidad. La vasopresina plasmática se torna detectable en sujetos sanos euvolémicos con un umbral promedio de 285 mosmol/kg, por arriba del cual surge una relación lineal entre la osmolalidad y AVP circulante. La respuesta de vasopresina a la osmolalidad es modulada importantemente por el estado volumétrico. Por esa razón, el umbral osmótico es un poco menor en la hipovolemia con una curva de respuesta más erecta; la hipervolemia disminuye la sensibilidad de los niveles de AVP circulante a la osmolalidad.

también constituyen estímulos directos para la liberación de AVP y para la aparición de la sed, aunque con un perfil de respuesta menos sensible. El volumen extracelular, elemento tal vez de mayor importancia clínica en la fisiopatología de la homeostasia hídrica, modula potentemente la relación entre la osmolalidad circulante y la liberación de AVP, de modo que la *hipovolemia* aminora el umbral osmótico y hace que la oblicuidad de la curva de respuesta se oriente más hacia la vertical y hacia el lado de la osmolalidad; la *hipervolemia* genera el efecto contrario, y eleva el umbral osmótico y hace que la oblicuidad de la curva de respuesta (fig. 45-1) sea menor. Como aspecto destacable, la vasopresina en la circulación tiene una semivida sólo de 10 a 20 min; por esa razón, los cambios en el volumen extracelular, en la osmolalidad circulante o en ambos factores, modifican rápidamente la homeostasia hídrica. Además del estado volumétrico, diversos estímulos no osmóticos ejercen potentes efectos activadores en las neuronas osmosensibles y la liberación de AVP, que incluye náusea, angiotensina II intracerebral, serotonina y múltiples fármacos.

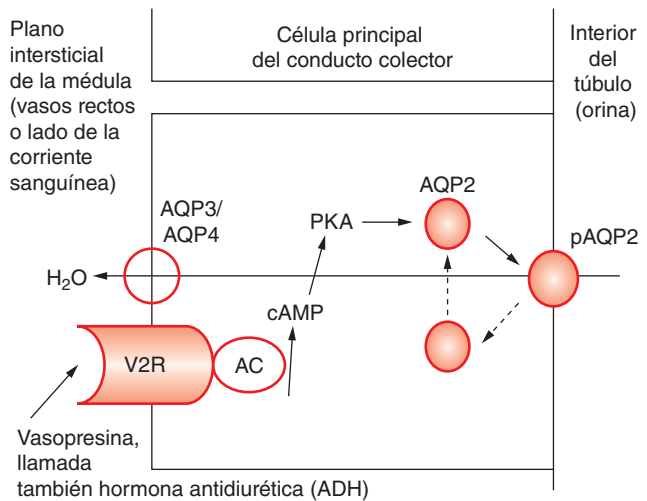
La excreción o la retención de agua sin electrolitos por parte de los riñones es modulada por la AVP circulante; la vasopresina mencionada actúa en los receptores de tipo  $V_2$  renales en la porción ascendente gruesa del asa de Henle y células principales del conducto colector (CD, *collecting duct*), con lo que aumenta el nivel de monofosfato cíclico de adenosina (AMP, *cyclic adenosine monophosphate*) y activa la fosforilación que depende de la proteína cinasa A (PKA, *protein kinase A*) de múltiples proteínas de transporte. La activación del transporte de sodio, cloruro y potasio que depende de AVP y de PKA por parte de la porción ascendente gruesa del asa de Henle (TALH, *thick ascending limb of the loop of Henle*) es un elemento clave que participa en el mecanismo de contracorriente (fig. 45-2); este último también intensifica al final la osmolalidad intersticial en la zona de la médula interna del riñón, e impulsa la absorción de agua a través del conducto colector del riñón. Sin embargo, el transporte de agua, sodio y soluto por los segmentos proximal y distal de la nefrona participa en el mecanismo de concentración renal (fig. 45-2). De ese modo, interviene el transporte de agua a través de los conductos hídricos de acuaporina-1 apicales y basolaterales en la porción ascendente delgada del asa de Henle y también la absorción pasiva de sodio y cloruro por la porción fina ascendente a través de los conductos de cloruro CLC-K1 basolaterales (CLCN, *chloride channels*) y el transporte de sodio paracelular. A su vez, el transporte de urea por riñones interviene de manera importante en la generación del gradiente osmótico de la médula renal, y la capacidad de excretar agua sin solutos, en situaciones en que el consumo de proteínas es grande o pequeño (fig. 45-2).

La fosforilación del canal hídrico de acuaporina-2 en las células principales, que depende de PKA y es inducida por AVP, estimula la inserción de los canales hídricos activos en el interior del conducto colector,



**Figura 45-2 Mecanismo de concentración en los riñones.** El agua, el cloruro de sodio y el transporte de solutos por los segmentos proximales y distales de la nefrona participan en el mecanismo de concentración renal (consultese el texto). Esquema del sitio de las principales proteínas de transporte que intervienen; a la izquierda se muestra un asa de Henle, a la derecha un conducto colector. UT, Transportador de urea; AQP, acuaporina; NKCC2, cotransportador de Na-K-2Cl; ROMK, conducto de potasio en la franja externa de la médula renal; CLC-K1, conducto de cloruro. (Con autorización de JM Sands: *J Am Soc Nephrol* 13:2795, 2002.)

de lo cual culmina en la absorción de agua transepitelial en el sentido del gradiente osmótico de la médula renal (fig. 45-3). En una situación de antiuresis en que aumenta la AVP circulante el riñón resorbe el agua filtrada por el glomérulo y equilibra la osmolalidad a uno y otro lados del epitelio del conducto colector para que se excrete orina hipertónica y concentrada (la osmolalidad puede llegar a 1 200 mosmol/kg). En caso de no haber AVP, esencialmente queda abolida la inserción de los cana-



**Figura 45-3 Vasopresina y la regulación de la permeabilidad al agua en el conducto colector de riñones.** La vasopresina se une al receptor de vasopresina de tipo 2 (V2R) en la membrana basolateral de las células principales, activa la adenilciclasa (AC), incrementa el nivel intracelular de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) y estimula la actividad de proteínasa A (PKA). Las vesículas citoplásmicas transportan proteínas del canal hídrico y acuaporina-2 (AQP) y se insertan en la membrana luminal en respuesta a la vasopresina, con lo cual aumenta la permeabilidad de dicha membrana al agua. Al terminar la estimulación por vasopresina los canales de agua son recuperados por un proceso endocítico y la permeabilidad mencionada vuelve a su estado basal pequeño. Los canales hídricos AQP3 y AQP4 se expresan en la membrana basolateral y completan la vía transcelular de resorción de agua. pAQP2 = acuaporina-2 fosforilada. (Con autorización de JM Sands, *DG Bichet: Ann Intern Med* 144:186, 2006.)

les de acuaporina-2 y la absorción de agua a través del conducto colector, con lo cual es secretada orina diluida hipotónica (la osmolalidad puede llegar a 30 a 50 mosmol/kg). Las anomalías de dicha vía común final intervienen en muchos trastornos de la homeostasia hídrica, como sería en la diabetes insípida la inserción menor o nula de los canales activos de acuaporina-2 en la membrana de las células principales.

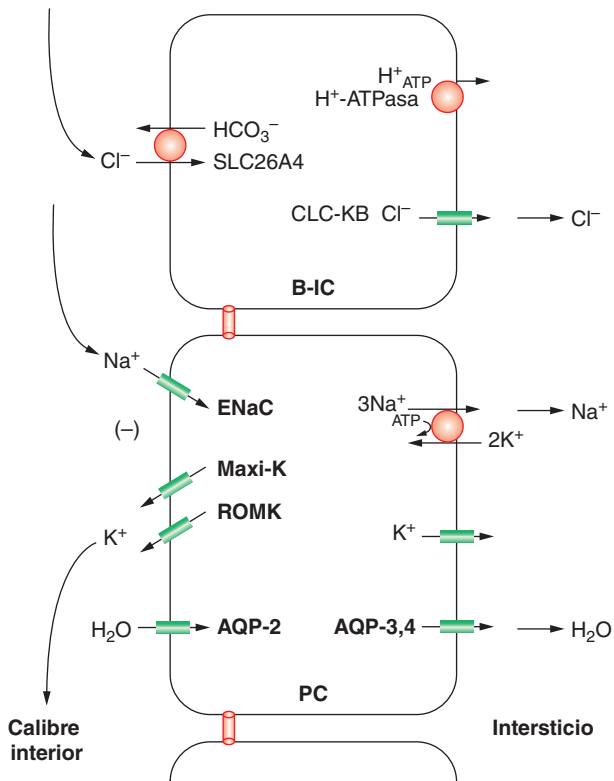
**Conservación de la integridad circulatoria arterial**

El sodio es expulsado activamente de las células por la bomba de membrana de la ATPasa de sodio y potasio. En consecuencia, 85 a 90% del sodio corporal está fuera de la célula y el volumen de líquido extracelular (ECFV, *extracellular fluid volume*) está en función del contenido total de sodio corporal. A su vez, el riego arterial y la integridad circulatoria son gobernados por la retención o excreción de sodio por riñones, además de la modulación de la resistencia arterial general. En el interior del riñón, el sodio es filtrado por los glomérulos y después resorbido en forma seriada por los túbulos renales. En forma precisa, el catión de sodio (Na<sup>+</sup>) es resorbido junto con el anión cloruro (Cl<sup>-</sup>); por lo comentado, la homeostasia de cloruro también afecta el ECFV. A nivel cuantitativo, con filtración glomerular (GFR, *glomerular filtration rate*) de 180 L/día y sodio sérico aproximadamente de 140 mM, los riñones filtran en promedio 25 200 mosmol de sodio al día; equivale a 1.5 kg de sal de mesa que ocuparía casi 10 veces el espacio extracelular; es necesario que se reabsorba 99.6% del cloruro de sodio filtrado para excretar 100 mM al día. Por todo lo comentado, cambios minúsculos en la excreción de cloruro de sodio por los riñones ejercen efectos notables en el ECFV, lo cual ocasiona síndromes de edema o hipovolemia.

En promedio, 66% del cloruro de sodio filtrado se resorbe en el túbulo proximal de riñones, con la participación de mecanismos paracelulares y transcelulares. Más adelante la TALH resorbe 25 a 30% adicionales del cloruro de sodio filtrado a través del cotransportador de Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> sensible a furosemida en la zona apical. La porción adyacente de la nefrona distal sensible a aldosterona, que comprende el túbulo contorneado distal (DCT, *distal convoluted tubule*), el túbulo conector (CNT, *connecting tubule*), y el conducto colector, se encarga del “ajuste fino” de la excreción de cloruro de sodio por riñones. El cotransportador de cloruro de sodio apical sensible a tiazidas (NCC) resorbe 5 a 10% del cloruro de sodio filtrado, y lo hace pasar al interior de DCT. Las células principales en CNT y CD resorben sodio por medio de conductos de sodio epiteliales (ENaC, *epithelial Na<sup>+</sup> channels*) electrógenos, sensibles a amilorida; los iones de cloruro se resorben predominantemente en las células intercalares vecinas, a través del intercambio apical de cloruro (intercambio de Cl<sup>-</sup>-OH<sup>-</sup> y Cl<sup>-</sup>-HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, mediado por el intercambiador aniónico SLC26A4) (fig. 45-4).

La resorción del cloruro de sodio filtrado en el túbulo renal es regulada por múltiples hormonas circulantes y paracrinias, además de la actividad de los nervios renales. La angiotensina II activa la resorción proximal de cloruro de sodio, al igual que los receptores adrenérgicos, bajo la influencia de la innervación simpática de riñones; a diferencia de lo comentado, la dopamina generada localmente tiene un efecto *natriurético*. La aldosterona activa preferentemente la resorción de cloruro de sodio dentro de la nefrona distal sensible a aldosterona. En particular, la aldosterona activa el ENaC en las células principales, y ello induce la absorción de sodio y estimula la excreción de potasio (fig. 45-4).

La integridad circulatoria es un elemento crítico en el riego y la función de órganos vitales. Si la circulación arterial no es completa (menor llenado), tal situación es captada por los receptores de presión (barorreceptores) en ventrículos y vasos, con lo cual hay una activación neurohumoral (mayor tono simpático, activación del eje de renina-angiotensina-aldosterona e incremento del nivel de AVP circulante), lo cual intensifica sinérgicamente la resorción de cloruro de sodio por riñones, la resistencia vascular y la resorción de agua por dichos órganos; ello se produce en el marco de un menor gasto cardiaco, como se observa en los estados de hipovolemia, insuficiencia cardiaca de bajo gasto, menor presión oncótica, aumento de la permeabilidad capilar o estos dos últimos factores de consuno. Como otra posibilidad, la dilatación arterial excesiva origina una deficiencia *relativa* de llenado arterial, lo cual origina activación neurohumoral para proteger el riego hístico. Las respuestas fisiológicas mencionadas intervienen de manera importante en muchos de los trastornos expuestos en este capítulo. En particular es fundamental percatarse que la AVP actúa para proteger la



**Figura 45-4** Transporte de sodio, agua y potasio en las células principales (PC) y las células intercalares vecinas  $\beta$  (B-IC). La absorción de sodio a través del conducto de sodio epitelial (ENaC) sensible a amilorida genera una diferencia de potencial que es negativa para la porción interior del túbulo e impulsa la excreción de potasio a través del conducto de potasio secretorio apical ROMK (conducto de potasio de la franja medular exterior de riñón), del maxiconducto K que depende del flujo, o con participación de ambas estructuras. En las células intercalares  $\beta$  adyacentes se produce el transporte de cloruro transepitelial a través del intercambio de  $\text{Cl}^-$ - $\text{HCO}_3^-$  y  $\text{Cl}^-$ - $\text{OH}^-$  apicales (intercambiador aniónico SLC26A4 conocido también como pendrina) y los canales de cloruro CLC basolaterales. El agua se absorbe en el sentido del gradiente osmótico por las células principales, a través de la acuaporina-2 apical (AQP-2) y las acuaporinas 3 y 4 basolaterales (fig. 45-3).

integridad circulatoria e induce vasoconstricción, intensificación del tono del sistema nervioso simpático, aumento de la retención de agua y cloruro de sodio por parte de los riñones, y modulación del reflejo baroreceptor arterial. Muchas de las respuestas anteriores comprenden la activación de los receptores sistémicos de AVP  $V_{1A}$ , pero la activación concomitante de los receptores  $V_2$  en los riñones puede originar retención de agua en tales órganos e hiponatremia.

## ■ HIPOVOLEMIA

### Etiología

El consumo volumétrico real o hipovolemia es, en términos generales, un estado de pérdida combinada de sodio y agua que culmina en contracción del volumen extracelular. La pérdida de los dos factores puede nacer de riñones o de sitios fuera de ellos.

**Causas renales** La pérdida excesiva de cloruro de sodio y agua por orina es un signo que define a algunos trastornos. La gran carga filtrada de solutos endógenos como la glucosa y la urea puede disminuir la resorción de cloruro de sodio y agua por los túbulos y culminar en diuresis osmótica. Los glomérulos filtran el manitol exógeno que suele utilizarse para disminuir la tensión intracerebral, pero tal sustancia no la resorbe el túbulo proximal, con lo que se produce diuresis osmótica. Los diuréticos farmacológicos disminuyen de manera selectiva la resorción de cloruro de sodio en sitios específicos de la neurona, lo cual hace que aumente la excreción de la sal de mesa por la orina. Otros fármacos inducen la natriuresis como efecto secundario o adverso. Por ejemplo, la acetazolamida inhibe la absorción de cloruro de sodio en la porción de túbulo proximal por medio de su inhibición de la anhidrasa carbónica; otros

fármacos como el trimetoprim y la pentamidina, antibióticos, inhiben la resorción de sodio en túbulo distal por medio del ENaC sensible a amilorida, con lo cual se pierde cloruro de sodio por la orina. Algunos defectos hereditarios en las proteínas de transporte en riñones también se acompañan de disminución de la resorción del cloruro de sodio filtrado, del agua o de ambos. Como otra posibilidad, también disminuye la resorción de dicha sustancia por la nefrona distal sensible a aldosterona, en casos de deficiencia o resistencia a los mineralocorticoides o inhibición del receptor de tales hormonas (MLR, *mineralocorticoid receptor*). Por último, la lesión tubulointerstitial, como se observa en la nefritis intersticial, la lesión tubular aguda o la uropatía obstructiva, disminuye la absorción tubular distal de cloruro de sodio, de agua o de ambos.

La excreción excesiva de agua libre, es decir, la que no tiene electrolitos, puede culminar en hipovolemia. Sin embargo, el efecto que tiene tal fenómeno en ECFV por lo común es menos intenso, a la luz del hecho que 66% del volumen de agua se pierde del líquido intracelular. En el marco de disminución de la AVP circulante o de la resistencia renal a AVP surge excreción excesiva de agua de riñones (diabetes insípida central y nefrógena, respectivamente).

**Causas extrarrenales** Las causas de hipovolemia de ese origen incluyen pérdida de líquidos desde el tubo digestivo, piel y aparato respiratorio. También causan tal problema la acumulación de líquido dentro de compartimientos hísticos específicos (de manera característica el plano intersticial, el peritoneo o el tubo digestivo).

Cada día se incorporan al tubo digestivo alrededor de 9 L de líquido, 2 L por ingestión y 7 L por secreción; prácticamente 98% de dicho volumen es absorbido, de tal forma que por las heces cada día se pierden sólo 100 a 200 ml de líquido. La hipovolemia también puede provenir de la resorción deficiente o la mayor secreción de líquido por el tubo digestivo. Las secreciones de estómago tienen pH bajo (gran concentración de hidrogeniones), en tanto que las secreciones biliares, pancreáticas e intestinales son alcalinas (elevada concentración de bicarbonato), razones por las cuales el vómito y la diarrea suelen acompañarse de alcalosis y acidosis metabólicas, respectivamente.

La evaporación de agua de la piel y las vías respiratorias (la pérdida insensible) constituye el mecanismo principal para la pérdida de agua sin solutos, y en los adultos sanos en forma corriente es de 500 a 650 ml/día; dicha pérdida por evaporación aumenta en cuadros febriles o con la exposición duradera al calor. La hiperventilación también intensifica las pérdidas insensibles por vías respiratorias, particularmente en sujetos ventilados; otro factor determinante es la humedad del aire inspirado. Además, la intensificación del ejercicio, la mayor temperatura del medio ambiente o ambos factores, incrementarán las pérdidas insensibles por medio del sudor, que es hipotónico en relación con el plasma. Por todo lo expuesto, la sudación profusa sin la reposición adecuada de agua y cloruro de sodio puede ocasionar hipovolemia e hipertonicidad. Otra posibilidad es que también pueden surgir hiponatremia hipovolémica al reponer las pérdidas insensibles, con un exceso de agua libre, sin restaurar de manera adecuada los electrolitos.

La acumulación excesiva de líquido en los espacios intersticial, peritoneal o en ambos sitios, puede causar hipovolemia intravascular. Los incrementos de la permeabilidad vascular, la disminución de la presión oncótica (hipoalbuminemia) o los dos factores juntos alteran las fuerzas de Starling y con ello aumenta excesivamente "el tercer espacio" del volumen extracelular; tal situación se produce en el síndrome de septicemia, quemaduras, pancreatitis, hipoalbuminemia nutricional y peritonitis. Como otra posibilidad, la hipovolemia por distribución también es consecuencia de la acumulación de líquido en compartimientos específicos, por ejemplo, en el interior del intestino en la obstrucción gastrointestinal o el íleo adinámico. La hipovolemia también surge después de hemorragia extracorporeal o de pérdida notable de sangre que pasa a un espacio expansible, como sería el plano retroperitoneal.

### Valoración diagnóstica

Los datos de la anamnesis cuidadosa permiten identificar la causa de la hipovolemia. Los síntomas de dicho cuadro son inespecíficos e incluyen fatiga, debilidad, sed y mareo postural; signos y síntomas más intensos son oliguria, cianosis, dolor abdominal y de tórax, y confusión u obnubilación. Los trastornos acompañantes de electrolitos pueden ocasionar más síntomas como debilidad muscular en sujetos con hipopotasemia.



En la exploración física, la menor turgencia de la piel y la sequedad de las mucosas de la boca, no son los marcadores ideales de la disminución del ECFV en adultos; entre los signos fidedignos de hipovolemia están: menor tensión venosa yugular (JVP, *jugular venous pressure*); taquicardia ortostática (incremento de 15 a 20 lpm o más al estar de pie la persona) e hipotensión del mismo tipo (disminución mayor de 10 a 20 mmHg en la tensión arterial al estar de pie el sujeto). Pérdidas más intensas de líquido culminan en choque hipovolémico, con hipotensión, taquicardia, y vasoconstricción y deficiencia de riego, ambas en zonas periféricas; los pacientes en estos casos pueden presentar cianosis periférica, frialdad de extremidades, oliguria y alteración del estado mental.

Las pruebas bioquímicas corrientes pueden indicar que aumentó el nivel de nitrógeno ureico sanguíneo (BUN, *blood urea nitrogen*) y de creatinina, lo cual traduce una disminución en el índice de filtración glomerular. La creatinina es el elemento más fiable de la filtración mencionada porque los niveles de nitrógeno ureico pueden ser influidos por un incremento en la resorción tubular (hiperazoemia prerrenal), un incremento de la generación de urea en estados catabólicos, alimentación hipercalórica, o hemorragia en tubo digestivo, menor generación de urea por el menor ingreso proteínico o los dos factores juntos. En el choque hipovolémico las pruebas de función del hígado y los biomarcadores del corazón pueden mostrar datos de isquemia en los dos órganos, respectivamente. Las pruebas bioquímicas y la medición de gases en sangre, ambas practicadas corrientemente, pueden aportar signos de trastornos acidobásicos. Por ejemplo, la pérdida de bicarbonato por diarrea es una causa muy frecuente de acidosis metabólica; de manera alterna, los individuos en choque hipovolémico profundo pueden presentar acidosis láctica e incremento del desequilibrio aniónico.

La respuesta neurohumoral a la hipovolemia estimula el aumento de la resorción de sodio y agua por los túbulos renales. En tales casos, de manera típica, la concentración de sodio en la orina es menor de 20 mM en la hipovolemia por causas extrarrenales, y la osmolalidad de la orina es >450 mosmol/kg de peso. La disminución del GFR y de la llegada de sodio al túbulo distal, puede originar un defecto en la excreción de potasio por riñones, con aumento en el nivel de potasio en plasma. Como aspecto notable, los individuos con hipovolemia y alcalosis hipoclorémica causada por vómito, diarrea o uso de diuréticos, de modo típico tienen una concentración de sodio en orina, >20 mM y pH en orina >7.0, por el incremento de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> filtrado; en tal situación, la concentración de cloruro en orina constituye un indicador más preciso del estado volumétrico, y un nivel <25 mM sugiere hipovolemia. La concentración de sodio en orina suele ser >20 mM en personas con causas *renales* de hipovolemia, como necrosis tubular aguda; en forma similar, los individuos con diabetes insípida pueden tener orina excesivamente diluida.

## TRATAMIENTO Hipovolemia

Los objetivos terapéuticos en la hipovolemia son restaurar la normovolemia y reponer las pérdidas constantes de líquido. La hipovolemia poco intensa por lo regular se trata con hidratación oral y reanudación de la dieta normal de mantenimiento. La forma más grave obliga a usar hidratación intravenosa, y la solución por escoger debe adaptarse al cuadro fisiopatológico primario. La solución más adecuada de reanimación es la salina isotónica "normal" (NaCl al 0.9%; 154 mM de Na<sup>+</sup>) en pacientes normonatremicos o hiponatremicos con hipovolemia profunda; para tal finalidad no son netamente superiores las soluciones coloidales como la albúmina intravenosa. Los enfermos hipernatremicos deben recibir una solución hipotónica: glucosada al 5% si ha ocurrido solamente pérdida hídrica (como en la diabetes insípida), o salina hipotónica (solución salina normal al 0.5 o 0.25) si han perdido agua y cloruro de sodio. Los individuos con pérdida de bicarbonato y acidosis metabólica, como se observa a menudo en casos de diarrea, deben recibir por vía intravenosa solución de bicarbonato, sea isotónica (150 meq de bicarbonato de sodio [Na<sup>+</sup>-HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] en solución glucosada al 5%), o una solución más hipotónica con bicarbonato en solución glucosada o salina diluida. Los pacientes con hemorragia o anemia profunda deben recibir eritrocitos en transfusión, sin incrementar el valor hematocrito más allá de 35%.

## TRASTORNOS EN LA CONCENTRACIÓN DE SODIO

Los trastornos de la concentración sérica de sodio (natriopatía) son causados por anomalías en la homeostasia de agua, que ocasionan cambios en la proporción relativa de sodio/agua corporal. El ingreso de agua y la arginina vasopresina circulante constituyen los dos efectores decisivos en la protección de la osmolalidad sérica; los defectos en uno o ambos de los mecanismos de defensa mencionados pueden originar muchos casos de hiponatremia e hipernatremia. A diferencia de ello, las anomalías en la homeostasia de sodio por sí mismas harán que surja un déficit o un exceso del contenido de cloruro de sodio de todo el cuerpo, factor determinante de ECFV y de la integridad circulatoria. Como aspecto notable, el estado volumétrico también modula la liberación de arginina vasopresina por parte de la neurohipófisis, de modo que con la hipovolemia surgen mayores niveles circulantes de dicha hormona en cada nivel de osmolalidad sérica. De manera semejante, entre las causas hipervolémicas de deficiencia de llenado arterial como serían insuficiencia cardíaca y cirrosis, la activación neurohumoral acompañante se produce también con incremento de AVP circulante, lo cual culmina en retención de agua e hiponatremia. Por todo lo expresado, un concepto fundamental en las natriopatías es que la concentración absoluta del sodio plasmático no aporta información sobre el estado volumétrico de un paciente específico y tal situación debe ser tomada en consideración en las estrategias diagnósticas y terapéuticas.

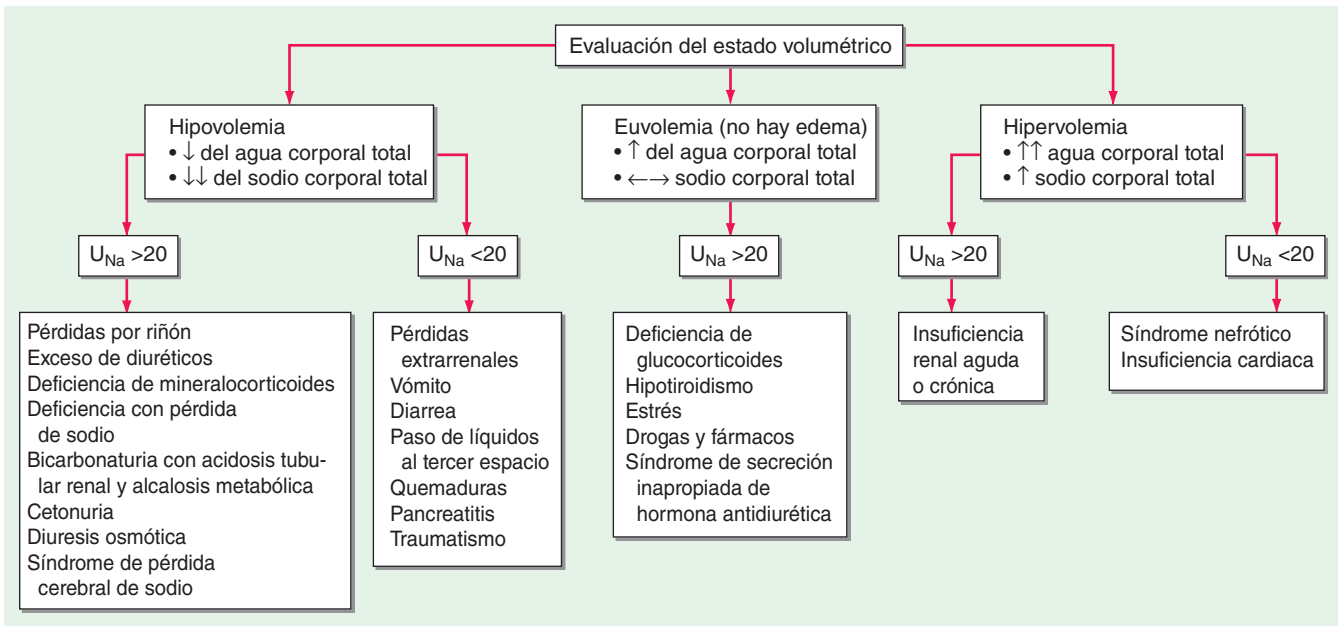
### ■ HIPONATREMIA

La hiponatremia, definida como la concentración de sodio plasmático <135 mM, es un cuadro más frecuente y afecta inclusive a 22% de los sujetos hospitalizados; tal trastorno casi siempre es consecuencia del aumento en el nivel de AVP circulante, de mayor sensibilidad del riñón a AVP o de los dos factores juntos, en combinación con el ingreso de agua libre, en cualquier cantidad; una excepción notable sería la hiponatremia causada por un ingreso pequeño de solutos (véase adelante). El cuadro fisiopatológico primario en casos de respuesta demasiado intensa o inapropiada de AVP difiere en personas con hiponatremia, en función de su ECFV. En consecuencia, para el diagnóstico se divide a la hiponatremia en tres grupos, según datos de la anamnesis y el estado volumétrico: hipovolémica, euvolémica e hipervolémica (fig. 45-5).

#### Hiponatremia hipovolémica

La hipovolemia causa notable activación neurohumoral, lo cual aumenta los niveles circulantes de arginina vasopresina (AVP). El aumento en AVP circulante permite conservar la tensión arterial por intervención de los receptores vasculares y los barorreceptores V<sub>1A</sub> e incrementa la resorción de agua por medio de los receptores renales V<sub>2</sub>; la activación de estos últimos puede ocasionar hiponatremia en el contexto de un mayor ingreso de agua libre. Las causas extrarrenales de hiponatremia hipovolémica incluyen pérdida por tubo digestivo (vómito, diarrea, drenaje por sonda, etc.), y pérdida insensible (hiperhidrosis, quemaduras) del cloruro de sodio y agua, sin haber una reposición adecuada de líquidos ingeridos; de manera típica, la concentración de sodio en orina es <20 mM. Como aspecto destacable, es posible clasificar sobre bases clínicas a tales pacientes como euvolémicos, y tienen sólo una menor concentración de sodio en orina, la cual orienta hacia la causa de su hiponatremia. Sobre tal base, la concentración de sodio en orina <20 mM sin haber una causa de hiponatremia hipervolémica, anticipa un aumento rápido en la concentración de sodio plasmático en reacción a la administración intravenosa de solución salina normal; esta última induce diuresis hídrica en tal situación, al disminuir prontamente los niveles de AVP circulante.

Las causas *renales* de hiponatremia hipovolémica comparten una pérdida inapropiada de cloruro de sodio en la orina, lo cual desemboca en agotamiento volumétrico y un incremento en el nivel circulante de AVP; de manera típica, la concentración de sodio en orina es >20 mM (fig. 45-5). La deficiencia en la aldosterona circulante, sus efectos renales o ambos factores, pueden causar hiponatremia en la insuficiencia suprarrenal primaria y otras causas de hipoaldosteronismo; datos como los que serán mostrados deben sugerir netamente la presencia de dicha entidad diagnóstica: hiperpotasemia e hiponatremia en un sujeto hipotenso, hipovolémico o con ambas alteraciones, cuya concentración de sodio en orina es grande (excede >20 mM). Las nefropatías natriopéni-



**Figura 45-5** Valoración diagnóstica de la hiponatremia. (Con autorización de S Kumar, T Berl: *Diseases of water metabolism. En Atlas of Diseases of the Kidney*, RW Schrier (ed). Philadelphia. Current Medicine, Inc. 1999.)

cas pueden ocasionar hiponatremia si disminuye el ingreso de sodio por deterioro de la función de túbulo renales; entre las causas típicas están la nefropatía por reflujo, las nefropatías intersticiales, la uropatía posobstructiva, la enfermedad quística de médula renal y la fase de recuperación de la necrosis tubular aguda. Los diuréticos tiazídicos ocasionan hiponatremia por diversos mecanismos, como polidipsia y la depresión volumétrica inducida por diuréticos. Debe resaltarse que las tiazidas no inhiben el mecanismo de concentración de los riñones, de tal forma que la AVP circulante ejerce un efecto máximo en la retención de agua por ellos. A diferencia de lo comentado, los diuréticos con efecto en asa de Henle, que con menor frecuencia se vinculan con hiponatremia, inhiben la absorción de cloruro de sodio en la rama ascendente del asa mencionada (TALH, *thick ascending limb of the loop of Henle*), y así menoscaban el mecanismo de contracorriente y aminoran la capacidad de concentrar orina. La mayor excreción de un soluto osmóticamente activo que no se resorbe o que lo hace en poca cantidad puede originar agotamiento volumétrico e hiponatremia; entre sus causas importantes están glucosuria, cetonuria (como en la inanición o en la cetoacidosis diabética o alcohólica) y bicarbonaturia (como en la acidosis tubular renal o alcalosis metabólica, en la que la bicarbonaturia acompañante hace que se pierda sodio).

Por último, el síndrome de “pérdida cerebral de sodio” es una causa rara de hiponatremia hipovolémica que comprende hiponatremia con hipovolemia clínica y natriuresis inapropiada, y que surge en casos de enfermedades intracraneales; cuadros coexistentes comprenden hemorragia subaracnoidea, daño traumático del cerebro, craneotomía, encefalitis y meningitis. Es de máxima importancia diferenciar tal cuadro respecto del síndrome de antidiuresis inapropiada, más común (SIAD, *syndrome of inappropriate antidiuresis*), porque la pérdida de sodio cerebral reacciona por lo común a la reposición intensiva con cloruro de sodio.

### Hiponatremia hipervolémica

En las personas con dicha forma de hiponatremia surge un incremento en el cloruro de sodio corporal total, que se acompaña de un aumento proporcionalmente mayor en el nivel de agua corporal total, lo cual hace que disminuya la concentración plasmática de sodio. Igual que ocurre en la hiponatremia hipovolémica, los trastornos causales pueden diferenciarse con base en el efecto que ejercen en la concentración de sodio urinario, y como característica peculiar la insuficiencia aguda o crónica se acompaña de un incremento en la concentración de sodio en orina (fig. 45-5). El cuadro fisiopatológico de la hiponatremia en trastornos con edema y avidez de sodio [insuficiencia cardíaca congestiva (CHF, *congestive heart failure*), cirrosis y síndrome nefrótico] es semejante al

observado en la hiponatremia hipovolémica, salvo que disminuyen el llenado arterial y la integridad circulatoria por factores causales específicos, por ejemplo, la disfunción cardíaca en la insuficiencia mencionada (CHF) y la vasodilatación periférica en la cirrosis. De manera característica, la concentración de sodio en orina es muy pequeña, es decir, <10 mM incluso después de hidratación con solución salina normal; este estado de avidez por sodio puede ser disimulado por la administración de diuréticos. El grado de hiponatremia constituye un índice indirecto de la activación neurohumoral acompañante y es un indicador pronóstico decisivo en la hiponatremia hipovolémica.

### Hiponatremia euvolémica

La hiponatremia euvolémica aparece en casos de hipotiroidismo moderado o intenso, y se corrige cuando se alcanza el estado eutiroideo. La hiponatremia profunda también puede ser consecuencia de insuficiencia suprarrenal secundaria por alguna enfermedad de hipófisis, en tanto que el déficit de aldosterona circulante en la insuficiencia suprarrenal primaria origina hiponatremia hipovolémica, y la deficiencia de glucocorticoides predominante en la insuficiencia suprarrenal secundaria acompaña a la hiponatremia euvolémica. Los glucocorticoides ejercen una reacción de retroalimentación negativa en AVP liberada por la neurohipófisis, de tal forma que con la hidrocortisona como forma de reposición en dichos pacientes se normalizará rápidamente la respuesta de AVP a la osmolalidad y así disminuirá dicha sustancia circulante (argentina vasopresina).

El síndrome de antidiuresis inapropiada (SIAD, *syndrome of inappropriate antidiuresis*) es la causa más común de hiponatremia euvolémica (cuadro 45-1). La generación de hiponatremia en SIAD obliga a la ingestión de agua libre, con ingreso persistente en el marco de osmolalidades séricas menores del umbral usual de la sed; como cabría esperar, el umbral osmótico y las curvas de respuesta osmótica para la sensación de sed se desplazan en sentido descendente en personas con SIAD. Se han identificado cuatro perfiles peculiares de la secreción de AVP en individuos con SIAD, independientemente de la mayor parte de las causas primarias. La secreción errática y no regulada de AVP se observa en casi 33% de los pacientes, sin una correlación neta entre la osmolalidad sérica y los niveles de AVP circulante. En otros pacientes no queda suprimida la secreción de AVP cuando las osmolalidades séricas disminuyen, y surge una curva de respuesta normal a cuadros hiperosmolares; otros sujetos reajustan el osmostato, y se observa una menor osmolalidad límite o umbral y un desplazamiento de la curva de respuesta osmótica a la izquierda. El cuarto subgrupo consiste en pacientes que esencialmente no tienen AVP circulante detectable, lo cual sugiere

**CUADRO 45-1** Causas del síndrome de antidiuresis inapropiada

Enfermedad cancerosa	Trastornos pulmonares	Trastornos del sistema nervioso central	Drogas y fármacos	Otras causas
Carcinoma Pulmonar	Infecciones Neumonía bacteriana	Infección Encefalitis	Fármacos que estimulan la liberación de AVP o intensifican su acción	Mecanismo hereditario (mutaciones con ganancia de función en el receptor V <sub>2</sub> de vasopresina)
Microcítica Mesotelioma	Neumonía viral Absceso pulmonar	Meningitis Absceso cerebral	Cloropropamida	Cuadro idiopático
Orofaringea	Tuberculosis	Fiebre maculada de las Montañas Rocosas	SSRI	Cuadro transitorio
De tubo digestivo	Aspergilosis	Sida	Antidepresores tricíclicos	Ejercicios de resistencia
Estomacal	Asma	Hemorragia y masas	Clofibrato	Anestesia general
Duodenal	Fibrosis quística	Hematoma subdural	Vincristina	Náusea
Pancreática	Insuficiencia respiratoria por respiración a presión positiva	Hemorragia subaracnoidea	Nicotina	Dolor
De vías genitourinarias		Apoplejía	Narcóticos	Estrés
De uréter		Tumores cerebrales	Antipsicóticos	
Vesical		Traumatismo craneoencefálico	l-fosfamida	
Prostática		Hidrocefalia	Ciclofosfamida	
Endometrial		Trombosis del seno cavernoso	Antiinflamatorios no esteroideos	
Timoma endocrino		Otras	MDMA (éxtasis)	
Linfomas		Esclerosis múltiple	Análogos de AVP	
Sarcomas		Síndrome de Guillain-Barré	Desmopresina	
Sarcoma de Ewing		Síndrome de Shy-Drager	Oxitocina	
		Alucinosis alcohólica	Vasopresina	
		Poliporfiria intermitente aguda		

**Abreviaturas:** sida, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; AVP, vasopresina; MDMA, 3,4-metilendioximetanfetamina (éxtasis); SSRI, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

**Fuente:** Tomado de Ellison y Berl.

ganancia de la función en la resorción de agua por los riñones o una sustancia antiurética circulante diferente de la arginina vasopresina. En algunos de los pacientes en cuestión se han descrito mutaciones de incremento de la función en un solo residuo específico en el receptor V<sub>2</sub> de vasopresina, lo cual ha culminado en la activación constitutiva del receptor, en ausencia de AVP y un subgrupo nefrótico de SIAD.

En sentido estricto, los individuos con SIAD no son eurolémicos, pero en ellos hay una expansión subclínica del volumen debida a la retención de agua y cloruro de sodio inducida por AVP; los mecanismos de escape de vasopresina que algunos aducen con base en los incrementos sostenidos en AVP, actúan para limitar el transporte en el túbulo distal de riñones y así conservan un estado de equilibrio modestamente hipervolémico. El nivel de ácido úrico en suero suele ser pequeño (<4 mM/100 ml) en sujetos con SIAD, y ello es compatible con la supresión del transporte tubular proximal en el marco de un incremento del transporte de cloruro de sodio y agua en el túbulo distal; a diferencia de ello, los individuos con hiponatremia hipovolémica suelen ser hiperuricémicos, por la activación compartida del transporte de cloruro de sodio y uratos en el túbulo proximal.

Entre las causas comunes de SIAD están enfermedades de pulmones (neumonía, tuberculosis, derrame pleural y otras) y afecciones del sistema nervioso central (SNC) (tumores, hemorragia subaracnoidea, meningitis y otras más). El síndrome de antidiuresis inapropiada también se observa con cánceres, y a menudo con el carcinoma microcítico pulmonar (75% de los casos de SIAD que aparecen en cánceres); en promedio, 10% de los enfermos con dicho tumor tendrá una concentración plasmática de sodio <130 mM al ser atendidos por primera vez por el médico. El SIAD también es una complicación frecuente del uso de algunos fármacos, muy a menudo los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*). Otros medicamentos potencian el efecto renal de AVP sin imponer efectos directos en los niveles de AVP circulatoria (cuadro 45-1).

### Consumo pequeño de solutos e hiponatremia

La hiponatremia surge en ocasiones en personas que ingieren cantidades muy pequeñas de solutos con los alimentos. De manera clásica, tal

cuadro se identifica en alcohólicos cuyo único nutriente es la cerveza, lo cual ha generado la etiqueta diagnóstica de “potomanía por cerveza”; la cerveza tiene muy poca cantidad de proteína y de cloruro de sodio y tiene únicamente 1 a 2 mmol de sodio por litro. El síndrome ha sido descrito también en sujetos no alcohólicos con restricción extraordinaria en la ingestión de solutos por recibir dietas con restricción de nutrientes, como las vegetarianas extremas. De manera típica, el cuadro inicial en sujetos con hiponatremia causada por el ingreso pequeño de solutos incluye muy poca osmolalidad en orina, <100 a 200 mosmol/kg de peso, con una concentración de sodio en orina <10 a 20 mM. La anomalía fundamental es la ingestión inadecuada de solutos en los alimentos; la menor excreción de solutos por orina limita la excreción de agua, al grado que después de una polidipsia relativamente pequeña surge hiponatremia. En tales casos, la capacidad de excretar una carga de agua libre se torna función de la excreción de solutos por orina; con osmolalidad urinaria de 80 mosmol/kg la eliminación de agua libre es de 2.7 L al día en caso de excreción de solutos de 300 mosmol/día; de 5.4 L al día con 600 mosmol/día, y de 8.1 L con 900 mosmol/día. No se han señalado niveles de AVP en individuos con potomanía por cerveza, pero se espera que queden suprimidos o sean supresibles rápidamente con la hidratación a base de solución salina; ello concuerda con la corrección franca y rápida de la concentración de sodio plasmático que puede observarse con la hidratación a base de soluciones salinas. La recuperación de la alimentación normal, la hidratación con solución salina o ambos factores corregirán el déficit causal de la excreción de solutos por orina, de tal forma que los individuos con la potomanía mencionada corrigen típicamente su concentración de sodio plasmático muy poco después de ser hospitalizados.

### Manifestaciones clínicas de la hiponatremia

La hiponatremia induce turgencia celular generalizada, consecuencia del desplazamiento de agua en el sentido del gradiente osmótico, de ECF hipotónico respecto a ICF. Las manifestaciones de la hiponatremia son predominantemente neurológicas, lo cual traduce la aparición de edema cerebral dentro del cráneo rígido. La respuesta neurológica ini-



**CUADRO 45-2 Causas de hiponatremia aguda**

## Yatrógena

- Posoperatorias: premenopáusicas
- Soluciones hipotónicas que incrementan el nivel de vasopresina
- Irrigación con glicina: TURP, operaciones en útero
- Preparación para colonoscopia
- Administración reciente de tiazídicos
- Polidipsia
- Ingestión de MDMA
- Cuadro inducido por ejercicio
- Multifactorial, como el uso de tiazídicos y la polidipsia

**Abreviaturas:** MDMA, 3,4-metilendioxi metanfetamina (éxtasis); TRUP, ablación transuretral de la próstata.

cial a la hiponatremia aguda es un incremento de la tensión intersticial, lo cual ocasiona derivación de ECF y sus solutos y el paso de ellos del espacio intersticial al líquido cefalorraquídeo, para después llegar a la circulación general; lo anterior se acompaña de la salida de los principales iones intracelulares de las neuronas cerebrales, que son el de sodio, de potasio y cloruro. Aparece encefalopatía hiponatémica aguda cuando estos mecanismos de regulación volumétrica son abrumados por una disminución rápida de la tonicidad, lo cual culmina en edema cerebral agudo. Las manifestaciones tempranas incluyen náusea, cefalea y vómito. Sin embargo pueden surgir complicaciones graves a muy corto plazo como son actividad convulsiva, hernia del tallo encefálico, coma y muerte. Una complicación gravísima de la hiponatremia aguda es la insuficiencia respiratoria normocápnica o hipercápnica; la hipoxemia acompañante puede agravar el daño neurológico. La insuficiencia respiratoria normocápnica en este contexto por lo regular proviene del edema pulmonar neurógeno no cardíogeno con una tensión capilar pulmonar normal (en cuña).

La hiponatremia sintomática aguda es una emergencia médica que surge en diversas situaciones específicas (cuadro 45-2). Existe mayor posibilidad de que las mujeres, en particular las premenopáusicas, presenten encefalopatía y graves secuelas neurológicas. La hiponatremia aguda suele tener un componente yatrógeno, por ejemplo, cuando se administran soluciones intravenosas hipotónicas a pacientes recién operados con incremento en los niveles de AVP circulante. En forma similar, la hiponatremia propia del esfuerzo (ejercicio), problema clínico importante en los maratones y otros eventos de resistencia, se ha vinculado con el incremento no osmótico de AVP circulante y el ingreso excesivo de agua libre. La droga éxtasis (MDMA, 3,4-metilendioxi metanfetamina) induce en forma rápida y potente sed y la producción de AVP, por lo cual aparece intensa hiponatremia aguda.

La hiponatremia crónica persistente hace que salgan de las neuronas cerebrales osmolitos orgánicos (creatina, betaína, glutamato, *mio*-inositol y taurina); dicha respuesta disminuye la osmolalidad intracelular y el gradiente osmótico e induce la penetración de agua. La disminución del nivel de osmolitos intracelulares se completa en gran medida en término de 48 h, lapso que define clínicamente a la hiponatremia crónica; dicha definición cronológica asume importancia considerable en el tratamiento de la hiponatremia (véase después). La respuesta celular a la hiponatremia crónica no protege del todo a los enfermos de la aparición de síntomas que incluyen a veces vómito, náusea, confusión y convulsiones, sobre todo cuando la concentración de sodio plasmático es <125 mM. Incluso individuos que en opinión del clínico no tienen síntomas, pueden manifestar defectos sutiles en la marcha y la esfera intelectual, que se revierten cuando se corrige la hiponatremia; cabe destacar que la hiponatremia asintomática crónica agrava el peligro de caídas. La hiponatremia crónica también incrementa el riesgo de fracturas óseas, por la reducción neurológica acompañante y por la disminución de la densidad ósea vinculada con la hiponatremia. Por las razones anteriores, se hará todo intento por corregir la concentración plasmática de sodio en forma inocua en individuos con hiponatremia crónica incluso, sin que

surjan síntomas manifiestos (consúltese la sección de tratamiento de la hiponatremia, en párrafos siguientes).

El tratamiento de la hiponatremia crónica es complicado en grado significativo por la asimetría de la respuesta celular a la corrección de la concentración de sodio plasmático. De manera específica se atenúa y retrasa la *reacumulación* de los osmolitos orgánicos por parte de las neuronas cerebrales, conforme aumenta la osmolalidad después de corregir la hiponatremia que en ocasiones culmina en la pérdida degenerativa de oligodendrocitos y un síndrome desmielinizante osmótico (ODS, *osmotic demyelination syndrome*). La corrección demasiado rápida de la hiponatremia (>8 a 10 mM en 24 h o 18 mM en 48 h) también se acompaña de pérdida de la integridad de la barrera hematoencefálica, con lo cual penetran mediadores inmunitarios que pueden contribuir a la desmielinización. De manera clásica, las lesiones propias del ODS afectan la protuberancia, estructura en que es particularmente intenso el retraso en la reacumulación de osmolitos osmóticos; en el aspecto clínico, los individuos con mielínolisis protuberancial central pueden ser atendidos por primera vez por el médico con paraparesias o cuadriparesias, disfagia, disartria, diplopía, un síndrome de “desaferentación,” con inconsciencia o sin ella. En el ODS también pueden ser afectadas otras regiones del cerebro, muy a menudo junto con lesiones de la protuberancia, pero a veces en forma independiente; en orden de frecuencia pueden aparecer las lesiones de la mielínolisis extraprotuberancial en el cerebelo, el cuerpo geniculado lateral, el tálamo, el putamen y la corteza o la subcorteza cerebral. Por todo lo comentado, el cuadro inicial de ODS varía en función de la extensión y la localización de la mielínolisis extraprotuberancial con la aparición notificada de ataxia, mutismo, parkinsonismo, distonía y catatonía. El síndrome mencionado (ODS) puede ser menor o no aparecer si después de la corrección demasiado rápida se disminuye de nuevo la concentración plasmática de sodio (consúltese la sección de tratamiento de la hiponatremia, en párrafos siguientes). A pesar de ello, incluso con la corrección apropiadamente lenta puede surgir ODS, sobre todo en individuos que tienen otros factores de riesgo más como alcoholismo, desnutrición, hipopotasemia e hígado trasplantado.

**Valoración diagnóstica de la hiponatremia**

La valoración clínica de las personas con hiponatremia debe orientarse a la causa primaria, y en este sentido son particularmente decisivos los antecedentes detallados de consumo de fármacos y drogas (cuadro 45-1). En la técnica diagnóstica clásica para esclarecer la hiponatremia es indispensable valorar el estado volumétrico, por medios clínicos cuidadosos (fig. 45-5). El problema suele ser multifactorial, en particular si es grave; en la valoración clínica deben incorporarse *todas* las posibles causas del exceso de AVP circulante que incluyen el estado volumétrico, fármacos o drogas y la presencia de náusea, dolor o ambas manifestaciones. También pueden ser adecuados los estudios radiológicos para valorar si los pacientes tienen una causa pulmonar o neurológica de la hiponatremia. En las radiografías de tórax como método de cribado tal vez no se detecte un carcinoma microcítico del pulmón; en individuos expuestos al gran peligro de tener dicho tumor, como los que han sido fumadores, habrá que pensar en la tomografía computarizada del tórax.

La investigación de laboratorio debe incluir una medición de la osmolalidad sérica para descartar pseudohiponatremia, que se define como la coexistencia de hiponatremia con tonicidad plasmática normal o mayor. Muchos laboratorios clínicos miden la concentración plasmática de sodio al someter a prueba muestras diluidas, con electrodos automatizados sensibles a iones y corrigen la dilución al suponer que el plasma tiene un contenido de 93% de agua; tal factor de corrección puede ser inexacto en sujetos con pseudohiponatremia causada por hiperlipidemia, hiperproteinemia extremas o ambas, en que los lípidos o proteínas séricas integran un porcentaje mayor del volumen plasmático. La osmolalidad medida también debe ser convertida a osmolalidad efectiva (tonicidad) al restar la concentración medida de urea (dividida entre 2.8 si se le expresa en mg/100 ml); los sujetos con hiponatremia tienen una osmolalidad efectiva <275 mosmol/kg de peso.

El aumento en las cifras de BUN y de creatinina en las valoraciones químicas corrientes también denotará disfunción renal como causa potencial de la hiponatremia, en tanto que la presencia de hiperpotasemia puede sugerir insuficiencia suprarrenal o hipoadosteronismo. También hay que medir la glucemia; la concentración plasmática de sodio

disminuye, en promedio, 1.6 a 2.4 mM por cada 100 mg/100 ml de incremento de la glucosa, y ello se debe a la salida de agua de las células, inducida por la glucosa; dicha hiponatremia “verdadera” muestra resolución después de corregir la hiperglucemia. También hay que medir el ácido úrico en suero; individuos con un mecanismo fisiológico de tipo SIAD típicamente serán hipouricémicos (ácido úrico en suero <4 mg/100 ml), en tanto que aquellos que tienen agotamiento volumétrico a menudo serán hiperuricémicos. En el entorno clínico apropiado habrá que valorar las funciones tiroidea, suprarrenal e hipofisaria; causas importantes de hiponatremia eurolémica son el hipotiroidismo y la insuficiencia suprarrenal secundaria causada por insuficiencia hipofisaria, en tanto que la insuficiencia suprarrenal primaria genera hiponatremia hipovolémica. Se necesita una prueba de estimulación con cosintropina para valorar e identificar la insuficiencia suprarrenal primaria.

En la valoración inicial de la hiponatremia son decisivas las mediciones de los electrolitos y la osmolalidad en orina. La natriuresis <20 a 30 mM es compatible con hiponatremia hipovolémica en ausencia clínica de síndrome hipovolémico con avidez de sodio, como la insuficiencia congestiva cardiaca (fig. 45-5). A diferencia de ello, los individuos con SIAD excretan característicamente orina con una concentración de sodio >30 mM. Sin embargo, hay traslape notable en las cifras de la concentración de sodio en orina en sujetos con SIAD, e hiponatremia hipovolémica particularmente en los ancianos; la “regla de oro” para el diagnóstico de hiponatremia hipovolémica es la demostración de que la concentración de sodio plasmático se corrige después de hidratación con solución salina normal. Los sujetos con hiponatremia que proviene del uso de tiazidas también pueden tener inicialmente una concentración urinaria de sodio mayor de la calculada y otros signos que sugieren SIAD. Es mejor no adelantar el diagnóstico de SIAD en tales pacientes, y esperar una a dos semanas después de interrumpir el uso de la tiazida. La osmolalidad urinaria <100 mosmol/kg sugiere polidipsia; la osmolalidad urinaria >400 mosmol/kg señala que el exceso de AVP interviene de manera más dominante, en tanto que las cifras intermedias son más congruentes con una fisiopatología multifactorial (p. ej., exceso de AVP con un componente significativo de polidipsia). De manera típica, los sujetos con hiponatremia por un menor ingreso de solutos (potomanía por cerveza) tienen concentraciones urinarias de sodio <20 mM y osmolalidad urinaria <100 a poco menos de 200 mM. Por último, se necesita medir la concentración de potasio en orina para calcular la proporción de electrolitos orina:plasma, que es útil para prever la respuesta a la restricción de líquidos (consultese la sección sobre el tratamiento de la hiponatremia, adelante).

## TRATAMIENTO Hiponatremia

Tres aspectos básicos orientan el tratamiento de la hiponatremia. En primer lugar, la presencia, la intensidad de los síntomas o ambos factores, son los que rigen la urgencia para emprender tratamiento y los objetivos del mismo. El cuadro inicial en individuos con hiponatremia aguda (cuadro 45-2) es de síntomas que van desde cefalea, náusea, vómito o ambos, hasta convulsiones, hiporreflexia y hernia central del tallo encefálico; los individuos con hiponatremia crónica que persiste por más de 48 h tienen menor probabilidad de mostrar síntomas graves. En segundo lugar, las personas con hiponatremia crónica están expuestas al riesgo de mostrar ODS si se corrige la concentración plasmática de sodio con >8 a 10 mM en término de las primeras 24 h, y en niveles >18 mM en las primeras 48 h, o con ambos procedimientos. En tercer lugar, puede ser totalmente impredecible la respuesta a intervenciones como el uso de soluciones salinas hipertónica o isotónica y los antagonistas de vasopresina, de tal forma que es indispensable la medición seriada y frecuente de la concentración plasmática de sodio durante la terapia correctora.

Una vez definida la urgencia para corregir la concentración plasmática de sodio y después de emprender el tratamiento apropiado, el clínico se centrará en el tratamiento o la eliminación de la causa primaria. Los sujetos con hiponatremia eurolémica causada por SIAD, hipotiroidismo o insuficiencia suprarrenal secundaria reaccionarán al tratamiento eficaz de la causa básica, y tendrán un incremento en la concentración plasmática de sodio. Sin embargo,

no todas las causas de SIAD son reversibles inmediatamente y se necesita farmacoterapia para incrementar la concentración mencionada de sodio (véase adelante). La hiponatremia hipovolémica mejorará con la hidratación intravenosa con solución salina isotónica normal, y disminuirá rápidamente la AVP circulante y la diuresis acuosa será abundante; se necesita a veces disminuir el ritmo de corrección si los datos de la anamnesis sugieren que la hiponatremia ha sido crónica, es decir, persistió más de 48 h (véase adelante). La hiponatremia hipervolémica proveniente de insuficiencia congestiva cardiaca suele responder a la terapia mejorada de la miocardiopatía primaria, es decir, después de instituir o de intensificar la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*). Por último, los sujetos con hiponatremia por potomanía de cerveza y consumo pequeño de solutos reaccionan con rapidez a la administración intravenosa de solución salina y la reanudación de la alimentación normal. Como aspecto destacable, los pacientes de potomanía de cerveza están expuestos a un grandísimo riesgo de presentar ODS por la hipopotasemia, el alcoholismo y la malnutrición acompañantes y el gran riesgo de corregir excesivamente la concentración plasmática de sodio.

Desde hace mucho la privación de agua ha sido el cimiento de la terapia de la hiponatremia crónica. Sin embargo, los individuos que excretan en forma mínima agua sin electrolitos necesitarán una restricción intensiva de líquidos, lo cual prácticamente no toleran los enfermos de SIAD, porque se estimula inapropiadamente su sed. La proporción de electrolitos orina:plasma (sodio y potasio en orina/sodio plasmático) puede aprovecharse como indicador rápido de la excreción de agua sin electrolitos (cuadro 45-3); es importante la restricción más intensiva en sujetos con una proporción >1 (<500 ml/día); las personas con una proporción cercana a la unidad deben ser sometidas a restricciones de 500 a 700 ml/día y quienes tienen una proporción <1 serán sometidas a restricción menor de 1 L al día. En hipopotasémicos la reposición de potasio incrementará la concentración de sodio sobre la premisa de que su concentración plasmática de éste está en función del sodio y el potasio intercambiables dividido entre el agua corporal total; el corolario es que el agotamiento intensivo de potasio puede corregir excesivamente la concentración plasmática de sodio incluso sin que se use solución salina hipertónica. La concentración plasmática de sodio también tiende a reaccionar al incremento en la ingestión de solutos con alimentos, lo cual amplía la capacidad para excretar agua libre; sin embargo, por lo común no es práctica ni es tolerada la ingestión de tabletas de urea, de sal de mesa o de ambos componentes para el objetivo anterior.

## CUADRO 45-3 Tratamiento de la hipernatremia

### Déficit de agua

1. Cuantificar el agua corporal total (TBW); 50% del peso corporal en mujeres y 60% en varones
2. Calcular el déficit de agua libre:  $\{([Na^+] - 140)/140\} \times TBW$
3. Cubrir el déficit en un lapso de 48 a 72 h sin incrementar la concentración de sodio plasmático en >10 mM/24 h

### Pérdidas hídricas constantes

4. Calcular la eliminación de agua sin electrolitos,  $C_e H_2O$ :

$$C_e H_2O = \frac{V(1 - U_{Na} + U_K)}{P_{Na}}$$

en que V es el volumen de orina,  $U_{Na}$  es el sodio en orina;  $U_K$  es potasio en orina y  $P_{Na}$  es el sodio en plasma

### Pérdidas insensibles

5. En promedio, 10 ml/kg al día: la pérdida es menor si el sujeto está ventilado, y mayor si tiene fiebre

### Total

6. Agregar los componentes para conocer el déficit de agua y la pérdida constante de agua: corregir el déficit de agua en un lapso de 48 a 72 h y reponer diariamente la pérdida hídrica. Intentar que la corrección del sodio plasmático no exceda >10 mM/día

En situaciones en que es eficaz la terapia que incluye restricción de líquidos, reposición de potasio, incremento de la ingestión de solutos o todas estas medidas juntas, se necesita a veces farmacoterapia para mejorar la concentración plasmática de sodio. Muchos individuos con SIAD mejoran con la combinación de furosemida oral a razón de 20 mg dos veces al día (se necesitan a veces dosis mayores si hay insuficiencia renal) y tabletas de cloruro de sodio ingeribles; la furosemida inhibe el mecanismo de contracorriente de riñones y disminuye la capacidad de concentración de orina, en tanto que el cloruro de sodio antagoniza la natriuresis que surge con diuréticos. La demeclociclina es un inhibidor potente de las células principales y se utiliza en pacientes cuyos niveles de sodio no aumentan en reacción a la furosemida y las tabletas de cloruro de sodio. Sin embargo, dicho fármaco puede ocasionar disminución de la filtración glomerular a causa de la natriuresis excesiva, la toxicidad directa en riñones o de ambos factores; será mejor no usarlo en cirróticos en particular, expuestos a un riesgo mayor de nefrotoxicidad por acumulación de medicamentos.

Los antagonistas de vasopresina (vaptanos) son muy eficaces para tratar SIAD y la hiponatremia hipovolémica causada por insuficiencia cardíaca o por cirrosis, e incrementa con certeza las concentraciones plasmáticas de sodio, como consecuencia de sus efectos acuareéticos (intensificación de la eliminación de agua libre). Muchos de los fármacos de esa categoría antagonizan específicamente el receptor  $V_2$  de vasopresina; en la actualidad el tolvaptano es el único antagonista de  $V_2$  ingerible aprobado en Estados Unidos por la FDA. El conivaptano, que es el único preparado intravenoso disponible, es una mezcla de antagonista de  $V_{1A}/V_2$  y conlleva un pequeño riesgo de hipotensión por inhibición del receptor de  $V_{1A}$ . La administración de vaptanos se debe comenzar dentro de hospitales, con liberalización de la restricción hídrica (más de 2 L al día) y medición minuciosa y seriada de la concentración plasmática de sodio. El uso de los fármacos anteriores ha sido aprobado para tratar todos los trastornos, salvo la hiponatremia hipovolémica y la hiponatremia aguda, pero no hay certidumbre sobre sus indicaciones clínicas. El tolvaptano ingerido quizá sea más adecuado para tratar SIAD significativa y persistente (p. ej., en el carcinoma de células pequeñas de pulmones) que no ha mejorado con la restricción de agua, con furosemida y tabletas de cloruro de sodio ingeridas, o con ambas medidas.

El tratamiento de la hiponatremia sintomática aguda debe incluir la administración de solución salina hipertónica al 3% (513 mM) para incrementar inmediatamente la concentración plasmática de sodio, 1 a 2 mM/h, hasta un total de 4 a 6 mM; este pequeño incremento suele bastar para aliviar los síntomas agudos e intensos después de los cuales conviene seguir lineamientos correctores contra la hiponatremia "crónica" (ver después). Se han elaborado diversas ecuaciones para estimar el ritmo necesario de administración de solución salina hipertónica. El enfoque tradicional es calcular el déficit de sodio en que dicho factor =  $0.6 \times$  peso corporal  $\times$  (concentración plasmática de sodio por alcanzar - concentración plasmática sérica inicial), seguido del cálculo del ritmo necesario. Sea cual sea el método utilizado para conocer el ritmo de administración, el incremento de la concentración plasmática de sodio no constituye un elemento de predicción fiable durante el tratamiento con solución salina hipertónica y ello se debe a cambios rápidos en las funciones fisiológicas básicas; durante el tratamiento hay que medir la concentración plasmática de sodio cada 2 a 4 h y se harán cambios apropiados en la terapia con base en la rapidez observada con que se modifican. También es de máxima importancia administrar oxígeno complementario y apoyo ventilatorio en el tratamiento de sujetos con hiponatremia aguda que terminan por mostrar edema pulmonar agudo o insuficiencia respiratoria hipercápnica. Los diuréticos intravenosos con acción en asa de Henle serán útiles para tratar el edema pulmonar agudo y también aumentarán la excreción de agua libre al interferir en el sistema de multiplicación por contracorriente de riñones. Los antagonistas de vasopresina *no* han sido útiles en el tratamiento de la hiponatremia aguda.

La rapidez de corrección debe ser comparativamente menor en la hiponatremia crónica (<8 a 10 mM en las primeras 24 h y <18 mM en las primeras 48 h) para evitar la aparición de ODS. Se produce a

veces la corrección excesiva de la concentración plasmática de sodio cuando los niveles de AVP se normalizan con demasiada rapidez, por ejemplo, después de tratar individuos con hiponatremia hipovolémica crónica con administración intravenosa de solución salina o después de reposición con glucocorticoides en sujetos con hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria. Se observa corrección excesiva en aproximadamente 10% de personas que reciben vaptanos; aumenta el riesgo si no se flexibiliza el ingreso de agua. Si después del tratamiento hay corrección excesiva de la concentración de sodio plasmático (sea con solución salina hipertónica o isotónica o con un vaptano) se podrá reinducir inocuamente la hiponatremia o se estabilizará con la administración de un agonista de vasopresina como el acetato de desmopresina (DDAV, *deamino D-arginine vasopressin*) con la administración de agua libre (o sin ella), que entraña de manera típica el uso de solución glucosada intravenosa al 5%. Con todo lo anterior se busca impedir o revertir la aparición de ODS.

## ■ HIPERNATREMIA

### Etiología

Se define a la hipernatremia como un aumento de la concentración plasmática de sodio >145 mM. Es mucho menos frecuente que la hiponatremia, pero la hipernatremia conlleva cifras de mortalidad incluso en 40 a 60%, que depende principalmente de la gravedad de los cuadros patológicos primarios acompañantes. La hipernatremia suele ser consecuencia de la combinación de déficit de agua y electrolitos, con pérdidas de agua mucho mayores que las de sodio. Con menor frecuencia, la ingestión o la administración yatrógena de sodio en exceso puede ser la causa; por ejemplo, después de administración IV excesiva de soluciones de cloruro de sodio hipertónicas o de bicarbonato de sodio (fig. 45-6).

Los ancianos en quienes disminuye la sed, que tienen un menor acceso a líquidos o que están expuestos a ambas situaciones, presentan el máximo riesgo de tener hipernatremia. Los individuos con hipernatremia rara vez tienen un defecto central en la función hipotalámica de osmorreceptores, con una mezcla de disminución de la sed y de la secreción de AVP. Las causas de esta diabetes insípida adípica incluyen un tumor primario o metástasis, oclusión o ligadura de la arteria comunicante anterior, traumatismo, hidrocefalia e inflamación.

La hipernatremia puede surgir después de la pérdida de agua por vía renal o extrarrenal. En casos de fiebre, ejercicio, exposición calórica, quemaduras graves o ventilación mecánica pueden intensificarse las pérdidas insensibles de agua. La diarrea es el trastorno digestivo más

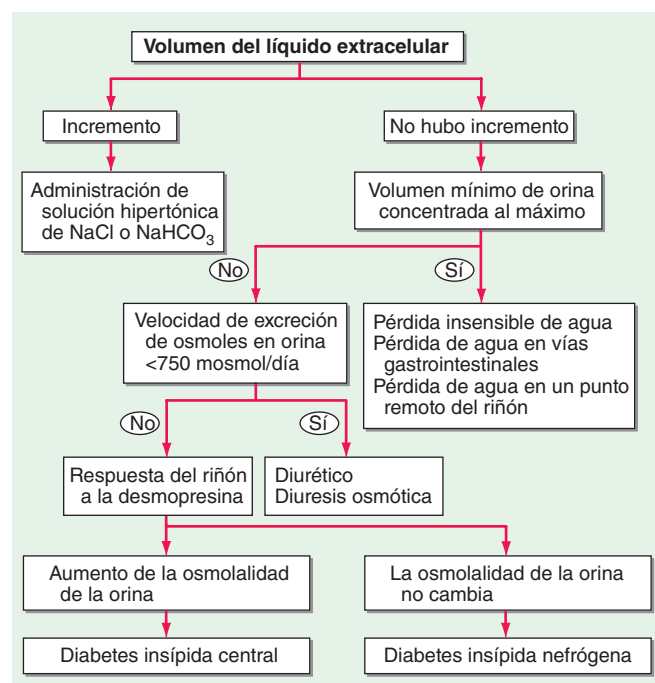


Figura 45-6 Valoración diagnóstica de la hipernatremia.



común en la hipernatremia. Como aspecto notable, la diarrea osmótica y la gastroenteritis viral generan por lo común heces con sodio y potasio con  $<100$  mM, lo cual ocasiona pérdida de agua e hipernatremia; por el contrario, la diarrea secretora causa de modo típico la expulsión de heces isotónicas y, en consecuencia, habrá hipovolemia con hiponatremia hipovolémica o sin ella.

Entre las causas frecuente de pérdida de agua renal están la diuresis osmótica, que es consecuencia de hiperglucemia, el exceso de urea, la diuresis después de obstrucción, y el manitol. Los trastornos mencionados tienen como elemento común un incremento en la excreción de solutos por orina y de la osmolalidad urinaria (consúltese “Tareas diagnósticas”, después en este capítulo). La hipernatremia por diuresis de agua aparece en la diabetes insípida central o nefrótica (DI).

La diabetes insípida nefrótica (NDI, *nephrogenic diabetes insipidus*) se caracteriza por la resistencia renal a la acción de AVP, que puede ser parcial o completa (consultar “Valoración diagnóstica” después). Entre las causas genéticas están mutaciones con pérdida de la función en el receptor  $V_2$  ligado al X; mutaciones en el canal hídrico de acuaporina-2 que reacciona a AVP que causa DI nefrótica recesiva o dominante autosómica, en tanto que la deficiencia recesiva del canal de acuaporina-1 origina más bien un defecto pequeño en la concentración (fig. 45-2). La hipercalcemia también puede originar poliuria y NDI; el calcio envía señales directas a través del receptor que lo capta, para disminuir el transporte de sodio, potasio y cloro por parte de la porción gruesa del asa de Henle y el transporte de agua en las células principales, todo lo cual disminuye la capacidad de concentración renal en la hipercalcemia. Otra causa adquirida frecuente de NDI es la hipopotasemia que inhibe la respuesta renal a AVP y disminuye la expresión de acuaporina-2. Algunos fármacos pueden ocasionar NDI adquirida, en particular litio, ifosfamida y algunos fármacos antivirales. El litio causa la diabetes insípida nefrótica por mecanismos diversos que incluyen la inhibición directa de la sintasa cinasa 3 renal de glucógeno (GSK3, *glycogen synthase kinase-3*), que según algunos expertos es el punto farmacológico en que actúa el litio en la enfermedad bipolar; se necesita GSK3 para la respuesta de las células principales a AVP. Se requiere entrada de litio por medio del conducto de sodio sensible a amilorida (ENaC) (fig. 45-4) para el efecto de tal fármaco en las células principales; así la combinación de litio y amilorida puede aplacar la NDI que surge con litio. A pesar de ello, el litio origina cicatrices tubulointersticiales y nefropatía (ambas) crónicas después de terapia duradera, de modo que los pacientes pueden mostrar NDI persistente mucho después de haber interrumpido el consumo del fármaco con poco beneficio terapéutico con la amilorida.

Por último, la diabetes insípida gestacional es una complicación rara del embarazo a finales del término, en el que la mayor actividad de la proteasa placentaria circulante con actividad de vasopresinasa permite que disminuya en la circulación AVP y haya poliuria, a menudo acompañados de hiponatremia. El DDAVP es un tratamiento eficaz del síndrome anterior, por la resistencia a la enzima vasopresinasa.

### Manifestaciones clínicas

La hipernatremia incrementa la osmolalidad del ECF, que genera un gradiente osmótico entre ECF e ICF, salida de agua intracelular y contracción de las células. Como ocurre en la hiponatremia, las manifestaciones de la hipernatremia son predominantemente neurológicas. La más común es la alteración del estado psíquico, que varía desde confusión leve y letargia hasta coma profundo. La contracción repentina de las neuronas cerebrales en la hipernatremia aguda puede hacer que surjan hemorragias en parénquima o plano subaracnoideo, hematomas subdurales o ambos tipos de alteraciones; sin embargo, las complicaciones vasculares comentadas se observan más bien en niños y neonatos. El daño osmótico a las membranas musculares también origina rabdomiolisis hipernatémica. Las neuronas cerebrales se adaptan a un incremento constante en la osmolalidad del ECF ( $>48$  h) al activar los transportadores de membrana que median la entrada y la acumulación de osmolitos orgánicos dentro de la célula (creatina, betaína, glutamato, *mio*-inositol y taurina); todo lo anterior ocasiona un incremento del agua del ICF y normalización del volumen del parénquima cerebral. En consecuencia, las personas con hipernatremia crónica tienen menor posibilidad de mostrar deterioro neurológico grave. Sin embargo, la respuesta celular a la hipernatremia crónica predispone a los pacientes a que surjan edema cerebral y convulsiones durante la hidratación franca-

mente rápida (corrección excesiva de la concentración plasmática de sodio  $>10$  mM/día).

### Valoración diagnóstica

La anamnesis debe orientarse a identificar la presencia o ausencia de sed, poliuria, una causa extrarrenal de pérdida de agua, como la diarrea, o los tres factores juntos. La exploración física debe comprender un examen neurológico detallado y la valoración del ECFV; las personas con déficit particularmente grande de agua, otro déficit combinado de electrólitos y agua, o ambas situaciones anormales, pueden mostrar hipovolemia con disminución de JVP y ortostatismo. La corroboración exacta del ingreso diario de agua y la diuresis diaria (egreso) también es de suma importancia para el diagnóstico y el tratamiento de la hipernatremia.

La investigación de laboratorio debe comprender la medición de la osmolalidad de suero y orina, además de los electrólitos en orina. La respuesta apropiada a la hipernatremia y la osmolalidad sérica  $>295$  mosmol/kg de peso comprende un incremento en AVP circulante y la excreción de volúmenes pequeños ( $<500$  ml/día) de orina concentrada al máximo, es decir, la que tiene osmolalidad  $>800$  mosmol/kg; de ocurrir lo anterior, la hipernatremia proviene más bien de alguna fuente extrarrenal de pérdida de agua. Muchos sujetos con hipernatremia tienen poliuria; en caso de que la diuresis osmótica sea la causa del problema, con la excreción excesiva de cloruro de sodio, glucosa, urea o los tres productos anteriores, la excreción de solutos será  $>750$ - $1\ 000$  mosmol/día ( $>15$  mosmol/kg de peso corporal al día) (fig. 45-6). Con mayor frecuencia, los individuos con hipernatremia y poliuria mostrarán predominantemente diuresis hídrica con expulsión excesiva de orina hipotónica, diluida.

Para la diferenciación adecuada entre causas nefróticas y centrales de la diabetes insípida, se necesita medir la respuesta de la osmolalidad urinaria a DDAVP, en combinación con la medición de AVP circulante en el marco de la hipertonicidad. Por definición, los individuos con hipernatremia “basal” muestran hipertonicidad, con un estímulo adecuado para la producción de AVP por parte de la neurohipófisis. Por tal razón, a diferencia de los enfermos poliúricos con una concentración plasmática de sodio y osmolalidad basal normal o menor, no se necesita en la hipernatremia una prueba de privación de agua (cap. 44) y tal estudio está absolutamente contraindicado en esa situación dado el peligro de empeorar la hipernatremia. Los individuos con diabetes insípida nefrótica no mejorarán con DDAVP, y su osmolalidad urinaria incrementará  $<50\%$  o  $<150$  mosmol/kg a partir de la cifra basal, en combinación con nivel de AVP normal o circulante alto; los individuos con DI central mejorarán con DDAVP, con una respuesta de disminución de AVP circulante. Los pacientes pueden presentar una respuesta parcial a DDAVP, con un incremento  $>50\%$  de la osmolalidad en orina que, a pesar de todo, no alcanza los  $800$  mosmol/kg; el nivel de AVP circulante será útil para identificar la causa principal, es decir, diabetes insípida nefrótica o central. En las embarazadas, la sangre para medir AVP debe colocarse en tubos que contengan el inhibidor de proteasa 1,10-fenantrolina, para evitar la degradación *in vitro* de AVP por parte de la vasopresinasa placentaria.

En individuos con hipernatremia por pérdida renal de agua es de importancia máxima cuantificar las pérdidas diarias constantes por empleo de la eliminación calculada de agua sin electrólitos, además del cálculo del déficit de agua basal (las fórmulas importantes se exponen en el cuadro 45-3); ello obliga a medir diariamente los electrólitos en orina, en combinación con la cuantificación precisa del volumen diario de dicho líquido.

### TRATAMIENTO Hipernatremia

El médico debe eliminar o corregir la causa principal de la hipernatremia, se trate de drogas o fármacos, hiperglucemia, hipercalcemia, hipopotasemia o diarrea. Los procedimientos para corregir tal problema se señalan en el cuadro 45-3. Es importante corregir la hipernatremia lentamente, para no provocar edema cerebral, y reponer típicamente el déficit calculado de agua libre en un lapso de 48 h. Como aspecto notable, la corrección de la concentración plasmática de sodio no debe exceder de  $10$  mM/día, por lo cual se necesita el transcurso de más de 48 h en sujetos con hipernatremia intensa

(>160 mM). La excepción podrían ser los pacientes de hipernatremia aguda (<48 h) por carga de sodio, en que es posible corregirla rápidamente y sin riesgos con un ritmo de 1 mM/h.

En circunstancias óptimas el agua se administrará por la boca o por sonda nasogástrica, como la forma más directa de aportarla en su forma libre, es decir, sin electrolitos. De manera alternativa, los pacientes pueden recibir agua libre dentro de soluciones glucosadas como la que tiene 5% de glucosa (D5W); será importante medir de manera seriada la glucemia, para evitar hiperglucemia. Con base en los datos de la anamnesis, la tensión arterial o el estado volumétrico clínico, puede ser una medida adecuada usar inicialmente soluciones salinas hipotónicas (solución salina normal al 0.25 o 0.50); la solución salina normal por lo común es inadecuada, salvo que haya hipernatremia muy intensa, situación en la cual la solución salina normal es proporcionalmente más hipotónica en relación con el plasma, o hipotensión neta. Se necesita calcular la eliminación de agua sin electrolitos por la orina (cuadro 45-3) todos los días, y la pérdida constante de agua libre en individuos con DI nefrótica o central, que también habrá que reponer día a día.

En casos específicos es factible a veces emprender más terapias. Los individuos con DI central deben mejorar con la administración de DDAVP por vías intravenosa, nasal u oral. Las personas con NDI por litio pueden aminorar su poliuria, si reciben amilorida (2.5 a 10 mg/día) que frena la penetración de dicho mineral en las células principales del riñón, al inhibir los conductos de sodio epiteliales (véase antes) (ENaC, *epithelial Na<sup>+</sup> channels*); sin embargo, en la práctica, muchos enfermos de DI por litio pueden compensar su poliuria simplemente al incrementar su consumo diario de agua. Las tiazidas pueden aminorar la poliuria por NDI, netamente al inducir hipovolemia e incrementar la resorción de agua en túbulo proximal. En ocasiones se ha recurrido a los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) para tratar la poliuria que surge en NDI, para así aplacar el efecto negativo de las prostaglandinas intrarrenales en los mecanismos de concentración de orina; sin embargo, lo anterior genera el riesgo de efectos tóxicos en estómago, riñones o ambos órganos, vinculados con el uso de NSAID. Además, hay que destacar que las tiazidas, la amilorida y los NSAID son adecuados sólo para el tratamiento *a largo plazo* de la poliuria por NDI y que *no* lo son en el tratamiento “agudo” o inmediato de la hipernatremia acompañante, en la cual el objetivo es reponer los déficit de agua libre y la pérdida constante de ella.

## TRASTORNOS DE POTASIO

Los mecanismos homeostáticos conservan la concentración plasmática de potasio entre 3.5 y 5.0 mM a pesar de las variaciones notables en la ingestión de dicho ion en los alimentos. En el sujeto sano y en estado de equilibrio se excreta todo el potasio que se ingiere diariamente, en promedio 90% por la orina y 10% en las heces; por ello el riñón interviene de modo predominante en la homeostasia del ion. Sin embargo, más de 98% del potasio corporal total está dentro de las células, principalmente en los músculos; en la regulación de la concentración plasmática del ion mencionado interviene de manera insustituible el amortiguamiento del potasio extracelular por dicho gran fondo común intracelular. Según lo expuesto, los cambios en el intercambio y la distribución del potasio en uno y otro sitios (dentro y fuera de las células) puede ocasionar hipopotasemia o hiperpotasemia notable. La consecuencia es que la necrosis masiva con la liberación concomitante de potasio tisular origina hiperpotasemia intensa, particularmente en el marco de la lesión aguda de riñones y una menor excreción de dicho ion.

Los cambios en el contenido de potasio corporal total son mediados más bien por los riñones que *reabsorben* el potasio filtrado en estados de hipopotasemia y deficiencia de potasio y que *secretan dicho ion* en estados hiperpotasémicos por reposición de potasio. Dicho mineral es transportado a toda la neurona, pero son las células principales del túbulo conector (CNT, *connecting tubule*) y del conducto colector cortical (CD, *collecting duct*) las que intervienen en forma predominante en la secreción de potasio por riñones, en tanto que las células intercalares  $\alpha$  de la porción externa de la médula del CD actúan en la resorción tubular renal del potasio filtrado en situaciones con deficiencia de dicho ion. En las células principales, la penetración de sodio apical a través del ENaC sensible a

amilorida genera una diferencia de potencial que es negativa para el interior del túbulo, que impulsa en forma pasiva el potasio a salir a través de los canales de potasio apicales (fig. 45-4). Dos grandes canales de potasio son los que median la secreción del ion por el túbulo distal: el canal secretorio de K<sup>+</sup>, ROMK (*renal outer medullary K<sup>+</sup>*) (conocido también como Kir1.1 o KcnJ1), y el canal de K<sup>+</sup> maxi-K sensible a flujo (conocido también como el canal BK K<sup>+</sup>). Se piensa que el ROMK media la mayor parte de la secreción de potasio constitutiva, en tanto que los incrementos en la velocidad de flujo distal, la ausencia genética de ROMK o de ambos factores, activan la secreción de potasio a través del maxicanal K.

Para conocer la interpretación de los trastornos de potasio en la cabecera del enfermo, se necesita apreciar la relación entre la penetración de sodio que depende del ENaC y la secreción distal de potasio (fig. 45-4). Por ejemplo, la disminución de la llegada o aporte de sodio a la porción distal, como ocurre en estados prerrenales hipovolémicos, tiende a aminorar la capacidad de excretar potasio, lo cual culmina en hiperpotasemia; a diferencia de ello, el *incremento* en el aporte distal de sodio y en la velocidad de flujo distal, como se observa después de administrar tiazídicos y diuréticos con acción de asa de Henle, pueden incrementar la secreción de potasio y ocasionar hipopotasemia. La hiperpotasemia también es una consecuencia anticipable de fármacos que inhiben de manera directa ENaC, a causa de la participación de este canal de sodio para generar una diferencia de potencial que es negativa para el interior del túbulo. A su vez, la aldosterona ejerce una gran influencia en la excreción de potasio, con incremento de la actividad de los ENaC y con ello amplificación de la fuerza impulsora para la secreción de potasio a través de la membrana luminal de las células principales. Por lo expuesto, las anomalías en el sistema de renina-angiotensina-aldosterona pueden ocasionar hipopotasemia e hiperpotasemia. Como aspecto notable, no obstante, el exceso de potasio y la restricción del mineral tienen efectos antagónicos e independientes de la aldosterona en el número (densidad) y la actividad en los canales apicales de potasio en la porción distal de la nefrona; es decir, otros factores modulan la capacidad renal para secretar potasio. Además, la restricción de dicho ion y la hipopotasemia activan la *resorción* distal de potasio filtrado, independiente de aldosterona, con lo cual se activa la actividad de ATPasa de H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> en las células intercalares dentro de la zona externa medular del CD. Los cambios en la concentración plasmática de potasio que reflejan posiblemente tal mecanismo fisiológico, están siempre presentes en trastornos que se acompañan de cambios en la actividad de aldosterona.

## ■ HIPOPOTASEMIA

La hipopotasemia, que se define como la concentración de potasio plasmático <3.6 mM, aparece incluso en 20% de sujetos hospitalizados. Tal deficiencia se vincula con un incremento de las cifras de mortalidad intrahospitalaria de 10 tantos, por los efectos adversos que tiene dicho trastorno en el ritmo cardiaco, la tensión arterial y la morbilidad cardiovascular. En lo que toca al plano mecánico, la hipopotasemia puede ser causada por redistribución de potasio entre los tejidos y ECF o por pérdida de potasio de tipo renal y extrarrenal (cuadro 45-4). La hipomagnesemia sistémica también origina hipopotasemia resistente al tratamiento, a causa de una combinación de la menor captación de potasio por las células y la secreción excesiva por parte de riñones. En ocasiones la hipopotasemia espuria o pseudohipopotasemia, es consecuencia de la captación celular *in vitro* del potasio después de punción venosa, por ejemplo, por la leucocitosis profunda en la leucemia aguda.

### Redistribución e hipopotasemia

La insulina, la actividad  $\beta_2$ -adrenérgica y la hormona tiroidea estimulan la captación de potasio por células, mediada por la ATPasa de sodio y potasio, lo cual culmina en hipopotasemia. La inhibición de la *salida* pasiva del mineral también ocasiona hipopotasemia, aunque en contadas ocasiones; lo anterior aparece en forma típica en el marco de la inhibición sistémica de los canales de potasio, por parte de iones tóxicos de bario. La insulina exógena causa hipopotasemia yatrógena, en particular durante la corrección de estados con deficiencia de potasio como la cetoacidosis diabética. Como otra posibilidad, la estimulación de la insulina *endógena* desencadena hipopotasemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia o las dos últimas juntas, en enfermos malnutridos a quienes se administra una carga de carbohidratos. Las alteraciones de la actividad del sistema nervioso simpático endógeno originan a veces hipopotasemia

**CUADRO 45-4 Causas de hipopotasemia**

- I. Menor consumo
  - A. Inanición
  - B. Ingestión de arcilla o yeso
- II. Redistribución en el interior de las células
  - A. Acidobásica
    1. Alcalosis metabólica
  - B. Hormonal
    1. Insulina
    2. Mayor actividad simpática adrenérgica  $\beta_2$ : estado ulterior a infarto del miocardio, lesión craneoencefálica
    3. Agonistas adrenérgicos  $\beta_2$ : broncodilatadores, tocolíticos
    4. Antagonistas adrenérgicos  $\alpha$
    5. Parálisis periódica tirotoxicósica
    6. Estimulación de ATPasa de sodio y potasio en puntos ulteriores: teofilina y cafeína
  - C. Estado anabólico
    1. Administración de vitamina B<sub>2</sub> o ácido fólico (síntesis de eritrocitos)
    2. Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (síntesis de leucocitos)
    3. Nutrición parenteral total
  - D. Otras
    1. Seudohipopotasemia
    2. Hipotermia
    3. Parálisis periódica hipopotasémica familiar
    4. Toxicidad por bario: inhibición sistémica de los canales, con fuga de potasio
- III. Incremento de las pérdidas
  - A. Extrarrenales
    1. Pérdidas gastrointestinal (diarrea)
    2. Pérdidas integumentarias (sudor)
  - B. Renales
    1. Incremento del flujo distal y de la llegada de sodio a zonas distales: diuréticos, diuresis osmótica, nefropatía con pérdida de sodio
    2. Mayor secreción de potasio
      - a. Exceso de mineralocorticoides: hiperaldosteronismo primario [adenomas productores de aldosterona (APA)], hiperplasia suprarrenal primaria o unilateral (PAH), hiperaldosteronismo idiopático (IHA) por hiperplasia suprarrenal bilateral y carcinoma de suprarrenales], hiperaldosteronismo familiar (FH-I, FH-II, hiperplasias suprarrenales congénitas); hiperaldosteronismo secundario (hipertensión maligna, tumores secretores de renina, estenosis de arteria renal, hipovolemia); síndrome de Cushing, de Bartter o de Gitelman.
      - b. Exceso aparente de mineralocorticoides: deficiencia genética de 11 $\beta$ -deshidrogenasa-2 (síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides); inhibición de 11 $\beta$ -deshidrogenasa-2 (ácidos glicirretínico y glicirrizínico y en ocasiones carbenoxolona; regaliz, productos alimenticios, fármacos); síndrome de Liddle [activación genética de conductos de sodio epiteliales (ENaC)]
      - c. Llegada distal de aniones que no se resorben: vómito, aspiración nasogástrica, acidosis tubular renal proximal, cetoacidosis diabética, abuso de tolueno (inhalación de pegamentos), derivados de penicilina (penicilina, nafcilina, dicloxacilina, ticarcilina, oxacilina y carbenicilina)
    3. Deficiencia de magnesio

mia en diversas situaciones como serían la abstinencia de alcohol, el hipertiroidismo, el infarto agudo del miocardio y las lesiones craneoencefálicas graves. Los agonistas  $\beta_2$ , que incluyen los broncodilatadores y los tocolíticos (ritodrina), son activadores potentes de la captación de potasio por las células; pueden ocasionar hipopotasemia inesperada simpaticomiméticos “escondidos” como pseudoefedrina y efedrina en jarabes contra la tos o medicamentos anorexígenos. Por último, la activación de

las señales dependientes de AMP cíclico por parte de la xantina, etapas siguientes a la del receptor  $\beta_2$ , pueden ocasionar hipopotasemia, por lo común en casos de sobredosis (teofilina) o notable ingestión excesiva de algunas sustancias (como la cafeína, que es parte de la alimentación).

La hipopotasemia por redistribución también acaece en el marco del hipertiroidismo, y se producen ataques periódicos de parálisis hipopotasémica (parálisis tirotóxica periódica [TPP, *thyrotoxic periodic paralysis*]). En la parálisis hipopotasémica periódica de tipo *familiar* se producen episodios similares de debilidad por hipopotasemia en ausencia de anomalías tiroideas, situación causada por lo común por mutaciones de sentido alterado de los dominios del sensor de voltaje dentro de la subunidad  $\alpha_1$  de los canales de calcio de tipo L o del canal de sodio de músculo estriado; estas mutaciones generan una corriente anormal por el poro regulador activada por la hiperpolarización. La TPP surge más a menudo en personas de extracción asiática o hispánica y esta predisposición compartida ha sido vinculada a la variación genética en Kir2.6, un canal de potasio que reacciona a hormona tiroidea y que es mioespecífico. En forma característica el cuadro inicial incluye debilidad de extremidades y cinturas escapulares y los episodios paráliticos surgen más a menudo entre 1:00 y 6:00 a.m. No siempre aparecen signos y síntomas de hipertiroidismo. La hipopotasemia por lo común es profunda y casi siempre se acompaña de hipofosfatemia e hipomagnesemia. La hipopotasemia en caso de TPP se atribuye a la activación directa e indirecta de la ATPasa de sodio y potasio, con lo cual aumenta la captación de este último ion por músculos y otros tejidos. La intensificación de la actividad adrenérgica  $\beta$  participa de modo decisivo en el hecho de que el propranolol en altas dosis (3 mg/kg) revierte rápidamente la hipopotasemia, la hipofosfatemia y la parálisis acompañantes.

**Pérdida extrarrenal de potasio**

La pérdida de potasio en el sudor típicamente es pequeña, salvo en el ejercicio físico extremo. También son mínimas las pérdidas directas de tal ion en el estómago, a causa de vómito o aspiración nasogástrica; sin embargo, la alcalosis hipoclorémica resultante origina caliusis persistente, por el hiperaldosteronismo y la bicarbonaturia secundarias, es decir, pérdida de potasio por *riñones*. La pérdida de potasio por intestinos a causa de la diarrea es, de modo global, una causa importante de hipopotasemia en el marco de la prevalencia mundial de enfermedades diarreicas. Cuadros gastrointestinales no infecciosos como la enfermedad celiaca, la ileostomía, los adenomas vellosos, los VIPomas y el abuso de laxantes por mucho tiempo, originan notable hipopotasemia. La pseudoobstrucción del colon (síndrome de Ogilvie) puede causar hipopotasemia la cual proviene de la diarrea secretora con un contenido anormalmente alto de potasio causado por la activación extraordinaria de la secreción de potasio por el colon.

**Pérdida renal de potasio**

Algunos fármacos incrementan la excreción de potasio por riñones, por diversos mecanismos. Los diuréticos son una causa particularmente frecuente, pues aumentan la llegada de sodio al túbulo distal y la velocidad de flujo en esa zona, además del hiperaldosteronismo secundario. Las tiazidas ejercen efecto en las concentraciones de potasio plasmático mayores que la que ejercen los diuréticos con acción en asa de Henle, a pesar que su efecto natriurético es menor. La mayor propensión de las tiazidas a causar hipopotasemia puede ser consecuencia de la hipocalciuria que ellas causan, en comparación con la *hipercalcuria* que aparece con los diuréticos con acción en el asa de Henle; los mayores niveles del calcio luminal corriente abajo en respuesta a los diuréticos con acción en el asa de Henle inhibirán los conductos de sodio epiteliales en las células principales y con ello aminorarán la diferencia de potencial que es negativa en el interior del túbulo y disminuirán la excreción distal de potasio. Las dosis altas de antibióticos derivados de la penicilina (nafcilina, dicloxacilina, ticarcilina, oxacilina y carbenicilina) intensificarán la excreción obligatoria de potasio, al actuar como aniones no resorbibles en la nefrona distal. Por último, algunas toxinas que actúan en los túbulos renales pueden originar pérdida de potasio y magnesio por los riñones, lo cual causará hipopotasemia e hipomagnesemia; entre tales fármacos están los aminoglucósidos, la anfotericina, el foscarnet, el cisplatino y la ifosfamida (consúltese “Deficiencia de magnesio e hipopotasemia”, después).

La aldosterona activa el ENaC en las células principales, por medio de múltiples mecanismos sinérgicos y con ello se intensifica la fuerza



impulsora para la excreción de potasio. En consecuencia, los incrementos en la bioactividad de aldosterona, las ganancias en la función de las vías de señales que dependen de aldosterona o ambos factores, se acompañan de hipopotasemia. Los incrementos de la aldosterona circulante (hiperaldosteronismo) pueden ser primarios o secundarios. Los mayores niveles de renina circulante en las formas secundarias del hiperaldosteronismo por lo común hacen que aumente la angiotensina II (AT-II) y, por consiguiente, la aldosterona; posiblemente la causa más común sea la estenosis de la arteria renal (cuadro 45-4). El hiperaldosteronismo primario puede ser genético o adquirido. La hipertensión y la hipopotasemia por incrementos en los niveles circulantes de 11-desoxicorticosterona aparecen en individuos con hiperplasia suprarrenal congénita causada por defectos en la 11 $\beta$ -hidroxilasa o 17 $\alpha$ -hidroxilasa esteroide; la deficiencia de la primera se acompaña de virilización y otros signos de exceso de andrógeno, en tanto que el menor nivel de esteroides sexuales en la deficiencia de 17 $\alpha$ -hidroxilasa origina hipogonadismo. Las dos formas principales de hiperaldosteronismo primario aislado son el hiperaldosteronismo familiar de tipo I (FH-1), conocido también como hiperaldosteronismo remediable con glucocorticoides (GRA, *glucocorticoid remediable hyperaldosteronism*) y el hiperaldosteronismo familiar de tipo II (FH-II, *familial hyperaldosteronism*) en que con glucocorticoides exógenos no se reprime la producción de aldosterona. El FH-1 es causado por la duplicación de un gen quimérico entre los genes homólogos de 11 $\beta$ -hidroxilasa (*VYP11B1*) y la aldosterona sintasa (*CYP11B2*), que fusionan el promotor de 11 $\beta$ -hidroxilasa que reacciona a la hormona adrenocorticotrópica (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), con la región codificadora de la aldosterona sintasa; dicho gen quimérico está bajo control de ACTH y de este modo puede reprimirse con glucocorticoides.

Entre las causas adquiridas de hiperaldosteronismo primario están los adenomas productores de aldosterona (APA, *aldosterone-producing adenomas*), la hiperplasia primaria o unilateral de suprarrenales (PAH, *primary adrenal hyperplasia*), el hiperaldosteronismo idiopático (IHA, *idiopathic hyperaldosteronism*) por hiperplasia de ambas suprarrenales y carcinoma de tales glándulas; APA e IHA explican cerca de 60 y de 40%, respectivamente, de los casos diagnosticados de hiperaldosteronismo. La cuantificación de actividad de renina plasmática en muestras aleatorias (PRA, *plasma renin activity*) y de aldosterona es un recurso útil de cribado de pacientes hipopotasémicos, hipertensos o con ambas características, y la razón aldosterona:PRA >50 sugiere hiperaldosteronismo primario.

El cortisol glucocorticoide muestra afinidad por el receptor de mineralocorticoides (MLR, *mineralocorticoid receptor*) igual a la de la aldosterona, y surge como elemento resultante la actividad similar a la de mineralocorticoide. Sin embargo, las células en la nefrona distal, sensibles a aldosterona, están protegidas de tal activación ilícita por la enzima 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa-2 (11 $\beta$ -HSD-2, *11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase-2*) que convierte el cortisol en cortisona; esta última muestra mínima afinidad por el receptor de mineralocorticoides. Por todo lo comentado, las mutaciones recesivas con pérdida de función en el gen *11 $\beta$ HSD-2*, están vinculadas con la activación de MLR y el síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides (SAME, *syndrome of apparent mineralocorticoid excess*), que comprende hipertensión, hipopotasemia, hipercaliuria y alcalosis metabólica con supresión de PRA y de aldosterona. Un síndrome similar es causado por la inhibición bioquímica de 11 $\beta$ HSD-2 por los ácidos glicirretínico y glicirrizínico, carbenoxolona o los dos compuestos de consumo. El ácido glicirrizínico es el edulcorante natural en la raíz de regaliz y se identifica típicamente en tal vegetal y en muchos de sus derivados o como agente para dar color o sabor a tabaco y productos alimenticios.

A fin de cuentas la hipopotasemia puede aparecer con incrementos sistémicos en los niveles de glucocorticoides. En el síndrome de Cushing causado por aumentos de ACTH hipofisaria (cap. 342), la incidencia de hipopotasemia es sólo de 10%, en tanto que es de 60 a 100% en personas con secreción ectópica de ACTH, a pesar de la incidencia similar de hipertensión. Pruebas indirectas sugieren que la actividad de 11 $\beta$ HSD-2 disminuye en personas con ACTH ectópica, en comparación con el síndrome de Cushing, con lo cual surge un síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides.

Por último, los defectos en las vías múltiples de transporte tubular de riñones, se acompañan de hipopotasemia. Por ejemplo, las mutaciones con pérdida de función en subunidades de la ATPasa de H<sup>+</sup> acidificante

en células intercalares  $\alpha$  origina acidosis tubular renal distal de tipo hipopotasémico, al igual que hacen muchos trastornos adquiridos de la nefrona distal. El síndrome de Liddle es causado por mutaciones dominantes autosómicas con ganancia de función de subunidades ENaC. Las mutaciones causadas por enfermedades activan de manera directa el canal o anulan la recuperación de subunidades del ENaC inhibida por aldosterona, desde la membrana plasmática; el resultado final es una mayor expresión de los canales de ENaC activados, en la membrana plasmática de las células principales. De manera clásica los pacientes manifiestan hipertensión grave con hipopotasemia que no mejora con espironolactona, aunque es sensible a amilorida. Sin embargo, la hipertensión y la hipopotasemia son aspectos variables del fenotipo de Liddle; signos más constantes comprenden una menor respuesta de aldosterona a ACTH y disminución de la excreción de aldosterona por la orina.

La pérdida de las funciones de transporte de TALH y segmentos nefronales en DCT origina dos subtipos diferentes de alcalosis hipopotasémica hereditaria, con disfunción de TALH que origina síndrome de Bartter (BS, *Bartter's syndrome*) y disfunción de DCT que ocasiona síndrome de Gitelman (GS, *Gitelman syndrome*). Los individuos con BS "clásico" en forma característica muestran poliuria y polidipsia causadas por la disminución en la capacidad de concentración de riñones; pueden aumentar en ellos la excreción de calcio por orina y 20% de los enfermos son hipomagnésicos. Otras características incluyen la actividad notable del eje de renina-angiotensina-aldosterona. Los productos con síndrome de Bartter muestran un grave trastorno sistémico caracterizado por pérdida intensa de electrolitos, polihidramnios e hipercaliuria con nefrocalcinosis; aumentan significativamente la síntesis y la excreción de prostaglandinas por riñones, lo cual explica muchos de los síntomas de orden general. Se conocen cinco genes patológicos de BS y todos ellos funcionan en un aspecto del transporte regulado de sodio, potasio y cloruro por TALH. A diferencia de lo comentado, el síndrome de Gitelman es genéticamente homogéneo y es causado casi exclusivamente por mutaciones con pérdida de función, en el cotransportador de cloruro y de sodio sensible a tiazida de DCT. Los individuos con GS uniformemente son hipomagnésicos y presentan hipocalciuria intensa y no la hipocalciuria que aparece típicamente en el síndrome de Bartter; así, medir la excreción de calcio por orina es una valoración diagnóstica de suma importancia en dicho síndrome. El síndrome en cuestión tiene un fenotipo más benigno que el BS; sin embargo, los pacientes que lo muestran pueden presentar condrocalcinosis, depósito anormal de pirofosfato dihidratado de calcio en el cartílago articular (CPPD, *calcium pyrophosphate dihydrate*) (cap. 284).

### Deficiencia de magnesio e hipopotasemia

La pérdida de magnesio ejerce efectos inhibidores en la actividad de ATPasa de potasio y sodio en el músculo, con lo cual disminuye su penetración en los miocitos y ocasiona calíuresis secundaria. Además, el agotamiento de magnesio intensifica excesivamente la secreción de potasio por la nefrona distal; lo anterior ha sido atribuido a la disminución del bloqueo intracelular de la salida de potasio (que depende de magnesio) a través del canal secretorio de K<sup>+</sup> de las células principales (ROMK; fig. 45-4). Sea cual sea el mecanismo dominante, los individuos con hipomagnesemia son clínicamente insensibles a la reposición de potasio si no se repone el magnesio. Como aspecto notable, la deficiencia de magnesio también es un fenómeno concomitante frecuente con la hipopotasemia, dado que muchos trastornos de la nefrona distal pueden ocasionar pérdida de potasio y de magnesio (cap. 284).

### Manifestaciones clínicas

La hipopotasemia ejerce notables efectos en células del corazón, de músculo de fibra estriada y de músculo intestinal. En particular, es un factor importante de riesgo de que surjan arritmias ventriculares y auriculares. La hipopotasemia predispone a la aparición de efectos tóxicos por digoxina, por mecanismos diversos que incluyen menor competencia entre potasio y digoxina por sitios de unión compartidos en las subunidades cardíacas de ATPasa de sodio y de potasio. Los cambios electrocardiográficos en la hipopotasemia comprenden ondas T planas y amplias; depresión del segmento ST y prolongación del segmento QT; todos los signos anteriores son más notables si el potasio sérico es <2.7 mmol/L. La hipopotasemia también ocasiona hiperpolarización de músculo de fibra estriada y con ello disminuye la capacidad de despola-

rizarse y contraerse; las consecuencias son debilidad e incluso parálisis. También causa una miopatía de músculo estriado y predispone a la rabdomiólisis. Por último, los efectos paralíticos de la hipopotasemia en el músculo de fibra lisa de intestino pueden ocasionar íleo intestinal.

Los efectos funcionales de la hipopotasemia en los riñones incluyen retención de sodio, cloruro y bicarbonato; poliuria, fosfaturia, hipocitruuria y activación de la amoniogénesis renal. La retención de bicarbonato y otros efectos acidobásicos de la hipopotasemia contribuyen a la generación de alcalosis metabólica. La poliuria hipopotasémica depende de la combinación de polidipsia y un defecto de la concentración renal, resistente a AVP. Los cambios estructurales en el riñón causados por la hipopotasemia incluyen una lesión vacuolizante relativamente específica de células tubulares proximales, nefritis intersticial y quistes renales. La hipopotasemia también predispone a lesión aguda de riñones y puede originar nefropatía terminal en sujetos con hipopotasemia de vieja fecha causada por problemas de alimentación, abuso de laxantes o los dos trastornos juntos.

Se ha dicho que la hipopotasemia, la disminución del calcio en alimentos o ambos factores intervienen en la fisiopatología y en la evolución de la hipertensión, la insuficiencia cardíaca y la apoplejía (enfermedad cerebrovascular). Por ejemplo, la restricción de potasio por poco tiempo en personas sanas y en individuos con hipertensión esencial induce la retención de sodio y cloruro, y la hipertensión. La corrección de la hipopotasemia es particularmente importante en sujetos hipertensos tratados con diuréticos, en quienes la tensión arterial mejora cuando se logra la normopotasemia.

### Valoración diagnóstica

El médico por lo común detecta la causa de la hipopotasemia, por medio de los datos de la anamnesis, la exploración física, los resultados de pruebas básicas de laboratorio o de las tres fuentes en conjunto. El interrogatorio debe orientarse hacia la identificación de fármacos (como laxantes, diuréticos y antibióticos), dieta y hábitos alimentarios (como el consumo de regaliz), síntomas, o todos estos elementos juntos que sugieran una causa particular (p. ej., debilidad periódica, diarrea). En la exploración física se prestará atención particular a la tensión arterial, el estado volumétrico y signos que sugieran problemas de hipopotasemia específica como hipertiroidismo y síndrome de Cushing. Los estudios iniciales de laboratorio deben comprender mediciones de electrolitos, BUN, creatinina, osmolalidad sérica, magnesio y calcio, hematimetría completa y medición de pH de orina (fig. 45-7). La presencia de acidosis sin desequilibrio aniónico sugiere acidosis tubular renal distal, hipopotasémica, o diarrea; el cálculo del desequilibrio aniónico en orina permitirá diferenciar entre las dos entidades anteriores. La excreción de potasio por riñones se valora con la orina reunida durante 24 h y la excreción de potasio en tal volumen y ese lapso; si es  $<15$  mM, denota que la hipopotasemia tiene origen extrarrenal (fig. 45-7). De manera alterna cabe utilizar la osmolalidad sérica y urinaria para calcular el gradiente transtubular del potasio (TTKG, *transtubular K<sup>+</sup> gradient*) que debe ser  $<3$  a 4 en presencia de hipopotasemia (consulte la sección sobre Hiperpotasemia en este capítulo). El cloruro en orina por lo común disminuye en sujetos con hipopotasemia causada por aniones no resorbibles, como los antibióticos o el bicarbonato. Otras causas de alcalosis hipopotasémica crónica son el vómito subrepticio, el abuso de diuréticos y el síndrome de Gitelman. Las personas hipopotasémicas con bulimia, por todo lo comentado, tienen cloruro urinario  $<10$  mmol/L; sodio, potasio y cloruro en orina muestran incremento persistente en el síndrome de Gitelman por la pérdida de función del cotransportador de los dos iones mencionados, sensible a tiazida, pero hay menor incremento en casos de abuso de diuréticos y mayor variabilidad. A veces se necesitan métodos de cribado de diuréticos en orina en busca del consumo de diuréticos con acción del asa de Henle y tiazidas, para descartar todavía más el abuso de estos fármacos.

En casos específicos pudieran ser apropiadas otras pruebas como la medición de calcio en orina, función tiroidea, niveles de PRA y aldosterona, o las tres de consuno. La razón aldosterona plasmática:PRA  $>50$  sugiere hiperaldosteronismo, y quienes tienen tal trastorno o exceso aparente de mineralocorticoides (SAME, *syndrome of apparent mineralocorticoid excess*) pueden necesitar más pruebas como la extracción de sangre de vena suprarrenal (cap. 342) o métodos clínicos para identificar causas genéticas específicas (hiperaldoesteronismo familiar de tipo I; síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides, síndrome de

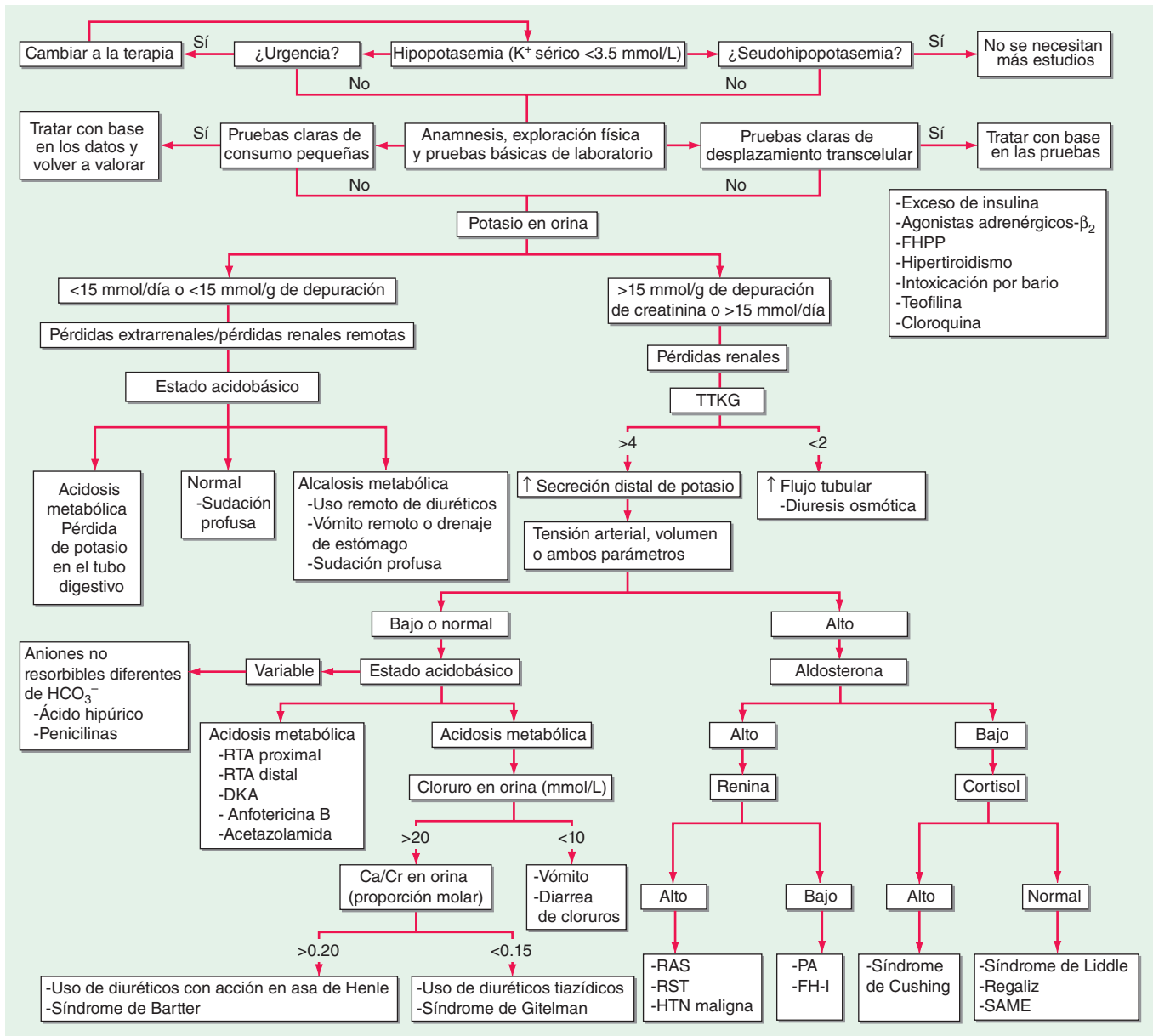
Liddle y otras entidades). Sobre tal base habrá que estudiar a los enfermos de aldosteronismo primario para identificar el gen quimérico FH-I/GRA (véase antes), si tienen menos de 20 años o el antecedente familiar de aldosteronismo primario o apoplejía en edad joven, es decir, antes de los 40 años de vida. Sobre bases clínicas es posible diferenciar de modo preliminar entre el síndrome de Liddle por mutación de canales de ENaC y el síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides causado por 11 $\beta$ HSD-2 mutante (véanse párrafos anteriores), en que los dos originan hipopotasemia e hipertensión con la supresión de aldosterona; los sujetos con síndrome de Liddle deben responder a la amilorida (inhibición de ENaC), pero no a la espironolactona, en tanto que los que tienen SAME reaccionarán a este último fármaco.

## TRATAMIENTO Hipopotasemia

Los objetivos del tratamiento de la hipopotasemia son evitar consecuencias mortales, crónicas o de ambos tipos, reponer el déficit de potasio acompañante y corregir la causa básica, mitigar la hipopotasemia futura o cumplir con ambas metas. La urgencia de realizarlo depende de la intensidad de la hipopotasemia, de factores clínicos acompañantes (cardiopatías, administración de digoxina y otros más) y el ritmo de disminución del potasio sérico. Hay que pensar en la reposición urgente pero cauta de potasio en individuos con hipopotasemia grave por redistribución (concentración plasmática  $<2.5$  mM), cuando surgen complicaciones graves o en los dos tipos de situaciones; sin embargo, ello genera el riesgo de hiperpotasemia por rebote, después que cedió la causa primaria. Si el clínico piensa que la actividad excesiva del sistema nervioso simpático interviene de modo predominante en la hipopotasemia por redistribución, como ocurre en la parálisis periódica tirotóxica, habrá que pensar en la administración de dosis altas de propranolol (3 mg/kg de peso) y con dicho bloqueador adrenérgico  $\beta$  inespecífico se corregirá la hipopotasemia sin que exista el peligro de hiperpotasemia de rebote.

El elemento fundamental del tratamiento de la hipopotasemia es la reposición a base de cloruro de potasio ingerido. El fosfato de potasio, ingerido o por vía IV puede ser apropiado en individuos en que existe la combinación de hipopotasemia e hipofosfatemia. El bicarbonato o el citrato de potasio pueden ser fármacos por utilizar en individuos que tienen también acidosis metabólica. Como aspecto destacable, las personas con hipomagnesemia no responden a la reposición sola de potasio, y por ello *siempre* habrá que corregir la deficiencia concomitante de magnesio, con reposición oral o intravenosa. Es importante cuantificar con la mayor exactitud posible el déficit de potasio y la rapidez de su corrección; hay que considerar para cuantificar el peligro de corrección excesiva, factores como la función renal, la farmacoterapia y cuadros patológicos coexistentes como la diabetes. En caso de que no haya una redistribución anormal de potasio, el déficit total guarda relación con el potasio sérico, de tal forma que esta última variable disminuye aproximadamente 0.27 mM por cada disminución de 100 mmol en las reservas corporales totales; la pérdida de 400 a 800 mmol de potasio corporal total hace que disminuya aproximadamente 2.0 mM el potasio sérico. Sin embargo, dada la dificultad para cuantificar con exactitud el déficit, hay que medir con gran cuidado durante la fase de repleción la concentración de potasio plasmático.

La administración intravenosa debe limitarse a pacientes que no pueden utilizar la vía enteral o en caso de complicaciones graves (parálisis, arritmias y otros problemas). Habrá que administrar siempre el cloruro de potasio intravenoso mezclado con soluciones salinas y no con las glucosadas, porque el incremento de la insulina inducida por la glucosa puede exacerbar inmediatamente la hipopotasemia. La dosis intravenosa periférica suele ser de 20 a 40 mmol de cloruro de potasio por litro; concentraciones mayores causarán dolor localizado por flebitis química, irritación y esclerosis. Si la hipopotasemia es profunda ( $<2.5$  mmol/L), si el cuadro sintomático es crítico o surgen ambas situaciones, cabe administrar por la vena potasio y cloruro, por un catéter central, con vigilancia cardíaca en una unidad de cuidados intensivos, con velocidades de 10 a 20 mmol/h; la mayor velocidad se reservará en el caso de complicaciones que de manera aguda amenazan la vida. Es importante restringir



**Figura 45-7** Valoración diagnóstica de la hipopotasemia. Consúltese también el texto. BP, Tensión arterial; DKA, cetoacidosis diabética; FHPP, parálisis periódica hipopotasémica familiar; FH-I, hiperaldosteronismo familiar de tipo I; GI, tubo digestivo; HTN, hipertensión; PA, aldosteronismo primario; RAS, estenosis de arteria renal;

RST, tumor secretor de renina; RTA, acidosis tubular renal; SAME, síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides; TTKG, gradiente transtubular del potasio. (Con autorización de Mount y Zandi-Nejad.)

la cantidad absoluta de potasio administrado (p. ej., 20 mmol en 100 ml de solución salina) para evitar la introducción inadvertida de una gran dosis en goteo. Las venas femorales son preferibles porque la introducción en catéteres centrales en la vena yugular interna o subclavia puede incrementar en forma inmediata la concentración local de potasio y alterar la conducción cardíaca.

El clínico también pensará en las estrategias para llevar al mínimo las pérdidas de potasio; tales medidas pueden incluir llevar al mínimo la dosis de diuréticos que no ahorran potasio, restringir la ingestión de sodio y utilizar combinaciones clínicamente apropiadas de fármacos que no ahorran y que ahorran potasio (como los diuréticos con acción en el asa de Henle e inhibidores de la enzima convertidora de aldosterona).

## ■ HIPERPOTASEMIA

Se define a la hiperpotasemia como el nivel de potasio plasmático, de 5.5 mM. Se manifiesta incluso en 10% de enfermos hospitalizados; la hiperpotasemia intensa (>6.0 mM) se detecta en aproximadamente 1% de ellos, lo cual aumenta en grado significativo el riesgo de mortalidad. La redistribución y la menor captación por tejidos pueden causar de manera inmediata hiperpotasemia, pero la causa primaria más frecuente es la

disminución de la excreción de potasio por riñones (cuadro 45-5). Una situación rara es el ingreso excesivo de potasio, dada la capacidad adaptativa de incrementar la secreción del ion por riñones; sin embargo, la ingestión con los alimentos puede ejercer un efecto importante en sujetos susceptibles, como los diabéticos con hipoaldosteronismo hiporreninémico, y en las nefropatías crónicas. Los fármacos que influyen importantemente en el eje de renina-angiotensina-aldosterona también pueden ser causa mayor de hiperpotasemia.

## Seudohiperpotasemia

Es necesario diferenciar entre la hiperpotasemia y la hiperpotasemia fingida o pseudohiperpotasemia, que es el incremento espurio en el potasio sérico por la liberación de dicho ion durante la punción venosa o después de practicada. La pseudohiperpotasemia aparece a veces en el marco de actividad muscular excesiva durante la punción venosa (contraer el puño y otras maniobras); un incremento extraordinario en los elementos celulares (trombocitosis, leucocitosis, eritrocitosis o los tres factores juntos) con la salida *in vitro* de potasio y la ansiedad aguda durante la punción venosa, con alcalosis respiratoria, e hiperpotasemia por redistribución. Otra causa es enfriar la sangre después de extraída de la vena, por la disminución de la captación celular; la situación contraria sería la mayor captación del ion por células, a temperaturas



**CUADRO 45-5 Causas de hiperpotasemia**

- I. “Seudohiperpotasemia”
  - A. Salida desde las células: trombocitosis, eritrocitosis, leucocitosis, hemólisis *in vitro*
  - B. Defectos hereditarios en el transporte por la membrana eritrocítica
- II. Desplazamientos de dentro a afuera de las células
  - A. Acidosis
  - B. Hiperosmolalidad; materiales radiográficos de contraste, soluciones de glucosa hipertónica, manitol
  - C. Antagonistas adrenérgicos  $\beta$  (fármacos no cardioselectivos)
  - D. Digoxina y glucósidos similares (adelfa amarilla, dedalera, bufadienólido)
  - E. Parálisis periódica hiperpotasémica
  - F. Lisina, arginina y ácido aminocaproico  $\epsilon$  (con estructura similar y carga positiva)
  - G. Succinilcolina: traumatismo térmico, lesión neuromuscular, atrofia por desuso, mucositis o inmovilización duradera
  - H. Lisis tumoral rápida
- III. Excreción inadecuada
  - A. Inhibición del eje de renina-angiotensina-aldosterona; mayor riesgo de hiperpotasemia si se utilizan en combinación
    1. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE)
    2. Inhibidores de renina: aliskiren [en combinación con inhibidores de ACE o antagonistas del receptor de angiotensina (ARB)]
    3. ARB
    4. Bloqueo del receptor de mineralocorticoides: espironolactona, eplerenona, drospirenona
    5. Bloqueo de ENaC: amilorida, triamtereno, trimetoprim, pentamidina, nafamostat
  - B. Disminución del aporte distal
    1. Insuficiencia congestiva cardíaca
    2. Agotamiento volumétrico
  - C. Hipoaldosteronismo hiporreninémico
    1. Enfermedades tubulointersticiales: lupus eritematoso sistémico (SLE), anemia drepanocítica, uropatía obstructiva
    2. Diabetes, nefropatía diabética
    3. Fármacos: antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de ciclooxigenasa 2 (COX-2), bloqueadores  $\beta$ , ciclosporina, tacrolimus
    4. Nefropatía crónica, senectud
    5. Seudohipoaldosteronismo de tipo II: defectos en las cinasas WNK1 o WNK4
  - D. Resistencia del riñón a los mineralocorticoides
    1. Enfermedades tubulointersticiales: SLE, amiloidosis, anemia drepanocítica, uropatía obstructiva, estado ulterior a la necrosis tubular aguda
    2. Hereditaria: pseudohipoaldosteronismo de tipo I: defectos en el receptor de mineralocorticoides o ENaC
  - E. Insuficiencia renal avanzada
    1. Nefropatía crónica
    2. Nefropatía terminal
    3. Lesión oligúrica aguda de riñón
  - F. Insuficiencia suprarrenal primaria
    1. Autoinmunitaria: enfermedad de Addison, endocrinopatía poliglandular
    2. Infecciosas: VIH, citomegalovirus, tuberculosis, micosis diseminada
    3. Infiltrantes: amiloidosis, cánceres, metástasis cancerosas
    4. Vinculadas con fármacos: heparina, heparina de bajo peso molecular
    5. Hereditarias: hipoplasia suprarrenal congénita; hiperplasia lipoide suprarrenal congénita, deficiencia de aldosterona sintasa
    6. Hemorragia o infarto suprarrenales, que incluye el síndrome antifosfolípido

ambientales altas, que origine cifras normales en sujetos hiperpotasémicos, hipopotasemia espuria en normopotasémicos, o las dos situaciones. Por último, hay muchos subtipos genéticos de pseudohiperpotasemia hereditaria causados por incrementos en la permeabilidad pasiva al potasio por los eritrocitos. Por ejemplo, se han descrito mutaciones causales en el intercambiador aniónico eritrocítico (AE1 [anion exchanger], codificado por el gen *SLC4A1*), que han ocasionado disminución del transporte aniónico en eritrocitos, anemia hemolítica, la adquisición de una nueva pérdida de potasio mediada por AE1 y la pseudohiperpotasemia.

**Redistribución e hiperpotasemia**

Mecanismos diferentes inducen la salida del potasio intracelular y con ello hacen que aparezca hiperpotasemia. En términos generales, la hiperpotasemia causada por manitol, solución salina y concentrado inmunoglobulínico intravenoso, todos hipertónicos, se atribuye a un efecto de “arrastre de solvente” conforme se desplaza el agua desde las células siguiendo el gradiente osmótico. Los diabéticos fácilmente presentan hiperpotasemia osmótica en respuesta a la administración intravenosa de soluciones glucosadas hipertónicas cuando se administran sin insulina adecuada. Los aminoácidos catiónicos (específicamente lisina, arginina y el ácido aminocaproico  $\epsilon$ , fármaco con estructura similar) causan salida de potasio e hiperpotasemia, por medio de un intercambio eficaz de cationes de potasio, de identidad y mecanismos desconocidos. La digoxina inhibe la ATPasa de sodio y potasio y aminora la captación de potasio por el músculo de fibra estriada, de tal forma que la dosis excesiva de dicho cardiófármaco culmina predeciblemente en hiperpotasemia. En plantas específicas (adelfa amarilla, dedalera y otras) y en el sapo *Bufo marinus* (bufadienólido) se identifican glucósidos con estructura similar; la ingestión de ellos o sus extractos también puede causar hiperpotasemia. Por último, los iones de fluoruro también inhiben la ATPasa de sodio y potasio, de modo que la intoxicación por fluoruro se acompaña en forma característica de hiperpotasemia.

La succinilcolina despolariza los miocitos y con ello sale potasio a través de los receptores de acetilcolina (AChR, *acetylcholine receptors*). Está contraindicado el uso de dicho fármaco en individuos que muestran traumatismo térmico sostenido, lesión neuromuscular, atrofia por desuso, mucositis o inmovilización duradera. Los trastornos mencionados tienen como elemento común un incremento extraordinario y redistribución de AChR en la membrana plasmática de los miocitos; la despolarización de estos AChR en mayor número por la succinilcolina origina una salida demasiado grande de potasio por los conductos catiónicos propios de receptores, y como resultado aparece hiperpotasemia aguda.

**Hiperpotasemia por ingestión excesiva o necrosis hística**

La ingestión mayor de potasio, incluso en cantidades pequeñas, puede desencadenar hiperpotasemia intensa en sujetos con algunos factores predisponentes; por esa causa, es de máxima importancia la valoración del ingreso del ion con los alimentos. Los alimentos con abundante potasio comprenden tomates, bananas y cítricos; fuentes ocultas del ion, en particular los sustitutos de cloruro de sodio que contienen potasio, también pueden contribuir en grado significativo. Entre las causas yatrógenas están la reposición excesiva simple con cloruro de potasio y la administración de fármacos que contienen dicho ion (como la penicilina potásica) a un enfermo susceptible. La transfusión eritrocítica es una causa perfectamente descrita de hiperpotasemia, de manera característica en el marco de transfusiones masivas. Por último, la necrosis tisular, como se observa en el síndrome de lisis aguda tumoral y en la rabdomiólisis, causa de manera predecible hiperpotasemia por la liberación de potasio intracelular.

### Hipoaldosteronismo e hiperpotasemia

Factores como el hipoaldosteronismo hiporreninémico, fármacos, hipoaldosteronismo primario o deficiencia aislada de ACTH (hipoaldosteronismo secundario) pueden disminuir la liberación de aldosterona por parte de las suprarrenales. El hipoaldosteronismo primario puede ser genético o adquirido (cap. 342), pero suele tener causas autoinmunitarias en la enfermedad de Addison o en el contexto de una endocrinopatía poliglandular. En lo que se refiere a la causa infecciosa más importante de insuficiencia suprarrenal, la infección por VIH ha rebasado a la tuberculosis. El ataque de las suprarrenales por VIH suele ser subclínico; sin embargo, la insuficiencia suprarrenal puede ser desencadenada por estrés, inhibidores de la esteroidogénesis como el cetoconazol, o la interrupción aguda del uso de esteroides como el megestrol.

El hipoaldosteronismo hiporreninémico es un factor predisponente frecuentísimo en algunos subgrupos traslapantes de pacientes hiperpotasémicos: diabéticos, ancianos e individuos con insuficiencia renal. En forma clásica los pacientes mencionados deben tener supresión de PRA y aldosterona. En promedio, la mitad tiene también acidosis con menor excreción de  $\text{NH}_4^+$  por riñones, un desequilibrio positivo de aniones en orina y pH urinario  $<5.5$ . En casi todos los pacientes se produce expansión volumétrica con incremento secundario en los niveles circulantes del péptido natriurético auricular (ANP, *atrial natriuretic peptide*) que inhibe la liberación de renina por riñones y la de aldosterona por suprarrenales.

### Enfermedades de riñones e hiperpotasemia

Las nefropatías crónicas y la enfermedad terminal de riñones son causas muy frecuentes de hiperpotasemia, por el déficit o ausencia de nefronas funcionales. La hiperpotasemia es más común en la lesión renal aguda oligúrica; la velocidad de flujo en el túbulo distal y el aporte de sodio no constituyen un factor limitante grave en los sujetos no oligúricos. La hiperpotasemia que guarda proporción con la filtración glomerular también se advierte en el contexto de enfermedad tubulointersticial que afecta la nefrona en su porción distal como amiloidosis, anemia drepanocítica, nefritis intersticial y uropatía obstructiva.

Las causas renales hereditarias de hiperpotasemia muestran algunos signos clínicos comunes con el hipoaldosteronismo, razón por la cual se le califica a la entidad como *seudohipoaldosteronismo* (PHA, *pseudo-hypoaldosteronism*). El PHA-I muestra las formas recesiva autosómica y dominante autosómica. La forma dominante autosómica proviene de mutaciones de pérdida de función en la reacción linfocítica mixta (MLR, *mixed lymphocyte reaction*); la forma recesiva es causada por combinaciones de mutaciones en las tres subunidades de ENaC, con lo cual reduce la actividad del canal (conducto) de sodio en las células principales y en otros tejidos. Los sujetos con PHA-I recesivo presentan pérdida permanente de sodio, hipotensión e hiperpotasemia, en tanto que el fenotipo de PHA-I causado por disfunción de MLR de tipo dominante autosómico mejora en la vida adulta. El seudohipoaldosteronismo de tipo II (PHA-II, conocido también como hipertensión hereditaria con hiperpotasemia) en todos sus aspectos constituye la imagen en espejo del síndrome de Gitelman causado por pérdida de función de NCC, que es el cotransportador de cloruro de sodio sensible a tiazidas (véase antes); el fenotipo clínico incluye hipertensión, hiperpotasemia, acidosis metabólica hiperclorémica, supresión de PRA y aldosterona, hipercalcemia y menor densidad de huesos. Por todo lo comentado, el PHA-II se comporta como una ganancia de función de NCC, y la administración de tiazidas permite la resolución de todo el fenotipo clínico; sin embargo, el PHA-II es causado por mutaciones en las cinasas de serina-treonina WNK1 y WNK4 reguladoras de la actividad de NCC.

### Hiperpotasemia por fármacos

Muchos de los fármacos que ocasionan hiperpotasemia inhiben algún componente del eje renina-angiotensina-aldosterona. Los inhibidores de la ACE, los antagonistas del receptor de angiotensina, los inhibidores de renina y los receptores de mineralocorticoides, son sustancias que de manera predecible y frecuente causan hiperpotasemia, en particular cuando se les administra en combinación. Yasmin-28, anticonceptivo oral, contiene el gestágeno drospirenona que inhibe MLR y causa hiperpotasemia en personas susceptibles. La ciclosporina, el tacrolímus, los antiinflamatorios no esteroideos y los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2, *cyclooxygenase 2*) causan hiperpotasemia por múltiples meca-

nismos, pero comparten la facultad de causar hipoaldosteronismo hiporreninémico. Como aspecto destacable, muchos fármacos que afectan el eje de renina-angiotensina-aldosterona también bloquean la respuesta suprarrenal local a la hiperpotasemia, y ello aplaca la estimulación *directa* de la liberación de aldosterona, por medio de las mayores concentraciones plasmáticas de potasio.

La inhibición de la actividad apical de ENaC en la porción distal de la nefrona, por acción de la amilorida y otros diuréticos que ahorran potasio, causa hiperpotasemia, a menudo junto con acidosis hiperclorémica que depende del voltaje, hiponatremia hipovolémica o ambos cuadros. Estructuralmente la amilorida es similar a los antibióticos trimetoprim (TMP, *trimethoprim*) y pentamidina, que también bloquean ENaC; entre los factores de riesgo de que surja hiperpotasemia vinculada con trimetoprim están la dosis administrada, insuficiencia renal e hipoaldosteronismo hiporreninémico. También ocasiona hiperpotasemia la inhibición indirecta de ENaC en la membrana plasmática; el nafamostat, inhibidor de proteasa utilizado en el tratamiento de la pancreatitis, inhibe las proteasas inducidas por aldosterona que activan ENaC por desdoblamiento proteolítico.

### Manifestaciones clínicas

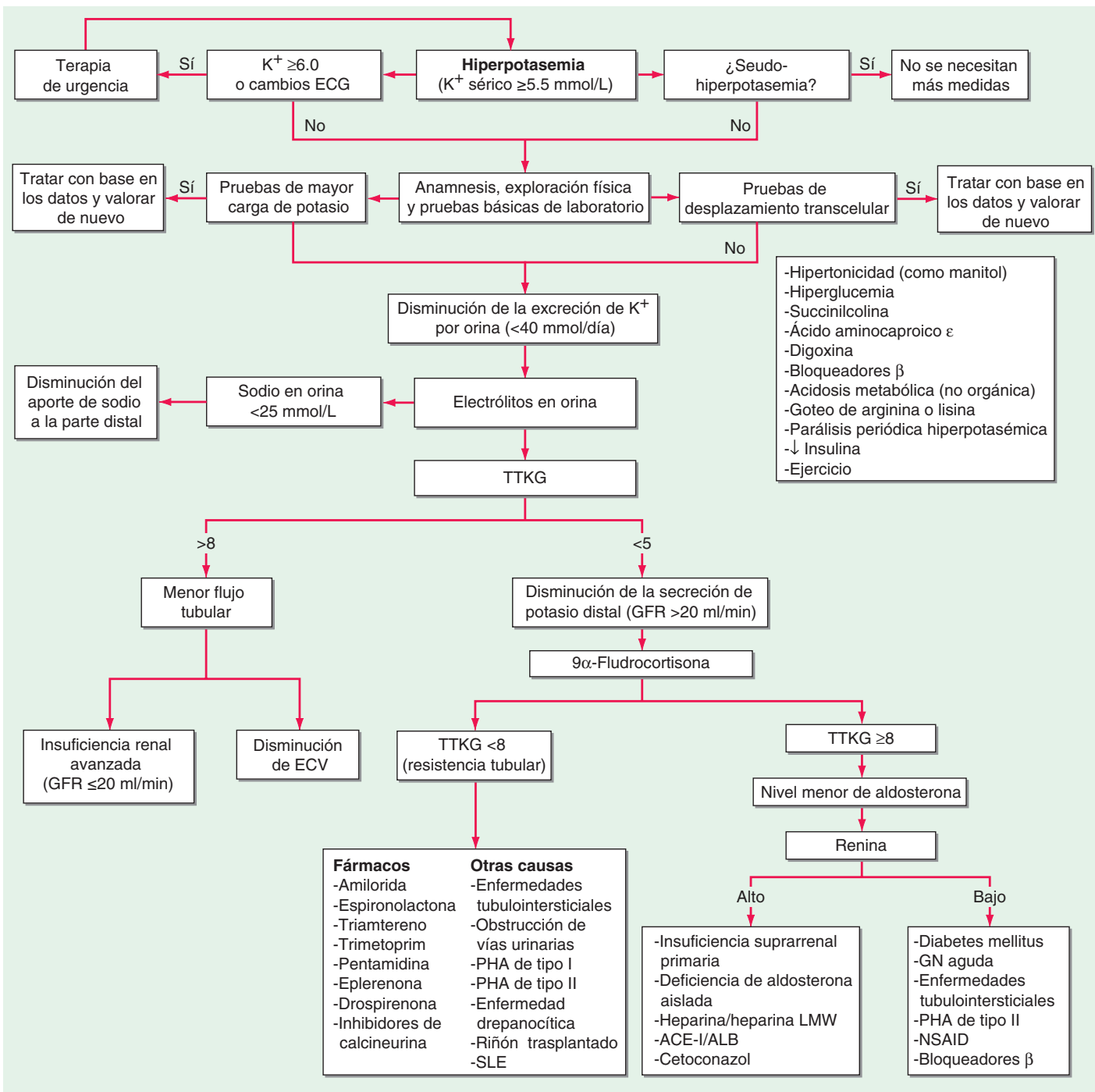
La hiperpotasemia constituye una urgencia médica por sus efectos en el corazón. Las arritmias cardíacas que aparecen en la hiperpotasemia incluyen bradicardia sinusal, paro sinusal, ritmos idioventriculares lentos, taquicardia y fibrilación ventriculares y asistolia. Incrementos pequeños en el nivel de potasio extracelular afectan la fase de repolarización del potencial de acción del corazón, con lo cual surgen cambios en la morfología de la onda T; el incremento persistente en la concentración plasmática de dicho ion deprime la conducción intracardiaca con prolongación progresiva de los intervalos PR y QRS. La hiperpotasemia profunda hace que se pierda la onda P y se ensanche de manera progresiva el complejo QRS; el desarrollo de un ritmo sinovenricular sin onda sugiere la inminencia de fibrilación ventricular o asistolia. En el cuadro clásico las manifestaciones electrocardiográficas en la hiperpotasemia evolucionan desde la aparición de ondas T con pico y altas (5.5 a 6.5 mM) hasta la desaparición de las ondas P (6.5 a 7.5 mM) y ensanchamiento del complejo QRS (7 a 8 mM) y al final una pauta de onda sinusal (8 mM). Sin embargo, tales cambios son abiertamente insensibles, sobre todo en sujetos con enfermedad crónica de riñones o nefropatía terminal.

La hiperpotasemia de diversas causas también puede manifestarse en el comienzo por parálisis ascendente, por lo cual se la ha llamado parálisis hiperpotasémica secundaria, para diferenciarla de la parálisis periódica hiperpotasémica familiar (HYPP, *familial hyperkalemic periodic paralysis*). El cuadro inicial puede incluir parálisis del diafragma e insuficiencia respiratoria. Las personas con el tipo familiar de parálisis hiperpotasémica muestran al final debilidad miopática durante la hiperpotasemia, inducida por el incremento del ingreso de potasio o reposar después de ejercicio excesivo. La despolarización del músculo de fibra estriada por la hiperpotasemia desenmascara un defecto de inactivación en los conductos de sodio del músculo de fibra estriada; las mutaciones dominantes autosómicas en el gen *SCN4A* que codifican dicho conducto constituyen la causa predominante.

En el riñón, la hiperpotasemia ejerce efectos negativos en la capacidad de excretar la carga de ácido y por ello en sí misma contribuye a la acidosis metabólica; tal defecto al parecer proviene parcialmente de la competencia entre potasio y amonio, para ser resorbidos por TALH y someterse más tarde a multiplicación contracorriente; al final disminuye el gradiente medular para la excreción de  $\text{NH}_3/\text{NH}_4$  en la porción distal de la nefrona. Sea cual sea el mecanismo primario, la restauración de la normopotasemia en muchos casos corrige la acidosis metabólica hiperpotasémica.

### Valoración diagnóstica

La prioridad inicial en el tratamiento de la hiperpotasemia es valorar la necesidad de emprender un tratamiento de emergencia, al que seguirá una investigación integral para identificar su causa (fig. 45-8). La anamnesis y la exploración física se centrarán en los medicamentos que recibe el sujeto, su alimentación y suplementos alimentarios, factores de riesgo de que surja insuficiencia renal, disminución de la diuresis, tensión arterial y estado volumétrico. Las primeras pruebas de laboratorio deben incluir mediciones de electrolitos, BUN, creatinina, osmolalidad sérica,



**Figura 45-8** Valoración diagnóstica de la hiperpotasemia. Consulte el texto. ACE-I, Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; GN aguda, glomerulonefritis aguda; ARB, antagonista del receptor de angiotensina II; ECG, electrocardiograma; ECV, volumen circulatorio efectivo; GFR, índice de filtración glomerular; heparina

LMW, heparina de bajo peso molecular; NSAID, antiinflamatorios no esteroideos; PHA, pseudohipoaldosteronismo; SLE, lupus eritematoso sistémico; TTKG, gradiente transtubular de potasio. (Con autorización de Mount y Sandi-Nejad.)

niveles de magnesio y calcio, hematimetría completa y pH de orina. La concentración de sodio en orina <20 mM denota que la llegada de sodio a la porción distal es un factor limitante en la excreción de potasio; la reposición volumétrica con solución salina al 0.9% o la administración de furosemida, pueden ser eficaces para disminuir la concentración plasmática de potasio. Se necesita conocer la osmolalidad de suero y orina para calcular el gradiente transtubular de potasio (TTKG) (fig. 45-8). Las cifras esperadas de TTKG se basan en gran medida en datos de la anamnesis y son <3 a 4 en presencia de hipopotasemia y >6 a 7 en presencia de hiperpotasemia. El TTKG se mide con la siguiente ecuación:

$$TTKG = \frac{[K^+]_{orina} \times osmol_{suero}}{[K^+]_{suero} \times osmol_{orina}}$$

### TRATAMIENTO Hiperpotasemia

Hay que considerar como urgencia médica las manifestaciones electrocardiográficas de hiperpotasemia y tratarlas con un enfoque urgente. Sin embargo, los individuos con hiperpotasemia importante (concentración plasmática de potasio  $\geq 6.5$  a 7 mM) en ausencia de cambios ECG deben ser tratados de manera intensiva, dadas las limitaciones de los cambios de ese tipo (ECG) como signos que predicen toxicidad en el corazón. El tratamiento urgente de la hiperpotasemia incluye hospitalización, monitorización cardíaca continua y tratamiento inmediato. El tratamiento del problema se divide en tres etapas:



1. **Antagonismo inmediato de los efectos de la hiperpotasemia en el corazón.** El calcio intravenoso protege al corazón, en tanto se emprenden medidas para corregir la hiperpotasemia. El mineral mencionado eleva el umbral de potencial de acción y aminora la excitabilidad, sin cambiar el potencial de la membrana en reposo. Al restaurar la diferencia entre los potenciales en reposo y el del umbral el calcio revierte el bloqueo por despolarización causado por la hiperpotasemia. La dosis recomendada es 10 ml de gluconato de calcio al 10% (3 a 4 ml de cloruro de calcio) en goteo intravenoso en un lapso de 2 a 3 min con vigilancia cardiaca. El efecto del medicamento en goteo comienza en término de 1 a 3 min y dura 30 a 60 min; habrá que repetir la dosis si no se modifican los signos electrocardiográficos o reaparecen después de mejoría inicial. La hipercalcemia potencia la toxicidad de la digoxina en el corazón, razón por la cual habrá que utilizar con extraordinario cuidado el calcio intravenoso en pacientes que reciben tal fármaco. Si el clínico juzga necesario se pueden agregar 10 ml de gluconato cálcico a 100 ml de solución glucosada al 5%, que se administrarán en goteo en un lapso de 20 a 30 min para evitar la hipercalcemia aguda.
2. **Disminución rápida de la concentración plasmática de potasio por redistribución en las células.** La insulina disminuye la concentración plasmática de potasio al desplazar tal ion al interior de las células. La dosis recomendada es de 10 unidades de insulina simple por vía IV, seguidos inmediatamente de 50 ml de solución glucosada al 50% (25 g de glucosa total); el efecto comienza en término de 10 a 20 min, alcanza su máximo entre 30 y 60 min y dura 4 a 6 h. *Nunca* es adecuado usar un bolo de la solución glucosada al 50% sin insulina por el riesgo de empeorar inmediatamente la hiperpotasemia, a causa del efecto osmótico de la glucosa hipertónica. La hipoglucemia es común con la insulina a la que se agregue glucosa; por esa razón la maniobra anterior debe ser seguida del goteo de solución glucosada al 10% a razón de 50 a 75 ml/h con medición frecuente de la concentración de glucosa plasmática. En sujetos hiperpotasémicos con concentraciones de glucosa  $\geq 200$  a 250 mg/100 ml habrá que administrar la insulina *sin* glucosa, con vigilancia minuciosa de la glucemia.
3. Los agonistas  $\beta_2$ , muy a menudo el albuterol, son eficaces, pero no se utilizan frecuentemente para el tratamiento inmediato de la hiperpotasemia. Dicho fármaco y la insulina con glucosa tienen un efecto aditivo en la concentración plasmática de potasio; sin embargo, en promedio, 20% de los pacientes con nefropatía terminal son resistentes al efecto de los agonistas  $\beta_2$ ; en consecuencia, será mejor no utilizarlos si no se administra insulina. La dosis recomendada del albuterol inhalado es de 10 a 20 mg nebulizado, en 4 ml de solución salina normal, y la inhalación durará unos 10 min; el efecto comienza en término de 30 min, alcanza su máximo a los 90 min y dura 2 a 6 h. La hiperglucemia es un efecto adverso junto con la taquicardia; habrá que utilizar los agonistas  $\beta_2$  con cautela en individuos hiperpotasémicos con cardiopatía diagnosticada.

La solución intravenosa de bicarbonato no es útil en el tratamiento sistemático de la hiperpotasemia. Se la reservará para individuos con hiperpotasemia y al mismo tiempo acidosis metabólica y solamente si se considera que es adecuado para el tratamiento de la acidosis. No se administrará en la forma de un bolo intravenoso hipertónico, dentro del marco del riesgo de hipernatremia, sino que debe introducirse en goteo en una solución isotónica o hipotónica (como 150 meq en 1 L de solución glucosada al 5%).

**Extracción del potasio.** La maniobra en cuestión se realiza en forma corriente por el empleo de resinas de intercambio catiónico, diuresis, diálisis o los tres métodos juntos. El sulfonato sódico de poliestireno (SPS, *sodium polystyrene sulfonate*) intercambia potasio por sodio en las vías gastrointestinales e intensifica la excreción de

potasio por las heces. La dosis recomendada de SPS es de 15 a 30 g que se administra en forma corriente en una suspensión preparada con antelación, con sorbitol al 33%, para evitar el estreñimiento. El efecto del SPS en la concentración de potasio plasmático es lento y a veces tarda 24 h para manifestarse y suele obligar a repetir la dosis cada 4 a 6 h. La necrosis intestinal es la complicación más grave de SPS. Estudios en animales de experimentación sugieren que se necesita el sorbitol para evitar la lesión intestinal; sin embargo, a veces se detectan cristales de SPS en la zona lesionada del intestino humano, lo cual sugiere una participación directa de tales cristales en la complicación comentada. Sea como sea, dentro del marco del riesgo de necrosis intestinal, en Estados Unidos la FDA ha declarado en fecha reciente que no se recomienda la administración de sorbitol con SPS; sin embargo, administrar SPS sin sorbitol no eliminará el riesgo de necrosis intestinal ante la intervención manifiesta de la resina SPS. Por todo lo comentado, los clínicos deben decidir con toda cautela si se necesita el tratamiento de emergencia con SPS y es apropiado para tratar la hiperpotasemia; por ejemplo, si se dispone inmediatamente y es apropiada la diálisis, no será necesario SPS. En caso de administrar dicha resina, en circunstancias óptimas no deben contener sorbitol. Entre los sustitutivos razonables del efecto laxante del sorbitol están lactulosa y algunos preparados de polietilenglicol 3350; sin embargo, no se han publicado datos que demuestren la eficacia y la inocuidad de tales laxantes con SPS. La resina no debe administrarse en individuos expuestos a un riesgo grande de necrosis intestinal como son los pacientes después de operados, los que tienen el antecedente de obstrucción intestinal, los que muestran lentitud del tránsito intestinal, sujetos con enteropatía isquémica y pacientes a los que se trasplantaron riñones. Cabe utilizar diuréticos con acción en el asa de Henle y tiazídicos para disminuir la concentración de potasio plasmático en pacientes con reposición volumétrica o hipervolémicos con función renal suficiente para emprender una respuesta a los diuréticos. Por último, la hemodiálisis es el método más eficaz y fiable para disminuir la concentración de potasio en plasma; la diálisis peritoneal es muchísimo menos eficaz. La cantidad de potasio extraído durante la hemodiálisis depende de la distribución relativa del ion entre los espacios intracelular y extracelular (afectado posiblemente por medidas previas contra la hiperpotasemia), el tipo y el área superficial del dializador, las velocidades de flujo de la solución de diálisis y la corriente sanguínea, la velocidad de flujo del dializado, la duración de la diálisis y el gradiente plasma:potasio dializado.

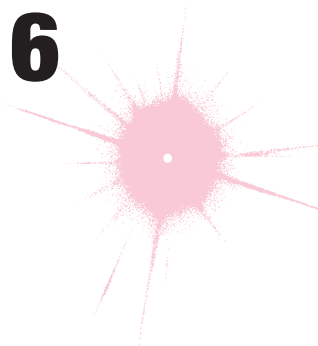
#### LECTURAS ADICIONALES

- ADROGUE HJ, MADIAS NE: Hyponatremia. *N Engl J Med* 342:1493, 2000
- ELLISON DH, BERL T: Clinical practice: The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 356:2064, 2007
- MOHMAND HK et al: Hypertonic saline for hyponatremia: Risk of inadvertent overcorrection. *Clin J Am Soc Nephrol* 2:1110, 2007
- MOUNT DB, ZANDI-NEJAD K: Disorders of potassium balance, in *Brenner and Rector's The Kidney*, 8th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, W.B. Saunders, 2008, pp 547-587
- PERIANAYAGAM A et al: DDAVP is effective in preventing and reversing inadvertent overcorrection of hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol* 3:331, 2008
- SCHRIER RW: Decreased effective blood volume in edematous disorders: What does this mean? *J Am Soc Nephrol* 18:2028, 2007
- et al: Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 355:2099, 2006
- STERNES RH et al: Ion-exchange resins for the treatment of hyperkalemia: Are they safe and effective? *J Am Soc Nephrol* 21:733, 2010

# CAPÍTULO 46

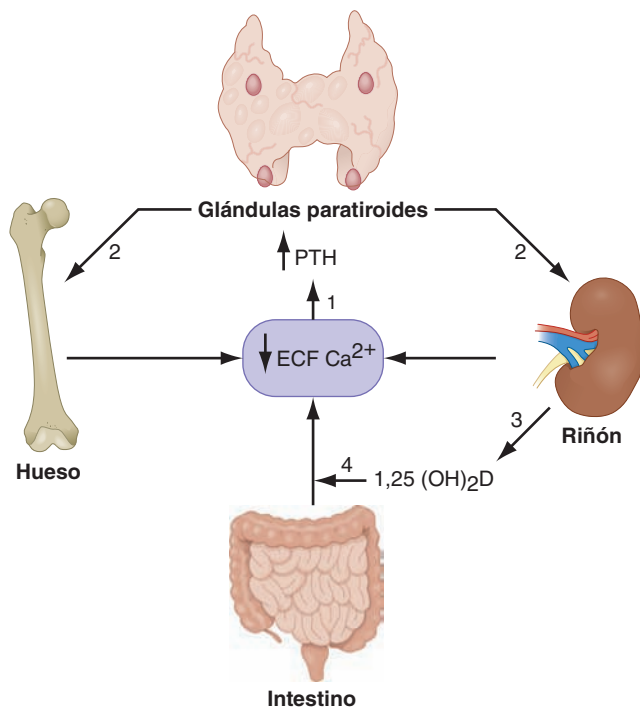
## Hipercalcemia e hipocalcemia

Sundeep Khosla



El ion calcio tiene una participación decisiva en la función celular normal y en el envío de señales, y regula diversos fenómenos fisiológicos como el envío de señales neuromusculares, la contractilidad del corazón, la secreción de hormonas y la coagulación de la sangre. Por tal razón, las concentraciones extracelulares de dicho mineral se conservan dentro de límites extraordinariamente estrechos y precisos por medio de mecanismos de retroalimentación en los que participa la hormona paratiroidea (PTH, *parathyroid hormone*) y la 1,25-dihidroxitamina D [1,25(OH)<sub>2</sub>D], metabolito activo de dicha vitamina. Los mecanismos de retroalimentación mencionados son controlados por señales integradoras que van de las glándulas paratiroides a riñones, intestinos y huesos (fig. 46-1) (cap. 352).

Las alteraciones en la calcemia son relativamente frecuentes y podrían ser manifestación precursora de alguna enfermedad oculta; este capítulo presenta un resumen del diagnóstico y tratamiento de pacientes con alteraciones en las concentraciones séricas de calcio. **Consúltese el capítulo 353 para un comentario más detallado.**



**Figura 46-1** Mecanismos de retroalimentación que conservan las concentraciones de calcio extracelular dentro de límites fisiológicos precisos [8.9 a 10.1 mg/100 ml (2.2 a 2.5 mM)]. La disminución del calcio extracelular (ECF, *extracellular fluid*) (Ca<sup>2+</sup>) hace que aumente la secreción de hormona paratiroidea (PTH) (1) por activación del receptor sensor de calcio en las células paratiroides. A su vez la PTH intensifica la reabsorción tubular de calcio por parte del riñón (2) y la resorción de calcio desde el hueso (2) y también estimula la producción de 1,25(OH)<sub>2</sub>D por los riñones (3). A su vez, el metabolito de la vitamina actúa principalmente en el intestino para intensificar la absorción de calcio (4). En conjunto, estos mecanismos homeostáticos normalizan la calcemia.

### HIPERCALCEMIA

#### ETIOLOGÍA

Es posible conocer y clasificar las causas de la hipercalcemia con base en perturbaciones de los mecanismos normales de retroalimentación que regulan el calcio sérico (cuadro 46-1). El exceso en la producción de PTH que no es suprimido adecuadamente por el incremento de la calcemia surge en neoplasias primarias de las paratiroides (adenomas, hiperplasia o rara vez carcinoma), en que hay un incremento de la masa de células paratiroides y falta de inhibición por retroalimentación a cargo del calcio. También se observa secreción inapropiada de PTH para la concentración de calcio sérico en caso de mutaciones heterocigotas que inactivan el receptor “sensor” de calcio (CaSR, *calcium sensor receptor*), lo que entorpece la percepción del nivel extracelular del mineral por parte de paratiroides y riñones, lo que resulta en hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH, *familial hypocalciuric hypercalcemia*). La secreción de PTH por parte de neoplasias es extraordinariamente rara, pero muchos tumores sólidos producen el péptido relacionado con PTH (PTHrP, *PTH-related peptide*), que es semejante a la PTH en los primeros 13 aminoácidos y se liga al receptor de la misma, con ello, remeda los efectos de dicha hormona en huesos y riñones. En el caso de la hipercalcemia cancerosa mediada por PTHrP, la hipercalcemia notable suprime la cantidad de PTH. La hipercalcemia vinculada con enfermedad granulomatosa (como sarcoidosis) o los linfomas, depende de la mayor conversión de 25(OH)D en el potente metabolito 1,25(OH)<sub>2</sub>D. En estos trastornos, este último metabolito intensifica la absorción de calcio por los intestinos, con lo que surge hipercalcemia y supresión de PTH. Los cuadros que intensifican de modo directo la movilización de calcio desde los huesos como el hipertiroidismo o metástasis osteolíticas, también pueden originar hipercalcemia con supresión de la secreción de PTH, acción que también tiene la sobrecarga exógena de calcio como ocurriría en el síndrome de leche y alcalinos (síndrome hipercalcémico) o en la nutrición parenteral total con adición excesiva de calcio.

#### CUADRO 46-1 Causas de hipercalcemia

##### Producción excesiva de PTH

- Hiperparatiroidismo primario (adenoma, hiperplasia o en raras ocasiones, carcinoma)
- Hiperparatiroidismo terciario (estimulación crónica de la secreción de PTH en caso de insuficiencia renal)
- Secreción ectópica de PTH (muy rara)
- Mutaciones inactivantes de CaSR (FHH)
- Alteraciones en la función de CaSR (terapia con litio)

##### Hipercalcemia de origen canceroso

- Producción excesiva de PTHrP (muchos tumores sólidos)
- Metástasis esqueléticas líticas (de mama o mieloma)

##### Exceso en la producción de 1,25(OH)<sub>2</sub>D

- Enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, tuberculosis, silicosis)
- Linfomas
- Intoxicación por vitamina D

##### Incremento primario en la resorción de hueso

- Hipertiroidismo
- Inmovilización

##### Ingestión excesiva de calcio

- Síndrome de leche y alcalinos
- Nutrición parenteral total

##### Otras causas

- Endocrinopatías (insuficiencia suprarrenal, feocromocitoma, VIPoma)
- Fármacos (tiazídicos, vitamina A, antiestrógenos)

**Abreviaturas:** CaSR, receptor “sensor” de calcio; FHH, hipercalcemia hipocalciúrica familiar; PTH, hormona paratiroidea; PTHrP, péptido relacionado con PTH.

## ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hipercalcemia leve (entre 11 y 11.5 mg/100 ml) por lo común no genera síntomas y se le identifica sólo en las cuantificaciones sistemáticas de calcio. Algunas personas pueden señalar síntomas neuropsiquiátricos vagos como serían dificultad para concentrarse, cambios de personalidad o depresión. Otras manifestaciones iniciales pueden incluir úlcera gastroduodenal o nefrolitiasis y puede haber un mayor riesgo de fracturas. La hipercalcemia más intensa (>12 a 13 mg/100 ml), en particular si aparece en forma aguda, puede ocasionar letargo, estupor o coma y también síntomas digestivos (como náusea, anorexia, estreñimiento o pancreatitis). La hipercalcemia disminuye la capacidad de concentración renal, que puede originar poliuria y polidipsia. En lo que se refiere al hiperparatiroidismo crónico, la persona acude al médico con dolor de huesos o fracturas patológicas. Por último, la hipercalcemia es capaz de ocasionar notables cambios electrocardiográficos, incluidos bradicardia, bloqueo auriculoventricular (AV) e intervalos QT cortos; los cambios en la calcemia pueden ser vigilados al medir de modo seriado el intervalo QT (fig. 228-16).

## ■ DIAGNÓSTICO

La primera acción en la valoración diagnóstica de hipercalcemia o hipocalcemia es asegurar que las alteraciones en la calcemia no provengan de concentraciones anormales de albúmina. En promedio, la mitad del calcio total se encuentra en estado ionizado y el resto está ligado principalmente a la albúmina. Es posible la medición directa del calcio ionizado, pero los resultados se modifican fácilmente por los métodos de obtención y otros artefactos; por ello, quizá sea preferible medir el calcio y la albúmina totales para “corregir” el calcio sérico. Cuando disminuyen las concentraciones de albúmina sérica, la concentración corregida de calcio se calcula al añadir 0.2 mM (0.8 mg/100 ml) al valor de calcio total por cada decremento de 1.0 g/100 ml de albúmina sérica a partir de la cifra de referencia, que es de 4.1 g/100 ml, y se hace lo contrario en el caso de incrementos de la albúmina sérica.

Por medio del interrogatorio detallado se pueden obtener pistas importantes del origen de la hipercalcemia (cuadro 46-1). La forma crónica suele ser causada por hiperparatiroidismo primario, a diferencia de la segunda causa más frecuente del problema, que es un cáncer oculto. En el interrogatorio se debe incluir consumo de fármacos, operaciones en el cuello y síntomas sistémicos que sugieran sarcoidosis o linfoma.

Una vez confirmada la hipercalcemia real, la siguiente prueba de laboratorio más importante en la valoración diagnóstica es la medición de la concentración de PTH; para ello se utiliza una técnica de dos sitios en lo que toca a la hormona intacta. Los incrementos en la hormona suelen acompañarse de hipofosfatemia. Además, habrá de cuantificarse la creatinina sérica para evaluar la función renal, pues la hipercalcemia puede deteriorarla y en estos casos se altera la eliminación renal de PTH, según los fragmentos detectados por el método de laboratorio. Si aumenta el valor de PTH (o es “inapropiadamente normal”) en el caso de aumento de calcio y disminución de fósforo, el diagnóstico casi siempre será de hiperparatiroidismo primario. Las personas con hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH) casi siempre tienen en el comienzo incremento mínimo de las concentraciones de PTH e hipercalcemia, razón por la cual hay que pensar en tal diagnóstico y descartarlo, porque las intervenciones en paratiroides no son eficaces contra dicho problema. El índice de eliminación de calcio/creatinina (calculado en la forma de calcio urinario/calcio sérico entre creatinina urinaria/creatinina sérica) <0.01 sugiere FHH, en particular si hay el antecedente familiar de hipercalcemia asintomática leve. Además, varios laboratorios hoy en día realizan análisis secuenciales del gen CaSR para un diagnóstico definitivo de FHH. Es muy rara la secreción ectópica de hormona paratiroidea.

La supresión de la concentración de PTH en casos de hipercalcemia, corresponde más bien a la hipercalcemia no mediada por paratiroides, muy a menudo causada por una neoplasia primaria. La neoplasia que origina el exceso de calcio suele ser manifiesta, pero a veces se necesita medir el nivel de PTHrP para confirmar el diagnóstico de hipercalcemia de origen canceroso. En los trastornos granulomatosos aumentan los valores séricos de 1,25(OH)<sub>2</sub>D y la valoración clínica en combinación con métodos de laboratorio permitirá confirmar el diagnóstico de los trastornos incluidos en el cuadro 46-1.

## TRATAMIENTO Hipercalcemia

La hipercalcemia asintomática leve por lo común no necesita tratamiento inmediato y éste debe depender del diagnóstico principal. A diferencia de ello, la forma significativa y sintomática obliga a una intervención terapéutica, sea cual sea el origen del exceso de calcio. Las medidas iniciales contra la hipercalcemia notable comienzan con la expansión de volumen, porque el problema invariablemente culmina en deshidratación; se necesitan en las primeras 24 h, 4 a 6 L de solución salina intravenosa, sin olvidar que enfermedades concomitantes (como insuficiencia cardiaca congestiva) obligan a veces a emplear diuréticos de asa para intensificar la excreción de sodio y calcio. Sin embargo, es mejor no utilizar los diuréticos mencionados hasta que se haya normalizado la volemia. Si hay una mayor movilización de calcio desde el hueso (como ocurre en los cánceres o el hiperparatiroidismo intenso) habrá que pensar en el uso de fármacos que inhiben la resorción de hueso. En Estados Unidos la *Food and Drug Administration* ha aprobado el uso de ácido zoledrónico (p. ej., una dosis de 4 mg por vía intravenosa en 30 min, aproximadamente); el pamidronato (60 a 90 mg por vía intravenosa en un lapso de 2 a 4 h) y el etidronato (7.5 mg/kg al día durante tres a siete días consecutivos), para tratar la hipercalcemia de origen canceroso en los adultos. Los fármacos comienzan su acción en término de uno a tres días y las concentraciones de calcio sérico se normalizan en 60 a 90% de los pacientes. A veces habrá que repetir el uso de bisfosfonatos en goteo endovenoso si reaparece la hipercalcemia. Los bisfosfonatos, por su eficacia, han sustituido a la calcitonina o a la plicamicina, que actualmente se usan muy poco para combatir la hipercalcemia. En casos raros se necesita la diálisis. Por último, a pesar de que el fosfato intravenoso quela el calcio y disminuye sus concentraciones en suero, la terapia en cuestión puede ser tóxica porque los complejos de calcio y fosfato se pueden depositar en tejidos y dañar extensamente algunos órganos.

En personas con hipercalcemia mediada por 1,25(OH)<sub>2</sub>D, se prefieren los glucocorticoides, porque pueden disminuir la producción de dicho metabolito de la vitamina. Muy a menudo se utilizan dosis intravenosas de 100 a 300 mg de hidrocortisona al día o prednisona por vía oral (40 a 60 mg al día) durante tres a siete días. Otros fármacos como cetoconazol (ketoconazol), cloroquina e hidroxilcloroquina, también disminuyen la producción de 1,25(OH)<sub>2</sub>D y se usan ocasionalmente.

## HIPOCALCEMIA

### ■ ETIOLOGÍA

Cabe diferenciar las causas de la hipocalcemia si las concentraciones séricas de PTH son bajas (hipoparatiroidismo) o altas (hiperparatiroidismo secundario). La deficiencia de calcio sérico puede tener otras causas más, pero la más común es la disminución en la producción de PTH o vitamina D (cuadro 46-2) (cap. 353). La PTH constituye el elemento defensivo principal contra la hipocalcemia, razón por la cual los trastornos en que disminuye la producción o la secreción de la hormona pueden acompañarse de hipocalcemia profunda y mortal. En los adultos, el hipoparatiroidismo muy a menudo es consecuencia del daño inadvertido de las cuatro glándulas durante operaciones en tiroides o en paratiroides. El hipoparatiroidismo es un signo fundamental de las endocrinopatías autoinmunitarias (cap. 351); en raras ocasiones acompaña a enfermedades infiltrantes como la sarcoidosis. La menor secreción de PTH puede ser consecuencia de deficiencia de magnesio o de la activación de mutaciones en CaSR que suprime la PTH, de modo que los efectos que surgen son contrarios a los que se observan en caso de hipercalcemia hipocalciúrica familiar.

También causan hipocalcemia la deficiencia de vitamina D, la menor producción del metabolito 1,25(OH)<sub>2</sub>D (más bien consecuencia de insuficiencia renal) o en contadas ocasiones, la resistencia a vitamina D. No obstante, la hipocalcemia en dichos trastornos no es tan profunda como la observada en el hipoparatiroidismo, porque las paratiroides pueden provocar un incremento compensatorio en la secreción de PTH.



**CUADRO 46-2** Causas de hipocalcemia**Concentraciones bajas de hormona paratiroidea (hipoparatiroidismo)**

Agenesia paratiroidea
Aislada
Síndrome de DiGeorge
Destrucción de paratiroides
Quirúrgica
Por radiación
Infiltración por metástasis o enfermedades sistémicas
Autoinmunitaria
Menor función paratiroidea
Hipomagnesemia
Activación de mutaciones de CaSR

**Concentraciones elevadas de hormona paratiroidea (hiperparatiroidismo secundario)**

Deficiencia o menor producción/actividad de vitamina D o de 1,25(OH) <sub>2</sub> D
Hipovitaminosis D de origen nutricional (ingestión o absorción deficientes)
Insuficiencia renal con una menor producción de 1,25(OH) <sub>2</sub> D
Resistencia a vitamina D que incluye defectos del receptor
Síndromes de resistencia de hormona paratiroidea
Mutaciones del receptor de PTH
Seudohipoparatiroidismo (mutaciones de proteína G)
Fármacos
Quelantes de calcio
Inhibidores de la resorción de hueso (bisfosfonatos, plicamicina)
Alteración del metabolismo de vitamina D (difenilhidantoína, cetoconazol)
Causas diversas
Pancreatitis aguda
Rabdomiólisis aguda
Síndrome de hueso hambriento después de paratiroidectomía
Metástasis osteoblásticas con estimulación notable en la osteogénesis (cáncer de próstata)

**Abreviaturas:** CaSR, receptor "sensor" de calcio; PTH, hormona paratiroidea.

La hipocalcemia también se observa en situaciones que acompañan a lesión hística grave como quemaduras, rabdomiólisis, lisis tumoral o pancreatitis. En las situaciones comentadas, el origen del problema puede incluir una combinación de hipoalbuminemia, hiperfosfatemia, depósito de calcio en tejidos y una menor secreción de hormona paratiroidea.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

En ocasiones los sujetos con hipocalcemia están asintomáticos si la disminución del calcio sérico es relativamente leve y crónica, o puede surgir al principio alguna complicación fatal. La hipocalcemia moderada o grave se acompaña de parestesias, por lo común de dedos de manos y pies y zonas peribucales, y es causada por una mayor irritabilidad neuromuscular. En la exploración física, el examinador puede buscar el signo de Chvostek (contracción de músculos peribucales en reacción a la percusión suave del nervio facial por delante de la oreja), aunque también puede aparecer en aproximadamente 10% de sujetos normales. El espasmo carpiano se puede inducir al inflar el manguito de un esfigmomanómetro 20 mmHg por arriba de la tensión sistólica del paciente, durante 3 min (signo de Trousseau). La hipocalcemia intensa puede inducir convulsiones, espasmo carpopedal, broncoespasmo, laringoespasmo y prolongación del intervalo QT.

**DIAGNÓSTICO**

Además de medir el calcio sérico es útil conocer las concentraciones de albúmina, fósforo y magnesio. Al igual que se hace en la valoración de la hipercalcemia, la cuantificación de la concentración de PTH es de máxima importancia en la valoración de la deficiencia de calcio. La supresión de PTH (o un "valor inapropiadamente bajo") en caso de hipocalcemia, confirma ausencia o disminución de la secreción de la hormona (hipoparatiroidismo) como la causa de la hipocalcemia. El interrogatorio más detallado por lo común identificará la causa subyacente (diferenciar entre agenesia y destrucción de paratiroides). A diferencia de ello, el incremento de la concentración de PTH (hiperparatiroidismo secundario) orientará la atención hacia el eje de vitamina D como causa de la hipocalcemia. La deficiencia alimentaria de la vitamina mencionada se valora mejor al medir los valores séricos de 25-hidroxivitamina D, que reflejan las reservas de la vitamina. En caso de insuficiencia renal o sospecha de resistencia a vitamina D, es útil medir las concentraciones séricas de 1,25-dihidroxivitamina D.

**TRATAMIENTO Hipocalcemia**

El tratamiento dependerá de la intensidad de la hipocalcemia, la rapidez con la cual ha surgido y continuado y las complicaciones acompañantes (como convulsiones o laringoespasmo). La forma aguda sintomática se trata inicialmente con 10 ml de solución de gluconato de calcio, al 10% peso/volumen (90 mg o 2.2 mmol), por vía intravenosa en 50 ml de solución glucosada al 5% o de cloruro de sodio al 0.9% por la vía mencionada en un lapso de 5 min. La hipocalcemia persistente obliga al goteo intravenoso constante (en forma típica 10 ampollas de gluconato de calcio o 900 mg de calcio en 1 L de solución glucosada al 5% o de cloruro de sodio al 0.9% en un lapso de 24 h). En caso de haber hipomagnesemia acompañante se le tratará mediante suplementos adecuados de magnesio.

La hipocalcemia crónica por hipoparatiroidismo se trata con suplementos de calcio (1 000 a 1 500 mg/día de calcio elemental en fracciones) más vitaminas D<sub>2</sub> o D<sub>3</sub> (25 000 a 100 000 U/día) o calcitriol (1,25[OH]<sub>2</sub>D, a razón de 0.25 a 2 µg/día). En la actualidad se usan con menor frecuencia otros metabolitos de la vitamina como dihidrotaquisterol o alfalcaldiol. Sin embargo, la hipovitaminosis D se trata mejor con suplementos de la vitamina, y la dosis depende de la gravedad del déficit y de la causa primaria. Por tal razón, la hipovitaminosis de origen nutricional suele mejorar con dosis relativamente pequeñas de vitamina D (50 000 U dos a tres veces a la semana durante varios meses), en tanto que la deficiencia por malabsorción obliga a veces a usar dosis mucho mayores (100 000 U/día de la vitamina o más). El objetivo terapéutico es que la calcemia quede dentro de límites normales bajos para evitar hipercalcemia, que puede ocasionar nefrolitiasis.

**LECTURAS ADICIONALES**

- BILEZIKIAN JP: Primary hyperparathyroidism and hypoparathyroidism, in *Conn's Current Therapy*, RE Rakel, ET Bope (eds), Philadelphia, Elsevier, 2009
- BILEZIKIAN JP, KHAN AA et al: Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 94:335, 2009
- EGBUNA OI, BROWN EM: Hypercalcaemic and hypocalcaemic conditions due to calcium-sensing receptor mutations. *Best Pract Clin Rheumatol* 22:129, 2008
- SHOBACK D: Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 359:391, 2008
- STEWART AF: Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 352:373, 2005

# CAPÍTULO 47

## Acidosis y alcalosis

Thomas D. DuBose, Jr.

### HOMEOSTASIS ACIDOBÁSICA NORMAL

El pH arterial sistémico se mantiene entre 7.35 y 7.45 debido al amortiguamiento químico extracelular e intracelular y a los mecanismos reguladores que aportan los pulmones y los riñones. El control de la presión arterial de CO<sub>2</sub> (Paco<sub>2</sub>) por el sistema nervioso central (SNC) y el aparato respiratorio, y el control del bicarbonato plasmático por los riñones, estabilizan el pH arterial mediante la eliminación o la retención de ácidos o álcalis. Los componentes metabólico y respiratorio que regulan el pH sistémico están descritos por la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

$$\text{pH} = 6.1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{\text{Paco}_2 \times 0.0301}$$

En casi todas las circunstancias, la producción y la eliminación de CO<sub>2</sub> están equilibradas, y la Paco<sub>2</sub> habitual en situación estable se mantiene en 40 mmHg. El déficit de eliminación de CO<sub>2</sub> produce hipercapnia, mientras que su eliminación excesiva ocasiona hipocapnia. No obstante, la producción y la eliminación se equilibran otra vez en un nuevo valor de equilibrio dinámico de Paco<sub>2</sub>. Por tanto, la Paco<sub>2</sub> está regulada principalmente por factores respiratorios o nerviosos y no por la velocidad de producción de CO<sub>2</sub>. La hipercapnia suele ser consecuencia de la hipoventilación y no de una mayor producción de CO<sub>2</sub>. Los aumentos o las disminuciones de la Paco<sub>2</sub> representan alteraciones del control respiratorio/nervioso o son cambios compensadores por reacción a una alteración primaria del [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] plasmático.

Los riñones regulan el [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] plasmático mediante tres acciones principales: 1) "reabsorción" del HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> filtrado, 2) formación de ácido valorable y 3) eliminación de NH<sub>4</sub><sup>+</sup> por la orina. Los riñones filtran alrededor de 4 000 mmol de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> al día. Para reabsorber la carga filtrada de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, los túbulos renales deben secretar, por tanto, 4 000 mmol de hidrogeniones. En el túbulo proximal se reabsorbe 80 a 90% del HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. La nefrona distal reabsorbe el resto y secreta H<sup>+</sup> para mantener el pH sistémico. Aunque esta cantidad de protones, 40 a 60 mmol/día, es pequeña, debe ser secretada para evitar que se produzca un balance positivo crónico de H<sup>+</sup> y acidosis metabólica. Esta cantidad de protones secretados está representada en la orina como ácido valorable y NH<sub>4</sub><sup>+</sup>. La acidosis metabólica que surge en el marco de la función renal normal aumenta la producción y la eliminación de NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, producción y eliminación que están alteradas en caso de insuficiencia renal crónica, hipopotasemia y acidosis tubular renal.

### DIAGNÓSTICO DE LOS TIPOS GENERALES DE ALTERACIONES

Las alteraciones clínicas más frecuentes son los trastornos acidobásicos simples, es decir, acidosis o alcalosis metabólicas, y acidosis o alcalosis respiratorias. Dado que la compensación no es completa en los trastornos simples, el pH es anormal. Las situaciones clínicas más complicadas causan alteraciones acidobásicas mixtas.

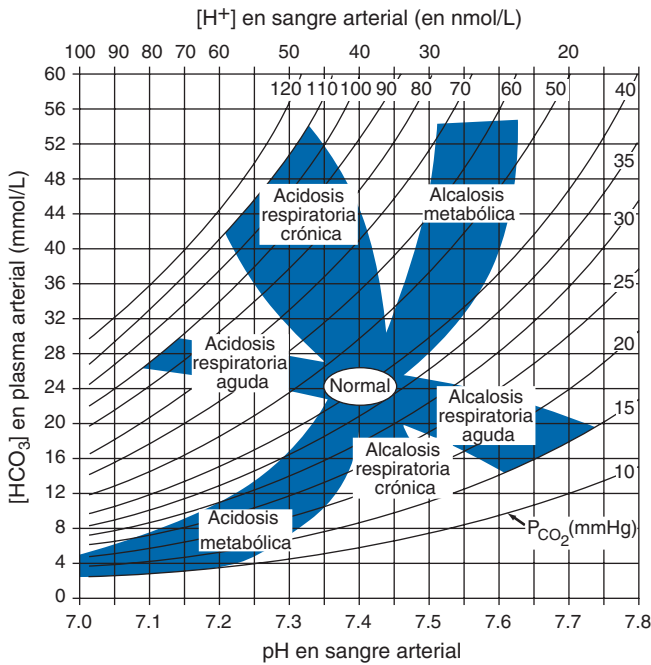
### TRASTORNOS ACIDOBÁSICOS SIMPLES

Las alteraciones respiratorias primarias (cambios primarios de la Paco<sub>2</sub>) ocasionan respuestas metabólicas compensadoras (cambios secundarios de [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>]), y los trastornos metabólicos primarios desencadenan

**CUADRO 47-1** Predicción de respuestas compensatorias en perturbaciones acidobásicas simples y características de los cambios

Trastorno	Predicción de compensación	Intervalo de valores		
		pH	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Paco <sub>2</sub>
Acidosis metabólica	Paco <sub>2</sub> = (1.5 × [HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ]) + 8 ± 2	Bajo	Bajo	Bajo
	0 Paco <sub>2</sub> hará que disminuya 1.25 mmHg por cada mmol/L de disminución en [HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ] 0 Paco <sub>2</sub> = [HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ] + 15			
Alcalosis metabólica	Paco <sub>2</sub> hará que aumente 0.75 mmHg por cada mmol/L de aumento en [HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ]	Alto	Alto	Alto
	0 Paco <sub>2</sub> hará que aumente 6 mmHg por cada 10 mmol/L de aumento [HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ] 0 Paco <sub>2</sub> = [HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ] + 15			
Alcalosis respiratoria		Alto	Bajo	Bajo
Aguda	[HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ] hará que disminuya 0.2 mmol/L por cada mmHg de disminución en Paco <sub>2</sub>			
Crónica	[HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ] hará que disminuya 0.4 mmol/L por cada mmHg de disminución en Paco <sub>2</sub>			
Acidosis respiratoria		Bajo	Alto	Alto
Aguda	[HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ] hará que aumente 0.1 mmol/L por cada mmHg de aumento en Paco <sub>2</sub>			
Crónica	[HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ] hará que aumente 0.4 mmol/L por cada mmHg de aumento en Paco <sub>2</sub>			

respuestas respiratorias compensadoras previsible (secundarias a los cambios de Paco<sub>2</sub>). Es posible pronosticar la compensación fisiológica a partir de las relaciones que se muestran en el cuadro 47-1. La acidosis metabólica debida a un aumento de los ácidos endógenos (p. ej., cetoacidosis) disminuye el [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] del líquido extracelular y el pH extracelular. En consecuencia, los quimiorreceptores del bulbo raquídeo son estimulados para aumentar la respiración y recuperar la relación entre [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] y Paco<sub>2</sub> y, por consiguiente, normalizar el pH. El grado de compensación respiratoria que cabe esperar en una forma simple de acidosis metabólica se puede pronosticar a partir de la relación: Paco<sub>2</sub> = (1.5 × [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>]) + 8 ± 2. Por tanto, cabe esperar que un paciente con acidosis metabólica y [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] de 12 mmol/L, tuviera Paco<sub>2</sub> entre 24 y 28 mmHg. Valores de Paco<sub>2</sub> <24 o >28 mmHg definirían a un trastorno mixto (acidosis metabólica y alcalosis respiratoria, o alcalosis metabólica y acidosis respiratoria, respectivamente). Otra forma de juzgar la adecuación de la respuesta del [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] o de la Paco<sub>2</sub> consiste en utilizar un nomograma del estado acidobásico (fig. 47-1). Aunque las zonas som-



**Figura 47-1** Nomograma acidobásico. Se señalan los límites de confianza de 90% de las compensaciones respiratorias y metabólicas normales, en perturbaciones acidobásicas primarias. (Con autorización de DuBose.)

breas del nomograma muestran los límites del intervalo de confianza de 95% para la compensación normal en las alteraciones simples, la observación de valores acidobásicos dentro de la zona sombreada no descarta necesariamente una alteración mixta. La superposición de un trastorno con otro puede dar valores situados dentro de la zona de un tercero. Por tanto, el nomograma, aunque resulta cómodo, no sustituye a las ecuaciones del cuadro 47-1.

**TRASTORNOS ACIDOBÁSICOS MIXTOS**

Los trastornos acidobásicos mixtos, definidos como trastornos independientes coexistentes y no como respuestas meramente compensadoras, se observan a menudo en los pacientes de las unidades de cuidados intensivos y pueden dar origen a cifras extremas peligrosas de pH (cuadro 47-2). Es posible que un enfermo con cetoacidosis diabética (acidosis metabólica) tenga un problema respiratorio independiente (p. ej., neumonía) causante de acidosis o alcalosis respiratoria. Los individuos con enfermedad pulmonar primaria (p. ej., EPOC) quizá no reaccionen ante la acidosis metabólica con una respuesta respiratoria adecuada por su insuficiente reserva respiratoria. Esta superposición de una acidosis respiratoria a una acidosis metabólica puede ocasionar acidemia intensa. Cuando en el mismo paciente coexisten acidosis metabólica y alcalosis metabólica, el pH puede ser normal o casi normal. Cuando el pH es normal, un alto desequilibrio aniónico (*anion gap*, AG) denota la presencia de acidosis metabólica por AG. La diferencia en  $\Delta AG$  (valor prevalente al que se resta el AG) y  $\Delta HCO_3^-$  (valor normal al que se resta el  $HCO_3^-$  prevalente) denota la presencia de una mezcla de acidosis-alcalosis metabólica con un alto desequilibrio aniónico (véase ejemplo más adelante). Un diabético con cetoacidosis puede padecer una disfunción renal que cause acidosis metabólica simultánea. Los pacientes que han ingerido sobredosis de combinaciones de fármacos, como sedantes y salicilatos, pueden presentar alteraciones mixtas por efecto de la respuesta acidobásica a cada uno de los fármacos (acidosis metabólica mezclada con acidosis respiratoria o alcalosis respiratoria, respectivamente). Aún más complejas son las alteraciones acidobásicas triples. Por ejemplo, los pacientes con acidosis metabólica, debida a cetoacidosis alcohólica, pueden experimentar alcalosis metabólica secundaria al vómito, y alcalosis respiratoria sobreañadida, por la hiperventilación provocada por la disfunción hepática o por la abstinencia de alcohol.

**CUADRO 47-2** Ejemplos de trastornos acidobásicos mixtos

<p><b>Metabólicos y respiratorios mixtos</b></p> <p>Acidosis metabólica - alcalosis respiratoria</p> <p>Aspecto clave: acidosis metabólica con AG elevado o normal; <math>P_{CO_2}</math> prevalente <i>por debajo</i> de la cifra anticipada (cuadro 47-1)</p> <p>Ejemplo: <math>Na^+</math>, 140; <math>K^+</math>, 4.0; <math>Cl^-</math>, 106; <math>HCO_3^-</math>, 14; AG, 20; <math>P_{CO_2}</math>, 24; pH, 7.39 (acidosis láctica, sepsis en ICU)</p>
<p>Acidosis metabólica - acidosis respiratoria</p> <p>Aspecto clave: acidosis metabólica con AG elevado o normal; <math>P_{CO_2}</math> prevalente <i>por arriba</i> de la cifra anticipada (cuadro 47-1)</p> <p>Ejemplo: <math>Na^+</math>, 140; <math>K^+</math>, 4.0; <math>Cl^-</math>, 102; <math>HCO_3^-</math>, 18; AG, 20; <math>P_{CO_2}</math>, 38; pH, 7.30 (neumonía y edema pulmonar graves)</p>
<p>Alcalosis metabólica - alcalosis respiratoria</p> <p>Aspecto clave: <math>P_{CO_2}</math> no aumenta como se calcula; pH mayor de lo esperado</p> <p>Ejemplo: <math>Na^+</math>, 140; <math>K^+</math>, 4.0; <math>Cl^-</math>, 91; <math>HCO_3^-</math>, 33; AG, 16; <math>P_{CO_2}</math>, 38; pH, 7.55 (hepatopatía y diuréticos)</p>
<p>Alcalosis metabólica - acidosis respiratoria</p> <p>Aspecto clave: <math>P_{CO_2}</math> mayor de la calculada; pH normal</p> <p>Ejemplo: <math>Na^+</math>, 140; <math>K^+</math>, 3.5; <math>Cl^-</math>, 88; <math>HCO_3^-</math>, 42; AG, 10; <math>P_{CO_2}</math>, 67; pH, 7.42 (EPOC con diuréticos)</p>
<p><b>Trastornos metabólicos mixtos</b></p> <p>Acidosis metabólica - alcalosis metabólica</p> <p>Aspecto clave: solamente detectable con acidosis con AG elevado; <math>\Delta AG \gg \Delta HCO_3^-</math></p> <p>Ejemplo: <math>Na^+</math>, 140; <math>K^+</math>, 3.0; <math>Cl^-</math>, 95; <math>HCO_3^-</math>, 25; AG, 20; <math>P_{CO_2}</math>, 40; pH, 7.42 (uremia con vómito)</p>
<p>Acidosis metabólica - acidosis metabólica</p> <p>Aspecto clave: acidosis mixta con AG elevado-AG normal; <math>\Delta HCO_3^-</math> se explica por el cambio combinado en <math>\Delta AG</math> y <math>\Delta Cl^-</math></p> <p>Ejemplo: <math>Na^+</math>, 135; <math>K^+</math>, 3.0; <math>Cl^-</math>, 110; <math>HCO_3^-</math>, 10; AG, 15; <math>P_{CO_2}</math>, 25; pH, 7.20 (diarrea con acidosis láctica, efectos tóxicos del tolueno, tratamiento de la cetoacidosis diabética)</p>

**Abreviaturas:** AG, desequilibrio aniónico; ICU, unidad de cuidados intensivos (*intensive care unit*); EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ESTUDIO DEL PACIENTE

**Trastornos acidobásicos**

En el cuadro 47-3 se presenta una estrategia escalonada para el diagnóstico de trastornos acidobásicos. Al medir los gases sanguíneos, se tendrá gran cuidado en la obtención de la muestra de sangre arterial, sin utilizar mucha heparina. De manera simultánea, antes del tratamiento se obtendrá sangre para medir electrolitos y gases en sangre arterial, porque con la alcalosis metabólica y la acidosis respiratoria aumenta el  $[HCO_3^-]$ . Al contrario, en la acidosis metabólica y la alcalosis respiratoria disminuye el  $[HCO_3^-]$ . En el laboratorio clínico se miden tanto el pH como la  $P_{CO_2}$ , y el  $[HCO_3^-]$  se calcula a partir de la ecuación de Henderson-Hasselbalch. Este valor calculado se debe comparar con el  $[HCO_3^-]$  ( $CO_2$  total) medido en el perfil de electrolitos. Estos dos valores deben ser concordantes, con una diferencia máxima de 2 mmol/L. Si ello no ocurre, es posible que las muestras no se hayan extraído simultáneamente, que se haya producido un error de laboratorio, o un error al calcular el  $[HCO_3^-]$ . Una vez verificados los valores acidobásicos en sangre, se podrá identificar el trastorno acidobásico con precisión.



**CUADRO 47-3 Método escalonado para el diagnóstico de trastornos acidobásicos**

1. Medir simultáneamente gases y electrólitos en sangre arterial (ABG)
2. Comparar  $[\text{HCO}_3^-]$  en ABG y electrólitos para verificar su exactitud
3. Calcular el desequilibrio aniónico (AG)
4. Identificar cuatro causas de acidosis por incremento de AG (cetoacidosis, acidosis por ácido láctico, insuficiencia renal y toxinas)
5. Identificar dos causas de acidosis hipoclorémica alta o que no depende de desequilibrio aniónico (pérdida de bicarbonato por tubo digestivo, acidosis tubular renal)
6. Estimar la respuesta compensatoria (cuadro 47-1)
7. Comparar la  $\Delta\text{AG}$  y la  $\Delta\text{HCO}_3^-$
8. Comparar los cambios en cloruros al cambiar el sodio

**Abreviatura:** ABG, gases en sangre arterial (*arterial blood gases*).

**CÁLCULO DEL DESEQUILIBRIO ANIÓNICO** En todas las evaluaciones de los trastornos acidobásicos debe realizarse un cálculo sencillo del desequilibrio aniónico (AG), que representa los aniones no medidos en el plasma (normalmente 10 a 12 mmol/L) y se calcula como sigue:  $\text{AG} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$ . Los aniones no medidos comprenden proteínas aniónicas (p. ej., albúmina), fosfato, sulfato y aniones orgánicos. Cuando en el líquido extracelular se acumulan aniones ácidos, como el acetoacetato y el lactato, el AG aumenta y origina acidosis con gran AG. El aumento del AG suele depender de un incremento de los aniones no medidos y, con menor frecuencia, de disminución de los cationes no medidos (calcio, magnesio, potasio). Además, el AG puede aumentar por elevación de la albúmina aniónica, ya sea por una mayor concentración de albúmina o por alcalosis, lo que altera la carga de la albúmina. La disminución del AG puede deberse a: 1) aumento de los cationes no medidos; 2) adición a la sangre, de cationes anormales, como el litio (intoxicación por litio) o las inmunoglobulinas catiónicas (discrecias de células plasmáticas); 3) disminución de la concentración de albúmina, el principal anión plasmático (síndrome nefrótico); 4) disminución de la carga aniónica eficaz de la albúmina causada por la acidosis, o 5) hiperviscosidad e hiperlipidemia intensa, que puede dar lugar a una infravaloración de las concentraciones de sodio y cloruro. Un descenso de 1 g/100 ml en la albúmina sérica respecto del valor normal (4.5 g/100 ml) reduce el desequilibrio aniónico 2.5 meq/L. Es importante conocer las causas frecuentes de acidosis con AG alto (cuadro 47-3).

En presencia de albúmina sérica normal, el AG alto suele deberse a ácidos sin cloruro que contienen aniones inorgánicos (fosfato, sulfato), orgánicos (cetoácidos, lactato, aniones orgánicos urémicos), exógenos (salicilato o toxinas ingeridos con producción de ácidos orgánicos) o no identificados. El AG elevado es significativo incluso cuando se sobreañade un trastorno acidobásico más, que modifica independientemente el  $[\text{HCO}_3^-]$ . Una situación de este tipo, en la que el  $[\text{HCO}_3^-]$  puede resultar normal o incluso alto, estaría representada por la presencia simultánea de acidosis metabólica de la variedad de desequilibrio aniónico elevado y además, acidosis respiratoria crónica o alcalosis metabólica (cuadro 47-3). Compárese el cambio en  $[\text{HCO}_3^-]$  ( $\Delta\text{HCO}_3^-$ ) y el cambio en el AG ( $\Delta\text{AG}$ ).

Del mismo modo, valores normales de  $[\text{HCO}_3^-]$ ,  $\text{PaCO}_2$  y pH no aseguran la ausencia de una alteración acidobásica. Por ejemplo, un alcohólico con vómito puede experimentar alcalosis metabólica con pH de 7.55,  $\text{PaCO}_2$  de 47 mmHg,  $[\text{HCO}_3^-]$  de 40 mmol/L,  $[\text{Na}^+]$  de 135,  $[\text{Cl}^-]$  de 80 y  $[\text{K}^+]$  de 2.8. Si este paciente presentara después cetoacidosis alcohólica agregada con una concentración de 15 mM de hidroxibutirato  $\beta$ , el pH arterial descendería hasta 7.40, el  $[\text{HCO}_3^-]$  a 25 mmol/L y la  $\text{PaCO}_2$  hasta 40 mmHg. Aunque los gases sanguíneos son normales, el AG se elevó hasta 30 mmol/L, lo que indica que existe una mezcla de alcalosis metabólica y acidosis metabólica. La combinación de acidosis con desequilibrio aniónico elevado y alcalosis metabólica se identifica fácilmente al comparar

las diferencias (valores  $\Delta$ ) en el sujeto normal, con los valores del paciente. En el ejemplo mencionado  $\Delta\text{HCO}_3^-$  es igual a 0 (25 – 25 mmol/L), pero  $\Delta\text{AG}$  es igual a 20 (30 – 10 mmol/L). En consecuencia, no se tomen en consideración 20 mmol/L en el valor  $\Delta/\Delta$  ( $\Delta\text{AG}$  para  $\Delta\text{HCO}_3^-$ ).

**ACIDOSIS METABÓLICA**

La acidosis metabólica puede producirse por aumento de la producción endógena de ácido (como el lactato o los cetoácidos), por pérdida de bicarbonato (como ocurre en la diarrea) o por la acumulación de ácidos endógenos (como sucede en la insuficiencia renal). La acidosis metabólica ejerce efectos notables en los aparatos respiratorio y cardíaco y en el sistema nervioso. El descenso del pH sanguíneo conlleva un aumento característico de la ventilación, en especial del volumen corriente (respiración de Kussmaul). La contractilidad cardíaca intrínseca puede estar deprimida, pero la función inotrópica puede resultar normal debido a la liberación de catecolaminas. Es posible la presencia de vasodilatación arterial periférica y de vasoconstricción central; la disminución de la distensibilidad vascular central y pulmonar predispone a edema pulmonar incluso con sobrecargas mínimas de volumen. La función del SNC está deprimida, con cefalalgia, letargo, estupor y, en algunos casos, coma. También puede haber intolerancia a la glucosa.

Existen dos categorías principales de acidosis metabólica clínica: con AG elevado y con AG normal, o la acidosis hiperclorémica (cuadros 47-3 y 47-4).

**TRATAMIENTO Acidosis metabólica**

La administración de soluciones alcalinas para tratar la acidosis metabólica se debe reservar para los casos de acidemia intensa, excepto cuando el paciente carece de “ $\text{HCO}_3^-$  potencial” en plasma. Esta última variable se puede calcular a partir del incremento ( $\Delta$ ) del desequilibrio aniónico ( $\Delta\text{AG} = \Delta\text{G}$  del paciente – 10). Es preciso establecer si el anión ácido en el plasma es metabolizable (es decir, hidroxibutirato  $\beta$ , acetoacetato y lactato) o no (aniones que se acumulan en la insuficiencia renal crónica y en caso de ingestión de toxinas). En esta última situación es necesaria la recuperación de la función renal para reponer el déficit de  $[\text{HCO}_3^-]$ , proceso lento y a menudo imprevisible. En consecuencia, los pacientes con acidosis con AG normal (acidosis hiperclorémica), con AG ligeramente elevado (acidosis mixta hiperclorémica y con AG) o con AG atribuible a un anión no metabolizable en presencia de insuficiencia renal, deben recibir tratamiento alcalinizante, ya sea por vía oral ( $\text{NaHCO}_3$  o solución de Shohl) o intravenosa ( $\text{NaHCO}_3$ ), en cantidad suficiente para elevar lentamente el  $[\text{HCO}_3^-]$  plasmático hasta valores de 20 a 22 mmol/L.

No obstante, existe controversia con respecto a la utilización de alcalinos en los pacientes que presentan acidosis pura con AG debido a la acumulación de un anión ácido orgánico metabolizable

**CUADRO 47-4 Causas de acidosis metabólica por desequilibrio aniónico elevado**

Acidosis láctica	Toxinas
Cetoacidosis	Etilenglicol
Diabética	Metanol
Alcohólica	Salicilatos
Por inanición	Propilenglicol
	Ácido piroglutámico
	Insuficiencia renal (aguda y crónica)

(cetoacidosis o acidosis láctica). En general, la acidosis intensa (pH <7.10) justifica la administración intravenosa de 50 a 100 meq de  $\text{NaHCO}_3$ , en 30 a 45 min, durante las primeras 1 a 2 h de tratamiento. La administración de esta modesta cantidad de alcalinos en esta situación parece constituir una medida adicional de seguridad, pero resulta esencial controlar los electrolitos plasmáticos durante el tratamiento, ya que el  $[\text{K}^+]$  puede disminuir al elevarse el pH. El objetivo no es llevar estos valores a la normalidad sino aumentar el  $[\text{HCO}_3^-]$  hasta 10 meq/L y el pH hasta 7.20.

## ■ ACIDOSIS CON DESEQUILIBRIO ANIÓNICO ALTO

### ESTUDIO DEL PACIENTE

#### Acidosis con desequilibrio aniónico elevado

Existen cuatro causas principales de acidosis con AG elevado: 1) acidosis láctica, 2) cetoacidosis, 3) ingestión de toxinas y 4) insuficiencia renal aguda y crónica (cuadro 47-4). La detección inicial para diferenciar las acidosis con AG elevado debe comprender: 1) revisión de los datos de la anamnesis en busca de pruebas de ingestión de fármacos y toxinas y medición de gases en sangre arterial para detectar alcalosis respiratoria coexistente (salicilatos); 2) identificación de la posible presencia de diabetes mellitus (cetoacidosis diabética); 3) búsqueda de pruebas de alcoholismo o de concentraciones altas de hidroxibutirato  $\beta$  (cetoacidosis alcohólica); 4) observación en busca de signos clínicos de uremia, y medición del nitrógeno de urea sanguínea (BUN, *blood urea nitrogen*) y creatinina (acidosis urémica); 5) inspección de la orina en busca de cristales de oxalato (etilenglicol), y 6) diagnóstico de las múltiples situaciones clínicas en las que pueden estar aumentados los valores de lactato (hipotensión, choque, insuficiencia cardíaca, leucemia, cáncer, e ingestión de fármacos o toxinas).

### Acidosis láctica

La acumulación de L-lactato en el plasma puede ser secundaria a perfusión deficiente (tipo A): insuficiencia circulatoria (choque, insuficiencia cardíaca), anemia intensa, defectos de las enzimas mitocondriales, e inhibidores (monóxido de carbono, cianuro), o a trastornos aerobios (tipo B): cánceres, inhibidores de la transcriptasa inversa análoga de nucleósido en infecciones por VIH, diabetes mellitus, insuficiencia renal o hepática, deficiencia de tiamina, infecciones graves (cólera, paludismo), convulsiones o ingestión de fármacos o toxinas (biguanidas, etanol, metanol, propilenglicol, isoniazida y fructosa). El propilenglicol a veces se utiliza como vehículo de fármacos IV, incluido el lorazepam, y en algunas situaciones se han señalado sus efectos tóxicos. Una causa frecuente de acidosis láctica es la isquemia o el infarto intestinal no detectados en una persona con aterosclerosis grave o descompensación cardíaca que recibe vasopresores. Se ha dicho que surge acidemia piroglutámica en sujetos en estado crítico que reciben paracetamol, la cual se acompaña de agotamiento de glutatión. La acidosis por ácido D-láctico, que a veces surge en casos de derivaciones yeyunoileales, síndrome de intestino corto u obstrucción intestinal, se origina por la formación de D-lactato por parte de las bacterias intestinales.

### ESTUDIO DEL PACIENTE

#### Acidosis láctica

En primer lugar es preciso corregir el trastorno primario que interrumpe el metabolismo del lactato; se restablecerá el riego sanguíneo hístico cuando sea insuficiente. Si es posible, se evitará el uso de vasoconstrictores, ya que pueden disminuir todavía más la perfusión a los tejidos. Se suele aconsejar el tratamiento alcalinizante en caso de acidemia aguda intensa (pH <7.15), a fin de mejorar la función cardíaca y la utilización del lactato. Sin embargo, administrar  $\text{NaHCO}_3$  puede deprimir, paradójicamente, el rendimiento cardíaco y exacerbar la acidosis al estimular la producción de lactato (el  $\text{HCO}_3^-$  estimula a la fosfofructocinasa). Aunque el empleo de alcalinizantes en la acidosis láctica moderada es objeto de controversia, en general se acepta que los esfuerzos por normalizar el pH o el

$[\text{HCO}_3^-]$  mediante la administración de  $\text{NaHCO}_3$  exógeno son perjudiciales. Un método muy razonable consiste en administrar suficiente  $\text{NaHCO}_3$  para elevar el pH arterial hasta un máximo de 7.2 durante 30 a 40 minutos.

El tratamiento con  $\text{NaHCO}_3$  puede producir sobrecarga de líquidos e hipertensión, debido a que la cantidad requerida puede ser enorme cuando la acumulación de ácido láctico es incesante. La administración de líquidos no es tolerada adecuadamente, debido a la vasoconstricción central, en particular en el paciente oligúrico. Si es posible remediar la causa primaria de la acidosis láctica, el lactato sanguíneo se convertirá en  $\text{HCO}_3^-$  y podría surgir alcalosis de rebote.

### Cetoacidosis

**Cetoacidosis diabética (DKA, *diabetic ketoacidosis*)** La entidad mencionada es causada por aumento del metabolismo de los ácidos grasos y la acumulación de cetoácidos (acetoacetato e hidroxibutirato  $\beta$ ). La DKA suele aparecer en pacientes con diabetes mellitus insulino dependiente, cuando se suspende la aplicación de insulina o surge una enfermedad intercurrente, como infección, gastroenteritis, pancreatitis o infarto del miocardio, que aumentan de forma temporal y aguda las necesidades de insulina. La acumulación de cetoácidos es la que causa aumento del AG y casi siempre conlleva hiperglucemia [glucosa >17 mmol/L (300 mg/100 ml)]. La relación entre  $\Delta\text{AG}$  y  $\Delta\text{HCO}_3^-$  es ~1:1 en la DKA. Debe destacarse lo siguiente: dado que la insulina impide la producción de cetonas, rara vez se necesita administrar bicarbonato, excepto en casos de acidemia extrema (pH <7.1), y en tal situación, sólo en cantidades limitadas. En forma típica los individuos con DKA muestran deshidratación y necesitan reanimación a base de solución salina isotónica. Sin embargo, no es rara la expansión de volumen excesiva y contribuye al desarrollo de acidosis hiperclorémica durante el tratamiento de la DKA. El elemento básico para tratar el problema anterior es la insulina simple por vía IV y se describe en mayor detalle en el [capítulo 344](#).

**Cetoacidosis alcohólica (AKA, *alcoholic ketoacidosis*)** Los alcohólicos crónicos pueden mostrar cetoacidosis cuando disminuye o cesa repentinamente el consumo de alcohol y la nutrición es deficiente. La AKA por lo común se asocia con consumo intenso de alcohol, vómito, dolor abdominal, inanición y deshidratación. La concentración de glucosa es variable y la acidosis puede ser intensa por el incremento de las cetonas, predominantemente hidroxibutirato  $\beta$ . El deficiente riego sanguíneo puede intensificar la producción de ácido láctico; la alcalosis respiratoria crónica puede acompañarse de hepatopatía y surgir alcalosis metabólica por vómito (consultar la relación entre  $\Delta\text{AG}$  y  $\Delta\text{HCO}_3^-$ ). De este modo, en la AKA son frecuentes los trastornos acidobásicos mixtos. Conforme se restaura la circulación con la administración de solución salina isotónica, la acumulación preferente de hidroxibutirato beta cambia a acetoacetato, y ello explica la observación clínica frecuente de una reacción al nitroprusiato cada vez más positiva conforme mejora el enfermo. Por medio de la reacción cetónica de nitroprusiato (Acetest) se puede detectar el ácido acetoacético, pero no el hidroxibutirato  $\beta$ , por lo tanto, es posible que el grado de cetosis y cetonuria cambie con el tratamiento pero también podría suceder que en el comienzo se hubiera subestimado. Los sujetos con AKA por lo común tienen en el comienzo función renal relativamente normal, a diferencia de la DKA en la cual dicha función suele estar alterada por la deshidratación (diuresis osmótica) o por nefropatía diabética. Por esa razón, el individuo con AKA y función renal normal puede excretar cantidades relativamente grandes de cetoácidos por la orina y mostrar AG relativamente normal, y una diferencia en la relación  $\Delta\text{AG}/\Delta\text{HCO}_3^-$ .

### TRATAMIENTO Cetoacidosis alcohólica

La AKA casi siempre se acompaña de déficit en el líquido extracelular y es necesaria la reposición, por la administración IV de solución salina y glucosa (glucosa al 5% en solución salina al 0.9%). A veces coexisten hipofosfatemia, hipopotasemia e hipomagnesemia, que

deben ser corregidas. La hipofosfatemia suele aparecer 12 a 24 h luego de la hospitalización, puede ser exacerbada por la infusión de soluciones glucosadas y, cuando es intensa, llega a producir rabdomiolisis. Este trastorno se puede acompañar de hemorragia de tubo digestivo alto, pancreatitis y neumonía.

### Acidosis inducida por fármacos y toxinas

**Salicilatos** (Cap. e49.) La intoxicación por salicilatos en adultos por lo regular origina alcalosis respiratoria o una mezcla de acidosis metabólica con AG elevado y alcalosis respiratoria. Sólo una parte del AG es causada por salicilatos. También suele aumentar la producción de ácido láctico.

#### TRATAMIENTO Acidosis inducida por salicilatos

Inmediatamente después del lavado gástrico intensivo con solución salina isotónica (no se usará  $\text{NaHCO}_3$ ), se administrará por sonda nasogástrica carbón vegetal activado. En el sujeto acidótico, para facilitar la eliminación de salicilatos, se administra solución intravenosa de  $\text{NaHCO}_3$  en cantidades suficientes para alcalinizar la orina y conservar la diuresis (pH de orina  $>7.5$ ). El tratamiento anterior es directo en individuos acidóticos, pero puede ser peligroso si coexiste la alcalosis respiratoria. Los individuos alcalémicos no deben recibir  $\text{NaHCO}_3$ . Se puede administrar acetazolamida cuando no es posible inducir diuresis alcalina, para reducir la sobrecarga de volumen asociada con la administración de  $\text{NaHCO}_3^-$ , pero este fármaco puede producir acidosis metabólica sistémica si no se administra  $\text{HCO}_3^-$ . Se debe anticipar la presentación de hipopotasemia en caso de diuresis alcalina y se debe tratar de forma rápida y enérgica. Se deben administrar soluciones con glucosa por el riesgo de que surja hipoglucemia. La excesiva pérdida insensible de líquidos puede producir hipovolemia intensa e hipernatremia. Si la insuficiencia renal impide la rápida eliminación de salicilatos, se realizará hemodiálisis contra un dializado de bicarbonato.

**Alcoholes** En la mayor parte de las situaciones fisiológicas, el sodio, la urea y la glucosa son los que generan la presión osmótica de la sangre. La osmolaridad plasmática se calcula con el uso de la siguiente expresión:  $P_{\text{osm}} = 2\text{Na}^+ + \text{Glu} + \text{BUN}$  (todos en mmol/L) o utilizando los valores convencionales de laboratorio, en los que la glucosa y el BUN se expresan en miligramos por 100 ml:  $P_{\text{osm}} = 2\text{Na}^+ + \text{Glu}/18 + \text{BUN}/2.8$ . La osmolaridad calculada y la medida deben coincidir dentro de un margen de 10 a 15 mmol/kg de  $\text{H}_2\text{O}$ . Cuando la osmolaridad medida supera la osmolaridad calculada en más de 15 a 20 mmol/kg  $\text{H}_2\text{O}$ , prevalece una de dos circunstancias: el sodio sérico está falsamente bajo, como ocurre en caso de hiperlipidemia o hiperproteinemia (seudohiponatremia), o se han acumulado en el plasma osmolitos distintos a las sales de sodio, la glucosa o la urea. Ejemplos de tales osmolitos son el manitol, medios de contraste radiológico, etanol, alcohol isopropílico, etilenglicol, propilenglicol, metanol y acetona. En esta situación, la diferencia entre la osmolaridad calculada y la medida (*desequilibrio osmolar*) es proporcional a la concentración del soluto no medido. Con una adecuada toma de historia clínica y apropiado índice de sospecha, la identificación del desequilibrio osmolar es útil para establecer la presencia de acidosis con AG que acompaña a las intoxicaciones. Tres alcoholes pueden originar intoxicaciones letales: etilenglicol, metanol y alcohol isopropílico. Los tres provocan un desequilibrio osmolar elevado, pero solamente los dos primeros originan acidosis con AG elevado.

**Etilenglicol** (Cap. e49.) La ingestión de etilenglicol (que se emplea comúnmente como anticongelante) causa acidosis metabólica y lesiones graves del SNC, el corazón, los pulmones y los riñones. El aumento del AG y del desequilibrio osmolar pueden atribuirse al etilenglicol y a sus metabolitos, al ácido oxálico, al ácido glicólico y a otros ácidos orgánicos. La producción de ácido láctico aumenta a causa de la inhibición del

ciclo del ácido tricarbóxico y a la alteración del estado de oxidorreducción intracelular. El diagnóstico se facilita por la observación de cristales de oxalato en la orina, la presencia de un desequilibrio osmolar en el suero y la acidosis con AG elevado. Es importante emprender inmediatamente el tratamiento, y no esperar a que se cuente con la medición de las concentraciones de etilenglicol.

#### TRATAMIENTO Acidosis inducida por alcohol

Comprende la instauración rápida de diuresis salina u osmótica y la administración de complementos de tiamina y piridoxina, fomepizol o etanol, y hemodiálisis. La administración intravenosa de un inhibidor de la alcohol deshidrogenasa, el fomepizol (4-metilpirazol; 15 mg/kg como dosis de carga) o de etanol IV hasta alcanzar valores de 22 mmol/L (100 mg/100 ml) permite disminuir la toxicidad, ya que compiten con el etilenglicol en su metabolismo por la alcohol deshidrogenasa. A pesar de que es caro, el fomepizol es el agente de elección y tiene la ventaja de producir una disminución predecible de las concentraciones de etilenglicol sin ocasionar el embotamiento excesivo que se presenta con la infusión de alcohol etílico. La hemodiálisis está indicada cuando el pH arterial es  $<7.3$  o el desequilibrio osmolar es mayor de 20 mosm/kg.

**Metanol** (Cap. e49.) La ingestión de metanol (alcohol de madera) ocasiona acidosis metabólica, y sus metabolitos, formaldehído y ácido fórmico, producen graves lesiones del nervio óptico y del SNC. A la acidosis pueden contribuir el ácido láctico, los cetoácidos y otros ácidos orgánicos no identificados. Debido a su bajo peso molecular (32 Da), suele haber desequilibrio osmolar.

#### TRATAMIENTO Acidosis inducida por metanol

Es similar al de la intoxicación por etilenglicol, y comprende medidas generales de sostén, administración de fomepizol y hemodiálisis (véase antes).

**Alcohol isopropílico** El isopropanol ingerido se absorbe con rapidez y puede ser letal si se consumen incluso 150 ml de alcohol isopropílico, solvente o descongelante. El nivel plasmático mayor de 400 mg/100 ml es mortal. El alcohol isopropílico difiere del etilenglicol y del metanol en que el compuesto original, y no sus metabolitos, es el tóxico, y no se presenta acidosis con desequilibrio aniónico porque se excreta rápidamente la acetona.

#### TRATAMIENTO Efectos tóxicos del alcohol isopropílico

Los efectos tóxicos del alcohol isopropanólico se tratan por medio de actitud expectante y medidas de soporte; soluciones IV, vasopresores, apoyo ventilatorio si es necesario y a veces hemodiálisis si el coma ha durado bastante o hay concentraciones  $>400$  mg/100 ml.

### Insuficiencia renal

(Véase también el cap. 280.) La acidosis hiperclorémica de la insuficiencia renal moderada se convierte al final en acidosis con el AG elevado, propia de la insuficiencia renal avanzada. A la patogenia contribuyen la filtración deficiente y la reabsorción de aniones orgánicos. Al evolucionar la enfermedad renal, llega un momento en que el número de neuronas funcionantes resulta insuficiente para equilibrar la producción neta de ácido. Por tanto, la acidosis urémica se caracteriza por disminución de la producción y eliminación de  $\text{NH}_4^+$ . El ácido retenido en la insuficiencia renal crónica es amortiguado por sales alcalinas proceden-



tes del hueso. A pesar de la importante retención de ácido (hasta 20 mmol/día), el  $[\text{HCO}_3^-]$  sérico ya no disminuye más, lo que indica la participación de amortiguadores fuera del compartimiento extracelular. La acidosis metabólica crónica ocasiona pérdida importante de masa ósea, debida a la disminución del carbonato cálcico del hueso. La acidosis crónica también aumenta la eliminación urinaria de calcio, de forma proporcional a la retención acumulativa de ácido.

### TRATAMIENTO Insuficiencia renal

Dada la relación que guarda la acidosis por insuficiencia renal y la catabolia de músculos y las osteopatías, en la acidosis urémica y en la acidosis hiperclorémica de la insuficiencia renal se necesita la reposición de alcalinos por vía oral para conservar la concentración de bicarbonato entre 20 y 24 mmol/L; ello se logra con cantidades relativamente pequeñas de alcalinos (1.0 a 1.5 mmol/kg de peso corporal al día). Algunas sales alcalinizantes igualmente eficaces son el citrato de sodio (solución de Shohl) o las tabletas de  $\text{NaHCO}_3$  (tabletas de 650 mg que contienen 7.8 meq). El citrato estimula la absorción de aluminio en el aparato digestivo y nunca se debe administrar con antiácidos que contengan aluminio, debido al riesgo de intoxicación por este metal. Si existe hiperpotasemia, se debe añadir furosemida (60 a 80 mg/día).

### ■ ACIDOSIS METABÓLICAS SIN DESEQUILIBRIO ANIÓNICO

El organismo puede perder álcalis por el aparato digestivo, en caso de diarrea, o por los riñones (acidosis tubular renal [RTA, *renal tubular acidosis*]). En estos trastornos (cuadro 47-5), los cambios recíprocos de  $[\text{Cl}^-]$  y de  $[\text{HCO}_3^-]$  dan por resultado AG normal. En la acidosis hiperclorémica pura, por tanto, el aumento de  $[\text{Cl}^-]$  por arriba de los valores normales es igual a la disminución de  $[\text{HCO}_3^-]$ . La ausencia de esta relación sugiere un trastorno mixto.

### TRATAMIENTO Acidosis metabólicas sin desequilibrio aniónico

En la diarrea, las heces contienen más  $[\text{HCO}_3^-]$  y  $\text{HCO}_3^-$  descompuesto que el plasma, de manera que la acidosis metabólica se desarrolla aunada a la disminución de volumen. En lugar de un pH ácido de la orina (como sería de esperar por la acidosis sistémica), los valores suelen situarse alrededor de 6, debido a que la acidosis metabólica y la hipopotasemia aumentan la síntesis y la eliminación renales de  $\text{NH}_4^+$ , y se produce así un amortiguador urinario que aumenta el pH de la orina. La acidosis metabólica debida a pérdidas digestivas y con pH urinario alto se puede diferenciar de la RTA porque la eliminación urinaria de  $\text{NH}_4^+$  es característicamente baja en la RTA y es alta en la diarrea. Los valores de  $\text{NH}_4^+$  en orina se obtienen al calcular el desequilibrio aniónico en orina (UAG, *urine anion gap*):  $\text{UAG} = [\text{Na}^+ + \text{K}^+]_{\text{u}} - [\text{Cl}^-]_{\text{u}}$ . Cuando  $[\text{Cl}^-]_{\text{u}} > [\text{Na}^+ + \text{K}^+]_{\text{u}}$ , el desequilibrio aniónico es negativo por definición. Esto indica que la concentración urinaria de amonio es adecuadamente alta, lo que sugiere que la acidosis tiene una causa extrarrenal. Al contrario, si el UAG es positivo, la concentración de amonio en orina será baja, lo cual sugerirá que la acidosis proviene de los riñones.

La pérdida de parénquima renal funcional por enfermedad renal progresiva ocasiona acidosis hiperclorémica cuando la tasa de filtración glomerular (GFR, *glomerular filtration rate*) se sitúa entre 20 y 50 ml/min, y acidosis urémica con AG elevado cuando la GFR desciende hasta <20 ml/min. En la insuficiencia renal avanzada, la generación de amonio está reducida en proporción a la pérdida de masa funcional renal, y también puede estar alterada la acumulación y el atrapamiento de amonio en el túbulo colector medular distal. Debido a los aumentos adaptativos de la secreción de  $\text{K}^+$  por el túbulo colector y por el colon, la acidosis de la insuficiencia renal crónica es característicamente normopotasémica.

## CUADRO 47-5 Causas de acidosis sin desequilibrio aniónico

- I. Pérdida de bicarbonato por tubo digestivo
  - A. Diarrea
  - B. Drenaje externo por conducto pancreático o asa intestinal
  - C. Ureterosigmoidostomía, asas yeyunales o ileales
  - D. Fármacos
    1. Cloruro de calcio (acidificante)
    2. Sulfato de magnesio (diarrea)
    3. Colestiramina (diarrea de ácidos biliares)
- II. Acidosis renal
  - A. Hipopotasemia
    1. RTA proximal (tipo 2)
 

Farmacoinducida: acetazolamida, topiramato
    2. RTA distal (clásica) (tipo 1)
 

farmacoinducida: anfotericina B ifosfamida
  - B. Hiperpotasemia
    1. Disfunción generalizada de nefrona distal (RTA tipo 4)
      - a. Deficiencia de mineralocorticoides
      - b. Resistencia a los mineralocorticoides (PHA I autosómico dominante)
      - c. Defecto de voltaje (PHA I y PHA II autosómicos dominantes)
      - d. Enfermedad tubulointersticial
- III. Hiperpotasemia farmacoinducida (con insuficiencia renal)
  - A. Diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, triamtereno, espironolactona)
  - B. Trimetoprim
  - C. Pentamidina
  - D. ACE-I y ARB
  - E. Antiinflamatorios no esteroideos
  - F. Ciclosporina y tacrolimús
- IV. Otros
  - A. Cargas de ácido (cloruro de amonio, hiperalimentación)
  - B. Pérdida de la cetosis potencial de bicarbonato con excreción de cetona
  - C. Acidosis por expansión (administración rápida de solución salina)
  - D. Hipurato
  - E. Resinas de intercambio catiónico

**Abreviaturas:** RTA, acidosis tubular renal; ACE-I, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme inhibitors*); ARB, antagonistas del receptor de angiotensina (*angiotensin receptor blockers*); PHA, pseudohipoaldosteronismo (*pseudohypoaldosteronism*).

La RTA proximal (tipo 2) (cap. 284) casi siempre se debe a disfunción generalizada de los túbulos proximales, y se manifiesta por glucosuria, aminoaciduria generalizada y fosfaturia (síndrome de Fanconi). Con  $[\text{HCO}_3^-]$  plasmático bajo, el pH urinario es ácido (pH <5.5). La eliminación fraccionada de  $[\text{HCO}_3^-]$  puede ser superior a 10 a 15% cuando el  $\text{HCO}_3^-$  sérico es >20 mmol/L. Dado que el  $\text{HCO}_3^-$  no se reabsorbe nor-

malmente en el túbulo proximal, el tratamiento con  $\text{NaHCO}_3$  puede ocasionar una mayor pérdida renal de potasio e hipopotasemia.

Los signos típicos en la forma adquirida o hereditaria de la clásica RTA distal (RTA tipo 1) incluyen hipopotasemia, acidosis metabólica sin AG, disminución en la excreción urinaria de  $\text{NH}_4^+$  (UAG positivo, disminución de  $[\text{NH}_4^+]$  en orina) así como pH inapropiadamente alto en la orina ( $\text{pH} > 5.5$ ). Muchos sujetos tienen hipocitruuria e hipercalcemia, de modo que es frecuente observar nefrolitiasis, nefrocalcinosis y osteopatía. En la disfunción generalizada de la nefrona distal (RTA tipo 4), la hiperpotasemia no es proporcional a la disminución de GFR porque hay disfunción coexistente de potasio y de la secreción de potasio y ácidos. Hay disminución invariable en la excreción de amonio por orina y puede haber deterioro de la función renal, por ejemplo, por nefropatía diabética, uropatía obstructiva o enfermedad tubulointersticial crónica.

De modo típico, el hipoaldosteronismo hiporreninémico origina acidosis metabólica sin AG, más a menudo en ancianos con diabetes mellitus o enfermedad tubulointersticial e insuficiencia renal. Los enfermos por lo común tienen insuficiencia renal leve o moderada (GRF, 20 a 50 ml/min) y acidosis, con elevación del potasio sérico (5.2 a 6.0 mmol/L), hipertensión coexistente e insuficiencia cardiaca congestiva. La acidosis metabólica y la hiperpotasemia no guardan proporción con el deterioro en la GFR. Los antiinflamatorios no esteroideos, el trimetoprim, la pentamida y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE, *angiotensin converting enzyme*) también causan acidosis metabólica sin AG en sujetos con insuficiencia renal (cuadro 47-5).

## ALCALOSIS METABÓLICA

La alcalosis metabólica se manifiesta por pH arterial alto, aumento del  $[\text{HCO}_3^-]$  sérico y aumento de la  $\text{PaCO}_2$  a causa de la hipoventilación alveolar compensadora (cuadro 47-1). A menudo conlleva hipocloremia e hipopotasemia. El pH arterial es la variable que confirma el diagnóstico, dado que está aumentado en la alcalosis metabólica y disminuido o normal en la acidosis respiratoria. La alcalosis metabólica frecuentemente surge junto con otros trastornos como acidosis o alcalosis respiratoria, o acidosis metabólica.

### PATOGENIA

La alcalosis metabólica se produce a causa de ganancia neta de  $[\text{HCO}_3^-]$  o de pérdida de ácidos no volátiles (en general HCl, por el vómito) procedentes del líquido extracelular. Para agregar  $\text{HCO}_3^-$  al líquido extracelular, se debe administrar en forma exógena o se debe sintetizar en forma endógena, en parte o completamente por los riñones. Dado que es poco habitual que se añadan alcalinizantes al organismo, el trastorno entraña una fase generadora, en la que la pérdida de ácido suele causar alcalosis, y una fase de mantenimiento, en la que el riñón es incapaz de compensar mediante la eliminación de bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ).

En circunstancias normales, los riñones poseen una impresionante capacidad de eliminar  $\text{HCO}_3^-$ , y la persistencia de alcalosis metabólica representa ineficacia de parte de ellos para eliminar  $\text{HCO}_3^-$  en la forma habitual. Éstos retendrán, en lugar de eliminar, el exceso de álcalis y mantendrán la alcalosis si: 1) el déficit de volumen, de cloruro y de  $\text{K}^+$  coexisten con una disminución de la GFR, lo que incrementa la secreción de  $\text{H}^+$  en el túbulo distal; o 2) existe hipopotasemia debido a un hiperaldosteronismo autónomo. En el primer caso, la alcalosis se corrige mediante la administración de NaCl y KCl, mientras que en el segundo es necesario revertir la alcalosis mediante tratamiento farmacológico o quirúrgico, y no con la administración de solución salina.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para identificar la causa de la alcalosis metabólica (cuadro 47-6) es necesario valorar el estado del volumen de líquido extracelular (ECFV, *extracellular fluid volume*), la presión arterial con el sujeto en decúbito y de pie, el  $[\text{K}^+]$  sérico y el sistema de renina-aldosterona. Por ejemplo, la presencia de hipertensión e hipopotasemia crónicas en un paciente alcalótico sugiere exceso de mineralocorticoides o hipertensión tratada con diuréticos. La actividad baja de renina plasmática y la concentración urinaria normal de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  en un paciente no tratado con diuré-

## CUADRO 47-6 Causas de alcalosis metabólica

- I. Cargas exógenas de bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ )
  - A. Administración aguda de alcalinos
  - B. Síndrome de leche y alcalinos
- II. Contracción eficaz del volumen extracelular; normotensión; hipopotasemia e hiperaldosteronismo hiporreninémico secundario
  - A. De origen gastrointestinal
    1. Vómitos
    2. Aspiración gástrica
    3. Cloridiorrea congénita
    4. Adenoma vellosos
  - B. Origen renal
    1. Diuréticos
    2. Estado poshipercápnico
    3. Hipercalcemia/hipoparatiroidismo
    4. Recuperación de la acidosis láctica o la cetoacidosis
    5. Aniones no reabsorbibles que incluyen penicilina o carbenicilina
    6. Deficiencia de magnesio
    7. Agotamiento de potasio
    8. Síndrome de Bartter (pérdida de las mutaciones funcionales en TALH)
    9. Síndrome de Gitelman (pérdida de la mutación funcional en el cotransportador de sodio y cloruro en DCT)
- III. Expansión de volumen extracelular; hipertensión, deficiencia de  $\text{K}^+$  y exceso de mineralocorticoides
  - A. Concentración alta de renina
    1. Estenosis de arteria renal
    2. Hipertensión acelerada
    3. Tumor secretor de renina
    4. Administración de estrógeno
  - B. Concentración baja de renina
    1. Aldosteronismo primario
      - a. Adenoma
      - b. Hiperplasia
      - c. Carcinoma
    2. Defectos de enzimas suprarrenales
      - a. Deficiencia de hidroxilasa  $11\beta$
      - b. Deficiencia de hidroxilasa  $17\alpha$
    3. Síndrome o enfermedad de Cushing
    4. Otros
      - a. Regaliz
      - b. Carbenoxolona
      - c. Tabaco masticado
- IV. Mutación con incremento de función del conducto renal de sodio con expansión de volumen extracelular, hipertensión, hipopotasemia así como hipoaldosteronismo-hiporreninémico
  - A. Síndrome de Liddle

**Abreviaturas:** TALH, rama ascendente gruesa del asa de Henle (*thick ascending limb of Henle's loop*); DCT, túbulo contorneado distal (*distal convoluted tubule*).

tics indican un síndrome de exceso primario de mineralocorticoides. La combinación de hipopotasemia y alcalosis en un paciente normotenso y no edematoso puede deberse a síndromes de Bartter o de Gitelman, un déficit de magnesio, vómito, álcalis exógenos o ingestión de diuréticos. La cuantificación de los electrólitos en orina (en especial de  $[\text{Cl}^-]$  urinario) y los métodos de detección en la orina en busca de diuréticos pueden resultar útiles. Si la orina es alcalina, con elevación de  $[\text{Na}^+]$  y  $[\text{K}^+]$  pero con disminución de  $[\text{Cl}^-]$ , el diagnóstico suele ser de vómito (manifiesto o subrepticio) o de ingestión de álcalis. Si la orina es relativamente ácida y presenta una baja concentración de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Cl}^-$ , las alteraciones más probables son vómito previo, estado poshipercápnico o ingestión previa de diuréticos. Si, por otra parte, no se encuentran disminuidas las concentraciones de sodio, potasio ni cloruro en la orina, se valorará la posibilidad de déficit de magnesio, síndromes de Bartter o de Gitelman o la ingestión de diuréticos. Los síndromes de Bartter y de Gitelman se distinguen porque en este último aparecen hipocalciuria e hipomagnesemia.

### Administración de álcalis

La administración crónica de álcalis a sujetos con función renal normal rara vez produce alcalosis. Sin embargo, en pacientes con alteraciones hemodinámicas coexistentes puede surgir alcalosis al superarse la capacidad normal de eliminación de  $\text{HCO}_3^-$  o al existir aumento de la reabsorción de  $\text{HCO}_3^-$ . Entre estos pacientes están aquellos que reciben  $\text{HCO}_3^-$  por vía oral o intravenosa, sobrecargas de acetato (soluciones de hiperalimentación parenteral) o de citrato (transfusiones) o antiácidos y además resinas de intercambio catiónico (hidróxido de aluminio y sulfonato de poliestireno sódico). En los pacientes que reciben tratamiento domiciliario que tienen sonda de alimentación existe una mayor incidencia de alcalosis metabólica que en aquellos que se alimentan por vía oral.

## ■ ALCALOSIS METABÓLICA ACOMPAÑADA DE REDUCCIÓN DEL ECFV, DISMINUCIÓN DE $\text{K}^+$ E HIPERALDOSTERONISMO HIPERRENINÉMICO SECUNDARIO

### Origen gastrointestinal

Las pérdidas gastrointestinales de  $\text{H}^+$  por vómito o aspiración gástrica ocasionan retención de  $\text{HCO}_3^-$ . La pérdida de líquido y  $\text{NaCl}$  en el vómito o el líquido de aspiración nasogástrico origina reducción del ECFV y aumento de la secreción de renina y aldosterona. La hipovolemia por medio de la disminución de la GFR resulta en una mayor capacidad del túbulo renal para reabsorber  $\text{HCO}_3^-$ . Sin embargo, en la fase de vómito activo la carga filtrada de bicarbonato aumenta de modo agudo hasta el punto en que se rebasa la capacidad de reabsorción de  $\text{HCO}_3^-$  por el túbulo proximal. El exceso de  $\text{NaHCO}_3$  que se escapa del túbulo proximal llega al túbulo distal, sitio en que la aldosterona intensifica la secreción del ion  $\text{H}^+$  y el aporte del anión  $\text{HCO}_3^-$  reabsorbido inadecuadamente. La corrección del ECFV reducido, por medio de solución salina y la reparación de los déficit de potasio corrige, a su vez, el trastorno acidobásico y la deficiencia de cloruro.

### Origen renal

**Diuréticos** (Cap. 234.) Los fármacos que inducen cloruresis como las tiazidas y diuréticos con acción en asa de Henle (furosemida, bumetanida, torsemida y ácido etacrínico) disminuyen de manera aguda e inmediata el ECFV sin alterar el contenido total de bicarbonato del organismo. Aumenta la concentración sérica de  $\text{HCO}_3^-$  porque la disminución del volumen extracelular "contrae" el bicarbonato en el plasma (alcalosis por reducción). La administración de diuréticos por largo tiempo, tiende a generar alcalosis por la mayor llegada de sodio a porciones distales, de manera que se estimula la secreción de  $\text{K}^+$  y  $\text{H}^+$ . La alcalosis se mantiene por la persistencia de la disminución del ECFV, el hiperaldosteronismo secundario, el déficit de  $\text{K}^+$  y el efecto directo del diurético (mientras continúe la administración del mismo). La corrección de la alcalosis se consigue mediante la administración de solución salina isotónica para corregir el déficit del ECFV.

**Trastornos con pérdida de solutos: síndromes de Bartter y de Gitelman** Véase el capítulo 284.

**Aniones no reabsorbibles y déficit de magnesio** La administración de grandes cantidades de aniones no reabsorbibles, como la penicilina o la carbenicilina, estimula la acidificación distal y la secreción de  $\text{K}^+$  al aumentar la diferencia del potencial transepitelial. El déficit de  $\text{Mg}^{2+}$  produce alcalosis hipopotasémica al aumentar la acidificación distal por medio de la estimulación de renina y, por tanto, la secreción de aldosterona.

**Disminución de potasio** La pérdida de  $\text{K}^+$  por tiempo largo puede ocasionar alcalosis metabólica al incrementar la eliminación urinaria de ácido. Se produce una mayor producción y absorción de  $\text{NH}_4^+$  y se estimula la reabsorción de  $\text{HCO}_3^-$ . El déficit de  $\text{K}^+$  crónico estimula la  $\text{H}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPasa renal para producir una mayor absorción de  $\text{K}^+$  a expensas de incremento de la secreción de  $\text{H}^+$ . La alcalosis que acompaña a la disminución intensa de  $\text{K}^+$  es resistente a la administración de sodio, mientras que se corrige con la reposición del déficit de potasio.

**Situación después del tratamiento de la acidosis láctica o de la cetoacidosis** Cuando se elimina de manera repentina un estímulo primario para la generación de ácido láctico o de cetoácido, como ocurre con la corrección de la insuficiencia circulatoria o el tratamiento insulínico, el lactato o las cetonas se metabolizan para proporcionar una cantidad equivalente de  $\text{HCO}_3^-$ . Otras fuentes de  $\text{HCO}_3^-$  se suman a la cantidad original producida por el metabolismo del anión orgánico para crear exceso de  $\text{HCO}_3^-$ . Estas fuentes son: 1) el nuevo  $\text{HCO}_3^-$  añadido a la sangre por los riñones a consecuencia del aumento de la eliminación de ácido durante el periodo de acidosis previo, y 2) el empleo de álcalis durante la fase de tratamiento de la acidosis. La reducción del ECFV inducida por la acidosis y el déficit de  $\text{K}^+$  actúan manteniendo la alcalosis.

**Poshipercapnia** La retención prolongada de  $\text{CO}_2$  con acidosis respiratoria crónica facilita la absorción renal de  $\text{HCO}_3^-$  y la producción de nuevo  $\text{HCO}_3^-$  (aumento de la eliminación neta de ácido). Si la  $\text{PaCO}_2$  se normaliza, se produce alcalosis metabólica debido a la elevación persistente de la concentración de  $\text{HCO}_3^-$ . Se produce alcalosis si la  $\text{PaCO}_2$  alta se normaliza súbitamente, al cambiar la ventilación mecánica controlada. La disminución concurrente del ECFV no permite una corrección completa de la alcalosis mediante la corrección aislada de la  $\text{PaCO}_2$ , y la alcalosis persiste hasta que se administran suplementos de cloruro ( $\text{Cl}^-$ ).

## ■ ALCALOSIS METABÓLICA RELACIONADA CON EXPANSIÓN DEL ECFV, HIPERTENSIÓN E HIPERALDOSTERONISMO

Los mayores niveles de aldosterona pueden ser consecuencia de la producción excesiva y autónoma primaria de suprarrenales o de la liberación de aldosterona como consecuencia de la producción excesiva de renina por los riñones. El exceso de mineralocorticoides aumenta la excreción neta de ácido y puede originar alcalosis metabólica, que podría empeorar por la coexistencia de la deficiencia de potasio. La expansión del ECFV por retención de sodio causa hipertensión. La eliminación de potasio por la orina persiste por el exceso de mineralocorticoides y la absorción de sodio en la porción distal de la nefrona, que intensifica la excreción y agotamiento continuo de potasio con polidipsia, incapacidad de concentrar la orina y poliuria.

El síndrome de Liddle (cap. 284) es causado por el aumento de actividad de los conductos de  $\text{Na}^+$  del túbulo colector, y es una enfermedad hereditaria poco frecuente que conlleva hipertensión a causa de expansión de volumen; se manifiesta por alcalosis hipopotasémica y cifras normales de aldosterona.

### Síntomas

Consisten en alteraciones de la función del SNC y periférico, similares a las de la hipocalcemia (cap. 352): confusión mental, embotamiento y predisposición a las convulsiones, parestesias, calambres, tetania, agravamiento de las arritmias e hipoxemia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Las alteraciones electrolíticas en estos casos consisten en hipopotasemia e hipofosfatemia.



**TRATAMIENTO** Alcalosis metabólica

Está dirigido fundamentalmente a corregir el estímulo primario para la producción de  $\text{HCO}_3^-$ . Cuando existe aldosteronismo primario, estenosis de arteria renal o síndrome de Cushing, la corrección de la causa subyacente corrige la alcalosis. La pérdida de  $[\text{H}^+]$  por el estómago o por los riñones se puede mitigar mediante el empleo de inhibidores de la bomba de protones o la suspensión de los diuréticos. El segundo aspecto del tratamiento consiste en eliminar los factores que perpetúan la reabsorción de  $\text{HCO}_3^-$ , como la reducción del ECFV o el déficit de  $\text{K}^+$ . Siempre se debe corregir el déficit de potasio. La administración de solución salina isotónica por lo general es suficiente para revertir la alcalosis si existe reducción del ECFV.

Si trastornos coexistentes contraindican la infusión de solución salina, se puede acelerar la pérdida renal de  $\text{HCO}_3^-$  mediante la administración de acetazolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, que suele ser eficaz en los pacientes con función renal adecuada, aunque puede empeorar las pérdidas de  $\text{K}^+$ . También es eficaz el ácido clorhídrico diluido ( $\text{HCl}$  al 0.1 N) pero puede causar hemólisis y es necesario administrarlo en una vena central y con lentitud. La hemodiálisis contra un dializado con poco bicarbonato y abundante cloruro puede ser eficaz si hay deficiencia de la función renal.

**ACIDOSIS RESPIRATORIA**

La acidosis respiratoria puede deberse a enfermedad pulmonar grave, fatiga de los músculos de la respiración o alteraciones en el control de la ventilación, y se reconoce por el aumento de la  $\text{PaCO}_2$  y la disminución del pH (cuadro 47-7). En la acidosis respiratoria aguda existe una elevación compensadora inmediata (debida a los mecanismos de amortiguamiento celulares) de  $\text{HCO}_3^-$ , que aumenta 1 mmol/L por cada 10 mmHg de incremento de la  $\text{PaCO}_2$ . En la acidosis respiratoria crónica (>24 h) se produce una adaptación renal, y el  $[\text{HCO}_3^-]$  aumenta 4 mmol/L por cada 10 mmHg de incremento de la  $\text{PaCO}_2$ . El  $\text{HCO}_3^-$  sérico no suele aumentar por encima de 38 mmol/L.

Las características clínicas varían con la intensidad y la duración de la acidosis respiratoria, la enfermedad primaria y de que haya o no hipoxemia concurrente. Un aumento rápido de la  $\text{PaCO}_2$  puede ocasionar ansiedad, disnea, confusión, psicosis y alucinaciones, e incluso evolucionar y llegar al coma. Grados menores de disfunción en caso de hipercapnia crónica comprenden alteraciones del sueño, pérdida de memoria, somnolencia diurna, alteraciones de la personalidad, deterioro de la coordinación y alteraciones motoras como temblor, contracciones mioclónicas y asterixis. Las cefalalgias y otros signos que remedan hipertensión intracraneal, como el edema de papila, las alteraciones de los reflejos y la debilidad muscular focal, se deben a la vasoconstricción secundaria a la pérdida de los efectos vasodilatadores del  $\text{CO}_2$ .

La depresión del centro respiratorio causada por diversos fármacos, lesiones o enfermedades puede producir acidosis respiratoria, que en ocasiones aparece de forma aguda con los anestésicos generales, los sedantes y los traumatismos craneales, y otras de manera crónica con los sedantes, el alcohol, los tumores intracraneales y los síndromes de alteraciones respiratorias con el sueño, entre ellos el síndrome alveolar primario y el síndrome de obesidad-hipoventilación (caps. 264 y 265). Las alteraciones o la enfermedad de las motoneuronas, de la unión neuromuscular y del músculo estriado pueden producir hipoventilación por fatiga de los músculos de la respiración. La ventilación mecánica, cuando no está adecuadamente ajustada y supervisada, puede ocasionar acidosis respiratoria, en particular si se eleva súbitamente la producción de  $\text{CO}_2$  (a causa de fiebre, agitación, sepsis o sobrealimentación) o disminuye la ventilación alveolar debido a un empeoramiento de la función pulmonar. Los valores altos de presión telespiratoria positiva en presencia de un gasto cardíaco disminuido pueden producir hipercapnia como consecuencia de los grandes aumentos del espacio muerto alveolar (cap. 252). La hipercapnia permisiva se utiliza cada vez más, ya que los estudios sugieren que las tasas de mortalidad son menores que con la ventilación mecánica convencional, en particular en los casos de

**CUADRO 47-7** Trastornos acidobásicos respiratorios

- I. Alcalosis
  - A. Estimulación del sistema nervioso central
    1. Dolor
    2. Ansiedad, psicosis
    3. Fiebre
    4. Apoplejía
    5. Meningitis, encefalitis
    6. Tumor
    7. Traumatismo
  - B. Hipoxemia o hipoxia hística
    1. Grandes alturas
    2. Neumonía, edema pulmonar
    3. Broncoaspiración
    4. Anemia intensa
  - C. Fármacos u hormonas
    1. Embarazo, progesterona
    2. Salicilatos
    3. Insuficiencia cardíaca
  - D. Estimulación de receptores torácicos
    1. Hemotórax
    2. Tórax inestable
    3. Insuficiencia cardíaca
    4. Embolia pulmonar
  - E. Diversas
    1. Septicemia
    2. Insuficiencia hepática
    3. Hiperventilación mecánica
    4. Exposición al calor
    5. Recuperación después de acidosis metabólica
- II. Acidosis
  - A. Central
    1. Fármacos (anestésicos, morfina, sedantes)
    2. Apoplejía
    3. Infección
  - B. Vías respiratorias
    1. Obstrucción
    2. Asma
  - C. Parénquima
    1. Enfisema
    2. Neumoconiosis
    3. Bronquitis
    4. Síndrome de dificultad respiratoria del adulto
    5. Barotraumatismo
  - D. Neuromusculares
    1. Poliomielitis
    2. Cifoescoliosis
    3. Miastenia
    4. Distrofias musculares
  - E. Diversas
    1. Obesidad
    2. Hipoventilación
    3. Hipercapnia permisiva

enfermedad del SNC o cardiopatía. La acidosis respiratoria relacionada con hipercapnia permisiva requiere la administración de  $\text{NaHCO}_3$  para aumentar el pH arterial a 7.25, no obstante, en ocasiones es dañina la corrección exagerada de la acidemia.

Se produce hipercapnia aguda después de la oclusión súbita de las vías respiratorias superiores o de un broncoespasmo generalizado, como ocurre en caso de asma grave, anafilaxia, quemaduras por inhalación o lesiones por toxinas. Surgen hipercapnia crónica y acidosis respiratoria en caso de enfermedad pulmonar obstructiva terminal. Los trastornos restrictivos que afectan la pared torácica y los pulmones pueden causar acidosis respiratoria debido a que el alto costo metabólico de la respiración fatiga los músculos respiratorios. Las fases avanzadas de los defectos restrictivos intrapulmonares y extrapulmonares asumen la forma de acidosis respiratoria crónica.

Para el diagnóstico de la acidosis respiratoria se requiere la cuantificación de la  $\text{PaCO}_2$  y del pH arterial. Los datos de la anamnesis y de la exploración física detalladas a menudo indican la causa. Los estudios de la función pulmonar (cap. 252), entre ellos la espirometría, la capacidad de difusión del monóxido de carbono, los volúmenes pulmonares, la  $\text{PaCO}_2$  arterial y la saturación arterial de  $\text{O}_2$ , por lo general permiten saber si la acidosis respiratoria es secundaria a una enfermedad pulmonar. La búsqueda de causas no pulmonares comprenderá la anamnesis farmacológica detallada, la medición del hematocrito, y la valoración de las vías respiratorias superiores, la pared torácica, la pleura y la función neuromuscular.

### TRATAMIENTO Acidosis respiratoria

El tratamiento de la acidosis respiratoria depende de su intensidad y de su rapidez de aparición. La forma aguda puede ser peligrosa para la vida, y las medidas para corregir la causa subyacente se deben tomar al mismo tiempo que se inicia la restauración de la ventilación alveolar adecuada. Para ello puede requerirse la intubación endotraqueal y el empleo de ventilación mecánica asistida. La administración de oxígeno se ajustará con todo cuidado en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva grave y retención crónica de  $\text{CO}_2$  que estén respirando espontáneamente (cap. 260). Cuando el oxígeno se utiliza de manera imprudente puede agravarse la acidosis respiratoria. Se evitará la corrección enérgica y rápida de la hipercapnia, ya que la disminución de la  $\text{PaCO}_2$  puede originar las mismas complicaciones que se observan con la alcalosis respiratoria aguda (es decir, arritmias cardíacas, disminución del riego cerebral y convulsiones). La  $\text{PaCO}_2$  debe disminuirse gradualmente en caso de acidosis respiratoria crónica, y el objetivo será la recuperación de los valores basales y el aporte de cantidades suficientes de  $\text{Cl}^-$  y de  $\text{K}^+$  para aumentar la eliminación renal de  $\text{HCO}_3^-$ .

La acidosis respiratoria crónica suele ser difícil de corregir, aunque las medidas destinadas a mejorar la función pulmonar (cap. 260) pueden aliviar a algunos pacientes y evitar un mayor deterioro en casi todos.

### ALCALOSIS RESPIRATORIA

La hiperventilación alveolar disminuye la  $\text{PaCO}_2$  y aumenta la relación  $\text{HCO}_3^-/\text{PaCO}_2$ , incrementando así el pH (cuadro 47-7). Los amortiguadores celulares distintos del bicarbonato reaccionan con el consumo de  $\text{HCO}_3^-$ . Aparece hipocapnia cuando un estímulo ventilatorio suficientemente fuerte hace que la eliminación de  $\text{CO}_2$  por los pulmones supere su producción metabólica por los tejidos. El pH y la concentración de  $\text{HCO}_3^-$  del plasma parecen variar proporcionalmente con la  $\text{PaCO}_2$  entre 40 y 15 mmHg. La relación entre la concentración arterial de iones hidrógeno y la  $\text{PaCO}_2$  es de unos 0.7 mmol/L/mmHg (o 0.01 U de pH/mmHg), mientras que para el  $[\text{HCO}_3^-]$  plasmático es de 0.2 mmol/L/mmHg. La hipocapnia que persiste más de 2 a 6 h es compensada aún más por la disminución de la eliminación renal de amonio y de ácido valorable, y por una menor reabsorción del  $\text{HCO}_3^-$  filtrado. La adaptación renal completa a la alcalosis respiratoria puede tardar varios días y

requiere el estado normal del volumen y de la función renal. Al parecer los riñones responden directamente al descenso de la  $\text{PaCO}_2$  y no a la propia alcalosis. En la alcalosis respiratoria crónica, un descenso de 1 mmHg en la  $\text{PaCO}_2$  induce una disminución de 0.4 a 0.5 mmol/L de la concentración de  $\text{HCO}_3^-$  y de 0.3 mmol/L de la del  $\text{H}^+$  (o elevación de 0.003 en el pH).

Los efectos de la alcalosis respiratoria varían según su duración e intensidad, pero corresponden principalmente a los de la enfermedad subyacente. La disminución del flujo sanguíneo cerebral a causa del descenso rápido de la  $\text{PaCO}_2$  puede ocasionar inestabilidad, confusión mental y convulsiones, incluso en ausencia de hipoxemia. Los efectos cardiovasculares de la hipocapnia aguda en el ser humano consciente suelen ser mínimos, pero en el paciente anestesiado o sometido a ventilación mecánica pueden disminuir el gasto cardíaco y la presión arterial, debido a los efectos depresores de la anestesia y de la ventilación con presión positiva en la frecuencia cardíaca, la resistencia sistémica y el retorno venoso. En los pacientes con cardiopatía pueden aparecer arritmias cardíacas a causa de las alteraciones en la descarga de oxígeno en la sangre, debidas al desplazamiento hacia la izquierda de la curva de disociación del oxígeno y la hemoglobina (efecto Bohr). La alcalosis respiratoria aguda produce desplazamientos intracelulares de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{PO}_4^{2-}$  y disminuye la concentración de  $\text{Ca}_2^+$  libre al aumentar la fracción unida a las proteínas. La hipopotasemia inducida por la hipocapnia suele ser leve.

La alcalosis respiratoria crónica es el trastorno acidobásico más frecuente en los sujetos en estado crítico y, cuando es intensa, conlleva un mal pronóstico. Muchos trastornos cardiopulmonares presentan alcalosis respiratoria en sus fases iniciales o intermedias, y el dato de normocapnia e hipoxemia en un paciente con hiperventilación puede anunciar la aparición a muy corto plazo, de insuficiencia respiratoria, y debe ser la justificación para emprender una valoración para saber si el paciente está empezando a fatigarse. La alcalosis respiratoria es frecuente durante la ventilación mecánica.

El síndrome de hiperventilación puede ser incapacitante. La existencia de parestesias, entumecimiento peribucal, opresión o dolor en la pared torácica, mareos, incapacidad para respirar adecuadamente y, en raras ocasiones, tetania, pueden tener por sí mismos la suficiente gravedad, para perpetuar el trastorno. La gasometría arterial demuestra la presencia de alcalosis respiratoria aguda o crónica, a menudo con hipocapnia del orden de 15 a 30 mmHg y sin hipoxemia. Las enfermedades o lesiones del SNC pueden producir varios "patrones" de hiperventilación con cifras sostenidas de  $\text{PaCO}_2$  entre 20 y 30 mmHg. El hipertiroidismo, las sobrecargas calóricas altas y el ejercicio elevan el índice metabólico basal, pero la ventilación suele aumentar proporcionalmente, de modo que los gases en sangre arterial permanecen sin cambios y no se produce alcalosis metabólica. Los salicilatos son la causa más frecuente de alcalosis respiratoria inducida por fármacos, a causa de la estimulación directa de los quimiorreceptores bulbares (cap. e49). Las metilxantinas, la teofilina y la aminofilina estimulan la ventilación y aumentan la respuesta ventilatoria al  $\text{CO}_2$ . La progesterona aumenta la ventilación y reduce la  $\text{PaCO}_2$  5 a 10 mmHg. Por consiguiente, la alcalosis respiratoria crónica es una característica frecuente del embarazo. También es notable la alcalosis respiratoria en la insuficiencia hepática, y su intensidad guarda relación con el grado de dicha insuficiencia. La alcalosis respiratoria es, a menudo, un signo temprano en la septicemia por microorganismos gramnegativos, antes de la aparición de fiebre, hipoxemia o hipotensión.

El diagnóstico de la alcalosis respiratoria depende de la medición del pH arterial y de la  $\text{PaCO}_2$ . El  $[\text{K}^+]$  en plasma a menudo está disminuido y el  $[\text{Cl}^-]$  está aumentado. En la fase aguda, la alcalosis respiratoria no conlleva una mayor eliminación renal de  $\text{HCO}_3^-$ , pero en unas horas disminuye la eliminación neta de ácido. En general, la concentración de  $\text{HCO}_3^-$  desciende 2.0 mmol/L por cada disminución de 10 mmHg de la  $\text{PaCO}_2$ . La hipocapnia crónica reduce la  $[\text{HCO}_3^-]$  sérica en 4.0 mmol/L por cada disminución de 10 mmHg de la  $\text{PaCO}_2$ . Es raro observar un  $\text{HCO}_3^-$  plasmático  $<12$  mmol/L a causa de alcalosis respiratoria pura.

Cuando se plantea el diagnóstico de alcalosis respiratoria es preciso investigar su causa. El diagnóstico de síndrome de hiperventilación se establece por exclusión. En los casos difíciles es importante descartar otros trastornos como la embolia pulmonar, la coronariopatía y el hipertiroidismo.

## TRATAMIENTO Alcalosis respiratoria

El tratamiento de la alcalosis respiratoria va dirigido a corregir el trastorno primario. Si es una complicación del tratamiento con ventilación mecánica, las modificaciones del espacio muerto, el volumen de ventilación pulmonar y la frecuencia ventilatoria pueden reducir al mínimo la hipocapnia. Los pacientes con síndrome de hiperventilación mejoran si se les tranquiliza, se les hace respirar en una bolsa de papel durante las crisis sintomáticas y se presta atención a la tensión psicológica subyacente. No se recomiendan los antidepresivos ni los sedantes. Los bloqueantes adrenérgicos beta a veces mejoran las manifestaciones periféricas del estado hiperadrenérgico.

## LECTURAS ADICIONALES

DuBOSE TD: Metabolic alkalosis, in *Primer on Kidney Diseases*, 5th ed, A Greenberg (ed). Saunders Elsevier, 2009, pp 84-90

DuBOSE TD JR: Acid-base disorders, in *Brenner and Rector's The Kidney*, 8th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2008, pp 505-546

——, ALPERN RJ: Renal tubular acidosis, in *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2001

KRAUT JA, MADIAS NE: Metabolic acidosis: Pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Nephrol*. 6:274, 2010

LASKI ME, WESSON DE: Lactic acidosis, in *Acid-Base and Electrolyte Disorders—A Companion to Brenner and Rector's The Kidney*, TD DuBose, LL Hamm (eds). Philadelphia, Saunders, 2002, pp 83-107

MADIAS NE: Respiratory alkalosis, in *Acid-Base and Electrolyte Disorders—A Companion to Brenner and Rector's The Kidney*, TD DuBose, LL Hamm (eds). Philadelphia, Saunders, 2002, pp 147-164



## CAPÍTULO 48

## Disfunción sexual

Kevin T. McVary

La disfunción sexual masculina afecta a 10 a 25% de los varones de edad madura y avanzada. La disfunción sexual femenina ocurre con una frecuencia similar. Los cambios demográficos, la gran aceptación de los tratamientos recientes y una mayor conciencia de la disfunción sexual entre los enfermos y en la sociedad han dado como resultado un mayor número de diagnósticos y un aumento en el gasto por los servicios de salud por este problema. Ya que muchos pacientes se resisten a hablar de su vida sexual, el médico debe abordar este tema de forma directa para obtener antecedentes completos sobre la disfunción sexual.

## DISFUNCIÓN SEXUAL MASCULINA

## FISIOLOGÍA DE LA RESPUESTA SEXUAL MASCULINA

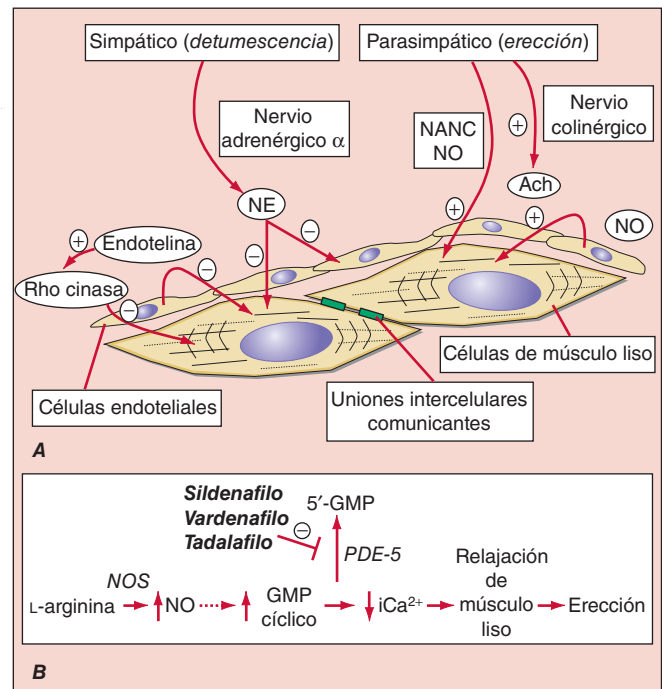
La función sexual masculina normal requiere: 1) libido conservada, 2) capacidad para lograr y mantener la erección del pene, 3) la eyaculación y 4) la detumescencia. El término *libido* se refiere al deseo sexual y recibe influencias de estímulos visuales, olfatorios, táctiles, auditivos, hormonales y de la imaginación. Los esteroides sexuales, en particular la testosterona, potencian la libido, que puede estar disminuida por trastornos hormonales, psiquiátricos o por fármacos.

La tumescencia del pene que produce la erección se debe a un incremento del flujo sanguíneo en la red lagunar, posterior a una relajación total de las arterias y del músculo liso de los cuerpos cavernosos. La microarquitectura de los cuerpos cavernosos incluye una masa de músculos de fibras lisas (trabéculas) que contiene una red de vasos con revestimiento endotelial (espacios lagunares). La compresión subsiguiente del músculo liso trabecular contra la túnica albugínea fibroelástica, produce el cierre pasivo de las venas emisarias y la acumulación de sangre en los cuerpos cavernosos. Si la erección es completa y el mecanismo valvular funciona adecuadamente, los cuerpos cavernosos se transforman en cilindros no comprimibles de los que no escapa la sangre.

El sistema nervioso central (SNC) tiene una influencia importante mediante la estimulación o el antagonismo de las vías medulares que median la función eréctil y la eyaculación. La respuesta eréctil está controlada por una combinación de inervación central (psicógena) y periférica (reflexógena). Los nervios sensoriales que se originan en receptores ubicados en la piel del pene y en el glande convergen para formar el nervio dorsal del pene, que se dirige a los ganglios de las raíces dorsales S2 a S4 por medio del nervio pudendo. Las fibras nerviosas parasimpáticas que llegan al pene nacen en las neuronas de las columnas mediolaterales de los segmentos medulares sacros S2 a S4. La inervación simpática tiene su origen en los segmentos medulares T11 a L2 y descienden por el plexo hipogástrico.

El estímulo nervioso sobre el tono del músculo liso resulta esencial para iniciar y mantener la erección. También existe una interacción compleja entre las células del músculo liso de los cuerpos cavernosos y la capa de células endoteliales que yace por arriba (fig. 48-1A). El óxido nítrico es un vasodilatador que promueve la erección y es antagonizado por la endotelina-1 (ET-1) y la Rho cinasa, que median la vasoconstricción.

El óxido nítrico se sintetiza a partir de L-arginina mediante la enzima óxido nítrico sintetasa y es liberado por la inervación autónoma no



**Figura 48-1** Vías que controlan la erección y la detumescencia. **A.** La erección es mediada por vías parasimpáticas colinérgicas y vías no adrenérgicas ni colinérgicas (NANC) que liberan óxido nítrico (NO). Las células endoteliales también lo liberan, lo cual induce relajación de las células de músculo liso en vasos condicionando aumento del flujo sanguíneo, todo lo cual culmina en la erección. La detumescencia es mediada por vías simpáticas que liberan noradrenalina que estimula las vías adrenérgicas alfa con lo cual las células de músculo liso en vasos se contraen. La endotelina, liberada de células endoteliales, también induce la contracción. La activación de la Rho cinasa por medio de la actividad de endotelina (entre otras) contribuye también a la detumescencia al alterar el envío de señales de calcio. **B.** Vías bioquímicas de la síntesis de acción del NO. El sildenafil, el vardenafil y el tadalafil intensifican la función eréctil al inhibir la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5) y de esta manera persisten los niveles altos del 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico (GMP cíclico). NOS, sintasa de óxido nítrico;  $iCa^{2+}$ , calcio intracelular; NE, noradrenalina (*norepinephrine*); ACh, acetilcolina (*acetylcholine*).

adrenérgica ni colinérgica (NANC), actuando a nivel postsináptico sobre las células del músculo liso. El óxido nítrico aumenta la producción de 3',5'-monofosfato de guanosina ([GMP, *guanosine monophosphate*]) cíclico, que provoca relajación del músculo liso (fig. 48-1B). El GMP cíclico se descompone en forma gradual por la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5, *phosphodiesterase type 5*). Los inhibidores de la PDE-5, como sildenafil, vardenafil y tadalafil mantienen la erección al disminuir la degradación del GMP cíclico. Sin embargo, si no se produce cierta cantidad de óxido nítrico, la administración de un inhibidor de la PDE-5 no es eficaz ya que el fármaco facilita pero no activa la cascada enzimática inicial. Además del óxido nítrico, en el interior del tejido cavernoso se sintetizan prostaglandinas vasoactivas (PGE<sub>1</sub>, PGF<sub>2 $\alpha$</sub> ), que aumentan las concentraciones de monofosfato de adenosina (AMP, *adenosine monophosphate*) cíclico y que también relajan las células del músculo liso de los cuerpos cavernosos.

El sistema nervioso simpático estimula la eyaculación e induce la contracción del epidídimo, los vasos deferentes, las vesículas seminales y la próstata que hacen que el líquido seminal penetre en la uretra. Posterior a la emisión del líquido seminal se producen contracciones rítmicas de

los músculos bulbocavernoso e isquiocavernoso y esto origina la eyaculación. La *eyaculación prematura* se relaciona con la ansiedad o con un comportamiento adquirido y puede tratarse con técnicas psicológicas para modificar la conducta o con fármacos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*). La *eyaculación retrógrada* se produce cuando el esfínter uretral interno no se cierra. Se presenta en varones diabéticos o después de intervenciones quirúrgicas que afectan el cuello de la vejiga.

La *detumescencia* es mediada por noradrenalina que proviene de los nervios simpáticos, la endotelina generada en la superficie vascular y la contracción del músculo liso inducida por los receptores adrenérgicos alfa postsinápticos así como la activación de Rho cinasa. Estos fenómenos aumentan el flujo venoso y restablecen el estado de flacidez. Las fugas venosas pueden ocasionar detumescencia prematura y se cree que son causadas por una relajación insuficiente del músculo liso de los cuerpos cavernosos más que por un defecto anatómico concreto. Se denomina *priapismo* a la erección persistente y dolorosa y puede relacionarse con anemia drepanocítica, estados de hipercoagulabilidad, lesión de la médula espinal o inyección de vasodilatadores en el pene.

## ■ DISFUNCIÓN ERÉCTIL

### Epidemiología

La disfunción eréctil (*erectile dysfunction*, ED) no se considera parte normal del proceso de envejecimiento, no obstante, se relaciona con algunos cambios fisiológicos y psíquicos propios de la senectud. El *Massachusetts Male Aging Study* (MMAS), por medio de una encuesta realizada entre varones de 40 a 70 años de edad, mostró que 52% de los que contestaron expresó cierto grado de ED. Existía ED completa en 10% de los encuestados, ED moderada en 25% y ED mínima en 17%. La incidencia de ED moderada o grave era más del doble entre los varones de 40 a 70 años. En el *National Health and Social Life Survey* (NHLS), que incluyó una muestra representativa de varones y mujeres de 18 a 59 años de edad, 10% de los varones declaró que era incapaz de mantener una erección (lo que concuerda con la proporción de varones con ED grave en el MMAS). La incidencia más alta correspondió a varones del grupo de 50 a 59 años (21%) y a los de clase económica baja (14%), divorciados (14%) y de menor nivel cultural (13%).

La incidencia de ED es mayor en los varones con algunas enfermedades como diabetes mellitus, obesidad, síntomas de las vías urinarias inferiores como consecuencia de hiperplasia prostática benigna (BPH, *benign prostatic hyperplasia*), cardiopatía, hipertensión y bajas concentraciones de lipoproteína de alta densidad (HDL, *high-density lipoprotein*). La enfermedad cardiovascular y la disfunción eréctil comparten las mismas causas y fisiopatología (es decir, disfunción endotelial), y la magnitud de la ED es directamente proporcional a la gravedad de la primera. Por lo tanto, la disfunción eréctil constituye un “síntoma centinela” en los pacientes con enfermedad cardiovascular y vasculopatía periférica ocultas.

El tabaquismo es un factor de riesgo grave en la aparición de ED. Otros factores son los medicamentos utilizados para la diabetes o las enfermedades cardiovasculares (véase más adelante). Se observa mayor incidencia de ED en varones sometidos a radioterapia o después de cirugía por cáncer de próstata y en aquellos que tienen lesiones de la porción baja de la médula espinal. Entre las causas psíquicas de la disfunción están depresión, ira, estrés por desempleo u otras causas.

### Fisiopatología

Existen tres mecanismos básicos que pueden ocasionar ED: 1) incapacidad para iniciar la erección (causa psicógena, endocrina o neurógena); 2) insuficiencia de llenado (arteriográfica), o 3) incapacidad para almacenar un volumen de sangre suficiente en la red lagunar (disfunción venooclusiva). Estas causas no son excluyentes entre sí y en muchos pacientes los factores que contribuyen a la aparición de ED son múltiples. Por ejemplo, la disminución de la presión de llenado en ocasiones provoca una fuga venosa. El factor psicógeno a menudo coexiste con otros factores causales y siempre se debe considerar. La diabetes, la aterosclerosis y las causas relacionadas con fármacos constituyen >80% de los casos de ED entre los varones de edad avanzada.

**Causa vascular** La causa orgánica más frecuente de ED es la alteración de los flujos sanguíneos aferente y eferente del pene. La arteriopatía aterosclerótica o traumática disminuye el flujo hacia los espacios lagunares, dando lugar a una rigidez menor y a la necesidad de mayor tiempo para conseguir la erección completa. Un flujo de salida venoso excesivo, aunque exista un flujo de entrada suficiente, también puede contribuir a la presencia de ED. Las alteraciones estructurales de los componentes fibroelásticos de los cuerpos cavernosos producen disminución de la distensibilidad y la imposibilidad para comprimir las venas de la túnica albugínea. Este trastorno se produce con el envejecimiento, por el aumento del entrecruzamiento de las fibras de colágena inducido por glucosilación no enzimática, por hipoxia o por alteraciones en la síntesis de colágena vinculadas a hipercolesterolemia.

**Causas neurógenas** Las enfermedades que afectan a la médula espinal sacra o a las fibras autónomas del pene evitan que el sistema nervioso relaje el músculo liso del pene, originando de este modo ED. En los pacientes con lesión de la médula espinal, el grado de ED depende de la amplitud y del nivel de la lesión. Los pacientes con lesiones incompletas o de la parte superior de la médula espinal tienen más probabilidades de mantener la capacidad de erección que los que sufren lesiones completas o de la parte inferior de la médula espinal. Si bien 75% de los pacientes con lesiones de la médula espinal presenta cierta capacidad eréctil, sólo 25% de ellos tiene erecciones aptas para la penetración. Otros trastornos neurológicos que a menudo se vinculan a ED son la esclerosis múltiple y la neuropatía periférica. La causa de esta última suele ser la diabetes o el alcoholismo. La cirugía de la pelvis puede causar disfunción eréctil por la rotura de la inervación autónoma.

**Causas endocrinas** Los andrógenos aumentan la libido, pero aún no se establece su participación exacta en la función eréctil. Los individuos con valores de testosterona compatibles con castración pueden lograr erecciones mediante estímulos visuales o sexuales. No obstante, tal parece que es importante tener concentraciones normales de testosterona para la función eréctil, en particular en los varones de edad avanzada. El tratamiento con restitución de andrógenos puede mejorar la función eréctil deprimida cuando es consecuencia de hipogonadismo; no es útil para la ED cuando las concentraciones de testosterona endógena son normales. El aumento de prolactina disminuye la libido al suprimir la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*) y también disminuye la cantidad de testosterona. El tratamiento de la hiperprolactinemia con agonistas de la dopamina puede restablecer la libido y los valores de testosterona.

**Diabetes** La ED afecta a 35 a 75% de los varones diabéticos. Los mecanismos patológicos tienen relación principalmente con las complicaciones vasculares y neurológicas vinculadas con la enfermedad. Las complicaciones macrovasculares de la diabetes se relacionan principalmente con la edad, mientras que las microvasculares se vinculan con la duración de la diabetes y el grado de control glucémico (cap. 344). Los diabéticos también tienen cantidades reducidas de óxido nítrico sintetas en el endotelio y en el tejido nervioso.

**Causas psicógenas** Dos mecanismos contribuyen a la inhibición de las erecciones en la ED psicógena. En primer lugar, los estímulos psicógenos hacia la médula sacra pueden inhibir las respuestas reflexógenas y con ello, bloquear la activación del flujo eferente vasodilatador hacia el pene. En segundo lugar, un exceso de estimulación simpática en el paciente ansioso puede aumentar el tono del músculo liso del pene. Las causas más frecuentes de ED psicógena son la angustia por el desempeño, la depresión, los problemas de relación, la pérdida de atracción, la inhibición sexual, los conflictos relacionados con las preferencias sexuales, abuso sexual en la infancia y el miedo al embarazo o a las enfermedades de transmisión sexual. Casi todos los pacientes con ED, incluso cuando existe una base orgánica evidente, presentan un componente psicógeno por reacción a la disfunción eréctil.

**Causas relacionadas con fármacos** Se calcula que la ED inducida por fármacos (cuadro 48-1) afecta a 25% de los varones que reciben atención ambulatoria. Los efectos adversos del tratamiento farmacológico se suman, especialmente en los ancianos. Además del fármaco mismo, también contribuye a la disfunción sexual la enfermedad que se encuentra en tratamiento. Entre los antihipertensivos, los que con mayor fre-

**CUADRO 48-1** Fármacos vinculados con la disfunción eréctil

Clasificación	Fármacos y drogas
Diuréticos	Tiazidas Espironolactona
Antihipertensivos	Antagonistas de los conductos de calcio Metildopa Clonidina Reserpina Bloqueadores $\beta$ Guanetidina
Fármacos con acción en corazón e hipolipemiantes	Digoxina Gemfibrozil Clofibrato
Antidepresivos	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina Antidepresivos tricíclicos Litio Inhibidores de monoaminoxidasa
Tranquilizantes	Butirofenonas Fenotiazinas
Antagonistas de $H_2$	Ranitidina Cimetidina
Hormonas	Progesterona Estrógenos Corticosteroides Agonistas de GnRH Inhibidores de reductasa $5\alpha$ Acetato de ciproterona
Citotóxicos	Ciclofosfamida Metotrexato Roferón-A
Anticolinérgicos	Disopiramida Anticonvulsivos
Fármacos de abuso	Etanol Cocaína Marihuana

**Abreviatura:** GnRH, hormona liberadora de gonadotropina.

cuencia se han vinculado a ED son los diuréticos tiazídicos y los bloqueadores  $\beta$ . Con menos frecuencia se cita a los calcioantagonistas y a los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Estos fármacos pueden actuar de forma directa en el organismo (p. ej., los antagonistas de los conductos de calcio) o de modo indirecto reduciendo la presión arterial pélvica, que es importante en la rigidez del pene. Es menos probable que los bloqueadores adrenérgicos  $\alpha$  causen ED. Los estrógenos, los agonistas de la GnRH, los antagonistas  $H_2$  y la espironolactona producen ED al impedir la producción de gonadotropina o bloqueando la acción andrógena. Los antidepresivos y antipsicóticos (en particular los neurolepticos, los tricíclicos y los SSRI) se asocian con problemas en la erección, la eyaculación, el orgasmo y el deseo sexual.

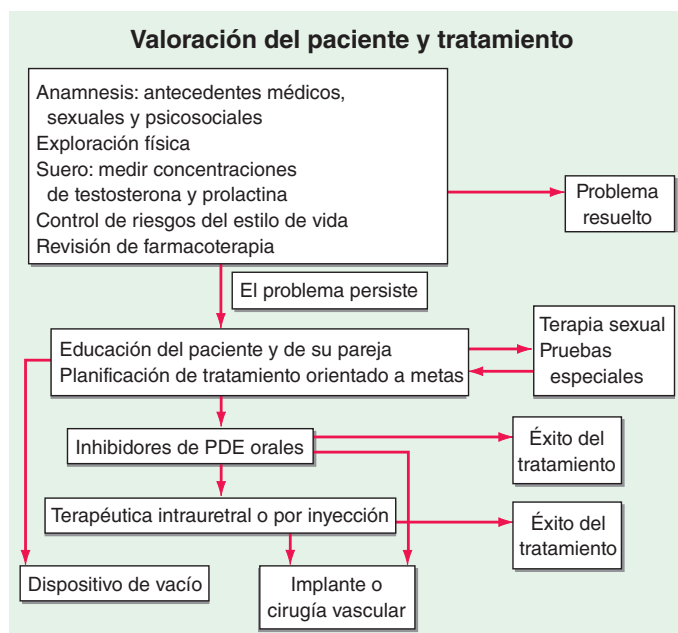
En los casos en que exista un vínculo evidente entre el inicio del tratamiento con un fármaco y la aparición de ED, deben considerarse fármacos alternativos. Por otro lado, suele ser práctico tratar la ED sin cambiar de medicamentos, ya que puede resultar difícil establecer la relación causal de un fármaco.

ESTUDIO DEL PACIENTE **Disfunción eréctil**

Una buena relación entre el médico y el paciente ayuda a poner de manifiesto las posibles causas de ED, muchas de las cuales requieren que se traten temas personales, en ocasiones vergonzosos. Por este motivo, a menudo el profesional de atención primaria resulta el más apropiado para iniciar la valoración. No obstante, un porcentaje considerable de varones padece disfunción eréctil no diagnosticada a menos que se le interrogue específicamente. La razón más frecuente por la que los pacientes no revelan la disfunción eréctil es, por mucho, la vergüenza. Sin embargo, una vez que el médico empieza a platicar del tema, el paciente se muestra más dispuesto a discutirlo. Debe obtenerse una historia clínica completa que recoja los antecedentes médicos y sexuales para valorar si la causa de ED es orgánica, psicógena o multifactorial (fig. 48-2).

Es conveniente interrogar tanto al paciente como a su pareja sobre su vida sexual. Es importante distinguir a la disfunción eréctil de otros problemas sexuales como eyaculación precoz. Asimismo se deben investigar ciertos factores del estilo de vida como la orientación sexual, la angustia que le causa al paciente la disfunción eréctil, la ansiedad que percibe por su desempeño y una serie de detalles sobre las técnicas sexuales. Existen cuestionarios estandarizados para valorar la disfunción eréctil, que incluyen el *International Index of Erectile Function* (IIEF) y el *Sexual Health Inventory for Men* (SHIM), una versión abreviada y validada del IIEF que resulta más sencilla.

Durante la valoración inicial de la disfunción eréctil se revisan los antecedentes médicos, quirúrgicos, sexuales y psicosociales del paciente. Se le pregunta si ha recibido algún traumatismo, cirugía o radioterapia pélvica. También se recomienda buscar síntomas de obstrucción vesical puesto que cada vez se observa más la relación entre los síntomas urinarios y la disfunción eréctil. Las preguntas deben centrarse en el inicio de los síntomas, la presencia y la duración de las erecciones parciales y el avance del trastorno. La existencia de erecciones nocturnas o a primeras horas de la mañana ayuda a distinguir la ED fisiológica de la psicógena. Las erecciones nocturnas se producen durante la fase de sueño de movimientos oculares rápidos (REM, *rapid eye movement*) y exige que los sistemas neurológicos y circulatorios estén intactos. Las causas orgánicas de ED suelen caracterizarse por una alteración gradual y persistente de la rigidez o por la incapacidad para mantener erecciones nocturnas, coitales o autoestimuladas. También se debe preguntar si existe



**Figura 48-2** Algoritmo para valorar y tratar a varones con disfunción eréctil. PDE, fosfodiesterasa.



curvatura del pene o dolor durante el coito. Asimismo, es importante indagar sobre la libido, ya que la disminución del impulso sexual y la ED son, en ocasiones, los primeros signos de alteraciones endocrinas (p. ej., aumento de la prolactina, disminución de la concentración de testosterona). Resulta útil preguntar si el problema se limita al coito con una pareja en particular o con otra u otras; no es infrecuente que la ED surja con relaciones sexuales nuevas o extramaritales. La ED ocasional, a diferencia de la ED constante, sugiere causas psíquicas. La eyaculación se ve afectada con una frecuencia mucho menor que la erección, si bien debe preguntarse si la eyaculación es normal, precoz, retrasada o no se produce. Deben identificarse factores de riesgo importantes, como diabetes mellitus, arteriopatía coronaria (CAD, *coronary artery disease*) y trastornos neurológicos. Se deben recabar los antecedentes quirúrgicos del paciente, con atención especial a las intervenciones intestinales, de vejiga, de próstata o vasculares. El consumo de fármacos o drogas también es importante. Los cambios sociales que pueden desencadenar ED son esenciales en la valoración, entre ellos las inquietudes por el estado de salud, el fallecimiento de la esposa, el divorcio, los problemas de relación y las preocupaciones económicas.

La ED con frecuencia incluye factores de riesgo de células endoteliales, razón por la cual en los varones con este problema se observan índices mayores de infarto del miocardio sintomático o asintomático. La disfunción, por sí sola en un varón asintomático, obliga a pensar en otros trastornos vasculares que incluyen CAD.

La exploración física es esencial en la valoración de la ED. Se deben buscar signos de hipertensión, así como de enfermedades tiroideas, hepáticas, hematológicas, cardiovasculares o renales. Hay que valorar los sistemas endocrino y vascular, los genitales externos y la próstata. Debe hacerse una palpación metódica del pene, a lo largo de los cuerpos cavernosos, para detectar placas fibróticas. La disminución del tamaño de los testículos y la pérdida de los caracteres sexuales secundarios sugieren hipogonadismo. La exploración neurológica incluye valoración del tono del esfínter anal, del reflejo bulbocavernoso y pruebas para detectar neuropatía periférica.

Si bien la hiperprolactinemia es poco frecuente, debe medirse la prolactina sérica ya que la disminución de la libido o la disfunción sexual pueden ser síntomas de un prolactinoma u otras tumoraciones de la silla turca (cap. 339). Hay que medir la concentración de testosterona en el suero y si es baja, medir la de gonadotropinas para establecer si el hipogonadismo es de origen primario (testicular) o secundario (hipotalámico-hipofisario) (cap. 346). Cuando no existen estudios recientes, es útil realizar química sanguínea, biometría hemática y perfiles de lípidos ya que pueden mostrar la presencia de anemia, diabetes, hiperlipidemia y otras enfermedades sistémicas vinculadas con la disfunción eréctil. Es importante la medición del antígeno prostático específico (PSA, *prostate specific antigen*) en suero según las directrices clínicas recomendadas (cap. 95).

Rara vez es necesario realizar otras pruebas diagnósticas en la valoración de la ED. Sin embargo, hay casos en que ciertas pruebas especializadas facilitan la comprensión de los mecanismos anatómopatológicos de ED y ayudan a elegir las opciones de tratamiento. Las pruebas especializadas opcionales son: 1) estudios de tumescencia y rigidez peniana nocturnas; 2) pruebas vasculares (inyección de sustancias vasoactivas en el consultorio, ecografía Doppler del pene, angiografía del pene, cavernosografía o cavernosimetría de infusión dinámica); 3) pruebas neurológicas (prueba de percepción vibratoria graduada por biotensimetría, potenciales evocados somatosensoriales), y 4) pruebas de diagnóstico psicológico. La información que puede obtenerse mediante estos procedimientos debe ponderarse frente al grado de penetración corporal y costo que implican.

## TRATAMIENTO Disfunción sexual masculina

**EDUCACIÓN DEL PACIENTE** La educación del paciente y de su pareja es esencial en el tratamiento de la ED. La educación facilita el enten-

dimiento de la enfermedad, los resultados de las pruebas y la selección del tratamiento. Comentar las opciones terapéuticas ayuda a aclarar cuál es la mejor y a ponderar los tratamientos de elección y de segunda línea. A los pacientes con hábitos de riesgo alto, como consumo de tabaco, de alcohol o de drogas, se les debe explicar la participación que tienen estos factores en el desarrollo de la ED.

Actualmente los tratamientos utilizados para la disfunción eréctil incluyen inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 por vía oral (que es el más frecuente), tratamientos inyectados, testosterona, dispositivos penianos y terapia psicológica. Además existe información que sugiere que los tratamientos de los factores de riesgo y enfermedades concomitantes (p. ej., adelgazamiento, ejercicio, reducción del estrés y dejar de fumar) mejoran la función eréctil. Las decisiones terapéuticas deben tomar en consideración las preferencias y expectativas del paciente y sus parejas.

**FÁRMACOS ORALES** El sildenafil, el tadalafilo y el vardenafilo son los únicos medicamentos orales eficaces aprobados para el tratamiento de la ED. Los tres mejoran extraordinariamente los resultados y son eficaces para tratar las diversas causas como las de origen psicológico, vascular, por diabetes mellitus, posterior a una prostatectomía radical (procedimientos de conservación neurológica) y lesiones de médula espinal. Son inhibidores selectivos y potentes de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5) la isoforma de fosfodiesterasa predominante que se encuentra en el pene. Se administran en dosis graduadas y mejoran las erecciones después de la estimulación sexual. Comienzan su acción en 60 a 120 min después de su ingestión según el fármaco utilizado y otros factores como ingesta reciente de alimentos. Se deben iniciar dosis pequeñas en los ancianos, en personas que utilizan bloqueadores  $\alpha$ , en los que tienen insuficiencia renal o en aquellos que toman fármacos que inhiben la vía metabólica de CYP3A4 en el hígado como eritromicina, cimetidina, cetoconazol y posiblemente itraconazol y mibefradil ya que aumentan la concentración sérica de los inhibidores de PDE-5 (PDE-5i) y favorecen la hipotensión.

En diversos estudios con asignación al azar se ha demostrado la eficacia de este tipo de fármaco. No existe información convincente que sustente la superioridad de un PDE-5i sobre otro.

El tratamiento con PDE-5i puede fracasar por varias razones (cuadro 48-2). Algunos pacientes no lo toleran por los efectos secundarios de la vasodilatación en los tejidos fuera del pene que expresan también PDE-5 o por la inhibición de las isozimas homólogas no penianas (p. ej., PDE-6 de la retina). Las anomalías visuales que se atribuyen a los efectos del PDE-5i sobre la PDE-6 retiniana son de corta duración, sólo se han observado con sildenafil y se cree que no tienen importancia clínica. Otra inquietud más importante es la posibilidad de que el PDE-5i cause neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica; aunque la información que apoya esta relación es limitada, conviene evitar estos fármacos en varones con antecedente de dicho padecimiento.

Las combinaciones de testosterona con inhibidores de PDE-5i son útiles para mejorar la función eréctil en varones hipogonadales con disfunción eréctil que no reaccionan a los inhibidores mencionados. Estos fármacos no afectan la eyaculación, el orgasmo ni el

### CUADRO 48-2 Aspectos a considerar cuando un paciente informa fracaso del PDE-5i para mejorar su disfunción eréctil

- Antes de asegurar que un paciente no responde al PDE-5i es necesario llevar a cabo una prueba con la dosis máxima del medicamento cuando menos en 6 días distintos
- Administrar el medicamento después de una comida con abundante grasa
- Falta de estímulos físicos y psicológicos previos al coito para inducir la producción de NO endógeno
- Hipogonadismo no diagnosticado

**Abreviaturas:** NO, óxido nítrico; PDE-5i, inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5.

deseo sexual. Los efectos adversos son cefalea (19%), hiperemia facial (9%), dispepsia (6%) y congestión nasal (4%). En promedio, 7% de los usuarios de sildenafil pueden presentar en forma transitoria alteraciones de la visión cromática (efecto del halo azul), mientras que 6% de quienes reciben tadalafil pueden presentar lumbalgia. Los PDE-5i están contraindicados en varones que reciben nitratos por enfermedades cardiovasculares, incluidos los fármacos que se usan por vía oral, sublingual, transnasal o tópica. Estos fármacos potencian sus efectos hipotensores y pueden ocasionar choque profundo. De manera similar, los estimulantes a base de nitrato de amilo/butilo pueden tener un efecto sinérgico letal en la presión arterial. Es preferible no usar inhibidores de PDE-5 en personas con insuficiencia cardíaca congestiva y miocardiopatía, por el peligro de colapso vascular. Dado que la actividad sexual conlleva un mayor gasto fisiológico [5 a 6 equivalentes metabólicos (METS, *metabolic equivalents*)] se recomienda a los médicos que sean prudentes al prescribir cualquier fármaco para la actividad sexual en pacientes con coronariopatía activa, insuficiencia cardíaca, hipotensión limítrofe o hipovolemia así como en aquellos que reciben tratamientos antihipertensivos complejos.

Los PDE-5i comparten un mecanismo de acción común, pero existen algunas diferencias entre los tres. El tadalafil tiene como característica su semivida más larga. Los tres son eficaces en personas con ED de cualquier edad, intensidad y causa. Tienen diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas, pero no se ha aclarado cuáles son relevantes desde el punto de vista clínico.

**TRATAMIENTO CON ANDRÓGENOS** El tratamiento con testosterona se utiliza para combatir las causas primarias y secundarias del hipogonadismo (cap. 346). Para el tratamiento de la ED pocas veces resulta eficaz complementar con andrógenos si se encuentran concentraciones normales de testosterona y por lo tanto no se recomienda. Las vías de administración incluyen parches y geles transdérmicos; administración parenteral de ésteres de testosterona de larga acción (enantato y cipionato) y preparados orales (derivados  $17\alpha$ -alquilados) (cap. 346). Las presentaciones orales de andrógeno tienen la capacidad de producir efectos tóxicos en hígado y no se recomienda su uso.

Los varones que reciben testosterona se deben valorar después de uno a tres meses y cuando menos cada año de ahí en adelante midiendo concentración de testosterona, función eréctil y efectos adversos, que comprenden ginecomastia, apnea del sueño, aparición o exacerbación de los síntomas urinarios o hiperplasia prostática benigna, cáncer prostático, reducción de HDL, eritrocitosis, elevaciones en las pruebas de función hepática y reducción de la fertilidad. Dentro de las revaloraciones periódicas se solicitan una biometría hemática, antígeno prostático y se realiza una exploración rectal digital. El tratamiento se suspende en los pacientes que no responden en los primeros tres meses.

**DISPOSITIVOS DE CONSTRUCCIÓN POR VACÍO** Los dispositivos de constricción por vacío (VCD, *vacuum constriction devices*) son un método de tratamiento bien establecido y que no implica penetración corporal. Constituyen una alternativa terapéutica razonable para pacientes selectos que no pueden recibir sildenafil o que no desean someterse a otro tipo de intervenciones. Los VCD atraen sangre venosa al interior del pene y utilizan un anillo constrictor para limitar el retorno venoso y mantener la tumescencia. Los incidentes adversos en el uso de los VCD son dolor, entumecimiento, formación de hematomas y alteración de la eyaculación. Además, muchos pacientes se quejan de que los dispositivos resultan molestos y de que las erecciones que inducen no tienen un aspecto ni una sensación natural.

**ALPROSTADILO INTRAURETRAL** Cuando un paciente no responde al tratamiento con fármacos de administración oral, la siguiente pauta de tratamiento razonable consiste en la aplicación intrauretral o la autoinyección de sustancias vasoactivas. La prostaglandina  $E_1$  (alprostadilo) intrauretral, en forma de comprimidos semisólidos (dosis de 125 a 1 000  $\mu\text{g}$ ), se administra mediante un aplicador. Alrededor de 65% de los varones que reciben alprostadilo intrauretral responde con una erección durante una prueba realizada en el consultorio, pero sólo 50% de éstos consigue consumir un coito en su hogar. La aplica-

ción intrauretral se vincula con una incidencia notablemente menor de priapismo cuando se compara con la inyección intracavernosa.

**AUTOINYECCIÓN INTRACAVERNOSA** La inyección de formulaciones sintéticas de alprostadilo resulta eficaz en 70 a 80% de los pacientes con ED, pero las tasas de abandono son altas debido a que su administración implica penetración corporal. El intervalo posológico es de 1 a 40  $\mu\text{g}$ . El tratamiento inyectable está contraindicado en los varones con antecedentes de hipersensibilidad al fármaco y en aquellos con riesgo de sufrir priapismo (estados de hipercoagulabilidad, drepanocitosis). Entre los efectos secundarios se encuentran reacciones locales adversas, erecciones prolongadas, dolor y fibrosis secundaria al uso crónico. En ocasiones son útiles diversas combinaciones de alprostadilo, fentolamina y papaverina.

**PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS** Una alternativa terapéutica menos frecuente es la implantación quirúrgica de prótesis penianas semirrígidas o inflables. La elección del tipo de prótesis depende de las preferencias del paciente, tomando en cuenta su fenotipo corporal y destreza manual, lo que contribuye a su capacidad para manipular el dispositivo. Las prótesis son permanentes, por lo que es importante informar previamente al paciente para que contemple la posibilidad de otros procedimientos con menor penetración corporal. Estos tratamientos implican penetración corporal, se vinculan con posibles complicaciones y, en general, se reservan para tratar los casos de ED rebeldes a otras formas de tratamiento. A pesar de su alto costo económico y su carácter invasor, las prótesis penianas cuentan con índices altos de satisfacción para el paciente y su pareja.

**TERAPIA SEXUAL** Un curso de terapia sexual puede ser útil para tratar factores interpersonales concretos que afectan al funcionamiento sexual. Este tratamiento suele basarse en plática durante las sesiones y ejercicios en casa, que son específicos para la persona y su relación. La terapia psicosexual comprende técnicas como el enfoque en las sensaciones o *sensate focus* (masaje no genital), ejercicios de conciencia de la sensibilidad, corrección de los conceptos erróneos sobre la sexualidad y terapia de dificultades interpersonales (p. ej., comunicación abierta sobre temas sexuales, programación de la intimidad física e intervenciones conductuales). Estas técnicas son útiles en los pacientes con disfunción eréctil que tienen componentes psicógenos o sociales, aunque la información obtenida en estudios aleatorizados es escasa e inconsistente. Es preferible tratar a la pareja en todos los casos en que el paciente mantenga una relación estable.

## DISFUNCIÓN SEXUAL DE LA MUJER

Tradicionalmente se han incluido en la categoría de disfunción sexual de la mujer (FSD, *female sexual dysfunction*) las alteraciones del deseo sexual y de la excitación, así como el dolor y la inhibición del orgasmo. Los factores de riesgo de disfunción son semejantes a los de los varones: enfermedades cardiovasculares, trastornos endocrinos, hipertensión, alteraciones del sistema nervioso y tabaquismo (cuadro 48-3).

### ■ EPIDEMIOLOGÍA

La información epidemiológica que se tiene es escasa, pero algunas estimaciones publicadas indican que incluso 43% de las mujeres se queja por lo menos de un problema sexual. A pesar del interés reciente por las causas orgánicas de FSD, los problemas más frecuentes siguen siendo los trastornos del deseo y de la fase inicial de estimulación (incluidas alteraciones en la lubricación) cuando se han realizado encuestas en una población.

### ■ FISIOLÓGIA DE LA RESPUESTA SEXUAL DE LA MUJER

La respuesta sexual de la mujer requiere estrógenos. También es posible que participen los andrógenos aunque no es un dato corroborado. En el sistema nervioso central (SNC), los estrógenos y los andrógenos actúan en forma sinérgica para iniciar y acrecentar la excitación sexual y la reacción en ese sentido. Diversos estudios han señalado intensificación de la libido en mujeres durante las fases preovulatorias del ciclo menstrual, lo cual sugiere que las hormonas que intervienen en la fase de incremento ovulatorio (como estrógenos) intensifican el deseo sexual.

### CUADRO 48-3 Factores de riesgo de disfunción sexual de la mujer

Enfermedades del sistema nervioso: apoplejía, lesión de médula espinal, enfermedad de Parkinson
Traumatismos, operaciones en genitales, radiación
Endocrinopatías: diabetes, hiperprolactinemia
Insuficiencia renal y/o hepática
Enfermedades cardiovasculares
Factores psicológicos y trastornos de relaciones interpersonales: abuso sexual, factores estresantes
Medicamentos
Antiandrógenos: cimetidina, espironolactona
Antidepresivos, alcohol, hipnóticos, sedantes
Antiestrógenos o antagonistas de GnRH
Antihistamínicos, aminas simpaticomiméticas
Antihipertensivos: diuréticos, antagonistas de los conductos de calcio
Agentes alquilantes
Anticolinérgicos

**Abreviatura:** GnRh, hormona liberadora de gonadotropina.

La motivación sexual es influida poderosamente por el contexto que incluye el entorno y factores propios de la pareja. Una vez que se alcanza el deseo sexual suficiente, la excitación es mediada por el sistema nervioso central y autónomo. Según expertos los estímulos simpáticos que provienen del cerebro aumentan el deseo en tanto que la actividad parasimpática periférica produce vasocongestión del clítoris y secreción vaginal (lubricación).

Los neurotransmisores que se ocupan de la congestión de los cuerpos cavernosos del clítoris son similares a los del varón y tiene una participación importante el óxido nítrico (NO, *nitric oxide*) que se libera de las estructuras nerviosas, músculo liso y endotelio. La red fina de nervios y arteriolas vaginales estimula la producción de un trasudado vaginal. Los principales transmisores de la respuesta vaginal compleja no se han identificado, pero se sospecha que intervienen el NO y el polipéptido vasointestinal (VIP, *vasointestinal polypeptide*). Los investigadores que estudian la respuesta sexual normal de la mujer han rebatido el viejo concepto de una relación lineal y creciente entre deseo inicial, excitación, vasocongestión, lubricación y orgasmo. Los encargados de la salud deben considerar un paradigma de resultados emocionales y físicos positivos, con uno, muchos o ningún punto máximo orgásmico y relajación.

A pesar de las diferencias anatómicas netas y de las variaciones en el número y densidad de los lechos vasculares y nerviosos entre varones y mujeres, los principales efectores de la respuesta sexual son muy similares. Para la excitación es importante que las vías sensitivas estén intactas, por lo que las reducciones en la función sexual son más frecuentes en mujeres con neuropatías periféricas (p. ej., diabetes). La lubricación vaginal es un trasudado de suero que aparece por el aumento del flujo sanguíneo pélvico que surge con la excitación. La insuficiencia vascular por diversas causas puede entorpecer la lubricación adecuada y originar dispareunia. La relajación de cuerpos cavernosos y del músculo liso arteriolar se produce por el incremento de óxido nítrico sintasa (NOS, *nitric oxide synthase*) y estimula la congestión del clítoris y el vestíbulo circundante. Para el orgasmo se necesita que las vías de impulsos simpáticos de salida estén intactas y por ello los problemas con el orgasmo son frecuentes en mujeres con lesiones de la médula espinal.

#### ESTUDIO DEL PACIENTE

#### Disfunción sexual de la mujer

Muchas mujeres no aportan voluntariamente datos sobre su respuesta sexual. Las preguntas abiertas en una atmósfera empática son útiles para comenzar los comentarios sobre la salud sexual de mujeres que sienten aversión a comentar tales situaciones. Una vez que

han expresado verbalmente alguna molestia habrá que realizar una valoración integral que incluya anamnesis, antecedentes psicosociales, exploración física y algunos estudios de laboratorio.

Entre la anamnesis se obtendrán datos usuales médicos, quirúrgicos, obstétricos, psicológicos, ginecológicos, sexuales y sociales. Es importante conocer las experiencias anteriores, la intimidad, conocimientos y disponibilidad de la pareja. También habrá que identificar los trastornos clínicos que pudieran deteriorar la salud sexual como diabetes, enfermedades cardiovasculares, trastornos ginecológicos, antecedentes obstétricos, depresión, trastornos de ansiedad y enfermedades neurológicas. Hay que revisar la farmacoterapia utilizada porque algunos medicamentos pueden alterar la excitación, la libido y el orgasmo. Se deben ofrecer consejos e identificar las causas de estrés. En la exploración física se incluirán los genitales, incluso el clítoris. En el examen ginecológico del piso pélvico se pueden identificar prolapsos u otros problemas. Se necesitan algunos métodos de laboratorio, en particular si no se tiene certeza del estado menopáusico. Por lo común se medirán estradiol, hormona foliculoestimulante (FSH, *follicle stimulating hormone*) y hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*) y también habrá que valorar la dehidroepiandrosterona (DHEA) porque refleja la secreción de andrógenos de origen suprarrenal. La biometría hemática completa, las pruebas de función hepática y los estudios de lípidos son útiles si no se practicaron recientemente. Los métodos diagnósticos complejos como la ecografía Doppler y la biotesimetría requieren equipo caro y su utilidad es incierta. Es importante que la mujer identifique los síntomas que más incomodidad le causan.

La valoración de la FSD se hacía más bien dentro de un contexto psicosocial. Sin embargo, las inconsistencias entre las categorías diagnósticas sustentadas sólo en consideraciones psicosociales y la identificación cada vez más frecuente de causas orgánicas, han hecho que se elabore una nueva clasificación de la FSD. Este esquema diagnóstico se ha basado en cuatro componentes que no son mutuamente excluyentes: 1) *deseo sexual hipoactivo*: la persistencia o falta repetitiva de pensamientos y receptividad hacia la actividad sexual, lo cual origina gran estrés personal. El deseo hipoactivo puede ser consecuencia de insuficiencia endocrina, o vincularse con trastornos psicológicos o emocionales; 2) *trastorno en la estimulación sexual*: la persistencia o la incapacidad repetida de alcanzar o conservar la excitación sexual que origina sufrimiento personal; 3) *trastorno orgásmico*: la pérdida persistente o recurrente de la capacidad de orgasmo después de haber tenido estimulación sexual suficiente, lo cual causa sufrimiento personal, y 4) *trastorno de dolor sexual*: dolor persistente o repetitivo en los genitales que surge con la estimulación sexual no coital y que causa sufrimiento personal. La clasificación nueva destaca el “sufrimiento personal” como un elemento inseparable de la disfunción y proporciona a los clínicos un marco organizado para la valoración previa o simultánea a los métodos de orientación más tradicionales.

### TRATAMIENTO Disfunción sexual de la mujer

**ASPECTOS GENERALES** Es importante que los comentarios sean francos, pues es posible que la pareja necesite orientación en cuanto a respuestas anatómicas y fisiológicas normales en los encuentros sexuales, incluido el orgasmo. Habrá que explicar los cambios funcionales propios del envejecimiento, las enfermedades o de ambos factores. A veces habrá que recordar a la pareja que es mejor la estimulación del clítoris que la penetración durante el coito.

El primer paso será la modificación conductual y las terapias no farmacológicas. El consejo a la paciente y su pareja puede mejorar la comunicación y disminuir el estrés en la relación. Los cambios en el estilo de vida que incluyan factores de riesgo conocidos son una parte importante del tratamiento. También hay que enfatizar en una buena salud física y evitar prácticas nocivas (como el tabaquismo y el abuso de alcohol) o consumo de medicamentos que muy probablemente originen FSD (cuadro 48-3). El empleo de lubricantes puede disminuir las molestias de la dispareunia y la sequedad. A veces se necesita modificar algunos fármacos que contribuyen con



el problema como los antidepresivos, y utilizar medicamentos con menor trascendencia en la función sexual, disminuir dosis, cambiar a otros productos o iniciar lapsos sin ellos.

**HORMONOTERAPIA** En ocasiones es conveniente el tratamiento de restitución estrogénica en las mujeres posmenopáusicas para combatir la atrofia vaginal, disminuir el dolor durante el coito y mejorar la sensibilidad del clítoris (cap. 348). El método preferido es la restitución del estrógeno faltante mediante su administración en forma de crema, de esta manera se evitan los efectos adversos sistémicos. Las concentraciones de andrógenos en las mujeres disminuyen notablemente antes de la menopausia. Sin embargo, la disminución de los valores de testosterona o dehidroepiandrosterona (DHEA) no es un elemento predictivo eficaz de que se obtendrá un resultado positivo con el tratamiento con andrógenos. La eficacia de los andrógenos exógenos no se ha corroborado en estudios publicados, salvo en circunstancias particulares (insuficiencia ovárica prematura o estados menopáusicos) y en trastornos secundarios a la excitación.

**FÁRMACOS ORALES** La falta de eficacia de los inhibidores de PDE-5 en la FSD ha originado una gran desilusión dada la posible intervención de las funciones que dependen del óxido nítrico en la respuesta sexual normal de la mujer. Es primordial no recurrir a los inhibidores de PDE-5 para la disfunción sexual de la mujer mientras no haya pruebas de su eficacia.

**DISPOSITIVO DE VACÍO PARA EL CLÍTORIS** En mujeres con problemas de excitación y de orgasmos puede utilizarse un dispositivo de vacío que se aplica en el clítoris. Este aparato manual, que funciona con baterías, tiene una pequeña copa de plástico suave que aplica vacío en el clítoris estimulándolo, lo cual favorece el flujo sanguíneo hacia los cuerpos cavernosos, congestión y lubricación vaginal.

## LECTURAS ADICIONALES

- AUAJO AB et al: Changes in sexual function in middle-aged and older men: Longitudinal data from the Massachusetts male aging study. *J Am Geriatr Soc* 52:1502, 2004
- BHASIN S et al: Sexual dysfunction in men and women with endocrine disorders. *Lancet* 369:597, 2007
- BURNETT AL: Erectile dysfunction. *J Urol* 175:S25, 2006
- CAPPELLERI JC et al: A 5-year review of research and clinical experience. *Int J Impot Res* 17:307, 2005
- DAVIS SR et al: Endocrine aspects of female sexual dysfunction. *J Sex Med* 1:82, 2004
- DOGGRELL SA: Comparison of clinical trials with sildenafil, vardenafil, and tadalafil in erectile dysfunction. *Expert Opin Pharmacother* 6:75, 2005
- ESPOSITO K et al: Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: A randomized controlled trial. *JAMA* 291:2978, 2004
- INMAN BA et al: A population-based, longitudinal study of erectile dysfunction and future coronary artery disease. *Mayo Clin Proc* 84:108, 2009
- PAULS RN et al: Female sexual dysfunction: Principles of diagnosis and therapy. *Obstet Gynecol Surv* 60:196, 2005
- REES PM et al: Sexual function in men and women with neurological disorders. *Lancet* 369(9560):512, 2007
- THOMPSON IM et al: Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA* 294:2996, 2005

# CAPÍTULO 49

## Hirsutismo y virilización

David A. Ehrmann

El *hirsutismo*, que se define como una proliferación capilar excesiva dependiente de andrógenos con un patrón masculino; afecta a cerca de 10% de las mujeres. La mayor parte de los casos es idiopática o es una consecuencia de exceso de andrógenos por síndrome de ovarios poliquísticos (PCOS, *polycystic ovarian syndrome*). Con menor frecuencia, es resultado de sobreproducción de andrógenos por parte de las suprarrenales como sucede en la hiperplasia suprarrenal congénita (CAH, *congenital adrenal hyperplasia*) no clásica (cuadro 49-1). Rara vez es un precursor de un trastorno grave subyacente. Entre las manifestaciones cutáneas que suelen asociarse al hirsutismo se hallan el acné y la calvicie con patrón masculino (alopecia androgénica). Por otro lado, la *virilización* es un estado en el que las concentraciones de andrógenos son suficientemente altas como para producir signos y síntomas como voz ronca, atrofia mamaria, aumento de la masa muscular, clitoromegalia y aumento de la libido; la virilización es un signo de mal pronóstico que sugiere la posibilidad de una neoplasia ovárica o suprarrenal.

### ■ CRECIMIENTO Y DIFERENCIACIÓN DEL FOLÍCULO PILOSO

El pelo puede clasificarse en *vello* (fino, suave y no pigmentado) o *terminal* (largo, áspero y pigmentado). El número de folículos pilosos no varía durante la vida de una persona, pero el tamaño folicular y el tipo de pelo pueden modificarse por efecto de múltiples factores, en especial los andrógenos, los cuales son necesarios para el desarrollo del pelo terminal y de las glándulas sebáceas y controlan la diferenciación de las

unidades pilosebáceas (PSU, *pilosebaceous units*) en un folículo piloso terminal o en una glándula sebácea. En el primer caso, los andrógenos transforman el vello en un pelo terminal; en el segundo caso, el componente sebáceo prolifera y el pelo permanece como vello.

El ciclo de crecimiento del pelo tiene tres fases: 1) *anágena* (fase de crecimiento), 2) *catágena* (fase involutiva) y 3) *telógena* (fase de reposo). Dependiendo de la zona corporal, la regulación hormonal desempeña un papel importante en el ciclo de crecimiento del pelo. Por ejemplo, las cejas, las pestañas y el vello son insensibles a los andrógenos, mientras que las zonas axilar y púbica son sensibles a concentraciones bajas de andrógenos. El crecimiento del pelo en la cara, el pecho, la zona superior del abdomen y la espalda requiere mayores cantidades de andrógenos y, por consiguiente, es más característico del patrón típico masculino. El exceso de andrógenos en las mujeres produce un aumento del crecimiento del pelo en la mayor parte de las zonas sensibles a los andrógenos, excepto en el cuero cabelludo en donde hay pérdida del pelo porque los andrógenos provocan que el pelo de esta zona permanezca menos tiempo en la fase anágena.

En la mayor parte de los casos de hirsutismo existe un exceso de andrógenos subyacente, pero sólo existe una correlación moderada entre las concentraciones de andrógenos y el grado de crecimiento del pelo. Esto se debe al hecho de que el crecimiento del pelo en el folículo depende de factores locales y existe variabilidad en la sensibilidad del órgano final (la unidad pilosebácea, PSU). Los factores genéticos y los antecedentes étnicos también influyen en el crecimiento del pelo. En general, los individuos morenos suelen ser más hirsutos que los rubios o pelirrojos. Los asiáticos y los indígenas estadounidenses presentan relativamente poco pelo en las regiones sensibles a las concentraciones altas de andrógenos, en tanto que los individuos de ascendencia mediterránea son más hirsutos.

### ■ VALORACIÓN CLÍNICA

Entre los antecedentes importantes en la valoración del hirsutismo, se encuentran la edad de inicio y la rapidez del crecimiento del pelo, así

**CUADRO 49-1** Causas de hirsutismo

Hiperandrogenismo gonadal
Hiperandrogenismo ovárico
Síndrome de ovario poliquístico o hiperandrogenismo ovárico funcional
Bloqueos esteroidógenos ováricos
Síndromes de resistencia extrema a la insulina
Neoplasias de ovario
Hiperandrogenismo suprarrenal
Adrenarca prematura
Hiperandrogenismo suprarrenal funcional
Hiperplasia suprarrenal congénita (no clásica y clásica)
Acción y metabolismo anormales del cortisol
Neoplasias suprarrenales
Otros trastornos endocrinos
Síndrome de Cushing
Hiperprolactinemia
Acromegalia
Producción excesiva de andrógeno en zonas periféricas
Obesidad
Idiopática
Hiperandrogenismo en el embarazo
Hiperreacción lútea
Tecoma del embarazo
Fármacos
Andrógenos
Anticonceptivos orales que contienen progestágenos andrógenos
Minoxidil
Fenilhidantoína
Diazóxido
Ciclosporina
Hermafroditismo verdadero

como los síntomas y signos asociados (p. ej., acné). Dependiendo de la causa, el exceso de crecimiento del pelo suele apreciarse durante el segundo y el tercer decenios. El crecimiento suele ser lento pero progresivo. El desarrollo repentino y el rápido avance del hirsutismo, indican la posibilidad de una neoplasia secretora de andrógenos, en cuyo caso pueden encontrarse datos de virilización.

Se debe establecer la edad de inicio de la menstruación (menarca) y el patrón del ciclo menstrual; cuando existen ciclos irregulares desde la menarca, es más probable que el exceso de andrógenos sea de origen ovárico que de origen suprarrenal. Los síntomas asociados, como la galactorrea, deben evaluarse sin dilación en busca de hiperprolactinemia (cap. 339) y posiblemente hipotiroidismo (cap. 341). La hipertensión, la presencia de estrías, la formación de hematomas espontáneos, la obesidad centrípeta y la debilidad sugieren un hiperandrogenismo (síndrome de Cushing; cap. 342). Es raro que los pacientes con un exceso de hormona de crecimiento (es decir, acromegalia) padezcan hirsutismo. El uso de medicamentos como la fenilhidantoína, el minoxidil o la ciclosporina puede asociarse a causas de exceso de crecimiento del pelo independientes de los andrógenos (es decir, hipertricosis). El antecedente familiar de infertilidad, hirsutismo o ambos, sugiere enfermedades como la CAH (cap. 342).

En la exploración física se deben medir la talla, el peso y el índice de masa corporal (BMI, *body mass index*). Un BMI >25 kg/m<sup>2</sup> indica sobrepeso y valores >30 kg/m<sup>2</sup> suelen asociarse a hirsutismo. Debe medirse la presión arterial, ya que en la hipertensión puede haber causas suprarrenales. Entre los signos cutáneos que a veces acompañan al exce-

so de andrógenos y a la resistencia a la insulina están la acantosis pigmentaria (*acanthosis nigricans*) y los fibromas péndulos.

Resulta esencial realizar una valoración clínica objetiva de la cantidad y la distribución del pelo en toda mujer con hirsutismo. Esta valoración permite distinguir entre hirsutismo e hipertricosis y proporciona un punto de referencia basal para valorar la respuesta al tratamiento. Un método sencillo y muy utilizado para medir el crecimiento del pelo es la escala de Ferriman y Gallwey modificada (fig. 49-1), en la que a cada una de las nueve zonas sensibles a los andrógenos se le asigna un valor de 0 a 4. Alrededor de 95% de las mujeres de raza blanca tiene una puntuación inferior a 8; de este modo es normal que la mayoría de las mujeres presente cierto crecimiento del pelo en zonas sensibles a los andrógenos. Puntuaciones superiores a 8 sugieren un exceso de crecimiento del pelo mediado por andrógenos, dato que requiere una valoración más profunda mediante valoración hormonal (véase más adelante). En los grupos raciales/étnicos que tienen menos probabilidad de presentar hirsutismo (p. ej., mujeres asiáticas), deben buscarse signos cutáneos añadidos al exceso de andrógenos, como acné pustuloso o pelo fino en el cuero cabelludo.

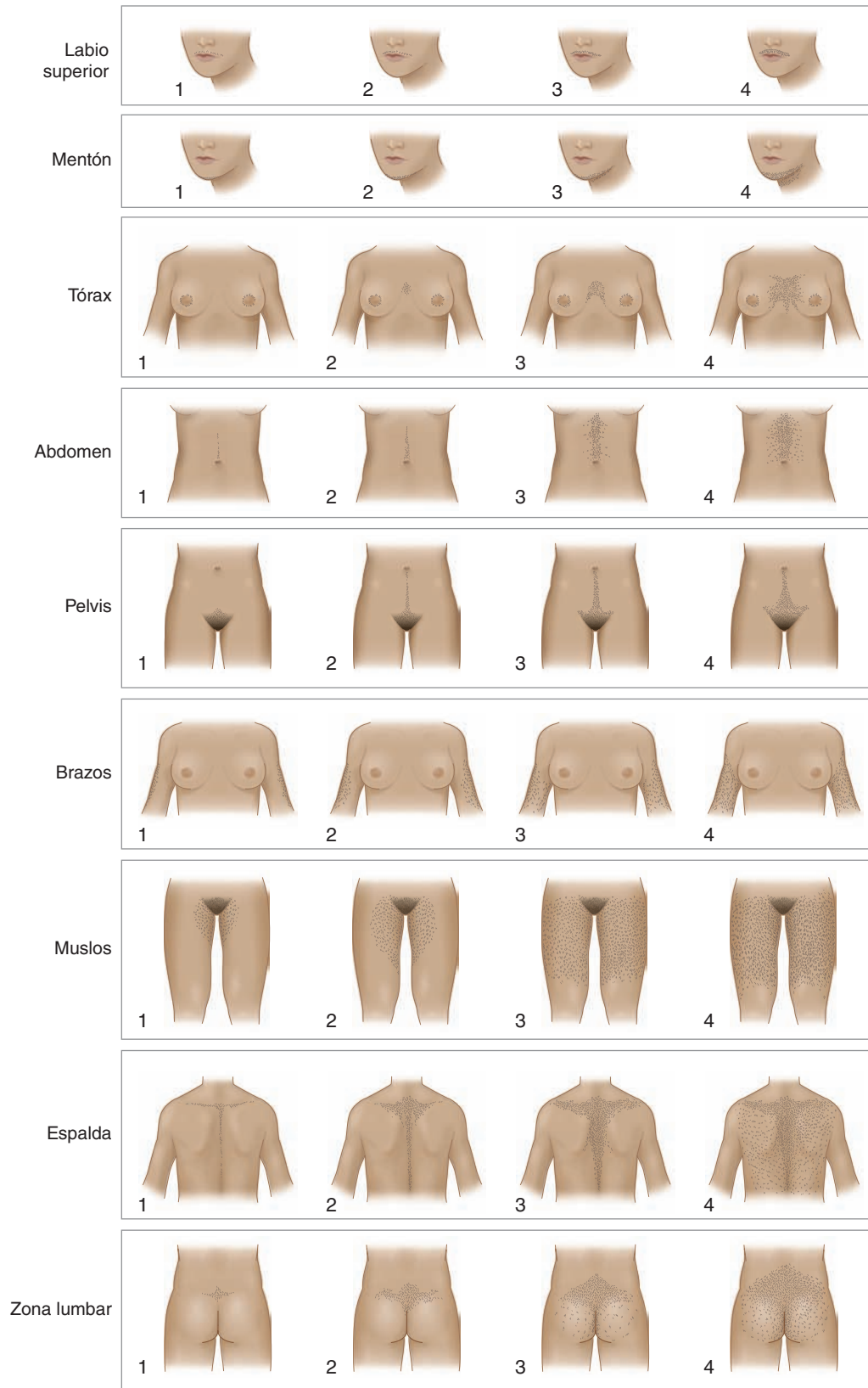
**■ VALORACIÓN HORMONAL**

Los andrógenos son secretados por los ovarios y por las glándulas suprarrenales por efecto de sus hormonas estimulantes respectivas, la hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*) y la corticotropina (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*). Los principales esteroides circulantes que participan en el origen del hirsutismo son la androstenediona, la dehidroepiandrosterona (DHEA) y su forma sulfatada, el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS). Normalmente los ovarios y las glándulas suprarrenales contribuyen por igual a la producción de testosterona. Además, aproximadamente 50% de la testosterona total se origina por secreción glandular directa y el resto deriva de la conversión periférica de androstenediona y DHEA (cap. 346).

Si bien la testosterona es el andrógeno circulante más importante, es el penúltimo andrógeno implicado en la aparición de hirsutismo. La testosterona se convierte en una hormona más potente, la dihidrotestosterona (DHT), mediante la enzima reductasa 5 $\alpha$ , que se localiza en la unidad pilosebácea (PSU). La DHT tiene una afinidad mayor por los receptores androgénicos y se disocia de ellos más lentamente. La producción local de DHT permite que actúe como un mediador primario de la acción de los andrógenos en la unidad pilosebácea. Existen dos isoenzimas de la reductasa 5 $\alpha$ : el tipo 2 se encuentra en la próstata y en los folículos pilosos, mientras que el tipo 1 se localiza fundamentalmente en las glándulas sebáceas.

En la figura 49-2 se incluye un algoritmo para la detección de hiperandrogenemia. Además de medir las concentraciones sanguíneas de testosterona y de DHEAS, también es importante conocer el valor de la testosterona libre. La fracción de testosterona que no se liga a la proteína portadora (globulina de unión a la hormona sexual [SHBG, *sex-hormone binding globulin*]) queda disponible para su conversión biológica en DHT y para ligarse a receptores de andrógenos. La hiperinsulinemia o el exceso de andrógenos disminuye la producción de SHBG por parte del hígado, con lo cual las concentraciones de testosterona totales quedan en el intervalo normal alto, mientras que ocurre un incremento mucho mayor de la hormona libre. Después de la menopausia decrece la producción de testosterona por los ovarios y la de estrógeno disminuye todavía más, además, la concentración de SHBG está disminuida. Por lo tanto, aumenta la proporción relativa de testosterona libre y puede exacerbarse el hirsutismo después de la menopausia.

Una concentración basal de testosterona total en plasma >12 nmol/L (>3.5 ng/ml) suele indicar la existencia de un tumor virilizante, mientras que una concentración >7 nmol/L (>2 ng/ml) crea la sospecha de un tumor. Un valor de DHEAS basal >18.5  $\mu$ mol/L (>7 000  $\mu$ g/L) sugiere un tumor suprarrenal. Si bien se ha propuesto el DHEAS como un “marcador” del exceso de andrógenos de predominio suprarrenal, es frecuente encontrar elevaciones moderadas de DHEAS en mujeres con PCOS. Se debe emplear la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) o las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) para localizar una tumoración suprarrenal, y la ecografía por lo general es suficiente para identificar una tumoración ovárica.



**Figura 49-1** Escala cuantitativa de hirsutismo, de Ferriman y Gallwey. Se hace una gradación de nueve zonas corporales que tienen áreas sensibles a andrógeno, desde 0 (ningún cabello terminal) hasta 4 (francamente viril) y así se hace una suma

total. El hirsutismo normal tiene una puntuación <8. (Modificada con autorización de DA Ehrmann et al: *Hyperandrogenism, hirsutism, and polycystic ovary syndrome*, en LJ DeGroot and JL Jameson [eds], *Endocrinology*, 5th ed. Philadelphia, Saunders, 2006.)

ca siempre que la valoración clínica y los valores hormonales sugieran su presencia.

El PCOS es la causa más frecuente del exceso de andrógenos de origen ovárico (cap. 347). En las pacientes bien estudiadas con PCOS se observa de manera característica una mayor proporción entre LH y hor-

mona foliculoestimulante. No obstante, por la naturaleza pulsátil de la secreción de las gonadotropinas, este dato no se identifica en 50% de estas pacientes.

Si se realiza una ecografía transvaginal, ésta muestra ovarios agrandados, aumento del estroma o ambos, en muchas mujeres con PCOS. No



obstante, también pueden hallarse ovarios poliquísticos en mujeres que no presentan las características clínicas ni de laboratorio del PCOS. Por consiguiente, los ovarios poliquísticos constituyen un dato relativamente poco sensible e inespecífico para el diagnóstico de hiperandrogenismo ovárico. Aunque no suelen ser necesarias, las pruebas con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas pueden emplearse para establecer un diagnóstico específico de hiperandrogenismo ovárico. Un valor máximo de 17-hidroxiprogesterona  $\geq 7.8$  nmol/L ( $\geq 2.6$   $\mu\text{g/L}$ ), tras la administración de 100  $\mu\text{g}$  de nafarelina (o 10  $\mu\text{g/kg}$  de leuprolida) por vía subcutánea, es prácticamente diagnóstico de hiperandrogenismo ovárico.

Dado que dosis bajas de glucocorticoides suprimen pronto a los andrógenos suprarrenales, la prueba de supresión con dexametasona distingue si la superproducción de andrógenos tiene lugar en los ovarios o en las glándulas suprarrenales. Se extrae una muestra de sangre antes y después de la administración de dexametasona (0.5 mg por vía oral cada 6 h durante cuatro días). Una supresión de la testosterona libre en plasma en el intervalo normal sugiere un origen suprarrenal; una supresión incompleta sugiere un exceso de andrógenos de origen ovárico. La prueba de supresión aplicando 1 mg de dexametasona por la noche y cuantificando a las 8:00 horas el cortisol sérico, es útil si se tiene la sospecha clínica del síndrome de Cushing (cap. 342).

La CAH no clásica suele deberse a déficit de 21-hidroxilasa, pero también se origina por defectos autosómicos recesivos de otras enzimas esteroidogénicas necesarias para la síntesis suprarrenal de corticosteroides (cap. 342). Debido al defecto enzimático, la glándula suprarrenal no puede secretar glucocorticoides de manera eficaz (en particular cortisol), esto origina una menor inhibición de retroalimentación negativa de ACTH, lo cual causa hiperplasia suprarrenal compensatoria y acumulación de precursores de esteroides que más tarde son transformados en andrógenos.

El déficit de 21-hidroxilasa puede excluirse con seguridad si se determina un nivel de 17-hidroxiprogesterona por la mañana  $< 6$  nmol/L ( $< 2$   $\mu\text{g/L}$ ) (obtenido en la fase folicular). Otra forma de diagnosticar el déficit de 21-hidroxilasa consiste en la valoración de 17-hidroxiprogesterona 1 h después de administrar 250  $\mu\text{g}$  de ACTH sintética (cosintropina) por vía intravenosa.

## TRATAMIENTO Hirsutismo

El tratamiento del hirsutismo puede llevarse a cabo con fármacos o mediante técnicas mecánicas de eliminación del pelo. En todos los casos se deben considerar los tratamientos no farmacológicos, ya sea como tratamiento exclusivo o bien como tratamiento complementario.

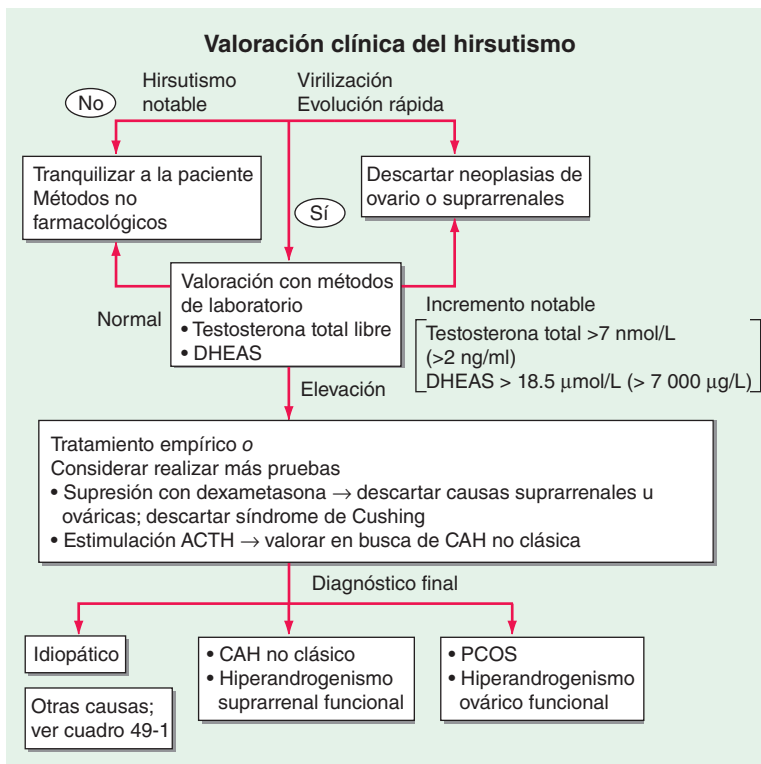
Entre los tratamientos no farmacológicos se encuentran: 1) blanquear el pelo; 2) métodos de depilación (eliminación del pelo de la superficie de la piel) como el rasurado y los métodos químicos, o 3) métodos depilatorios (eliminación del pelo junto con la raíz) como el arrancamiento, tratamiento con cera, electrólisis y tratamiento con láser. A pesar de lo que puede parecer, el rasurado no aumenta la velocidad de crecimiento del pelo ni su densidad. Los tratamientos depilatorios químicos pueden resultar útiles en el hirsutismo leve que únicamente afecta a zonas de piel limitadas, aunque en algunos casos irritan la piel. El tratamiento con cera elimina el pelo temporalmente, pero es un tratamiento incómodo. La electrólisis resulta eficaz para eliminar el pelo de un modo más permanente, sobre todo si la realiza un electrólogo experto. La fototerapia con láser parece ser eficaz para eliminar el pelo; retrasa su reaparición y, en algunos pacientes, lo elimina de forma permanente. Se están evaluando los efectos y complicaciones a largo plazo vinculados al tratamiento con láser.

El tratamiento farmacológico se dirige a interrumpir uno o más de los pasos de la vía de síntesis y acción de andrógenos: 1) supresión de la producción de andrógenos en el ovario, en las suprarrenales o en ambos; 2) incremento de proteínas plasmáticas fijadoras de andrógenos, particularmente SHBG; 3) alteración de la conversión periférica de precursores de los andrógenos en andrógenos activos, y 4) inhibición de la acción de los andrógenos en los tejidos efectores. La disminución del crecimiento del pelo no suele ser evidente hasta los cuatro a seis meses después del inicio del tratamiento farmacológico y en la mayor parte de los casos es moderada.

El tratamiento mediante la combinación de estrógenos y progestágenos, en forma de anticonceptivos orales, suele ser el tratamiento endocrino preferente para el hirsutismo y el acné después de los métodos cosméticos y dermatológicos. El componente estrogénico de la mayor parte de los anticonceptivos orales utilizados en la actualidad es el etinilestradiol o el mestranol. La supresión de la LH hace que disminuya la producción de andrógenos en el ovario. La disminución de las concentraciones de andrógenos también induce un aumento de SHBG relacionado con la dosis, disminuyendo así la fracción de testosterona plasmática libre. También se ha demostrado que el tratamiento combinado disminuye el DHEAS, quizá al reducir las concentraciones de ACTH. Los estrógenos tienen un efecto supresor directo y dependiente de la dosis sobre la función de la célula sebácea.

La elección de un anticonceptivo oral específico debe estar basada en el componente progestágeno, ya que éste varía en cuanto a su efecto supresor de la cantidad de SHBG y su potencial androgénico. El diacetato de etinodiol presenta un potencial androgénico relativamente bajo, mientras que progestágenos como el norgestrel y el levonorgestrel son especialmente androgénicos, como lo demuestra su atenuación del aumento de SHBG inducido por los estrógenos. El norgestimato representa a la nueva generación de progestágenos que prácticamente carecen de efectos androgénicos. En Estados Unidos se ha aprobado el uso de drospirenona, un análogo de espironolactona que posee actividades antiminerlocorticoide y antiandrogénica, como sustancia progestacional en combinación con el etinilestradiol.

Los anticonceptivos orales están contraindicados en mujeres con antecedentes de enfermedad tromboembólica o con cáncer de mama u otros cánceres dependientes de estrógenos (cap. 348). El tabaquismo, la hipertensión o la migraña constituyen contraindicaciones relativas



**Figura 49-2** Algoritmo para la valoración y el diagnóstico diferencial del hirsutismo. ACTH, hormona adrenocorticotrópica; CAH, hiperplasia suprarrenal congénita; DHEAS, forma sulfatada de dehidroepiandrosterona; PCOS, síndrome de ovario poliquístico.

para el uso de anticonceptivos orales. En la mayor parte de los estudios, el tratamiento exclusivo con estrógenos y progesterona mejora la extensión del acné en un máximo de 50 a 70%. Por lo contrario, el efecto en el crecimiento del pelo no se evidencia durante seis meses y el efecto máximo requiere nueve a 12 meses debido a la duración del ciclo de crecimiento del pelo. La mejoría del hirsutismo es característica en 20% pero podría ser una detención en el avance del crecimiento del pelo.

Los andrógenos suprarrenales son más sensibles que el cortisol a los efectos supresores de los glucocorticoides. Por consiguiente, los glucocorticoides constituyen la base principal del tratamiento de pacientes con CAH. Si bien se ha comunicado que los glucocorticoides restablecen la función ovulatoria en algunas mujeres con PCOS, este efecto es extremadamente variable. Debido a los efectos secundarios del exceso de glucocorticoides deben utilizarse dosis bajas. Se debe administrar dexametasona (0.2 a 0.5 mg) o prednisona (5 a 10 mg) a la hora de acostarse para lograr una supresión máxima mediante la inhibición de la elevación nocturna de ACTH.

El acetato de ciproterona es el antiandrógeno prototípico. Actúa principalmente mediante inhibición competitiva de la unión de testosterona y DHT a los receptores androgénicos. Además, puede potenciar la eliminación metabólica de testosterona mediante la inducción de enzimas hepáticas. Aunque no está aprobado su uso en Estados Unidos, el acetato de ciproterona se utiliza mucho en Canadá, México y Europa. La ciproterona (50 a 100 mg) se administra en los días 1 a 15 del ciclo menstrual y el etinilestradiol (50 µg) en los días 5 a 26. Los efectos secundarios que puede producir el acetato de ciproterona son sangrado uterino irregular, náusea, cefalea, fatiga, aumento de peso y disminución de la libido.

La espironolactona, que por lo común se utiliza como un antagonista mineralocorticoide, también es un antiandrógeno débil. Resulta casi tan eficaz como el acetato de ciproterona cuando se utiliza en dosis suficientemente altas (100 a 200 mg/día). Se debe hacer un control periódico de los pacientes para detectar hiperpotemia o hipertensión, aunque estos efectos secundarios son poco frecuentes. Debe evitarse el embarazo por el riesgo de feminización de los fetos masculinos. La espironolactona también puede producir irregularidades menstruales. Suele usarse en combinación con un

anticonceptivo oral, que suprime la producción de andrógeno por los ovarios y es útil para evitar la concepción.

La flutamida es un potente antiandrógeno no esteroideo que resulta eficaz en el tratamiento del hirsutismo, pero el temor a la inducción de disfunción hepatocelular ha limitado su uso. La finasterida es un inhibidor competitivo de la reductasa 5 $\alpha$  tipo 2. Se han observado efectos beneficiosos sobre el hirsutismo, pero el predominio de reductasa 5 $\alpha$  tipo 1 en la unidad pilosebácea parece ser responsable de su limitada eficacia. La finasterida también podría alterar la diferenciación sexual en los fetos varones, por lo que debe evitarse en mujeres que pudieran quedar embarazadas.

En Estados Unidos se ha aprobado el uso de la crema de eflornitina como un tratamiento nuevo del vello facial excesivo en las mujeres, pero no se ha definido su eficacia a largo plazo. Puede irritar la piel si se abusa de su empleo. Por último, la selección de cualquier sustancia específica debe adaptarse a las necesidades propias de la mujer en tratamiento. Como se destacó, la farmacoterapia contra el hirsutismo debe utilizarse junto con estrategias no farmacológicas. Es también útil revisar el perfil que sigue la distribución capilar en la mujer de la población normal, para evitar esperanzas irreales.

### LECTURAS ADICIONALES

- EHRMANN DA: Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 352:1223, 2005
- MARTIN KA et al: Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 93:1105, 2008
- PALL M et al: The phenotype of hirsute women: A comparison of polycystic ovary syndrome and 21-hydroxylase-deficient nonclassical adrenal hyperplasia. *Fertil Steril* 94:684, 2010
- RATHNAYAKE D, SINCLAIR: Innovative use of spironolactone as an antiandrogen in the treatment of female pattern hair loss. *Dermatol Clin* 28:611, 2010
- SWIGLO BA et al: Antiandrogens for the treatment of hirsutism: A systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 93:1153, 2008

## CAPÍTULO 50

# Trastornos menstruales y dolor pélvico

Janet E. Hall

Los trastornos menstruales pueden ser la manifestación de alguna anomalía primaria que pudiera tener consecuencias en la salud a largo plazo. La expulsión frecuente o duradera de sangre suele hacer que la mujer solicite atención médica, pero la expulsión poco frecuente o nula es menos molesta o difícil y es probable que la paciente no lo informe o solicite consulta. De ese modo, una parte importante de la entrevista con cualquier mujer son sus antecedentes menstruales particularizados. El dolor pélvico es una molestia frecuente que puede depender de alguna anomalía de los órganos de la reproducción, pero puede provenir también del aparato gastrointestinal y genitourinario o del sistema mus-

culoesquelético. En algunos casos el dolor puede requerir atención quirúrgica de urgencia.

### TRASTORNOS MENSTRUALES

#### DEFINICIÓN Y PREVALENCIA

El término *amenorrea* denota la ausencia de periodos menstruales. Se le clasifica como *primaria* si la mujer nunca ha tenido expulsión de menstruación en ausencia de hormonoterapia o *secundaria* si ya ha presentado una menstruación previa y no menstrúa por tres a seis meses. La amenorrea primaria es una enfermedad rara con una frecuencia menor de 1% de la población femenina. Sin embargo, entre 3 y 5% de las mujeres experimenta mínimo tres meses de amenorrea secundaria en determinado año. No se ha demostrado que la raza ni la etnia influyan en la prevalencia de la amenorrea. No obstante, por la importancia de una alimentación adecuada para la función reproductiva normal, tanto la edad de la menarca como la prevalencia de amenorrea secundaria varían considerablemente en las distintas regiones del mundo.

La *oligomenorrea* se define como ciclos >35 días o <10 menstruaciones al año. La frecuencia y el volumen del sangrado vaginal son irregulares en la oligomenorrea. Suele acompañarse de falta de ovulación,

situación que también se observa con los intervalos intermenstruales menores de 24 días o sangrado transvaginal que dura más de siete días. Recibe el nombre de *sangrado uterino disfuncional* la expulsión frecuente o irregular y abundante de sangre, después de descartar lesiones anatómicas del útero o diátesis hemorrágica.

### Amenorrea primaria

De manera tradicional, la amenorrea primaria se define como la ausencia de menstruación en una mujer a los 16 años de edad. Sin embargo, se deben investigar otros factores como crecimiento, características sexuales secundarias, la presencia de dolor pélvico cíclico y la tendencia secular a que la menarquia surja en etapa más temprana, en particular en jóvenes estadounidenses de raza negra, pues todos ellos influyen en la edad en que surge la amenorrea primaria. Así, la valoración de la amenorrea se inicia a los 15 o 16 años, en presencia de crecimiento y características sexuales secundarias normales; se valora a los 13 años en caso de no haber características sexuales secundarias o si la talla es menor del tercer percentil; a los 12 o 13 años en caso de que se hayan desarrollado las mamas y haya dolor pélvico cíclico y en los dos años siguientes al desarrollo mamario si no ha habido menarquia.

### Amenorrea secundaria u oligomenorrea

La anovulación y los ciclos irregulares son relativamente frecuentes de dos a cuatro años después de la menarquia y durante uno a dos años antes del periodo menstrual final. En los años intermedios la duración del ciclo menstrual es de 28 días, en promedio, y el intervalo intermenstrual normal va de 25 a 35 días. La variabilidad de un ciclo a otro en la mujer individual que ovula de manera constante suele ser de más o menos dos días. El embarazo es la causa más común de amenorrea y hay que descartarlo al inicio de cualquier valoración de irregularidades menstruales. Sin embargo, varias mujeres presentan ausencia de un periodo menstrual de cuando en cuando. El hecho de que la amenorrea secundaria dure tres o más meses debe obligar a la valoración de la paciente así como el antecedente de intervalos intermenstruales mayores de 35 días o menores de 21 días o la expulsión de sangre que persiste por más de siete días.

### ■ DIAGNÓSTICO

La valoración de la disfunción menstrual depende del conocimiento de las interrelaciones entre los cuatro componentes críticos del aparato reproductor: 1) hipotálamo; 2) hipófisis; 3) ovarios, y 4) útero y conducto de salida (vaginal) (fig 50-1; cap. 347). Este sistema funciona gracias a complejos de retroalimentación negativa y positiva en que participan los esteroides (estradiol y progesterona) y los péptidos ováricos (inhibina B e inhibina A) y las hormonas de hipotálamo [hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*)] e hipofisarias [hormonas foliculoestimulante (FSH, *follicle-stimulating hormone*) y luteinizante (LH, *luteinizing hormone*)] que son componentes de este sistema (fig. 50-1).

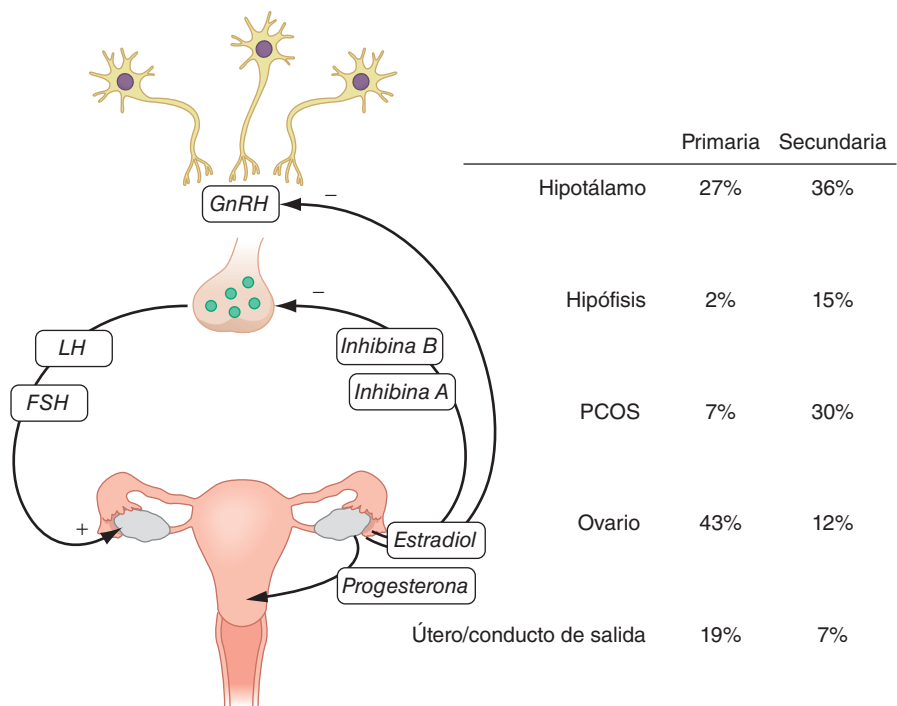
Se debe clasificar a los trastornos de la función menstrual en dos categorías principales: trastornos del útero y el conducto de salida y alteraciones de la ovulación. Muchas de las causas que causan amenorrea primaria son congénitas, pero se les identifica hasta la pubertad (p. ej., anomalías genéticas, cromosómicas y anatómicas). Todas las causas de amenorrea secundaria también pueden originar la forma primaria.

### Trastornos del útero o del conducto de salida

En forma típica, las anomalías del útero y del conducto de salida se manifiestan al inicio como amenorrea primaria. En mujeres con desarrollo puberal normal y “vagina ciega”, el diagnóstico diferencial incluye *obstrucción* por un tabique vaginal transverso o himen imperforado; *agenesia de conductos de Müller* (síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser) que se ha vinculado con mutaciones en el gen *WNT4* y *síndrome de insensibilidad a los andrógenos* (AIS, *androgen insensitivity syndrome*), que es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X que explica casi 10% de todos los casos de amenorrea primaria (cap. 346). Las personas con AIS tienen un cariotipo 46 XY, pero al no mostrar reactividad del receptor de andrógeno pueden presentar subandrogonización profunda y genitales externos femeninos. La ausencia de vello púbico y axilar las diferencia, sobre bases clínicas, de las personas con agenesia de conductos de Müller. El *síndrome de Asherman* tiene como manifestación inicial amenorrea secundaria o hipomenorrea y es consecuencia de la obliteración parcial o completa de la cavidad uterina por adherencias que impiden el crecimiento normal y el desprendimiento del endometrio. El legrado que se realiza en caso de complicaciones del embarazo provoca más de 90% de los casos de esta patología; la tuberculosis genital es una causa importante en regiones endémicas.

### TRATAMIENTO Trastornos del útero o del conducto de salida

La *obstrucción* del conducto de salida requiere corrección quirúrgica. En esta situación aumenta el riesgo de endometriosis, quizá por el flujo menstrual retrógrado. La *agenesia de los conductos de Müller* también requiere intervención quirúrgica, aunque en algunas mujeres es suficiente la dilatación vaginal. La función ovárica es normal y por ello se pueden utilizar técnicas de reproducción asistida con



**Figura 50-1** Participación del eje hipotálamo-hipófisis-ovario en el origen de la amenorrea. La secreción de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) por el hipotálamo estimula la secreción de la hormona foliculoestimulante (FSH) y la luteinizante (LH) por la hipófisis, para inducir la foliculogénesis y la esteroidogénesis ováricas. La secreción de estradiol y progesterona por los ovarios controla el desprendimiento del endometrio, con lo que se origina la menstruación y en combinación con las inhibinas, permite la regulación retroalimentaria del hipotálamo y la hipófisis para controlar la secreción de FSH y LH. La prevalencia de amenorrea que es consecuencia de anomalías en cada nivel del aparato reproductor (hipófisis, ovario, útero y conducto de salida) varía con el hecho de si es primaria o secundaria. PCOS, síndrome de ovarios poliquísticos.



una portadora “subrogada”. El *síndrome de resistencia a andrógenos* obliga a una gonadectomía, porque existe el riesgo de gonadoblastoma en las gónadas disgénicas. No hay acuerdo en cuanto a si esto debe realizarse al inicio de la niñez o una vez que termina el desarrollo de las mamas. La reposición de estrógenos está indicada después de la gonadectomía y a veces se necesita dilatación vaginal que permita el coito.

**Alteración de la ovulación**

Después de descartar las anomalías del útero y del conducto de salida, las demás causas de amenorrea comprenden trastornos de la ovulación. El diagnóstico diferencial se basa en los resultados de los primeros estudios, que incluyen una prueba de embarazo, gonadotropinas (para determinar si la causa probable es ovárica o central) y valoración de hiperandrogenismo (fig. 50-2).

**Hipogonadismo hipogonadotrópico** Las anomalías anatómicas, genéticas o funcionales que interfieren en la secreción de GnRH hipotalámicos o reactividad hipofisaria normal a GnRH, presentan concentraciones bajas de estrógeno y concentraciones normales o bajas de LH y FSH. Los tumores y enfermedades infiltrantes, si bien son relativamente raros, deben incluirse en el diagnóstico diferencial de hipogonadismo hipogonadotrópico (cap. 339). La sintomatología inicial puede ser de amenorrea primaria o secundaria. Aparecen a veces otros signos que sugieren disfunción de hipotálamo o hipófisis, como talla corta, diabetes insípida, galactorrea o cefalea. El hipogonadismo hipogonadotrópico también puede aparecer después de radiación craneal. En el periodo posparto puede depender de necrosis hipofisaria (síndrome de Sheehan) o de hipofisitis linfocítica. La disfunción reproductiva suele acom-

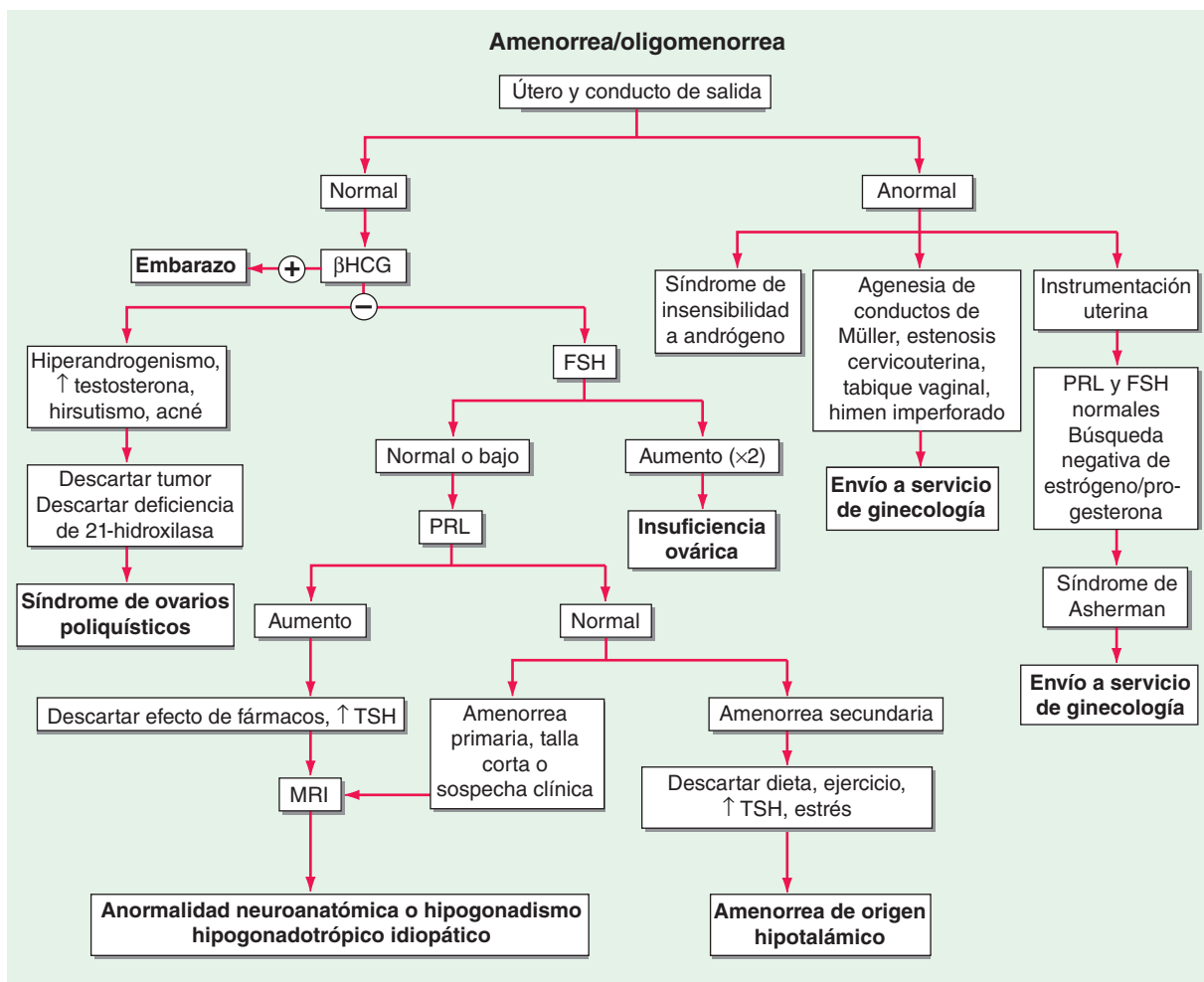
pañarse de hiperprolactinemia, sea por lesiones neuroanatómicas o fármacos, razones por las cuales hay que cuantificar la prolactina en toda persona con hipogonadismo hipogonadotrópico (cap. 339).

Existe hipogonadismo hipogonadotrópico aislado (IHH, *isolated hypogonadotropic hypogonadism*) en algunas mujeres, pero es más frecuente en varones. Esta enfermedad se manifiesta en la mujer con amenorrea primaria y se acompaña de anosmia en 50% de los casos (llamado síndrome de Kallmann). En 35% de los pacientes (caps. 346 y 347) se han identificado causas genéticas de hipogonadismo hipogonadotrópico aislado.

La amenorrea hipotalámica funcional (HA, *hypothalamic amenorrhea*) es causada por una diferencia entre el consumo de energía y el ingreso de productos energéticos. Los estudios más recientes indican que ciertas variantes de los genes vinculados con el IHH aumentan la sensibilidad a estos estímulos ambientales, lo que explica de manera parcial las variaciones clínicas de esta enfermedad.

La secreción de leptina puede intervenir decisivamente en la transducción de las señales que llegan de la periferia al hipotálamo, en la HA. El eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales también puede intervenir. El diagnóstico de HA por lo común se hace con base en los datos del interrogatorio y exploración física cuidadosos y la demostración de concentraciones bajas de gonadotropinas y normales de prolactina. Se descartan de manera específica (cap. 79) trastornos de la alimentación y enfermedades crónicas. Los datos atípicos del interrogatorio, la cefalea, los signos y otras disfunciones hipotalámicas o la hiperprolactinemia, incluso si es leve, obligan a realizar estudios imagenológicos del cráneo, como CT o resonancia magnética (MRI), para descartar una causa neuroanatómica.

**Hipogonadismo hipergonadotrópico** La insuficiencia ovárica se considera prematura si afecta a mujeres antes de los 40 años y corresponde a casi



**Figura 50-2** Algoritmo para valoración de la amenorrea. βhCG, gonadotropina coriónica humana beta; PRL, prolactina; FSH, hormona foliculoestimulante; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

10% de los casos de amenorrea secundaria. El término *insuficiencia ovárica primaria* (POI, *primary ovarian insufficiency*) ha sustituido a los términos *menopausia precoz* e *insuficiencia ovárica precoz*, puesto que ahora se sabe que esta enfermedad representa un espectro de función ovárica deficiente.

Se acompaña con pérdida del elemento restrictivo de retroalimentación negativa en el hipotálamo y la hipófisis, con lo cual aumentan las concentraciones de FSH y LH. La FSH es un mejor marcador de la insuficiencia ovárica, pues sus concentraciones son menos variables que las de la LH. Al igual que con la menopausia natural, la insuficiencia ovárica prematura (POF, *premature ovarian failure*) puede aparecer y desaparecer y se necesitan cuantificaciones seriadas para confirmar el diagnóstico.

Una vez confirmado el diagnóstico de POF, se realizan nuevos estudios porque otros problemas médicos pueden acompañar a esta entidad. Por ejemplo, la POF acompaña a diversas anomalías cromosómicas como el síndrome de Turner, síndromes de insuficiencia poliglandular autoinmunitaria, secundarios a radioterapia o quimioterapia y galactosemia. Es importante saber que la insuficiencia ovárica temprana aparece en portadoras premutacionales del síndrome de cromosoma X frágil, porque aumenta el riesgo de retraso mental profundo en hijos varones con mutaciones de *FMRI*. Sin embargo, en la mayor parte de los casos se identifica una causa.

El hipogonadismo hipergonadotrópico surge raras veces en otros trastornos, como las mutaciones en los receptores de FSH o LH. La deficiencia de aromatas y de  $17\alpha$ -hidroxilasa se acompaña de incremento de la concentración de gonadotropinas, con hiperandrogenismo e hipertensión, respectivamente. En términos generales, los tumores secretores de gonadotropinas en mujeres en etapa reproductiva, suelen mostrar con más frecuencia al inicio, concentraciones mayores de estrógeno y no menores y originan hiperestimulación ovárica o sangrado uterino disfuncional.

### TRATAMIENTO Amenorrea causada por alteraciones hipogonadotrópicas e hipergonadotrópicas

La amenorrea casi siempre aparece con concentraciones bajas de estrógenos que persisten por largo tiempo, causada por hipogonadismo hipogonadotrópico o por insuficiencia ovárica. La aparición de características sexuales secundarias requiere el ajuste gradual de reposición a base de estradiol con la adición final de un progestágeno. Los síntomas de hipoestrogenismo se tratan con sustitución hormonal o anticonceptivos orales. Las personas con hipogonadismo hipogonadotrópico interesadas en la fecundidad necesitan recibir GnRH en forma pulsátil u FSH y LH exógenas, en tanto que las mujeres con insuficiencia ovárica pueden pensar en la donación de ovocitos, en quienes existen buenas posibilidades de lograr resultados satisfactorios.

**Síndrome de ovarios poliquísticos (PCOS)** Esta enfermedad se diagnostica con base en la presencia de signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo, así como amenorrea u oligomenorrea y la presencia ecográfica de ovarios poliquísticos. Cerca de 50% de las pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos es obesa y a menudo manifiesta anomalías en la dinámica de la insulina, como síndrome metabólico. Los síntomas por lo general se originan poco después de la menarquia y evolucionan lentamente. Las mujeres delgadas con síndrome de ovarios poliquísticos (PCOS, *polycystic ovarian syndrome*) suelen tener concentraciones altas de LH en presencia de concentraciones normales o bajas de FSH y estradiol. La anomalía de LH/FSH es menos intensa en obesas, en quienes la resistencia a la insulina constituye un signo más notable.

### TRATAMIENTO Síndrome de ovarios poliquísticos

La principal anomalía de mujeres con PCOS es que no hay ovulación regular ni predecible. Por este motivo, pueden presentar sangrado uterino disfuncional e hiperplasia endometrial vinculada

a la exposición a estrógenos no antagonizada. Se puede lograr la protección endometrial con anticonceptivos o con progestágenos (acetato de medroxiprogesterona, 5 a 10 mg o progesterona micronizada, 200 mg/día durante 10 a 14 días de cada mes). Los anticonceptivos orales son útiles para tratar síntomas de hiperandrogenismo y también la espironolactona que actúa como un antagonista débil del receptor de andrógenos. En algunas mujeres puede tratarse el síndrome metabólico coexistente ([cap. 242](#)). Para las interesadas en la reproducción y descendencia, la primera etapa importante es el control ponderal. El citrato de clomifeno es muy eficaz como tratamiento de primera línea, con la adición de metformina o sin ella. Las gonadotropinas exógenas pueden ser usadas por clínicos expertos.

### DOLOR PÉLVICO

El mecanismo que origina el dolor pélvico es similar al que causa el dolor abdominal ([cap. 13](#)) e incluye inflamación del peritoneo parietal, obstrucción de alguna víscera hueca, perturbaciones vasculares y dolor que se origina en la pared abdominal. El dolor pélvico puede traducir enfermedad pélvica *per se*, pero también puede reflejar problemas extrapélvicos que causan dolor referido que se percibe en la pelvis. Incluso en 60% de los casos, el dolor pélvico se puede atribuir a problemas de vías gastrointestinales como apendicitis, colecistitis, infecciones, obstrucción intestinal, diverticulitis o enteropatías inflamatorias. Otra de las causas frecuentes de dolor pélvico son los trastornos de vías urinarias y el sistema musculoesquelético.

#### ESTUDIO DEL PACIENTE

#### Dolor pélvico

El interrogatorio minucioso que incluya el tipo, sitio, radiación e incremento o decremento de la intensidad del dolor es útil para identificar la causa del dolor pélvico agudo. Se deben buscar vínculos específicos con sangrado transvaginal, actividad sexual, defecación, micción, movimiento o consumo de alimentos. Es esencial el antecedente menstrual cuidadoso para valorar la posibilidad de un embarazo. Saber si el dolor es agudo y no crónico y cíclico y no cíclico son elementos que orientarán en nuevos estudios ([cuadro 50-1](#)). Sin embargo, los problemas que originan dolor cíclico a veces causan dolor no cíclico y también es válida la situación contraria.

### DOLOR PÉLVICO AGUDO

La *enfermedad inflamatoria pélvica* a menudo tiene como manifestación inicial dolor bilateral en el hipogastrio. Por lo regular tiene inicio reciente y se exacerba por el coito o movimientos oscilatorios. En casi 50% de

### CUADRO 50-1 Causas de dolor pélvico

	Agudo	Crónico
Dolor pélvico cíclico		Síntomas premenstruales Dolor intermenstrual Dismenorrea Endometriosis
Dolor pélvico no cíclico	Enfermedad inflamatoria pélvica Rotura o hemorragia en un quiste ovárico o torsión de ovario Embarazo ectópico Endometritis Crecimiento "o degeneración" agudo de miomas uterinos	Síndrome de congestión pélvica Adherencias y retroversión del útero Cánceres en el aparato reproductor femenino Vulvodinia Antecedente de abuso sexual

las mujeres, hay fiebre y en 33%, sangrado uterino anormal. Puede haber secreción vaginal reciente, uretritis y escalofríos, pero son signos menos específicos. Al inicio, *alteraciones de los anexos* pueden manifestarse de forma aguda por rotura, hemorragia o torsión de quistes y con menor frecuencia neoplasias de ovario, trompas de Falopio o áreas paraováricas. Puede haber fiebre con la torsión ovárica. El *embarazo ectópico* se acompaña de dolor en las fosas ilíacas o en el hipogastrio, sangrado transvaginal y anomalías del ciclo menstrual y los signos clínicos suelen aparecer seis a ocho semanas después de la última menstruación normal. Puede haber signos ortostáticos y fiebre. Algunos factores de riesgo son la presencia de patología tubaria identificada, embarazos ectópicos previos, antecedente de infertilidad, exposición al dietilestilbestrol (DES) durante la vida fetal de la mujer o el haber presentado infecciones pélvicas. Las *patologías uterinas* incluyen endometritis y, con menor frecuencia, leiomiomas (fibromas) en degeneración. La endometritis suele acompañarse de sangrado transvaginal y signos generalizados de infección. Aparece en un marco de infecciones de transmisión sexual, maniobras de instrumentación uterina o infección posparto.

Son útiles para confirmar el diagnóstico y orientar el tratamiento, la práctica de una prueba sensible de embarazo, biometría hemática completa con fórmula diferencial, análisis de orina, pruebas para identificar infecciones por clamidias y gonococos y la ecografía abdominal.

### TRATAMIENTO Dolor pélvico agudo

El tratamiento depende de la causa sospechada, pero a veces es necesaria una intervención quirúrgica o ginecológica. El tratamiento conservador es un aspecto importante por considerar en el caso de quistes ováricos sin torsión, para evitar operaciones ginecológicas innecesarias y el riesgo ulterior de esterilidad por las adherencias. En la actualidad la mayor parte de los embarazos ectópicos sin rotura se tratan con metotrexato, que es eficaz en 84 a 96% de las mujeres. Sin embargo a veces se necesita tratamiento quirúrgico.

### DOLOR PÉLVICO CRÓNICO

Algunas mujeres presentan molestias al momento de la ovulación (*dolor intermenstrual*); puede ser muy intenso aunque por lo común es breve. Se piensa que en el mecanismo interviene la expansión rápida del folículo dominante, aunque puede ser causado por irritación peritoneal por el líquido folicular liberado al momento de la ovulación. Muchas mujeres presentan síntomas premenstruales como molestias en las mamas, "antojo" de alimentos y distensión o molestias abdominales. Estos síntomas moliminales permiten anticipar la ovulación aunque su ausencia es menos útil.

### Dismenorrea

El término denota las molestias de tipo cólico en la parte baja del abdomen que comienzan con la menstruación y que disminuyen poco a poco en las 12 a 72 h siguientes. A veces se acompaña de náusea, diarrea, fatiga y cefalea. Afecta a 60 a 93% de las adolescentes y comienza con el establecimiento de los ciclos ovulatorios regulares. Su prevalencia disminuye después del embarazo y con el empleo de anticonceptivos orales.

La *dismenorrea primaria* es consecuencia de mayores reservas de precursores de prostaglandinas, generados por la estimulación secuencial del útero por estrógeno y progesterona. En la menstruación los precursores son convertidos en prostaglandinas que causan contracciones uterinas intensas, menor flujo sanguíneo y mayor hipersensibilidad de nervios periféricos, lo que culmina en dolor.

La *dismenorrea secundaria* es causada por alteraciones básicas en el aparato reproductor femenino. La *endometriosis* es consecuencia de la presencia de glándulas y estroma endometriales fuera del útero. Los depósitos de endometrio ectópico reaccionan a la estimulación hormonal y causan dismenorrea, que suele aparecer unos días antes de la menstruación. La endometriosis puede acompañarse de dolor durante el coito (dispareunia), defecación dolorosa y nódulos dolorosos en el ligamento uterosacro. La fibrosis y las adherencias en ocasiones causan desplazamiento del cuello uterino hacia un lado. Puede aumentar el nivel de CA125, pero es muy poco su valor predictivo negativo. Para el diagnóstico definitivo se necesita una laparoscopia. La magnitud de los síntomas no siempre es un elemento que prediga la extensión de la endometriosis. Otras causas secundarias de dismenorrea incluyen adenomiosis, trastorno causado por la presencia de glándulas y estroma endometriales ectópicos dentro del miometrio. La estenosis cervicouterina puede ser consecuencia de traumatismo, infección u operaciones.

### TRATAMIENTO Dismenorrea

En el tratamiento de la dismenorrea se puede obtener algún beneficio con la aplicación local de calor; el uso de vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> y E y magnesio; la acupuntura, el yoga y el ejercicio. Sin embargo, los productos más eficaces son los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) y con ellos se obtiene más de 80% de respuesta sostenida. El ibuprofeno, el naproxeno, el cetoprofeno, el ácido mefenámico y la nimesulida son todos mejores que el placebo. Su administración se inicia un día antes de la fecha prevista de la menstruación y por lo común se continúa durante dos a tres días. Los anticonceptivos orales también reducen los síntomas de la dismenorrea. El hecho de que la sintomatología no mejore con NSAID y anticonceptivos orales sugiere un problema del aparato reproductor femenino, como endometriosis, y se debe realizar una laparoscopia diagnóstica para orientar el tratamiento ulterior.

### LECTURAS ADICIONALES

- GORDON CM: Clinical practice: Functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 33:365, 2010
- HALL JE: Neuroendocrine control of the menstrual cycle, in *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology*, 6th ed, JF Strauss III, RL Barbieri (eds). Philadelphia, Elsevier, 2009, pp 139–154
- HOWARD FM: Endometriosis and mechanisms of pelvic pain. *J Minim Invasive Gynecol* 16:540, 2009
- NELSON LM: Clinical practice: Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 360:606, 2009
- PALLAIS JC et al: Kallmann syndrome, in *GeneReviews*, RA Pagon et al (eds). Seattle, University of Washington, 1993–2007 [updated April 8, 2010]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene>
- SULTAN C et al: Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: Recent clinical and genetic findings. *Gynecol Endocrinol* 25:88, 2009
- WITTENBERGER MD et al: The FMR1 premutation and reproduction. *Fertil Steril* 87:456, 2007
- ZAHRADNIK HP et al: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hormonal contraceptives for pain relief from dysmenorrhea: A review. *Contraception* 81:185, 2010



## CAPÍTULO 51

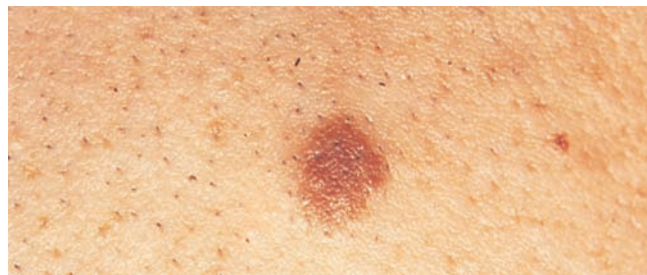
## Valoración del paciente con trastornos cutáneos

Thomas J. Lawley  
Kim B. Yancey

La dificultad del examen de la piel radica en distinguir lo normal de lo anormal y los signos importantes de los triviales, así como en integrar los signos y síntomas pertinentes en un diagnóstico diferencial apropiado. El hecho de que el mayor órgano corporal resulte visible es a la vez una ventaja y un inconveniente para los que lo examinan. Es una ventaja porque no se necesita ningún instrumento especial aparte de una lupa y porque es posible tomar muestras para biopsia con pocas molestias. Sin embargo, el observador casual puede verse abrumado por una gran variedad de estímulos y pasar por alto importantes signos sutiles de enfermedades cutáneas o generalizadas. Por ejemplo, las desigualdades de color y forma, en ocasiones mínimas, que diferencian a un melanoma maligno (fig. 51-1) de un nevo pigmentario benigno (fig. 51-2) pueden ser difíciles de identificar. Con el fin de facilitar la interpretación de las lesiones cutáneas se han desarrollado diversos términos descriptivos para clasificarlas (cuadros 51-1 a 51-3; fig. 51-3) y para formular un diagnóstico diferencial (cuadro 51-4). Por ejemplo, la presencia de un gran número de pápulas descamativas, por lo general indicativa de una psoriasis o dermatitis atópica, sitúa al paciente en una categoría diagnóstica diferente de quienes presentan pápulas hemorrágicas, que suelen ser un signo de vasculitis o de sepsis (fig. 51-4 y 51-5, respectivamente). Es importante diferenciar entre lesiones cutáneas primarias y secundarias. Si el explorador se centra en las erosiones lineales que se extienden sobre una zona de eritema y descamación, puede suponer erróneamente que la erosión es la lesión primaria y que el eritema y la



**Figura 51-1** Melanoma superficial "en extensión". Es el tipo de melanoma más común. Las lesiones por lo común tienen carácter asimétrico, irregularidad de bordes, diversidad de colores (negro, azul, pardo, rosa y blanco), más de 6 mm de diámetro y antecedentes de modificaciones (como aumento de tamaño o aparición de síntomas coexistentes como prurito o dolor).



**Figura 51-2** Nevo nevomelanocítico. Los nevos son proliferaciones benignas de nevomelanocitos, caracterizadas por máculas o pápulas hiperpigmentadas, con bordes regulares y color uniforme.

descamación son secundarios, aunque la interpretación correcta sería que el paciente padece una dermatitis eczematosa pruriginosa y las erosiones han sido producidas por el rascado.

## ESTUDIO DEL PACIENTE

## Trastornos de la piel

Al examinar la piel se aconseja valorar al paciente antes de elaborar una historia detallada. Así, es seguro que se evalúe toda la superficie cutánea y los hallazgos objetivos podrán integrarse con los recabados en el historial. En el examen de la piel es preciso observar y tener

## CUADRO 51-1 Descripciones de lesiones primarias de la piel

**Mancha o mácula:** lesión hiperocrómica plana con diámetro menor de 2 cm, que no sobresale de la superficie de la piel vecina. Uno de los prototipos de mácula hiperpigmentada es la efélide o peca.

**Placa:** lesión plana mayor de 2 cm de diámetro, de color distinto del de la piel vecina. Difiere de la mácula sólo en tamaño.

**Pápula:** lesión sólida pequeña, con diámetro <0.5 cm, que sobresale de la superficie de la piel vecina y es palpable (p. ej., comedón cerrado en acné).

**Nódulo:** lesión firme de mayor tamaño (0.5-5.0 cm) que sobresale de la superficie de la piel vecina; difiere de la pápula sólo en tamaño (p. ej., nevo nevomelanocítico dérmico).

**Tumor:** neoplasia sólida sobresaliente con más de 5 cm de diámetro.

**Placa:** gran lesión sobresaliente aplanada (mayor de 1 cm); los bordes están bien definidos (como en la psoriasis) o se fusionan poco a poco con la piel vecina (como en la dermatitis eczematosa).

**Vesícula:** elevación circunscrita de la piel, llena de líquido, de menos de 0.5 cm de diámetro, que sobresale del plano de la piel vecina. Por lo regular contiene líquido y las lesiones suelen ser translúcidas [como las vesículas en el caso de la dermatitis por contacto alérgica causada por *Toxicodendron* (zumaque o hiedra venenosa)].

**Pústula:** vesícula llena de leucocitos. Nota: la aparición de una pústula no denota forzosamente la existencia de infección.

**Bula o ampolla:** elevación circunscrita de la piel, llena de líquido, a menudo translúcida que tiene más de 0.5 cm de diámetro.

**Roncha:** pápula o placa edematosa eritematosa sobresaliente que suele denotar vasodilatación y vasopermeabilidad transitorias.

**Telangiectasia:** dilatación de vasos superficiales.

**CUADRO 51-2 Descripción de las lesiones cutáneas secundarias**

**Liquenificación:** engrosamiento de la piel que se caracteriza por intensificación de las marcas de pliegues cutáneos.

**Escama:** acumulación excesiva del estrato córneo.

**Costra:** exudado seco de líquidos corporales, que puede ser amarilla (costra serosa) o roja (costra hemorrágica).

**Erosión:** pérdida de epidermis sin que desaparezca la dermis.

**Úlcera:** pérdida de epidermis y cuando menos una parte de la dermis subyacente.

**Excoriación:** erosiones lineales y angulares que a veces están cubiertas de costra y son causadas por el rascado.

**Atrofia:** pérdida de parénquima, adquirida. En la piel asume a veces la forma de depresión con epidermis intacta (como sería la pérdida de tejido dérmico o subcutáneo) o como ocurre en sitios de lesiones brillosas, delicadas y con arrugas (atrofia epidérmica).

**Cicatriz:** cambio de la piel que es consecuencia de traumatismo o inflamación. Los sitios afectados pueden ser eritematosos, hipopigmentados o hiperpigmentados, según su tiempo de evolución o carácter.

Los sitios en zonas pilosas se caracterizan a veces por destrucción de los folículos pilosos.

en cuenta cuatro características básicas de cualquier lesión cutánea: la distribución de la erupción, el tipo o tipos de lesión primaria y la forma y disposición de las lesiones. La exploración óptima de la piel deberá incluir su valoración, la del cabello y las uñas, así como la de las membranas mucosas de la boca, los ojos, las vías nasales, la nasofaringe y la región anogenital. En el examen inicial es importante que el paciente se despoje de la mayor cantidad de ropa posible, a fin

**CUADRO 51-3 Términos frecuentes en dermatología**

**Alopecia:** caída del cabello; puede ser parcial o completa.

**Anular:** lesiones en forma de anillo.

**Herpetiforme:** lesiones en grupos.

**Liquenoides:** lesiones poligonales de color violeta a púrpura que se asemejan a las de liquen plano.

**Milia:** pápulas pequeñas, firmes y blanquecinas llenas de queratina.

**Morbiliforme:** máculas eritematosas pequeñas y generalizadas, con pápulas que asemejan lesiones como las del sarampión o sin ellas.

**Numular:** lesiones circulares en forma de moneda.

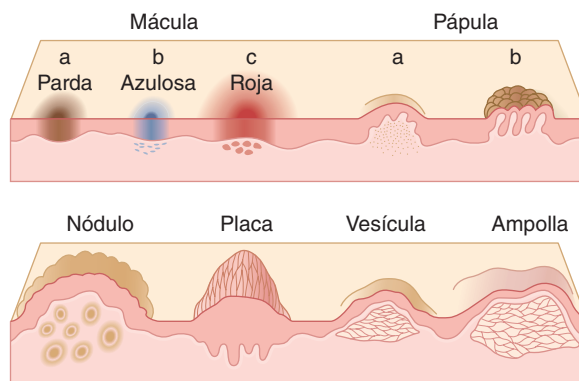
**Poiquilodermia:** piel que muestra pigmentación variada, atrofia y telangiectasias.

**Policíclica:** configuración de lesiones cutáneas formada por la coalescencia de anillos o anillos incompletos.

**Prurito:** sensación que despierta el deseo de rascar. El prurito suele ser el síntoma predominante de dermatosis inflamatorias (como la dermatitis atópica o la correspondiente a contacto alérgico); suele acompañar a la xerosis y al envejecimiento de la piel.

Algunos trastornos generales que a veces se acompañan de prurito incluyen nefropatías crónicas, colestasis, embarazo, cánceres, tiropatías, policitemia verdadera y sensación de parasitosis.

**Quiste:** lesión blanda, sobresaliente y encapsulada llena de líquido o material semisólido.



**Figura 51-3** Esquema de algunas lesiones primarias y frecuentes de la piel (véase cuadro 51-1).

de reducir al máximo la probabilidad de pasar por alto lesiones cutáneas individuales y determinar la valoración exacta de la distribución de las erupciones. En primer lugar se examinará al paciente desde una distancia de 1.5 a 2 m, a fin de evaluar el aspecto general de la piel y la distribución de las lesiones. De hecho, la distribución de las lesiones suele tener una estrecha relación con el diagnóstico (fig. 51-6). Por ejemplo, es más probable que un paciente hospitalizado con un exantema eritematoso generalizado padezca una erupción por fármacos que otro paciente con un exantema similar limitado a las zonas de la cara expuestas al sol. Una vez conocida la distribución de las lesiones es preciso identificar el tipo de lesión primaria. Así, cuando las lesiones se distribuyen por codos, rodillas y cuero cabelludo, lo más probable, de acuerdo únicamente con la distribución, es que se trate de una psoriasis o una dermatitis herpetiforme (figs. 51-7 y 51-8, respectivamente). La lesión primaria en la psoriasis consiste en una pápula descamativa que de inmediato forma placas eritematosas cubiertas por escamas blanquecinas, mientras que la de la dermatitis herpetiforme es una pápula de urticaria que pronto se convierte en una pequeña vesícula. De esta forma, la identificación de la lesión primaria conduce al diagnóstico correcto. Las alteraciones secundarias de la piel también pueden resultar útiles. Por ejemplo, la escama representa un exceso de epidermis, mientras que la costra es el resultado de una capa de células epiteliales deficiente o de falta de consistencia del epitelio. La palpación de las lesiones cutáneas también ayuda a establecer el carácter de una erupción. En consecuencia, la presencia de pápulas rojizas en las extremidades inferiores que desaparecen con la presión puede ser una manifestación de muy diversas enfermedades, pero las pápulas rojas hemorrágicas que no desaparecen con la presión indican una púrpura palpable característica de las vasculitis necrosantes (fig. 51-4).

La forma de las lesiones también es importante. Las pápulas y las placas planas, redondas y eritematosas, son frecuentes en muchas enfermedades cutáneas. Sin embargo, las lesiones en forma de diana, constituidas en parte por placas eritematosas, son específicas del eritema multiforme (fig. 51-9). Asimismo, es importante la disposición de las lesiones. Las pápulas y las vesículas eritematosas pueden aparecer en múltiples procesos, pero su disposición lineal específica sugiere una causa externa, como un contacto alérgico (fig. 51-10) o una dermatitis irritante primaria. Por lo contrario, las lesiones generalizadas son frecuentes y sugieren una causa sistémica. Al igual que en otras ramas de la medicina, se realizará una anamnesis completa donde se resalten las siguientes características:

1. Evolución de las lesiones
  - a. Lugar de aparición
  - b. Forma de avance o diseminación de la erupción
  - c. Duración
  - d. Periodos de resolución o mejoría en las erupciones crónicas

CUADRO 51-4 Trastornos dermatológicos selectos

Diagnóstico	Distribución habitual	Morfología frecuente	Diagnóstico	Distribución habitual	Morfología frecuente
Acné vulgar	Cara, mitad superior del dorso	Comedones abiertos y cerrados; pápulas eritematosas, pústulas, quistes	Queratitis seborreica	Tronco, cara	Placas pardas con escamas adherentes y grasientas; imagen de “apilamiento”
Rosácea	Zona “expuesta” de carrillos, nariz, frente y mentón	Eritema, telangiectasias, pápulas, pústulas	Foliculitis Impétigo	Cualquier zona pilosa Cualquier sitio	Pústulas foliculares Pápulas, vesículas, pústulas a menudo con costras meliséricas
Dermatitis seborreica	Piel cabelluda, cejas, zonas perinasales	Eritema con escamas amarillo parduscas grasientas	Herpes simple	Labios, genitales	Vesículas en grupos que evolucionan hasta la aparición de erosiones encostradas
Dermatitis atópica	Huecos del codo y pléteo; puede diseminarse	Placas y zonas de eritema, exfoliación y liquenificación; prurito	Herpes zoster	Dermatomas, por lo común en el tronco, aunque puede afectar cualquier sitio	Las vesículas se circunscriben a un dermatoma (a menudo doloroso)
Dermatitis por estasis	Tobillos, piernas	Placas de eritema y exfoliación, contra un fondo de hiperpigmentación, acompañadas de signos de insuficiencia venosa	Varicela	Cara, tronco, indemnidad relativa de extremidades	Las lesiones aparecen en brotes y evolucionan pronto desde máculas eritematosas hasta pápulas y vesículas y finalmente, pústulas y costras
Ponfólice	Palmas y plantas, caras laterales de dedos de manos y pies	Vesículas profundas	Pitiriasis rosada	Tronco (perfil en árbol de navidad); zona “precursora” o centinela, seguida de múltiples lesiones más pequeñas	Placas eritematosas simétricas con un collarite exfoliativo
Dermatitis alérgica por contacto	Cualquier sitio	Eritemas, vesículas y escamas circunscritas y prurito (dedos de mano, lóbulos de oreja, por níquel; cara dorsal del pie, por calzado; superficies al descubierto, hiedra venenosa [zumaque])	Tiña versicolor	Tórax, dorso, abdomen, zona proximal de extremidades	Máculas exfoliativas hiperpigmentadas o hipopigmentadas
Psoriasis	Codos, rodillas, piel cabelluda, mitad inferior del dorso, uñas de dedos (puede generalizarse)	Pápulas y placas cubiertas de escamas plateadas; las uñas tienen depresiones	Candidosis	Ingle, zona submammaria, vagina, cavidad bucal	Zonas eritematosas maceradas, con pústulas satélites; placas blanquecinas friables en las mucosas
Liquen plano	Muñecas, tobillos, boca (puede ser diseminado)	Pápulas y placas violáceas, algo umbilicadas	Dermatofitosis	Pies, ingle, barba o piel cabelluda	Varía con el sitio (como en el caso de la tiña del cuerpo, placas anulares exfoliativas)
Queratosis pilar	Caras extensoras de brazos y muslos, glúteos	Pápulas foliculares queratósicas con eritema periférico	Escabiosis	Ingle, axilas, pliegues interdigitales en manos y pies, zona submammaria	Pápulas excoriadas, túneles y prurito
Melasma	Frente, carrillos, sienes, labio superior	Zonas de color pardo a bronceado	Picadura de insectos	Cualquier sitio	Pápulas eritematosas con puntos centrales
Vitiligo	Zonas periorificiales, tronco, caras extensoras de extremidades, cara flexora de muñecas, axilas	Máculas blanquecinas	Angioma “en fresa (frambuesa)” Queloides Dermatofibroma	Tronco Cualquier sitio (zonas de lesiones previas) Cualquier sitio	Pápulas rojas con sangre Tumor firme, de colores rosa, violáceo o pardo Nódulo firme, de color rojo o pardo en que hay “depresión” de la piel suprayacente, cuando se le comprime en sentido lateral
Queratosis actínica	Zonas expuestas al sol	Máculas o pápulas del color de la piel o rojo parduscas con escamas secas, ásperas y adherentes	Acrocordones (papiloma cutáneo)	Ingle, axila, cuello	Pápulas cárneas
Carcinoma basocelular	Cara	Pápulas con un borde perlado telangiectásico en la piel dañada por la luz	Urticaria	Cualquier sitio	Pápulas a veces con eritema vecino; prurito
Carcinoma espinocelular	Cara, especialmente labio inferior, orejas	Lesiones endurecidas y tal vez hiperqueratósicas que a menudo muestran úlceras o costras	Dermatosis acantolítica transitoria Xerosis	Tronco, en particular la cara anterior del tórax Cara extensora de extremidades, en particular las pélvicas	Pápulas eritematosas Placas secas, eritematosas exfoliativas; prurito

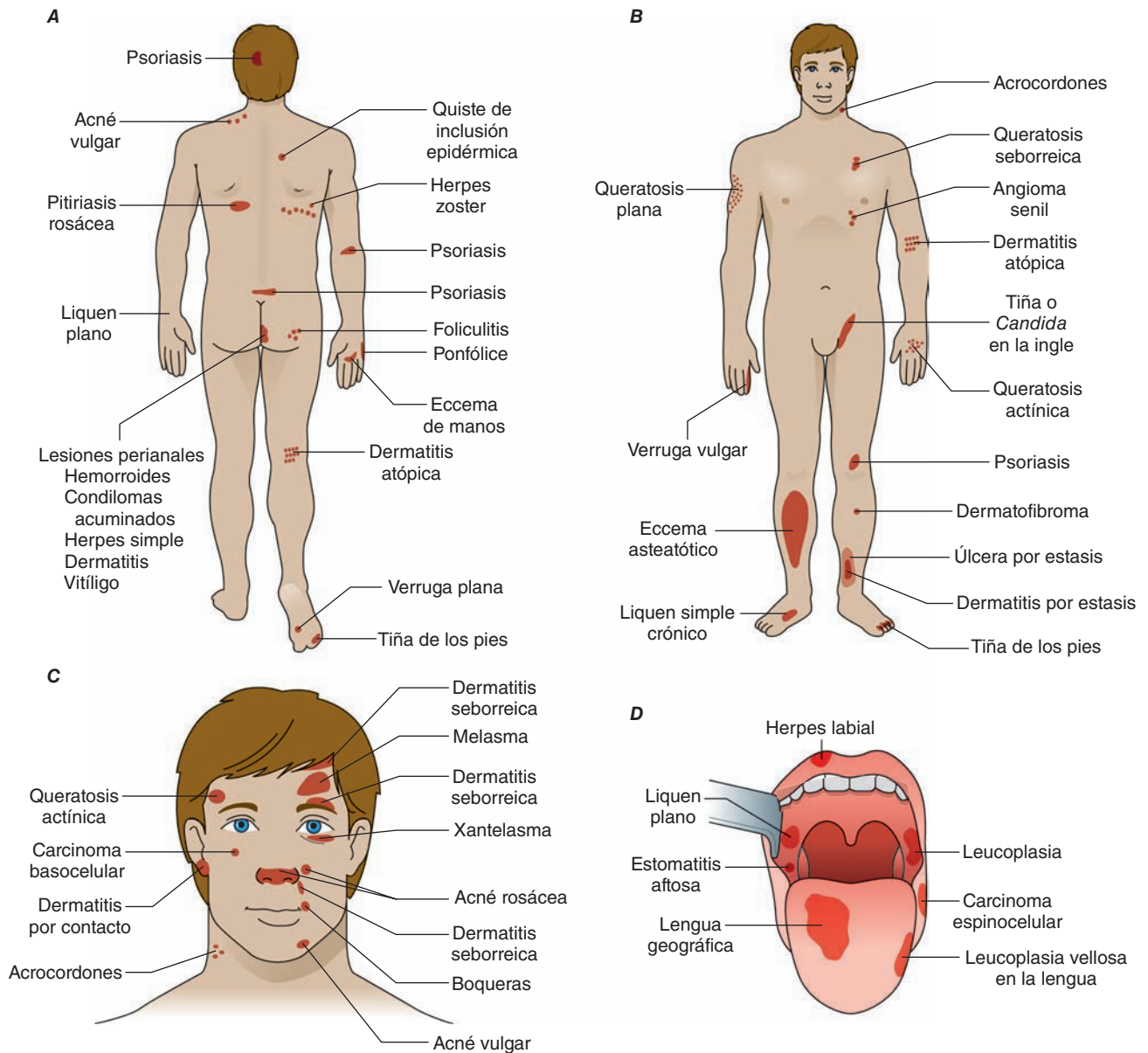




**Figura 51-4 Vasculitis necrosante.** Pápulas purpúricas palpables en las piernas, en un paciente que tiene vasculitis cutánea de vasos finos. (Por cortesía de Robert Swerlick, MD, con autorización.)



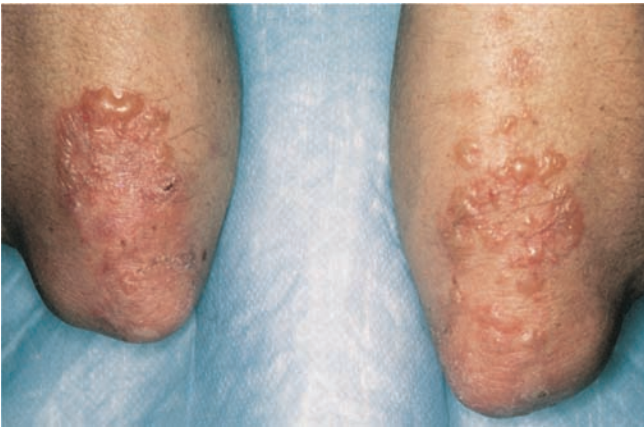
**Figura 51-5 Meningococemia.** Ejemplo de meningococemia fulminante con placas purpúricas angulares extensas. (Por cortesía de Stephen E. Gellis, MD, con autorización.)



**Figura 51-6** A-D. Distribución de algunas de las dermatosis y lesiones más comunes de la piel.



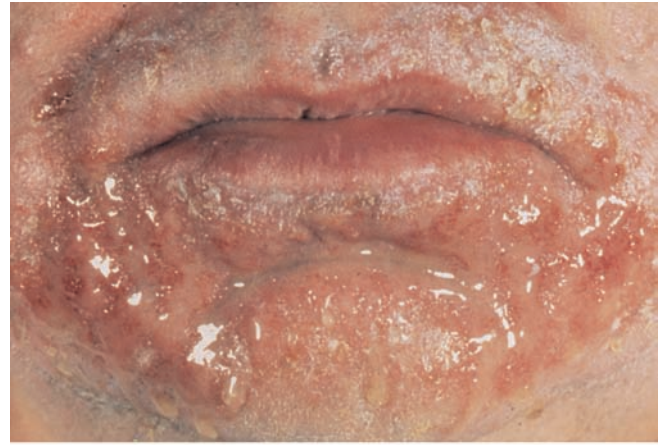
**Figura 51-7** Psoriasis. Esta dermatopatía papuloescamosa se caracteriza por placas eritematosas pequeñas y grandes con escamas plateadas adherentes.



**Figura 51-8** Dermatitis herpetiforme. Este trastorno incluye en forma típica pápulas y vesículas pruríticas y agrupadas en codos, rodillas, glúteos y nuca. Las vesículas suelen excoriarse por el prurito que las acompaña.



**Figura 51-9** Eritema multiforme. Erupción caracterizada por múltiples placas eritematosas con morfología en iris o "diana". Por lo común es una reacción de hipersensibilidad a fármacos (como sulfonamidas) o infecciones (como HSV). (Por cortesía de Yale Resident's Slide Collection, con autorización.)



**A**



**B**

**Figura 51-10** Dermatitis alérgica por contacto (ACD, *allergic contact dermatitis*). **A.** Ejemplo de ACD en fase aguda con placas perfectamente definidas, húmedas y eccematosas de distribución peribucal. **B.** ACD en fase crónica en que se observa una placa húmeda, liquenificada y eritematosa en la piel expuesta por largo tiempo al níquel de una hebilla metálica. (Por cortesía de Robert Swerlick, con autorización.)

2. Síntomas relacionados con la erupción
  - a. Prurito, escozor, dolor, entumecimiento
  - b. Modo de aliviar los síntomas, si existen
  - c. Momento del día en que los síntomas son más intensos
3. Medicaciones actuales o recientes (con o sin prescripción médica)
4. Síntomas generalizados asociados (p. ej., malestar, fiebre, artralgias)
5. Enfermedades previas o actuales
6. Antecedentes de alergia
7. Presencia de fotosensibilidad
8. Anamnesis por aparatos
9. Antecedentes familiares (tiene importancia especial en individuos con melanoma, atopia, psoriasis o acné)
10. Antecedentes sociales, sexuales o de viajes, según sean importantes para el paciente

### ■ TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

Muchas enfermedades cutáneas se pueden diagnosticar por su aspecto clínico macroscópico, aunque en ocasiones algunos métodos diagnósticos relativamente sencillos pueden proporcionar una valiosa información. En la mayor parte de los casos se realizan a la cabecera del paciente con un equipo mínimo.

#### Biopsia cutánea

La biopsia cutánea es una sencilla intervención quirúrgica menor; sin embargo, es importante tomarla del lugar anatómico con más probabilidad de proporcionar información diagnóstica. Esta decisión requiere



experiencia sobre las enfermedades cutáneas y conocimiento de las estructuras anatómicas superficiales en determinadas zonas del organismo. En este procedimiento se anestesia una pequeña zona de la piel con lidocaína al 1%, con o sin adrenalina. La lesión cutánea puede ser extirpada con un bisturí o extraída por medio de biopsia en sacabocado. En esta última técnica se presiona el sacabocado contra la superficie de la piel y se hace rotar ejerciendo presión hasta que penetra en el tejido subcutáneo. A continuación se hace tracción de la biopsia cilíndrica con unas pinzas y su base se corta con unas tijeras. La herida de la biopsia puede requerir o no sutura, dependiendo de su tamaño y localización.

### Preparación con KOH

Cuando se sospecha un origen micótico se realiza una preparación con hidróxido potásico (KOH) sobre las lesiones cutáneas descamativas. Se raspa suavemente el borde de la lesión con una hoja de bisturí número 15 y las escamas obtenidas se colocan sobre un portaobjetos y se tratan con una o dos gotas de una solución de KOH al 10 a 20%. El KOH disuelve la queratina y facilita la observación de los hongos. El calentamiento breve del portaobjetos apremia la disolución de la queratina. Cuando se observa la preparación con el microscopio, las hifas refráctiles se verán con más claridad al reducir la intensidad de la luz. Esta técnica se puede utilizar para identificar hifas en infecciones por dermatofitos, pseudohifas y esporas de levaduras en infecciones por *Candida* (véase la fig. 203-1) y formas “en espagueti y albóndigas” (hifas fragmentadas y esporas) en la pitiriasis versicolor. Se puede utilizar la misma técnica de toma de muestras a fin de obtener escamas para cultivo de determinados microorganismos patógenos.

### Frotis de Tzanck

Se trata de una técnica citológica que se utiliza a menudo en el diagnóstico de infecciones por virus herpéticos [virus de herpes simple (HSV, *herpes simplex virus*) o de varicela zoster (VZV, *varicella zoster virus*)] (véanse las figs. 180-1 y 180-3). Se elimina la porción más alta de la vesícula inicial que no sea pústula ni lesión encostrada y se escarifica con suavidad la base de la lesión con la hoja de un bisturí. El material se coloca en una laminilla, se seca al aire y se tiñe con el método de Giemsa o de Wright. Las células gigantes epiteliales multinucleadas sugieren la presencia de HSV o VZV; para identificar el virus específico, debe llevarse a cabo cultivo o inmunofluorescencia, o la prueba genética.

### Diascopia

Esta técnica permite evaluar si la lesión de la piel palidecerá con la presión, por ejemplo, para saber si una lesión roja es hemorrágica o si simplemente está llena de sangre. La urticaria (fig. 51-11) palidecerá con la



**Figura 51-11** Urticaria. Pápulas y placas circunscritas y confluentes, edematosas y eritematosas características de esta erupción ampollosa.



**Figura 51-12** Vitiligo. Las lesiones, de manera característica, están distribuidas en zonas periféricas y la despigmentación extraordinaria es consecuencia de la pérdida de los melanocitos.

presión, en tanto que una lesión purpúrica causada por vasculitis necrosante (fig. 51-4) no lo hará. La diascopia se realiza presionando un portaobjetos o una lupa contra la lesión y observando el grado de desaparición que se produce. En la diascopia, los granulomas a menudo tienen aspecto de “jalea de manzana”.

### Luz de Wood

La lámpara de Wood genera una luz ultravioleta (o “negra”) de 360 nm, que se puede utilizar como ayuda para la valoración de ciertos trastornos cutáneos. Por ejemplo, la lámpara de Wood hace que el eritema (una infección intertriginosa superficial producida por *Corynebacterium minutissimum*) muestre un color rojo coral característico y que las heridas colonizadas por *Pseudomonas* aparezcan de color azul pálido. La tiña del cuero cabelludo causada por ciertos dermatofitos como *Microsporum canis* o *M. audouini* muestra una fluorescencia amarilla. Las lesiones pigmentadas de la epidermis, como las pecas, se acentúan con la luz de Wood, mientras que los pigmentos dérmicos, como los de la hiperpigmentación posinflamatoria, pierden intensidad. El vitiligo (fig. 51-12) aparece totalmente blanco bajo la lámpara de Wood y a menudo se hacen evidentes zonas de afección no sospechadas con anterioridad. La lámpara de Wood también puede ayudar al diagnóstico de pitiriasis versicolor y al reconocimiento de manchas en “hoja de fresno” en los pacientes con esclerosis tuberosa.

### Pruebas con parches

Las pruebas con parches se utilizan para diagnosticar la sensibilidad frente a un antígeno específico. Se realizan aplicando una serie de alérgenos sospechosos a la espalda del paciente bajo apósitos oclusivos y dejándolos en contacto con la piel durante 48 h. Más tarde se retiran los apósitos y se examina la zona en busca de signos de hipersensibilidad retardada (p. ej., eritema, edema o papulovesículas). Esta prueba debe realizarse preferentemente por médicos expertos en la misma. A menudo resulta de mucha utilidad para la valoración de los pacientes con dermatitis crónica.

### LECTURAS ADICIONALES

HABIF TP: *Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy*, 4th ed. Philadelphia, Mosby, 2004

JAMES WD et al: *Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology*, 10th ed. Philadelphia, Elsevier, 2006

WOLFF K et al (eds): *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 2008



# CAPÍTULO 52

## Eccema, psoriasis, infecciones cutáneas, acné y otros trastornos cutáneos frecuentes

Leslie P. Lawley  
Calvin O. McCall  
Thomas J. Lawley

### ECCEMA Y DERMATITIS

El eccema es un tipo de dermatitis y los dos términos suelen utilizarse de manera indistinta (dermatitis o eccema atópico). El eccema es un “perfil reactivo” que surge con signos clínicos variables y es el signo histológico común de la espongiosis (edema intercelular de la epidermis). El trastorno es la expresión común final de diversas enfermedades, incluidas las que serán expuestas en las secciones siguientes. Las lesiones primarias pueden incluir máculas, pápulas y vesículas eritematosas que coalescen para formar placas y manchas. En el eccema grave, predominan a veces lesiones secundarias por infección o excoriación y se caracterizan por exudado y costras. En cuadros eczematosos crónicos, la imagen característica del eccema puede distorsionarse por liquenificación (hipertrofia cutánea e intensificación de las marcas normales de la piel).

### DERMATITIS ATÓPICA

La dermatitis atópica es la expresión cutánea del estado atópico, el cual se caracteriza por el antecedente familiar de asma, rinitis alérgica o eccema. La prevalencia de dicha modalidad de dermatitis atópica ha aumentado a escala mundial. En el cuadro 52-1, se incluyen algunas de sus características.

La causa de la dermatitis atópica sólo se ha caracterizado en parte, pero existe una clara predisposición genética. Cuando los dos progenitores están afectados, más de 80% de sus hijos manifiesta la enfermedad. Cuando sólo un progenitor se encuentra afectado, la prevalencia cae a poco más de 50%. Los pacientes con dermatitis atópica pueden presentar diversas alteraciones de la inmunorregulación, como aumento de la síntesis de IgE, elevación de la IgE sérica y trastornos de las reacciones de hipersensibilidad retrasada.

La presentación clínica a menudo varía con la edad. Hasta 50% de los pacientes con dermatitis atópica se presenta en el transcurso del primer año de vida y 80% en los primeros cinco años. Hasta 80% termina por expresar de modo simultáneo rinitis alérgica o asma en fases posteriores de la vida. En el lactante, la enfermedad se caracteriza por manchas inflamatorias exudativas y placas costrosas ubicadas en cara, cuello, superficies extensoras e ingles. El tipo de la infancia y la adolescencia se distingue por dermatitis en la piel de las zonas de flexión, sobre todo en las fosas antecubital y poplítea (fig. 52-1). Las dermatitis atópicas pueden mostrar involución espontánea, pero más de 50% de los sujetos que las padecieron de niños las presentará en la vida adulta. La distribución de las lesiones puede ser semejante a la que surgió en la infancia. Sin embargo, los adultos a menudo tienen enfermedad local que se manifiesta en la forma de eccema de la mano o liquen simple crónico (véase más adelante). En personas con la presentación local, puede sospecharse la presencia de dermatitis atópica por lo característico de los antecedentes clínicos personales o familiares o por la presencia de los estigmas cutáneos que dejó la dermatitis mencionada, como palidez peribucal, un pliegue cutáneo adicional debajo del párpado inferior (línea de Dennie-Morgan), intensificación de las líneas en la piel de las palmas y mayor incidencia de infecciones cutáneas, en particular por *Staphylo-*

### CUADRO 52-1 Manifestaciones clínicas de la dermatitis atópica

1. Prurito y rascado
2. La evolución se caracteriza por exacerbaciones y remisiones
3. Las lesiones son típicas de dermatitis eczematosas
4. Antecedentes personales o familiares de atopias (asma, rinitis alérgica, alergias a alimentos o eccema)
5. Evolución clínica que dura más de seis semanas
6. Liquenificación de la piel

*coccus aureus*. Sean cuales sean las otras manifestaciones del cuadro clínico, un signo característico y notable de la dermatitis atópica es el prurito, que se exagera con la sequedad de la piel. Muchos de los signos cutáneos en personas afectadas, como sería la liquenificación, son consecuencias del frotamiento y el rascado.

### TRATAMIENTO Dermatitis atópica

El tratamiento de la dermatitis atópica consiste en evitar los irritantes cutáneos, mantener una hidratación cutánea adecuada, utilizar con sensatez antiinflamatorios tópicos, y tratar pronto las lesiones cutáneas infectadas de manera secundaria. Se recomendará a los pacientes que se bañen con agua templada, pero no caliente, y que usen sólo jabón de baño neutro. Inmediatamente después del baño y con la piel aún húmeda, habrá que aplicar en las zonas con dermatitis un antiinflamatorio en crema o en pomada base, y todas las demás zonas de la piel se lubricarán con un humectante. Se necesitan unos 30 g del fármaco tópico para cubrir toda la superficie corporal de un adulto promedio.

En casi todos los regímenes terapéuticos contra la dermatitis atópica, se utilizan glucocorticoides tópicos de potencia pequeña a intermedia. Puntos de preocupación constante son la atrofia cutánea y la posibilidad de absorción a nivel sistémico, en particular con los agentes más potentes. Es importante elegir los glucocorticoides tópicos de poca potencia o antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), para emplear en la cara y las áreas intertriginosas y así llevar al mínimo el peligro de atrofia de la piel. Hoy en día, se cuenta con dos NSAID, que son la pomada de tacrolímús y la crema de pimecrolímús. Son inmunosupresores macrólidos aprobados en Estados Unidos por la *Food and Drug Administration* (FDA) para uso local en la dermatitis atópica.



Figura 52-1 Dermatitis atópica. Se observa hiperpigmentación, liquenificación y exfoliación en los huesos del codo en pacientes con dermatitis atópica. (Con autorización y por cortesía de Robert Swerlick, MD.)

En las publicaciones, hay señalamientos de su eficacia más amplia; no originan atrofia de la piel ni suprimen el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales. Sin embargo, en fecha reciente ha surgido preocupación de que aparezcan linfomas en pacientes tratados por los dos fármacos. Por esta razón, hay que tener gran cautela al considerar su uso. En el presente, son más costosos que los glucocorticoides tópicos. Los productos para reparación de barrera también son fármacos no glucocorticoides y cada vez se utilizan más en el tratamiento de la dermatitis atópica.

La infección secundaria de la piel eczematosa puede exacerbar la dermatitis atópica. Las lesiones cutáneas con costra y exudado pueden infectarse por *S. aureus*. Si se sospecha la infección mencionada, hay que obtener material de cultivo de las lesiones y emprender el uso de antibióticos sistémicos contra *S. aureus*. Es preferible utilizar inicialmente penicilinas o cefalosporinas resistentes a la penicilinas. Por lo regular son adecuadas la dicloxacilina o la cefalexina (250 mg cuatro veces al día durante siete a 10 días); sin embargo, la selección del antibiótico debe ser orientada por los resultados de cultivos y por la respuesta clínica. Se sabe que más de la mitad de las cepas de *S. aureus* (SA) aisladas es resistente a la meticilina (MR, *methicillin resistant*) en algunas comunidades (*S. aureus* resistente a meticilina [MRSA, *methicillin resistant S. aureus*] de origen extrahospitalario (CA-MRSA, *community acquired MRSA*). Entre las recomendaciones actuales para tratar la infección de tipo CA-MRSA en adultos están el uso de trimetoprim-sulfametoxazol (una tableta de potencia doble, dos veces al día); minociclina (100 mg, dos veces al día); doxiciclina (100 mg dos veces al día) o clindamicina (300 a 450 mg cuatro veces al día). El tratamiento debe durar siete a 10 días. La resistencia inducible puede aminorar la utilidad de la clindamicina; esto último se detecta con una prueba de difusión con doble disco, la cual habrá de practicarse si el microorganismo aislado es resistente a la eritromicina, pero sensible a la clindamicina. Como complemento, quizá sean útiles los lavados con antibacterianos o baños de hipoclorito de sodio diluido (al 0.005%) y la aplicación intermitente de mupirocina en vías nasales.

La erradicación del prurito es esencial para el tratamiento porque la dermatitis atópica suele constituir “un cuadro pruriginoso con manifestación cutánea”. Los antihistamínicos son muy útiles para controlar tal síntoma y la sedación leve que originan tal vez explique su acción antipruriginosa. La sedación también limita a veces su utilidad; sin embargo, si se les utiliza a la hora de acostarse, los antihistamínicos con efecto sedante pueden facilitar el sueño. A diferencia de sus efectos en la urticaria, los antihistamínicos no sedantes y los antagonistas selectivos de los receptores H<sub>2</sub> tienen escasa utilidad para controlar el prurito de la dermatitis atópica.

El tratamiento con glucocorticoides sistémicos se limitará a las exacerbaciones graves que no responden a la medida terapéutica tópica conservadora. En el paciente con eczema atópico crónico, el tratamiento con corticoesteroides sistémicos tan sólo proporciona un aclaramiento cutáneo de corta duración, pero su supresión se acompaña de manera invariable de la reaparición, si no de un empeoramiento, de la dermatitis. En los pacientes que no responden a los tratamientos convencionales, se valora la realización de pruebas cutáneas, a fin de descartar una dermatitis por contacto alérgica (ACD, *allergic contact dermatitis*). No hay consenso en cuanto a la participación de los alérgenos alimentarios en la dermatitis atópica y son escasas las evidencias de que éstos puedan ser factores causales después de la lactancia, en la cual un pequeño porcentaje de pacientes con dermatitis atópica puede verse afectado por alérgenos alimentarios.

### ■ LIQUEN SIMPLE CRÓNICO

La entidad patológica en cuestión puede constituir la etapa final de diversos cuadros pruríticos y eczematosos, incluida la dermatitis atópica. Consiste en una placa o placas circunscritas de piel liquenificadas por rascado o frotamiento por largo tiempo. Las áreas en que surge a menudo son la nuca, el dorso de los pies y los tobillos. El tratamiento del liquen simple crónico se orienta a romper el círculo vicioso de prurito y rascado crónico. Los glucocorticoides tópicos de gran potencia son úti-

les en muchos casos, pero en los recalcitrantes se necesita a veces aplicar dichos fármacos bajo una compresa oclusiva o por vía intralesional. Son útiles los antihistamínicos ingeribles como la hidroxicina (10 a 25 mg cada 6 h) o los antidepresivos tricíclicos con actividad antihistamínica, como la doxepina (10 a 25 mg a la hora de acostarse), más bien por su acción sedante. Se necesitan a veces dosis mayores de tales fármacos, pero puede ser molesta la sedación que ocasionan. Ha de orientarse al paciente después de recibir tales medicamentos respecto de la conducción de vehículos o el manejo de equipo pesado.

### ■ DERMATITIS POR CONTACTO

La dermatitis por contacto es un proceso inflamatorio de la piel causado por uno o varios agentes exógenos que la lesionan de manera directa o indirecta. La lesión puede estar producida por una característica inherente a un compuesto (dermatitis por contacto irritante). Un ejemplo de dicha dermatitis sería aquella inducida por un ácido o una base concentrado. Los agentes que producen ACD inducen una respuesta inmunitaria ante un antígeno específico (dermatitis por hiedra venenosa). Las lesiones clínicas de la dermatitis por contacto pueden ser agudas (húmedas y edematosas) o crónicas (secas, engrosadas y escamosas), según sea la persistencia de la agresión (fig. 51-10).

#### Dermatitis por contacto irritante

Por lo general, ésta se encuentra bien delimitada y a menudo se localiza en las zonas de piel fina (párpados, zonas intertriginosas) o en áreas en las cuales el irritante estuvo tapado. Las lesiones varían desde un mínimo eritema cutáneo hasta regiones de edema marcado, vesículas y úlceras. Las dermatitis crónicas por irritantes de baja intensidad constituyen el tipo más habitual de dermatitis por contacto irritante y las zonas afectadas con mayor frecuencia son las manos (véase más adelante). Los irritantes más comunes son el trabajo constante con la piel mojada, los jabones y los detergentes. El tratamiento consiste en evitar los irritantes y utilizar guantes o ropas protectoras.

#### Dermatitis por contacto alérgica

La ACD es una manifestación de hipersensibilidad de tipo retrasado mediada por los linfocitos T de memoria presentes en la piel. La causa más frecuente de ACD es la exposición a las plantas, en concreto a los miembros de la familia Anacardiaceae, como el género *Toxicodendron*. La hiedra, el roble y el zumaque venenosos son miembros del género *Toxicodendron* que producen una reacción alérgica caracterizada por eritema, vesiculación y prurito intenso. El exantema suele ser lineal, correspondiente a las zonas de la piel que estuvieron en contacto con las plantas. El antígeno sensibilizante común a estas plantas es el urushiol, una oleoresina que contiene el ingrediente activo pentadecilcatecol. La oleoresina se puede adherir a la piel, la ropa, las herramientas o las mascotas; los artículos contaminados pueden provocar dermatitis hasta después de un almacenamiento prolongado. El líquido de las ampollas no contiene urushiol y es incapaz de inducir exantema cutáneo en sujetos expuestos.

### TRATAMIENTO Dermatitis por contacto

Si se sospecha este padecimiento y se consigue identificar y eliminar el agente causal, el exantema desaparece. Por lo general, el tratamiento con corticoesteroides tópicos fluorados de gran potencia suele ser suficiente para aliviar los síntomas mientras la dermatitis sigue su evolución. En el caso de personas que necesitan terapéutica sistémica, basta la ingestión diaria de prednisona, cuya dosis se comenzará a razón de 1 mg/kg, pero ≤60 mg/día serán suficientes. Habrá que disminuir la dosis en un lapso de dos a tres semanas y cada fracción diaria se administra en la mañana, con alimentos.

La identificación de un alérgeno de contacto puede ser una tarea difícil y larga. En pacientes con una dermatitis que no responde al tratamiento convencional o con una distribución poco habitual, hay que sospechar una ACD. Se realiza una anamnesis cuidadosa acerca de las exposiciones profesionales y los fármacos tópicos y por vía oral. Son sensibilizadores comunes los conservadores de los prepa-



rados tópicos, el sulfato de níquel, el dicromato potásico, el sulfato de neomicina, el timerosal, los perfumes, el formaldehído y los productos vulcanizadores. Las pruebas epicutáneas son útiles para identificar estos productos, pero no deben utilizarse en pacientes con dermatitis activa extensa o que estén en tratamiento con glucocorticoides sistémicos.

### ■ ECCEMA DE LA MANO

El eccema de la mano es una dermatosis crónica muy frecuente en que intervienen de manera importante factores exógenos y endógenos; puede surgir junto con otros cuadros clínicos de la piel, como dermatitis atópica, y quizá participe el contacto con diversos agentes. El eccema de la mano constituye una proporción grande de dermatosis vinculadas con las ocupaciones (laborales). La exposición crónica excesiva al agua y detergentes puede iniciar o agravar el proceso. Se presenta en forma de sequedad y grietas de la piel de las manos junto con grados variables de eritema y edema. A menudo la dermatitis comienza debajo de los anillos, donde quedan retenidos el agua y los irritantes. Una variante de la dermatitis de las manos, el eccema dishidrótico, se presenta con múltiples pápulas y vesículas de pequeño tamaño, intensamente pruriginosas, en las eminencias tenar e hipotenar y en las superficies laterales de los dedos (fig 52-2).

Las lesiones tienden a aparecer en brotes que lentamente forman costras y se curan. La valoración del paciente con eccema de las manos comprende un análisis de las posibles exposiciones profesionales. La anamnesis se dirige a identificar posibles exposiciones a irritantes o alérgenos.

### TRATAMIENTO Eccema de las manos

El tratamiento de la dermatitis de las manos consiste en la supresión de los irritantes, la identificación de los posibles alérgenos de contacto, el tratamiento de la infección coexistente y la aplicación de glucocorticoides tópicos. Siempre que sea posible se protegerán las manos con guantes, preferiblemente de vinilo. El uso de guantes de caucho para proteger la piel se acompaña a veces de reacciones de hipersensibilidad a los componentes del material. Los pacientes pueden ser tratados con compresas frías húmedas, para después aplicar un glucocorticoide tópico de potencia media o alta en crema o pomada base. Al igual que en la dermatitis atópica, el tratamiento de la infección secundaria por estafilococos o estreptococos resulta esencial para lograr un buen control. Además, en todos los pacientes con eccema de las manos hay que descartar una posible infección



**Figura 52-2** Eccema dishidrótico. Este ejemplo se caracteriza por vesículas profundas y exfoliación de las palmas de las manos y cara lateral de los dedos; la enfermedad suele acompañarse de diátesis atópica.

por dermatofitos mediante una preparación de hidróxido potásico (KOH, *potassium hydroxide*) y cultivo (véase más adelante).

### ■ ECCEMA NUMULAR

Éste se caracteriza por lesiones circulares u ovals “similares a monedas”, que comienzan en la forma de pequeñas pápulas edematosas que se encostran y descaman. Se desconoce el origen del trastorno, pero quizá contribuya la sequedad de la piel. Entre los sitios frecuentes que ataca están el tronco o las caras extensoras de las extremidades, en particular las zonas pretibiales o el dorso de las manos. Se presenta más a menudo en varones y surge más comúnmente en la etapa media de la vida. El tratamiento es semejante al que se utiliza en la dermatitis atópica.

### ■ ECCEMA ASTEATÓTICO

El eccema en cuestión, conocido también como *xerótico* o “*dermatitis de invierno*” es un cuadro medianamente inflamatorio que surge en zonas de piel muy seca, en particular durante los secos meses del invierno. Desde el punto de vista clínico, puede presentar muchos puntos comunes con el eccema numular. La forma mencionada de eccema es la que origina gran número de consultas al médico, por el prurito que la acompaña. En zonas de sequedad cutánea, en particular en la cara anterior de los miembros pélvicos en personas de edad avanzada, se advierten finas grietas y escamas, con eritema y sin él. El eccema asteatótico mejora de manera adecuada con humectantes tópicos y al evitar el contacto de irritantes con la piel. Lo exacerban el baño excesivo y el empleo de jabones demasiado alcalinos.

### ■ DERMATITIS Y ÚLCERAS POR ESTASIS

La dermatitis por estasis aparece en extremidades inferiores como consecuencia de insuficiencia venosa y edema crónico. El paciente puede señalar trombosis venosa profunda, signos de extracción de una vena o la presencia de venas varicosas. Los signos tempranos en este trastorno consisten en eritema leve y exfoliación acompañada de prurito. El típico signo inicial de afección es la cara interna del tobillo, a menudo sobre una vena distendida (fig. 52-3).

La dermatitis por estasis puede mostrar inflamación aguda con costras y exudado; en tal estado, se le puede confundir fácilmente con celulitis. La dermatitis crónica mencionada suele acompañarse de fibrosis dérmica que se identifica clínicamente por el edema pardo y duro de la piel. Al evolucionar, muestra pigmentación progresiva por la extravasación de eritrocitos por largo tiempo, que permite el depósito de hemosiderina en la piel. Las infecciones secundarias y la dermatitis por contacto pueden complicar la dermatitis por estasis. La modalidad grave puede ser precursora de las úlceras por estasis.



**Figura 52-3** Dermatitis por estasis. Un ejemplo de dermatitis por estasis en la que hay zonas eritematosas, exfoliativas y húmedas en la porción inferior de la pierna. Se advierten varias úlceras por estasis.



**TRATAMIENTO** Dermatitis y úlceras por estasis

Las personas con dermatitis por estasis y úlceras del mismo origen se benefician enormemente de la elevación de los miembros pélvicos y el uso constante de medias compresivas, con un gradiente de presión de 30 a 40 mmHg, como mínimo. No son útiles las medias que ejercen menor compresión, como las usadas contra la embolia. Para tratar la dermatitis por estasis también es útil administrar emolientes o glucocorticoides tópicos de potencia media, además de evitar la exposición a irritantes. Para prevenir la aparición de úlceras resulta esencial proteger las extremidades pélvicas de lesiones, incluidas las causadas por rascado, así como controlar el edema crónico.

A veces se necesitan diuréticos para controlar de manera adecuada el edema crónico. Las úlceras por estasis son difíciles de tratar y su curación es lenta. Es de suma importancia elevar en la medida de lo posible la extremidad afectada. El operador debe conservar la úlcera limpia de material necrótico, por medio de desbridamiento suave, y ha de cubrirla con un apósito semipermeable y colocar otro apósito compresivo o una media con la misma función. Es mejor no aplicar glucocorticoides a las úlceras porque pueden retrasar la cicatrización; sin embargo, se puede aplicar a la piel vecina para controlar el prurito, el rascado y el traumatismo adicional. Las lesiones infectadas de modo secundario se tratan con los antibióticos apropiados por vía oral, aunque es preciso señalar que en todas las úlceras habrá proliferación de bacterias y que el objetivo del tratamiento antibiótico no debe ser la eliminación de todo crecimiento bacteriano. Se tendrá gran cuidado de descartar causas corregibles de úlceras en extremidades inferiores (hipercoagulación, vasculitis) antes de comenzar el tratamiento a largo plazo que se ha descrito.

**DERMATITIS SEBORREICA**

Esta enfermedad es común y crónica y se caracteriza por escamas grasientas sobre placas o zonas eritematosas. La induración y la descamación suelen ser menos intensas que en la psoriasis, pero entre ambas entidades patológicas hay signos clínicos comunes, como la llamada "sebopsoriasis". El sitio que ataca con mayor frecuencia es la piel cabelluda, donde se le identifica en la forma de caspa intensa. En la cara, la dermatitis seborreica afecta cejas, párpados, glabella y pliegues nasolabiales (fig. 52-4). En este padecimiento, también es frecuente la descamación del conducto auditivo externo. Como aspecto adicional, las zonas retroauriculares se tornan maceradas y dolorosas al tacto. La dermatitis mencionada también aparece en la zona central del tórax, las axilas, las ingles, los pliegues submamaros y el pliegue interglúteo. En raras ocasiones origina dermatitis generalizada. El prurito es variable.



**Figura 52-4** Dermatitis seborreica. Se observa en este paciente eritema central de la cara, cubierto de escamas grasientas amarillentas. (Con autorización y por cortesía de Jean Bologna, MD.)

La dermatitis seborreica puede aparecer durante las primeras semanas de vida y, en este contexto, se observa en piel cabelluda ("costra láctea"), cara o ingles. Rara vez se encuentra en los niños después de la lactancia, aunque se hace evidente de nuevo durante la vida adulta. Aunque se observa con frecuencia en los pacientes con la enfermedad de Parkinson, apoplejías e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la mayoría de las personas con dermatitis seborreica no padece ninguna enfermedad subyacente.

**TRATAMIENTO** Dermatitis seborreica

El tratamiento a base de glucocorticoides tópicos de poca potencia suele ser eficaz con un antimicótico local, como la crema de cetocanazol (ketoconazol) o ciclopirox. Las zonas de la piel cabelluda y la barba se benefician a veces con champúes contra la caspa, que deben permanecer 3 a 5 min en esos sitios antes de ser lavados. Las soluciones tópicas de glucocorticoides de alta potencia (betametasona o clobetasol) son eficaces para controlar la afectación intensa de la piel cabelluda. Ese tipo de glucocorticoides no debe utilizarse en la cara, porque su uso puede originar rosácea o atrofia inducida por corticoesteroides.

**ENFERMEDADES PAPULOESCAMOSAS (CUADRO 52-2)****PSORIASIS**

Ésta es una de las enfermedades dermatológicas más frecuentes y afecta hasta 1% de la población mundial. Es un trastorno cutáneo inflamatorio crónico que clínicamente se caracteriza por pápulas y placas redondeadas, eritematosas, bien delimitadas, cubiertas por una descamación micéica plateada. Las lesiones muestran prurito variable. Es frecuente la afección de zonas que han sufrido traumatismos (fenómeno isomórfico o de Koebner). Hay otros factores externos que pueden exacerbar la psoriasis, como infecciones, estrés y fármacos (litio, bloqueadores  $\beta$  y antipalúdicos).

La variedad más común de psoriasis es la denominada *tipo placa*. Estos pacientes presentan placas estables, de crecimiento lento, que permanecen básicamente sin cambios durante periodos prolongados. Las zonas que afecta con mayor frecuencia son codos, rodillas, pliegue interglúteo y piel cabelluda. La afectación tiende a ser simétrica. La psoriasis en placas casi siempre surge poco a poco y sigue una evolución inconstante. Pocas veces desaparece de modo espontáneo. La *psoriasis inversa* afecta las regiones intertriginosas, como axila, ingles, región submamaria y ombligo; también ataca a veces la piel cabelluda, las palmas de las manos y las plantas de los pies. Las lesiones individuales son placas perfectamente demarcadas (fig. 51-7), pero según su sitio, pueden ser húmedas y sin exfoliación.

La *psoriasis eruptiva* (psoriasis goteada) es la más frecuente en niños y adultos jóvenes. Aparece de forma aguda en sujetos sin psoriasis o con psoriasis crónica en placas. Se presenta en forma de múltiples pápulas pequeñas eritematosas y descamativas, con frecuencia después de una infección de vías respiratorias superiores por estreptococos hemolíticos  $\beta$ . El diagnóstico diferencial se hace con la pitiriasis rosada y con la sífilis secundaria.

La *psoriasis pustulosa* es otra variante. La enfermedad puede localizarse en palmas de las manos y plantas de los pies o ser generalizada. Independientemente de la extensión de la afectación, la piel es eritematosa, tiene pústulas y escamas de forma variable. En palmas de las manos y plantas de los pies, si está localizada, se puede confundir fácilmente con el eccema. En la modalidad generalizada, los episodios se caracterizan por fiebre de 39 a 40°C durante varios días, acompañada de erupción generalizada de pústulas estériles contra un "fondo" de eritema intenso; puede surgir más tarde eritrodermia. Los episodios de fiebre y pústulas son repetitivos. Esta forma de psoriasis puede ser desencadenada por irritantes locales, factores como embarazo, fármacos, infecciones y la interrupción del empleo de glucocorticoides sistémicos. En no embarazadas, el tratamiento más indicado lo constituyen los retinoides ingeribles.

La afección de las uñas de los dedos, que aparecen con un aspecto punteado, engrosadas o con hiperqueratosis subungueal, tal vez constituya una pista para el diagnóstico de la psoriasis cuando la presentación clínica no es clásica.

## CUADRO 52-2 Trastornos papuloescamosos

	Manifestaciones clínicas	Otros datos notables	Datos histológicos
Psoriasis	Placas eritematosas demarcadas netamente, con escamas similares a la mica; afecta de modo predominante codos, rodillas y piel cabelluda; las modalidades atípicas pueden afectar zonas intertriginosas; las presentaciones con exantema a veces acompañan a las infecciones	Ésta puede agravarse a causa de algunos fármacos e infecciones, y las modalidades graves suelen aparecer en la infección por VIH	Acantocitosis, proliferación vascular
Liquen plano	Pápulas violáceas poligonales que generan intenso prurito; marcas blanquecinas como “en encaje” vinculadas en particular con lesiones de las mucosas	Algunos fármacos pueden inducir el liquen: tiazidas y antipalúdicos	Dermatitis de interfaz
Pitiriasis rosada	El exantema suele ser precedido por una placa heráldica; aparecen placas ovales o redondas con escamas en hilera que muy a menudo afectan el tronco y el exantema aparece en pliegues de la piel, con lo cual surge una imagen “en abeto”; casi nunca afecta palmas de las manos ni plantas de los pies	Prurito variable; desaparece por sí solo en cuestión de dos a ocho semanas; su aspecto puede ser imitado por la sífilis secundaria	Los datos patológicos suelen ser inespecíficos
Dermatofitosis	Imagen polimórfica que depende del dermatofito, el sitio corporal y la respuesta del hospedador; se define netamente por placas poco demarcadas y exfoliativas, con inflamación o sin ella; puede acompañarse de alopecia	En el preparado con hidróxido de potasio (KOH), se pueden advertir hifas ramificantes y es útil el cultivo	Presencia de hifas y neutrófilos en el estrato córneo

Según la *National Psoriasis Foundation*, hasta 30% de los pacientes con psoriasis tiene artritis psoriásica (PsA, *psoriatic arthritis*). Existen cinco subtipos de PsA: simétrica, asimétrica, de predominio interfalángico distal, espondilitis y artritis mutilante. La artritis simétrica se parece a la artritis reumatoide, aunque casi siempre es más leve. La artritis asimétrica puede afectar cualquier articulación y quizá se presente como “dedos en salchicha”. Aquella de predominio interfalángico distal es la forma típica, pero sólo ocurre en alrededor del 5% de los casos de PsA. La artritis mutilante es grave y deformante. Predomina en las articulaciones pequeñas de manos y pies. Causa menos del 5% de los casos de artritis psoriásica.

No se conoce en detalle el origen de la psoriasis, pero se advierte netamente un componente genético en ella. Más de 50% de quienes la tienen posee un antecedente familiar positivo. Las lesiones psoriásicas muestran infiltrados de células T activadas que, en opinión de expertos, elaboran citocinas que originan la hiperproliferación de queratinocitos, que a su vez causan los signos clínicos característicos. En el tratamiento de la psoriasis intensa (véase más adelante), suelen ser eficaces los fármacos que inhiben la activación de las células mencionadas, la expansión clonal o la liberación de citocinas proinflamatorias.

## TRATAMIENTO Psoriasis

El tratamiento de la psoriasis depende del tipo, la localización y la extensión de la enfermedad. Es preciso aconsejar a todos los pacientes que eviten la sequedad o la irritación excesiva de la piel y mantengan una hidratación cutánea adecuada. La mayoría de los individuos con psoriasis circunscrita en placas puede tratarse con glucocorticoides tópicos de potencia media, aunque su utilización prolongada suele acompañarse de una pérdida de eficacia (taquifilaxia) y atrofia de la piel. Para combatir la psoriasis también son eficaces un retinoide (tazaroteno) y un análogo tópico de vitamina D (calcipotrieno), los cuales han sustituido en gran medida a otros fármacos de ese tipo, como el alquitrán, el ácido salicílico y la antracina. La luz ultravioleta, natural o artificial, es una modalidad eficaz en muchos pacientes con psoriasis extensa.

También son muy eficaces variantes, como la luz ultravioleta B (UV-B, *ultraviolet B*), la UV-B de banda angosta y los psoralenos con luz ultravioleta A (UV-A, *ultraviolet A*) (PUVA, *psoralen with ultraviolet A light*) orales o tópicos. La aplicación duradera de luz UV puede originar mayor incidencia de cáncer cutáneo del tipo del melanoma y no melanoma. La fototerapia UV está contraindicada en personas que reciben ciclosporina y se utiliza con enorme cautela en todas las personas inmunodeprimidas por el mayor peligro de que aparezcan neoplasias cutáneas.

En la enfermedad psoriásica grave y diseminada, cabe administrar otros fármacos (cuadro 52-3). No deben utilizarse los glucocorticoides orales en estos casos, por la posibilidad de que surja psoriasis pustulosa letal cuando se interrumpa su empleo. El metotrexato es un fármaco eficaz, en particular en casos de artritis psoriásica. El retinoide sintético acitretina es útil, en particular si se desea evitar la inmunodepresión; sin embargo, su empleo es frenado por sus efectos teratogénos.

Los datos que indican que la psoriasis es un trastorno mediado por células T han canalizado los intentos terapéuticos a la inmunoregulación. La ciclosporina y otros inmunosupresores pueden ser muy eficaces para tratar la enfermedad, y se ha prestado gran atención a la obtención de productos biológicos con propiedades inmunodepresoras más selectivas y mejores perfiles de seguridad (cuadro 52-4). La experiencia con dichos fármacos es escasa y no ha cesado la aparición de datos sobre el uso de combinaciones y de efectos adversos. El empleo de inhibidores del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor-alpha*) puede empeorar la insuficiencia cardíaca congestiva (CHF, *congestive heart failure*) y deben usarse con cautela en personas en peligro de padecer dicha insuficiencia. Además, nunca se usan inmunodepresores para combatir la psoriasis si la persona tiene una infección grave; en estos casos, hay que practicar todos los estudios sistemáticos para identificar tuberculosis. Hay informes de leucoencefalopatía multifocal progresiva relacionada con el tratamiento con inhibidores del TNF- $\alpha$ . El uso de tales fármacos sistémicos puede ser frenado por los cánceres, en particular el riesgo o los antecedentes de algunos de ellos.

## LIQUEN PLANO

El liquen plano es un cuadro clínico papuloescamoso que puede afectar piel, piel cabelluda, uñas y mucosas. Las lesiones primarias en la piel son pápulas pruriginosas, poligonales, de superficie plana y violáceas. La revisión minuciosa de su superficie suele detectar una red de líneas grises (estrías de Wickham). Las lesiones mencionadas pueden surgir en cualquier zona pero muestran predilección por muñecas, zona pretibial, área lumbar y genitales (fig. 52-5). La afectación de la piel cabelluda, llamada liquen planopilaris, puede originar alopecia cicatrizal y el ataque de las uñas, deformidad permanente o pérdida de uñas de manos y pies. Un liquen plano suele afectar mucosas, en particular la vestibular en la boca, pero también puede manifestarse por alteraciones muy diversas que van desde un exantema reticular blanquecino y leve de la mucosa, hasta estomatitis erosiva intensa. Esta última entidad patológica puede persistir durante años y se vincula con mayor peligro de carcinoma espinocelular de la boca. Después de administrar innumerables

**CUADRO 52-3** Tratamiento sistémico aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) contra la psoriasis

Fármaco	Tipo de fármaco	Administración		Reacciones adversas (elegidas)
		Vía	Frecuencia	
Metotrexato	Antimetabolito	Oral	Semanal	Hepatotoxicidad, efectos tóxicos pulmonares, pancitopenia, mayor posibilidad de cánceres, estomatitis ulcerosa, náusea, diarrea, teratogenia
Acitretina	Retinoide	Oral	Diaria	Teratogenia, formación de osteofitos, hiperlipidemia, exacerbación de enteropatía inflamatoria, hepatotoxicidad y depresión
Ciclosporina	Inhibidor de calcineurina	Oral	Dos veces al día	Disfunción renal, hipertensión, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipomagnesemia, hiperlipidemia y mayor riesgo de cánceres

fármacos, como diuréticos tiazídicos, sales de oro, antipalúdicos, penicilamina y fenotiazinas y en personas con lesiones cutáneas de la enfermedad crónica de rechazo inverso (injerto contra hospedador), se han observado exantemas cutáneos cuyo aspecto se asemeja al liquen plano. Además, el liquen plano puede presentarse con infección por hepatitis C. La evolución de este último es variable, aunque la mayoría de los pacientes presenta remisiones espontáneas entre seis meses y dos años después del comienzo de la enfermedad. Los glucocorticoides tópicos constituyen la base del tratamiento.

**■ PITIRIASIS ROSADA**

La pitiriasis rosada es un exantema papuloescamoso de causa desconocida que aparece con mayor frecuencia en primavera y otoño. Su primera manifestación es la aparición de una lesión anular de 2 a 6 cm (la placa heráldica). Entre unos días y unas semanas después, aparecen muchas lesiones anulares o papulosas menores que se distribuyen sobre todo por el tronco (fig. 52-6). Las lesiones suelen ser ovaladas, con su eje mayor paralelo a las líneas de los pliegues cutáneos. Las lesiones individuales tienen un color que varía desde rojo hasta marrón, con descamación posterior. La pitiriasis rosada comparte muchas características con el exantema de la sífilis secundaria, pero las lesiones en palmas de las manos y plantas de los pies son en extremo inusuales en la pitiriasis rosada y son frecuentes en la sífilis secundaria. El exantema tiende a ser poco pruriginoso y persiste por tres a ocho semanas. El tratamiento va dirigido en general a aliviar el prurito y consiste en antihistamínicos orales, glucocorticoides tópicos de potencia media y, en algunos casos, fototerapia con luz UV-B.

**INFECCIONES CUTÁNEAS (CUADRO 52-5)**

**■ IMPÉTIGO, ECTIMA Y FURUNCULOSIS**

El *impétigo* es una infección bacteriana superficial frecuente en la piel causada muy a menudo por *S. aureus* (cap. 135) y, en algunos casos, por

los estreptococos hemolíticos β del grupo A (cap. 136). La lesión primaria es una pústula superficial que se rompe y forma la característica costra melisérica de color amarillo pardusco (cap. 136). Las lesiones pueden surgir en la piel normal (infección primaria) o en zonas afectadas por otra dermatosis (infección secundaria). Las lesiones causadas por los estafilococos pueden ser ampollas claras a tensión y esta forma menos frecuente del trastorno ha sido llamada *impétigo ampollar* o *estafilocócico*. Las ampollas se forman por la producción de una toxina exfoliativa por el fago de tipo II de *S. aureus*; es la misma toxina que origina el síndrome estafilocócico de “piel escaldada” (SSSS, *staphylococcal scalded skin syndrome*) o epidermolísis estafilocócica aguda, que a veces culmina en el desprendimiento impresionante de la epidermis por las ampollas. El SSSS es más frecuente en niños que en adultos; sin embargo, en personas con un cuadro clínico ampollar generalizado hay que pensar en él, junto con la necrólisis epidérmica tóxica y los exantemas intensos por fármacos. El *ectima* es una variante del impétigo que muestra lesiones ulceradas “en sacabocado”; puede ser consecuencia del impétigo descuidado o mal tratado. El tratamiento de una y otra entidades patológicas comprende el desbridamiento suave de las costras adheridas, lo cual se facilita con la aplicación de compresas húmedas y antibióticos tópicos, junto con la ingestión de antibióticos adecuados. La *furunculosis* también es causada por *S. aureus* y en los últimos 10 años ha despertado gran interés por MRSA de origen extrahospitalario (CA-MRSA). En cualquier superficie cutánea puede surgir un furúnculo y es un nódulo eritematoso doloroso. Las lesiones pueden ser solitarias, pero suelen ser múltiples. La persona suele pensar que fue mordida por una araña o picada por un insecto. Parientes o contactos cercanos quizá también muestren el ataque. Los furúnculos se rompen y drenan de modo espontáneo o a veces se necesita su corte y drenaje, medida que puede ser adecuada en el caso de furúnculos solitarios pequeños sin celulitis ni síntomas generales. Siempre que sea posible, hay que enviar el material de la lesión al laboratorio para cultivo. Las recomendaciones actuales en caso de infecciones por microorganismos sensibles a meticilina incluyen los antibióticos lactámicos β. En párrafos anteriores, se describió el tratamiento de CA-MRSA (véase “Dermatitis atópica”). Adiciones tera-

**CUADRO 52-4** Productos biológicos aprobados contra la psoriasis o la artritis psoriásica

Fármaco	Mecanismo de acción	Indicación	Administración		Posibles efectos secundarios
			Vía	Frecuencia	
Alefacept	Anti-CD-2	Psoriasis	IM	Una vez por semana × 12 semanas; es factible repetir	Linfopenia, mayor posibilidad de aparición de cánceres, infecciones graves
Etanercept	Anti TNF-α	Psoriasis, PsA	SC	Una o dos veces por semana	Infecciones graves y alteraciones del sistema nervioso y la sangre, mayor posibilidad de cánceres
Adalimumab	Anti TNF-α	PsA	SC	Cada dos semanas	Infecciones graves, trastornos neurológicos, mayor posibilidad de cánceres, reacciones de hipersensibilidad y hematológicas
Infliximab	Anti TNF-α	PsA	IV	Venoclisis inicial seguida por infusiones en las semanas dos y seis, y seguir cada ocho semanas	Infecciones graves, hepatotoxicidad, trastornos hematológicos, reacciones de hipersensibilidad y trastornos neurológicos, mayor posibilidad de cánceres

**Abreviaturas:** PsA, artritis psoriásica; IM, intramuscular; SC, subcutánea; TNF, factor de necrosis tumoral.





**Figura 52-5** Liquen plano. Un ejemplo de liquen plano donde se observan múltiples pápulas y placas violáceas aplanadas. Otro signo puede ser la atrofia ungueal, como se advierte en la uña del pulgar. (Con autorización y por cortesía de Robert Swerlick, MD.)

péuticas útiles son las compresas tibias y la mupirocina nasal. En caso de infecciones graves, a veces se necesitan antibióticos intravenosos.

## ■ ERISPELAS Y CELULITIS

Véase capítulo 125.

## ■ DERMATOFITISIS

Los dermatofitos son hongos que infectan la piel, el cabello y las uñas; asimismo, pertenecen a los géneros *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*. La tiña del cuerpo, o la infección de la piel relativamente lampiña, puede asumir un aspecto que varía con la magnitud de la reacción inflamatoria acompañante. Las infecciones típicas generan una imagen anular que, al decir de los pacientes, parece una “tiña” redonda. En algunas infecciones, hay nódulos inflamatorios o granulomas profundos, sobre todo en aquellas tratadas de manera inapropiada con glucocorticoides tópicos de potencia media o grande. La afección de la ingle (tiña inguinal) es más frecuente en varones que en mujeres; aparece en la forma de un exantema eritematoso exfoliativo que no afecta el escroto. La infección del pie (tiña del pie) es la dermatosis más habitual y suele ser crónica; se caracteriza por signos variables, como eritema, edema, exfoliación, prurito y, a veces, vesículas. El episodio puede ser



**Figura 52-6** Pitiriasis rosada. En este paciente, se observa una distribución en múltiples manchas eritematosas redondas u ovals con exfoliación central en líneas de tensión de la piel en la parte posterior del tórax.

muy amplio o localizado, pero por lo general se centra en el espacio interdígital (entre el cuarto y el quinto dedos del pie). La infección de las uñas (tiña de las uñas u onicomicosis) se observa en muchos sujetos con tiña del pie y se caracteriza por opacificación y engrosamiento de las uñas y restos subungueales. La variante distal-lateral es la más común. La onicomicosis subungueal proximal puede ser un marcador de la infección por VIH u otros estados inmunodepresivos. La infección de la piel cabelluda por dermatofitos (tiña de la cabeza) ha reaparecido en proporciones epidémicas y ante todo afecta niños del interior de ciudades, pero también se presenta en adultos. El microorganismo predominante es *T. tonsurans* que produce una infección limitadamente inflamatoria, con exfoliación leve y pérdida capilar, difusa o circunscrita. *T. tonsurans* también puede originar una dermatosis muy inflamatoria, con edema y nódulos; el cuadro clínico mencionado ha sido llamado querión. El diagnóstico de la tiña se hace con material obtenido por raspado de piel, uñas o de cabello, por medio de cultivo o estudio microscópico directo con una preparación de KOH. Habrá que enviar los recortes de las uñas para estudio histológico y tinción con ácido peryódico y colorante de Schiff (PAS, *periodic acid Schiff*).

## TRATAMIENTO Dermatofitosis

Para tratar la infección por dermatofitos, pueden utilizarse tratamientos tópicos y sistémicos, según sea el lugar afectado y el tipo de infección. El tratamiento tópico suele ser eficaz en las tiñas del cuerpo e inguinal no complicadas y en la tiña del pie limitada. No resulta útil como monoterapia en la tiña de la piel cabelluda o la onicomicosis. Los imidazoles, los triazoles y las alilaminas tópicos pueden ser eficaces contra las dermatofitosis, pero la nistatina no es activa contra los dermatofitos. La aplicación casi siempre se hace dos veces al día y el tratamiento debe continuar una semana después de la eliminación clínica de la infección. Las tiñas del pie necesitan tratamientos más largos y a menudo reaparecen. A veces, se necesitan antimicóticos por vía oral en el caso de la tiña del pie o del cuerpo resistente al tratamiento.

Los antimicóticos orales se necesitan en infecciones dermatofíticas que afectan el cabello y las uñas y en otros casos que no mejoran con los fármacos tópicos. Es importante confirmar que los hongos son la causa del problema, para lo cual debe utilizarse directamente el microscopio o realizar cultivo antes de administrar o prescribir antimicóticos orales. Todos los fármacos de esta categoría pueden causar efectos secundarios (tóxicos) en hígado y es mejor no utilizarlos en embarazadas o mujeres que amamantan.

La griseofulvina es el único medicamento oral aprobado en Estados Unidos contra dermatofitosis que afectan la piel, el cabello o las uñas. Si se utiliza, la dosis diaria de 500 mg en partículas micronizadas o 375 mg en partículas ultramicronizadas, ingeridas con comidas con grasa, son adecuadas contra muchas de las dermatofitosis. En algunos casos de tiñas del pie o de la cabeza, se necesitan dosis más altas. La tiña extraordinariamente inflamada de la cabeza puede originar cicatrices y alopecia; para evitar tales secuelas, tal vez sirvan los glucocorticoides sistémicos o tópicos. El tratamiento puede durar dos semanas (en casos no complicados) de tiña del cuerpo; ocho a 12 semanas en el de tiña de la cabeza o incluso seis a 18 meses en el caso de la onicomicosis. Ante las elevadas tasas de recurrencia, la griseofulvina casi nunca se utiliza contra infecciones de las uñas. Entre sus efectos secundarios frecuentes están molestias digestivas, cefalea y urticaria.

En Estados Unidos, se ha aprobado el uso de itraconazol y terbinafina orales contra la onicomicosis. El primer fármaco se administra de forma continua todos los días (200 mg/día) o de manera intermitente (200 mg dos veces al día durante una semana cada mes) con alimentos. En el caso de las uñas de las manos, se necesitan dos meses de administración ininterrumpida o dos ciclos intermitentes. En el caso de uñas de los pies, se necesitan tres meses de uso continuo o tres ciclos intermitentes. El itraconazol puede ocasionar interacciones graves con otros fármacos que utilizan el sistema de la enzima P450 para su metabolismo. La terbinafina (250 mg/día)

**CUADRO 52-5** Infecciones frecuentes de la piel

	Manifestaciones clínicas	Agente causal	Tratamiento
Impétigo	Pápulas encostradas meliséricas, placas o ampollas	Estreptococos del grupo A y <i>Staphylococcus aureus</i>	Antibióticos sistémicos o tópicos contra estafilococos
Dermatofitosis	Placas exfoliativas anulares, inflamatorias o no inflamatorias; puede haber pérdida capilar; en caso de haber afectación de la ingle, no la hay del escroto; se identifican hifas en el preparado con hidróxido de potasio (KOH)	<i>Trichophyton</i> , <i>Epidermophyton</i> o especies de <i>Microsporum</i>	Preparados tópicos azólicos; griseofulvina, terbinafina o azoles sistémicos
Candidosis	Pápulas y placas inflamatorias con pústulas satelitales, a menudo en zonas intertriginosas; pueden abarcar el escroto; en el preparado con KOH, se observan pseudohifas	<i>Candida albicans</i> y otras especies de <i>Candida</i>	Nistatina o azoles tópicos; azoles sistémicos en enfermedad resistente al tratamiento
Tiña versicolor	Placas escamosas hiperpigmentadas o hipopigmentadas en el tronco; en el preparado con KOH, se advierte la mezcla característica de hifas y esporas (“fideos con albondiguillas”)	<i>Malassezia furfur</i>	Loción de sulfuro de selenio o azoles tópicos

también resulta eficaz en el tratamiento de la onicomicosis; se suministra de modo continuo durante seis semanas en infecciones de uñas de dedos de la mano y 12 semanas en el caso de las del pie. Este fármaco tiene menos interacciones farmacológicas, pero hay que tener cautela en individuos que reciben de manera simultánea otros fármacos.

**TIÑA VERSICOLOR**

Este trastorno es causado por un hongo dimórfico no dermatofítico, *Malassezia furfur*, que se localiza normalmente en la piel. En la expresión de la infección, intervienen factores desencadenantes como calor y humedad. Las lesiones típicas comprenden máculas exfoliativas ovales, pápulas y “manchas” en el tórax, los hombros y el dorso, pero rara vez en la cara o zona distal de extremidades. En personas de piel oscura, asumen el aspecto de zonas hipopigmentadas, en tanto que en las de piel clara son levemente eritematosas o hiperpigmentadas. En el preparado de las escamas con KOH, se advierte confluencia de hifas cortas y esporas redondas (“como un plato de fideos con albondiguillas”). Las lociones o champúes que contienen azufre, ácido salicílico o sulfuro de selenio, eliminan la infección si se utilizan todos los días durante una a dos semanas y, después, cada semana. Los preparados en cuestión son irritantes si quedan en contacto con la piel por más de 10 min; por tal razón, es importante eliminarlos totalmente por medio de lavado. También son eficaces algunos antimicóticos orales, pero con ellos no se obtienen resultados permanentes y no han sido aprobados por la FDA para tal indicación. El cetoconazol se ha utilizado tal como el itraconazol y el fluconazol. La griseofulvina no es eficaz y la terbinafina no siempre lo es contra la tiña versicolor.

**CANDIDOSIS**

Ésta es una infección fúngica producida por una familia de levaduras, cuyas manifestaciones pueden hallarse en la piel o, rara vez, pueden ser sistémicas y poner en peligro la vida. *Candida albicans* suele ser el microorganismo causal, aunque también se detecta *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* o *C. krusei*. Estos microorganismos son saprófitos normales del aparato digestivo, pero tal vez proliferen en exceso (por lo general, debido a un tratamiento con antibióticos de amplio espectro) y generen enfermedad en diversos lugares de la piel. Otros factores predisponentes son la diabetes mellitus, el intertrigo crónico, la utilización de anticonceptivos orales y la inmunodeficiencia celular. La candidosis es una infección muy habitual en las personas infectadas por el VIH (cap. 189). Es frecuente la afección de la cavidad bucal. Quizá se observen lesiones en la lengua o la mucosa de la mejilla (muguet), que aparecen como placas blanquecinas. En el análisis microscópico de las muestras obtenidas por raspado, se observan pseudohifas y formas levaduriformes. Las lesiones fisuradas y maceradas de las comisuras labiales (boqueras) son frecuentes en los

pacientes con prótesis dentales mal ajustadas y también pueden acompañarse de infección candidósica. Además, estas infecciones presentan afinidad por las zonas húmedas y maceradas de forma crónica y pueden aparecer alrededor de las uñas (onicólisis y paroniquia) y en zonas intertriginosas. Las lesiones intertriginosas son edematosas, eritematosas y descamativas, salpicadas de “pústulas satélites”. En los varones es frecuente la afección del pene y el escroto, así como de la cara interna de los muslos. A diferencia de las infecciones por dermatofitos, las infecciones candidósicas se acompañan a menudo de una reacción inflamatoria marcada. El diagnóstico se basa en el modelo clínico y en la demostración de levaduras en los preparados con KOH o en los cultivos.

**TRATAMIENTO** Candidosis

El tratamiento consiste en eliminar los factores predisponentes, como el empleo de antibióticos o la humedad crónica, así como la utilización de un tratamiento antimicótico tópico o sistémico apropiado. Entre los fármacos tópicos eficaces se encuentran la nistatina y los azoles tópicos (miconazol, clotrimazol, econazol o cetoconazol). La reacción inflamatoria que a menudo acompaña a la candidosis en la piel lampiña debe tratarse con una loción o crema de glucocorticoides suaves (hidrocortisona al 2.5%). El tratamiento sistémico se utiliza sólo en los pacientes inmunodeprimidos o en sujetos con una enfermedad crónica o recurrente que no responden o no toleran el tratamiento tópico apropiado. Los fármacos ingeribles aprobados para tratar la candidosis incluyen itraconazol y fluconazol. La nistatina oral es eficaz únicamente en las candidosis del tubo digestivo. Son inútiles la griseofulvina y la terbinafina.

**VERRUGAS**

Las verrugas son neoplasias cutáneas causadas por virus de papiloma. Se han descrito más de 100 virus del papiloma humano (HPV, *human papilloma virus*). La verruga típica, que es la vulgar, es una excrecencia sécil, redondeada, que tiene aproximadamente 1 cm de diámetro. Su superficie es hiperqueratósica y comprende muchas prominencias filamentosas. El HPV, que causa la típica verruga vulgar, asimismo puede originar verrugas plantares, planas y filiformes (también típicas). Las verrugas plantares son endofíticas y están cubiertas por queratina gruesa. En el corte, suele observarse un núcleo central de restos queratinizados y puntos hemorrágicos sangrantes. Las verrugas filiformes se aprecian casi siempre en la cara, el cuello y los pliegues cutáneos y se presentan como lesiones papilomatosas de base estrecha. Las verrugas planas hacen un pequeño relieve y su superficie es aterciopelada, no verrugosa; tienen predilección por la cara y las extremidades superiores e inferiores y a menudo se diseminan con el afeitado.



Las verrugas genitales comienzan como pequeños papilomas que pueden crecer hasta formar grandes lesiones vegetantes. En mujeres suelen afectar los labios, el perineo o la región perianal. Además, puede alterarse la mucosa de la vagina, la uretra y el ano, así como el epitelio cervical. En varones, las lesiones aparecen al principio en el surco balanoprepucial, pero pueden observarse también en el pene, el escroto, la piel perianal o la uretra. Se han acumulado innumerables datos que sugieren que el HPV interviene en la génesis de neoplasias del cuello cervicouterino y la piel anogenital (cap. 97). Los tipos 16 y 18 del HPV han sido estudiados más intensamente y constituyen los principales factores de riesgo de neoplasia intraepitelial y carcinoma espinocelular de cuello uterino, ano, vulva y pene. El riesgo es mayor en personas inmunodeprimidas después de recibir un órgano sólido en trasplante y en sujetos infectados por VIH. Datos recientes también señalan la intervención de otros tipos. El estudio histológico de las muestras de biopsia de los puntos afectados puede revelar alteraciones correspondientes a las verrugas clásicas, datos típicos de carcinoma espinocelular (enfermedad de Bowen), o ambas. También se han observado carcinomas espinocelulares vinculados con infecciones por papilomavirus en zonas de piel extragenital (cap. 87), casi siempre en pacientes inmunodeprimidos después de un trasplante de órganos. Los sujetos que durante largo tiempo han mostrado inmunodepresión deben ser vigilados para identificar la aparición de carcinoma espinocelular y otros cánceres de la piel.

## TRATAMIENTO Verrugas

El tratamiento de las verrugas (salvo las anogenitales) debe ser “atemperado” por la observación que muchas de ellas en sujetos normales muestran involución espontánea en un lapso de uno a dos años. Hay muchas formas de tratar las verrugas, aunque ninguna resulta eficaz en todos los casos. Los factores que influyen en la elección comprenden la localización de la verruga, la extensión de la enfermedad, la edad y el estado inmunitario del paciente, así como el deseo de éste de recibir tratamiento. Quizás el método más útil y práctico para las verrugas de cualquier ubicación sea la crioterapia con nitrógeno líquido. El uso de queratolíticos, como el ácido salicílico en emplastos o soluciones, es igualmente eficaz, pero requiere mayor colaboración por parte del enfermo. En el caso de verrugas genitales, la aplicación de solución de podofilina en el consultorio posee una eficacia moderada, pero puede acompañarse de intensas reacciones locales. Se cuenta con preparados de podofilina purificada diluida que se obtienen con prescripción y que se aplican en el hogar. Para combatir las verrugas genitales, se ha aprobado el imiquimod tópico, que es un inductor potente de la liberación de citocinas locales. En el caso de verrugas resistentes, a veces se necesitan métodos quirúrgicos corrientes y tratamiento con láser. Aun con todas estas modalidades, es frecuente su reaparición. En fecha reciente, la FDA aprobó una vacuna muy eficaz contra algunos tipos elegidos de HPV y tal vez su uso aminore la incidencia de carcinoma anogenital y cervicouterino.

### ■ HERPES SIMPLE

Véase el capítulo 179.

### ■ HERPES ZOSTER

Véase el capítulo 180.

## ACNÉ

### ■ ACNÉ VULGAR

El acné vulgar suele ser un trastorno que se cura de manera espontánea, ante todo en los adolescentes y los adultos jóvenes, aunque quizá 10 a 20% de los adultos continúe experimentando alguna de sus modalidades. El factor que permite la expresión de la enfermedad en la adolescencia es el aumento de la producción de grasa por las glándulas sebáceas después de la pubertad. En los folículos pilosos se forman pequeños quistes, denominados *comedones*, debido a la obstrucción del



**Figura 52-7** Acné vulgar. Un ejemplo de acné vulgar con pápulas, pústulas y comedones inflamatorios. (Con autorización y por cortesía de Kalman Watsky, MD.)

orificio folicular por la retención de sebo y material queratósico. La actividad de la bacteria *Propionibacterium acnes* en el interior de los comedones libera ácidos grasos libres del sebo, genera inflamación en el interior del quiste y rompe su pared. Debido a la salida de restos oleosos y queratósicos del quiste, surge una reacción inflamatoria a cuerpo extraño.

La principal característica clínica del acné vulgar es el comedón, que puede ser cerrado (cabeza blanca) o abierto (cabeza negra). Los comedones cerrados aparecen como pápulas blancas de 1 a 2 mm, con aspecto de guijarro, que se ven mejor al estirar la piel. Son los precursores de las lesiones inflamatorias del acné vulgar. El contenido de los comedones cerrados no resulta fácil de exprimir. Los comedones abiertos, que rara vez provocan lesiones acnéicas inflamatorias, presentan un gran orificio folicular dilatado y están repletos de restos oleosos oscuros, oxidados y fáciles de exprimir. Los comedones suelen acompañarse de lesiones inflamatorias: pápulas, pústulas o nódulos.

En la adolescencia temprana, las lesiones iniciales suelen ser comedones con inflamación ligera o sin inflamación localizados en la frente. Luego surgen lesiones inflamatorias más típicas en mejillas, nariz y mentón (fig. 52-7). La localización más frecuente del acné es la cara, aunque no es inusual que se afecten las partes anterior y posterior del tórax. En la mayoría de los casos, la enfermedad es moderada y no produce cicatrices. Un pequeño número de pacientes presenta grandes quistes y nódulos inflamatorios, los cuales pueden drenar y ocasionar cicatrices importantes. Sea cual sea su intensidad, el acné puede afectar la calidad de vida de una persona; tratado de manera adecuada, puede tener sólo un efecto transitorio. Si el acné es grave y cicatrizal, sus efectos quizá sean permanentes y profundos. En tales casos es esencial la intervención terapéutica temprana.

Los factores exógenos y endógenos alteran la expresión del acné vulgar. El trastorno puede surgir o ser agravado por fricción y traumatismo (por bandas de la cabeza o la correilla del casco deportivo); aplicación de agentes comedógenos (preparados cosméticos o capilares) o la exposición tópica por largo tiempo a algunos compuestos industriales. También pueden desencadenarlo los glucocorticoides, aplicados por vía tópica o administrados por vía sistémica en dosis altas. Otros fármacos sistémicos, como litio, isoniazida, esteroides androgénicos, halógenos, fenilhidantoína y fenobarbital, tal vez causen exantemas acnéiformes o agravar un acné preexistente. Otras causas incluyen algunos factores genéticos y la enfermedad de ovario poliquístico.

## TRATAMIENTO Acné vulgar

El tratamiento del acné vulgar se dirige a la eliminación de los comedones mediante la normalización de la queratinización folicular, al reducir la actividad de las glándulas sebáceas, disminuir la población de *P. acnes* y disminuir la inflamación. Los casos mínimos o moderados, con poca inflamación, pueden responder de



forma adecuada al tratamiento tópico exclusivo. Es importante conservar limpias las zonas de acné, pero el frotamiento demasiado intenso puede agravarlo, por la rotura mecánica de los comedones. Los productos tópicos, como el ácido retinoico, el peróxido de benzoilo o el ácido salicílico, modifican el patrón de descamación epidérmica, lo cual impide la formación de comedones y ayuda a la eliminación de los quistes preexistentes. Los antibacterianos tópicos, como el peróxido de benzoilo, el ácido azelaico, la eritromicina tópica (con o sin cinc) o la clindamicina, resultan asimismo útiles como coadyuvantes del tratamiento.

Las personas con acné moderado o intenso con un notable componente inflamatorio se benefician de la adición de medidas sistémicas, como el uso de tetraciclina en dosis de 250 a 500 mg dos veces al día, o de doxiciclina, 100 mg dos veces al día. También puede ser útil la minociclina. Los antibióticos en cuestión al parecer muestran un efecto antiinflamatorio que no depende de su acción antibacteriana. Las mujeres que no mejoran con los antibióticos por vía oral pueden beneficiarse de la hormonoterapia. La FDA ya aprobó varios anticonceptivos orales para el tratamiento del acné vulgar.

Los pacientes con acné noduloquístico grave que no mejoran con las medidas expuestas, pueden beneficiarse del empleo de la isotretinoína, un retinoide sintético. La dosis se calcula con base en el peso del individuo y se administra una vez al día durante cinco meses. En sujetos elegidos de modo adecuado, los resultados son excelentes. Se han impuesto regulaciones rígidas a la utilización de dicho fármaco, por la posibilidad de que genere efectos adversos graves, en particular teratógenos. Como aspecto adicional, quien recibe la isotretinoína presenta sequedad extrema de la piel, queilitis y hay que vigilarlo en busca de la aparición de hipertrigliceridemia.

En fecha reciente, también ha habido preocupación en cuanto a la posibilidad de que ocasione depresión profunda en algunas personas. Los médicos deben participar en un programa elaborado para evitar el embarazo y efectos secundarios en el lapso en que la paciente recibe isotretinoína. Las medidas en cuestión se han impuesto para asegurar que el personal que prescribe el fármaco conoce a detalle los peligros que conlleva su uso; es necesario que las mujeres muestren resultados negativos en dos pruebas de embarazo antes de emprender el tratamiento, más otra prueba negativa antes de repetir la prescripción, al tiempo que se le advierten todos los riesgos por usar dicho fármaco.

### ■ ACNÉ ROSÁCEA

Esta enfermedad, conocida a menudo como rosácea, es un trastorno inflamatorio ubicado sobre todo en la zona central de la cara; las personas afectadas con mayor frecuencia son de raza blanca, con antepasados del norte de Europa, pero también aparece en individuos con piel oscura. Se observa casi de manera exclusiva en adultos y casi nunca afecta a pacientes <30 años de edad. Es más habitual en mujeres, aunque la afección es más intensa en los varones. Se caracteriza por la presencia de eritema, telangiectasias y pústulas superficiales (fig. 52-8), pero no produce comedones. Sólo en raras ocasiones afecta la parte posterior o anterior del tórax.

Hay una relación entre la tendencia a la rubicundez facial y la aparición subsiguiente de acné rosácea. A menudo, las personas con rosácea presentan al principio reacciones intensas de enrojecimiento facial que pueden aparecer por reacción a los estímulos emocionales, el alcohol, las bebidas calientes o los alimentos con especias. Al progresar la enfermedad, el enrojecimiento es cada vez más persistente y al final se torna permanente. Sobre esta rubicundez se sobreañaden pápulas, pústulas y telangiectasias. El acné rosácea de larga duración puede dar lugar a crecimiento excesivo del tejido conjuntivo, ante todo en la nariz (rinoftima); también puede complicarse con diversos trastornos inflamatorios oculares, como queratitis, blefaritis, iritis y chalazión recurrente. Estos pro-



**Figura 52-8 Acné rosácea.** En esta paciente con este padecimiento, se observa notable eritema facial, telangiectasias, pápulas dispersas y pápulas pequeñas. (Con autorización y por cortesía de Robert Swerlick, MD.)

blemas oculares son potencialmente peligrosos para la visión y requieren una valoración oftalmológica.

### TRATAMIENTO Acné rosácea

El acné rosácea puede tratarse con productos tópicos o sistémicos. La modalidad leve suele mejorar con el metronidazol o la sulfacetamida sódica local. La enfermedad más grave obliga a utilizar tetraciclinas por vía oral en dosis de 250 a 500 mg dos veces al día; doxiciclina, 100 mg dos veces al día o, minociclina, 50 a 100 mg dos veces al día. Las telangiectasias residuales quizá mejoren con la aplicación de láser. Es mejor no utilizar glucocorticoides tópicos y en particular los más potentes, porque si se emplean por tiempo prolongado, pueden desencadenar rosácea. El tratamiento tópico de la piel no resulta eficaz en la afectación ocular de la enfermedad.

### DERMATOSIS Y VACUNACIÓN ANTIVARIOLOSA

Dada la alta incidencia de reacciones adversas que surge con la vacunación antivariolosa en individuos con antecedente de algunas dermatosis, en particular dermatitis atópica, eccema, acné grave y psoriasis. Cuando no exista un ataque bioterrorista ni una exposición real o posible a la viruela, la vacunación estará contraindicada en sujetos con tales enfermedades. Si hay la posibilidad de dicha exposición, el riesgo de la infección por virus de la viruela excede el de las reacciones adversas a la administración de la vacuna (cap. 221).

### LECTURAS ADICIONALES

- BOLOGNIA JL, JORIZZO JL, RAPINI RP (eds): *Dermatology*, 2nd ed. Philadelphia, Mosby, 2009
- JAMES WD et al: *Andrews' Diseases of the Skin Clinical Dermatology*, 10th ed. Philadelphia, Saunders-Elsevier, 2006
- WOLFF K, GOLDSMITH LA, KATZ SI, et al (eds): *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7th ed. New York, McGraw Hill, 2008
- WOLFF K, JOHNSON RA: *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology*, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2009
- WOLVERTON SE (ed): *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy* 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 2007

# CAPÍTULO 53

## Manifestaciones cutáneas de enfermedades internas

Jean L. Bologna  
Irwin M. Braverman

En la medicina actual, se acepta que en la piel pueden aparecer signos de enfermedades internas. Por eso, en los libros de texto de medicina se encuentra siempre un capítulo en el cual se describen con detalle los principales procesos sistémicos que pueden identificarse por signos cutáneos. La presencia de estos capítulos se basa en la suposición de que el clínico ha sido capaz de identificar los trastornos del paciente y sólo necesita estudiarlo en el libro de texto. En realidad, establecer diagnósticos diferenciales concisos e identificar estos procesos resulta realmente difícil para los que no son especialistas en dermatología porque no tienen experiencia en el reconocimiento de las lesiones cutáneas o de sus diversas presentaciones. Por tanto, los autores del presente capítulo han decidido no tratar este tema de medicina cutánea ocupándose de cada proceso por separado, sino mediante la descripción y el comentario de los diversos signos y síntomas de presentación clínica que indican la existencia de estos trastornos. Se realizan diagnósticos diferenciales concisos en los cuales se comentan brevemente las enfermedades más relevantes y se distinguen de las anomalías más frecuentes sin relación con enfermedades internas. Estos últimos trastornos se revisan como cuadros clínicos y siempre han de excluirse cuando se consideran los primeros. Para encontrar una descripción detallada de cada una de las enfermedades, el lector debe consultar un libro de dermatología.

### LESIONES CUTÁNEAS PAPULOESCAMOSAS

(Cuadro 53-1.) Cuando un exantema se caracteriza por lesiones elevadas, pápulas (<1 cm) o placas (>1 cm), con descamación, se denomina *papuloescamoso*. Las enfermedades papuloescamosas más frecuentes (*psoriasis*, *tiña*, *pitiriasis rosada* y *liquen plano*) son trastornos cutáneos primarios (cap. 52). Cuando las lesiones psoriásicas conllevan artritis, debe considerarse la posibilidad de artritis psoriásica o *síndrome de Reiter*. Antecedentes de úlceras bucales, conjuntivitis, uveítis o uretritis sugieren este último diagnóstico. También se sabe que el litio, los bloqueadores  $\beta$ , la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y una disminución rápida de glucocorticoides sistémicos exacerbaban la psoriasis. La morbilidad concomitante emergente en esta entidad patológica incluye enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico.

Siempre que se haga el diagnóstico de pitiriasis rosada o de liquen plano, es importante revisar la medicación del paciente, porque el exantema puede tratarse simplemente al interrumpir la administración de alguna sustancia nociva. Los exantemas similares a la pitiriasis rosada causados por fármacos se observan con mayor frecuencia con los bloqueadores  $\beta$ , los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) y el metronidazol, mientras que los fármacos que pueden producir un exantema liquenoide comprenden los antipalúdicos, las tiazidas, la quinidina, las fenotiazinas, las sulfonilureas y los inhibidores de la ACE. En algunas poblaciones es mayor la prevalencia de hepatitis C viral en sujetos con liquen plano. También se observan lesiones similares al liquen plano en la enfermedad del injerto contra el hospedador crónica.

En sus primeros estadios, el *linfoma cutáneo de células T* (CTCL, *cutaneous T cell lymphoma*) puede confundirse con eccema o psoriasis, pero no suele responder al tratamiento apropiado para estas enfermedades inflamatorias. El CTCL tal vez surja en las lesiones de la parapsoriasis, caracterizadas por grandes placas, y su presencia la sugiere el incremento del espesor de estas lesiones. El diagnóstico de CTCL se realiza mediante biopsia cutánea, en la cual se observan acumulaciones de lin-

### CUADRO 53-1 Causas particulares de lesiones papuloescamosas de la piel

1. Trastornos cutáneos primarios
  - a. Psoriasis<sup>a</sup>
  - b. Tiña<sup>a</sup>
  - c. Pitiriasis rosada<sup>a</sup>
  - d. Liquen plano<sup>a</sup>
  - e. Parapsoriasis
  - f. Enfermedad de Bowen (carcinoma espinocelular *in situ*)<sup>b</sup>
2. Fármacos
3. Enfermedades sistémicas
  - a. Lupus eritematoso<sup>c</sup>
  - b. Linfoma cutáneo de células T, en particular micosis fungoides<sup>d</sup>
  - c. Sífilis secundaria
  - d. Artritis reactiva (conocida de manera formal como síndrome de Reiter)
  - e. Sarcoidosis<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Se expone en detalle en el capítulo 52; la enfermedad cardiovascular y el síndrome metabólico están emergiendo como trastornos concomitantes en la psoriasis; de inicio en Europa, el virus de la hepatitis C se vincula con el liquen plano bucal.

<sup>b</sup> Se relaciona con la exposición a la luz solar por largo tiempo y al arsénico.

<sup>c</sup> Véase también "Lesiones rojas" en el apartado de "Lesiones cutáneas papulonodulares".

<sup>d</sup> Véase también "Lesiones pardas-rojizas" en "Lesiones cutáneas papulonodulares".

<sup>e</sup> Véase también "Lesiones rojas-pardas" en "Lesiones cutáneas papulonodulares".

focitos T atípicos en la dermis y la epidermis. Conforme progresa la enfermedad, pueden aparecer tumores cutáneos y afección de los ganglios linfáticos.

En la *sífilis secundaria*, hay pápulas pardas-rojizas diseminadas con descamación fina. El exantema suele afectar palmas de las manos y plantas de los pies y puede semejar una pitiriasis rosada. Para el diagnóstico son útiles los datos concurrentes, como placas anulares en la cara, alopecia no cicatrizal, condilomas planos (de base ancha y húmedos) y placas mucosas, así como adenopatías, malestar, fiebre, cefalalgia y mialgia. El intervalo entre el chancro primario y el estadio secundario normalmente es de cuatro a ocho semanas y puede producirse la curación espontánea sin tratamiento.

### ERITRODERMIA

(Cuadro 53-2.) Se utiliza la denominación de *eritrodermia* cuando la mayor parte de la superficie cutánea es eritematosa (de color rojo). Pue-

### CUADRO 53-2 Causas de eritrodermia

1. Trastornos cutáneos primarios
  - a. Psoriasis<sup>a</sup>
  - b. Dermatitis (atópica, por contacto >> estasis [con autosensibilización] o seborreica)<sup>a</sup>
  - c. Pitiriasis rubra pilar
2. Fármacos
3. Enfermedades sistémicas
  - a. Linfoma cutáneo de células T
  - b. Linfoma
4. Idiopáticas

<sup>a</sup> Se expone en detalle en el capítulo 52.

de haber también descamación, erosiones o pústulas, así como pérdida de pelos y uñas. Entre las posibles manifestaciones sistémicas se encuentran fiebre, escalofríos, hipotermia, linfadenopatía reactiva, edema periférico, hipoalbuminemia e insuficiencia cardiaca con gasto alto. Las principales causas de la eritrodermia son: 1) enfermedades cutáneas, como la psoriasis y la dermatitis (cuadro 53-3); 2) fármacos; 3) enfermedades sistémicas, ante todo CTCL, y 4) idiopáticas. En los tres primeros grupos, la localización y la descripción de las lesiones iniciales, antes de la aparición de la eritrodermia, ayudan al diagnóstico. Por ejemplo, antecedentes de placas descamativas eritematosas en codos y rodillas apuntarían a una psoriasis. También es importante explorar con todo cuidado la piel, buscando una migración del eritema y alteraciones secundarias vinculadas, como pústulas o erosiones. Las oleadas migratorias de eritema salpicadas de pústulas superficiales se observan en la *psoriasis pustulosa*.

La eritrodermia por medicamentos (dermatitis exfoliativa) puede comenzar como un exantema morbiliforme (cap. 55) o aparecer como un eritema difuso. Los fármacos que pueden generar eritrodermia incluyen penicilinas, sulfonamidas, carbamazepina, fenilhidantoína y alopurinol. La fiebre y la eosinofilia periférica suelen acompañar al exantema y también puede haber edema facial, hepatitis y nefritis intersticial alérgica; tal conjunto de signos y síntomas suele conocerse como *reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos* (DRESS, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*). Además, las reacciones a los anticonvulsivos pueden culminar en un síndrome de pseudolinfoma (con adenopatía y linfocitos atípicos circulantes), en tanto que las reacciones al alopurinol se acompañan a veces de hemorragia de la parte inferior del tubo digestivo.

La enfermedad maligna vinculada más a menudo con eritrodermia es el CTCL; en algunas series, hasta 25% de los casos de eritrodermia se

**CUADRO 53-3 Eritrodermia (dermatosis primarias)**

	Lesiones iniciales	Sitio de las lesiones iniciales	Otros signos	Elementos que facilitan el diagnóstico	Tratamiento
Psoriasis <sup>a</sup>	Escamas plateadas de color rojo-rosa perfectamente demarcadas	Codos, rodillas, piel cabelluda y área presacra	Distrofia ungueal, artritis y pústulas; síndrome de SAPHO, en especial con pustulosis palmoplantar	Biopsia de piel	Glucocorticoides tópicos, vitamina D; UV-B (banda angosta); retinoides orales, o PUVA o ambas técnicas; MTX; ciclosporina y agentes anti-TNF; Ab anti-IL 12/23
<b>Dermatitis<sup>a</sup></b>					
Atópica	Aguda: Eritema, escamas finas, costras, bordes poco precisos  Crónica: Liquenificación (intensificación de las marcas de la piel)	Huecos del codo y poplíteo, cuello y manos	Prurito  Antecedente familiar de atopia que incluye asma, rinitis alérgica o conjuntivitis y dermatitis atópica  Descartar infección secundaria por <i>S. aureus</i> o HSV  Descartar alguna dermatitis sobreañadida por un irritante o por contacto alérgica	Biopsia de piel	Glucocorticoides tópicos, tacrolímus, pimecrolímus, alquitrán y antipruríticos; antihistamínicos ingeribles y apósitos húmedos descubiertos; UV-B ± UV-A; PUVA; glucocorticoides orales/IM; MTX; mofetilo de micofenolato; ciclosporina  Antibióticos tópicos u orales
Por contacto	Local: Eritema, costras, vesículas y ampollas  Sistémica: Eritema, escamas finas y costras	Depende del agente etiológico  Generalizada en comparación con zonas intertriginosas grandes (en especial área inguinal)	Irritante, el comienzo acaece en horas  Alérgica, hipersensibilidad tardía; lapso de espera de 48 h  La persona tiene el antecedente de dermatitis por contacto alérgica a un agente tópico y recibe un fármaco de acción sistémica estructuralmente similar, como el caso de la etilendiamina (tópica) o la aminofilina (IV)	Prueba del parche; uso abierto de pruebas  Prueba del parche	Eliminar el irritante o el alérgeno; glucocorticoides tópicos; antihistamínicos orales; glucocorticoides orales o IM  Igual que el tratamiento local
Seborreica (inusual)	Escamas grasientas de color rojo-rosa	Piel cabelluda, pliegues nasolabiales, cejas y zonas intertriginosas	Exacerbación con el estrés y la infección por VIH  Vinculada con la enfermedad de Parkinson	Biopsia de piel	Glucocorticoides e imidazoles tópicos
Por estasis (con autosensibilización)	Eritema, costras y excoriaciones	Extremidades inferiores	Prurito, edema de extremidad inferior  Antecedente de úlceras venosas, tromboflebitis, celulitis o ambas  Descartar celulitis  Descartar dermatitis sobreañadida por contacto, como la causada por neomicina tópica	Biopsia de piel	Glucocorticoides tópicos; apósitos húmedos descubiertos; elevación de miembros pélvicos; medias compresivas
Pitiriasis rubra pilar	Pápulas perifoliculares de color rojo-naranja	Generalizada, pero hay zonas características "indemnes" de piel normal	Queratodermia palmoplantar de tipo "céreo"  Descartar linfoma de células T en piel	Biopsia de piel	Isotretinoína o acitretina; metotrexato

<sup>a</sup> Se expone en detalle en el capítulo 52.

**Abreviaturas:** Ab, anticuerpos; HSV, virus del herpes simple; IL, interleucina; IM, intramuscular; PUVA, psoraleno con luz ultravioleta A (*psoralen with ultraviolet A light*); SAPHO, sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteitis (también conocido como osteomielitis multifocal recurrente crónica); TNF, factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*); UV-A, ultravioleta A; UV-B, ultravioleta B; IV, intravenosa; IM, intramuscular.



debía a este último. El paciente puede evolucionar a partir de placas aisladas y tumores, pero casi siempre la eritrodermia está presente durante todo el curso de la enfermedad (síndrome de Sézary). En dicho síndrome, hay linfocitos T atípicos circulantes, prurito y adenopatías. En casos de eritrodermia sin causa evidente (idiopática), es obligada la vigilancia para controlar el posible surgimiento de un CTCL. También se han registrado informes aislados de casos de eritrodermia consecutiva a algunos tumores sólidos: de pulmón, hígado, próstata, tiroides y colon, pero casi siempre en estadios avanzados.

## ALOPECIA

(Cuadro 53-4.) Las dos modalidades principales de alopecia son la cicatrizal y no cicatrizal. En la alopecia cicatrizal hay fibrosis, inflamación y pérdida de folículos pilosos. Desde el punto de vista clínico, suele observarse una piel cabelluda lisa, con disminución del número de orificios foliculares, aunque en algunos casos las alteraciones sólo se observan en muestras de biopsia de las zonas afectadas. En la alopecia no cicatrizal, los tallos del pelo se han perdido, pero los folículos pilosos permanecen, lo cual explica la reversibilidad de este tipo de alopecia.

Las causas más comunes de alopecia no cicatrizal son el *efluvio telógeno*, las variantes *androgénica* y *areata*, la *tiña de la piel cabelluda* y la *alopecia traumática* (cuadro 53-5). En mujeres con alopecia androgénica,

se puede encontrar una elevación de las concentraciones de andrógenos circulantes a causa de una disfunción ovárica o suprarrenal. Cuando hay signos de virilización, como voz grave o agrandamiento del clítoris, debe valorarse la posibilidad de un tumor ovárico o suprarrenal.

La exposición a diversos fármacos también puede ocasionar una pérdida difusa del pelo, por lo regular debido a un efluviio telógeno. Una excepción es el efluviio anágeno que se observa con los antimetabólicos, como la daunorrubicina. La alopecia es un efecto secundario de los siguientes fármacos: warfarina, heparina, propiltiouracilo, carbimazol, vitamina A, isotretinoína, acitretina, litio, bloqueadores  $\beta$ , colchicina y anfetaminas. Por fortuna, lo normal es la repoblación espontánea después de interrumpir la medicación causante.

Menos a menudo, la alopecia no cicatrizal guarda relación con el *lupus eritematoso* y con la *sífilis secundaria*. En el lupus sistémico, hay dos formas de alopecia: una es cicatrizal, originada por lesiones discoideas (véase más adelante) y la otra es no cicatrizal. Esta última puede ser difusa y afectar toda la piel cabelluda o localizarse en la zona frontal de la misma en forma de pelos cortos (“pelos lúpicos”). En el estadio secundario de la sífilis, se observan manchas diseminadas y mal delimitadas de alopecia, con un aspecto “carcomido”.

La pérdida difusa del pelo también se relaciona con hipotiroidismo e hipertiroidismo (cuadro 53-4).

La alopecia cicatrizal casi siempre es consecuencia de un trastorno cutáneo primario como el *liquen plano*, la *foliculitis descálvante*, el *lupus cutáneo (discoide)* o la *esclerodermia lineal (morfea)*, más que un signo de enfermedad sistémica.

Aunque pueden verse las lesiones cicatrizales del *lupus discoide* en pacientes con lupus sistémico, en la mayor parte de los casos el proceso de la enfermedad está limitado a la piel. Son causas menos frecuentes de alopecia cicatrizal la *sarcoidosis* (véase más adelante “Lesiones cutáneas papulonodulares”) y las *metástasis cutáneas*.

En las primeras fases del lupus discoide, el liquen plano y la foliculitis descálvante, hay zonas delimitadas de alopecia. La fibrosis y la consiguiente pérdida de folículos se observan ante todo en el centro de cada lesión, mientras que el proceso inflamatorio es más llamativo en la periferia.

Las zonas de inflamación activa en el lupus discoide son eritematosas con descamación, mientras que las zonas de inflamación previa a menudo están hipopigmentadas y con un borde de hiperpigmentación. En el liquen plano, las pápulas perifoliculares periféricas son de color violáceo. La exploración completa de la piel y la mucosa bucal, combinada con biopsia y un estudio microscópico de inmunofluorescencia directa, ayudará a distinguir estas dos entidades patológicas. Las lesiones periféricas activas en la foliculitis descálvante son pústulas perifoliculares; estos pacientes pueden experimentar una artritis reactiva.

### CUADRO 53-4 Causas de alopecia

#### I. Alopecia no cicatrizal

##### A. Trastornos cutáneos primarios

1. Efluviio telógeno
2. Alopecia androgénica
3. Alopecia areata
4. Tiña de la cabeza
5. Alopecia traumática<sup>a</sup>

##### B. Fármacos

##### C. Enfermedades sistémicas

1. Lupus eritematoso sistémico
2. Sífilis secundaria
3. Hipotiroidismo
4. Hipertiroidismo
5. Hipopituitarismo
6. Deficiencias de proteínas, hierro, biotina y cinc

#### II. Alopecia cicatrizal

##### A. Trastornos cutáneos primarios

1. Lupus cutáneo (lesiones discoideas crónicas)<sup>b</sup>
2. Liquen plano
3. Alopecia cicatrizal centrífuga central
4. Foliculitis descálvante
5. Esclerodermia lineal (morfea)

##### B. Enfermedades sistémicas

1. Lesiones discoideas en el sitio de lupus eritematoso sistémico<sup>b</sup>
2. Sarcoidosis
3. Metástasis cutáneas

<sup>a</sup> La mayoría de los pacientes con tricotilomanía, alopecia por presión, etapas tempranas de alopecia por tracción.

<sup>b</sup> Aunque la mayoría de los pacientes con lesiones discoideas sólo tiene afectación cutánea, estas lesiones representan uno de los 11 criterios del *American College of Rheumatology* (1982) para lupus eritematoso sistémico.

### LESIONES CUTÁNEAS FIGURADAS

(Cuadro 53-6.) En los *exantemas figurados*, las lesiones forman anillos y arcos que suelen ser eritematosos, aunque también pueden ser del color de la piel normal o marrones. Aquéllos casi siempre se deben a enfermedades cutáneas primarias, como *tiña*, *urticaria*, *eritema anular centrífugo* y *granuloma anular* (caps. 52 y 54). En un segundo grupo, menos frecuente, de eritemas anulares migratorios se encuentra una enfermedad sistémica subyacente. Este grupo está constituido por *eritema gyratum repens*, *eritema migratorio*, *eritema marginado* y *eritema migratorio necrolítico*.

En el eritema *gyratum repens*, se observan centenares de arcos y ondas concéntricos móviles que recuerdan el dibujo de la madera. En los pacientes con este exantema es obligado buscar un tumor maligno. El eritema migratorio es la manifestación cutánea de la enfermedad de Lyme, causada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*. En la fase inicial (tres a 30 días después de la mordedura de la garrapata), suele observarse una lesión anular única, que puede crecer hasta alcanzar  $\geq 10$  cm de diámetro. En unos días, aproximadamente 50% de los pacientes presenta múltiples lesiones eritematosas menores en sitios alejados de la mordedura. Puede haber fiebre, cefalalgia, mialgia, fotofobia, artralgias y exantema malar. El eritema marginado se observa en los pacientes con fiebre reumática, en particular en el tronco. Las lesiones son de color rojo rosado, planas o ligeramente elevadas, y transitorias.

**CUADRO 53-5 Alopecia no cicatrizal (trastornos cutáneos primarios)**

	Manifestaciones clínicas	Patogenia	Tratamiento
Efluvio telógeno	Desprendimiento difuso de cabellos normales Surge después de un gran estrés (fiebre alta o infección intensa) o cambios hormonales (posparto) Reversible sin tratamiento	El estrés origina sincronía de los ciclos de cabello individual que normalmente son asincrónicos en su crecimiento; como consecuencia, comienzan de manera simultánea la fase telógena o desvitalización de gran número de cabellos en crecimiento (fase anágena)	Observación; interrumpir el uso de cualquier fármaco que tenga como efecto secundario la alopecia; es importante descartar causas metabólicas ocultas, como hipotiroidismo o hipertiroidismo
Alopecia androgénica (tipo masculino; tipo femenino)	Miniaturización de cabellos en la línea media de la piel cabelluda Retroceso de la línea anterior de implante capilar en varones y algunas mujeres	Mayor sensibilidad de los cabellos afectados, a los efectos de la testosterona Mayores concentraciones de andrógeno circulantes (de origen ovárico o suprarrenal en las mujeres)	Si no hay signos de un estado de hiperandrogenismo, aplicar minoxidilo tópico; finasterida; a espironolactona (en mujeres); trasplante de cabello
Alopecia areata	Zonas circulares circunscritas de alopecia de 2-5 cm de diámetro En casos extensos, las lesiones confluyen, hay afectación de otras superficies pilosas del cuerpo o coexisten ambos trastornos Depresiones ungueales	Las zonas germinativas de los folículos pilosos están rodeadas de linfocitos T Enfermedades que a veces coexisten: hipertiroidismo, hipotiroidismo, vitiligo, síndrome de Down	Antralina tópica o tazaroteno; glucocorticoides intralesionales; sensibilizantes tópicos por contacto
Tiña de la cabeza	Varía desde exfoliación con alopecia mínima hasta zonas definidas con "puntos negros" (cabellos rotos) y placas laxas con pústulas (querión) <sup>b</sup>	Invasión de los cabellos por dermatofitos, con mayor frecuencia <i>Trichophyton tonsurans</i>	Griseofulvina o terbinafina por vía oral y además un champú con sulfuro de selenio al 2.5% o cetoconazol; revisar a miembros de la familia
Alopecia traumática <sup>c</sup>	Cabellos rotos Perfil irregular	Tracción con rizadores, bandas de caucho o redes Exposición al calor o sustancias químicas (p. ej., alaciadores de cabello) Tensión mecánica (tricotilomanía)	Interrumpir las maniobras nocivas en el cabello o los tratamientos químicos; en casos de tricotilomanías, se necesita a veces recortar el cabello y observar los folículos rasurados o la biopsia en busca del diagnóstico y a continuación la psicoterapia

<sup>a</sup> Hasta la fecha, sólo ha sido aprobado para varones en Estados Unidos por la *Food and Drug Administration* (FDA).

<sup>b</sup> La alopecia por cicatrización puede presentarse en sitios de queriones.

<sup>c</sup> También puede ser por cicatrización, sobre todo en las etapas avanzadas de la alopecia por tracción.

**CUADRO 53-6 Causas de lesiones cutáneas "figuradas"**

- I. Trastornos cutáneos primarios
  - A. Tiña
  - B. Urticaria (primaria en ≥90% de los casos)
  - C. Eritema anular centrífugo
  - D. Granuloma anular
  - E. Psoriasis
- II. Enfermedades sistémicas
  - A. Migratorias
    1. Eritema migrans
    2. Urticaria (≤10% de los casos)
    3. Eritema *gyratum repens*
    4. Eritema marginado
    5. Psoriasis pustulosa (generalizada)
    6. Eritema migratorio necrolítico (síndrome de glucagonoma)<sup>a</sup>
  - B. No migratorio
    1. Sarcoidosis
    2. Lupus eritematoso cutáneo subagudo
    3. Sífilis secundaria
    4. Linfoma cutáneo de células T (en especial la micosis fungoide)

<sup>a</sup> Eritema migratorio con erosiones; se localiza en extremidades inferiores y zona de la cintura.

Hay otras enfermedades cutáneas que se presentan como exantemas anulares, pero carecen de un componente migratorio evidente. Entre ellas están el *CTCL*, el *lupus cutáneo anular*, llamado también *lupus subagudo*, la *sífilis secundaria* y la *sarcoidosis* (véase más adelante "Lesiones cutáneas papulonodulares").

**ACNÉ**

(Cuadro 53-7.) Además del *acné vulgar* y el *acné rosácea*, que constituyen las dos principales modalidades de la enfermedad (cap. 52), hay fármacos y trastornos sistémicos que pueden causar exantemas acneiformes.

**CUADRO 53-7 Causas de exantemas acneiformes**

- I. Trastornos cutáneos primarios
  - A. Acné vulgar
  - B. Acné rosácea
- II. Fármacos, como esteroides anabólicos, glucocorticoides, litio, inhibidores de EGFR,<sup>a</sup> yoduros
- III. Enfermedades sistémicas
  - A. Mayor producción de andrógeno
    1. Origen en suprarrenales, como en el caso de la enfermedad de Cushing; deficiencia de 21-hidroxilasa
    2. De origen ovárico, como en el síndrome de ovario poliquístico
  - B. Criptococosis diseminada
  - C. Hongos dimórficos
  - D. Enfermedad de Behçet

<sup>a</sup> EGFR, receptor de factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor receptor*).

Los pacientes con *síndrome carcinoide* tienen episodios de enrojecimiento de la cabeza, el cuello y, a veces, el tronco. Los cambios cutáneos resultantes de la cara, en especial las telangiectasias, recuerdan el aspecto clínico del acné rosácea.

## LESIONES PUSTULOSAS

Los *exantemas acneiformes* (véase antes “Acné”) y la *foliculitis* constituyen las dermatosis pustulosas más frecuentes. Un aspecto importante por considerar al evaluar las pústulas foliculares es identificar el agente patógeno que las causa, es decir, si es flora normal, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* (foliculitis por pseudomonas), *Malassezia* o dermatofitos (granuloma de Majocchi). Entre las modalidades no infecciosas de la foliculitis, se encuentran la foliculitis eosinófila vinculada con VIH y la foliculitis generada por fármacos, como glucocorticoides, litio e inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*). La administración de dosis altas sistémicas de glucocorticoides puede dar lugar a un exantema generalizado de pústulas perifoliculares en tronco, caracterizado por lesiones en la misma fase de desarrollo. Con respecto a las enfermedades sistémicas subyacentes, las pústulas son un componente característico de la psoriasis pustulosa (estéril) y se pueden observar en los émbolos sépticos de origen bacteriano o fúngico (véase más adelante “Púrpura”). En pacientes con pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP, *acute generalized exanthematous pustulosis*), cuya causa principal son los fármacos (p. ej., cefalosporinas), se observan grandes áreas de eritema tachonada con múltiples pústulas estériles, además de neutrofilia.

## TELANGIECTASIAS

(Cuadro 53-8.) Para distinguir los distintos tipos de telangiectasias es importante analizar la forma y la configuración de los vasos sanguíneos dilatados. Las *telangiectasias lineales* se observan en la cara de los pacientes con *lesiones actínicas de la piel* y *acné rosácea*, así como en las extremidades inferiores de los pacientes con *hipertensión venosa* y *telangiectasia esencial*. Los individuos con una modalidad inusual de masto-

citosis (*telangiectasia macularis eruptiva perstans*) y *síndrome carcinoide* (véase antes “Acné”) también presentan telangiectasias lineales. Por último, se encuentran telangiectasias lineales en zonas de inflamación cutánea. Por ejemplo, las lesiones del lupus discoide a menudo presentan telangiectasias en su interior.

El término *poiquilodermia* se refiere a una zona de piel con: 1) hiperpigmentación o hipopigmentación reticulada; 2) arrugas consecutivas a atrofia epidérmica, y 3) telangiectasias. El término *poiquilodermia* no incluye una sola entidad patológica: a pesar de que ha disminuido su frecuencia, se le identifica en la piel lesionada por *radiación ionizante* y en sujetos con enfermedades autoinmunitarias del tejido conjuntivo, particularmente la *dermatomiositis* y algunas genodermatosis inusuales (p. ej., síndrome de Kindler).

En la *esclerosis sistémica* (*esclerodermia*), los vasos sanguíneos dilatados poseen una configuración peculiar y se denominan *telangiectasias retiformes*. Las lesiones son manchas grandes por lo común de 2 a 7 mm de diámetro. En ocasiones tienen mayor tamaño. Las telangiectasias retiformes son de forma poligonal u oval y su color eritematoso puede ser uniforme o el resultado de pequeñas telangiectasias. Las localizaciones más frecuentes de las telangiectasias retiformes son cara, mucosa bucal y manos, ubicaciones periféricas predispuestas a la isquemia intermitente. La variedad CREST (calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias) de la esclerodermia (cap. 323) tiene una evolución crónica y anticuerpos anticentromero. Las telangiectasias retiformes constituyen una pista importante para el diagnóstico del síndrome CREST, así como de la esclerodermia sistémica, ya que pueden ser la única alteración cutánea.

Las *telangiectasias periungueales* son signos patognomónicos de las tres enfermedades principales del tejido conjuntivo: *lupus eritematoso*, *esclerodermia* y *dermatomiositis*. Se descubren fácilmente a simple vista y aparecen por lo menos en 66% de estos pacientes. Tanto en la dermatomiositis, como en el lupus, existe eritema vinculado del pliegue ungueal, que en la dermatomiositis se acompaña a menudo de cutículas “melladas” e hiperestesia en la punta de los dedos. Con una ampliación de 10 aumentos, los vasos sanguíneos de los pliegues ungueales de los pacientes con lupus se ven tortuosos y recuerdan a los “glomérulos”, mientras que en la esclerodermia y la dermatomiositis hay pérdida de asas capilares y las que persisten están marcadamente dilatadas.

En la *telangiectasia hemorrágica hereditaria* (enfermedad de Osler-Rendu-Weber), las lesiones suelen aparecer en la edad adulta y se observan casi siempre en mucosas, cara y parte distal de extremidades, incluidos los lechos ungueales. Éstas manifiestan malformaciones arteriovenosas de la microvasculatura dérmica, son de color rojo oscuro y normalmente algo elevadas. Cuando se estira la piel sobre una lesión, se observa un punto excéntrico con prolongaciones irradiadas. Aunque el grado de afección sistémica varía en esta enfermedad autosómica dominante (debida a mutaciones del gen de la endoglinina o del gen de la cinasa análoga al receptor de activina), los principales síntomas son epistaxis y hemorragias digestivas recurrentes. El hecho de que estas telangiectasias mucosas sean realmente malformaciones arteriovenosas ayuda a explicar su tendencia a sangrar.

## HIPOPIGMENTACIÓN

(Cuadro 53-9.) Los trastornos de hipopigmentación se clasifican en difusos o circunscritos. El ejemplo clásico de *hipopigmentación difusa* es el *albinismo oculocutáneo* (OCA, *oculocutaneous albinism*). Las modalidades más comunes se deben a mutaciones del gen de la tirosinasa (tipo I) o del gen P (tipo II); algunos pacientes con OCA de tipo IA carecen totalmente de actividad enzimática. Al nacer, las diferentes formas de OCA tienen un aspecto similar: pelo blanco, ojos de color gris azulado y piel blanca rosada. Sin embargo, los pacientes sin actividad de la tirosinasa mantienen este fenotipo, mientras que quienes poseen una actividad disminuida o mutaciones del gen P, adquieren alguna pigmentación de ojos, pelo y piel con la edad. El grado de formación de pigmento está en función de la raza del paciente, pero es fácil descubrir la dilución pigmentaria al compararlo con sus parientes en primer grado. Los datos oculares en el OCA están en relación con el grado de hipopigmentación y consisten en disminución de la agudeza visual, nistagmo, fotofobia y visión binocular.

### CUADRO 53-8 Causas de telangiectasias

I. Trastornos cutáneos primarios	
A. Lineales	B. Poiquilodermia
1. Acné rosácea	1. Radiación ionizante <sup>a</sup>
2. Piel con lesión actínica	2. Poiquilodermia vascular atrófica
3. Hipertensión venosa	
4. Telangiectasia esencial	C. Angioma aracniforme
5. En el interior de los carcinomas basocelulares	1. Idiopático
	2. Del embarazo
II. Enfermedades sistémicas	
A. Lineales	D. Periungueales
1. Carcinoide	1. Lupus eritematoso
2. Ataxia-telangiectasia	2. Esclerodermia
3. Mastocitosis	3. Dermatomiositis
	4. Telangiectasia hemorrágica hereditaria
B. Poiquilodermia	E. Papulosas
1. Dermatomiositis	1. Telangiectasia hemorrágica hereditaria
2. Linfoma cutáneo de células T	
3. Xerodermia pigmentosa	F. Angioma aracniforme
C. En enrejado	1. Cirrosis
1. Esclerodermia	

<sup>a</sup>Se ha vuelto menos frecuente.



**CUADRO 53-9 Causas de hipopigmentación**

I. Trastornos cutáneos primarios
A. Difusos
1. Vitiligo generalizado <sup>a</sup>
B. Circunscritos
1. Hipomelanosis en gotas idiopática
2. Estado posinflamatorio
3. Tiña versicolor (pitiriasis)
4. Vitiligo <sup>a</sup>
5. Leucodermia de origen químico o desencadenado por fármacos
6. Nevo despigmentado
7. Piebaldismo
II. Enfermedades sistémicas
A. Difusas
1. Albinismo oculocutáneo <sup>b</sup>
2. Síndrome de Hermansky-Pudlak <sup>b,c</sup>
3. Síndrome de Chédiak-Higashi <sup>b,d</sup>
4. Fenilcetonuria
5. Homocistinuria
B. Circunscritas
1. Esclerodermia
2. Leucodermia acompañada de melanoma
3. Sarcoidosis
4. Linfoma cutáneo de células T (en especial micosis fungoides)
5. Lepra tuberculoides e indeterminada
6. Oncocercosis
7. Esclerosis tuberosa
8. Hipomelanosis de Ito-mosaicismo-hipopigmentación nevoide lineal
9. <i>Incontinentia pigmenti</i> (etapa IV)
10. Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
11. Síndrome de Waardenburg

<sup>a</sup> Ausencia de melanocitos.

<sup>b</sup> Número normal de melanocitos.

<sup>c</sup> Efecto en el almacenamiento de plaquetas y neumopatía restrictiva generada por depósitos de un material de tipo ceroide; una forma se debe a la mutación en la subunidad β de la proteína adaptadora 3, así como subunidades de la biogénesis del complejo de organelos relacionados con lisosoma (BLOC, *biogenesis of lysosome-related organelles complex*) 1, 2 y 3.

<sup>d</sup> Granos lisosómicos gigantes e infecciones recurrentes.

El diagnóstico diferencial de las *hipomelanosis circunscritas* comprende de los siguientes trastornos cutáneos primarios: *hipomelanosis guttata* (en gotas) *idiopática*, *hipopigmentación posinflamatoria*, *tiña* (pitiriasis) *versicolor*, *vitiligo*, *leucodermia inducida por fármacos o productos químicos*, *nevo despigmentado* (véase más adelante) y *piebaldismo* (cuadro 53-9). En este grupo de enfermedades, la afectación consiste en manchas o placas con disminución o ausencia de pigmentación. Asimismo, los pacientes con vitiligo presentan una mayor incidencia de diversos trastornos autoinmunitarios, como hipotiroidismo, enfermedad de Graves, anemia perniciosas, enfermedad de Addison, uveítis, alopecia areata, candidosis mucocutánea crónica y los síndromes autoinmunita-

rios poliglandulares (tipos I y II). Las enfermedades tiroideas son las alteraciones más frecuentes, halladas hasta en 30% de los pacientes con vitiligo. A menudo se encuentran autoanticuerpos circulantes, ante todo anticuerpos antitiroglobulina, antimicrosomias y contra el receptor de la hormona estimulante de la tiroides.

Hay cuatro enfermedades sistémicas que han de tenerse en cuenta ante un paciente con alteraciones cutáneas que indican vitiligo: *síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada*, *esclerodermia*, *oncocercosis* y *leucodermia relacionada con melanoma*. Antecedentes de meningitis aséptica, uveítis no traumática, acúfenos, pérdida de audición y disacusia apuntan al diagnóstico de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. En estos pacientes, la cara y la piel cabelluda son las ubicaciones más frecuentes de pérdida de pigmentación. La leucodermia similar al vitiligo que se observa en los individuos con esclerodermia tiene un aspecto clínico semejante al vitiligo idiopático que ha comenzado a repigmentarse por efecto del tratamiento; es decir, hay manchas perifoliculares de pigmentación normal dentro de las zonas despigmentadas. La base de esta leucodermia se desconoce; no hay signos de inflamación en las zonas afectadas, pero puede curarse si se inactiva la enfermedad del tejido conjuntivo subyacente. A diferencia del vitiligo idiopático, la leucodermia relacionada con melanoma suele comenzar en el tronco y su aparición debe promover la búsqueda de metástasis. Se le observa también en personas que reciben inmunoterapia contra el melanoma y los linfocitos T citotóxicos posiblemente reconocen los antígenos de superficie que son habituales de las células de melanoma y de los melanocitos y se relaciona con mayor probabilidad de una respuesta clínica.

Se conocen dos trastornos sistémicos que pueden presentar los signos cutáneos del piebaldismo (cuadro 53-10). Se trata del *síndrome de Shah-Waardenburg* y del *síndrome de Waardenburg*. Una posible explicación para ambos padecimientos es la migración o la supervivencia embrionaria anormales de dos elementos derivados de la cresta neural, los melanocitos y las otras células ganglionares mientéricas (lo cual lleva a la enfermedad de Hirschsprung al síndrome de Shah-Waardenburg) o las células del nervio auditivo (síndrome de Waardenburg). Este último síndrome se caracteriza por hipoacusia neurosensorial congénita, distopia de los cantos (desplazamiento lateral de los cantos internos con distancia interpupilar normal), iris heterocrómicos y raíz nasal ancha, además del piebaldismo. En los pacientes con síndrome de Waardenburg, se han demostrado mutaciones en dos genes que codifican proteínas de unión al DNA, *PAX-3* y *MITF*, mientras que algunos pacientes con enfermedad de Hirschsprung y punteado blanco presentan una mutación en uno de los tres genes siguientes: endotelina 3, receptor B de endotelina y *SOX-10*.

En la *esclerosis tuberosa*, el primer signo cutáneo es la mancha en “hoja de fresno”. A menudo, estas lesiones están presentes en el nacimiento y suelen ser múltiples. Sin embargo, para detectarlas puede necesitarse una exploración con lámpara de Wood, ante todo en las personas de piel clara. El pigmento en su interior está disminuido, pero no ausente. El tamaño medio es de 1 a 3 cm y las formas más frecuentes son poligonal y lanceolada. Se recomienda explorar al paciente en busca de signos cutáneos adicionales, como adenoma sebáceo (angiofibromas múltiples de la cara), fibromas ungueales y gingivales, placas fibrosas en la frente y nevos del tejido conjuntivo (placas achagrinadas). Es importante recordar que una mancha en “hoja de fresno” en la piel cabelluda produce una *poliosis*, la cual consiste en una placa circunscrita de cabello blanco grisáceo. Entre las manifestaciones internas se encuentran convulsiones, retraso mental, hamartomas del sistema nervioso central (SNC) y retinianos, angiomiolipomas renales y rabiomas cardíacos. Estos últimos pueden detectarse hasta en 60% de la población de niños (<18 años de edad) con esclerodermia mediante ecocardiografía.

El *nevo despigmentado* es una hipomelanosis estable, bien delimitada, presente desde el nacimiento. Casi siempre hay una sola lesión ovalada o rectangular, pero cuando existen múltiples lesiones es preciso considerar la posibilidad de esclerodermia tuberosa. En la *hipopigmentación nevoidea lineal* o *mosaicismo pigmentario*, términos que están en proceso de sustituir a hipomelanosis de Ito y nevo despigmentado segmentario o sistémico, se observan estrías y espirales hipopigmentadas. En 33% de los individuos, se encuentran anomalías relacionadas del sistema musculoesquelético (asimetría), el SNC (convulsiones y retraso mental) y oculares (estrabismo e hipertelorismo). En estos pacientes, se ha detectado mosaicismo cromosómico, lo cual apoya la hipótesis de que es con-

**CUADRO 53-10** Hipopigmentación (trastornos cutáneos primarios circunscritos)

	Manifestaciones clínicas	Exploración con lámpara de Wood (UV-A; en longitud máxima de onda = 365 nm)	Muestras de biopsia cutánea	Patogenia	Tratamiento
Hipomelanosis en gotas idiopática	Trastorno frecuente, adquirido; las lesiones tienen 1-4 mm de diámetro Aparece en la zona tibial y en las caras extensoras de los antebrazos	Menos intensificación que con el vitíligo	Disminución repentina en el contenido de melanina epidérmica	Posibles mutaciones somáticas por el envejecimiento; exposición a la luz ultravioleta	Ninguno
Hipopigmentación posinflamatoria	Puede surgir dentro de lesiones activas, como en el lupus subagudo o después que disminuye la lesión, como en las dermatitis	Depende de la enfermedad particular Por lo general menos intensificación que en el vitíligo	El tipo de infiltrado inflamatorio depende de la enfermedad específica	Bloqueo en la transferencia de melanina en melanocitos a queratinocitos, como fenómeno que es consecuencia de edema o disminución en el tiempo de contacto Destrucción de melanocitos si las células inflamatorias atacan la capa basal	Tratar la enfermedad inflamatoria primaria
Tiña versicolor (pitiriasis)	Trastorno frecuente Mitad superior del tronco y cuello Distribución "en chal" Adultos jóvenes Las máculas poseen una escama blanquecina y fina cuando son rascadas	Fluorescencia dorada	Hifas y levaduras en gemación en el estrato córneo	Invasión del estrato córneo por la levadura <i>Malassezia</i> La levadura es lipófila y produce ácidos dicarboxílicos de C <sub>9</sub> y C <sub>11</sub> , carbonos que inhiben <i>in vitro</i> la tirosinasa	Sulfuro de selenio al 2.5%; imidazoles tópicos; imidazoles o triazoles orales
Vitíligo	Adquirido; progresivo Zonas simétricas de pérdida completa del pigmento Periorifical: alrededor de boca, fosas nasales, ojos, pezones, ombligo, ano Otras zonas: cara flexora de muñecas y cara extensora de la porción distal de extremidades La forma segmentaria es menos frecuente: unilateral, como siguiendo a un dermatoma	Más manifiesto Zonas blancas con aspecto de tiza	Ausencia de melanocitos Inflamación leve	Posible fenómeno autoinmunitario que culmina en la destrucción de los melanocitos: al principio un mecanismo celular (autodestrucción de linfocitos T circulantes)	Glucocorticoides tópicos; inhibidores de calcineurina tópicos; NBUV-B; PUVA; trasplantes si permanecen estables; despigmentación (MBEH tópico), si es amplia.
Leucodermia por sustancias químicas	Imagen similar a la del vitíligo Suele comenzar en manos cuando se vincula con exposición química Lesiones satélite en zonas no expuestas a sustancias químicas	Más manifiestas Zonas blancas con aspecto de tiza	Menor número o ausencia de melanocitos	Exposición a sustancias químicas que destruyen selectivamente los melanocitos, en particular fenoles y catecoles (germicidas, adhesivos) o fármacos como imatinib La liberación de antígenos celulares y activación de linfocitos circulantes podría explicar el fenómeno satélite Posible inhibición del receptor KIT	Evitar la exposición al agente nocivo, luego tratar como el vitíligo La variante inducida por fármacos puede repigmentarse cuando se suspende el fármaco
Piebaldismo	Dominante autosómico Congénito, estable Mechón blanco en el cabello Zonas de hipomelanosis que contienen máculas con pigmentación normal e hiperpigmentadas, de diversos diámetros Afectación simétrica de la porción central de la frente, la cara ventral del tronco y las regiones medias de extremidades superiores e inferiores	Intensificación de leucodermia y máculas hiperpigmentadas	Áreas hipomelánóticas: melanocitos escasos o ausentes	Defecto en la migración de melanoblastos desde la cresta neural hasta la piel ventral o incapacidad de los melanoblastos para sobrevivir o diferenciarse en tales zonas Mutaciones dentro del protooncogén <i>c-kit</i> que codifica el receptor de tirosina cinasa, del factor de crecimiento de dermatoblastos (ligando kit)	Ninguna; en ocasiones trasplante

**Abreviaturas:** MBEH, éter monobencílico de hidroquinona (*monobenzyl ether of hydroquinone*); NBUV-B, (luz) ultravioleta B de banda estrecha (*narrow-band ultraviolet B*); PUVA, psoraleno con luz ultravioleta A.

secuencia de la migración de dos clones de melanocitos primordiales, cada uno de ellos con un potencial pigmentario diferente.

Con frecuencia se observan zonas circunscritas de hipopigmentación a causa de inflamación cutánea (cuadro 53-10) y también se han observado en la piel sobre lesiones activas de sarcoidosis (véase más adelante “Lesiones cutáneas papulonodulares”), así como en el CTCL. Las infecciones cutáneas también suelen aparecer como alteraciones de hipopigmentación y, en la *lepra tuberculoides*, hay algunas manchas asimétricas de hipomelanosis con anestesia, anhidrosis y alopecia. En las biopsias del borde palpable, se encuentran granulomas dérmicos sin *Mycobacterium leprae*.

## HIPERPIGMENTACIÓN

(Cuadro 53-11.) Los trastornos de hiperpigmentación también se dividen en dos grupos: circunscritos y difusos. Las formas circunscritas se deben a alteración epidérmica, proliferación de melanocitos o aumento de la producción de pigmento. Pertenecen a este primer grupo las queratosis seborreicas y la acantosis nigricans. Las *queratosis seborreicas* son lesiones frecuentes, pero hay un contexto clínico en el cual son signos de enfermedad sistémica y es la aparición súbita de lesiones múltiples, a menudo con una base inflamatoria y acompañadas de acrocordones (fibromas péndulos) y acantosis nigricans. Esto se denomina *signo de Leser-Trélat* y es indicio de un tumor maligno interno. La *acantosis nigricans* también puede ser manifestación de un tumor maligno interno, casi siempre del aparato digestivo, y aparece como una hiperpigmentación aterciopelada, fundamentalmente en las zonas de flexión. En la mayoría de los pacientes, la acantosis nigricans se acompaña de obesidad, lo cual quizás exprese una endocrinopatía, como acromegalia, síndrome de Cushing, síndrome de ovario poliquístico, así como diabetes mellitus resistente a la insulina (tipo A, tipo B y modalidades lipotróficas).

La proliferación de melanocitos da lugar a las siguientes lesiones pigmentadas: *lentigo*, *nevo melanocítico (nevo celular)* y *melanoma* (cap. 87). En el adulto, la mayor parte de los lentigos se relaciona con la exposición solar, lo cual explica su distribución. Sin embargo, en el síndrome de Peutz-Jeghers y en el síndrome LEOPARD (lentigos; anomalías electrocardiográficas [ECG], ante todo trastornos de conducción; hipertelorismo ocular; estenosis valvular pulmonar y subaórtica; anomalías de los genitales [criptorquidia, hipospadias]; retraso del crecimiento y sordera [deafness] [neurosensorial]), los lentigos son signos de enfermedad sistémica.

En el *síndrome LEOPARD*, se desarrollan centenares de lentigos durante la infancia, distribuidos por toda la superficie corporal. Los lentigos en los pacientes con *síndrome de Peutz-Jeghers* se localizan principalmente alrededor de la boca y la nariz, en las manos y los pies, y dentro de la cavidad bucal. Aunque las manchas pigmentadas de la cara pueden borrarse con el tiempo, las lesiones bucales persisten. No obstante, también se observan lesiones intrabucales similares en la enfermedad de Addison, el síndrome de Laugier-Hunziker (manifestaciones no internas), y como dato normal en las personas de piel muy oscura. Los pacientes con este síndrome autosómico dominante (debido a mutaciones en un nuevo gen de la serotreonina cinasa) tienen múltiples pólipos benignos en el aparato digestivo, tumores testiculares y ováricos, así como aumento del riesgo de padecer tumores malignos del aparato digestivo (fundamentalmente del colon) y pancreáticos.

En el complejo de Carney, se identifican a veces múltiples lentigos pero vinculados con mixomas cardíacos; se conoce como síndrome LAMB a este trastorno dominante autosómico (*lentigos*, mixomas *auriculares*, mixomas *mucocutáneos* y nevos azules [*blue*]) o NAME (*nevos*, mixoma *auricular*, neurofibroma *mixoide* y *efélides*). Los pacientes también tienen manifestaciones de hiperactividad endocrina, la modalidad del síndrome de Cushing (enfermedad suprarrenal nodular pigmentada) y acromegalia.

El tercer tipo de hiperpigmentación circunscrita se debe a un aumento local de la producción de pigmento, como ocurre en las *efélides* y las manchas “*café con leche*” (CALM, *café au lait macules*). Aunque se observa una sola CALM hasta en 10% de la población normal, la presencia de muchas de ellas o de gran tamaño genera la posibilidad de una genodermatosis relacionada, como neurofibromatosis (NF) o síndrome de McCune-Albright. Las CALM son planas, de color ocre uniforme y

## CUADRO 53-11 Causas de hiperpigmentación

- I. Trastornos cutáneos primarios
  - A. Circunscritos
    1. Alteración de la epidermis
      - a. Queratosis seborreica
      - b. Queratosis actínica pigmentada
    2. Proliferación de melanocitos
      - a. Lentigo
      - b. Nevo melanocítico (mola)
      - c. Melanoma
    3. Mayor producción de pigmento
      - a. Efélides (pecas)
      - b. Mancha “café con leche”
      - c. Hiperpigmentación posinflamatoria
  - B. Circunscritos y difusos
    1. Fármacos
- II. Enfermedades sistémicas
  - A. Circunscritas
    1. Alteración epidérmica
      - a. Queratosis seborreica (signo de Leser-Trélat)
      - b. Acantosis nigricans (trastornos endocrinos, paraneoplásicos)
    2. Proliferación de melanocitos
      - a. Lentigos (síndromes de Peutz-Jeghers y de LEOPARD; xerodermia pigmentosa)
      - b. Nevos (complejo de Carney [síndromes LAMB y NAME])<sup>a</sup>
    3. Mayor producción de pigmento
      - a. Manchas “café con leche” (neurofibromatosis, síndrome de McCune-Albright)<sup>b</sup>
      - b. Urticaria pigmentosa<sup>c</sup>
    4. Pigmentación de la dermis
      - a. *Incontinentia pigmenti* (etapa III)
      - b. Disqueratosis congénita
  - B. Difusa
    1. Endocrinopatías
      - a. Enfermedad de Addison
      - b. Síndrome de Nelson
      - c. Síndrome de ACTH ectópico
    2. Metabólicas
      - a. Porfiria cutánea tardía
      - b. Hemocromatosis
      - c. Deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico
      - d. Pelagra
      - e. Malabsorción, enfermedad de Whipple
    3. Melanosis consecutiva a melanoma metastásico
    4. Mecanismos autoinmunitarios
      - a. Cirrosis biliar
      - b. Esclerodermia
      - c. Síndrome POEMS
      - d. Síndrome de eosinofilia-mialgia<sup>d</sup>
    5. Fármacos y metales

<sup>a</sup> También lentigos.

<sup>b</sup> Displasia fibrosa polioestótica.

<sup>c</sup> Véase también “Lesiones cutáneas papulonodulares”.

<sup>d</sup> Finales del decenio de 1980.

**Abreviaturas:** LAMB, *lentigos*, mixomas *auriculares*, *mixomas mucocutáneos* y nevos azules (*blue nevus*); LEOPARD, *lentigos*, anomalías del ECG, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar y estenosis valvular subaórtica, genitales *anormales*, retraso del crecimiento y sordera (*deafness*) (neurosensorial); NAME, *nevos*, mixoma *auricular*, neurofibroma *mixoide* y *efélides* (pecas); POEMS, *polineuropatía*, *organomegalia*, *endocrinopatías*; proteína *M* y cambios cutáneos (*skin*).



de tamaño que puede variar entre 0.5 y 12 cm. Alrededor de 80 a 90% de los pacientes adultos con *NF de tipo I* presentarán seis o más CALM de diámetro  $\geq 1.5$  cm. En la sección sobre neurofibromas, se comentan otras alteraciones (véase más adelante “Lesiones cutáneas papulonodulares”). En comparación con la NF, las CALM de los pacientes con *síndrome de McCune-Albright* (displasia fibrosa poliostótica con pubertad precoz en mujeres, debida a mosaicismo para una mutación activadora en el gen de una proteína G [ $G_s\alpha$ ]) suelen ser mayores, de contornos más irregulares y tienden a no afectar la línea media.

En la incontinencia pigmentaria, la disqueratosis congénita y la pigmentación por bleomicina, las zonas de hiperpigmentación circunscrita tienen una configuración arremolinada en la primera, reticulada en la segunda y flagelada en la tercera. En la *disqueratosis congénita*, se observa hiperpigmentación reticular atrófica en el cuello, los muslos y el tronco, acompañada de distrofia ungüeal, pancitopenia y leucoplasia de las mucosas bucal y anal. Esta última se transforma con frecuencia en un carcinoma espinocelular. Además de la pigmentación flagelada (estrias lineales) en el tronco, los pacientes tratados con bleomicina presentan a menudo hiperpigmentación en los codos, las rodillas y las articulaciones pequeñas de las manos.

La hiperpigmentación localizada surge como efecto secundario de otros fármacos sistémicos, incluidos los que generan reacciones farmacológicas fijas (antiinflamatorios no esteroideos [NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*], sulfonamidas, barbitúricos y tetraciclinas) y los que pueden hacer complejos con melanina (antipalúdicos) o hierro (minociclina). Los exantemas fijos por fármacos recurren en la misma localización como zonas circulares de eritema que pueden transformarse en ampollas, para luego curar, dejando manchas de color marrón. El exantema suele aparecer a las pocas horas de la administración del fármaco causal y suele ubicarse en genitales, extremidades y región peribucal. La cloroquina y la hidroxicloroquina producen una coloración gris-marrón o azul-negra de las regiones pretibiales, paladar duro y cara, mientras que la administración prolongada de minociclina origina manchas azuladas en extremidades inferiores y zonas de inflamación. Los estrógenos de los anticonceptivos orales pueden originar cloasma (manchas marrones simétricas en la cara, en particular en las mejillas, el labio superior, el mentón y la frente). Se observan alteraciones similares en el embarazo y en pacientes que reciben fenilhidantoína.

En las modalidades difusas de hiperpigmentación, el oscurecimiento de la piel puede ser de igual intensidad en todo el cuerpo o acentuarse en las zonas expuestas al sol. Las causas de hiperpigmentación difusa se pueden dividir en cuatro grupos: endocrinas, metabólicas, autoinmunitarias y por fármacos. Las endocrinopatías que suelen producir hiperpigmentación son: *enfermedad de Addison*, *síndrome de Nelson* y *síndrome de la hormona adrenocorticotrópica* (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) *ectópica*. En estas entidades patológicas, el aumento de pigmentación es difuso pero se acentúa en los pliegues palmares, en zonas de roce, las cicatrices y la mucosa bucal. La excesiva producción de las hormonas hipofisarias, hormona estimulante de los melanocitos  $\alpha$  ( $\alpha$ -MSH, *melanocyte-stimulating hormone-alpha*) y ACTH, puede ocasionar mayor actividad de los melanocitos. Estos péptidos son productos del gen de la proopiomelanocortina y, por lo tanto, muestran homología; por ejemplo, el  $\alpha$ -MSH y la ACTH comparten 13 aminoácidos. Una minoría de los pacientes con enfermedad de Cushing o hipertiroidismo presentan hiperpigmentación generalizada.

Las causas metabólicas de hiperpigmentación son: *porfiria cutánea tardía* (PCT, *porphyria cutanea tarda*), la *hemocromatosis*, el *déficit de vitamina B<sub>12</sub>*, el *déficit de ácido fólico*, la *pelagra*, la *malabsorción* y la *enfermedad de Whipple*. En los pacientes con PCT (véase más adelante “Vesículas y ampollas”), el oscurecimiento de la piel se observa en las zonas expuestas al sol y es una manifestación de las propiedades foto-reactivas de las porfirinas. El aumento de la concentración de hierro en la piel de los individuos con hemocromatosis estimula la producción del pigmento melanina y origina el clásico color bronceado. Los pacientes con pelagra muestran una coloración marrón de la piel, ante todo en las zonas expuestas al sol, a causa del déficit de ácido nicotínico (niacina). En las zonas con aumento de pigmentación, se produce una descamación fina parecida al esmalte. Estas alteraciones se observan también en los sujetos con déficit de vitamina B<sub>6</sub>, tumores carcinoides funcionantes (aumento del consumo de niacina) que toman isoniazida. Cerca de 50% de los pacientes con la enfermedad de Whipple presenta una hiperpig-

mentación generalizada acompañada de diarrea, pérdida de peso, artritis y adenopatías. En aquellos pacientes con *melanosis consecutiva a melanoma metastásico*, se observa una coloración azul pizarrosa. Se discute si este color se debe a las metástasis de células aisladas en la dermis o a un depósito generalizado de melanina como consecuencia de la gran concentración de precursores de melanina en la circulación, aunque parece haber más datos a favor de esta segunda hipótesis.

De las enfermedades autoinmunitarias que generan hiperpigmentación difusa, las más frecuentes son la *cirrosis biliar* y la *esclerodermia* que, en ocasiones, se pueden observar en el mismo paciente. La piel es de color marrón oscuro, ante todo en las zonas expuestas al sol. En la cirrosis biliar, la hiperpigmentación se acompaña de prurito, ictericia y xantomas, mientras que en la esclerodermia aquélla es concomitante con esclerosis de las extremidades, la cara y, con menos frecuencia, el tronco.

Otros datos para el diagnóstico de esclerodermia son la presencia de telangiectasias, calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud y úlceras distales (véase antes “Telangiectasias”). El diagnóstico diferencial de la esclerosis cutánea con hiperpigmentación debe hacerse con el síndrome POEMS (*polineuropatía; organomegalia [hígado, bazo, ganglios linfáticos], endocrinopatías [impotencia, ginecomastia], proteína M y alteraciones cutáneas [skin changes]*). Las alteraciones de la piel consisten en hiperpigmentación, engrosamiento cutáneo, hipertrichosis y angiomas.

La hiperpigmentación difusa debida a fármacos o metales puede ser consecuencia de alguno de los siguientes mecanismos: inducción de la formación de pigmento de melanina, formación de complejos del fármaco o sus metabolitos con la melanina, y depósitos del fármaco en la dermis. El busulfano, la ciclofosfamida, el 5-fluorouracilo y el arsénico inorgánico estimulan la producción de pigmento. En los pacientes tratados con minociclina, se observan complejos de melanina o hemosiderina con el fármaco o sus metabolitos, y un tono azul grisáceo difuso, de aspecto sucio, en las zonas expuestas al sol, además de pigmentación de mucosas, dientes, uñas, huesos y tiroides. La administración de amiodarona puede generar tanto un exantema fototóxico (quemadura solar excesiva) como una coloración marrón o azul grisácea en la piel expuesta al sol. La biopsia de esta última muestra gránulos de color marrón amarillento de los macrófagos dérmicos, que manifiestan acumulaciones intralisosómicas de lípidos, amiodarona y sus metabolitos. Se encuentran depósitos cutáneos reales de fármacos o metales en el caso de la plata (argiria), en que la piel toma un color azul grisáceo; del oro (crisisis), en que la piel adquiere un tono entre marrón y azul grisáceo y de la clofazimina, donde la piel aparece de color rojizo marrón. La hiperpigmentación se acentúa en las zonas expuestas al sol y se observan alteraciones del color de los ojos con el oro (esclerótica) y la clofazimina (conjuntiva).

## VESÍCULAS Y AMPOLLAS

(Cuadro 53-12.) Según su tamaño, las ampollas cutáneas se denominan *vesículas* (<0.5 cm) o *ampollas* propiamente dichas (>0.5 cm). Los trastornos ampollosos primarios son *pénfigo vulgar*, *pénfigo foliáceo*, *pénfigo eritematoso*, *pénfigo paraneoplásico*, *penfigoide ampolloso*, *penfigoide gestacional*, *penfigoide cicatrizal*, *epidermolísis ampollosa adquirida*, *enfermedad lineal por IgA* y *dermatitis herpetiforme* (cap. 54).

También se observan vesículas y ampollas en la *dermatitis por contacto*, tanto en las modalidades alérgicas como en las irritativas (cap. 52). Cuando las lesiones vesiculosas tienen una disposición lineal, debe sospecharse una causa exógena. La enfermedad ampollar que es consecuencia de ingestión de fármacos puede asumir varias formas, como exantemas fototóxicos, ampollas aisladas, síndrome de Stevens-Johnson (SJS, *Stevens-Johnson syndrome*) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN, *toxic epidermal necrolysis*) (cap. 55). Desde el punto de vista clínico, los exantemas fototóxicos son similares a una quemadura solar excesiva, con eritema difuso y ampollas en las zonas expuestas al sol. Los fármacos relacionados con mayor frecuencia con este trastorno son la doxiciclina, las quinolonas, las tiazidas, los NSAID, el voriconazol y los psoralenos. La aparición de un exantema fototóxico depende tanto de la dosis del fármaco como de la radiación ultravioleta (UV, *ultraviolet*) tipo A.

**CUADRO 53-12 Causas de vesículas y ampollas**

- I. Enfermedades cutáneas primarias
  - A. Enfermedades ampollas primarias (autoinmunitarias)
    1. Pénfigo<sup>a</sup>
    2. Penfigoide ampolloso<sup>b</sup>
    3. Penfigoide gestacional<sup>b</sup>
    4. Penfigoide cicatrizal<sup>b</sup>
    5. Dermatitis herpetiforme<sup>b,c</sup>
    6. Enfermedad lineal por IgA<sup>b</sup>
    7. Epidermólisis ampollosa adquirida<sup>b,d</sup>
  - B. Enfermedades ampollares secundarias
    1. Dermatitis por contacto<sup>a</sup>
    2. Eritema multiforme<sup>e</sup>
    3. Síndrome de Stevens-Johnson<sup>e</sup>
    4. Necrólisis epidérmica tóxica<sup>e</sup>
  - C. Infecciones
    1. Por virus de varicela zoster<sup>a,f</sup>
    2. Por virus de herpes simple<sup>a,f</sup>
    3. Por enterovirus, como la enfermedad mano-pie y boca
    4. Dermatitis exfoliativa estafilocócica<sup>a,g</sup>
    5. Impétigo ampollar<sup>a</sup>
- II. Enfermedades sistémicas
  - A. Autoinmunitarias
    1. Pénfigo paraneoplásico<sup>a</sup>
  - B. Infecciones
    1. Émbolos cutáneos<sup>b</sup>
  - C. Metabólicos
    1. Ampollas de origen diabético<sup>a,b</sup>
    2. Porfiria cutánea tardía<sup>b</sup>
    3. Porfiria mixta (variegata)<sup>b</sup>
    4. Seudoporfiria<sup>b</sup>
    5. Dermatitis ampollosa de la hemodiálisis<sup>b</sup>
  - D. Isquemia
    1. Ampollas del paciente comatoso

<sup>a</sup> Intraepidérmica.<sup>b</sup> Subepidérmica.<sup>c</sup> Surge en casos de enteropatía por gluten.<sup>d</sup> Surge en casos de enfermedad intestinal inflamatoria.<sup>e</sup> La degeneración celular dentro de la capa basal de la epidermis puede dar la impresión de que la división es subepidérmica.<sup>f</sup> También es sistémica.<sup>g</sup> En adultos, coexiste con insuficiencia renal y estados de inmunodeficiencia.

La *necrólisis epidérmica tóxica* (TEN) se caracteriza por ampollas que aparecen sobre extensas zonas de eritema y que a la larga se rompen, lo cual da lugar a extensas zonas de piel desnuda. La morbilidad concurrente (p. ej., septicemia) y la mortalidad son relativamente altas y están en función de la extensión de la necrosis epidérmica. Además, estos pacientes pueden mostrar también afección de mucosas y del aparato digestivo. Los fármacos son la principal causa de TEN y los más fre-

cuentos son la fenilhidantoína, los barbitúricos, la carbamazepina, las sulfamidas, las aminopenicilinas, el alopurinol y los NSAID. En pacientes con lupus, la enfermedad injerto contra hospedador grave (grado 4), la LABD inducida por fármacos y el síndrome agudo de panepidermólisis apoptótica (ASAP, *acute syndrome apoptotic pan-epidermolysis*) también pueden simular TEN.

En el *eritema multiforme* (EM, *erythema multiforme*), las lesiones primarias son manchas de color rojo-rosado y pápulas edematosas, en cuyo centro pueden aparecer vesículas. En contraste con el exantema morbiliforme, la pista para el diagnóstico de EM, y en especial de SJS, es la aparición de un color violeta “oscuro” en el centro de las lesiones. También son características del EM, las lesiones en diana o en iris como consecuencia de la presencia de centros y bordes activos combinados con una diseminación centrífuga. Sin embargo, no es necesario que haya lesiones en el iris para hacer el diagnóstico de EM.

El EM se subdivide en dos grandes grupos: 1) EM menor por virus de herpes simple (HSV, *herpes simplex virus*) y 2) EM mayor por HSV, *Mycoplasma pneumoniae* o, en raras ocasiones, fármacos. En esta última se afectan con mayor frecuencia las mucosas (bucales, nasales, oculares y genitales). Entre las características de EM mayor y SJS están las costras hemorrágicas de los labios y también en el pénfigo por herpes simple, vulgar y paraneoplásico. Antes del exantema o de manera simultánea pueden surgir fiebre, malestar general, mialgias, faringitis y tos. Las lesiones de EM muestran involución en un plazo de dos a cuatro semanas, pero pueden reaparecer, en particular cuando son causadas por el HSV. Además de este virus (las lesiones por él aparecen en siete a 12 días después del exantema viral), el EM puede manifestarse después de la aplicación de vacunas, radioterapia y exposición a toxinas ambientales, incluida la oleoresina de la hiedra venenosa.

La inducción del SJS depende más a menudo de fármacos, en particular sulfonamidas, fenilhidantoína, barbitúricos, penicilinas y carbamazepina. Entre las características de tal síndrome están la presencia abundante de manchas oscuras y notable afectación de las mucosas; las lesiones de la piel pueden presentar desprendimiento epidérmico; de ser así, por definición, se limita a <10% del área de superficie corporal (BSA, *body surface area*). La afección más amplia permite elaborar el diagnóstico de coexistencia de SJS y TEN (10 a 30% del BSA) o TEN (>30% del BSA).

Además de los trastornos ampollares primarios y las reacciones de hipersensibilidad, las infecciones bacterianas y virales pueden ocasionar vesículas y ampollas. Los agentes infecciosos más comunes son HSV (**cap. 179**), virus de varicela-zoster (**cap. 180**) y *S. aureus* (**cap. 135**).

La *dermatitis exfoliativa estafilocócica* (SSSS, *staphylococcal scalded-skin syndrome*) y el *impétigo ampolloso* son dos trastornos ampollares relacionados con las infecciones estafilocócicas (grupo II de fago). En la SSSS, las alteraciones iniciales consisten en enrojecimiento e hiperestesia de la zona centofacial, el cuello, el tórax y las zonas intertriginosas. A continuación aparecen ampollas flácidas que se rompen pronto con desprendimiento y exfoliación de la epidermis superficial. Aparecen luego zonas costrosas, de forma característica alrededor de la boca. La SSSS se distingue de la TEN por las siguientes características: pacientes de menor edad, formación de las ampollas en una zona más superficial, ausencia de lesiones bucales, evolución más corta, menor morbilidad y mortalidad y relación con la toxina exfoliativa estafilocócica (“exfoliativa”), no con fármacos. Puede hacerse un diagnóstico diferencial rápido entre SSSS y TEN mediante un corte por congelación del techo de una ampolla o una citología exfoliativa de su contenido. En la SSSS, la infección estafilocócica suele ser extracutánea (conjuntivitis, rinorrea, otitis media, faringitis, amigdalitis) y las lesiones son estériles, mientras que en el impétigo ampolloso, las lesiones son el foco infeccioso. El impétigo está más circunscrito que la SSSS y suele presentar costras del color de la miel. En ocasiones, también se forman ampollas purulentas superficiales. *Émbolos cutáneos* por infecciones por gramnegativos pueden presentarse como ampollas aisladas, pero la base de la lesión es purpúrica o necrótica, y puede evolucionar a una úlcera (véase más adelante “Púrpura”).

Hay varias enfermedades metabólicas relacionadas con la formación de ampollas, como la diabetes mellitus, la insuficiencia renal y la porfiria. La hipoxia local consecutiva a la disminución del flujo sanguíneo cutáneo también puede producir ampollas, lo cual explica su presencia en los puntos de presión en los pacientes comatosos (ampollas del

coma). En la *diabetes mellitus*, aparecen ampollas tensas con líquido viscoso claro sobre una piel normal. Las lesiones pueden alcanzar un diámetro de 6 cm y se localizan en la parte distal de las extremidades. Existen varios tipos de porfiria, pero la modalidad más frecuente con alteraciones cutáneas es la *porfiria cutánea tardía* (PCT). En las zonas expuestas al sol (ante todo la cara y las manos), la piel es muy frágil, y los traumatismos producen erosiones y vesículas tensas. Dichas lesiones curan más tarde, con formación de cicatrices y quistes miliares; estas últimas lesiones son pápulas blancas o amarillas, firmes, de 1 a 2 mm, que representan quistes de inclusión epidermoides. Pueden encontrarse también otras alteraciones como hipertrichosis de la región malar lateral (varones) o de la cara (mujeres) y, en las zonas expuestas al sol, hiperpigmentación y placas escleróticas firmes. Una concentración alta de uroporfirinas en orina, debida a la disminución de la actividad de la uroporfirinógeno descarboxilasa, confirma el diagnóstico. Entre las sustancias que precipitan las alteraciones se encuentran el alcohol, los estrógenos, el hierro, los hidrocarburos clorados, la infección por hepatitis C y los hepatomas.

El diagnóstico diferencial de la PCT debe hacerse con: 1) la *porfiria variegata*; signos cutáneos de PCT más alteraciones sistémicas de porfiria aguda intermitente; la emisión fluorescente de porfirina plasmática a 626 nm es diagnóstica; 2) la *fotosensibilidad ampollosa por fármacos* (seudoporfiria); los datos clínicos e histológicos son similares a los de la PCT, pero las porfirinas son normales; causada por naproxeno y otros NSAID, furosemida, tetraciclina y retinoides; 3) la *dermatosis ampollosa de la hemodiálisis* (el mismo aspecto que la PCT, pero con porfirinas casi siempre normales o a veces en el límite alto de la normalidad); los pacientes padecen insuficiencia renal crónica y están sometidos a hemodiálisis; 4) la PCT relacionada con los hepatomas, los carcinomas hepáticos y la hemodiálisis, y 5) la *epidermólisis ampollosa adquirida* (cap. 54).

## EXANTEMAS

(Cuadro 53-13.) Es característico el exantema generalizado agudo. Las dos presentaciones más frecuentes son manchas y pápulas eritematosas

### CUADRO 53-13 Causas de exantemas

I. Morbiliforme
A. Por fármacos
B. Virales
1. Sarampión
2. Rubéola
3. Eritema infeccioso (reticulado o en extremidades)
4. Infecciones por virus de Epstein-Barr, echovirus, coxsackie, CMV y adenovirus
5. Fase temprana de infección por VIH (además de úlceras en mucosas)
C. Bacterianas
1. Fiebre tifoidea
2. Sífilis secundaria temprana
3. Rickettsiosis temprana
4. Meningococemia temprana
D. Enfermedad de rechazo inverso agudo (injerto contra hospedador)
E. Enfermedad de Kawasaki
II. Escarlatiniforme
A. Escarlatina
B. Síndrome de choque tóxico
C. Enfermedad de Kawasaki
D. Síndrome estafilocócico de la piel escaldada incipiente

**Abreviaturas:** CMV, citomegalovirus; VIH, virus de inmunodeficiencia humana.

(morbiliforme) y eritema confluyente que desaparece con la presión (escarlatiniforme). Los *exantemas morbiliformes* suelen deberse a fármacos o a infecciones virales. Por ejemplo, hasta 5% de los pacientes tratados con penicilina, sulfonamidas, fenilhidantoína o nevirapina presenta un exantema maculopapuloso. Entre los signos concurrentes puede haber prurito, fiebre, eosinofilia y linfadenopatías transitorias. Se observan lesiones maculopapulosas similares en los exantemas virales clásicos de la infancia, como: 1) el *sarampión*: pródromo de coriza, tos y conjuntivitis, seguido de la aparición de manchas de Koplik en la mucosa bucal; el exantema comienza detrás de las orejas, en la línea de implante del cabello y en la frente y se extiende hacia abajo por el cuerpo, a menudo haciéndose confluyente; 2) la *rubéola*: comienza en frente y cara, se extiende hacia abajo por el cuerpo, se cura siguiendo el mismo orden y se acompaña de adenopatías retroauriculares y suboccipitales, y 3) el *eritema infeccioso* (quinta enfermedad): eritema de las mejillas seguido de un eritema de patrón reticular en las extremidades; se debe a una infección por parvovirus B19 y, en los adultos, se observa artritis concurrente.

En adultos no vacunados se encuentra tanto sarampión como rubéola, mientras que en los adultos inmunizados con vacuna antisarampión de virus muertos seguida al cabo de un tiempo por vacuna de virus vivos, se observa una forma atípica de sarampión. A diferencia del sarampión clásico, el exantema del sarampión atípico comienza en palmas de las manos, plantas de los pies, muñecas y nudillos y las lesiones pueden llegar a ser purpúricas. El paciente con sarampión atípico puede tener afectación pulmonar y bastante gravedad. También se encuentran exantemas rubeoliformes y roseoliformes en infecciones por *virus de Epstein-Barr* (5 a 15% de los pacientes), *echovirus*, *coxsackievirus*, *citomegalovirus*, *adenovirus*, *del dengue* y *del Nilo occidental*. La detección de anticuerpos IgM específicos o de elevaciones de cuatro veces las concentraciones de anticuerpos IgG permite el diagnóstico. En ocasiones, un exantema maculopapular farmacológico es reflejo de una infección viral de base. Por ejemplo, aproximadamente 95% de los pacientes con mononucleosis infecciosa que reciben ampicilina presenta un exantema.

Conviene destacar que en las fases iniciales de la evolución de infecciones por *Rickettsia* y meningococo, antes de la aparición de la púrpura, las lesiones pueden ser manchas y pápulas eritematosas. Esto ocurre también en la varicela antes de la aparición de las vesículas. Hay exantemas maculopapulosos en la *infección* incipiente por *VIH*, *sífilis* secundaria temprana, *fiebre tifoidea* y *rechazo inverso agudo*. En esta última, las lesiones comienzan con frecuencia en palmas de las manos y plantas de los pies, mientras que la roséola de la fiebre tifoidea afecta principalmente la cara anterior del tronco.

El prototipo de exantema *escarlatiniforme* se observa en la *escarlatina* y se debe a una eritrotóxina producida en las infecciones por estreptococos hemolíticos  $\beta$  del grupo A, casi siempre por faringitis. Este exantema se caracteriza por eritema difuso, que comienza en el cuello y parte superior del tronco, con puntos rojos perifoliculares. Otros signos son la lengua de color blanco en frambuesa (cubierta blanca con papilas rojas), seguida de una lengua de color rojo en frambuesa (lengua roja con papilas rojas), petequias palatinas, enrojecimiento facial con palidez peribucal, petequias lineales en las fosas antecubitales y descamación de la piel afectada, palmas de las manos y plantas de los pies cinco a 20 días después del comienzo del exantema. Se observa una descamación similar de palmas de las manos y plantas de los pies en el síndrome del choque tóxico (TSS, *toxic shock syndrome*), la enfermedad de Kawasaki y después de trastornos febriles graves. Algunas cepas de estafilococos generan también una eritrotóxina que causa las mismas alteraciones clínicas que la *escarlatina* estreptocócica, excepto que no están elevados los títulos de antiestreptolisina O ni los de DNasa B.

En el *síndrome de choque tóxico* (TSS), las infecciones estafilocócicas (grupo I de los fagos) producen una exotóxina (la TSST-1) que causa la fiebre y el exantema, así como enterotoxinas. Al principio, la mayor parte de los casos se publicó en mujeres que utilizaban tampones durante la menstruación. Sin embargo, la infección de otros puntos, como heridas y vaginitis, puede originar también el síndrome. El diagnóstico de TSS se basa en criterios clínicos (cap. 135) y tres de ellos incluyen sitios mucocutáneos (eritema difuso de la piel, descamación de palmas de las manos y plantas de los pies una a dos semanas después de haber comenzado la enfermedad, así como afectación de mucosas). Esta última afec-



ción se caracteriza por hiperemia de vagina, bucofaringe y conjuntivas. Se han descrito signos sistémicos semejantes en el *síndrome estreptocócico de choque tóxico* (cap. 136) y, aunque el exantema se observa con menor frecuencia que en el TSS debido a infección estafilocócica, la infección subyacente se localiza con frecuencia en los tejidos blandos.

Aunque el exantema cutáneo de la *enfermedad de Kawasaki* (síndrome mucocutáneo linfadenopático) (cap. 326) es polimorfo, las dos variantes más frecuentes son morbiliforme y escarlatiniforme. Otros signos mucocutáneos comprenden hiperemia conjuntival bilateral; eritema y edema de manos y pies, seguidos de descamación y eritema difuso de bucofaringe, lengua en fresa o frambuesa y labios secos con fisuras. El cuadro clínico se asemeja al del TSS y al de la escarlatina, pero entre los datos que orientan hacia la presencia de enfermedad de Kawasaki están la linfadenopatía cervical y la trombocitosis. El signo sistémico más grave que surge en esta enfermedad es el aneurisma coronario a causa de arteritis. Los aneurismas pueden culminar en fallecimiento repentino, de forma predominante en los primeros 30 días del padecimiento. También a veces surgen exantemas escarlatiniformes en la fase incipiente de la dermatitis exfoliativa estafilocócica (SSSS) (véase antes “Vesículas y ampollas”) y como reacciones a fármacos.

## URTICARIA

(Cuadro 53-14.) La *urticaria* incluye lesiones transitorias compuestas de una pápula central rodeada de una franja eritematosa. Las lesiones individuales son redondas, ovales o con otras formas y suelen ser pruriginosas. La urticaria aguda y la crónica tienen causas alérgicas de muy diverso tipo y expresan la presencia de edema en la dermis. Las lesiones urticarianas a veces surgen en individuos con mastocitosis (urticaria pigmentada), hipertiroidismo y artritis juvenil idiopática de comienzo sistémico (enfermedad de Still). En las dos modalidades de esta última (juvenil y del adulto), las lesiones coinciden con la mayor temperatura (aguja de fiebre), son transitorias y provienen de infiltrados de eosinófilos en la dermis.

Las *urticarias físicas* habituales corresponden a dermatografismo, urticaria solar, urticaria por frío y urticaria colinérgica. Los pacientes con *dermatografismo* muestran habones (ronchas) lineales después de presionar o arañar ligeramente la piel. Es un trastorno frecuente, que afecta aproximadamente a 5% de la población. La *urticaria solar* ocurre de forma característica a los pocos minutos de la exposición al sol y es un signo cutáneo de una enfermedad sistémica, la protoporfiria eritropoyética. Además de la urticaria, estos pacientes presentan pequeñas cicatrices puntiformes en nariz y manos. La *urticaria por frío* es desen-

cadena por la exposición al mismo, por lo cual suele afectar zonas expuestas. En algunos casos, la enfermedad se acompaña de proteínas circulantes anormales, casi siempre crioglobulinas y, menos a menudo, crio fibrinógenos y crioaglutininas. Otros síntomas sistémicos son sibilancias y síncope, por lo cual estos pacientes deben evitar la natación en agua fría. La *urticaria colinérgica* es causada por calor, ejercicio o emoción y se caracteriza por pequeñas ronchas con un eritema relativamente llamativo. En ocasiones, se acompaña de sibilancias.

Mientras que la urticaria es consecuencia de edema dérmico, el edema subcutáneo produce el cuadro clínico de *angioedema*. Las zonas afectadas son párpados, labios, lengua, laringe y aparato digestivo, así como el tejido subcutáneo. El angioedema aparece solo o en combinación con urticaria, como la vasculitis urticariana o las urticarias físicas. Existen formas adquiridas y hereditarias (autosómicas dominantes) de angioedema (cap. 317); en estas últimas, es inusual la aparición de urticaria, si es que alguna vez se observa.

La *vasculitis urticariana* es una enfermedad por inmunocomplejos que se puede confundir con la urticaria simple. A diferencia de ésta, las lesiones individuales tienden a durar más de 24 h y, en general, aparecen petequias centrales que se pueden observar incluso después de curada la fase de urticaria. El paciente puede quejarse también de sensación de escozor más que de prurito. En la biopsia, se observa una vasculitis leucocitoclástica de los pequeños vasos sanguíneos. Aunque muchos casos de vasculitis urticariana son idiopáticos, otros pueden ser reflejo de una enfermedad sistémica subyacente, como el lupus eritematoso, el síndrome de Sjögren o el déficit hereditario de complemento. Existe un espectro de vasculitis urticariana que va desde la afectación exclusivamente cutánea hasta la multisistémica. Los signos y los síntomas sistémicos más frecuentes son artralgias, artritis, nefritis y calambres abdominales, siendo menos frecuentes el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Hay hipocomplementemia en 33 a 66% de los pacientes, incluso en los casos idiopáticos. Se puede ver también vasculitis urticariana en la infección por *hepatitis B y C*, la *enfermedad del suero* y los *trastornos similares a la enfermedad del suero* (p. ej., originada por cefaclor y minociclina).

## LESIONES CUTÁNEAS PAPULONODULARES

(Cuadro 53-15.) En las *enfermedades papulonodulares*, las lesiones están elevadas sobre la superficie de la piel y pueden confluir hasta formar placas. La localización, la consistencia y el color de las lesiones son los datos fundamentales para su diagnóstico. Esta sección está organizada con base en el color.

### ■ LESIONES BLANCAS

En la *calcinosis cutánea* hay pápulas firmes, de color blanco a blanco amarillento, con superficie irregular. Cuando se expulsa su contenido, se observa un material blanco cretáceo. La *calcificación distrófica* se observa en zonas de inflamación o lesión cutánea previas. Aparece sobre las cicatrices del acné, así como en la porción distal de las extremidades de los pacientes con esclerodermia y en el tejido celular subcutáneo y los planos fasciales intermusculares en la dermatomiositis (DM). Estas últimas son más extensas y se observan con mayor frecuencia en niños. Una elevación del producto calcio-fósforo, como en el hiperparatiroidismo secundario, puede generar nódulos de *calcinosis cutánea metastásica*, que suelen ser subcutáneos y periarticulares. Dicha modalidad a menudo se acompaña de calcificación de las arterias musculares, con la consiguiente necrosis isquémica (calcifilaxis).

### ■ LESIONES DEL COLOR DE LA PIEL NORMAL

Hay varios tipos de lesiones con el color de la piel normal, como quistes de inclusión epidérmicos, lipomas, nódulos reumatoideos, neurofibromas, angiofibromas, neuromas y tumores anaxiales, como los tricolemomas. Tanto los *quistes de inclusión epidérmica* como los *lipomas* son nódulos subcutáneos móviles muy frecuentes; los primeros son elásticos y compresibles y al corte dejan salir un material similar al queso (sebo y queratina). Los lipomas son firmes y algo lobulados a la palpación.

## CUADRO 53-14 Causas de urticaria y angioedema

- I. Trastornos cutáneos primarios
  - A. Urticaria aguda y crónica<sup>a</sup>
  - B. Urticaria física
    1. Dermatografismo
    2. Urticaria solar<sup>b</sup>
    3. Urticaria por frío<sup>b</sup>
    4. Urticaria colinérgica<sup>b</sup>
  - C. Angioedema (hereditario y adquirido)<sup>b</sup>
- II. Enfermedades sistémicas
  - A. Vasculitis urticariana
  - B. Infección por hepatitis B o C
  - C. Enfermedad del suero
  - D. Angioedema (hereditario y adquirido)

<sup>a</sup> Una minoría termina por mostrar anafilaxia.

<sup>b</sup> También es generalizada.

**CUADRO 53-15** Lesiones papulonodulares según los grupos de color

I. Blancas	C. Nódulos
A. Calcinosis cutánea	1. Paniculitis
II. Del color de la piel	2. Poliarteritis cutánea nudosa
A. Nódulos reumatoides	3. Vasculitis sistémica
B. Neurofibromas (enfermedad de von Recklinghausen)	D. Trastornos cutáneos primarios
C. Angiofibromas (esclerosis tuberosa, síndrome de MEN tipo 1)	1. Picaduras de artrópodos
D. Neuromas (síndrome de MEN tipo 2b)	2. Hemangiomas en fresa
E. Tumores de anexos	3. Infecciones, como erisipelas, esporotricosis
1. Carcinomas de células basales (síndrome de carcinoma nevoide de células basales)	4. Exantema polimorfo solar
2. Tricoleomas (enfermedad de Cowden)	5. Linfocitoma cutáneo (seudolinfoma)
F. Osteomas (síndrome de Gardner)	VI. Pardas-rojizas <sup>b</sup>
G. Trastornos cutáneos primarios	A. Sarcoidosis
1. Quistes de inclusión epidérmicos <sup>a</sup>	B. Síndrome de Sweet
2. Lipomas	C. Urticaria pigmentosa
III. Rosas o translúcidos <sup>b</sup>	D. Eritema elevado persistente (diutinum) (vasculitis leucocitoplástica crónica)
A. Amiloidosis	E. Lupus vulgar
B. Mucinosi papulosa	VII. Azulosas <sup>b</sup>
IV. Amarillas	A. Malformaciones venosas (síndrome de hemangioma cavernoso azul)
A. Xantomas	B. Trastornos cutáneos primarios
B. Tofos	1. Lago venoso
C. Necrobiosis lipóidica	2. Nevo azul
D. Seudoxantoma elástico	VIII. Violáceas
E. Adenomas sebáceos (síndrome de Torre)	A. Lupus pernio (sarcoidosis)
V. Rojas <sup>b</sup>	B. Linfoma cutáneo
A. Pápulas	C. Lupus cutáneo
1. Angioqueratomas (enfermedad de Fabry)	IX. Moradas (púrpuras)
2. Angiomatosis bacilar (de manera predominante en casos de sida)	A. Sarcoma de Kaposi
B. Pápulas y placas	B. Angiosarcoma
1. Lupus cutáneo	C. Púrpura palpable (cuadro 53-16)
2. Linfoma cutáneo	X. Pardas-negruczas <sup>c</sup>
3. Leucemia cutánea	XI. De cualquier color
4. Síndrome de Sweet	A. Metástasis

<sup>a</sup> Si es múltiple con inicio en la infancia, considerar síndrome de Gardner.

<sup>b</sup> Puede ser más oscuro en personas de piel más pigmentada.

<sup>c</sup> Véase también "Hiperpigmentación".

**Abreviatura:** MEN, neoplasia endocrina múltiple.

Cuando aparecen muchos quistes de inclusión epidérmica faciales en la infancia o existen antecedentes familiares de estas lesiones, es preciso explorar al paciente en busca de otros signos del síndrome de Gardner, como osteomas y tumores desmoides. Los *nódulos reumatoides* son nódulos firmes de 0.5 a 4 cm, que suelen localizarse alrededor de los puntos de presión, en especial en codos. Se observan en ~20% de los pacientes con artritis reumatoide y en 6% de los sujetos con enfermedad de Still. Las biopsias de los nódulos muestran granulomas "en empalizada". En la fiebre reumática, se observan lesiones similares, aunque más pequeñas y de menor duración.

Los *neurofibromas* (tumores benignos de células de Schwann) son pápulas o nódulos blandos que muestran el signo del "ojal", es decir, se invaginan en la piel con la presión de modo similar a las hernias. Se observan lesiones solitarias en sujetos normales, pero los neurofibromas múltiples, por lo general en combinación con seis o más manchas "café

con leche" (CALM) >1.5 cm (véase antes "Hiperpigmentación"), pecas axilares y múltiples nódulos de Lisch, se observan en la enfermedad de von Recklinghausen (neurofibromatosis [NF] de tipo I; [cap. 379](#)). En algunos pacientes, los neurofibromas son circunscritos y unilaterales debido a mosaicismo somático.

Los *angiofibromas* son pápulas de consistencia firme de color rosa o del propio tono de la piel, que miden 3 mm a varios centímetros de diámetro. Están situados en la porción central de las mejillas (adenoma sebáceo), la persona tiene esclerosis tuberosa o el síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN, *multiple endocrine neoplasia*) de tipo 1. La primera es un trastorno autosómico causado por mutaciones de dos genes diferentes y los signos que lo constituyen se exponen en la sección de manchas en forma de hoja de Fresno y en el [capítulo 379](#).

Los *neuromas* (proliferación benigna de fibras nerviosas) son también pápulas firmes del color de la piel normal. Se encuentran con

mayor frecuencia en los bordes de amputaciones y como dedos supernumerarios rudimentarios. Sin embargo, cuando hay múltiples neuromas en párpados, labios, porción distal de la lengua y mucosa bucal, es preciso explorar al paciente en busca de otros signos del síndrome de MEN tipo 2b. Otras alteraciones son: hábito marfanoide, labios protuberantes, ganglioneuromas intestinales y carcinoma medular de tiroides (>75% de los pacientes; [cap. 351](#)).

Los tumores *anexiales* derivan de células pluripotenciales de la epidermis que pueden diferenciarse hacia pelo, glándulas sebáceas, apocrinas o ecrinas, o permanecer indiferenciadas. Los *carcinomas de células basales* (BCC, *basal cell carcinomas*) son ejemplos de tumores anexiales con pocos o ningún signo de diferenciación. Desde el punto de vista clínico, son pápulas translúcidas con bordes elevados y redondeados, telangiectasias y erosión central. Los BCC suelen aparecer en la piel de cabeza, cuello y parte superior del tronco dañada por el sol. Cuando un paciente presenta múltiples BCC, ante todo antes de los 30 años de edad, hay que valorar la posibilidad de síndrome del nevo basocelular. Se hereda como rasgo autosómico dominante y se acompaña de quistes de mandíbula, depresiones palmares y plantares, abombamiento frontal, meduloblastomas y calcificación de la hoz del cerebro y del diafragma de la silla turca. Los *tricolemomas* son también tumores anexiales del color de la piel normal, pero que se diferencian hacia folículos pilosos y pueden tener un aspecto verrugoso. La presencia de tricolemomas múltiples en cara y mucosa bucal apunta al diagnóstico de enfermedad de Cowden (síndrome de hamartomas múltiples), debido a mutaciones del gen *PTEN*. La afección de órganos internos (en orden decreciente de frecuencia) se manifiesta por mastopatía fibroquística y carcinoma de mama, adenomas, así como carcinomas de tiroides y poliposis de la parte baja del tubo digestivo. También se observan queratosis de palmas de las manos, plantas de los pies y dorso de las manos.

### ■ LESIONES ROSADAS

Las lesiones cutáneas relacionadas con la *amiloidosis* sistémica primaria son de color rosado y translúcidas. Suelen localizarse en la cara, ante todo en las regiones periorbitaria y peribucal, así como en las zonas de flexión. En la biopsia, se encuentran depósitos homogéneos de amiloide en la dermis y en las paredes de los vasos sanguíneos; estos últimos dan lugar a mayor fragilidad vascular. Como consecuencia, aparecen petequias y púrpuras en la piel de aspecto normal, así como en la piel lesionada, después de pequeños traumatismos, de ahí el término *púrpura del pellizco*. También se observan depósitos de amiloide en el músculo estriado de la lengua, lo cual origina macroglosia.

Aunque en la amiloidosis secundaria rara vez se observan lesiones mucocutáneas específicas y sólo se presentan en ~30% de los pacientes con amiloidosis primaria, puede hacerse un rápido diagnóstico de amiloidosis sistémica al examinar la grasa subcutánea abdominal. Con tinciones especiales, se observan depósitos alrededor de los vasos sanguíneos o de los adipocitos en 40 a 50% de los pacientes. Asimismo, hay tres modalidades de amiloidosis limitadas a la piel que no se deben confundir con lesiones cutáneas de amiloidosis sistémica. Éstas son la amiloidosis maculosa (parte superior de la espalda), la amiloidosis liquenoide (por lo común extremidades inferiores) y la amiloidosis nodular. En las amiloidosis maculosa y liquenoide, los depósitos son de queratina epidérmica alterada. Recientemente, estos dos tipos de amiloidosis se han relacionado con el síndrome de MEN tipo 2a.

Los pacientes con *reticulohistiocitosis multicéntrica* también presentan pápulas y nódulos de color rosado en cara y mucosas, así como en las superficies de extensión de manos y antebrazos. Ellos padecen una poliartritis que puede parecerse clínicamente a la artritis reumatoide. En el análisis histológico, las pápulas tienen células gigantes características que no se observan en las muestras de biopsia de los nódulos reumatoides. En los pacientes con *mucinosi papulosa*, se observan pápulas rosadas o del color de la piel normal, de consistencia firme y de 2 a 5 mm de diámetro, a menudo en disposición lineal. Esta enfermedad se denomina también *liquen mixedematoso generalizado* o *escleromixedema*. Este último nombre procede de la induración leñosa de la cara y las extremidades que puede acompañar al exantema papular. La biopsia de las pápulas pone de manifiesto depósitos circunscritos de mucina y la electroforesis de las proteínas séricas demuestra un pico monoclonal de IgG, en general con una cadena ligera  $\lambda$ .

### ■ LESIONES AMARILLAS

Hay diversos trastornos sistémicos caracterizados por pápulas o placas cutáneas de color amarillo: hiperlipidemia (xantomas), gota (tofosis), diabetes (necrobiosis lipoidea), seudoxantoma elástico y síndrome de Torre (tumores sebáceos). Los xantomas exantematosos son la modalidad más frecuente de *xantomas* y se relacionan con la hipertrigliceridemia (tipos I, III, IV y V). Aparecen grupos de pápulas amarillas con halos eritematosos, sobre todo en las superficies de extensión de extremidades y nalgas, en relación con elevaciones de los triglicéridos circulantes. Involucionan de manera espontánea cuando disminuyen los lípidos séricos. El aumento de lipoproteínas  $\beta$  (en particular los tipos II y III) origina uno o más de los siguientes tipos de xantoma: xantelasma, xantomas tendinosos y xantomas planos. Los xantelasma se hallan en los párpados, mientras que los xantomas tendinosos suelen aparecer en los tendones de Aquiles y extensores de los dedos. Los xantomas planos son aplanados y se localizan de preferencia en pliegues palmares, cara, región superior del tronco y cicatrices. A menudo, los xantomas tuberosos se relacionan con hipertrigliceridemia, pero también se observan en pacientes con hipercolesterolemia (tipo II) y se localizan casi siempre sobre las grandes articulaciones o en las manos. La biopsia de los xantomas muestra acumulaciones de macrófagos llenos de lípidos (células espumosas).

Pacientes con diversos trastornos, entre ellos la cirrosis biliar, pueden presentar una forma secundaria de hiperlipidemia acompañada de xantomas tuberosos y planos. Sin embargo, los pacientes con mieloma presentan *xantomas planos normolipémicos*. Esta última forma de xantoma puede tener  $\geq 12$  cm de diámetro y casi siempre se localiza en la porción superior del tronco o la cara lateral del cuello. También es importante destacar que el contexto en que se encuentran con mayor frecuencia los xantomas exantematosos es la diabetes mellitus no controlada. El signo menos específico de hiperlipidemia es el xantelasma, ya que por lo menos 50% de los pacientes con este dato presenta perfiles lipídicos normales.

En la *gota tofácea*, hay depósitos de urato monosódico en la piel alrededor de las articulaciones, en particular las de las manos y los pies. Otros sitios de formación de *tofosis* son el hélix de la oreja y las bolsas olecraneana y prerrotuliana. Las lesiones son firmes, de color amarillo y en ocasiones dejan salir un material cretáceo. Su tamaño varía desde 1 mm hasta 7 cm, y el diagnóstico se confirma al analizar con luz polarizada el material aspirado de una lesión. Las lesiones de la *necrobiosis lipoídica* se encuentran ante todo en la superficie anterior de la tibia (90%) y la mayoría de los pacientes tiene diabetes mellitus o la genera más tarde. Son datos característicos el color amarillo central, la atrofia (transparencia), las telangiectasias y un borde eritematoso. También pueden aparecer ulceraciones en las placas. En la biopsia, se observa necrobiosis de la colágena e inflamación granulomatosa.

En el *seudoxantoma elástico* (PXE, *pseudoxanthoma elasticum*), causado por mutaciones en el gen *ABCC6*, hay un depósito anormal de calcio sobre las fibras elásticas de la piel, el ojo y los vasos sanguíneos. En la piel, se afectan ante todo las zonas de flexión, como el cuello, las axilas, las fosas antecubitales y las ingles. Se observan pápulas amarillas que confluyen para formar placas reticuladas con un aspecto similar al de la piel de pollo desplumada. En la piel muy afectada, aparecen pliegues redundantes y colgantes. Las biopsias de la piel afectada muestran fibras elásticas hinchadas y agrupadas de manera irregular con depósitos de calcio. En el ojo, el calcio se deposita en la membrana de Bruch, lo cual da lugar a estrías angioides y coroiditis; en las arterias de corazón, riñón, aparato digestivo y extremidades, los depósitos producen angina, hipertensión, hemorragia digestiva y claudicación, respectivamente. La administración a largo plazo de D-penicilamina puede ocasionar cambios cutáneos similares al PXE, así como alteraciones de las fibras muy elásticas en los órganos internos.

Los tumores anexiales que se han diferenciado hacia glándulas sebáceas son el adenoma, el epiteloma, el carcinoma e hiperplasia sebáceos. Excepto la última, que se observa con frecuencia en la cara, estos tumores son muy raros. Los pacientes con síndrome de Torre presentan *adenomas sebáceos*, en la mayor parte de los casos múltiples. Estos pacientes también pueden padecer carcinomas sebáceos e hiperplasia sebácea, así como queratoacantomas. Las manifestaciones internas del síndrome de Torre consisten en carcinomas *múltiples* del tubo digestivo (en particu-



lar, el colon), así como cánceres de laringe, aparato genitourinario y mama.

## ■ LESIONES ROJAS

Las lesiones cutáneas de color rojo tienen muy diversas causas y, en un intento por simplificar su identificación, se clasificarán en pápulas, pápulas-placas y nódulos subcutáneos. Las pápulas rojas más frecuentes son las *picaduras de artrópodos* y los *hemangiomas capilares*; estos últimos son pápulas pequeñas, de color rojo brillante, cupuliformes, que representan proliferaciones capilares benignas. En los enfermos de sida (cap. 189), la aparición de múltiples lesiones rojas similares a hemangiomas apunta a una angiomatosis bacilar y las biopsias muestran agrupaciones de bacilos que se tiñen positivamente con la tinción de Warthin-Starry; se han identificado agentes patógenos, como *Bartonella henselae* y *B. quintana*. La enfermedad visceral diseminada se observa principalmente en hospedadores inmunodeprimidos, pero puede aparecer también en sujetos sin trastornos inmunitarios.

Se observan *angioqueratomas* múltiples en la enfermedad de Fabry, una entidad patológica por depósito lisosómico recesiva ligada al cromosoma X debida a un déficit de galactosidasa- $\alpha$  A. Las lesiones son de color rojo o rojo-azuladas y pueden tener un tamaño bastante pequeño (1 a 3 mm), cuya localización más frecuente corresponde a la parte inferior del tronco. Otras alteraciones relacionadas son: insuficiencia renal crónica, neuropatía periférica y opacidades corneales (córnea verticilada). En las fotomicrografías electrónicas de los angioqueratomas y de la piel clínicamente normal, se observan depósitos laminares de lípidos en los fibroblastos, los pericitos y las células endoteliales, que son diagnósticos de la enfermedad. Los exantemas agudos diseminados de pápulas eritematosas se comentan en la sección de exantemas.

Se conocen diversas enfermedades infecciosas que se presentan como pápulas o nódulos eritematosos con un patrón esporotricóide, es decir, en disposición lineal a lo largo de los vasos linfáticos. Las dos causas más frecuentes son *Sporothrix schenckii* (esporotricosis) y la micobacteria atípica *Mycobacterium marinum*. Los microorganismos penetran a causa de un traumatismo y con frecuencia puede verse el punto de inoculación primaria además de los ganglios linfáticos. Otras causas son *Nocardia*, *Leishmania* y otros hongos dimórficos; el cultivo del tejido lesionado ayudará al diagnóstico.

Las enfermedades caracterizadas por placas eritematosas con descamación se revisan en el apartado de lesiones papuloescamosas y las diversas formas de dermatitis se describen en la sección de eritrodermia. Otros trastornos que deben incluirse en el diagnóstico diferencial de pápulas-placas rojas son la *erisipela*, el exantema *polimorfo solar* (PMLE, *polymorphous light eruption*), la *hiperplasia linfoide cutánea* (linfocitoma cutáneo), el *lupus cutáneo*, el *linfoma cutáneo* y la *leucemia cutánea*. Las tres primeras enfermedades representan trastornos cutáneos primarios. El PMLE se caracteriza por pápulas y placas eritematosas ante todo en zonas expuestas al sol (dorso de la mano, superficie de extensión del antebrazo y parte superior del tronco). Las lesiones aparecen después de la exposición tanto a luz ultravioleta tipo B (UV-B) como UV-A y, en latitudes altas, el PMLE alcanza su mayor intensidad a finales de primavera y principios del verano. Con la exposición continua a los rayos UV, se produce una alteración denominada "endurecimiento" y el exantema desaparece, pero en los climas templados reaparece en la primavera siguiente. El exantema polimorfo solar debe diferenciarse del lupus cutáneo, lo cual se realiza mediante estudio histológico e inmunofluorescencia directa de las lesiones. La hiperplasia linfoide cutánea (seudolinfoma) es una proliferación policlonal *benigna* de linfocitos en la piel que se presenta como pápulas y placas infiltradas de color rojo-rosadas a rojo-púrpura; asimismo, debe distinguirse del linfoma cutáneo.

En los pacientes con *lupus* sistémico, se encuentran diversos tipos de placas rojas: 1) placas urticarianas eritematosas en las mejillas y la nariz en el clásico exantema en "alas de mariposa"; 2) lesiones discoides eritematosas con descamación fina o en "clavos de tapicero", telangiectasias, hipopigmentación central, hiperpigmentación periférica, tapones foliculares y atrofia circunscrita en cara, superficies de extensión de extremidades superiores y parte superior del tórax, y 3) lesiones psoriasiformes o anulares del lupus subcutáneo con centros hipopigmentados circunscritos en la cara, las superficies extensoras de los miembros superiores y

la parte superior del tórax. Otras alteraciones cutáneas son: 1) eritema violáceo de la cara y de la "V" del cuello; 2) fotosensibilidad; 3) vasculitis urticariana (véase antes "Urticaria"); 4) paniculitis lúpica (véase más adelante); 5) alopecia difusa; 6) alopecia originada por lesiones discoides; 7) telangiectasias y eritema periungueales; 8) lesiones similares al eritema multiforme (EM) que pueden tornarse ampollosas; 9) úlceras bucales, y 10) úlceras distales consecutivas a fenómeno de Raynaud, vasculitis o vasculopatía livedoide. Los pacientes que sólo presentan lesiones discoides suelen tener la forma de lupus limitada a la piel. Sin embargo, de 2 a 10% de estos pacientes termina presentando un lupus sistémico. La inmunofluorescencia directa de la piel afectada muestra depósitos de IgG o IgM y C3 con una distribución granular a lo largo de la unión dermoepidérmica.

En el *linfoma cutáneo*, hay una proliferación de linfocitos o histiocitos malignos en la piel y su aspecto clínico es similar a la hiperplasia linfoide cutánea: pápulas y placas infiltradas rosadas, rojas o púrpuras. El linfoma cutáneo puede aparecer en cualquier punto de la superficie cutánea, mientras que las localizaciones predilectas de los linfocitomas son el borde malar, la punta de la nariz y los lóbulos auriculares. Los pacientes con linfoma no Hodgkin presentan lesiones cutáneas específicas con mayor frecuencia que aquéllos con enfermedad de Hodgkin y, en ocasiones, los nódulos cutáneos preceden a la aparición del linfoma no Hodgkin extracutáneo o constituyen el único sitio afectado (p. ej., linfoma cutáneo primario de células B). A veces, se observan lesiones arciformes en los linfomas y linfocitomas cutáneos, así como en el linfoma cutáneo de células T (CTCL). La *leucemia de células T* y el *linfoma del adulto* que surge junto con la infección por virus linfotrópico de células T humanas de tipo 1 (HTLV-1, *human T lymphotropic virus type 1*) se caracteriza por "placas" ("manchas") cutáneas, hipercalcemia y linfocitos CD25+ circulantes. La *leucemia cutánea* tiene el mismo aspecto que el linfoma cutáneo. Se observan lesiones específicas con mayor frecuencia en las leucemias monocíticas que en las linfoides o granulocíticas. Los cloromas cutáneos (sarcomas granulocíticos) pueden preceder a la aparición de blastos circulantes en la leucemia mielógena aguda, de manera que conforman una modalidad de leucemia cutánea aleucémica.

Entre las causas más frecuentes de nódulos subcutáneos eritematosos se encuentran los quistes de inclusión epidérmica inflamados, los quistes de acné y los furúnculos. La *paniculitis*, una inflamación de la grasa, también se presenta como nódulos subcutáneos y suele ser un signo de enfermedad sistémica. Hay varias formas de paniculitis, como el eritema nudoso (o nodoso), el eritema indurado-vasculitis nodular, el lupus profundo, la lipodermatoesclerosis, el déficit de antitripsina  $\alpha_1$ , la paniculitis simulada y la necrosis grasa debida a enfermedad pancreática. En todos estos trastornos, excepto en el eritema nudoso, las lesiones pueden romperse y ulcerarse o curar y dejar una cicatriz. La localización más frecuente de los nódulos del eritema nudoso son las regiones pretibiales de las extremidades inferiores, mientras que las pantorrillas constituyen la localización más frecuente de las lesiones del eritema indurado. En el eritema nudoso, los nódulos son al principio rojos, pero más tarde se vuelven de color azulado a medida que van curándose. Los pacientes con eritema nudoso, pero sin enfermedad sistémica subyacente presentan fiebre, malestar general, leucocitosis, artralgias o artritis o alguna combinación de lo anterior. Sin embargo, hay que descartar la posibilidad de un trastorno primario y las entidades patológicas que coexisten con mayor frecuencia son infecciones estreptocócicas, infecciones virales de la porción alta de vías respiratorias, sarcoidosis y enfermedad intestinal inflamatoria, además de fármacos (anticonceptivos orales, sulfonamidas, penicilinas, bromuros y yoduros). Entre las otras enfermedades menos frecuentes están gastroenteritis bacteriana (*Yersinia*, *Salmonella*) y coccidioidomycosis, seguidas por tuberculosis, histoplasmosis, brucelosis e infecciones por *Chlamydia pneumoniae* o *Chlamydia trachomatis*, *M. pneumoniae* o virus de hepatitis B.

El eritema indurado y la vasculitis nodular comparten un cuadro histológico similar y, según expertos, representan el espectro clínico de una sola entidad patológica; más adelante se separaron y esta última casi siempre es idiopática y la primera se vincula con la presencia de DNA de *M. tuberculosis*, según los datos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) del interior de las lesiones de la piel. Las lesiones del lupus profundo se encuentran principalmente en la cara, la parte superior de las extremidades superiores y las nalgas (zonas

de abundante grasa) y se observan tanto en las modalidades cutáneas como sistémicas de lupus.

La piel suprayacente puede resultar normal, eritematosa o con alteraciones de lupus discoide. La necrosis grasa subcutánea que acompaña a la enfermedad pancreática probablemente esté generada por las lipasas circulantes y se observa en los pacientes con carcinoma pancreático y también en las pancreatitis aguda y crónica. En este trastorno, puede haber artritis, fiebre e inflamación de la grasa visceral. El estudio histológico de las muestras de biopsia profundas por incisión ayuda a diagnosticar el tipo de paniculitis.

También se observan nódulos eritematosos subcutáneos en la *poliarteritis nudosa* (PAN, *polyarteritis nodosa*) cutánea y como manifestación de *vasculitis sistémica*, por ejemplo, PAN sistémica, granulomatosis alérgica o granulomatosis de Wegener (cap. 326). La PAN cutánea se presenta con nódulos subcutáneos dolorosos y úlceras dentro de un patrón reticular y rojo púrpura de *livedo reticularis*. Esta última se debe a la menor velocidad del flujo sanguíneo en el plexo venoso horizontal superficial. La mayor parte de las lesiones se encuentra en las extremidades inferiores y, aunque la PAN cutánea puede acompañarse de artralgias y mialgias, no hay signos de afectación sistémica. Tanto en las formas sistémicas como cutáneas de las vasculitis, las muestras de biopsia cutáneas de los nódulos concurrentes muestran las alteraciones características de las vasculitis; el tamaño del vaso afectado depende del tipo de enfermedad.

### ■ LESIONES PARDAS-ROJIZAS

Las lesiones cutáneas de la *sarcoidosis* (cap. 329) son clásicamente de color rojo a pardo rojizo y, mediante diascopia (compresión con una lámina de cristal), se observa un color residual amarillo pardo originado por el infiltrado granulomatoso. Las pápulas y las placas céricas pueden encontrarse en cualquier localización de la piel, pero la cara es la más frecuente. Casi nunca hay alteraciones de la superficie cutánea, aunque en ocasiones las lesiones presentan descamación. La biopsia de las pápulas muestra granulomas “desnudos” en la dermis, es decir, granulomas rodeados de un pequeño número de linfocitos. Otras alteraciones cutáneas de la sarcoidosis son lesiones anulares con centro atrófico o descamativo, pápulas en las cicatrices, manchas y pápulas hipopigmentadas, alopecia, ictiosis adquirida, eritema nudoso y lupus pernio (véase más adelante).

El diagnóstico diferencial de la sarcoidosis se efectúa con los granulomas por cuerpo extraño producidos por sustancias químicas como el berilio y el circonio y por enfermedades, como la sífilis secundaria tardía y el *lupus vulgar*. Este último es una forma de tuberculosis cutánea que se observa en personas infectadas y sensibilizadas con anterioridad. A menudo, hay una tuberculosis activa subyacente en otro órgano, por lo general los pulmones o los ganglios linfáticos. Las lesiones se encuentran sobre todo en la cabeza y el cuello; son placas pardas rojizas con un color amarillo pardusco en la diascopia. En estas placas, pueden aparecer cicatrices secundarias y epitelomas espinocelulares. Es preciso llevar a cabo cultivos o análisis de PCR de las lesiones porque es inusual encontrar bacilos acidorresistentes en los granulomas dérmicos.

El *síndrome de Sweet* se caracteriza por placas y nódulos pardos rojizos, frecuentemente dolorosos y que aparecen ante todo en la cabeza, el cuello y las extremidades superiores (y, con menor frecuencia, las inferiores). Los pacientes presentan también fiebre, neutrofilia y un infiltrado dérmico denso de neutrófilos en las lesiones. En ~10% de los pacientes, existe una enfermedad maligna coexistente, casi siempre una leucemia aguda no linfoide. También se ha descrito el síndrome de Sweet con enfermedad intestinal inflamatoria, lupus sistémico y tumores sólidos (en particular del aparato genitourinario), así como con uso de fármacos (p. ej., ácido *todo trans*-retinoico, factor estimulante de colonias de granulocitos [G-CSF]). El diagnóstico diferencial comprende la hidradenitis ecrina neutrofílica y las formas atípicas de piodermia gangrenosa y, en ocasiones, celulitis. Entre los sitios de afección extracutánea destacan articulaciones, músculos, ojos y riñones (proteinuria y, a veces, glomerulonefritis), así como en pulmones (infiltrados neutrofílicos). La forma idiopática del síndrome de Sweet se observa con mayor frecuencia en mujeres, después de una infección respiratoria.

En la modalidad de mastocitosis denominada *urticaria pigmentosa*, se observan manchas y pápulas de color rojo pardo con una distribución

generalizada (cap. 317). Cada lesión representa una acumulación de mastocitos en la dermis, con hiperpigmentación de la epidermis suprayacente. Algunos estímulos, como el roce y el calor, generan la desgranulación de estas células, lo cual lleva a la aparición de una urticaria circunscrita (signo de Darier). La desgranulación de los mastocitos puede producir otros síntomas, como cefalalgia, rubor, diarrea y prurito. Los mastocitos infiltran también diversos órganos, como hígado, bazo y aparato digestivo; asimismo, la acumulación de mastocitos en los huesos tal vez origine alteraciones osteoescleróticas y osteolíticas en las radiografías. En la mayoría de estos pacientes, no obstante, la afección interna permanece asintomática. Un subtipo de vasculitis leucocitoclástica crónica, el *eritema elevado diutino* (EED, *erythema elevatum diutinum*), también se presenta con pápulas de color rojo pardo. Las pápulas confluyen en placas en las superficies de extensión de las rodillas, los codos y las pequeñas articulaciones de las manos. Los brotes de EED se han relacionado con infecciones estreptocócicas.

### ■ LESIONES AZULES

Las lesiones de color azul son consecuencia de ectasias y tumores vasculares o de la presencia de pigmento de melanina en la dermis. Los *lagos venosos* (ectasias) son lesiones de color azul oscuro, compresibles, que se encuentran normalmente en la cabeza y el cuello. Las *malformaciones venosas* son también pápulas y nódulos compresibles de color azul que pueden aparecer en cualquier lugar del cuerpo, incluida la mucosa bucal. Cuando son múltiples y no lesiones congénitas aisladas, es posible que el paciente padezca el síndrome del angioma en “tetina de goma” o el síndrome de Maffucci. Los enfermos con el síndrome del angioma en “tetina de goma” también presentan anomalías vasculares del aparato digestivo que pueden sangrar, mientras que aquellos con síndrome de Maffucci padecen discondroplasia y osteocondromas vinculados. Los *nevus azules* (lunares) son grupos de células névicas productoras de pigmento situadas en la dermis. Estas lesiones papulosas benignas son cupuliformes y se observan ante todo en el dorso de las manos o de los pies o en la región de cabeza y cuello.

### ■ LESIONES VIOLÁCEAS

Se observan pápulas y placas violáceas en el *lupus pernio*, el *linfoma cutáneo* y el *lupus cutáneo*. El lupus pernio es un tipo particular de sarcoidosis que afecta la punta de la nariz y los lóbulos de las orejas, con lesiones de color violáceo más que pardo rojizas. Esta modalidad de sarcoidosis está implicada con afectación de las vías respiratorias superiores. Las placas del linfoma cutáneo y del lupus cutáneo pueden ser de color rojo o violáceo y ya se han comentado antes.

### ■ LESIONES PÚRPURAS

Se observan pápulas y placas de color púrpura en tumores vasculares, como el *sarcoma de Kaposi* (cap. 189) y el *angiosarcoma*; cuando se produce extravasación de eritrocitos en la piel en relación con una inflamación, como ocurre en la *púrpura palpable* (véase más adelante “Púrpura”). Los pacientes con fístulas arteriovenosas congénitas o adquiridas e hipertensión venosa pueden presentar pápulas de color púrpura en las extremidades inferiores, que pueden parecerse desde los puntos de vista clínico e histológico al sarcoma de Kaposi, proceso denominado seudosarcoma de Kaposi (angiodermatitis acral). El angiosarcoma se encuentra casi siempre en la piel cabelluda y la cara de los pacientes de edad avanzada o en las zonas de linfedema crónico y se presenta en forma de pápulas y placas de color púrpura. En la cabeza y el cuello, el tumor casi siempre se extiende más allá de los bordes aparentes y puede acompañarse de edema facial.

### ■ LESIONES PARDAS Y NEGRAS

Las pápulas pardas y negras se describen en el apartado “Hiperpigmentación” antes en el presente capítulo.

## ■ METÁSTASIS CUTÁNEAS

Se exponen en último lugar porque pueden tener gran variedad de colores. Casi siempre se presentan como nódulos subcutáneos firmes, del color de la piel normal o como papulonódulos firmes, de color rojo a rojo pardo. Las lesiones del linfoma cutáneo varían de rojo-rosado a color ciruela, mientras que el melanoma metastásico puede ser rosa, azul o negro. Las metástasis cutáneas surgen a partir de una diseminación hematogena o linfática, casi siempre originadas por los carcinomas primarios siguientes: en el varón, melanoma, bucofaringe, pulmón y colon; en la mujer, mama, melanoma y ovario. Estas lesiones metastásicas pueden ser la presentación inicial del carcinoma, ante todo cuando la localización primaria se halla en pulmón.

## PÚRPURA

(Cuadro 53-16.) Se observa *púrpura* cuando hay extravasación de eritrocitos en la dermis y, por tanto, las lesiones no desaparecen al comprimir las. Sucede lo contrario en las lesiones eritematosas o de color violáceo originadas por vasodilatación circunscrita, que desaparecen al comprimirlas. La púrpura ( $\geq 3$  mm) y las petequias ( $\leq 2$  mm) se clasifican en dos grupos principales, palpables y no palpables. Las causas más frecuentes de petequias y púrpura *no palpables* son trastornos cutáneos primarios, como *traumatismos*, *púrpura solar (actínica)* y *capilaritis*. Son causas menos frecuentes la *púrpura esteroidea* y la *vasculopatía livedoide* (véase más adelante “Úlceras”). La púrpura solar se observa ante todo en la superficie de extensión de los antebrazos, mientras que la púrpura esteroidea, originada por glucocorticoides tópicos potentes o un síndrome de Cushing endógeno o exógeno, puede ser más diseminada. En ambos casos, existe una alteración del tejido conjuntivo de apoyo el cual rodea los vasos sanguíneos dérmicos. Al contrario, las petequias que son consecuencia de una capilaritis, se ubican principalmente en las extremidades inferiores. En la capilaritis, hay una extravasación de eritrocitos a causa de inflamación linfocitaria perivascular. Las petequias son de color rojo brillante, de 1 a 2 mm de diámetro y diseminadas dentro de manchas anulares o con forma de moneda y de color amarillo pardo causado por los depósitos de hemosiderina en la dermis.

Las causas sistémicas de púrpura no palpable se clasifican en varias categorías; en primer lugar se describen las generadas por trastornos de la coagulación y fragilidad capilar. En el primer grupo se encuentran la *trombocitopenia* (cap. 115), las *alteraciones de la función plaquetaria*, como la que se observa en la uremia, y los *defectos de factores de la coagulación*. La localización inicial de las petequias por trombocitopenia es la parte distal de las extremidades inferiores. La fragilidad capilar ocasiona púrpura no palpable en los pacientes con *amiloidosis* sistémica (véase antes “Lesiones cutáneas papulonodulares”) o los trastornos de la producción de colágena, como el *síndrome de Ehlers-Danlos*, así como en el *escorbuto*. En este último se observan pelos aplanados en espiral con hemorragia adyacente en extremidades inferiores, además de gingivitis. La vitamina C es un cofactor de la lisilo hidroxilasa, enzima implicada en la modificación ulterior a la traducción del procolágeno, necesaria para la formación de enlaces cruzados.

A diferencia del grupo anterior de trastornos, en los que la púrpura no palpable es consecuencia de la fragilidad capilar o de una alteración de la coagulación, la púrpura que se observa en el siguiente grupo de enfermedades está en relación con la formación de trombos en el interior de los vasos. Es importante señalar que estos trombos se pueden demostrar en las biopsias cutáneas. En este grupo de trastornos, se encuentran la coagulación intravascular diseminada (DIC, *disseminated intravascular coagulation*), la *crioglobulinemia monoclonal*, la *púrpura trombocitopénica trombótica* y las reacciones a warfarina y heparina (trombocitopenia y trombosis inducidas por heparina). La DIC se desencadena por diversos tipos de infecciones (gramnegativos, grampositivos, virus y rickettsias), así como por lesiones hísticas y neoplasias. Se observa púrpura diseminada e infartos hemorrágicos en la parte distal de las extremidades. Se encuentran lesiones similares en la púrpura fulminante, una modalidad de DIC con fiebre e hipotensión que aparece casi siempre en los niños después de infecciones, como varicela, escarlatina o infección de las vías respiratorias superiores. En ambos procesos, pueden aparecer ampollas hemorrágicas en la piel afectada.

## CUADRO 53-16 Causas de púrpura

- I. Trastornos cutáneos primarios
  - A. No palpables
    1. Traumatismo
    2. Púrpura solar (actínica, senil)
    3. Púrpura por esteroides
    4. Capilaritis
    5. Vasculitis livedoide en la región de la hipertensión venosa<sup>a</sup>
  - II. Enfermedades sistémicas
    - A. No palpables
      1. Trastornos de la coagulación
        - a. Trombocitopenia (incluida la ITP)
        - b. Función anormal de plaquetas
        - c. Defectos de factores de coagulación
      2. Fragilidad vascular
        - a. Amiloidosis
        - b. Síndrome de Ehlers-Danlos
        - c. Escorbuto
      3. Trombos
        - a. Coagulación intravascular diseminada
        - b. Crioglobulinemia monoclonal
        - c. Trombocitopenia y trombosis inducidas por heparina
        - d. Trombocitosis
        - e. Púrpura trombocitopénica trombótica
        - f. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos
        - g. Reacción a la warfarina
        - h. Deficiencia de proteínas S o C homocigotas
      4. Émbolos
        - a. De colesterol
        - b. De grasa
      5. Posibles complejos inmunitarios
        - a. Síndrome de Gardner-Diamond (sensibilidad autoeritrocítica)
        - b. Púrpura hipergammaglobulinémica de Waldenström
    - B. Palpable
      1. Vasculitis
        - a. Vasculitis cutánea de vasos pequeños como factor V de Leiden, disfunción o deficiencia de proteína C.
        - b. Poliarteritis nudosa
      2. Émbolos<sup>b</sup>
        - a. Meningococemia aguda
        - b. Infección gonocócica diseminada
        - c. Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas
        - d. Ectima gangrenoso

<sup>a</sup> También se relaciona con trastornos subyacentes que causan hipercoagulabilidad, como factor V de Leiden, disfunción o deficiencia de proteína C.

<sup>b</sup> Bacteriana, micótica o parasitaria.

**Abreviatura:** ITP, púrpura trombocitopénica idiopática.

La *crioglobulinemia monoclonal* se vincula con el mieloma múltiple, la macroglobulinemia de Waldenström, la leucemia linfóide y el linfoma. En estos pacientes se observa púrpura, principalmente de las extremidades inferiores, e infartos hemorrágicos en los dedos de las manos y los pies. La exposición al frío o el aumento de la viscosidad sérica puede producir exacerbaciones de la actividad de la enfermedad. En las biopsias, se observan precipitados de crioglobulina en el interior de los vasos



dérmicos. Se han encontrado depósitos similares en pulmón, cerebro y glomérulos renales. Los pacientes con *púrpura trombocitopénica trombótica* también pueden presentar infartos hemorrágicos a causa de trombosis intravasculares. Otros signos son púrpura trombocitopénica, fiebre y anemia hemolítica microangiopática.

La administración de *warfarina* puede originar zonas dolorosas de eritema que se tornan purpúricas y después necróticas, con una escara oscura adherida; el cuadro se conoce como necrosis inducida por *warfarina*. Esta reacción se observa sobre todo en mujeres, en las zonas con abundante grasa subcutánea: mamas, abdomen, nalgas, muslos y pantorrillas. El eritema y la púrpura aparecen entre el tercer y el décimo días de tratamiento, muy probablemente por un desequilibrio transitorio entre las concentraciones de los factores anticoagulantes y procoagulantes dependientes de la vitamina K. La continuación del tratamiento no exagera las lesiones preexistentes y los pacientes con un defecto heredado o adquirido de la proteína C tienen mayor riesgo de sufrir esta reacción particular, así como de padecer una púrpura fulminante.

La púrpura consecutiva a las *embolias de colesterol* suele observarse en las extremidades inferiores de pacientes con vasculopatía aterosclerótica. A menudo, aparece después de un tratamiento anticoagulante o de una intervención vascular con penetración corporal, como una arteriografía, pero también puede aparecer de manera espontánea por desintegración de las placas de ateroma. Otras alteraciones concurrentes son *livedo reticularis*, gangrena, cianosis, nódulos subcutáneos y úlceras isquémicas. A veces, son necesarios múltiples cortes seriados de la biopsia para demostrar los émbolos de colesterol en los vasos. Las petequias también son un signo importante de *embolia grasa* y aparecen ante todo en la parte superior del cuerpo dos o tres días después de una lesión grave. Mediante fijadores especiales se pueden demostrar los émbolos en las biopsias de las petequias. Se observan embolias tumorales o trombos en los pacientes con mixomas auriculares y endocarditis marasmática.

En el *síndrome de Gardner-Diamond* (sensibilidad autoeritrocítica), las mujeres presentan grandes equimosis en zonas de eritema caliente y doloroso. Las inyecciones intradérmicas de eritrocitos isógenos o de fosfatidilserina derivada de la membrana de los eritrocitos puede reproducir la lesión en algunos pacientes; sin embargo, hay casos en que se observa una reacción en el punto de inyección del antebrazo, pero no en la región media de la espalda. Este dato ha llevado a algunos observadores a considerar el síndrome de Gardner-Diamond como una manifestación cutánea de estrés emocional grave. En fecha reciente, se ha planteado la posibilidad de disfunción plaquetaria (tal como lo han señalado algunos estudios de agregación). La *púrpura hipergammaglobulinémica de Waldenström* es un trastorno crónico que se caracteriza por petequias en las extremidades inferiores. Hay complejos circulantes de moléculas IgG/anti-IgG y las exacerbaciones se relacionan con la bipedestación o la ambulación prolongada.

Las *púrpuras palpables* se subdividen a su vez en vasculíticas y embólicas. En el grupo de los trastornos vasculíticos, la *vasculitis leucocitoclástica* (LCV, *leukocytoclastic vasculitis*), llamada también vasculitis alérgica o vasculitis de pequeños vasos, es la que con mayor frecuencia conlleva púrpura palpable (cap. 326). Entre las causas subyacentes destacan fármacos (p. ej., antibióticos), infecciones (p. ej., hepatitis C) y enfermedades del tejido conjuntivo (p. ej., artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, lupus). La *púrpura de Henoch-Schönlein* es un subtipo de LCV aguda que se observa ante todo en niños y adolescentes después de una infección de las vías respiratorias inferiores. La mayor parte de las lesiones se encuentra en las extremidades inferiores y las nalgas. Entre las manifestaciones sistémicas están fiebre, artralgias (ante todo en rodillas y tobillos), dolor abdominal, hemorragia de la parte baja del tubo digestivo y nefritis. El análisis con inmunofluorescencia directa muestra depósitos de IgA en las paredes de los vasos sanguíneos dérmicos. La nefropatía es un motivo de preocupación particular en los adultos con púrpura de Henoch-Schönlein. En la *poliarteritis nudosa*, hay lesiones cutáneas específicas a causa de una vasculitis de los vasos arteriales y no de las vénulas poscapilares como en la LCV. La arteritis genera isquemia de la piel, lo cual explica los contornos irregulares de la púrpura (véase más adelante).

Diversos tipos de embolia infecciosa pueden producir púrpura palpable. Estas lesiones embólicas suelen ser de contorno *irregular*, a diferencia de las lesiones de la LCV, que tienen forma *regular*. El contorno

irregular indica infarto cutáneo, y el tamaño corresponde a la zona de piel que recibía su aporte sanguíneo de la arteriola o arteria afectada. La púrpura palpable en la LCV es circular porque los eritrocitos simplemente difunden de forma regular a partir de las vénulas poscapilares a causa de la inflamación. Los émbolos infecciosos se deben casi siempre a cocos gramnegativos (meningococos, gonococos), bacilos gramnegativos (enterobacterias) y cocos grampositivos (estafilococos). Otras causas son *Rickettsia* y, en los pacientes inmunodeprimidos, *Candida* y hongos oportunistas.

Las lesiones embólicas en la *meningocemia aguda* se encuentran ante todo en el tronco, las extremidades inferiores y los puntos de presión y a menudo adoptan un color gris metálico. Su tamaño varía entre 1 mm y varios centímetros y es posible cultivar los microorganismos a partir de ellas. Otros datos relacionados son los antecedentes de infección de vías respiratorias superiores, fiebre, meningitis, DIC y, en algunos pacientes, déficit de los componentes terminales del complemento. En la *infección gonocócica diseminada* (síndrome de artritis-dermatitis), se encuentran escasas pápulas y vesicopústulas con púrpura central o necrosis hemorrágica sobre las articulaciones de la porción distal de las extremidades. Otros síntomas son artralgias, tenosinovitis y fiebre. Para confirmar el diagnóstico es preciso realizar una tinción de Gram de estas lesiones. La *fiebre exantemática de las Montañas Rocosas* es una enfermedad transmitida por garrapatas, causada por *R. rickettsii*. El exantema cutáneo es precedido por varios días con fiebre, escalofríos, cefalalgia intensa y fotofobia. Las lesiones iniciales son manchas y pápulas eritematosas en muñecas, tobillos, palmas de las manos y plantas de los pies. Con el tiempo, las lesiones se diseminan en dirección centripeta y se tornan purpúreas.

Las lesiones del *ectima gangrenoso* comienzan como pápulas o placas eritematosas y edematosas que más tarde desarrollan púrpura central y necrosis. En estas lesiones, también se forman ampollas y se encuentran con frecuencia en la zona de la cintura. El microorganismo relacionado de manera clásica con el ectima gangrenoso es *Pseudomonas aeruginosa*, aunque otros bacilos gramnegativos, como *Klebsiella*, *Escherichia coli* y *Serratia*, pueden producir lesiones similares. En los pacientes inmunodeprimidos, la relación de agentes patógenos potenciales se amplía con *Candida* y hongos oportunistas (p. ej., *Aspergillus*, *Fusarium*).

## ÚLCERAS

El enfoque de un paciente con una úlcera cutánea se esboza en el **cuadro 53-17**. Las enfermedades vasculares periféricas de las extremidades se revisan en el **capítulo 249**, al igual que el fenómeno de Raynaud.

La *vasculopatía livedoide* (atrofia difusa) representa una combinación de una vasculopatía con trombosis intravascular. Se encuentran lesiones purpúreas y *livedo reticularis concomitante* con úlceras dolorosas de las extremidades inferiores. Estas úlceras suelen curar lentamente y dejan cicatrices blancas de formas irregulares. La mayor parte de los casos se debe a hipertensión venosa, pero entre los posibles trastornos subyacentes se encuentra la criofibrinogenemia y los estados de hipercoagulabilidad, por ejemplo, el síndrome antifosfolípido (caps. 117 y 320).

En la *piodermía gangrenosa*, el borde de las úlceras tiene un aspecto característico con una orilla socavada azulada necrótica y un halo eritematoso periférico. Las úlceras suelen comenzar como pústulas que posteriormente se expanden con rapidez, con aumento de tamaño hasta alcanzar incluso 20 cm. Aunque estas lesiones se encuentran con mayor frecuencia en las extremidades inferiores, pueden aparecer en cualquier punto de la superficie cutánea, incluidas las zonas de traumatismos (patergia). Se calcula que 30 a 50% de los casos es idiopático y los trastornos concurrentes más habituales corresponden a colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Con menor frecuencia, la piodermía gangrenosa acompaña a la artritis reumatoide seropositiva, la leucemia mielógena aguda y la crónica, la tricoleucemia y la mielofibrosis. Otras alteraciones de estos pacientes, incluso de aquéllos con enfermedad idiopática, son la anergia cutánea y una gammapatía monoclonal, por lo regular de IgA. Dado que la histología de la piodermía gangrenosa es inespecífica (infiltrado dérmico de neutrófilos en estado carente de tratamiento), el diagnóstico se hace clínicamente, con exclusión de las causas menos frecuentes de úlceras de aspecto similar, como la vasculitis necrosante, la úlcera de Meleney (infección sinérgica en el lugar de un traumatismo

**CUADRO 53-17 Causas de úlceras mucocutáneas**

- I. Trastornos cutáneos primarios
  - A. Vasculopatía periférica (cap. 249)
    - 1. Venosa
    - 2. Arterial<sup>a</sup>
  - B. Vasculopatía livedoide en presencia de hipertensión venosa<sup>b</sup>
  - C. Carcinoma espinocelular, como en cicatrices, carcinomas de células basales
  - D. Infecciones, como ectima por estreptococos (cap. 136)
  - E. Físicas, como traumatismo, presión
  - F. Fármacos, como hidroxiurea
- II. Enfermedades sistémicas
  - A. Extremidades inferiores
    - 1. Vasculitis de vasos pequeños y medianos
    - 2. Hemoglobinopatías (cap. 104)
    - 3. Crioglobulinemia,<sup>c</sup> criofibrinogenemia
    - 4. Embolia de colesterol<sup>c</sup>
    - 5. Necrobiosis lipoídica<sup>d</sup>
    - 6. Síndrome antifosfolipídico (cap. 116)
    - 7. Neuropática<sup>e</sup> (cap. 344)
    - 8. Paniculitis
    - 9. Sarcoma de Kaposi, angiodermatitis acral
  - B. Manos y pies
    - 1. Fenómeno de Raynaud (cap. 249)
    - 2. Enfermedad de Buerger
  - C. Generalizada
    - 1. Piodermia gangrenosa, pero es más frecuente en extremidades inferiores
    - 2. Calcifilaxia (cap. 353)
    - 3. Infecciones, como hongos dimórficos, leishmaniosis
    - 4. Linfoma
  - D. Cara, sobre todo peribucal y anogenital
    - 1. Herpes simple crónico<sup>f</sup>
- III. Mucosas
  - A. Síndrome de Behçet (cap. 327)
  - B. Eritema multiforme mayor, síndrome de Stevens-Johnson, TEN
  - C. Trastornos ampollares primarios (cap. 54)
  - D. Lupus eritematoso, liquen plano
  - E. Enfermedad intestinal inflamatoria
  - F. Infección aguda por VIH
  - G. Artritis reactiva (antes llamada síndrome de Reiter)

<sup>a</sup> Ateroesclerosis subyacente.<sup>b</sup> También relacionada con trastornos subyacentes que causan hipercoagulabilidad, como factor V de Leiden, disfunción-deficiencia de proteína C, anticuerpos antifosfolípidos.<sup>c</sup> Se revisa en la sección sobre Púrpura.<sup>d</sup> Se revisa en la sección sobre Lesiones cutáneas papulonodulares.<sup>e</sup> Preferencia por la superficie plantar.<sup>f</sup> Signo de inmunosupresión.**Abreviatura:** TEN, necrólisis tóxica epidérmica.

o intervención quirúrgica), los hongos dimórficos, la amebosis cutánea, las mordeduras de araña y las úlceras simuladas. En los trastornos mieloproliferativos, las úlceras pueden ser más superficiales, con un borde pustuloampoloso; estas lesiones proporcionan una conexión entre la piodermia gangrenosa clásica y la dermatosis neutrófila febril aguda (síndrome de Sweet).

**FIEBRE Y EXANTEMA**

Las principales consideraciones en los pacientes con fiebre y exantema son las enfermedades inflamatorias en contraposición con las enfermedades infecciosas. En el entorno hospitalario, el caso más frecuente es un paciente con un exantema por fármacos y fiebre consecutiva a una infección subyacente. Sin embargo, es preciso resaltar que una reacción a fármacos puede producir tanto el exantema cutáneo como la fiebre ("fiebre por fármacos"), en especial en caso de reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) o AGEP. Entre las otras enfermedades inflamatorias que suelen vincularse con fiebre se encuentran la psoriasis pustulosa, la eritrodermia y el síndrome de Sweet. La enfermedad de Lyme, la sífilis secundaria y los exantemas virales y bacterianos (véase antes "Exantemas") son ejemplos de enfermedades infecciosas que producen exantema y fiebre. Por último, es importante establecer si las lesiones cutáneas manifiestan o no émbolos sépticos (véase antes "Púrpura"). Tales lesiones suelen presentar signos de isquemia en forma de púrpura, necrosis o necrosis inminente (color gris metálico pavonado). Sin embargo, en los pacientes con trombocitopenia pueden verse lesiones purpúricas en reacciones inflamatorias, como los exantemas morbiliformes por fármacos y las lesiones infecciosas.

**LECTURAS ADICIONALES**

- BOLOGNIA JL et al: *Dermatology*, 2nd ed. Philadelphia, Mosby, 2008
- BRAVERMAN IM: *Skin Signs of Systemic Disease*, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 1998
- CALLEN JP et al: *Dermatological Signs of Internal Disease*, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2009
- MCKEE PH et al: *Pathology of the Skin*, 3rd ed. London, Elsevier, 2005
- SPITZ JL: *Genodermatoses: A Clinical Guide to Genetic Skin Disorders*, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004

# CAPÍTULO 54

## Enfermedades cutáneas mediadas por mecanismos inmunitarios

Kim B. Yancey  
Thomas J. Lawley

Hoy en día, algunas enfermedades cutáneas mediadas por mecanismos inmunitarios y las manifestaciones cutáneas de trastornos sistémicos de mecanismo inmunitario se identifican como entidades patológicas diferenciadas de características clínicas, histológicas e inmunopatológicas relativamente constantes. Muchas de ellas se deben a mecanismos autoinmunitarios y clínicamente se caracterizan por su morbilidad (dolor, prurito, desfiguración) y, en algunos casos, por su mortalidad (debida en gran medida a la pérdida de la función de barrera de la epidermis o a una infección secundaria). En el presente capítulo, se resumen las principales características de las enfermedades de mecanismo inmunitario

(cuadro 54-1) más frecuentes, así como los trastornos sistémicos con manifestaciones cutáneas.

### ENFERMEDADES CUTÁNEAS AUTOINMUNITARIAS

#### ■ PÉNFIGO VULGAR

El pénfigo alude a un grupo de enfermedades intraepidérmicas que producen vesículas y que son mediadas por autoanticuerpos; se caracterizan por la pérdida de la cohesión entre las células epidérmicas (un proceso denominado *acantólisis*). La presión manual en la piel de estos pacientes desencadena la separación de la epidermis (signo de Nikolsky). Este dato, si bien es característico del pénfigo, no es específico de este grupo de trastornos y también se observa en la necrólisis epidérmica tóxica, en el síndrome de Stevens-Johnson y en algunas otras enfermedades de la piel.

El pénfigo vulgar (PV, *pemphigus vulgaris*) es una enfermedad mucocutánea que origina vesículas y que predomina en pacientes >40 años de edad. El PV típicamente comienza en las mucosas y a menudo avanza a una enfermedad mucocutánea en la cual las vesículas frágiles y flácidas se rompen y producen una denudación considerable de la piel (fig. 54-1). Es característico que el PV afecte boca, piel cabelluda, cara, cuello, axila, ingle y tronco. Este padecimiento se acompaña de dolor intenso en la piel; algunos pacientes experimentan también prurito. Las lesiones suelen cicatrizar sin fibrosis, excepto en los sitios complicados

**CUADRO 54-1** Enfermedades ampollas mediadas por factores inmunitarios

Enfermedad	Manifestaciones clínicas	Características histológicas	Características inmunopatológicas	Autoantígenos <sup>a</sup>
Pénfigo foliáceo	Costras y erosiones superficiales en piel cabelluda, parte central de la cara, parte superior y posterior del tórax	Vesícula acantolítica formada en la capa superficial de la epidermis	Depósitos de IgG en queratinocitos de la superficie celular	Dsg1
Pénfigo vulgar	Vesículas flácidas, piel desnuda, lesiones en la mucosa bucal	Vesícula acantolítica formada en la capa suprabasal de la epidermis	Depósitos de IgG en queratinocitos de la superficie celular	Dsg3 (más Dsg1 en pacientes con afectación cutánea)
Pénfigo paraneoplásico	Estomatitis dolorosa con exantemas papuloescamosos o liquenoides que avanzan a vesículas	Acantólisis, necrosis de queratinocitos y dermatitis de interfaz vacuolar	Depósitos de IgG y C3 en queratinocitos de la superficie celular (en forma variable) e inmunorreactivos similares en la BMZ epidérmica	Miembros de la familia de proteínas de la plaqueta y cadherinas desmosómicas (véanse detalles en el texto)
Penfigoide ampolloso	Vesículas tensas grandes en las superficies flexoras en el tronco	Vesículas subepidérmicas con infiltrado rico en eosinófilos	Banda lineal de IgG, C3 o ambas en BMZ epidérmica	BPAG1, BPAG2
Penfigoide gestacional	Placas pruriginosas, urticarianas, bordeadas por vesículas y ampollas en el tronco y en las extremidades	Vesículas subepidérmicas en forma de lágrima en las papilas dérmicas; infiltrado rico en eosinófilos	Banda lineal de C3 en BMZ epidérmica	BPAG2 (más BPAG1 en algunos pacientes)
Enfermedad lineal por IgA	Pápulas pequeñas pruriginosas en las superficies extensoras; en ocasiones, vesículas arciformes de mayor tamaño	Vesícula subepidérmica con infiltrado rico en neutrófilos	Banda lineal de IgA en BMZ epidérmica	BPAG2 (véanse detalles específicos en el texto)
Penfigoide cicatrizal	Lesiones erosivas o vesiculosas de las mucosas y posiblemente de la piel; fibrosis en algunos sitios	Vesícula subepidérmica que no siempre incluye un infiltrado leucocítico	Banda lineal de IgG, IgA y C3 en BMZ epidérmica	BPAG2, laminina 332 u otras
Epidermolisis ampollasa adquirida	Vesículas, erosiones, cicatrices y milios en sitios expuestos a traumatismo; pueden presentarse al principio vesículas tensas, dispersas e inflamatorias	Vesícula subepidérmica que no siempre incluye un infiltrado leucocítico	Banda lineal de IgG, C3 o ambas en BMZ epidérmica	Colágena tipo VII
Dermatitis herpetiforme	Pápulas pequeñas en extremo pruriginosas y vesículas en codos, rodillas, nalgas y parte posterior del cuello	Vesícula subepidérmica con neutrófilos en las papilas dérmicas	Depósitos granulados de IgA en papilas dérmicas	Transglutaminasa epidérmica

<sup>a</sup> Los autoantígenos fijados por los autoanticuerpos de los pacientes se definen de la manera siguiente: Dsg1, desmogleína 1; Dsg3, desmogleína 3; BPAG1, antígeno penfigoide ampolloso 1; BPAG2, antígeno penfigoide ampolloso 2.

**Abreviatura:** BMZ, zona de membrana basal (*basement membrane zone*).





A



B

**Figura 54-1** Pênfigo vulgar. **A.** En donde se observan ampollas flácidas que se rompen con facilidad y que ocasionan erosiones múltiples y placas encostradas. **B.** Pênfigo vulgar que afecta casi de manera invariable la mucosa de la boca y puede tener como manifestaciones iniciales erosiones que afectan la encía, la mucosa vestibular, el paladar, la retrofaringe o la lengua. (**B.** por cortesía y con autorización de Robert Swerlick, MD.)

con infección secundaria o en las heridas dérmicas provocadas por factores mecánicos. La hiperpigmentación posinflamatoria suele presentarse en los sitios de lesiones cicatrizadas por algún tiempo.

La biopsia de las lesiones tempranas demuestra la formación de vesículas intraepidérmicas originadas de la pérdida de cohesión entre las células epidérmicas (es decir, vesículas acantolíticas). Las cavidades vesiculares contienen células epidérmicas acantolíticas, con aspecto de células homogéneas redondas que contienen núcleos hiper cromáticos. Los queratinocitos basales se mantienen anclados a la membrana basal epidérmica, por tanto, la formación de vesículas está situada en la parte suprabasal de la epidermis. La piel de las lesiones puede contener acumulaciones locales de eosinófilos intraepiteliales en el seno de la cavidad vesicular; las alteraciones de la dermis son escasas y con frecuencia se limitan a un infiltrado leucocítico con predominio de eosinófilos. La microscopía de inmunofluorescencia directa de la piel de las lesiones o la piel intacta del paciente muestra depósitos de IgG sobre la superficie de los queratinocitos; en cambio, es típico encontrar componentes del complemento en la piel de las lesiones, pero no en la piel no afectada. Los depósitos de IgG sobre los queratinocitos derivan de autoanticuer-

pos circulantes contra antígenos de la superficie celular. Se pueden demostrar tales autoanticuerpos circulantes por microscopía de inmunofluorescencia indirecta en 80 a 90% de los pacientes con PV; el sustrato óptimo para estos estudios es el esófago de mono. Los pacientes con PV tienen autoanticuerpos IgG contra las *desmogleínas* (Dsg), glucoproteínas transmembrana de los desmosomas que pertenecen a las moléculas de adhesión dependientes del calcio, incluidas en la familia de las cadherinas. Estos autoanticuerpos pueden cuantificarse con precisión con la prueba de inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*). Los pacientes con pênfigo vulgar incipiente (es decir, enfermedad de la mucosa) sólo tienen autoanticuerpos IgG dirigidos contra Dsg3; los individuos con pênfigo vulgar avanzado (es decir, enfermedad mucocutánea) manifiestan autoanticuerpos IgG dirigidos contra Dsg3 y Dsg1. Estudios experimentales han demostrado que los autoanticuerpos de pacientes con pênfigo vulgar son patógenos (es decir, originan la formación de vesículas) y que su título se correlaciona con la actividad de la enfermedad. Estudios recientes han demostrado que el perfil de autoanticuerpo anti-Dsg en los sueros de estos pacientes, así como la distribución de Dsg3 y Dsg1 en los tejidos, determina el sitio donde se formarán las vesículas en los individuos con pênfigo. La expresión concomitante de Dsg3 y Dsg1 por las células epidérmicas protege contra las IgG patógenas dirigidas contra la cadherina, pero no contra los autoanticuerpos patógenos dirigidos contra ambos.

El PV es potencialmente letal. Antes de disponer de glucocorticoides, la mortalidad variaba entre 60 y 90%; hoy en día, este valor se estima en ~5%. Son causas frecuentes de morbilidad y mortalidad, la infección y las complicaciones del tratamiento con glucocorticoides. Entre los factores de mal pronóstico se cuentan edad avanzada, afección extensa y necesidad de dosis altas de glucocorticoides (con o sin más inmunodepresores) para controlar la enfermedad. La evolución del PV en cada paciente es variable y difícil de pronosticar. Algunos sujetos logran la remisión, pero otros requieren tratamiento a largo plazo o sucumben a causa de la enfermedad o de las medidas terapéuticas. La clave del tratamiento son los glucocorticoides por vía sistémica. En pacientes con enfermedad moderada o grave, suele empezarse el tratamiento con 1 mg/kg/día de prednisona. Si siguen apareciendo lesiones nuevas transcurridas una o dos semanas después de tratamiento, se debe incrementar la dosis. Muchas pautas terapéuticas combinan un inmunodepresor con los glucocorticoides para controlar el PV. La combinación de mayor uso consiste en azatioprina (2 a 2.5 mg/kg/día) o mofetil de micofenolato (20 a 35 mg/kg/día) o ciclofosfamida (1 a 2 mg/kg/día). Los pacientes con afección grave, resistente al tratamiento mejoran con la plasmaféresis (seis intercambios de alto volumen [es decir, 2 a 3 L por sesión de intercambio] durante aproximadamente dos semanas), inmunoglobulina intravenosa (2 g/kg durante tres a cinco días cada seis a ocho semanas) o rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> por semana × 4 o 1 000 mg en los días 1 y 15). Es importante controlar con rapidez la enfermedad grave o evolutiva para atenuar la gravedad y la duración de este trastorno. Por consiguiente, algunos autores sugieren administrar rituximab y glucocorticoides diariamente al principio del pênfigo vulgar para evitar una enfermedad resistente al tratamiento.

#### ■ PÊNFIGO FOLIÁCEO

El pênfigo foliáceo se distingue del PV en varios aspectos. En el primero, las ampollas acantolíticas se localizan en la parte alta de la epidermis, inmediatamente por debajo del estrato córneo. Por tanto, el pênfigo foliáceo es una enfermedad ampollosa mucho más superficial que el PV. La distribución de las lesiones en los dos trastornos es muy parecida, salvo que en el pênfigo foliáceo las lesiones en mucosas son muy inusuales. Los pacientes con pênfigo foliáceo rara vez presentan ampollas intactas, pero tienen erosiones superficiales vinculadas con eritema, descamación y formación de costras. Los casos leves de pênfigo foliáceo son similares a la dermatitis seborreica; el pênfigo foliáceo grave puede provocar una extensa exfoliación. La exposición al sol (irradiación ultravioleta) puede agravar el cuadro. El pênfigo brasileño o “*fuego salvaje*” (FS, *fogo selvagem*), una modalidad endémica de pênfigo foliáceo que se considera consecutiva a estímulos ambientales (p. ej., picaduras de insectos), se encuentra en la parte surcentral y rural de Brasil, así como en algunos sitios en Latinoamérica y en Túnez.

Los pacientes con pénfigo foliáceo tienen características inmunopatológicas similares a las del pénfigo vulgar. De manera específica, el análisis con microscopio de inmunofluorescencia directa de la piel que rodea a las lesiones muestra IgG en la superficie de queratinocitos. Asimismo, los pacientes con pénfigo foliáceo tienen autoanticuerpos IgG en la circulación que se dirigen contra la superficie de los queratinocitos. En el pénfigo foliáceo, los autoanticuerpos se dirigen contra Dsg1, una cadherina desmosómica de 160 kDa. Estos autoanticuerpos pueden cuantificarse mediante ELISA. Como se ha señalado en el caso del PV, se piensa que el perfil de autoanticuerpos en los pacientes con pénfigo foliáceo (es decir, anti-Dsg-1 IgG) y la distribución de este autoantígeno en el tejido normal (con baja expresión en la mucosa bucal que es compensada por la coexpresión Dsg3) explican la distribución de las lesiones en esta enfermedad.

Aunque se ha relacionado el pénfigo con varias enfermedades autoinmunitarias, resulta notable en especial la relación con el timoma, la miastenia grave o ambos. Hasta la fecha, se han descrito más de 30 casos de timoma o miastenia grave vinculados con pénfigo, casi siempre con pénfigo foliáceo. Los pacientes también presentan pénfigo como consecuencia de exposición a los medicamentos; el pénfigo provocado por fármacos suele semejar al foliáceo más que al vulgar. Los medicamentos que contienen un grupo tiol en su estructura química (p. ej., penicilamina, captopril, enalapril) son los que más se relacionan con el pénfigo provocado por fármacos. Los medicamentos que no contienen un grupo tiol y que guardan relación con el pénfigo incluyen penicilinas, cefalosporinas y piroxicam. Se ha sugerido que los medicamentos que contienen tiol y los que no lo contienen desencadenan pénfigo a través de mecanismos bioquímicos e inmunitarios, respectivamente. De ahí que sea mejor el pronóstico cuando se suspenden los fármacos en caso del pénfigo desencadenado por ellos que contienen tiol. Algunos casos de pénfigo originado por medicamentos persisten y requieren tratamiento con glucocorticoides de acción general o inmunosupresores, o ambos tipos a la vez.

El pénfigo foliáceo suele ser mucho menos grave y de mejor pronóstico que el PV. La enfermedad circunscrita se puede tratar de manera conservadora con glucocorticoides tópicos o intralesionales; los casos más activos se suelen controlar con glucocorticoides sistémicos. Los individuos con enfermedad grave resistente al tratamiento requieren intervenciones más radicales según se describieron antes para los pacientes con PV grave.

### ■ PÉNFIGO PARANEOPLÁSICO

El pénfigo paraneoplásico (PNP, *paraneoplastic pemphigus*) es una enfermedad mucocutánea autoinmunitaria acantolítica vinculada con una neoplasia oculta o demostrada. Es típico que los pacientes con PNP presenten lesiones erosivas dolorosas de mucosas relacionadas con exantemas papuloescamosos pruriginosos que a menudo evolucionan a ampollas. En estos pacientes es frecuente la afección de palmas de las manos y plantas de los pies, lo cual suscita la posibilidad de que los casos de eritema multiforme aunado a neoplasia descritos en el pasado sean en realidad PNP no identificado. Las biopsias cutáneas de las lesiones de estos pacientes muestran combinaciones variables de acantólisis, necrosis de queratinocitos y dermatitis de la interfase vacuolar. La microscopía de inmunofluorescencia directa de la piel de los sujetos pone de manifiesto depósitos de IgG y complemento sobre la superficie de los queratinocitos (de forma variable) e inmunorreactivos similares en la zona de la membrana basal epidérmica. Los individuos con PNP poseen autoanticuerpos IgG contra proteínas citoplásmicas, miembros de la familia de la plaquina (p. ej., desmoplaquinas I y II, antígeno 1 del pénfigoide ampolloso, envoplaquina, periplaquina y plectina), así como contra proteínas de la superficie celular pertenecientes a la familia de la cadherina (p. ej., Dsg3 y Dsg1). Los estudios de transferencia pasiva han hallado que los autoanticuerpos de pacientes con PNP son patógenos.

Las neoplasias predominantes relacionadas con PNP son linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, timoma, tumores de células fusiformes, macroglobulinemia de Waldenström y enfermedad de Castleman; esta última es muy común en niños con PNP. Se han publicado algunos casos raros de pénfigo paraneoplásico seronegativo en pacientes con cáncer de células B que recibieron tratamiento previo con rituximab. Además de las lesiones cutáneas graves, muchos enfermos con PNP generan bronquiolititis obliterante potencialmente letal. El PNP casi siem-

pre es resistente a los tratamientos estándar (es decir, los utilizados para tratar el PV); uno que otro paciente mejora (o incluso experimenta remisión) tras la ablación o la resección de las neoplasias subyacentes.

### ■ PENFIGOIDE AMPOLLOSO

El pénfigoide ampolloso (BP, *bullous pemphigoid*) es una enfermedad subepidérmica autoinmunitaria y polimórfica que produce ampollas y que por lo general se observa en personas de edad avanzada. Las lesiones iniciales pueden consistir en placas urticarianas; la mayoría de los pacientes tarde o temprano manifiestan ampollas tensas en la piel de aspecto normal o eritematoso (fig. 54-2). Las lesiones suelen distribuirse en la parte baja del abdomen, la ingle y la superficie flexora de las extremidades; en algunos pacientes se encuentran lesiones en la mucosa oral. El prurito varía entre inexistente e intenso. A medida que evolucionan las lesiones, las ampollas tensas tienden a romperse y a ser reemplazadas por lesiones flácidas o erosiones, que pueden estar revestidas de costra o no. Las ampollas no traumatizadas curan sin cicatriz. En los pacientes con BP, es alta la prevalencia del alelo del antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*)-DQB1\*0301 de clase II del complejo principal de histocompatibilidad. A pesar de que se trata de comunicaciones aisladas, varios estudios han demostrado que los sujetos con BP no tienen una incidencia mayor de tumores malignos cuando se comparan con testigos de la misma edad y género.

Las biopsias de la piel lesionada en las primeras fases muestran vesículas subepidérmicas y datos histológicos que en general se correlacionan con las características clínicas de la lesión particular que se está analizando. Las lesiones situadas sobre piel de aspecto normal casi siempre muestran escaso infiltrado leucocítico perivascular con algunos eosinófilos; al contrario, las biopsias de las lesiones inflamatorias típicas evidencian un infiltrado con abundantes eosinófilos en la dermis papilar en los lugares de formación de vesículas y en zonas perivasculares. Además de los eosinófilos, las lesiones con abundantes células también contienen células mononucleares y neutrófilos. No siempre es posible diferenciar el BP de otras enfermedades ampollosas subepidérmicas con las técnicas histológicas habituales.

La microscopía de inmunofluorescencia directa de la piel normal de alrededor de la lesión muestra depósitos lineales de IgG, C3 o ambos, en la membrana basal de la epidermis. Los sueros de ~70% de los pacientes contienen autoanticuerpos IgG circulantes que se unen a la membrana basal de la epidermis de la piel humana normal en la microscopía de inmunofluorescencia indirecta. La IgG de un porcentaje incluso más elevado de individuos muestra reactividad al lado epidérmico de una piel dividida con 1 M de NaCl (un sustrato para prueba de microscopio



**Figura 54-2** Penfigoide ampolloso con vesículas y ampollas tensas, sobre bases eritematosas urticarianas. (Por cortesía y con autorización de Yale Resident's Slide Collection.)



de inmunofluorescencia alternativo que se utiliza para distinguir las IgG y los autoanticuerpos antimembrana basal en pacientes con BP de los que presentan enfermedades ampollas subepidérmicas similares, pero a la vez diferentes [véase más adelante]). En el BP, los autoanticuerpos circulantes reconocen proteínas vinculadas con el hemidesmosoma de 230 y 180 kDa situadas en los queratinocitos basales (los antígenos del penfigoide ampolloso [BPAG, *bullous pemphigoid antigen*] 1 y BPAG2, respectivamente). Se piensa que se desarrollan autoanticuerpos contra estos antígenos (de manera más específica, contra BPAG2 al principio), se depositan *in situ*, y activan el complemento que más tarde produce la desgranulación de los mastocitos de la dermis y los infiltrados con abundantes granulocitos que provocan la lesión hística y la formación de ampollas.

El BP puede persistir durante meses o años, con exacerbaciones y remisiones. Aunque una afección extensa quizás origine amplias erosiones y afecte la integridad de la piel, la mortalidad es relativamente baja. No obstante, hay casos de fallecimiento de personas de edad avanzada o debilitadas. La clave del tratamiento son los glucocorticoides sistémicos. Los sujetos con enfermedad circunscrita o mínima se pueden controlar a veces con glucocorticoides tópicos exclusivamente; los pacientes con lesiones más extensas responden en general a los glucocorticoides sistémicos solos o combinados con inmunodepresores. Se suelen obtener respuestas con prednisona en dosis de 0.75 a 1 mg/kg al día. En algunos casos, se requieren complementos: azatioprina (2 a 2.5 mg/kg al día), mofetilo de micofenolato (20 a 35 mg/kg al día) o ciclofosfamida (1 a 2 mg/kg al día).

### ■ PENFIGOIDE GESTACIONAL

El penfigoide gestacional, conocido también como *herpes gestacional*, es una enfermedad ampollas subepidérmica rara y no viral, que se da en el embarazo y el puerperio. Este padecimiento puede empezar en cualquier trimestre del embarazo o presentarse en el puerperio. Las lesiones suelen distribuirse en abdomen, tronco y extremidades; son inusuales las lesiones de las mucosas. Las alteraciones cutáneas de estas pacientes pueden ser bastante polimorfas y consisten en pápulas y placas urticarianas eritematosas, vesiculopápulas, verdaderas ampollas o todas ellas. Las lesiones son casi siempre muy pruriginosas. Las exacerbaciones graves del penfigoide gestacional por lo general ocurren después del parto, en los casos típicos en 24 a 48 h. Esta enfermedad tiende a recurrir en los embarazos posteriores y con frecuencia aparece en las fases más tempranas de éstos. Quizás ocurran breves exacerbaciones de la enfermedad al reanudarse la menstruación y aparecer en mujeres que ingieren más tarde anticonceptivos orales. De forma ocasional, los lactantes de las madres afectadas presentan lesiones cutáneas transitorias.

Las biopsias de piel afectada en fase temprana muestran que en las papilas dérmicas se forman vesículas subepidérmicas en forma de lágrima, acompañadas de un infiltrado leucocítico con abundantes eosinófilos. La diferenciación del penfigoide gestacional de otras enfermedades ampollas subepidérmicas mediante la microscopia óptica suele ser difícil. Sin embargo, la microscopia de inmunofluorescencia de la piel de alrededor de las lesiones en las pacientes con penfigoide gestacional pone de manifiesto el sello inmunopatológico del trastorno: los depósitos lineales de C3 en la zona de la membrana basal de la epidermis. Estos depósitos surgen como consecuencia de la activación del complemento producida por los bajos títulos de autoanticuerpo IgG antimembrana basal dirigidos contra BPAG2, la misma proteína relacionada con el hemidesmosoma a la cual se dirigen los autoanticuerpos en pacientes con penfigoide ampolloso (BP), una enfermedad ampollas subepidérmica que semeja al penfigo gestacional desde los puntos de vista clínico, histológico e inmunopatológico.

Los objetivos del tratamiento en las pacientes con penfigoide gestacional son evitar el surgimiento de nuevas lesiones, aliviar el intenso prurito y cuidar de las erosiones en los lugares de formación de las ampollas. La mayoría de las pacientes requiere tratamiento con dosis diarias moderadas de glucocorticoides (es decir, 20 a 40 mg de prednisona) en algún momento de su evolución. Los casos moderados (o las exacerbaciones breves) pueden controlarse con el empleo agudo de glucocorticoides tópicos potentes. Aunque se pensaba que el penfigoide gestacional se acompañaba de mayor riesgo de morbilidad y mortalidad fetales, los mejores datos con que se cuenta hoy en día indican que el

único riesgo de estos lactantes es ser ligeramente prematuros o “pequeños para la edad gestacional”. Los datos actuales indican que no existen diferencias en la incidencia de nacidos vivos en las pacientes con penfigoide gestacional tratadas con glucocorticoides sistémicos respecto de las tratadas de manera más conservadora. Si se administran glucocorticoides por vía sistémica, los recién nacidos tienen riesgo de presentar insuficiencia suprarrenal reversible.

### ■ DERMATITIS HERPETIFORME

La dermatitis herpetiforme (DH, *dermatitis herpetiformis*) es una enfermedad cutánea papulovesiculosa, intensamente pruriginosa, caracterizada por lesiones distribuidas de forma simétrica por las superficies de extensión (es decir, codos, rodillas, nalgas, espalda, piel cabelluda y parte posterior del cuello) (fig. 51-8). Las lesiones primarias en este trastorno son pápulas, papulovesículas o placas urticarianas. Como el prurito es intenso, los pacientes se pueden presentar con excoriaciones y pápulas costrosas, pero sin lesiones primarias observables. Los enfermos describen con frecuencia que su prurito tiene un carácter ardiente o de escozor; el inicio de estos síntomas locales es un anuncio fiable del surgimiento de lesiones clínicamente visibles 12 a 24 h más tarde. Casi todos los sujetos con DH tienen una enteropatía sensible al gluten concurrente, por lo común subclínica (cap. 294) y más de 90% expresa los haplotipos HLA-B8/DRw3 y HLA-DQw2. La DH puede presentarse a cualquier edad, incluso en la infancia; el inicio más frecuente es entre el segundo y el cuarto decenios de vida. Suele ser un proceso crónico.

La biopsia cutánea de las lesiones en fase temprana revela infiltrados con abundantes neutrófilos en las papilas dérmicas. En la fase temprana, son característicos neutrófilos, fibrina, edema y formación de microvesículas en estos lugares. Las lesiones más evolucionadas pueden presentar características inespecíficas de ampolla subepidérmica o de pápula excoriada. Como los datos clínicos e histológicos de la enfermedad pueden ser variables y semejantes a otras entidades patológicas ampollas, el diagnóstico se confirma mediante microscopia de inmunofluorescencia directa de la piel de aspecto normal cercana a la lesión. Estos estudios demuestran depósitos granulares de IgA (con o sin componentes del complemento) en la dermis papilar y a lo largo de la zona de la membrana basal de la epidermis. Los depósitos de IgA de la piel no se afectan por el control de la enfermedad con fármacos, sin embargo, estos reactivos inmunitarios pueden disminuir de intensidad o desaparecer en los pacientes que siguen una alimentación estricta exenta de gluten durante mucho tiempo (véase más adelante). Es típico que los individuos con depósitos granulares de IgA en la zona de la membrana basal de la epidermis, carezcan de autoanticuerpos IgA contra la membrana basal y deben diferenciarse de los sujetos con depósitos lineales de IgA en esta ubicación (véase más adelante).

Aunque la mayoría de los sujetos con DH no describe síntomas digestivos manifiestos ni presenta datos analíticos de malabsorción, las biopsias de intestino delgado suelen revelar aplanamiento de las vellosidades y un infiltrado linfocítico en la lámina propia. Al igual que en los pacientes con enfermedad celiaca, esta anomalía del tubo digestivo puede revertirse con una alimentación exenta de gluten. Además, cuando se mantiene, esta alimentación por sí sola puede controlar la enfermedad cutánea y terminar por eliminar los depósitos de IgA de la zona de la membrana basal epidérmica de estos pacientes. La posterior exposición al gluten de estos individuos altera la morfología del intestino delgado, provoca exacerbación de la enfermedad cutánea y conlleva reaparición de la IgA en la zona de la membrana basal epidérmica. Al igual que ocurre en pacientes con enfermedad celiaca, la sensibilidad al gluten de los alimentos en personas con DH se acompaña de la aparición de autoanticuerpos de tipo IgA contra el endomisio, que están dirigidos contra la transglutaminasa hística. Estudios recientes sugieren que los pacientes con esta forma de dermatitis también tienen autoanticuerpos de tipo IgA muy ávidos por la transglutaminasa 3 epidérmica y que esta última se localiza junto con los depósitos granulares de IgA, en las papilas dérmicas de individuos con este tipo de dermatitis. Los pacientes con DH también tienen mayor incidencia de anomalías tiroideas, aclorhidria, gastritis atrófica y anticuerpos contra las células parietales gástricas. Estas vinculaciones probablemente guardan relación con la alta frecuencia del haplotipo HLA-B8/DRw3 en estos pacientes, ya que este marcador está ligado a menudo a trastornos autoinmunitarios. La clave



del tratamiento de la DH es la dapsona, una sulfona. Los pacientes responden pronto (en 24 a 48 h) a la dapsona (50 a 200 mg/día), pero requieren una valoración cuidadosa previa al tratamiento y un seguimiento de cerca para evitar o controlar las complicaciones. Todos los sujetos con más de 100 mg/día de dapsona tendrán cierto grado de hemólisis y metahemoglobinemia. Se trata de efectos secundarios farmacológicos esperados de este fármaco. La restricción de gluten puede controlar la DH; esta alimentación debe excluir el gluten de forma inflexible para que el beneficio sea máximo. Tal vez se requieran muchos meses de restricción alimenticia para lograr un beneficio clínico. Es fundamental una asesoría dietética correcta por un dietista calificado.

### ■ ENFERMEDAD DE IgA LINEAL

Este padecimiento, considerado en el pasado una variante de la dermatitis herpetiforme, es de hecho una entidad patológica diferenciada y distinta. Desde el punto de vista clínico, estos pacientes pueden parecerse a los casos clásicos de DH, penfigoide ampolloso u otras enfermedades ampollosas subepidérmicas. Las lesiones típicas son papulovesículas, ampollas o placas de urticaria, que predominan en las áreas extensoras (como sucede en la DH "clásica"), centrales o en las zonas de flexión. En algunos pacientes, está afectada la mucosa bucal. El intenso prurito es análogo al de la DH. Los pacientes con enfermedad de IgA lineal no tienen mayor frecuencia del haplotipo HLA-B8/DRw3 ni enteropatía vinculada, por lo cual no son aptos para una alimentación sin gluten.

Las alteraciones histológicas de las lesiones tempranas pueden ser prácticamente indistinguibles de las de la DH. Sin embargo, la microscopía de inmunofluorescencia directa de la piel de aspecto normal cercana a las lesiones revela depósitos de IgA (y con frecuencia de C3) en la zona de la membrana basal epidérmica. La mayoría de los pacientes con enfermedad de IgA lineal tiene autoanticuerpos IgA circulantes contra la membrana basal dirigidos contra epítomos del dominio extracelular del BPAG2. Estos pacientes responden en general al tratamiento con dapsona en dosis de 50 a 200 mg/día.

### ■ EPIDERMÓLISIS AMPOLLOSA ADQUIRIDA

La epidermolísis ampollosa adquirida (EBA, *epidermolysis bullosa acquisita*) es una enfermedad ampollosa subepidérmica inusual, no hereditaria y polimórfica (la modalidad hereditaria se estudia en el cap. 363). Los pacientes con EBA clásica o no inflamatoria presentan ampollas en la piel no inflamada, cicatrices atróficas, milios, distrofia ungueal y lesiones bucales. Debido a que las lesiones suelen producirse en lugares expuestos a traumatismos menores, la EBA clásica se considera una enfermedad mecanoampollosa. Otros pacientes con EBA tienen lesiones ampollosas extensas, inflamatorias, cicatrizales y afección de la mucosa bucal que remeda un penfigoide ampolloso grave. La EBA puede evolucionar hasta la modalidad no inflamatoria clásica del padecimiento. Algunos pacientes tienen como cuadro clínico inicial lesiones que predominan en las mucosas. El haplotipo HLA-DR2 aparece con frecuencia creciente en individuos con EBA. Estudios recientes sugieren que la enfermedad suele coexistir con enteropatías inflamatorias (en particular, la enfermedad de Crohn).

La histología de la piel de las lesiones varía con el carácter de la lesión estudiada. Las ampollas no inflamatorias presentan ampollas subepidérmicas con un escaso infiltrado leucocítico y son similares a las de los pacientes con porfiria cutánea tardía. Las lesiones inflamatorias consisten en vesículas subepidérmicas ricas en neutrófilos. Los individuos con EBA tienen depósitos continuos de IgG (y a menudo C3 al igual que otros componentes del complemento) en una distribución lineal dentro de la zona de la membrana basal epidérmica. Desde el punto de vista ultraestructural, estos inmunorreactivos se encuentran en la región de la sublámina densa cerca de las fibrillas de anclaje. Aproximadamente 50% de los pacientes con EBA, tiene en la circulación autoanticuerpos IgG antimembrana basal dirigidos contra colágena tipo VII, la especie de colágena que comprende las fibrillas de anclaje. Tales autoanticuerpos IgG se unen al lado dérmico de la piel dividida con 1 M de NaCl (en contraste con los autoanticuerpos IgG observados en pacientes con BP). Estudios recientes han demostrado que la transmisión pasiva de IgG experimental o del paciente dirigida contra colágena tipo VII produce lesiones en los ratones que, desde los puntos de vista clínico, histológico e inmunopatológico, semejan a las observadas en pacientes con EBA inflamatoria.

El tratamiento de la EBA es en general insatisfactorio. Algunos individuos con EBA inflamatoria pueden responder a los glucocorticoides por vía sistémica, solos o combinados con inmunodepresores. Otros casos (en especial los que tienen lesiones inflamatorias con abundantes neutrófilos) pueden responder a la dapsona. La modalidad crónica, no inflamatoria de esta entidad patológica es en gran medida resistente al tratamiento, aunque algunos pacientes pueden responder a la ciclosporina, la azatioprina o la inmunoglobulina intravenosa.

### ■ PENFIGOIDE CICATRIZAL

El penfigoide cicatrizal es una enfermedad ampollosa subepitelial infrecuente, adquirida, que se caracteriza por lesiones erosivas de las mucosas y de la piel que producen cicatriz, por lo menos en algunos lugares de afección. Son lugares predilectos de afección la mucosa bucal (en especial la encía) y la conjuntiva; otros lugares que pueden presentar lesiones son las mucosas nasofaríngea, laríngea, esofágica y anogenital. Las lesiones cutáneas (presentes en cerca de 33% de los pacientes) tienden a predominar en piel cabelluda, cara y parte superior del tronco y, en general, consisten en lesiones dispersas o ampollas tensas sobre una base eritematosa o urticariana. El penfigoide cicatrizal es de manera característica un trastorno crónico y progresivo. Se producen complicaciones graves a causa de las lesiones oculares, laríngeas, esofágicas o anogenitales. La conjuntivitis erosiva puede dar lugar a acortamiento de los fórnicos, simbléfaron, anquilobléfaron, entropión, opacidades corneales y, en casos graves, ceguera. De forma similar, las lesiones erosivas de la laringe pueden provocar ronquera, dolor y pérdida hística que, de ser pasadas por alto y no recibir tratamiento, terminan por destruir en su totalidad la vía respiratoria. Las lesiones esofágicas pueden provocar estenosis que ponen al paciente en peligro de aspiración. Las estenosis quizá también constituyan una complicación de la afectación anogenital.

Las biopsias del tejido de la lesión demuestran en general vesículas o ampollas subepiteliales y un infiltrado de leucocitos mononucleares. En las biopsias de las lesiones tempranas, pueden verse neutrófilos y eosinófilos; las lesiones más antiguas quizá muestren un infiltrado leucocítico escaso y fibrosis. La microscopía de inmunofluorescencia directa del tejido cercana a la lesión demuestra de manera característica depósitos de IgG, IgA, C3, o todos ellos, en las membranas basales epiteliales de estos pacientes. Como muchos de tales enfermos no presentan datos de autoanticuerpos circulantes contra la membrana basal, tiene importancia el análisis de la piel circundante. Aunque se pensaba que el penfigoide cicatrizal era una única entidad nosológica, hoy en día se considera en general un fenotipo patológico que puede aparecer a causa de una reacción autoinmunitaria contra diversas moléculas de las membranas basales epiteliales (p. ej., BPAG2, laminina 332, colágena de tipo VII y otros antígenos todavía no caracterizados por completo). Estudios recientes sugieren que los pacientes con penfigoide cicatrizal que muestran autoanticuerpos antilaminina 332 tienen mayor riesgo relativo de cáncer. El tratamiento del penfigoide cicatrizal depende en gran medida de los lugares de afección. A causa de las complicaciones potencialmente graves, las anomalías ocular, laríngea, esofágica o anogenital requieren un tratamiento agudo por vía general con dapsona, prednisona o esta última combinada con otro inmunodepresor (p. ej., azatioprina, mofetilo de micofenolato o ciclofosfamida) o inmunoglobulina intravenosa. Las presentaciones menos graves de la enfermedad se pueden tratar con glucocorticoides tópicos o intralesionales.

## ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS SISTÉMICAS CON MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DESTACADAS

### ■ DERMATOMIOSITIS

Las manifestaciones cutáneas de la dermatomiositis (cap. 388) suelen ser características, pero muchas veces se asemejan a las del lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic lupus erythematosus*) (cap. 319), la esclerodermia (cap. 323) u otras enfermedades de superposición del tejido conjuntivo (cap. 323). La extensión y la gravedad de la afección cutánea puede o no guardar relación con la amplitud y la gravedad de la miositis. Las manifestaciones cutáneas de la dermatomiositis son similares, con independencia de la edad, excepto que la calcificación del tejido subcutáneo es una secuela tardía frecuente en la dermatomiositis infantil.



**Figura 54-3** Dermatomiositis. El eritema violáceo periorbitario es el signo característico del clásico exantema en heliotropo. (Por cortesía y con autorización de James Krell, MD.)

Los signos cutáneos de la dermatomiositis pueden preceder o seguir a la aparición de la miositis en un lapso de semanas o años. También se han descrito casos sin afectación muscular (es decir, dermatomiositis sin miositis). La manifestación más frecuente es una alteración rojovioleta del color de los párpados superiores, a veces relacionada con descamación (eritema en “heliotropo”; fig. 54-3) y edema periorbitario. El eritema en las mejillas y la nariz con distribución en “alas de mariposa” puede ser semejante al exantema del SLE. Son frecuentes las manchas eritematosas o violáceas con descamación en las partes anterosuperior del tórax y posterior del cuello, así como piel cabelluda y las superficies de extensión de extremidades superiores e inferiores y manos. El eritema y la descamación pueden destacar sobre todo en codos, rodillas y parte dorsal de las articulaciones interfalángicas. Alrededor de 33% de los pacientes tiene pápulas violáceas, de superficie plana, patognomónicas de la dermatomiositis (signo de Gottron o pápulas de Gottron; fig. 54-4). Estas lesiones pueden contrastar con el eritema y la descamación del dorso de los dedos de algunos pacientes con SLE, en quienes está indemne la piel situada sobre las articulaciones interfalángicas. Pueden ser llamativas las telangiectasias periungueales y un eritema “en encaje” o reticular puede acompañarse de una fina descamación sobre las super-



**Figura 54-4** Signo de Gottron. La dermatomiositis suele afectar las manos y, en ellas, asume la forma de pápulas eritematosas aplanadas sobre los nudillos (signo de Gottron) y telangiectasias periungueales.

ficies de extensión de los muslos y la parte superior de las extremidades superiores. Otros pacientes, en especial los de evolución prolongada, generan zonas de hipopigmentación, hiperpigmentación, atrofia leve y telangiectasia, lo cual se denomina *poiquilodermia*. Ésta es inusual, tanto en el SLE como en la esclerodermia, por lo cual puede ser el signo que diferencia la dermatomiositis de estas dos enfermedades. Las alteraciones cutáneas quizá sean similares en la esclerodermia y la dermatomiositis y pueden comprender engrosamiento y unión de la piel a las estructuras profundas en las manos (esclerodactilia), así como fenómeno de Raynaud. Sin embargo, la presencia de enfermedad muscular grave, las pápulas de Gottron, el eritema en heliotropo y la poiquilodermia sirven para distinguir a los pacientes con dermatomiositis. La biopsia cutánea de las lesiones eritematosas descamativas de la dermatomiositis puede revelar sólo inflamación leve inespecífica, pero a veces se observan alteraciones indistinguibles de las del SLE, como son atrofia de la epidermis, degeneración hidrópica de los queratinocitos basales, edema de la dermis superior y un ligero infiltrado mononuclear. La microscopia de inmunofluorescencia directa de la piel de la lesión suele ser negativa, aunque en algunos pacientes se han descrito depósitos granulares de inmunoglobulina(s) y complemento en la zona de la membrana basal de la epidermis. El tratamiento debe ir dirigido a la enfermedad sistémica. A veces son útiles los glucocorticoides tópicos. Estos individuos deben evitar la exposición a la luz ultravioleta y emplear medidas agudas de fotoprotección, como los filtros solares.

### ■ LUPUS ERITEMATOSO

Las manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso (LE, *lupus erythematosus*) (cap. 319) se pueden dividir en agudas, subagudas y crónicas. El *LE cutáneo agudo* se caracteriza por eritema de la nariz y las eminencias malares con distribución en “alas de mariposa” (fig. 54-5). El eritema suele ser de comienzo repentino, se acompaña de edema y de descamación fina y guarda correlación con la afección sistémica. Los pacientes pueden tener una afectación extensa de la cara así como eritema y descamación de las superficies de extensión de las extremidades y la parte superior del tórax. Estas lesiones agudas, que a veces son evanescentes, suelen durar días y a menudo acompañan a las exacerbaciones de la enfermedad sistémica. La biopsia cutánea de las lesiones agudas puede mostrar sólo un escaso infiltrado de la dermis por células mononucleares y edema dérmico. En algunos casos, destacan los infiltrados celulares en torno a los vasos sanguíneos y los folículos pilosos, al igual que la degeneración hidrópica de las células basales de la epidermis. La microscopia de inmunofluorescencia directa de la piel de las lesiones a menudo revela depósitos de inmunoglobulina(s) y complemento en la zona de la membrana basal. El tratamiento se orienta al control de las manifestaciones generales de la enfermedad; es muy importante la fotoprotección en ésta y otras modalidades del LE.

El *lupus eritematoso cutáneo subagudo* (SCLE, *subacute cutaneous lupus erythematosus*) se caracteriza por un exantema fotosensible extenso, que no deja cicatriz. La mayoría de estos pacientes tiene un SLE en el cual es leve o nula la afectación grave del riñón y del sistema nervioso central. El SCLE puede presentarse como un exantema papuloescamoso similar a la psoriasis o como lesiones anulares análogas a las del eritema multiforme. En la modalidad papuloescamosa, brotan pápulas eritematosas diferenciadas en las áreas posterior y anterior del tórax, los hombros, las superficies extensoras de las extremidades superiores y el dorso de las manos; es infrecuente que las lesiones afecten la cara, las superficies de flexión de las extremidades superiores y por debajo de la cintura. Las pápulas, ligeramente descamativas, tienden a confluir en grandes placas, algunas de aspecto reticular. La modalidad anular afecta las mismas zonas y se presenta con pápulas eritematosas que evolucionan a lesiones ovales, circulares o policíclicas. Las lesiones del SCLE son más extensas, pero tienen menos tendencia a cicatrizar que las lesiones del LE discoide. La biopsia cutánea muestra un denso infiltrado de células mononucleares en torno a los folículos pilosos y los vasos sanguíneos de la dermis superficial, combinado con degeneración hidrópica de las células basales de la epidermis. En cerca de 50% de los casos, mediante microscopia de inmunofluorescencia directa, se encuentran depósitos de inmunoglobulina(s) en la zona de la membrana basal de la epidermis. Recientemente se ha relacionado con el SCLE una configuración de depósito de IgG en partículas en torno a los queratinocitos basales. La





A



B

**Figura 54-5** A. Lupus eritematoso cutáneo agudo, donde se advierte eritema malar exfoliativo notable. También es frecuente la afectación de otras zonas expuestas a la luz solar. B. Lupus eritematoso cutáneo agudo en la mitad superior del tórax, en el cual se observan pápulas y placas eritematosas brillantes y levemente edematosas. (B, por cortesía y con autorización de Robert Swerlick, MD.)

mayoría de pacientes con SCLE tiene anticuerpos anti-Ro. El tratamiento local suele ser infructuoso. Son más los que requieren tratamiento con aminoquinolonas antipalúdicas. A veces es necesario administrar glucocorticoides por vía oral en dosis bajas; son muy importantes las medidas de fotoprotección contra las longitudes de onda ultravioleta A y B.

El *lupus eritematoso discoide* ([DLE, *discoid lupus erythematosus*], también denominado *LE cutáneo crónico*) se caracteriza por lesiones circunscritas, que muy a menudo se encuentran en cara, piel cabelluda o en los oídos externos o en todos estos sitios a la vez. Las lesiones son pápulas eritematosas o placas con una escama gruesa y adherente que ocluye los folículos pilosos (taponamiento folicular). Cuando se retira la escama, su lado inferior muestra excrescencias pequeñas que se correlacionan con los orificios de los folículos pilosos (“aspecto de tachuela”), un dato relativamente específico del DLE. Las lesiones crónicas presentan atrofia central, cicatrización e hipopigmentación, pero a menudo tienen bordes eritematosos, a veces elevados (fig. 54-6). Estas lesiones persisten durante años y tienden a crecer lentamente. Sólo entre 5 y 10% de los pacientes con DLE cumple los criterios del SLE de la *American Rheumatism Association*. Sin embargo, a menudo se ven lesiones discoideas típicas en pacientes con SLE. En la biopsia de las lesiones de DLE se advierten hiperqueratosis, taponamientos foliculares y atrofia de la epidermis; degeneración de queratinocitos basales e infiltrado a base de mononucleares junto a las membranas basales de epidermis, anexos y vasos



**Figura 54-6** Lupus eritematoso discoide. Placas atróficas, hiperpigmentadas violáceas, a menudo con signos de taponamiento folicular, que pueden ocasionar cicatrices y que son signos característicos de lupus eritematoso discoide (llamado a menudo lupus eritematoso cutáneo crónico).

finos. La microscopia de inmunofluorescencia directa demuestra depósitos de inmunoglobulina(s) y complemento en la zona de la membrana basal en ~90% de los casos. El tratamiento se centra en el control de la enfermedad cutánea y consiste fundamentalmente en fotoprotección y glucocorticoides tópicos o intralesionales. Si el tratamiento local resulta ineficaz, puede estar indicada la utilización de aminoquinolonas antipalúdicas.

#### ■ ESCLERODERMIA Y MORFEA

Las alteraciones cutáneas de la esclerodermia (cap. 323) suelen empezar en las manos, los pies y la cara, con episodios de edema recurrente sin fóvea. La esclerosis de la piel comienza en las puntas de los dedos (esclerodactilia) y se propaga en dirección proximal, casi siempre con resorción del hueso de las puntas de los dedos, que pueden tener úlceras en sacabocados, cicatrices estrelladas o zonas de hemorragia (fig. 54-7). De hecho, los dedos pueden disminuir de tamaño y asumir una forma de salchicha y, como las uñas suelen no estar afectadas, se pueden incurvar sobre la punta de los dedos. Suele haber telangiectasias periungueales,



**Figura 54-7** Esclerodermia en que se destaca la esclerosis de zonas periféricas y úlceras focales en dedos.





**Figura 54-8** La esclerodermia a menudo da lugar al desarrollo de una cara inexpressiva con apariencia de máscara.

pero el eritema periungueal es infrecuente. En casos avanzados, las extremidades presentan contracturas y calcinosis cutánea. La afección de la cara comprende una frente lisa y sin arrugas, una piel tensa sobre la nariz, encogimiento de los tejidos en torno a la boca, con arrugas dispuestas radialmente alrededor de la boca (fig. 54-8). Son frecuentes las telangiectasias semejantes a una felpa, ante todo en la cara y las manos. La piel afectada está endurecida, lisa y adherida a las estructuras subyacentes; también son comunes la hiperpigmentación y la hipopigmentación. Casi todos los pacientes tienen fenómeno de Raynaud, es decir, palidez inducida por el frío, cianosis e hiperemia reactiva y puede preceder muchos años a la esclerodermia. La esclerodermia lineal es una forma limitada de la enfermedad con presentación lineal, como una banda, que tiende a afectar a las capas profundas y superficiales de la piel. La combinación de calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud, trastorno de la motilidad esofágica, esclerodactilia (*sclerodactyly*) y telangiectasia ha recibido el nombre de *síndrome de CREST*. Se han descrito anticuerpos contra el centrómero en un porcentaje muy alto de pacientes con dicho síndrome, pero sólo en una minoría de esclerodérmicos. La biopsia cutánea revela engrosamiento de la dermis y homogeneización de las fibras de colágeno. La microscopia de inmunofluorescencia directa de las lesiones cutáneas suele ser negativa.

La morfea se caracteriza por engrosamiento y esclerosis limitados a la piel y suele afectar a adultos jóvenes o a niños. La morfea empieza como placas eritematosas de color carne que se esclerosan, generan hipopigmentación central y presentan un borde eritematoso. En la mayor parte de los casos, los pacientes tienen una o pocas lesiones y la enfermedad recibe el nombre de *morfea circunscrita*. En algunos pacientes, quizá se observen lesiones cutáneas extensas, sin alteración sistémica. Esta modalidad se denomina *morfea generalizada*. Muchos adultos con morfea generalizada padecen de manera simultánea otras enfermedades reumáticas y autoinmunitarias. La biopsia cutánea de la morfea es indis-

tinguible de aquella de la esclerodermia. Esta última y la morfea son bastante resistentes al tratamiento. Por esta razón, se aplica la fisioterapia, la cual a menudo resulta útil, para evitar contracturas articulares y preservar la función. Las opciones terapéuticas para la enfermedad incipiente y rápidamente progresiva son fototerapia (UVAI o PUVA) o metotrexato a razón de 15 a 20 mg por semana solo o combinado con glucocorticoides diariamente.

La fascitis difusa con eosinofilia es una entidad clínica que a veces se confunde con la esclerodermia. Casi siempre se produce tumefacción, induración y eritema de las extremidades, con frecuencia después de un esfuerzo físico importante. Las porciones proximales de las extremidades (brazos, antebrazos, muslos y piernas) se afectan con mayor frecuencia que las manos y los pies. Aunque la piel está endurecida, no está adherida a los planos profundos como en la esclerodermia; las contracturas pueden ser tempranas a causa de la afectación de las aponeurosis. Asimismo, esta última quizás haga que se separen grupos musculares y que las venas parezcan deprimidas. Estos signos cutáneos conllevan eosinofilia en sangre periférica, aumento de la tasa de eritrosedimentación y, a veces, hipergammaglobulinemia. La biopsia profunda de las zonas de la piel afectadas revela inflamación y engrosamiento de la fascia profunda que reviste el músculo. Suele encontrarse un infiltrado inflamatorio compuesto de eosinófilos y células mononucleares. Los pacientes con fascitis eosinófila parecen tener más riesgo de fracaso de la médula ósea u otras anomalías hematológicas. Aunque la evolución final de la fascitis eosinófila es incierta, muchos pacientes responden de manera favorable al tratamiento con dosis de prednisona que varían entre 40 y 60 mg/día.

El *síndrome de eosinofilia-mialgia*, un trastorno que se describió en proporciones epidémicas en 1989 y que estaba relacionado con la ingestión de L-triptófano elaborado por una sola compañía en Japón, es un trastorno multisistémico que se caracteriza por mialgias debilitantes y eosinofilia absoluta vinculadas con diversas combinaciones de artralgias, síntomas pulmonares y edema periférico. En una fase posterior (es decir, de tres a seis meses después de los síntomas iniciales), estos pacientes manifiestan a menudo alteraciones cutáneas esclerodérmicas, pérdida de peso, neuropatía o sus combinaciones (cap. 323). Se desconoce la causa precisa de este síndrome, que puede ser parecido a las otras lesiones cutáneas escleróticas. Sin embargo, los lotes de L-triptófano implicados contenían el contaminante 1,1-etilideno bis[triptófano]. Este contaminante puede ser patógeno o un marcador de otra sustancia que provoque el trastorno.

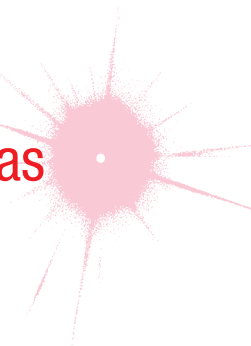
#### LECTURAS ADICIONALES

- ANHALT GJ: Paraneoplastic pemphigus. *J Invest Dermatol Symp Proc* 9:29, 2004
- OLASZ EB, YANCEY KB: Bullous pemphigoid and related subepidermal autoimmune blistering diseases, in *Current Directions in Autoimmunity: Dermatologic Immunity*, BJ Nickoloff, FO Nestle (eds). Basel, Karger Press, 2008, pp 141-166
- PAYNE AS et al: Desmosomes and disease: Pemphigus and bullous impetigo. *Curr Opin Cell Biol* 16:536, 2004
- SONTHEIMER RD: Skin manifestations of systemic autoimmune connective tissue disease: Diagnostics and therapeutics. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 18:429, 2004

# CAPÍTULO 55

## Reacciones cutáneas farmacológicas

Kanade Shinkai  
Robert S. Stern  
Bruce U. Wintroub



Las reacciones cutáneas figuran entre las reacciones adversas más frecuentes a los medicamentos. La mayor parte son benignas, pero algunas pueden ser letales. El reconocimiento rápido de las reacciones graves, la interrupción de los medicamentos y las intervenciones terapéuticas adecuadas reducen al mínimo las repercusiones de la toxicidad. En este capítulo se describirán las reacciones cutáneas adversas que se presentan tras la administración de fármacos sistémicos; se expone su frecuencia, distribuciones y patogenia y se ofrecen algunos lineamientos prácticos sobre tratamiento, valoración de la causalidad y utilización futura de fármacos.

### USO DE FÁRMACOS PRESCRITOS EN ESTADOS UNIDOS

En Estados Unidos, cada año se extienden más de 3 000 millones de prescripciones para más de 60 000 productos farmacéuticos, los cuales incluyen más de 2 000 diferentes ingredientes activos. Los pacientes hospitalizados tan sólo cada año reciben cerca de 120 millones de esquemas de farmacoterapia, y la mitad de los adultos estadounidenses recibe con regularidad medicamentos prescritos como pacientes externos. Muchas personas utilizan fármacos que se venden sin prescripción médica que ocasionan reacciones cutáneas adversas.

### FRECUENCIA DE REACCIONES CUTÁNEAS

Diversos estudios de cohortes a gran escala documentaron que las reacciones cutáneas agudas a los medicamentos afectaban a casi 3% de los pacientes hospitalizados. Tales reacciones por lo general se presentan en el lapso de algunos días a cuatro semanas después de iniciar el tratamiento.

Muchos fármacos de uso común conllevan una tasa de “exantema” de 1 a 2% durante los ensayos clínicos previos a la comercialización. El riesgo suele ser más alto cuando se usan medicamentos en poblaciones generales no seleccionadas. La frecuencia puede llegar a 3 a 7% para amoxicilina, sulfametoxazol y muchos anticonvulsivos. Puede aun ser más elevada con los fármacos contra el virus de inmunodeficiencia humana.

Además de las erupciones agudas, diversas enfermedades de la piel pueden ser desencadenadas o exacerbadas por la utilización prolongada de fármacos, por ejemplo, prurito, pigmentación, trastornos de las uñas o del pelo, psoriasis, pénfigo ampolloso y pénfigo vulgar. Estas reacciones medicamentosas no son frecuentes, pero no se ha evaluado ni su frecuencia ni su impacto en la salud pública.

En una serie de 48 005 pacientes hospitalizados durante un periodo de 20 años, el exantema morbiliforme (91%) y la urticaria (6%) fueron las reacciones cutáneas más frecuentes. Las reacciones graves de hecho son demasiado raras para detectarse en estas cohortes. Aun cuando son infrecuentes, las reacciones cutáneas graves a los medicamentos tienen una repercusión importante en la salud y en la evaluación del riesgo frente al beneficio de los fármacos debido a la mortalidad y las secuelas de importancia. Algunos grupos de individuos tienen un mayor riesgo de reacciones adversas: pacientes con colagenopatías vasculares, receptores de injerto de médula ósea y aquellos con infección aguda por el virus de Epstein-Barr. La fisiopatología que explica esta relación se desconoce. También se ha establecido que la infección por el VIH aumenta el riesgo de padecer alergias medicamentosas, en especial reacciones graves de hipersensibilidad (cap. 189). Éste fue el caso de muchos medi-

camentos, pero se ha evaluado principalmente con el sulfametoxazol. Hasta 40% de los sujetos infectados con VIH presentó reacciones cutáneas cuando se trató con dosis altas, y casi 15% reaccionó a la misma dosificación que desencadenó 3 a 5% de las erupciones en grupos de pacientes no infectados con VIH. Aún no se ha determinado cómo el VIH favorece la alergia a determinados fármacos.

### PATOGENIA DE LAS REACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las reacciones adversas a los fármacos a menudo dañan la piel. La lista de enfermedades que causan los medicamentos abarca casi todas las afecciones dermatológicas. Las reacciones cutáneas a los fármacos con frecuencia son resultado de mecanismos tanto inmunitarios como no inmunitarios. Algunos ejemplos de respuestas que surgen por mecanismos no inmunitarios son los cambios pigmentarios por la acumulación en la dermis de amiodarona, antipalúdicos, minociclina, quinolonas, alteración de los folículos pilosos por antimetabolitos y lipodistrofia por los efectos antimetabólicos de los medicamentos contra el VIH. Estos efectos secundarios son sobre todo tóxicos, previsibles y a menudo se evitan, por lo menos en parte, con medidas preventivas sencillas.

### REACCIONES FARMACOLÓGICAS INMUNITARIAS

Los datos acumulados sugieren que la mayor parte de las reacciones agudas a los fármacos, sean benignas o graves, tienen un mecanismo inmunitario. Clonas de linfocitos T específicas de medicamentos pueden derivarse de los linfocitos sanguíneos o de las lesiones cutáneas de pacientes con diversas alergias a medicamentos, lo que indica que los medicamentos son reconocidos como antígenos por los linfocitos T humanos, y que estas células intervienen en la alergia a los medicamentos. Se obtuvieron clonas específicas con penicilina G, amoxicilina, cefalosporinas, sulfametoxazol, fenobarbital, carbamazepina, lamotrigina, es decir, muchos de los fármacos que son causa de erupciones medicamentosas. Se han obtenido clonas tanto de CD4 como de CD8; sin embargo, su función específica en las manifestaciones de la alergia todavía se desconoce. La presentación del antígeno fue restringida por el complejo principal de histocompatibilidad y quizá comprenda complejos hapteno-péptido formados entre fármacos o entre metabolitos reactivos y proteínas endógenas de la superficie celular.

Una vez que un fármaco ha desencadenado una respuesta inmunitaria es probable que el fenotipo final de la reacción dependa de las características de los efectores: los linfocitos T citotóxicos (CD8+) en reacciones ampollosas y determinadas reacciones de hipersensibilidad, las quimiocinas en las reacciones mediadas por neutrófilos o eosinófilos y la colaboración con los linfocitos B para la producción de anticuerpos específicos en las reacciones urticarianas.

### Reacciones inmediatas

Las reacciones inmediatas dependen de la liberación de mediadores de la inflamación por los mastocitos de los tejidos o los leucocitos basófilos de la circulación sanguínea. Estos mediadores incluyen histamina, leucotrienos, prostaglandinas, factor activador de plaquetas, enzimas y proteoglicanos. Los fármacos pueden desencadenar la liberación de mediadores de manera directa (“reacción anafilactoide”) o a través de anticuerpos específicos de IgE. Estas reacciones por lo general se manifiestan en la piel y en los aparatos digestivo, respiratorio y cardiovascular (cap. 317). Los síntomas y signos primarios consisten en prurito, urticaria, náusea, vómito, cólicos, broncoespasmo y edema laríngeo y, en ocasiones, choque anafiláctico con hipotensión y defunción del paciente. Se presentan al cabo de algunos minutos de tener el contacto con el fármaco. Los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), entre los que se incluyen el ácido acetilsalicílico, y los medios de contraste radiográficos son causas frecuentes de desgranulación directa de mastocitos o reacciones anafilactoides, las cuales pueden presentarse ante la primera exposición. Las penicilinas y los relajantes musculares utilizados en anestesia general son las causas más frecuentes de reacciones a medicamentos dependientes de IgE, para las cuales se necesita sensibilización previa. La liberación de mediadores se desencadena cuando la proteína polivalente del fármaco se conjuga con las moléculas de IgE mediante enlaces cruzados y se fija a las células

sensibilizadas. Determinadas vías de administración favorecen diferentes patrones clínicos (p. ej., los efectos gastrointestinales por la vía oral, los efectos circulatorios por la vía intravenosa).

### Reacciones dependientes del complejo inmunitario

La enfermedad del suero se debe al depósito de complejos inmunitarios de la circulación en los tejidos con consumo del complemento. Se caracteriza por fiebre, artritis, nefritis, neuritis, edema y un exantema urticariano, papular o purpúrico (cap. 326). Se observó por primera vez después de la administración de suero no humano, pero en la actualidad surge ante la presencia de anticuerpos monoclonales y otros fármacos similares. En la enfermedad del suero típica, los síntomas aparecen seis días o más después de la administración de un medicamento, y el periodo de latencia representa el tiempo necesario para sintetizar anticuerpo. La administración de cefalosporina puede asociarse a una reacción “semejante a la enfermedad del suero” clínicamente similar en niños. Se desconoce el mecanismo de esta reacción, pero no guarda relación con la activación del complemento y no hay formación de complejo inmunitario, vasculitis o nefropatía. La vasculitis cutánea o multiorgánica, una complicación cutánea relativamente rara de los fármacos, también es resultado del depósito de complejos inmunitarios (cap. 326).

### Hipersensibilidad tardía

Es probable que los mecanismos de hipersensibilidad tardía dirigidos por linfocitos T específicos para fármacos sean el mecanismo más importante de la etiología de las erupciones medicamentosas más frecuentes (los exantemas morbiliformes) y también de las formas raras y graves como el síndrome de hipersensibilidad, la pustulosis exantemata generalizada aguda (AGEP, *acute generalized exanthematous pustulosis*), el síndrome de Stevens-Johnson (SJS, *Stevens-Johnson syndrome*) y la necrólisis epidérmica tóxica (TEN, *toxic epidermal necrolysis*). Se han detectado linfocitos T específicos de medicamentos en estos tipos de erupciones medicamentosas. Aún falta dilucidar por qué la estimulación de los linfocitos T por los medicamentos desencadena reacciones tan diversas en términos clínicos. Contrario a lo que se ha creído por años, el antígeno es más a menudo el propio fármaco nativo que sus metabolitos. Se han detectado linfocitos T citotóxicos específicos de fármacos en lesiones cutáneas de erupciones medicamentosas y de necrólisis epidérmica tóxica. En esta última, las vesículas que se producen por la acumulación de líquido intersticial bajo la epidermis necrótica contienen linfocitos T que pueden destruir linfocitos autólogos y queratinocitos mediante una vía específica del medicamento, restringida por HLA y mediada por perforina/granzima.

Se obtuvieron clones específicas de medicamentos productoras de CXCL8, una quimiocina de neutrófilo, en biopsias cutáneas de pacientes con AGEPE, una reacción medicamentosa mediada por neutrófilos.

### Factores genéticos y reacciones farmacológicas cutáneas

Quizá ciertos factores genéticos predispongan al individuo a sufrir reacciones medicamentosas graves al alterar el metabolismo del fármaco o las respuestas inmunitarias al mismo. Los polimorfismos en las enzimas del citocromo P450 aumentan la sensibilidad a los efectos adversos de los fármacos, lo que destaca su importancia en los efectos farmacocinéticos o farmacodinámicos diferenciales. Asimismo, se ha sospechado que un fenotipo de acetilador lento aumenta el riesgo de exantema por sulfonamidas. Sin embargo, en dos extensas cohortes prospectivas de pacientes infectados con VIH tratados con sulfonamidas, no se observó relación de la erupción medicamentosa con el genotipo de acetilación.

La relación entre la hipersensibilidad medicamentosa y los haplotipos HLA también sugiere que los mecanismos inmunitarios tienen una función muy importante. La hipersensibilidad al medicamento anti-VIH abacavir se relacionó en grado importante con HLA B\*5701. En Taiwán, en un grupo étnico *Han* homogéneo, se observó una relación de 100% entre síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica en relación con la carbamazepina y HLA B\*1502. En el mismo grupo se encontró una relación de 100% entre el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica o el síndrome de hipersensibilidad/reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) relacionados con alopurinol y HLA B\*5801. Otras reacciones secundarias en la piel se han

vinculado con diversos haplotipos HLA. No obstante, la relación tan cercana que se observó en Taiwán no se ha demostrado en otros países con poblaciones más heterogéneas. Está en proceso la creación de pruebas de detección molecular para buscar hipersensibilidad al abacavir, y servirían de modelo para la aplicación de pruebas de detección farmacogenética individualizadas en la práctica clínica.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA DE REACCIONES FARMACOLÓGICAS CUTÁNEAS

### ■ REACCIONES CUTÁNEAS NO INMUNITARIAS

#### Exacerbación o desencadenamiento de enfermedades dermatológicas

Diversos fármacos exacerbaban enfermedades preexistentes o a veces desencadenan algún trastorno que no siempre desaparece después de suspender el medicamento que lo desencadenó. Por ejemplo, los NSAID, el litio, los bloqueadores  $\beta$ , los antagonistas del TNF- $\alpha$  y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) exacerbaban la psoriasis en placas, en tanto que los antipalúdicos y la interrupción de los glucocorticoides sistémicos agravan la psoriasis pustulosa. El acné es provocado por glucocorticoides, andrógenos, litio y antidepresivos. La minociclina y los diuréticos tiazídicos exacerbaban el lupus eritematoso sistémico subagudo y el pénfigo puede ser ocasionado por D-penicilamina, captoprilo y otros inhibidores de la ACE. La furosemida se asocia a pénfigo ampolloso inducido por fármacos. Siempre se considerará la hipótesis de que un fármaco pueda ser la causa, sobre todo en casos de cuadros clínicos atípicos.

#### Erupciones por fotosensibilidad

Las erupciones por fotosensibilidad suelen ser más acentuadas en zonas de exposición al sol, pero pueden extenderse a las zonas protegidas del sol. El mecanismo casi siempre es la fototoxicidad. Las reacciones fototóxicas semejan a la quemadura solar y pueden presentarse con la primera exposición a un fármaco. Algunos casos de seudoporfirina relacionada con fármacos se acompañan de ampollas. Su gravedad depende de la concentración del fármaco en los tejidos, de su eficacia como fotosensibilizador y de la magnitud del contacto con las longitudes de onda activadoras de la luz ultravioleta (cap. 56).

Los medicamentos fotosensibilizantes administrados por vía oral comunes incluyen muchas de las fluoroquinolonas y los antibióticos derivados de las tetraciclinas. Otros fármacos menos frecuentes son clorpromazina, tiazidas y diversos NSAID (ibuprofeno, naproxeno, piroxicam). El voriconazol puede causar fotosensibilidad intensa y fotoenvejecimiento acelerado en algunos receptores de trasplantes.

Dado que la luz ultravioleta tipo A (UV-A) invisible, que desencadena estas reacciones, no es fácilmente absorbida por los protectores solares no opacos y se transmite a través del vidrio de las ventanas, las reacciones de fotosensibilidad son difíciles de bloquear. Las reacciones de fotosensibilidad se resuelven con la eliminación del fármaco o de la radiación UV, el uso de protectores solares de gran potencia que bloquean la luz UV-A y el tratamiento de la reacción como si fuera una quemadura solar. Raras veces, los individuos presentan una reactividad persistente a la luz, por lo que necesitan evitar la exposición solar a largo plazo.

#### Cambios en la pigmentación

Los fármacos, de acción general o tópicos, producen diversos cambios pigmentarios en la piel. Los anticonceptivos orales desencadenan melasma. La minociclina, la pefloxacin y la amiodarona a largo plazo ocasionan una pigmentación de color gris azulada. La fenotiazina en dosis altas a largo plazo produce una pigmentación parda grisácea en las zonas expuestas al sol. Múltiples antineoplásicos se acompañan de pigmentación (p. ej., bleomicina, busulfán, daunorrubicina, ciclofosfámid, hidroxiurea y metotrexato). También se presentan cambios en la pigmentación de mucosas (busulfán), uñas (zidovudina), pelo y dientes.

#### Necrosis cutáneas por warfarina

Esta reacción rara suele presentarse entre el tercer y el décimo día del tratamiento con derivados de la warfarina, por lo general en las mujeres. Los sitios más comunes son mamas, muslos y nalgas (fig. 55-1). Las lesiones están muy bien delimitadas, son eritematosas, induradas y pur-





Figura 55-1 Necrosis por warfarina.

púricas, y se resuelven o avanzan para formar grandes ampollas hemorrágicas irregulares con necrosis final y la formación de una escara de cicatrización lenta. Estas lesiones pueden ser letales.

El desarrollo del síndrome no guarda relación con la dosis del fármaco, y la evolución no se modifica con la suspensión del medicamento después de iniciada la erupción. Las reacciones a la warfarina están relacionadas con la deficiencia de proteína C. El tratamiento anticoagulante con warfarina en heterocigotos para deficiencia de proteína C produce un descenso rápido de las concentraciones sanguíneas de proteína C, lo que permite la hipercoagulabilidad y la trombosis en la microvasculatura cutánea, con las zonas de necrosis subsiguiente. Reacciones similares se han relacionado con la heparina. La necrosis provocada por heparina tiene características clínicamente similares, pero quizá se deba a una agregación plaquetaria inducida por la misma con la oclusión subsiguiente de los vasos sanguíneos; puede afectar regiones adyacentes al sitio de la inyección o más distantes si se administró por venoclisis.

La necrosis cutánea provocada por la warfarina se trata con vitamina K, heparina y cuidados intensivos de las heridas. El tratamiento con concentrados de proteína C también resulta de utilidad.

### Trastornos del pelo provocados por fármacos

**Alopecia inducida por fármacos** Los fármacos afectan los folículos pilosos en dos fases diferentes de su ciclo: anágeno (crecimiento) o telógeno (de reposo). El *efluvio anágeno* ocurre en los primeros días de la administración del fármaco, en especial con antimetabolitos u otros antineoplásicos. Por el contrario, en el *efluvio telógeno*, el retardo es de dos a cuatro meses después de que se inicia un nuevo fármaco, o después del parto, de enfermedades agudas o de estrés intenso. Ambos se presentan como una alopecia no cicatrizal difusa que muy a menudo es reversible una vez que se suspende el agente causal.

La prevalencia y la gravedad de la alopecia dependen del fármaco lo mismo que de la predisposición del individuo. Se ha comunicado que una cantidad considerable de fármacos desencadenan alopecia, entre otros, antineoplásicos (agentes alquilantes, bleomicina, alcaloides de la vinca, compuestos que contienen platino), anticonvulsivos (carbamazepina, valproato), antihipertensivos (bloqueadores  $\beta$ ), antidepresivos, antitiroideos, interferones (IFN), anticonceptivos orales y fármacos que reducen el colesterol.

**Hirsutismo** El hirsutismo de las mujeres es un crecimiento excesivo de pelo grueso con características masculinas, que aparece muy a menudo en las superficies laterales de la cara y el dorso. Se debe a la estimulación andrógena de los folículos pilosos sensibles a hormonas. Los esteroides anabólicos, los anticonceptivos orales del tipo de la progesterona, la testosterona y la corticotropina desencadenan hirsutismo.

**Hipertricosis** La hipertricosis difiere del hirsutismo en que se ubica principalmente en la frente y en las regiones temporales. Por lo general es reversible. Entre los medicamentos que producen hipertricosis están antiinflamatorios, glucocorticoides, vasodilatadores (diazóxido, minoxi-

dilo), diuréticos (acetazolamida), anticonvulsivos (difenilhidantoína), inmunodepresores, psoralenos y zidovudina.

Los cambios en el color o la estructura del pelo son efectos adversos raros de los medicamentos. Puede ocurrir pigmentación del pelo con cloroquina, interferón gamma, antineoplásicos y con los inhibidores de la tirosinasa. En pacientes a quienes se les ha administrado inhibidores del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) se observan cambios en la estructura del pelo.

### Trastornos ungueales provocados por fármacos

Éstos suelen afectar a varias o a las 20 uñas y requieren meses para resolverse después que se suspende al agente agresor. La patogenia con mucha frecuencia es de índole tóxica. Los cambios en las uñas provocados por los fármacos incluyen la línea de Beau (depresión transversal de la placa ungueal), onicólisis (desprendimiento de la parte distal de la placa ungueal), onicomadesis (desprendimiento de la parte proximal de la placa ungueal), pigmentación y paroniquia (inflamación de la piel periungueal).

**Onicólisis** La onicólisis puede presentarse como consecuencia de reacciones fototóxicas, en particular con tetraciclinas, fluoroquinolonas, fenotiazinas y psoralenos, lo mismo que en personas que toman NSAID, captoprilo, retinoides, valproato de sodio y muchos antineoplásicos como las antraciclinas o los taxanos, que incluyen paclitaxel y docetaxel. El riesgo de onicólisis en pacientes que reciben fármacos citotóxicos se incrementa con la exposición a la luz solar.

**Onicomadesis** La onicomadesis es causada por el detenimiento transitorio de la actividad mitótica de la matriz ungueal. Según los informes publicados, los medicamentos comunes que desencadenan onicomadesis son carbamazepina, litio, retinoides y antineoplásicos como la ciclofosfamida y la vincristina.

**Paroniquia** La paroniquia y el granuloma piógeno múltiple con absceso periungueal progresivo y doloroso de los dedos de las manos y los pies representan un efecto secundario de la administración general de retinoides, lamivudina, indinavir y anticuerpos monoclonales anti-EGFR (cetuximab, gefitinib).

**Pigmentación de las uñas** Algunos fármacos, entre los que se incluyen antraciclinas, taxanos, fluorouracilo y zidovudina, desencadenan hiperpigmentación del lecho ungueal a través de la estimulación del melancito. Al parecer este efecto es reversible y depende de la dosis.

### Prurito

El prurito es un síntoma común de la mayor parte de las erupciones medicamentosas, pero también se presenta sin lesiones cutáneas como la única manifestación de intolerancia a algún fármaco. Puede presentarse prurito intenso hasta en 50% de los pacientes africanos que se tratan con antipalúdicos y desencadenan un cumplimiento deficiente del tratamiento prescrito. Es mucho más raro en caucásicos.

## ■ REACCIONES CUTÁNEAS INMUNITARIAS: BENIGNAS

### Erupciones maculopapulares

Las erupciones morbiliformes o maculopapulares (fig. 55-2) constituyen las reacciones más frecuentes de todas las desencadenadas por medicamentos, a menudo comienzan en el tronco o en las zonas de presión o traumatismo, y consisten en máculas eritematosas y pápulas que con frecuencia tienen una distribución simétrica y pueden experimentar confluencia. La afección de las mucosas es rara, con excepción de los labios que se descaman; la erupción se acompaña de prurito moderado a intenso y fiebre. El diagnóstico raras veces se facilita con los análisis de laboratorio. La biopsia cutánea es inútil en virtud de que demuestra una piel normal o cambios muy leves y no específicos. Un exantema viral es la principal consideración en el diagnóstico diferencial, sobre todo en los niños y en la enfermedad de injerto contra hospedador en el ámbito clínico apropiado. La falta de enantemas, la ausencia de síntomas en oídos, nariz y garganta y parte alta del aparato respiratorio, lo mismo que el polimorfismo de las lesiones cutáneas, apoyan una erupción medicamentosa más que viral.

Las reacciones maculopapulares por lo general aparecen al cabo de una semana de iniciado el tratamiento y persisten durante por lo menos



Figura 55-2 Erupción medicamentosa morbilliforme.

dos semanas. En ocasiones estas erupciones disminuyen o desaparecen con el uso continuado del fármaco causal. Puesto que la erupción también se agrava habrá de suspenderse el medicamento sospechado, a menos que sea indispensable. Los antihistamínicos orales, los emolientes y los baños calmantes alivian el prurito. Los esquemas breves de glucocorticoides tópicos potentes disminuyen la inflamación y los síntomas. Raras veces está indicado el tratamiento general con glucocorticoides.

### Urticaria/angioedema

La *urticaria* es el segundo tipo de reacción cutánea a los fármacos más frecuente. Sin embargo, la “alergia medicamentosa” explica no más de 10 a 20% de los casos de urticaria aguda. Es una reacción cutánea caracterizada por pápulas pruriginosas, enrojecidas de tamaño variable. Las lesiones individuales raras veces persisten por más de 24 h. A los tejidos dérmicos y subcutáneos con edema intenso se les denomina *angioedema*. El angioedema puede afectar mucosas respiratorias y gastrointestinales. La urticaria y el angioedema son parte de una reacción anafiláctica potencialmente letal.

La urticaria desencadenada por fármacos se debe a tres mecanismos: un mecanismo dependiente de IgE, complejos inmunitarios en la circulación (enfermedad del suero) y activación no inmunitaria de vías efectoras. Las reacciones urticarianas dependientes de IgE por lo general se presentan en las primeras 36 h después de la administración del fármaco, pero pueden presentarse al cabo de algunos minutos. En general, la urticaria provocada por complejos inmunitarios que acompaña a la enfermedad del suero se presenta seis a 12 días después del contacto inicial. En este síndrome, la erupción urticariana se acompaña de fiebre, hematuria, artralgias, disfunción hepática y síntomas neurológicos. Algunos medicamentos como los NSAID, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), los antagonistas de la angiotensina II y los colorantes radiográficos, desencadenan reacciones urticarianas, angioedema y anafilaxia sin que se presenten anticuerpos específicos para el fármaco, por medio de la desgranulación directa de mastocitos.

Si bien los inhibidores de la ACE, el ácido acetilsalicílico, la penicilina y los productos hemáticos son las causas más frecuentes de erupciones urticarianas, se ha observado urticaria en relación con casi todos los medicamentos. Los fármacos también producen urticaria crónica, la cual persiste por más de seis semanas. El ácido acetilsalicílico a menudo exacerba este problema.

El tratamiento de la urticaria o el angioedema depende de la gravedad de la reacción y la rapidez de su evolución. En los casos graves, con afectación respiratoria o cardiovascular, la adrenalina representa la base del tratamiento, pero su efecto es menor en pacientes que utilizan bloqueadores  $\beta$ . Es útil el tratamiento con glucocorticoides de acción general, a veces administrados por vía intravenosa. Además de suspender el fármaco causante, en pacientes que sólo tienen síntomas cutáneos pero no síntomas de angioedema o de anafilaxia, los antihistamínicos orales suelen ser suficientes.

### Erupciones medicamentosas en el mismo sitio

Estas reacciones se caracterizan por una o más lesiones eritematosas bien delimitadas, que a veces desencadenan la formación de una vesícula.

Se presenta hiperpigmentación después que se resuelve la inflamación aguda. Con la administración repetida del fármaco, la lesión experimenta recidiva en el mismo sitio. Las lesiones a menudo afectan labios, manos, piernas, rostro, genitales y mucosa oral y ocasionan una sensación urente. La mayoría de los pacientes presenta múltiples lesiones. Las erupciones medicamentosas que aparecen en el mismo sitio se han relacionado con fenoltaleína (en laxantes), sulfonamidas, tetraciclinas, NSAID y barbitúricos. En Europa se han utilizado las pruebas con parche para ayudar a establecer la causa.

## ■ REACCIONES CUTÁNEAS INMUNITARIAS: GRAVES

### Vasculitis

La vasculitis cutánea de vasos pequeños a menudo se presenta como lesiones purpúricas palpables que pueden generalizarse o limitarse a las extremidades inferiores u otras zonas declives (cap. 326). También se presentan lesiones urticarianas, úlceras y vesículas hemorrágicas. La vasculitis también puede afectar a otros órganos, entre los que se incluyen hígado, riñón, encéfalo y articulaciones. Entre 10 y 15% de todas las vasculitis tienen que ver con fármacos. La infección, las neoplasias malignas y las colagenopatías vasculares son la causa en la mayor parte de los casos.

El propiltiouracilo desencadena una vasculitis cutánea que se acompaña de leucopenia y esplenomegalia. Los cambios inmunofluorescentes directos en estas lesiones sugieren depósito de complejos inmunitarios. Los fármacos implicados en la vasculitis comprenden alopurinol, tiazidas, sulfonamidas, otros antimicrobianos y diversos NSAID. La presentación de eosinófilos en el infiltrado perivascular de la biopsia cutánea indica una mayor probabilidad de que la causa sea un medicamento.

### Erupciones pustulosas

La pustulosis eritematosa generalizada aguda es un tipo de reacción rara, que a menudo se relaciona con la administración de fármacos. Por lo general comienza en el rostro o en las zonas intertriginosas, y son pústulas no foliculares superpuestas a la piel eritematosa y edematosa que pueden experimentar coalescencia y desencadenar ulceración superficial. Es difícil distinguir esta erupción de la necrólisis epidérmica tóxica en las etapas iniciales. Es importante una biopsia de piel, que demuestra pústulas dispersas en la parte superior de la epidermis en vez de la necrosis de todo el espesor que caracteriza a la necrosis epidérmica tóxica. Se presenta fiebre con incremento de los recuentos de neutrófilos, y a menudo se detecta septicemia. La psoriasis pustulosa aguda representa la principal consideración en el diagnóstico diferencial. La AGEP a menudo comienza a los pocos días de iniciar el tratamiento medicamentoso, en su mayor parte con antibióticos. En el caso de otros fármacos que la producen, como diltiazem, cloroquina, hidroxicloroquina o terbinafina, la pustulosis exantematosa generalizada aguda comienza siete a 14 días después de iniciado el tratamiento.

### Síndrome de hipersensibilidad

El síndrome de hipersensibilidad (una reacción multiorgánica inducida por fármacos), descrito por primera vez tras la administración de difenilhidantoína, también se conoce como *síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos* (DIHS, *drug-induced hypersensitivity syndrome*) y *DRESS*. Produce una erupción eritematosa difusa que se vuelve purpúrica o liquenoide y que se acompaña de múltiples de las siguientes manifestaciones: fiebre, edema facial y periorbitario, linfadenopatía generalizada, leucocitosis (a menudo con linfocitos atípicos y eosinófilos), hepatitis y en ocasiones nefritis o neumonitis. La reacción cutánea por lo general comienza dos a ocho semanas después de iniciar el medicamento y dura más tiempo que las erupciones leves una vez que se suspende la administración del mismo. Los síntomas pueden persistir por varias semanas, sobre todo la hepatitis. La erupción experimenta recidiva con la administración repetida, y son frecuentes las reacciones cruzadas entre anticonvulsivos aromáticos, como difenilhidantoína, carbamazepina y barbitúricos. Otros medicamentos que ocasionan este síndrome son lamotrigina, minoxiclina, dapsona, alopurinol y sulfonamidas, lo mismo que abacavir y zalcitabina en pacientes infectados con VIH. Es posible que la hipersensibilidad a los metabolitos reactivos de los medicamentos, hidroxilamina para sulfametoxazol y oxidación de are-



nos para los anticonvulsivos aromáticos, tenga que ver en la patogenia de DRESS. En este síndrome se ha comunicado con frecuencia la reactivación de los virus del herpes, sobre todo el virus del herpes 6. Todavía no se ha esclarecido la participación de la infección viral; es posible que contribuya a las manifestaciones crónicas como hepatitis o encefalitis. Se han informado tasas de mortalidad de hasta 10%, pero la más alta es para la hepatitis. Se inician glucocorticoides de acción general (prednisona, 1.5 a 2 mg/kg/día) y se reduce la dosis en forma gradual en el transcurso de ocho a 12 semanas. Los glucocorticoides tópicos de gran potencia también son útiles. En todos los casos, es necesaria la suspensión rápida del fármaco sospechado. Se vigila muy de cerca a los pacientes para confirmar la resolución de la disfunción orgánica o la aparición de una tiroiditis autoinmunitaria tardía (hasta seis meses).

### Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Estos dos trastornos se caracterizan por vesículas y desprendimiento de la epidermis a consecuencia de necrosis epidérmica en pacientes que no tienen una inflamación cutánea sustancial. En la actualidad se describen como síndrome de Stevens-Johnson (SJS) los casos de vesículas que aparecen en máculas oscuras o purpúricas en las cuales se forman y se desprenden vesículas en menos del 10% de toda el área de superficie corporal. Se utiliza el término *superposición de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica* para describir los casos de desprendimiento de 10 a 30%, y se describen como *necrólisis epidérmica tóxica* (TEN) los casos con un desprendimiento de más del 30%. El eritema multiforme mayor en la actualidad es considerado por la mayoría de los médicos como una entidad diferente al SJS. El eritema multiforme (EM) se caracteriza por daño de la mucosa y lesiones verdaderas con forma de “tiro al blanco” o lesiones elevadas atípicas que se distribuyen sobre todo en las extremidades y con desprendimiento escaso de la piel. En general, el eritema multiforme es desencadenado por infecciones, sobre todo virus de herpes simple o *Mycoplasma pneumoniae*.

Los pacientes con SJS, SJS/TEN o TEN al principio presentan síntomas agudos, lesiones cutáneas dolorosas, fiebre >39°C, faringitis y alteraciones visuales consecutivas a lesiones de la mucosa y oculares. Las afectaciones intestinales y pulmonares conllevan un pronóstico desfavorable, igual que un desprendimiento epidérmico más extenso y la edad avanzada. Alrededor del 10 al 30% de las personas afectadas por SJS y TEN, respectivamente, fallece a causa de su enfermedad. Los medicamentos que con mayor frecuencia ocasionan SJS y TEN son sulfonamidas antiinfecciosas, nevirapina, alopurinol, lamotrigina, anticonvulsivos aromáticos y NSAID derivados del oxicam. Hasta ahora no hay algún tratamiento de eficacia demostrada para el SJS o la TEN. Los mejores resultados se obtienen cuando se establece el diagnóstico en una etapa inicial, se suspende de inmediato cualquier medicamento sospechado y se brinda tratamiento de apoyo, con atención especial a complicaciones oculares e infección. La biopsia de piel congelada ayuda a establecer un diagnóstico rápido. Al principio de la enfermedad vale la pena administrar glucocorticoides de acción general (prednisona, 1 a 2 mg/kg), pero el uso prolongado de glucocorticoides aumenta la mortalidad. Después de un gran entusiasmo inicial por la inmunoglobulina intravenosa (IVIG) en el tratamiento del SJS y TEN, la información más reciente indica que la IVIG carece de utilidad en estos pacientes. No hay estudios con asignación al azar que valoren de forma más definitiva el beneficio potencial de los glucocorticoides de acción general y la IVIG; son difíciles de llevar a cabo pero necesarios.

## FÁRMACOS DE INTERÉS ESPECIAL

### ■ ALOPURINOL

Junto con las sulfonamidas y los antiepilépticos, el alopurinol es uno de los “sospechosos habituales” que suelen desencadenar erupciones maculopapulares leves (en por lo menos 3% de los usuarios) y también ocasionan reacciones más graves, entre las que se incluyen hipersensibilidad/DRESS y SJS/TEN; los pacientes con HLA B\*5801 son muy sensibles a estas reacciones graves.

### ■ FÁRMACOS ANTI-VIH

En ensayos clínicos, las combinaciones de tratamientos antirretrovirales de gran actividad a menudo se acompañaron de “erupciones medicamentosas” en una proporción  $\geq 10\%$ . Hay dos fármacos que se han rela-

cionado con riesgos específicos: la nevirapina y el abacavir. La nevirapina tiene un riesgo elevado de erupciones maculopapulares y un riesgo muy alto (alrededor de uno en 1 000) de SJS o TEN. Está demostrado que el aumento gradual de las dosis diarias disminuye el riesgo de erupciones leves, pero no omite el riesgo de las reacciones graves. El abacavir conlleva un riesgo de reacciones de hipersensibilidad de 4 a 5%, lo cual es notable dada la presentación simultánea de síntomas que sugieren una reacción de tipo I (disnea, diarrea, hipotensión arterial, choque con la administración repetida) y signos de hipersensibilidad tardía (exantema, hepatitis de inicio tardío). El riesgo es menor en pacientes de ascendencia africana y se correlaciona bastante con antígeno leucocítico humano B\*5701. La evidencia respalda las pruebas con parche para detectar hipersensibilidad al abacavir y se están estudiando otros métodos de detección molecular para identificar a las personas sensibles.

### ■ PENICILINA

La frecuencia de reacciones cutáneas con este antimicrobiano es de casi 1%. Alrededor del 85% de las reacciones cutáneas a la penicilina es morbiliforme y cerca del 10% es urticaria o angioedema. La anafilaxia y la enfermedad del suero al parecer se deben a anticuerpos IgG en el suero.

Las reacciones tardías, en especial erupciones maculopapulares, son mucho más frecuentes con las aminopenicilinas, y afectan del 4 al 7% de los usuarios. Más adelante en este capítulo se aborda el tema de la reactividad cruzada entre los antibióticos lactámicos  $\beta$  y la prevención del riesgo de anafilaxia (“Tratamiento de un paciente con una erupción medicamentosa”). Cerca del 10% de los pacientes alérgicos a la penicilina también es alérgico a las cefalosporinas.

### ■ ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

La mayor parte de los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), entre los que se incluyen el ácido acetilsalicílico, producen síntomas alérgicos inmediatos en individuos susceptibles. Cerca del 1% de las personas experimenta urticaria o angioedema y casi la mitad (0.5%) presenta rinosinusitis y asma. La urticaria y el angioedema se retrasan hasta 24 h y pueden presentarse a cualquier edad. El síndrome de rinosinusitis-asma generalmente sobreviene al cabo de 1 h después de la administración del fármaco. Las recidivas son frecuentes y pueden complicarse con infecciones nasales y sinusales, poliposis, secreciones sanguinolentas y eosinofilia nasal. En muchos individuos con este síndrome, puede sobrevenir asma potencialmente letal en cualquier momento que vuelvan a tomar NSAID. Para comprobar la relación de los síntomas con la administración de NSAID se necesitan antecedentes claros de síntomas que aparecen después de la ingestión de medicamentos o una exposición por vía oral. Este procedimiento debe realizarse sólo en un medio hospitalario y por personal experimentado. Es común la reactividad cruzada entre los NSAID que inhiben la ciclooxigenasa (COX) 1, en tanto que es menos frecuente la reactividad a los inhibidores de la COX-2. La reacción es farmacológica, y los pacientes que son sensibles a los NSAID no pueden identificarse mediante la valoración del anticuerpo IgE al ácido acetilsalicílico, la sensibilización linfocítica o las pruebas inmunológicas *in vitro*.

Hay otras reacciones que pueden presentarse con los NSAID, por ejemplo, la fototoxicidad con múltiples fármacos, un modelo de seudoporfirina que a menudo guarda relación con el naproxeno, el síndrome de hipersensibilidad/DRESS (derivados del oxicam, inhibidores de la COX-2) y el SJS o la TEN (fenilbutazona, derivados del oxicam).

### ■ MEDIOS DE CONTRASTE RADIOGRÁFICO

Un gran número de pacientes está expuesto a agentes de contraste radiográfico, que pueden ocasionar reacciones adversas. Los de gran osmolalidad tuvieron una probabilidad cinco veces mayor de desencadenar urticaria (1%) o anafilaxia que los medios de osmolalidad baja más recientes. Las reacciones graves son raras con cualquier tipo de medio de contraste. Cerca de un tercio de los pacientes con reacciones leves a la exposición previa reacciona al repetirse la administración. El tratamiento preliminar con prednisona y difenhidramina disminuye las frecuencias de reacción. A las personas con una reacción a un medio de contraste de gran osmolalidad se les administrará medios de osmolalidad baja cuando necesiten otros estudios con medios de contraste.



Se observó una relación nueva entre ciertos medios de contraste con gadolinio y la fibrosis nefrótica sistémica, enfermedad esclerosante de la piel que en pocas ocasiones se acompaña de lesiones en los órganos internos; un factor de riesgo importante es la nefropatía avanzada.

### ■ ANTICONVULSIVOS

El fenobarbital, la difenilhidantoína y la carbamazepina, entre los anticonvulsivos más antiguos, y la lamotrigina entre los más recientes, se acompañan de muchos tipos de reacciones graves en los adultos y una alta frecuencia de reacciones menos graves en los niños. Estos fármacos son los que conllevan el riesgo más alto de SJS, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de hipersensibilidad en pacientes con buena respuesta inmunitaria. En los chinos Han (véase antes) hay una relación significativa entre HLA y los efectos secundarios de los anticonvulsivos. Los anticonvulsivos aromáticos pueden desencadenar un síndrome deseudolinfoma, así como hiperplasia de las encías.

La tasa general de exantema por lamotrigina es menor en los pacientes cuyas dosis se incrementan en forma gradual, pero no queda muy claro si el riesgo de una reacción más grave disminuye si se aumenta en forma lenta la dosis. Los pacientes que también toman valproato, que incrementa la concentración de lamotrigina y prolonga su semivida, tienen más riesgo de sufrir reacciones cutáneas.

### ■ SULFONAMIDAS

Las sulfonamidas antibacterianas tienen un riesgo bastante alto de ocasionar erupciones cutáneas y están entre los fármacos implicados con más frecuencia en el SJS y en la necrólisis epidérmica tóxica. La combinación sulfametoxazol y trimetoprim a menudo desencadena reacciones cutáneas adversas en pacientes con sida (cap. 182). La desensibilización a menudo da resultado en los enfermos con sida que tienen erupciones morbiliformes, pero no es recomendable en aquellos que manifestaron eritrodermia o una reacción ampollosa en respuesta a la administración previa de una sulfonamida. Las tasas de reacción son mucho más bajas con las sulfonamidas que no son antibióticos, como los diuréticos o los antidiabéticos. La reactividad cruzada entre las sulfonamidas que son antibióticos y las que no lo son, por lo general es rara.

### ■ VANCOMICINA

La vancomicina produce dos reacciones cutáneas infrecuentes, pero reconocibles: la dermatosis ampollosa lineal por IgA (una erupción ampollosa transitoria) y el *síndrome del hombre rojo*. Este último ocurre durante la infusión intravenosa rápida de la vancomicina. Se considera que es una reacción anafilactoide relacionada con la histamina y se caracteriza por rubefacción, erupción maculopapular difusa, hipotensión y, en casos excepcionales, paro cardíaco.

### ■ FÁRMACOS UTILIZADOS EN LA QUIMIOTERAPIA DEL CÁNCER

Puesto que muchos fármacos utilizados en la quimioterapia antineoplásica inhiben la división celular, los elementos de la piel que experimentan proliferación rápida, como pelo, mucosas y apéndices, son sensibles a sus efectos. Como resultado, la estomatitis y la alopecia figuran entre los efectos secundarios más frecuentes dependientes de la dosis de quimioterapia. Se han descrito diversas anomalías ungueales: onicólisis, distrofia, líneas de Beau, líneas blancas y pigmentación. La celulitis estéril y la flebitis y ulceración de las zonas de presión se presentan con muchos de estos fármacos. También se ha comunicado la presentación de acroeritema, que comienza con disestesia y va sucedido de enrojecimiento y de una erupción edematosa y dolorosa de las palmas y las plantas; es causado por la citarabina, la doxorubicina, el metotrexato y el 5-fluorouracilo. La piridoxina alivia los síntomas del eritema acral. Asimismo, se ha observado urticaria, angioedema y dermatitis exfoliativa, lo mismo que hiperpigmentación local y difusa.

La hipersensibilidad al carboplatino o al cisplatino no es rara (con una frecuencia de 10 a 20%) en pacientes que reciben múltiples tratamientos con estos fármacos. Probablemente es mediada por IgE. En 10 a 20% de los individuos que reciben paclitaxel, aun cuando se les administre antes glucocorticoides y antagonistas de los receptores de histamina H(1) y H(2), también se observan reacciones moderadas a graves que incluyen disnea e hipotensión.

El cetuximab y otros antagonistas de los receptores de EGF inducen la aparición de erupciones foliculares y lesiones ungueales después de un intervalo promedio de 10 días en la mayor parte de los casos. Los antagonistas de los receptores de EGF producen con frecuencia xerosis, erupciones eczematosas y prurito. La magnitud de la erupción guarda relación con su efecto antineoplásico. Se recomienda administrar antibióticos por vía general, fármacos tópicos contra el acné y tratamiento paliativo. El sorafenib, inhibidor de la tirosina cinasa, genera algunas veces erupciones foliculares y erupciones ampollasas con disestesia en las palmas de las manos y plantas de los pies.

### ■ GLUCOCORTICOIDES

Tanto los glucocorticoides generales como los tópicos producen diversas modificaciones en la piel, en especial erupciones acneiformes, atrofia, estrias y otros estigmas del síndrome de Cushing, y en dosis suficientemente altas retrasan la cicatrización de las heridas. Los pacientes que utilizan glucocorticoides tienen un riesgo más elevado de infecciones bacterianas, levaduriformes y micóticas de la piel, que pueden confundirse con erupciones medicamentosas pero que más bien son efectos secundarios de los fármacos. La alergia a los glucocorticoides también se presenta como una dermatitis por contacto a formulaciones tópicas o como reacciones generales, entre las que se incluye la anafilaxia.

### ■ TRATAMIENTOS CON PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Éstos incluyen citocinas, antagonistas de citocinas y anticuerpos monoclonales. Las reacciones en el sitio de inyección son el efecto adverso más frecuente. La gravedad varía de eritema leve a inflamación profunda y necrosis. En la mayor parte de los casos, es posible continuar el tratamiento y con el tiempo disminuirá la gravedad de las reacciones.

Al igual que todas las proteínas extrañas, los anticuerpos monoclonales pueden desencadenar urticaria, angioedema, reacciones anafilácticas y enfermedad del suero. Algunas veces se producen anticuerpos desactivadores contra el fármaco, en particular con infliximab, lo que se previene con la administración simultánea de dosis bajas de metotrexato.

La alopecia es una complicación frecuente del IFN- $\alpha$ . Una "dermatitis" muy pruriginosa es común en quienes reciben IFN y ribavirina por hepatitis C. Se ha comunicado la inducción o la exacerbación de diversos trastornos mediados por factores inmunitarios, sobre todo lupus eritematoso, tras el empleo de múltiples productos biológicos (interleucina 2, IFN- $\alpha$ , agentes anti-TNF- $\alpha$ ). El factor estimulante de colonias de granulocitos desencadena diversas dermatosis neutrofilicas, entre las que se incluyen síndrome de Sweet y piodermia gangrenosa, y exagera la psoriasis.

### ■ ANTIPALÚDICOS

Los antipalúdicos se utilizan como tratamiento de diversas enfermedades de la piel, entre las que se incluyen las manifestaciones cutáneas del lupus y la erupción polimorfa por la luz, pero también desencadenan reacciones cutáneas. La más frecuente es el prurito, el cual se presenta hasta en 50% de los pacientes africanos que reciben cloroquina y puede ser de tal gravedad que sea motivo para suspender el tratamiento. Los antipalúdicos ocasionan alteraciones en la pigmentación, entre las que se incluyen pigmentación negra del rostro, mucosas y regiones pretibial y subungueal. La quinacrina (mepacrina) ocasiona una pigmentación cutánea amarilla y generalizada.

Entre las reacciones menos frecuentes están las erupciones pustulosas (pustulosis exantematosas generalizadas agudas) e hipersensibilidad y reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos.

## TRATAMIENTO DE UN PACIENTE CON UNA ERUPCIÓN MEDICAMENTOSA

Hay cuatro preguntas importantes a las cuales hay que dar respuesta cuando se atiende una erupción:

1. ¿Se trata de una reacción a algún medicamento?
2. ¿Es una erupción grave o el inicio de una forma que puede volverse grave?
3. ¿Qué medicamento o medicamentos se sospecha, y cuáles deben suspenderse?
4. ¿Qué se recomienda para el empleo futuro de los medicamentos?

## ■ DIAGNÓSTICO INICIAL DE LAS ERUPCIONES GRAVES

Es fundamental reconocer de inmediato las reacciones adversas a los medicamentos que pueden agravarse o poner en peligro la vida.

En el **cuadro 55-1** se enumeran las características clínicas y de laboratorio que, cuando se presentan, sugieren que la reacción es grave. En el **cuadro 55-2** se muestran las características fundamentales de las reacciones cutáneas adversas de mayor gravedad. La intensidad de los síntomas y la evolución rápida de los signos despertará la sospecha de una erupción grave. Ante cualquier duda se consultará a un dermatólogo o se referirá al paciente a un centro especializado.

## ■ CONFIRMACIÓN DE LA REACCIÓN MEDICAMENTOSA

La probabilidad de que el problema se deba a un fármaco varía con la distribución de la reacción. Sólo las erupciones medicamentosas que se producen en el mismo sitio son provocadas siempre por fármacos. Las erupciones maculopapulosas suelen ser virales en los niños y provocadas por medicamentos en los adultos. Entre las reacciones graves, la atribución a los medicamentos varía de 10 a 20% para la anafilaxia y la vasculitis y de 70 a 90% para AGEP, DRESS, SJS o TEN. La biopsia cutánea ayuda a caracterizar la reacción, pero no indica que un fármaco sea la causa. Las biometrías hemáticas y las pruebas de funcionamiento hepático y renal son importantes para valorar la afectación de órganos. La relación entre el incremento moderado de las enzimas hepáticas y el recuento eosinofílico alto es frecuente pero no específica de una reacción medicamentosa. Los estudios sanguíneos que podrían identificar alguna otra causa, las pruebas de anticuerpo antinuclear y el estudio serológico o la reacción en cadena de la polimerasa para detectar infecciones son muy importantes en la valoración final de las causas.

## ■ CUÁLES MEDICAMENTOS SOSPECHAR Y SUSPENDER

La mayor parte de los casos de erupciones medicamentosas se presenta durante el primer esquema de tratamiento con una nueva sustancia, después de una demora que varía con el tipo de reacción.

Una notable excepción es la urticaria y la anafilaxia mediada por IgE que necesitan sensibilización previa y que se presentan al cabo de unos minutos a pocas horas después de repetir la administración. El tiempo característico que transcurre entre el inicio del tratamiento y la reacción

son de cuatro a 14 días en las erupciones maculopapulosas, de siete a 21 días en el SJS y la TEN, y de 14 a 48 días en el DRESS. Los fármacos administrados por primera vez con una relación temporal pertinente son los principales sospechosos. Los otros dos elementos de importancia para sospechar la causalidad en esta etapa son: 1) la experiencia previa con el medicamento en la población y 2) las posibles causas alternativas.

La decisión de continuar o suspender cualquier fármaco dependerá de la gravedad de la reacción, la gravedad de la enfermedad primaria, el grado de sospecha de la causalidad y la posibilidad de administrar otro tratamiento que sea más seguro. En muchos casos, cuando se ha tomado la decisión de “tratar” una erupción, el exantema desaparece al cabo de unos días. Esto se observó en pacientes con sida tratados de infecciones oportunistas con sulfonamidas antibacterianas. Sin embargo, la decisión de tratar durante el curso de una erupción sigue siendo la excepción, y el suspender todo medicamento sospechado, la regla general. Por otra parte, no se acostumbra suspender fármacos que no son sospechosos o que son importantes para el paciente, por ejemplo, antidiabéticos o antihipertensivos. Esta estrategia evita la renuencia al empleo futuro de estos medicamentos.

## ■ RECOMENDACIONES PARA EL EMPLEO FUTURO DE FÁRMACOS

Los objetivos son: 1) prevenir la recidiva de la erupción medicamentosa y 2) no afectar los futuros tratamientos al contraindicar fármacos que por lo demás son útiles. Se comienza con una valoración minuciosa de la relación causal entre el fármaco y el problema. La causalidad farmacológica se valora con base en el tiempo de aparición de la reacción, la valoración de otras posibles causas, el efecto de suspender o continuar el medicamento y el conocimiento de los fármacos que se han relacionado con la reacción observada. La combinación de estos criterios lleva a considerar la causalidad como definitiva, probable, posible o improbable.

Un medicamento con una causalidad “improbable” o que se ha continuado cuando la reacción mejoró o que se ha vuelto a administrar sin que haya ocurrido alguna reacción, se puede administrar sin riesgo.

Un medicamento con una causalidad “definitiva” o “probable” estará contraindicado, y se le dará una tarjeta de advertencia al paciente.

Un medicamento con una causalidad “posible” puede ser motivo de estudios adicionales, lo que dependerá de la posible necesidad de este medicamento para un tratamiento futuro.

Todavía es motivo de debate la utilidad de las pruebas de medicamentos. Se han ideado muchas pruebas *in vitro*, pero el valor diagnóstico de estas pruebas no se ha valido en alguna serie extensa de pacientes afectados, de manera que tales estudios tienen fines de investigación y no clínicos. En los pacientes con un antecedente que sugiere reacciones inmediatas a la penicilina mediadas por IgE, las pruebas cutáneas con determinantes mayores y menores de penicilinas o cefalosporinas han ayudado a identificar a los pacientes con riesgo de reacciones anafilácticas a estos fármacos. Sin embargo, las pruebas cutáneas por sí solas conllevan un pequeño riesgo de anafilaxia. Cuando son negativas no descartan por completo la reactividad mediada por IgE, pero el riesgo de anafilaxia en respuesta a la administración de penicilina en pacientes con pruebas cutáneas negativas es de casi 1%, en tanto que cerca de dos tercios de los pacientes con una prueba cutánea positiva experimentan una respuesta alérgica cuando reciben de nuevo un medicamento. En los casos de reacciones tardías a los fármacos, es más cuestionable la utilidad clínica de las pruebas cutáneas. Por lo menos una de alguna combinación de varias pruebas (punción, parche e intradérmicas) es positiva en 50 a 70% de los pacientes con una reacción “definitivamente” atribuida a un medicamento específico. Es probable que esta baja sensibilidad contribuya al hecho de que la administración repetida de medicamentos que han resultado negativos en las pruebas ha producido hasta 17% de erupciones.

## ■ SENSIBILIDAD CRUZADA

Dada la posibilidad de sensibilidad cruzada entre fármacos que tienen una relación química, muchos médicos recomiendan evitar no sólo el medicamento que provocó la reacción, sino también todos los del mismo grupo.

**CUADRO 55-1** Datos clínicos y de laboratorio relacionados con manifestaciones clínicas cutáneas más graves provocadas por medicamentos

### Cutáneos

- Eritema confluyente
- Edema facial o afectación central de la cara
- Dolor cutáneo
- Púrpura palpable
- Lesiones en diana
- Necrosis cutánea
- Ampollas o desprendimiento epidérmico
- Signo de Nikolsky positivo
- Erosiones de mucosas
- Urticaria
- Edema de la lengua

### Generales

- Fiebre alta (temperatura >40°C)
- Adenomegalia
- Artralgia o artritis
- Disnea, sibilancias, hipotensión

### Resultados de laboratorio

- Recuento eosinofílico >1 000  $\mu$ l
- Linfocitosis con linfocitos atípicos
- Pruebas de función hepática o renal anormal

Fuente: Adaptado de Roujeau y Stern.

**CUADRO 55-2** Manifestaciones clínicas de algunas reacciones farmacológicas cutáneas graves

Diagnóstico	Lesiones de la mucosa	Lesiones cutáneas típicas	Signos y síntomas frecuentes	Otras causas no vinculadas con medicamentos
Síndrome de Stevens-Johnson	Erosiones por lo general en $\geq 2$ sitios	Pequeñas vesículas en máculas purpúricas oscuras o dianas atípicas: zonas raras de confluencia; desprendimiento $\leq 10\%$ del área de superficie corporal	La mayor parte de los casos se acompaña de fiebre	En 10-20% no se determina la causa
Necrólisis epidérmica tóxica <sup>a</sup>	Erosiones por lo general en $\geq 2$ sitios	Lesiones individuales similares a las observadas en el síndrome de Stevens-Johnson; eritema confluyente; la capa externa de epidermis se separa fácilmente de la capa basal con presión lateral; túnica grande de epidermis necrótica; desprendimiento total $>30\%$ del área de superficie corporal	Prácticamente todos los casos incluyen fiebre, "insuficiencia cutánea aguda", leucopenia	En 10-20% no se determina la causa
Síndrome de hipersensibilidad	Poco frecuentes	Erupción cutánea exantemática grave (puede volverse purpúrica), dermatitis exfoliativa	30 a 50% de los casos se acompañan de fiebre, linfadenopatía, hepatitis, nefritis, carditis, eosinofilia y linfocitos atípicos	Linfoma cutáneo
Pustulosis exantemática generalizada aguda	Cerca del 20% de las erosiones en la boca y en la lengua	Pústulas pequeñas que al inicio no son foliculares superpuestas a eritema edematoso, que a veces produce úlceras superficiales	Fiebre, sensación urente, prurito, edema facial, leucocitosis, hipocalcemia	Infección
Enfermedad del suero o reacciones similares a la enfermedad del suero	No se presentan	Lesiones morbiliformes, a veces con urticaria	Fiebre, artralgias	Infección
Necrosis provocada por anticoagulantes	Poco frecuentes	Eritema y luego púrpura y necrosis, sobre todo en zonas adiposas	Dolor en zonas afectadas	Coagulopatía intravascular diseminada, septicemia
Angioedema	A menudo afectadas	Urticaria o edema de la parte central de la cara	Disnea, colapso cardiovascular	Picaduras de insectos, alimentos

<sup>a</sup> Puede haber superposición del síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica con manifestaciones de ambos y desprendimiento de 10 a 30% del área de superficie corporal.

Fuente: Adaptado de Roujeau y Stern.

Hay dos tipos de sensibilidad cruzada. Las reacciones que dependen de una interacción farmacológica recurren con todos los fármacos que tienen acción específica en la misma vía metabólica, tengan o no la misma estructura. Este es el caso del angioedema ocasionado por los NSAID y los inhibidores de la ACE. En esta situación, el riesgo de recurrencia varía con el medicamento en una clase particular; sin embargo, suele recomendarse evitar todos los fármacos de esta clase. La otra sensibilidad cruzada se manifiesta en el riesgo de que medicamentos que tienen una estructura similar sean reconocidos en forma cruzada por el sistema inmunitario. Esto representa un verdadero problema en el caso de los antiepilépticos aromáticos (barbitúricos, difenilhidantoína, carbamazepina), y se presenta hasta en 50% de las reacciones a un segundo medicamento en pacientes que reaccionaron ya a uno. En el caso de otros fármacos, la información recabada *in vitro* e *in vivo* sugirió que la reactividad cruzada existía sólo entre compuestos con estructuras químicas muy similares. Los linfocitos específicos para el sulfametoxazol en ocasiones reconocen algunas otras sulfonamidas antibacterianas pero no diuréticos, antidiabéticos o NSAID anti-COX2 con un grupo de sulfonamidas.

Información reciente sugiere que si bien el riesgo de erupción medicamentosa a otro fármaco se incrementó en personas con una reacción previa, es probable que "la sensibilidad cruzada" no sea la explicación de este fenómeno. Por ejemplo, las personas con un antecedente de una reacción alérgica a la penicilina tuvieron un mayor riesgo de presentar una reacción a sulfonamidas antibacterianas que a una cefalosporina. Estos datos sugieren que la lista de medicamentos que habrá de evitarse después de una reacción medicamentosa deberá limitarse al causal y a pocos medicamentos muy similares. Debido a las pruebas cada vez

mayores de que algunas reacciones cutáneas graves a los medicamentos están relacionadas con los genes HLA, tal vez sea prudente recomendar a los familiares de primer grado de pacientes con reacciones cutáneas graves que también eviten estos fármacos causales. La desensibilización puede considerarse en quienes tienen un antecedente de reacción a un medicamento que debe administrarse nuevamente. Se ha demostrado la eficacia de tales procedimientos en casos de reacción inmediata a la penicilina y de pruebas cutáneas positivas, reacciones anafilácticas a la quimioterapia con platino, y reacciones tardías a sulfonamidas en pacientes con sida. Se dispone de diversos protocolos, entre los que se incluyen las vías oral y parenteral. La desensibilización por vía oral al parecer conlleva menos riesgo de anafilaxia, sea cual sea la forma en que se realice. Después de la desensibilización, muchos pacientes experimentan reacciones que no son potencialmente letales durante el tratamiento con el medicamento causal.

#### ■ NOTIFICACIÓN

Toda reacción grave a medicamentos habrá de notificarse a un organismo oficial o a los laboratorios farmacéuticos (p. ej., *medwatch*, <http://www.fda.gov/safety/medwatch/default.htm>). Dado que las reacciones graves ocurren muy pocas veces como para detectarse en los ensayos clínicos previos a la comercialización, las notificaciones espontáneas son de importancia decisiva para la detección oportuna de complicaciones inesperadas que ponen en peligro la vida. Para que sea de utilidad, el informe debe contener suficientes detalles que permitan verificar la gravedad y la causalidad por el medicamento. Esto permite reconocer casos similares que pueden notificarse por diferentes fuentes.



## AGRADECIMIENTO

Se reconoce al Dr. Jean-Claude Roujeau su contribución para este capítulo en la edición anterior.

## LECTURAS ADICIONALES

- AUQUIER-DUNANT A et al: Severe cutaneous adverse reactions. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: Results of an international prospective study. *Arch Dermatol* 138:1019, 2002
- BACHOT N, ROUJEAU JC: Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol* 4:561, 2003
- BIGBY M: Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol* 137:765, 2001
- ELIASZEWICZ M et al: Prospective evaluation of risk factors of cutaneous drug reactions to sulfonamides in patients with AIDS. *J Am Acad Dermatol* 47:40, 2002
- HIRSCH LJ et al: Predictors of lamotrigine-associated rash. *Epilepsia* 47:318, 2006
- HUNG SI et al: HLA B\*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:4134, 2005
- LANGE-ASSCHENFELDT C et al: Cutaneous adverse reactions to psychotropic drugs: data from a multicenter surveillance program. *J Clin Psychiatry* 70:1258, 2009
- LIN D, TUCKER MJ, RIEDER MJ: Increased adverse drug reactions to antimicrobials and anticonvulsants in patients with HIV infection. *Ann Pharm* 40:1594, 2006
- MOCKENHAUPT M et al: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-Study. *J Invest Dermatol* 128:35, 2008
- PERAZELLA MA: Advanced kidney disease, gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis: The perfect storm. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 18:519, 2009
- PHILLIPS EJ, MALLAL SA: HLA and drug-induced toxicity. *Curr Opin Mol Therap* 11:231, 2009
- ROUJEAU JC, STERN RS: Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 331:1272, 1994

# CAPÍTULO 56

## Fotosensibilidad y otras reacciones a la luz

Alexander G. Marneros  
David R. Bickers

### RADIACIÓN SOLAR

La luz solar es la fuente más notable y evidente de bienestar en el ambiente. Entre los múltiples beneficios que aportan los rayos solares a la salud humana destacan su calor y su participación en la síntesis de vitamina D; sin embargo, la exposición aguda o crónica a los rayos del sol también tiene consecuencias nocivas. Se han identificado pocos efectos de la exposición a la luz solar además de los que afectan la piel, pero la exposición a esa forma de energía constituye la causa principal de cáncer cutáneo en el ser humano y también puede tener efectos inmunodepresores. La energía actínica que llega a la superficie de la Tierra se limita a los componentes de la franja ultravioleta (UV), de la luz visible y parte de la infrarroja. El límite en el extremo corto de la radiación UV se sitúa más o menos en los 290 nm, lo cual debe atribuirse más bien al ozono de la estratosfera, formado por radiación ionizante de fuerte carga energética, el cual impide que penetre a la superficie terrestre la radiación solar de menor longitud de onda que, por su mayor carga energética, puede resultar más dañina. Por tal razón, la preocupación por la desaparición de la capa de ozono ocasionada por la liberación de clorofluorocarbonos en la atmósfera ha obligado a concertar acuerdos internacionales encaminados a reducir la producción de tales productos secundarios. Las mediciones del flujo solar indican que existen variaciones regionales de hasta 20 veces en la cantidad de energía de 300 nm que alcanza la superficie de la Tierra. Esta variabilidad se relaciona en parte con efectos estacionales, con el recorrido de transmisión de la luz solar

a través del ozono y del aire (aumento de 4% por cada 300 m de altitud), con la latitud (mayor intensidad a menor latitud) y con la cantidad de nubes, niebla y contaminación.

Los principales componentes del espectro de acción fotobiológica que pueden afectar la piel del ser humano son las longitudes de onda UV y visible comprendidas entre 290 y 700 nm. Además, las longitudes de onda de más de 700 nm en el espectro infrarrojo emiten ante todo calor y, en determinadas circunstancias, pueden exacerbar los efectos patológicos de la energía de los espectros UV y visible.

La luz ultravioleta que alcanza al planeta representa <10% del total de la energía solar incidente, y se ha dividido de manera arbitraria en dos grandes sectores, luz UV-B y luz UV-A, que constituyen las longitudes de onda entre 290 y 400 nm. La longitud de onda de la luz UV-B está entre los 290 y 320 nm; esta parte del espectro fotobiológico es la más eficaz para producir eritema o enrojecimiento de la piel humana, y por eso a veces se denomina "espectro de quemadura solar". La luz UV-A incluye las longitudes de onda entre 320 y 400 nm y, en comparación con la luz ultravioleta B, la posibilidad de que cause enrojecimiento de la piel es unas 1 000 veces menor. El ojo humano percibe la luz con longitudes de onda entre 400 y 700 nm. La energía fotónica del espectro visible no daña la piel si no interviene alguna sustancia química fotosensibilizante. Sin la absorción de energía por parte de una molécula no se producirá fotosensibilización. Por tanto, el *espectro de absorción* de una molécula se define como el intervalo de longitudes de onda que absorbe, mientras que el *espectro de acción* para el efecto de la radiación incidente se define como el intervalo de longitudes de onda que produce la respuesta.

La fotosensibilidad tiene lugar cuando una sustancia química absorbente de fotones (cromóforo) presente en la piel absorbe la energía incidente, se excita y transfiere la energía absorbida a diversas estructuras o al oxígeno.

### ■ RADIACIÓN ULTRAVIOLETA (UVR) Y ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LA PIEL

La piel puede dividirse en dos grandes compartimientos: la epidermis, que sería la capa externa, formada de epitelio pavimentoso estratificado, y la dermis, en plano interno o inferior, donde abundan proteínas de matriz, como la colágena y la elastina. Los dos compartimientos pueden

dañarse con la exposición a la luz solar. Ambos contienen algunos cromóforos que absorben la energía solar que reciben; por ejemplo, ácidos nucleicos, proteínas y lípidos. El estrato córneo, la capa más externa de la epidermis, absorbe en grado importante la luz UV-B, de modo que menos del 10% de las ondas de luz UV-B incidentes penetran de la epidermis a la dermis. Cerca del 3% de los rayos con longitud de onda menor de 300 nm, 20% de los de longitud de onda menor de 360 nm y 33% de la radiación visible de onda corta, llegan a la capa de células basales en la piel humana no protegida por un tono oscuro. La luz UV-A penetra con facilidad en la dermis y puede alterar proteínas estructurales y de la matriz, lo que contribuye al fotoenvejecimiento de la piel que se expone al sol en forma crónica, sobre todo en los individuos de piel clara. Por eso, las longitudes de onda más larga pueden penetrar con mayor profundidad en la piel.

### Blancos moleculares de los efectos cutáneos provocados por la radiación ultravioleta (UVR)

El DNA epidérmico, de predominio en queratinocitos y en células de Langerhans (LC, *Langerhans cells*), que son células dendríticas presentadoras de antígeno, absorben UV-B y experimentan cambios estructurales que incluyen la formación de dímeros de ciclobutano y 6,4-fotoproductos. Tales cambios pueden ser mutágenos y son reparados a veces por mecanismos que culminan en su identificación y eliminación y el restablecimiento de secuencias normales de bases. La reparación eficaz de tales aberraciones estructurales es de importancia decisiva, porque si hay defectos en este mecanismo en DNA, habrá un riesgo alto de que surja cáncer de la piel. Por ejemplo, los individuos con xerodermia pigmentosa (XP), que es un trastorno autosómico recesivo, se caracterizan por la deficiencia variable en la reparación de fotoproductos inducidos por la luz UV, y su fenotipo cutáneo suele mostrar el aspecto coriáceo y seco de la piel fotoenvejecida en forma prematura, además de carcinoma basocelular y epidermoide y melanomas, durante los primeros 20 años de edad. Resultados de estudios de ablación génica en ratones han corroborado la importancia de genes funcionales que regulan estas vías de reparación para evitar la aparición de cáncer inducido por luz ultravioleta. Además, la incorporación de endonucleasa T4N5, enzima bacteriana de reparación del DNA, en los liposomas en un producto aplicado a la piel de sujetos con xerodermia pigmentosa, elimina de manera selectiva los dímeros pirimidínicos de ciclobutano y disminuye el grado de lesión actínica y el riesgo de cáncer de la piel. La lesión del DNA en las LC contribuye a los efectos inmunodepresores conocidos de la UV-B (véase más adelante en este capítulo “Efectos inmunitarios”).

Además del DNA, el oxígeno molecular es también objetivo de la luz UVR solar incidente y estimula la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS, *reactive oxygen species*). Estas ROS dañan los componentes cutáneos como los lípidos epidérmicos, ya sean los lípidos libres en el estrato córneo o los lípidos de la membrana celular. Asimismo, la luz UVR se dirige hacia las proteínas, lo que aumenta la formación de puentes y la degradación de las proteínas de la matriz en la dermis y, por lo tanto, genera cambios de fotoenvejecimiento conocidos como elastosis solar.

### Óptica y cromóforos cutáneos

Los cromóforos son sustancias químicas endógenas o exógenas que pueden absorber energía física. Los cromóforos endógenos de la piel son de dos tipos: 1) sustancias químicas normalmente presentes, como los ácidos nucleicos, las proteínas, los lípidos y 7-deshidrocolesterol, el precursor de la vitamina D, y 2) sustancias químicas sintetizadas en otro sitio del organismo, como las porfirinas, que circulan por la corriente sanguínea y difunden a la piel. En condiciones normales, sólo hay indicios de porfirinas en la piel, pero en las enfermedades denominadas porfirias ([cap. 358](#)) se descargan grandes cantidades de porfirinas en la circulación procedentes de la médula ósea y el hígado y son transportadas a la piel, donde absorben la energía incidente, tanto en la banda Soret alrededor de los 400 nm (visible corto) como, en menor grado, en la porción roja del espectro visible (580 a 660 nm). Esto produce lesiones estructurales de la piel que se pueden manifestar como eritema, ede-

ma, urticaria o formación de ampollas. Es interesante observar que en la actualidad se están utilizando porfirinas fotoexcitadas con fines terapéuticos para el tratamiento de los cánceres de piel que no son melanoma y sus lesiones precursoras, queratosis actínicas. Se conocen como tratamiento fotodinámico (PDT, *photodynamic therapy*) y generan ROS en la piel, lo que provoca muerte celular. Los fotosensibilizadores tópicos utilizados en el tratamiento fotodinámico son los precursores de las protoporfirinas ácido 5-aminolevulínico (ALA) y metilaminolevulinato (MAL), que se convierten en porfirinas en la piel. Se cree que el tratamiento fotodinámico destruye con mayor selectividad las células tumorales que las células no neoplásicas adyacentes. Para que dicho tratamiento sea eficaz es importante aplicar MAL y ALA en la piel afectada en el momento correcto para después exponerla a las fuentes artificiales de luz visible. La luz azul intensa se ha utilizado con éxito para el tratamiento de las queratosis actínicas delgadas. La luz roja posee una longitud de onda más larga y penetra con mayor profundidad la piel, por lo que es superior para el tratamiento de los carcinomas basocelulares superficiales.

### Efectos agudos de la exposición a la luz solar

Entre estos efectos se cuentan las quemaduras y las alteraciones en la síntesis de vitamina D.

**Quemadura solar** Este trastorno cutáneo doloroso es causado sobre todo por luz UV-B. En términos generales, la capacidad de la persona para tolerar la luz solar guarda relación inversa con el grado de pigmentación con melanina. Se trata de un polímero complejo de tirosina, que es sintetizado por células dendríticas epidérmicas especializadas, los melanocitos, y está empacado en *melanosomas*, que por medio de prolongaciones dendríticas lo trasladan al interior de los *queratinocitos*, de modo que brinda fotoprotección, a la vez que oscurece la piel. La melanogénesis provocada por la luz solar es consecuencia del incremento de la actividad de tirosinasa en los melanocitos. Un elemento fundamental del bronceado es el receptor de melanocortina 1 (MC1R) y las mutaciones de este gen explican las grandes variaciones en el color de la piel y el pelo del ser humano. El MC1R humano codifica un receptor acoplado a G de 317 aminoácidos (receptor de la melanocortina) que se une a la hormona estimulante de los melanocitos  $\alpha$  (MSH  $\alpha$ ), secretada por los queratinocitos de la piel en respuesta a la luz UVR. Esta expresión de la MSH  $\alpha$  inducida por la luz UV es regulada por el supresor tumoral p53, y se sabe que la ausencia de p53 funcional anula la respuesta de bronceado en el modelo de ratón. La activación de los receptores de melanocortina induce una mayor cantidad de 5'-monofosfato de adenosina cíclico (AMP cíclico) intracelular y la activación de la proteína cinasa A, seguidos de una mayor transcripción de factor de transcripción de microftalmia (MITF, *microphthalmia transcription factor*), que estimula la melanogénesis. Puesto que el precursor de la MSH  $\alpha$ , proopiomelanocortina (POMC), también es precursor de la endorfina  $\beta$ , la luz UVR tiene como resultado una mayor pigmentación y producción de endorfina  $\beta$ , lo que quizá induce las conductas que orillan a buscar el sol.

La clasificación de Fitzpatrick de la piel humana depende de la eficiencia de la unidad epidermis-melanina y se puede averiguar haciendo a la persona dos preguntas: 1) ¿se quema usted después de exponerse al sol?, y 2) ¿se broncea después de tomar el sol? Según las respuestas a estas preguntas es posible dividir a la población en seis tipos cutáneos, desde el tipo I (siempre se quema, nunca se broncea) hasta el tipo VI (nunca se quema, siempre se broncea) ([cuadro 56-1](#)).

El eritema solar depende de la dilatación de los vasos de la dermis. Hay un lapso entre la exposición cutánea a los rayos solares y la aparición de rubor visible (4 a 12 h), lo cual sugiere que un cromóforo epidérmico retrasa la producción o la liberación de mediadores vasoactivos o citocinas, que se difunden hacia los vasos de la dermis para inducir su dilatación.

La franja del espectro que actúa en el caso del eritema solar incluye rayos UV-B y UV-A. Los fotones de la luz UV-B tienen una eficiencia por lo menos 1 000 veces mayor que los de la luz UV-A para desencadenar esa respuesta. Sin embargo, la luz UV-A puede contribuir al eritema solar hacia el mediodía, periodo en que aparece en el espectro actínico una mayor cantidad de luz UV-A que de luz UV-B. El eritema que acompaña a la respuesta inflamatoria inducida por la UVR es resultado

**CUADRO 56-1** Tipo de piel y fotosensibilidad solar (clasificación de Fitzpatrick)

Tipo	Descripción
I	Siempre se quema, nunca se broncea
II	Siempre se quema, a veces se broncea
III	A veces se quema, a veces se broncea
IV	A veces se quema, siempre se broncea
V	Nunca se quema, a veces se broncea
VI	Nunca se quema, siempre se broncea

de la liberación orquestada de citocinas, junto con factores de crecimiento o mediadores de lípidos y la generación de ROS. Además, se sabe que la activación del factor nuclear- $\kappa$ B ([*nuclear factor*- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B]), inducida por luz ultravioleta y dependiente de la transactivación génica, intensifica la liberación de algunas citocinas proinflamatorias, como interleucina (IL) 1B, IL-6, IL-8, factor de crecimiento del endotelio vascular, prostaglandina E<sub>2</sub> y factor de necrosis tumoral  $\alpha$ . Estas citocinas se acumulan en la piel quemada por el sol, lo que proporciona factores quimiotácticos que atraen a neutrófilos y macrófagos, lo que puede ocasionar daño celular por la generación de ROS. La UVR también favorece la infiltración de células inflamatorias al inducir la expresión de moléculas de adhesión como la selectina E y las moléculas de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) en las células endoteliales e ICAM-1 en los queratinocitos. Cabe comentar que los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) mitigan el eritema solar. También se ha demostrado que la UVR activa a la fosfolipasa A<sub>2</sub>, con lo que aumentan los eicosanoides como prostaglandina E<sub>2</sub>, inductor potente del eritema solar, lo que explica la manera como los inhibidores de la ciclooxigenasa reducen el eritema solar.

Los cambios epidérmicos en la quemadura solar comprenden la inducción de “células de quemadura solar”, que son queratinocitos que sufren apoptosis sujeta al p53 a manera de defensa por la eliminación de las células que albergan daño estructural del DNA inducido por UV-B.

**Fotoquímica de la vitamina D** La exposición de la piel a la luz UV-B produce la fotólisis de la provitamina D<sub>3</sub> (7-deshidrocolesterol) de la epidermis a previtamina D<sub>3</sub>, que después sufre una isomerización dependiente de la temperatura para formar la hormona vitamina D<sub>3</sub> estable. Este compuesto difunde más tarde a los vasos dérmicos y la circulación sistémica, donde se convierte en la hormona funcional 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]. Los metabolitos de la vitamina D procedentes de la circulación o los producidos en la propia piel pueden aumentar la señal de diferenciación epidérmica e inhibir la proliferación de queratinocitos. Estos efectos sobre los queratinocitos se utilizan con fines terapéuticos en la psoriasis con la aplicación tópica de análogos sintéticos de la vitamina D. Además, la vitamina D tiene efectos favorables sobre otras enfermedades inflamatorias y hay datos que indican que reduce el riesgo de padecer diversas neoplasias internas, además de sus efectos fisiológicos clásicos sobre el metabolismo del calcio y la homeostasis ósea. Existe controversia con respecto a la importancia de la exposición solar en la homeostasis de la vitamina D. En la actualidad, es importante destacar que el empleo de protectores solares no disminuye de manera sustancial las concentraciones de vitamina D. Puesto que el envejecimiento reduce bastante la capacidad de la piel humana para producir vitamina D<sub>3</sub> mediante fotocatalisis, el uso generalizado de los protectores solares que filtran UV-B ha creado la preocupación de que la deficiencia de vitamina D pueda convertirse en un problema clínico importante en los ancianos. Sin embargo, se necesita poca luz solar para producir suficiente vitamina D, así que no es justificación para exponerse más al sol o broncearse. En los pacientes con deficiencia de vitamina D se recomienda incrementar el consumo de esta vitamina en la alimentación en lugar de aumentar la exposición a la luz UV, que tiene efectos cancerígenos y produce otros tipos de fotolesión.

### Efectos de la exposición solar crónica: no malignos

Las manifestaciones clínicas de la piel fotolesionada expuesta al sol consisten en arrugas, manchas, telangiectasias y un aspecto tosco, irregular “curtido por la intemperie”. No está claro si estos cambios, que algunos denominan fotoenvejecimiento o dermatoheliosis, representan una aceleración del envejecimiento cronológico o un proceso diferente y específico.

En la epidermis expuesta al sol de forma crónica existe engrosamiento (acantosis) y una heterogeneidad morfológica en la capa de células basales. En algunos queratinocitos puede haber un contenido de melanosomas mayor, aunque irregular, indicativo de la prolongada residencia de las células en la capa de células basales. Estas alteraciones estructurales pueden ayudar a explicar la textura correosa y las manchas de la piel dañada por el sol.

La UV-A es importante en la patogenia del fotoenvejecimiento de la piel humana, y es probable que intervengan las especies reactivas de oxígeno. La dermis y su matriz de tejido conjuntivo constituyen el principal sitio de lesión crónica relacionada con el sol, que se manifiesta como elastosis solar, un incremento masivo en las masas irregulares engrosadas de las fibras elásticas anormales. Las fibras de colágena también se encuentran apiñadas de manera anormal en la dermis más profunda de la piel dañada por el sol. Los cromóforos, los espectros de acción y los fenómenos bioquímicos específicos que coordinan estos cambios sólo se han dilucidado en forma parcial, aunque la UV-A al parecer tiene una participación importante. Esto podría deberse al predominio de la UV-A en la energía solar que llega a la superficie de la Tierra, así como al hecho de que la UV-A penetra la dermis con mayor profundidad. La piel con envejecimiento cronológico y protegida de la luz solar y la piel con fotoenvejecimiento comparten características moleculares importantes que incluyen el daño al tejido conjuntivo y la elevación de las metaloproteinasas de la matriz (MMP, *matrix metalloproteinases*). Las MMP son enzimas que intervienen en la degradación de la matriz extracelular, y la UV-A induce la expresión de mRNA de MMP-1 y MMP-3, lo que lleva a un aumento en la degradación de la colágena. Además, la UV-A reduce la expresión de mRNA de procolágena tipo I. Por lo tanto, la exposición crónica a UVR reduce el contenido funcional de colágena en la dermis. Con base en estas observaciones, no resulta sorprendente que la fototerapia con dosis altas de UV-A tenga efectos favorecedores en algunos pacientes con enfermedades fibróticas y localizadas de la piel, como esclerodermia circunscrita.

### Efectos de la exposición solar crónica: malignos

Una de las principales consecuencias conocidas de la exposición crónica a la luz solar es el cáncer de piel de tipo no melanoma. Los dos tipos de cáncer de piel no melanoma son los carcinomas basocelular (BCC, *basal cell carcinoma*) y los epidermoides (SCC, *squamous cell carcinoma*; cap. 87). Hay tres pasos principales en la inducción del cáncer: inicio, promoción y avance. La exposición de la piel humana a la luz solar origina lo que se llama “*iniciación*” o *inducción*, una etapa en que los cambios estructurales (mutágenos) en el DNA desencadenan una alteración irreversible en la célula destinataria (*queratinocito*) que da inicio a la cadena oncogénica. La exposición a un factor oncogénico como la luz UV-B, se considera un elemento necesario pero no suficiente en el proceso de formación de neoplasias malignas, porque las células cutáneas sometidas a inducción que no se han expuesto a factores oncogénicos casi nunca desarrollan cáncer. La segunda etapa en la génesis de los tumores es la *promoción*, que consta de varias fases en que la exposición prolongada de las células a la luz solar desencadena cambios epigenéticos que culminan en la expansión clonal de las células inducidas, lo cual da lugar al surgimiento, muchos años después, de proliferaciones precancerosas denominadas *queratosis actínicas*, una proporción pequeña de las cuales puede evolucionar hasta la aparición de carcinomas epidermoides. A partir de estudios extensos se sabe ahora que la luz UV-B es un *cancerígeno completo*, lo cual significa que actúa al mismo tiempo como inductor y como promotor de tumores.

La tercera y última etapa en el proceso de formación de neoplasias malignas es la *conversión maligna*, en la que precursores benignos se convierten en lesiones malignas, un proceso que se piensa requiere más alteraciones genéticas.



En el nivel molecular, se cree que la carcinogénesis cutánea se debe a la acumulación de mutaciones genéticas que tienen como resultado la desactivación de supresores tumorales, la activación de oncogenes o la reactivación de vías de señalización celular que normalmente se expresan sólo durante la embriogénesis de la epidermis.

Tanto en el carcinoma basocelular como en el epidermoide se ha observado la acumulación de mutaciones en el gen oncosupresor *p53* por el daño que la luz UV ejerce en el DNA, y es probable que desempeñe una función importante en la estimulación de la carcinogénesis cutánea. De hecho, el cáncer cutáneo inducido con luz UV en seres humanos y ratones muestra mutaciones características en *p53* (transiciones C → T y CC → TT) que aparecen en la mayor parte de las lesiones. Algunos estudios en ratones demostraron que los filtros solares aminoran en forma considerable la frecuencia de estas mutaciones distintivas en *p53* y que inhiben en forma impresionante la inducción de neoplasias.

Los carcinomas basocelulares también incluyen mutaciones en el gen oncosupresor que se denomina *parchado* (*patched* [PTCH]), con lo cual se activa la señalización en la proteína erizo (*hedgehog*) y se incrementa la actividad del gen *alisado* (*smoothened*), algo que a su vez origina la activación en dirección 3' de factores de transcripción que intensifican la proliferación celular. De este modo, los tumores en cuestión manifiestan mutaciones en el gen *p53* y en el gen *parchado*. La evidencia más reciente vincula también con el cáncer de piel a una serie de alteraciones en la vía de señalización Wnt/catenina β, que se sabe es fundamental para el desarrollo del folículo piloso. Por lo tanto, las interacciones entre esta vía y la vía de señalización del erizo al parecer participan tanto en la carcinogénesis cutánea como en la embriogénesis de la piel y los folículos pilosos.

Los estudios realizados en modelos de ratón han reforzado la hipótesis de que el carcinoma basocelular y el epidermoide se derivan de células epidérmicas con propiedades de células madre y quizá las células de origen de estos cánceres cutáneos provengan de la región del abultamiento piloso. El factor de transcripción Myc es importante para la conservación de las células madre de la piel, y algunos investigadores suponen que la activación oncogénica de Myc participa en el origen de los carcinomas basocelular y epidermoide. Por lo tanto, el cáncer de piel diferente del melanoma comprende mutaciones y alteraciones en múltiples genes y vías como resultado de la acumulación crónica de estos cambios inducidos por la exposición a una serie de factores ambientales como las radiaciones solares.

La exposición a la luz solar origina cánceres diferentes del melanoma y el propio melanoma cutáneo, aunque las pruebas de su participación en la neoplasia diferente del melanoma son más directas (carcinomas basocelulares y carcinoma epidermoide) que en lo referente al melanoma. Cerca del 80% de las neoplasias diferentes del melanoma surge en zonas corporales expuestas, como la cara, el cuello y las manos. Entre los principales factores de riesgo están el sexo masculino, la exposición a la luz solar desde la niñez, la senectud, la piel clara y la residencia en zonas más cercanas al ecuador. En el caso de las personas de raza blanca, pero tez más oscura (como las de ascendencia hispánica), el riesgo de presentar estos tipos de cáncer es 10% menor que en las de tez clara. Para las de raza negra el riesgo de padecer cualquier forma de cáncer de la piel es considerablemente bajo. En Estados Unidos, más de 1.3 millones de individuos terminan por mostrar cada año cáncer cutáneo diferente del melanoma, y se ha calculado que el riesgo de que una persona de piel clara tenga alguna vez este tipo de neoplasias es de casi el 15%. Existe acuerdo en el sentido de que, en la población estadounidense, la incidencia de cáncer cutáneo que no es melanoma aumenta a razón de 2 a 3% cada año, por razones desconocidas. Una posible explicación es el empleo generalizado del bronceado en interiores. Se estima que en Estados Unidos cada año 30 millones de personas se broncean en interiores, lo cual incluye a más de dos millones de adolescentes.

La relación de la exposición a la luz solar con el desarrollo de melanoma es menos contundente, pero hay pruebas que apoyan una relación. Los factores de riesgo más importantes para el melanoma incluyen antecedente familiar positivo de melanoma, nevos displásicos múltiples y melanoma previo. Los melanomas pueden aparecer de manera ocasional en el segundo decenio de la vida, lo que indica que el periodo latente de crecimiento tumoral es menor que en otros tumores. Los melanomas se encuentran entre los tumores malignos cuya incidencia está aumentando con mayor prontitud en el ser humano (cap. 87). Los estudios epidemiológicos en inmigrantes de origen étnico similar indican que las personas que nacen

en una zona o que emigran a la misma antes de los 10 años de edad tienen índices de melanoma específicos para la edad más altos que las personas que llegan después. Por tanto, es razonable concluir que la vida en un clima soleado desde el nacimiento o la primera infancia aumenta el riesgo de melanoma. En general, el riesgo no guarda relación con la exposición solar acumulada, aunque puede tenerla con las secuelas de la exposición solar en la infancia. Estudios epidemiológicos han demostrado que el bronceado en interiores representa un factor de riesgo para melanoma. Un metaanálisis de 17 estudios de casos y controles en pacientes con melanoma concluyó que el efecto protector de los filtros solares contra este tipo de tumor no podía fundamentarse, pero es probable que esto se deba a la falta de control de los factores que confunden, como la estabilidad de la protección solar y la frecuencia de aplicación. No se cuenta con estudios prospectivos que se ocupen del problema, de manera que parece razonable recomendar a las personas propensas a desarrollar melanoma recurran a algún tipo de fotoprotección, como sería evitar la exposición a los rayos solares, aplicar filtros con un factor alto de protección solar (SPF, *sun protective factor*), así como usar ropas protectoras.

### Efectos inmunitarios

La exposición a la radiación solar produce inmunodepresión local (inhibición de las respuestas inmunitarias a los antígenos aplicados en el sitio radiado) y multiorgánicas (inhibición de las respuestas inmunitarias a antígenos que se aplican en sitios distantes no radiados). Por ejemplo, la administración de una dosis leve de UV-B en la piel humana disminuye el grado de sensibilización alérgica al potente alérgeno de contacto dinitroclorobenceno. Esto se relaciona con el agotamiento de las células de Langerhans epidérmicas provocado por las especies reactivas de oxígeno.

Un ejemplo de efecto inmunodepresor generalizado de dosis mayores de UVR es la disminución de la respuesta inmunitaria a antígenos introducidos por vía epicutánea o intracutánea lejos del sitio que recibió la radiación.

Los cromóforos principales de la capa superior de epidermis que inician la inmunodepresión mediada por UV son DNA, ácido *trans*-urocánico y diversos componentes de la membrana. El espectro de acción de la inmunodepresión provocada por la UV es muy parecido al espectro de absorción del DNA. Los dímeros de pirimidina en las células de Langerhans inhiben la presentación de antígenos. El espectro de absorción del ácido urocánico epidérmico semeja mucho el espectro de acción de la inmunodepresión provocada por la UV-B. El ácido urocánico es producto metabólico del aminoácido esencial histidina y se acumula en la capa superior de la epidermis por la degradación de la proteína con abundante histidina flagrina debida a la ausencia de su enzima catabolizadora en los queratinocitos. Se sintetiza como *trans*-isómero y la isomerización *trans-cis* inducida por UV del ácido urocánico en el estrato córneo explica sus efectos inmunodepresores. Se supone que el ácido *cis*-urocánico ejerce sus efectos inmunodepresores mediante diversos mecanismos, como la inhibición de la presentación del antígeno por las células de Langerhans.

Una consecuencia importante de la exposición a largo plazo a la luz solar y la inmunodepresión resultante es el incremento del riesgo de que surja cáncer de la piel. El mecanismo molecular de la fotocarcinogénesis es complejo y no se conoce del todo. En parte, la luz UV-B activa a los linfocitos T reguladores que suprimen las respuestas inmunitarias antitumorales por medio de la expresión de IL-10, mientras que en ausencia de una exposición considerable a los rayos UV-B, las células epidérmicas presentadoras de antígenos despliegan antígenos tumorales e inducen inmunidad protectora, con lo que inhiben la carcinogénesis cutánea. Uno de los principales factores moleculares que desencadena este efecto inmunodepresor es el daño del DNA inducido por UV.

Es posible que la demostración más patente de la importancia de la inmunodepresión como promotor del riesgo de cáncer diferente de melanoma provenga de estudios de receptores de trasplantes que estuvieron largo tiempo sometidos a regímenes farmacológicos de inmunodepresión para prevenir el rechazo. Más del 50% de tales pacientes tuvo carcinomas basocelular y epidermoides, los cuales constituyen las neoplasias malignas más frecuentes en individuos que han recibido órganos sólidos en trasplante. Las tasas de estas dos clases de carcinomas se incrementan con la duración y el grado de inmunodepresión. Estos pacientes necesitan vigilancia periódica estricta y fotoprotección rigurosa con filtros solares, ropas protectoras y la precaución de evitar la exposición a la luz solar.

■ ENFERMEDADES POR FOTOSENSIBILIDAD

Para diagnosticar un cuadro de fotosensibilidad se necesita una anamnesis cuidadosa en la que se definan la duración de los signos y síntomas, el intervalo entre la exposición a la luz solar y la aparición de los síntomas, así como las alteraciones visibles de la piel. También puede resultar útil la edad de aparición; por ejemplo, la fotosensibilidad aguda de la protoporfiria eritropoyética casi siempre comienza en la infancia, mientras que la fotosensibilidad crónica de la porfiria cutánea tardía comienza de forma característica en el cuarto y quinto decenios de la vida. Los antecedentes de exposición a fármacos y sustancias químicas por vía tópica y sistémica pueden proporcionar información muy importante. Muchos fármacos pueden producir fotosensibilidad, tanto por fototoxicosis como por fotoalergia. Los perfumes, como el almizcle, presentes en múltiples productos cosméticos son también potentes fotosensibilizadores. El examen de la piel también puede aportar datos importantes. Las zonas anatómicas protegidas de manera natural de la luz solar directa, como la piel cabelluda cubierta por cabello, los párpados superiores, las zonas retroauriculares, infranasales y submentonianas, pueden seguir indemnes cuando las zonas expuestas presentan signos característicos del proceso patológico. Estos patrones de localización anatómica suelen resultar útiles pero no infalibles para establecer el diagnóstico. Por ejemplo, hay sensibilizadores por contacto transportados por el aire que depositados sobre la piel pueden producir una dermatitis difícil de distinguir de la fotosensibilidad, a pesar de que estas sustancias pueden desencadenar una reactividad cutánea en zonas protegidas de la luz solar directa.

La luz puede causar o agravar múltiples procesos dermatológicos (cuadro 56-2). La función de la luz en la producción de estas respuestas puede depender de alteraciones genéticas que van desde los defectos bien conocidos en la reparación del DNA que aparecen en la xerodermia pigmentosa hasta las alteraciones hereditarias en la síntesis del hem que caracterizan a las porfirias. En ciertas enfermedades por fotosensibilidad se ha identificado el cromóforo, aunque en la mayor parte sigue sin conocerse la sustancia que absorbe la energía.

**Exantema polimorfo solar**

Después de la quemadura solar, la enfermedad por fotosensibilidad más frecuente es el *exantema polimorfo solar* (PLE, *polymorphous light eruption*). Muchas de las personas afectadas no acuden al médico porque el proceso suele ser transitorio y se manifiesta al principio de la primavera con la exposición inicial al sol, pero desaparece en forma espontánea al continuar la exposición, fenómeno denominado “endurecimiento”. Las principales manifestaciones del exantema polimorfo solar son las pápulas eritematosas, que a menudo ocasionan prurito muy intenso y que confluyen para formar placas con distribución irregular en partes del tronco y antebrazos expuestas a la luz. El efecto suele ser menos intenso en la cara. Si bien estos hallazgos morfológicos cutáneos siempre son similares en un mismo paciente con recurrencias ulteriores, es característico observar variaciones considerables de los hallazgos cutáneos en los distintos pacientes (de ahí el nombre “polimorfo”).

El diagnóstico se puede confirmar con una biopsia de piel y con foto-pruebas en las que la piel se expone a múltiples dosis eritematogénicas de luz UV-A y UV-B. El espectro de acción del exantema polimorfo solar suele estar comprendido en estas porciones del espectro solar.

El tratamiento del brote agudo de exantema polimorfo solar exige la aplicación de glucocorticoides tópicos o por vía general, pero también es importante prevenirlo con filtros solares de amplio espectro y la inducción de “endurecimiento” con la administración cuidadosa de UV-B artificial (de banda ancha o banda estrecha) o radiaciones UV-A, o bien fotoquimioterapia con psoralenos y UV-A (PUVA) durante dos a cuatro semanas antes de la primera exposición al sol. Esta fototerapia profiláctica o fotoquimioterapia al principio de la primavera previene el exantema polimorfo solar durante el verano.

**Fototoxicosis y fotoalergia**

Estos trastornos por fotosensibilidad guardan relación con la administración tópica o sistémica de fármacos y otras sustancias químicas. Ambas reacciones necesitan la absorción de energía por un fármaco o

**CUADRO 56-2** Clasificación de las enfermedades por fotosensibilidad

Tipo	Enfermedades	
Genéticas	Porfiria eritropoyética	
	Protoporfiria eritropoyética	
	Porfiria cutánea tardía: familiar	
	Porfiria variegada	
	Porfiria hepatoeritropoyética	
	Albinismo	
	Xerodermia pigmentosa	
	Enfermedad de Rothmund-Thompson	
	Síndrome de Bloom	
	Enfermedad de Cockayne	
	Síndrome de Kindler	
	Fenilcetonuria	
Metabólicas	Porfiria cutánea tardía: esporádica	
	Enfermedad de Hartnup	
	Kwashiorkor	
	Pelagra	
Fototóxicas		
	Internas	Fármacos
	Externas	Fármacos, plantas, alimentos
Fotoalérgicas		
	Intermedias	Urticaria solar
	Tardías	Fotoalergia a fármacos Reacción lumínica persistente/dermatitis actínica crónica
Neoplásicas y degenerativas		
		Fotoenvejecimiento
		Queratosis actínica Melanoma y cáncer cutáneo diferente del melanoma
Idiopáticas		
		Exantema polimorfo solar
		Hidroa estival Prúrigo actínico
Fotoagravadas		
		Lupus eritematoso
		Sistémico
		Cutáneo subagudo
		Discoide
		Dermatomiositis
		Herpes simple
	Liquen plano actínico Acné vulgar (estival)	

sustancia química que dé lugar a la producción de un fotosensibilizador en estado de excitación que pueda transferir la energía absorbida a una molécula intermedia o al oxígeno molecular y generar así sustancias químicas con capacidad de destrucción hística, incluidas especies reactivas de oxígeno (ROS).

La *foto toxicosis* es una reacción no inmunitaria causada por fármacos y sustancias químicas, algunas de las cuales se reseñan en el **cuadro 56-3**. Los cuadros clínicos habituales consisten en eritema que semeja una quemadura solar y que pronto se descama en unos días. Además, puede haber edema, vesículas y ampollas.

**CUADRO 56-3** Fármacos fototóxicos

	Acción tópica	Acción sistémica
Amiodarona		+
Dacarbazina		+
Fenotiazinas		+
Fluoroquinolonas		+
5-Fluorouracilo	+	+
Furosemida		+
Nalidíxico, ácido		+
Psoralenos	+	+
Retinoides	+/-	+
Sulfonamidas		+
Sulfonilureas		+
Tetraciclinas		+
Tiazidas		+
Vinblastina		+

La *fotoalergia* es mucho menos frecuente y se diferencia en que el sistema inmunitario participa en el proceso patológico. El fotosensibilizador en estado de excitación puede crear radicales libres hapténicos muy inestables que se unen por enlace covalente a macromoléculas para formar un antígeno funcional capaz de producir una respuesta de hipersensibilidad retardada. Algunos de los fármacos y sustancias químicas que producen fotoalergia se presentan en el **cuadro 56-4**. Las manifestaciones clínicas en general se diferencian de las de la fotosensibilidad en que tiende a predominar una dermatitis eczematosa muy pruriginosa la cual evoluciona a una piel liquenificada y engrosada, similar al cuero, en las zonas expuestas al sol. Un pequeño subgrupo (quizá 5 o 10%) de los pacientes con fotoalergia puede experimentar una hipersensibilidad intensa a la luz, incluso después de identificar y eliminar el fármaco o sustancia química desencadenante, un estado que se denomina *reacción lumínica persistente*.

**CUADRO 56-4** Fármacos fotoalérgicos

	Acción tópica	Acción sistémica
Almizclena	+	
Aminobenzoico, ácido y ésteres	+	
Bitionol	+	
Clorpromazina		+
Diclofenaco		+
Fluoroquinolonas		+
Halogenadas, salicilanilidas	+	
Hipericina (hierba de San Juan)	+	+
6-Metilcoumarina	+	
Piroxicam		+
Prometazina		+
Sulfonamidas		+
Sulfonilureas		+

Se llama *dermatitis actínica crónica* a un tipo muy raro de fotosensibilidad persistente que afecta casi siempre a ancianos varones con antecedente antiguo de dermatitis por contacto alérgica o fotosensibilidad. Los sujetos son en extremo sensibles a la radiación UV-B y UV-A y a la energía con longitud de onda de la luz visible.

La confirmación del diagnóstico de fototoxicosis y fotoalergia puede obtenerse muchas veces mediante técnicas de fotoprueba. En los pacientes con supuesta fototoxicosis, la evaluación de la dosis eritematogena mínima (MED, *minimal erythema dose*) cuando el paciente está expuesto a la sustancia sospechosa, y su repetición después de interrumpir la administración de la sustancia, pueden proporcionar datos sobre el fármaco o sustancia química causante. Para confirmar el diagnóstico de fotoalergia pueden hacerse pruebas de fotoparche. Se trata de una variedad sencilla de las pruebas habituales de parche en la que una serie de fotoalergenos conocidos se aplica a la piel por duplicado, y en una mitad se irradia con una dosis de suberitema de luz UV-A. La aparición de alteraciones eczematosas en las zonas expuestas al sensibilizador y a la luz constituye un resultado positivo. La anomalía característica en los pacientes con reacción lumínica persistente es una disminución del umbral de eritema producido por luz UV-B. Los pacientes con dermatitis actínica crónica por lo general manifiestan un amplio espectro de hiporreactividad a la UV y necesitan fotoprotección rigurosa, la cual incluye evitar la exposición a la luz solar, utilizar filtros solares con SPF alto (>30) y, en casos graves, inmunodepresión general, de preferencia con azatioprina (1 a 2 mg/kg por día).

El tratamiento de la fotosensibilidad por fármacos consiste en primer lugar y ante todo en eliminar la exposición a las sustancias químicas que causan la reacción y reducir la exposición solar al mínimo posible. Los síntomas agudos de fototoxicosis pueden mejorar con compresas frías húmedas, glucocorticoides tópicos y antiinflamatorios no esteroideos administrados por vía sistémica. En las personas con afección grave puede resultar útil un tratamiento con corticoides sistémicos, con reducción rápida de la dosis. A veces se necesita la administración prudente de analgésicos.

En las reacciones fotoalérgicas se necesitan técnicas terapéuticas similares. Además, las personas que sufren una reactividad persistente a la luz deben protegerse con todo cuidado de la exposición. En algunos pacientes en quienes los glucocorticoides generales en dosis alta administrados por periodos prolongados plantean riesgos inaceptables, es necesario el empleo de inmunodepresores como azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina o mofetilo de micofenolato.

### Porfiria

Las porfirias (**cap. 358**) son un grupo de enfermedades que tienen en común diversas alteraciones de la síntesis del hem. El hem es un tetrapirrol que forma quelato con hierro, o porfirina, y las porfirinas que forman quelatos con no metales son potentes fotosensibilizadores que absorben de manera intensa luz de las porciones corta (400 a 410 nm) y larga (580 a 650 nm) del espectro visible.

El hem no puede reutilizarse y debe ser sintetizado en forma continua. Los dos compartimientos corporales con mayor capacidad de producción son la médula ósea y el hígado. En consecuencia, las porfirias se originan en uno de estos dos órganos, con la consecuencia final de una producción endógena excesiva de potentes fotosensibilizadores, las porfirinas. Las porfirinas circulan en la corriente sanguínea y difunden a la piel, donde absorben energía solar, se fotoexcitan, generan especies de oxígeno reactivas y producen fotosensibilidad cutánea. Se sabe que el mecanismo de la fotosensibilización por porfirinas es una reacción fotodinámica o dependiente del oxígeno y que está mediada por especies reactivas de oxígeno como los aniones superóxido.

La *porfiria cutánea tardía*, el tipo más frecuente de porfiria humana, conlleva disminución de la actividad de la enzima uroporfirinógeno descarboxilasa. Existen dos tipos básicos de porfiria cutánea tardía: 1) el tipo esporádico o adquirido, que se observa por lo general en personas que ingieren etanol o que reciben estrógenos, y 2) el tipo hereditario en el que se produce una transmisión autosómica dominante de la actividad enzimática deficiente. Ambas formas se asocian a un aumento de los depósitos hepáticos de hierro.

En ambos tipos de porfiria cutánea tardía, la característica predominante es una fotosensibilidad crónica que se caracteriza por una mayor



fragilidad de la piel expuesta al sol, en particular en las zonas expuestas a traumatismos repetidos, como el dorso de las manos, los antebrazos, la cara y las orejas. Las lesiones cutáneas predominantes son vesículas y ampollas que se rompen y producen erosiones húmedas, a menudo con una base hemorrágica, y que curan en forma lenta con formación de costras y coloración púrpura de la piel afectada. Otras alteraciones concurrentes son la hipertrichosis, las alteraciones moteadas de la pigmentación y la induración de tipo esclerodermia. Puede obtenerse la confirmación bioquímica del diagnóstico si se mide la excreción urinaria de porfirinas, la porfirina plasmática y la actividad de la uroporfirinógeno descarboxilasa en eritrocitos o hepatocitos. Se han identificado muchas mutaciones del gen de la uroporfirinógeno descarboxilasa en las poblaciones humanas, entre ellas la omisión de exones y las sustituciones de bases. Algunas personas con porfiria cutánea tardía presentan también mutaciones en el gen *HFE* vinculado con la hemocromatosis; ello podría contribuir a la sobrecarga de hierro que se advierte en esta forma de porfiria, si bien el estado de dicho mineral en el cuerpo, medido por los niveles de ferritina sérica, hierro y saturación de transferrina, no difiere del observado en sujetos con porfiria cutánea tardía sin las mutaciones comentadas. Al parecer, la infección previa por virus de la hepatitis C constituye un factor independiente de riesgo de que surja porfiria cutánea tardía.

El tratamiento consiste en sangrías repetidas para disminuir los depósitos hepáticos excesivos de hierro, dosis bajas intermitentes de los antipalúdicos cloroquina e hidroxiclороquina, o ambos tratamientos. Puede conseguirse una remisión prolongada de la enfermedad si el paciente evita la exposición a sustancias porfirinógenas.

La *protoporfiria eritropoyética* se origina en la médula ósea y se debe a una disminución de la enzima mitocondrial ferroquelatasa, secundaria a diversas mutaciones genéticas. La principal característica clínica es una fotosensibilidad aguda caracterizada por una sensación subjetiva de quemadura y pinchazos en la piel expuesta, que a menudo aparece durante la exposición o inmediatamente después. Puede haber tumefacción cutánea concurrente y, después de accesos repetidos, una cicatrización de aspecto céreo. El diagnóstico se confirma con la demostración de una concentración alta de protoporfirina eritrocítica libre. La detección de un aumento de la protoporfirina plasmática ayuda a distinguirla de la intoxicación por plomo y de la anemia ferropénica, en las que hay un incremento de la protoporfirina eritrocítica en ausencia de fotosensibilidad cutánea y de elevación de la protoporfirina plasmática.

El tratamiento consiste en reducir la exposición al sol y en la administración oral del carotenoide caroteno β, que es un eficaz eliminador de radicales libres. Este fármaco aumenta la tolerancia a la exposición solar en muchas personas afectadas, aunque carece de efecto en el déficit de ferroquelatasa.

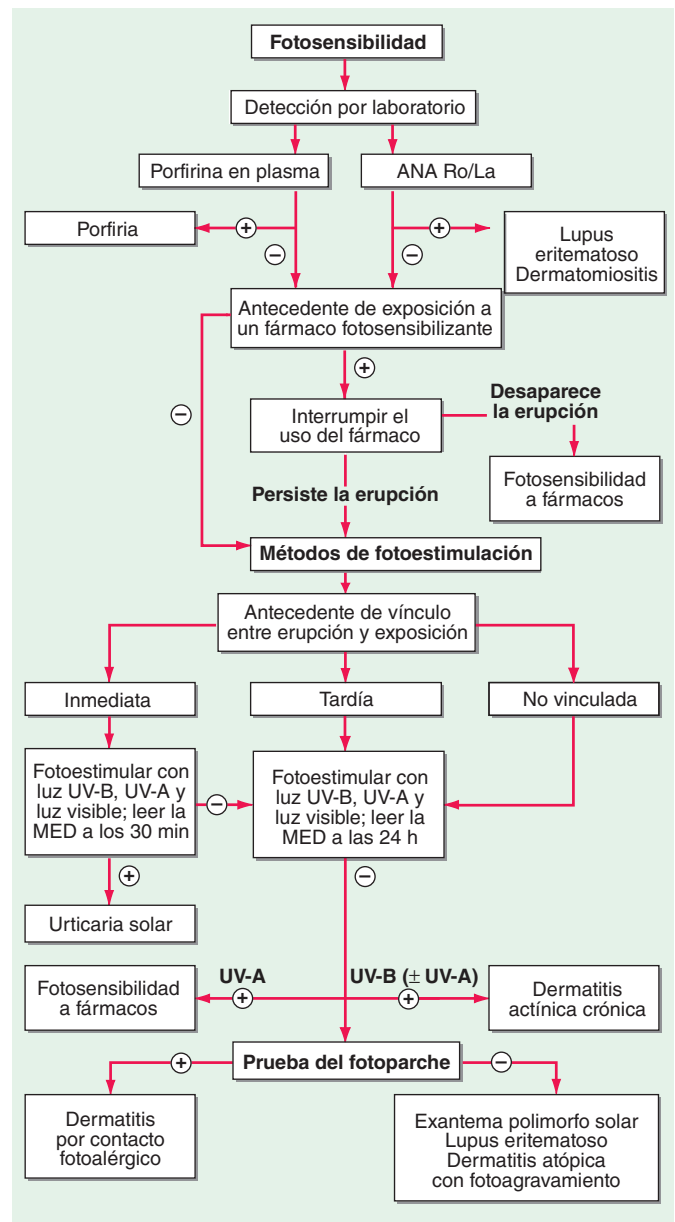
En la **figura 56-1** se presenta un algoritmo para el estudio del paciente con fotosensibilidad.

### FOTOPROTECCIÓN

Dado que la fotosensibilidad cutánea es consecuencia de la exposición a la luz solar, se deduce que al evitar el sol se eliminarían estos trastornos. Por desgracia, las presiones sociales hacen impracticable esta alternativa para la mayoría de las personas, lo que ha llevado a buscar otras soluciones mejores para la fotoprotección.

Las proteínas estructurales de la epidermis, en particular la queratina y la melanina, confieren una fotoprotección natural. La cantidad de melanina y su distribución en las células están reguladas en forma genética, y las personas de piel más oscura (tipos cutáneos IV a VI) tienen un riesgo menor de padecer una neoplasia maligna cutánea.

Otras formas de fotoprotección son las ropas y los filtros solares. Las prendas de tejido muy cerrado proporcionan una notable protección, sin importar su color. Los sombreros de ala ancha, las mangas largas y los pantalones reducen la exposición directa. Los filtros solares se consideran ahora fármacos de venta libre (sin prescripción) y sus ingredientes se adscriben a la categoría I de la *Food and Drug Administration* (FDA), de Estados Unidos, es decir, productos inocuos y eficaces que se han evaluado en una monografía. Se enumeran en el **cuadro 56-5**. Según su poder fotoprotector, los filtros solares se clasifican en términos de su factor de protección solar. Este factor es simplemente el cociente



**Figura 56-1** Algoritmo para el diagnóstico del paciente con fotosensibilidad. ANA, anticuerpos antinucleares; MED, dosis eritematogena mínima.

de dividir el tiempo necesario para que se produzca eritema solar cuando se ha aplicado el filtro, entre el tiempo correspondiente cuando no se aplica. Por lo tanto, los SPF de los filtros reflejan la protección contra la luz UV-B, pero no contra la luz UV-A. En la monografía se estipula que los filtros solares deben clasificarse en una escala que va de mínima (SPF ≤2 y <12), moderada (SPF ≥12 y <30) y alta (SPF ≥30 que se rotula 30+).

Los filtros de amplio espectro contienen, además de sustancias químicas que absorben UV-B, sustancias químicas que absorben UV-A, como avobenzona y ecamsule (ácido tereftaliliden dicánfor sulfónico). Estas sustancias químicas absorben UVR y transfieren la energía absorbida a las células circundantes ya sea en forma de calor o por emisión de fluorescencia o fosforescencia. Por el contrario, los bloqueadores físicos de los rayos UV (óxido de cinc y bióxido de titanio) diseminan o reflejan los UVR.

Además de la absorción de la luz, un factor determinante del efecto fotoprotector sostenido de los filtros solares es su carácter impermeable al agua. La monografía de la FDA también define criterios de prueba estrictos que respalden las afirmaciones de los fabricantes de filtros solares.

Puede lograrse un cierto grado de fotoprotección si se reduce el tiempo de exposición durante el día. Dado que la gran parte de la exposición solar total en la vida de una persona suele producirse antes de los 18 años de edad, es importante educar a los padres y a los niños pequeños

**CUADRO 56-5** Ingredientes de filtros solares (evaluados en monografías) de la categoría 1 de la FDA<sup>a</sup>

Ingredientes	Concentración máxima, %
p-Aminobenzoico, ácido (PABA)	15
Avobenzona	3
Cinc, óxido de	25
Cinoxato	3
Dioxibenzona (benzofenona 8)	3
Ecamsula <sup>b</sup>	15
Fenilbenzimidazol sulfónico, ácido	4
Homosalato	15
Mentiltranilato	5
Octilmetoxicinamato	7.5
Octilsalicilato	5
Octocrileno	10
Oxibenzona (benzofenona 3)	6
Padimato (PABA de octildimetilo)	8
Sulisobenzona (benzofenona 4)	10
Titanio, dióxido de	25
Trolamina, salicilato de	12

<sup>a</sup> FDA, *Food and Drug Administration*, de Estados Unidos.

<sup>b</sup> Aprobado en fecha reciente por la *Food and Drug Administration*, de Estados Unidos (FDA).

acerca de los riesgos de la luz solar. Es suficiente con eliminar la exposición en las horas del mediodía para reducir en forma sustancial la exposición a luz UV-B.

### FOTOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA

La UVR también se puede utilizar con fines terapéuticos. La administración de luz UV-B, sola o en combinación con compuestos tópicos, puede producir remisiones en la psoriasis y en la dermatitis atópica. En particular, los tratamientos con luz UV-B de banda estrecha (focos fluorescentes que emiten radiaciones a ~311 nm) son más eficaces que la luz UV-B de banda ancha para el tratamiento de la psoriasis.

La fotoquimioterapia, en la que se combinan psoralenos, administrados por vía tópica o sistémica, junto con luz UV-A (PUVA, *psoralen with ultraviolet light*), también resulta eficaz para el tratamiento de la psoriasis y en las primeras fases del linfoma cutáneo de linfocitos T y del vitiligo. Los psoralenos son furocumarinas tricíclicas que, cuando se intercalan en el DNA y se exponen a la luz UV-A, forman uniones funcionales con las bases pirimidínicas y al final establecen entrecruzamientos con el DNA. Se considera que son estas modificaciones de la estructura las que dan lugar a una menor síntesis de DNA y guardan relación con la mejoría que se observa en la psoriasis. No se ha aclarado

la razón por la que la fotoquimioterapia con PUVA resulta eficaz en el linfoma cutáneo de linfocitos T, pero se ha demostrado que induce la apoptosis de los linfocitos T atípicos en la piel. Por lo tanto, el tratamiento directo de los linfocitos atípicos circulantes por medio de fotoquimioterapia extracorporal (fotoféresis) se ha utilizado en el síndrome de Sézary y otras enfermedades generalizadas graves con linfocitos atípicos circulantes, como la enfermedad de injerto contra hospedador.

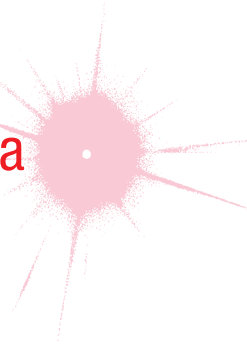
Además de sus efectos en el DNA, la fotoquimioterapia con PUVA también estimula la síntesis de melanina, lo que constituye el fundamento para su uso en el vitiligo. La administración oral de 8-metoxipsoraleno y la aplicación de luz UV-A parecen ser lo más eficaz a este respecto, aunque para conseguir una repigmentación satisfactoria pueden necesitarse hasta 100 aplicaciones terapéuticas en un intervalo de 12 a 18 meses. No es de extrañar que los principales efectos adversos de la fototerapia a largo plazo con luz UV-B y la fotoquimioterapia con PUVA se parezcan a los observados en individuos con exposición prolongada, en particular la sequedad de la piel, la queratosis actínica y un mayor riesgo de cáncer cutáneo. A pesar de esos riesgos, el índice terapéutico de las dos modalidades sigue siendo excelente. Es importante elegir la fototerapia correcta para cada enfermedad dermatológica. Por ejemplo, se ha publicado que la luz UV-B de banda estrecha es tan eficaz como la fotoquimioterapia con PUVA en el tratamiento de la psoriasis, pero el riesgo de padecer cáncer cutáneo es menor.

### LECTURAS ADICIONALES

- BENJAMIN CL, ANANTHASWAMY HN: p53 and the pathogenesis of skin cancer. *Toxicol Appl Pharmacol* 224:221, 2007
- CUI R et al: Central role of p53 in the suntan response and pathologic hyperpigmentation. *Cell* 128:853, 2007
- DEEB KK et al: Vitamin D signaling pathways in cancer: Potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 7:684, 2007
- EPSTEIN EH: Basal cell carcinomas: Attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer* 8(10):1275, 2008
- LAGA AC, MURPHY GF: The translational basis of human cutaneous photoaging. *Am J Pathol* 174:357, 2009
- MALANCHI I et al: Cutaneous cancer stem cell maintenance is dependent on beta-catenin signalling. *Nature* 452:650, 2008
- MILLER AJ, MIHM MC JR: Melanoma. *N Engl J Med* 355:51, 2006
- MORISON WL: Photosensitivity. *N Engl J Med* 350:111, 2004
- SAGE RJ, LIM HW: Therapeutic Hotline: Recommendations on photoprotection and vitamin D. *Dermatol Ther* 23:82, 2010
- SCHADE N et al: Ultraviolet B radiation-induced immunosuppression: Molecular mechanisms and cellular alterations. *Photochem Photobiol Sci* 3:699, 2005
- WONG TH, REES JL: The relation between melanocortin I receptor variation and generation of phenotypic diversity in the cutaneous response to ultraviolet radiation. *Peptides* 26:1965, 2005
- YAAR M, GILCHREST BA: Photoageing: Mechanism, prevention and therapy. *Br J Dermatol* 157: 874, 2007
- YANG SH et al: Pathological responses to oncogenic Hedgehog signaling in skin are dependent on canonical Wnt/β-catenin signaling. *Nat Genet* 40: 1130, 2008

## CAPÍTULO 57

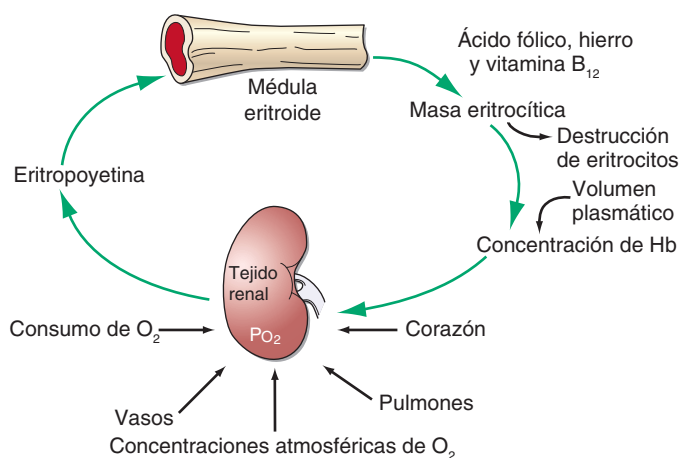
## Anemia y policitemia

John W. Adamson  
Dan L. Longo

## HEMATOPOYESIS Y BASES FISIOLÓGICAS DE LA PRODUCCIÓN DE ERITROCITOS

La *hematopoyesis* es el proceso a través del cual se producen los elementos formes de la sangre. Este proceso está regulado por una serie de etapas que se inician con la célula madre hematopoyética la cual tiene la capacidad de producir eritrocitos, todas las clases de granulocitos, monocitos y plaquetas, y las células del sistema inmunitario. No se conoce en detalle el mecanismo molecular exacto (intrínseco del blasto o por la acción de factores extrínsecos), por el cual dicho tipo de célula se compromete dentro de una línea particular. Sin embargo, datos de experimentos en ratones sugieren que las células eritroides provienen de un progenitor eritroide/megacariocito común que no se desarrolla en ausencia de la expresión de los factores de transcripción GATA-1 y FOG-1 (cofactor de GATA-1) (cap. 66). Después del compromiso o diferenciación con una línea celular, la célula progenitora hematopoyética y la célula precursora están cada vez más bajo la influencia reguladora de factores de crecimiento y hormonas. En cuanto a la producción de eritrocitos, la hormona reguladora es la eritropoyetina (EPO). Es necesaria para conservar comprometidas a las células progenitoras eritroides, las cuales, en ausencia de dicha hormona, entrarían en una fase de muerte programada (*apoptosis*). El fenómeno regulado de la producción de eritrocitos es la *eritropoyesis* y en la *figura 57-1* se presentan sus elementos básicos.

En la médula ósea, el primer precursor eritroide morfológicamente reconocible es el pronormoblasto. Esta célula puede presentar cuatro a cinco divisiones celulares que dan lugar a la producción de 16 a 32 eritrocitos maduros. Con el incremento en la producción de EPO, o tras su administración exógena como fármaco, se amplifica el número de células progenitoras y, a su vez, aumenta el número de eritrocitos. La regulación de la producción de la propia EPO se relaciona con la disponibilidad de oxígeno.



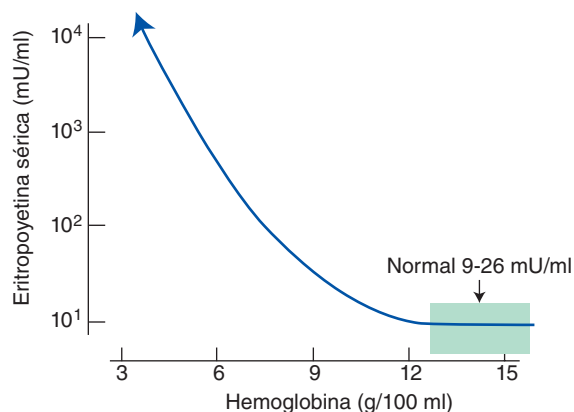
**Figura 57-1** Regulación fisiológica de la eritropoyesis según la tensión de oxígeno tisular. Hb, hemoglobina.

En los mamíferos, el  $O_2$  se transporta a los tejidos unido a la hemoglobina contenida en los eritrocitos circulantes. El eritrocito maduro tiene un diámetro de  $8 \mu m$ , es anucleado, tiene forma de disco y presenta una gran capacidad de plegamiento para poder atravesar con éxito la microcirculación; la integridad de su membrana se mantiene mediante la generación intracelular de trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*). La producción normal de eritrocitos permite la sustitución diaria de 0.8 a 1% de todos los eritrocitos circulantes en el organismo, dado que el eritrocito promedio tiene una vida de 100 a 120 días. El órgano encargado de la producción de eritrocitos se denomina *eritrón*. El eritrón es un órgano dinámico constituido por una reserva rápidamente proliferante de precursores celulares eritroides de la médula ósea y una gran masa de eritrocitos maduros circulantes. El tamaño de la masa constituida por los eritrocitos refleja el equilibrio entre la producción y la destrucción de éstos. Las bases fisiológicas de la producción y destrucción de los eritrocitos proporcionan el conocimiento de los mecanismos que pueden dar lugar a anemia.

El regulador fisiológico de la producción de eritrocitos, la hormona glucoproteínica EPO, se sintetiza y libera por las células del revestimiento capilar peritubular en el riñón. Estas células constituyen un tipo de epitelio muy especializado. Una pequeña cantidad de EPO la producen los hepatocitos. El estímulo fundamental para la producción de EPO es la disponibilidad de  $O_2$  para las necesidades metabólicas tisulares. Un factor decisivo en la regulación génica de EPO es el factor inducible por hipoxia (HIF, *hypoxia-inducible factor*)- $1\alpha$ . En presencia de oxígeno HIF- $1\alpha$  se hidroxila a una prolina clave, lo cual permite que se ubiquitine y degrade por medio de la vía de proteasoma. Si el  $O_2$  disminuye, no sucede este importante paso de hidroxilación, lo cual provoca que HIF- $1\alpha$  se una a otras proteínas, se transloque hacia el núcleo y estimule al gen EPO, entre otros fenómenos.

La disminución del aporte de  $O_2$  al riñón puede dar lugar a una disminución de la masa de eritrocitos (*anemia*), a una alteración de la capacidad de captación del  $O_2$  por parte de la molécula de hemoglobina (*hipoxemia*) o, de manera infrecuente, a reducción del flujo sanguíneo que alcanza el riñón (estenosis de la arteria renal). La EPO controla la producción diaria de eritrocitos y sus concentraciones pueden cuantificarse en plasma mediante técnicas sensibles de inmunoanálisis (la concentración normal es de 10 a 25 U/L). Cuando la concentración de hemoglobina disminuye por debajo de 100 a 120 g/L (10 a 12 g/100 ml) la concentración plasmática de EPO aumenta en proporción con la gravedad de la anemia (*fig. 57-2*). En la circulación, la EPO presenta una semivida de eliminación de 6 a 9 h. La EPO actúa mediante su unión a receptores específicos situados en la superficie de los precursores eritroides de la médula, induciendo su proliferación y maduración. Bajo el estímulo de la EPO, la producción de eritrocitos puede aumentar cuatro a cinco veces durante un periodo de una a dos semanas, pero sólo en presencia de los nutrientes apropiados, en particular el hierro. Por tanto, la capacidad funcional del eritrón requiere una producción renal normal de EPO, una médula eritroide funcional y un aporte apropiado de los sustratos necesarios para la síntesis de hemoglobina. Un defecto en cualesquiera de estos componentes clave puede dar lugar a anemia. Por lo general, la anemia se diagnostica en el laboratorio cuando la concentración de hemoglobina o el hematócrito del paciente disminuyen por debajo de un valor esperado (el intervalo normal). La probabilidad y gravedad de la anemia se definen según la desviación que presentan la hemoglobina/hematócrito del paciente respecto a los valores esperados en las personas normales con edad y género similares. La concentración de hemoglobina en el adulto presenta una distribución gaussiana. El valor hematócrito medio en el varón adulto es de 47% ( $\pm$  desviación estándar [*standard deviation*, SD] 7) y en la mujer adulta de 42% ( $\pm 5$ ). Cualquier valor individual del hematócrito o de la hemoglobina conlleva la posibilidad de una anemia asociada. Así, un hematócrito  $\leq 39\%$  en un varón adulto o  $< 35\%$  en una mujer adulta presenta una probabilidad de sólo 25% de ser normal.





**Figura 57-2** Concentraciones de eritropoyetina en respuesta a la anemia. Si la concentración de hemoglobina disminuye a 120 g/L (12 g/100 ml), aumentan logarítmicamente las concentraciones de eritropoyetina plasmática. En caso de nefropatías o inflamación crónica, de manera típica los valores de EPO son menores de lo que cabe esperar en relación con un nivel particular de anemia. Al parecer, conforme las personas envejecen, aumenta el valor de eritropoyetina necesario para conservar las concentraciones normales de hemoglobina. (Con autorización de Hillman et al.)

Los valores de hemoglobina o hematócrito con sospecha de ser bajos se pueden interpretar más fácilmente cuando existen valores anteriores del mismo paciente con los que se pueden establecer comparaciones. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la anemia como el nivel de hemoglobina menor de 130 g/L (13 g/100 ml) en varones, y menor de 120 g/L (12 g/100 ml) en mujeres.

Los elementos críticos de la eritropoyesis (producción de EPO, disponibilidad de hierro, capacidad proliferativa de la médula ósea y maduración eficaz de los precursores eritrocíticos) se utilizan para la clasificación inicial de la anemia (véase más adelante).

## ANEMIA

### PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA ANEMIA

#### Signos y síntomas

La anemia se suele diagnosticar mediante pruebas de detección sistemática de laboratorio con valores anormales. Sólo de manera ocasional es necesario atender a los pacientes con anemia avanzada acompañada de sus signos y síntomas. La anemia aguda se debe casi siempre a hemorragia o a hemólisis. Si la pérdida hemática es leve, el aumento en el aporte de oxígeno se logra por cambios en la curva de disociación de O<sub>2</sub>-hemoglobina, mediada por disminución de pH o por incremento de CO<sub>2</sub> (*efecto de Bohr*). Si la pérdida hemática es aguda, el cuadro clínico es dominado por la hipovolemia y el valor del hematócrito y de la hemoglobina no refleja el volumen sanguíneo perdido. Surgen signos de inestabilidad vascular si la pérdida aguda es de 10 a 15% del volumen sanguíneo total. En los pacientes en cuestión, el problema no es la anemia, sino la hipotensión y el menor riego a órganos. Cuando se pierde repentinamente más de 30% del volumen hemático, la persona no podrá compensar esa situación con los mecanismos usuales de contracción vascular y cambios en el flujo sanguíneo regional. El individuo prefiere estar en decúbito y mostrará hipotensión postural y taquicardia. Si la pérdida de sangre es >40% (>2 L en el adulto de talla promedio), surgirán signos de choque hipovolémico que incluyen confusión, disnea, diaforesis, hipotensión y taquicardia (**cap. 106**). En este caso el individuo mostrará déficit notable en el riego a órganos vitales y necesitará reposición de volumen inmediata.

En la enfermedad hemolítica aguda, los signos y síntomas dependen del mecanismo que da lugar a la destrucción de los eritrocitos. La hemólisis intravascular con liberación de hemoglobina libre se puede acompañar de dolor agudo en la espalda, presencia de hemoglobina libre en el plasma y la orina, e insuficiencia renal. Los síntomas que acompañan a la anemia de carácter más crónico o progresivo dependen de la edad del paciente y de la suficiencia del aporte de sangre a los órganos más importantes. Los síntomas vinculados a la anemia de grado moderado son fatiga, sensación de debilidad, disnea y taquicardia (en particular al realizar

ejercicio). No obstante, dados los mecanismos intrínsecos de compensación que gobiernan la curva de disociación O<sub>2</sub>-hemoglobina, en ocasiones la instauración gradual de la anemia, particularmente en los pacientes jóvenes, no se acompaña de signos o síntomas hasta que el cuadro es grave [hemoglobina <70 a 80 g/L (7 a 8 g/100 ml)]. Cuando la anemia se instaura en un periodo de días o semanas, el volumen total de sangre es normal o está ligeramente aumentado, y los cambios que se producen en el gasto cardíaco y en el flujo sanguíneo regional facilitan la compensación de la pérdida global y la capacidad de transporte de O<sub>2</sub>. Los cambios de la posición de la curva de disociación O<sub>2</sub>-hemoglobina explican parte de la respuesta compensatoria frente a la anemia. En los casos de anemia crónica, aumenta la concentración intracelular de 2,3-bisfosfoglicerato, desplazando a la derecha la curva de disociación y facilitando la descarga de O<sub>2</sub>. Este mecanismo de compensación permite mantener el aporte histórico de O<sub>2</sub> en valores normales sólo cuando el déficit de la concentración de hemoglobina es de 20 a 30 g/L (2 a 3 g/100 ml). Por último, otro mecanismo de protección del aporte de O<sub>2</sub> a los órganos vitales consiste en la derivación de sangre desde los órganos que tienen un aporte sanguíneo relativamente abundante, en particular el riñón, el intestino y la piel.

Ciertos trastornos se acompañan con frecuencia de anemia. Los cuadros de inflamación crónica (p. ej., infección, artritis reumatoide, cáncer) se vinculan con una anemia de grado leve a moderado, mientras que los procesos linfoproliferativos como la leucemia linfocítica crónica y algunas otras neoplasias de células B se pueden asociar a una hemólisis autoinmunitaria.

#### ESTUDIO DEL PACIENTE

### Anemia

La valoración del paciente con anemia requiere una anamnesis y una exploración física cuidadosas. Siempre se deben tener en cuenta los antecedentes nutricionales relacionados con la ingestión de fármacos o alcohol, así como los antecedentes familiares de anemia. Algunos orígenes étnicos o geográficos se relacionan con una mayor probabilidad de trastornos hereditarios de la molécula de hemoglobina o del metabolismo intermediario. La deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD, *glucose-6-phosphate dehydrogenase*) y algunas hemoglobinopatías se observan con mayor frecuencia en personas cuyo origen es el Medio Oriente o África, incluidos estadounidenses de raza negra que han tenido una elevada frecuencia de deficiencia de G6PD. Otra información que puede resultar útil es la exposición a determinados agentes o fármacos tóxicos y los síntomas relacionados con otras enfermedades que se acompañan por lo común de anemia. Entre ellos se incluyen los síntomas y signos de hemorragia, fatiga, malestar, fiebre, pérdida de peso, sudación nocturna y otros síntomas generalizados. Los datos más útiles relativos a los mecanismos de la anemia puede aportarlos la exploración física mediante la detección de infección, sangre en heces, linfadenopatía, esplenomegalia o petequias. La esplenomegalia y la linfadenopatía sugieren la presencia de una enfermedad linfoproliferativa subyacente, mientras que las petequias sugieren una disfunción plaquetaria. Para establecer el momento de inicio suelen resultar útiles estudios de laboratorio atrasados.

En el paciente anémico, la exploración física puede permitir la detección de latido cardíaco vigoroso, pulsos periféricos intensos y un soplo sistólico “de flujo”. La piel y las mucosas pueden presentar palidez cuando la hemoglobina es <80 a 100 g/L (8 a 10 g/100 ml). Esta parte de la exploración física se debe centrar en aquellas zonas en las que los vasos están cerca de la superficie, como las mucosas, los lechos ungueales y los surcos palmares. Si los surcos palmares tienen una coloración más clara que la piel adyacente cuando la mano está en hiperextensión, por lo general la concentración de hemoglobina es <80 g/L (8 g/100 ml).

**VALORACIÓN DE LABORATORIO** En el **cuadro 57-1** se recogen las pruebas utilizadas en el estudio diagnóstico inicial de la anemia. Como parte de la valoración es necesaria una biometría hemática completa (CBC, *complete blood count*) que incluya la concentración de hemoglobina, el hematócrito y los índices eritrocíticos: volumen corpuscular medio (MCV, *mean cell volume*) en femtolitros, hemo-

**CUADRO 57-1** Pruebas de laboratorio en el diagnóstico de anemia

I. Biometría hemática completa (CBC)	II. Estudios de aporte de hierro
A. Recuento eritrocítico	A. Hierro sérico
1. Hemoglobina	B. Capacidad total de unión con hierro
2. Hematócrito	C. Ferritina sérica
3. Recuento de reticulocitos	III. Examen medular
B. Índices eritrocíticos	A. Material aspirado
1. Volumen corpuscular medio (MCV)	1. Índice M/E <sup>a</sup>
2. Hemoglobina corpuscular media (MCH)	2. Morfología celular
3. Concentración media de hemoglobina corpuscular (MCHC)	3. Tinción de hierro
4. Amplitud de la distribución eritrocítica (RDW)	B. Biopsia
C. Índices leucocíticos	1. Celularidad
1. Recuento diferencial	2. Morfología
2. Segmentación nuclear de neutrófilos	
D. Recuento plaquetario	
E. Morfología celular	
1. Tamaño de las células	
2. Contenido de hemoglobina	
3. Anisocitosis	
4. Poiquilocitosis	
5. Policromasia	

<sup>a</sup> Índice M/E, cociente entre precursores mieloides y eritroides.

globina corpuscular media (MCH, *mean cell hemoglobin*) en picogramos por célula, y concentración media de hemoglobina corpuscular por volumen de eritrocitos (MCHC, *mean concentration of hemoglobin per volume of red cells*) en gramos por litro (y no en gramos por decilitro [100 ml]). Los índices eritrocíticos se calculan como está reflejado en el [cuadro 57-2](#), mientras que las variaciones normales de la hemoglobina y el hematocrito con respecto a la edad se incluyen en el [cuadro 57-3](#). Diversos factores fisiológicos influyen en los valores de la CBC, como la edad, el género, el embarazo, el consumo de cigarrillos y la altitud. En los varones y las mujeres que viven en grandes altitudes o que fuman intensamente se pueden observar valores de hemoglobina en el límite alto de la normalidad. Las elevaciones que presentan los fumadores reflejan la compensación normal debida al desplazamiento del O<sub>2</sub> por el CO en su unión a la hemoglobina. Otra fuente importante de información la constituyen el recuento de reticulocitos y las mediciones del aporte de hierro que incluyen *hierro sérico*, *capacidad total de fijación de hierro* ([TIBC, *total iron-binding capacity*]; una medida indirecta de la concentración de transferrina) y la *concentración sérica de ferritina*. Por lo común, las alteraciones importantes en los índices eritrocíticos reflejan trastornos de la maduración o déficit de hierro. Es importante la valoración minucio-

**CUADRO 57-2** Índices eritrocíticos

Índice	Valor normal
Volumen corpuscular medio (MCV) = (hematócrito × 10)/(recuento eritrocítico × 10 <sup>6</sup> )	90 ± 8 fl
Hemoglobina corpuscular media (MCH) = (hemoglobina × 10)/(recuento eritrocítico × 10 <sup>6</sup> )	30 ± 3 pg
Concentración de hemoglobina corpuscular media = (hemoglobina × 10)/hematócrito o MCH/MCV	33 ± 2%

**CUADRO 57-3** Cambios en los valores de hemoglobina y hematocrito normal con la edad y el embarazo

Edad y género	Hemoglobina en g/100 ml	Hematocrito, %
Recién nacido	17	52
Niño	12	36
Adolescente	13	40
Varón adulto	16 (±2)	47 (±6)
Mujer adulta (que menstrúa)	13 (±2)	40 (±6)
Mujer adulta (posmenopáusia)	14 (±2)	42 (±6)
Durante el embarazo	12 (±2)	37 (±6)

Fuente: Hillman et al.

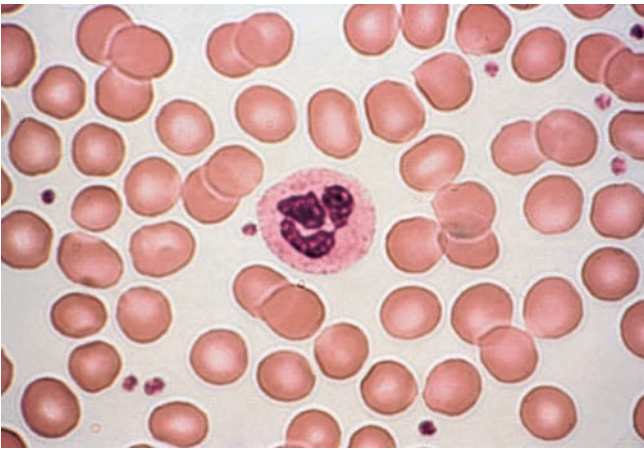
sa de frotis de sangre periférica, y los laboratorios clínicos suelen encargarse de la descripción de eritrocitos y leucocitos, el recuento diferencial y el número de plaquetas. En los pacientes con anemia grave y alteraciones de la morfología de los eritrocitos, el aspirado o la biopsia de la médula ósea pueden ser importantes para establecer el diagnóstico. Otras pruebas útiles en el diagnóstico de las anemias específicas se exponen en los capítulos dedicados a cada una de ellas.

Los componentes de la CBC también son útiles para la clasificación de la anemia. La *microcitosis* se refleja por un MCV menor del normal (<80), mientras que sus valores altos (>100) indican *macrocitosis*. La MCH y la MCHC pueden reflejar defectos de la síntesis de hemoglobina (*hipocromía*). Los contadores celulares automáticos ofrecen la amplitud de la distribución del volumen eritrocítico (RDW, *red cell volume distribution width*). El MCV (que representa el nivel máximo de la curva de distribución) no es sensible a la aparición de poblaciones pequeñas de elementos macrocíticos o microcíticos. Un técnico de laboratorio experto es capaz de identificar poblaciones menores de células grandes o pequeñas, así como de células hipocrómicas, antes de que se modifiquen los índices eritrocíticos.

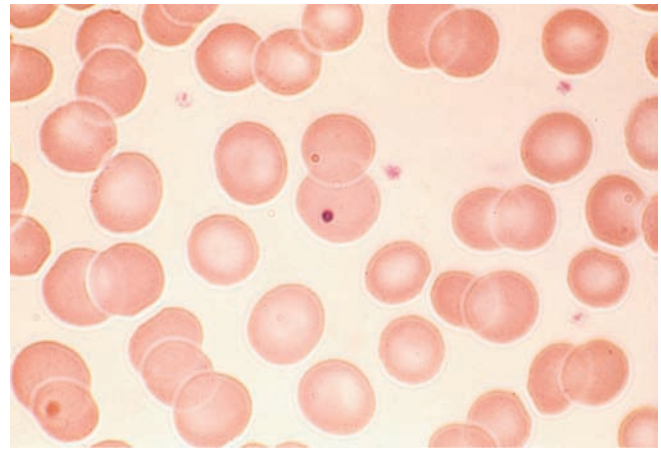
**Frotis de sangre periférica** El frotis de sangre periférica aporta información importante relativa a los defectos de la producción de eritrocitos ([cap. e17](#)). Como complemento a los índices eritrocíticos, el frotis sanguíneo también revela variaciones de tamaño (*anisocitosis*) y de forma (*poiquilocitosis*) celulares. Por lo común, el grado de anisocitosis se correlaciona con los aumentos de la RDW o en el intervalo de tamaños celulares. La poiquilocitosis sugiere un defecto de la maduración de los precursores eritrocíticos en la médula ósea o una fragmentación de los eritrocitos circulantes. El frotis de sangre también puede descubrir una *policromasia*, es decir, la presencia de eritrocitos que son ligeramente mayores de lo normal y que presentan una coloración azul grisácea en la tinción de Wright-Giemsa. Estas células son reticulocitos que han salido prematuramente de la médula ósea, y su color se debe a la presencia de cantidades residuales de RNA ribosómico. Estas células aparecen en la circulación como respuesta a la estimulación con EPO o cuando se ha producido una alteración arquitectónica de la médula ósea (por fibrosis, infiltración por células malignas, etc.) que da lugar a su liberación desordenada desde la propia médula. La aparición de eritrocitos nucleados, cuerpos de Howell-Jolly, dianocitos, drepanocitos y otros puede aportar datos respecto a trastornos específicos ([figs. 57-3 a 57-11](#)).

**Recuento de reticulocitos** El recuento preciso de reticulocitos es clave para la clasificación inicial de la anemia. En general, los reticulocitos son eritrocitos que se han liberado recientemente de la médula ósea. Se identifican mediante la tinción con un colorante supravital que precipita el RNA ribosómico ([fig. 57-12](#)). Estos precipitados aparecen como un punteado azul o negro. Este RNA residual es metabolizado durante las primeras 24 a 36 h del ciclo vital del reticulocito en la circulación. En condiciones normales, el

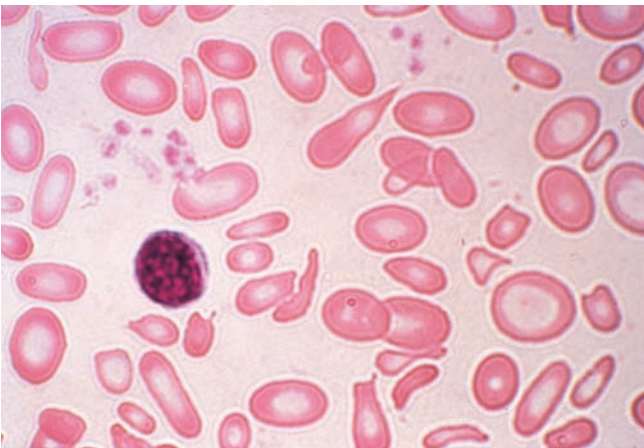




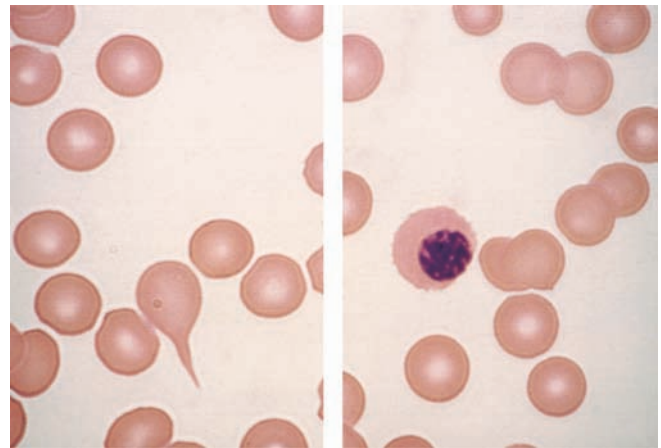
**Figura 57-3** Frotis de sangre normal (tinción de Wright). El campo con gran aumento revela eritrocitos normales, un neutrófilo y pocas plaquetas. (De Hillman et al.)



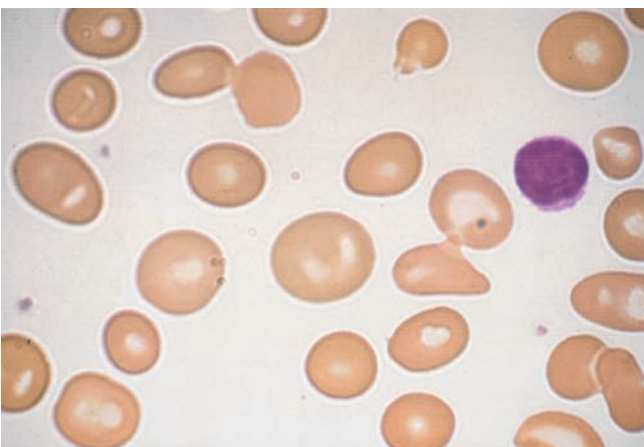
**Figura 57-6** Cuerpos de Howell-Jolly. En caso de que el bazo no sea funcional, los restos nucleares no se separan de los eritrocitos y subsisten en forma de pequeñas inclusiones azules que se tiñen de manera homogénea con la técnica de Wright. (De Hillman et al.)



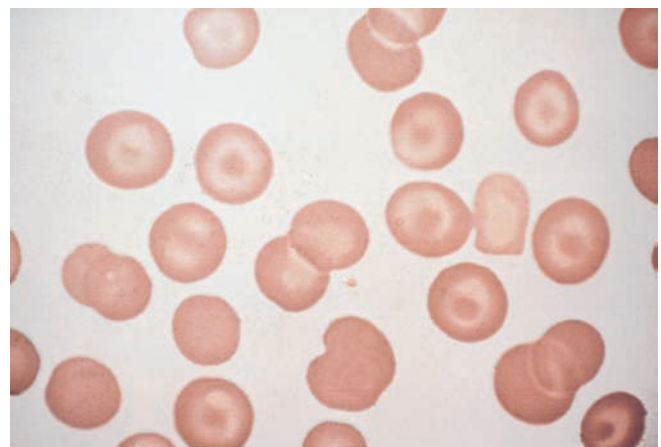
**Figura 57-4** Anemia ferropénica grave. Presencia de eritrocitos microcíticos e hipocrómicos menores que el núcleo de un linfocito junto con variación notable de su tamaño (anisocitosis) y forma (poiquilocitosis). (De Hillman et al.)



**Figura 57-7** Cambios eritrocíticos en la mielofibrosis. La imagen de la mitad izquierda es la de un dacriocito. En la mitad derecha se observa un eritrocito con núcleo. Las dos formas aparecen en la mielofibrosis.

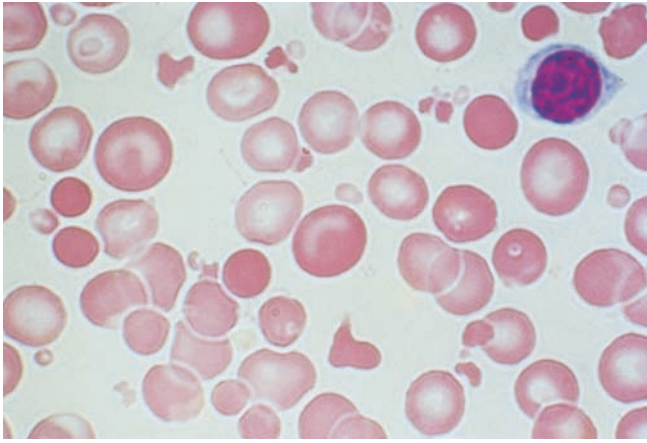


**Figura 57-5** Macrocitosis. Los eritrocitos tienen mayor tamaño que un linfocito pequeño y tienen una dotación adecuada de hemoglobina. Otros macrocitos tienen forma oval, por lo cual se les ha llamado macroovalocitos.

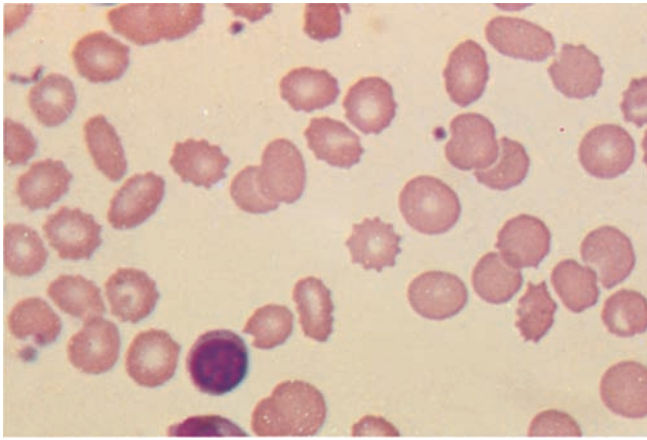


**Figura 57-8** Dianocitos. El aspecto de estas células se asemeja a un “ojo de buey” y aparecen en la talasemia y en hepatopatías. (De Hillman et al.)

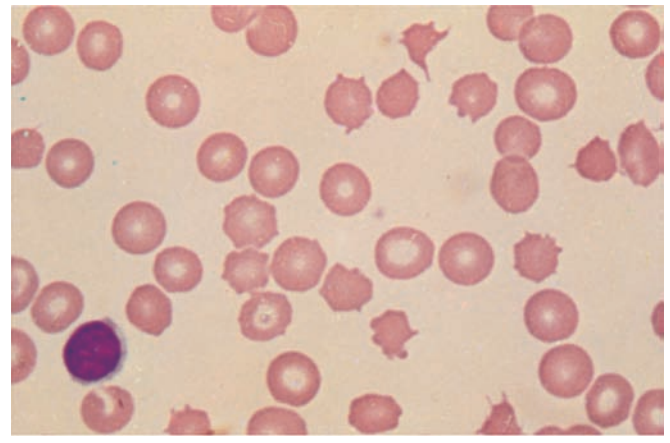




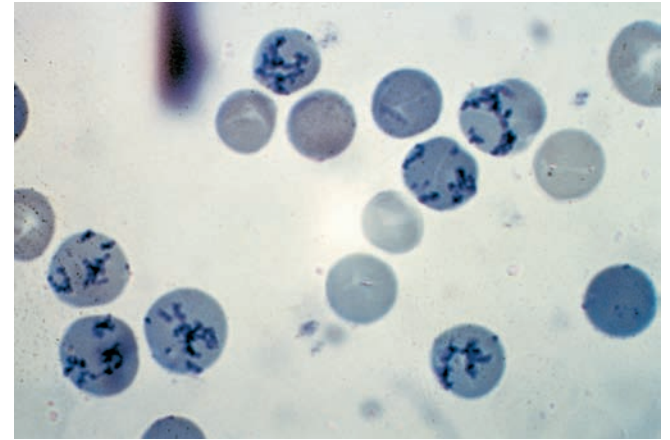
**Figura 57-9 Fragmentación de eritrocitos.** Los eritrocitos pueden fragmentarse en presencia de cuerpos extraños en la circulación, como válvulas cardíacas mecánicas o en casos de daño térmico. (De Hillman et al.)



**Figura 57-10 Uremia.** En esta enfermedad los eritrocitos pueden tener innumerables proyecciones de espaciamiento regular, a manera de pequeñas espinas. Tales células llamadas equinocitos pueden diferenciarse fácilmente de los acantocitos con espículas irregulares que se muestran en la figura 57-11.



**Figura 57-11 Acanthocitos.** Estas células se identifican como eritrocitos deformes que contienen algunas proyecciones espiculares de distribución irregular. A las células con estas anomalías morfológicas se les llama acantocitos. (De Hillman et al.)



**Figura 57-12 Reticulocitos.** La tinción con azul de metileno pone de manifiesto residuos de RNA en los eritrocitos jóvenes. (De Hillman et al.)

recuento de reticulocitos oscila entre 1 y 2%, y refleja la sustitución diaria de 0.8 a 1.0% de la población eritrocítica circulante. Un recuento reticulocítico proporciona una medida fiable de la producción de eritrocitos.

En la clasificación inicial de la anemia, el recuento de reticulocitos del paciente se equipara a la respuesta reticulocítica esperada. En general, si las respuestas de la EPO y de la médula ósea eritroide frente a la anemia moderada [hemoglobina <100 g/L (10 g/100 ml)] son normales, el índice de producción de eritrocitos aumenta hasta dos o tres veces su nivel normal durante los 10 días siguientes desde el inicio de la anemia. En un contexto de anemia establecida, la respuesta de los reticulocitos menor de dos o tres veces su valor normal indica una respuesta medular insuficiente.

Para poder utilizar el recuento de reticulocitos en la estimación de la respuesta medular son necesarias dos correcciones. La primera corrección permite ajustar el recuento de reticulocitos con el número reducido de eritrocitos circulantes. En la anemia puede estar aumentado el porcentaje de reticulocitos sin que se hayan producido modificaciones de su número absoluto. Para corregir este efecto, se multiplica el porcentaje de reticulocitos por el cociente entre la hemoglobina o el hematocrito del paciente y la hemoglobina/hematocrito esperados según la edad y el género (cuadro 57-4). Esta corrección proporciona una estimación del recuento de reticulocitos corregido para considerar la anemia. Para convertir el recuento de reticulocitos corregido en un índice de producción medular es

necesaria una segunda corrección que depende de si algunos de los reticulocitos circulantes se han liberado prematuramente de la médula ósea. Para esta segunda corrección se estudia el frotis de sangre periférica con el fin de comprobar si existen macrocitos policromatófilos.

**CUADRO 57-4 Cálculo del índice de producción de reticulocitos**

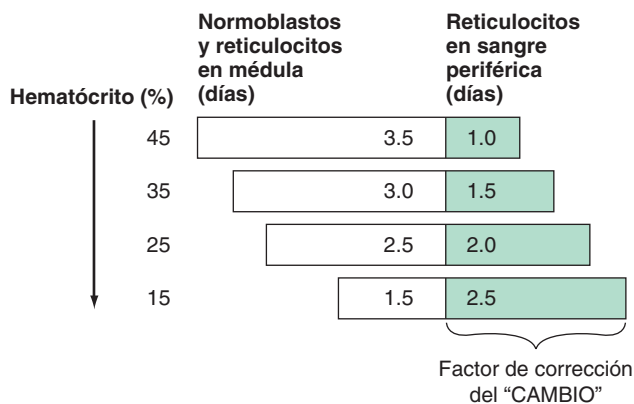
**Corrección No. 1 en anemia:**

Esta corrección nos da el recuento de reticulocitos corregido  
 En una persona con un recuento de reticulocitos de 9%, hemoglobina de 7.5 g/100 ml, hematocrito de 23%, el recuento absoluto es =  $9 \times (7.5/15)$   
 $[9 \times (23/45)] = 4.5\%$

**Corrección No. 2, correspondiente a la vida más larga de los reticulocitos liberados prematuramente en la sangre:**

Esta corrección nos da el índice de producción de reticulocitos  
 En una persona con un recuento de reticulocitos de 9%, hemoglobina de 7.5 g/100 ml y hematocrito de 23%, el índice de producción de reticulocitos será

$$= 9 \times \frac{(7.5/15)(\text{corrección de la hemoglobina})}{2(\text{corrección correspondiente al tiempo de maduración})} = 2.25$$



**Figura 57-13 Corrección del recuento de reticulocitos.** Para utilizar el número de reticulocitos como indicador de la producción eritroide eficaz, es necesario corregir el porcentaje de tales células con base en el nivel de anemia y la vida circulante de los reticulocitos. Se necesitan unos 4.5 días para que las células eritroides maduren. Con una concentración normal de hemoglobina, los reticulocitos pasan a la circulación y duran un día en esa forma. Sin embargo, en la anemia de diversos grados se liberan reticulocitos (e incluso células eritroides más inmaduras) prematuramente de la médula ósea. Casi todos los pacientes acuden al médico cuando su valor de hematócrito es ~20, y es por eso que suele utilizarse el factor de corrección de 2, porque los reticulocitos observados vivirán dos días en la circulación antes de perder su RNA.

Estas células, que son reticulocitos liberados de manera prematura, se denominan células "de cambio"; en la [figura 57-13](#) se muestra la relación entre el grado de desplazamiento y el factor de corrección del mismo que es necesario. Esta corrección es imprescindible debido a que las células liberadas de forma prematura sobreviven como reticulocitos en la circulación por más de un día, dando lugar de esta manera a una estimación falsamente alta de la producción diaria de eritrocitos. Si está aumentada la policromasia, el recuento de reticulocitos (ya corregido respecto a la anemia) se debe dividir de nuevo por un factor de dos para tener en cuenta el tiempo de maduración más prolongado de estas células. El segundo factor de corrección varía entre uno y tres, según la gravedad de la anemia. En general, se usa una corrección de dos. En el [cuadro 57-4](#) se muestra una corrección adecuada. Cuando no se observan células policromatófilas en el frotis de sangre periférica, no resulta necesaria la segunda corrección. El recuento de reticulocitos con la doble corrección se denomina *índice de producción de reticulocitos*, y proporciona una estimación de la producción de la médula ósea con respecto a la normalidad.

La liberación prematura de los reticulocitos se debe normalmente al incremento de la estimulación por la EPO. Sin embargo, cuando la integridad del proceso de liberación medular se pierde debido a una infiltración tumoral, fibrosis u otros trastornos, la aparición de eritrocitos nucleados o de macrocitos policromatófilos todavía hace necesaria la segunda corrección de los reticulocitos. La corrección de desplazamiento siempre se debe aplicar cuando el paciente presenta anemia y un recuento de reticulocitos muy alto, para obtener un índice verdadero de la producción eficaz de eritrocitos. Los pacientes con anemia hemolítica crónica grave pueden aumentar su producción de eritrocitos hasta seis o siete veces. Por tanto, esta medición de manera aislada confirma el hecho de que el paciente presenta una respuesta apropiada a la EPO, una médula ósea cuyo funcionamiento es normal y una reserva suficiente de hierro para satisfacer las demandas impuestas por la formación de nuevos eritrocitos. En el [cuadro 57-5](#) se ilustra la reacción normal de la médula a la anemia. Cuando el índice de producción de reticulocitos es <2 en una situación de anemia establecida, debe existir un defecto de la proliferación o de la maduración de la médula eritroide.

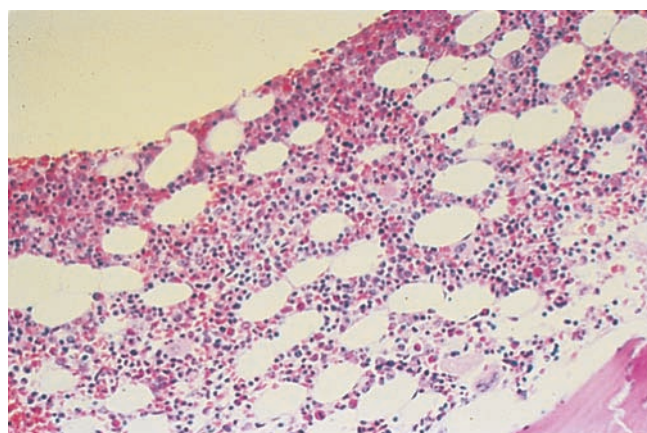
**Determinaciones del aporte y la reserva de hierro** Las determinaciones analíticas que reflejan la disponibilidad de hierro para la

**CUADRO 57-5** Respuesta medular normal a la anemia

Valor hematócrito	Índice de producción	Reticulocitos (incluidas correcciones)	Razón de células mieloides/eritroides en la médula
45	1	1	3:1
35	2.0–3.0	4.8%/3.8/2.5	2:1–1:1
25	3.0–5.0	14%/8/4.0	1:1–1:2
15	3.0–5.0	30%/10/4.0	1:1–1:2

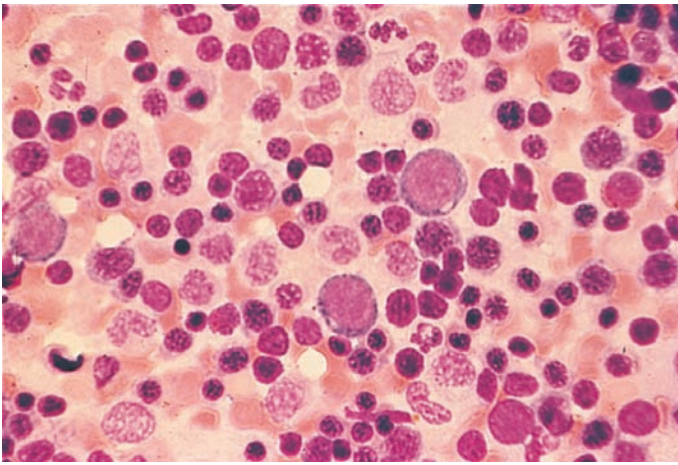
síntesis de hemoglobina son la concentración sérica de hierro, la TIBC y el porcentaje de saturación de la transferrina. El porcentaje de saturación de la transferrina se obtiene al dividir la concentración sérica de hierro ( $\times 100$ ) por la TIBC. La concentración sérica de hierro normal varía entre 9 y 27  $\mu\text{mol/L}$  (50 a 150  $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ), mientras que la TIBC normal es de 54 a 64  $\mu\text{mol/L}$  (300 a 360  $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ); la saturación de la transferrina varía entre 25 y 50%. El cambio circadiano de la concentración sérica de hierro da lugar a una variación del porcentaje de saturación de la transferrina. La concentración sérica de ferritina se utiliza para valorar la reserva corporal total de hierro. El varón adulto presenta una concentración sérica de ferritina promedio ~100  $\mu\text{g/L}$ , correspondiente a una reserva de hierro ~1 g. La mujer adulta presenta una concentración sérica de ferritina promedio de solamente 30  $\mu\text{g/L}$ , en correspondencia con una reserva de hierro menor (~300 mg). Una concentración sérica de ferritina de 10 a 15  $\mu\text{g/L}$  indica el agotamiento de la reserva corporal de hierro. No obstante, la ferritina es también un reactivo de fase aguda y, en situaciones de inflamación aguda o crónica puede aumentar varias veces por encima de su concentración basal. Como norma, una concentración sérica de ferritina >200  $\mu\text{g/L}$  indica que existe por lo menos algo de hierro en la reserva hística.

**Estudio de la médula ósea** Los datos del aspirado de médula ósea y el frotis o la biopsia por punción son útiles en la valoración de algunos sujetos con anemia. En individuos con anemia hipoproliferativa y concentración de hierro normal, conviene estudiar la médula ósea. El estudio en cuestión permite diagnosticar mielopatías primarias como la mielofibrosis, algún defecto en la maduración de eritrocitos o una enfermedad infiltrante ([figs. 57-14 a 57-16](#)). El aumento o la disminución de alguna de las líneas celulares (mieloide frente a eritroide) en comparación con las otras se puede detectar mediante el recuento diferencial de células nucleadas en un frotis de



**Figura 57-14 Médula ósea normal.** Imagen con poco aumento de un corte de médula normal teñido con hematoxilina y eosina (H&E). Obsérvese que los elementos nucleados abarcan casi 40 a 50% y que la grasa (zonas claras) comprende casi 50 a 60% del área. (De Hillman et al.)

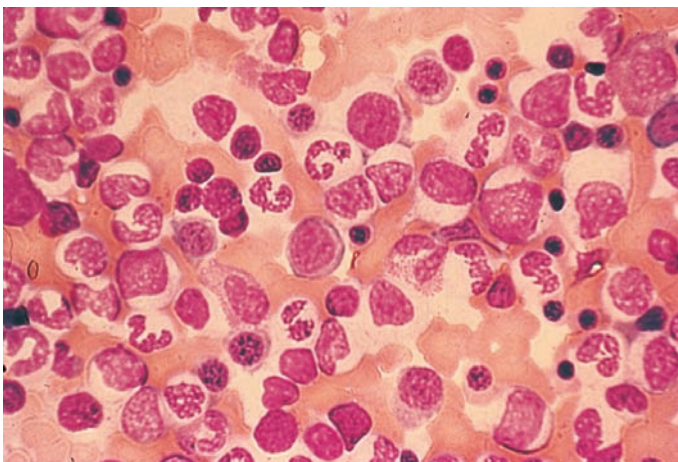




**Figura 57-15 Hiperplasia eritroide.** En esta imagen de médula se presenta un aumento de la fracción de células en la línea eritroide como se podría observar cuando la médula normal compensa un caso agudo de pérdida de sangre o hemólisis. El índice M/E es de 1:1. M/E, mieloides/eritroides. (De Hillman et al.)

médula ósea [el cociente mieloides/eritroides (M/E)]. Un paciente con anemia hipoproliferativa (véase más adelante) y un índice de producción de reticulocitos  $<2$  debe presentar un cociente M/E de 2 o 3:1. Por el contrario, los pacientes con enfermedad hemolítica y un índice de producción  $>3$  tendrán un cociente M/E de por lo menos 1:1. Los trastornos de la maduración se identifican por la discrepancia existente entre un cociente M/E alto y un índice de producción de reticulocitos bajo (véase más adelante). La biopsia y el frotis de médula ósea se pueden teñir para estudiar la presencia de la reserva de hierro o del propio hierro en los eritrocitos en desarrollo. El hierro de reserva está en forma de ferritina o *hemosiderina*. En los frotis de médula ósea preparados de manera cuidadosa, normalmente se pueden observar pequeños gránulos de ferritina en 20 a 40% de los eritroblastos en desarrollo. Estas células se denominan *sideroblastos*.

**OTRAS DETERMINACIONES DE LABORATORIO** Existen otras pruebas de laboratorio que pueden resultar útiles para confirmar diagnósticos específicos. En los capítulos 103 a 107 se presentan los detalles de estas determinaciones y su indicación en procesos patológicos específicos.



**Figura 57-16 Hiperplasia mieloides.** Imagen de médula que presenta un aumento en la fracción de células de la línea mieloides o granulocítica como se observaría en el caso de una respuesta medular normal ante una infección. El índice M/E es  $>3:1$ . M/E, mieloides/eritroides. (De Hillman et al.)

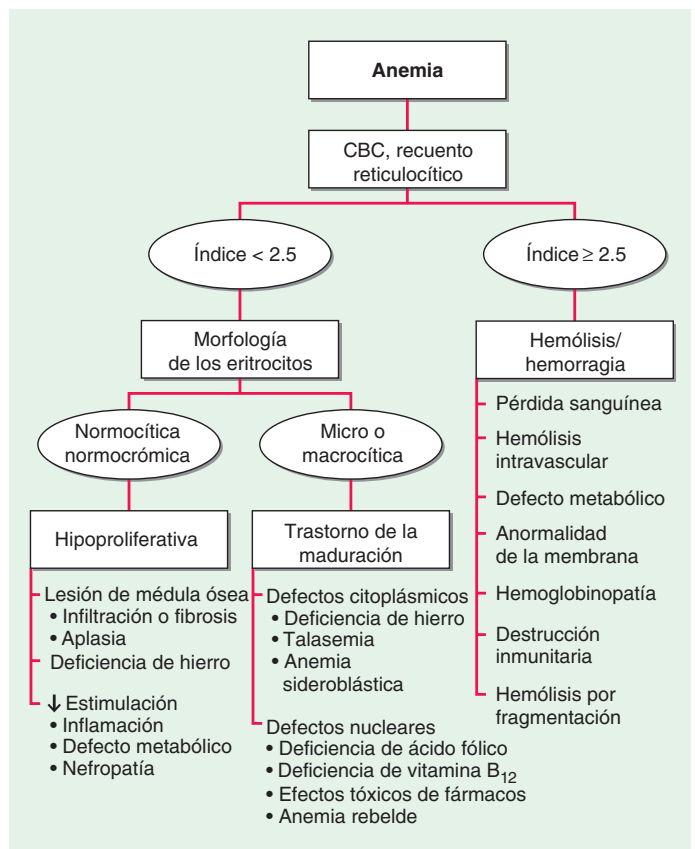
**DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA ANEMIA**

**Clasificación inicial de la anemia**

La clasificación funcional de la anemia la divide en tres categorías principales que son: 1) la causada por defectos en la producción medular (*hipoproliferación*); 2) defectos en la maduración de eritrocitos (*eritropoyesis ineficaz*), y 3) acortamiento de la vida de los eritrocitos (*pérdida hemática/hemólisis*).

La clasificación se incluye en la figura 57-17. La anemia hipoproliferativa se observa característicamente en los casos con un índice de producción de reticulocitos bajo, junto con modificaciones mínimas o ausentes de la morfología de los eritrocitos (anemia normocítica, normocrómica) (cap. 103). Típicamente, los trastornos de la maduración conllevan una elevación ligera o moderada del índice de producción de reticulocitos junto a índices eritrocíticos macrocíticos (cap. 105) o microcíticos (caps. 103 y 104). El aumento de la destrucción de eritrocitos debido a hemólisis da lugar a un incremento del índice de producción de reticulocitos hasta por lo menos un valor tres veces superior al normal (cap. 106), a condición de que exista el hierro necesario para la síntesis de hemoglobina. La anemia de origen hemorrágico no suele acompañarse de índices de producción superiores de 2.0 a 2.5 veces el valor normal debido a las limitaciones que impone el aumento de la médula eritroide por la disponibilidad de hierro.

En el punto de ramificación de la clasificación de la anemia, un índice de producción de reticulocitos  $>2.5$  indica que lo más probable es una hemólisis. Un índice de producción de reticulocitos menor de dos indica una anemia hipoproliferativa o un trastorno de la maduración. A menudo, estas dos últimas posibilidades se pueden diferenciar mediante los índices eritrocíticos, bien por el estudio del frotis de sangre periférica o a través del estudio de la médula ósea. Cuando los índices eritrocíticos son normales, la anemia es casi con toda seguridad de tipo hipoproliferativo. Los trastornos de la maduración se caracterizan por una producción ineficaz de eritrocitos y un índice de producción de reticulocitos bajo, además de eritrocitos con formas extrañas (macroцитos o microцитos hipocrómicos) en el frotis de sangre periférica. En los casos de anemia hipoproliferativa no se observa hiperplasia eritroide en la médula, mientras que aquellos con producción ineficaz de eritrocitos muestran hiperplasia eritroide y un índice M/E  $<1:1$ .



**Figura 57-17 Clasificación fisiológica de la anemia.** CBC, biometría hemática completa.



## Anemias hipoproliferativas

Hasta 75% o más de todos los casos de anemia es de tipo hipoproliferativo. La anemia hipoproliferativa refleja un fracaso absoluto o relativo de la médula, en la que el componente eritroide no ha proliferado adecuadamente con respecto al grado de anemia. La mayor parte de las anemias de tipo hipoproliferativo se debe a un déficit de hierro de grado leve a moderado, o bien a inflamación. La anemia hipoproliferativa puede deberse a lesión medular, déficit de hierro o estimulación insuficiente de la EPO. La última posibilidad puede reflejar una alteración de la función renal, una supresión de la producción de EPO por citocinas inflamatorias como la interleucina 1, o bien una disminución de las necesidades hísticas de O<sub>2</sub> debido a enfermedades metabólicas como el hipotiroidismo. Sólo en pocos casos la médula ósea es incapaz de producir eritrocitos en cantidad suficiente, y esta situación es más frecuente en los pacientes con insuficiencia renal. En el caso de la diabetes mellitus o el mieloma, la deficiencia de EPO puede ser más intensa de la que cabría anticipar con base en el grado de insuficiencia renal. En términos generales, las anemias hipoproliferativas se caracterizan por la presencia de eritrocitos normocíticos y normocromicos, aunque en situaciones de déficit de hierro de grado leve o de inflamación crónica de larga evolución se pueden observar células microcíticas e hipocromicas. Las determinaciones analíticas clave para distinguir las diferentes formas de anemia hipoproliferativa son la concentración sérica de hierro y la capacidad de fijación de hierro, la valoración de las funciones renal y tiroidea, la biopsia o el aspirado de médula ósea para descartar una lesión medular o un proceso infiltrativo, y la concentración sérica de ferritina para evaluar la reserva de hierro. En ocasiones es necesaria una tinción para la demostración de hierro en la muestra medular con objeto de establecer el modelo de distribución del hierro. Los pacientes con anemia secundaria a inflamación aguda o crónica muestran un modelo distintivo de concentración sérica de hierro (baja), TIBC (normal o baja), porcentaje de saturación de la transferrina (baja) y concentración sérica de ferritina (normal o alta). Los cambios mencionados en las cifras de hierro fueron desencadenados por la hepcidina, hormona reguladora del hierro, cuya cantidad aumenta en la inflamación (cap. 103). Se observa un modelo característico en las situaciones de déficit leve o moderado de hierro (concentración sérica de hierro baja, TIBC alta, porcentaje de saturación de la transferrina bajo, concentración sérica de ferritina baja) (cap. 103). Por lo común, la lesión medular producida por un fármaco, los cuadros de tipo infiltrativo como la leucemia o el linfoma y los cuadros de aplasia medular se pueden diagnosticar a través de las características morfológicas celulares observadas en el frotis de sangre periférica y en la médula ósea. En los casos de enfermedad infiltrativa o fibrosis suele ser necesaria la biopsia medular.

## Trastornos de la maduración

La presencia de una anemia con índice de producción de reticulocitos bajo, macro o microcitosis en el frotis de sangre periférica, e índices eritrocíticos anómalos sugiere un trastorno de la maduración. Los trastornos de la maduración se clasifican en dos categorías: defectos de la maduración nuclear que conllevan macrocitosis y alteración del desarrollo medular, y defectos de la maduración citoplásmica vinculados a microcitosis e hipocromía que suelen deberse a alteraciones de la síntesis de hemoglobina. El índice inadecuadamente bajo de la producción de reticulocitos refleja la eritropoyesis ineficaz que es consecuencia de la destrucción intramedular de eritroblastos en desarrollo. El estudio de la médula ósea indica hiperplasia eritroide.

Los defectos de la maduración nuclear se deben a déficit de vitamina B<sub>12</sub> o de ácido fólico, a lesión producida por fármacos o a mielodisplasia. Los fármacos que interfieren con el metabolismo del DNA celular, como el metotrexato o los agentes alquilantes, pueden dar lugar a un defecto de la maduración nuclear. El alcohol, por sí mismo, también es capaz de causar macrocitosis y un grado variable de anemia, aunque por lo común esta situación coincide con un déficit de ácido fólico. Las mediciones de ácido fólico y de vitamina B<sub>12</sub> son muy importantes no sólo para identificar el déficit vitamínico específico sino también debido a que reflejan mecanismos patógenos diferentes (cap. 105).

Los defectos de la maduración citoplásmica se deben a un déficit grave de hierro o a alteraciones de la síntesis de la globina o del grupo hemo. El déficit de hierro ocupa una posición no habitual en la clasificación de la anemia. Cuando la anemia por déficit de hierro es de grado leve a mode-

rado, disminuye la proliferación eritroide medular y la anemia se clasifica como hipoproliferativa. No obstante, si la anemia es grave y prolongada, la médula eritroide es hiperplásica a pesar del aporte de hierro insuficiente y, por ello, la anemia se clasifica en el grupo de eritropoyesis ineficaz con defecto de la maduración citoplásmica. En cualquier caso, la disminución del índice de producción de reticulocitos, la microcitosis y un patrón clásico de valores de hierro permiten establecer el diagnóstico y diferenciar el déficit de hierro fácilmente de otros defectos de la maduración citoplásmica como las talasemias. Los defectos de la síntesis del hemo, a diferencia de lo que ocurre con los defectos de la síntesis de globina, son poco frecuentes y pueden ser adquiridos o hereditarios (cap. 358). Las alteraciones de origen adquirido se suelen asociar a mielodisplasia, pueden concurrir con anemia macrocítica o microcítica, y a menudo se vinculan con un exceso de hierro mitocondrial. En estos casos, el hierro es captado por las mitocondrias de las células eritroides en desarrollo, pero no es incorporado en el hemo. Las mitocondrias cargadas de hierro rodean al núcleo de la célula eritroide formando un anillo. Mediante el descubrimiento característico de estos sideroblastos en anillo en las tinciones para demostración de hierro sobre tejido medular, se puede establecer el diagnóstico de anemia sideroblástica, que casi siempre refleja una mielodisplasia. De nuevo, los parámetros relativos al hierro son útiles en el diagnóstico diferencial y el tratamiento de estos pacientes.

## Hemorragia y anemia hemolítica

Al contrario de las anemias que se relacionan con un índice de producción de reticulocitos excesivamente bajo, la hemorragia y la hemólisis se vinculan con índices de producción  $\geq 2.5$  veces el valor normal. La eritropoyesis estimulada queda reflejada en el frotis de sangre periférica por la aparición de un número aumentado de macrocitos policromatófilos. El estudio de la médula ósea no está indicado cuando el índice de producción de reticulocitos aumenta apropiadamente. Los índices eritrocíticos son por lo regular normocíticos o ligeramente macrocíticos, lo que refleja el aumento del número de reticulocitos. La hemorragia aguda no se acompaña de un aumento del índice de producción de reticulocitos, debido al tiempo que requiere el aumento de la producción de EPO y, por tanto, la proliferación medular. La hemorragia subaguda se puede asociar a una reticulocitosis ligera. La anemia debida a una hemorragia crónica suele evolucionar como un déficit de hierro más que con el cuadro de una mayor producción de eritrocitos.

La valoración de la anemia por hemorragia suele ser sencilla. La mayor parte de los problemas se plantea si un paciente presenta mayor índice de producción eritrocítica tras un episodio de hemorragia aguda que no se diagnosticó. En ocasiones no es obvia la causa de la anemia y del aumento de la producción de eritrocitos. La confirmación del estado de recuperación puede requerir la observación del paciente durante un periodo de dos a tres semanas, a lo largo del cual se va a observar un aumento de la concentración de hemoglobina y una disminución del índice de producción de reticulocitos (cap. 106).

La enfermedad hemolítica, a pesar de ser impresionante, constituye una de las formas menos frecuentes de anemia. La posibilidad de que se conserve el índice elevado de producción de reticulocitos traduce la capacidad de la médula eritroide para compensar la hemólisis, y en caso de hemólisis extravascular, el reciclado eficiente de hierro obtenido de eritrocitos destruidos, que sirve de apoyo para la producción de estas células. En el caso de hemólisis extravascular, como en la hemoglobinuria paroxística nocturna, la pérdida de hierro puede limitar la respuesta medular. El nivel de respuesta depende de la intensidad de la anemia y de la naturaleza del cuadro patológico primario.

Las hemoglobinopatías, como la drepanocitosis y las talasemias, generan un cuadro mixto. El índice reticulocítico puede ser alto, pero es independientemente bajo en relación con el grado de hiperplasia de la médula eritroide (cap. 104).

Las anemias hemolíticas se presentan de diferentes formas. Algunas aparecen de manera súbita como episodios agudos y autolimitados de hemólisis intravascular o extravascular, un modelo de presentación que se observa a menudo en los pacientes con hemólisis autoinmunitaria o con defectos hereditarios de la vía de Embden-Meyerhof o de la vía de la glutatión reductasa. Los pacientes con alteraciones hereditarias en la molécula de hemoglobina o en la membrana del eritrocito suelen presentar antecedentes clínicos de larga evolución típicos del proceso pato-

lógico. Es posible que los pacientes con enfermedad hemolítica crónica, como la esferocitosis hereditaria, se presenten no con una anemia sino con alguna complicación debida al incremento sostenido de la destrucción de los eritrocitos, como una crisis de cálculos vesiculares sintomáticos de bilirrubina o esplenomegalia. Las personas con hemólisis crónica también son susceptibles de mostrar crisis aplásticas si algún proceso infeccioso interrumpe la producción de eritrocitos.

En el diagnóstico diferencial entre un problema hemolítico agudo y otro crónico se necesita la integración cuidadosa de los antecedentes familiares, las características del cuadro clínico inicial, y (si la enfermedad es congénita o adquirida) el estudio cuidadoso de un frotis de sangre periférica. Para el diagnóstico preciso se necesitan a veces estudios más especializados de laboratorio como la electroforesis de hemoglobina o un método de tamizaje en busca de enzimas eritrocíticas. Los defectos adquiridos de la supervivencia de los eritrocitos suelen estar mediados por mecanismos inmunitarios y requieren pruebas de antiglobulinas directas o indirectas o títulos de crioglobulinas para detectar la presencia de anticuerpos hemolíticos o de hemólisis mediada por el complemento (cap. 106).

## TRATAMIENTO Anemia

Un principio terapéutico básico consiste en no emprender el tratamiento de la anemia de grado leve a moderado antes de que se haya establecido un diagnóstico específico. En casos poco frecuentes, la anemia aguda puede ser tan grave que sean necesarias transfusiones antes del establecimiento del diagnóstico definitivo. Si la anemia tiene un inicio agudo o gradual, la selección del tratamiento apropiado está determinada por la(s) causa(s) documentada(s) de la anemia. A menudo, la causa de la anemia puede ser multifactorial. Por ejemplo, un paciente con artritis reumatoide grave que ha estado tomando antiinflamatorios puede presentar una anemia hipoproliferativa relacionada con la inflamación crónica, así como una anemia por hemorragia crónica vinculada a una hemorragia de tubo digestivo intermitente. En cualquier circunstancia, es importante valorar la concentración del hierro en el paciente antes y durante el tratamiento de cualquier forma de anemia. **El tema de la transfusión se expone en el capítulo 113; el tratamiento con hierro en el capítulo 103; el de la anemia megaloblástica en el capítulo 105; el tratamiento de otras enfermedades se expone en los capítulos respectivos (anemia drepanocítica, cap. 104; anemias hemolíticas, cap. 106; anemia aplásica y mielodisplasia, cap. 107).**

Las opciones terapéuticas para el tratamiento de las anemias han aumentado en un grado impresionante en los últimos 25 años. Hoy se dispone de un procedimiento terapéutico seguro del componente hemático. La eritropoyetina como complemento de la terapia contra la anemia ha mejorado la vida de individuos con insuficiencia renal crónica sometidos a diálisis y ha reducido la necesidad de transfusión en pacientes con anemia por cáncer que reciben quimioterapia. Por último, los pacientes con trastornos hereditarios de la síntesis de la globina o mutaciones en el gen de la globina, como la drepanocitosis, pueden beneficiarse de la introducción de la genoterapia dirigida (cap. 68).

## POLICITEMIA

La *policitemia* se define como el incremento del número de eritrocitos circulantes. Este aumento puede ser real o sólo aparente (policitemia falsa o relativa), debido a un menor volumen plasmático. El término *eritrocitosis* se puede utilizar de manera indistinta con el de policitemia, aunque algunos autores establecen una diferencia entre ellos; la eritrocitosis implica la demostración del aumento de la masa eritrocítica, mientras que la policitemia se refiere a cualquier incremento del número de eritrocitos. A menudo, los pacientes con policitemia se detectan por la observación incidental de una concentración alta de hemoglobina o del hematocrito. La posibilidad de que la concentración de hemoglobina sea demasiado alta se sitúa en valores del orden de 170 g/L (17 g/100 ml) en el varón y 150 g/L (15 g/100 ml) en la mujer. Los valores de hematocrito >50% en el varón o >45% en la mujer pueden ser anormales; los >60% en el varón y >55% en la mujer se acompañan casi invariablemente de un aumento de la masa de eritrocitos. Dado que el aparato que

cuantifica los parámetros de los eritrocitos en realidad mide las concentraciones de hemoglobina y calcula el valor del hematocrito, los valores de la hemoglobina pueden ser un parámetro más confiable.

Los antecedentes más útiles para el diagnóstico diferencial son el hábito de fumar; la residencia a grandes altitudes y los antecedentes de cardiopatía congénita, apnea del sueño o neumopatía crónica.

Los pacientes con policitemia tal vez sean asintomáticos o pueden presentar síntomas relacionados con el aumento de la masa de eritrocitos o con el proceso patológico subyacente que da lugar al aumento de la producción de eritrocitos. Los principales síntomas que se presentan por un aumento de la masa eritrocítica se relacionan con el aumento de la viscosidad y la trombosis (tanto venosa como arterial) debido a que la viscosidad de la sangre aumenta de manera logarítmica para hematocritos >55%. Las manifestaciones clínicas varían desde la isquemia en los dedos hasta el síndrome de Budd-Chiari con trombosis de la vena hepática. Son particularmente frecuentes las trombosis abdominales. Pueden aparecer síntomas neurológicos como vértigo, acúfenos, cefalea y alteraciones visuales. Suele existir hipertensión. Los pacientes con *policitemia verdadera* presentan prurito al contacto con el agua y síntomas relacionados con la hepatoesplenomegalia. Es posible que los pacientes presenten hematomas, epistaxis o hemorragia del tubo digestivo. Es frecuente encontrar úlcera gastroduodenal. Los pacientes con hipoxemia pueden desarrollar cianosis tras ejercicio de intensidad mínima, así como cefalea, disminución de la agudeza mental y fatiga.

La exploración física suele revelar una complexión rubicunda. La esplenomegalia hace más probable el diagnóstico de policitemia verdadera (cap. 108). La cianosis o la derivación derecha-izquierda sugiere cardiopatía congénita con presentación en el adulto, en particular una tetralogía de Fallot o un síndrome de Eisenmenger (cap. 236). El aumento de la viscosidad de la sangre incrementa la presión en la arteria pulmonar; la hipoxemia puede dar lugar a un aumento de la resistencia vascular pulmonar. En conjunto, estos factores pueden dar lugar a cardiopatía pulmonar (*cor pulmonale*).

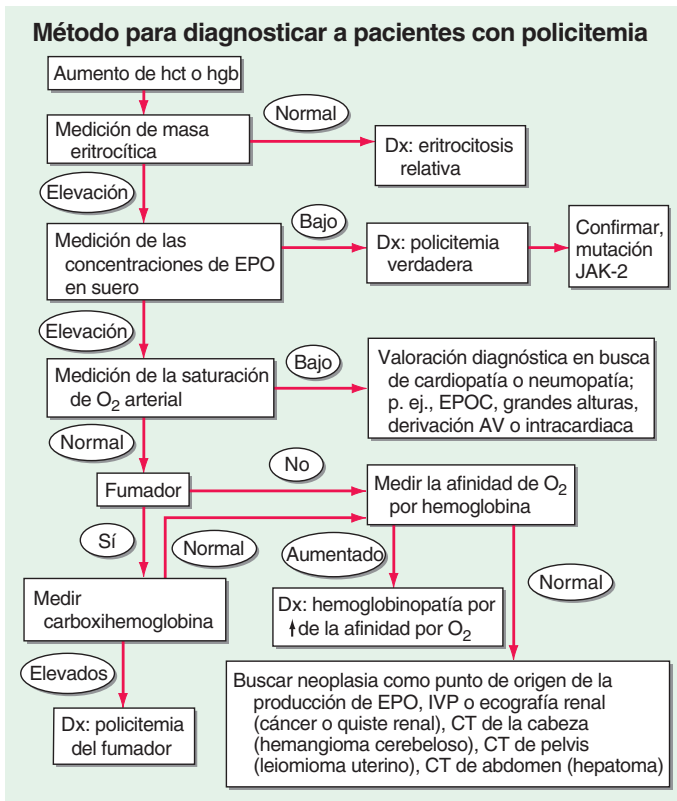
La policitemia puede ser falsa (debida a una disminución del volumen plasmático; síndrome de Gaisbock), y su origen puede ser primario o secundario. Las causas secundarias son todas las relacionadas con un aumento de la concentración de EPO: una elevación por adaptación fisiológica debida a hipoxia hística (neumopatía, grandes altitudes, intoxicación por CO, hemoglobinopatías de alta afinidad), o una producción excesiva (quiste renal, estenosis de arteria renal, tumores con producción ectópica de EPO). Existe una forma familiar infrecuente de policitemia que conlleva concentraciones normales de EPO y que se debe a mutaciones que dan lugar a una respuesta excesiva de los receptores de la eritropoyetina.

## ESTUDIO DEL PACIENTE

### Policitemia

Como se observa en la [figura 57-18](#), el primer paso consiste en documentar la presencia de una mayor masa de eritrocitos mediante el principio de dilución isotópica con la administración de eritrocitos autólogos marcados con <sup>51</sup>Cr y radiactividad en la muestra de sangre tras un periodo de 2 h. Si la masa de eritrocitos es normal (<36 ml/kg en el varón, <32 ml/kg en la mujer) el paciente presenta una policitemia falsa o relativa. Si la masa de eritrocitos está aumentada (>36 ml/kg en el varón, >32 ml/kg en la mujer), es necesario medir la concentración sérica de EPO. Si la concentración es baja o indetectable, lo más probable es que el paciente presenta una policitemia verdadera. Datos complementarios que refuerzan el diagnóstico incluyen el mayor número de leucocitos, el recuento absoluto mayor de basófilos y la trombocitosis. En 70 a 95% de individuos con policitemia verdadera se identifica una mutación de *JAK-2* (Val617Fe), miembro indispensable de la vía de señales intracelulares de citocinas.

En caso que esté elevada la concentración sérica de EPO, es necesario distinguir si la elevación es una respuesta fisiológica frente a la hipoxia, o bien, si está relacionada con una producción autónoma de EPO. Los pacientes con una saturación baja de O<sub>2</sub> arterial (<92%) deben estudiarse para descartar algún trastorno cardíaco o pulmonar, si es que no están viviendo en zonas de gran altitud. Los pacientes con cifras normales de saturación de O<sub>2</sub> que consumen cigarrillos pueden



**Figura 57-18** Diagrama para establecer el diagnóstico diferencial de pacientes con elevación de la hemoglobina (probable policitemia). AV, auriculoventricular; EPOC, neumopatía obstructiva crónica; EPO, eritropoyetina; hct, hematocrito; hgb, hemoglobina; IVP, pielograma intravenoso; RBC, eritrocitos.

presentar elevación de la concentración de EPO debido al desplazamiento del  $O_2$  por el CO. Cuando la concentración de carboxihemoglobina (COHb) está elevada, el diagnóstico es “policitemia del fumador”. Se debe pedir a estos pacientes que dejen de fumar. En aquellos en los que no es posible interrumpir el consumo de cigarrillos pueden requerirse las sangrías para controlar la policitemia. Los pacientes con saturación de  $O_2$  normal y que no fuman pueden presentar una hemoglobina anómala que no aporta el  $O_2$  a los tejidos (lo que se demuestra por la observación de una elevación de la afinidad  $O_2$ -hemoglobina) o bien presentan alguna fuente de producción de EPO que no está respondiendo a una retroinhibición normal. La continuación del estudio diagnóstico está en relación con el diagnóstico diferencial de los tumores productores de EPO. El carcinoma hepatocelular, el leiomioma uterino y la nefropatía o los quistes renales se pueden detectar mediante tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) abdominopélvica. Los hemangiomas cerebrales pueden producir EPO, pero casi siempre dan lugar a signos y síntomas de localización neurológica más que a síntomas relacionados con la policitemia.

#### LECTURAS ADICIONALES

- HILLMAN RS et al: *Hematology in Clinical Practice*, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2010
- McMULLIN MF: The classification and diagnosis of erythrocytosis. *Int J Lab Hematol* 30:447, 2008
- RIZZO JD et al: American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *Blood* 116:4045, 2010

## CAPÍTULO 58

# Hemorragia y trombosis

Barbara Konkle

El sistema hemostático del ser humano se encarga del equilibrio natural entre los factores procoagulantes y los anticoagulantes. Los primeros incluyen la adhesión y la agregación plaquetarias, y la formación del coágulo de fibrina; los segundos comprenden los inhibidores naturales de la coagulación y de la fibrinólisis. En circunstancias normales, la hemostasia es regulada de modo tal que fluya la sangre por los vasos; sin embargo, también está preparada para coagular lo más pronto posible la sangre y detener su flujo para evitar que la persona se desangre. Una vez cohibida en forma satisfactoria la hemorragia, este sistema remodela el vaso lesionado para que se restaure el flujo normal. Los componentes principales del sistema hemostático que actúan de manera concertada son: 1) las plaquetas y otros elementos formes de la sangre como los monocitos y los eritrocitos; 2) las proteínas plasmáticas (factores de coagulación) y elementos fibrinolíticos e inhibidores, y 3) la pared vascular.

#### FASES DE LA HEMOSTASIA NORMAL

##### ■ FORMACIÓN DEL TROMBO BLANCO

Una vez lesionado el vaso, las plaquetas se adhieren al sitio dañado, que suele ser la superficie de la íntima al descubierto. La adhesión plaquetaria es mediada sobre todo por el factor de von Willebrand (vWF, *von*

*Willebrand factor*), una gran proteína multimérica que está en el plasma y en la matriz extracelular de la pared subendotelial de los vasos, que actúa como el “adhesivo molecular primario”, y genera potencia suficiente para soportar las grandes fuerzas de cizallamiento que actuarían para desprenderla con la corriente de sangre.

La adhesión mencionada también es facilitada por la unión directa al colágeno subendotelial por los receptores específicos de dicha sustancia en la membrana plaquetaria. La adhesión plaquetaria origina activación y agregación de los trombocitos; dicho proceso es intensificado y amplificado por mediadores humorales en el plasma (como la adrenalina y la trombina); mediadores liberados de las plaquetas activadas (como el difosfato de adenosina y la serotonina) y los constituyentes de la matriz extracelular de la pared del vaso que se ponen en contacto con las plaquetas adherentes (como colágeno o vWF). Las plaquetas activadas pasan por una reacción de liberación en la cual secretan su contenido, que estimula aún más la agregación e inhibe los factores naturales anticoagulantes de las células del endotelio. En la agregación (interacción entre una plaqueta y otra) hay reclutamiento de más plaquetas desde la circulación hasta el sitio de la lesión vascular, con la cual se forma el llamado trombo blanco oclusivo, hecho de plaquetas, fijado y estabilizado con la trama de fibrina en evolución.

El complejo de glucoproteína plaquetaria (Gp) IIb/IIIa ( $\alpha_{IIb}\beta_3$ ) es el receptor más abundante en la superficie de la plaqueta. La activación de los trombocitos transforma al receptor GpIIb/IIIa normalmente inactivo, en otra estructura activa que permite la unión al fibrinógeno y a vWF. La superficie de la plaqueta tiene unos 50 000 sitios de unión de fibrinógeno GpIIb/IIIa y por ello las innumerables plaquetas activadas reclutadas en el sitio de la lesión vascular forman con rapidez un “agregado” oclusivo por medio de una red densa de puentes de fibrinógeno intercelulares. El receptor en cuestión es el mediador básico de la agregación plaquetaria y por ello se ha vuelto un “elemento” eficaz para ser modificado por medio de tratamiento antiplaquetario.



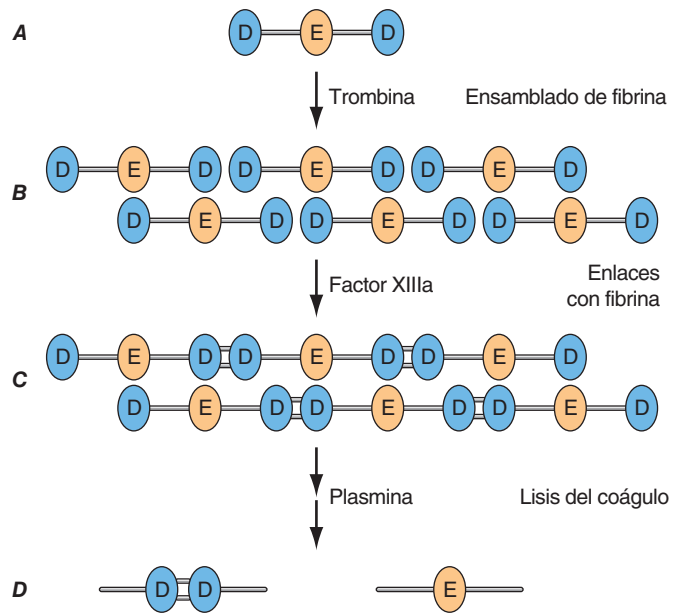
**FORMACIÓN DEL COÁGULO DE FIBRINA**

Las proteínas de coagulación (*factores de coagulación*) normalmente circulan inactivas en el plasma. La serie de reacciones de la proteína de coagulación que culminan en la formación de fibrina fue descrita originalmente como “cascada”. Ya se describieron dos vías de coagulación de la sangre hace tiempo: la llamada vía extrínseca o de factor hístico, y la intrínseca o de activación por contacto. Se sabe ahora que la coagulación se inicia normalmente al exponerse y activarse el factor hístico (TF, *tissue factor*) por la vía extrínseca clásica, pero con la amplificación importantísima por la participación de elementos de la *vía intrínseca* clásica, como se ilustra en la **figura 58-1**. Dichas reacciones tienen lugar en las superficies fosfolípidas, por lo común en el exterior de la plaqueta activada. Los métodos para evaluar la coagulación en el laboratorio reflejan otros factores de influencia, por la naturaleza artificial de los sistemas *in vitro* usados (véase más adelante en este capítulo).

El elemento desencadenante inmediato de la coagulación es la lesión vascular, que expone la sangre al factor hístico (TF) que es expresado en forma constitutiva en las superficies de los componentes celulares del subendotelio de la pared, como las células de fibra lisa y los fibroblastos. El TF también aparece en micropartículas circulantes quizá desprendidas de células como los monocitos y las plaquetas. Dicho factor se liga al factor VIIa de serina proteasa; el complejo activa el factor X y se transforma en Xa. Otra posibilidad es que el complejo active de manera indirecta el factor X e inicialmente transforme el factor IX en IXa, que luego activa el factor X. La participación del factor XI en la hemostasia no depende de su activación por el factor XIIa, sino más bien de su activación retroalimentaria positiva por parte de la trombina. De este modo, el factor XIa actúa en la propagación y amplificación y no en el desencadenamiento de la cascada de la coagulación.

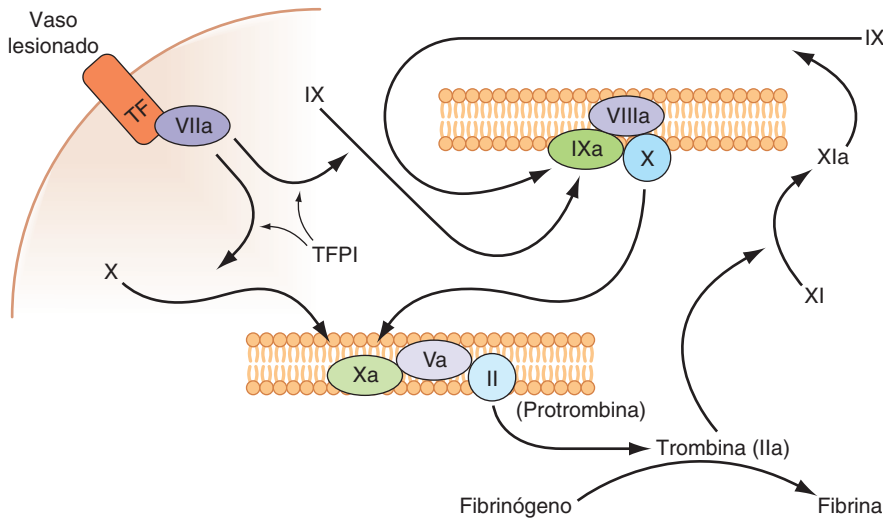
El factor Xa, que se forma por las acciones del complejo de factor hístico/factor VIIa o el factor IXa (con el factor VIIIa como cofactor), transforma la protrombina en trombina, que es la proteasa fundamental del sistema de coagulación. El cofactor esencial de dicha reacción es Va. A semejanza de su homólogo, el factor VIIIa, el factor Va es producido por la proteólisis limitada del factor V, inducida por trombina. La trombina es una enzima multifuncional que transforma el fibrinógeno plasmático soluble en una matriz insoluble de fibrina. La polimerización de la fibrina entraña un proceso ordenado de vínculos intermoleculares (**fig. 58-2**). La trombina también activa el factor XIII (factor estabilizador de fibrina) hasta la forma de factor XIIIa, que se enlaza en forma covalente y con ello estabiliza el coágulo de fibrina.

El ensamblado de los factores de coagulación en las superficies activadas de la membrana celular acelera mucho la velocidad de sus reaccio-



**Figura 58-2** Formación y disolución de fibrina. **A**. El fibrinógeno es una estructura trinodal que consiste en dos dominios D y un dominio E. La activación de la trombina hace que de manera ordenada se produzca un ensamblado lateral de prototibrillas (**B**) con asociaciones no covalentes. FXIIIa establece enlaces con los dominios D de moléculas vecinas (**C**). La lisis de la fibrina y el fibrinógeno (no se muestra) por parte de la plasmina se produce en sitios precisos y origina productos de degradación de fibrina o fibrinógeno intermedios (no se muestran). Los D-dímeros son el producto de la lisis completa de fibrina (**D**) en que se conservan los dominios D unidos por enlaces.

nes, y también sirve para circunscribir la coagulación a los sitios de lesión vascular. Los fosfolípidos ácidos, componentes fundamentales de la membrana celular, no están expuestos normalmente a las superficies de la membrana de la célula en reposo. Sin embargo, cuando las plaquetas se activan por medio de lesiones vasculares o estímulos inflamatorios, los radicales procoagulantes de los fosfolípidos de la membrana aniónica sufren translocación a las superficies de estas células o se liberan como parte de micropartículas, dejándolas disponibles para que apoyen y favorezcan las reacciones de coagulación en el plasma.

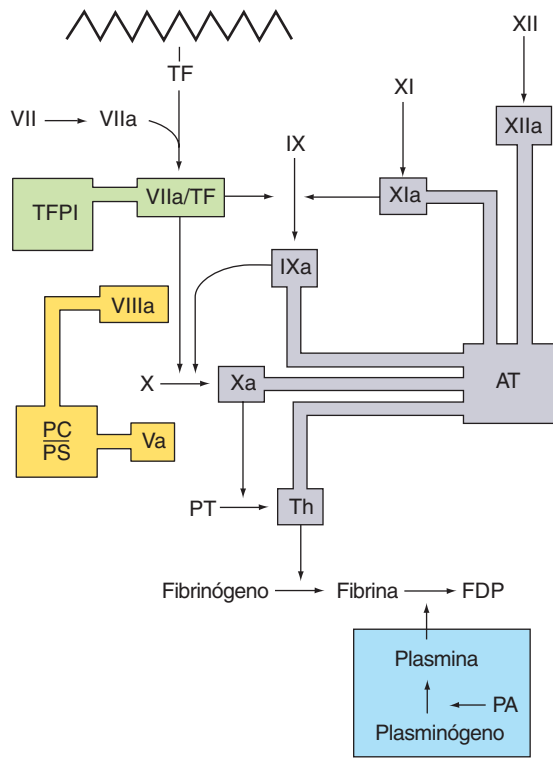


**Figura 58-1** La coagulación se inicia con la exposición del factor hístico (TF) el cual, con el factor (F) VIIa, activa FIX y FX, que a su vez, usando como cofactores FVIII y FV, respectivamente, hace que se forme trombina; después el fibrinógeno se transformará en fibrina. La trombina activa los factores XI, VIII y V y amplifica la señal de coagulación. Una vez formado el complejo TF-FVIIa/FXa, el inhibidor de la vía del factor hístico (TFPI) inhibe la vía de TF/FVIIa, de tal forma que la coagulación dependerá del bucle de amplificación a través de FIX/FVIII. Para la coagulación se necesita calcio (no se muestra) y tiene lugar en las superficies fosfolípidas, en general en la membrana plaquetaria activada.

**MECANISMOS ANTITROMBÓTICOS**

Mecanismos antitrombóticos fisiológicos actúan en forma concertada, en circunstancias normales, para evitar la coagulación. Tienen como finalidad conservar la fluidez de la sangre y limitar su coagulación a los sitios específicos de lesión vascular. Las células endoteliales ejercen muchos efectos antitrombóticos; producen prostaciclina, óxido nítrico y ectoADPasa/CD39, que inhibe la unión, la secreción y la agregación plaquetarias. Las células de endotelio producen factores anticoagulantes que incluyen proteoglicanos como el heparano; antitrombina; inhibidor de la vía de TF, y trombomodulina. También activan mecanismos fibrinolíticos por medio de la producción del activador 1 de plasminógeno hístico, la urocinasa, el inhibidor del activador de plasminógeno y la anexina 2. En la **figura 58-3** se incluyen los sitios de acción de las principales vías antitrombóticas fisiológicas.

La antitrombina (o antitrombina III) es el principal inhibidor proteásico de trombina en el plasma y de los demás factores de coagulación. La antitrombina neutraliza la trombina y otros



**Figura 58-3** Sitios de acción de las cuatro principales vías antitrombóticas fisiológicas: antitrombina (AT); proteína C/S (PC/PS); inhibidor de la vía del factor hístico (TFPI); y sistema fibrinolítico que consiste en plasminógeno, activador de plasminógeno (PA, *plasminogen activator*) y plasminas. PT, protrombina; Th, trombina (*thrombin*); FDP, productos de degradación de fibrina y fibrinógeno (*fibrinogen degradation products*). [Modificada de BA Konkle, Al Schafer, en DP Zipes et al (eds): *Braunwald's Heart Disease*, 7th ed. Philadelphia, Saunders, 2005.]

factores de coagulación activados mediante la formación de un complejo entre el sitio activo de la enzima y el centro reactivo de la antitrombina. La velocidad de formación de estos complejos inactivadores aumenta en un factor de miles en presencia de heparina. La inactivación de trombina por antitrombina, y de otros factores activados de coagulación, se realiza por mecanismos fisiológicos en las superficies vasculares, en las cuales están presentes glucosaminoglucanos, como los sulfatos de heparano, que catalizan estas reacciones. Las deficiencias de antitrombina cuantitativas o cualitativas de tipo hereditario ocasionan una predisposición permanente a la tromboembolia venosa.

La proteína C es una glicoproteína plasmática que se transforma en sustancia anticoagulante cuando es activada por la trombina. La activación de la proteína C inducida por la trombina ocurre por mecanismos fisiológicos en la trombomodulina, un sitio de unión de proteoglicano transmembrana para la trombina en la superficie de la célula endotelial. La unión de la proteína C con su receptor en las células endoteliales la coloca muy cerca del complejo de trombina-trombomodulina, y de este modo intensifica su eficiencia activadora. La proteína C activada actúa como anticoagulante al escindir e inactivar los factores V y VIII activados. Dicha reacción es acelerada por un cofactor, la proteína S que, a semejanza de la proteína C, es una glicoproteína que experimenta modificaciones postraduccionales que dependen de la vitamina K. Las deficiencias cuantitativas o cualitativas de una y otra proteína (C o S) o la resistencia a la acción de la proteína C activada por una mutación específica en su sitio de escisión predeterminado en el factor Va (factor V de Leiden), origina estados de hipercoagulabilidad.

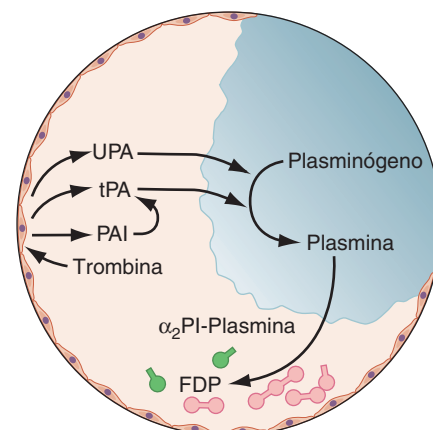
El inhibidor de la vía del factor hístico (TFPI, *tissue factor pathway inhibitor*) es una proteasa plasmática inhibidora que regula la vía de coagulación extrínseca inducida por TF. El TFPI inhibe el complejo TF/FVIIa/FXa, de manera que impide que TF/FVIIa comience la coagulación, la que depende, entonces, del "bucle de amplificación", vía la activación de FXI y FVIII por parte de la trombina. El TFPI está unido a la lipoproteína y también puede ser liberado por la heparina desde las

células endoteliales, sitio en que está unido a los glucosaminoglucanos, y también desde las plaquetas. La liberación de TFPI mediada por heparina puede intervenir en los efectos anticoagulantes de la heparina no fraccionada y la de bajo peso molecular.

### ■ EL SISTEMA FIBRINOLÍTICO

La trombina que escapa a los efectos inhibidores de los sistemas anticoagulantes fisiológicos queda disponible para transformar el fibrinógeno en fibrina. En respuesta, el sistema fibrinolítico endógeno es activado para disponer de la fibrina intravascular y con ello conservar o restablecer el libre tránsito de la circulación. De la misma forma que la trombina es la proteasa fundamental del sistema de coagulación, la plasmina lo es en el sistema fibrinolítico, al digerir la fibrina y generar sus productos de degradación. El esquema general de la fibrinólisis se incluye en la **figura 58-4**.

Los activadores de plasminógeno, que son el activador de tipo hístico (tPA, *tissue type plasminogen activator*) y el de tipo urocinasa (uPA, *urokinase type plasminogen activator*), separan Arg560-Val561 unida al plasminógeno, para generar la plasmina, enzima activa. Los sitios de unión a lisina presentes en la plasmina (y el plasminógeno) le permiten unirse a la fibrina, de tal manera que la fibrinólisis fisiológica es "fibrino-específica". El plasminógeno (por medio de sus sitios de unión a lisina) y tPA poseen afinidad específica por la fibrina, y por lo tanto se unen de manera selectiva a los coágulos. El ensamblado de un complejo ternario que consiste en fibrina, plasminógeno y tPA estimula la interacción localizada entre el plasminógeno y tPA, y acelera en gran medida la activación de plasminógeno y su transformación en plasmina. Además, la degradación parcial de la fibrina por parte de la plasmina deja al descubierto nuevos sitios de plasminógeno y de unión con tPA en los residuos de lisina de la terminación carboxilo de los fragmentos de fibrina, para intensificar todavía más tales reacciones. De esa manera, el organismo cuenta con un mecanismo extraordinariamente eficiente para generar en forma local plasmina en el coágulo de fibrina, y de ese modo se transforma en sustrato de plasmina para la digestión, hasta la aparición de productos de degradación de la fibrina. La plasmina degrada la fibrina en sitios precisos de su molécula, lo que genera los característicos fragmentos de fibrina en el proceso de fibrinólisis (fig. 58-2). Los sitios de degradación son los mismos que los del fibrinógeno. Sin embargo, cuando la plasmina actúa en la fibrina con uniones covalentes, quedan en libertad los D-dímeros; en consecuencia, es posible medirlos en el plasma como un índice de la degradación de fibrina relativamente específico (en vez de medirlos con fibrinógeno). Las mediciones de los D-dímeros se pueden utilizar como marcadores sensibles de la formación de coágulos, y algunos han sido validados para empleo en clínica con el fin de descartar el diagnóstico de trombosis venosa profunda (DVT, *deep venous thrombosis*) y embolia pulmonar en poblaciones escogidas.



**Figura 58-4** Esquema del sistema fibrinolítico. Las células endoteliales liberan activador de plasminógeno hístico (tPA), que se une al coágulo de fibrina y logra la activación del plasminógeno en plasmina. La plasmina degrada el exceso de fibrina hasta formar productos precisos de degradación (FDP). Cualquier cantidad de plasmina libre es unida en complejos a antiplasmina  $\alpha_2$  ( $\alpha_2$ PI).

La regulación fisiológica de la fibrinólisis tiene lugar más bien en tres niveles: 1) los inhibidores del activador de plasminógeno (PAI, *plasminogen activator inhibitors*), en particular PAI1 y PAI2, inhiben a los activadores de plasminógeno fisiológicos; 2) el inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI, *thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor*) limita la fibrinólisis, y 3) la antiplasmina  $\alpha_2$  inhibe a la plasmina. El PAI1 es el inhibidor principal de tPA y uPA en el plasma. El TAFI fragmenta los residuos de lisina N-terminales de la fibrina, que ayudan a circunscribir la actividad de la plasmina. La antiplasmina  $\alpha_2$  es el principal inhibidor de la plasmina en el plasma de los seres humanos e inactiva cualquier plasmina no vinculada con el coágulo de fibrina.

## ESTUDIO DEL PACIENTE

## Hemorragia y trombosis

**PRESENTACIÓN INICIAL** Los trastornos de la hemostasia pueden ser hereditarios o adquiridos. El elemento básico para identificar el carácter crónico de los síntomas es la anamnesis detallada de tipo personal y familiar, pues señala la posibilidad de que el problema sea hereditario y también aporta datos de cuadros ocultos o primarios que hayan contribuido a la hemorragia o al estado trombótico. Además, la anamnesis aporta pistas del origen al esclarecer: 1) el sitio de hemorragia (mucosas, articulaciones o ambas) o de trombosis (arterias, venas o ambas) y 2) si alguna tendencia hemorrágica o de coagulación primaria aumentó por otro trastorno médico o por la introducción de fármacos o complementos alimenticios.

**Antecedentes de hemorragia** El antecedente de hemorragia es el factor más importante para anticipar cualquier peligro en este sentido. Al valorar a la persona en busca de algún trastorno hemorrágico, habrá que estudiar los antecedentes de situaciones de peligro, como la respuesta a operaciones quirúrgicas anteriores. Se interrogará a la persona para saber si tiene el antecedente de hemorragia espontánea, por traumatismos o inducida por cirugía. Las hematomos espontáneos son el signo que define la deficiencia moderada y profunda de factores VIII y IX, y en circunstancias excepcionales, de deficiencias de otros factores de coagulación. Las manifestaciones de hemorragia en mucosas sugieren más bien alguna trombocitopatía primaria o la enfermedad de von Willebrand (vWD, *von Willebrand disease*), calificadas como *trastornos de la hemostasia primaria o de la formación del trombo blanco*. En el **cuadro 58-1** se incluyen las enfermedades que afectan la hemostasia primaria.

Ya se aprobó un sistema para calificar la hemorragia como instrumento para predecir a los pacientes con probabilidad de padecer vWD tipo 1. Se están llevando a cabo estudios para aprobar formatos distintos, incluidos unos más sencillos de utilizar que facilitan su aplicación en la población pediátrica. Los síntomas hemorrágicos que parecen ser más frecuentes en los pacientes con trastornos de la coagulación son hemorragia prolongada durante las cirugías, procedimientos y extracciones dentales o traumatismos, menorragia o hemorragia puerperal y equimosis grandes (a menudo se describen con abultamientos).

Muchos pacientes con y sin trastornos hemorrágicos manifiestan formación fácil de equimosis y menorragia. La aparición pronta de equimosis pudiera ser un signo de cuadros médicos en que no exista alguna coagulopatía identificable; en vez de ello, los problemas son causados por alguna anomalía de vasos sanguíneos o de los tejidos de apoyo. En el síndrome de Ehlers-Danlos puede surgir hemorragia postraumática, y puede haber el antecedente de hiperextensibilidad articular. El síndrome de Cushing, el consumo de esteroides por largo tiempo y el envejecimiento originan modificaciones de la piel y del tejido subcutáneo y surge hemorragia en este último en respuesta a traumatismos pequeños; la situación anterior ha sido llamada *púrpura senil*.

La epistaxis es un signo frecuente, particularmente en niños y en climas secos, y quizá no refleje la presencia de algún problema hemorrágico primario. Sin embargo, constituye la manifestación más frecuente en la telangiectasia hemorrágica hereditaria y en niños varones con vWD. Los datos que señalan que la epistaxis

### CUADRO 58-1 Trastornos hemostáticos primarios (trombo blanco o plaquetario)

#### Defectos de la adhesión plaquetaria

Enfermedad de von Willebrand  
Síndrome de Bernard-Soulier (ausencia o disfunción de Gplb-IX-V)

#### Defectos de la agregación plaquetaria

Trombastenia de Glanzmann (ausencia o disfunción de GplIbIIIa)  
Afibrinogenemia

#### Defecto de la secreción plaquetaria

Disminución de la actividad de ciclooxigenasa  
Efecto inducido por fármacos (ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios no esteroideos)  
Defectos hereditarios  
Defectos del almacenamiento intraplaquetario de gránulos  
Hereditarios  
Adquiridos  
Defectos inespecíficos de secreción de origen hereditario  
Defectos inespecíficos de origen farmacológico  
Uremia  
Recubrimiento de plaquetas (como en el caso de paraproteínas o penicilina)

#### Defectos de la actividad coagulante de plaquetas

Síndrome de Scott

evidencia un problema hemorrágico subyacente son la ausencia de variaciones con las estaciones y la hemorragia que obliga a valoración médica o tratamiento, incluida la cauterización. La pérdida de sangre al salir los dientes primarios se observa en niños con problemas hemorrágicos más graves, como hemofilia moderada e intensa. Es poco frecuente en menores con trastornos hemorrágicos leves. Los individuos con trastornos de la hemostasia primaria (adhesión plaquetaria) muestran mayores hemorragias después de limpieza dental y otros métodos en que hay manipulación de las encías.

La *menorragia* se ha definido en términos cuantitativos como la pérdida >80 ml de sangre por ciclo menstrual, con base en la cantidad necesaria para producir anemia ferropénica. El síntoma de menstruación abundante es subjetivo y no guarda una relación precisa con la pérdida excesiva de sangre. Entre los factores que pronostican menorragia están la hemorragia que culmina en anemia ferropénica o la necesidad de transfusión de sangre, la salida de coágulos >2.5 cm de diámetro y la necesidad de cambiar la toalla sanitaria o el tampón antes de 1 h. La menorragia es un síntoma frecuente en mujeres con problemas hemorrágicos primarios y se le ha señalado en la mayoría de mujeres con vWD y deficiencia del factor XI y en portadoras sintomáticas de hemofilia A. Es muy probable que las mujeres con problemas hemorrágicos primarios tengan otros síntomas de hemorragia, como la que ocurre después de extracciones dentales, la posoperatoria y la posparto, y es mucho más probable que tengan hemorragia desde el comienzo de la menarquia, en comparación con mujeres que tienen menorragia por otras causas. La hemorragia posparto es una manifestación frecuente en mujeres con problemas hemorrágicos primarios.

La hemorragia posparto puede retrasarse en las mujeres con vWD tipo 1 y en las portadoras sintomáticas de hemofilia en quienes las concentraciones de vWF y FVIII casi siempre se normalizan durante el embarazo. Las mujeres con antecedente de hemorragia posparto tienen mayor riesgo de padecer recurrencias en los embarazos ulteriores. También se han publicado casos de rotura de quistes ováricos con hemorragia intraabdominal en las mujeres con trastornos hemorrágicos. La amigdalectomía constituye una situación en que se ponen a prueba los principales mecanismos hemostáticos porque es esencial que estén intactos para prevenir una



hemorragia excesiva del lecho amigdalino. La hemorragia puede aparecer de manera temprana después de la operación o luego de unos siete días de realizada, cuando se desprende la escara del sitio operado. También se observa una hemorragia tardía similar después de extirpación de pólipos en el colon por medio de cauterio. La hemorragia de tubo digestivo y la hematuria por lo común son consecuencias de enfermedades primarias y hay que emprender métodos para identificar y tratar el sitio sangrante, incluso en individuos con enfermedades hemorrágicas identificadas. La vWD, en particular la de tipos 2 y 3, se ha vinculado con angiodisplasia de intestinos y hemorragia de tubo digestivo.

Las hemartrosis o los hematomas espontáneos en músculos son signos característicos de la deficiencia congénita grave o moderada del factor VIII o IX. La situación también aparece en las deficiencias moderadas o graves de fibrinógeno, protrombina y de factores V, VII y X. Las hemartrosis espontáneas surgen rara vez en otras enfermedades hemorrágicas, excepto en caso de vWD grave, en que los niveles de FVIII son <5%. Las hemorragias en músculos y partes blandas también son frecuentes en la deficiencia adquirida del factor VIII. El paso de sangre al interior de la articulación origina dolor e hinchazón intensos y también pérdida de la función, pero rara vez surgen manchas equimóticas periarticulares. Los sitios cruciales en que la hemorragia puede ser letal son la orofaringe, en que la sangre puede obstruir la vía respiratoria, el sistema nervioso central (SNC) y el plano retroperitoneal. La hemorragia del SNC es la causa principal de fallecimientos vinculados con ese problema en individuos con deficiencias graves y congénitas de factores de coagulación.

**Efectos prohemorrágicos de fármacos y complementos alimenticios** El ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) que inhiben la ciclooxigenasa 1 antagonizan con los componentes de la hemostasia primaria y pueden exacerbar la hemorragia de otras causas o incluso desenmascarar una hemorragia leve que había estado oculta, como en el caso de vWD. Sin embargo, todos los NSAID desencadenan hemorragias de tubo digestivo, que pueden ser más intensas cuando hay problemas hemorrágicos subyacentes. El efecto del ácido acetilsalicílico en la función plaquetaria, valorado con la agregometría, puede persistir incluso siete días, aunque más a menudo se normaliza a las 72 h de haber consumido la última dosis. El efecto de otros NSAID es más breve, porque se revierte el efecto inhibitorio una vez que se interrumpe el uso del fármaco. Las tienopiridinas (clopidogrel y prasugrel) inhiben la agregación plaquetaria mediada por ADP y, al igual que los NSAID, algunas veces precipitan o exacerban los síntomas hemorrágicos.

Muchos suplementos de herbolaria pueden menoscabar la función hemostática (cuadro 58-2). Algunos han sido vinculados de modo más convincente que otros con el riesgo de hemorragia. El aceite de pescado o los complementos concentrados del ácido graso omega 3 entorpecen la activación plaquetaria y alteran la bioquímica plaquetaria para producir más PGI<sub>3</sub>, que es un inhibidor plaquetario más potente que la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) y más que el tromboxano A<sub>3</sub>, un activador menos potente de plaquetas que el tromboxano A<sub>2</sub>. De hecho, los alimentos que tienen abundancia natural de ácidos omega 3 pueden resultar en la prolongación del tiempo de hemorragia y anomalías en los estudios de agregación plaquetaria, pero no se ha dilucidado el riesgo real de hemorragia. La vitamina E al parecer inhibe la agregación plaquetaria mediada por proteinasas C y la producción de óxido nítrico. En personas con la aparición inexplicada de equimosis o de hemorragia, será prudente hacer una revisión de todos los nuevos fármacos y suplementos que recibe e interrumpir aquellos que pudieran asociarse a hemorragia.

**Enfermedades sistémicas primarias que originan o exacerban una tendencia hemorrágica** En general, los cuadros hemorrágicos adquiridos son consecuencia de alguna enfermedad generalizada o la acompañan. Por consiguiente, la valoración clínica de una persona con tendencia hemorrágica debe incluir una revisión minuciosa en busca de manifestaciones de alguna enfermedad subyacente u oculta. En las hepatopatías, la disfunción renal grave, el hipotiroidismo, las

## CUADRO 58-2 Plantas medicinales que pueden intensificar las hemorragias

### Plantas medicinales con potente actividad antiplaquetaria

Ginkgo (*Ginkgo biloba* L.)  
 Ajo (*Allium sativum*)  
 Arándano (*Vaccinium myrtillus*)  
 Jengibre (*Zingiber officinale*)  
 Angélica (*Angelica sinensis*)  
 Matricaria (*Tanacetum parthenium*)  
 Ginseng asiático (*Panax ginseng*)  
 Ginseng americano (*Panax quinquefolius*)  
 Ginseng siberiano/eleuterio (*Eleutherococcus senticosus*)  
 Cúrcuma (*Curcuma longa*)  
 Filipéndula (*Filipendula ulmaria*)  
 Sauces (variedades de *Salix*)

### Plantas medicinales que contienen coumarina

Cardiaca (*Leonurus cardiaca*)  
 Manzanilla (*Matricaria recutita*, *Chamaemelum mobile*)  
 Castaña de indias (*Aesculus hippocastanum*)  
 Trébol rojo (*Trifolium patrense*)  
 Fenugreco (*Trigonella foenum-graecum*)

paraproteinemias o la amiloidosis y en trastornos que originan insuficiencia de médula ósea, surgen con facilidad hematomas o hemorragias de mucosas. El hígado sintetiza todos los factores de coagulación y por ello su insuficiencia origina una combinación de deficiencias en tales elementos; la situación suele complicarse por trombocitopenia debida a esplenomegalia causada por hipertensión porta. Los factores de coagulación II, VII, IX, X y las proteínas C, S y Z dependen de la vitamina K para su modificación postraduccional. Si bien la vitamina K se necesita para procesos procoagulantes y anticoagulantes, el fenotipo de la deficiencia de vitamina K o el efecto que tiene la warfarina en la coagulación es la hemorragia. El número normal de plaquetas en la sangre es de 150 000 a 450 000 células/μl. Surge trombocitopenia cuando disminuye la producción de tales células, aumenta su destrucción, hay secuestro, o los tres factores. El riesgo de hemorragia varía en cierta forma con la causa de la trombocitopenia, pero rara vez se pierde sangre en casos de trombocitopenia aislada si existen menos de 50 000 células/μl, y por lo regular sólo cuando disminuye a menos de 10 000 a 20 000/μl. Las coagulopatías coexistentes, como las que se observan en la insuficiencia hepática o la coagulación diseminada, infecciones, el uso de fármacos que inhiben la acción de plaquetas y enfermedades subyacentes, pueden agravar el peligro de hemorragia en el individuo trombocitopénico. Casi todas las intervenciones quirúrgicas se pueden realizar en sujetos con 50 000 plaquetas/μl. El número necesario de ellas para cirugía mayor dependerá del tipo de operación y del cuadro médico primario, aunque quizá sea suficiente un recuento aproximado de 80 000 células/μl.

**ANTECEDENTE DE TROMBOSIS** El peligro de trombosis, a semejanza del de hemorragia, es producto de la influencia de factores genéticos y ambientales. El principal factor de riesgo de trombosis arterial es la aterosclerosis, en tanto que en el peligro de trombosis venosa intervienen factores como inmovilidad, operaciones, enfermedades subyacentes (como neoplasias malignas), fármacos (hormonas), obesidad y predisposiciones genéticas. En el cuadro 58-3 se incluyen los factores que agravan los riesgos de trombosis venosas, arteriales y de ambos tipos. El aspecto más importante en los antecedentes vinculados con la trombosis venosa es dilucidar si el problema trombótico fue idiopático (que denota que no hubo un factor desencadenante claro) o fue un trastorno desencadenado secundario. En personas sin una neoplasia maligna subyacente, la aparición de un problema idiopático es un elemento importante que anticipa la reaparición de la tromboembolia

**CUADRO 58-3 Factores de peligro de trombosis**

Venosa	Venosas y arteriales
<b>Hereditarios</b>	<b>Hereditarias</b>
Factor V de Leiden	Homocistinuria
Protrombina G20210A	Disfibrinogenemia
Deficiencia de antitrombina	<b>Mixtas (hereditarias y adquiridas)</b>
Deficiencia de proteína C	Hiperhomocisteinemia
Deficiencia de proteína S	<b>Adquiridas</b>
Mayor nivel de FVIII	Neoplasias malignas
<b>Adquiridas</b>	Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos
Envejecimiento	Tratamiento de sustitución hormonal
Trombosis previa	Policitemia verdadera
Inmovilización	Trombocitemia esencial
Cirugía mayor	Hemoglobinuria paroxística nocturna
Embarazo y posparto	Púrpura trombocitopénica trombótica
Hospitalización	Trombocitopenia inducida por heparina
Obesidad	Coagulación intravascular diseminada
Infección	
Resistencia APC, no genética	
Tabaquismo	
<b>Desconocidos<sup>a</sup></b>	
Mayor nivel de factores II, IX y XI	
Mayores niveles de TAFI	
Niveles bajos de TFPI	

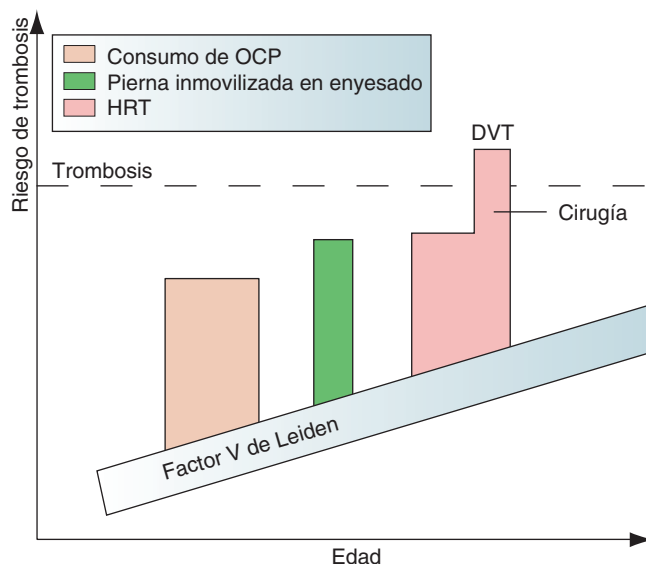
<sup>a</sup>No se sabe si el riesgo es hereditario o adquirido.

**Abreviaturas:** APC, proteína C activada (*activated protein C*); TAFI, inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (*thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor*); TFPI, inhibidor de la vía del factor histico.

venosa. En individuos con antecedentes poco precisos de trombosis, el hecho de haber recibido warfarina sugiere que antes tuvieron trombosis venosa profunda. La edad es un factor importante para el peligro de trombosis venosa; el riesgo de DVT aumenta con cada decenio. En los comienzos de la niñez la incidencia aproximada es de 1/100 000 al año, en tanto que en octogenarios es de 1/200 al año. Los antecedentes familiares permiten saber si existe alguna predisposición genética y qué intensidad tiene. La trombofilia genética, que confiere un riesgo pequeño relativamente mayor, como ser heterocigoto respecto a la protrombina G20210A o la mutación del factor V de Leiden, puede ser un determinante relativamente pequeño de riesgo en el anciano a quien se practicará una técnica quirúrgica de alto riesgo. Como se muestra en la **figura 58-5**, un episodio trombótico a menudo tiene varios factores contribuyentes. El médico debe valorar con enorme cuidado los factores predisponentes para cuantificar el riesgo de trombosis repetitiva, y con base en el riesgo de hemorragia, fijar el periodo en que se administrarán anticoagulantes. Hay que prestar la misma consideración para identificar la necesidad de buscar en el paciente y su familia trombofilias genéticas.

**VALORACIÓN CON TÉCNICAS DE LABORATORIO** El interrogatorio y la exploración clínica cuidadosa son componentes esenciales en la valoración del peligro de hemorragia y de trombosis. Las pruebas de laboratorio para cuantificar los parámetros de coagulación no sustituyen a la valoración clínica. Tampoco ningún método de laboratorio sustituye a la valoración global de la hemostasia. El tiempo de hemorragia es utilizado para valorar el peligro de hemorragia; sin embargo, no permite conocer con anticipación el peligro de hemorragia con operaciones, y por ello no se le recomienda para tal indicación. El PFA-100, instrumento que mide la coagulación que depende de plaquetas en una situación de flujo, es más sensible y específico en el caso de trastornos plaquetarios y vWD que el tiempo de hemorragia; sin embargo, no tiene la sensibilidad suficiente para descartar cuadros hemorrágicos primarios leves. Tampoco se ha determinado su utilidad como elemento de predicción del peligro de hemorragia.

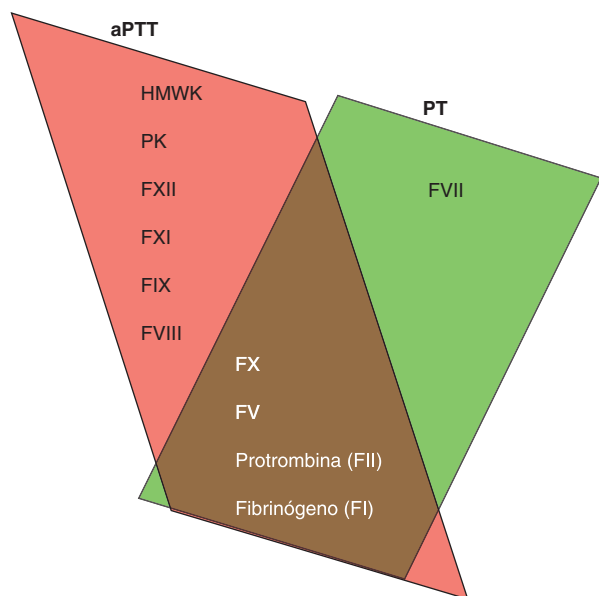
En la práctica de métodos preoperatorios y anteriores a procedimientos, hechos de manera sistemática, la anomalía del tiempo de protrombina (PT, *prothrombin time*) puede detectar alguna hepatopatía y deficiencia de vitamina K que no habían sido advertidas. Los



**Figura 58-5** Riesgo de trombosis en un marco cronológico. En el esquema se ilustra el riesgo de trombosis al que está expuesta una persona con el transcurso del tiempo. Una mutación subyacente del factor V de Leiden hace que “en teoría” haya siempre y de manera constante mayor riesgo. El riesgo de trombosis aumenta con el envejecimiento y de manera intermitente con el consumo de anticonceptivos orales (OCP, *oral contraceptive*) o el tratamiento de sustitución hormonal (HRT, *hormone replacement*); otros hechos pueden agravar todavía más dicho riesgo. En algún momento el riesgo acumulado puede llegar al “umbral” para que surja trombosis y ocasionar trombosis venosa profunda (DVT). Nota: la magnitud de la activación del riesgo señalada en la figura sirve sólo de ejemplo y no refleja con precisión el riesgo relativo calculado por un estudio clínico. [Con autorización de BA Konkle, A Schafer, en DP Zipes et al (eds): *Braunwald’s Heart Disease*, 7th ed. Philadelphia, Saunders, 2005; y de FR Rosendaal: *Venous thrombosis: A multicausal disease*. *Lancet* 353:1167, 1999.]

estudios no han confirmado la utilidad del tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT, *activated partial thromboplastin time*) en la valoración preoperatoria de individuos que no tienen antecedentes de hemorragia. La indicación primaria de las evaluaciones de la coagulación será confirmar la presencia y el tipo de problema hemorrágico en una persona que por el interrogatorio aportó datos sospechosos. Dadas las características de las cuantificaciones de la coagulación, es de máxima importancia la obtención y manejo adecuado de la muestra para obtener resultados válidos. En individuos con datos anormales en las técnicas mencionadas, sin el antecedente de hemorragia, la repetición de los estudios con atención a tales factores a menudo culmina en la obtención de cifras normales. Muchas de las cuantificaciones de la coagulación se realizan en plasma con citrato de sodio como anticoagulante, que es recalificado en la práctica del método. El anticoagulante es una solución líquida y necesita añadirse a la sangre en proporción al volumen plasmático, razón por la cual si los tubos de ensayo no tienen el volumen preciso o no hay mezcla adecuada de la sangre, se obtendrán resultados erróneos. Los tubos Vacutainer deben llenarse con >90% del volumen recomendado, el cual suele indicarse con una línea en el exterior. El hematócrito alto (más de 55%) puede originar una cifra falsa, porque disminuye la proporción entre el plasma y el anticoagulante.

**Métodos de detección** Los métodos de detección más usados son PT, aPTT y el recuento de plaquetas. El tiempo de protrombina (PT) cuantifica los factores I (fibrinógeno), II (protrombina), V, VII y X (**fig. 58-6**). El PT cuantifica el lapso para que el plasma citratado forme un coágulo después de recalcificación y adición de tromboplastina, una mezcla de TF y fosfolípidos. La sensibilidad del ensayo varía con la fuente de la tromboplastina. La relación entre los defectos de la hemostasia secundaria (formación de fibrina) y las anomalías en las pruebas de coagulación se muestran en el **cuadro 58-4**. Para hacer ajustes conforme a dicha variabilidad, en la actualidad la sensibilidad global de diferentes tromboplastinas a la reducción de



**Figura 58-6** Actividad del factor de coagulación valorado por medio del tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT), que se muestra en rojo; el tiempo de protrombina (PT) en verde o ambos colores. HMWK, cininógeno de alto peso molecular (*high-molecular-weight kininogen*); PK, precalicreína (*prekallikrein*); F, factor.

los factores de coagulación que dependen de vitamina K II, VII, IX y X en individuos que reciben anticoagulantes, se expresa en la forma del Índice Internacional de Sensibilidad (ISI, *International Sensitivity Index*). Existe una relación inversa entre ISI y la sensibilidad a la tromboplastina. Como paso siguiente se valora la razón internacional normalizada (INR, *international normalized ratio*) con base en la fórmula  $INR = (PT_{paciente}/PT_{media normal})^{ISI}$ .

La INR fue un medio creado para evaluar la anticoagulación debida a la disminución de los factores de coagulación dependientes de vitamina K; sin embargo, se le suele utilizar en el estudio de sujetos con hepatopatías. Si bien permite realizar comparaciones entre los laboratorios, la sensibilidad de los reactivos utilizados para establecer el ISI no es la misma en las hepatopatías que en la anticoagulación con warfarina. Además, la insuficiencia hepática progresiva se acompaña de cambios variables en los factores de coagulación; la magnitud de la prolongación del PT o de la INR sólo permite prever de manera aproximada el peligro de hemorragia. Se ha demostrado que la generación de trombina es normal en muchas personas con disfunción leve o moderada del hígado. Dado que el PT sólo mide un aspecto de la hemostasia afectado por la disfunción hepática, es muy probable que se sobrestime el riesgo de hemorragia en caso de que haya incremento mínimo de la INR en tal situación.

El aPTT permite valorar la vía de coagulación intrínseca y la común, los factores XI, IX, VIII, X, V, II, el fibrinógeno y también la precalicreína, el cininógeno de alto peso molecular y el factor XII (fig. 58-6). El reactivo del aPTT contiene fosfolípidos provenientes de animales o vegetales que actúan como un sustitutivo plaquetario en las vías de coagulación, y comprende un activador del sistema de coagulación intrínseco, como el ácido eláxico o los activadores en partículas de caolín, celita o silicio micronizado.

La composición de fosfolípidos de los reactivos del aPTT es variable, lo cual influye en la sensibilidad de cada reactivo a la deficiencia de factores de coagulación y también a inhibidores como la heparina y los anticoagulantes lúpicos. Por lo señalado, los resultados del aPTT varían con el laboratorio, y hay que utilizar en la interpretación los límites normales del laboratorio en donde se practicó la prueba. Los laboratorios locales pueden relacionar los valores del aPTT que obtengan con la anticoagulación terapéutica con heparina mediante la correlación de las cifras del aPTT con mediciones directas de la actividad de dicho anticoagulante (valoración de anti-Xa o protamina) en muestras de individuos que reciben heparina, si bien es muy pequeña e inadecuada la correlación entre tales cuantificaciones. El

## CUADRO 58-4 Trastornos de la hemostasia y anomalías en las pruebas de coagulación

### Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT)

No hay hemorragia clínica, disminución de factores XII, cininógeno de alto peso molecular y precalicreína

Hemorragia variable, pero en general de poca intensidad, disminución del factor XI y disminución leve de FVIII y FIX

Hemorragia frecuente e intensa, deficiencias graves de FVIII y FIX

Heparina

### Prolongación del tiempo de protrombina (PT)

Deficiencia del factor VII

Deficiencia (fase temprana) de vitamina K

Anticoagulación con warfarina

### Prolongación del aPTT y el PT

Deficiencia de los factores II, V, X o de fibrinógeno

Deficiencia de vitamina K (fase tardía)

Inhibidores directos de trombina

### Prolongación del tiempo de trombina

Inhibidores de heparina o similares a heparina

Hemorragia leve o ausente, disfibrinogenemia

Hemorragias frecuentes e intensas, afibrinogenemia

### Prolongación del PT, y del aPTT (o ambos) que no se corrige con la mezcla con plasma normal

Hemorragia, inhibidor del factor específico

No hay síntomas o coagulación y pérdida de embarazos, o ambas situaciones, anticoagulante lúpico

Coagulación intravascular diseminada

Heparina o inhibidor directo de trombina

### Solubilidad anormal del coágulo

Deficiencia del factor XIII

Inhibidores o defectos en los enlaces cruzados

### Lisis rápida del coágulo

Deficiencia de antiplasmina  $\alpha_2$  o del inhibidor 1 del activador de plasminógeno

Tratamiento con fibrinolíticos

reactivo del aPTT muestra variaciones en su sensibilidad a deficiencias de factores individuales y cuando estas últimas son de 30 a 50%.

**Estudios de mezcla** Los estudios de este tipo se utilizan para valorar la prolongación del aPTT o con menor frecuencia el PT, para distinguir entre la deficiencia de algún factor y un inhibidor. En este estudio se mezclan en partes iguales el plasma normal y el del paciente, y se calculan de inmediato aPTT o PT y después de incubación a 37°C por lapsos variables como serían 30, 60 y 120 min. En el caso de deficiencias aisladas de un factor, la mezcla corregirá el aPTT y así permanecerá corregida con la incubación. En el caso de prolongación del aPTT por la presencia del anticoagulante lúpico, con la mezcla y la incubación no se producirá la corrección. En el caso de anticuerpos adquiridos contra el factor de neutralización como el inhibidor adquirido del factor VIII, la primera cuantificación tal vez se corrija de inmediato (o no) después de la mezcla, pero se prolongará o permanecerá prolongada con la incubación a 37°C. Si la mezcla no logra la corrección, también puede haber otros inhibidores o sustancias de interferencia como heparina, productos de degradación de fibrina y paraproteínas.

**Métodos para factores específicos** Las decisiones de practicar métodos para valorar factores de coagulación específicos depende-



rán de la situación clínica y de los resultados de los estudios de detección de coagulación. El diagnóstico preciso y el tratamiento eficaz de deficiencias hereditarias y adquiridas de la coagulación obligan a cuantificar los factores importantes. Si la hemorragia es intensa se necesitan cuantificaciones específicas urgentes que orienten el tratamiento apropiado. Las mediciones de factores individuales por lo común se realizan como modificaciones del estudio de mezclas, en el cual el plasma del enfermo se mezcla con el plasma en que hay deficiencia del factor que se estudia; esta maniobra corregirá más del 50% de las deficiencias de algún factor y de este modo, el retraso (prolongación) de la formación del coágulo por deficiencia de un factor dependerá del factor faltante, en el plasma que se agregó.

**Estudio en busca de anticuerpos antifosfolípidos** El ensayo inmunoenzimático de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) detecta anticuerpos contra fosfolípidos (cardiolipina) o contra proteínas que se unen a ellos (microglobulina  $\beta_2$  y otras). Cuando tales anticuerpos interfieren en estudios de coagulación que dependen de fosfolípidos, reciben el nombre de *anticoagulantes lúpicos*. El aPTT muestra sensibilidad variable a los anticoagulantes comentados, y ello depende en parte de los reactivos usados para evaluar el aPTT. Ha recibido el nombre de *LA-PTT* la técnica que utiliza un reactivo sensible. La prueba con veneno diluido de serpiente de Russell (dRVVT, *dilute Russell viper venom test*) y el tiempo de tromboplastina histórica (TTI, *tissue thromboplastin time*) son modificaciones de métodos habituales en que se reduce el reactivo fosfolípido y así aumenta la sensibilidad a anticuerpos que interfieren en el componente fosfolípido. Sin embargo, estos métodos no detectan de manera específica anticoagulantes lúpicos, porque deficiencias de algún factor u otros inhibidores también pueden ocasionar prolongación. Documentar la presencia del anticoagulante lúpico necesita no sólo que se prolongue una cifra de una prueba de coagulación que depende de fosfolípidos, sino también que no tenga lugar la corrección cuando se mezcla con plasma anormal, y haya corrección cuando se agregan membranas plaquetarias activadas o algunos fosfolípidos, como la fase hexagonal.

**Otros métodos para valorar la coagulación** El tiempo de trombina y el tiempo de reptilasa miden la conversión de fibrinógeno en fibrina y muestran prolongación cuando es pequeño el nivel de fibrinógeno (por lo común menor de 80 a 100 mg/100 ml), hay anomalías cualitativas, como las que se observan en disfibrirogenemias hereditarias o adquiridas, o cuando interfieren productos de degradación de fibrina/fibrinógeno. El tiempo de trombina, pero no el de reptilasa, muestra prolongación en presencia de heparina. La medición de la actividad inhibidora plasmática contra factor Xa es un método utilizado a menudo para valorar la actividad de la heparina de bajo peso molecular (LMWH, *low-molecular-weight heparin*) o como medición directa de la actividad de heparina no fraccionada (UFH, *unfractionated heparin*). La heparina en la muestra del paciente inhibe la conversión enzimática de un sustrato cromógeno específico de Xa a un producto que posee color, por el factor Xa. Se generan curvas corrientes por el empleo de concentraciones múltiples de UFH y LMWH y se utilizan para calcular las concentraciones de actividad contra el Xa en el plasma del paciente.

**Estudios de laboratorio para valorar trombofilia** Los métodos de laboratorio para detectar estados trombofílicos incluyen valoraciones moleculares diagnósticas, inmunológicas y funcionales. Las técnicas en cuestión muestran variabilidad en su sensibilidad y especificidad respecto de la enfermedad o el problema en estudio. Además, factores como trombosis y enfermedades agudas, cuadros inflamatorios, embarazo y fármacos modifican las concentraciones de muchos factores de coagulación y de sus inhibidores. La antitrombina disminuye por acción de la heparina y en casos de trombosis aguda. En este último caso también pueden aumentar los niveles de proteínas C y S, y disminuyen por acción de la warfarina. En enfermedades agudas, a menudo hay positividad transitoria de anticuerpos antifosfolípidos.

En general, las pruebas de trombofilias genéticas se realizan sólo cuando existen antecedentes heredofamiliares importantes de trombosis y los resultados repercuten en las decisiones médicas.

Las evaluaciones para identificar trombofilia suelen realizarse para conocer la necesidad de prolongar el tratamiento anticoagulante; por tal razón, habrá que realizar las pruebas en el equilibrio dinámico, muy lejos del episodio agudo. En muchos casos se podrá interrumpir el uso de la warfarina, un anticoagulante, después de los primeros tres a seis meses de tratamiento, y las pruebas se realizarán por lo menos tres semanas después. Los marcadores sensibles de activación de la coagulación, en particular la cuantificación del D-dímero y la generación de trombina, son técnicas que prometen servir de factores de predicción, en caso de que aumenten, de trombosis recurrente cuando se miden como mínimo 30 días después de interrumpir el uso de warfarina.

**Mediciones de la función plaquetaria** El tiempo de hemorragia se ha utilizado para evaluar el peligro de pérdida hemática; sin embargo, tal parámetro no permite predecir el peligro de hemorragia por operaciones, así que no se le recomienda para tal finalidad. El PFA-100 e instrumentos similares que miden la coagulación dependiente de plaquetas en situaciones de flujo, en general son más sensibles y específicos para identificar trastornos plaquetarios y vWD, que el tiempo de hemorragia solo; sin embargo, no se cuenta con suficientes datos que fundamenten su empleo para predecir el riesgo de hemorragia o vigilar la respuesta al tratamiento. Cuando se les utiliza en la valoración de una persona con síntomas de hemorragia, si surgen resultados anormales, como con el tiempo de hemorragia, se necesitan más estudios específicos, como técnicas para detectar vWF o estudios de agregación plaquetaria. En vista de que tal vez todas estas técnicas de "detección" no identifiquen a pacientes con problemas hemorrágicos leves, se necesitan más investigaciones para definir su utilidad entre los métodos para evaluar la hemostasia.

En lo que toca a la agregometría clásica de plaquetas, se han añadido diversos agonistas al plasma del paciente con abundantes plaquetas y se han observado aglutinación y agregación de tales células. También se pueden evaluar los métodos que valoren la secreción plaquetaria en respuesta a los agonistas. Muchos factores afectan a estas pruebas, en especial numerosos fármacos, y no se ha establecido con claridad el vínculo entre defectos menores en la agregación o secreción en tales estudios y el peligro de hemorragia.

#### AGRADECIMIENTO

El Dr. Robert I. Handin redactó este capítulo en la 16a edición y en la presente se ha conservado parte de ese material.

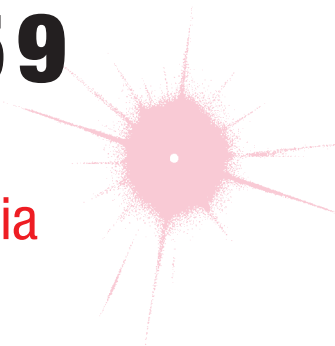
#### LECTURAS ADICIONALES

- BAGLIN T et al: Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 149:209, 2010
- COSMI B et al: Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: The PROLONG II prospective study. *Blood* 115:481, 2010
- GALLI M: The antiphospholipid triangle. *J Thromb Haemost* 8:234, 2010
- LIJFERING WM et al: Risk factors for venous thrombosis—current understanding from an epidemiological point of view. *Br J Haematol* 149:824, 2010
- PENGO V et al: Antiphospholipid syndrome: Critical analysis of the diagnostic path. *Lupus* 19:428, 2010
- WAGENMAN BL et al: The laboratory approach to inherited and acquired coagulation factor deficiencies. *Clin Lab Med* 29:229, 2009
- WHEELER AP, RICE TW: Coagulopathy in critically ill patients: Soluble clotting factors and hemostatic testing. *Chest* 137:185, 2010

# CAPÍTULO 59

## Linfadenopatía y esplenomegalia

Patrick H. Henry  
Dan L. Longo



El objetivo de este capítulo es ofrecer una guía para la valoración de los pacientes que presentan agrandamiento de los ganglios linfáticos (*linfadenopatía*) o del bazo (*esplenomegalia*). La linfadenopatía es un dato clínico bastante frecuente en el contexto de la medicina primaria, mientras que la esplenomegalia palpable no lo es tanto.

### LINFADENOPATÍA

La linfadenopatía puede ser un descubrimiento casual en los pacientes que están siendo estudiados por distintas razones, o bien puede ser el signo o síntoma de presentación de la enfermedad del paciente. El médico debe decidir al final si la linfadenopatía es un dato normal o si es necesario un estudio con mayor profundidad, incluso hasta llegar a la biopsia. Los niños y los adultos jóvenes sanos presentan con frecuencia ganglios linfáticos palpables (<1 cm) submandibulares blandos y planos. Por su parte, los adultos sanos pueden presentar ganglios inguinales palpables de hasta 2 cm, que se consideran dentro de la normalidad. No está justificado el estudio complementario de estos ganglios linfáticos normales. Por el contrario, si el médico piensa que el o los ganglios linfáticos pueden ser patológicos, es necesario establecer un diagnóstico más preciso.

### ESTUDIO DEL PACIENTE

### Linfadenopatía

La linfadenopatía puede ser una manifestación primaria o secundaria de múltiples enfermedades, como se puede observar en el [cuadro 59-1](#). Muchos de estos trastornos son causas infrecuentes de linfadenopatía. El estudio de la linfadenopatía en la medicina primaria ha demostrado que más de las dos terceras partes de los pacientes presentan causas inespecíficas o enfermedades de las vías respiratorias superiores (virales o bacterianas), y que menos del 1% tiene una neoplasia maligna. En un estudio, 84% de los pacientes referidos para valoración de linfadenopatías presentaba un diagnóstico "benigno". El restante 16% presentaba una neoplasia maligna (linfoma o adenocarcinoma metastásico). De los individuos con linfadenopatía benigna, 63% presentaba una causa inespecífica o reactiva (sin agente causal) mientras que en el resto se demostró una causa específica, con mayor frecuencia mononucleosis infecciosa, toxoplasmosis o tuberculosis. Por tanto, la generalidad de los pacientes con linfadenopatía presenta una causa inespecífica que exige muy pocas pruebas diagnósticas.

**VALORACIÓN CLÍNICA** En la búsqueda de una explicación para la linfadenopatía, el médico se debe ayudar de una anamnesis cuidadosa así como de la exploración física, de pruebas de laboratorio seleccionadas y, quizá, de una biopsia ganglionar mediante escisión.

La *anamnesis* debe poner en evidencia el contexto en el que aparece la linfadenopatía. Es necesario descartar la presencia de síntomas como faringitis, tos, fiebre, sudoración nocturna, fatiga, pérdida de peso o dolor en los ganglios linfáticos. Otra información importante en la anamnesis son la edad del paciente, su sexo, su ocupación laboral, la posible exposición a animales de compañía, sus hábitos sexuales y el posible consumo de fármacos como la difenilhidantoína. Por ejemplo, los niños y adultos jóvenes suelen presentar trastornos benignos (es decir, no malignos), que explican la linfadenopatía, como infecciones virales o bacterianas del sistema respiratorio supe-

### CUADRO 59-1 Enfermedades que se acompañan de linfadenopatía

1. Enfermedades infecciosas
  - a. Por virus: síndrome de mononucleosis infecciosa (EBV, CMV), hepatitis infecciosa, herpes simple, herpesvirus 6, virus de varicela-zoster, rubéola, sarampión, adenovirus, VIH, queratoconjuntivitis epidémica, variolovacuna, herpesvirus 8
  - b. Por bacterias: estreptococos, estafilococos, linforreticulosis benigna, brucelosis, tularemia, peste, chancroide, melioidosis, muermo, tuberculosis, infección por micobacterias atípicas, sífilis primaria y secundaria, difteria, lepra
  - c. Hongos; histoplasmosis, coccidioidomycosis, paracoccidioidomycosis
  - d. Clamidas: linfogranuloma venéreo, tracoma
  - e. Parásitos: toxoplasmosis, leishmaniasis, tripanosomiasis, filariosis
  - f. Rickettsias: tífus de la maleza, rickettsiosis exantemática, fiebre Q
2. Enfermedades de origen inmunitario
  - a. Artritis reumatoide
  - b. Artritis reumatoide juvenil
  - c. Enfermedad mixta de tejido conjuntivo
  - d. Lupus eritematoso sistémico
  - e. Dermatomiositis
  - f. Síndrome de Sjögren
  - g. Enfermedad del suero
  - h. Hipersensibilidad a fármacos: difenilhidantoína, hidralazina, alopurinol, primidona, sales de oro, carbamazepina y otros
    - i. Linfadenopatía angioinmunoblástica
    - j. Cirrosis biliar primaria
  - k. Enfermedad de injerto contra hospedador
    - l. Trastorno relacionado con inyección de silicona (silicones)
  - m. Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario
3. Cánceres
  - a. De la sangre: enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, leucemia linfocítica aguda o crónica, tricoleucemia, histiocitosis maligna, amiloidosis
  - b. Metastásica: proveniente de innumerables sitios primarios
4. Enfermedades de depósitos de lípidos: Gaucher, Niemann-Pick, Fabry, Tangier
5. Enfermedades endocrinas: hipertiroidismo
6. Otros trastornos
  - a. Enfermedad de Castleman (hiperplasia de ganglios linfáticos gigantes)
  - b. Sarcooidosis
  - c. Linfadenitis dermatopática
  - d. Granulomatosis linfomatoide
  - e. Linfadenitis necrosante histiocítica (enfermedad de Kikuchi)
  - f. Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (enfermedad de Rosai-Dorfman)
  - g. Síndrome de ganglios linfáticos mucocutáneos (enfermedad de Kawasaki)
  - h. Histiocitosis X
    - i. Fiebre mediterránea familiar
    - j. Hipertrigliceridemia intensa
    - k. Transformación vascular de senos
      - l. Seudotumor inflamatorio de ganglio linfático
    - m. Insuficiencia cardíaca congestiva

**Abreviaturas:** CMV, citomegalovirus; EBV, virus de Epstein-Barr.

rior, mononucleosis infecciosa, toxoplasmosis y, en algunos países, tuberculosis, que se acompañan a menudo de linfadenopatía. Por el contrario, después de los 50 años de edad, aumenta la incidencia de procesos malignos y disminuye la de trastornos de carácter benigno.

La *exploración física* puede ofrecer datos muy útiles, como la extensión de la linfadenopatía (local o generalizada), el tamaño de los ganglios linfáticos, su textura, la presencia o ausencia de sensibilidad dolorosa en los mismos, signos de inflamación sobre los ganglios, lesiones cutáneas en esta misma localización y esplenomegalia. En los pacientes adultos con adenopatía cervical y antecedentes de tabaquismo está indicada una exploración otorrinolaringológica concienzuda (oído, nariz y garganta). La adenopatía local o regional implica la afectación de una única zona anatómica. La adenopatía generalizada se ha definido como la afección de tres o más zonas no contiguas de ganglios linfáticos. Muchas de las causas de linfadenopatía (cuadro 59-1) pueden producir adenopatía local o generalizada, de modo que esta distinción tiene una utilidad limitada para el diagnóstico diferencial. No obstante, la linfadenopatía generalizada se vincula a menudo con procesos no malignos, como la mononucleosis infecciosa [virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV) o citomegalovirus (CMV)], la toxoplasmosis, el sida, otras infecciones virales, el lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic lupus erythematosus*) y la enfermedad mixta del tejido conjuntivo. Las leucemias linfocíticas, agudas y crónicas, así como los linfomas malignos también pueden causar adenopatía generalizada en los adultos.

El sitio de la adenopatía localizada o regional puede proporcionar datos útiles acerca de la causa. La adenopatía occipital suele reflejar una infección de la piel cabelluda, y la adenopatía preauricular acompaña a las infecciones conjuntivales y a la linforreticulosis benigna. La localización más frecuente de la adenopatía regional es el cuello, y la mayor parte de las causas de la misma son benignas: infecciones del aparato respiratorio superior, lesiones bucales y dentales, mononucleosis infecciosa y otras enfermedades virales. Las principales causas de tipo maligno son los procesos cancerosos metastásicos con tumor primario en cabeza y cuello, mama y tiroides. El crecimiento de los ganglios linfáticos supraclaviculares y escalenos siempre es patológico. Debido a que estos ganglios linfáticos drenan regiones del pulmón y del espacio retroperitoneal, su agrandamiento puede reflejar un linfoma, otros tumores malignos o procesos infecciosos originados en estas zonas. El ganglio de Virchow es un ganglio linfático supraclavicular izquierdo agrandado e infiltrado por cáncer metastásico procedente de un carcinoma primario de origen digestivo.

Las metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares también se pueden producir por carcinomas de pulmón, mama, testículo u ovario. La tuberculosis, la sarcoidosis y la toxoplasmosis son causas no neoplásicas de adenopatía supraclavicular. La adenopatía axilar suele ser secundaria a lesiones o infecciones en la extremidad superior ipsolateral. Entre las causas de tipo maligno se encuentran el melanoma y el linfoma y, en las mujeres, el cáncer de mama. La linfadenopatía inguinal suele ser secundaria a infecciones o traumatismos de las extremidades inferiores y puede acompañar a algunas enfermedades de transmisión sexual como el linfogranuloma venéreo, la sífilis primaria, el herpes genital o el chancroide. Estos ganglios linfáticos también pueden infiltrarse por linfomas y por cáncer metastásico procedente de tumores primarios situados en el recto, los genitales o las extremidades inferiores (melanoma).

El tamaño y la textura del o de los ganglios linfáticos, así como la presencia de dolor, son parámetros útiles en la valoración de los pacientes con linfadenopatía. Los ganglios con un área  $<1 \text{ cm}^2$  ( $1 \times 1 \text{ cm}$  o menos) son casi siempre secundarios a causas reactivas inespecíficas benignas. En un análisis retrospectivo efectuado en pacientes jóvenes (nueve a 25 años de edad), en los cuales se efectuó una biopsia ganglionar, el diámetro máximo  $>2 \text{ cm}$  sirvió como factor analítico para definir si la biopsia podría revelar un proceso maligno o granulomatoso. En otro estudio se demostró que un área ganglionar de  $2.25 \text{ cm}^2$  ( $1.5 \times 1.5 \text{ cm}$ ) representaba el mejor límite para distinguir la linfadenopatía maligna o granulomatosa de las demás causas de linfadenopatía. Los pacientes con uno o varios ganglios  $\leq 1 \text{ cm}^2$  deben permanecer bajo observación tras descartar que padecen una mononucleosis infecciosa, una toxoplasmosis, o ambas, a

menos que presenten síntomas y signos de una enfermedad sistémica subyacente.

La textura de los ganglios linfáticos se puede describir como blanda, firme, elástica, dura, discreta, compacta, sensible, móvil o fija. La sensibilidad dolorosa se produce cuando la cápsula se distiende por el crecimiento rápido del ganglio, en general a causa de un proceso inflamatorio. Algunas enfermedades malignas, como la leucemia aguda, pueden producir un agrandamiento rápido con dolor de los ganglios linfáticos. Los ganglios linfáticos infiltrados por linfoma suelen ser grandes, bien delimitados, simétricos, elásticos, duros, móviles y no dolorosos. Los ganglios infiltrados por cáncer metastásico suelen ser duros, no dolorosos y no móviles debido a su fijación a los tejidos adyacentes. La coexistencia de esplenomegalia en los pacientes con linfadenopatía indica la presencia de una enfermedad sistémica como la mononucleosis infecciosa, el linfoma, la leucemia aguda o crónica, el lupus eritematoso sistémico, la sarcoidosis, la toxoplasmosis, la linforreticulosis benigna o algún otro trastorno hematológico menos frecuente. Los antecedentes personales del paciente pueden proporcionar datos útiles acerca del proceso sistémico subyacente.

Los cuadros de presentación no superficial (torácico o abdominal) de la adenopatía se suelen detectar mediante un estudio diagnóstico dirigido por la aparición de algún síntoma. La adenopatía torácica se puede observar en un estudio radiológico torácico ordinario o durante el estudio diagnóstico de un cuadro adenopático superficial. También se puede observar porque el paciente presenta tos o sibilancias por compresión de la vía respiratoria; ronquera por afectación del nervio laríngeo recurrente; disfagia por compresión esofágica, o tumefacción del cuello, la cara o los brazos secundaria a compresión de la vena cava superior o la vena subclavia. El diagnóstico diferencial de la adenopatía mediastínica e hilar comprende procesos pulmonares primarios y enfermedades sistémicas que afectan en forma característica a los ganglios mediastínicos o del hilio pulmonar. En las personas jóvenes, la adenopatía mediastínica se vincula con mononucleosis infecciosa y sarcoidosis. En las regiones endémicas, la histoplasmosis puede causar afección ganglionar paratraqueal unilateral que simula un linfoma. La tuberculosis también puede dar lugar a adenopatía unilateral. En los ancianos, el diagnóstico diferencial comprende el cáncer pulmonar primario (en particular en los fumadores), los linfomas, el carcinoma metastásico (en general por tumor pulmonar primario), la tuberculosis, la infección por hongos y la sarcoidosis.

El agrandamiento de los ganglios linfáticos intraabdominales o retroperitoneales suele indicar un proceso maligno. Aunque la tuberculosis puede aparecer como una linfadenitis mesentérica, en estos casos es más frecuente el linfoma o, en los varones jóvenes, los tumores de células germinales.

**ESTUDIOS DE LABORATORIO** Las pruebas de laboratorio en los pacientes con linfadenopatía deben encaminarse a descubrir la causa que se sospecha por los datos obtenidos en la anamnesis y en la exploración física. En un estudio efectuado en el contexto de la medicina de familia se estudiaron 249 pacientes jóvenes con "ganglios linfáticos agrandados, no infectados" o "linfadenitis". El autor observó que en 51% no se habían realizado estudios de laboratorio. En los casos en los que se efectuaron estas pruebas, las más frecuentes fueron la biometría hemática completa (33%), el cultivo faríngeo (16%), la radiografía de tórax (12%) o una prueba de heterófilos (como *monospot*) (10%). Sólo en ocho pacientes (3%) se realizó una biopsia ganglionar, y en cerca del 50% de ellos el diagnóstico histológico fue de normalidad o de alteraciones reactivas. La biometría hemática completa puede ofrecer datos útiles para el diagnóstico de leucemia aguda o crónica, mononucleosis por EBV o CMV, linfoma con componente leucémico, infección piógena o citopenias inmunitarias en enfermedades como el lupus eritematoso sistémico. Los estudios serológicos pueden demostrar la presencia de anticuerpos específicos frente a componentes del EBV, el CMV, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y otros virus; *Toxoplasma gondii*; *Brucella*, etc. Si se sospecha un lupus eritematoso sistémico, está justificada la titulación de anticuerpos antinucleares y contra el ácido desoxirribonucleico.

La radiografía de tórax suele ser negativa, pero la presencia de un infiltrado pulmonar o de linfadenopatía mediastínica puede sugerir



tuberculosis, histoplasmosis, sarcoidosis, linfoma, cáncer pulmonar primario o cáncer metastásico, todo lo cual justifica una investigación más detallada.

Se han utilizado diversos estudios de imagen (tomografía computarizada [CT, *computed tomography*], resonancia magnética [MRI, *magnetic resonance imaging*], ecografía, Doppler en color) para diferenciar los ganglios linfáticos benignos de los malignos, en particular en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello. La CT y la MRI tienen un grado de exactitud semejante (65 a 90%) en el diagnóstico de las metástasis enviadas a los ganglios linfáticos cervicales. La ecografía se ha utilizado para medir el eje longitudinal (L) y transversal (T), así como el cociente L/T, en los ganglios cervicales. Un cociente L/T menor de dos presenta una sensibilidad y una especificidad de 95% para diferenciar los ganglios linfáticos benignos y malignos en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Este cociente tiene más especificidad y sensibilidad que la palpación o la medición aislada de cualquiera de los ejes longitudinal o transversal.

Las indicaciones de la biopsia ganglionar son imprecisas, aunque representan un instrumento diagnóstico muy valioso. La decisión de realizar una biopsia se puede tomar muy pronto en la valoración del paciente o retrasarla hasta dos semanas. La biopsia se debe realizar en la fase inicial cuando la anamnesis y la exploración física del paciente sugieren una neoplasia maligna; por ejemplo, un ganglio linfático cervical solitario, duro y no doloroso en un paciente de edad avanzada que es fumador crónico, una adenopatía supraclavicular o una adenopatía solitaria o generalizada con textura firme, móvil y sugestiva de linfoma. Cuando se sospecha un cáncer primario de la cabeza o el cuello debido a la presencia de un ganglio linfático cervical solitario y duro, se debe realizar una cuidadosa exploración otorrinolaringológica. Cualquier lesión de la mucosa que despierte la sospecha de un proceso neoplásico primario debe ser sometida, en primer lugar, a biopsia. Si no se detecta ninguna lesión mucosa, es necesario efectuar una biopsia de escisión del ganglio linfático de mayor tamaño. La punción-aspiración con aguja fina no debe ser el primer procedimiento diagnóstico. La mayor parte de los diagnósticos necesita una cantidad de tejido mayor que la que puede proporcionar esta técnica de punción-aspiración, y con frecuencia su realización retrasa el diagnóstico definitivo. La punción-aspiración con aguja fina se debe reservar para los nódulos tiroideos y para confirmar la recaída en pacientes con una neoplasia primaria maligna conocida. Cuando el médico de atención primaria tiene dudas sobre la realización de la biopsia, es conveniente que consulte con un hematólogo o un oncólogo. En el marco de la atención primaria, la proporción de pacientes con linfadenopatía que necesitan una biopsia es menor del 5%. Este porcentaje es bastante mayor en la medicina de nivel terciario, es decir, en los servicios de hematología, oncología u otorrinolaringología.

Dos grupos de investigación han propuesto algoritmos que permiten identificar con mayor precisión a los pacientes con linfadenopatía en los que es necesaria la biopsia. Ambos estudios fueron análisis retrospectivos efectuados en el marco de la medicina terciaria. En el primero de ellos participaron pacientes de nueve a 25 años de edad en los que se había realizado una biopsia. Se identificaron tres variables que predecían a los pacientes con linfadenopatía periférica en los que era necesario realizar la biopsia; el tamaño ganglionar >2 cm de diámetro con radiografía torácica patológica presentó valor de predicción positivo, mientras que la sintomatología otorrinolaringológica reciente presentó valor de predicción negativo. En el segundo estudio se valoraron a 220 pacientes con linfadenopatía en una unidad de hematología y se identificaron cinco variables [tamaño ganglionar, localización (supraclavicular o no supraclavicular), edad (>40 años o <40 años), textura (duro o no duro) y sensibilidad dolorosa], que se introdujeron en un modelo matemático para identificar a los pacientes en los que era necesaria la biopsia. Se observó valor de predicción positivo para la edad >40 años, la localización supraclavicular, el tamaño ganglionar >2.25 cm<sup>2</sup>, la textura dura y la ausencia de dolor o sensibilidad. El valor de predicción negativo fue evidente para una edad <40 años, el tamaño ganglionar <1.0 cm<sup>2</sup>, la textura blanda y los ganglios linfáticos sensibles o dolorosos. Este modelo permitió clasificar en forma correcta a 91% de los pacientes que necesitaban biopsia. Dado que ambos estudios fueron retrospec-

tivos y que uno de ellos se limitó a pacientes jóvenes, no se sabe cuál sería la utilidad de estos modelos si se aplicaran de manera prospectiva en el ámbito de la atención primaria.

La mayoría de los pacientes con linfadenopatía no precisa una biopsia, y por lo menos la mitad tampoco necesita la realización de estudios de laboratorio. Si la anamnesis y la exploración física del paciente indican una causa benigna de la linfadenopatía, se puede realizar un seguimiento a las dos a cuatro semanas. Debe pedirse al paciente que acuda a la consulta en caso de que el o los ganglios aumenten de tamaño. No están indicados los antibióticos en los cuadros de linfadenopatía, salvo que exista una prueba convincente de infección bacteriana. Tampoco se debe tratar la linfadenopatía con glucocorticoides, debido a que su efecto linfólítico puede ocultar algunos diagnósticos (linfoma, leucemia, enfermedad de Castleman) y puede contribuir a un retraso en la curación o a la activación de alguna infección subyacente. Una excepción a esta regla es la obstrucción faríngea con riesgo para la vida debido a un agrandamiento del tejido linfoide del anillo de Waldeyer que a veces se observa en la mononucleosis infecciosa.

## ESPLENOMEGALIA

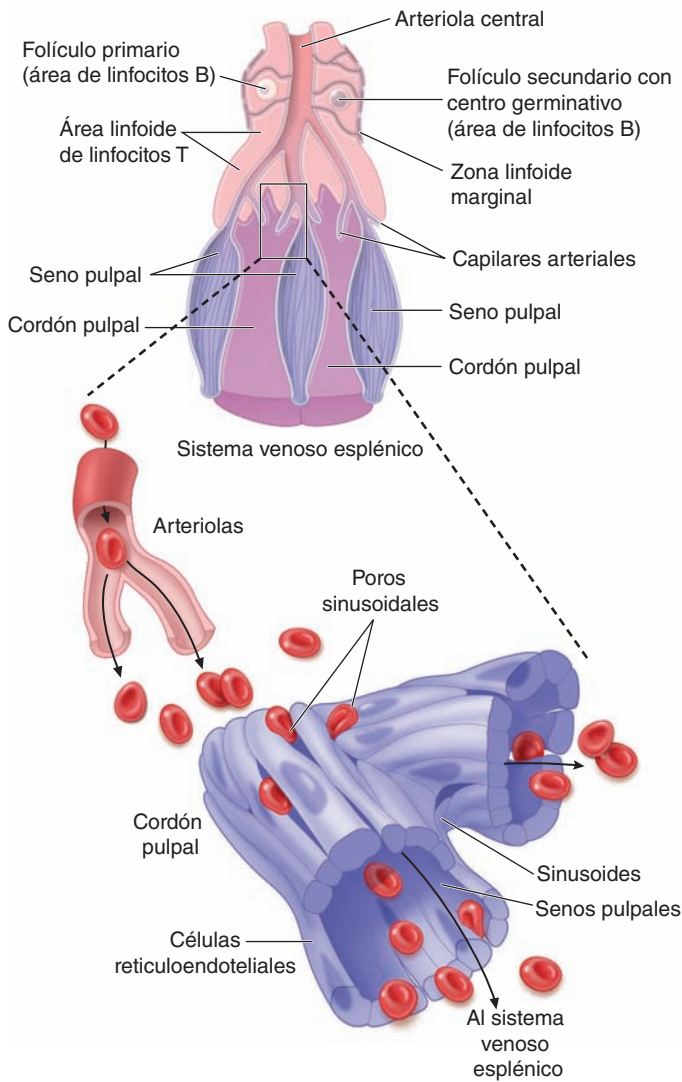
### ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL BAZO

El bazo es un órgano reticuloendotelial cuyo origen embrionario se sitúa en el mesogastrio dorsal aproximadamente durante la quinta semana de gestación. Puede originarse en varias prominencias, migra hasta su ubicación normal en el adulto, en el cuadrante superior izquierdo, y queda unido al estómago por el ligamento gastroesplénico, y al riñón por el ligamento esplenorenal. Cuando las prominencias esplénicas no se reúnen en una única masa de tejido, pueden aparecer bazos accesorios en cerca del 20% de las personas. Ha sido difícil definir la función del bazo. Galeno pensaba que era el origen de la “bilis negra” o melancolía, y el término *hipocondría* (literalmente, bajo las costillas), así como la frase “desahogar el bazo” indican la creencia de que el bazo tenía una influencia importante sobre la psique y la vida emocional. En el ser humano, las funciones fisiológicas que desempeña el bazo parecen ser las siguientes:

1. Mantenimiento del control de calidad de los eritrocitos en la pulpa roja mediante la eliminación de los eritrocitos envejecidos y defectuosos. El bazo lleva a cabo esta función a través de su exclusiva organización del parénquima y la vasculatura (fig. 59-1).
2. Síntesis de anticuerpos en la pulpa blanca.
3. Eliminación de bacterias cubiertas por anticuerpos y de eritrocitos cubiertos por anticuerpos procedentes de la circulación.

El incremento de actividad de estas funciones normales puede dar lugar a esplenomegalia con o sin hiperesplenismo.

El bazo está constituido por *pulpa roja* y *pulpa blanca*, que son los términos que usó Malpighi para denominar los senos esplénicos repletos de eritrocitos y los cordones de células reticuloendoteliales junto a los folículos linfoides de serie blanca que se disponen en el interior de la matriz de pulpa roja. El bazo está situado en la circulación porta. La razón de ello se desconoce, aunque puede guardar relación con el hecho de que la menor presión arterial permite un flujo más lento y disminuye la posibilidad de lesión de los eritrocitos normales. El flujo de sangre en el interior del bazo tiene una velocidad cercana a 150 ml/min por la arteria esplénica, que al final se ramifica en las arteriolas centrales. Parte de la sangre se dirige desde las arteriolas hasta los capilares y de ahí hasta las venas esplénicas y hacia el exterior del bazo, aunque la mayor parte de la sangre procedente de las arteriolas centrales se dirige hacia los senos y cordones revestidos por macrófagos. La sangre que se introduce en los senos vuelve a alcanzar la circulación a través de las vénulas esplénicas, aunque la sangre que entra en los cordones está sometida a un proceso de selección. Con objeto de volver a la circulación, las células sanguíneas que permanecen en los cordones deben introducirse a través de pequeñas hendiduras existentes en el revestimiento de los cordones para introducirse en los senos que conducen a las vénulas. Los eritrocitos envejecidos y lesionados tienen menos capacidad de deformación y quedan retenidos en los cordones, donde se destruyen y sus componentes se reciclan. Los cuerpos de inclusión eritrocíticos como los parásitos (caps. 210 y e27), los residuos nuclea-



**Figura 59-1** Esquema de la estructura del bazo. El bazo contiene innumerables unidades de pulpa roja y blanca, que rodean a ramas finas de la arteria esplénica, llamadas *arteriolas centrales*. La pulpa blanca tiene naturaleza linfóide y contiene folículos de linfocitos B, una zona marginal alrededor de los folículos, y zonas con abundantes linfocitos T alrededor de las arteriolas. Las zonas de pulpa roja incluyen senos y cordones pulpaes. Los cordones son un "callejón sin salida". Para ser devueltos a la circulación, los eritrocitos deben penetrar por orificios pequeñísimos en el recubrimiento sinusoidal. Los eritrocitos viejos, lesionados o rígidos no pueden penetrar en los senos mencionados. (La mitad inferior, se obtuvo con autorización de RS Hillman, KA Ault: *Hematology in Clinical Practice*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2005.)

res (cuerpos de Howell-Jolly, [fig. 57-6](#)) o la hemoglobina desnaturalizada (cuerpos de Heinz) se eliminan en el proceso de paso a través de las hendiduras, un proceso que se denomina *edema con fovea*. La eliminación de las células muertas y lesionadas, así como el de las células con inclusiones, parece producirse sin retraso importante, debido a que la velocidad de tránsito de la sangre en el bazo es sólo un poco menor que en otros órganos.

El bazo también es capaz de facilitar la adaptación del hospedador a su ambiente hostil. Tiene por lo menos tres funciones de adaptación: 1) eliminación de bacterias y partículas de la sangre, 2) generación de respuestas inmunitarias frente a ciertos patógenos invasores y 3) generación de componentes celulares de la sangre en circunstancias en las que la médula ósea es incapaz de atender las necesidades (es decir, hematopoyesis extramedular). Esta última función adaptativa es una recapitulación de la función formadora de sangre que tiene el bazo durante la gestación. En algunos animales el bazo también participa en la adaptación vascular frente al estrés, debido a que puede almacenar eritrocitos (con frecuencia hemoconcentrados hasta hematocritos superiores al normal) en circunstancias normales y se contrae bajo la influencia de la estimulación adrenérgica  $\beta$  para proporcionar al animal una

autotransfusión con incremento de la capacidad transportadora de oxígeno. No obstante, el bazo normal del ser humano no almacena ni secuestra eritrocitos y no se contrae por reacción a estímulos simpáticos. El bazo normal del ser humano contiene cerca del 33% de las plaquetas corporales totales, así como un número importante de neutrófilos marginados. Estas células secuestradas están disponibles cuando son necesarias para responder frente a una hemorragia o una infección.

**ESTUDIO DEL PACIENTE** **Esplenomegalia**

**VALORACIÓN CLÍNICA** Los *síntomas* más frecuentes en las enfermedades que afectan al bazo son el dolor y una sensación de pesadez en el cuadrante superior izquierdo. La esplenomegalia masiva puede producir una saciedad precoz. El dolor puede deberse a la tumefacción aguda del bazo con distensión de su cápsula, a infarto o a inflamación de la propia cápsula. Durante muchos años se pensó que el infarto esplénico no presentaba síntomas clínicos, lo que en ocasiones es verdad. Sin embargo, Soma Weiss, en su estudio clásico de 1942 sobre las autoobservaciones efectuadas por un estudiante de medicina de Harvard acerca de la evolución clínica de la endocarditis bacteriana subaguda, demostró que la oclusión tromboembólica del flujo sanguíneo esplénico se puede acompañar de dolor intenso en el cuadrante superior izquierdo y dolor precordial de tipo pleurítico. La oclusión vascular con dolor e infarto se observa con frecuencia en los niños con crisis por anemia drepanocítica. La rotura del bazo, debida a un traumatismo o a un proceso infiltrante que rompe la cápsula, puede dar lugar a hemorragia intraperitoneal, choque y fallecimiento del paciente. En sí misma, la rotura puede ser indolora.

El bazo palpable representa el *signo físico* principal de las enfermedades que afectan al bazo y sugiere crecimiento de este órgano. El bazo normal pesa menos de 250 g, disminuye de tamaño con la edad, normalmente está localizado por completo en la caja torácica, presenta un diámetro cefalocaudal máximo de 13 cm en la ecografía y una longitud máxima de 12 cm, una anchura de 7 cm, o ambas, mediante gammagrafía, y en general no es palpable. No obstante, en un estudio efectuado a este respecto, el bazo podía palparse en 3% de un grupo de 2 200 estudiantes universitarios varones sanos y asintomáticos. El seguimiento al cabo de tres años reveló que 30% de estos estudiantes todavía presentaba un bazo palpable sin ningún aumento de la prevalencia de la enfermedad. A los 10 años de seguimiento no se observó una mayor incidencia de tumores malignos linfoides. Además, en algunos países tropicales (p. ej., Nueva Guinea) la incidencia de esplenomegalia puede llegar a 60%. Por tanto, la presencia de un bazo palpable no siempre indica la existencia de una enfermedad. Incluso en los casos en los que existe la enfermedad, la esplenomegalia no siempre refleja el proceso primario, sino más bien una reacción frente al mismo. Por ejemplo, en los pacientes con enfermedad de Hodgkin, sólo las dos terceras partes de los bazos palpables muestran infiltración por el tumor.

Para la exploración física del bazo se aplican sobre todo las técnicas de palpación y percusión. La inspección puede revelar una ocupación del cuadrante superior izquierdo que desciende con la inspiración, un dato que se vincula con agrandamiento masivo del bazo. La auscultación puede revelar un zumbido de origen venoso o un roce.

La *palpación* se puede llevar a cabo con las dos manos, mediante peloteo o bien por palpación desde arriba (maniobra de Middleton). En la palpación bimanual, que es por lo menos tan fiable como las otras técnicas, el paciente permanece en decúbito supino con las rodillas flexionadas. El médico que realiza la exploración coloca su mano izquierda sobre la parte inferior de la caja torácica y empuja hacia el reborde costal para que las puntas de los dedos de la mano derecha perciban la punta del bazo cuando éste desciende mientras el paciente realiza una inspiración lenta, suave y profunda. La palpación se inicia colocando la mano derecha en el cuadrante inferior izquierdo y moviéndola de manera gradual hacia el borde costal izquierdo, lo que permite identificar el borde inferior de un bazo con agrandamiento masivo. Cuando se palpa la punta del bazo, se registra la distancia en centímetros por debajo del borde costal izquierdo en algún punto arbitrario, es decir, 10 a 15 cm, desde el punto medio del ombligo o desde la unión esternoxifoidea. Esta maniobra permi-



te comparar los datos de la exploración inicial con los obtenidos en exploraciones posteriores con objeto de evaluar los cambios en el tamaño del bazo con el transcurso del tiempo. La palpación bimanual con el paciente en decúbito lateral derecho no añade nada a la exploración efectuada en decúbito supino.

La *percusión* para comprobar la matidez esplénica se realiza mediante alguna de las técnicas descritas por Nixon, Castell o Barkun:

1. *Método de Nixon*: el paciente se coloca sobre el lado derecho, de manera que el bazo queda por encima del colon y el estómago. La percusión se inicia en el nivel más bajo de resonancia pulmonar a lo largo de la línea axilar posterior y se dirige en sentido diagonal a lo largo de una línea perpendicular hacia la parte inferior y medioanterior del borde costal. El borde superior de la zona de matidez está situado normalmente 6 a 8 cm por encima del borde costal. Una matidez superior a 8 cm en un adulto puede indicar esplenomegalia.
2. *Método de Castell*: con el paciente en decúbito supino, la percusión en el espacio intercostal inferior en la línea axilar anterior (octavo o noveno) produce un ruido resonante cuando el bazo tiene un tamaño normal. Esto es así durante la espiración o la inspiración completa. Una percusión mate en la inspiración completa sugiere esplenomegalia.
3. *Percusión del espacio semilunar de Traube*: los bordes del espacio de Traube son la sexta costilla en la parte superior, la línea mesoaxilar izquierda en la parte lateral y el borde costal izquierdo en la parte inferior. El paciente permanece en decúbito supino con el brazo izquierdo en abducción ligera. Durante la respiración normal se efectúa la percusión de este espacio desde el borde medial al lateral y se obtiene un sonido con resonancia normal. La percusión mate sugiere esplenomegalia.

Los estudios en los que se han comparado los métodos de percusión y palpación con las mediciones estándar efectuadas mediante ecografía o gammagrafía han demostrado una sensibilidad de 56 a 71% para la palpación y de 59 a 82% para la percusión. La capacidad de reproducción de los resultados entre las distintas personas que realizan estas maniobras es mejor para la palpación que para la percusión. Ambas técnicas son menos fiables en los pacientes obesos y en las personas que acaban de comer. Por tanto, las técnicas de exploración física de palpación y percusión son, en el mejor de los casos, imprecisas. Se ha sugerido que el médico debe realizar en primer lugar la percusión y, en caso de que sea positiva, seguir con la palpación; cuando el bazo se palpa, entonces se puede señalar razonablemente que existe esplenomegalia. Sin embargo, no todas las tumoraciones situadas en el cuadrante superior izquierdo corresponden a esplenomegalia; los tumores gástricos y de colon, así como los tumores o quistes pancreáticos o renales, pueden simular una esplenomegalia.

De ser necesario, la presencia de esplenomegalia puede comprobarse con mayor precisión mediante gammagrafía hepatoesplénica, CT, MRI o ecografía. Esta última técnica es en la actualidad el procedimiento más apropiado para la valoración sistemática del tamaño esplénico (normal = diámetro cefalocaudal máximo de 13 cm), debido a que muestra una alta sensibilidad y especificidad, y es segura, sin penetración corporal, rápida, fácil y menos costosa. La gammagrafía es exacta, sensible y fiable, pero tiene un costo económico alto, requiere bastante tiempo para generar los datos y no permite la utilización de equipos móviles. No obstante, presenta la ventaja de demostrar la presencia de tejido esplénico accesorio. La CT y la MRI proporcionan una evaluación exacta del tamaño del bazo, pero el equipo necesario no es móvil y el procedimiento es caro. La MRI no parece tener ventajas sobre la CT. Las modificaciones de la estructura esplénica como las tumoraciones, los infartos, los infiltrados no homogéneos y los quistes se pueden valorar más fácilmente con CT, MRI o ecografía. Ninguna de estas técnicas presenta una fiabilidad alta para la detección de los infiltrados irregulares (p. ej., la enfermedad de Hodgkin).

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL** Muchas de las enfermedades que se acompañan de esplenomegalia se enumeran en el [cuadro 59-2](#). Se agrupan por el supuesto mecanismo básico causal del agrandamiento del órgano:

1. Hiperplasia o hipertrofia relacionada con una función esplénica concreta como la hiperplasia reticuloendotelial (hipertrofia por sobrecarga de trabajo) en enfermedades como la esferocitosis hereditaria o los síndromes talasémicos, que necesitan la eliminación de un gran número de eritrocitos defectuosos; o como la hiperplasia inmunitaria por reacción a una infección sistémica (mononucleosis infecciosa, endocarditis bacteriana subaguda) o a enfermedades inmunitarias (trombocitopenia inmunitaria, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Felty).
2. Congestión pasiva por disminución del flujo sanguíneo procedente del bazo en trastornos que ocasionan hipertensión porta (cirrosis, síndrome de Budd-Chiari, insuficiencia cardiaca congestiva).
3. Enfermedades infiltrantes del bazo (linfomas, cáncer metastásico, amiloidosis, enfermedad de Gaucher, trastornos mieloproliferativos con hematopoyesis extramedular).

Las posibilidades del diagnóstico diferencial son mucho menores cuando el bazo presenta un “agrandamiento masivo”, es decir, puede palparse más de 8 cm por debajo del borde costal izquierdo o tiene un peso mayor o igual a 1 000 g ([cuadro 59-3](#)). La mayoría de estos pacientes presenta linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, tricoleucemia, leucemia mieloide crónica, mielofibrosis con metaplasia mieloide o policitemia verdadera.

**ESTUDIOS DE LABORATORIO** Las principales anomalías en los estudios de laboratorio que acompañan a la esplenomegalia están determinadas por la enfermedad sistémica subyacente. El recuento eritrocítico puede resultar normal, estar disminuido (síndromes talasémicos mayores, lupus eritematoso sistémico, cirrosis con hipertensión porta) o bien estar aumentado (policitemia verdadera). El recuento de granulocitos puede resultar normal, estar disminuido (síndrome de Felty, esplenomegalia congestiva, leucemias) o estar aumentado (infecciones o enfermedad inflamatoria, trastornos mieloproliferativos). De la misma forma, el recuento plaquetario puede resultar normal, estar disminuido cuando existe un mayor secuestro o destrucción de plaquetas en un bazo agrandado (esplenomegalia congestiva, enfermedad de Gaucher, trombocitopenia inmunitaria), o estar aumentado como en los trastornos mieloproliferativos (p. ej., en la policitemia vera).

La biometría hemática completa puede revelar citopenias de uno o más tipos de células sanguíneas, lo que sugiere *hiperesplenismo*. Este trastorno se caracteriza por esplenomegalia, citopenia(s), médula ósea normal o hiperplásica y respuesta a la esplenectomía. Esta última característica es menos precisa, debido a que la reversión de las citopenias, en particular la granulocitopenia, a veces no se mantiene después de la esplenectomía. Las citopenias se deben a una mayor destrucción de los elementos celulares secundaria a la reducción del flujo sanguíneo por los cordones tumefactos y congestionados (esplenomegalia congestiva), o a mecanismos de tipo inmunitario. En el hiperesplenismo, los diferentes tipos celulares suelen presentar una morfología normal en el frotis de sangre periférica, aunque los eritrocitos pueden ser esferocíticos debido a la pérdida de área superficial durante su tránsito más prolongado por el bazo agrandado. El incremento de la producción medular de eritrocitos debe reflejarse en forma de un mayor índice de producción de reticulocitos, aunque este valor puede ser menor del esperado debido al aumento del secuestro de reticulocitos en el bazo.

La necesidad de otras pruebas de laboratorio viene determinada por el diagnóstico diferencial de la enfermedad subyacente, de la que la esplenomegalia es sólo una manifestación.

## ■ ESPLENECTOMÍA

La esplenectomía se realiza en casos excepcionales con un objetivo diagnóstico, ante todo en ausencia de enfermedad clínica o de otras pruebas diagnósticas que sugieran una enfermedad subyacente. Con mayor frecuencia se realiza para la estadificación del trastorno en pacientes con enfermedad de Hodgkin, para el control sintomático en sujetos con esplenomegalia masiva, para el control de la enfermedad en pacientes con rotura esplénica traumática, o para la corrección de las citopenias en los enfermos con hiperesplenismo o destrucción inmunitaria de uno



**CUADRO 59-2 Enfermedades que se acompañan de esplenomegalia, agrupadas por su mecanismo patógeno**

**Esplenomegalia por aumento de las exigencias impuestas a la función esplénica**

Hiperplasia del sistema reticuloendotelial (para la eliminación de eritrocitos defectuosos)	Paludismo
Esferocitosis	Leishmaniosis
Anemia de células drepanocíticas tempranas	Tripanosomosis
Ovalocitosis	Erliquiosis
Talasemia mayor	Trastornos de la inmunorregulación
Hemoglobinopatías	Artritis reumatoide (síndrome de Felty)
Hemoglobinuria paroxística nocturna	Lupus eritematoso sistémico
Anemia perniciosa	Enfermedades vasculares del tejido conjuntivo
Hiperplasia de origen inmunitario	Enfermedad del suero
Respuesta a infecciones (por virus, bacterias, hongos o parásitos)	Anemias hemolíticas inmunitarias
Mononucleosis infecciosa	Trombocitopenias inmunitarias
Sida	Neutropenias inmunitarias
Hepatitis viral	Reacciones farmacológicas
Infección por citomegalovirus	Linfadenopatía angioinmunoblástica
Endocarditis bacteriana subaguda	Sarcoidosis
Septicemia bacteriana	Tirotoxicosis (hipertrofia linfoide benigna)
Sífilis congénita	Administración de interleucina 2
Absceso esplénico	Hematopoyesis extramedular
Tuberculosis	Mielofibrosis
Histoplasmosis	Daño de médula ósea por toxinas, radiación, estroncio
	Infiltración de médula ósea por tumores, leucemias, enfermedad de Gaucher

**Esplenomegalia por anomalías en la corriente sanguínea esplénica o porta**

Cirrosis	Aneurisma de la arteria esplénica
Obstrucción de vena hepática	Esquistosomosis hepática
Obstrucción de vena porta en sus segmentos intrahepático o extrahepático	Insuficiencia cardíaca congestiva
Transformación cavernosa de la vena porta	Equinocosis hepática
Obstrucción de la vena esplénica	Hipertensión porta (cualquier causa, aun las anteriores): "enfermedad de Banti"

**Infiltración del bazo**

Depósitos intracelulares o extracelulares	Enfermedad de Hodgkin
Amiloidosis	Síndromes mieloproliferativos (como la policitemia verdadera, trombocitosis esencial)
Enfermedad de Gaucher	Angiosarcomas
Enfermedad de Niemann-Pick	Metástasis tumorales (el más común es el melanoma)
Enfermedad de Tangier	Granuloma eosinofílico
Síndrome de Hurler y otras mucopolisacaridosis	Histiocitosis X
Hiperlipidemias	Hamartomas
Infiltraciones celulares benignas y malignas	Hemangioma, fibromas, linfangiomas
Leucemias (aguda, crónica, linfoide, mielóide, monocítica)	Quistes esplénicos
Linfomas	

**Causa desconocida**

Esplenomegalia idiopática	Anemia ferropénica
Beriliosis	

o más elementos celulares sanguíneos. La esplenectomía es necesaria para la estadificación sistemática de los pacientes con enfermedad de Hodgkin sólo en aquellos casos con estadio clínico I o II en los que se contempla la radioterapia como tratamiento. La estadificación del bazo sin un método de penetración corporal en la enfermedad de Hodgkin no constituye una base confiable para tomar decisiones terapéuticas debido a que la tercera parte de los bazos con tamaño normal estará afectada por la enfermedad de Hodgkin y la tercera parte de los bazos agrandados no estará afectada.

El uso generalizado del tratamiento sistémico para probar todos los estadios de la enfermedad de Hodgkin ha vuelto innecesaria la laparotomía con esplenectomía para estadificar la enfermedad. Aunque la esple-

nectomía en los pacientes con leucemia mielóide crónica no influye en la evolución de la enfermedad, la extirpación del bazo muy agrandado hace que el paciente se sienta notoriamente más cómodo y simplifica su tratamiento al reducir en grado importante la necesidad de transfusiones. Los avances en el tratamiento de la leucemia mielocítica crónica han reducido la necesidad de realizar una esplenectomía para controlar los síntomas. La esplenectomía es un tratamiento secundario o terciario eficaz para dos leucemias crónicas de células B, tricoleucemia y leucemia prolinfocítica y para linfoma de células del manto o zona marginal, que es muy infrecuente. En estas enfermedades, la esplenectomía induce una regresión tumoral relevante en la médula ósea y en otras zonas afectadas. Se han observado regresiones similares de la enfermedad sisté-

**CUADRO 59-3** Enfermedades que se acompañan de esplenomegalia masiva<sup>a</sup>

Leucemia mieloide crónica	Enfermedad de Gaucher
Linfomas	Leucemia linfocítica crónica
Tricoleucemias	Sarcoidosis
Mielofibrosis con metaplasia mieloide	Anemia hemolítica autoinmunitaria
Politemia verdadera	Hemangiomas esplénica difusa

<sup>a</sup> El bazo rebasa 8 cm del borde costal izquierdo, hacia abajo, pesa más de 1 000 g o posee ambas características.

mica tras la irradiación esplénica en algunos tipos de enfermedad linfoproliferativa, ante todo en la leucemia linfocítica crónica y en la leucemia prolinfocítica. Éste se ha denominado *efecto absopal*. Tales respuestas tumorales sistémicas al tratamiento local dirigido al bazo sugieren que puede existir algún factor hormonal o de crecimiento producido por el bazo que influye en la proliferación de las células tumorales, aunque esta hipótesis no se ha demostrado. Una indicación frecuente para la esplenectomía es la rotura esplénica traumática o yatrogénica. En algunos pacientes con rotura esplénica, la diseminación peritoneal de los fragmentos de tejido esplénico puede dar lugar a *esplenosis*, que consiste en la presencia de múltiples restos de tejido esplénico que no están conectados con la circulación porta. Este tejido esplénico ectópico puede producir dolor u obstrucción gastrointestinal, de la misma manera que ocurre en la endometriosis. Existe un gran número de causas hematológicas, inmunitarias y congestivas de esplenomegalia que pueden dar lugar a la destrucción de una o más líneas celulares sanguíneas. En la mayor parte de estos casos, la esplenectomía permite corregir las citopenias, en particular la anemia y la trombocitopenia. En una gran serie de pacientes atendidos en centros especializados (nivel terciario) la esplenectomía se hizo con fines diagnósticos en 10% de los pacientes, terapéuticos en 44%, para estadificación de la enfermedad de Hodgkin en 20% y asociada a otro procedimiento, en 26% de los enfermos. Quizá la única contraindicación para extirpar el bazo sea la presencia de insuficiencia de médula ósea, y en tal situación el bazo agrandado sería la única fuente de tejido hematopoyético.

La ausencia del bazo produce efectos mínimos a largo plazo sobre el perfil hematológico. En el periodo inmediato posterior a la esplenectomía puede haber una cierta leucocitosis (hasta 25 000/ $\mu$ l) y trombocitosis (hasta  $1 \times 10^6$ / $\mu$ l), pero al cabo de dos o tres semanas se suelen normalizar los recuentos hematológicos y la supervivencia de cada línea celular. Las manifestaciones crónicas de la esplenectomía son una variación importante del tamaño y la forma de los eritrocitos (anisocitosis, poiquilocitosis) y la presencia de cuerpos de Howell-Jolly (restos nucleares), cuerpos de Heinz (hemoglobina desnaturalizada), degeneración granular basófila y algún eritrocito nucleado ocasional en sangre periférica. Cuando estas alteraciones eritrocíticas aparecen en un paciente que no ha sufrido esplenectomía, se debe sospechar infiltración esplénica por un tumor que interfiere con su función normal de selección y eliminación de elementos celulares.

La consecuencia más grave de la esplenectomía es el incremento de la susceptibilidad a las infecciones bacterianas, en particular por microorganismos con cápsula como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y algunos microorganismos entéricos gramnegativos. Los pacientes menores de 20 años de edad son en particular susceptibles a la septicemia masiva por *S. pneumoniae*, y el riesgo global de septicemia en los pacientes intervenidos de esplenectomía se estima en 7% en 10 años. La tasa de mortalidad en los pacientes sometidos a esplenectomía y con septicemia neumocócica oscila entre 50 y 80%. Alrededor del 25% de estos pacientes presentará una infección grave en algún momento de su vida. Esta frecuencia es mayor durante los tres primeros años tras la esplenectomía. Cerca del 15% de las infecciones son polimicrobianas, y las localizaciones más frecuentes son el pulmón, la piel y la sangre. No parece existir un incremento del riesgo de infecciones virales en los pacientes que no tienen bazo. La susceptibilidad a las infecciones bacterianas se debe a la imposibilidad de eliminar las bacterias opsonizadas

del torrente sanguíneo y a un defecto en la elaboración de anticuerpos frente a los antígenos independientes de los linfocitos T, como los componentes polisacáridos de las cápsulas bacterianas. La vacuna neumocócica (vacuna polisacárida 23-valente) se debe administrar a todos los pacientes dos semanas antes de la esplenectomía programada. El *Advisory Committee on Immunization Practices* recomienda que incluso los pacientes sometidos a esplenectomía deben recibir la vacuna neumocócica, con repetición de la misma a los cinco años. En este contexto, la vacuna no ha demostrado ser por completo eficaz, y la recomendación descarta la posibilidad de que la administración de la vacuna pueda disminuir en realidad el título de anticuerpos neumocócicos específicos. Se cuenta ahora con una vacuna más eficaz de conjugado neumocócico, y en la respuesta inmunitaria intervienen los linfocitos T (Prevenar, heptavalente). La vacuna contra *Neisseria meningitidis* debe aplicarse a personas que serán sometidas a la extirpación del bazo como método planeado. No se han publicado los datos de eficacia de la vacuna contra *Haemophilus influenzae* de tipo b, en niños de mayor edad o adultos, pero puede administrarse a sujetos sin bazo.

Los pacientes sometidos a esplenectomía deben recibir instrucciones para considerar que cualquier cuadro de fiebre de origen desconocido debe tratarse como una urgencia médica. La atención médica rápida con valoración y tratamiento de la posible bacteriemia puede salvar la vida del paciente. La quimioprofilaxis sistemática con penicilina oral puede dar lugar a la aparición de cepas resistentes y no se recomienda.

Además del mayor incremento de la susceptibilidad a las infecciones bacterianas, los pacientes sin bazo también son más susceptibles a la enfermedad parasitaria babesiosis. El paciente sometido a esplenectomía debe evitar las regiones en que *Babesia* es endémica (p. ej., Cape Cod, MA).

La extirpación quirúrgica del bazo es una causa obvia de hipoesplenismo. Los pacientes con anemia drepanocítica suelen sufrir una autoesplenectomía, debido a la destrucción del bazo por los múltiples infartos que acompañan a las crisis drepanocíticas durante la infancia. En efecto, la presencia de un bazo palpable en un paciente con anemia drepanocítica después de los cinco años de edad sugiere una hemoglobinopatía coexistente, por ejemplo, talasemia o hemoglobina C. Además, los pacientes que reciben irradiación esplénica debido a algún proceso neoplásico o autoinmunitario también presentan hipoesplenismo funcional. El término *hipoesplenismo* se prefiere al de *asplenia*, debido a que esta última es una anomalía congénita infrecuente, específica y letal, en la que no se desarrolla la parte izquierda de la cavidad celómica (que engloba el esbozo esplénico). Los lactantes con asplenia carecen de bazo, aunque éste es su problema menor. El lado derecho del embrión en desarrollo aparece duplicado en el lado izquierdo, de modo que existe hígado donde debería estar el bazo, existen dos pulmones derechos y el corazón presenta dos aurículas derechas y dos ventrículos derechos.

**LECTURAS ADICIONALES**

- BARKUN AN et al: The bedside assessment of splenic enlargement. *Am J Med* 91:512, 1991
- CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Recommended adult immunization schedule—United States, 2009. *MMWR* 57:Q-1, 2009
- FACCHETTI F: Tumors of the spleen. *Int J Surg Pathol* 18:136S, 2010
- GRAVES SA et al: Does this patient have splenomegaly? *JAMA* 270:2218, 1993
- KRAUS MD et al: The spleen as a diagnostic specimen: A review of ten years' experience at two tertiary care institutions. *Cancer* 91:2001, 2001
- MCINTYRE OR, EBAUGH FG JR: Palpable spleens: Ten year follow-up. *Ann Intern Med* 90:130, 1979
- MIKOCKA-WALUS A et al: Management of spleen injuries: The current profile. *ANZ J Surg* 80:157, 2010
- PANGALIS GA et al: Clinical approach to lymphadenopathy. *Semin Oncol* 20:570, 1993
- WILLIAMSON HA JR: Lymphadenopathy in a family practice: A descriptive study of 240 cases. *J Fam Pract* 20:449, 1985

# CAPÍTULO 60

## Trastornos de los granulocitos y monocitos

Steven M. Holland  
John I. Gallin

El grupo de los leucocitos, el principal componente celular de las respuestas inflamatoria e inmunitaria, está formado por los neutrófilos, los linfocitos T, B y citolíticos naturales (NK, *natural killer*), los monocitos, los eosinófilos y los basófilos. Estas células tienen asignadas funciones específicas, como la producción de anticuerpos por parte de los linfocitos B o la destrucción de bacterias por parte de los neutrófilos, aunque en ninguna de las enfermedades infecciosas se ha definido a ciencia cierta la función que tenga cada tipo celular. Por ello, aunque es clásico considerar que los neutrófilos son células esenciales en la defensa del hospedador frente a las bacterias, estas células también pueden tener una participación importante en las infecciones virales.

La sangre transporta leucocitos a diversos tejidos, procedentes de la médula ósea donde son generados. El número normal de dichas células en la sangre es de  $4.3 \text{ a } 10.8 \times 10^9/\text{L}$ , y de ese total los neutrófilos representan 45 a 74%, los cayados (células en banda) 0 a 4%, los linfocitos del 16 al 45%, los monocitos del 4 al 10%, los eosinófilos 0 a 7% y los basófilos 0 a 2%. La variación entre personas y grupos étnicos puede ser importante y en algunas etnias de estadounidenses de raza negra hay menores números de leucocitos. Los diversos leucocitos proceden de una célula progenitora común de la médula ósea. Las tres cuartas partes de las células nucleadas de la médula ósea están implicadas en la producción de leucocitos. La maduración de los leucocitos en la médula está bajo el control regulador de diferentes factores denominados factores estimulantes de colonias (CSF, *colony-stimulating factors*) e interleucinas (IL). Debido a que la alteración del número y tipo de leucocitos es frecuente en los procesos patológicos, el recuento leucocitario (células por  $\mu\text{l}$ ) y el recuento diferencial aportan información valiosa. En el presente capítulo se consideran los aspectos relativos a los neutrófilos, los monocitos y los eosinófilos. **Los linfocitos y los basófilos se exponen en los capítulos 314 y 317, respectivamente.**

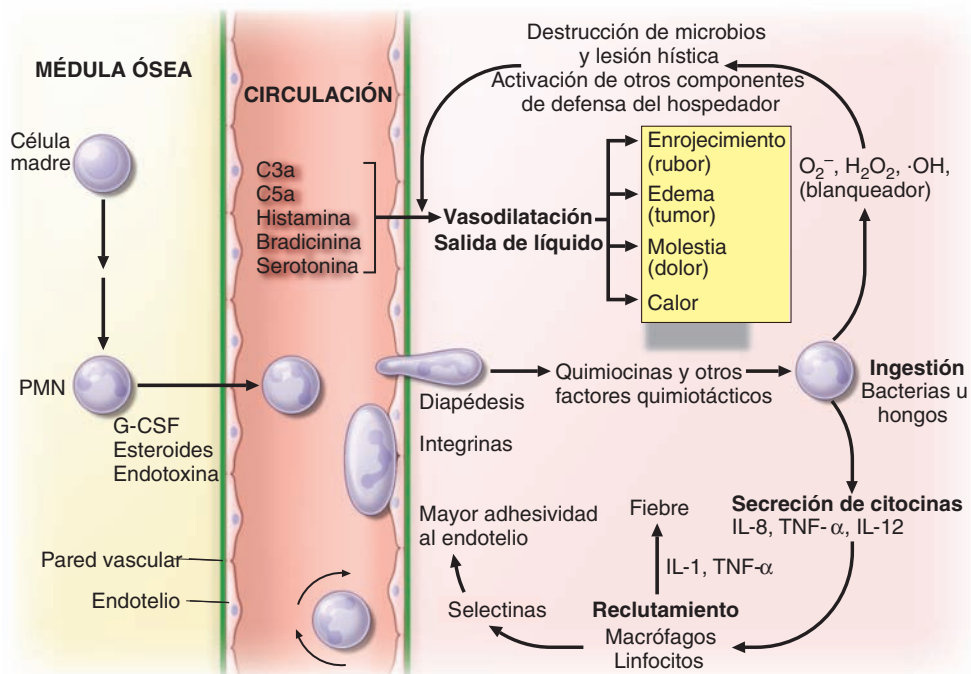
### NEUTRÓFILOS

#### MADURACIÓN

Los fenómenos más importantes en la actividad de los neutrófilos aparecen resumidos en la **figura 60-1**. En los seres humanos normales, los neutrófilos sólo se producen en la médula ósea. Los cálculos más precisos señalan que el número suficiente de células madre necesario para mantener la hematopoyesis es de 400 a 500 en cualquier momento dado. Los monocitos de la sangre humana, los macrófagos hísticos y las células estromales producen factores estimuladores de colonias, que son sustancias hormonales necesarias para el crecimiento de los monocitos y los neutrófilos en la médula ósea. El sistema hematopoyético no sólo produce la cantidad necesaria de neutrófilos (cerca de  $1.3 \times 10^{11}$  células al


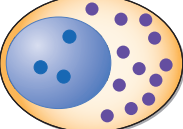
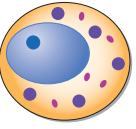
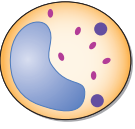
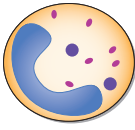
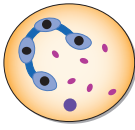
día en una persona de 80 kg de peso) para llevar a cabo las funciones fisiológicas, sino que también incluye una importante reserva celular almacenada en la médula y que puede ser movilizada por reacción a la inflamación o la infección. El aumento del número de neutrófilos de la sangre se denomina *neutrofilia* y la presencia de elementos celulares inmaduros se denomina *desplazamiento a la izquierda*. La disminución del número de neutrófilos de la sangre es la *neutropenia*.

Los neutrófilos y los monocitos proceden de células madre pluripotentes bajo la influencia de las citocinas y de los factores estimulantes de colonias (**fig. 60-2**). La fase proliferativa del metamielocito dura alrededor de una semana, mientras que la fase de maduración del metamielocito al neutrófilo maduro tiene más o menos la misma duración. El mieloblasto es la primera célula precursora reconocible y evoluciona hacia el *promielocito*. El promielocito evoluciona cuando se forman los clásicos gránulos lisosómicos denominados *gránulos azurófilos* o *primarios*. Los gránulos primarios contienen hidrolasas, elastasa, mieloperoxidasa, catépsina G, proteínas catiónicas y proteína bactericida/de incremento de la permeabilidad, que es importante para la destrucción de las bacterias gramnegativas. Los gránulos azurófilos también contienen *defensinas*, una familia de polipéptidos ricos en cisteína que ejercen una importante actividad antimicrobiana contra bacterias, hongos y ciertos virus con cubierta. El promielocito se divide dando lugar al mielocito, una célula que causa la síntesis de los *gránulos específicos* o *secundarios* que contienen elementos exclusivos (específicos), como lactoferrina, proteínas de fijación de la vitamina B<sub>12</sub>, componentes de membrana de la oxidasa de la forma reducida del fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH, *nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate*) necesarios para la producción de peróxido de hidrógeno, histaminasa y receptores de ciertos factores quimiotácticos y de factores que facilitan la adhesión (CR3), así como receptores para el componente de la membrana basal denominado laminina. Los gránulos secundarios no contienen hidrolasas ácidas y, por tanto, no son lisosomas clásicos. La formación del contenido de los gránulos secundarios durante la mielopoyesis está controlada por la proteína  $\epsilon$  de unión a CCAAT o intensificadora. El contenido de estos gránulos se libera con facilidad hacia el espacio extracelular y su movilización es importante para regular la reacción inflamatoria. Durante las fases finales de la maduración no se produce división celular y la célula pasa por el estadio



**Figura 60-1** Esquema de fenómenos que intervienen en la producción y reclutamiento de neutrófilos y en la inflamación. Se indican los cuatro signos cardinales de la inflamación (rubor, tumor, calor, dolor) y también las interacciones de los neutrófilos con otras células y las citocinas. PMN, polimorfonucleares; G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; IL, interleucina; TNF- $\alpha$ , factor de necrosis tumoral alfa.



Célula	Etapa	Marcadores de superficie <sup>a</sup>	Características
	MIELOBLASTO	CD33, CD13, CD15	Nucleolos notables
	PROMIELOCITO	CD33, CD13, CD15	Gran célula Aparecen gránulos primarios
	MIELOCITO	CD33, CD13, CD15, CD14, CD11b	Aparecen gránulos secundarios
	METAMIELOCITO	CD33, CD13, CD15, CD14, CD11b	Núcleo en forma de "haba"
	FORMA EN BANDA	CD33, CD13, CD15, CD14, CD11b, CD10, CD16	Núcleo condensado en banda
	NEUTRÓFILO	CD33, CD13, CD15, CD14, CD11b, CD10, CD16	Núcleo multilobulado condensado

<sup>a</sup>CD = determinante de grupo; ● Nucleolo; ● Gránulo primario; ● Gránulo secundario.

**Figura 60-2** Esquema de las fases del desarrollo de neutrófilos. En este fenómeno tienen máxima importancia el G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos) y el GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos). Se incluyen las características celulares identificadoras y los marcadores específicos de superficie celular para cada etapa de maduración. CD, determinante de grupo (*cluster determinant*).

de metamielocito hasta alcanzar más adelante la fase de neutrófilo en banda con núcleo en forma de salchicha (fig. 60-3). A medida que madura el cayado, el núcleo adopta una configuración lobulada. En condiciones normales, el núcleo del neutrófilo contiene hasta cuatro segmentos (fig. 60-4). La segmentación excesiva (más de cinco lóbulos del núcleo) pudiera ser una manifestación de la deficiencia de ácido fólico o de vitamina B<sub>12</sub>, o del síndrome de neutropenia congénita, que incluye verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y mielocatexis (WHIM, *warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis*), que se describirá más adelante en este capítulo. La anomalía de Pelger-Hüet (fig. 60-5), un rasgo poco frecuente dominante benigno, de tipo hereditario, hace que surjan neutrófilos con núcleos característicos bilobulados que hay que diferenciar de las formas en banda. Dicha forma de núcleos, pero de tipo adquirido, la llamada pseudoanomalía de Pelger-Hüet, aparece en infecciones agudas o en síndromes mielodisplásicos. La participación fisiológica del núcleo multilobulado de los neutrófilos se desconoce, aunque permite una mayor deformación de estas células durante su migración hacia los tejidos en los que existe inflamación.

En el contexto de una infección bacteriana aguda grave, en ocasiones se observan gránulos citoplásmicos prominentes en los neutrófilos que se denominan *granulaciones tóxicas*. Las granulaciones tóxicas parecen representar gránulos azurófilos inmaduros o anómalos. Las inclusiones citoplásmicas denominadas *cuerpos de Döhle* (fig. 60-3) se pueden observar durante la infección y representan fragmentos de retículo endoplásmico rico en ribosomas. A menudo, durante la infección bacteriana aguda se observan grandes vacuolas en los neutrófilos que probablemente representan fragmentos de membrana interiorizados.

Los neutrófilos constituyen una población celular con función heterogénea. Se han desarrollado anticuerpos monoclonales que reconocen

sólo un subgrupo de neutrófilos maduros. Se desconoce el significado de la heterogeneidad de los neutrófilos.

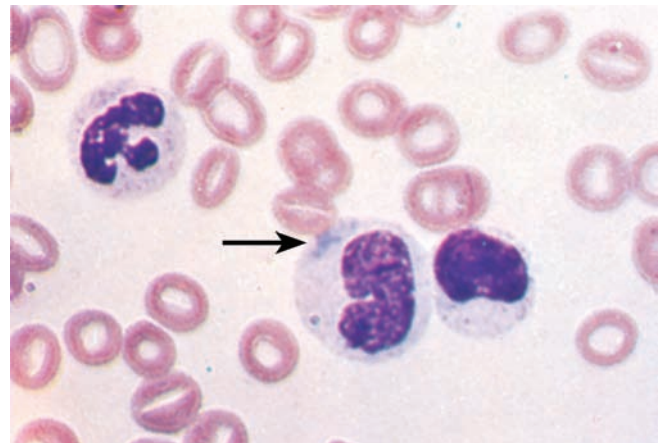
En la figura 60-6 se presenta la morfología de eosinófilos y basófilos.

### LIBERACIÓN DESDE LA MÉDULA Y COMPARTIMIENTOS CIRCULANTES

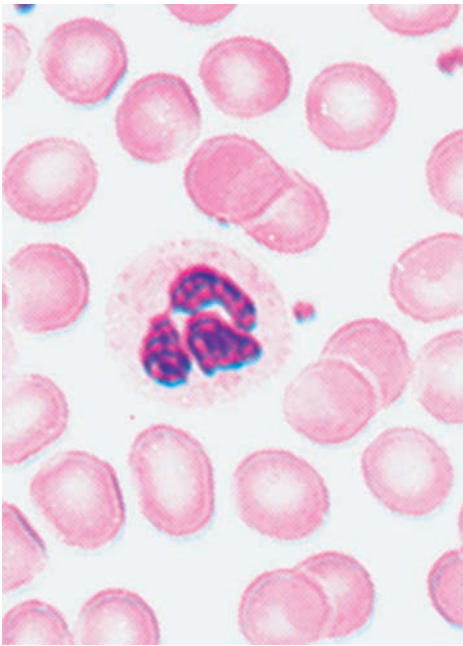
Diversas señales específicas, entre ellas la interleucina (IL)-1, el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (*tumor necrosis factor-alpha*, TNF- $\alpha$ ), los factores estimulantes de colonias y las quimiocinas, movilizan los leucocitos desde la médula ósea y los sitúan en la sangre en un estado no estimulado. En condiciones normales, cerca del 90% de las reservas de neutrófilos permanece en la médula ósea, el 2 o 3% en la circulación y el resto en los tejidos (fig. 60-7).

Las reservas circulantes aparecen en dos compartimientos dinámicos: el de circulación libre y el de marginación. La reserva de circulación libre incluye cerca del 50% de los neutrófilos en situación basal, y está constituida por las células que permanecen en la sangre y que no están en contacto con el endotelio. Los leucocitos marginados son aquellos que permanecen en contacto físico cercano con el endotelio (fig. 60-8). En la circulación pulmonar, en la que existe un abundante lecho capilar (alrededor de 1 000 capilares por alvéolo), la marginación se produce debido a que los capilares presentan un diámetro aproximadamente igual al de un neutrófilo maduro. Por tanto, son necesarias la fluidez y la capacidad de deformación de los neutrófilos para su tránsito a través del lecho pulmonar. El aumento de la rigidez de los neutrófilos y la disminución de su capacidad de deformación inducen un atrapamiento de estas células con marginación de las mismas en el lecho pulmonar. Al contrario, en las vénulas poscapilares sistémicas la marginación está mediada por la interacción con moléculas específicas de la superficie celular llamadas *selectinas*. Las selectinas son glucoproteínas expresadas por los neutrófilos y las células endoteliales,

entre otros tipos celulares, que determinan una interacción de escasa afinidad y dan origen al "rodamiento" resultante de los neutrófilos sobre la superficie endotelial. En los neutrófilos, la molécula de L-selectina (determinante de grupo [CD, *cluster determinant*] 62L) se une a proteínas glucosiladas de la superficie de las células endoteliales (p. ej., molé-



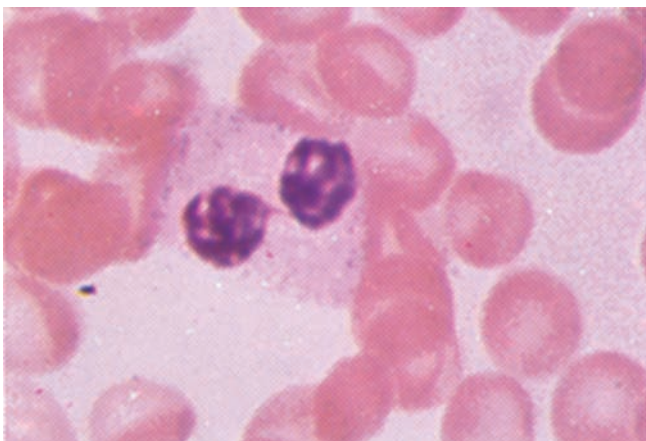
**Figura 60-3** Neutrófilo en banda con cuerpo de Döhle. La forma en banda es el neutrófilo con un núcleo en forma de "salchicha" en el centro del campo. Los cuerpos de Döhle son zonas circunscritas no granulares que captan el color azul, en la periferia del citoplasma de neutrófilo, al surgir infecciones y en otros estados tóxicos. Constituyen agregados de retículo endoplásmico rugoso.



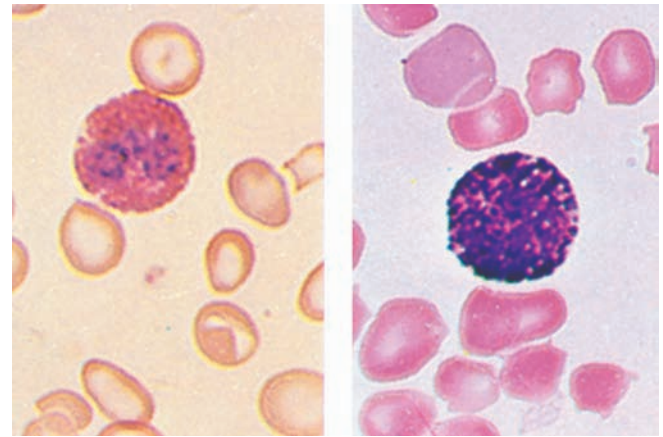
**Figura 60-4 Granulocito normal.** Esta célula tiene un núcleo segmentado con cromatina pesada y en cúmulos; en todo el citoplasma están dispersos finos gránulos neutrófilos.

cula de adhesión celular dependiente de la glucosilación [GlyCAM1, *glycosylation-dependent cell adhesion molecule*] y CD34). Las glucoproteínas de la superficie de los neutrófilos, principalmente sialil-Lewis<sup>x</sup> (SLe<sup>x</sup>, CD15s), son importantes para la fijación de las selectinas expresadas sobre las células endoteliales (E-selectina [CD62E] y P-selectina [CD62P]) y también en la superficie de otros leucocitos. Por reacción a los estímulos quimiotácticos que se producen en los tejidos lesionados (p. ej., el producto del complemento C5a, el leucotrieno B4, IL-8) o a los productos bacterianos (p. ej., *N*-formilmetionil-leucilfenilalanina [fmetleufe]), aumenta la adhesión de los neutrófilos y las células se “pegan” al endotelio mediante las *integrinas*. Las integrinas son glucoproteínas de los leucocitos que aparecen como complejos de una cadena β común CD18 con CD11a (LFA-1), CD11b (también denominado receptor Mac-1, CR3 o C3bi) y CD11c (llamado p150, 95 o CR4). Los complejos CD11a/CD18 y CD11b/CD18 median en la fijación a receptores endoteliales específicos (moléculas de adhesión intercelular [*intercellular adhesion molecules*, ICAM] 1 y 2).

Una vez que las células son estimuladas, la L-selectina es liberada desde los neutrófilos, y la E-selectina aumenta en la sangre, tal vez porque

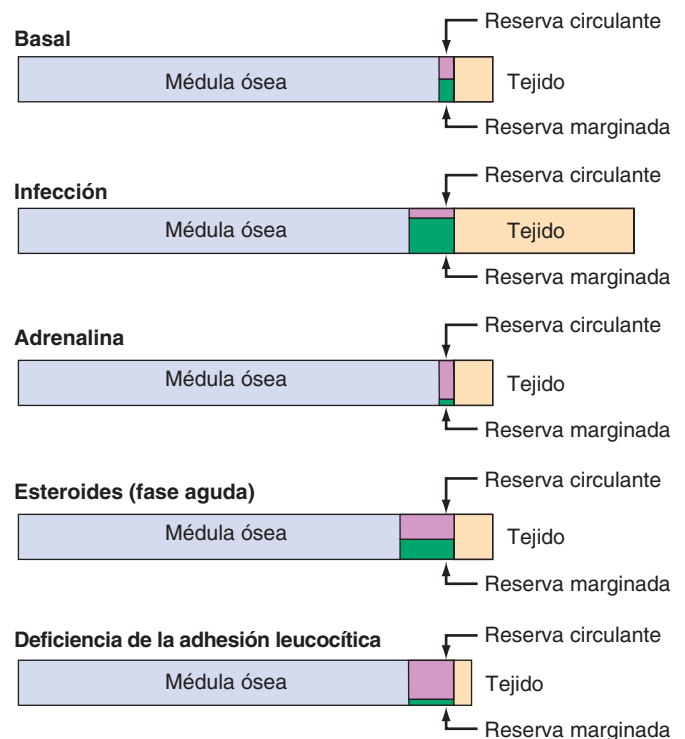


**Figura 60-5 Anomalia de Pelger-Hüet.** En este cuadro benigno casi todos los granulocitos son bilobulados. El núcleo a menudo tiene una configuración en anteojos o “quevedos”.



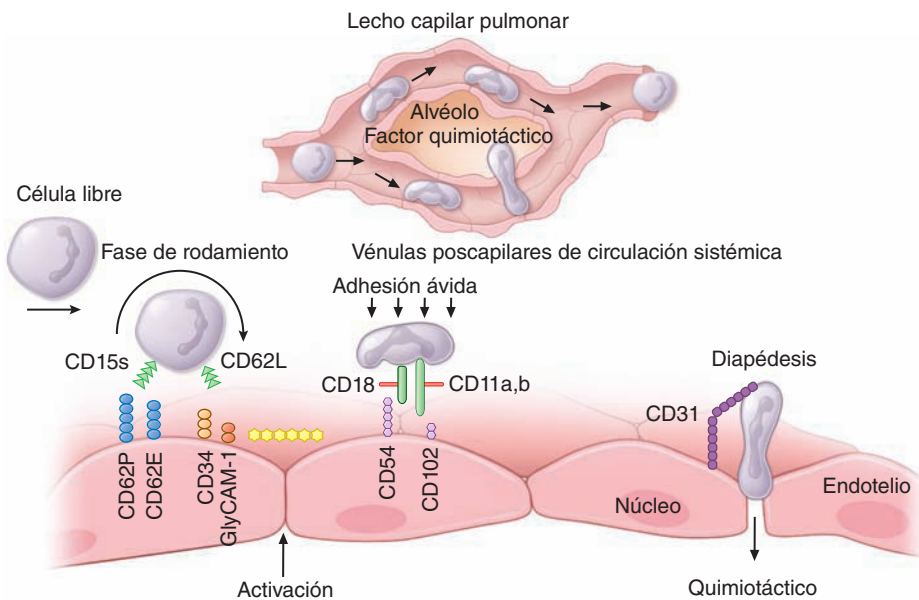
**Figura 60-6 Eosinófilo y basófilo normales.** El primero contiene grandes gránulos de color naranja intenso y por lo común un núcleo bilobulado. El segundo tiene grandes gránulos negruzcos-violáceos que llenan la célula y disimulan el núcleo.

quedó libre desde las células endoteliales; por la movilización de los receptores de quimiotaxinas y opsoninas; los fagocitos se orientan hacia el origen de la quimiotaxina en el espacio extracelular, de modo que intensifican su actividad móvil (quimiocinesis) y su migración dirigida (quimiotaxis) a los tejidos. El proceso de migración hacia los tejidos se denomina *diapédesis* e implica el paso de los neutrófilos entre las células endoteliales poscapilares que abren sus uniones entre células adyacentes para permitir el paso de los leucocitos. La diapédesis implica a la molécula de adhesión celular de plaquetas-endotelio (PECAM, *platelet-endothelial cell adhesion molecule*) 1 (CD31), que se expresa tanto en los leucocitos que están migrando, como en las células endoteliales. Las respuestas endoteliales (aumento del flujo sanguíneo secundario al incremento de la vasodilatación y de la permeabilidad) están mediadas por anafilotoxinas (p. ej., C3a y C5a) y también por vasodilatadores como histamina, bradisinina, serotonina, óxido nítrico, factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) y prostaglandinas E e I. Las citocinas regulan algunos de estos procesos (p. ej.,



**Figura 60-7 Esquema de la distribución y la cinética de neutrófilos en diferentes fondos comunes anatómicos y funcionales.**





**Figura 60-8** Los neutrófilos que viajan por los capilares pulmonares dependen de su plasticidad, es decir, de su capacidad de resistir deformaciones. La rigidez de tales células (como la causada por C5a) intensifica el atrapamiento en los pulmones y la reacción a patógenos pulmonares, en una forma que no depende de los receptores de la superficie celular. Los factores quimiotácticos intraalveolares, como los generados por algunas bacterias (como *Streptococcus pneumoniae*), originan la diapédesis o paso de los neutrófilos de los capilares pulmonares al alvéolo. La interacción de los neutrófilos con el endotelio de las venillas poscapilares y sistémicas depende de moléculas de unión. El neutrófilo "rueda" en el endotelio y para ello utiliza selectina: CD15s (sialilo-Lewis<sup>x</sup>) se liga a CD62E (selectina E) y CD62P (selectina P) en células endoteliales; CD62L (selectina L) en los neutrófilos se liga a CD34 y a otras moléculas (como GlyCAM-1) expresadas en el endotelio. Las quimiocinas u otros factores de activación estimulan la "adhesión ávida" mediada por integrinas: CD11a/CD18 (LFA-1) y CD11b/CD18 (Mac-1, CR3) se liga a CD54 (ICAM-1) y a CD102 (ICAM-2) en el endotelio. Se produce la diapédesis entre una y otra células endoteliales: CD31 (PECAM-1) expresada por el neutrófilo migrante interactúa con CD31 expresada a nivel de la unión intercelular en el endotelio. CD, determinante de grupo; GlyCAM, molécula de adhesión celular dependiente de la glucosilación; ICAM, moléculas de adhesión intercelular; PECAM, molécula de adhesión celular plaquetaria/endotelial.

inducción del VEGF a través del TNF- $\alpha$  o inhibición de la prostaglandina E por el interferón [IFN  $\gamma$ ].

En el adulto sano, la mayor parte de los neutrófilos sale del organismo mediante migración a través de la mucosa del aparato digestivo. En condiciones normales, los neutrófilos pasan un tiempo relativamente corto en la circulación (semivida de 6 a 7 h). Los neutrófilos envejecidos son eliminados de la circulación por los macrófagos en el pulmón y el bazo. Una vez que alcanzan los tejidos, los neutrófilos liberan enzimas, como la colagenasa y la elastasa, que facilitan el establecimiento de cavidades en forma de absceso. Los neutrófilos ingieren (fagocitan) restos patogénicos que han sido debidamente modificados (opsonizados) por elementos como la IgG y el producto del complemento C3b. La fibronectina y el tetrapéptido tuftsin facilitan el proceso de fagocitosis.

Al tiempo que se da la fagocitosis, se establece un incremento explosivo del consumo de oxígeno con activación de la vía hexosa-monofosfato. Se produce el ensamblaje de la oxidasa de NADPH asociada a la membrana, constituida por componentes de membrana y citosólicos, lo que permite catalizar la reducción del oxígeno a anión superóxido, que a su vez se convierte en peróxido de hidrógeno y en otros productos tóxicos del oxígeno (p. ej., radicales hidroxilo). La combinación peróxido de hidrógeno + cloruro + mieloperoxidasa de los neutrófilos genera ácido hipocloroso (lejía), hipoclorito y cloro. Estos productos oxidan y halogenan los microorganismos y las células tumorales y, cuando están sin control, pueden lesionar los tejidos del hospedador. Las proteínas fuertemente catiónicas, las defensinas y probablemente el óxido nítrico también participan en la destrucción de los microorganismos. La lactoferrina quela el hierro, importante factor de crecimiento de microorganismos, en particular de hongos. Otras enzimas, como la lisozima y las proteasas ácidas, auxilian en la digestión de restos microbianos. Después de uno a cuatro días en los tejidos, mueren los neutrófilos. La apoptosis de neutrófilos también es regulada por citocinas, y la vida de tales células es prolongada por el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) y por IFN- $\gamma$ . En ciertas condicio-

nes, como en la inmunidad por hipersensibilidad de tipo retardado, se produce una acumulación de monocitos al cabo de 6 a 12 h del inicio de la inflamación. Los neutrófilos, los monocitos, los microorganismos en diferentes fases de digestión y las células de los tejidos locales alteradas constituyen el exudado inflamatorio o pus. La mieloperoxidasa le da al pus su color verde característico y puede participar en la interrupción del proceso inflamatorio al inactivar los factores quimiotácticos e inmovilizar las células fagocíticas.

Los neutrófilos reaccionan frente a ciertas citocinas (IFN- $\gamma$ , factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos, IL-8) y producen citocinas y señales quimiotácticas (TNF- $\alpha$ , IL-8, proteína inflamatoria de los macrófagos [MIP, *macrophage inflammatory protein*] 1) que regulan la reacción inflamatoria. En presencia de fibrinógeno, el péptido f-Met-Leu-Fe (f-MLP) o el leucotrieno B<sub>4</sub> induce la producción de IL-8 por parte de los neutrófilos, lo que provoca una amplificación autocrina de la inflamación. Las *quimiocinas* (citocinas quimiotácticas) son proteínas pequeñas producidas por muchos tipos celulares diferentes, entre ellos: células endoteliales, fibroblastos, células epiteliales, neutrófilos y monocitos, y son necesarias para el reclutamiento y la activación de neutrófilos y monocitos. Las quimiocinas traducen sus señales a través de receptores heterotriméricos de proteína G que abarcan siete regiones de membrana y que representan el mismo tipo de receptor de superficie celular que media la respuesta frente a los factores quimiotácticos clásicos f-Met-Leu-Fe y C5a. Según la

estructura de la cisteína en la proximidad del N terminal se reconocen cuatro grupos principales de quimiocinas: C, CC, CXC y CXXXC. La función principal de las quimiocinas CXC, como la IL-8, es la atracción de neutrófilos; las quimiocinas CC, como el MIP-1, inducen atracción de linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos; la linfotactina de la quimiocina C atrae linfocitos T y la quimiocina CXXXC induce atracción de neutrófilos, monocitos y linfocitos T. Estas moléculas y sus receptores no sólo regulan el tráfico y la activación de las células inflamatorias, sino que los receptores de quimiocinas actúan como correceptores en la infección por el VIH (cap. 189) y participan en otras infecciones virales como la encefalitis del Nilo occidental y en la aterogénesis.

## ■ ALTERACIONES DE LOS NEUTRÓFILOS

La presencia de un defecto en cualquier punto del ciclo vital de los neutrófilos puede alterar y afectar a las defensas del hospedador. La reacción inflamatoria suele estar deprimida y el resultado clínico es la aparición de infecciones recurrentes y graves, producidas por bacterias y hongos. Las úlceras aftosas en las mucosas (úlceras grisáceas sin pus), la gingivitis y la enfermedad periodontal sugieren un trastorno de las células fagocíticas. Los pacientes con trastornos congénitos del sistema fagocítico pueden sufrir infecciones desde los primeros días de la vida. Son frecuentes las infecciones de la piel, el oído, las vías respiratorias superiores e inferiores y el hueso. La septicemia y la meningitis se observan sólo en casos excepcionales. En algunos trastornos es variable la frecuencia de infección y los pacientes pueden evolucionar durante meses o incluso años sin que se presente una infección grave. El tratamiento activo de estas enfermedades ha permitido incrementar la esperanza de vida de los pacientes hasta después de los 30 años.

### Neutropenia

Las consecuencias de la ausencia de neutrófilos son impresionantes. La predisposición a las enfermedades infecciosas aumenta de manera



importante cuando el recuento de neutrófilos disminuye por debajo de 1 000 células/ $\mu$ l. Cuando el recuento absoluto de neutrófilos (cayados y neutrófilos maduros) es  $<500$  células/ $\mu$ l, se altera el control de la flora microbiana endógena (p. ej., la de la cavidad bucal y la del intestino); cuando hay  $<200$  células/ $\mu$ l, no se inicia el proceso inflamatorio. Las causas de la neutropenia son la disminución de la producción de neutrófilos, el incremento de la destrucción periférica de los mismos o la acumulación periférica excesiva de estas células. Siempre es indispensable estudiar la disminución del recuento de neutrófilos o un descenso importante del número de estas células por debajo del estado de equilibrio, además de aquellos casos en los que no se incrementa el recuento de neutrófilos frente a una infección o algún otro estímulo inflamatorio. Es más probable que la neutropenia aguda, como la secundaria a la quimioterapia antineoplásica, se asocie al incremento del riesgo de infección que la neutropenia de larga duración (meses o años), que cesa en respuesta a la infección o después de la administración bien controlada de endotoxina (véase “Diagnóstico mediante pruebas de laboratorio y tratamiento”, más adelante en el presente capítulo).

En el **cuadro 60-1** se recogen algunas causas de neutropenia hereditaria y adquirida. Las neutropenias más frecuentes son yatrogénicas y se deben a la amplia utilización de tratamientos citotóxicos o inmunodepresores por neoplasias malignas o para el control de trastornos autoinmunitarios. Estos fármacos causan neutropenia porque inducen una disminución de la producción de células progenitoras de crecimiento rápido en la médula ósea. Algunos antibióticos como el cloranfenicol, el trimetoprim-sulfametoxazol, la flucitosina, la vidarabina y el antirretroviral zidovudina pueden causar neutropenia al inhibir la proliferación de precursores mieloides. La azatioprina y 6-mercaptopurina son metabolizadas por la enzima tiopurina metiltransferasa (TMPT), polimorfismos hipofuncionales en los que algunas veces provoca la acumulación de 6-tioguanina y efectos adversos profundos sobre la médula ósea. Esta supresión medular por lo general guarda relación con la dosis y persiste mientras continúe la administración del fármaco. El factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF) humano recombinante corrige esta forma de neutropenia.

### CUADRO 60-1 Causas de neutropenia

#### Menor producción

Neutropenia farmacoinducida: alquilantes (mostaza nitrogenada, busulfán, clorambucilo, ciclofosfamida); antimetabolitos (metotrexato, 6-mercaptopurina, 5-flucitosina); fármacos no citotóxicos [antibióticos (cloranfenicol, penicilinas, sulfonamidas), fenotiazinas, tranquilizantes (meprobamato), anticonvulsivos (carbamazepina), antipsicóticos (clozapina), algunos diuréticos, antiinflamatorios, antitiroideos y muchos otros]

Enfermedades hematológicas: idiopáticas, neutropenia cíclica, síndrome de Chédiak-Higashi, anemia aplásica, trastornos genéticos de niños (véase el texto)

Invasión tumoral, mielofibrosis

Deficiencias nutricionales: de vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico (en particular en alcohólicos)

Infecciones: tuberculosis, fiebre tifoidea, brucelosis, tularemia, sarampión, mononucleosis infecciosa, paludismo, hepatitis viral, leishmaniosis, sida

#### Destrucción periférica

Anticuerpos contra neutrófilos, atrapamiento en bazo o pulmón, o ambos factores

Trastornos autoinmunitarios: síndrome de Felty, artritis reumatoide, lupus eritematoso

Fármacos como haptenos: aminopirina, metildopa  $\alpha$ , fenilbutazona, diuréticos mercuriales, algunas fenotiazinas

Granulomatosis con poliangeítis (de Wegener)

#### Acumulación periférica (neutropenia transitoria)

Infección bacteriana sobreaaguda (endotoxemia aguda)

Hemodiálisis

Circulación extracorporal

Otro mecanismo importante en la neutropenia de origen yatrogénico es el efecto de los fármacos que actúan como haptenos inmunitarios y sensibilizan a los neutrófilos o a los precursores de éstos para su destrucción periférica mediada por mecanismos inmunitarios. Esta forma de neutropenia inducida por fármacos se puede observar siete días después de la exposición al medicamento; cuando ha existido una exposición al fármaco, con formación de anticuerpos, la neutropenia puede aparecer pocas horas después de la nueva administración del medicamento. Aunque cualquier fármaco puede causar esta forma de neutropenia, las causas más frecuentes son los antibióticos más usados, como los que contienen sulfamidas, las penicilinas y las cefalosporinas. Otras reacciones asociadas a medicamentos son la fiebre y la eosinofilia, aunque no son frecuentes. La neutropenia inducida por fármacos puede ser grave, aunque la interrupción del medicamento causal es suficiente para la recuperación, que se suele iniciar a los cinco a siete días y que es completa a los 10 días. Se debe evitar la nueva administración del fármaco causante dada la frecuente aparición de una neutropenia súbita. Por tal razón, es necesario evitar las pruebas diagnósticas con dichos fármacos.

Las neutropenias autoinmunitarias secundarias a la presencia de anticuerpos antineutrófilos circulantes son otra forma de neutropenia adquirida que se debe al incremento de la destrucción de los neutrófilos. La neutropenia adquirida también se puede observar en las infecciones virales, entre ellas las producidas por el VIH. La neutropenia adquirida puede tener una naturaleza cíclica, es decir, aparece con intervalos de varias semanas. La neutropenia cíclica adquirida puede vincularse con la expresión de linfocitos granulares grandes (LGL, *large granular lymphocytes*) que pueden ser linfocitos T, citolíticos naturales o células similares a éstas últimas. Los pacientes con LGL pueden presentar una linfocitosis medular y sanguínea de grado moderado, neutropenia, hipergammaglobulinemia policlonal, esplenomegalia y ausencia de linfadenopatía. Estos individuos pueden tener una evolución crónica y relativamente estable. Son frecuentes las infecciones bacterianas recurrentes. Existen formas benignas y malignas de este síndrome. En algunos pacientes se ha producido una regresión espontánea incluso al cabo de 11 años, lo que sugiere la existencia de un defecto de la inmunorregulación por lo menos en una de las formas de la enfermedad. A menudo se utilizan glucocorticoides, ciclosporina y metotrexato para tratar estas citopenias.

#### Neutropenias hereditarias

Estas neutropenias son raras y se manifiestan a veces en la niñez temprana en la forma de neutropenia constante y profunda o agranulocitosis. Las formas congénitas de la neutropenia comprenden el síndrome de Kostmann ( $<100$  neutrófilos/ $\mu$ l) que suele causar la muerte por mutaciones en el gen *HAX-1* antiapoptosis; la neutropenia crónica profunda (300 a 1 500 neutrófilos/ $\mu$ l), por mutaciones en la elastasa de neutrófilos; la neutropenia cíclica hereditaria, o de manera más apropiada, hematopoyesis cíclica, causada también por mutación de la elastasa de neutrófilos. El síndrome de hipoplasia cartilagocapilar es causado por mutaciones en RMRP, que es una endorribonucleasa que “modifica” el RNA de la mitocondria; el síndrome de Schwachman-Diamond que se acompaña de la insuficiencia pancreática por mutaciones en el gen *SBDS* del síndrome de Schwachman-Bodian-Diamond, el síndrome WHIM [verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones, mielocatexis (retención de leucocitos en la médula ósea)], caracterizado por hipersegmentación de neutrófilos y detención a la evolución mieloides de la médula por mutaciones en el receptor de citocina (CXCR4) y neutropenias que acompañan a otros defectos inmunitarios como la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, el síndrome de Wiskott-Aldrich y las deficiencias de ligando de CD40. Las mutaciones en el receptor G-CSF pueden surgir en casos de neutropenia congénita grave y guardan relación con leucemia. En la disgenesia reticular se observa ausencia de células tanto mieloides como linfoides por mutaciones en la enzima mitocondrial codificada por el genoma nuclear adenilato cinasa-2 (AK2).

Hay factores de la madre que pueden vincularse con la neutropenia en el recién nacido. La transferencia transplacentaria de IgG dirigida contra antígenos de los neutrófilos totales puede originar destrucción periférica. Los fármacos (como las tiazidas) ingeridos en el embarazo pueden causar neutropenia del recién nacido al disminuir la producción de tales células, o por destrucción periférica. En el síndrome de Felty, compuesto por tres elementos: artritis reumatoide, esplenomegalia y neutropenia (**cap. 321**),

**CUADRO 60-2 Causas de neutrofilia****Mayor producción**

Idiopática

Farmacoinducida: glucocorticoides, G-CSF

Infecciones: bacterianas, micóticas y a veces virales

Inflamación: lesión por calor, necrosis hística, infarto del miocardio y pulmonar, estados de hipersensibilidad, enfermedades vasculares del tejido conjuntivo

Enfermedades mieloproliferativas: leucemia mielocítica, metaplasia mieloide, policitemia verdadera

**Mayor liberación por la médula ósea**

Glucocorticoides

Infección aguda (endotoxinas)

Inflamación: lesión por calor

**Disminución o deficiencia de la marginación**

Fármacos: epinefrina, glucocorticoides, antiinflamatorios no esteroideos

Estrés, excitación, ejercicio vigoroso

Deficiencia de la adhesión leucocítica tipo 1 (CD18); deficiencia de la adhesión leucocítica tipo 2 (ligando de selectina, CD15s), deficiencia de la adhesión leucocítica tipo 3 (Kindlin-3)

**Diversas**

Trastornos metabólicos: cetoacidosis, insuficiencia renal aguda, eclampsia, intoxicaciones agudas

Fármacos: litio

Otras: carcinoma metastásico, hemorragia o hemólisis aguda

**Abreviatura:** G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos.

los anticuerpos generados por el bazo pueden acortar la vida de los neutrófilos, en tanto que los LGL atacan precursores neutrófilos en la médula. La esplenectomía puede incrementar el número de neutrófilos en el síndrome de Felty y hacer que disminuya la IgG en el suero, que se une a neutrófilos. Algunos pacientes de ese síndrome también tienen neutropenia asociada a un mayor número de LGL. También se observan en enfermedades de almacenamiento lisosómico y en hipertensión porta, esplenomegalia con atrapamiento periférico y destrucción de neutrófilos.

**Neutrofilia**

La neutrofilia se debe al incremento de la producción de neutrófilos, al aumento de su liberación desde la médula ósea o a alteraciones de la

marginación (cuadro 60-2). La causa más importante de neutrofilia aguda es la infección. La neutrofilia por infección aguda expresa una mayor producción y una mayor liberación en la médula ósea. El aumento de la producción de neutrófilos también se observa en la inflamación crónica y en ciertos procesos mieloproliferativos. Los glucocorticoides incrementan la liberación medular y la movilización del componente leucocítico marginado. La liberación de adrenalina, como ocurre después de un ejercicio intenso, una situación de excitación o estrés, causa la desmarginación de los neutrófilos en el bazo y los pulmones y duplica el recuento de neutrófilos en cuestión de minutos. El tabaquismo puede incrementar los recuentos de neutrófilos por encima de los límites normales. La leucocitosis con recuentos de 10 000 a 25 000 células/ $\mu$ l se observa por efecto de la infección y otras formas de inflamación aguda, y se debe tanto a la liberación del componente neutrofilico marginado como a la movilización de las reservas medulares. La neutrofilia persistente de 30 000 a 50 000 células/ $\mu$ l o superior se denomina *reacción leucemoide*, un término que se suele utilizar para diferenciar este grado de neutrofilia de la leucemia. En la reacción leucemoide, los neutrófilos circulantes suelen ser maduros y no tienen un origen clonal.

**Alteraciones en la función de los neutrófilos**

Las formas hereditarias y adquiridas de alteraciones de la función de los fagocitos se enumeran en el cuadro 60-3. Las enfermedades resultantes se deben considerar en cuanto a los defectos funcionales de adhesión, quimiotaxis y actividad microbicida. Las características distintivas de los trastornos hereditarios más importantes de la función fagocítica se muestran en el cuadro 60-4.

**Alteraciones de la adhesión** Se han descrito tres tipos principales de déficit de adhesión leucocítica (LAD, *leukocyte adhesion deficiency*). Todos se heredan de manera autosómica recesiva y se deben a la imposibilidad de los neutrófilos de abandonar la circulación sanguínea en las zonas de infección, lo que produce una leucocitosis con incremento de la predisposición a la propia infección (fig. 60-8). Los pacientes con LAD 1 presentan mutaciones en el CD18, el componente común de las integrinas LFA-1, Mac-1 y p150,95, lo que provoca una alteración de la adhesión entre los neutrófilos y el endotelio. El heterodímero formado por CD18/CD11b (Mac-1) también es el receptor para la opsonina C3bi (CR3) derivada del complemento. El gen *CD18* está situado en la parte distal del cromosoma 21q. La gravedad del defecto determina la magnitud de la enfermedad clínica. La ausencia completa de expresión de las proteínas de adhesión leucocítica por parte de los neutrófilos en reposo determina el fenotipo más grave en el que las citocinas inflamatorias no incrementan la expresión de las proteínas de adhesión leucocítica en los neutrófilos o en los linfocitos T y B activados. Los neutrófilos (y monocitos) de los pacientes con LAD 1 se adhieren escasamente a las células endoteliales y a las superficies recubiertas por proteínas, y sufren trastornos de la movilización, la

**CUADRO 60-3 Tipos de trastornos de granulocitos y monocitos**

Función	Causas de la disfunción indicada		
	Farmacoinducida	Adquirida	Hereditaria
Adhesión-agregación	Ácido acetilsalicílico, colchicina, alcohol, glucocorticoides, ibuprofeno, piroxicam	Estado neonatal, hemodiálisis	Deficiencia de adhesión leucocítica, tipos 1 y 2
Deformabilidad		Leucemia, estado neonatal, diabetes mellitus, neutrófilos inmaduros	
Quimioquinesis-quimiotaxis	Glucocorticoides (dosis altas), auranofin, colchicina (efecto débil), fenilbutazona, naproxeno, indometacina, interleucina 2	Lesión por calor, neoplasias malignas, malnutrición, enfermedad periodontal, estado neonatal, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, diabetes mellitus, septicemia, infección por virus de influenza, infección por virus de herpes simple, acrodermatitis enteropática, sida	Síndrome de Chédiak-Higashi, deficiencia de gránulos específicos de neutrófilos, infección recurrente o síndrome de hiper-IgE (síndrome de Job) (en algunos pacientes), síndrome de Down, deficiencia de manosidasa $\alpha$ , deficiencias de adhesión leucocítica, síndrome de Wiskott-Aldrich
Actividad microbica	Colchicina, ciclofosfamida, glucocorticoides (dosis altas), anticuerpos para bloquear TNF- $\alpha$	Leucemia, anemia aplásica, algunas neutropenias, deficiencia de tuftsin, lesión por calor, septicemia, estado neonatal, diabetes mellitus, malnutrición, sida	Síndrome de Chédiak-Higashi, deficiencia de gránulos específica de neutrófilos, enfermedad granulomatosa crónica, defectos en el eje IFN- $\gamma$ /IL-12

**Abreviaturas:** IFN, interferón; IL, interleucina; TNF- $\alpha$ , factor de necrosis tumoral alfa.

**CUADRO 60-4 Características diferenciales de los trastornos hereditarios de la función de fagocitos**

Cuadro clínico	Defectos celulares o moleculares	Diagnóstico
<b>Enfermedades granulomatosas crónicas (ligadas al cromosoma X, 70%; autosómicas recesivas, 30%)</b>		
<p>Infecciones graves de piel, oídos, pulmones, hígado y hueso con microorganismos positivos a catalasa como <i>S. aureus</i>, <i>Burkholderia cepacia</i>, especies de <i>Aspergillus</i>, <i>Chromobacterium violaceum</i>; el microorganismo es difícil de cultivar; inflamación excesiva con granulomas; supuración común de ganglios linfáticos; los granulomas obstruyen el aparato digestivo o GU; gingivitis, úlceras aftosas, dermatitis seborreica</p>	<p>No surge la intensificación repentina del metabolismo respiratorio porque falta una de las cuatro subunidades de la oxidasa de NADPH en los neutrófilos, los monocitos y los eosinófilos</p>	<p>Por medio de las pruebas de NBT o DHR; los neutrófilos no producen superóxido ni H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; se usa la prueba de inmunotransferencia en el caso de componentes de oxidasa de NADPH; detección genética</p>
<b>Síndrome de Chédiak-Higashi (autosómico recesivo)</b>		
<p>Infecciones piógenas recurrentes, en particular por <i>S. aureus</i>; muchas personas durante la adolescencia muestran una enfermedad similar al linfoma; ataque periodontal; albinismo oculocutáneo parcial; nistagmo, neuropatía periférica progresiva, retraso mental en algunos pacientes</p>	<p>Disminución de la quimiotaxis y la fusión del fagolisosoma, mayor actividad de la intensificación repentina del metabolismo respiratorio, deficiencia en la salida de células desde la médula, "ventana" cutánea anormal; defectos en LYST</p>	<p>Gránulos primarios gigantes en neutrófilos y otras células con gránulos (tinción de Wright); detección genética</p>
<b>Deficiencia de gránulos específicos (autosómica recesiva)</b>		
<p>Infecciones recurrentes de piel, oídos y fístulas sinopulmonares; retraso en la cicatrización; disminución de la reacción inflamatoria; diátesis hemorrágica</p>	<p>Quimiotaxis anormal, deficiencia en la intensificación repentina del metabolismo respiratorio y la destrucción de bacterias; incapacidad de regular al alza receptores quimiotácticos y de adhesión con la estimulación; defectos en la transcripción de proteínas de gránulos; defecto en C/EBP<math>\epsilon</math></p>	<p>Ausencia de gránulos secundarios (específicos) en neutrófilos (tinción de Wright); no hay contenido de gránulos específicos de neutrófilos (como lactoferrina); no hay defensinas; anomalía en los gránulos <math>\alpha</math> de plaquetas; detección genética</p>
<b>Deficiencia de mieloperoxidasa (autosómica recesiva)</b>		
<p>Sujetos clínicamente normales, excepto en aquellos que tienen algún trastorno primario como la diabetes mellitus; en estos casos aparecen candidosis u otras micosis</p>	<p>Ausencia de mieloperoxidasa por defectos anteriores y posteriores a la traducción</p>	<p>Ausencia de peroxidasa en neutrófilos; detección genética</p>
<b>Deficiencia en la adhesión leucocítica</b>		
<p>Tipo 1: desprendimiento tardío del cordón umbilical, neutrofilia sostenida, infecciones recurrentes de piel y mucosas, gingivitis, enfermedad periodontal</p>	<p>Deficiencia en la adhesión de fagocitos, en la agregación, en la propagación y en la quimiotaxis y en la fagocitosis de partículas cubiertas de C3bi; producción deficiente de la subunidad CD18, común con las integrinas leucocíticas</p>	<p>Menor expresión superficial de integrinas que contienen CD18 en fagocitos, con anticuerpos monoclonales contra LFA-1 (CD18/CD11a), Mac-1 o CR3 (CD18/CD11b), p150,95 (CD18/CD11c); detección genética</p>
<p>Tipo 2: retraso mental, talla corta, fenotipo Bombay (hh) de la sangre, infecciones recurrentes, neutrofilia</p>	<p>Disminución del rodamiento fagocítico en el endotelio</p>	<p>Disminución de la expresión superficial de sialilo-Lewis<sup>x</sup> en fagocitos, con anticuerpos monoclonales contra CD15s; detección genética</p>
<p>Tipo 3: Petequias, infecciones recurrentes</p>	<p>Señales defectuosas para la activación de la integrina, lo que provoca adhesión deficiente por la mutación en <i>FERMT3</i></p>	<p>Señales reducidas para la adhesión a través de las integrinas; detección genética</p>
<b>Defectos de activación de fagocitos (ligada al cromosoma X y autosómica recesiva)</b>		
<p>Deficiencia NEMO: displasia ectodérmica hipohidrótica leve; defecto inmunitario amplio: bacterias piógenas y encapsuladas, virus, <i>Pneumocystis</i>, micobacterias; ligadas al cromosoma X</p>	<p>Disminución de la activación de fagocitos por acción de IL-1, IL-18, TLR, CD40, TNF-<math>\alpha</math>, que culmina en problemas en la reacción inflamatoria y en la producción de anticuerpos</p>	<p>Respuesta <i>in vitro</i> deficiente a la endotoxina; falta de activación de NF-<math>\kappa</math>B; detección genética</p>
<p>Deficiencia IRAK4 y MyD88: susceptibilidad a bacterias piógenas como estafilococos, estreptococos, clostridios; resistencia a candida; cuadro autosómico recesivo</p>	<p>Menor activación de fagocitos por endotoxinas, con la vía TLR y otras más; no se pierde el envío de señales por parte de TNF-<math>\alpha</math></p>	<p>Respuesta <i>in vitro</i> deficiente a la endotoxina; falta de activación de NF-<math>\kappa</math>B por la endoxina; detección genética</p>
<b>Síndrome de infección recurrente por hiper-IgE (autosómico dominante) (síndrome de Job)</b>		
<p>Dermatitis eccematoide o prurítica; abscesos cutáneos "fríos", neumonías recurrentes por <i>S. aureus</i> con fístulas broncopleurales y formación de quistes, eosinofilia leve, candidosis mucocutánea, fascies característica, neumopatía restrictiva, escoliosis, retraso en la aparición de los dientes de decidua</p>	<p>En algunos enfermos disminuye la quimiotaxis y también la actividad de linfocitos T supresora. Mutación en <i>STAT3</i></p>	<p>Cuadro clínico que abarca pulmones, esqueleto y sistema inmunitario; IgE sérica &gt;2 000 UI/ml</p>
<p>Deficiencia de DOCK8 (autosómica recesiva). Eccema pronunciado, dermatitis atópica, abscesos cutáneos, HSV, HPV y molusco contagioso, alergias intensas, neoplasias malignas</p>	<p>Proliferación deficiente de linfocitos T como respuesta a los mitógenos</p>	<p>Alergias intensas, infecciones virales, IgE alta, eosinofilia, IgM reducida, linfopenia progresiva, detección genética</p>

(continúa)



## CUADRO 60-4 Características diferenciales de los trastornos hereditarios de la función de fagocitos (*continuación*)

Cuadro clínico	Defectos celulares o moleculares	Diagnóstico
<b>Susceptibilidad a micobacterias (formas autosómica dominante y recesiva)</b>		
Infecciones extrapulmonares o diseminadas graves por bacilo de Calmette-Guérin (BCG), por micobacterias no tuberculosas, salmonelas, histoplasmosis, coccidioidomicosis, deficiente formación de granulomas	Incapacidad para destruir microorganismos intracelulares por la deficiente producción de IFN- $\gamma$ ; mutaciones en los receptores de IFN- $\gamma$ , en el receptor de IL-12, IL-12 p40, STAT-1, en NEMO	Niveles bajos o altísimos del receptor 1 de IFN- $\gamma$ ; cuantificaciones funcionales de la producción y respuesta a citocinas; detección genética

**Abreviaturas:** C/EBP $\epsilon$ , proteína  $\epsilon$  acopladora o intensificadora de CAAT; DHR, dihidrorrodamina (prueba de oxidación); DOCK8, dedicador de la citocinesis 8; GI, gastrointestinal; GU, genitourinario; HPV, virus de papiloma humano; HSV, virus de herpes simple; IFN, interferón; IL, interleucina; IRAK4, cinasa 4 asociada al receptor de IL-1; LFA-1, antígeno 1 asociado a la función leucocítica; MyD88, gen 88 de respuesta primaria de diferenciación mieloide; NADPH, fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina; NBT, azul de nitrotetrazolio (tinción); NEMO, modulador esencial del NF- $\kappa$ B; STAT1-3, transductor de señales y activador de la transcripción 1-3; TLR, receptor tipo Toll; TNF, factor de necrosis tumoral.

agregación y la quimiotaxis. Los pacientes con LAD 1 presentan infecciones bacterianas recurrentes que afectan la piel, las mucosas bucal y genital, el aparato respiratorio y el aparato digestivo; leucocitosis persistente (15 000 a 20 000 neutrófilos/ $\mu$ l), debido a que las células no presentan marginación; y, en los casos graves, antecedentes de retraso en la separación del muñón umbilical. Las infecciones, en especial las cutáneas, tienden a ser necrosantes con bordes que avanzan de manera progresiva, con cicatrización lenta y desarrollo de cicatrices de carácter displásico. Las bacterias más frecuentes son *Staphylococcus aureus* y bacterias gramnegativas entéricas. El LAD 2 es causado por una anomalía de la fucosilación de Sle<sup>x</sup> (CD15s), el ligando en los neutrófilos que interactúa con selectinas en células endoteliales y origina el “rodamiento” de neutrófilos en el endotelio. Al parecer la susceptibilidad a la infección en LAD 2 es menos intensa que en LAD 1. También se conoce a LAD 2 como *trastorno congénito de la glucosilación IIc* (CDGIIc, *congenital disorder of glycosylation IIc*). LAD2 también se conoce como *trastorno congénito de la glucosilación IIC* (CDGIIc, *congenital disorder of glycosylation 2c*) por la mutación en un transportador de la GDP de la mucosa (SLC35C1). La LAD3 se caracteriza por una propensión a padecer infecciones, leucocitosis y petequias por una deficiencia en la activación de la integrina a causa de las mutaciones en el gen *FERMT3*.

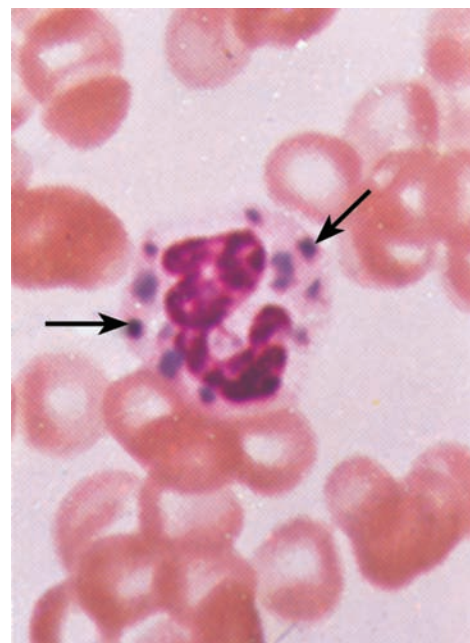
**Alteraciones de los gránulos de los neutrófilos** El defecto más frecuente de los neutrófilos es el déficit de mieloperoxidasa, que se transmite de forma autosómica recesiva y cuya incidencia puede ser alrededor de un paciente por cada 2 000 personas. El déficit aislado de mieloperoxidasa no conlleva afectación clínica de las defensas, debido a que se potencian otros sistemas defensivos como la producción de peróxido de hidrógeno. La actividad microbicida de los neutrófilos está retardada, pero no ausente. Sin embargo, el déficit de mieloperoxidasa puede agravar otros trastornos adquiridos de las defensas. En la leucemia mielomonocítica y en la leucemia mieloblástica aguda se puede producir una forma adquirida de déficit de mieloperoxidasa.

El síndrome de Chédiak-Higashi (CHS, *Chédiak-Higashi syndrome*) es una enfermedad infrecuente de transmisión autosómica recesiva debida a defectos en la proteína de transporte lisosómica *LYST*, codificada por el gen *CHS1* en 1q42. Esta proteína es necesaria para la formación y liberación normales de los gránulos. Los neutrófilos y las demás células que contienen lisosomas presentan gránulos de gran tamaño característicos en los pacientes con CHS (fig. 60-9), lo cual hace de éste una enfermedad sistémica. Los pacientes con CHS presentan nistagmo, albinismo oculocutáneo parcial y una incidencia alta de infecciones secundarias a multitud de bacterias. Algunos pacientes de CHS tienen una “fase acelerada” en su niñez, con un síndrome hemofagocítico y un linfoma “agresivo” que obliga a hacer trasplante de médula ósea. Los neutrófilos y los monocitos en CHS muestran disminución de la quimiotaxis y una velocidad anormal de la destrucción microbiana por lentitud de la fusión de los gránulos lisosómicos con el fagosoma. También se deteriora la función de los linfocitos citolíticos naturales. Los sujetos con CHS pueden mostrar una grave neuropatía periférica discapacitante en la vida adulta, que puede causar inmovilización completa.

El déficit de gránulos específicos es un trastorno autosómico recesivo infrecuente en el que está alterada la producción de gránulos secundarios y de su contenido, así como también de las defensas contenidas en los gránulos primarios. El defecto en la destrucción de las bacterias ocasiona

infecciones bacterianas graves. Uno de los tipos de déficit de gránulos específicos se debe a una mutación en la proteína  $\epsilon$  de unión a CCAAT/intensificadora, que regula la expresión de los componentes de los gránulos.

**Enfermedad granulomatosa crónica** La enfermedad granulomatosa crónica (CGD, *chronic granulomatous disease*) representa un grupo de trastornos del metabolismo oxidativo de los granulocitos y monocitos. Aunque es infrecuente, se ha calculado que en la actualidad afecta a una de cada 200 000 personas, y representa un modelo importante de alteración del metabolismo oxidativo de los neutrófilos. Con mayor frecuencia, la CGD se transmite con un modelo recesivo ligado al cromosoma X, aunque en cerca del 30% de los pacientes se observa transmisión autosómica recesiva. En todos los pacientes con CGD existen mutaciones de cuatro genes correspondientes a cuatro proteínas que se ensamblan en la membrana plasmática. Dos proteínas (una proteína de 91 kDa, que está alterada en la CGD ligada al cromosoma X, y una proteína de 22 kDa, que está ausente en una forma de CGD autosómica recesiva) forman el heterodímero citocromo b-558 en la membrana plasmática. Otras tres proteínas (de 40, 47 y 67 kDa, que están alteradas en las otras formas autosómicas recesivas de CGD) tienen un origen citoplásmico e interactúan con el citocromo tras la activación celular para formar la NADPH oxidasa, necesaria para la producción de peróxido de hidrógeno. Los leucocitos de los pacientes con CGD muestran una intensa disminución de la producción de peróxido de hidrógeno. Los genes implicados en cada uno de estos defectos han sido clonados y secuenciados, y también se han identificado las localizaciones cromosómicas. De



**Figura 60-9** Síndrome de Chédiak-Higashi. En este trastorno los granulocitos contienen gránulos citoplásmicos enormes formados por la agregación y la fusión de gránulos azurófilos y específicos. En otras células del cuerpo que contienen gránulos, éstos son anormalmente grandes.

manera característica, los pacientes con CGD muestran una mayor incidencia de infecciones por microorganismos positivos a catalasa (microorganismos que destruyen su propio peróxido de hidrógeno). Cuando los pacientes con CGD contraen una infección suelen mostrar reacciones inflamatorias intensas, y es frecuente la supuración de los ganglios linfáticos a pesar de la administración de los antibióticos apropiados. Son frecuentes las úlceras aftosas y la inflamación crónica en las fosas nasales. También son frecuentes los granulomas, que pueden causar obstrucción en el aparato digestivo o genitourinario. Las reacciones inflamatorias excesivas reflejan la imposibilidad de disminuir de manera regulada la inflamación, lo que a su vez refleja la dificultad para inhibir la síntesis, la degradación o la respuesta a los factores quimiotácticos o a los antígenos, lo que causa la acumulación persistente de neutrófilos. La alteración de la destrucción de microorganismos intracelulares en los macrófagos puede favorecer la persistencia de la inmunidad mediada por células con formación de granulomas. En casos de CGD también aumenta el número de complicaciones autoinmunitarias, como la púrpura trombocitopénica inmunitaria y la artritis reumatoide juvenil. Además, en portadores ligados al cromosoma X es más frecuente el lupus discoide. En los pacientes con CGD que sobreviven durante un tiempo prolongado cada vez se observan más complicaciones tardías como hiperplasia regenerativa nodular e hipertensión porta.

**Trastornos de la activación de fagocitos** Los fagocitos dependen de estimulación en su superficie para inducir señales que desencadenan múltiples niveles de reacción inflamatoria, incluidas la síntesis de citocinas, la quimiotaxis y la presentación de antígenos. En individuos con diversos síndromes de susceptibilidad a infecciones se han detectado mutaciones que afectan a la vía principal que transmite señales a través del factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B, *nuclear factor kappa B*). Si los defectos surgen en etapa muy tardía de la transducción de señales en la proteína que es indispensable para la activación del NF- $\kappa$ B denominada modulador esencial del NF- $\kappa$ B (NEMO, NF- $\kappa$ B *essential modulator*), los varones afectados terminarán por mostrar displasia ectodérmica y deficiencia inmunitaria grave, con predisposición al ataque de bacterias, hongos, micobacterias y virus. Si el defecto en la activación del NF- $\kappa$ B está más cerca de los receptores de la superficie celular, en las proteínas que transducen las señales del receptor tipo Toll, la cinasa 4 vinculada al receptor IL-1 (IRAK4, *IL-1 receptor-associated kinase 4*) y el gen 88 de respuesta primaria de diferenciación mielóide (MyD88), entonces los niños mostrarán una notable propensión a adquirir infecciones piógenas desde los comienzos de su vida, pero terminarán por presentar más tarde resistencia a la infección.

## FAGOCITOS MONONUCLEARES

El sistema mononuclear fagocítico está formado por monoblastos, promonocitos y monocitos, junto con los macrófagos hísticos con estructuras diversas que constituyen lo que antes se denominaba sistema reticuloendotelial. Los macrófagos son células fagocíticas de ciclo vital largo capaces de muchas de las funciones de los neutrófilos. Además, son células secretoras importantes que participan en muchos procesos inmunitarios e inflamatorios complejos no atribuidos a los neutrófilos. Los monocitos abandonan la circulación, mediante diapédesis, de manera más lenta que los neutrófilos, y tienen una semivida en sangre de 12 a 24 h.

Después de la llegada de los monocitos de la sangre a los tejidos, estas células se diferencian hacia macrófagos ("grandes comedores") con funciones especializadas adecuadas a cada localización anatómica específica. Los macrófagos son en particular abundantes en las paredes capilares del pulmón, bazo, hígado y médula ósea, donde actúan eliminando microorganismos y otros elementos perjudiciales de la sangre. Los macrófagos alveolares, las células de Kupffer hepáticas, los macrófagos esplénicos, peritoneales, linfáticos y de la médula ósea, así como las células de la microglia cerebral y los macrófagos dendríticos, presentan funciones especializadas. Los productos secretados por los macrófagos son: lisozima, proteasas neutras, hidrolasas ácidas, arginasa, componentes del complemento, inhibidores enzimáticos (plasmina, macroglobulina  $\alpha_2$ ), proteínas de fijación (transferrina, fibronectina, transcobalamina II), nucleósidos y citocinas (TNF- $\alpha$ , IL-1, -8, -12 y -18). La IL-1 (caps. 16 y 314) tiene muchas e importantes funciones, entre ellas la estimulación del hipotálamo para iniciar la fiebre, la movilización de los leucocitos desde la médula ósea y la activación de linfocitos y neutrófilos. El

TNF- $\alpha$  es un pirógeno que reproduce muchas de las acciones de la IL-1 y que desempeña una función importante en la patogenia del choque por patógenos gramnegativos (cap. 271). El TNF- $\alpha$  estimula una producción intensa de peróxido de hidrógeno y de especies tóxicas de oxígeno relacionadas con el mismo por parte de los macrófagos y neutrófilos. Además, el TNF- $\alpha$  induce las respuestas catabólicas de la inflamación crónica que contribuyen a deterioro progresivo (caquexia) que acompaña a muchas enfermedades crónicas.

Otros productos secretados por los macrófagos son los metabolitos reactivos del oxígeno, los lípidos bioactivos (metabolitos del ácido araquidónico y factores activadores de plaquetas), las quimiocinas, los factores estimulantes de colonias de la médula ósea y los factores estimulantes de fibroblastos y de la proliferación de la microvascularización. Los macrófagos facilitan la regulación de la replicación de los linfocitos y participan en la destrucción de células tumorales, virus y ciertas bacterias (*Mycobacterium tuberculosis* y *Listeria monocytogenes*). Los macrófagos son células efectoras esenciales para la eliminación de microorganismos intracelulares. Su capacidad para fusionarse y originar células gigantes que se agrupan y forman granulomas como respuesta a algunos estímulos inflamatorios es importante en la eliminación de microorganismos intracelulares y puede estar bajo el control del IFN- $\gamma$ . El óxido nítrico inducido por el IFN- $\gamma$  representa un importante efector contra patógenos intracelulares como el de la tuberculosis y *Leishmania*.

Los macrófagos tienen una función importante en la respuesta inmunitaria (cap. 314). Procesan y presentan los antígenos a los linfocitos, y secretan citocinas que regulan y dirigen el desarrollo y la función de los linfocitos. Los macrófagos participan en los procesos autoinmunitarios eliminando de la circulación los inmunocomplejos y otras sustancias inmunológicamente activas. Los polimorfismos respecto de las inmunoglobulinas que muestran los receptores de los macrófagos (Fc $\gamma$ RII) determinan la predisposición a algunas infecciones y enfermedades autoinmunitarias. En la curación de las heridas eliminan las células envejecidas y también actúan en el desarrollo de las placas de ateroma. La elastasa de los macrófagos contribuye al enfisema vinculado al tabaquismo.

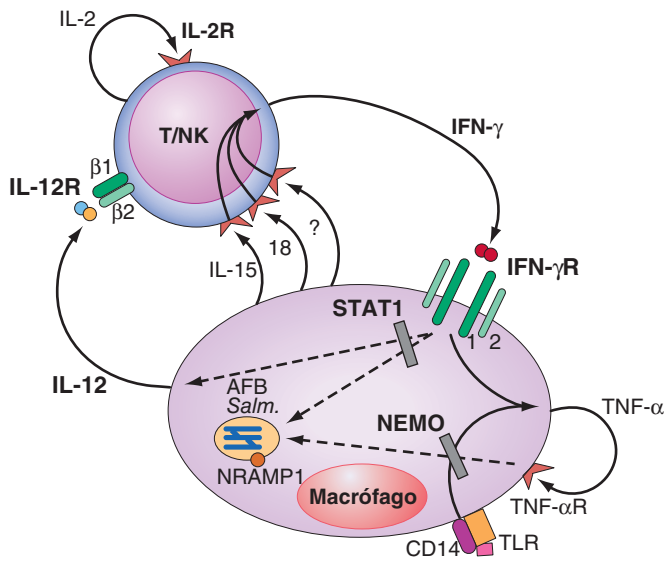
## ■ TRASTORNOS DEL SISTEMA MONONUCLEAR FAGOCÍTICO

Muchos trastornos de los neutrófilos también afectan a los fagocitos mononucleares. Así, los fármacos que suprimen la producción de neutrófilos en la médula ósea pueden causar también monocitopenia. Además, se puede observar una monocitopenia transitoria después de un estrés o de la administración de glucocorticoides. La monocitosis se observa en ciertas infecciones como tuberculosis, brucelosis, endocarditis bacteriana subaguda, fiebre exantemática de las Montañas Rocosas, paludismo y leishmaniosis visceral (kala-azar). También se puede observar monocitosis en neoplasias malignas, leucemias, síndromes mieloproliferativos, anemias hemolíticas, neutropenias idiopáticas crónicas y enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis, la enteritis regional y algunas enfermedades vasculares del tejido conjuntivo. Los pacientes con LAD, síndrome de infecciones recurrentes-hiperinmunoglobulina E (síndrome de Job), síndrome de Chédiak-Higashi y enfermedad granulomatosa crónica presentan defectos en el sistema mononuclear fagocítico.

La producción o la respuesta de citocinas monocíticas disminuye en algunos individuos con infección diseminada causada por micobacterias no tuberculosas, pero que no estén infectados por VIH. Los defectos genéticos en las vías reguladas por IFN- $\gamma$  e IL-12 motivan que dentro de la célula disminuya la capacidad de destrucción de bacterias, micobacterias, salmonelas y algunos virus (fig. 60-10).

Ciertas infecciones virales alteran la función mononuclear fagocítica. Por ejemplo, la infección por el virus de la gripe se vincula con alteraciones en la quimiotaxis de los monocitos. Los fagocitos mononucleares pueden infectarse por el VIH mediante CCR5, el receptor de quimiocina que actúa como coreceptor con CD4 para el VIH. Los linfocitos T producen IFN- $\gamma$  que induce la expresión del receptor Fc y la fagocitosis y estimula la producción de peróxido de hidrógeno por parte de los fagocitos mononucleares y los neutrófilos. En ciertas enfermedades, como el sida, la producción de IFN- $\gamma$  puede ser deficitaria, mientras que en otras enfermedades, como los linfomas de linfocitos T, la liberación excesiva de IFN- $\gamma$  parece causar eritrofagocitosis por parte de los macrófagos esplénicos.

Las enfermedades autoinflamatorias se caracterizan por una regulación anormal de citocinas que ocasiona inflamación excesiva sin que



**Figura 60-10** Interacciones entre linfocitos y macrófagos que constituyen la base de la resistencia contra micobacterias y otros parásitos intracelulares, como *Salmonella*. La micobacteria infecta macrófagos, lo cual las induce a producir IL-12, que activa los linfocitos T o citolíticos naturales a través de su receptor, con la consiguiente producción de IL-2 e IFN- $\gamma$ . Este último actúa a través de su receptor, en los macrófagos, para regular al alza TNF- $\alpha$  e IL-12 y destruir parásitos intracelulares. Se ha observado que las formas mutantes de citocinas y receptores, que se señalan en letra mayúscula, aparecen en casos graves de infección por micobacterias no tuberculosas y en la salmonelosis. AFB, bacilos acidorresistentes (*acid-fast bacilli*); IFN, interferón; IL, interleucina; NEMO, modulador esencial del NF- $\kappa$ B; NK, citolítico natural; STAT1, transductor de señales y activador de la transcripción 1; TLR, receptor tipo Toll; TNF, factor de necrosis tumoral.

exista infección. Estas enfermedades pueden simular síndromes infecciosos o de inmunodeficiencia. Las mutaciones con “ganancia de función” en el receptor de TNF- $\alpha$  hacen que surja el llamado síndrome periódico asociado a TNF- $\alpha$  (TRAPS, *TNF- $\alpha$  receptor-associated periodic syndrome*), caracterizado por fiebre recurrente sin que exista infección, por la estimulación persistente del receptor de TNF- $\alpha$  (cap. 330). Las enfermedades con regulación anormal de IL-1 que culminan en fiebre incluyen la poliserositis familiar recurrente por mutaciones en el dominio de *pirina*. Las mutaciones en el *síndrome 1 autoinflamatorio crioaducido* hacen que desde la fase neonatal comience una enfermedad autoinflamatoria con ataque de múltiples órganos; urticaria familiar por frío y síndrome de Muckle-Wells. La pioderma gangrenosa, el acné y la artritis piógena estéril (síndrome PAPA) son causados por mutaciones en *CD2BP1*. A diferencia de estos síndromes de hiperexpresión de citocinas proinflamatorias, el bloqueo del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) por los antagonistas infliximab, adalimumab, certolizumab o etanercept se han vinculado con infecciones graves por tuberculosis, micobacterias no tuberculosas y hongos (cap. 330).

La monocitopenia se observa en infecciones agudas, estrés y después de la administración de glucocorticoides. También se puede producir monocitopenia en la anemia aplásica, la tricoleucemia y la leucemia mieloide aguda, como resultado directo de la quimioterapia mielotóxica.

## EOSINÓFILOS

Los eosinófilos y neutrófilos comparten una forma similar, la presencia de abundantes constituyentes lisosómicos, la capacidad fagocítica y el metabolismo oxidativo. Los eosinófilos expresan un receptor específico quimiotáctico y responden a una quimiocina específica, la eotaxina. Se sabe muy poco acerca de la función natural de los eosinófilos. Los eosinófilos tienen una semivida mucho mayor que la de los neutrófilos y, a diferencia de éstos, los eosinófilos hísticos pueden recircular. En la mayor parte de las infecciones, los eosinófilos no parecen desempeñar una función importante. Sin embargo, en las infecciones invasoras por helmintos, como anquilostomosis, esquistosomosis, estrongiloidosis, toxocarosis, triquinosis, filariosis, equinococosis y cisticercosis, los eosinófilos

tienen una función central en la defensa del hospedador. Los eosinófilos también se vinculan con asma bronquial, reacciones alérgicas cutáneas y otros estados de hipersensibilidad.

La característica distintiva del gránulo eosinófilo, que se tiñe de rojo (tinción de Wright), es su centro cristalino constituido por una proteína rica en arginina (proteína principal básica) con actividad de histaminasa, que es importante en la defensa del hospedador frente a los parásitos. Los gránulos de los eosinófilos también contienen una peroxidasa eosinófila exclusiva que cataliza la oxidación de muchas sustancias mediante peróxido de hidrógeno y que puede facilitar la destrucción de microorganismos.

La peroxidasa del eosinófilo, en presencia de peróxido de hidrógeno y de haluro, induce la secreción *in vitro* de los mastocitos y, por tanto, puede contribuir a la inflamación. Otras sustancias existentes en los eosinófilos son las proteínas catiónicas, algunas de las cuales se unen a la heparina y reducen su actividad anticoagulante. La neurotoxina derivada de eosinófilos y la proteína catiónica de los eosinófilos son ribonucleasas que pueden destruir el virus sincitial respiratorio. El citoplasma de los eosinófilos contiene la proteína del cristal de Charcot-Leyden, un cristal bipiramidal hexagonal que se describió por primera vez en la leucemia y después en el esputo de los pacientes con asma, y que representa una lisofosfolipasa cuya función puede ser la reducción de la toxicidad de ciertos lisofosfolípidos.

Existen varios factores que potencian la función de los eosinófilos en la defensa del hospedador. Por ejemplo, los factores derivados de los linfocitos T estimulados incrementan la capacidad de los eosinófilos para destruir parásitos. El factor quimiotáctico eosinófilo de la anafilaxis derivado de los mastocitos incrementa el número de receptores para el complemento en los eosinófilos y aumenta la capacidad de los mismos para la destrucción de parásitos. Además, los factores estimulantes de las colonias de eosinófilos (p. ej., IL-5) producidos por los macrófagos pueden no sólo aumentar la producción de eosinófilos en la médula ósea, sino también activarlos para destruir parásitos.

## ■ EOSINOFILIA

La eosinofilia es la presencia >500 eosinófilos/ $\mu$ l de sangre y es frecuente en muchas situaciones además de la infestación por parásitos. Puede haber una eosinofilia hística importante sin aumento del recuento sanguíneo. Una causa frecuente de eosinofilia está representada por las reacciones alérgicas a fármacos como yoduros, ácido acetilsalicílico, sulfamidas, nitrofurantoína, penicilinas y cefalosporinas. Los cuadros alérgicos, como la rinitis alérgica primaveral, asma, eccema, enfermedad del suero, vasculitis alérgica y pénfigo, se acompañan con frecuencia de eosinofilia. La eosinofilia también se observa en enfermedades vasculares del tejido conjuntivo (p. ej., artritis reumatoide, fascitis eosinófila, vasculitis alérgica y periarteritis nudosa) y en neoplasias malignas (p. ej., enfermedad de Hodgkin, micosis fungoides, leucemia mieloide crónica y cáncer de pulmón, estómago, páncreas, ovario o útero), así como en el síndrome de Job, la deficiencia de DOCK8 (véase más adelante) y la enfermedad granulomatosa crónica. La eosinofilia se observa con frecuencia en las infestaciones por helmintos. IL-5 es el principal factor de crecimiento de eosinófilos. La administración terapéutica de las citocinas IL-2 y GM-CSF causa a menudo una eosinofilia transitoria. Los síndromes hipereosinófilos más destacados son el síndrome de Loeffler, la eosinofilia pulmonar tropical, la endocarditis de Loeffler, la leucemia eosinófila y el síndrome hipereosinófilo idiopático (con recuentos de 50 000 a 100 000/ $\mu$ l). El factor de crecimiento de eosinófilos dominante es IL-5 y es posible inhibirlo de manera específica con el anticuerpo monoclonal mepolizumab.

El síndrome hipereosinófilo idiopático representa un grupo heterogéneo de trastornos con el denominador común de una eosinofilia prolongada de causa desconocida y una disfunción orgánica asociada, que puede afectar al corazón, al sistema nervioso central (SNC), los riñones, los pulmones, al aparato digestivo y a la piel. En todos los pacientes está afectada la médula ósea, aunque las complicaciones más graves se producen en el corazón y el SNC. El cuadro clínico y el grado de afectación de órganos son muy variables. Los eosinófilos filtran los tejidos y parecen causar lesión hística debido al depósito local de proteínas eosinófilas tóxicas, como la proteína catiónica eosinófila y la proteína principal básica. En el corazón, las alteraciones anatomopatológicas producen



trombosis, fibrosis endocárdica y endomiocardiopatía restrictiva. Otras alteraciones anatomopatológicas similares parecen contribuir a la lesión hística en otros sistemas. Algunos casos son causados por mutaciones en el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, y son en extremo sensibles al inhibidor de la tirosina cinasa imatinib. Se han usado con buenos resultados glucocorticoides, hidroxiurea e IFN- $\alpha$ , y los anticuerpos terapéuticos contra IL-5. Las complicaciones cardiovasculares son tratadas de manera intensiva.

El *síndrome de eosinofilia-mialgia* es una enfermedad multisistémica con manifestaciones cutáneas, hematológicas y viscerales importantes que evolucionan con frecuencia hacia una fase crónica y que, en ocasiones, puede ser letal. El síndrome se caracteriza por eosinofilia ( $>1\ 000$  eosinófilos/ $\mu\text{l}$ ) con mialgias generalizadas incapacitantes y sin causa evidente. Se han descrito cuadros de fascitis eosinófila, neumonitis y miocarditis, neuropatía con insuficiencia respiratoria, y encefalopatía. La enfermedad está causada por el consumo de contaminantes en productos que contienen L-triptófano. Aunque la acumulación de eosinófilos, linfocitos, macrófagos y fibroblastos en los tejidos afectados sugiere que estas células desempeñan una función importante en la patogenia del síndrome de eosinofilia-mialgia, no se ha establecido el mecanismo preciso de su implicación. En varios estudios se ha demostrado la activación de eosinófilos y fibroblastos, así como el depósito de proteínas tóxicas de los eosinófilos en los tejidos afectados. Se ha implicado, además, a la IL-5 y al factor del crecimiento transformador  $\beta$  como posibles mediadores. El tratamiento consiste en la eliminación de los productos que contienen L-triptófano y la administración de glucocorticoides. La mayoría de los pacientes se recupera por completo, permanece estable o muestra una recuperación lenta, aunque en algunos casos (hasta un 5%) la enfermedad puede ser letal.

## ■ EOSINOPENIA

La eosinopenia se origina por alguna situación de estrés, como una infección bacteriana aguda, y tras la administración de glucocorticoides. El mecanismo de la eosinopenia en la infección bacteriana aguda se desconoce aunque se sabe que es independiente de los glucocorticoides endógenos, dado que se puede observar en animales de experimentación tras la suprarrenalectomía total. La eosinopenia no produce ningún efecto adverso conocido.

## SÍNDROME DE INFECCIÓN RECURRENTE-HIPERINMUNOGLOBULINA E

El síndrome de infección recurrente-hiperinmunoglobulina E, o síndrome de Job, es una enfermedad rara que se extiende hasta aparatos y sistemas múltiples donde se dañan los sistemas tanto inmunitario como somático, incluidos los neutrófilos, monocitos, linfocitos T y B y osteoclastos. Las mutaciones autosómicas dominantes en el transductor de señales y el activador de la transcripción 3 (STAT 3, *signal transducer and activator of transcription 3*) inhiben las señales STAT normales con efectos amplios y profundos. Los pacientes con este síndrome presentan una cara característica con nariz ancha, cifoescoliosis y osteoporosis y eczema. Los dientes de leche brotan en condiciones normales, pero no se desarrollan, por lo que suele ser necesaria su extracción. Los enfermos contraen infecciones pulmonares, sinusales y cutáneas recurrentes que suelen conllevar mucha menos inflamación de la apropiada para el grado de infección y que se han denominado "abscesos fríos". De manera característica las neumonías forman cavidades, lo que genera neumatoceles. Son frecuentes los aneurismas coronarios, así como las placas desmielinizadas en el encéfalo que se acumulan con la edad. Es importante señalar que las células productoras de IL-17, al parecer encargadas de la protección contra las infecciones extracelulares y mucosas, disminuyen de manera considerable en el síndrome de Job. Pese a la concentración tan alta de IgE, estos pacientes no exhiben muchas alergias. Un síndrome importante que exhibe superposición clínica con la deficiencia de STAT3 es el producido por defectos autosómicos recesivos en el dedicator de la citocinesis 8 (DOCK8, *dedicator of cytokinesis 8*). En esta enfermedad, la inmunoglobulina E alta se acompaña de alergias pronunciadas, predisposición a padecer infecciones por virus y mayor frecuencia de cáncer.

## DIAGNÓSTICO MEDIANTE PRUEBAS DE LABORATORIO Y TRATAMIENTO

Los estudios iniciales del recuento leucocítico y mielograma, así como el estudio de la médula ósea, se continúan con la valoración de las reservas medulares (prueba de estimulación con esteroides), de la reserva circulante marginada de células (prueba de estimulación con adrenalina) y de la capacidad de marginación de las células (prueba de estimulación con endotoxina) (fig. 60-7). La valoración *in vivo* de la inflamación es posible mediante una prueba de ventana cutánea de Rebuck o mediante el análisis de ampollas *in vivo*, con lo que se mide la capacidad de los leucocitos y de los mediadores inflamatorios para acumularse de manera local en la piel. Las pruebas *in vitro* de agregación de fagocitos, adhesión, quimiotaxis, fagocitosis, desgranulación y actividad microbicida (para *S. aureus*) permiten identificar las lesiones celulares o humorales. Las deficiencias del metabolismo oxidativo se detectan mediante el método de tinción con azul de nitrotetrazolio (NBT, *nitroblue tetrazolium*) o de oxidación por dihidrorrodamina (DHR). Los dos métodos se basan en la propiedad que tienen algunos productos del metabolismo oxidativo de alterar los estados de oxidación de moléculas informadoras (*reporter*), de tal manera que puedan ser detectadas microscópicamente (NBT) o por citometría de flujo (DHR). Por medio de estudios cualitativos de la producción de superóxidos y de peróxido de hidrógeno es posible definir con mayor precisión la función oxidativa de neutrófilos.

Los pacientes con leucopenias o disfunción leucocítica suelen presentar respuestas inflamatorias retardadas. Por tanto, las manifestaciones clínicas pueden ser mínimas a pesar de una infección masiva, y siempre se debe sospechar de la posibilidad de una infección poco habitual. Los primeros signos de la infección exigen la realización de cultivos rápidos, para la demostración de microorganismos, y la administración de antibióticos con drenaje quirúrgico de los abscesos. Suelen ser necesarios ciclos prolongados de antibioticoterapia. En los pacientes con CGD, la profilaxis antibiótica (trimetoprim-sulfametoxazol) y la antimicótica (itraconazol) disminuyen la frecuencia de infecciones que pueden ser letales. Los ciclos cortos de glucocorticoides pueden aliviar la obstrucción del aparato digestivo o genitourinario por granulomas en los pacientes con CGD. Si bien los bloqueadores del TNF- $\alpha$  reducen los síntomas inflamatorios intestinales, se debe tener mucha precaución en la enfermedad intestinal inflamatoria por CGD puesto que aumenta de manera profunda la propensión ya de por sí aumentada que tienen estos pacientes a padecer infecciones. El IFN- $\gamma$  humano recombinante, que estimula de manera inespecífica la función de las células fagocíticas, reduce la frecuencia de infecciones en los pacientes con CGD en un 70% y también disminuye la gravedad de estas infecciones. Este efecto del IFN- $\gamma$  en la CGD se añade al efecto de los antibióticos profilácticos. La dosis recomendada es de 50  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  de superficie corporal, por vía subcutánea tres veces a la semana. El IFN- $\gamma$  también se ha utilizado con buenos resultados en el tratamiento de la lepra, las infecciones por micobacterias no tuberculosas y la leishmaniosis visceral.

La higiene bucal rigurosa reduce, aunque no elimina, las molestias de la gingivitis, la enfermedad periodontal y las úlceras aftosas; los enjuagues con clorhexidina y el cepillado de los dientes con una pasta con bicarbonato sódico y peróxido de hidrógeno ayuda a muchos pacientes. Los antimicóticos orales (fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol) han reducido la candidosis mucocutánea en los pacientes con síndrome de Job. El tratamiento para restablecer la mielopoyesis en los pacientes con neutropenia secundaria a disminución de la producción celular ha consistido en la utilización de andrógenos, glucocorticoides, lito y tratamiento inmunodepresor. El G-CSF recombinante es útil para el tratamiento de ciertas formas de neutropenia secundarias a la disminución de la producción, en especial las debidas a quimioterapia anti-neoplásica. Los pacientes con neutropenia crónica y signos de reserva medular adecuada no deben recibir antibióticos profilácticos. Los individuos con recuentos de neutrófilos constantes o cíclicos  $<500$  células/ $\mu\text{l}$  pueden ser tratados con antibióticos profilácticos y G-CSF durante los periodos de neutropenia. El trimetoprim-sulfametoxazol por vía oral (160/800 mg), dos veces al día, puede prevenir la infección. En los pacientes con CGD tratados con esta pauta no se ha observado una mayor incidencia de infecciones por hongos. Las opciones recomendadas son las quinolonas por vía oral, como la levofloxacina y la ciprofloxacina.

En el contexto de la quimioterapia citotóxica con neutropenia grave y persistente, el trimetoprim-sulfametoxazol puede prevenir la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Estos pacientes, así como los enfermos con disfunción de células fagocíticas, deben evitar la exposición intensa al polen, el polvo y las sustancias orgánicas en descomposición (estiércol, abono, etc.), que suelen ser ricas en *Nocardia* y en las esporas de *Aspergillus* y otros hongos. No se ha demostrado que la restricción de la actividad física o de las actividades sociales reduzca el riesgo de infección.

En muchos pacientes con trastornos fagocíticos, el tratamiento médico intensivo les permite continuar durante varios años sin sufrir infecciones peligrosas, pero se retrasan los efectos de los antimicrobianos prolongados y surgen otras complicaciones inflamatorias. Es posible la curación de algunos defectos congénitos de las células fagocíticas mediante el trasplante de médula ósea (cap. 114). La identificación de defectos genéticos específicos en los pacientes con LAD 1 y CGD, así como otras inmunodeficiencias, ha permitido la realización de ensayos clínicos de tratamiento génico en algunos trastornos leucocíticos genéticos.

#### LECTURAS ADICIONALES

HEIMALL J et al: Pathogenesis of hyper IgE syndrome. Clin Rev Allergy Immunol 38:32, 2010

HOLLAND SM: Chronic granulomatous disease. Clin Rev Allergy Immunol 38:3, 2010

INTERNATIONAL UNION OF IMMUNOLOGICAL SOCIETIES EXPERT COMMITTEE ON PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES: Primary immunodeficiencies: 2009 update. J Allergy Clin Immunol 124:1161, 2009

KLEIN C, WELTE K: Genetic insights into congenital neutropenia. Clin Rev Allergy Immunol 38:68, 2010

KUHNS DB, et al: Residual NADPH oxidase and survival in chronic granulomatous disease. N Engl J Med 363:2600, 2010

NOTARANGELO LD: Primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol 125:S182, 2010.

OGBOGU PU et al: Hypereosinophilic syndrome: A multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. J Allergy Clin Immunol 124:1319, 2009



VAN DE VOSSE E et al: Genetic deficiencies of innate immune signalling in human infectious disease. Lancet Infect Dis 9:688, 2009

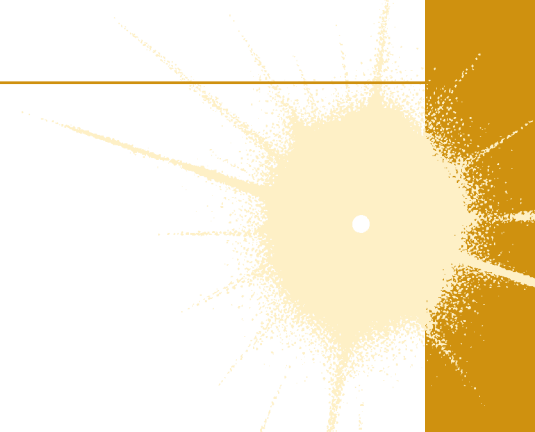




# PARTE 3

## Genes, el medio ambiente y las enfermedades

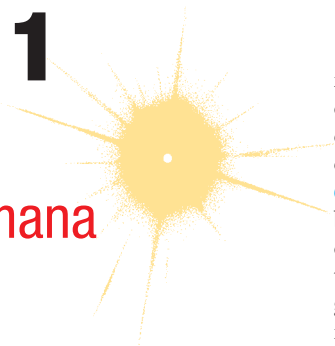
<b>61</b>	Principios de genética humana .....	486		<b>e18</b>	DNA mitocondrial y enfermedades y rasgos hereditarios	
<b>62</b>	Trastornos cromosómicos .....	509	<b>64</b>	El microbioma humano .....	526	
<b>63</b>	La práctica de la genética en la medicina clínica .....	519		<b>e19</b>	Sistemas de biología en la salud y la enfermedad	



# CAPÍTULO 61

## Principios de genética humana

J. Larry Jameson  
Peter Kopp



### REPERCUSIONES DE LA GENÉTICA EN LA PRÁCTICA MÉDICA

El comienzo del nuevo milenio tuvo como signo distintivo el anuncio de que se habían identificado las secuencias de la mayor parte del genoma humano. Este paradigma en la exploración de dicho genoma fue antecedido por innumerables adelantos conceptuales y tecnológicos. Entre otros, destacó la identificación de la estructura de doble hélice del DNA, el descubrimiento de enzimas de restricción y de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*), el desarrollo y la automatización de la identificación del DNA y la generación de los esquemas genéticos y físicos del llamado Proyecto Genoma Humano (HGP, *Human Genome Project*). Son muy profundas las repercusiones de este nuevo cúmulo de conocimientos para la práctica de la medicina. Hasta la fecha, la mayor trascendencia de la genética ha consistido en ampliar el conocimiento de las causas y la patogenia de algunas enfermedades. Sin embargo, la genética ha asumido una importancia cada vez mayor en el diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedades (cap. 63). Los métodos genéticos han sido de gran utilidad para la detección de patógenos infecciosos y se utilizan en seres humanos para identificar agentes de cultivo difícil como micobacterias, virus y parásitos. En muchos casos, la genética molecular ha mejorado la viabilidad y exactitud de estudios diagnósticos y ha comenzado a abrir nuevas posibilidades de tratamientos, incluidas las terapias génica (genoterapia) y celular (citoterapia) (caps. 68 y 69). La genética molecular ha cambiado en grado significativo el tratamiento de enfermedades de seres humanos. Hoy se pueden producir en grandes cantidades por medio de tecnología de DNA recombinante hormonas peptídicas, factores de crecimiento, citocinas y vacunas. La modificación programada de tales péptidos permite que el médico tenga mejores instrumentos terapéuticos, como lo ilustra la aparición de análogos de insulina genéticamente modificados que poseen una cinética más favorable. Los mayores conocimientos de las bases genéticas de enfermedades de seres humanos seguramente tendrán extraordinaria trascendencia en la prevención de las mismas.

La genética se ha visto tradicionalmente a través de la ventana de enfermedades monogénicas relativamente raras. En conjunto, estas alteraciones poco comunes son el motivo de hasta 10% de las hospitalizaciones y muertes de niños. Pero, se ha podido advertir con claridad creciente que prácticamente todo trastorno médico posee un componente genético. El trasfondo genético influye sobremedida en muchas enfermedades comunes: hipertensión, cardiopatías, asma, diabetes mellitus y trastornos psíquicos, según puede comprobarse a partir de la información y antecedentes familiares. Estas enfermedades poligénicas o multifactoriales (complejas) suponen la contribución de innumerables genes y también de factores ambientales, que modifican el riesgo de que surja una enfermedad (cap. 63). Los estudios de asociación de genoma completo (GWAS: *Genome Wide Association Study*) han identificado numerosos loci asociados a enfermedad y están proporcionando nueva información de la arquitectura alélica de los rasgos complejos.

El cáncer posee una base genética debido a que es consecuencia de mutaciones somáticas adquiridas en los genes que controlan la proliferación celular, la apoptosis y la diferenciación (cap. 83). Además, la aparición de muchos tipos de cánceres guarda relación con una predisposición hereditaria. La prevalencia de enfermedades de origen genético, en combinación con su gravedad y naturaleza crónica, tiene costos económicos, sociales y emocionales muy altos para la sociedad.

Históricamente, la genética se ha centrado en los trastornos cromosómicos y metabólicos, como lo refleja la disponibilidad de técnicas para diagnosticar estas condiciones. Por ejemplo, resulta posible diagnosticar determinadas enfermedades, como la trisomía 21 (síndrome de Down) o la monosomía X (síndrome de Turner), mediante la citogenética (cap. 62). De la misma manera, se han detectado múltiples trastornos metabólicos (p. ej., fenilcetonuria o hipercolesterolemia familiar) con ayuda de los análisis bioquímicos. Los últimos adelantos acontecidos en las técnicas diagnósticas basadas en el DNA han traspasado el campo de la genética para abarcar casi todas las especialidades médicas. Por lo que se refiere, por ejemplo, a la cardiología, se está definiendo la base molecular de las miocardiopatías hereditarias y de los defectos de los canales iónicos que predisponen a las arritmias (caps. 233 y 238). En neurología, la genética ha revelado la fisiopatología de un número sorprendente de trastornos neurodegenerativos (cap. 366). El campo de la hematología ha evolucionado de manera espectacular, desde la descripción genética incipiente de las hemoglobinopatías, hasta los conocimientos actuales sobre la base molecular de los defectos de la membrana eritrocítica, los trastornos de coagulación y las afecciones trombóticas (caps. 104 y 116).

Los nuevos conceptos derivados de los estudios genéticos aclaran la patogenia de trastornos anteriormente confusos. Así, aunque existen muchos defectos genéticos que provocan neuropatías periféricas, la falta de plegamiento normal de las vainas de mielina suele constituir una vía final común (cap. 384). Se conocen varias causas genéticas de obesidad que, en principio, convergen en una vía fisiológica donde intervienen los productos del polipéptido proopiomelanocortina y el receptor MC4R, lo que permite identificar un mecanismo esencial para el control del apetito (cap. 77). Lo mismo sucede con un grupo de formas genéticamente distintas de la enfermedad de Alzheimer, muchas de las cuales determinan la formación de ovillos neurofibrilares (cap. 371). La identificación de genes defectuosos ha permitido detectar vías celulares que intervienen en procesos fisiológicos fundamentales. Cabe citar, a título de ejemplo, la identificación del gen regulador de la conductancia de la fibrosis quística (CFTR, *cystic fibrosis conductance regulator*), el gen de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) (que codifica la distrofina) y el gen del receptor del factor de crecimiento fibroblástico 3 (FGFR3, *fibroblast growth factor receptor-3*), del que depende el enanismo (dwarfinismo) acondroplásico. Asimismo, la (sobre)expresión transgénica y los modelos genéticos “altamente específicos” de integración de supresiones que bloquean el gen (*knock-out*) y otras que entrañan la integración de mutaciones escogidas en los genes preseleccionados (*knock-in*) han permitido conocer mejor la actividad fisiológica de los genes.

La asombrosa rapidez con que surge la nueva información genética impone un nuevo reto a los médicos, a los profesionales de la salud en general y a los investigadores en ciencias básicas. La terminología y las técnicas utilizadas en esa indagación evolucionan sin cesar. Innumerables datos genéticos están ya en bases de datos o se publican en revistas de ciencias básicas. Las bases de datos permiten fácil acceso al cúmulo siempre creciente de información acerca del genoma humano, enfermedades de origen genético y las técnicas desarrolladas en este terreno (cuadro 61-1). Un buen ejemplo es el catálogo *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM), un compendio muy amplio y en continua evolución que aborda miles de trastornos monogénicos (cuadro 61-1). Este refinamiento dinámico de la bioinformática ha simplificado el acceso a este torrente al parecer inacabable de nueva información.

### ■ CROMOSOMAS Y REPLICACIÓN DEL DNA

#### Organización del DNA en cromosomas

**Tamaño del genoma humano** El genoma humano se reparte en 23 cromosomas distintos, que consisten en 22 autosomas (numerados del uno al 22) y en los cromosomas sexuales X e Y. Las células adultas son *diploides*, es decir, contienen dos juegos homólogos de 22 autosomas y una pareja de cromosomas sexuales. Las mujeres poseen dos cromosomas X (XX), mientras que los varones disponen de un cromosoma X y de un cromosoma Y (XY). A causa de la meiosis, las células germinales (espermatozoides y ovocitos) son haploides y contienen un juego de 22 auto-

**CUADRO 61-1** Algunas bases de datos importantes en genómica en trastornos genéticos

Sitio	URL	Comentario
National Center for Biotechnology Information (NCBI)	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/</a>	Amplio acceso a información genómica y biomédica, literatura (PubMed), bases de datos de secuencias, programas informáticos para análisis de nucleótidos y proteínas. Enlaces extensos con otras bases de datos, recursos de genomas y tutoriales.
National Human Genome Research Institute	<a href="http://www.genome.gov/">http://www.genome.gov/</a>	Enlaces de la red que incluyen información sobre la secuencia del genoma humano, genomas de otros organismos e investigación genómica.
Ensembl Genome (navegador)	<a href="http://www.ensembl.org">http://www.ensembl.org</a>	Mapas e información de secuencias de genomas de eucariotas.
Online Mendelian Inheritance in Man	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim</a>	Compendio informático de enfermedades mendelianas y genes humanos que originan trastornos genéticos.
Office of Biotechnology Activities National Institutes of Health	<a href="http://oba.od.nih.gov/oba">http://oba.od.nih.gov/oba</a>	Información sobre el DNA recombinante y transferencia génica. Aspectos médicos, éticos, legales y sociales planteados por los estudios genéticos. Aspectos médicos, éticos, legales y sociales planteados por el xenotrasplante.
American College of Medical Genetics	<a href="http://www.acmg.net/">http://www.acmg.net/</a>	Vínculos extensos con otras bases de datos importantes en el diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades genéticas.
Cancer Genome Anatomy Project (CGAP)	<a href="http://cgap.nci.nih.gov/">http://cgap.nci.nih.gov/</a>	Información sobre perfiles de expresión génica de células normales, precancerosas y cancerosas.
GeneTests	<a href="http://www.genetests.org/">http://www.genetests.org/</a>	Directorio internacional de laboratorios dedicados a estudios genéticos y clínicas de diagnóstico prenatal. Revisiones y materiales educativos.
Genomes Online Database (GOLD)	<a href="http://www.genomesonline.org/">http://www.genomesonline.org/</a>	Información sobre genomas publicados y no publicados.
HUGO, Nomenclatura de Genes	<a href="http://www.genenames.org/">http://www.genenames.org/</a>	Nombres y símbolos de genes.
MITOMAP, base de datos del genoma mitocondrial humano	<a href="http://www.mitomap.org/">http://www.mitomap.org/</a>	Compendio de polimorfismos y mutaciones del DNA mitocondrial humano.
Enfermedades mitocondriales	<a href="http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/mitosyn.html">http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/mitosyn.html</a>	Revisión de síndromes clínicos asociados con mutaciones de mtDNA.
Secuencias de repeticiones de DNA y enfermedades	<a href="http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/mother/dnarep.htm">http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/mother/dnarep.htm</a>	Revisión de síndromes clínicos asociados con repetidos del DNA.
Online Mendelian Inheritance in Animals (OMIA)	<a href="http://omia.angis.org.au/">http://omia.angis.org.au/</a>	Compendio informático de enfermedades mendelianas en animales.
The Jackson Laboratory	<a href="http://www.jax.org/">http://www.jax.org/</a>	Información sobre modelos murinos y el genoma del ratón.
International HapMap Project	<a href="http://www.hapmap.org/">http://www.hapmap.org/</a>	Catálogo de haplotipos en diferentes grupos étnicos que son importantes en estudios de asociación y farmacogenómica.
Nuclear Receptor Signaling Atlas	<a href="http://nursa.org">http://nursa.org</a>	Atlas de receptores nucleares, correguladores y ligandos.
Dolan DNA Learning Center, Cold Spring Harbor Laboratories	<a href="http://www.dnalc.org/">http://www.dnalc.org/</a>	Material educativo sobre enfermedades genéticas seleccionadas, DNA, eugenesia y origen genético.
The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (OMMBID)	<a href="http://www.ommbid.com/">http://www.ommbid.com/</a>	Versión informática del texto completo de <i>The Metabolic and Molecular Bases on Inherited Disease</i> .

**Nota:** Las bases de datos están en evolución constante. Se puede identificar información pertinente si se utilizan vínculos incluidos en algunas bases de datos seleccionadas. Se han publicado instrucciones para utilizar las bases de datos propias del genoma [Nat Genet 32(Suppl):1-79, 2002].

somas más uno de los cromosomas sexuales. En el momento de la fecundación, se reconstituye el genoma diploide mediante el pareamiento de los cromosomas homólogos de la madre y del padre. En cada división celular (mitosis), los cromosomas se replican, porean (aparean), segregan y dividen en las dos células hijas (cap. 62).

Aunque se desconoce el número exacto de genes codificados por el genoma humano, las estimaciones actuales predicen casi 23 000 a 25 000 genes que codifican proteínas, un número que es sustancialmente menor que el predicho inicialmente. Un *gen* es una unidad funcional regulada por la transcripción (véase más adelante en este capítulo) que codifica un producto de RNA, el cual en la mayor parte de los casos, pero no siempre, es traducido en una proteína que realiza actividad intracelular o extracelular. De forma histórica, los genes se identificaban

por los rasgos específicos que se transmitían de una generación a la siguiente. Con frecuencia creciente se les ha caracterizado con base en su expresión en varios tejidos (transcriptoma). El número de los genes no alcanza a estimar en su nivel real la complejidad de la expresión genética, dado que genes únicos pueden generar innumerables productos de mRNA obtenidos por corte y empalme (*spliced*), que después de su traducción se convertirán en proteínas que entonces se someterán a una modificación compleja, como la fosforilación. La *proteómica*, estudio del proteoma por medio de tecnología de separación e identificación proteínica a gran escala, se ocupa de la variación y la función de proteínas. En forma similar, el campo de la *metabolómica* se orienta a identificar la composición y las modificaciones del *metaboloma*, que es complemento de moléculas de bajo peso molecular, de las cuales muchas



participan en diversas funciones metabólicas. El *microbioma* humano se refiere a la constelación de virus, bacterias y hongos, que colonizan varios tejidos humanos (cap. 64). La caracterización global del microbioma ha sido posible gracias a la disponibilidad de métodos de secuenciación de alto rendimiento de DNA (*high-throughput DNA-sequencing*). Los análisis de genómica, proteómica, metabolómica y del microbioma, son altamente dependientes de la bioinformática y están comenzando a revelar cómo las alteraciones fisiológicas o patológicas afectan a *redes modulares* más que a vías lineales (cap. e19).

El DNA humano está compuesto por aproximadamente 3 billones de pares de bases (bp, *base pairs*) de DNA por genoma haploide. De ordinario, la longitud del DNA se mide en unidades de 1 000 bp (kb, kilobases) o de 1 000 000 de bp (Mb, megabases). No todo el DNA codifica genes. De hecho, los genes constituyen sólo entre 10 y 15% del DNA. Gran parte del DNA restante está formado por secuencias muy repetitivas, cuya función apenas se conoce. Estas regiones repetitivas de DNA y otras secuencias no repetitivas ni codificadoras podrían desempeñar una función estructural en el empaquetamiento del DNA en cromatina (DNA unido a las proteínas histonas y a los cromosomas) (fig. 61-1). Si sólo se expresara 10% del DNA, y dado que existen 25 000 genes, la longitud media de cada gen sería de alrededor de 12 kb. Aunque muchos genes se aproximan a este tamaño, las medidas fluctúan en un intervalo bastante amplio. Por ejemplo, algunos genes miden tan sólo varios cientos de pares de bases, mientras que otros (como el gen *DMD*) son enormes (2 Mb).

**Estructura del DNA** Cada gen está compuesto por un polímero lineal de DNA. El DNA constituye una hélice de dos cadenas formada por cuatro bases distintas: adenina (A), timina (T), guanina (G) y citosina (C). La adenina se aparea con la timina y la guanina con la citosina mediante puentes de hidrógeno que se tienden por la doble hélice. El DNA posee diversas características notables que lo convierten en elemento ideal para la transmisión de la información genética. Se trata de una estructura relativamente estable, por lo menos en comparación con el RNA o con las proteínas. Las dos cadenas del DNA y la complementariedad estricta de sus pares de bases propician una replicación fiel durante la división celular. Como se describe más adelante, la complementariedad posibilita además la transmisión de información de los genes del DNA al RNA y de éste a las proteínas (fig. 61-2). El RNA mensajero (mRNA) está codificado por la denominada hebra codificadora de la doble hélice del DNA y se traduce en proteínas por acción de los ribosomas.

La presencia de cuatro bases distintas confiere al DNA una diversidad genética sorprendente. Las bases de DNA de la región de los genes encargada de codificar las proteínas se disponen en codones, es decir, tripletes que especifican un aminoácido concreto. En principio, las cuatro bases se pueden disponer en 64 tripletes o codones diferentes ( $4^3$ ). Cada codón especifica uno de los 20 aminoácidos distintos o una señal reguladora, como el inicio y el fin de la traducción. El código genético tiene carácter degenerado, dado que existen más codones que aminoácidos; la mayor parte de los aminoácidos se puede especificar por varios codones distintos. La disposición de los codones en combinaciones y longitudes diversas explica la enorme diversidad de la estructura primaria de las proteínas generadas.

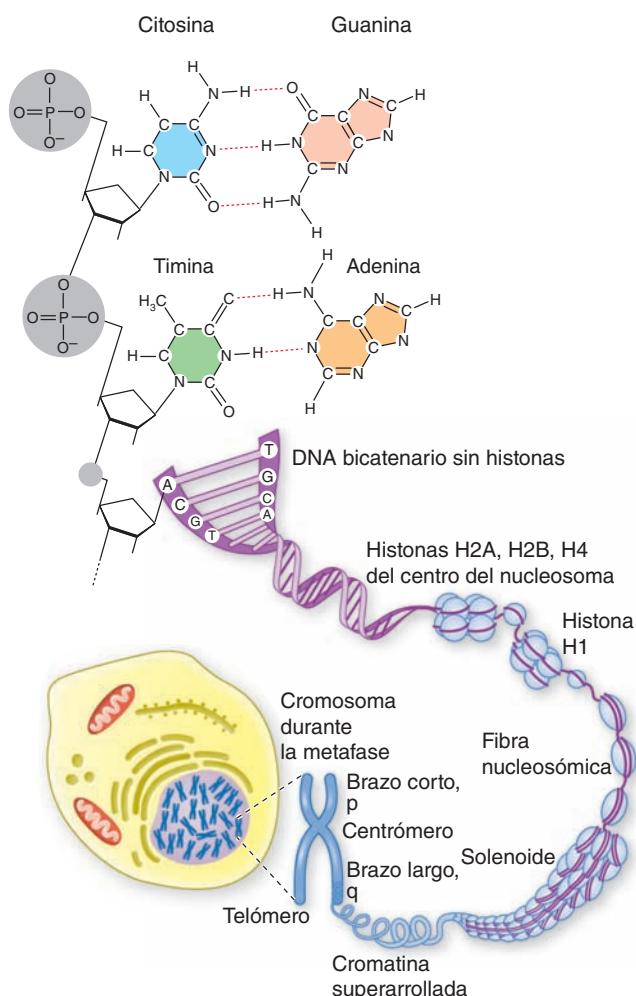
### Replicación del DNA y mitosis

La información genética del DNA se transmite a las células hijas de dos maneras: 1) las células somáticas se dividen por mitosis, con lo que el genoma diploide ( $2n$ ) se replica íntegramente junto con la división celular y 2) las células germinales (espermatozoides y óvulos) sufren meiosis, proceso donde los cromosomas diploides ( $2n$ ) se reducen al estado haploide ( $1n$ ) (cap. 62).

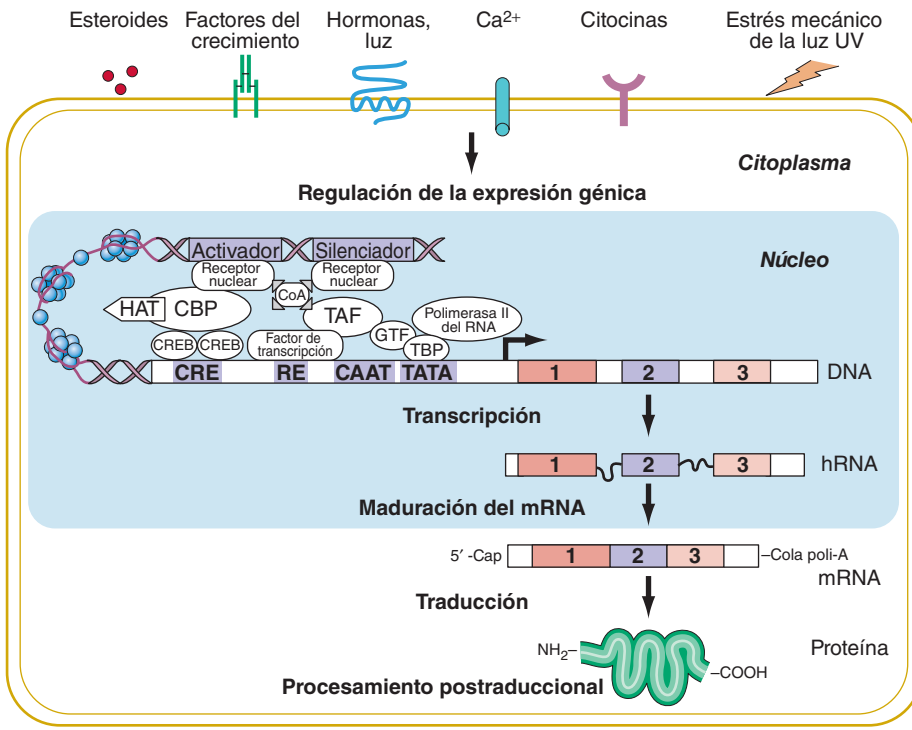
Antes de la mitosis, las células abandonan la fase quiescente, o  $G_0$ , y entran en el ciclo celular (cap. 84). Tras superar un punto de control crítico en la fase  $G_1$ , pasan a la fase de síntesis de DNA (fase S), durante la cual se replica el DNA de cada cromosoma y se obtienen dos pares de cromátidas hermanas ( $2n \rightarrow 4n$ ). La síntesis del DNA exige una fidelidad estricta para no transmitir errores a las siguientes generaciones celulares. Entre las anomalías genéticas originadas por errores en el apareamiento o en la reparación del DNA se encuentran el xeroderma pigmentoso, el síndrome de Bloom, la ataxia telangiectasia y el cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (HNPCC, *hereditary nonpolyposis colon cancer*). Muchos de estos trastornos predisponen claramente a los tumores por la rápida aparición de mutaciones adicionales (cap. 83). Una vez finalizada la síntesis del DNA, las células se trasladan a la fase  $G_2$  y se establece un segundo punto de control antes de la mitosis. En este estadio, los cromosomas se condensan y se alinean a lo largo de la placa ecuatorial durante la metafase. Las dos cromátidas hermanas idénticas (unidas en el centrómero) se separan y migran a los polos opuestos de la célula (fig. 61-3). Una vez formada una membrana nuclear alrededor de los grupos separados de cromátidas, la célula se divide y se forman dos células hijas, con lo que se recupera el estado diploide ( $2n$ ).

### Reparto y segregación de los genes durante la meiosis

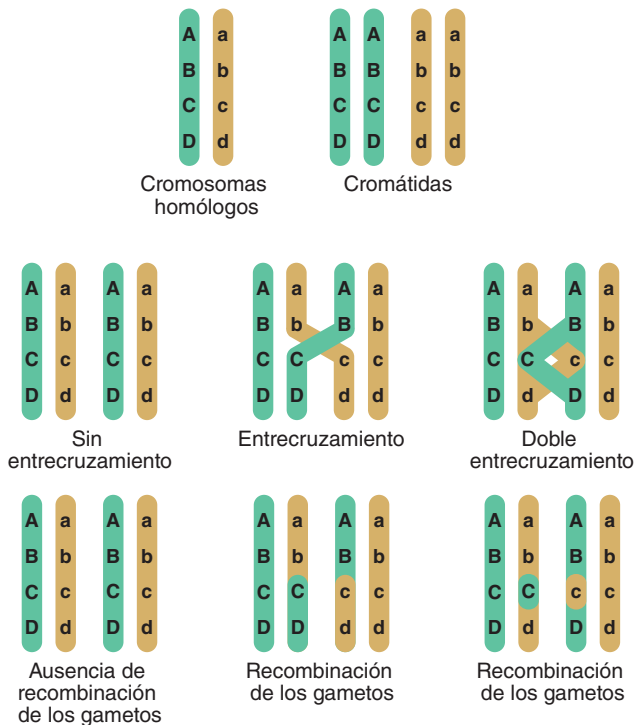
La meiosis se limita de manera exclusiva a las células germinales de las gónadas. Comparte ciertas características con la mitosis, aunque consta de dos fases distintas de división celular durante las que se reduce el número de cromosomas al estado haploide. Asimismo, se produce una recombinación activa que genera la diversidad genética. Durante la primera división celular, se forman dos cromátidas hermanas ( $2n \rightarrow 4n$ ) de cada par de cromosomas y tiene lugar un intercambio de DNA entre los cromosomas homólogos paterno y materno. Durante este proceso se forman *quiasmas*, es decir, estructuras que corresponden a los segmentos de DNA cruzados entre los homólogos materno y paterno (fig.



**Figura 61-1 Estructura de la cromatina y de los cromosomas.** La cromatina se compone de DNA bicatenario que rodea las proteínas de tipo histona y no histona formando nucleosomas. Los nucleosomas se organizan a su vez en estructuras solenoides. Los cromosomas adoptan su estructura característica, un brazo corto (p) y un brazo largo (q), durante la metafase del ciclo celular.



**Figura 61-2 Flujo de la información genética.** Múltiples señales extracelulares activan las cascadas de señalización intracelular que desembocan en una regulación alterada de la expresión génica por medio de la interacción de los factores de transcripción con las regiones reguladoras de los genes. La RNA polimerasa transcribe el DNA en RNA que es procesado a mRNA tras la eliminación de las secuencias intrónicas. El mRNA se traduce en una cadena polipeptídica y forma la proteína madura después del procesamiento postraduccional. HAT, histona acetiltransferasa (*histone acetyl transferase*); CBP, proteína de unión a CREB; CREB, proteína de unión al elemento de respuesta al AMP cíclico; CRE, elemento de respuesta al AMP cíclico (*cyclic AMP responsive element*); CoA, coactivador; TAF, factores asociados a TBP (*TBP-associated factors*); GTF, factores de transcripción general (*general transcription factors*); TBP, proteína de unión a TATA; TATA, secuencia TATA; RE, elemento de respuesta (*response element*); NH<sub>2</sub>, aminoterminal; COOH, carboxiterminal.



**Figura 61-3 Entrecruzamiento y recombinación genética.** Durante la formación de quiasmas, una de las cromátidas hermanas de uno de los cromosomas se aparea con otra de las cromátidas del cromosoma homólogo. La recombinación genética se produce mediante entrecruzamiento y da por resultado segmentos cromosómicos recombinantes y no recombinantes en los gametos. La recombinación, junto con la segregación aleatoria de los cromosomas maternos y paternos, contribuye a la diversidad genética y constituye la base del concepto de ligamiento.

61-3). En general, sucede por lo menos un sobrecruzamiento en cada brazo cromosómico; la recombinación es más frecuente en la meiosis femenina que en la masculina. Luego, los cromosomas se segregan al azar. Dado que hay 23 cromosomas, caben  $2^{23}$  (más de ocho millones) posibles combinaciones cromosómicas. Junto con los intercambios genéticos que tienen lugar durante la recombinación, la segregación cromosómica da lugar a una enorme diversidad y cada gameto se puede considerar único desde una perspectiva genética. El proceso de recombinación y la segregación independiente de los cromosomas constituyen la base de los estudios de ligamiento, en los que se intenta correlacionar la herencia de determinadas regiones cromosómicas (o genes ligados) con la presencia de una enfermedad o de un rasgo genético (véase más adelante en este capítulo).

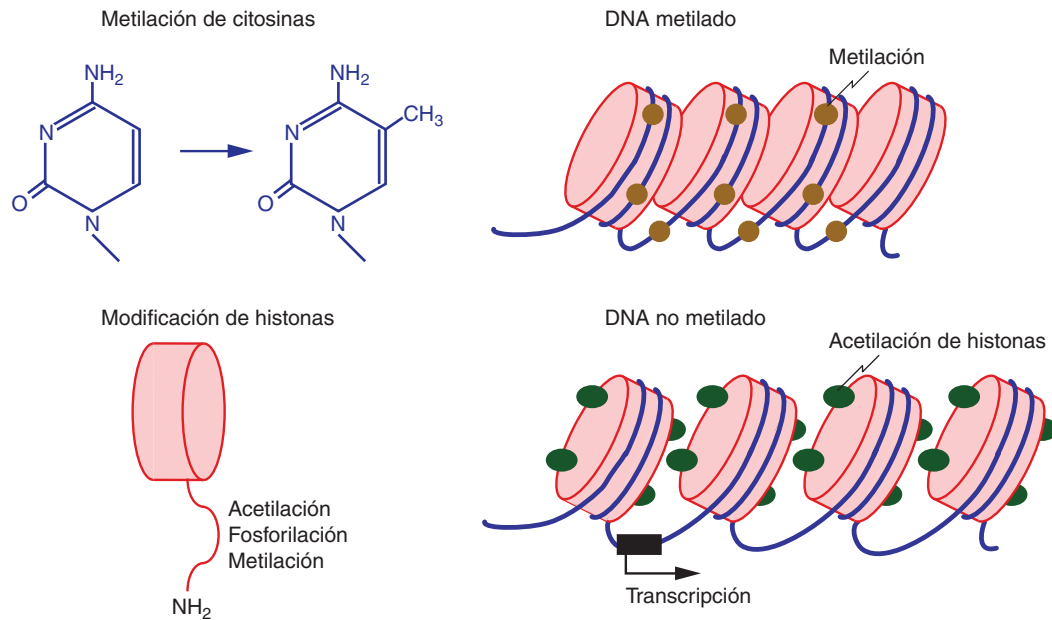
Después de la primera división meiótica, de la que resultan dos células hijas ( $2n$ ), las dos cromátidas de cada cromosoma se separan en una segunda división meiótica y originan cuatro gametos con estado haploide ( $1n$ ). Cuando el espermatozoide fecunda el óvulo, los dos grupos haploides se combinan, con lo que se restablece el estado diploide ( $2n$ ) del cigoto.

## ■ REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA

Los mecanismos que regulan la expresión génica desempeñan una misión crítica en la función de los genes. La transcripción de los genes está controlada fundamentalmente

por *factores de transcripción* que se unen a secuencias de DNA contenidas en las regiones reguladoras de los genes. Como se describe más adelante, las mutaciones de los factores de transcripción provocan un número significativo de trastornos genéticos. La expresión génica también depende de *acontecimientos epigenéticos* (*epigenética*). Las modificaciones del DNA y de las histonas pueden ocasionar la activación o el silenciamiento de la expresión génica (fig. 61-4). Éstos incluyen cambios heredables como la inactivación del cromosoma X y la impronta, y alteraciones dinámicas en respuesta a influencias ambientales como dieta, edad o fármacos. La *epigenómica* estudia los cambios epigenéticos a lo largo del genoma completo en una célula u organismo. Las consecuencias de la impronta genómica se manifiestan en diversos trastornos genéticos, como el síndrome de Prader-Willi (hipotonía neonatal, retraso del desarrollo, obesidad, talla corta e hipogonadismo) y la osteodistrofia hereditaria de Albright (resistencia a la hormona paratiroidea, talla baja, braquidactilia, resistencia a otras hormonas en determinados subtipos). Las modificaciones adquiridas en la metilación del DNA ocurren durante el desarrollo y se encuentran en las células cancerosas, probablemente contribuyendo al desarrollo y progresión de éste. Una gran parte de los estudios de la expresión génica se ha centrado en los elementos del DNA génico que regulan la transcripción. No obstante, conviene recordar que la expresión génica requiere una serie de pasos como el procesamiento del mRNA, la traducción de proteínas y diversas modificaciones postraduccionales, todos ellos sometidos a regulación activa (fig. 61-2).

El campo de la *genómica funcional* se basa en el concepto de que el conocimiento de las alteraciones de la expresión génica en diversas situaciones fisiológicas y patológicas permitirá conocer los procesos subyacentes, y al revelar algunos perfiles de expresión génica, los datos en cuestión pueden ser de utilidad diagnóstica y terapéutica. También se conoce como *transcriptómica* al estudio a gran escala de perfiles de expresión, que aprovecha tecnologías de micromatrices y matrices de cuentas, porque ha recibido el nombre de *transcriptoma* el número o complemento de mRNA transcrito por el genoma celular.



**Figura 61-4** Modificaciones epigenéticas del DNA e histonas. La metilación de residuos de citosina se asocia con el silenciamiento génico. La metilación de ciertas regiones genómicas es heredada (impronta) y participa en el silenciamiento de uno de los dos cromosomas X en mujeres (inactivación del X). Las alteraciones de la metilación también pueden ser adquiridas (p. ej., en células cancerosas). Las modificaciones covalentes postraduccionales de las histonas y otras proteínas, desempeñan una función importante en modificar la estructura de la cromatina y por lo tanto en la transcripción. Las histonas pueden ser modificadas de manera reversible en sus

extremos amino-terminales, que protuyen de la partícula central del nucleosoma, mediante acetilación de lisinas, fosforilación de serinas o por metilación de residuos de lisina y arginina. Por ejemplo, la acetilación de histonas por acetilasas de histonas (HAT), produce desenrollamiento de la cromatina y acceso a los factores transcripcionales. En cambio, la desacetilación por histonas desacetilasas (HDAC) da como resultado la compactación de la estructura de la cromatina y en consecuencia el silenciamiento de la transcripción.

**Estructura de los genes**

El producto génico es, generalmente, una proteína, pero en ocasiones se trata de un RNA no traducido (p. ej., microRNA). Los *exones* se definen como la porción de los genes que acaba uniéndose mediante corte y empalme para formar el mRNA. Los *intrones* hacen referencia a las regiones espaciadoras entre los exones que desaparecen (o unen por corte y empalme) del RNA precursor durante el procesamiento del RNA. El locus del gen también consta de regiones esenciales que controlan su expresión (fig. 61-2).

El número de secuencias de DNA y de factores de transcripción que regulan la transcripción es mayor de lo que se sospechaba. Casi todos los genes contienen por lo menos de 15 a 20 elementos reguladores diferenciados situados a no más de 300 bp del lugar en el que inicia la transcripción. Esta región promotora tan compacta posee a menudo puntos de unión para factores de transcripción ubicuos, como la proteína de unión a la secuencia CAAT o al potenciador (C/EBP), la proteína de unión al elemento de respuesta a AMP cíclico (CREB, *cyclic AMP response element-binding*), el factor promotor selectivo 1 (Sp-1, *selective promoter factor 1*) o la proteína activadora 1 (AP-1, *activator protein 1*). No obstante, a veces a estas secuencias se unen factores que intervienen en la expresión propia de la célula. Por ejemplo, las proteínas básicas con hélice-asa-hélice (bHLH, *basic helix-loop-helix*), se unen a las secuencias cajas E de los promotores de los genes miógenos, mientras que el factor esteroideogénico 1 (SF-1, *steroidogenic factor 1*) lo hace a un lugar específico de reconocimiento de la región reguladora de varios genes de enzimas que participan en la esteroideogénesis. En ocasiones, los elementos reguladores esenciales residen a distancia del promotor proximal. Los genes de la globina y de la inmunoglobulina, por ejemplo, contienen *regiones reguladoras del locus* alejadas varias kilobases de las secuencias estructurales del gen. Los grupos específicos de los factores de transcripción que se unen a estas secuencias promotoras y potenciadoras proporcionan un código combinatorio para regular la transcripción. Por eso, factores relativamente ubicuos interaccionan con otros más restringidos para que cada gen se exprese y regule de forma singular que depende del estado de desarrollo, tipo celular y múltiples estímulos extracelulares. Los factores de transcripción que se unen al DNA sólo representan, en realidad, el primer escalón regulador. Otras proteínas

(*coactivadoras* y *correpresoras*) interaccionan con los factores de transcripción unidos al DNA y generan grandes complejos reguladores. Estos complejos están controlados por muy diversas vías de señalización celular, como fosforilación, acetilación, sumoilación y ubiquitinación. Por último, los factores de transcripción reclutados interaccionan y estabilizan los componentes del complejo basal de transcripción ensamblado en la caja TATA y en la región iniciadora. Este complejo basal de factores de transcripción consta de más de 30 proteínas distintas. La transcripción génica tiene lugar cuando la RNA polimerasa comienza a sintetizar RNA a partir de plantilla del DNA. Un número creciente de enfermedades genéticas identificadas implica la participación de factores de transcripción (cuadro 61-2).

En todos los dominios de un gen surgen mutaciones (fig. 61-5). La mutación puntual que se presenta dentro de la región de codificación, causa la sustitución de un aminoácido si se altera el codón. Las mutaciones de ese tipo que introducen de manera prematura un codón de parada dan por resultado una proteína truncada. Deleciones grandes pueden afectar a un gen de manera parcial o total, en tanto que las deleciones y las inserciones pequeñas alteran el marco de lectura si no representan un múltiplo de tres bases. Estas mutaciones de cambio de marco (*frameshift*) originan alteración completa del extremo carboxi. Las mutaciones en las regiones reguladoras o intrónicas pueden originar la expresión o el corte y empalme alterados de genes. En la figura 61-6 se incluyen algunos ejemplos.

**CLONACIÓN Y SECUENCIACIÓN DEL DNA**

La descripción de las técnicas del DNA recombinante, la metodología empleada para la manipulación, análisis y caracterización de los segmentos de DNA está fuera de los objetivos del presente capítulo. En la actualidad, estos métodos se utilizan ampliamente en el diagnóstico genético y molecular.

**RATONES TRANSGÉNICOS COMO MODELOS DE ENFERMEDADES GENÉTICAS**

Se han estudiado en detalle algunos organismos que sirven de modelos genéticos, como *Mus musculus* (ratón), *Drosophila melanogaster* (mosca



**CUADRO 61-2** Ejemplos seleccionados de enfermedades causadas por mutaciones y rearreglos en clases de factores de transcripción

Clase de factor de transcripción	Ejemplo	Enfermedad asociada
Receptores nucleares	Receptor de andrógenos	Insensibilidad completa o parcial a los andrógenos (mutaciones recesivas “de sentido equivocado”) Atrofia muscular espinobulbar (expansión de repetidos CAG)
Proteínas con dedos de cinc	WT1	Síndrome de WAGR: tumor de Wilms, aniridia, malformaciones de vías genitourinarias, retraso mental
Hélice-bucle-hélice básicos	MITF	Síndrome de Waardenburg tipo 2A
Caja homeótica ( <i>Homeobox</i> )	IPF1	Diabetes mellitus tipo 4 del adulto (mutación heterocigota o haploinsuficiencia) Agenesia pancreática (mutación homocigota)
Cremallera (zíper) de leucina	Cremallera (zíper) de leucina retiniana (NRL)	Retinitis pigmentaria autosómica dominante
Proteínas del grupo de gran movilidad ( <i>High mobility group –HMG proteins</i> )	SRY	Reversión sexual
Lengüeta de flecha ( <i>Forkhead</i> )	HNF4 $\alpha$ , HNF1 $\alpha$ , HNF1 $\beta$	Diabetes mellitus tipos 1, 3 y 5 del adulto
Secuencias pares	PAX3	Síndrome de Waardenburg de tipos 1 y 3
Secuencia T	TBX5	Síndrome de Holt-Oram (anomalías del pulgar, defectos de los tabiques interauricular o interventricular, focomelia)
Proteínas de control del ciclo celular	P53	Síndrome de Li-Fraumeni, otros cánceres
Coactivadores	Proteína fijadora de CREB (CBP)	Síndrome de Rubinstein-Taybi
Factores generales de transcripción	Proteína fijadora de TATA (TBP)	Ataxia espinocerebelosa 17 (expansión CAG)
Factor de elongación de transcripción	VHL	Síndrome de von Hippel-Lindau (carcinoma de células renales, feocromocitoma, tumores pancreáticos, hemangioblastomas) Herencia autosómica dominante, inactivación somática del segundo alelo (modelo del doble golpe de Knudson)
“Desmedro” ( <i>runt</i> )	CBFA2	Trombocitopenia familiar con propensión a leucemia mielógena aguda
Proteínas quiméricas causadas por translocaciones	PML-RAR	Leucemia promielocítica aguda Translocación t(15;17)(q22;q11.2-q12)

**Abreviaturas:** CREB, proteína de unión a elementos de respuesta a cAMP; HNF, factor nuclear de hepatocitos; PML, leucemia promielocítica; RAR, receptor de ácido retinoico; SRY, región del Y que determina el sexo; VHL, von Hippel-Lindau.

de la fruta), *Caenorhabditis elegans* (un nematodo), *Saccharomyces cerevisiae* (levadura de panadero) y *Escherichia coli* (bacteria del colon). La posibilidad de utilizar estas especies (tan lejanos en la cadena evolutiva) como modelos genéticos de interés para la fisiología humana refleja una conservación sorprendente de las vías genéticas y de la función génica. Los modelos de ratones transgénicos resultan sumamente valiosos, ya que muchos genes humanos y murinos presentan una estructura y una función similares y, por otro lado, la manipulación del genoma de los ratones es bastante sencilla en comparación con la de otras especies de mamíferos.

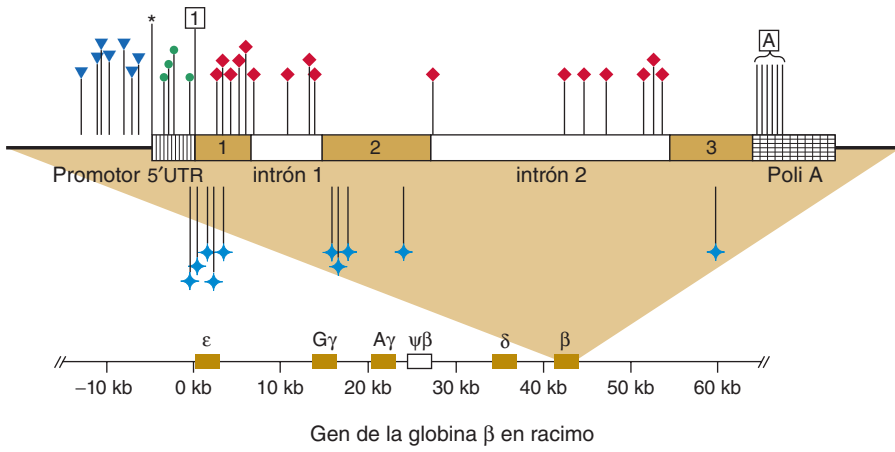
Las técnicas transgénicas aplicadas en el ratón se dividen en dos métodos principales: 1) expresión de un gen por inserción aleatoria en el genoma y 2) delección o mutagénesis dirigidas de un gen, por recom-

binación homóloga con el gen nativo original (técnicas de bloqueo y activación génica) (cuadro 61-3).

La expresión transgénica de los genes resulta útil para estudiar los trastornos sensibles a la dosis génica. Por ejemplo, la sobreexpresión de *PMP22* simula la duplicación frecuente de este gen en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth de tipo IA (cap. 384). La duplicación del gen *PMP22* origina una expresión de grandes cantidades de la proteína 22 de la mielina periférica y este efecto de la dosis causa la neuropatía desmielinizante. La expresión del gen *SRY* propio del cromosoma Y por hembras XX demuestra que la presencia de *SRY* basta para inducir la formación de testículos. Este dato confirma el carácter patógeno de las translocaciones de *SRY* al cromosoma X de las mujeres XX con reversión sexual. La enfermedad de Huntington consiste en un trastorno autosómico dominante provocado por una expansión del triplete repetido CAG que codifica un tracto de poliglutamina. La delección dirigida del gen de la enfermedad de Huntington (HD, *Huntington disease*), no induce ningún trastorno neurológico. En cambio, basta la expresión transgénica de todo el gen o del primer exón con la repetición expandida de poliglutamina para causar múltiples rasgos del trastorno neurológico, lo que indica una ganancia de función de la proteína con la región poliglutámica extendida. Las estrategias transgénicas sirven también como precursoras de la genoterapia. La expresión de distrofina, la proteína que sufre delección en la distrofia muscular de Duchenne, corrige parcialmente el trastorno en el modelo murino de esta enfermedad. La expresión dirigida de oncogenes ha resultado muy valiosa para estudiar los mecanismos tumorales y para generar líneas celulares inmortalizadas. Por ejemplo, la expresión del antígeno T del virus 40 de los simios (SV40, *simian virus 40*) bajo la dirección del promotor de insulina induce la formación de tumores de células de los islotes.

La creación de los modelos de eliminación e inserción génicas se beneficia de la posibilidad de sustituir mediante recombinación un segmento de DNA por otro que sea idéntico (homólogo) o casi idéntico. Este procedimiento permite integrar delecciones que interrumpen el gen (*bloqueo génico*) o mutaciones seleccionadas (*activación génica*) dentro del gen seleccionado. Al parecer, muchas de estas eliminaciones no tienen un fenotipo manifiesto, por las funciones redundantes de otros genes o porque el fenotipo es sutil. Por ejemplo, la delección del gen de la hipoxantina fosforibosiltransferasa (HPRT, *hypoxanthine phosphoribosyltransferase*) (*Hprt*) no causa en el ratón los signos característicos del síndrome de Lesch-Nyhan, porque éstos dependen de la adenina fosforibosiltransferasa (APRT, *adenine phosphoribosyltransferase*) en la vía de reutilización de purinas. La delección del gen del retinoblastoma (*Rb*) que codifica p105 no propicia dicha neoplasia, ni otras que caracterizan al síndrome en el ser humano. Sin embargo, los ratones con una delección combinatoria de algunas proteínas vinculadas con *Rb* mostraron características similares a las del trastorno en seres humanos. Los ejemplos anteriores destacan el hecho de que las funciones de los genes y sus interacciones con el trasfondo genético y el entorno externo no son obligadamente idénticas en ratones y en seres humanos. Por otra parte, la delección de muchos genes permite contar con un modelo muy fiel de los trastornos humanos.

Además de esclarecer la fisiopatología, esos modelos facilitan la creación de tratamientos génicos o farmacéuticos.



**Figura 61-5** Mutaciones puntuales causantes de talasemia β como ejemplo de heterogeneidad alélica. El gen de la globina β se localiza en el conjunto del gen de la globina. Las mutaciones puntuales pueden encontrarse en el promotor, el sitio CAP, la región 5' sin traducir, el codón de inicio, cada uno de los tres exones, los intrones o la señal de poliadenilación. Muchas mutaciones inducen mutaciones de sentido erróneo o finalizadoras, mientras que otras provocan un empalme defectuoso del RNA. En esta figura no se muestran las mutaciones por delección del gen de la globina β ni otras delecciones de mayor tamaño del locus de la globina que también inducen talasemia. ▼, mutaciones del promotor; \*, sitio CAP; ●, 5'UTR; 1, codón de inicio; ◆, maduración defectuosa del RNA; ◆, mutaciones finalizadoras y de sentido erróneo; A, señal poli A.

Existen innumerables variantes de estas estrategias básicas que permiten la expresión o la eliminación de genes en tipos celulares específicos en momentos diferentes del desarrollo o en niveles diversos. En consecuencia, la tecnología transgénica se ha erigido en una estrategia de enorme utilidad para definir los efectos fisiológicos de la delección o la sobreexpresión de un gen, y sirve también como modelo genético peculiar para esclarecer la fisiopatología o ensayar tratamientos. Además de los modelos animales transgénicos, las mutaciones naturales en ratones y otras especies siguen aportando datos fundamentales para conocer mejor las enfermedades del ser humano. Gracias a la continua ampliación de los bancos de datos, se cuenta ahora con un gran compendio de modelos animales de tipo natural y transgénico (cuadro 61-1).

■ REPERCUSIONES DEL PROYECTO DEL GENOMA HUMANO

A mediados del decenio de 1980, el Proyecto del Genoma Humano (HGP) comenzó siendo un intento ambicioso que culminaría en la secuenciación completa del DNA del ser humano. Sus objetivos iniciales fueron: 1) crear mapas genéticos; 2) crear mapas físicos, y 3) reconocer todas las secuencias del DNA en la especie humana. Algunas analogías permiten valorar el alcance del proyecto. Los 23 pares del cromosoma humano codifican 23 000 a 30 000 genes. La longitud total del DNA es de casi 3 billones de bp, un número 1 000 veces mayor que el genoma de *E. coli*. La impresión en papel de las secuencias del DNA humano equivaldría a unos 120 volúmenes de esta obra (*Principios de Medicina Interna de Harrison*).

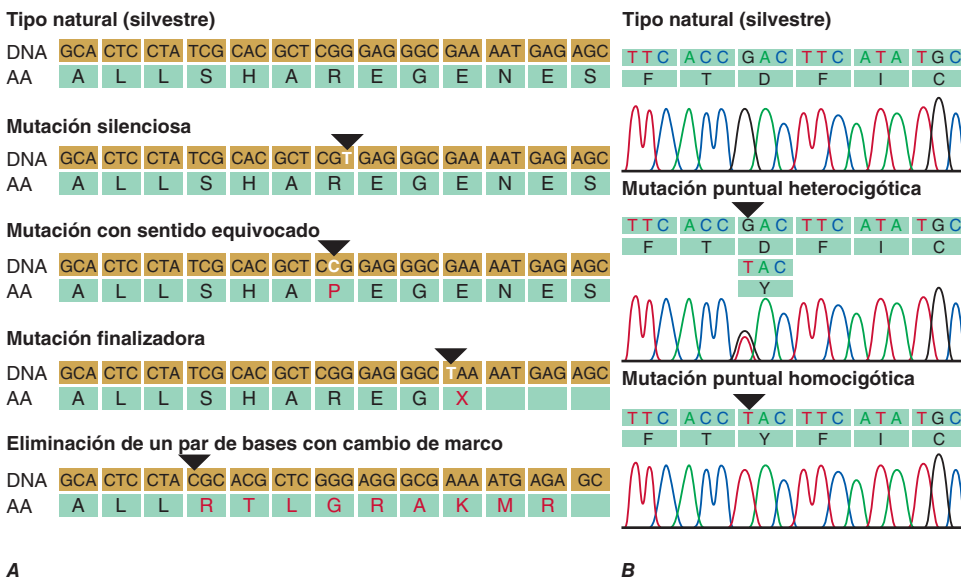
La identificación de los casi 10 millones, de polimorfismos de un sólo nucleótido (SNP, *single nucleotide polymorphisms*) que al parecer integran el genoma humano, ha generado un catálogo de variantes genéticas comunes, propias de personas de orígenes étnicos diversos (fig. 61-7). Los SNP en íntima cercanía se heredan juntos, es decir, están ligados y se les conoce como *haplotipos*, de aquí el nombre HapMap (fig. 61-8). El HapMap describe la naturaleza y sitio de dichos haplotipos de SNP y la forma en que se han distribuido de una persona a otra, a nivel intrapoblacional e interpoblacional. La información de HapMap facilita los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) orientados a dilucidar las interacciones complejas entre múltiples genes y factores del estilo de vida, en enfermedades multifactoriales (véase más adelante en este capítulo). Aún más, los análisis de haplotipo pueden ser útiles para valorar variaciones en las respuestas a medicamentos (*farmacogenómica*) y factores ambientales, y también para anticipar predisposiciones a enfermedades.

La identificación de los casi 10 millones, de polimorfismos de un sólo nucleótido (SNP, *single nucleotide polymorphisms*) que al parecer integran el genoma humano, ha generado un catálogo de variantes genéticas comunes, propias de personas de orígenes étnicos diversos (fig. 61-7). Los SNP en íntima cercanía se heredan juntos, es decir, están ligados y se les conoce como *haplotipos*, de aquí el nombre HapMap (fig. 61-8). El HapMap describe la naturaleza y sitio de dichos haplotipos de SNP y la forma en que se han distribuido de una persona a otra, a nivel intrapoblacional e interpoblacional. La información de HapMap facilita los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) orientados a dilucidar las interacciones complejas entre múltiples genes y factores del estilo de vida, en enfermedades multifactoriales (véase más adelante en este capítulo). Aún más, los análisis de haplotipo pueden ser útiles para valorar variaciones en las respuestas a medicamentos (*farmacogenómica*) y factores ambientales, y también para anticipar predisposiciones a enfermedades.

Secuencia del DNA en seres humanos

La secuencia completa de DNA de cada cromosoma ha permitido elaborar el mapa físico de máxima resolución. La meta original de HGP era obtener una secuencia de DNA de todo el genoma humano y de organismos modelo. Hace algunos años parecía inconcebible conocer toda la

secuencia del genoma humano, pero los progresos técnicos en la secuenciación de dicho ácido y la bioinformática permitieron completar un borrador provisional de dicha secuencia en junio de 2000, mucho antes del 2003, que era el año original que se había planteado como límite. Las secuencias de referencia de alta calidad completadas en 2003, cubrieron algunas deficiencias y disminuyeron ambigüedades residuales, y en mayo de 2006 los responsables del HGP anunciaron haber completado la secuencia de DNA, para el último de los cromosomas humanos. El Proyecto del Genoma Personal (PGP, *Personal Genome Project*) emprendido en 2006 busca secuenciar de manera completa el genoma de varios individuos y asociarlo con la información física y de salud, para mejorar nuestro conocimiento de la (pato)fisiología humana. Se espera que en un futuro cercano, gracias a la gama de avances técnicos en la secuenciación del DNA y en el análisis computacional, se pueda reducir el costo de la secuenciación del



**Figura 61-6** A. Ejemplos de mutaciones. La cadena codificante se señala con la secuencia de aminoácidos codificada. B. Cromatograma de análisis por secuencia después de amplificación de DNA genómico por medio de la reacción en cadena de la polimerasa.

**CUADRO 61-3** Animales modificados genéticamente

Descripción común	Principio técnico	Comentarios
Transgénicos	Inyección de un transgén pronuclear	Técnica de uso frecuente Estructuras genómicas de DNA o cDNA Integración aleatoria de un transgén Número variable de copias del transgén Expresión variable en cada fundador individual Modelos de ganancia de función por sobreexpresión que emplea promotores tejido-específicos Modelos de pérdida de función que utilizan transgenes negativos antisentido y dominantes Posible expresión inducible (tetraciclina, ecdisona) Aplicable a varias especies
(Bloqueo génico) Recombinación ablativa selectiva	Sustitución de un gen funcional por un gen inactivo, mediante recombinación homóloga en células madre embrionarias	Se utiliza predominantemente en ratones Es posible la recombinación ablativa tejido-específica (Cre/lox) Es posible la ausencia de fenotipo, por redundancia
(Activación génica) Recombinación mutacional específica	Introducción de mutación(es) sutil(es) en gen al sustituir el gen endógeno por otro que porta una mutación específica Recombinación homóloga en células primordiales embrionarias	Se usa predominantemente en ratones Se pueden modelar con precisión enfermedades de humanos
Genética por mutación primaria	Mutaciones creadas aleatoriamente por medio de ENU ( <i>N</i> -etil- <i>N</i> -nitrourea)	Selección de fenotipos seguida de caracterización genética Útil para identificar genes nuevos
Cepas congénitas	Unión de una cepa <i>donante</i> endogámica con un fenotipo de enfermedad, con otra <i>receptora</i> endogámica para definir la región genómica de la que surge la enfermedad	Útil para mapear genes patógenos
Clonación	Introducción de un núcleo en óvulos enucleados (transferencia nuclear)	Útil en algunas especies de mamíferos incluidos ovejas (Dolly), ratones, vacas, monos Clonación de individuos genéticamente idénticos Puede modificar la duración de la vida Problemas éticos

genoma humano completo, a aproximadamente 1 000 dólares. Además del genoma humano, se ha hecho secuenciación completa (~1 000) o parcial (~5 500) de numerosos organismos [*Genomes Online Database* (GOLD); cuadro 61-1]. Entre otros, incluye a eucariotas como el hombre y el ratón; *S. cerevisiae*, *C. elegans* y *D. melanogaster*; bacterias (como *E. coli*); y arqueobacterias, virus, organelos (mitocondrias, cloroplastos) y plantas (*Arabidopsis thaliana*). La información obtenida, junto con progresos tecnológicos y refinamiento de bioinformática computacional, permitió la transición rápida desde el estudio de genes solos hasta genomas completos. La orientación actual nacida de HGP incluye entre otras: 1) comparación de los genomas completos (*genómica comparativa*); 2) el estudio de la expresión de RNA a gran escala (*genómica funcional*) y de proteínas (*proteómica*) para detectar diferencias en diversos tejidos en el sujeto sano y el enfermo; 3) la definición de la variación de una persona a otra, por la elaboración de catálogos de variaciones secuenciales y de SNP (proyecto HapMap), y el Proyecto del Genoma Personal, y 4) la identificación de genes que pueden ser decisivos para la génesis de enfermedades poligénicas y multifactoriales.

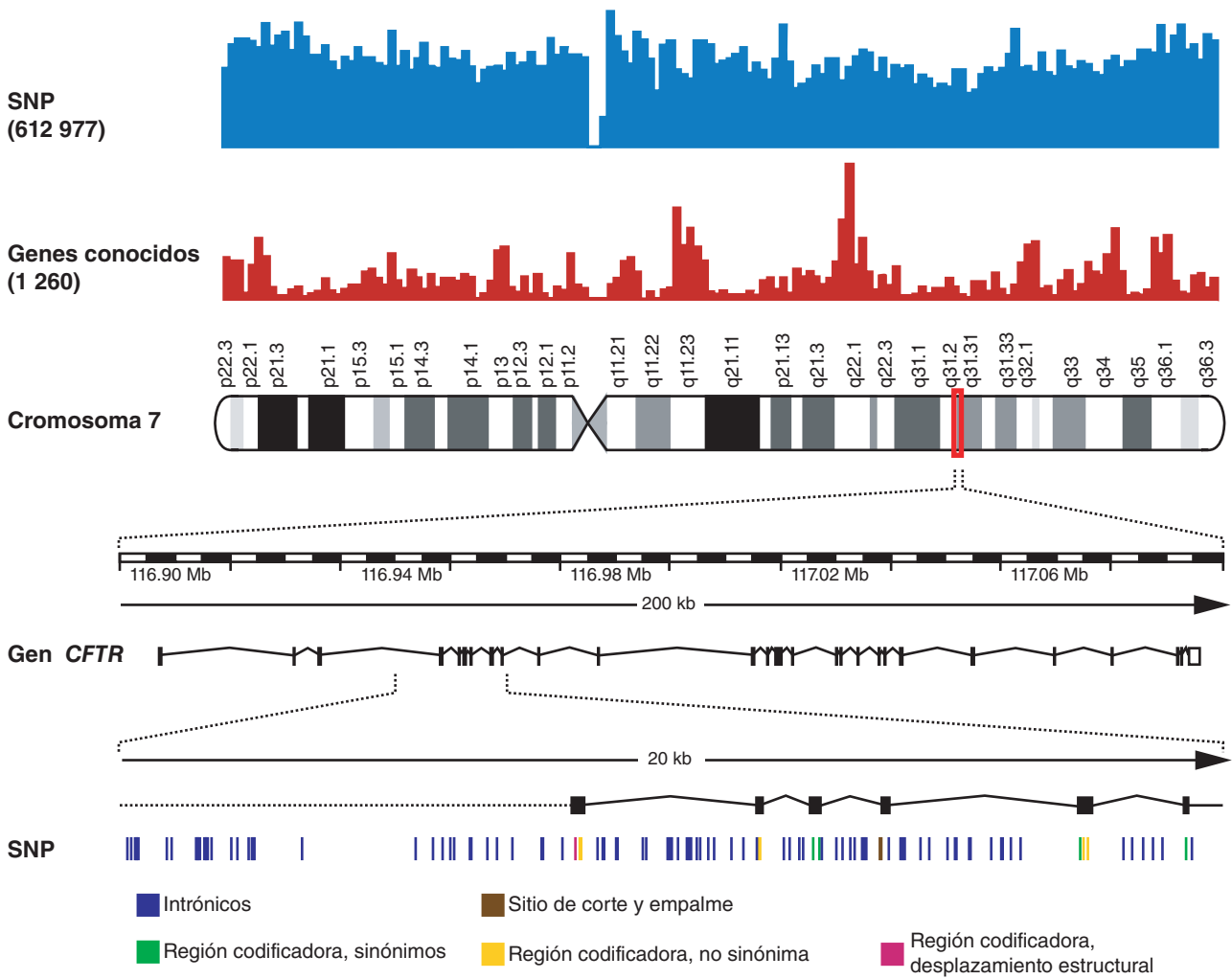
### Aspectos éticos

El Proyecto del Genoma Humano alberga la idea de que la identificación de los genes causantes de enfermedad desemboque en mejoras diagnósticas, terapéuticas y preventivas. Se piensa que casi todas las personas portan varios genes recesivos de importancia. No obstante, la secuenciación definitiva del genoma humano, la asociación de los defectos genéticos con las enfermedades y los estudios de las variaciones genéticas plantean multitud de aspectos nuevos que afectan a cada persona y a la

humanidad entera. La polémica relativa a la clonación de mamíferos, el establecimiento de células madre de embriones humanos y la creación de organismos sintéticos, subrayan la importancia de estos aspectos. Más aún, la información derivada de los resultados del genotipo puede tener repercusiones muy distintas que dependen de las estrategias disponibles para modificar el curso de la enfermedad. Por ejemplo, la identificación de las mutaciones que provocan la neoplasia endocrina múltiple (MEN, *multiple endocrine neoplasia*) de tipo 2 o la hemocromatosis facilita un tratamiento específico de los miembros afectados de la familia. En cambio, por el momento, la identificación del gen de la enfermedad de Huntington o de Alzheimer no ha modificado el tratamiento ni el pronóstico. Además, los progresos en este terreno son impredecibles, como lo destaca el hallazgo de que los bloqueadores del receptor de angiotensina II pueden lentificar la evolución del síndrome de Marfan.

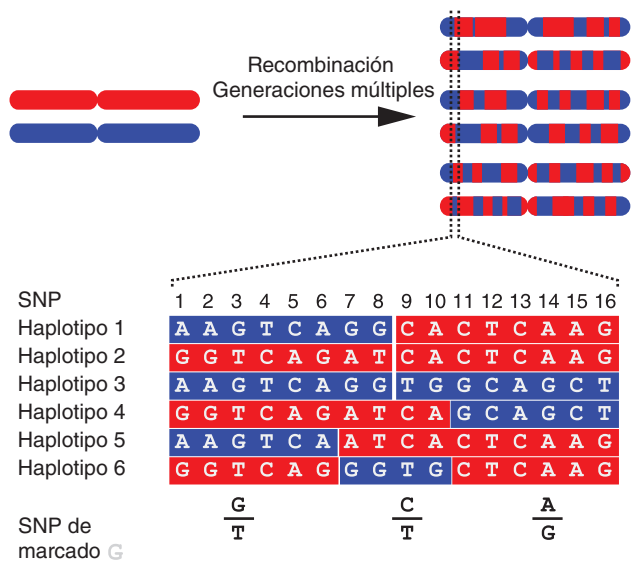
Los resultados de las pruebas genéticas suscitan ansiedad para algunas personas afectadas y para su familia y cabe la posibilidad de discriminación una vez conocidos los resultados de las pruebas. La mayor parte de los trastornos genéticos se encuentra en una categoría intermedia donde la posibilidad de prevenir o tratar la enfermedad es notable aunque limitada (cap. 63). Por estas razones, los principios científicos del HGP se han acompañado de esfuerzos paralelos para estudiar las implicaciones éticas, sociales y legales en la medida que surgen nuevos problemas. Casi el 5% del presupuesto del HGP se ha asignado a estudios que se ocupan de las consecuencias éticas, legales y sociales del conocimiento más amplio que hoy se tiene sobre el genoma humano y las bases genéticas de las enfermedades.





**Figura 61-7** Cromosoma 7, con la densidad de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) y genes superiores. En la parte inferior se muestra una región de 200 kb en 7q31.2 que contiene el gen *CFTR*. Dicho gen contiene 27 exones. En

sujetos con fibrosis quística se han identificado más de 1 790 mutaciones en el gen mencionado. Se ha amplificado más la región de 20 kb, que incluye los exones 4-9 para ilustrar los SPN en tal región.



**Figura 61-8** Los haplotipos se originan por los eventos de recombinación repetidos que ocurren en múltiples generaciones. Con el paso del tiempo ello culmina en haplotipos distintos. Estos bloques de haplotipos pueden ser definidos por la genotipificación de polimorfismos de un solo nucleótido etiqueta (Tag), técnica que facilita los estudios de asociación de genoma completo (GWAS).

La ley de Información Genética Antidiscriminación (GINA, *Genetic Information Nondiscrimination Act*), aprobada como tal en 2008, tiene como objetivo proteger a los individuos del mal uso de la información genética para seguros de salud y empleo. Actualmente se desconoce el impacto de las pruebas genéticas en los costos del cuidado a la salud. Es probable que éste varíe entre las enfermedades y dependa de la disponibilidad de modalidades terapéuticas eficaces. La mercadotecnia de las pruebas genéticas directamente al consumidor por las compañías comerciales, representa un problema importante. No se ha definido la validez de estas pruebas y existe preocupación ante la falta de su regulación apropiada, la precisión y confiabilidad de la información genética, la disponibilidad del asesoramiento y el uso de los resultados.

Los médicos están familiarizados, en principio, con muchos de los aspectos relacionados con el proyecto del genoma. Por ejemplo, se sabe que los pacientes asintomáticos que presentan un incremento del colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low-density lipoprotein*), hipertensión o antecedentes familiares claros de infarto de miocardio precoz corren mayor riesgo de enfermedad coronaria. No cabe duda de que en estos casos la identificación de los factores de riesgo y una intervención adecuada resultan beneficiosos para el paciente. De la misma forma, a menudo se descubre en los primeros años de vida que los enfermos con fenilcetonuria, fibrosis quística o anemia drepanocítica padecen una enfermedad genética. Tales precedentes son útiles para modificar las normas relacionadas con la información genética. En un futuro se dispondrá de métodos similares, basados en los genotipos o en otros marcadores de la predisposición genética, que se aplicarán a múltiples trastornos. Un aspecto desconcertante de la rápida expansión de

la información reside en que nuestra capacidad de predicción clínica a menudo va a la zaga de las ideas iniciales sobre los mecanismos de la enfermedad. Así, cuando se describieron los genes que predisponen al cáncer de mama (como *BRCA1* [*breast cancer*]) se despertó un gran interés público por la posibilidad de predecir la enfermedad, pero aún se precisan muchos años de investigación clínica para establecer con rigor las correlaciones genotípicas y fenotípicas.

Resulta esencial seguir investigando los principios fundamentales de la genética, relacionados con el consentimiento informado, la participación en las investigaciones o el tratamiento de los trastornos genéticos que afectan a una persona o a su familia. La omnipresencia de la genética en la medicina obliga a los médicos y a los demás profesionales sanitarios a estar mucho mejor informados de los aspectos genéticos y a proporcionar recomendaciones y asesoramiento en colaboración con genetistas expertos (cap. 63). Por consiguiente, la aplicación de los métodos de detección y de prevención exige una formación integral de pacientes y médicos, cambios en el sistema de financiación de la atención sanitaria y legislación para proteger los derechos de los pacientes.

### Genómica y salud global

La genómica puede contribuir a mejorar la salud global al proporcionar un mejor conocimiento de los patógenos y del diagnóstico, a la par que del desarrollo de fármacos. Sin embargo, hay preocupación por la creación de una “división genómica”, por los costos asociados con dicha tecnología y ante la incertidumbre de si estos avances serán accesibles a las poblaciones de países en desarrollo. La OMS ha resumido las preocupaciones actuales y la inequidad en relación a la medicina genómica en un reporte detallado sobre *Genómica y Salud Mundial*.

## ■ TRANSMISIÓN DE LAS ENFERMEDADES GENÉTICAS

### Origen y tipos de mutación

*Mutación* se define como todo cambio de la secuencia nucleotídica primaria del DNA con independencia de sus consecuencias funcionales. Algunas mutaciones resultan letales, mientras que otras son menos nocivas e incluso algunas confieren una ventaja evolutiva. Las mutaciones pueden ocurrir en la línea germinal (espermatozoides u ovocitos) y pueden transmitirse a la progenie. Por otra parte, también pueden tener lugar durante la embriogénesis o afectar a los tejidos somáticos. Las mutaciones acontecidas durante el desarrollo determinan un *mosaicism*, estado donde los tejidos se componen de células con constituciones genéticas distintas. Si la línea germinal es un mosaico, la mutación no siempre se transmite a todos los hijos, con lo que se crea una confusión a la hora de estudiar el modelo de herencia. Las mutaciones somáticas que no afectan a la supervivencia celular se detectan a veces por sus efectos fenotípicos variables en los tejidos (p. ej., lesiones pigmentarias del síndrome de McCune-Albright). Otras mutaciones somáticas se asocian con tumores ya que favorecen el crecimiento celular. Los eventos epigenéticos, que son modificaciones hereditarias que no incluyen cambios en las secuencias del gen (como sería la metilación alterada de DNA), pueden influir en la expresión génica o facilitar el daño a genes. Con excepción de las repeticiones de tripletes de nucleótidos, que se expanden (véase más adelante en este capítulo), las mutaciones tienden a ser estables.

Las mutaciones son estructuralmente diversas, pueden afectar a todo el genoma, como sucede en la triploidía (juego adicional de cromosomas), a los cromosomas, cuyo número o estructura se alteran de manera llamativa, o simplemente a un gen (cap. 62). Las grandes deleciones pueden afectar a la totalidad del gen o sólo a una parte, pero si se eliminan varios genes desembocan incluso en un *síndrome de genes contiguos*. El sobrecruzamiento desigual de dos genes homólogos puede ocasionar mutaciones del gen fusionado, como lo ilustra la ceguera para los colores (cap. 28). Las mutaciones de un solo nucleótido se denominan *mutaciones puntuales*. Las sustituciones reciben el nombre de *transiciones* cuando se reemplaza una purina por otra ( $A \leftrightarrow G$ ) o una pirimidina por otra ( $C \leftrightarrow T$ ) y de *transversiones* si cambia una purina por una pirimidina o viceversa. Cuando la variación de la secuencia del DNA tiene lugar en una región codificadora y altera un aminoácido, se denomina *mutación de sentido erróneo*. Los cambios de aminoácidos en distintas regiones de la proteína determinan fenotipos diferentes, en función de las

consecuencias funcionales de las mutaciones de sentido erróneo. Los *polimorfismos* se definen como variantes de una secuencia que se presenten con una frecuencia de por lo menos el 1%. De ordinario, no dan por resultado un fenotipo perceptible. Suelen consistir en sustituciones de un solo par de bases, que no alteran la secuencia de codificación de proteínas, por la naturaleza degenerada del código genético (polimorfismo sinónimo), aunque es posible que algunos pudieran alterar la estabilidad del mRNA, la traducción y la secuencia de traducción de aminoácidos (polimorfismo no sinónimo) (fig. 61-7). Estos tipos de sustituciones de bases aparecen con frecuencia durante las pruebas genéticas y es preciso distinguirlas de las verdaderas mutaciones que modifican la expresión o la función proteínica. Las pequeñas deleciones o inserciones de nucleótidos provocan un desplazamiento del marco de lectura del codón (o cambio de *marco*). En general, las alteraciones del marco de lectura originan un segmento proteínico anómalo de longitud variable antes de que concluya la traducción con un codón de paro (*mutación finalizadora*) (fig. 61-6). Las mutaciones de las secuencias intrónicas o de la unión con los exones destruyen o crean lugares aceptores o dadores para corte y empalme. También se conocen mutaciones de las secuencias reguladoras de los genes, que reducen la transcripción génica.

**Tasa de mutaciones** Como se describió antes, las mutaciones representan una causa esencial de diversidad genética, pero también de enfermedades. Resulta difícil calcular la frecuencia de las mutaciones en los seres humanos, ya que muchas de ellas son silentes y las pruebas disponibles no siempre bastan para detectar las consecuencias fenotípicas. La tasa de mutaciones varía según los distintos genes pero posiblemente corresponde a alrededor de  $10^{-10}$ /bp por división celular. La frecuencia de mutación de la línea germinal (a diferencia de las mutaciones somáticas) influye en la transmisión de las enfermedades genéticas. La población de ovocitos se establece muy temprano en el desarrollo, por lo que bastan unas 20 divisiones celulares para completar la ovogénesis; en cambio, la espermatogénesis precisa unas 30 divisiones en el periodo puberal y, a continuación, otras 20 divisiones celulares al año. Por eso, la probabilidad de que aparezcan nuevas mutaciones puntuales de la línea germinal masculina es mucho mayor que de la femenina, donde se observa un incremento de la frecuencia de aneuploidía (cap. 62). Así, la incidencia de mutaciones puntuales espontáneas de las espermatogonias se incrementa a medida que aumenta la edad paterna (p. ej., acondroplasia, síndrome de Marfan, neurofibromatosis). Se calcula que uno de cada 10 espermatozoides porta una mutación nociva espontánea. Resulta muy fácil conocer la tasa de mutaciones espontáneas de los trastornos autosómicos dominantes y ligados al cromosoma X: corresponde a casi  $10^{-5}$  a  $10^{-6}$ /locus por generación. Como casi todas las enfermedades monogénicas son bastante raras, las mutaciones espontáneas representan un porcentaje notable de casos. Se trata de un aspecto importante con miras al asesoramiento genético: cabe la posibilidad de transmitir una mutación espontánea a la persona afectada, pero ello no implica necesariamente que los padres corran el riesgo de transmitir la enfermedad a sus demás hijos. Sin embargo, cuando la mutación espontánea tiene lugar en las primeras fases del desarrollo de la línea germinal y determina un *mosaicismo gonadal*, se establece una excepción a la norma anterior.

**Entrecruzamiento desigual** De ordinario, el DNA de las células germinales se recombina con suma precisión para mantener los sitios de unión exactos de las secuencias de DNA intercambiadas (fig. 61-3). Sin embargo, el apareamiento incorrecto de secuencias homólogas determina un entrecruzamiento desigual con duplicación de un gen de uno de los cromosomas y deleción en el otro cromosoma. Por ejemplo, un porcentaje relevante de eliminaciones del gen de la hormona del crecimiento (GH, *growth hormone*) obedece a un entrecruzamiento desigual (cap. 339). El gen *GH* forma parte de un amplio grupo de genes que comprenden una variante del gen de dicha hormona, así como otros genes estructuralmente relacionados como el de la somatomotropina coriónica y diversos pseudogenes (parientes homólogos de un gen normal pero carentes de función). Dado que los grupos de genes de este tipo contienen varias secuencias homólogas de DNA dispuestas en tándem son, en especial, propensos a recombinarse y, por consiguiente, a sufrir duplicaciones o deleciones génicas. Por otra parte, la duplicación del gen *PMP22* causada por un entrecruzamiento desigual desemboca en un

incremento de la dosis génica y en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth de tipo IA. El entrecruzamiento desigual que provoca una deleción de *PMP22* origina una neuropatía diferenciada denominada *predisposición hereditaria a la parálisis por presión* (cap. 384).

El hiperaldosteronismo con respuesta a los glucocorticoides (GRA, *glucocorticoid-remediable aldosteronism*) está provocado por un reordenamiento de los genes que codifican la aldosterona sintetasa (*CYP11B2*) y la esteroide 11 $\beta$ -hidroxilasa (*CYP11B1*), que normalmente se ordenan en tándem en el cromosoma 8q. Estos dos genes son idénticos en un 95% y predisponen a la aparición de duplicaciones y deleciones génicas por entrecruzamiento desigual. El producto génico reordenado contiene las regiones reguladoras de la 11 $\beta$ -hidroxilasa fusionadas con la secuencia codificadora de la aldosterona sintetasa. Por consiguiente, esta última enzima se expresa en la zona fasciculada de las glándulas suprarrenales dependiente de la corticotropina (ACTH, *adrenocorticotropin hormone*), lo que causa una síntesis excesiva de mineralocorticoides e hipertensión (cap. 342).

La *conversión génica* hace referencia a un intercambio no recíproco de información genética homóloga; probablemente resulte más frecuente de lo que se piensa. En el campo de la genética humana, la conversión génica se ha empleado para explicar por qué una porción interna de un gen es reemplazada por un segmento homólogo copiado de otro alelo o locus; estas alteraciones genéticas pueden oscilar entre algunos nucleótidos y varios miles. A causa de la conversión génica, cabe la posibilidad de que los segmentos cortos de DNA de dos cromosomas sean idénticos, aun cuando estas secuencias difieran en los padres. Una consecuencia práctica de este fenómeno consiste en que a veces aparecen sustituciones de nucleótidos durante la conversión génica entre los genes relacionados que a menudo alteran la función del gen. En los estados patológicos, la conversión génica consiste a menudo en un intercambio intergénico de DNA entre un gen y un seudogén relacionado. Por ejemplo, el gen de la 21-hidroxilasa (*CYP21A2*) se encuentra junto a un seudogén no funcional (*CYP21A1P*). Muchas de las sustituciones nucleotídicas que se encuentran en el gen *CYP21A2* de los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita corresponden a secuencias contenidas en el seudogén *CYP21A1P*, lo que indica que la conversión génica constituye un mecanismo de mutagénesis. Asimismo, se ha sugerido que la conversión génica mitótica supone un mecanismo para explicar el mosaicismo revertiente, por el que una mutación heredada se “corrige” en determinadas células. Por ejemplo, los pacientes con epidermólisis vesicular atrófica benigna de carácter generalizado y transmitida de manera autosómica recesiva presentan mutaciones inversas adquiridas de uno de los dos alelos mutados *COL17A1*, lo que determina la aparición de placas cutáneas sin trascendencia clínica.

**Inserciones y deleciones** Aunque muchos casos de inserciones y deleciones obedecen a un entrecruzamiento desigual, también se han detectado duplicaciones, inversiones o deleciones de secuencias de DNA de carácter intrínseco. El hecho de que determinadas deleciones o inserciones se repitan de manera independiente indica que algunas regiones específicas de la secuencia del DNA predisponen a estos errores. Por ejemplo, parece que ciertas regiones del gen *DMD* son sitios calientes (*hot spot*) para deleciones. Algunas regiones dentro del genoma humano son sitios calientes para reordenamientos y generan variación en el número de copias (CNV, *copy number variations*) (véase antes en este capítulo).

**Errores de reparación del DNA** Las mutaciones por defectos en la reparación del DNA se acumulan a medida que se dividen las células somáticas, por lo que entrañan un interés especial en el contexto de los trastornos neoplásicos (cap. 84). Diversos trastornos genéticos que afectan a las enzimas reparadoras del DNA subrayan su importancia. Los enfermos con xerodermia pigmentosa presentan defectos en el reconocimiento del daño del DNA o en la vía de corte y reparación de nucleótidos (cap. 87). La piel expuesta está seca y pigmentada y es en extremo sensible a los efectos mutagénicos de la radiación ultravioleta. Se conocen más de 10 genes distintos que provocan formas diferentes de xerodermia pigmentosa. Este dato coincide con la clasificación previa de esta enfermedad en varios grupos de complementación en el cual la función normal se recupera con la fusión de células derivadas de dos formas distintas de xerodermia pigmentosa.

La ataxia telangiectásica induce grandes lesiones faciales de carácter telangiectásico, ataxia cerebelosa, defectos inmunitarios e hipersensibilidad a la radiación ionizante (cap. 373). El descubrimiento del gen de la ataxia telangiectasia mutada (*ATM*, *ataxia telangiectasia mutated*) ha revelado que es homólogo a los genes que intervienen en la reparación del DNA y en el control de los lugares de comprobación del ciclo celular. Las mutaciones del gen *ATM* originan defectos en la meiosis y aumentan la sensibilidad a las lesiones provocadas por la radiación ionizante. La anemia de Fanconi se asocia también con un mayor riesgo de múltiples anomalías genéticas adquiridas. Se caracteriza por la presencia de distintas anomalías congénitas y por una fuerte predisposición a sufrir anemia aplásica y leucemia mielógena aguda (cap. 109). Las células de estos pacientes son propensas a las roturas cromosómicas causadas por un defecto de la recombinación genética. Se han identificado, al menos, trece grupos de complementación distintos y mapeado o clonado varios loci y genes relacionados con la anemia de Fanconi. El HNPCC (síndrome de Lynch) se caracteriza por la transmisión autosómica dominante de cáncer de colon, que aparece antes de los 50 años; predisposición a lesiones en la zona proximal del colon y cánceres vinculados como el del cuello uterino y del ovario. El HNPCC es causado por mutación de diferentes genes de reparación de errores de apareamiento (*mismatch MSH2*), el homólogo MutL 1 y 6 (*MLH1*, *MLH6*), *MSH6*, *PMS1* y *PMS2* (cap. 91). Estas proteínas participan en la detección de errores de apareamiento de nucleótidos y en las identificaciones de repeticiones de trinucleótidos con cadenas deslizantes. Las mutaciones de línea germinal en los genes en cuestión causan inestabilidad de microsátélites y una tasa alta de mutaciones en el cáncer de colon. En la actualidad se están practicando pruebas genéticas de detección a las familias consideradas de riesgo (cap. 63). La detección del HNPCC permite efectuar un cribado precoz con colonoscopia e implantar estrategias preventivas basadas en la utilización de antiinflamatorios no esteroideos.

**Secuencias CpG y de dipiridina** Algunas secuencias de DNA son muy susceptibles a la mutagénesis. Los residuos sucesivos de pirimidina (p. ej., T-T o C-C) propician la formación de fotoaductos inducidos por la luz ultravioleta. Si estos dímeros de pirimidina no se corrigen por la vía de excisión de nucleótidos, aparecerán mutaciones tras la síntesis del DNA. El dinucleótido C-G (o CpG) también constituye un lugar frecuente (sitio caliente) para un tipo especial de mutación. En este caso, la metilación de la citosina se asocia con una tasa mayor de desaminación a uracilo que se sustituye a continuación por timina. Esta transición C  $\rightarrow$  T (o G  $\rightarrow$  A en la hebra contraria) explica, al menos, la tercera parte de las mutaciones puntuales asociadas con los polimorfismos y las mutaciones. Muchas de las mutaciones del gen *MSH2* en el HNPCC guardan relación con secuencias CpG. Además de que algunos tipos de mutaciones (C  $\rightarrow$  T o G  $\rightarrow$  A) son relativamente comunes, la naturaleza del código genético también origina representación excesiva de algunas sustituciones de aminoácidos.

**Secuencias inestables de DNA** Las repeticiones de trinucleótidos a veces resultan inestables y se expanden superando un número crítico. Por lo que se refiere al mecanismo, se piensa que la expansión obedece a una recombinación desigual y a un error de apareamiento por deslizamiento de una de las hebras. La premutación supone un pequeño incremento del número de copias de trinucleótidos. En las generaciones posteriores la longitud de la repetición expandida se incrementa aún más y da lugar a un fenotipo cada vez más intenso, proceso denominado *mutación dinámica* (véase el comentario dedicado a la anticipación). En un primer momento, se observó que la expansión de los trinucleótidos producía el síndrome del cromosoma X frágil, causa muy común de retraso mental. Otros trastornos con un mecanismo similar comprenden la enfermedad de Huntington (cap. 371), la atrofia muscular espinobulbar ligada al cromosoma X (cap. 374) y la distrofia miotónica (cap. 387). Las células malignas se caracterizan además por cierta inestabilidad genética, lo que indica un fallo de los mecanismos que regulan la reparación del DNA y el ciclo celular.

### Consecuencias funcionales de las mutaciones

Las mutaciones se pueden clasificar, atendiendo a su función, en dos amplios grupos: mutaciones con ganancia de función y mutaciones con



pérdida de función. Las primeras suelen ser de carácter dominante, es decir, inducen alteraciones fenotípicas cuando sólo está afectado un alelo. Las mutaciones inactivadoras tienen normalmente carácter recesivo y el sujeto afectado es homocigoto o heterocigoto compuesto (porta dos alelos mutantes distintos del mismo gen) para las mutaciones causantes de enfermedad. Otras veces, la mutación de un solo alelo desemboca en *haploinsuficiencia*, estado donde un alelo normal no basta para determinar un fenotipo normal. La haploinsuficiencia es un mecanismo que se observa a menudo en enfermedades que conllevan mutaciones en los factores de transcripción (cuadro 61-2). Es muy interesante que los cuadros clínicos de dos sujetos que presenten una mutación idéntica en un factor de transcripción suelen variar notablemente. Un mecanismo que explicaría esa variabilidad es la influencia de genes modificadores. La haploinsuficiencia también afecta a la expresión de enzimas “cinteticolimitantes”. Por ejemplo, dicha insuficiencia de enzimas que participan en la síntesis del grupo hemorigina porfirias (cap. 358).

El incremento de la dosis de un producto génico también puede provocar enfermedades, como lo demuestra la duplicación del gen *DAX1* en la reversión sexual sensible a dosis (cap. 349). La mutación de un solo alelo también resulta en pérdida de la función, debido a un efecto dominante negativo. En este caso, el alelo mutado afecta a la función del producto génico normal por uno de estos mecanismos: 1) la proteína mutante puede interferir con la función de un complejo proteínico multimérico, como sucede, por ejemplo, en las mutaciones de los genes de la colágena de tipo I (*COL1A1*, *COL1A2*) de la osteogénesis imperfecta (cap. 363); 2) la proteína mutante ocupa los lugares de unión de las proteínas o de los elementos de respuesta al promotor, como lo ilustra la resistencia a la hormona tiroidea, trastorno donde el receptor inactivado de la hormona tiroidea se une a los genes diana y actúa como antagonista de los receptores normales (cap. 341), o 3) a veces la proteína mutante resulta citotóxica, como ocurre en el déficit de antitripsina  $\alpha_1$  (cap. 260) o en la diabetes insípida neurohipofisaria de carácter autosómico dominante (cap. 340), enfermedad donde las proteínas con plegamientos anómalos quedan atrapadas en el retículo endoplásmico y, en última instancia, lesionan la célula.

## Genotipo y fenotipo

**Alelos, genotipos y haplotipos** Todo rasgo observado se denomina *fenotipo*; la información genética que define el fenotipo recibe el nombre de *genotipo*. Las formas alternativas de un gen o de un marcador genético se llaman *alelos*. Los alelos pueden ser variantes polimórficas de los ácidos nucleicos que, aparentemente, no afectan a la expresión ni a la función génica. En otros casos, estas variantes ejercen efectos sutiles sobre la expresión génica y confieren ciertas ventajas adaptativas ligadas a la diversidad genética. Por otra parte, las variantes alélicas pueden reflejar mutaciones de un gen que alteran claramente su función. Ejemplos de variantes alélicas de dichos genes, que originan enfermedades, son la mutación común drepanocítica Glu6Val (E6V) en el gen de *globina  $\beta$*  y la delección  $\Delta F508$  de la fenilalanina (F) en el gen *CFTR*. Dado que cada persona posee dos copias de cada cromosoma (una heredada de la madre y la otra del padre), sólo puede tener dos alelos en un locus determinado. No obstante, existen muchos alelos diferentes en la población. El alelo normal o común en general se denomina *alelo natural*. Cuando los alelos de un locus determinado son idénticos, la persona es *homocigota*. Muchos trastornos autosómicos recesivos se caracterizan por la herencia de copias idénticas de un alelo mutante, en especial cuando existe consanguinidad. Si los alelos difieren en la copia materna o paterna del gen, la persona es *heterocigota* en este locus (fig. 61-6). Si un sujeto hereda dos alelos mutantes diferentes en un locus determinado, se dice que es *heterocigoto compuesto*. Se utiliza el término *hemicigoto* para describir a los varones que portan una mutación de un gen del cromosoma X o a las mujeres que carecen de un determinado locus en el cromosoma X.

Los genotipos hacen referencia a los alelos específicos de un locus concreto. Por ejemplo, existen tres alelos comunes (E2, E3, E4) del gen de la apolipoproteína E (*APOE*). Por tanto, el genotipo de una persona puede ser *APOE3/4*, *APOE4/4* o cualquier otra variante. Estos nombres indican cuáles son los alelos presentes en el locus 19q13.2 del gen *APOE* en los dos cromosomas. En otros casos, se asignan al genotipo números

(p. ej., 1/2) o letras (p. ej., B/b) arbitrarios para distinguir los diferentes alelos.

Se llama *haplotipo* a un grupo de alelos que se encuentran unidos en forma estrecha en un locus genómico (fig. 61-8). Los haplotipos sirven para rastrear la transmisión de segmentos genómicos en una familia y para detectar cualquier indicio de recombinación genética si existe un entrecruzamiento entre los alelos (fig. 61-3). A título de ejemplo, para establecer los haplotipos asociados a determinadas enfermedades se utilizan varios alelos del locus de los antígenos de histocompatibilidad (HLA, *histocompatibility locus antigen*) situado en el cromosoma 6p. Por ejemplo, la deficiencia de 21-hidroxilasa, la deficiencia del complemento y la hemocromatosis están asociadas con haplotipos HLA específicos. Se sabe en la actualidad que estos genes se encuentran junto al locus del HLA, lo que explica por qué se descubrieron las asociaciones con el HLA aun antes de clonar y localizar los genes que provocan la enfermedad. En otros casos, la asociación del HLA con determinadas enfermedades, como la espondilitis anquilosante (HLA-B27) o la diabetes mellitus tipo 1 (HLA-DR4), refleja que las variantes alélicas del HLA modifican la sensibilidad a estas enfermedades autoinmunitarias. La identificación de haplotipos SNP comunes en numerosas poblaciones en diferentes zonas del mundo, por medio del proyecto HapMap, ha permitido contar con un nuevo instrumento para emplear en estudios de asociación orientados a detectar genes que intervienen en la patogenia de enfermedades complejas (cuadro 61-1). La presencia o ausencia de algunos haplotipos puede adquirir importancia para la selección de tratamientos médicos (farmacogenómica) o para estrategias preventivas.

**Heterogeneidad alélica** Cabe la posibilidad de que mutaciones diferentes del mismo locus genético originen un fenotipo idéntico o similar; se trata de la denominada *heterogeneidad alélica*. Por ejemplo, existen muchas mutaciones diferentes del locus de la globina  $\beta$  que inducen talasemia  $\beta$  (cuadro 61-4; fig. 61-5). En esencia, la heterogeneidad alélica indica que muchas mutaciones distintas pueden alterar la estructura y la función proteínicas. Por esta razón, los mapas de las mutaciones génicas inactivadoras muestran a menudo una distribución casi aleatoria. Existen tres excepciones a esta regla: 1) el efecto fundador, donde una mutación particular que no afecta la capacidad reproductiva puede ser rastreada hasta un solo individuo; 2) “sitios calientes (*hot spots*)” de las mutaciones; la naturaleza de la secuencia del DNA predispone a una mutación recurrente, y 3) localización de las mutaciones en ciertos dominios especialmente críticos para la función proteínica. La heterogeneidad alélica supone un problema práctico para los análisis genéticos, ya que suele ser preciso examinar todo el locus para averiguar si existen mutaciones, debido a que éstas varían con el paciente. Por ejemplo, en la actualidad se conocen 1 795 mutaciones reportadas del gen *CFTR* (fig. 61-7). En el comienzo, el análisis mutacional se orientó a un conjunto de mutaciones en particular frecuentes (que a menudo tomaban en consideración los antepasados étnicos del paciente), pero un resultado negativo no descarta la presencia de una mutación en otros sitios del gen. El médico debe estar consciente de que los análisis mutacionales por lo común se orientan a la región de codificación de un gen, sin tomar en consideración las regiones reguladoras e intrónicas. Las mutaciones patógenas pueden estar fuera de las regiones de codificación y, por tanto, se deben interpretar con cautela los resultados negativos. Es de esperar que con el advenimiento de tecnologías de secuenciación más completas, se facilite el análisis mutacional. Esto, sin embargo, también generará retos debido a que la detección aislada de una alteración en la secuencia, no es siempre suficiente para establecer que tiene una función etiológica.

**Heterogeneidad fenotípica** Se dice que hay *heterogeneidad fenotípica* cuando más de un fenotipo es ocasionado por mutaciones alélicas (p. ej., diferentes mutaciones en el mismo gen) (cuadro 61-4). Por ejemplo, las laminopatías son enfermedades monogénicas que afectan a múltiples órganos y que son consecuencia de mutaciones en el *LMNA* que codifica las láminas nucleares A y C. Se sabe que 12 enfermedades autosómicas dominantes y cuatro autosómicas recesivas son causadas por mutaciones en el gen *LMNA*; incluyen algunas formas de lipodistrofias, la distrofia muscular de Emery-Dreifuss, síndromes de progeria, una forma

**CUADRO 61-4** Ejemplos seleccionados de heterogeneidad de locus y de heterogeneidad de fenotipo

Heterogeneidad de fenotipo			
Gen, proteína	Fenotipo	Herencia	OMIM
LMNA, Lámina A/C	Distrofia muscular de Emery-Dreifuss (AD)	AD	181350
	Lipodistrofia parcial familiar de Dunnigan	AD	151660
	Progeria de Hutchinson-Gilford	AD	176670
	Síndrome de Werner atípico	AD	150330
	Miocardopatía dilatada	AD	115200
	Fibrilación auricular de inicio temprano	AD	607554
	Distrofia muscular de Emery-Dreifuss (AR)	AR	604929
	Distrofia muscular de cinturas escapular y pélvica tipo 1B	AR	159001
	Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 2B1	AR	605588
KRAS	Síndrome de Noonan	AD	163950
	Síndrome cardiofaciocutáneo	AD	115150
Heterogeneidad del locus			
Fenotipo	Gen	Localización cromosómica	Proteína
Miocardopatía hipertrófica familiar Genes que codifican las proteínas sarcoméricas	MYH7	14q12	Cadena pesada β de miosina
	TNNT2	1q2	Troponina T-2
	TPM1	15q22.1	Tropomiosina α
	MYBPC3	11p11q	Proteína C que se liga a miosina
	TNNI3	19q13.4	Troponina 1
	MYL2	12q23-24.3	Cadena ligera 2 de miosina
	MYL3	3p	Cadena ligera 3 de miosina
	TTN	2q24.3	Titina cardiaca
	ACTC	15q11	Actina α cardiaca
	MYH6	14q1	Cadena pesada α de miosina
	MYLK2	20q13.3	Cinasa de péptido ligero de miosina
	CAV3	3p25	Caveolina 3
	Genes que codifican las proteínas sarcoméricas	MTT1	Mitocondrial
MTTG		Mitocondrial	Glicina de tRNA
PRKAG2		7q35-q36	Subunidad de proteína cinasa γ 2 activada por AMP
DMPK		19q13.2-13.3	Proteína cinasa de miotonina (distrofia miotónica)
FRDA		9q13	Frataxina (ataxia de Friedreich)
Enfermedad poliquística renal	PKD1	16p13.3-13.12	Policistina 1 (AD)
	PKD2	4q21.-23	Policistina 2 (AD)
	PKHD1	6p21.1-p12	Fibrocistina (AR)
Síndrome de Noonan	PTPN11	12q24.1	Fosfatasa 2c de proteína-tirosina
	KRAS	12p12.1	KRAS

Abreviaturas: AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo.

de la enfermedad neuronal de Charcot-Marie-Tooth (tipo 2B1) y un grupo de síndromes con elementos comunes (de traslape o solapamiento). Como aspecto notable, los análisis de conjuntos jerárquicos han señalado que los fenotipos varían con base en la posición de la mutación. De la misma forma, dos mutaciones idénticas del gen *FGFR2* provocan, en ocasiones, fenotipos muy distintos: el síndrome de Crouzon (sinostosis craneofacial) o el síndrome de Pfeiffer (acrocefalopolisindactilia).

**Heterogeneidad no alélica o de locus y fenocopias**

La *heterogeneidad no alélica o de locus* hace referencia a una situación donde surge un fenotipo similar por efecto de mutaciones de distintos loci genéticos. Esto sucede a menudo cuando más de un producto génico sintetiza distintas subunidades de un complejo con el que interacciona o cuando diferentes genes intervienen en la misma cascada genética o en la misma vía fisiológica. Por ejemplo, la osteogénesis imperfecta puede obedecer a mutaciones de dos genes distintos de procolágena (*COL1A1* o *COL1A2*), situados en cromosomas diferentes (cap. 363). Los efectos de las mutaciones inactivadoras de estos dos genes son similares, ya que los productos proteínicos están formados por distintas subunidades de la fibra de colágena helicoidal. Asimismo, algunos síndromes de distrofia muscular tienen su origen en mutaciones de diversos genes, lo que coincide con su posibilidad de transmisión con un patrón ligado al cromosoma X (distrofia de Duchenne o Becker), autosómico dominante (distrofia muscular de miembros y cintura de tipo 1) o autosómico recesivo (distrofia muscular de miembros y cintura de tipo 2) (cap. 387). La causa más común de distrofia muscular consiste en mutaciones del gen *DMD* ligado al cromosoma X, que codifica la distrofina. Este rasgo refleja el gran tamaño del gen, así como el hecho de que el fenotipo se exprese en los varones hemicigotos porque sólo poseen una copia del cromosoma X. La distrofina forma parte de un amplio grupo de proteínas que conforman el citoesqueleto asociado a la membrana en el músculo. Las mutaciones de algunos componentes de este complejo proteínico también provocan síndromes de distrofia muscular. Aunque los rasgos fenotípicos de algunos de estos trastornos están muy diferenciados, el espectro fenotípico provocado por las mutaciones de los distintos genes se solapa, dando lugar a una heterogeneidad no alélica. Cabe destacar que las mutaciones de la distrofina también inducen heterogeneidad alélica. Por ejemplo, las mutaciones del gen *DMD* determinan la aparición de la distrofia muscular de Duchenne o de la distrofia muscular de Becker, de gravedad menor, dependiendo de la intensidad del defecto proteínico.

Es importante reconocer la presencia de la heterogeneidad no alélica por diversas razones: 1) la posibilidad de identificar los loci determinantes de la enfermedad en los estudios de ligamiento se reduce si se incluyen pacientes con fenotipos similares, pero trastornos genéticos distintos; 2) el análisis genético resulta más complicado, puesto que se necesita estudiar distintos genes y la posibilidad de que existan mutaciones diferentes en cada uno de los genes elegibles y 3) se están obteniendo nuevos datos acerca de las formas de interacción entre los genes o las proteínas que arrojarán mucha más luz sobre la fisiología molecular.

Las *fenocopias* hacen referencia a las circunstancias en las que una enfermedad no genética simula un trastorno genético. Por ejemplo, las características de los síndromes neurológicos inducidos por toxinas, o por fármacos, se parecen a las apreciadas en la enfermedad de Huntington, mientras que las causas vasculares de la demencia comparten rasgos fenotípicos con las formas familiares de la demencia de Alzheimer (cap. 371). Los niños que nacen con mutaciones activadoras del receptor de la tirotrópina (TSH-R, *thyroid-stimulating hormone receptor*) presentan bocio y tirotoxicosis similares a los de la enfermedad neonatal de Graves, causada por la transferencia de autoanticuerpos maternos al feto (cap. 341). Como sucede en la heterogeneidad no alélica, la presencia de fenocopias dificulta los estudios de ligamiento y los análisis genéticos. Los antecedentes personales de los enfermos y ciertas diferencias muy sutiles en el fenotipo aportan, a menudo, la clave para distinguir estos trastornos de otros de tipo genético relacionados con ellos.

**Expresividad variable y penetrancia incompleta** Una misma mutación genética puede estar asociada con un espectro fenotípico en diferentes individuos afectados, lo que ilustra el fenómeno denominado *expresividad variable*. Puede tratarse de distintas manifestaciones de un desorden que afecta a diferentes órganos (p. ej., MEN), de la gravedad del trastorno (p. ej., fibrosis quística) o de la edad de inicio de la enfermedad (p. ej., demencia de Alzheimer). El MEN-1 ilustra algunas de estas características. Las familias con este trastorno autosómico dominante desarrollan tumores de las glándulas paratiroides, del páncreas endocrino y de la glándula hipofisaria (cap. 351). No obstante, el patrón de los tumores de las distintas glándulas, la edad a la que aparecen y los tipos de hormonas producidas varían entre las personas afectadas, incluso dentro de una misma familia. En este ejemplo, la variabilidad fenotípica obedece, en parte, a la necesidad de que se produzca una segunda mutación en la copia normal del gen *MEN1* y, en parte, al amplio abanico de tipos celulares distintos que son susceptibles a los efectos de las mutaciones del gen *MEN1*. En parte, la expresión variable refleja la influencia de genes modificadores o del trasfondo genético sobre los efectos de una mutación concreta. En ocasiones se observa una expresión variable de una enfermedad genética incluso entre gemelos idénticos, que presentan la misma constitución genética.

Las interacciones con el ambiente también repercuten en el curso de una enfermedad. Por ejemplo, las manifestaciones y la gravedad de la hemocromatosis dependen de la ingestión de hierro (cap. 357) y la evolución de la fenilcetonuria varía según el consumo dietético de fenilalanina (cap. 364). Existen otros trastornos metabólicos, como son las hiperlipidemias y las porfirias, que también se incluyen en esta categoría. Por tanto, se conocen muchos mecanismos, como los efectos genéticos y las influencias ambientales, que justifican la expresividad variable. Reconocer esta variabilidad reviste una importancia esencial para el asesoramiento genético, ya que no siempre se puede pronosticar la evolución de una enfermedad, aun cuando se conoce la mutación.

El término *penetrancia* denota la proporción de individuos con genotipo mutante que expresa el fenotipo. Si lo expresan todos los portadores de una mutación, la penetrancia es completa, en tanto que es *incompleta* o reducida si algunas personas no tienen todas las características de ese fenotipo. Los cuadros dominantes de penetrancia incompleta se caracterizan por el salto generacional, de manera que son portadores sanos los que transmiten el gen mutante. Por ejemplo, la miocardiopatía obstructiva hipertrófica (HCM, *hypertrophic obstructive cardiomyopathy*) causada por mutaciones del gen de *proteína C que se une a miosina* es un trastorno dominante con manifestaciones clínicas solamente en un subgrupo de sujetos que portan la mutación (cap. 237). Incluso así, los individuos que tienen la mutación pero sin manifestaciones de la enfermedad, pueden transmitirla a generaciones siguientes. En muchos trastornos que comienzan después del nacimiento, la proporción de portadores genéticos afectados varía con la edad. Al describir la penetrancia es necesario especificar la edad. En trastornos como la enfermedad de Huntington o la esclerosis lateral amiotrófica familiar, que aparecen en los últimos estadios de la vida, la penetrancia depende de la edad a la que se practique la valoración clínica. La *impronta* también puede modificar la penetrancia de una enfermedad (véase más adelante en este capítulo). Por ejemplo, en los pacientes con osteodistrofia hereditaria de Albritght las mutaciones de la subunidad Gsa (gen *GNAS1*) las expresan en clínica sólo los sujetos que heredan la mutación de la madre (cap. 353).

**Fenotipos influidos por el sexo** Existen diversas mutaciones que no afectan del mismo modo a los varones y a las mujeres. En algunos casos, este hecho se explica porque el gen reside en los cromosomas sexuales X o Y (trastornos ligados al cromosoma X o al cromosoma Y). Como consecuencia, el fenotipo de los genes mutados y ligados al cromosoma X se expresará totalmente en los varones, pero de forma variable entre las mujeres heterocigotas, dependiendo del grado de inactivación del cromosoma X y de la función del gen. Por ejemplo, casi todas las mujeres heterocigotas portadoras de deficiencia del factor VIII (hemofilia A) están asintomáticas porque generan una cantidad suficiente de factor VIII que evita defectos de la coagulación (cap. 116). En cambio, algunas mujeres heterocigotas para el defecto de depósito de lípidos ligado al cromosoma X, provocado por una deficiencia de la galactosidasa  $\alpha$  A (enfermedad de Fabry), experimentan manifestaciones leves de neuropatía dolorosa, así como otros rasgos de la enfermedad (cap. 361). Sólo los varones poseen un cromosoma Y, por lo que las mutaciones de genes como *SRY*, que determina una reversión sexual varón-mujer, o *DAZ* (*deleted in azoospermia*), que induce anomalías en la espermatogénesis, afectan exclusivamente a los varones (cap. 349).

Otras enfermedades se expresan sólo en un sexo debido a que la función del producto génico difiere en los varones y en las mujeres. Las mutaciones activadoras del receptor de la hormona luteinizante causan pubertad precoz dominante, sólo en los niños (cap. 346). Este fenotipo se limita al sexo masculino, ya que la activación del receptor induce la síntesis de testosterona en los testículos, mientras que es funcionalmente silente en el ovario inmaduro. Las mutaciones inactivadoras bialélicas del receptor de la hormona foliculoestimulante provocan insuficiencia ovárica primaria en las mujeres porque los folículos no se desarrollan cuando falta la FSH. En cambio, los varones afectados presentan un fenotipo más sutil, dado que se preserva la producción de testosterona (lo que permite la maduración sexual) y la espermatogénesis sufre sólo una alteración parcial (cap. 346). En la hiperplasia suprarrenal congénita, en su mayoría causada por deficiencia de 21-hidroxilasa, existe un defecto en la producción de cortisol, y la estimulación de la glándula suprarrenal por parte de la ACTH incrementa la síntesis de precursores androgénicos (cap. 342). En las niñas, el aumento en las concentraciones de andrógenos ocasiona genitales ambiguos, que se reconocen en el momento del nacimiento. Por lo que se refiere a los niños, el diagnóstico se basa en la presencia de insuficiencia suprarrenal en el momento del nacimiento, ya que el incremento de las concentraciones suprarrenales de andrógenos no altera la diferenciación sexual; también puede diagnosticarse a lo largo de la infancia, por la aparición de pubertad precoz. La hemocromatosis es más frecuente en los varones que en las mujeres, al parecer por las diferencias en el consumo de hierro de la dieta y por las pérdidas asociadas a la menstruación y al embarazo en mujeres (cap. 357).

### Trastornos cromosómicos

Los trastornos cromosómicos o citogenéticos son causados por aberraciones numéricas o estructurales de los cromosomas. Un número anormal de cromosomas provoca abortos, trastornos del desarrollo y malformaciones. Los *síndromes de genes contiguos* (p. ej., grandes deleciones que afectan a varios genes), resultan útiles para identificar la localización de nuevos genes causantes de enfermedades. El tamaño de las deleciones génicas varía en los distintos pacientes, por lo que una comparación sistemática de los fenotipos y de las localizaciones de los puntos de rotura de las deleciones permite mapear la posición que ocupa un gen concreto dentro de la región genómica crítica. Véase el estudio de las *cromosopatías numéricas y estructurales en el capítulo 62*.

### Trastornos mendelianos monogénicos

Las enfermedades monogénicas humanas se denominan a menudo *trastornos mendelianos*, porque obedecen a los principios de transmisión genética propuestos en los trabajos clásicos de Gregor Mendel. El catálogo OMIM, actualizado continuamente, incluye varios miles de esos trastornos y aporta datos sobre el fenotipo clínico, bases moleculares, variantes alélicas y modelos animales pertinentes (cuadro 61-1). El modo de herencia de un rasgo fenotípico determinado o de una enfer-



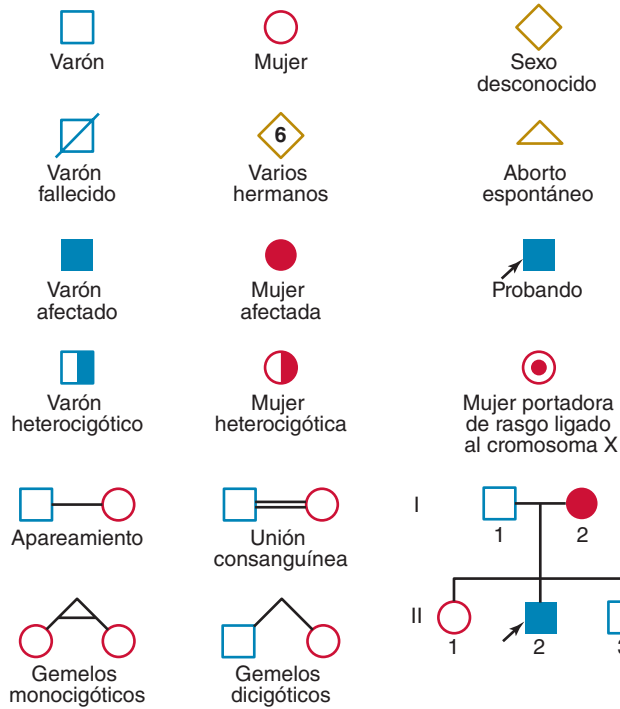


Figura 61-9 Símbolos de uso común en las genealogías.

medad se establece mediante un análisis genealógico. Se registran todos los miembros de la familia (estén o no afectados) en una genealogía con ayuda de símbolos normalizados (fig. 61-9). En la figura 61-10 se ilustran los principios de la segregación alélica y de la transmisión de alelos de los padres a los hijos. Un alelo dominante (A) y un alelo recesivo (a) pueden mostrar tres modos de herencia mendeliana: autosómica dominante, autosómica recesiva y ligada al cromosoma X. Aproximadamente 65% de los trastornos monogénicos humanos tienen carácter autosómico dominante, 25% son autosómicos recesivos y 5% se encuentran ligados al cromosoma X. En la actualidad se cuenta con análisis genéticos para muchos de estos trastornos y desempeñan una función de importancia creciente en la medicina clínica (cap. 63).

**Trastornos autosómicos dominantes** Los trastornos autosómicos dominantes revisten una importancia especial, ya que basta con la mutación de un solo alelo para provocar este tipo de enfermedades. A diferencia de lo que sucede con los trastornos recesivos, que poseen una patogenia relativamente sencilla por la pérdida de una función génica, los trastornos dominantes disponen de distintos mecanismos, muchos de los cuales son propios de la función de la vía genética correspondiente.

Por lo que se refiere a los trastornos autosómicos dominantes, resultan afectadas generaciones sucesivas y la enfermedad no aparece en la descendencia de las personas sanas. Los varones y las mujeres se afectan

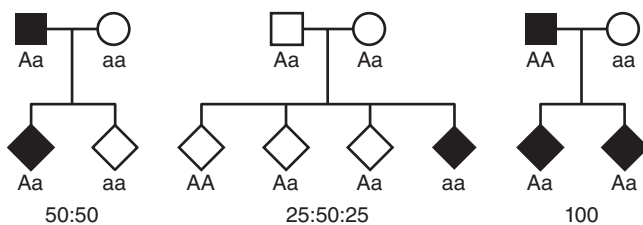


Figura 61-10 Segregación alélica. Segregación de los genotipos en la descendencia de padres con un alelo dominante (A) y un alelo recesivo (a). La distribución de los alelos parentales en su descendencia depende de la combinación presente en los padres. Símbolos oscuros = individuos afectados.

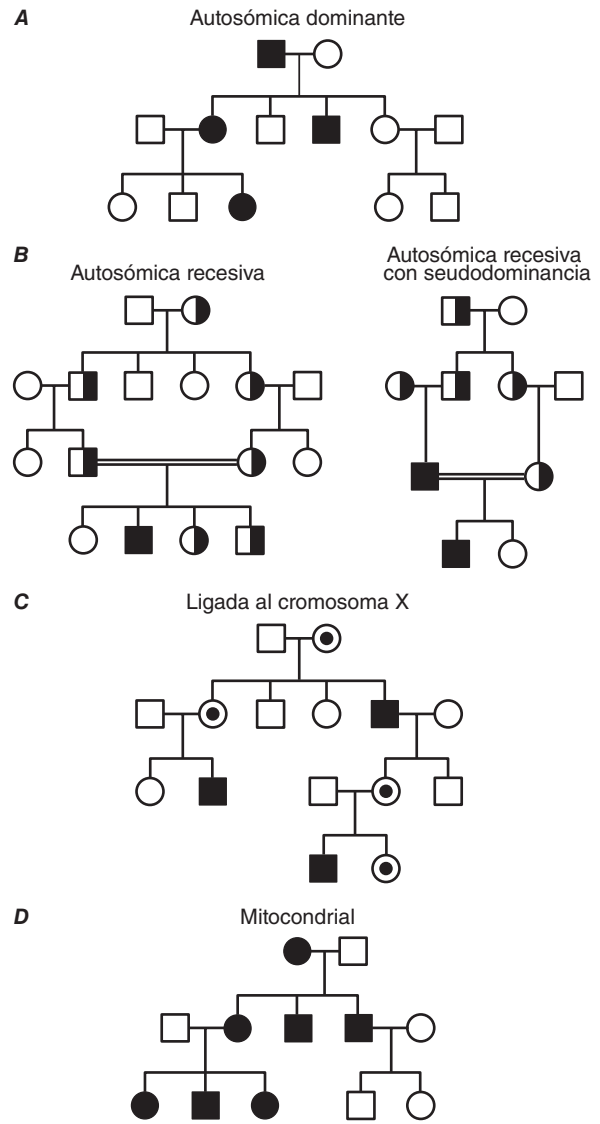


Figura 61-11 Herencia dominante, recesiva, ligada al cromosoma X y mitocondrial (matrilineal).

con la misma frecuencia ya que el gen defectuoso reside en uno de los 22 autosomas (fig. 61-11A). Las mutaciones autosómicas dominantes alteran uno de los dos alelos de un locus determinado. Los alelos se segregan al azar durante la meiosis, por lo que la probabilidad de que un hijo resulte afectado es del 50%. Uno de los padres de las personas afectadas también lo está, salvo que se trate de una mutación espontánea de la línea germinal. Los hijos con un genotipo normal no transmiten la enfermedad. Las manifestaciones clínicas de los trastornos autosómicos dominantes varían debido a las diferencias de penetrancia o expresividad (véase antes en el presente capítulo). Como consecuencia de estas variaciones, a veces es muy difícil identificar el modelo de herencia.

No obstante, cabe destacar que algunas personas heredan un gen mutado del padre o de la madre, pese a no estar afectados. La aparición de mutaciones germinales espontáneas o *de novo* es más frecuente durante las últimas divisiones celulares de la gametogénesis, lo que explica por qué los hermanos casi nunca se afectan. Como se señaló con anterioridad, las mutaciones germinales espontáneas se dan con mayor frecuencia en padres (no madres) de edad avanzada. Por ejemplo, el promedio de edad de los padres con mutaciones espontáneas de la línea germinal que provocan el síndrome de Marfan es de aproximadamente 37 años, mientras que los padres que transmiten por herencia la enfermedad tienen una edad promedio de 30 años.

**Trastornos autosómicos recesivos** En los trastornos recesivos, los alelos mutados causan pérdida completa o parcial de la función. A menudo

afectan a enzimas de las vías metabólicas, a receptores o a proteínas de las cascadas de señalización. En las enfermedades autosómicas recesivas, el individuo afectado, que puede ser de cualquier sexo, es homocigoto o heterocigoto compuesto para un defecto monogénico. Salvo algunas excepciones importantes, las enfermedades autosómicas recesivas son raras y a menudo se dan en casos de consanguinidad parental. La frecuencia relativamente alta de algunos trastornos recesivos, como la anemia drepanocítica, la fibrosis quística y la talasemia se explica parcialmente por la ventaja biológica selectiva que representa el estado heterocigótico (véase más adelante en este capítulo). Aunque los portadores heterocigóticos de un alelo defectuoso por lo general son clínicamente normales, pueden presentar diferencias sutiles en el fenotipo que sólo es aparente mediante análisis más precisos o si concurren determinados efectos ambientales. Por ejemplo, en la anemia drepanocítica, los heterocigotos suelen encontrarse asintomáticos; no obstante, también se registran crisis drepanocíticas entre los heterocigotos que sufren deshidratación o disminución de la presión de oxígeno (cap. 104).

En la mayor parte de los casos, un individuo afectado es la descendencia de padres heterocigotos. En esta situación, existe una posibilidad de 25% de que los hijos presenten un genotipo normal, una probabilidad de 50% de heterocigosidad y un riesgo de 25% de homocigosidad para los alelos recesivos (figs. 61-10, 61-11B). Cuando uno de los padres es heterocigótico no afectado y el otro, homocigótico afectado, la probabilidad de enfermedad para cada hijo aumenta hasta un 50%. En tales casos, el análisis genealógico simula un modo de herencia autosómico dominante (*seudodominancia*). A diferencia de lo que ocurre en los trastornos autosómicos dominantes, casi nunca se manifiestan mutaciones espontáneas de los alelos recesivos, ya que suelen desembocar en un estado de portador asintomático.

**Trastornos ligados al cromosoma X** Los varones sólo poseen un cromosoma X; por tanto, las hijas siempre heredan el cromosoma X del padre además de uno de los dos cromosomas X de la madre. En cambio, los hijos heredan el cromosoma Y del padre y uno de los cromosomas X maternos. Así, los rasgos característicos de la herencia ligada al cromosoma X consisten en: 1) la ausencia de transmisión de padre a hijo varón y 2) todas las hijas de un varón afectado son portadoras obligadas (fig. 61-11C). El riesgo de enfermedad derivado de la presencia de un gen mutante en el cromosoma X difiere en ambos sexos. Dado que los varones poseen un solo cromosoma X, son hemocigóticos para el alelo mutante; por ello, presentan más probabilidades de manifestar el fenotipo mutante, con independencia del carácter dominante o recesivo de la mutación. Una mujer puede ser heterocigótica u homocigótica para el alelo mutante que, a su vez, puede ser dominante o recesivo. Los términos *dominante ligado al cromosoma X* o *recesivo ligado al cromosoma X* se aplican, por tanto, sólo a la expresión del fenotipo mutante en mujeres; asimismo, la expresión de los genes del cromosoma X depende de la inactivación de este cromosoma (véase más adelante en este capítulo).

**Trastornos ligados al cromosoma Y** El cromosoma Y tiene un número relativamente pequeño de genes. Uno de tales genes, el factor determinante de la región sexual en el cromosoma Y (*SRY, sex-region determining Y factor*), que codifica el factor determinante testicular (*TDF, testis-determining factor*), es crucial para el desarrollo normal del varón. De manera normal pocas veces hay intercambio de secuencias entre los cromosomas Y y X. La región *SRY* es adyacente a la región pseudoautosómica, segmento en los cromosomas X y Y con un alto grado de homología. La región *SRY* a veces es asiento de entrecruzamiento, con la punta distal del cromosoma X durante la meiosis en el varón. Las translocaciones determinan el nacimiento de mujeres XY cuyo cromosoma Y carece del gen *SRY* o de varones XX que albergan el gen *SRY* en uno de los cromosomas X (cap. 349). Las mutaciones puntuales del gen *SRY* originan a veces un genotipo XY y un fenotipo femenino incompleto. La mayor parte de las mutaciones son espontáneas. Los varones con oligospermia/azoospermia presentan, a menudo, microdeleciones del brazo largo del cromosoma Y que afectan a uno o a varios genes del factor de azoospermia (*azoospermia factor, AZF*).

### Excepciones a los patrones de herencia simple mendeliana

**Desórdenes mitocondriales** Se llama herencia mendeliana a la transmisión de genes codificados por DNA contenido en los cromosomas

nucleares. Además, cada mitocondria contiene varias copias de un cromosoma pequeño circular. El DNA mitocondrial (mtDNA) tiene aproximadamente 16.5 kb y codifica los RNA de transferencia y ribosomales, además de 13 proteínas que son componentes de la cadena respiratoria que interviene en la fosforilación oxidativa y en la generación de trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*). El genoma mitocondrial no se recombina y se hereda por la línea materna, porque el espermatozoide no aporta en grado importante componentes citoplásmicos al cigoto. Una región no codificadora del cromosoma mitocondrial, denominada *asa D*, es altamente polimórfica. Dicha propiedad, aunada a la ausencia de recombinación de mtDNA, la convierte en un instrumento muy útil para estudios que intentan dilucidar la migración y la evolución humana, y halla uso también en medicina forense en algunas aplicaciones específicas.

Los trastornos mitocondriales hereditarios se transmiten de manera matrilineal: todos los hijos de una madre afectada heredarán la enfermedad, pero no la transmitirá el padre afectado a su descendencia (fig. 61-11D). Las alteraciones en el DNA mitocondrial que afectan a las enzimas necesarias para la fosforilación oxidativa propician la disminución del aporte de ATP, la generación de radicales libres y la inducción de apoptosis.

En el ser humano se han identificado algunos trastornos sindrómicos provenientes de mutaciones en el genoma mitocondrial, que afectan tanto a los genes de tRNA como a los genes que codifican proteínas (cuadros 61-1 y 61-5). El espectro clínico amplio suele incluir (cardio) miopatías y encefalopatías, dada la alta dependencia de estos tejidos de la fosforilación oxidativa. La edad de inicio y la evolución clínica son muy variables, por mecanismos poco comunes de transmisión del mtDNA que se replica de manera independiente del DNA nuclear. En la replicación celular la proporción de mitocondrias naturales y mutantes puede cambiar entre células y tejidos diferentes. La heterogeneidad resultante en la proporción de las mitocondrias con mutación y sin ella se denomina *heteroplasmia* y es el fenómeno que explica la variabilidad fenotípica característica de las enfermedades que son de origen mitocondrial.

### CUADRO 61-5 Ejemplos de enfermedades mitocondriales

Enfermedad o síndrome	No. OMIM
Síndrome MELAS: miopatía mitocondrial con encefalopatía, acidosis láctica y apoplejía	540000
Atrofia óptica de Leber: neuropatía óptica hereditaria	535000
Síndrome de Kearns-Sayre (KSS): oftalmoplejía, degeneración pigmentaria de la retina, miocardiopatía	530000
Síndrome MERRF: epilepsia mioclónica y fibras rojas rasgadas	545000
Debilidad muscular neurógena con ataxia y retinitis pigmentaria (NARP)	551500
Oftalmoplejía externa crónica progresiva (CEOP)	258470
Síndrome de Pearson (PEAR): insuficiencia de médula ósea y páncreas	557000
Miopatía mitocondrial hereditaria autosómica dominante con deleción mitocondrial (ADMIMY)	157640
Mutaciones somáticas en el gen de citocromo <i>b</i> : intolerancia al ejercicio, acidosis láctica, deficiencias de complejo III, dolor muscular, fibras rojas rasgadas	516020

Se piensa que las mutaciones somáticas adquiridas en la mitocondria intervienen en algunos trastornos degenerativos que dependen de la edad y que afectan de manera predominante al músculo y a los sistemas nerviosos periférico y central (como las enfermedades de Alzheimer y Parkinson). Es una tarea difícil definir y corroborar que una alteración de mtDNA sea la causa de un fenotipo clínico, dado el alto grado de polimorfismo en mtDNA y la variabilidad fenotípica que caracteriza a estos trastornos. Algunos fármacos pudieran influir en la mitocondria o en su función. Por ejemplo, la administración de azidotimidina (AZT), un compuesto antirretroviral, causa una miopatía mitocondrial adquirida a través de la depleción del mtDNA muscular.

**Mosaicismo** El mosaicismo define la presencia de dos o más líneas celulares genéticamente distintas en los tejidos de una persona. Lo causa una mutación que aparece durante el desarrollo embrionario, fetal o extrauterino. La fase del desarrollo durante la que surge la mutación determina la afectación de las células germinales, de las somáticas, o de ambas. El mosaicismo cromosómico es el resultado de la no disyunción en las divisiones mitóticas tempranas del embrión, lo que explica la persistencia de más de una línea celular, como lo ilustran algunas pacientes con el síndrome de Turner (cap. 349). El mosaicismo somático se caracteriza por una distribución en parche de las células somáticas con alteraciones genéticas. El síndrome de McCune-Albright, por ejemplo, es ocasionado por mutaciones activadoras de la subunidad  $\alpha$  de la proteína G estimuladora ( $Gs\alpha$ , *stimulatory G protein  $\alpha$* ) que aparecen en las primeras fases del desarrollo (cap. 353). El fenotipo clínico varía según la distribución de la mutación en los tejidos; las manifestaciones comprenden quistes ováricos que secretan esteroides sexuales y causan pubertad precoz, displasia fibrosa poliostrófica, pigmentación cutánea de color café con leche, adenomas hipofisarios secretores de hormona del crecimiento y nódulos tiroideos hipersecretantes autónomos (cap. 347).

**Inactivación del cromosoma X, impronta y disomía uniparental** Según los principios mendelianos tradicionales, el origen parental de un gen mutante es irrelevante para la expresión del fenotipo. No obstante, existen ciertas excepciones a esta regla. La *inactivación del cromosoma X* previene la expresión de la mayor parte de los genes de uno de los dos cromosomas X en cada célula de una mujer. La inactivación génica también tiene lugar en regiones cromosómicas concretas de los autosomas. El fenómeno anterior, conocido como *impronta genómica*, origina una expresión preferente hereditaria de uno de los alelos parentales. Esto es de importancia fisiopatológica en desórdenes donde la transmisión de la enfermedad es dependiente del sexo del progenitor transmisor y, por tanto, desempeña una función crítica para la expresión de algunos trastornos genéticos. Dos ejemplos clásicos son el síndrome de Prader-Willi y el síndrome de Angelman (cap. 62). El primero se caracteriza por disminución de la actividad fetal, obesidad, hipotonía, retraso mental, talla baja e hipogonadismo hipogonadotrópico. Las deleciones de la copia paterna del locus de Prader-Willi situado en el brazo corto del cromosoma 15 causan un síndrome de genes contiguos que abarca copias paternas perdidas de los genes de *necdina* y *SNRPN*, entre otros. A diferencia de ellos, las personas con el síndrome de Angelman, caracterizado por retraso mental, convulsiones, ataxia e hipotonía, tienen deleciones que incluyen la copia materna de dicha región en el cromosoma 15. Los dos síndromes comentados también pueden ser consecuencia de *disomía uniparental*. En ese caso, los síndromes no son causados por deleciones en el cromosoma 15, sino por la herencia de dos cromosomas maternos (síndrome de Prader-Willi) o dos cromosomas paternos (síndrome de Angelman).

La impronta y el fenómeno relacionado de la exclusión alélica quizá sean más frecuentes de lo que parece, ya que examinar los niveles de expresión de mRNA procedentes de los alelos maternos y paternos en tejidos específicos o en células aisladas resulta complicado. La impronta genómica, o disomía uniparental, interviene en la patogenia de otros trastornos y procesos malignos (cap. 62). Por ejemplo, la mola hidatidiforme contiene un número normal de cromosomas diploides, aunque todos de origen paterno. En los teratomas ováricos se da la situación contraria con 46 cromosomas de origen materno. La expresión con impronta del gen para el factor II de crecimiento similar a la insulina (*insulin-like growth factor II*, IGF-II) contribuye a la patogenia del síndrome de Beckwith-Wiedemann (*Beckwith-Wiedemann syndrome*,

BWS) que predispone a la aparición de cáncer (cap. 83). Estos niños presentan sobrecrecimiento somático con diversas organomegalias y hemihipertrofia y corren mayor riesgo de padecer tumores embrionarios como el tumor de Wilms. De ordinario, sólo la copia del gen *IGF-II* derivada del padre se encuentra activa, mientras que la copia materna permanece inactiva. La impronta del gen *IGF-II* está regulada por el gen *H19*, que codifica un transcrito de RNA que no se traduce en proteína. La interrupción o la ausencia de metilación de *H19* culmina con una impronta relajada de *IGF-II* y de la expresión de ambos alelos.

Los cambios que se heredan por mecanismos meióticos y mitóticos, en la expresión génica, que no se acompañan de alteraciones en las secuencias de DNA, se conocen como *efectos epigenéticos*. Tales cambios abarcan la metilación de DNA, las modificaciones de histonas y el silenciamiento mediado por RNA, con lo que surge una represión génica sin que se modifique la secuencia codificadora. Se han identificado con frecuencia cada vez mayor alteraciones epigenéticas que intervienen en enfermedades del ser humano como cáncer, retraso mental, trastornos hematológicos y tal vez en el envejecimiento. Uno de los signos característicos de los cánceres en personas es, por ejemplo, la metilación *de novo* de islas de CpG, regiones que tienen más de 500 bp de tamaño con un contenido de GC >55% en las regiones promotoras que normalmente no están metiladas. Los inhibidores de enzimas que controlan las modificaciones genéticas, como las histonas desacetilasas y las DNA metiltransferasas, revierten el silenciamiento génico y constituyen un nuevo grupo de antineoplásicos prometedores.

**Mutaciones somáticas** El cáncer se define como una enfermedad genética a nivel celular (cap. 83). Las neoplasias tienen origen monoclonal, lo cual denota que surgieron de una célula precursora única, en que hubo una o varias mutaciones en los genes que controlan su crecimiento (proliferación o apoptosis), su diferenciación o ambas. Esas mutaciones somáticas adquiridas se circunscriben al tumor y sus metástasis y no se detectan en el tejido normal vecino. Las alteraciones moleculares incluyen mutaciones dominantes de ganancia de función en los oncogenes, otras de tipo recesivo con pérdida de función en los genes supresores de tumor y en los que reparan DNA, en la amplificación génica y los rearrreglos cromosómicos. En raras ocasiones basta una sola mutación en algunos genes para convertir en célula maligna a una célula normal. No obstante, en la mayor parte de los tipos de cáncer el desarrollo de un fenotipo maligno necesita de varias alteraciones genéticas para que una célula normal evolucione poco a poco hasta transformarse en cancerosa (fenómeno denominado *carcinogénesis multipaso*) (caps. 83 y 84). Los análisis de genoma completo de distintos tipos de cáncer mediante secuenciación profunda, muestran con frecuencia rearrreglos (reordenamientos) y mutaciones en múltiples genes. Muchos de los tumores en seres humanos expresan la telomerasa, enzima formada de una proteína y de un componente de RNA, que agrega repeticiones teloméricas a los extremos de los cromosomas durante la replicación. Este mecanismo impide el acortamiento de los telómeros, que se encuentra asociado con senescencia en células normales y también se vincula con una mayor capacidad de replicación en células cancerosas. Los inhibidores de telomerasa pudieran constituir una nueva estrategia para tratar cánceres avanzados de seres humanos.

En muchos síndromes neoplásicos hay una *predisposición* hereditaria a la formación de tumores. En los casos en cuestión, se hereda una mutación de la línea germinal por un mecanismo autosómico dominante que inactiva un alelo de un gen supresor tumoral autosómico. Si por una mutación somática o por silenciamiento epigenético en una célula particular se inactiva el segundo alelo, ello ocasionará la proliferación neoplásica (modelo del doble golpe o *two-hit model* de Knudson). Por tanto, el alelo defectuoso en la línea germinativa es transmitido de manera dominante, aunque la carcinogénesis es consecuencia de la pérdida bialélica del gen supresor tumoral en un tejido afectado. El ejemplo clásico que ilustra el fenómeno es el retinoblastoma que a veces se produce como una neoplasia esporádica o como neoplasia hereditaria. En el retinoblastoma esporádico, las dos copias del gen de retinoblastoma (*RB*) quedan inactivadas por dos eventos somáticos. En el retinoblastoma hereditario un alelo *RB* mutado o delecionado es heredado de manera autosómica dominante, mientras que el segundo alelo es inactivado por una mutación somática ulterior. Este modelo del doble golpe es válido en otros síndromes de cánceres hereditarios, como la neoplasia



**CUADRO 61-6** Trastornos seleccionados por repetidos de trinucleótidos

Enfermedad	Locus	Repetido	Longitud del triplete (normal/enfermedad)	Herencia	Producto génico
Atrofia muscular espinobulbar ligada al cromosoma X	Xq11-q12	CAG	11–34/40–62	XR	Receptor de andrógenos
Síndrome del cromosoma X frágil (FRAXA)	Xq27.3	CGG	6–50/200–300	XR	Proteína FMR-1
Síndrome del cromosoma X frágil (FRAXE)	Xq28	GCC	6–25/>200	XR	Proteína FMR-2
Distrofia miotónica (DM)	19q13.2-q13.3	CTG	5–30/200–1 000	AD, penetrancia variable	Proteína cinasa de la miotonina
Enfermedad de Huntington (HD)	4p16.3	CAG	6–34/37–180	AD	Huntingtina
Ataxia espinocerebelosa tipo 1 (SCA1)	6p21.3-21.2	CAG	6–39/40–88	AD	Ataxina 1
Ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA2)	12q24.1	CAG	15–31/34–400	AD	Ataxina 2
Ataxia espinocerebelosa tipo 3 (SCA3); enfermedad de Machado-Joseph (MD)	14q21	CAG	13–36/55–86	AD	Ataxina 3
Ataxia espinocerebelosa tipo 6 (SCA6, CACNA1A)	19p13.1-13.2	CAG	4–16/20–33	AD	Conducto de calcio tipo L alfa 1A dependiente de voltaje
Ataxia espinocerebelosa tipo 7 (SCA7)	3p21.1-p12	CAG	4–19/37 a >300	AD	Ataxina 7
Ataxia espinocerebelosa tipo 12 (SCA12)	5q31	CAG	6–26/66–78	AD	Proteínofosfatasa 2A
Atrofia dentorrubropalidoluisiana (DRPLA)	12p	CAG	7–23/49–75	AD	Atrofina 1
Ataxia de Friedreich (FRDA1)	9q13-21	GAA	7–22/200–900	AR	Frataxina

**Abreviaturas:** AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; XR, recesivo, ligado al cromosoma X.

endocrina múltiple de tipo 1 (cap. 351) y la neurofibromatosis de tipo 2 (cap. 379).

**Desórdenes por expansión de repeticiones de trinucleótidos** Existen diversas enfermedades asociadas con un incremento del número de repeticiones de nucleótidos por encima de un umbral determinado (cuadro 61-6). Las repeticiones se localizan a veces en la región codificadora de los genes, como sucede en la enfermedad de Huntington o en la forma ligada al cromosoma X de la atrofia muscular espinobulbar (SBMA, *spinal and bulbar muscular atrophy*, enfermedad de Kennedy). En otros casos, las repeticiones probablemente alteran las secuencias génicas reguladoras. Si se produce una expansión, el fragmento de DNA se desestabiliza y tiende a expandirse todavía más durante la división celular. La longitud de los nucleótidos repetidos se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. Cuando la longitud de la repetición se incrementa de una generación a la siguiente, las manifestaciones de la enfermedad se agravan o suceden a una edad más temprana; este fenómeno recibe el nombre de *anticipación*. Por ejemplo, en la enfermedad de Huntington existe una correlación entre la edad de inicio y la longitud de la expansión del triplete o codón (cap. 366). También se ha documentado la presencia de anticipación en otras enfermedades provocadas por mutaciones dinámicas en repeticiones de trinucleótidos (cuadro 61-6). El número de repeticiones puede variar de manera específica de tejido. En la distrofia miotónica, la repetición CTG puede ser 10 veces mayor en el tejido muscular que en los linfocitos (cap. 387).

### Trastornos genéticos complejos

La expresión de muchas enfermedades frecuentes como la enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes, asma, cuadros psiquiátricos y algunos cánceres, depende de una combinación de herencia genética, factores ambientales y modo de vida. Un rasgo se llama *poligénico*, si múltiples genes contribuyen al fenotipo, o *multifactorial* si se supone que interactúan múltiples genes con factores ambientales. Los modelos genéticos de estos rasgos complejos deben tomar en consideración la heterogeneidad genética y las interacciones con otros genes y con el ambiente. Los rasgos genéticos complejos pueden estar influidos por

genes modificadores no ligados con el gen principal que interviene en la patogenia del rasgo. Este tipo de interacción gen-gen o *epistasis* interviene de manera importante en los rasgos poligénicos que requieren la presencia simultánea de variaciones en múltiples genes, para originar un fenotipo patológico.

La diabetes mellitus tipo 2 es un paradigma para estudiar un trastorno multifactorial, porque en su patogenia hay interrelación muy estrecha de factores genéticos, nutricionales y del modo de vida (cuadro 61-7) (cap. 344). La identificación de las variaciones genéticas y de los factores ambientales que predisponen a la aparición de una enfermedad o protegen contra ella, es esencial para predecir el riesgo de la enfermedad, diseñar estrategias preventivas y desarrollar nuevas estrategias terapéuticas.

El estudio de las enfermedades monogénicas poco comunes puede aportar datos de algunos de los mecanismos genéticos y moleculares que son importantes en la patogenia de enfermedades complejas. Por ejemplo, la identificación del factor nuclear de hepatocitos 1 $\alpha$  (HNF1 $\alpha$ , *hepatocyte nuclear factor 1 $\alpha$* ) en la diabetes del adulto de tipo 4, permitió definirlo como un *gen candidato* en la patogenia de la diabetes mellitus tipo 2 (cuadros 61-2 y 61-7). Los escaneos del genoma han identificado diversos loci que pudieran estar asociados con la susceptibilidad para desarrollar diabetes mellitus en ciertas poblaciones. Los intentos de identificar los genes de susceptibilidad obligan a contar con muestras de tamaño muy grande y los resultados positivos pueden depender de las etnias, criterios de selección y de análisis estadísticos. Los estudios de asociación, que analizan la influencia potencial de los haplotipos SNP y de los SNP (biológicamente funcionales) en un fenotipo particular, proporcionan información nueva sobre los genes que participan en la patogenia de estas enfermedades comunes. Las variantes más grandes [(micro)delecciones, duplicaciones e inversiones] presentes en las poblaciones humanas, también contribuyen a la patogenia de las enfermedades complejas, pero su contribución se comprende poco.

### Estudios de ligamiento y asociación

Existen dos estrategias principales para mapear genes que ocasionan o incrementan la susceptibilidad para que surja alguna enfermedad en

**CUADRO 61-7** Genes y loci que intervienen en las formas monogénica y poligénica de la diabetes

Trastorno	Genes o locus de susceptibilidad	Localización cromosómica	Otros factores
Formas monogénicas de diabetes			
MODY 1	HNF4 $\alpha$ (factor nuclear de hepatocitos 4 $\alpha$ )	20q12-q13.1	Herencia AD
MODY 2	GCK (glucocinasa)	7p15-p13	
MODY 3	HNF1 $\alpha$ (factor nuclear de hepatocitos 1 $\alpha$ )	12q24.2	
MODY 4	IPF1 (sustratos del receptor de insulina)	13q12.1	
MODY 5 (quistes renales, diabetes)	HNF1 $\beta$ (factor nuclear de hepatocito 1 $\beta$ )	17cen-q21.3	
MODY 6	NeuroD1 (factor de diferenciación neurógena 1)	2q32	
Diabetes mellitus tipo 2; loci y genes ligados y/o, asociados con susceptibilidad a diabetes tipo 2	Genes y loci identificados por estudios de ligamiento/asociación		
	CPN10 (calpaína-10)	2q37.3	Dieta
	HNF4 $\alpha$ (factor nuclear de hepatocito 4 $\alpha$ )	20q12-q13.1	Gasto de energía
	PTPN1 (proteína tirosina fosfatasa)	20q13.1-q13.2	Obesidad
	PKLR (piruvato cinasa hepática)	1q21	
	CASQ1 (calsequestrina 1)	1q21	
	APM1 (adiponectina)	3q27	
	TCF7L2 (factor de transcripción 7-similar a 2)	10q25.3	
	1q21-23	1q21-23	
	2q	2q	
	3q22-27	3q22-27	
	8p21-23	8p21-23	
	11q	11q	
	12q24	12q24	
	15	15	
	18p11	18p11	
	20q	20q	
	20p	20p	
	Genes seleccionados con posible contribución		
	PPAR $\gamma$ (receptor gamma activado por proliferadores peroxisomales)	3p25	
	KCNJ11 (conducto Kir6.2 de K sensible a ATP)	11p15.1	
	ABCC8 (dominio que se liga a ATP [ <i>cassette</i> ], subfamilia c, miembro 8)	11p15.1	
	Insulina VNTR	11p15	
	IRS-1 (sustrato del receptor de insulina)	2q36	
	PGC1 $\alpha$ (coactivador $\alpha$ de PPAR gamma)	4p15.1	
	ENPP1 (ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa 1)	6q22-23	

**Abreviaturas:** AD, autosómico dominante; MODY, diabetes de inicio en la vida adulta en el joven; VNTR, número variable de repeticiones en tándem.

seres humanos: 1) se puede hacer el ligamiento clásico con base en un modelo genético conocido o, si se desconoce tal modelo, estudiando parejas de familiares afectados; o 2) los genes de enfermedad pueden ser mapeados mediante estudios de asociación alélica (cuadro 61-8).

**Ligamiento genético** El término *ligamiento genético* alude al hecho de que los genes se encuentran físicamente conectados, o ligados, entre sí a lo largo de los cromosomas. Existen dos principios fundamentales para comprender el concepto de ligamiento: 1) cuando dos genes se encuentran cerca en un cromosoma se transmiten juntos, a menos que un evento de recombinación los separe (figs. 61-3 y 61-7), y 2) la probabilidad de que se produzca un entrecruzamiento, o un evento de recombinación, entre dos genes ligados es proporcional a la distancia que los sepa-

ra. Así, los genes que se encuentran muy separados son más propensos a experimentar un evento de recombinación que los que se encuentran muy juntos. Es posible utilizar la detección de loci cromosómicos que se segregan con una enfermedad, por ligamiento, para identificar al gen responsable de la enfermedad (*clonación posicional*) y así predecir la probabilidad de transmitir el gen patógeno, durante el asesoramiento genético.

Los polimorfismos son esenciales para los estudios de ligamiento porque permiten diferenciar entre los cromosomas de origen materno y los de origen paterno que heredó una persona. Cerca de uno de cada 1 000 pares de bases varía de una persona a otra. Pese a que tal variación parece pequeña (99.9% idénticas), significa que existen más de tres millones de diferencias de secuencias entre dos personas no emparenta-

**CUADRO 61-8** Métodos genéticos para identificar genes de enfermedad

Método	Indicaciones y ventajas	Limitaciones
<b>Estudios de ligamiento</b>		
Análisis clásico de ligamiento (métodos paramétricos)	Análisis de rasgos monogénicos Útil para el escaneo del genoma No se necesita población testigo Útil para trastornos multifactoriales en poblaciones aisladas	Difícil reunir grandes genealogías informativas Difícil obtener suficiente potencia estadística en rasgos complejos
Métodos de alelos compartidos (métodos no paramétricos)	Idóneo para identificar genes de susceptibilidad en enfermedades poligénicas y multifactoriales	Difícil reunir un número suficiente de sujetos Difícil alcanzar potencia estadística suficiente en cuanto a rasgos complejos
Análisis de pares de hermanos y familiares afectados	Idóneo para escaneo del genoma No se necesita población control si se conocen las frecuencias de los alelos	Menor potencia en comparación con el ligamiento clásico, pero no es sensible a la especificación del modelo genético
Análisis de par de hermanos	Es posible mejorar la potencia estadística al incluir a los padres y parientes	
<b>Estudios de asociación</b>		
Estudios de caso-testigos	Idóneo para identificar genes de susceptibilidad en trastornos poligénicos y multifactoriales	Necesita un tamaño grande de muestra y una población testigo pareada
Desequilibrio de ligamiento	Idóneos para el estudio de variantes alélicas específicas de algún locus elegible conocido	Resultados falsos positivos si no se tiene una población testigo idónea
Prueba de transmisión del desequilibrio (TDT)	Facilitado por datos HapMap, y con ello tornan más factibles los GWAS	La estrategia del gen elegible no permite detectar genes y vías nuevas
Estudios de asociación de genoma completo	En su práctica no necesitan obligadamente familiares	Los estudios de asociación de genoma completo son muy caros

**Abreviatura:** GWAS, estudios de asociación de genoma completo.

das y que es grande la probabilidad de que las secuencias en tales loci difieran en dos cromosomas homólogos (suele ser >70 a 90%). Entre las variantes de secuencias están el número variable de repeticiones en tándem (VNTR), las repeticiones cortas en tándem (STR, *short tandem repeats*) y SNP. Gran parte de las STR, llamadas también *marcadores microsatélites polimórficos*, consisten en repeticiones de dinucleótidos, trinucleótidos o tetranucleótidos que es posible medir fácilmente mediante PCR (fig. 61-12). La caracterización de los SNP por medio de micromatrices o cuentas de DNA permite un análisis integral de estudios de variación, ligamiento y asociación genéticos. La variación de secuencias por lo común no tiene consecuencia funcional manifiesta, pero constituye gran parte del fundamento de las variaciones en los rasgos genéticos.

Para identificar un locus cromosómico que segrega con una enfermedad, es necesario caracterizar marcadores polimórficos de DNA en individuos afectados y no afectados de una o varias genealogías. A continuación, se comprueba si con la enfermedad cosegregan otros alelos marcadores. Los marcadores más próximos al gen de la enfermedad tienen menos probabilidades de recombinarse y, por tanto, reciben una puntuación más alta en los análisis de ligamiento. El ligamiento se expresa como un valor lod (logaritmos de probabilidades) que representa la razón entre la probabilidad de que la enfermedad y los loci marcadores estén ligados más que separados. Se considera que los valores lod de +3 (1 000:1) confirman el ligamiento, mientras que los de -2 prueban su ausencia.

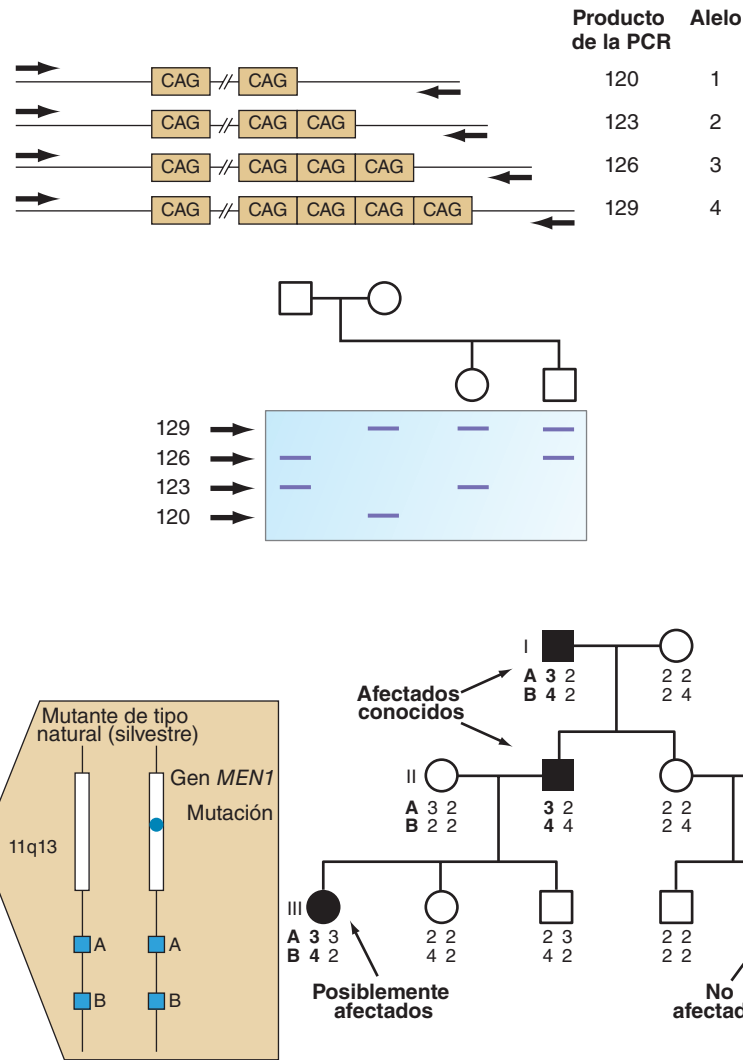
En la figura 61-12 se muestra un ejemplo de análisis de ligamiento. En este caso, el gen del trastorno autosómico dominante *MEN-1* se localiza en el cromosoma 11q13. Mediante clonación posicional se identificó el gen *MEN1* y se comprobó que codifica una proteína denominada menina, un supresor tumoral. Las personas afectadas heredan una forma mutante del gen *MEN1*, que las predispone a sufrir ciertos tipos de tumores (glándulas paratiroides, hipofísis, islotes pancreáticos) (cap. 351). En los tejidos que desarrollan un tumor, la copia normal del gen *MEN-1* sufre un “segundo golpe”. Esta mutación somática puede ser una

mutación puntual, una microdelección o la pérdida de un fragmento cromosómico (detectada como una pérdida de heterocigosidad [LOH, *loss of heterozygosity*]). Es posible comprobar si existe ligamiento con el locus del gen *MEN-1* dentro de una familia determinada, sin necesidad de conocer la mutación específica de este gen. Gracias a las STR polimórficas situadas junto al gen *MEN-1* se puede verificar la transmisión de los distintos alelos del *MEN-1* y comparar este patrón con el desarrollo del trastorno a fin de establecer cuál es el alelo asociado al riesgo de *MEN-1*. En la genealogía que se muestra, el abuelo afectado de la generación I porta los alelos 3 y 4 en el cromosoma con el gen *MEN-1* mutado y los alelos 2 y 2 en el otro cromosoma 11. Su hijo (generación II) resulta afectado, mientras que su hija (que hereda el genotipo 2/2 de su padre) no lo está, lo que coincide con el ligamiento del genotipo 3/4 al locus de *MEN-1*. En la tercera generación, la transmisión del genotipo 3/4 indica el riesgo de desarrollo de *MEN-1*, asumiendo que no hubiera ocurrido ninguna recombinación entre los alelos 3/4 y el gen *MEN-1*. Cuando se identifica una mutación específica del gen *MEN-1* en una familia, cabe la posibilidad de rastrear la transmisión de dicha mutación y disipar así cualquier duda referente a la recombinación.

**Asociación alélica, desequilibrio de ligamiento y haplotipos** La *asociación alélica* es un término que denota una situación en que la frecuencia de un alelo aumenta o disminuye de manera significativa en personas afectadas por una enfermedad particular, en comparación con los testigos. El ligamiento y la asociación difieren en diversos aspectos. El ligamiento genético se demuestra entre familias o entre hermanos. En cambio, en los estudios de asociación se compara una población de personas afectadas con otra población de testigos. Los estudios de asociación se pueden efectuar como estudios de casos y testigos con individuos afectados no relacionados y grupo testigo similar, o como estudios basados en familias que comparan las frecuencias con que los alelos se transmiten o no a los hijos afectados.

Los estudios de asociación alélica resultan en especial útiles para identificar genes de susceptibilidad a enfermedades complejas. Cuando





**Figura 61-12** Longitud de la repetición CAG y análisis de ligamiento en la neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo 1. **Cuadro superior.** Detección de distintos alelos mediante marcadores microsatélites polimórficos. El ejemplo ilustra una repetición de trinucleótidos CAG. La PCR con cebadores que flanquea en la región polimorfa determina la formación de productos de longitud variable, que depende del número de repeticiones CAG. Una vez caracterizados los alelos parentales, es posible establecer la transmisión de los alelos paternos y maternos. **Cuadro inferior.** Análisis del genotipo con marcadores microsatélites en una familia con MEN-1. Se encuentran dos marcadores microsatélites, A y B, junto al gen *MEN1* en el cromosoma 11q13. Se han determinado los alelos A y B de cada persona. Sobre la base de este

análisis, el genotipo A3,B4 está ligado a la enfermedad porque aparece en los dos afectados I-1 y II-2 pero no en los hermanos no afectados. Teniendo en cuenta que el alelo de la enfermedad está ligado a A3,B4 en la familia afectada, resulta probable que la persona III-1 sea portadora del gen *MEN1* mutado. Aunque la mujer III-5 también posee el genotipo A3,B4, ha heredado el alelo de su padre, que no está afectado (II-4) ni tampoco emparentado con la familia original. El genotipo A3,B4 solamente está asociado al gen *MEN-1* en la familia original, pero no en la población general. Por esta razón, la mujer III-5 no corre riesgo de que pueda desarrollar la enfermedad.

los alelos de dos loci se presentan en combinación con una frecuencia mayor de la que cabe esperar (según las frecuencias alélicas conocidas y las fracciones de recombinación), se dice que existe un *desequilibrio de ligamiento*. La demostración de un desequilibrio de ligamiento facilita el mapeo de los genes causantes de enfermedades, ya que indica que los dos loci se encuentran estrechamente ligados.

La detección de los factores genéticos que contribuyen a la patogenia de enfermedades complejas comunes sigue siendo un gran reto. En muchos casos, son alelos de baja penetrancia (p. ej., variaciones que de manera individual ejercen sólo un efecto sutil en el desarrollo de la enfermedad y que se identifican únicamente con los GWAS no sesgados). Muchas variantes se localizan en las secuencias no codificadoras o reguladoras, pero no alteran la estructura de la proteína. El análisis de enfermedades complejas es complicado todavía más por diferencias étnicas en la prevalencia de las enfermedades, diferencias en las frecuencias de alelos en genes de susceptibilidad conocida entre diferentes poblaciones; heterogeneidad alélica y de locus; interacciones gen-gen y gen-ambiente y la posibilidad de fenocopias. Los datos generados por el proyecto HapMap están facilitando bastante los GWAS para la caracte-

rización de enfermedades complejas. Los SNP adyacentes se heredan en bloque, y estos mismos bloques pueden identificarse mediante la genotipificación de SNP marcadores selectos, los llamados *etiquetas SNP* (*Tag SNP*), con lo cual disminuyen costo y trabajo (fig. 61-8). La disponibilidad de esta información permite la caracterización de un número limitado de SNP para identificar el conjunto de haplotipos que aparece en un individuo (p. ej., en casos y testigos). Ello, a su vez, permite realizar los GWAS, en busca de asociación de algunos haplotipos con algún fenotipo de interés de una enfermedad, etapa esencial para identificar los factores genéticos que contribuyen a enfermedades complejas.

**Genética de poblaciones** En la genética de esta índole cambia la orientación de alteraciones en el genoma de una persona al perfil de distribución de diferentes genotipos en la población. En una situación en que existen solamente dos alelos, A y a, la frecuencia de los genotipos será  $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ , en que  $p^2$  corresponde a la frecuencia de AA,  $2pq$  es la frecuencia de Aa y  $q^2$  de aa. Si se conoce la frecuencia de un alelo se puede calcular la del genotipo. Como otra posibilidad, se puede conocer la frecuencia de un alelo si se ha identificado la frecuencia del genotipo.

Las frecuencias alélicas varían en grupos étnicos y regiones geográficas. Por ejemplo, las mutaciones heterocigóticas en el gen *CFTR* son relativamente frecuentes en poblaciones de origen europeo, pero raras en grupos africanos. Las frecuencias de alelos pueden variar porque algunas variantes alélicas les confieren una ventaja selectiva. Por ejemplo, heterocigotos para la mutación drepanocítica, particularmente frecuente en África occidental, son más resistentes a la infección palúdica porque los eritrocitos de los heterocigotos generan un entorno menos favorable para los *plasmodios*. A pesar de que la homocigosis del gen drepanocítico se acompaña de anemia grave y crisis falciformes (**cap. 104**), los heterocigotos tienen una mayor probabilidad de sobrevivir, porque en ellos disminuyen la morbilidad y la mortalidad por paludismo; dicho fenómeno ha originado una mayor frecuencia del alelo mutante. Los cuadros recesivos son más prevalentes en poblaciones geográficamente aisladas, porque su trasfondo génico es más restringido.

## ESTUDIO DEL PACIENTE

## Trastornos hereditarios

En lo que se refiere al clínico en su práctica diaria, los antecedentes familiares siguen siendo un elemento esencial para identificar la posibilidad de un componente hereditario. Durante el interrogatorio es útil hacer una genealogía detallada de los familiares en primer grado (como padres, hermanos e hijos), porque comparten la mitad de los genes con el paciente. En la figura 61-9 se muestran los símbolos estándar de las genealogías. Los antecedentes familiares deben incluir información sobre las raíces étnicas, edad, estado de salud y muertes (lactantes). En siguiente término, el médico debe explorar si existe el antecedente familiar de la misma enfermedad que el problema actual o algunas similares. Como paso siguiente, investigará los trastornos de aparición frecuente como cánceres, cardiopatías y diabetes mellitus. Ante la posibilidad de expresividad y penetrancia que dependen de la edad, es importante que se haga actualización intermitente de la historia o antecedentes familiares. Si los datos sugieren alguna enfermedad genética, el clínico tendrá que valorar si algunos de los parientes pudieran estar expuestos al peligro de portar o transmitir la enfermedad. En dichas circunstancias es útil confirmar y ampliar los datos de la genealogía basada en información obtenida de algunos miembros de la familia. Tal información es útil como base para la detección de portadores, el asesoramiento genético, la intervención temprana y la prevención de alguna enfermedad en parientes del caso índice (**cap. 63**).

En casos en que el diagnóstico a nivel molecular pudiera ser importante, el médico debe identificar algún laboratorio adecuado que realice tales estudios. Las pruebas genéticas están disponibles para un número cada vez mayor de enfermedades monogénicas a través de laboratorios comerciales. En el caso de enfermedades poco comunes, la prueba quizá deba ser realizada en un laboratorio de investigación especializado. Es necesario identificar a los laboratorios aprobados que practican estudios de enfermedades hereditarias y actualizarlos continuamente en cuanto a recursos en línea (GeneTests; cuadro 61-1). Si se piensa en la práctica de algún estudio genético se debe señalar al paciente y a su familia las posibles consecuencias de los resultados positivos, incluidas angustias psicológicas y la posibilidad de discriminación. También se informa al paciente o a quienes lo cuidan, del significado de un resultado negativo, de las limitaciones técnicas y de la posibilidad de resultados falsos negativos o no concluyentes. Por tales razones, los estudios genéticos se practican sólo cuando el enfermo dé su *consentimiento informado*. Las directrices éticas publicadas se ocupan de los aspectos específicos que es necesario considerar cuando se someten a estudios a niños y adolescentes. Las pruebas genéticas por lo común se limitan a situaciones en que los resultados pudieran tener trascendencia en el tratamiento médico.

**IDENTIFICACIÓN DEL GEN CAUSANTE DE LA ENFERMEDAD** El objetivo de la *medicina genómica* consiste en mejorar la calidad de la atención médica por medio de análisis genotípicos (análisis del DNA) a fin de identificar la predisposición genética a una enfermedad, seleccionar la farmacoterapia más específica y diseñar un pro-

grama de atención médica individualizado basado en el genotipo. El genotipo se puede averiguar analizando las proteínas (p. ej., hemoglobina, apoproteína E), el mRNA o el DNA. No obstante, gracias a los adelantos tecnológicos, los análisis de DNA se han convertido en una prueba de especial utilidad, ya que se pueden aplicar con facilidad.

La prueba del DNA se realiza mediante análisis de las mutaciones o por estudios de ligamiento en individuos en riesgo de un trastorno genético detectado en su familia. Los programas de detección masiva requieren pruebas de gran sensibilidad y especificidad para que sean rentables. Entre los prerrequisitos para que un programa de detección genética resulte eficaz se encuentran los siguientes: el trastorno debe ser potencialmente grave; el estadio presintomático responde a cambios de conducta o de la dieta o a alguna manipulación farmacéutica; la detección no ha de resultar perjudicial ni discriminatoria. La detección de las poblaciones judías en busca de enfermedad neurodegenerativa de Tay-Sachs, transmitida con carácter autosómico recesivo, ha reducido el número de personas afectadas. En cambio, la detección del rasgo o la enfermedad drepanocítica en los estadounidenses de raza negra ha originado problemas inesperados de discriminación por parte de las compañías de seguros y de los empleadores. Los programas de detección masiva entrañan otros posibles problemas. Por ejemplo, la detección de la alteración genética más común de la fibrosis quística, la mutación  $\Delta F508$ , con una frecuencia cercana a 70% en Europa septentrional, es viable y parece eficaz. No obstante, no se debe olvidar que existe una pronunciada heterogeneidad alélica y que la enfermedad puede estar provocada por >1 700 mutaciones distintas. La búsqueda de estas mutaciones menos comunes incrementaría notablemente el costo del programa de detección, aunque no su eficacia. La secuenciación de la siguiente generación del genoma permitirá un análisis de las mutaciones más completo y con mejor perfil de rentabilidad, después del incremento selectivo de genes candidatos. Por ejemplo, las pruebas que secuencian todos los genes comunes que causan sordera hereditaria, se encuentran comercialmente disponibles. Los programas de detección laboral se basan en la detección de las personas expuestas a un mayor riesgo, por el trabajo que desempeñan (p. ej., relación entre el déficit de antitripsina  $\alpha_1$  y la exposición al humo o al polvo).

**Análisis de mutaciones** El análisis de las secuencias de DNA se utiliza ampliamente como herramienta diagnóstica y ha mejorado en forma notable la exactitud diagnóstica. Se utiliza para determinar la condición de portador y para las pruebas prenatales en los trastornos monogénicos (**cap. 63**). Se cuenta con múltiples técnicas para detectar las mutaciones (**cuadro 61-9**). De manera general, se puede distinguir entre las que detectan la ausencia o la presencia de una mutación conocida (modo de detección) y las que caracterizan definitivamente las mutaciones. Es posible realizar análisis de grandes alteraciones en el genoma con métodos clásicos como la citogenética, la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) y la transferencia de DNA (**cap. 62**) y también técnicas nuevas más sensibles en busca de múltiples deleciones o duplicaciones de un solo exón.

Las alteraciones más discretas de la secuencia precisan ante todo la utilización de la PCR, que permite practicar amplificaciones y análisis genéticos con rapidez. Es más, gracias a la PCR es posible llevar a cabo análisis genéticos y de mutaciones con una pequeña cantidad de DNA extraída de los leucocitos o de células aisladas, células bucales o raíces capilares. La secuenciación del DNA se realiza directamente con productos de la PCR o con fragmentos clonados en vectores plasmídicos y amplificados en células hospedadoras anfitrionas bacterianas. La secuenciación de todos los exones del genoma o de cromosomas seleccionados o la secuenciación de numerosos genes candidatos en una sola corrida, es ahora posible gracias a las plataformas de secuenciación de siguiente generación.

Gran parte de los métodos diagnósticos tradicionales se basa en un gel. Se están desarrollando con rapidez nuevas tecnologías para el análisis de mutaciones, genotipado, secuenciación a gran escala y perfiles de expresión del mRNA. Las tecnologías basadas en micro-

**CUADRO 61-9** Técnicas utilizadas con mayor frecuencia para la detección de mutaciones

Método	Principio	Tipo de mutación detectada
Análisis citogenético	Imagen visual única de diversos cromosomas	Anormalidades numéricas o estructurales en cromosomas
Hibridación <i>in situ</i> con fluorescencia (FISH)	Hibridación a cromosomas con sondas marcadas con fluorescencia	Anormalidades numéricas o estructurales en cromosomas
Inmunotransferencia (Southern blot)	Hibridación con sonda genómica o sonda de cDNA después de digestión de DNA de alto peso molecular	Deleciones, inserciones, rearrreglos, expansiones de repeticiones de tripletes, amplificación, todas de gran magnitud
Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	Amplificación del segmento de DNA	Expansión de repeticiones en triplete, número variable de repeticiones en tándem (VNTR), rearrreglos génicos, translocaciones; preparar DNA para otros métodos mutacionales
PCR de transcriptasa inversa (RT-PCR)	Transcripción inversa, amplificación del segmento DNA → ausencia o disminución de la transcripción de RNA mensajero	Analiza la secuencia de mRNA expresado (cDNA); detecta pérdida de expresión
Secuenciación de DNA tradicional	Secuenciación directa de productos de PCR Secuenciación de segmentos de DNA clonados dentro de plásmidos vectores	Mutaciones puntuales, deleciones e inserciones pequeñas
Secuenciación de siguiente generación de DNA	Secuenciación de grandes regiones genómicas contiguas, exoma de uno o de todos los cromosomas	Secuenciación detallada para detección de mutaciones y SNP Secuenciación de genoma completo de microorganismos
Micromatrices	Hibridación de productos de PCR a oligonucleótidos de tipo silvestre o mutados	Mutaciones puntuales, deleciones pequeñas e inserciones Genetipificación de SNP

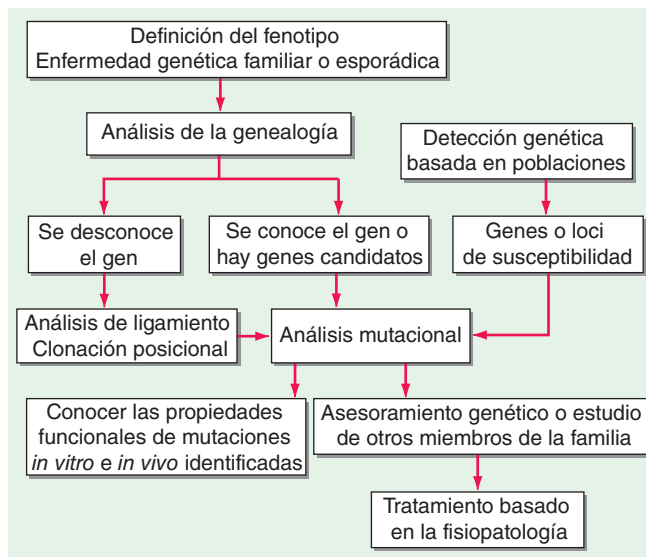
matrices de DNA permiten hibridar el DNA o el RNA con cientos de miles de sondas a la vez. Se están empleando micromatrices en la clínica para analizar las mutaciones de diversos genes causantes de enfermedades en seres humanos, así como para identificar variaciones de las secuencias virales o bacterianas. Con los avances en las tecnologías de secuenciación de alto rendimiento del DNA, se espera que en esta década el costo de la secuenciación del genoma completo de un individuo, sea cercano a 1000 dólares. Aunque la secuenciación completa de grandes regiones genómicas o de múltiples genes es una realidad, el análisis informático posterior, el ensamblado de los fragmentos de la secuencia y el alineamiento comparativo permanece como un reto significativo y comúnmente subestimado para el manejo de los datos.

La gran cantidad de datos generados por la secuenciación masiva en paralelo hace énfasis en la necesidad de prestar atención a los aspectos legales y éticos. Éstos incluyen, entre otros, aspectos relacionados con el consentimiento, la interpretación de la secuencia, el descubrimiento de hallazgos incidentales que son predictivos de enfermedades graves, la capacidad de asociar la información de un individuo a pesar de la ausencia de cualquier identificación personal convencional y el almacenamiento de los datos.

En la figura 61-13 se presenta un algoritmo general para el análisis mutacional. Nunca se insistirá demasiado en la importancia de que el fenotipo clínico se muestre en detalle, ya que el médico también debe considerar la posibilidad de heterogeneidad genética y fenocopia. Si el fenotipo sugiere genes elegibles obvios habrá que analizarlos de manera directa. Después de identificar una mutación resulta esencial demostrar que se segrega con el fenotipo. La caracterización funcional de las nuevas mutaciones es una labor intensa y puede requerir de análisis *in vitro* o del uso de modelos transgénicos para corroborar la importancia de la alteración genética.

En la actualidad es posible, por medio del análisis directo de DNA, el diagnóstico prenatal de innumerables enfermedades de origen genético en situaciones en que existe alto riesgo de que ocurran algunos trastornos. La *amniocentesis* consiste en la extracción de un pequeño volumen de líquido amniótico, por lo común a las 16 semanas de la gestación. Se recogen células que se envían para el análisis de cariotipo, de FISH y a análisis mutacional de genes seleccionados. Las indicaciones principales del procedimiento son edad materna avanzada (>35 años), anomalías en la prueba de triple mar-

cadador en suero (fetoproteína α, gonadotropina coriónica humana β, proteína plasmática A asociada al embarazo o estríol no conjugado), antecedente familiar de anomalías cromosómicas o un trastorno mendeliano en que sea factible la práctica de pruebas genéticas. El diagnóstico prenatal también se puede realizar mediante la *obtención de muestras de vellosidades coriónicas* (CVS, *chorionic villus sampling*), en la que se extrae una cantidad pequeña del corion mediante biopsia transcervical o transabdominal. Los cromosomas y el DNA obtenidos de tales células se envían para la práctica de análisis citogenéticos y mutacionales. La CVS puede realizarse entre la novena y la duodécima semanas de la gestación, es decir, una fecha más temprana que la amniocentesis, lo cual pudiera ser importante si existe la posibilidad de interrumpir la gestación. En etapa ulterior del embarazo, hacia las 18 semanas de gestación, la obtención percutánea de sangre del cordón umbilical (PUBS, *percutaneous umbilical blood sampling*) permite obtener sangre del feto



**Figura 61-13** Estudio de las enfermedades genéticas.



para cultivo de linfocitos y análisis. En combinación con la fecundación *in vitro* (IVF, *in vitro fertilization*) es posible incluso hacer diagnósticos genéticos en una sola célula extraída del embrión de cuatro a ocho semanas, o analizar el primer cuerpo polar de un ovocito. El diagnóstico antes de la concepción evitará abortos terapéuticos, pero es un procedimiento muy caro y laborioso. Por último, debe subrayarse que descartar un trastorno específico por los métodos anteriores no equivale a la seguridad de tener un hijo normal.

Las mutaciones en algunos genes de predisposición al cáncer como *BRCA1* y *BRCA2* permiten identificar a individuos que están expuestos a un mayor peligro de mostrar algún tipo de cáncer, lo cual daría pie a intervenciones para disminuir esos riesgos. La detección de mutaciones constituye un método de diagnóstico y pronóstico importante en el caso de las leucemias y los linfomas. También tiene trascendencia demostrar la presencia o ausencia de mutaciones y polimorfismos en el campo de rápida evolución que es la farmacogenómica, incluida la identificación de diferencias en la respuesta a fármacos o a su metabolismo, en función de la dotación genética. Por ejemplo, los fármacos de tiopurina 6-mercaptopurina y la azatioprina son fármacos citotóxicos e inmunodepresores de uso muy frecuente. Son metabolizados por la metiltransferasa de tiopurina (TPMT, *thiopurine methyltransferase*), enzima con actividad variable que en 10% de las personas de raza blanca se acompaña de polimorfismos genéticos y de deficiencia completa en uno de cada 300 individuos. Las personas con actividad intermedia o deficiente de TPMT están en riesgo de mostrar reacciones tóxicas excesivas, incluida una mielosupresión letal. La caracterización de tales polimorfismos permite modificar las dosis de mercaptopurina con base en el genotipo de TPMT. La farmacogenómica permitirá individualizar cada vez más la farmacoterapia, mejorar la eficacia de fármacos, disminuir los efectos adversos y brindar atención farmacéutica con eficacia proporcional al costo.

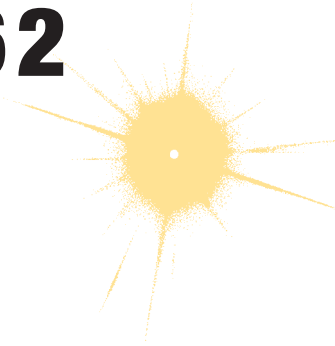
## LECTURAS ADICIONALES

- ANTONARAKIS SE et al: Mendelian disorders and multifactorial traits: The big divide or one for all? *Nat Rev Genet* 11:380, 2010
- EICHLER EE et al: Missing heritability and strategies for finding the underlying causes of complex disease. *Nat Rev Genet* 11:446, 2010
- GUTTMACHER AE et al: Personalized genomic information: Preparing for the future of genetic medicine. *Nat Rev Genet* 11:161, 2010
- HAMBURG MA, COLLINS FS: The path to personalized medicine. *N Engl J Med* 363:301, 2010
- HUDSON KL et al: Keeping pace with the times—The Genetic Information Nondiscrimination Act of 2008. *N Engl J Med* 358:2661, 2008
- LA SPADA AR, TAYLOR JP: Repeat expansion disease: Progress and puzzles in disease pathogenesis. *Nat Rev Genet* 11:247, 2010
- METZKER ML: Sequencing technologies—the next generation. *Nat Rev Genet* 11:31, 2010
- PANG T: The impact of genomics on global health. *Am J Public Health* 92:1077, 2002
- SMITH RD et al: Genomics knowledge and equity: A global public goods perspective of the patent system. *Bull World Health Organ* 82:385, 2004
- WAALLEN J, BEUTLER E: Genetic screening for low-penetrance variants in protein-coding genes. *Annu Rev Genomic Hum Genet* 10:431, 2009
- ZHANG F et al: Copy number variation in human health, disease, and evolution. *Annu Rev Genomic Hum Genet* 10:451, 2009

# CAPÍTULO 62

## Trastornos cromosómicos

Stuart Schwartz  
Terry Hassold



mico de matrices, y las tecnologías citogenéticas y moleculares relacionadas, consideradas antiguamente dominio exclusivo de los laboratorios de investigación, se han incorporado a la práctica diaria en los laboratorios clínicos. Por consiguiente, cada vez se valora más la importancia de las anomalías citogenéticas constitucionales “imperceptibles”, como las microdeleciones y los trastornos por la impronta genómica, además de las translocaciones y las alteraciones del número cromosómico.

## OBSERVACIÓN DE LOS CROMOSOMAS

### ANÁLISIS CITOGENÉTICO CONVENCIONAL

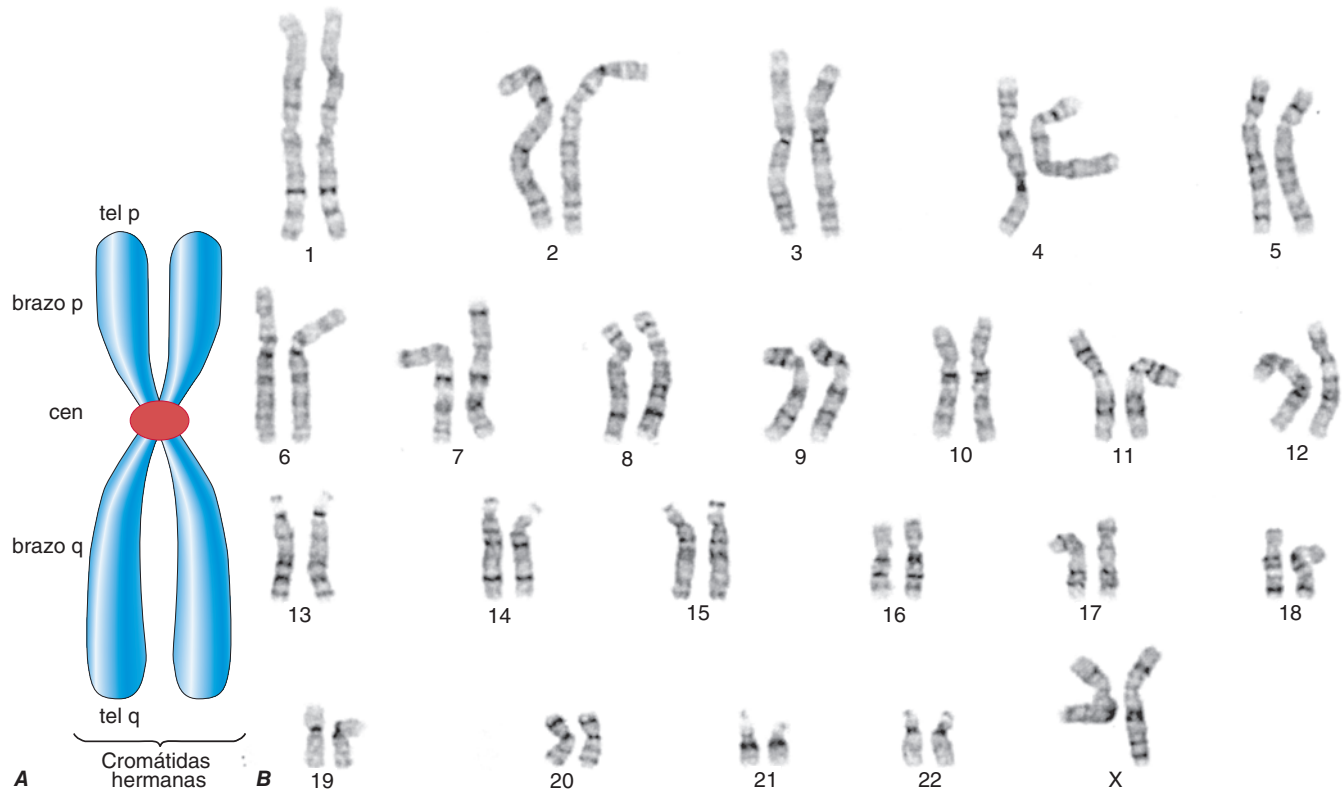
En la especie humana el número diploide normal de cromosomas es de 46, que consisten en 22 pares de cromosomas autosómicos o autosomas (numerados de 1 a 22 por tamaño decreciente) y un par de cromosomas sexuales (XX en las mujeres y XY en los varones). Se calcula que el genoma contiene alrededor de 25 000 genes y que el autosoma más pequeño alberga entre 200 y 300 genes. No es de extrañar que las duplicaciones o deleciones (supresiones) de cromosomas, incluso de pequeños segmentos, tengan implicaciones profundas en la expresión génica normal y culminen en anomalías fisiológicas y del desarrollo graves.

Las desviaciones en el número o en la estructura de los 46 cromosomas humanos son muy comunes, pese a tener repercusiones nocivas graves. Se calcula que se producen trastornos cromosómicos en el 10 al 25% de los embarazos. Constituyen la principal causa de muerte fetal y, entre las gestaciones que llegan a término, la razón principal de malformaciones congénitas y retraso mental.

En los últimos años la citogenética ha pasado de emplear una metodología citogenética convencional a aplicar una combinación de técnicas citogenéticas y moleculares. La hibridación *in situ* con sondas fluorescentes (*fluorescence in situ hybridization*, FISH), el análisis genó-

En teoría, es posible obtener preparaciones cromosómicas de cualquier tejido que se divida activamente deteniendo las células en la metafase, el estadio del ciclo celular en el que los cromosomas alcanzan su condensación máxima. En la práctica, sin embargo, sólo se emplea un pequeño número de tejidos para los análisis cromosómicos: amniocitos o vellosidades coriónicas para los análisis prenatales y sangre, médula ósea o fibroblastos cutáneos para los estudios posnatales. Las muestras de sangre, de médula ósea y de las vellosidades coriónicas se pueden procesar mediante técnicas de cultivo a corto plazo cuyos resultados se obtienen en uno a tres días. Normalmente, el análisis de los demás tejidos precisa cultivos prolongados que requieren una a tres semanas de procesamiento antes de poder proceder al análisis citogenético.

Las células se aíslan en la metafase o la prometáfase y se tratan por métodos químicos o enzimáticos hasta identificar las “bandas” cromosómicas (fig. 62-1). El análisis del número de cromosomas de una célula y la distribución de las bandas en cada cromosoma permiten identificar las anomalías numéricas o estructurales. Esta estrategia resulta útil para caracterizar el complemento cromosómico normal y para estimar la incidencia y los tipos principales de anomalías cromosómicas.



**Figura 62-1** A. Modelo del cromosoma humano, en el que se muestra el centrómero (cen), los brazos largo (q) y corto (p) y los telómeros (tel). B. Cariotipo (bandas G) de una mujer normal (46,XX).

Cada cromosoma humano contiene dos estructuras especializadas: un centrómero y dos telómeros. El centrómero, o constricción primaria, divide al cromosoma en dos brazos, corto (p) y largo (q), y es responsable de la segregación cromosómica durante la división celular. Los telómeros, o extremos cromosómicos, actúan a modo de caperuza de los brazos p y q y permiten la replicación del DNA en los extremos de los cromosomas. Antes de la replicación del DNA, cada cromosoma consta de una sola cromátida de la doble hélice del DNA. Tras la replicación del DNA y durante la fase posterior previa a la división celular (incluida la metafase, normalmente cuando se observan los cromosomas), cada cromosoma está formado por dos cromátidas hermanas idénticas (fig. 62-1).

**CITOGENÉTICA MOLECULAR**

La introducción de los métodos de FISH a finales de la década de 1980 revolucionó el campo de la citogenética. En principio, la FISH es similar a otros métodos de hibridación DNA-DNA. En la mayor parte de los casos, la sonda se marca directamente con un fluorocromo que permite su detección. Después de la hibridación, la muestra se tiñe de nuevo y se observan los preparados con ayuda de un microscopio de fluorescencia.

**Tipos de sondas para FISH**

Se cuenta con una variedad de sondas para la hibridación *in situ* por fluorescencia, como las sondas para colorear cromosomas concretos (bibliotecas cromosómicas), las sondas de repetición y sondas de copia simple o única (fig. 62-2). Las bibliotecas cromosómicas se hibridan con secuencias que abarcan la totalidad del cromosoma del que derivan y, por eso, sirven para “pintar” los cromosomas por separado.

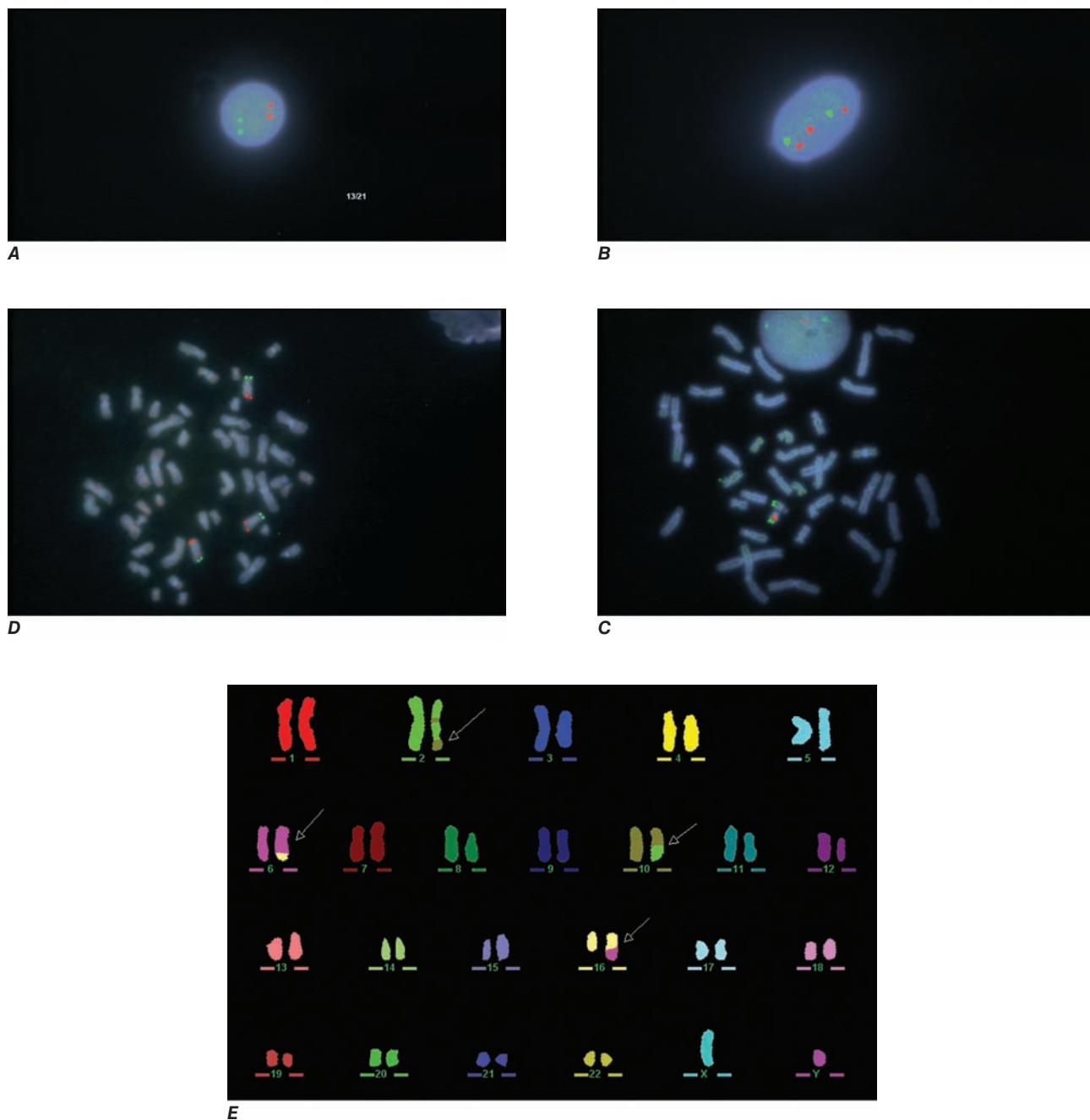
Las sondas de repetición reconocen las secuencias ampliadas de DNA presentes en los cromosomas. Las más comunes son las sondas de DNA satélite  $\alpha$ , complementarias de las secuencias de DNA situadas en las regiones centroméricas de todos los cromosomas humanos. En la

actualidad se cuenta con un amplio número de sondas de copia simple comercializadas u obtenidas a raíz del Proyecto del Genoma Humano. Algunas de estas sondas miden tan sólo 1 kb, aunque normalmente son más grandes y se empaquetan en cósmidos (40 kb), o cromosomas artificiales bacterianos (BAC, *bacterial artificial chromosomes*, 100 a 200 kb). Las sondas más utilizadas se pueden obtener en el comercio, incluidas las utilizadas para reordenamientos específicos identificados en una variedad de cánceres.

**Aplicaciones de la FISH y de la tecnología de matrices**

Casi todas las aplicaciones de la FISH incorporan la hibridación de una o dos sondas de interés para complementar las técnicas convencionales de bandeo cromosómico. A este respecto, las técnicas FISH pueden utilizarse para identificar cromosomas concretos, para caracterizar duplicaciones o deleciones *de novo* y para identificar reordenamientos (rearreglos) cromosómicos imperceptibles. No obstante, se emplean en particular para detectar microdeleciones (véase más adelante en el presente capítulo). En la citogenética del cáncer es utilizada ampliamente en el análisis de rearreglos estructurales. Aunque los estudios citogenéticos convencionales permiten detectar algunas de estas microdeleciones, resulta esencial encontrarlas en un primer momento o confirmarlas mediante técnicas de FISH. De hecho, gracias a la disponibilidad de sondas FISH adecuadas ha aumentado notablemente la detección de síndrome por microdelección.

Las células se pueden analizar en diversos estadios, además de FISH en metafase. El análisis durante la interfase, por ejemplo, permite establecer un diagnóstico rápido cuando no se cuenta con preparaciones cromosómicas en metafase (p. ej., análisis del líquido amniótico en la interfase). Con los análisis durante la interfase se examina un mayor número de células y se investiga la organización nuclear; además, dan resultados cuando las células no progresan a metafase. Un tipo especial de análisis interfásico consiste en la aplicación de los métodos FISH a secciones incluidas en parafina, con lo que se preserva la estructura del tejido.



**Figura 62-2** Ejemplos de aplicaciones diferentes de la hibridación *in situ* con sondas fluorescentes (FISH) en preparaciones en metafase e interfase de células humanas. **A, B.** Detección de aneuploidía: FISH de interfase que utiliza sondas de secuencias “únicas” del cromosoma 13 (verde) y el 21 (rojo) de células en interfase, obtenidas de preparaciones directas con líquido amniótico. En “A” (célula normal) se identifican dos señales correspondientes a los cromosomas 13 y 21; en “B” se observan tres señales del cromosoma 21, lo cual denota trisomía 21 en el feto. **C.** Detección de aneuploidía: FISH bicromática con sondas de telómero obtenidas del brazo corto (verde) y el largo (rojo) del cromosoma 8. La hibridación con las sondas mencionadas indica fluorescencia en ambas, con tres cromosomas separados, lo

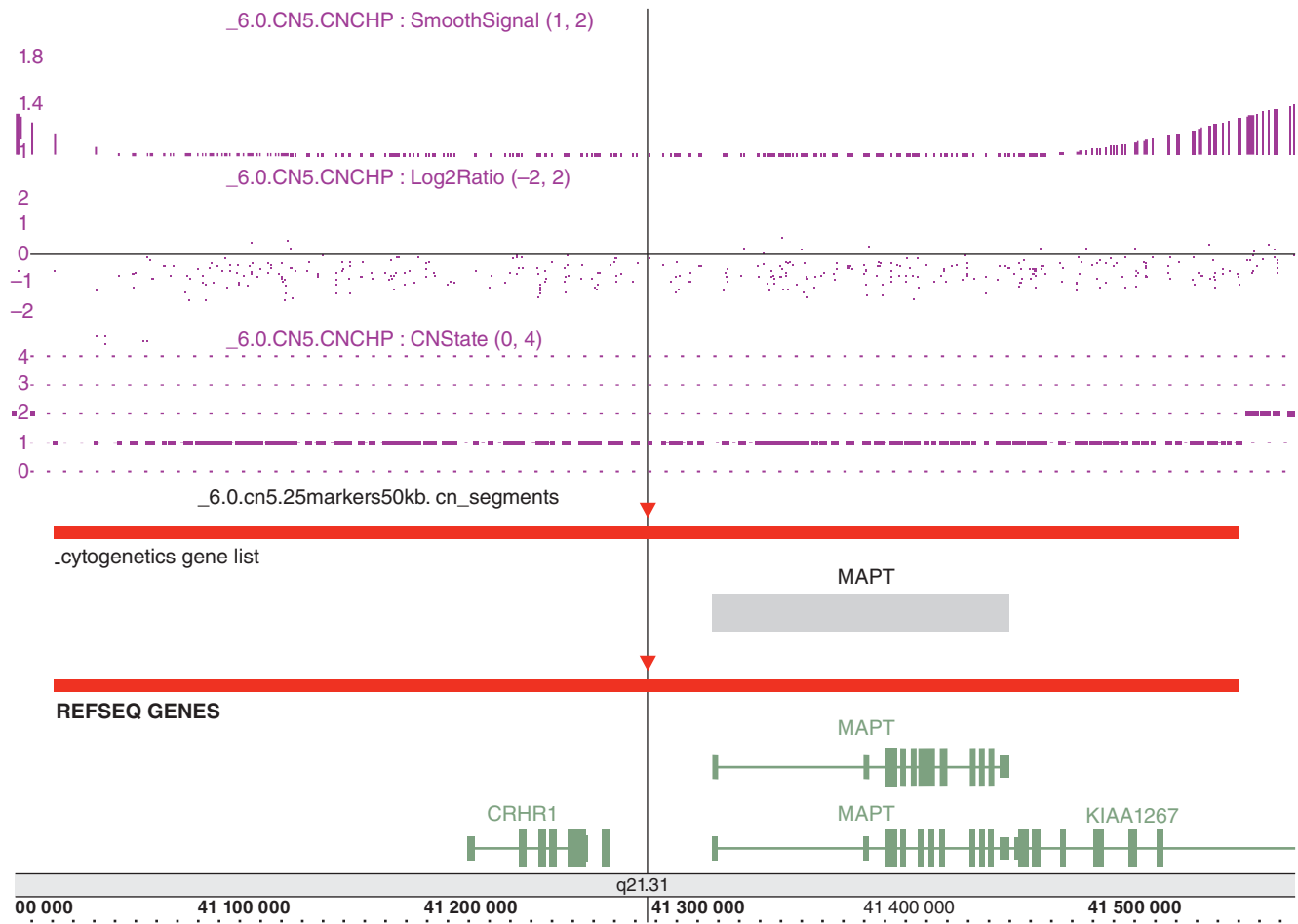
cual denota la presencia de trisomía 8 en el sujeto. **D.** Detección de microdelección. Se utiliza FISH bicromático para detectar una microdelección del cromosoma 22, en el síndrome velocardiofacial (VCF). En ambos cromosomas 22 se observa una sonda para ARSA (locus en la porción distal del cromosoma 22, visualizado en la forma de una señal verde). Sin embargo, hay hibridación sólo del cromosoma normal de la sonda correspondiente a TUPLE1 (locus dentro de la región VCF del cromosoma 22, que se observa en color rojo). **E.** Definición de reordenamientos estructurales: se utiliza M-FISH (FISH multicolor) para detectar un reordenamiento cromosómico complejo que abarca la translocación entre los cromosomas 6 y 16 y también la translocación y la inversión entre los cromosomas 2 y 10.

El uso de FISH interfásico se ha extendido recientemente, en especial a los análisis de muestras de amniocentesis. Estos estudios se efectúan con líquido amniótico sin cultivar, de ordinario, con ayuda de sondas de DNA específicas para los cromosomas más comunes de las trisomías (cromosomas 13, 18, 21 así como X y Y). Este tipo de estudios se lleva a cabo con rapidez (24 a 72 h) y confirma alrededor del 60% de las anomalías detectadas en fase prenatal. Otro campo en el que se utilizan de forma sistemática los análisis interfásicos es la citogenética oncológica (cap. 83). Existen muchas translocaciones específicas de sitio que se vinculan con tipos concretos de neoplasias malignas. Por ejemplo, se cuen-

ta con sondas para el oncogén de Abelson (Abl) y para la región de agrupación de puntos de rotura (bcr, *breakpoint cluster region*) que intervienen en la leucemia mieloide crónica (CML, *chronic myelogenous leukemia*). Estas sondas están marcadas con rojo y verde, respectivamente; la fusión de estos genes en la CML causa una combinación de los colores fluorescentes y adopta el aspecto de una señal de hibridación amarilla.

Además de los análisis FISH en metafase e interfase convencionales, se ha desarrollado un repertorio de técnicas más potentes para algunos tipos específicos de análisis, como las técnicas de FISH multicolor, el





**Figura 62-3** Análisis de matrices para diagnosticar alteraciones de cromosomas humanos. Detección de una delección de 533 kb en 17q21.31, la cual incluye al gen *MAPT*, responsable de un síndrome por microdelección descrito recientemente.

La matriz de SNP muestra la delección mediante cambios en la razón log2, en las diferencias alélicas, por la disminución de la señal y por un cambio en el número de copias.

pintado inverso, la FISH sobre extensiones de fibra de cromatina (Fiber-FISH) y la hibridación genómica comparativa. Las técnicas de *cariotipificación espectral* (SKY, *spectral karyotyping*) y de FISH multicolor (m-FISH) se basan en sondas marcadas de manera combinada para crear un color distinto para cada cromosoma. Esta tecnología resulta de utilidad para identificar el material cromosómico desconocido (como cromosomas marcadores accesorios que contienen material adicional de las duplicaciones), pero se aplica ante todo a los reordenamientos complejos apreciados en las muestras de cáncer.

La FISH sobre extensiones de fibra de cromatina es una técnica en la que se estiran de manera mecánica los cromosomas con distintos métodos. Proporciona una resolución analítica mayor que las técnicas FISH más convencionales.

La *hibridación genómica comparativa* (CGH, *comparative genomic hybridization*) es un método que se aplica si sólo se cuenta con DNA de la muestra de interés. Toda la muestra de DNA objeto del estudio se marca con un color determinado (p. ej., verde) y la muestra normal de DNA de control, con otro (p. ej., rojo).

Se mezclan en cantidades iguales y se hibridan con los cromosomas metafásicos normales. Se analiza la proporción de rojo y de verde con la ayuda de un programa informático, que determina dónde gana o pierde material el DNA analizado. Muchas de estas tecnologías de FISH se están sustituyendo por el uso de análisis de matrices como se describirá a continuación.

Una extensión de la tecnología FISH CGH ha permitido obtener los mayores avances en la exploración de los cromosomas de humanos. De manera específica, en el desarrollo inicial de las matrices de CGH se utilizaron protocolos similares a la técnica estándar de FISH CGH, con la excepción de que el DNA en estudio hibrida con moléculas de DNA

dispuestas en matrices en vez de hibridar con cromosomas normales. Estas matrices son una consecuencia natural de ambos análisis citogenético y por FISH, que en conjunto pueden proporcionar un análisis completo del genoma (como lo hace el análisis citogenético), pero con una mayor resolución.

Existen diferentes tipos de matrices. Las matrices de hibridación genómica comparativa utilizan BAC u oligonucleótidos, mientras que las matrices de genotipado [matrices de SNP (*single nucleotide polymorphism*)] utilizan polimorfismos de un solo nucleótido (fig. 62-3). La resolución de estas matrices puede ser hasta de 50 kb, cifra mayor que la obtenida con el análisis cromosómico estándar. La tecnología en cuestión se ha utilizado para estudiar desequilibrios cromosómicos crípticos en individuos con retraso mental y múltiples malformaciones congénitas, y en el diagnóstico prenatal. También se ha utilizado para detectar microdelecciones y microduplicaciones en el cáncer y en trastornos genómicos que no habían sido identificados. Esta tecnología está aún en desarrollo, pero a la larga será el método inicial de estudio para las alteraciones constitucionales.

#### INDICACIONES DEL ANÁLISIS CITOGÉNÉTICO

Las indicaciones primarias para realizar el análisis cariotípico varían con la etapa del desarrollo/edad del feto/individuo en estudio. Encuentra una aplicación de especial importancia en el diagnóstico prenatal (en particular en el caso de embarazos en mujeres de edad avanzada o de mujeres identificadas con un riesgo incrementado mediante distintos métodos de detección), en la búsqueda de anomalías cromosómicas en vellosidades coriónicas de fetos del primer trimestre o en el líquido amniótico de fetos del segundo trimestre. También se examinan mues-

tras de tejido obtenidas de fetos procedentes de abortos espontáneos o mortinatos, en busca de anomalías cromosómicas. Se ha utilizado con frecuencia creciente la citogenética de interfase (con empleo de FISH) para analizar blastómeros individuales de embriones previos a la implantación (con embarazos derivados de fertilización *in vitro*). La técnica anterior permite detectar aneuploidía o embriones con desequilibrio estructural, o en el caso de enfermedades ligadas al sexo, identificar productos de sexo masculino; los embriones de ese tipo no deben utilizarse para lograr embarazos.

En lactantes y niños se estudia la sangre periférica, con mayor frecuencia de personas con anomalías fenotípicas específicas. Por ejemplo, cabe utilizar el análisis cariotípico para confirmar o descartar algún síndrome cromosómico específico (como la trisomía 21); en sujetos con retraso psicomotor inexplicado, con rasgos dismórficos o sin ellos; en casos de enfermedades monogénicas vinculadas con retraso mental, rasgos dismórficos o ambas características y con anomalías de diferenciación y desarrollo sexual. De manera adicional, los análisis de matrices se están utilizando con mayor frecuencia en pacientes con autismo.

En adultos es posible estudiar la sangre periférica en casos de infertilidad o abortos recurrentes, porque las anomalías cromosómicas a veces culminan en detención en meiosis o en la producción de gametos con desequilibrios genéticos. Una rama importante de la citogenética se ocupa de los análisis de médula ósea, sangre periférica no estimulada y ganglios en relación con tumores, dado que las anomalías cromosómicas son un signo frecuente en relación con leucemia, linfoma y tumores sólidos (cap. 83).

### ANÁLISIS CITOGENÉTICOS PARA EL DIAGNÓSTICO PRENATAL

La mayor parte de los estudios de diagnóstico prenatal se efectúan para descartar alguna anomalía cromosómica, aunque también cabe la posibilidad de propagar las células con el fin de practicar estudios bioquímicos o análisis moleculares del DNA. Se utilizan tres procedimientos para obtener muestras destinadas al diagnóstico prenatal: amniocentesis, biopsia de vellosidades coriónicas (CVS, *chorionic villus sampling*) y extracción de muestras de sangre fetal. La amniocentesis constituye el procedimiento más común y se efectúa normalmente entre las semanas 15 y 17 de gestación. A veces, se efectúa una amniocentesis precoz entre las semanas 12 y 14 para obtener resultados inmediatos, aunque se obtiene menos líquido. La amniocentesis precoz conlleva un mayor riesgo de aborto espontáneo y de lesiones fetales pero proporciona resultados en las primeras fases del embarazo.

Casi todas las amniocentesis se llevan a cabo cuando la edad de la madre es avanzada, lo que supone la correlación más conocida de la trisomía (véase más adelante en este capítulo). Otras razones para solicitar una amniocentesis consisten en un resultado anómalo de la "prueba de triple o cuádruple marcador", en la detección de anomalías ecográficas o en ambas. En el segundo trimestre, se miden y utilizan las concentraciones de gonadotropina coriónica humana (HCG), fetoproteína  $\alpha$  y estríol no conjugado (y, en la técnica cuádruple, inhibina) en el suero materno para ajustar el riesgo de tener un feto con trisomía 21 o trisomía 18 previsto según la edad materna. En fechas recientes, se está utilizando la prueba de detección del primer trimestre, que incluye la medición de la translucidez de la nuca, y las concentraciones de PAPP-A y HCG para identificar mujeres con un mayor riesgo. Cuando se integran ambas estrategias, las detecciones de primer y segundo trimestres identifican casi el 93% de embarazos con trisomía 21. Ciertas anomalías ecográficas específicas detectadas hacia la mitad del embarazo también se asocian con defectos cromosómicos. Si aparece una anomalía ecográfica inespecífica, el riesgo aproximado de que exista un defecto cromosómico corresponde a casi el 16%. En el cuadro 62-1 se enumera un conjunto de asociaciones entre las alteraciones cromosómicas y los tipos específicos de datos ecográficos anormales.

La extracción de muestras de vellosidades coriónicas constituye el segundo procedimiento más frecuente de diagnóstico genético prenatal. Se efectúa por lo general entre las semanas 10 y 12 de gestación, por lo que permite una detección más temprana de anomalías y, si se desea, una interrupción más segura del embarazo. Este procedimiento es relativamente seguro (abortos espontáneos <0.5 a 1%). La CVS sólo se puede realizar durante un periodo muy limitado de la gestación, ya que si se

**CUADRO 62-1** Frecuencia de las alteraciones cromosómicas identificadas por las anomalías registradas durante la ecografía

Resultado de la ecografía	Alteraciones cromosómicas (frecuencia)	
	Promedio, %	Intervalo en los distintos estudios, %
Ecografía anómala (sin especificar)	16	13–35
Onfalocele	39	26–54
Higroma quístico	68	46–78
Cardiopatía congénita	30	8–40
Quieste del plexo coroideo	5	4–10

lleva a cabo antes de la semana 10 de gestación aumenta el riesgo de que el feto sufra defectos en las extremidades. Para la CVS se introduce un catéter a través de la vagina y se aspiran alrededor de 25 mg de vellosidades del corion frondoso (la porción fetal de la placenta). Si se añade colchicina directamente a los citotrofoblastos en rápida proliferación, se obtienen resultados en 24 a 48 h. Los resultados de estos procedimientos deben confirmarse con análisis de las células mesenquimatosas cultivadas ya que al proceder del feto son más fiables.

La obtención de muestras percutáneas de sangre del cordón umbilical (PUBS, *percutaneous umbilical blood sampling*) es un método para obtener sangre fetal durante el segundo y tercer trimestres de la gestación. Se lleva a cabo de forma sistemática, cuando se detectan anomalías ecográficas al final del segundo trimestre. También se emplea cuando resulta necesario aclarar algún resultado citogenético de la amniocentesis, como la detección de mosaïcismo.

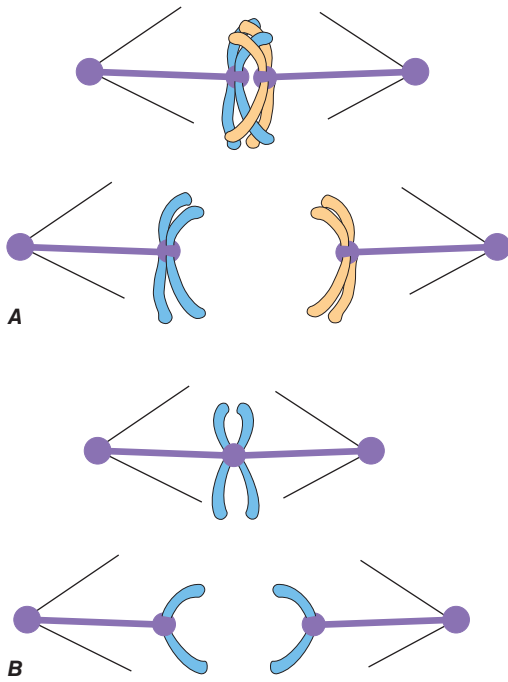
## ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

### LOS CROMOSOMAS EN LA DIVISIÓN CELULAR

Para comprender la etiología de las anomalías cromosómicas, resulta esencial revisar los movimientos de los cromosomas durante la división celular. En los tejidos somáticos, los cromosomas se replican durante la fase S del ciclo celular, por lo que cada cromosoma replicado está formado por dos cromátidas hermanas idénticas. Cuando la célula comienza la mitosis, cada uno de los 46 cromosomas se alinea en la placa metafásica con los centrómeros co-orientados hacia los polos opuestos del huso (fig. 62-4). Durante la anafase se separan las cromátidas hermanas; cada célula hija recibe una cromátida hermana de cada uno de los 46 cromosomas.

La segregación cromosómica resulta más complicada en la división de las células germinales, ya que el número de cromosomas debe reducirse de 46 a 23 en los espermatozoides y óvulos maduros. Esto se consigue en dos ciclos de división, meiosis I y meiosis II (fig. 62-4). En la meiosis I se aparean los cromosomas homólogos e intercambian material genético; a continuación, se alinean en la placa metafásica y, por último, se separan uno del otro. Así, al final de la meiosis I, sólo 23 de los 46 cromosomas originales están representados en cada una de las dos células hijas. La meiosis II sucede de inmediato a la meiosis I y constituye en esencia una "mitosis haploide", durante la cual se separan las cromátidas hermanas en cada uno de los 23 cromosomas.

Aunque los fundamentos de la meiosis son los mismos en varones y mujeres, existen diferencias importantes, en especial por lo que se refiere al momento concreto en que se producen las divisiones meióticas. En los varones, la meiosis comienza en la pubertad y se prolonga durante toda su vida; en las mujeres, en cambio, la meiosis se inicia antes del nacimiento, cuando los ovocitos atraviesan los primeros estadios de la meiosis I, aunque se detienen a la mitad de la profase. En el momento del nacimiento se interrumpe la primera división meiótica de los ovoci-



**Figura 62-4 Segregación cromosómica en la meiosis.** **A.** En la meiosis I, cada uno de los 23 pares de cromosomas encuentra su "pareja" u homólogo e intercambia material genético (se recombina) con él. Durante la metafase, cada par homólogo se alinea en la placa ecuatorial. En la anafase, cada miembro de la pareja homóloga se separa de su pareja. Así pues, al final de la meiosis I, cada célula hija contiene 23 cromosomas, cada uno formado por dos cromátidas hermanas. **B.** En la meiosis II, cada cromosoma se alinea en la placa metafásica y en la anafase cada una de las dos cromátidas hermanas se separa de la otra. Por consiguiente, al final de la meiosis II, cada célula hija (p. ej., el ovocito o el espermatocito) contiene 23 cromosomas y cada uno de ellos está formado por una cromátida hermana. En la mitosis, los cromosomas se comportan igual que durante la meiosis II, salvo que las células somáticas contienen 46 cromosomas en vez de los 23 de la célula germinal.

tos, que se completa muchos años después, tras la ovulación, cuando los ovocitos pasan a la metafase de la meiosis II; si resulta fecundado, el ovocito completa la segunda división meiótica. Así, en las mujeres, la primera división meiótica dura por lo menos 10 o 15 años o, incluso, hasta 40 o 45 años para completarse. Es muy probable que el aumento de la incidencia de trisomía con la edad materna obedezca a este proceso de división celular extremadamente largo.

**INCIDENCIA Y TIPOS DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS**

Los errores durante la meiosis o en las divisiones tempranas son sumamente frecuentes. Por ejemplo, al menos del 10 al 25% de todos los embarazos supone concepciones cromosómicamente anormales. Un amplio porcentaje de ellos se interrumpe en los primeros estadios de la gestación, muchos de los cuales no son reconocidos. No obstante, incluso entre los embarazos reconocidos clínicamente, casi el 10% de los fetos presenta algún desequilibrio cromosómico. La incidencia de los distintos tipos de anomalías cromosómicas se resumen en el cuadro 62-2, agrupados en función de los tres tipos de embarazos reconocidos en la clínica: abortos espontáneos, nacidos muertos (mortinatos) y nacidos vivos. Las anomalías más comunes son numéricas y consisten en fetos con cromosomas adicionales (trisomía) o ausentes (monosomía) o con uno (triploidía) o dos (tetraploidía) grupos adicionales de cromosomas. Las alteraciones cromosómicas estructurales son mucho menos frecuentes, aunque varios de los trastornos cromosómicos con mayor importancia clínica suponen reordenamientos estructurales (véase más adelante en el presente capítulo).

La anomalía más común es, con mucho, la trisomía, que se identifica en alrededor del 25% de los abortos espontáneos y en el 0.3% de los recién nacidos. Hoy se conocen trisomías de todos los cromosomas entre embriones o fetos, aunque su frecuencia varía de modo considerable para cada cromosoma. Por ejemplo, la trisomía 16 es sumamente común y constituye casi la tercera parte de todas las trisomías en los abortos espontáneos, mientras que las trisomías 1, 5, 11 y 19 se identifican con menor frecuencia. La evidencia disponible sugiere dos razones que explican esta variación: 1) algunos cromosomas (p. ej., el cromosoma 16) son más propensos a segregarse de forma anómala o a experimentar no disyunción durante la meiosis que otros, y 2) la capacidad de desarrollo varía enormemente entre las distintas enfermedades trisómicas: algunas de ellas desaparecen al principio de la gestación, mientras que otras duran hasta que se reconocen durante el embarazo clínico y otras (p. ej., trisomías 13, 18 y 21 y trisomías de los cromosomas sexuales) son compatibles con la supervivencia hasta el parto.

**SÍNDROMES CROMOSÓMICOS**

Aunque la mayor parte de las concepciones cromosómicamente anómalas fallecen *in utero*, existen algunas enfermedades compatibles con la supervivencia a término. Las que mejor se conocen son las anomalías numéricas consistentes en la pérdida o ganancia de cromosomas aislados y las resultantes de alguna translocación no equilibrada. La FISH, el análisis de matrices y otros tipos de estudios moleculares han permitido identificar dos "nuevos" tipos de alteraciones cromosómicas, que se denominan comúnmente *síndromes por microdelección* y *síndromes de impronta genómica*.

**ALTERACIONES CROMOSÓMICAS NUMÉRICAS**

Casi todos los tipos de anomalías numéricas se eliminan durante la vida prenatal, por lo que las únicas que se identifican con cierta frecuencia en los nacidos vivos son aquellas que afectan a los autosomas pequeños y con pocos genes o a los cromosomas sexuales. La más importante en clínica es la trisomía 21, la causa más frecuente del síndrome de Down. Dependiendo de la estructura de edad materna de la población y del empleo de pruebas de detección prenatal, la incidencia de la trisomía 21 oscila entre 1/600 y 1/1 000 nacidos vivos lo que la convierte en la enfermedad cromosómica más común entre los nacidos vivos. Como sucede con casi todas las trisomías, la incidencia de la trisomía 21 guarda una estrecha relación con la edad materna y se incrementa de 1/1 500 nacidos vivos en las mujeres de 20 años de edad hasta 1/30 en mujeres ≥45 años.

Además de la trisomía 21, sólo se registran otros dos tipos de trisomías autosómicas (13 y

**CUADRO 62-2 Frecuencia y distribución de las alteraciones cromosómicas en distintos tipos de embarazos clínicamente reconocibles**

Alteración cromosómica	Frecuencia de la anomalía			Probabilidad de supervivencia en el nacimiento, %
	Aborto espontáneo	Nacidos muertos	Nacidos vivos	
Todas las trisomías	25.1	4.0	0.3	5
+13, 18, 21	4.5	2.7	0.14	15
+16	7.5	—	—	0
Monosomía de los cromosomas sexuales (45,X)	8.7	0.1	0.01	1
Triploidía	6.4	0.2	—	0
Tetraploidía	2.4	—	—	0
Anomalías estructurales	2.0	0.8	0.3	45
Total de anomalías	50.0	5.1	0.6	5



18) con cierta frecuencia en los nacidos vivos. La tasa de incidencia de las trisomías 13 y 18 en los nacidos vivos corresponde a 1/20 000 y 1/10 000, respectivamente. A diferencia de la trisomía 21, asociada a una esperanza de vida casi normal, las de tipo 13 y 18 se asocian con la muerte en la lactancia, a menudo durante el primer año de vida.

Los tres tipos de trisomías de los cromosomas sexuales, 47,XXX, 47,XXY (síndrome de Klinefelter) y 47,XYY son bastante comunes, y cada uno de ellos afecta a casi 1/2 000 neonatos. De todas las enfermedades trisómicas, estas tres son las que provocan menos complicaciones fenotípicas. De hecho, estas enfermedades trisómicas no suelen detectarse, salvo los casos de infertilidad asociada al síndrome de Klinefelter (cap. 349). El cromosoma Y adicional de la enfermedad 47,XYY es pequeño y contiene muy pocos genes. La mayoría de los genes ligados al cromosoma Y participa en el desarrollo testicular o en la espermatogénesis. Así, el desequilibrio en la dosis de los genes ligados a Y apenas afecta a los demás procesos del desarrollo. El genotipo 47,XYY se asocia con un aumento de la talla. Aún no se ha confirmado su función en el comportamiento antisocial, propuesta en un primer momento debido a una mayor prevalencia en algunas poblaciones de reclusos.

En cuanto a las enfermedades 47,XXX y 47,XXY, la situación es distinta: el cromosoma X contiene más de 1 000 genes, muchos de ellos esenciales para el desarrollo normal. ¿Cómo es posible, entonces, que las personas con 47,XXX y 47,XXY no sufran las terribles consecuencias del desequilibrio de la dosis? La respuesta se encuentra en la biología de la expresión génica del cromosoma X. En las mujeres normales uno de los cromosomas X de las células somáticas se *desactiva*. La desactivación del cromosoma X paterno o materno se produce al azar en cada célula somática y, por consiguiente, constituye un mecanismo para compensar la dosis que garantiza que la expresión de casi todos los genes ligados al cromosoma X sea equivalente en los varones y las mujeres. El proceso de desactivación tiene lugar en la etapa del desarrollo correspondiente a los blastocitos; hasta este momento los dos cromosomas X están activos. Además, no todos los genes ligados al cromosoma X son desactivados. Algunos genes del cromosoma X “eluden” el mecanismo desactivador y se expresan a partir de ambos cromosomas X. En ciertos trastornos, como el síndrome de Klinefelter, algunos genes se expresan a partir de ambos cromosomas X, lo que causa sus características fenotípicas.

Por lo general, los trastornos monosómicos son incompatibles con el desarrollo fetal y, por consiguiente, las monosomías autosómicas se identifican sólo raramente en abortos espontáneos y no en los nacidos vivos. De hecho, la única monosomía compatible con la vida es la enfermedad 45,X, que provoca el síndrome de Turner. El complemento cromosómico 45,X aparece con una frecuencia sorprendentemente elevada y afecta, al menos, del 1 al 2% de todos los embarazos. Más del 99% de todas las fecundaciones 45,X terminan con un aborto espontáneo. Así pues, las personas que nacen con un complemento cromosómico 45,X representan un grupo raro de supervivientes. El fenotipo 45,X es leve, debido probablemente a que la segunda copia de muchos genes del cromosoma X se encuentra normalmente inactivada. No obstante, el síndrome de Turner origina disgenesia gonadal, que causa infertilidad e imposibilidad de que se produzca desarrollo sexual secundario, junto con otros signos fenotípicos (cap. 349). Existen otras anomalías estructurales del cromosoma X como las deleciones, el isocromosoma X o los anillos cromosómicos que causan el síndrome de Turner. También es común el mosaïcismo, incluidos 45,X/45,XX, 45,X/47,XXX, 45,X/46,XY y otros (véase más adelante en este capítulo), que contribuye al espectro fenotípico apreciado en el síndrome de Turner.

Dado que las anomalías numéricas se originan durante la meiosis (cuadro 62-3), las personas afectadas tienen cromosomas de más o de menos en todas las células. Sin embargo, en un pequeño porcentaje de casos con un complemento cromosómico, en principio normal, la no disyunción mitótica tiene lugar en un estadio temprano. De manera alterna, un evento de no disyunción mitótica “normalizante” determina un complemento cromosómico normal en algunas células del embrión. En cualquier caso, el embrión es un mosaico: algunas células tienen una constitución cromosómica normal, mientras que otras presentan un número aneuploide de cromosomas. Resulta difícil pronosticar las consecuencias fenotípicas, ya que dependen del momento de la no disyunción y de la distribución de las células normales y anormales en los distintos tejidos. Con todo, el mosaïcismo induce anomalías clínicas imposibles de distinguir de las propias de las personas sin mosaïcismo;

**CUADRO 62-3** Estudios sobre el origen de las trisomías en seres humanos y de la monosomía de los cromosomas sexuales (parental y meiótico o mitótico)

	Origen, %				
	Paterno		Materno		Mitótico
	I	II	I	II	
<b>Trisomía</b>					
2	28	—	54	13	6
7	—	—	17	26	57
15	—	15	76	9	—
16	—	1	96	3	—
18	—	—	33	56	11
21	3	5	67	22	2
22	3	—	94	3	—
XXY	46	—	38	14	3
XXX	—	6	60	16	18
<b>Monosomía</b>					
X <sup>a</sup>	80		20		

<sup>a</sup> Resultados obtenidos en personas 45,X sin mosaïcismo.

por ejemplo, casi el 5% de los casos de síndrome de Down afecta a personas con trisomía 21 en mosaico y casi el 15% de los pacientes con síndrome de Turner muestra diversas constituciones en mosaico de los cromosomas sexuales, como se describió antes.

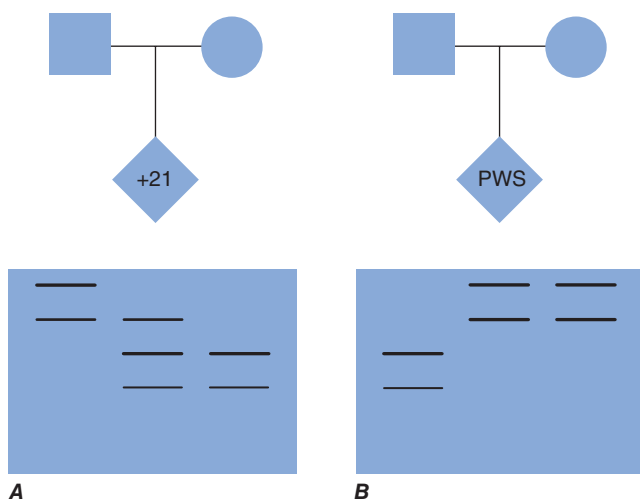
### Origen y etiología de las alteraciones cromosómicas numéricas

En el último decenio se han llevado a cabo diversos estudios en los que se emplearon polimorfismos de DNA para investigar el origen de distintos tipos de anomalías cromosómicas (fig. 62-5). Los que se investigaron más a fondo fueron las alteraciones numéricas (cuadro 62-4). La monosomía de los cromosomas sexuales obedece a menudo a la falta del cromosoma sexual paterno, con independencia de si se produce un aborto espontáneo o de si la gestación se lleva a término.

Las trisomías presentan una variación importante en el origen parental. Por ejemplo, la no disyunción paterna explica casi el 50% de los fenotipos 47,XXY, pero sólo del 5 al 10% de las trisomías 13, 14, 15, 21 y 22; casi nunca constituye la fuente del cromosoma adicional observado en la trisomía 16. De la misma forma, existe una variabilidad considerable en el estadio meiótico en el que se origina. Por ejemplo, todos los casos de trisomía 16 obedecen a errores en meiosis I, mientras que la tercera parte de las trisomías 21 se asocia con errores en meiosis II; por lo que se refiere a la trisomía 18, casi todos los casos se deben, en principio, a la no disyunción durante la meiosis II. Pese a este origen meiótico y parental variable, parece que la no disyunción materna en meiosis I constituye la causa más común de trisomía.

### Edad materna y trisomía

La asociación entre la edad materna avanzada y la trisomía constituye el factor etiológico más importante de los trastornos cromosómicos congénitos. Entre las mujeres menores de 25 años, aproximadamente el 2% de los embarazos reconocidos clínicamente es trisómico; sin embargo, a los 36 años esta cifra se incrementa al 10% y a los 42 años, a más del 33%



**Figura 62-5** Empleo de la tecnología del DNA para determinar el origen de las alteraciones cromosómicas. **A.** El análisis de un polimorfismo de DNA específico del cromosoma 21 demuestra que esta persona trisómica recibió dos cromosomas 21 de su madre y uno de su padre; así pues, el cromosoma 21 sobrante se originó por un error durante la ovogénesis. **B.** Herencia de un polimorfismo de DNA específico del cromosoma 15 de un paciente con síndrome de Prader-Willi (PWS). Esta persona ha heredado dos cromosomas 15 maternos y ninguno paterno; se dice que presenta disomía uniparental materna 15, causa frecuente del síndrome de Prader-Willi.

(fig. 62-6). Esta asociación entre la edad y la aparición de trisomía se cumple con independencia de los factores raciales, geográficos y socioeconómicos, y probablemente afecte a la segregación de todos los cromosomas.

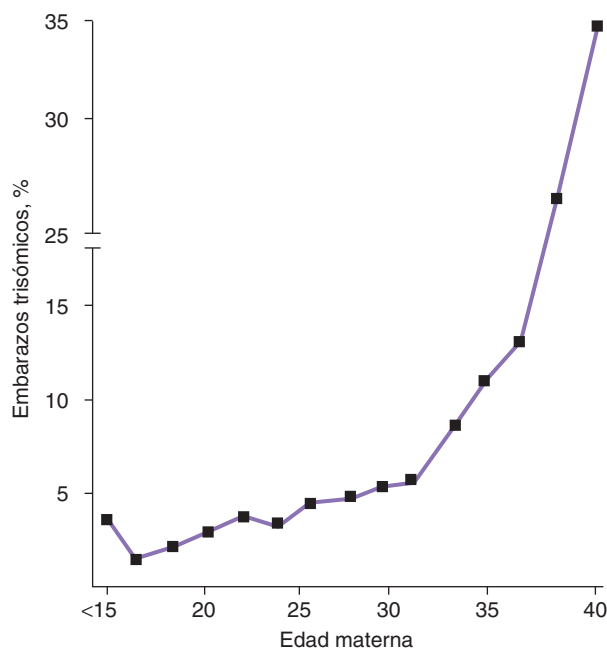
Pese a la importancia del incremento de la edad, apenas se tienen datos acerca del mecanismo por el cual el envejecimiento provoca una segregación cromosómica anómala. Como se comentó, este hecho se atribuyó a la meiosis I materna, por el largo tiempo necesario para completarse (a menudo 40 años o más) en las mujeres y estudios recientes sugieren que pudiera depender de alteraciones en el entrecruzamiento meiótico. Por ejemplo, en la trisomía 21 al parecer también son anómalos los perfiles de entrecruzamiento en madres jóvenes y de edad avanzada de productos trisómicos. Por ello, se ha sugerido que dos pasos distintos o “eventos”, pueden participar en la no disyunción relacionada con la edad materna. El primer evento, que no depende de la edad, consiste en el establecimiento de una configuración de entrecruzamiento “vulnerable” en el ovocito fetal; el segundo evento dependiente de la edad, entraña el establecimiento anormal de una configuración de entrecruzamiento. Si este modelo es correcto, sugiere que el proceso de no disyunción es el mismo en mujeres jóvenes y de edad avanzada, pero es más frecuente con el envejecimiento, tal vez por la degradación dependiente de la edad de las proteínas meióticas.

**ALTERACIONES CROMOSÓMICAS ESTRUCTURALES**

Los reordenamientos estructurales se basan en la rotura y la unión de los cromosomas. Aunque son menos comunes que los de carácter numérico, plantean un reto adicional desde el punto de vista del asesoramiento

**CUADRO 62-4** Algunos síndromes por microdelección y microduplicación identificados con frecuencia: análisis por FISH

Síndrome	Localización citogenética	Rasgos principales	Efectos de impronta
Síndrome de Langer-Giedion	8q24.1 (del)	Pelo ralo, nariz bulbosa, retraso mental variable	No
Complejo WAGR	11p13 (del)	Tumor de Wilms, aniridia, trastornos genitourinarios, retraso mental	No
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	11p15 (dup)	Macrosomía, macroglosia, onfalocele	Sí, asociados en ocasiones con “disomía uniparental paterna” (véase el texto)
Retinoblastoma	13q14.11 (del)	Retinoblastoma por la pérdida homocigota del alelo RB funcional	Ningún efecto obvio, aunque es más probable que el alelo RB anormal proceda del padre
Síndrome de Prader-Willi	15q11-13 (del)	Obesidad, hipogonadismo, retraso mental	Sí; prototipo de desorden de impronta (véase el texto)
Síndrome de Angelman	15q11-13 (del)	Marcha atáxica	Junto con el síndrome de Prader-Willi, desórdenes de impronta prototípicos (véase el texto)
Talasemia alfa y retraso mental	16p13.3 (del)	Talasemia alfa y retraso mental debido a la delección de 16p distal, incluido el locus de la globina alfa	No
Síndrome de Smith-Magenis	17p11.2 (del)	Braquicefalia, hipoplasia mesofacial, retraso mental	No
Síndrome de Miller-Dieker	17p13 (del)	Cara dismorfa, lisencefalia	No
Síndrome de Charcot-Marie-Tooth de tipo 1A	17p11.2 (dup)	Neuropatía progresiva debido a una microduplicación	No
Síndrome de DiGeorge, síndrome velocardiofacial	22q11 (del)	Anomalías del tercer y cuarto arcos branquiales	No



**Figura 62-6** Cálculo del índice de trisomía ajustado en función de la edad materna entre todos los embarazos reconocidos en clínica (abortos espontáneos, nacidos muertos y nacidos vivos). Entre las mujeres de 40 a 50 años se calcula que más del 25% de las concepciones presenta trisomía; la amplia mayoría de ellos terminará en un aborto espontáneo y sólo las trisomías 13, 18 y 21 y las trisomías de los cromosomas sexuales llegan a sobrevivir hasta el nacimiento con frecuencia apreciable.

genético. Este hecho obedece a que las anomalías estructurales, a diferencia de lo que sucede con las numéricas, pueden aparecer en forma “balanceada” en personas clínicamente normales sanas pero transmitirse de manera “desbalanceada” a la descendencia, lo que determina una forma hereditaria de alteración cromosómica.

Los *reordenamientos* consisten en el intercambio de material entre cromosomas distintos (translocaciones) o en la pérdida, ganancia o reordenamiento de cromosomas aislados (p. ej., deleciones, duplicaciones, inversiones, anillos o isocromosomas). Tienen una especial importancia clínica las *translocaciones*, que son de dos tipos fundamentales: robertsonianas y recíprocas. Los reordenamientos robertsonianos son una clase especial de translocación en la que los brazos largos de dos cromosomas acrocéntricos (cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22) se unen y generan un cromosoma fusionado que contiene prácticamente todo el material genético de los dos cromosomas originales. Si la translocación robertsoniana adopta una forma desequilibrada, se produce una concepción monosómica o trisómica. Por ejemplo, aproximadamente el 3% de los casos de síndrome de Down se atribuye a translocaciones robertsonianas desequilibradas, que casi siempre afectan a los cromosomas 14 y 21. En estos casos, la persona afectada presenta 46 cromosomas, incluidos un cromosoma 14 de estructura normal, dos cromosomas 21 de estructura normal y un cromosoma 14/21 fusionado. Este efecto origina una dosis diploide normal del cromosoma 14 y una triplicación del cromosoma 21 que desemboca en el síndrome de Down. De igual modo, existe un pequeño porcentaje de pacientes con síndrome de trisomía 13 y afección clínica debido a una translocación robertsoniana desequilibrada que incluye al cromosoma 13.

Las translocaciones recíprocas implican el intercambio de material entre dos cromosomas cualesquiera. En este caso, las consecuencias fenotípicas asociadas con las translocaciones desequilibradas dependen de la localización de los puntos de rotura, que indican la cantidad de material que ha sido “intercambiado” entre los dos cromosomas. Dado que en la mayor parte de las translocaciones recíprocas intervienen conjuntos diferentes de puntos de rompimiento, resulta difícil pronosticar las consecuencias fenotípicas en una situación determinada. En general, la gravedad depende de la cantidad de material cromosómico de más o

de menos que puedan existir en las personas con translocaciones desequilibradas.

Además de los reordenamientos entre cromosomas, se conocen varios ejemplos de anomalías estructurales dentro de un mismo cromosoma. Las más comunes y perjudiciales consisten en la pérdida de material cromosómico debido a las deleciones. Los dos síndromes por deleción mejor caracterizados, el síndrome de Wolf-Hirschhorn y el síndrome del maullido de gato, son el resultado de la pérdida de segmentos más bien pequeños de los cromosomas 4p y 5p, respectivamente. No obstante, cada uno de ellos se vincula con malformaciones congénitas múltiples, retraso del desarrollo, retraso mental profundo y disminución de la esperanza de vida.

### Síndromes por microdeleción—FISH

El término *síndromes de genes contiguos* se aplica a los trastornos genéticos que imitan una combinación de trastornos en un solo gen. Obedecen a la eliminación de un pequeño número de genes estrechamente agrupados. Su minúsculo tamaño impide su detección mediante pruebas citogenéticas, por lo que se les denomina *microdeleciones*. Gracias a la aplicación de las técnicas moleculares se han identificado, al menos, 18 de estos síndromes por microdeleción (cuadro 62-4), que han sido diagnosticados utilizando análisis de FISH dirigido. Entre los más habituales se encuentran el complejo tumor de Wilms-aniridia (WAGR), el síndrome de Miller-Dieker (*Miller-Dieker syndrome*, MDS) y el síndrome velocardiofacial (VCF). El complejo WAGR se caracteriza por retraso mental y afección de múltiples órganos, como los riñones (tumor de Wilms), los ojos (aniridia) y el aparato genitourinario. Las anomalías citogenéticas consisten en la deleción de una parte del brazo corto del cromosoma 11 (11p13) que se detecta normalmente en preparaciones de cromosomas con bandas reconocibles. Por lo que se refiere al MDS, un trastorno caracterizado por retraso mental, facies dismórfica y lisencefalia, la deleción afecta al cromosoma 17 (17p13.3). Con la ayuda de la FISH se han detectado deleciones de 17p en más de 90% de los pacientes con MDS y en 20% de los casos de lisencefalia aislada.

Las deleciones del brazo largo del cromosoma 22 (22q11.21) constituyen las microdeleciones que se han identificado con mayor frecuencia hasta la fecha y afectan aproximadamente a uno de cada 3 000 recién nacidos. El síndrome velocardiofacial, el síndrome asociado más común, consiste en dificultad para el aprendizaje o retraso mental leve, defectos palatinos, hipoplasia de las alas nasales y nariz aguileña y cardiopatías congénitas (defecto conotruncal). Algunas personas con deleción de 22q11.21 resultan más afectadas y nacen con el síndrome de DiGeorge, que provoca anomalías en el desarrollo del tercer y el cuarto arcos branquiales que determinan la aparición de hipoplasia tímica, hipoplasia paratiroidea y cardiopatías conotruncales. En cerca del 30% de estos casos es posible detectar una deleción de 22q11.21 con un bandedo de alta resolución; si se combinan la citogenética convencional, la FISH y las técnicas de detección molecular (p. ej., inmunotransferencia o análisis de la reacción en cadena de la polimerasa), esta cifra mejora hasta más del 90%. Los estudios adicionales han demostrado una frecuencia sorprendentemente elevada de deleciones 22q11.21 en personas con defectos conotruncales no sindrómicos. Alrededor del 10% de los afectados con una deleción 22q11.21 la heredaron de uno de los padres, que presentaba una deleción similar.

El síndrome de Smith-Magenis consiste en una microdeleción localizada en la región proximal del brazo corto del cromosoma 17 (17p11.2). Estos pacientes presentan retraso mental, dismorfias faciales, retraso del habla, neuropatía periférica y anomalías conductuales. La mayor parte de estas deleciones se detecta mediante análisis citogenético, aunque se cuenta con las técnicas FISH para confirmar estos datos. En cambio, el síndrome de William, una microdeleción del cromosoma 7 (7q11.23), no puede diagnosticarse con los análisis habituales ni de alta resolución; sólo se detecta con FISH o con otros métodos moleculares. El síndrome de William consiste en una deleción del gen de la elastina y se caracteriza por retraso mental, rasgos dismórficos, personalidad sociable, envejecimiento prematuro y cardiopatía crónica (de ordinario, estenosis aórtica supraválvular).

Además de los síndromes de microdeleción se conocen otros síndromes por microduplicación bien descritos: uno de ellos es el tipo 1A de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT1A). Se trata de una enfer-



medad de la conducción nerviosa que anteriormente se creía que se heredaba como un mero trastorno autosómico dominante. Los estudios moleculares recientes han demostrado que las personas afectadas son heterocigotas para la duplicación de una pequeña región del cromosoma 17 (17p12). Aunque aún no se sabe con certeza por qué aparece CMT1A cuando aumenta la dosis génica, el modelo de herencia se explica por el hecho de que la mitad de la prole de los afectados hereda el cromosoma que porta la duplicación.

### Síndromes por microdelección –análisis de matrices

Todas las microduplicaciones y microdelecciones previamente mencionadas, se identificaron inicialmente por datos clínicos, debido a las características fenotípicas específicas. Después de que éstas fueron mapeadas a regiones citogenéticas específicas, se desarrollaron sondas FISH para confirmar los diagnósticos clínicos. Gracias a los análisis de matrices, se han identificado nuevos síndromes de microdelección y microduplicación que con frecuencia presentan criterios diagnósticos menos específicos. Estas microdelecciones y microduplicaciones incluyen cambios en 16p11.2, 16p13.1, 15q13.3, 1q21.1 y con frecuencia son investigadas en casos de autismo. A menudo, los cambios genéticos detectados son familiares y los progenitores no siempre presentan alteraciones fenotípicas. Muchos de éstos se consideran que son genes de susceptibilidad que pudieran incrementar el riesgo de un individuo para desarrollar una enfermedad. Otros cambios, tales como una microdelección de 17q11.21, no fue diagnosticada antes de la aparición de los análisis de matrices, comprende la pérdida del gen *MAPT* y es observada en pacientes con retraso mental, rasgos dismórficos e hipopigmentación (fig. 62-3).

### ■ TRASTORNOS DE LA IMPRONTA GENÓMICA

Existen otros dos síndromes por microdelección, el síndrome de Prader-Willi (*Prader-Willi syndrome*, PWS) y el síndrome de Angelman (*Angelman syndrome*, AS), que muestran efectos de “impronta” o de origen parental. Se sabe desde hace muchos años que un porcentaje de pacientes con el síndrome de Prader-Willi o con el síndrome de Angelman presenta deleciones del cromosoma 15 que se detectan en los análisis citogenéticos. Se trata de un hecho curioso, ya que los cuadros clínicos de ambos síndromes difieren en muchos aspectos, a pesar de presentar deleciones idénticas. El primero se caracteriza por obesidad, hipogonadismo y retraso mental leve o moderado, mientras que el síndrome de Angelman se asocia con microcefalia, marcha atáxica, convulsiones, risas inapropiadas y retraso mental grave. El descubrimiento de que el origen de la deleción (paterno o materno) determina el fenotipo ha permitido ahondar en la patogenia de estos trastornos: si la deleción corresponde al cromosoma paterno, se produce el síndrome de Prader-Willi, mientras que si la deleción es materna, el resultado será el síndrome de Angelman (fig. 62-5B).

La situación se complica aún más porque no todas las personas afectadas por estos síndromes portan la deleción del cromosoma 15. En tales casos, el origen parental de la región del cromosoma 15 resulta determinante. Por ejemplo, en el síndrome de Prader-Willi los pacientes que no presentan deleción poseen siempre dos cromosomas 15 maternos y ninguno paterno [disomía uniparental materna (*uniparental disomy*, UPD)], mientras que en algunos enfermos con el síndrome de Angelman que no presentan deleción se da el caso contrario (UPD paterna). Lo anterior indica que por lo menos algunos genes del cromosoma 15 se expresan de forma diferente, dependiendo de qué progenitor segregó el cromosoma: el padre o la madre. Esto significa, además, que para que el desarrollo fetal sea normal, se precisa una copia materna y otra paterna del cromosoma 15.

Alrededor del 70% de los casos del síndrome de Prader-Willi son provocados por deleciones paternas de 15q11-q13, mientras que 25% obedece a una disomía uniparental materna; el 5% restante es causado por mutaciones en el centro de impronta del cromosoma 15. Hasta el 75% de los síndromes de Angelman obedece a deleciones maternas, y sólo el 2% se explica por una disomía uniparental paterna. El resto de los casos se atribuye a mutaciones en la impronta (5%) o mutaciones del gen *UBE3A*, uno de los genes vinculados a este síndrome. Los casos de disomía uniparental están provocados en su mayoría por la no disyunción meiótica (que determina la aparición de trisomía 15) seguida de una no

disyunción mitótica normalizadora (“rescate trisómico”) que desemboca en la herencia de dos cromosomas 15 normales del mismo progenitor. El *UBE3A* es el único gen con impronta materna presente en la región crítica del cromosoma 15. No obstante, se han identificado diversos genes con impronta paterna o etiquetas de secuencias expresadas (*expressed-sequence tags*, EST), como *ZNF127*, *IPW*, *SNRPN*, *SNURF*, *PAR1* y *PAR5*. En fecha reciente se postuló que un snRNA no transcrito (HBII-85), localizado en la región impresa de manera paterna, pudiera ser responsable del fenotipo de PWS.

Se dice que las regiones cromosómicas que se comportan de la forma observada en los síndromes de Prader-Willi y de Angelman llevan *impronta*. Este fenómeno interviene en la expresión diferencial de determinados genes en ciertos cromosomas. El cromosoma 11 es uno de los que contiene una región con impronta, ya que un pequeño porcentaje de afectados por el síndrome de crecimiento excesivo de Beckwith-Wiedemann posee dos copias paternas y ninguna materna de este cromosoma.

### ALTERACIONES CROMOSÓMICAS ADQUIRIDAS EN EL CÁNCER

Además de las alteraciones cromosómicas citogenéticas constitucionales que se detectan en el momento del nacimiento, se pueden producir cambios cromosómicos somáticos con posterioridad que, a menudo, se asocian con enfermedades malignas. Al igual que sucede con las anomalías constitucionales, los cambios somáticos pueden consistir en la pérdida neta de material cromosómico (debida a la deleción o a la pérdida de un cromosoma), la ganancia neta de material (duplicación o ganancia de un cromosoma) y el reordenamiento de las secuencias de DNA (translocación). Los cambios citogenéticos se han estudiado en detalle en: 1) las leucemias, como la translocación del cromosoma Filadelfia en la leucemia mieloide crónica [t(9;22)(q34.1;q11.2)] y 2) los linfomas, por ejemplo, translocaciones de *MYC* en el linfoma de Burkitt [t(8;14)(q24;q32)]. Estas y otras translocaciones facilitan el diagnóstico, la clasificación y el pronóstico. Los análisis de los cambios citogenéticos también resultan de utilidad en ciertos tumores sólidos. Cabe citar, a título de ejemplo, un cariotipo complejo relacionado con el tumor de Wilms, la diploidía del meduloblastoma y la amplificación de Her-2/neu del cáncer de mama; todos ellos constituyen signos de pobre pronóstico. Véase una exposición detallada de la genética del cáncer en el capítulo 83.

### LECTURAS ADICIONALES

- BEJANI BA, SHAFFER LG: Clinical utility of contemporary molecular cytogenetics. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 9:71, 2008
- FERGUSON-SMITH MA: Cytogenetics and the evolution of cytogenetics. *Genet Med* 10:553, 2008
- HASSOLD T, HUNT P: Maternal age and chromosomally abnormal pregnancies: What we know and what we wish we knew. *Curr Opin Pediatr* 21:703, 2009
- LEE C et al: Multicolor fluorescence in situ hybridization in clinical cytogenetic diagnostics. *Curr Opin Pediatr* 13:550, 2002
- MAYA I et al: Diagnostic utility of array-based comparative genomic hybridization (aCGH) in a prenatal setting. *Prenat Diagn* 30:1131, 2010
- MEFFORD HC, EICHLER EE: Duplication hotspots, rare genomic disorders and common disease. *Curr Opin Genet Dev* 19:196, 2009
- MILLER DT et al: Consensus statement: Chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 86:749, 2010
- NASMYTH K: Segregating sister genomes: The molecular biology of chromosome separation. *Science* 297:559, 2002
- RIMOIN DL et al (eds): *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2007
- SHARP AJ et al: Discovery of previously unidentified genomic disorders from the duplication architecture of the human genome. *Nat Genet* 38:1038, 2006
- VORSANOVA SG et al: Human interphase chromosomes: A review of available molecular cytogenetic technologies. *Mol Cytogenet* 3:1, 2010

# CAPÍTULO 63

## La práctica de la genética en la medicina clínica

Susan Miesfeldt  
J. Larry Jameson

### APLICACIONES DE LA GENÉTICA MOLECULAR EN LA MEDICINA CLÍNICA

De manera tradicional, el campo de la genética médica se ha centrado en el estudio de las alteraciones cromosómicas (cap. 62) y de los trastornos mendelianos (cap. 61). No obstante, existe además susceptibilidad genética a otras muchas enfermedades comunes que aparecen en la edad adulta, como aterosclerosis, hipertensión, enfermedades autoinmunitarias, diabetes mellitus, enfermedad de Alzheimer, trastornos psiquiátricos y muchas formas de cáncer. La contribución de la genética a estos trastornos frecuentes no se limita a la expresión de la enfermedad; estos genes también repercuten en el avance de la enfermedad, la gravedad del trastorno y en la respuesta al tratamiento.

El médico de atención primaria afronta ahora la tarea de identificar y orientar a pacientes que están en riesgo de presentar diversas enfermedades en las que interviene la genética. Entre los 20 000 genes o más del genoma humano se ha calculado que cada individuo alberga mutaciones que pueden ser nocivas. Por fortuna, muchas son recesivas o clínicamente asintomáticas. Pero a pesar de ello, un número grande de ellas representa variantes genéticas que modifican la susceptibilidad a enfermedades, su evolución clínica o la reacción al tratamiento.

La medicina genética ha cambiado la forma en que éstas se clasifican, ha ampliado los conocimientos sobre su fisiopatología, aportado información práctica en cuanto al metabolismo de fármacos y respuestas terapéuticas y permitido la detección individualizada y también los programas de “gestión asistencial”. A la luz de todos estos cambios, el médico debe integrar los antecedentes médicos (familiares y personales) del paciente y las pruebas de diagnóstico molecular en la atención global de cada paciente y su familia. Los estudios indican que los pacientes siguen acudiendo al médico de atención primaria en busca de orientación respecto a trastornos genéticos, a pesar de que pudieran acudir a otros especialistas. El internista también desempeña una misión esencial en la educación de los pacientes sobre las indicaciones, beneficios, riesgos y las limitaciones de las pruebas genéticas en el tratamiento de diversas enfermedades. Se trata de una tarea encomiable, ya que los adelantos científicos que ha experimentado la medicina genética han alcanzado tal velocidad que aún no se reflejan en la práctica clínica.

### TRASTORNOS GENÉTICOS FRECUENTES QUE APARECEN EN LA EDAD ADULTA

#### ■ HERENCIA MULTIFACTORIAL

El riesgo de muchos trastornos que aparecen en la edad adulta refleja los efectos combinados de los factores genéticos en múltiples loci que pueden funcionar de forma independiente o en combinación con otros genes o con los factores ambientales. No se conoce totalmente la base genética de estas enfermedades pese a que se ha reconocido su clara susceptibilidad genética. Por ejemplo, en la diabetes mellitus tipo 2 el índice de concordancia en los gemelos monocigotos oscila entre 50 y 90%. Hasta el 40% de los hermanos y el 30% de la descendencia de una persona afectada padecerán diabetes o intolerancia a la glucosa. Pese a que la diabetes afecta al 5% de la población y se caracteriza por tener un alto grado de componente hereditario, solamente pocas mutaciones genéticas pueden explicar la naturaleza familiar de la enfermedad (la mayoría de ellas son muy poco frecuentes). Consisten en determinados trastornos del DNA mitocondrial (cap. 61), mutaciones en una cascada de

genes que controlan el desarrollo y la función de las células de los islotes pancreáticos (*HNF4 $\alpha$* , *HNF1 $\alpha$* , *IPF1*, *TCF7L2*, *glucocinasa*), mutaciones del receptor de la insulina y otros (cap. 344). Además de estos genes conocidos, se ha identificado un número considerable de loci genéticos que confiere susceptibilidad a esta enfermedad. Existen influencias médicas o ambientales, como la dieta, el ejercicio, el embarazo y los medicamentos que se añaden a este trasfondo genético.

La identificación de genes de sensibilidad vinculados con trastornos multifactoriales de aparición en la edad adulta supone una tarea enorme. No obstante, un objetivo razonable para este tipo de enfermedades consiste en identificar los genes que aumentan (o disminuyen) en dos veces o más el riesgo de padecer una enfermedad. En el caso de algunos trastornos comunes como la diabetes o la cardiopatía, este grado de riesgo repercute en gran medida en la salud. Se prevé la creación de “perfiles genéticos” con un poder predictivo similar al del colesterol, que en la actualidad se emplea como marcador bioquímico del riesgo cardiovascular. La creación de sistemas de micromatrices de DNA supone un avance técnico esencial con el que resultarán más factibles los análisis a gran escala (cap. 61). Resulta muy complicado decidir si se deben practicar o no pruebas genéticas para una enfermedad hereditaria de aparición en la edad adulta, como la hemocromatosis, la neoplasia endocrina múltiple (MEN, *multiple endocrine neoplasia*) de tipo 1, el síndrome del intervalo QT largo o la enfermedad de Huntington; la decisión depende de los rasgos clínicos de la enfermedad, de los deseos del paciente y de su familia y de si el resultado de la prueba genética modifica las decisiones médicas o el tratamiento (véase más adelante en el presente capítulo).

#### Técnicas de detección en la población

Los programas genéticos masivos de detección precoz, exigen el uso de pruebas de gran sensibilidad y especificidad que sean rentables. El programa de detección eficaz debe cumplir con los criterios siguientes: que la enfermedad en estudio sea prevalente y grave; que se pueda influir en ella antes de que genere síntomas, por medio de cambios en el modo de vida, técnicas de detección, medicamentos u otras intervenciones que reduzcan el riesgo, y que la identificación del riesgo no origine una discriminación o perjuicios innecesarios. La detección sistémica (cribado) de personas de ascendencia judía en busca de la enfermedad de Tay-Sachs, un problema neurodegenerativo autosómico recesivo, ha permitido una disminución impresionante en la incidencia de tal síndrome en Estados Unidos. Por otra parte, la detección en busca de la enfermedad o el rasgo drepanocítico en la población estadounidense de raza negra ha sido en ocasiones motivo de discriminación laboral y en la contratación de seguros.

La detección en masa para buscar trastornos genéticos complejos puede generar problemas. Por ejemplo, la fibrosis quística suele vincularse a la mutación  $\Delta F508$ . Tal variante explica del 30 al 80% de los alelos mutantes, según el grupo étnico. A pesar de ello, la fibrosis quística conlleva notable heterogeneidad genética, y en ella se observan más de 1 000 mutaciones propias de la enfermedad. En Estados Unidos el *American College of Medical Genetics* recomendó un conjunto de 23 alelos, entre los que se incluye el alelo  $\Delta F508$ , para las pruebas sistemáticas de identificación de portador. El análisis de mutaciones menos comunes vinculadas con dicha enfermedad acrecentaría en gran medida el costo de la prueba sin influir en forma significativa en la eficacia de la detección masiva. A pesar de lo señalado, la persona que porta una de las alteraciones menos comunes vinculadas con la fibrosis comentada no se beneficiará de la prueba si ésta se limita a un conjunto cotidiano de estudios.

Los programas de detección aplicados a la salud ocupacional son prometedores, pero también plantean la posibilidad de discriminación laboral; tales preocupaciones se evidenciaron en 2001 cuando se detectó que una compañía ferroviaria sometía a prueba a sus empleados sin su consentimiento para detectar un trastorno genético raro, que origina susceptibilidad a la aparición del síndrome del túnel carpiano. La *Equal Employment Opportunity Commission* planteó que según lo estipulado en la *Americans with Disabilities Act*, las pruebas son ilegales.

#### ■ ANTECEDENTES FAMILIARES

Cuando dos o más familiares de primer grado sufren asma, enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2, cáncer de mama o de colon o

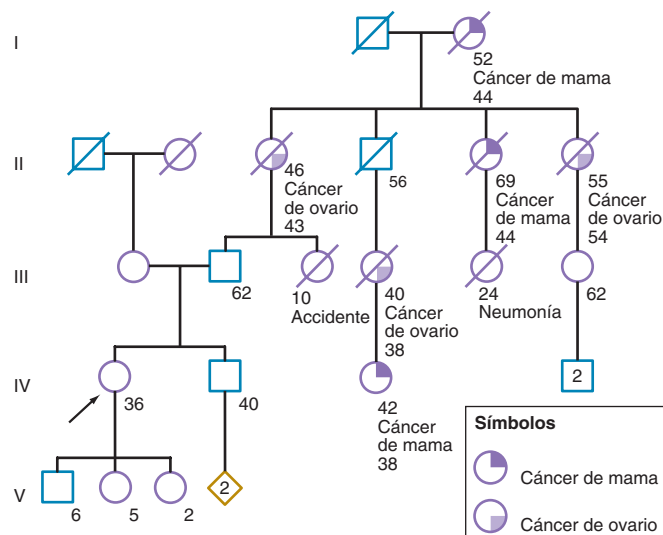
melanoma, los riesgos relativos aumentan de dos a cinco veces, lo cual destaca la importancia de los antecedentes familiares en dichas enfermedades prevalentes. Hasta nuevos adelantos en los análisis genéticos, la clave para valorar el riesgo heredado de las enfermedades comunes de aparición en la edad adulta aún reside en la recopilación y la interpretación de una historia médica personal y familiar detallada, aunada a una exploración física dirigida. Por ejemplo, si el paciente tiene varios familiares con antecedentes de enfermedad coronaria de aparición temprana, intolerancia a la glucosa e hipertensión, presenta una mayor predisposición genética y quizá ambiental al síndrome metabólico (cap. 242). Es preciso vigilar a los enfermos con antecedentes familiares de este tipo por la posible aparición de hipertensión, diabetes e hiperlipidemia. Se les advierte además de la importancia que entraña evitar factores de riesgo adicionales, como obesidad, inactividad física y tabaquismo.

Los antecedentes familiares deben ser registrados genealógicamente. Como mínimo, ésta debe recoger datos relacionados con la salud de todos los familiares en primer grado y de determinados de segundo grado, incluyendo a los abuelos. Si se observa la presencia de una enfermedad hereditaria, se ampliará esta genealogía y se incluirá a otros miembros de la familia. La estimación del riesgo de una persona asintomática variará en función del tamaño de la genealogía, del número de familiares que no estén afectados y de los tipos de diagnóstico que se han establecido en la familia. Por ejemplo, una mujer que tenga dos familiares de primer grado con cáncer de mama tendrá un riesgo mayor de un trastorno mendeliano y estará expuesta a un mayor riesgo si el total de familiares de primer grado de sexo femenino asciende a tres que si el total es de 10. Entre otras variables que hay que corroborar en la genealogía están la presencia o ausencia de factores de riesgo no hereditarios entre los individuos afectados por las enfermedades y el descubrimiento de enfermedades múltiples en un mismo paciente. Por ejemplo, una mujer con antecedente de cáncer de colon y de endometrio está en riesgo de síndrome de Lynch independientemente de sus antecedentes familiares.

Cuando se valoran los antecedentes personales y familiares, el médico debe permanecer alerta ante la aparición de alguna enfermedad a una edad más temprana de la que se observa normalmente en la población general. Debe considerarse la posibilidad de que una persona de 30 años con infarto agudo de miocardio presente un rasgo hereditario, aun cuando carezca de antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura (cap. 241). La ausencia de factores de riesgo no hereditarios que se asocian normalmente a una enfermedad también aumenta las probabilidades de que existan causas genéticas. Los antecedentes personales o familiares de trombosis venosa profunda en ausencia de factores de riesgo médicos o ambientales conocidos, sugiere un trastorno trombotico hereditario (cap. 117). La exploración física también aporta pistas esenciales relativas al riesgo de padecer un trastorno hereditario específico. En los enfermos jóvenes con xantomas se debe descartar la presencia de hipercolesterolemia familiar. Algunas mutaciones causantes de enfermedades de aparición en la edad adulta son más prevalentes en determinados grupos étnicos. Por ejemplo, más del 2% de la población de judíos asquenazíes porta una de las tres mutaciones específicas de los genes *BRCA1* o *BRCA2*. La prevalencia del alelo del factor V de Leiden oscila entre el 3 y el 7% en las personas de raza blanca, aunque es mucho menos común en los africanos y asiáticos.

No siempre se recuerdan todos los antecedentes familiares con exactitud, en especial cuando la persona afectada es un pariente lejano y las familias se alejan geográficamente. Resulta de utilidad pedir a los enfermos que llenen algún tipo de documento sobre sus antecedentes familiares antes o después de la consulta, ya que así dispondrán de tiempo para preguntar directamente a sus familiares. Idealmente esta información debe ser incluida en los expedientes clínicos electrónicos y actualizada paulatinamente. Se intentará confirmar la enfermedad descrita en los antecedentes familiares antes de tomar cualquier decisión importante, y en ciertas circunstancias en decisiones terapéuticas irreversibles. Este proceso a menudo resulta laborioso y lo ideal es entrevistar a otros miembros de la familia o revisar las historias médicas, los informes de las autopsias y los certificados de defunción.

Aunque varios familiares con la misma enfermedad o con enfermedades relacionadas indiquen la existencia de muchos trastornos hereditarios, cabe destacar que la *penetrancia* de la mayor parte de las enfermedades genéticas multifactoriales es incompleta. Por consiguiente, la genealogía obtenida de estas familias no siempre muestra un modelo



**Figura 63-1** Una mujer de 36 años (fecha) acude a consulta porque tiene antecedentes familiares de cáncer. La paciente está preocupada porque la presencia de varios casos de cáncer en su familia supone una predisposición hereditaria a sufrir la enfermedad. Se recopilan los antecedentes familiares y la historia médica de los familiares de la paciente confirma el diagnóstico referido.

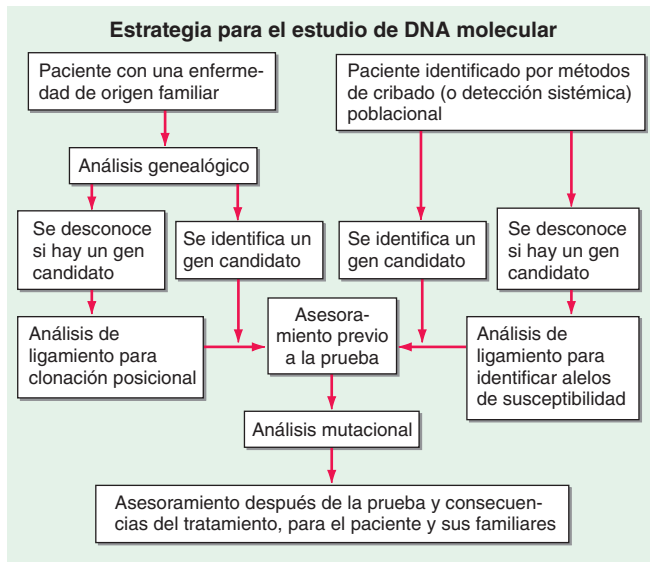
claro de herencia mendeliana, ya que no todos los miembros de la familia que portan los alelos asociados a la enfermedad manifestarán un trastorno clínico. Es más, los genes asociados a algunos de estos trastornos a menudo presentan una expresividad variable de la enfermedad. Por ejemplo, el gen *BRCA1*, asociado al cáncer de mama, predispone a padecer distintos tipos de tumores malignos en la misma familia, como cáncer de mama, ovario y próstata (cap. 83). Por lo que se refiere a las enfermedades comunes como el cáncer de mama, algunos familiares que no portan la mutación causante de la enfermedad también llegarán a sufrirla, lo que representa otra variable de confusión en el análisis de la genealogía.

Algunas de las características antes mencionadas relativas a los antecedentes familiares se ilustran en la figura 63-1. En este ejemplo el probando, una mujer de 36 años (IV-1), presenta antecedentes claros de cáncer de mama y ovario en la rama paterna de su familia. La temprana edad de inicio y la presencia conjunta de cáncer de mama y de ovario en esta familia sugieren la posibilidad de que exista una mutación heredada en los genes *BRCA1* o *BRCA2*. No obstante, no queda claro, sin el análisis genético, si el padre de esta mujer heredó la mutación y se la transmitió a ella. Después del asesoramiento genético apropiado al probando y su familia, se puede proceder a un análisis del DNA de esta familia con el fin de averiguar si su prima de 42 años (con posibilidades de estar afectada) porta una mutación de *BRCA1* o *BRCA2*. De hallar la mutación, será posible verificar, siempre y cuando tengan el deseo, si el probando y otros miembros de la familia también presentan la alteración. En el ejemplo que se muestra y suponiendo que el padre del probando haya heredado la mutación en *BRCA1*, hay probabilidad de 50:50 de que le haya transmitido la mutación. Puede recurrirse a los análisis genéticos para confirmar la ausencia o presencia de este trastorno. En el mismo ejemplo, si no se detecta la mutación en la prima afectada con cáncer, la prueba no debe indicarse en los familiares no afectados de cáncer.

### ANÁLISIS GENÉTICO DE LOS TRASTORNOS QUE APARECEN EN LA EDAD ADULTA

Antes de emprender estudios genéticos, un primer paso trascendental, es cerciorarse de que se ha establecido el diagnóstico clínico preciso, a partir de antecedentes familiares, signos físicos característicos o resultados de estudios bioquímicos. La valoración clínica cuidadosa permitirá definir el *fenotipo*, y con ello evitar la práctica de pruebas innecesarias, y realizar otras mejor orientadas hacia los genes que tienen mayor probabilidad de aportar datos útiles (fig. 63-2). En el caso de pacientes identificados por técnicas de detección poblacionales (como diabetes e hipercolesterolemia), las pruebas pueden incluir genes candidatos conocidos o es factible recurrir a estudios de ligamiento de genoma





**Figura 63-2** Algoritmo de estrategias para identificar un gen que ocasiona una enfermedad.

completo de la población como parte de la investigación para identificar alelos de susceptibilidad. En el caso de pacientes con antecedentes familiares importantes (como cáncer mamario o hemocromatosis), las pruebas suelen incluir genes candidatos conocidos o análisis tradicionales de ligamiento en familias que permitan identificar genes candidatos que ocasionan una enfermedad. Una vez identificados los genes relacionados con la enfermedad podrán realizarse análisis mutacionales después del asesoramiento genético previo a los estudios (véase más adelante.)

Muchas enfermedades presentan la característica de *heterogeneidad de locus*, término que denota el hecho de que las mutaciones en genes diferentes originan trastornos con un fenotipo similar; por ejemplo, cada una de las enfermedades siguientes puede ser producida por la mutación en distintos genes: osteogénesis imperfecta (cap. 363), síndrome de QT largo (cap. 233), distrofia muscular (cap. 387), homocistinuria (cap. 364), retinitis pigmentosa (cap. 28) y predisposición hereditaria al cáncer de colon (cap. 91) o al de mama (cap. 90). El perfil de la transmisión de la enfermedad, el riesgo de la misma, la evolución clínica y el tratamiento pueden diferir enormemente en función del gen específico afectado. En los casos en cuestión, la selección de los genes por estudiar suele depender de características de la historia familiar y clínicas peculiares, de la prevalencia relativa de las mutaciones en los distintos genes y de la posibilidad de efectuar las pruebas.

### ■ ESTRATEGIAS METODOLÓGICAS PARA LAS PRUEBAS GENÉTICAS

Las pruebas genéticas se practican en forma muy semejante a como se hace con otros métodos de laboratorio especializados. En Estados Unidos los laboratorios dedicados a pruebas genéticas tienen aprobación de la *Clinical Laboratory Improvement Act* (CLIA) para garantizar que cumplen con las normas de calidad y eficiencia. Una fuente útil para conocer diversos estudios genéticos es [www.genetests.org](http://www.genetests.org)

Las pruebas de DNA se realizan más bien por análisis de secuencia de dicho ácido en busca de mutaciones, aunque también se puede deducir el genotipo por el estudio de RNA o proteínas (como apoproteína E, hemoglobina, inmunohistoquímica, etc.). Por ejemplo, se ha propuesto el análisis inmunohistoquímico del cáncer colorrectal para investigar la ausencia de expresión de proteínas de reparación de pareamientos erróneos (*mismatch repair protein*), como estrategia para detección universal de síndrome de Lynch. La identificación de las alteraciones de la secuencia de DNA depende básicamente del empleo de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*), que permite la amplificación y el análisis rápido del gen de interés. Además, dicha reacción permite la práctica de estudios genéticos en cantidades mínimas del DNA extraído de muy diversos tejidos, como leucocitos, fibroblastos, células epiteliales de la mucosa o tejidos archivados. El DNA amplificado se puede analizar de manera directa por determinación de

la secuencia o se pueden hacer híbridos en forma de chips de DNA o electrotransferencia para detectar la presencia de secuencias normales o alteradas de DNA. La detección directa de las secuencias de DNA se ha usado cada vez más en el diagnóstico prenatal y para la identificación de la susceptibilidad a enfermedades hereditarias. Los análisis de grandes alteraciones del genoma son factibles por medio de citogenética, hibridación *in situ* con sondas fluorescentes (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) o inmunotransferencia (cap. 62).

Las pruebas de truncamiento de proteínas (PTT, *protein truncation tests*) se utilizan para identificar mutaciones que causan la terminación prematura de un polipéptido durante la síntesis proteínica. En dicha técnica, el DNA complementario aislado (cDNA) es transcrito y traducido *in vitro* y la proteína se analiza por medio de electroforesis en gel. El producto génico truncado (mutante) se identifica fácilmente porque su movilidad electroforética difiere de la de la proteína normal. El método en cuestión se utiliza más a menudo en el análisis de grandes genes con notable heterogeneidad génica como el gen APC.

Como sucede con todas las pruebas de laboratorio, la exactitud y la interpretación de las pruebas genéticas es muy limitada. Además de adolecer de errores técnicos, las pruebas genéticas se diseñan a menudo para detectar sólo las mutaciones más comunes. En este caso, debe tenerse en cuenta que un resultado negativo quizá refleje que la persona estudiada porta una mutación no cubierta por el análisis. Además, un resultado negativo no significa que no exista una mutación en otro gen que origine un trastorno hereditario similar. Un resultado negativo, en aquellos sujetos en riesgo para la enfermedad, se clasifica típicamente como *no informativo*.

Además de los análisis moleculares para las enfermedades establecidas, se están incorporando a la práctica de la medicina otras pruebas genéticas para valorar la predisposición a las enfermedades crónicas. No obstante, en la mayor parte de los casos el descubrimiento de los genes asociados a la enfermedad ha suplantado a los estudios que valoran la utilidad clínica de las pruebas genéticas. Hasta que se disponga de estudios de este tipo basados en tal evidencia, las pruebas moleculares de carácter predictivo deben utilizarse con precaución y ofrecerse sólo a los pacientes que hayan recibido asesoramiento adecuado y otorgado su consentimiento informado. En casi todas las circunstancias, las pruebas genéticas se efectuarán sólo en personas con antecedentes médicos personales o familiares que indiquen la presencia de un trastorno genético o dentro de un ensayo clínico.

Los métodos genéticos de tipo predictivo pertenecen a dos diferentes categorías. Las pruebas presintomáticas se aplican a enfermedades en que la alteración genética específica está asociada con una probabilidad cercana a 100% de desarrollar la enfermedad. En cambio, las pruebas para identificar predisposición permiten estimar el riesgo de que surja enfermedad, pero por debajo de 100%. Por ejemplo, las pruebas presintomáticas están disponibles para sujetos en riesgo de enfermedad de Huntington, mientras que las pruebas de predisposición están consideradas para aquellos en riesgo de cáncer de mama hereditario. Hay que destacar que en casi todas las enfermedades multifactoriales genéticas que aparecen en la vida adulta, las pruebas tienen carácter totalmente predictivo. Los resultados no pueden indicar con confianza si la enfermedad se manifestará por sí sola, el momento en que lo hará o la forma en que surgirá. Por ejemplo, no todas las personas con el alelo de la apolipoproteína E ( $\epsilon 4$ ) terminarán por mostrar enfermedad de Alzheimer y pueden presentarla incluso las personas sin dicho marcador genético (cap. 371).

El análisis molecular aporta, de ordinario, más información si se inicia en un miembro sintomático de la familia, ya que si se identifica una mutación será posible dirigir las pruebas efectuadas a los demás miembros de riesgo (sintomáticos o no). En ausencia de factores de riesgo adicionales de carácter familiar o ambiental, se puede informar al respecto a las personas que son negativas para la mutación encontrada en el miembro afectado y comunicarles que su riesgo de sufrir esa enfermedad concreta es el mismo que el de la población general. Además, se les puede tranquilizar porque no hay ningún riesgo de transmitir la mutación a sus hijos. Al contrario, es importante que los miembros asintomáticos de la familia que sean positivos para la mutación conocida, sepan que corren un mayor riesgo de llegar a padecer la enfermedad y de transmitir la alteración a sus hijos.

Los médicos encargados de prestar asesoramiento y educación deben valorar la capacidad emocional del paciente para hacer frente a los resul-

tados del análisis. Es preciso atender las necesidades psicosociales de las personas que presenten signos y síntomas de estrés emocional antes de proceder a los análisis moleculares. Por lo general, las pruebas genéticas no deben proponerse cuando existan crisis personales o alguna enfermedad aguda en el seno familiar. Los pacientes obtendrán mayor beneficio de los resultados si son emocionalmente capaces de comprender y asimilar la información. A la hora de preparar el programa de formación previo al análisis, resulta básico valorar las ideas preconcebidas que se ha formado el enfermo sobre la probabilidad que tiene de sufrir la enfermedad. A menudo, los pacientes albergan temores injustificados o se niegan a admitir que están expuestos a un riesgo genético.

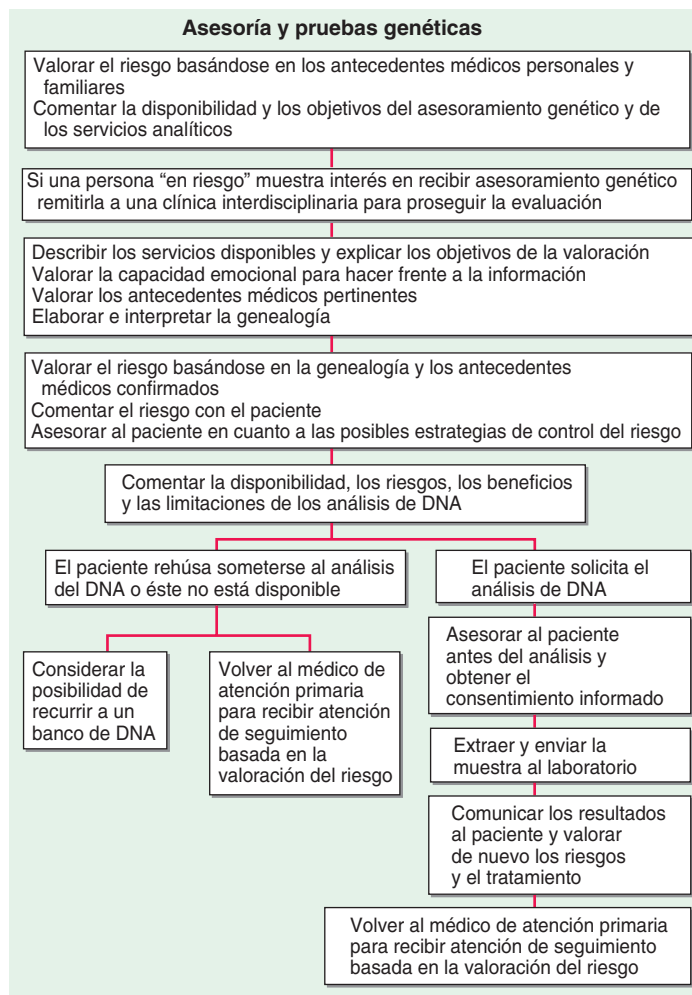
Las pruebas genéticas a veces repercuten en las relaciones familiares, de forma negativa y positiva. Por tanto, los pacientes que consideren la posibilidad de someterse a análisis moleculares deben tener en cuenta la repercusión de los resultados en su relación con el cónyuge, los familiares y los amigos. Los integrantes de una familia con alguna mutación genética conocida y que obtengan resultados positivos en las pruebas, deben valorar cómo afecta la enfermedad a su vida presente y futura; los que reciban resultados negativos quizá tengan *sentimientos de culpa por sobrevivir (culpabilidad del superviviente)*. Es probable que cada miembro de la familia difiera en sus respuestas emocionales y sociales a la misma información. El asesoramiento también debe atender a las posibles consecuencias de los resultados para la relación con el cónyuge o con los hijos. Los padres que averiguan que portan una mutación vinculada a enfermedad suelen mostrar gran ansiedad e intranquilidad cuando se tratan los aspectos del riesgo para los hijos.

Cuando una enfermedad se manifiesta a partir de la edad adulta, los médicos deben plantearse la posibilidad de ofrecer los análisis moleculares a los niños en riesgo y, en caso de optar por esta alternativa, decidir a qué edad hacerlo. Aunque es tema de controversia, diversas organizaciones profesionales han advertido que no se deben practicar a los niños pruebas genéticas para detectar enfermedades de aparición en la edad adulta. Muchas de ellas no se pueden prevenir y, por consiguiente, esta información quizá suponga un riesgo psicosocial notable para el menor. Asimismo, preocupa que las pruebas efectuadas durante la niñez violen el derecho del niño a tomar una decisión informada, que si podrá adoptar cuando alcance la edad adulta. Por otra parte, son recomendables análisis durante la infancia para descartar los trastornos que se manifiestan en los primeros años de vida, en especial cuando existen opciones terapéuticas. Por ejemplo, algunos niños en riesgo de poliposis adenomatosa familiar (FAP, *familial adenomatous polyposis*), relacionado con alteraciones del gen *APC*, pueden desarrollar pólipos a una edad temprana como la adolescencia que progresen a un cáncer invasor a partir de los 20 años. Igualmente, cabe la posibilidad de que los niños con riesgo de sufrir MEN de tipo 2 (causada por mutaciones del protooncogén *RET*) puedan desarrollar cáncer medular de tiroides en la infancia temprana y es preciso comentar con los padres de niños con mutaciones documentadas la posibilidad de practicar una tiroidectomía profiláctica (cap. 351).

### ■ CONSENTIMIENTO INFORMADO

Cuando se toca el tema de los análisis genéticos se debe alentar firmemente a los pacientes a que hagan participar a sus familiares en la toma de decisiones, ya que las pruebas de diagnóstico molecular repercutirán en toda la familia. El consentimiento informado para someterse a las pruebas moleculares comienza con un proceso detallado de educación y asesoramiento (fig. 63-3). El paciente debe comprender perfectamente los riesgos, beneficios y limitaciones que implican los análisis. El consentimiento informado adopta la forma de un documento escrito, redactado en lenguaje claro y conciso y un formato comprensible para el paciente, quien deberá conocer los resultados de las pruebas. En el consentimiento informado se describirán además los mecanismos de las pruebas. La mayor parte de las pruebas moleculares para las enfermedades hereditarias consisten en análisis del DNA extraído de la sangre periférica. En la mayor parte de los casos, los resultados se entregarán sólo al paciente, en mano, y en presencia de una persona de su confianza.

Las pruebas moleculares practicadas a las personas asintomáticas a menudo permiten estimar el riesgo futuro, por lo que el paciente debe comprender las posibles implicaciones médicas, psicológicas y sociales a largo plazo que conllevará su decisión. En Estados Unidos la legisla-



**Figura 63-3** Algoritmo para el asesoramiento genético en relación con pruebas genéticas.

ción que contempla la discriminación genética de los seguros de salud se ha desarrollado con el *Genetics Information Nondiscrimination Act*. Resulta esencial estudiar con el paciente las posibles repercusiones que tendrán los resultados en su empleo, su salud futura así como en la cobertura de su discapacidad y los seguros de vida.

Los pacientes deben ser conscientes de que disponen de alternativas a los análisis moleculares si no desean elegir esta opción. También se les notificará que podrán someterse a estas pruebas en el futuro si no están preparados para hacerlo de inmediato. Se les ofrecerá la posibilidad de utilizar bancos de DNA, de manera que los miembros de la familia puedan disponer de muestras con facilidad en un futuro si fuese necesario.

### ■ CUIDADOS DE SEGUIMIENTO DESPUÉS DE LAS PRUEBAS

Las intervenciones posteriores a las pruebas genéticas dependerán de la naturaleza del trastorno y comprenderán: 1) vigilancia cuidadosa y pruebas de detección adecuadas, 2) intervenciones médicas específicas, 3) medidas de quimioprevención, 4) disposiciones para evitar los riesgos y 5) remisión a los servicios de apoyo. Por ejemplo, a las mujeres con mutaciones patológicas conocidas de los genes *BRCA1* o *BRCA2* se les ofrecerán ovariectomía bilateral para reducir su riesgo, así como detección intensiva y la opción de mastectomía para reducir su riesgo. Además, estas mujeres podrán participar en programas de tratamiento preventivo con fármacos como el tamoxifeno, o en ensayos clínicos de quimioprevención. En cambio, los pacientes que estén expuestos a sufrir la enfermedad de Huntington deberán recibir seguimiento y apoyo, con fisioterapia y terapéutica ocupacional; en caso necesario intervendrán los servicios sociales y los grupos de apoyo. Las intervenciones específicas cambiarán a medida que la investigación aplicada proporcione más información de estas enfermedades genéticas y de las funciones de los productos génicos implicados.

En el caso de no identificarse mutaciones (resultado negativo) en un gen vinculado con enfermedades e identificado en un pariente afectado, no hay que olvidar que existe aún el riesgo de enfermedad; ello asume importancia particular en el caso de enfermedades frecuentes como diabetes mellitus, cáncer y arteriopatía coronaria. Por ejemplo, si los estudios confirman que una mujer no porta la mutación “patógena” en *BRCA2* identificada en sus familiares, no se olvidará que ella necesita el mismo programa de detección de cáncer mamario recomendado para la población general.

### ASESORAMIENTO GENÉTICO Y EDUCACIÓN

Es preciso diferenciar el asesoramiento genético de las pruebas y la detección genética, aun cuando los asesores genéticos a menudo participan en diversos aspectos relacionados con las pruebas. El asesoramiento genético define un *proceso de comunicación para tratar los problemas humanos asociados con la ocurrencia o el riesgo de que se produzca un trastorno genético en una familia*. La valoración del riesgo genético resulta compleja y a menudo está rodeada de incertidumbre. Por tanto, el asesoramiento debe basarse en la educación genética de los pacientes e incorporar además asesoramiento psicosocial. Los profesionales sanitarios (o los pacientes y sus familias) pueden solicitar la intervención de los asesores genéticos para tratar un amplio abanico de temas relacionados de forma directa o indirecta con la enfermedad genética (**cuadro 63-1**). El asesor genético se ocupa de lo siguiente:

- Recopilar y documentar los antecedentes familiares detallados
- Educar al paciente sobre los principios genéticos generales relacionados con el riesgo de la enfermedad, tanto para él como para los demás miembros de su familia
- Valorar y estimular la capacidad del paciente para hacer frente a la información genética aportada
- Explicar cómo los factores no genéticos guardan relación, en última instancia, con la expresión de la enfermedad
- Tratar los aspectos relacionados con el tratamiento médico
- Ayudar a valorar la importancia de las pruebas genéticas para el paciente y su familia
- Garantizar que el paciente conoce las indicaciones, procedimientos, riesgos, beneficios y limitaciones de los distintos análisis genéticos disponibles
- Auxiliar al paciente, sus familiares y al médico que lo envió en la interpretación de los resultados de las pruebas
- Remitir al enfermo y a otros miembros de la familia en riesgo, a servicios adicionales de tipo médico y de apoyo, si es necesario

La complejidad del asesoramiento genético y la gran diversidad de las enfermedades en este terreno, han motivado la creación de clínicas especializadas multidisciplinarias cuya misión es brindar apoyo general y atención médica a las personas en riesgo de mostrarlas y a sus familiares. Estas clínicas especializadas se han establecido en zonas con alta prevalencia de cáncer y enfermedades neurodegenerativas y se están desarrollando en otras áreas como la cardiología. Los grupos multidisciplinarios que trabajan en ellas suelen estar compuestos de médicos genetistas, otros médicos especialistas, asesores genéticos, enfermeras, psicólogos, trabajadoras sociales y éticos en biomedicina que colaboran

en la difícil toma de decisiones diagnósticas, terapéuticas y de estudios. Este formato también brinda a los médicos de atención primaria un apoyo y auxilio invaluable en la vigilancia y el tratamiento de los pacientes en riesgo.

El asesoramiento genético posee importantes repercusiones éticas, sociales y económicas. Las distintas filosofías varían enormemente por país y por centro. El asesoramiento se ofrece, de ordinario, de forma no imperativa, de manera que los pacientes aprenden a entender cómo sus valores se tienen en cuenta a la hora de tomar una decisión médica concreta. El asesoramiento no imperativo resulta en particular apropiado cuando se carece de datos que demuestren un efecto beneficioso claro aunado a una intervención concreta o cuando una intervención se considera experimental. Por ejemplo, el asesoramiento genético no imperativo se utiliza cuando una persona debe decidir someterse o no a pruebas genéticas para descartar la enfermedad de Huntington (**cap. 371**). En estos momentos, no es posible garantizar ningún beneficio claro (por lo que se refiere a la evolución médica) a los individuos de riesgo que se sometan a las pruebas genéticas de esta enfermedad, ya que no resultará posible alterar su evolución mediante ninguna intervención terapéutica. No obstante, los resultados de las pruebas sí pueden influir en la percepción del futuro de una persona afectada, así como en sus relaciones personales y en sus deseos de tener hijos. Por tanto, la decisión de llevar a cabo las pruebas genéticas depende de las creencias y los valores de cada persona. Por otra parte, resulta más apropiado adoptar una postura imperativa cuando la enfermedad pueda tratarse. En una familia con poliposis adenomatosa familiar (FAP) hay que recomendar, en el caso de portadores identificados de la mutación *APC*, métodos de detección en busca de cáncer de colon, así como colectomía profiláctica. El consejero o el médico que vigila a esta familia debe asegurar que sus miembros en riesgo tengan acceso a los recursos necesarios para cumplir con las recomendaciones.

Es esencial que el paciente reciba asesoría en genética para que pueda tomar una decisión informada en cuanto a las distintas pruebas y tratamientos disponibles. Aunque los asesores genéticos representan una fuente de educación genética, otros profesionales de la salud también necesitan contribuir a la educación del paciente. Los pacientes en riesgo de sufrir alguna enfermedad genética deben comprender los principios médicos fundamentales y la terminología genética relevante para su condición. Por ejemplo, el concepto de genes, cómo se transmiten o cómo confieren el riesgo de enfermedad hereditaria. Conociendo los patrones de herencia, los enfermos podrán entender las probabilidades de que ellos mismos y otros miembros de su familia padezcan la enfermedad. También es fundamental inculcar los conceptos de penetrancia y expresión de una enfermedad. En el caso de casi todas las enfermedades genéticas complejas de aparición en la vida adulta, hay que señalar a las personas asintomáticas que los resultados positivos de una prueba no siempre equivalen al desarrollo futuro de la enfermedad. Habrá que explicar la participación de factores no genéticos, como la exposición ambiental, en el contexto del riesgo de enfermedad multifactorial y prevención de enfermedades. Por último, las personas deben conocer el curso natural de la enfermedad y también las opciones posibles de intervención, que incluyen detección, prevención y, en algunas circunstancias, farmacoterapia o cirugía profiláctica.

### INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS BASADAS EN EL RIESGO GENÉTICO PARA LA ENFERMEDAD

En la actualidad se cuenta con tratamientos específicos para un número creciente de enfermedades genéticas, que se identifican mediante pruebas de detección basadas en la población o mediante análisis dirigidos (**cuadro 63-2**). A pesar de que las estrategias para intervenciones terapéuticas se han desarrollado mejor en enfermedades metabólicas hereditarias de la infancia, sus principios se están aplicando de forma gradual al diagnóstico y al tratamiento de los trastornos de inicio en la edad adulta. La hemocromatosis hereditaria ilustra muchos de los problemas surgidos a raíz de la disponibilidad de pruebas de detección genética para la población adulta. Se trata de un trastorno bastante común (alrededor de una de cada 200 personas con ascendencia del norte de Europa es homocigota) y sus complicaciones se pueden prevenir mediante una flebotomía (**cap. 357**). La identificación del gen *HFE*, cuyas mutaciones están asociadas con este síndrome, ha suscitado gran interés por la utili-

#### CUADRO 63-1 Indicaciones para el asesoramiento genético

Edad materna (>35) o paterna (>50) avanzada
Consanguinidad
Haber tenido un hijo con algún defecto congénito o un trastorno genético
Antecedentes personales o familiares que indiquen la presencia de un trastorno genético
Pertenencia a grupos étnicos de alto riesgo; portadores conocidos de mutaciones genéticas
Alteración genética demostrada en un familiar
Ecografía o prueba prenatal que sugiera la presencia de un trastorno genético



**CUADRO 63-2** Ejemplos de pruebas genéticas e intervenciones posibles

Trastorno genético	Mecanismo de herencia	Genes	Intervenciones
<b>Oncológico</b>			
Síndrome de Lynch	AD	<i>MSH2, MLH1, MSH6, PMS2,</i>	Detección endoscópica temprana
Poliposis adenomatosa familiar	AD	<i>APC</i>	Detección endoscópica temprana Fármacos antiinflamatorios no esteroideos Colectomía
Cáncer de mama y ovario hereditarios	AD	<i>BRCA1, BRCA2</i>	Antagonistas de receptores de estrógeno Detección temprana mediante exámenes físicos, mamografía y MRI de mama Cirugía de reducción de riesgo
Melanoma maligno familiar	AD	<i>CDKN2A, CDK4</i>	Evitar la luz ultravioleta Métodos de detección y biopsias
Síndrome de nevo de células basales	AD	<i>PTCH</i>	Evitar la luz ultravioleta Métodos de detección y biopsias
<b>Hematológico</b>			
Factor V de Leiden	AD	<i>F5</i>	Evitar los factores de riesgo trombógenos y los anticonceptivos orales
Hemofilia A	XL	<i>F8</i>	Reposición del factor VIII
Hemofilia B	XL	<i>F9</i>	Reposición del factor IX
Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa	XL	<i>G6PD</i>	Evitar fármacos oxidantes
<b>Cardiovascular</b>			
Miocardiopatía hipertrófica	AD	<i>MYH7, MYBPC3, TNNT2, TPM1</i>	Detección ecocardiográfica Intervención farmacológica temprana Miomectomía
Síndrome de QT largo	AD, AR	<i>KCNQ1, SCN5A, KCNE1, KCNE2</i>	Detección electrocardiográfica Intervención farmacológica temprana Desfibriladores cardioversores implantables
Síndrome de Marfan	AD	<i>FBN1</i>	Detección ecocardiográfica Bloqueadores $\beta$ o inhibidores ACE con fines profilácticos
<b>Gastrointestinal</b>			
Fiebre mediterránea familiar	AR	<i>MEFV</i>	Tratamiento de colchicina
Hemocromatosis	AR	<i>HFE</i>	Flebotomía
<b>Pulmonar</b>			
Deficiencia de antitripsina $\alpha_1$	AR	<i>SERPINA1</i>	No fumar Evitar toxinas ocupacionales y ambientales
Hipertensión pulmonar primaria	AD	<i>BMPR2</i>	Intervención farmacológica Trasplante de pulmón
<b>Renal</b>			
Enfermedad renal poliquística	AD	<i>PKD1, PKD2</i>	Evitar la hipertensión Evitar infecciones de vías urinarias Trasplante renal
Diabetes insípida nefrogénica	XL, AR	<i>AVPR2, AQP2</i>	Fluidoterapia Tiazidas con o sin amilorida
<b>Endocrino</b>			
Diabetes insípida neurohipofisaria	AD	<i>AVP</i>	Reponer vasopresina
Diabetes del adulto de aparición en jóvenes	AD	Genes múltiples	Detección y tratamiento de diabetes
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar	AD	<i>CASR</i>	Evitar la paratiroidectomía
Síndrome de Kallman	XL	<i>KAL</i>	Inducir la pubertad con reposición hormonal

**CUADRO 63-2** Ejemplos de pruebas genéticas e intervenciones posibles (*continuación*)

Trastorno genético	Mecanismo de herencia	Genes	Intervenciones
Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2	AD	<i>RET</i>	Tiroidectomía profiláctica Detección en busca de feocromocitoma e hiperparatiroidismo
Deficiencia de 21-hidroxilasa	AR	<i>CYP21</i>	Administración de glucocorticoides y mineralocorticoides
<b>Neurológico</b>			
Hipertermia maligna	AD	<i>RYR1, CACNA1S</i>	Evitar anestésicos que desencadenen el cuadro
Parálisis periódica hiperpotasémica	AD	<i>SCN4A</i>	Dieta rica en hidratos de carbono y baja en potasio. Evitar el ayuno, el trabajo extenuante y las bajas temperaturas. Tiazidas o acetazolamida
Adrenoleucodistrofia	XL	<i>ABCD1</i>	Posible trasplante de médula ósea en la forma grave neurológica de la niñez
Distrofia muscular de Duchenne y Becker	XL	<i>DMD</i>	Corticoesteroides
Enfermedad de Parkinson de tipo familiar	AD, AR	<i>SNCA, PARK2, PINK1, PARK7, LRRK2</i>	Amantadina, anticolinérgicos, levodopa, inhibidores de la monoaminoxidasa B
Enfermedad de Wilson	AR	<i>ATP7B</i>	Cinc, trienteno

**Abreviaturas:** AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; XL, ligado al cromosoma X.

zación de pruebas basadas en el DNA con el fin de diagnosticar la enfermedad antes de que aparezcan sus síntomas. Sin embargo, hasta la tercera parte de las personas homocigotas para la mutación *HFE* no presenta signos de sobrecarga de hierro. Por consiguiente, si no existen antecedentes familiares positivos, en la actualidad se recomienda la detección fenotípica para evidenciar una sobrecarga de hierro, seguida de las pruebas genéticas. Aún es preciso practicar más estudios para comprobar si la detección genética de la hemocromatosis se asociará algún día a la medición de la expresión fenotípica. A diferencia de lo que sucede con la detección de población, resulta esencial analizar y asesorar a los demás miembros de la familia una vez que se ha diagnosticado hemocromatosis a un probando. El análisis permite al médico descartar a los miembros de la familia que no están en riesgo, así como detectar la sobrecarga de hierro antes de que aparezcan sus síntomas e instaurar un tratamiento (flebotomía) antes de que se desarrolle la lesión orgánica.

Las medidas preventivas y las intervenciones terapéuticas no se limitan a los trastornos metabólicos. La identificación de las formas familiares del síndrome del intervalo QT largo, asociado a arritmias ventriculares, permite practicar pruebas electrocardiográficas precoces e implantar un tratamiento profiláctico con antiarrítmicos, marcapasos o desfibriladores (cap. 233). Los individuos con miocardiopatía hipertrófica familiar pueden someterse a detección con ecografías, recibir tratamiento con bloqueadores  $\beta$  u otros fármacos y recibir asesoramiento sobre la importancia que entraña evitar el ejercicio extenuante y la deshidratación (cap. 238). De forma similar, a los enfermos con el síndrome de Marfan se les prescriben bloqueadores  $\beta$  y se vigila la aparición de aneurismas aórticos (cap. 248). Se recomienda de manera insistente a los enfermos con déficit de antitripsina  $\alpha_1$  que no fumen y que eviten exponerse a las toxinas pulmonares y hepáticas del ambiente. Existen varios genes hospedadores que influyen en la patogenia de determinadas enfermedades infecciosas humanas, como el VIH (cap. 189). El alelo del factor V de Leiden incrementa el riesgo de trombosis (cap. 58). Alrededor del 3% de la población mundial es heterocigótica para esta mutación. Es más, se detecta en el 25% de los pacientes con trombosis venosa profunda recidivante o con embolia pulmonar. Las mujeres heterocigotas u homocigotas para este alelo deben evitar, por consiguiente, la toma de anticonceptivos orales.

El campo de la farmacogenómica se basa en identificar los genes que modifican el metabolismo de los fármacos o confieren sensibilidad a determinadas reacciones tóxicas a medicamentos. La farmacogenómica permite la farmacoterapia individualizada, con lo cual son mejores los resultados de los tratamientos, menores los efectos tóxicos y la atención farmacéutica es más rentable; entre los ejemplos están la sensibilidad a la succinilcolina, la deficiencia de tiopurina metiltransferasa (TPMT,

*thiopurine methyltransferase*), la hipertermia maligna, la deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa, las porfirias y la deficiencia de deshidrogenasa glucosa-6-fosfato (G6PD, *glucose-6-phosphate dehydrogenase*).

Como se mencionó antes, la identificación de los genes que incrementan el riesgo de tipos específicos de neoplasia ha introducido modificaciones en la forma de tratar muchos tipos de cáncer. Si se identifica a los miembros de una familia que portan mutaciones que predisponen a la poliposis adenomatosa familiar (FAP) o al síndrome de Lynch, será posible recomendarles que se sometan a pruebas de detección precoz o a cirugía profiláctica (cap. 91). Se aplican los mismos principios a las formas familiares de melanoma, carcinoma basocelular y cánceres de mama, ovario y tiroides. No obstante, cabe destacar que la mayor parte de los cánceres ya alberga distintas anomalías genéticas en el momento que adquieren potencial invasor o metastático (caps. 83 y 84). Por consiguiente, la importancia de las pruebas genéticas en estos casos reside ante todo en que permiten un tratamiento más intensivo, incluyendo prevención y detección de la enfermedad, ya que aún resulta muy complicado medir la penetrancia, la expresión o la evolución clínica.

Aunque el diagnóstico genético de éstas y otras enfermedades no ha hecho más que empezar a utilizarse en clínica, las pruebas pronósticas abrigan la esperanza de que se puedan instaurar tratamientos más precoces y más dirigidos para reducir las tasas de morbilidad y mortalidad. Cabe esperar que aumente pronto la disponibilidad de los análisis genéticos, incluso con opciones directas al consumidor. Un reto importante para los médicos y los demás profesionales sanitarios es mantenerse al día de estos adelantos en medicina genética y de aplicar los análisis de forma juiciosa.

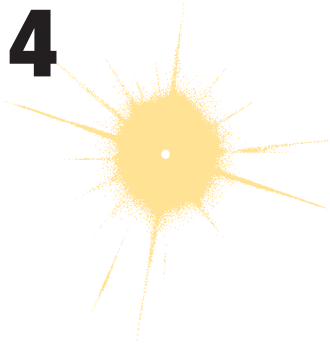
#### LECTURAS ADICIONALES

- BRAND A et al: The impact of genetics and genomics on public health. *Eur J Hum Genet* 16:5, 2008
- CLAYTON EW: Ethical, legal, and social implications of genomic medicine. *N Engl J Med* 349:562, 2003
- FEERO WG et al: Genomic medicine—an updated primer. *N Engl J Med* 362:2001, 2010
- GREEN NS et al: Newborn screening: Complexities in universal genetic testing. *Am J Public Health* 96:1955, 2006
- HARPER PS: *Practical Genetic Counseling*, 5th ed. Oxford, Butterworth Heinmann, 1998
- LUMBRERAS B, et al: Assessing the social meaning, value and implications of research in genomics. *J Epidemiol Community Health* 61:755, 2007

# CAPÍTULO 64

## El microbioma humano

Jeffrey I. Gordon  
Rob Knight



Los términos “sentirse bien” y “microbios” generalmente no se mencionan en la misma frase. Los microbios tienen una fuerte connotación negativa en las sociedades contemporáneas y se les vincula incluso con actividades bélicas. Los microbios patógenos o productores de enfermedades son en realidad serias amenazas a la salud humana y por ello han recibido una atención justificada desde los inicios de la microbiología. Existe una lista amplia de patógenos conocidos y tristemente célebres. Sin embargo, la mayoría de los seres humanos se encuentra con microbios que no son hostiles, sino benignos o incluso beneficiosos. En la actualidad los avances en la secuenciación del DNA y en la biología por ordenador nos permiten la descripción completa de la composición y de las funciones desempeñadas por las comunidades microbianas (*microbiota*) relacionadas con el cuerpo humano.

De la misma forma que todos los animales en el planeta, los humanos han tenido que adaptarse a una biosfera dominada por microbios. El número de microbios sobre la Tierra es sorprendente. Se calcula que en el océano, en los ecosistemas terrestres del suelo y del subsuelo y en la superficie o en el interior de animales y plantas existen alrededor de  $10^{30}$  microbios. Los microbios, definidos aquí como organismos microscópicos vivos que pertenecen a cualesquiera de los tres reinos de la vida conocidos sobre la Tierra (Bacteria, Archaea y Eukaria), habitan en las superficies externas e internas expuestas del cuerpo humano (p. ej., la piel, boca, vías respiratorias, tubo digestivo y vagina). Tradicionalmente, se ha considerado que el útero carece de patógenos, sin embargo nueva evidencia indica que este ecosistema no es totalmente estéril a lo largo de la gestación. La colonización con microbios comienza después del parto; en los años venideros, los microbios sobrepasan en número a las células humanas, en casi 10 veces. Por lo tanto, una visión global de los seres humanos como forma de vida conlleva a considerar a los microbios corporales y a las células del *Homo sapiens* en conjunto, como una red interconectada (simbiosis coevolutiva) en la cual varios hábitat corporales sirven como refugio para las comunidades microbianas. Estos hábitat albergan microbiota compuesta de miembros que funcionan en mutualismo (tanto hospedador como microbio se benefician de la presencia del otro), comensales (un organismo se beneficia y el otro aparentemente no es afectado) y como patógenos potenciales o declarados (un organismo se beneficia y el otro sufre daño).

### ■ PROYECTOS MICROBIOMA HUMANO

Los proyectos microbioma humano (HMP, *human microbiome project*) reflejan esta visión del cuerpo humano como una amalgama de células microbianas y humanas, así como de genes microbianos y humanos. Estos proyectos representan una confluencia de los avances técnicos e informáticos actuales en las ciencias genómicas. Pueden utilizarse los secuenciadores de DNA más recientes para documentar (con una velocidad y costos sin precedentes) cuáles son los microbios que conforman la microbiota y para identificar el contenido génico del mismo (su *microbioma*). En el **cuadro 64-1** se definen los términos relevantes para los HMP.

La gran cantidad de datos generados por estos secuenciadores puede ser analizada gracias a equipos de cómputo potentes y a herramientas informáticas que están desarrollándose con rapidez. No es de sorprender el avance simultáneo en la creación de programas informáticos y en la producción siempre creciente de información. En sistemas que abar-

can desde organismos artificiales hasta bacterias y metazoarios, la evolución simultánea de depredadores y presas acelera de manera importante la tasa de evolución. Dawkins y Krebs (1979) introdujeron el concepto de “la supervivencia del más apto”, en el cual el depredador tiene una clara ventaja para desarrollar mejores medios para devorar a su presa, mientras que la presa tiene una clara ventaja para desarrollar mejores medios para evitar ser devorada. La adaptación para evadir a una población que ya se está adaptando ocurre a una tasa más rápida que la adaptación al medio ambiente, en la que ocurren cambios pero no ocurre una evolución en forma adaptativa. Los mismos mecanismos son aparentes en el desarrollo de programas informáticos: los “consumidores” de estos programas generan conjuntos de datos cada vez mayores que rebasan la capacidad de los programas informáticos, en parte porque la disponibilidad de estos recursos da lugar a nuevas estrategias para su empleo (p. ej., el diseño de experimentos que no podrían haber sido concebidos sin la disponibilidad de estas herramientas mejoradas). Esta asociación íntima entre los usuarios y los desarrolladores de éstas es básica para el rápido desarrollo en términos de qué herramientas informáticas pueden conseguirse y qué experimentos pueden ser concebidos y llevados a cabo en los HMP. Los HMP también reflejan un enfoque más ecológico de la microbiología sobre las propiedades y funciones de las comunidades microbianas; es decir, estos proyectos van más allá de las propiedades y funciones que muestran las especies individuales de estas comunidades cuando son estudiadas de manera aislada, es decir, fuera de sus ambientes originales.

La capacidad para identificar las estructuras y funciones de las comunidades microbianas en su totalidad, sin cultivar los miembros que las componen, ha engendrado un nuevo campo de la ciencia, conocido como *metagenómica* (cuadro 64-1). La metagenómica incluye la secuenciación del DNA aislado directamente de una comunidad microbiana residente en un ambiente particular; la información resultante permite la aplicación de otras técnicas al nivel de sistemas, tales como la creación de perfiles de mRNA y de los productos proteínicos expresados por un microbioma y la identificación de las actividades metabólicas de una comunidad. El objetivo de la metagenómica (estas asociaciones de sistemas completos) y de los HMP en general, es la comprensión de los principios ecológicos y de los diversos factores que determinan cómo se constituyen, mantienen y operan las comunidades microbianas. Estos resultados prometen proporcionar un conocimiento profundo sobre cómo los hábitat y las comunidades microbianas coevolucionan. En el caso de los seres humanos, cómo estas comunidades varían en composición y función a través del tiempo en diferentes sitios anatómicos dentro de un individuo y en diversos grupos de personas que viven en diferentes contextos culturales. Además, busca establecer de qué manera estas comunidades contribuyen al estado fisiológico humano, la variación fisiológica, la predisposición a enfermedades y la patogénesis de las mismas.

Además, los HMP se enfocan en una de las preguntas fundamentales de la genética: ¿Cómo influye el medio ambiente en la estructura y función de los genes humanos? A lo largo de la vida cada ser humano confronta un ambiente único. Parte de este ambiente es el que se desarrolla el individuo se incorpora a la microbiota del hábitat corporal. En este sentido los HMP ampliarán el concepto de potencial genético “humano” desde una visión determinista relativamente fija, en la que los individuos son visualizados como sujetos que heredan un número determinado de aproximadamente 20 000 genes de sus padres, hasta una visión en la que cada humano adquiere un microbioma que contiene un ensamblaje variado de genes de varios órdenes de magnitud mayor que los genes de *H. sapiens* recolectados a través de un proceso influido por la familia, forma de vida y experiencia de vida, así como por los genes de *H. sapiens*. Los HMP internacionales probablemente ayudarán a determinar si hay una dimensión de la evolución humana que está ocurriendo a nivel de la microbiota humana y del microbioma y (de ser así) cómo y qué tan rápido esta evolución microbiana podría afectar la biología humana. Por último, es probable que estos proyectos incrementen el número de preguntas relevantes acerca de la identidad personal, sobre cómo definir los orígenes de las diferencias en cuanto a la salud y tópicos relacionados con la privacidad y la confidencialidad.



**CUADRO 64-1** Glosario de términos utilizados en el análisis del microbioma humano

Término	Definición
Análisis independiente de cultivo	Tipo de análisis que no requiere de cultivo de microbios. La información se extrae directamente de muestras ambientales.
Diversidad	Distribución de diferentes tipos de organismos en un hábitat o hábitat específicos. La <i>diversidad alfa</i> es, en sentido amplio, el número de tipos de organismos en una sola muestra; la <i>diversidad beta</i> describe cómo los tipos de organismos se dividen entre las muestras.
Dominios de vida	Las tres principales ramas del árbol de la vida sobre la Tierra: Eukarya (incluyendo a los seres humanos), Bacteria y Archaea.
Gnotobióticos	Crianza de animales bajo condiciones estériles (sin exposición a gérmenes). Más tarde los animales pueden ser colonizados en distintas etapas de su ciclo vital con grupos definidos de microbios.
Microbioma humano	En ecología, <i>bioma</i> se refiere a un hábitat y a los organismos que habitan en él. En este sentido, el microbioma humano se define como el grupo de microorganismos asociados con el cuerpo humano. Sin embargo, el término microbioma también se utiliza para referirse al grupo de genomas y genes presentes en los miembros de una microbiota particular; el <i>metagenoma</i> humano es la suma de los genes microbianos (microbioma) y del genoma humano. Un microbioma humano <i>central</i> se define como todo lo compartido en un hábitat corporal particular entre todos o la mayor parte de los microbiomas humanos. Un microbioma central puede incluir un grupo común de genes y genomas que codifican varias familias de proteínas, de capacidades metabólicas o de ambos. Los genes microbianos que se encuentran representados de manera variable en diferentes humanos pueden contribuir a fenotipos fisiológicos y metabólicos particulares.
Metagenómica	Campo en desarrollo que engloba los estudios independientes de cultivo de las estructuras y funciones de las comunidades microbianas y sus interacciones con los hábitat que ocupan. La metagenómica incluye: 1) la secuenciación basada en la genoteca de DNA microbiano aislado de un ambiente particular, 2) el tamizaje de alto rendimiento de librerías de expresión construidas de DNA clonado de comunidades para identificar funciones específicas tales como resistencia a antibióticos (metagenómica <i>funcional</i> ). Análisis a nivel de DNA que proporcione el fundamento para hacer perfiles de proteínas y mRNA producidos por un microbioma ( <i>meta-transcriptómica</i> y <i>meta-proteómica</i> ) y para la identificación de una red metabólica de la comunidad ( <i>meta-metabólica</i> ).
Microbiota	Comunidad microbiana, que incluye Bacteria, Archaea, Eukarya y virus y que ocupa un hábitat específico.
Pan-genoma	Grupo de genes encontrados en el genoma que hacen a un filotipo microbiano particular, que incluyen a los genes del <i>centro</i> identificados en todos los genomas y a los genes <i>prescindibles</i> encontrados en un subgrupo de genomas dentro del filotipo.
Análisis filogenético	Identificación de las relaciones evolutivas entre los organismos y sus productos génicos.
Árbol filogenético	Un "árbol" en el que los organismos se representan de acuerdo a sus relaciones con un descendiente común hipotético. Cuando se construye a partir de secuencias moleculares, la longitud de las ramas es proporcional a la cantidad de cambios evolutivos que separan cada par ancestro-descendiente.
Filotipo	Un grupo filogenético de microbios, que en la actualidad se definen por un porcentaje umbral de identidad compartida entre sus genes rRNA de la subunidad pequeña (p. ej. $\geq 97\%$ de un filotipo a nivel de género).
Rarefacción	Procedimiento en el que se toman submuestras para valorar si la diversidad presente en una muestra específica o en un grupo de muestras, se observa a un nivel específico de muestreo y para extrapolar qué tanto muestreo adicional es necesario para observar toda la diversidad.
Elasticidad	La capacidad de una comunidad para retornar a su estado inicial después de una perturbación.

## UNA HERRAMIENTA PARA EL ANÁLISIS METAGENÓMICO INDEPENDIENTE DE CULTIVO DE LAS COMUNIDADES MICROBIANAS

La mayor parte de los miembros de comunidades microbianas complejas no puede ser cultivada con técnicas convencionales de laboratorio. La vasta diversidad microbiana que existe en el interior y en la superficie del cuerpo humano no puede ser identificada con cultivos, en gran parte, por medio de las condiciones metabólicas con que cuentan estas comunidades en sus hábitat nativos, los cuales, hasta este momento, no pueden ser duplicados *in vitro*. Por tanto, los investigadores han optado por métodos que no dependen de cultivos para identificar qué organismos se encuentran presentes en una microbiota y con qué abundancia. El gen ampliamente utilizado para identificar microorganismos y clasificar sus relaciones evolutivas, codifica al componente principal del RNA de la subunidad pequeña (SSU, *small subunit*) de los ribosomas. El gen SSU rRNA está muy conservado entre todas las formas de vida conocidas sobre la Tierra. Esta conservación permite a los genes SSU rRNA de diferentes organismos se alineen con precisión, de tal manera que puedan identificarse con facilidad las regiones con variación de la secuencia de nucleótidos. Las comparaciones pareadas de secuencias de genes SSU rRNA de diferentes microbios permite la construcción de un árbol filogenético que representa un mapa evolutivo; organismos previamente desconocidos pueden ser asignados a una localización (coordinada) sobre el mapa. Esta estrategia, conocida como *filogenética molecular*, permite que cada organismo sea clasificado con base en su distancia evolutiva de otros organismos. Diferentes tipos filogenéticos (filotipos) pueden ser visualizados como ramas de un árbol evolutivo.

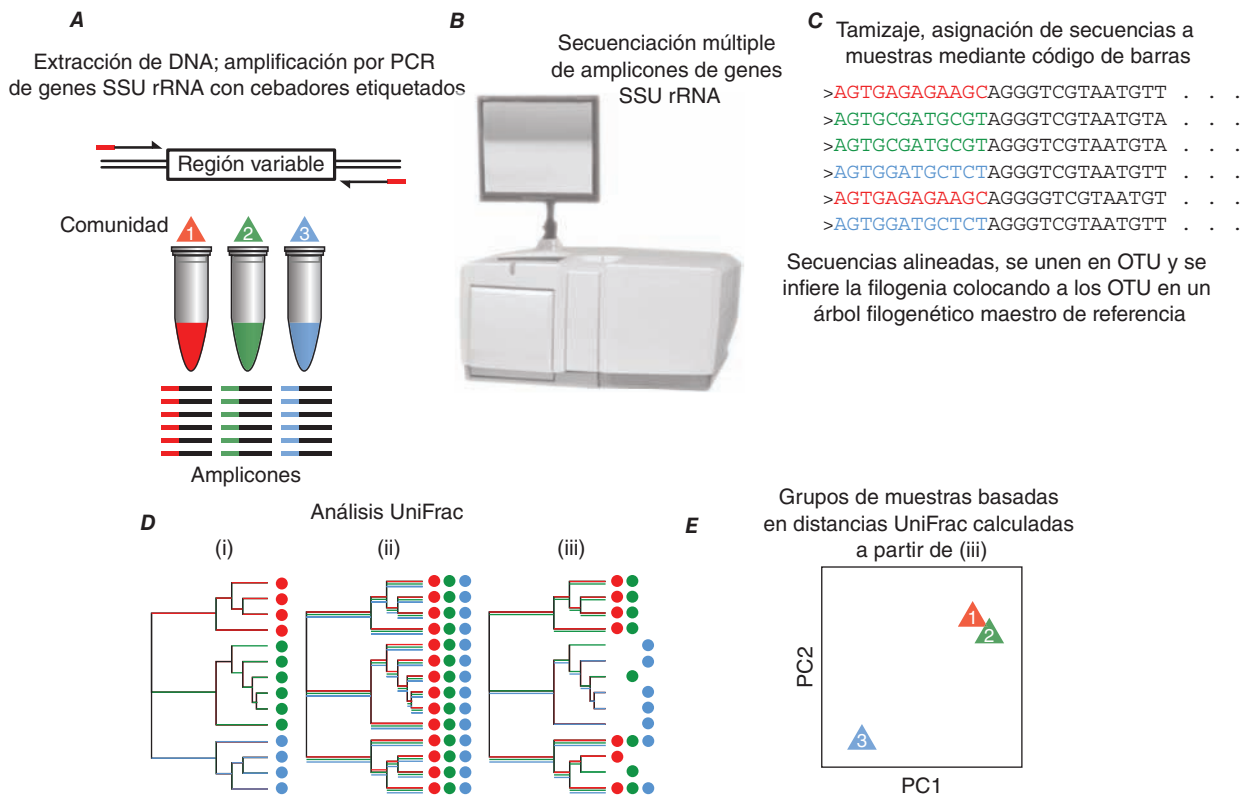
La manera más sencilla de definir qué microbios están presentes en las comunidades microbianas asociadas con el cuerpo humano es con la amplificación de los genes SSU rRNA mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*), utilizando cebadores dirigidos a regiones con secuencias de nucleótidos que se encuentran conservadas entre todas las bacterias (ya sean Archaea o Eukaryota) y que flanquean regiones más variables. Este tipo de regiones puede ser utilizado para discriminar entre diferentes tipos de organismos que pertenecen a cada uno de los tres reinos de la vida. Como las bacterias predominan en las comunidades microbianas humanas, la mayor parte de los esfuerzos se han dirigido en definir la diversidad bacteriana en la microbiota.

El desarrollo de la secuenciación de DNA de siguiente generación y de alto rendimiento a la par de nuevas herramientas de programas de cómputo ha ocasionado un renacimiento del SSU rRNA que permite la identificación simultánea de la diversidad presente en cientos a miles de comunidades microbianas. Se ha encontrado que la secuenciación de un fragmento pequeño de 1500 pares de bases (bp, *base pair*) del gen bacteriano 16S rRNA es suficiente para muchos tipos de análisis. Por ejemplo, las lecturas de 250 bases que abarcan una región variable del gen, son adecuadas para la asignación taxonómica y las comparaciones de comunidades microbianas, siempre y cuando la región sea seleccionada con cuidado. Un factor crítico es el diseño de cebadores para PCR de genes bacterianos 16S rRNA: el alineamiento diferencial con distintos pares de cebadores diseñados para amplificar regio-

nes variables diferentes puede generar una mayor o menor representación de grupos taxonómicos específicos (*taxones*), así como diferentes regiones dentro del gen pueden tener diferentes patrones de evolución. Por lo tanto, debe tenerse cuidado con las comparaciones de abundancia relativa de taxones en muestras utilizadas en diferentes estudios con distintos métodos.

Una innovación importante ha sido la secuenciación múltiple con secuenciadores de DNA en paralelo que pueden generar grandes secuencias con longitudes de lectura  $\geq 200$  nucleótidos. Los amplicones generados de cada muestra de DNA de las comunidades microbianas son etiquetados mediante la incorporación de un código de barras único de oligonucleótidos en el cebador. Los amplicones que albergan estos códigos de barras específicos para la muestra pueden ser agrupados juntos de tal forma que pueden secuenciarse en forma simultánea múltiples muestras que representan múltiples comunidades (fig. 64-1).

Una decisión importante en la secuenciación múltiple del código de barras supone el sopesar el número de muestras que pueden ser procesadas simultáneamente y el número de secuencias por muestra, que a su vez, depende del tamaño esperado de las diferencias entre las comunidades microbianas. Las diferencias en la microbiota entre individuos o entre comunidades que ocupan diferentes hábitat corporales en el mismo individuo son grandes; por lo tanto, son necesarias relativamente pocas lecturas de SSU rRNA (<1 000) para discriminar entre comunidades. Sin embargo, se dificulta la identificación de diferencias sistemáticas en la ecología de comunidades que tienen correlación con el estado fisiológico o fisiopatológico, a causa de esta inmensa variación interpersonal. Por ejemplo, 1 000 secuencias por muestra significa que pueden identificarse con confianza razonable especies presentes con una abundancia de 1%, aunque este nivel de cobertura no identificará muchos de los filotipos de especies raras, que puedan proporcionar fun-



**Figura 64-1** Distribución de los estudios independientes de cultivo de una microbiota. **A.** Se extrae DNA directamente de una muestra de una comunidad microbiana asociada a un hábitat corporal humano. Se especifica la localización precisa de la comunidad y la metainformación específica del paciente. Se utiliza la reacción en cadena de polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) para amplificar segmentos del gen 16S rRNA bacteriano que contiene una o más regiones variables. Se diseñan cebadores específicos para las muestras y con códigos de barras que corrigen errores con el objetivo de identificar las regiones más conservadas del gen 16S rRNA que flanquean la(s) región(es) variable(s) dirigida(s). **B.** Los amplicones etiquetados de múltiples muestras (comunidades 1-3) se agrupan y secuencian en bloques en secuenciadores de DNA de siguiente generación. **C.** Se procesan las lecturas resultantes. Los códigos de barras determinan de qué muestra proviene la secuencia. Después de retirar el etiquetado de las secuencias por medio de simulación por ordenador, las lecturas se alinean y se agrupan de acuerdo a un nivel específico de identidad común (p. ej., las secuencias que comparten  $\geq 97\%$  de identidad en la secuencia de nucleótidos se consideran que representan un género). Una vez que las lecturas son depuradas de esta manera, se colocan en un árbol filogenético de todas las bacterias conocidas para inferir su filogenia. **D.** Se pueden comparar las comunidades una con otra por métodos basados en taxones, en los cuales no se toma en cuenta la filogenia y el número de taxones simplemente se registra, o mediante métodos filogenéticos, en los que se considera la similitud de la comunidad a la luz de las relaciones evolutivas de los miembros de la comunidad. En los tres ejemplos descritos se muestran comunidades con grados variables de similitud. Cada círculo representa una unidad taxonómica operacional (OTU) que se colorea de acuerdo al origen de su comunidad y se coloca en un árbol filogenético

maestro que incluye todos los linajes de todas las comunidades. Las ramas (*líneas horizontales*) se colorean con cada comunidad que contiene a los miembros de esa rama. Los ejemplos 1, 2 y 3 la cantidad de la longitud de la rama que se comparte entre los OTU de cada comunidad. En 1) no se comparte la longitud de la rama y las tres comunidades tienen un valor de similitud de 0. En 2) las comunidades son idénticas y se les asigna un valor de similitud de 1. En 3) hay un nivel intermedio de similitud. Las comunidades que se representan en rojo y verde comparten más longitud de la rama y por lo tanto tienen un valor mayor de semejanza que el rojo comparado con el negro o que el verde comparado con el azul. La cantidad compartida en la longitud de la rama en cada par de comparación entre comunidades proporciona una distancia matriz. **E.** Los resultados de distancia de matrices basada en taxones o en filogenia pueden presentarse mediante un análisis coordinado principal (PCoA), en el que cada comunidad se grafica en forma espaciada de tal manera que el componente más amplio de la varianza se representa en el eje de las X (PC1) y el segundo componente más grande de la varianza se muestra en el eje de las Y (PC2). En el ejemplo mostrado, se comparan las tres comunidades en (iii) del recuadro D. Observe que para la secuenciación basada en la genoteca de la comunidad total de DNA (análisis de microbioma), las lecturas se comparan con genes presentes en los genomas de microbios cultivados secuenciados, con genes o con ambos, que se han anotado por esquemas de clasificación jerárquica en diversas bases de datos, tales como KEGG. Las comunidades pueden compararse de acuerdo a la distribución de grupos funcionales en sus microbiomas (de manera análoga a los métodos basados en taxones para las comparaciones basadas en 16S rRNA) y los resultados se grafican por PCoA.

ciones críticas para utilizar nutrientes específicos o para desencadenar respuestas inmunes que afectan ampliamente otros componentes de la microbiota.

La capacidad para realizar secuenciación múltiple de genes rRNA 16S con secuenciadores en paralelo genera un problema: no pueden manipularse la gran cantidad de datos obtenidos con las herramientas tradicionales para alinear secuencias y definir grupos taxonómicos por su similitud de secuencias [un proceso llamado: elección de unidades taxonómicas operativas (OTU, *operational taxonomic units*)] y con los métodos tradicionales utilizados para el análisis filogenético. Las herramientas nuevas para la alineación a gran escala, así como el análisis filogenético y basado en taxones a gran escala están comenzando a resolver este punto.

Pueden ser de utilidad los métodos basados en taxones (análisis basado solamente en los OTU presentes a pesar de sus relaciones evolutivas) y los métodos filogenéticos (análisis de la composición con base en las relaciones evolutivas de los miembros de la comunidad). Las ventajas de los métodos basados en taxones son que revelan directamente cuáles de éstos contribuyen a las similitudes y diferencias entre las muestras (comunidades) y que no dependen de posibles reconstrucciones imprecisas de árboles. Las ventajas de los métodos filogenéticos son que, con los mismos datos, utilizan un cuadro más preciso de evolución para proporcionar resultados más claros que los métodos basados en taxones. A diferencia de estos métodos, los métodos filogenéticos no asumen que todos los taxones se encuentran equitativamente relacionados uno con otro.

UniFrac es un método filogenético utilizado con frecuencia, que compara la historia evolutiva que abarca diferentes comunidades microbianas y puede ser utilizado para comparar dos comunidades mediante el grado con el que comparten la longitud de la rama de un árbol maestro de la vida microbiana: a mayor similitud entre las comunidades, compartirán más longitud de la rama (fig. 64-1). Con UniFrac se puede generar una matriz de mediciones de la distancia entre cada par de comunidades y graficar los resultados con un análisis coordinado principal (PCoA, *principal coordinates analysis*), escalado multidimensional no métrico (NMDS, *nonmetric multidimensional scaling*) u otras técnicas geométricas que proyectan un conjunto de datos multidimensionales en un pequeño número de dimensiones que puede ser visualizado y analizado en forma conveniente. Las dimensiones resultantes muestran, en orden descendente, contribuciones ortogonales a la variación de la totalidad de los datos (fig. 64-1).

Otro nivel de análisis supone la estimación de la riqueza o diversidad de una comunidad microbiana mediante el graficado de diferentes tipos de secuencias SSU rRNA a un nivel filogenético específico (p. ej., especies, género) que son identificadas en una muestra como función del número de secuencias colectadas. Las estimaciones de diversidad se basan típicamente en los procedimientos de rarefacción, que valora qué tantas especies (o géneros, etc.) podrían haber sido observadas en una muestra determinada si sólo se hubieran obtenido 100, 200, 300 o más secuencias.

## ■ ENSAMBLAJE DE UN ATLAS BACTERIANO BASADO EN 16S rRNA DEL CUERPO HUMANO

A varios niveles, los seres humanos son muy semejantes: los genomas de *H. sapiens* son idénticos en >99% y presentan colecciones similares de células humanas. Sin embargo, las comunidades microbianas difieren drásticamente tanto entre las personas como entre los hábitat dentro de un solo cuerpo humano. La variación es mayor entre diferentes sitios corporales; por ejemplo, la diferencia entre las comunidades microbianas que residen en la boca de una persona y aquellas que colonizan el intestino de una persona es comparable a la diferencia entre las comunidades que se encuentran en el suelo y en el agua de mar. Incluso dentro de un sitio corporal, las diferencias entre las personas nos son sutiles: la diferencia entre las comunidades del intestino y de la mano puede ser de 80 a 90% al nivel de las especies bacterianas, aunque el grado de variación en la boca parece ser menor (véase más adelante). El poeta John Donne dijo que “ningún hombre es una isla”; desde una perspectiva microbiana, sin embargo, cada persona consiste de no sólo una isla aislada sino de un archipiélago entero de distintos hábitat que intercambian microbios uno con otro, al igual que con el “exterior” a un nivel indeterminado.

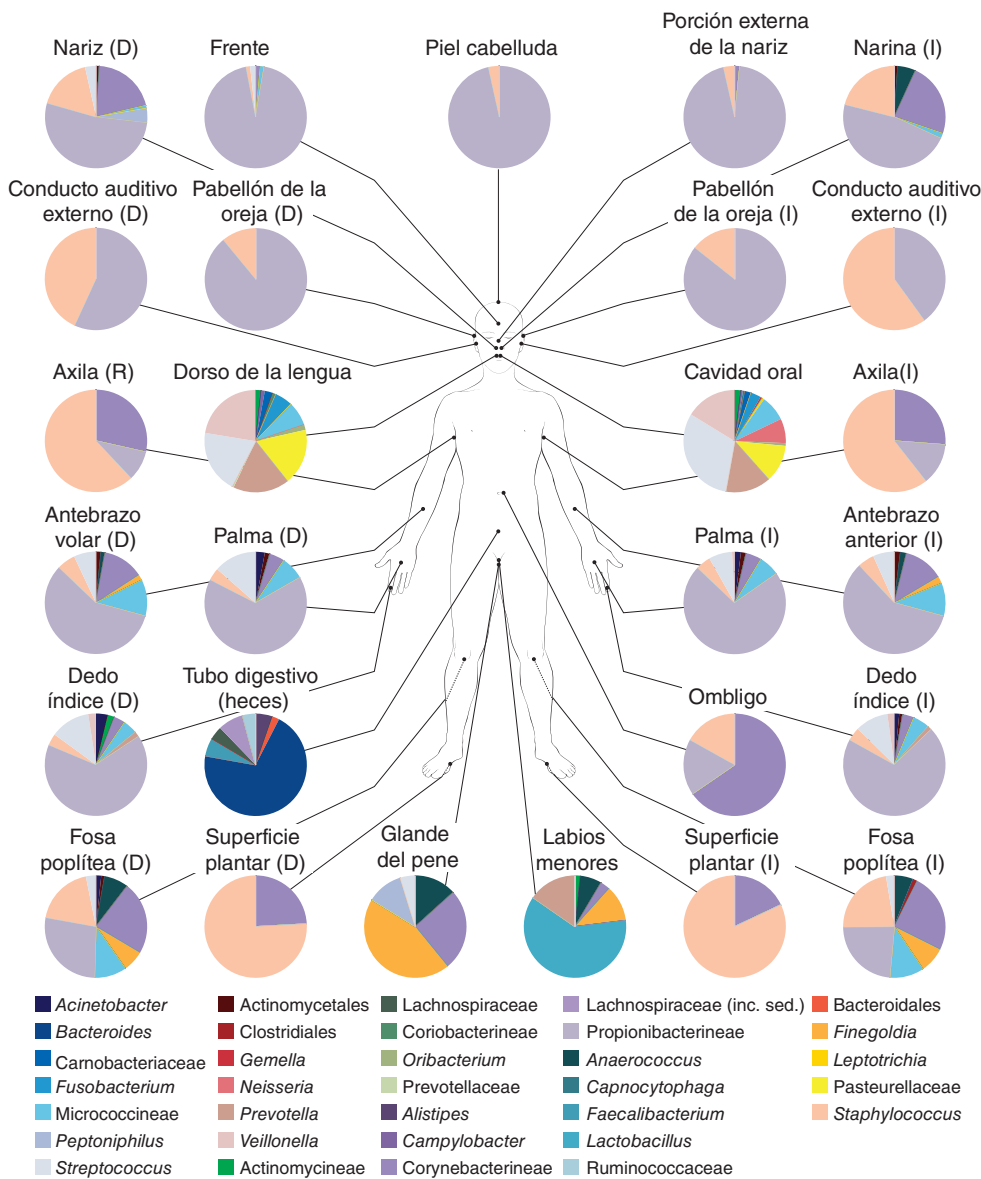
Al igual que con otros ecosistemas, las comunidades microbianas asociadas con los hábitat del cuerpo humano varían a lo largo del tiempo y probablemente sea esencial comprender esta variación para conocer el conocimiento funcional de la microbiota humana. Por ejemplo, los estudios de selvas resultarán desconcertantes sin una comprensión de la sucesión de eventos durante los cuales las comunidades de plantas cambian sistemáticamente, a través del tiempo, desde hierbas que colonizan los campos hasta los grandes árboles maduros. Un área excitante desarrollada por la secuenciación de alto rendimiento es el potencial de rastrear múltiples localizaciones corporales en múltiples individuos a lo largo del tiempo, con la visualización directa del flujo de microbios entre diferentes hábitat corporales y diferentes individuos en presencia o ausencia de diversos perturbadores, tales como la administración de antibióticos.

Los HMP internacionales deben enfrentarse con numerosos problemas al catalogar las comunidades microbianas que colonizan a los seres humanos. ¿Cuántas personas tienen que ser muestreadas (amplitud) y con qué extensión (profundidad) para obtener una medida del grado de diversidad microbiana en los seres humanos? ¿Dónde y cómo los investigadores pueden obtener muestras de manera consistente en una región definida del hábitat corporal? Al muestrear comunidades microbianas profundas relativamente inaccesibles, ¿cómo puede reducirse el riesgo para el donador? Un reto de enormes proporciones es definir las características espaciales de la estructura de las comunidades microbianas en la boca y en la piel; por ejemplo, existe evidencia de que cada diente en un individuo tiene microbiota distintiva y que el cepillado produce una reducción dramática e inmediata en la diversidad. ¿Qué tan frecuentemente y en qué periodo deben obtenerse muestras de un ser humano? ¿Cuáles son los efectos del género? ¿Cuál es el impacto de la relación de una persona con los miembros de su familia que pueden o no estar compartiendo el mismo espacio de vida? ¿Cuál es el impacto de la cultura, estilo de vida, estado de salud, medicamentos y genotipo del *H. sapiens*?

Los ecólogos, que estudian el mundo macroscópico de plantas y animales, han demostrado que la composición de una comunidad depende del orden inicial de entrada de las especies que la componen. El mismo concepto probablemente es verdadero para el mundo microbiano. Los estudios de diversidad bacteriana en muestras fecales obtenidas de mellizas adultas monocigotas y dicigotas y de sus madres, a través del tiempo, han revelado que: 1) las comunidades con el mayor grado de similitud son aquellas derivadas del mismo individuo, 2) la similitud en las comunidades bacterianas intestinales de gemelos monocigotas adultos no es significativamente diferente en el grado de similitud comparado con gemelos dicigotas y 3) las comunidades fecales son más similares en los miembros de una familia que entre los miembros de diferentes familias. Estos resultados hacen énfasis en que las exposiciones ambientales tempranas son un determinante crítico de la ecología microbiana del intestino adulto. En seres humanos, la exposición inicial depende del tipo de parto. Las muestras obtenidas en recién nacidos 20 min después del parto muestran comunidades microbianas relativamente indiferenciadas en la boca, piel e intestino. En recién nacidos por vía vaginal, estas comunidades asemejan las comunidades microbianas específicas encontradas en la vagina de la madre; para recién nacidos obtenidos por cesárea, las comunidades se parecen a las comunidades de la piel de la madre. Los cambios en la microbiota del intestino infantil se parecen a las comunidades del intestino adulto en los tres primeros años de vida y pueden continuar cambiando a lo largo de la vida. No se han determinado los estadios en los cuales las comunidades en otros hábitat corporales alcanzan su forma adulta altamente diferenciada.

A partir de un estudio de comunidades de microbiota que ocupan 27 sitios en unos cuantos hombres y mujeres sanos no relacionados, se ha establecido una visión integral inicial de las distribuciones espacial y temporal de las bacterias en el cuerpo humano. Los hábitat corporales muestreados (a partir de un día determinado y por dos días consecutivos en dos ocasiones con intervalos de tres meses) incluyeron el intestino (heces), la cavidad oral, conducto auditivo externo, el interior de las narinas y 18 sitios cutáneos distintos (fig. 64-2). Se detectaron miembros de 22 tipos bacterianos a lo largo de todos los hábitat corporales, sin embargo la mayor parte de secuencias pertenecieron a solamente cuatro tipos: Actinobacteria (37%), Firmicutes (34%), Proteobacteria (12%) y Bacteroidetes (10%). Los PCoA con UniFrac mostraron un fuerte agrupamiento primario de acuerdo al hábitat corporal; la compo-





**Figura 64-2** Resultados de un estudio basado en secuencias del gen 16S rRNA sobre la diversidad bacteriana en 27 hábitat corporales de nueve seres humanos, adultos sanos no relacionados. Se presentan las proporciones relativas de los principales grupos filogenéticos presentes en las diversas comunidades microbianas. Observe que las comunidades de la piel que ocupan posiciones comparables al lado derecho e izquierdo del cuerpo son similares. (Adaptada de Costello, et al.)

sición de la comunidad fue significativamente menos variada dentro de los hábitat que entre ellos. Dentro de los hábitat, el grado de variación fue significativamente menor en los individuos muestreados a través del tiempo que entre los individuos muestreados en un día específico. Por último, después de tomar en cuenta al hábitat y al individuo, el grado de variación fue significativamente menor en un día en comparación con tres meses. La composición diaria de las comunidades de todo el cuerpo de las personas, reveló un agrupamiento perfecto por hospedador y mes, haciendo mayor énfasis en que las firmas personales de microbiota permanecen relativamente estables a través del tiempo.

Varios estudios han enfatizado que la piel alberga comunidades con características biogeográficas predecibles, aunque complejas (fig. 64-2). Para determinar si estas desigualdades reflejan diferencias en factores ambientales locales, en los antecedentes de la exposición de un sitio específico a microbios o a ambos, se han realizado trasplantes recíprocos de microbiota. En estos experimentos se disminuyen las comunidades microbianas de una región de la piel con agentes germicidas y la región (área) se inocula con una microbiota "externa" obtenida de diferentes regiones de la piel, de diferentes hábitat corporales de la misma persona o de otro individuo. Más tarde, se rastrea el desarrollo de la comunidad en el sitio del trasplante, a través del tiempo. El desarrollo avanza de manera diferente en distintos sitios: las áreas del antebrazo

que recibieron microbiota de la lengua, fueron más similares a las comunidades de la lengua en comparación con las comunidades nativas del antebrazo, en términos de su composición y diversidad. Sin embargo, las áreas de la frente inoculadas con bacterias de la lengua se desarrollaron de manera más similar a las comunidades nativas de la frente. Por lo tanto, parece que los factores ambientales que actúan en el área de la frente, además del antecedente de exposición a bacterias de la lengua, establecen el tipo de desarrollo comunitario.

Estos resultados destacan la necesidad de especificar los hábitat corporales cuando se realizan estudios de vigilancia microbiana diseñados para analizar el flujo de organismos patógenos y normales hacia el interior y exterior de diferentes sitios corporales en pacientes hospitalizados y en sus prestadores de servicios de salud. También vinculan diversos temas originados a partir de estudios de comunidades microbianas asociadas a humanos. De manera relevante, existe un alto grado de variabilidad interpersonal en cada hábitat corporal estudiado hasta la fecha. La variación intrapersonal en un hábitat corporal específico es menos marcada, lo cual convierte en una opción atractiva de estudio a los análisis longitudinales de la ecología de comunidades microbianas en una persona antes, durante y después de alguna intervención (p. ej., dietaria o farmacológica).

En diversos contextos se ha estudiado la capacidad de recuperación de las comunidades microbianas asociadas con humanos. Un estudio evidenció que el lavado de manos generó cambios profundos en las comunidades microbianas, aumentando ampliamente la diversidad (aparentemente debido a la remoción preferencial de los filotipos dominantes de mayor

abundancia, tales como *Propionibacterium*). En 6 h, la microbiota volvió a parecerse a las comunidades originales de la mano. En adultos, los estudios de pocos individuos que tomaron un ciclo de 5 días de ciprofloxacino mostraron que se necesitaron varios meses para el restablecimiento de la comunidad fecal después de la administración de antibióticos. Tanto la naturaleza como el curso de tiempo de la restauración (reconfiguración) varió con el individuo. Se restableció la mayor parte de taxones presentes previamente, aunque en proporciones diferentes. Se han definido mal los efectos de los antibióticos administrados durante el primer año de vida sobre el ensamble de la microbiota. ¿Son estos efectos transitorios o persistentes? ¿Se afecta la diversidad de la microbiota adulta? De manera interesante, la "hipótesis de la higiene" asocia el desarrollo del sistema inmunitario humano con las exposiciones microbianas tempranas en la vida. La evidencia en aumento indica que menores exposiciones y menos condicionantes están asociados con un riesgo incrementado de desórdenes alérgicos, como asma y diversas alergias a alimentos.

Los estudios basados en rRNA 16S bacterianos de microbiota de la porción media de la vagina en mujeres asintomáticas con vida sexual activa han demostrado diferencias significativas en las configuraciones de las comunidades entre cuatro grupos étnicos (mujeres descendientes de caucásicos, de individuos de raza negra, de latinoamericanos y de

asiáticos). A diferencia de la mayor parte de los otros hábitat corporales estudiados, este ecosistema es dominado por un solo género, *Lactobacillus*. En conjunto cuatro especies de este género representan más de la mitad de las bacterias, en la mayor parte de estas comunidades. Se han definido cinco grupos de comunidad, designados I-V. Cuatro grupos son dominados por *L. iners*, *L. crispatus*, *L. gasseri* o *L. jensii*, mientras que el quinto grupo incluye proporcionalmente menos miembros de este género y más anaerobios. La representación de estas categorías de comunidades fue muy característica en cada uno de los cuatro grupos étnicos y correlacionó con el pH vaginal y los valores de Nugent (un biomarcador para vaginosis bacteriana). La identificación de los factores que determinan la concurrencia de estas comunidades características dentro y entre los grupos étnicos así como su resistencia o su capacidad de recuperación después de varias intervenciones fisiológicas o patológicas, necesitará de estudios longitudinales amplios con individuos, incluyendo la valoración del impacto del ciclo menstrual, edad, embarazo, infecciones vaginales y uso de antibióticos.

### ■ ¿QUIÉN MÁS SE ENCUENTRA ALLÍ? OTRAS RAMAS DEL ÁRBOL DE LA VIDA REPRESENTADAS EN EL CUERPO HUMANO

Estudios basados en la secuenciación de SSU rRNA se han enfocado ampliamente en las bacterias, sin embargo el censo de las comunidades asociadas al hábitat corporal humano debe considerar los otros dos dominios de la vida (Archaea y Eukarya) así como a los virus. La representación de los cuatro principales tipos Archaea (Euryarchaeota, Crenarchaeota, Nanoarchaeota y Korarchaeota) en comunidades microbianas humanas y su contribución a las funciones de la comunidad se encuentran mal definidas, en parte por la dificultad de optimizar el diseño de cebadores dirigidos a Archaea. Algunos miembros del dominio Archaea (llamados Archaeon) desempeñan funciones clave en el metabolismo de la comunidad. Por ejemplo, los microorganismos del género Archaeon productores de metano (metanógenos) representan hasta 10% de todos los anaerobios en las heces de algunos seres humanos, sin embargo, la diversidad en la microbiota intestinal parece ser baja, siendo *Methanobrevibacter smithii* la especie dominante. Los metanógenos intestinales mejoran la eficiencia de la degradación y fermentación de los polisacáridos de la dieta, evitando la acumulación de gas hidrógeno, un producto terminal de la fermentación. Este no es un trabajo particularmente gratificante: la tarea de acoplar la oxidación de H<sub>2</sub> con la reducción de CO<sub>2</sub> para producir metano (CH<sub>4</sub>) es una de las reacciones de menor rendimiento de energía conocidas en biología.

Los estudios independientes de cultivo de la diversidad eucariota en comunidades de microbiota asociadas al hábitat corporal han sido muy limitados a la fecha. La información acerca de la representación de los miembros de este dominio de vida tiene importantes repercusiones para definir lo “normal”; por ejemplo, los parásitos eucariotas se encuentran en millones de hospedadores que viven en varias partes del mundo y pudieran interpretarse como un componente “normal” en estas regiones. Los análisis independientes de cultivo dependen de los genes blanco SSU rRNA eucarióticos que codifican el 18S rRNA así como de las regiones espaciadoras internas transcritas (ITS, *internal transcribed spacer*) de los genes rRNA fúngicos. Los estudios metagenómicos de la microbiota fecal de algunos humanos adultos sanos indican que el grado de diversidad eucariota es menor que el de la diversidad bacteriana, con una importante representación de miembros del género *Blastocystis*, que son anaerobios obligados con una amplia gama de hospedadores cuya función como parásitos o patógenos en el ecosistema intestinal humano no es clara. La microbiota fecal de estos humanos sanos también alberga otros géneros de hongos (*Galactomyces*, *Paecilomyces* y *Gloeotinia*). Como sucede con las bacterias, los estudios basados en cultivo e independientes de cultivo proporcionan imágenes muy diferentes de la composición de la comunidad, con predominio de hongos del género *Candida* como microorganismo predominante entre los eucariotas fecales cultivables.

Los virus son los depredadores importantes sobre este planeta dominado por microbios, al determinar qué cepas microbianas sobreviven. La mayor parte de la diversidad genética sobre la Tierra es viral: los virus desplazan el DNA de los hospedadores microbianos a otros hospedadores microbianos, albergando genes derivados de éstos, conforme evolucionan. El punto de vista actual es que hay aproximadamente 10 partículas

semejantes a virus (VLP, *virus-like particles*) por célula microbiana en casi todas las comunidades microbianas. La secuenciación del DNA VLP de heces purificadas de un grupo de gemelos monocigotos y sus madres reveló que los profagos y los fagos constituyen la mayor parte del viroma, de los cuales predominan los miembros de Podoviridae. Un estudio encontró que la mayor diversidad viral en el intestino distal fue nueva (<20% de lecturas de secuencias de VLP mostraron homología con virus conocidos) y que las secuencias VLP representaron <5% de todas las secuencias del microbioma fecal. Los estudios de seguimiento en el tiempo del viroma fecal revelaron que las poblaciones virales (al igual que las poblaciones bacterianas) son más similares en un solo individuo; por ejemplo, la variación interpersonal es mayor que la variación intrapersonal. A diferencia de las poblaciones bacterianas, en las cuales la composición de la comunidad es más similar entre miembros familiares que entre individuos no relacionados, las variaciones interpersonales en las poblaciones virales asociadas a VLP no son considerablemente menos marcadas dentro de una familia que entre familias.

### ■ EL MICROBIOMA: FUNCIONES CONVERGENTES DE ENSAMBLADOS DE DIFERENTES ESPECIES

La identificación del microbioma mediante secuenciación basada en la genoteca es importante porque, a diferencia del análisis SSU rRNA, este método proporciona una lectura de salida directa de los genes que están disponibles para realizar funciones particulares en una comunidad específica. Los puntos centrales son: 1) cómo correlaciona el grado de variación en el ensamblado a nivel de especies que ocupan hábitat corporales particulares con la variabilidad del contenido genético de las comunidades y 2) si los grupos de genes están representados en una comunidad asociada a un hábitat corporal particular en la mayor parte o en todos los individuos. La teoría neutral del ensamblado de una comunidad desarrollada por macroecólogos, plantea que la mayor parte de las especies en una comunidad tendrá el mismo nicho general (profesión) o adoptará el nicho más amplio posible, dotando a la comunidad de un superflujo funcional. Si se aplica al mundo microbiano, el ensamblado neutral de la comunidad podrá predecir un alto nivel de variación en los tipos de linaje microbianos que ocupan un hábitat corporal específico en diferentes individuos (definidos por secuenciación de SSU rRNA), a pesar de que las funciones amplias codificadas en los microbiomas de estas comunidades sean totalmente similares. De manera adicional, las redes químicas de alimentos son generadas cuando el o los productos metabólicos de un tipo de microbio se convierten en el sustrato para otros microbios. Estas redes pueden ser increíblemente complejas y pueden cambiar para que los microbios ajusten sus patrones de expresión génica y metabolismo en respuesta a alteraciones en la disponibilidad de nutrientes. Por lo tanto, la suma de todas las actividades de los miembros de una comunidad microbiana puede ser vista como una propiedad en vías de desarrollo más que fija (cap. e19).

Hay varios retos al tratar con los datos obtenidos de la secuenciación basada en bibliotecas génicas de los microbiomas. El primer desafío es conseguir una biomasa suficiente para recuperar DNA. La mayor parte de las descripciones de los microbiomas humanos ha utilizado muestras fecales porque pueden ser obtenidas fácilmente en grandes cantidades, 50% de la biomasa de las heces es microbiana y éstas son una excelente fuente para describir las diferencias interpersonales en la ecología intestinal microbiana. A la fecha, los análisis a nivel de microbioma por lo común se basan en cuentas de lecturas asignadas a taxones o funciones específicas. Es un reto el reconstruir las vías metabólicas de manera realista para predecir las relaciones simbióticas, sintróficas o antagonicas entre los organismos. Hay cierto número de bases de datos disponibles para tareas funcionales, las cuales utilizan varios esquemas de clasificación jerárquica. Por desgracia, la gran mayoría de estas tareas funcionales, se basa en un número muy limitado de organismos cultivados que han sido sujetos a análisis experimental directo.

La secuenciación basada en genotecas del microbioma fecal ha revelado que distintas comunidades microbianas (ensamblajes de especies) convergen en el mismo estado funcional. En otras palabras, hay un grupo de genes microbianos representado en los intestinos de individuos no relacionados así como de sujetos relacionados. Este microbioma “central” está enriquecido de funciones relacionadas con la sobrevida microbiana en el intestino (p. ej., traducción, metabolismo de nucleótidos

dos, carbohidratos y aminoácidos) y de funciones que benefician al hospedador (distribución de los nutrientes y energía a los microbios y al hospedador). Los genes microbianos con representación proporcional en las comunidades intestinales varían entre los individuos y da origen a un microbioma “variable”. Las comparaciones en pares han demostrado que los miembros de una familia tienen funcionalmente más microbiomas intestinales similares que los sujetos no relacionados. Por lo tanto, la transmisión intrafamiliar de un microbioma intestinal (que probablemente contiene >100 veces el contenido génico de un genoma humano) dentro de una generación específica y a través de múltiples generaciones pudiera determinar las características biológicas de los seres humanos emparentados. Esta segunda dimensión del flujo génico humano (el otro ocurre a nivel de los genes de *H. sapiens*) podría modular/mediar los riesgos para una variedad de estados patológicos.

La generalización de la observación de que el ensamblado de especies infinitamente diferentes converge en repertorios funcionales de genes similares en los hábitat asociados al cuerpo humano, tiene consecuencias profundas para el entendimiento de las funciones microbianas en estos ambientes diferentes y en la forma en la cual estas funciones determinan los fenotipos metabólicos y fisiológicos “humanos”. Aspectos como el nivel de variación intrapersonal e interpersonal en el contenido génico del microbioma en diferentes hábitat corporales, la profundidad de muestreo necesaria para identificar estas diferencias y la función del genotipo de *H. sapiens* en la determinación del genotipo del microbioma, serán críticas para informar este conocimiento.

### ■ PRIMEROS EJEMPLOS DE ASOCIACIONES ENTRE LA MICROBIOTA HUMANA Y ESTADOS DE ENFERMEDAD

Los HMP probablemente aumentarán la percepción científica de qué es lo que constituye un microbio patógeno. En la actualidad los microbios son percibidos como filotipos diferenciados capaces de provocar enfermedad en hospedadores susceptibles; este atributo se basa en el cumplimiento, en el mejor de los casos, de los postulados de Koch. Una visión más ecológica es que los patógenos no funcionan aisladamente; más bien, su invasión y/o aparición así como sus efectos sobre el hospedador, reflejan interacciones con otros miembros de la microbiota. Una visión aún más amplia, es que un número de organismos coexistentes puede “conspirar” para producir efectos patógenos en ciertos hospedadores y contextos ambientales, formando una “comunidad patológica”.

Muchos HMP están investigando las relaciones de la composición de la microbiota y el microbioma y su función en las enfermedades humanas. El razonamiento para la hipótesis que sugiere una relación microbiota/microbioma [enfermedad que surge en muchos casos de modelos murinos gnotobióticos (p. ej., ratones criados en ambientes sin gérmenes) sin exposición a microbios y más tarde son colonizados en estadios específicos de la vida con diferentes comunidades microbianas]. Los animales sin exposición a gérmenes se comparan con animales criados de manera convencional, de similar genotipo, o con ratones sin exposición a gérmenes que han recibido microbiota de un donador murino criado de manera convencional con un fenotipo definido. Estas comparaciones han mostrado que la microbiota intestinal desempeña una función clave en la maduración de los componentes innatos y adaptativos del sistema inmunitario, además que la microbiota es un desencadenante importante en el desarrollo de enfermedad inflamatoria intestinal (IBD, *inflammatory bowel disease*) en animales que albergan mutaciones en genes asociados con el riesgo de la enfermedad en humanos y que los componentes superficiales de ciertos miembros de la microbiota intestinal pueden modificar específicamente la actividad del sistema inmunitario para mitigar o prevenir la IBD. El riesgo de desarrollar diabetes tipo 1 en ratones genéticamente susceptibles está modificado por la microbiota intestinal; este hecho proporciona evidencia adicional de la función de esta comunidad microbiana en la patogénesis de ciertos tipos de enfermedades autoinmunes.

Los ratones gnotobióticos proporcionan un excelente sistema para controlar el genotipo del hospedador, la composición de la comunidad microbiana, la dieta y las condiciones de alojamiento. Las comunidades microbianas cosechadas de ratones donadores con genotipos definidos y fenotipos fisiológicos, pueden utilizarse para determinar el impacto de estas comunidades en receptores anteriormente libres de gérmenes, así como el efecto del receptor sobre la microbiota trasplantada y su micro-

bioma. Al respecto, los ratones gnotobióticos proporcionan una oportunidad para combinar estudios de metagenómica comparativa de comunidades donantes con análisis funcionales de las propiedades de la comunidad. Los estudios de ratones gnotobióticos también han revelado que la microbiota intestinal desempeña una función importante para regular la eficiencia del uso de energía y nutrientes de la dieta; esto lo realiza no sólo mediante el procesamiento de componentes de la dieta por lo demás difíciles de digerir (p. ej., polisacáridos), sino también por la regulación de los genes del hospedador que afectan el almacenamiento de energía en los adipocitos. La microbiota influye sobre la tasa de recambio epitelial en el intestino (la tasa es menor en animales sin exposición a gérmenes), modula el desarrollo de la fina microvasculatura que se encuentra por debajo del epitelio (la densidad de la red capilar está muy reducida en animales adultos no expuestos a gérmenes), pero puede ser restaurada a valores normales en las dos semanas posteriores al trasplante de microbiota intestinal, es un determinante clave de la enteritis por radiación posterior a radiación abdominal o corporal total (los ratones sin exposición a gérmenes son resistentes) y también influye en la motilidad intestinal. El impacto de la microbiota intestinal se extiende más allá del tubo digestivo. El peso del corazón (calculado con ecocardiografía o como masa húmeda normalizada a la longitud de la tibia o al peso corporal magro) se encuentra disminuido significativamente en ratones no expuestos a gérmenes; esta diferencia se elimina durante las dos primeras semanas después de la colonización con una microbiota intestinal. La presencia o ausencia de la microbiota intestinal influye sobre ciertos aspectos del comportamiento, incluyendo la actividad locomotora. Esta observación genera la pregunta de si en esta relación coevolutiva, los microbios han desarrollado estrategias para manipular ciertas características del comportamiento del hospedador que son mutuamente beneficiosas. Por ejemplo, es intrigante que las concentraciones plasmáticas de serotonina sean varias veces más elevadas en ratones criados de manera tradicional en comparación con ratones no expuestos a gérmenes.

Los estudios metagenómicos iniciales de un número relativamente pequeño de seres humanos, proporcionaron información sobre comunidades bacterianas asociadas con diversas enfermedades, ofreciendo, por ejemplo, nuevas formas para clasificar la vaginosis bacteriana, identificar alteraciones en las comunidades bacterianas cutáneas de pacientes con lesiones psoriásicas, demostraron cambios en la representación de varios taxones bacterianos en la IBD y revelaron diferencias en la composición de la microbiota y microbioma en individuos obesos en comparación con personas delgadas, así como antes y después de la cirugía bariátrica. El desafío provisto por tales observaciones no sólo se amplía al nivel de muestreo en diferentes poblaciones de individuos sino también para determinar si estas asociaciones son causales o solamente efectos colaterales de otros procesos.

Se están realizando estudios que valoran el impacto de la microbiota sobre el estado nutricional, el desarrollo de colitis por *Clostridium difficile* y su riesgo de recaída, la incidencia de enterocolitis necrosante en recién nacidos prematuros, la patogénesis de la diabetes y otros fenotipos metabólicos (*metabotipos*). Estos estudios incluyen la valoración del impacto de la microbiota sobre el metabolismo de fármacos. La comparación de metabolitos cuantificados por espectrometría de masas en la sangre de ratones criados sin exposición a gérmenes y los criados de manera tradicional, ha permitido identificar cientos de compuestos en el segundo grupo de estos animales, destacando la influencia de la microbiota sobre las concentraciones. Éstos incluyen compuestos que son conjugados con sulfatos, glicina, glucurónidos u otros aductos con carga que también modifican a los xenobióticos, alterando potencialmente la capacidad del hospedador para metabolizar estas moléculas externas. En humanos se están observando eventos semejantes. Por ejemplo, el metabolismo del analgésico paracetamol a sus formas sulfonadas o glucuronizadas tiene relación con las concentraciones de *p*-cresol antes de la dosificación; el *p*-cresol es un metabolito de tirosina microbiano que compite con el paracetamol por su donador sulfato y por la sulfotransferasa, una enzima importante. Las concentraciones más elevadas de *p*-cresol correlacionan con menor sulfonación y mayor glucuronidación del paracetamol.

Una serie adicional de estudios metagenómicos está investigando reservorios de resistencia a antibióticos en comunidades microbianas de seres humanos. Para este fin, un estudio reciente de muestras fecales utilizó clonación de expresión: tomando fragmentos aleatorios del



microbioma, colocándolos en vectores de expresión en un hospedador bacteriano y tamizando para fenotipos de resistencia a antibióticos. Un estudio relacionado demostró que en el medio ambiente hay distribución amplia de bacterias que sobreviven a la exposición a antibióticos. Estos organismos, capaces de degradar diversos antibióticos son muy resistentes a fármacos, tienen diversidad filogenética y en muchos casos tienen relación con patógenos; también poseen muchos genes de resistencia idénticos a los que se encuentran en patógenos clínicos.

La función de los microbios en las modalidades terapéuticas se amplía a los estudios clínicos que analizan el impacto de los probióticos (la mayor parte obtenidos de productos lácteos fermentados) sobre diversas formas de IBD [la pouchitis que se presenta en ambas bolsas ileoanales y en ileostomías de continencia o en colitis recurrente por *C. difficile*]. El número de preguntas originadas acerca de los probióticos representa los tópicos relacionados con los estudios sobre la función de la microbiota y del microbioma en la patogenia de la enfermedad y del tratamiento. ¿Existe una configuración consistente de la microbiota definible en la población en estudio que se encuentre asociada con un estado particular de enfermedad? La respuesta tiene repercusiones diagnósticas y mecánicas. ¿Cómo se afecta la configuración por la intervención? ¿Existe una configuración identificable? De ser así, ¿cómo procede? ¿Existen muchas vías? ¿Las vías se asocian al estado inicial previo al tratamiento? Si ocurre una reconfiguración, ¿persiste después del cese del tratamiento? ¿Cómo se asocia la biología del hospedador a la configuración o a la reconfiguración? Como sucede con todos los estudios relacionados con ecología microbiana humana, el tema de ¿qué constituye un punto de referencia adecuado? es muy importante: ¿es la persona? ¿Son los miembros de la familia? ¿Son los individuos apareados por sexo y edad que viven en el mismo lugar con tradiciones culturales similares?

#### ■ IMPACTO DE LOS HMP SOBRE EL DETERMINISMO GENÉTICO, IDENTIDAD PERSONAL, TRADICIONES CULTURALES Y LA MEDICINA PERSONALIZADA

Los grupos de gemelos monocigotos y dicigotos, así como sus familiares serán un recurso muy valioso para comenzar a estudiar las relaciones entre las exposiciones ambientales, el genotipo del *H. sapiens* y la ecología microbiana humana. De manera similar, los gemelos monocigotos discordantes para ciertos estados de enfermedad, constituyen un modelo que aumenta la capacidad para determinar si diversas enfermedades (p. ej., asma, IBD, trastornos metabólicos) pueden asociarse a la microbiota y al microbioma de una persona. Será importante analizar la ecología microbiana en grupos de individuos que vivan en países en vías de desarrollo, los cuales están sufriendo rápidas transformaciones en el estilo de vida y están experimentando la aparición de diversas enfermedades de Occidente. Los estudios de cohortes al nacimiento (incluyendo estudios en gemelos) que se inician cada 10 años en estos países, pueden captar el impacto de los cambios en el estilo de vida, que incluyen la dieta, sobre la ecología microbiana humana.

Definir el metagenoma humano (los genes alojados en el genoma del *H. sapiens* más el microbioma) proporcionará un nivel totalmente nuevo de refinamiento de la propia descripción del ser humano así como del potencial de la herencia microbiana de las decisiones personales del estilo de vida. Aunque esta información puede potenciar el reconocimiento de ciertas diferencias en cuanto a la salud, debe tenerse cuidado en evitar la estigmatización de individuos o de grupos de individuos que tienen diferentes normas culturales o que expresan diferentes comportamientos. La metagenómica es un nuevo campo a través del cual se puede observar la influencia de las tradiciones culturales sobre los estilos de vida y las decisiones que afectan la ecología microbiana humana. Los antropólogos de la cultura deben analizar el impacto de este campo sobre la manera en la cual los voluntarios de los estudios que viven en diversos sitios culturales, perciben el mundo natural que los rodea y la forma en la que este campo y sus tradiciones culturales interactúan para influir en sus percepciones de las fuerzas que afectan sus vidas o sus interconexiones en el contexto de la familia o de la comunidad. La unión de la metagenómica y la antropología cultural pueden ayudar a entender cómo las tradiciones culturales (p. ej., la forma en cómo se trata y se cuida a los recién nacidos al inicio de la vida) impactan en el flujo de los microbios entre generaciones de seres humanos, compartiendo características genéticas y fisiológicas entre parientes.

Por último, a pesar de que el diagnóstico y tratamiento dirigido/relacionado con el microbioma, pudiera representar una dimensión nueva y diferente de la medicina personalizada, es importante lo delicado del impacto social de este trabajo. Este campo está cambiando la percepción humana de la identidad personal, las relaciones con el mundo y el determinismo genético. Los estudios de microbiomas humanos prometen descubrir nuevas familias de genes y proteínas, y es probable que revelen nuevas biotransformaciones por comunidades microbianas que puedan tener repercusiones comerciales y terapéuticas. La valoración de la capacidad del microbioma para metabolizar fármacos administrados vía oral puede ser muy ilustrativa para la industria farmacéutica, a fin de investigar formas nuevas y más precisas para predecir la biodisponibilidad y toxicidad de fármacos. Los productos químicos que sintetizan las comunidades microbianas de seres humanos para apoyar las relaciones mutuamente beneficiosas con el hospedador, pueden llegar a convertirse en una nueva clase de fármacos; los genes humanos que dirigen (controlan) tales productos químicos pueden representar nuevos objetivos terapéuticos para el descubrimiento de fármacos. Las cepas microbianas cosechadas a partir de microbiotas de personas que viven en varias partes del mundo con dietas y estilos de vida diversos podrían aumentar el repertorio de cepas probióticas, incluyendo cepas que podrían añadirse a los alimentos para mejorar su valor nutricional. Los microbios, los genes microbianos y los productos microbianos podrían servir como nuevos y valiosos biomarcadores del estado fisiológico y de las propiedades biológicas personales. Por lo tanto, un escaneo de la ecología microbiana puede convertirse en un componente habitual de las valoraciones regulares de salud o en una herramienta para científicos forenses. Todas estas especulaciones originan preguntas acerca de cómo deben ser almacenadas y distribuidas las cepas microbianas y las comunidades microbianas completas obtenidas de voluntarios, así como a quién pertenecen los reactivos y descubrimientos obtenidos de ellas.

#### RESUMEN

Los HMP son una manifestación importante del progreso de las ciencias genómicas, una medida oportuna en la búsqueda de lograr un mejor conocimiento del lugar de los humanos en el mundo natural y una reflexión del enfoque en desarrollo de la medicina del siglo XXI sobre la prevención de las enfermedades, las nuevas definiciones de salud, las nuevas maneras de determinar los orígenes de las diferencias biológicas individuales y las nuevas estrategias para dilucidar cómo los cambios en el estilo de vida y en la biosfera afectan la biología humana.

#### LECTURAS ADICIONALES

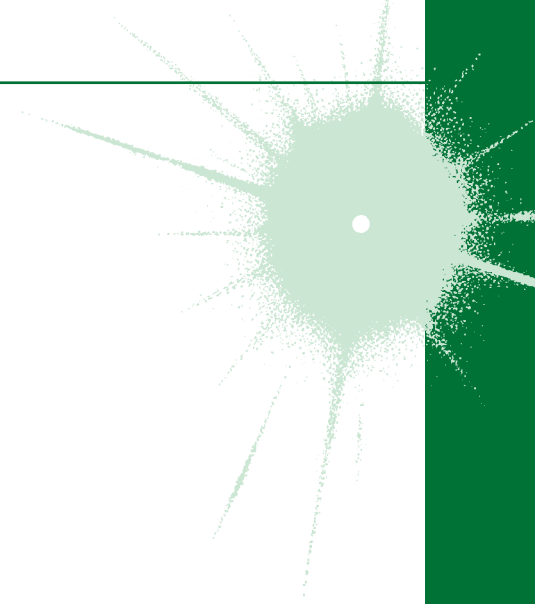
- CLAYTON TA et al: Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:14728, 2009
- COSTELLO EK et al: Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science* 326:1694, 2009
- DANTAS G et al: Bacteria subsisting on antibiotics. *Science* 320:100, 2008
- DAWKINS R, KREBS JR: Arms races between and within species. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 205:489, 1979
- DETHLEFSEN L et al: The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota. *PLoS Biol* 6:e280, 2008
- ECKBURG PB et al: Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 308:1635, 2005
- FIERER N et al: The influence of sex, handedness, and washing on the diversity of hand surface bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:17994, 2008
- GRICE EA et al: Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science* 324:1190, 2009
- HUMAN MICROBIOME JUMPSTART REFERENCE STRAINS CONSORTIUM: A catalog of reference genomes from the human microbiome. *Science* 328:994, 2010
- LEE YK et al: Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 108(Suppl 1):4615, 2011

- MAZMANIAN SI et al: A microbial symbiosis factor prevents inflammatory bowel disease. *Nature* 453:620, 2008
- QIN J et al: A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 464:59, 2010
- RAVEL J et al: Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA* 108(Suppl 1):4680, 2011
- REYES A et al: Viruses in the fecal microbiota of monozygotic twins and their mothers. *Nature* 466:334, 2010
- SCANLAN PD, MARCHESI JR: Micro-eukaryotic diversity of the human distal gut microbiota: Qualitative assessment using culture-dependent and -independent analysis of faeces. *ISME J* 2:1183, 2008
- SOMMER MOA et al: Functional characterization of the antibiotic reservoir in the human microflora. *Science* 325:1128, 2009
- TURNBAUGH PJ et al: A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 457:480, 2009
- VOLKOV I et al: Neutral theory and relative species abundance in ecology. *Nature* 424:1035, 2003
- WEN L et al: Innate immunity and intestinal microbiota in the development of type 1 diabetes. *Nature* 255:1109, 2008
- WIKOFF WR et al: Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:3698, 2009

# PARTE 4

## Medicina regenerativa

<b>65</b>	Biología de las células madre . . . . .	536
<b>66</b>	Células madre hematopoyéticas . . . . .	539
<b>67</b>	Aplicaciones de la biología de las células madre en la medicina clínica . . . . .	543
<b>68</b>	Genoterapia en medicina clínica . . . . .	547
<b>69</b>	Ingeniería de tejidos . . . . .	552

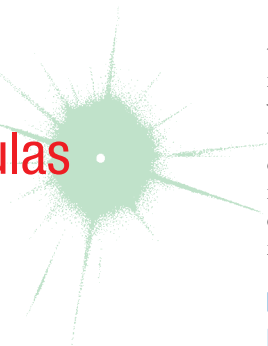




# CAPÍTULO 65

## Biología de las células madre

Minorus S. H. Ko



La biología de las células madre es un campo en rápido crecimiento que explora las características y posibles aplicaciones clínicas de la diversidad de células madre que sirven como progenitoras de tipos celulares más diferenciados. Además de las potenciales aplicaciones terapéuticas (cap. 67), las células madre derivadas de pacientes pueden utilizarse como modelos de enfermedad y como una alternativa para valorar la eficacia de un fármaco. Las células madre y su nicho se están convirtiendo en el centro de atención de la investigación médica porque desempeñan funciones clave en la homeostasis y reparación de tejidos y órganos, que son puntos importantes de la enfermedad y el envejecimiento.

### ■ IDENTIFICACIÓN, AISLAMIENTO Y DERIVACIÓN DE LAS CÉLULAS MADRE

#### Células madre residentes

Aún no se ha establecido la definición de células madre. Originalmente, se planteó a las células madre como células *inespecíficas* o *indiferenciadas* que proporcionaban una fuente para la renovación de células de la piel, del intestino y de la sangre a lo largo de la vida. Estas *células madre residentes* se han identificado en una diversidad de órganos (p. ej., epitelio de la piel y del aparato digestivo, médula ósea, vasos sanguíneos, cerebro, músculo estriado, hígado, testículo y páncreas) basándose en su localización específica, morfología y marcadores bioquímicos.

#### Células madre aisladas

La identificación inequívoca de las células madre necesita de su separación y purificación, que se basa de manera general en una combinación de marcadores de superficie celular específicos. Estas *células madre aisladas* [p. ej., células madre hematopoyéticas (HS)] se pueden estudiar en detalle y utilizarse en aplicaciones clínicas tales como el trasplante de médula ósea (cap. 66). Sin embargo, la falta de marcadores de superficie celular específicos para otros tipos de células madre ha dificultado su aislamiento en grandes cantidades. Este desafío se ha tratado parcialmente en modelos animales mediante diferentes tipos celulares marcados genéticamente con proteína verde fluorescente dirigida por promotores celulares específicos. De manera alterna, se han aislado células madre putativas de diversos tejidos como células de población lateral (SP, *side population cell*) utilizando el ordenamiento de células activadas fluorescentes después de tñirlas con el colorante Hoechst 33342.

#### Células madre en cultivo

Es deseable cultivar y expandir a las células madre *in vitro* para obtener una cantidad suficiente para su análisis y potencial uso terapéutico. El número y tipo de *células madre en cultivo* ha aumentado de manera progresiva (cuadro 65-1), a pesar de que la derivación *in vitro* de este tipo de células ha sido un gran obstáculo en su biología. Las células madre en cultivo que se originan de células madre residentes, con frecuencia se denominan *células madre adultas* para distinguirlas de las *células embrionarias* (ES, *embryonic stem*) y de las *células germinales embrionarias* (EG, *embryonic germ*). Sin embargo, considerando la existencia de células madre específicas de tejido, derivadas del embrión [p. ej., las células madre del trofoblasto (TS, *trophoblast stem cells*)] y la posible derivación de células similares de un embrión/feto [p. ej., las células madre neurales (NS, *neural stem*)], es más apropiado utilizar el término *células madre hísticas*.

La derivación exitosa de células madre cultivadas (tanto células madre hísticas como embrionarias) con frecuencia requiere de la identificación de factores de crecimiento necesarios y de condiciones de cul-

tivo que simulen el microambiente o *nicho* de las células madre residentes. Por ejemplo, la derivación de las células TS de ratón, alguna vez considerada imposible, pudo ser factible mediante el uso del FGF4, un ligando expresado por las células adyacentes en el trofoblasto en desarrollo *in vivo*. Por lo tanto, es posible cultivar otras células madre residentes (p. ej., células madre intestinales) o células madre aisladas (p. ej., células HS) mediante el estudio de los factores que constituyen su nicho normal.

### ■ AUTORREGENERACIÓN Y PROLIFERACIÓN DE LAS CÉLULAS MADRE

#### División celular simétrica y asimétrica

La definición más aceptada de células madre es la de una célula con la capacidad única para producir células hijas sin alteraciones (*autorregeneración*) y para generar tipos celulares especializados (*potencia*). La autorregeneración se puede realizar de dos maneras. La *división celular asimétrica* produce una célula hija que es idéntica a la célula parental y una célula hija que es diferente de la célula parental y es una célula primordial o diferenciada. La división celular asimétrica no incrementa el número de células progenitoras. La *división celular simétrica* produce dos células hijas idénticas. Para que las células madre proliferen *in vitro*, deben dividirse en forma simétrica.

#### Expansión sin límites *in vitro*

Las células madre residentes a menudo permanecen inactivas y se dividen con poca frecuencia. Sin embargo, una vez que las células madre son cultivadas con éxito *in vitro*, adquieren con frecuencia la capacidad para dividirse de manera continua y la capacidad para proliferar más allá del límite normal típico de células en cultivo primario (en ocasiones se le llama *inmortalidad*). Estas características se observan principalmente en células ES pero también se han demostrado en células NS, células MS, MAPC, maGSC (células madre hísticas derivadas de adultos) y USSC (células madre hísticas derivadas de recién nacidos), aumentando por lo tanto el potencial de estas células para uso terapéutico (cuadro 65-1).

#### Estabilidad del genotipo y fenotipo

La capacidad para proliferar activamente se asocia con frecuencia con la acumulación de alteraciones cromosómicas y de mutaciones. Las células madre de ratón al parecer son una excepción a esta regla y tienden a mantener su cariotipo euploide y su integridad genómica. Por el contrario, las células ES humanas aparentemente son más susceptibles a las mutaciones después de un largo tiempo en cultivo. Sin embargo, también es importante destacar que aun las células ES euploides de ratón pueden formar teratomas cuando se inyectan en animales inmunodeprimidos, lo que genera preocupación acerca de la posible formación de tumores después de trasplantar células madre con división activa.

### ■ POTENCIA Y DIFERENCIACIÓN DE LAS CÉLULAS MADRE

#### Potencia del desarrollo

El término potencia se utiliza para indicar la capacidad de una célula para diferenciarse en tipos celulares especializados. La falta actual de conocimiento sobre la naturaleza molecular de la potencia requiere de la manipulación experimental de células madre para demostrar su potencia. Por ejemplo, se pueden realizar pruebas *in vivo* mediante la inyección de células madre en blastocistos de ratón o en ratones adultos inmunodeprimidos para determinar cuántos tipos celulares diferentes se forman a partir de las células inyectadas. Las pruebas *in vitro* se pueden realizar con células en diferenciación bajo diversas condiciones de cultivo para determinar cuántos tipos celulares diferentes se forman de estas células. Sin embargo, estos análisis *in vivo* no se pueden aplicar a células madre humanas. La prueba formal de autorregeneración y potencia se realiza demostrando que una sola célula posee tales capacidades *in vitro* (*clonalidad*). Las células madre cultivadas se agrupan provisionalmente de acuerdo a su potencia (fig. 65-1).

#### De la totipotencia a la unipotencia

Las *células totipotenciales* pueden formar un organismo completo de forma autónoma. Solamente un huevo fertilizado (*cigoto*) posee esta

**CUADRO 65-1** Clasificación de las células madre cultivadas

Nombre	Origen	Propiedades
Células madre embrionarias (ES, ESC)	Blastocistos o masa celular interna aislada por métodos inmunquirúrgicos (ICM) de los blastocistos.	Las células ES crecen como colonias multicelulares fuertemente adherentes con una población que se duplica en aproximadamente 12 h, mantienen un cariotipo euploide estable aun a pesar del cultivo extenso y de la manipulación, pueden diferenciarse en una variedad de tipos celulares <i>in vitro</i> y cuando se inyectan a un blastocisto (m) pueden contribuir a todos los tipos celulares, incluyendo ovocitos y espermatozoides funcionales. Las células ES forman colonias compactas, relativamente planas con una población que se duplica en 35 a 40 h (h).
Células germinales embrionarias (EG, EGC)	Células primordiales germinales (PGC) de embriones en E8.5-E12.5 (m). Tejido gonadal de embriones/fetos (h) de 5 a 11 semanas posteriores a la fertilización.	Las células EG muestran fundamentalmente la misma pluripotencia que las células ES cuando se inyectan en blastocistos de ratón (m). La única diferencia conocida es el estado de impronta de algunos genes (p. ej., <i>Igf2r</i> ): la impronta normalmente se borra durante el desarrollo de la línea germinal y por lo tanto, el estado de impronta de las células EG es diferente del de las células ES.
Células madre trofoblásticas (TS, TSC)	Trofoectodermo de blastocistos E3.5, ectodermo extraembrionario de embriones E6.5 y ectodermo coriónico de embriones E7.5.	Las células TS se pueden diferenciar en células trofoblásticas gigantes <i>in vitro</i> (m). Las TS pueden contribuir únicamente a todos los subtipos de trofoblastos cuando se inyectan en los blastocistos (m).
Células endodérmicas extraembrionarias (XEN)	ICM de blastocistos.	Las células XEN pueden contribuir solamente al linaje del endodermo parietal cuando se inyectan en un blastocisto (m).
Células de carcinoma embrionario (EC)	Teratocarcinoma (un tipo de cáncer que se desarrolla en los testículos y ovarios).	Las células ES raramente muestran pluripotencia <i>in vitro</i> , pero pueden contribuir a casi todos los tipos celulares cuando se inyectan en blastocistos (m). Las células EC con frecuencia tienen un cariotipo aneuploide y otras alteraciones genómicas (m, h).
Células madre mesenquimatosas (MS, MSC)	Médula ósea, músculo, tejido adiposo, sangre periférica y sangre de cordón umbilical (m, h).	Las células MS se pueden diferenciar en tipos celulares mesenquimatosos, incluyendo adipocitos, osteocitos, condrocitos y miocitos (m, h).
Células madre adultas multipotenciales (MAPC)	Células mononucleares de médula ósea (m, h); músculo y cerebro posnatal (m).	Las MAPC son células muy raras que se encuentran en cultivos de MSC de médula ósea posnatal (m, h). Las MAPC se pueden cultivar >120 veces la duplicación de su población, se pueden diferenciar en todos los tejidos <i>in vivo</i> cuando se inyectan a un blastocisto de ratón y se pueden diferenciar <i>in vitro</i> (m) en diversos linajes celulares de origen mesodérmico, ectodérmico y endodérmico.
Células madre de espermatogonias (SS, SSC)	Testículos de recién nacidos (m).	Las células SS pueden reconstituir la espermatogénesis a largo plazo después del trasplante en testículos receptores y restaurar la fertilidad (m).
Células madre de línea germinal (GS, GSC)	Testículos de recién nacidos (m).	Las células GS se pueden diferenciar en tres capas germinales <i>in vitro</i> y pueden contribuir a una variedad de tejidos, incluyendo la línea germinal, cuando se inyectan en blastocistos (m).
Células madre de línea germinal adultas multipotenciales (maGSC)	Testículos adultos (m).	Las maGSC se pueden diferenciar en tres capas germinales <i>in vitro</i> y pueden contribuir a una variedad de tejidos, incluyendo la línea germinal, cuando se inyectan en blastocistos.
Células madre neurales (NS, NSC)	Cerebro fetal y adulto (zona subventricular, zona ventricular e hipocampo).	Las células NS se pueden cultivar como una población celular heterogénea de cúmulos celulares en suspensión o en monocapa, llamados neuroesferas. Las células NS se pueden diferenciar en neuronas y en glia <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> . Recientemente llegó a ser posible el cultivo de una población pura de células NS adherentes que se dividen simétricamente.
Células madre somáticas no restringidas	Fracción mononuclear del cordón umbilical (h).	Las USSC se pueden diferenciar en una variedad de tipos celulares <i>in vitro</i> y pueden contribuir a una diversidad de tipos celulares en experimentos de trasplante <i>in vivo</i> en ratas, ratones y ovejas (h). Las USSC son células adherentes CD45 <sup>-</sup> y se pueden expandir hasta 10 <sup>5</sup> células sin perder la pluripotencia (h).
Células del epistema (EpiSC)	Epiblastos tempranos después de la implantación (m).	Las células EpiSC se pueden diferenciar en tres capas germinales <i>in vitro</i> y formar teratomas pero no pueden contribuir a los tejidos normales cuando se inyectan en blastocistos (m). Se ha demostrado que las células EpiSC (m) son más similares a las células ESC (h) que a las células ESC (m).
Células madre pluripotenciales inducidas (iPS, iPSC)	Diversas células completamente diferenciadas y de células progenitoras hísticas (m, h).	Las células semejantes a ESC se derivaron originalmente por la introducción de cuatro factores transcripcionales ( <i>Klf4</i> , <i>Pou5f1/Oct4</i> , <i>Soc2</i> y <i>Myc</i> ) en fibroblastos embrionarios de ratón mediante vectores retrovirales (m). Las células iPS son fundamentalmente indistinguibles de las células ES. Numerosos tipos celulares somáticos pueden convertirse en células iPS utilizando diferentes combinaciones de factores de transcripción y con el tratamiento a base de moléculas pequeñas.

**Abreviaturas:** m (murino); h (humano).

característica. Las *células pluripotenciales* (p. ej., células ES) pueden formar casi todos los linajes celulares del cuerpo (endodermo, mesodermo y ectodermo), incluyendo las células germinales. Las *células multipotenciales* (p. ej., células HS) pueden formar múltiples linajes celulares pero no pueden dar origen a todos los linajes celulares del cuerpo. Las *células*

*oligopotenciales* (p. ej., células NS) pueden formar más de un linaje celular pero están más restringidas que las células multipotenciales. A las células oligopotenciales a veces se les llama *células progenitoras* (o *células precursoras*); sin embargo, con frecuencia estos términos se utilizan en sentido estricto para definir células comprometidas con un linaje o

Etapa Potencia	→			
	Preimplantación	Embrionaria, fetal	Posnatal	Adulta
Totipotencial	Cigoto <sup>m,h</sup>			
Pluripotencial	ES <sup>m,h</sup>	EG <sup>m,h</sup> EpiSC <sup>m</sup>	GS <sup>m</sup> iPS <sup>m,h</sup> USSC <sup>h</sup> MAPC <sup>m,h</sup>	EC <sup>m,h</sup> iPS <sup>m,h</sup> maGSC <sup>m</sup> MAPC <sup>m,h</sup>
Multipotencial				MS <sup>m,h</sup>
Oligopotencial	TS <sup>m</sup>			NS <sup>m,h</sup>
Unipotencial	XEN <sup>m</sup>			SSC <sup>m</sup>
Células completamente diferenciadas				

**Figura 65-1** Potencia y fuente de la etapa del desarrollo de células madre cultivadas. Para las abreviaturas de células madre véase el cuadro 65-1. Observe que con frecuencias las células madre se abrevian con o sin “células”, p. ej., células ES o ESC en el caso de las células madre embrionarias. m: ratón, h: humano.

parcialmente diferenciadas (p. ej., células progenitoras mieloides) que pueden dividirse en tipos celulares diferentes pero que carecen de la capacidad de autorregeneración. Las células unipotenciales o las células monopotenciales [p. ej., las células progenitoras de espermatogonias (SS)] pueden formar un único linaje celular diferenciado. Las células completamente diferenciadas como los fibroblastos, también tienen capacidad para proliferar (lo cual puede llamarse autorregeneración) pero mantienen el mismo tipo celular (p. ej., no tienen la capacidad para formar otro tipo celular) y así no se consideran células unipotenciales.

### Reprogramación nuclear

El desarrollo progresa en forma natural desde huevos fertilizados totipotenciales a células epiblasticas pluripotenciales, pasando por células multipotenciales y finalmente a células completamente diferenciadas. De acuerdo al paisaje epigenético de Waddington, esto es semejante a una bola descendiendo por una pendiente. El retorno de las células completamente diferenciadas a células pluripotenciales o totipotenciales (fenómeno llamado *reprogramación nuclear*) puede visualizarse como una pendiente cuesta arriba que nunca se presenta en condiciones normales. Sin embargo, utilizando *trasplante nuclear* o *transferencia nuclear* (NT, *nuclear transfer*), procedimientos (con frecuencia llamados “de clonación”) donde el núcleo de una célula diferenciada se transfiere a un ovocito enucleado, se ha conseguido la reprogramación nuclear. A pesar de que este es un procedimiento con propensión a errores y una tasa muy baja de éxito, se han producido animales vivos utilizando células somáticas adultas como donadores en ovejas, ratones y otros mamíferos. En ratones, se ha demostrado que las células ES derivadas de blastocistos generados de células somáticas NT, son indistinguibles de células normales ES. La NT se puede utilizar potencialmente para producir células ES específicas para el paciente, portando un genoma idéntico al de éste. Sin embargo, la implementación exitosa de este procedimiento no se ha reportado en humanos. Dejando de lado los aspectos técnicos y éticos, el suministro limitado de ovocitos humanos será el principal problema para las aplicaciones clínicas de la NT. De manera alterna, en ratones y en humanos se ha demostrado la reprogramación nuclear exitosa de células somáticas fusionándolas con células ES. Sin embargo, aún no está claro cómo se puede retirar el DNA derivado de células ES de las células híbridas.

Una estrategia que se está convirtiendo en un éxito es la conversión directa de células completamente diferenciadas en células semejantes a ES [llamadas células pluripotenciales inducidas (iPS, *induced pluripotent cells*)] mediante la sobreexpresión transitoria de una combinación de factores de transcripción clave (TF, *transcription factors*). El método original consistió en infectar células de fibroblastos embrionarios de ratón con vectores retrovirales que portan cuatro TF [*Pou5f1* (*Oct4*), *Sox2*, *Klf4* y *Myc*] e identificar células poco frecuentes semejantes a ES en cultivo. Esta técnica pronto se adaptó a células humanas, seguida de procedimientos más refinados (p. ej., el uso de menos TF, diferentes tipos celulares y diferentes métodos de inserción de genes). También se

ha buscado en forma activa el uso de cocteles proteínicos y de una variedad de moléculas pequeñas, con el objetivo de producir células iPS específicas para el paciente sin alterar su trasfondo genético.

### Plasticidad de las células madre o transdiferenciación

El modelo prevalente en la biología del desarrollo es que una vez que las células están diferenciadas, sus fenotipos son estables. Sin embargo, diversos reportes han mostrado que las células madre hísticas que tradicionalmente se han considerado células multipotenciales con linaje comprometido, tienen la capacidad de diferenciarse en tipos celulares dejando de lado sus restricciones de linaje (proceso llamado *transdiferenciación*). Por ejemplo, las células HS se pueden convertir en neuronas y en células germinales. Esta característica podría significar el utilizar células madre hísticas derivadas directamente de un paciente para fines terapéuticos, eliminando por lo tanto la necesidad de emplear células progenitoras embrionarias o procedimientos complicados como la reprogramación nuclear de las células somáticas de un paciente. Sin embargo, se necesitan criterios más estrictos y una validación rigurosa para establecer la plasticidad de las células madre hísticas. Por ejemplo, las observaciones de transdiferenciación pueden reflejar fusión celular, contaminación con células madre de otros linajes celulares o la persistencia de células embrionarias pluripotenciales en órganos adultos. Por lo tanto, se debe tomar con cautela la asignación de la potencia de cada célula primordial cultivada mostrada en la figura 65-1. Aún debe determinarse de manera concluyente si existe la transdiferenciación y si se puede utilizar para fines terapéuticos.

### Diferenciación dirigida de las células madre

Las células madre pluripotenciales (p. ej., las células ES y las iPS) pueden diferenciarse en múltiples tipos celulares, pero en cultivo, normalmente se diferencian en poblaciones celulares heterogéneas de manera aleatoria. Sin embargo, para usos terapéuticos, es deseable dirigir a las células madre a tipos celulares específicos (p. ej., células beta secretoras de insulina). Esta es un área activa de investigación en células madre y se están desarrollando protocolos para alcanzar esta meta. En cualesquiera de estos sistemas de diferenciación celular dirigida, el fenotipo celular debe analizarse de manera crítica.

## ■ CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE LAS CÉLULAS MADRE

### Genómica y proteómica

Además de las estrategias de biología molecular estándar, la genómica y la proteómica de alto rendimiento se han aplicado ampliamente al análisis de las células madre. Por ejemplo, los análisis de micromatrices de DNA han revelado los niveles de expresión de esencialmente todos los genes y de marcadores específicos identificados para algunas células madre. La inmunoprecipitación de cromatina acoplada con tecnologías de secuenciación de siguiente generación, con la capacidad de producir decenas de millones de lecturas de secuencias en una sola corrida, ha revelado modificaciones de la cromatina (“marcas epigenéticas”) relevantes para las propiedades de las células madre. De manera similar, se han analizado los perfiles proteínicos de las células madre mediante espectrometría de masas. Estos métodos están comenzando a brindar una nueva manera de identificar y clasificar diversas células madre así como los mecanismos moleculares que les confieren sus características particulares.

### Regulación de las células ES

Es importante identificar los genes que participan en la regulación de la función de las células madre y valorar los efectos de la expresión de genes alterados sobre las ES y otras células madre. Por ejemplo, las redes nucleares de los TF como *Pou5f1* (*Oct4*), *Nanog* y *Sox2* determinan redes/vías reguladoras de genes clave para el mantenimiento de la autorregeneración y la pluripotencia de las células ES de ratón y humanas. Estas redes TF son moduladas por factores externos específicos a través de vías de transducción de señales, tales como el factor inhibidor de la leucemia (*Lif*, *leukemia inhibitory factor*)/*Stat3*, la cinasa de proteínas 1/3 activadas por mitógenos (*Mapk1/3*, *mitogen-activated protein kinase 1/3*), la superfamilia TGFβ y la *Wnt*/glucógeno sintasa cinasa 3 beta (*Gsk3b*, *glycogen synthase kinase 3 beta*). Los inhibidores de la señalización de *Mapk1/3* y *Gsk3b* aumentan la derivación de las células ES y ayudan a mantener a las células ES en completa pluripotencia (“en tie-



rra” o “en estado virgen”). Datos recientes señalan que los RNA de 20 a 25 nucleótidos, llamados microRNA (miRNA), desempeñan una función importante en regular la función de las células madre mediante la represión de la traducción de sus genes blanco. Por ejemplo, se ha mostrado que miR-21 regula la progresión del ciclo celular en células ES y el miR-128 previene la diferenciación de células madre hematopoyéticas. Estos tipos de análisis podrían proporcionar claves moleculares sobre la función de las células madre y conducir a estrategias más efectivas para manipular a éstas para su uso terapéutico en el futuro.

## LECTURAS ADICIONALES

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES: NIH Stem Cell Information Home Page, 2010. <http://stemcells.nih.gov/index>

GANGARAJU VK, LIN H: MicroRNAs: Key regulators of stem cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:116, 2009

LANZA R et al (eds): *Essentials of Cell Biology*, 2nd ed. San Diego, Academic Press, 2009

NICHOLS J, SMITH A: Naive and primed pluripotent state. *Cell Stem Cell* 4:487, 2009

NISHIYAMA A et al: Uncovering early response of gene regulatory networks in ESCs by systematic induction of transcription factors. *Cell Stem Cell* 5:420, 2009

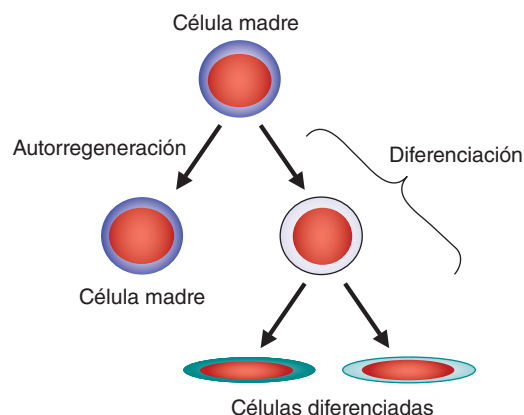
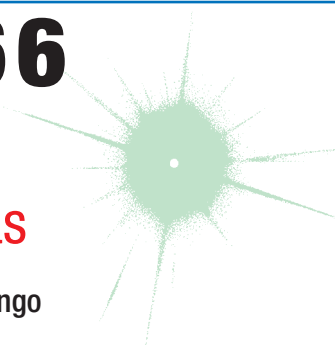
SAHA K, JAENISCH R: Technical challenges in using human induced pluripotent stem cells to Model Disease. *Cell Stem Cell* 5:584, 2009

YAMANAKA S, BLAU HM: Nuclear reprogramming to a pluripotent state by three approaches. *Nature* 465:704, 2010

# CAPÍTULO 66

## Células madre hematopoyéticas

David T. Scadden, Dan L. Longo



**Figura 66-1 Características propias de las células madre.** Las células madre poseen dos características esenciales: su capacidad de diferenciarse en tipos celulares maduros y la de autorregeneración. Entre los factores intrínsecos que participan en la autorregeneración se incluyen la expresión de Bmi-1, Gfi-1, PTEN, STAT5, Tel/Atv6, p21, p18, MCL-1, Mel-18, RAE28 y HoxB4. Las señales extrínsecas para la autorregeneración son Notch, Wnt, SHH y Tie2/Ang-1. Según datos de estudios en ratones, las células madre hematopoyéticas expresan las siguientes moléculas de superficie: CD34, Thy-1 (CD90), receptor c-Kit (CD117), CD133, CD164 y c-Mpl (CD110, conocido también como receptor de trombopoyetina).

Todos los tipos celulares en la sangre periférica y algunas células de cualquier tejido corporal provienen de las células madre hematopoyéticas (*hem*, sangre; *cito*, célula; *blasto*, germen). Si dichas células están dañadas y no pueden realizar su función (p. ej., por un accidente nuclear como el de Chernobyl), la persona vivirá sólo de dos a cuatro semanas si no se le brindan medidas extraordinarias de sostén. Con el empleo clínico de estas células, cada año se han salvado miles de vidas (**cap. 114**). Las células madre producen miles de millones de células sanguíneas cada día a partir de una reserva que, según estimaciones, es sólo de cientos de miles. Uno de los temas más importantes en la medicina es la forma en que las células madre realizan dicha función, la manera en que viven durante decenios a pesar de las exigencias de producción y la forma en que pueden utilizarse de manera beneficiosa en la atención clínica.

El estudio de la producción de células sanguíneas se ha tornado un ejemplo de la manera en que pueden organizarse y regularse otros tejidos. Las investigaciones básicas en la hematopoyesis que incluyen definir los cambios moleculares graduales que acompañan a cambios funcionales en las células en maduración, la agrupación de células en subgrupos funcionales y la demostración de la regulación de células madre hematopoyéticas por el microentorno especializado, son conceptos que han nacido en la hematología, pero que pueden servir de modelos para otros tejidos. Además, tales conceptos quizá no se limiten a la función normal de los tejidos, sino que se podrían ampliar a tejidos cancerosos. Las células madre son raras dentro de una población heterogénea de tipos celulares y se ha valorado su comportamiento principalmente en modelos experimentales de animales, en los que se ha trabajado la reconstitución de la hematopoyesis. De este modo, gran parte de los conocimientos sobre las células madre no son precisos y se basan en deducciones a partir de animales genéticamente manipulados.

## FUNCIONES CARDINALES DE LAS CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

Todos los tipos de células madre desempeñan dos funciones cardinales: autorregeneración y diferenciación (**fig. 66-1**). Las células madre existen para generar, conservar y reparar tejidos; actúan de manera satisfactoria si pueden reemplazar muy diversas células maduras de vida corta, durante lapsos duraderos. El proceso de autorregeneración (véase más adelante en este capítulo) asegura que es posible que subsista con el paso del tiempo una población de células madre. La reserva de dichas células, si no se renueva, terminaría por agotarse con el paso del tiempo y sería imposible la conservación de los tejidos. La diferenciación aporta los

efectores de la función hística, que son las células maduras. Sin diferenciación apropiada se afectaría la integridad de la función de los tejidos y sobrevendría la insuficiencia de órganos.

En la sangre, las células maduras tienen una vida promedio variable que va de 7 h para los neutrófilos maduros, hasta unos cuantos meses para los eritrocitos y años para los linfocitos de memoria. Sin embargo, la reserva de células madre es la fuente central y duradera de todas las células sanguíneas e inmunitarias, no pierde la capacidad de producir variedades muy diversas de células a partir de una sola célula, y aun así se conserva vigorosa durante decenios. Conforme se divide una célula primordial individual, posee la capacidad de alcanzar alguno de los tres puntos finales en la división: dos células madre, dos células destinadas a la diferenciación o una célula primordial y una célula en diferenciación. Los dos primeros resultados son consecuencia de la división celular simétrica, en tanto que el último denota un resultado diferente respecto a las dos células hijas, es decir, un hecho llamado *división celular asimétrica*. El equilibrio relativo de estos resultados puede cambiar durante el desarrollo y bajo la influencia de algunos tipos particulares de exigencias impuestas a la reserva de células madre.

## ASPECTOS BIOLÓGICOS DEL DESARROLLO DE LAS CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

Durante el desarrollo, se producen células sanguíneas en sitios diferentes. Al inicio, el saco vitelino aporta eritrocitos encargados del transporte de oxígeno y después intervienen en tal función sitios de producción intraembrionaria de células sanguíneas. Tales sitios intraembrionarios participan en un orden seriado, es decir, pasando del borde genital en el

sitio en que emergen la aorta, el tejido gonadal y el mesonefros hasta el hígado fetal y después, en el segundo trimestre, a la médula ósea y el bazo. Conforme cambia el sitio de las células madre también se modifica el número (abundancia) relativo de células que ellos producen. El saco vitelino provee a los eritrocitos de la expresión de hemoglobinas embrionarias, mientras que los sitios intraembrionarios de hematopoyesis generan eritrocitos, plaquetas y células de la inmunidad innata. La producción de las células de la inmunidad adaptativa sucede cuando se coloniza la médula ósea y se forma el timo. La proliferación de las células progenitoras permanece elevada, aun en la médula ósea, hasta poco tiempo después del nacimiento, cuando disminuye de manera drástica. Las células de la médula ósea son llevadas por el tránsito sanguíneo de células desde el hígado fetal después de comenzar la calcificación de huesos largos. La presencia de células madre en la circulación no es peculiar de una ventana cronológica en el desarrollo, sino más bien las células madre hematopoyéticas circulan al parecer durante toda la vida. El lapso en que están en circulación libre parece que es breve (de minutos en el ratón), pero las células que circulan son funcionales y se pueden usar para trasplante. El número de células madre en circulación puede aumentar en diversas formas que facilitan su obtención y transferencia al mismo hospedador o a otro diferente.

#### ■ MOVILIDAD DE LAS CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

Las células que entran y salen de la médula ósea realizan tal función gracias a una serie de interacciones moleculares. Las células madre circulantes (a través de CD162 y CD44) interactúan con las lectinas y selectinas P y E en la superficie endotelial para lentificar el movimiento de las células y limitarlo a un fenotipo de rodamiento. Como paso siguiente se activan las integrinas de las células madre y emprenden la adhesión firme entre dichas células y la pared del vaso, con una participación de importancia particular de la molécula de adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule-1*) de las células madre que interactúan con el VLA-4 endotelial. Al parecer también es importante la quimiocina CXCL12 (SDF1) que interactúa con los receptores CXCR4 de la célula primordial en el proceso de salida de dichas células desde la circulación, a los sitios en que se injertan en la médula ósea. Lo anterior es en particular válido en el desplazamiento que durante el desarrollo hacen del hígado fetal a la médula ósea; sin embargo, la función de dicha molécula en los adultos al parecer depende más bien de la retención de las células madre en la médula ósea y no del proceso de quedar retenidos en ese punto. La interrupción del proceso de retención por algunos antagonistas moleculares específicos de la interacción CXCR4/CXCL12, la escisión de CXCL12 o la regulación por disminución del receptor puede causar liberación de las células madre a la circulación. El proceso anterior es un aspecto cada vez más importante de la obtención de células madre para usos terapéuticos, porque ha permitido que se realice el proceso de obtención por leucoféresis y no por punciones de médula ósea en el quirófano. Al refinar los conocimientos de la forma en que entran y salen de la médula ósea las células madre, puede ampliarse la capacidad del médico para obtener tales células y volverlas más eficaces a la hora de encontrar su camino hasta los sitios específicos para la hematopoyesis, es decir, el llamado nicho de células madre.

#### ■ MICROENTORNO DE LAS CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

El concepto de microentorno especializado o nicho de células madre fue planteado originalmente para explicar por qué las células provenientes de la médula ósea de un animal podían ser utilizadas en trasplante y una vez más, ser detectadas en la médula ósea del receptor. Sin embargo, el nicho mencionado es algo más que el albergue de las células madre. Es un sitio anatómico al que llegan señales reguladoras que permiten a las células madre crecer y proliferar, expandirse si es necesario y generar números variables de células hijas en su descendencia. Además, la proliferación no regulada de las células madre puede ser un problema, con base en su estado indiferenciado y su capacidad de autorregeneración. Sobre tal base, el nicho también debe regular el número de células madre producidas. De esa manera, el nicho tiene la doble función de actuar como sitio de crianza, pero que impone límites para las células madre: en efecto, actúa como nicho y para limitar el crecimiento.

El nicho de las células madre hematopoyéticas cambia con cada uno de los sitios de la hematopoyesis durante el desarrollo, pero en la mayor

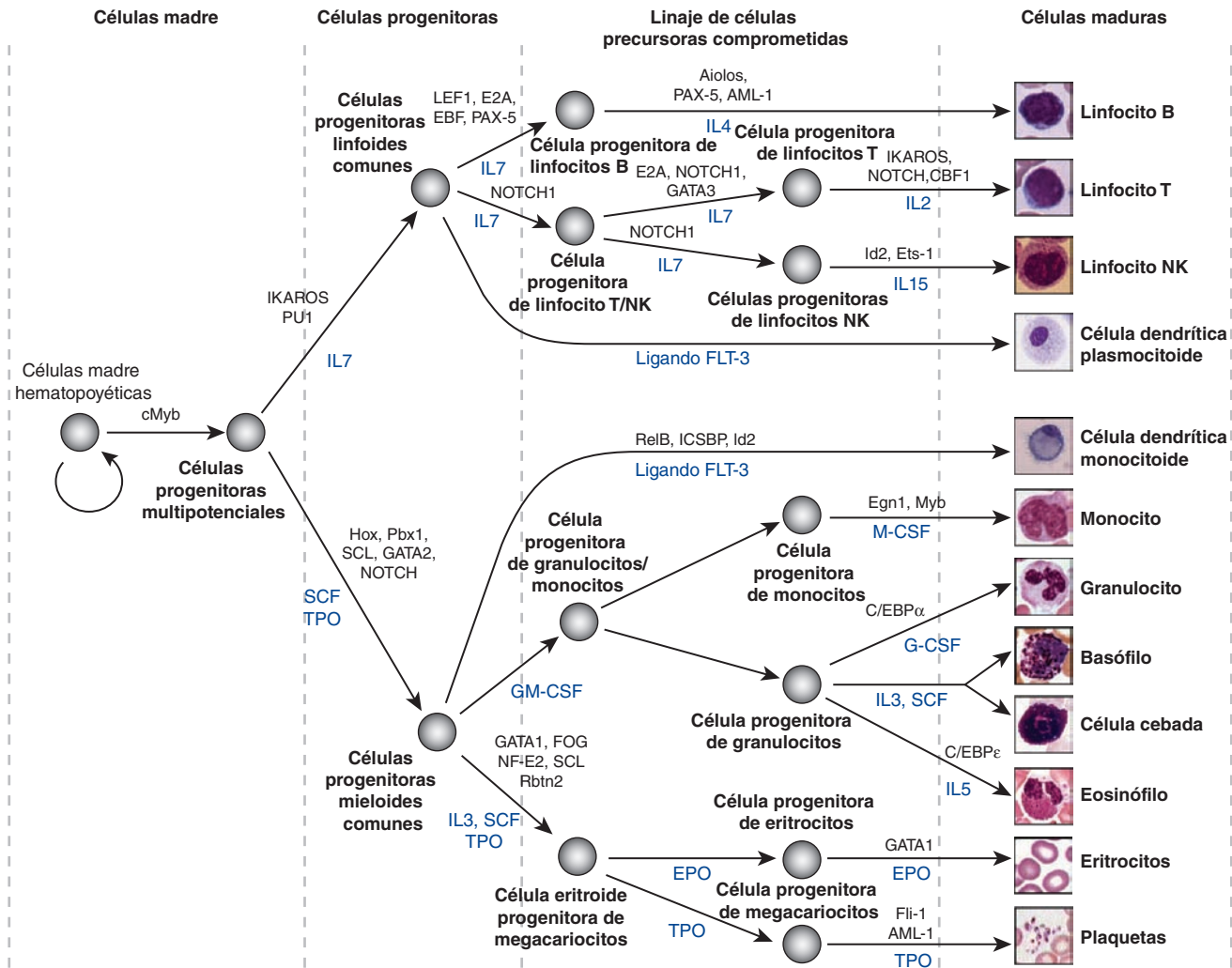
parte de la vida del ser humano está situado precisamente en la médula ósea. Se ha planteado la posibilidad de que existan como mínimo dos nichos dentro de la médula: en la superficie del hueso trabecular y en el espacio perivascular. Las células madre pueden aparecer en ambos sitios, según análisis histológicos, y se ha demostrado regulación funcional en la superficie ósea. De manera específica, las células mesenquimatosas osteógenas, es decir los osteoblastos, participan en la función hematopoyética de las células madre y con ello modifican su sitio, su proliferación y su número. La interacción anterior sucede gracias a diversas moléculas que median en la localización, como la quimiocina CXCL12 (SDF1) y la N-cadherina, por la acción de señales de proliferación mediadas por la angiopoyetina 1 y señales para modular la autorregeneración o la supervivencia gracias a factores como los ligandos Notch, kit y Wnts. Contribuyen al microentorno peculiar o nicho de células madre en el hueso trabecular otros componentes del hueso, como la glucoproteína de matriz extracelular, la osteopontina y el alto nivel de calcio ionizado, que está en las superficies trabeculares. Esta función posee aplicaciones prácticas. En primer lugar, los fármacos que modifican los componentes del nicho pueden actuar en la función de las células madre; ello se ha demostrado en lo referente a diversos compuestos y algunos están en fase de estudio clínico. En segundo lugar, es factible valorar si el nicho participa en estados patológicos y estudiar si el hecho de que actúen fármacos, precisamente en el nicho, pudiera modificar la respuesta de algunas enfermedades.

#### ■ EXCESO DE CAPACIDAD DE LAS CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

En ausencia de enfermedades, es prácticamente inagotable el número de células madre hematopoyéticas. Se sabe por estudios de trasplante seriado en ratones, que aparece un número suficiente de células madre como para la reconstitución de varios animales en serie, cada animal con una producción normal de células sanguíneas. El hecho de que nunca se agoten estas últimas durante la vida de quienes reciben trasplantes alogénicos de células madre y que puedan durar decenios indica que suele bastar el escaso número de células madre que se le suministra. Sigue siendo escaso el conocimiento sobre la forma en que las células madre reaccionan a diferentes situaciones para aumentar o disminuir su producción de células maduras. Sin duda, mecanismos de retroalimentación negativa modifican el nivel de producción de muchas de las células, lo que conduce a un recuento hemático regulado completamente normal. A pesar de ello, muchos de los mecanismos de regulación que rigen la producción de células progenitoras más maduras no son válidos o actúan de manera diferente con las células madre. En forma semejante, muchas de las moléculas que pueden modificar la magnitud de la reserva de las células madre ejercen poco efecto en las células sanguíneas más maduras. Por ejemplo, la eritropoyetina, factor de crecimiento que estimula la producción de eritrocitos a partir de precursores más maduros, no tiene efecto alguno en las células madre. De modo similar, el factor estimulante de colonias de granulocitos impulsa la proliferación rápida de precursores granulocíticos pero no modifica el ciclo celular de las células madre; más bien cambia su localización por medios indirectos, alterando las moléculas como CXCL12 que retienen a las células madre en su nicho. Se ha demostrado que algunas moléculas importantes para modificar la proliferación, renovación o supervivencia de las células madre, como los inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina, factores de transcripción como *BMI-1* o micro RNA como miR125a tienen escaso o nulo efecto sobre las células progenitoras. Las células madre hematopoyéticas poseen mecanismos de control diferentes de los de las células que generan.

#### ■ DIFERENCIACIÓN DE LAS CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

Las células madre hematopoyéticas están en el primer nivel o base de una jerarquía ramificada de células que culminan en los muchos tipos de células maduras que componen la sangre y el sistema inmunitario (fig. 66-2). Las fases de maduración que llevan a la diferenciación terminal y la funcionalidad de células sanguíneas tienen lugar como consecuencia de cambios intrínsecos en la expresión génica y cambios en las células dirigidos por el nicho y dirigidos por citocinas. Los conocimientos de los detalles al respecto son incompletos. Conforme las células madre maduran hasta llegar a células progenitoras, precursoras y por último a células efectoras maduras, pasan por una serie de cambios fun-

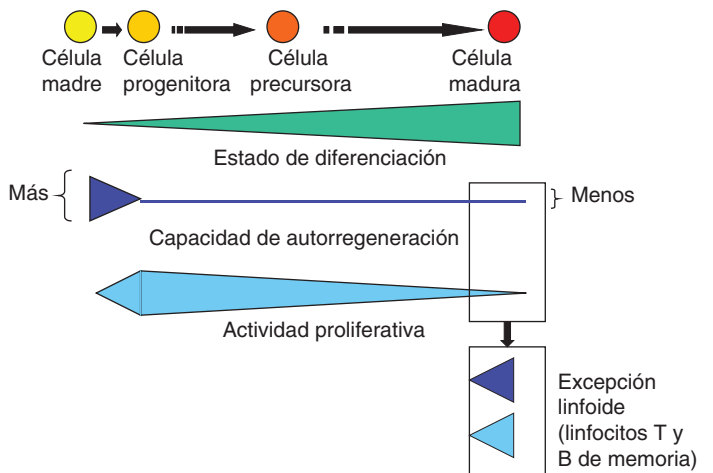


**Figura 66-2** Jerarquía de la diferenciación hematopoyética. Las células madre son células multipotentes de las cuales provienen todas las células descendientes que poseen la capacidad de generación celular por largo tiempo (años) o lapsos breves (meses). Las células progenitoras tienen un espectro más limitado en cuanto a las células que producen y, por lo regular, es una población de vida breve pero altamente proliferativa conocida también como células de amplificación transitoria. Las células precursoras son aquellas comprometidas dentro de una línea hematopoyética particular con una capacidad ininterrumpida de proliferación; no poseen todas las características de una célula totalmente madura. Las células maduras son el producto diferenciado terminal del proceso de diferenciación y constituyen células

efectoras de actividades específicas de la sangre y el sistema inmunitario. La evolución por las vías en cuestión es mediada por alteraciones en la expresión génica. La regulación de la diferenciación por parte de factores solubles y las comunicaciones intercelulares dentro del nicho de la médula ósea están en fase de investigación. Los factores de transcripción que caracterizan las transiciones de células particulares se señalan con flechas; los factores solubles que contribuyen al proceso de diferenciación están marcados en azul. SCF, factor de células madre; EPO, eritropoyetina; TPO, trombopoyetina; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos.

ciones; comprenden la adquisición obvia de funciones que definen a las células sanguíneas maduras, como la capacidad de fagocitosis o síntesis de hemoglobina.

Comprenden la pérdida progresiva de su plasticidad, es decir, la capacidad de transformarse en otros tipos celulares. Por ejemplo, el progenitor mieloide puede producir todas las células en la serie mieloide, pero ninguna de la serie linfóide. Conforme maduran los progenitores mieloides comunes, se tornan en precursores de monocitos y granulocitos, o eritrocitos y megacariocitos, pero no ambos tipos. Puede existir cierto grado de reversibilidad del proceso en los comienzos de la cascada de diferenciación, pero desaparecen después de alcanzar un estadio diferenciado. Conforme se diferencian las células, también suelen perder su capacidad proliferativa (fig. 66-3). Los granulocitos maduros no pueden proliferar y sólo aumentan su número cuando se incrementa la producción de ellos a partir de los precursores. Las células linfoides conservan la capacidad de proliferación, pero han vinculado este fenómeno con el reconocimiento de proteínas o péptidos particulares por parte de receptores específicos de antígeno en su superficie. En muchos tejidos la población de células en proliferación constituye la población de progenitores más inmaduros. En términos generales, las células que pertenecen a tal compartimiento de progenitores muy proliferativos viven poco tiempo, de modo que se incorporan al proceso de diferenciación dentro



**Figura 66-3** Función relativa de las células dentro de la jerarquía hematopoyética. Los rectángulos representan características funcionales propias de células en las líneas mieloides (rectángulo superior) en comparación con las linfoides (rectángulo inferior).



de un programa molecular definido en que interviene la activación seriada de conjuntos particulares de genes. En lo que se refiere a cualquier tipo particular de célula, es difícil acelerar el programa de diferenciación. El lapso necesario para que los progenitores hematopoyéticos se transformen en células maduras es de 10 a 14 días en las personas y se puede conocer clínicamente sólo por el intervalo entre la administración de quimioterapéuticos citotóxicos y la recuperación del recuento hemático en los pacientes.

## AUTORREGENERACIÓN

Las células madre hematopoyéticas deben equilibrar sus tres destinos posibles: apoptosis, autorregeneración y diferenciación. La proliferación celular por lo común no se vincula con la capacidad de la división autorrenovadora, excepto en linfocitos T y B de memoria y en células madre. La capacidad de autorregeneración da paso a la diferenciación como única opción después de la división celular, cuando las células salen del compartimiento citoblástico hasta que tienen oportunidad de transformarse en linfocitos de memoria. Además de esta capacidad autorrenovadora, las células madre tienen otra característica más que define su maquinaria o recursos para la proliferación. En muchos tejidos maduros adultos, las células madre pueden ser heterogéneas y algunas pueden estar inactivas, actuando como una reserva, mientras que otras tienen mayor capacidad proliferativa y reponen a la población de células progenitoras de vida corta. En el sistema hematopoyético, dichas células también muestran gran resistencia a la acción de citocinas y permanecen inactivas incluso cuando las citocinas estimulan la proliferación de los progenitores de la médula ósea, la velocidad de proliferación se mide en horas, no en días. Según expertos, a diferencia de ello, las células madre se dividen a intervalos que van de meses a años, al menos según estimaciones en primates no humanos; tal inactividad profunda (estado quiescente) es difícil de superar *in vitro* y limita la capacidad de expandir con eficacia las células madre hematopoyéticas de humanos. El proceso puede ser controlado por los niveles particularmente altos de expresión de los inhibidores de cinasa dependiente de ciclina, que restringen la penetración de células madre en el ciclo celular y bloquean la transición G1-S. Las señales exógenas que provienen del nicho al parecer también intensifican el estado quiescente, incluida la activación del receptor de tirosina cinasa en células madre Tie2, y por angiopoyetina 1 en osteoblastos.

La regulación de la proliferación de citoblastos al parecer cambia con la edad. En los ratones, el inhibidor de cinasa dependiente de ciclina p16INK4a, se acumula en las células madre de animales de mayor edad y se acompaña de un cambio en cinco funciones diferentes de células madre, incluido el ciclo celular. La disminución de la expresión de p16INK4a mencionado en animales ancianos mejora el ciclo celular de células madre y su capacidad de reconstituir la hematopoyesis en hospedadores adoptivos, haciéndoles semejantes a los animales más jóvenes. No hay modificaciones en el número de células maduras. En consecuencia, poco a poco se esclarecen los fenómenos moleculares que rigen las funciones específicas de las células madre y brindan la posibilidad de que se cuente con una nueva estrategia para cambiar la función de estas células con fin terapéutico. Una de las funciones críticas de las células madre que no se conoce en detalle es la regulación molecular de la autorregeneración.

En el terreno de la medicina, la autorregeneración quizá constituya la función más importante de las células madre, puesto que es decisiva para regular el número de tales células. El número de las mismas es un parámetro limitante fundamental para el trasplante autólogo y alógeno de células madre. En caso de que se pudieran utilizar menos células madre o ampliar el número escaso de éstas *ex vivo*, sería posible disminuir la morbilidad y los costos de la obtención de tales células y permitir el uso de otras fuentes de ellas. De manera específica, una fuente rica de células madre es la sangre del cordón umbilical; sin embargo, ésta es muy escasa, por lo que el número total de células madre hematopoyéticas que se obtienen por ese medio apenas es suficiente para el trasplante de una persona que pese menos de 40 kg; tal limitación constituye un factor limitante de lo que podría ser una fuente prometedora de células madre. Dos características de dichas células de sangre del cordón umbilical son en particular importantes: 1) Proviene de personas muy diversas que rebasan el conjunto de donantes adultos y por ello podrían

superar la mayor parte de los obstáculos de pruebas cruzadas inmunológicas. 2) Las células madre de la sangre del cordón umbilical van acompañadas de un gran número de linfocitos T (de forma paradójica, al parecer causan una menor incidencia de enfermedad de rechazo inverso [injerto contra hospedador]), cuando se comparan con células madre que muestran incompatibilidad semejante, y provienen de otras fuentes. Si se pudiera lograr la expansión de las células madre por autorregeneración, el número de éstas sería suficiente para utilizar en adultos que pesen más de 40 kg. Otra estrategia para resolver el problema es mejorar la eficacia del injerto de células madre del donante. La bioingeniería de injertos ha explorado métodos de agregar componentes celulares que pudieran mejorar la aceptación. Además, cuando menos algunos datos sugieren que la merma de los linfocitos citolíticos naturales del hospedador (NK, *natural killer*), quizá disminuya el número de células madre necesarios para reconstituir la hematopoyesis.

Se cuenta con escasos conocimientos de la autorregeneración y, curiosamente, señala la participación de productos génicos vinculados con el estado de la cromatina, organización de alto orden del DNA cromosómico que influye en la transcripción; incluye miembros de la familia de policomb, grupo de reguladores de la transcripción que contienen dedos de cinc y que interactúan con la estructura de la cromatina y contribuyen a la accesibilidad de grupos de genes para la transcripción. Son importantes algunos miembros como *Bmi-1* para permitir la autorregeneración de células madre hematopoyéticas, gracias a modificaciones de los reguladores del ciclo celular como serían los inhibidores de cinasas dependientes de ciclina. En ausencia de *Bmi-1* o del regulador transcripcional Gfi-1, podría disminuir el número y la función de las células madre hematopoyéticas. A diferencia de ello, la disregulación de *Bmi-1* se ha vinculado con la aparición de leucemia; podría estimular la autorregeneración de células madre leucémicas en caso de sobreexpresión. También se han vinculado con la autorregeneración otros reguladores de la transcripción, en particular los genes de la homeosecuencia (*homeobox* ["*hox*"]). Los factores de transcripción mencionados reciben su nombre de su capacidad para controlar gran número de genes, incluidos los que rigen las características o modelos corporales en los invertebrados. *HoxB4* puede inducir la autorregeneración extensa de células madre, por medio de su motivo que se une a DNA. Se ha observado que otros miembros de la familia de genes *hox* modifican las células madre normales, pero también se han relacionado con la aparición de leucemia. Entre las señales externas que influyen a veces en la autorregeneración relativa en comparación con los resultados de la diferenciación de los ciclos de células madre, están los ligandos Notch y Wnt específicos. También se ha dicho que elementos intermediarios que transducen las señales intracelulares intervienen en la regulación de la autorregeneración pero, como dato interesante, no se han relacionado con las vías activadas por los receptores Notch o Wnt; comprenden PTEN, inhibidor de la vía de AKT y STAT5, que por lo general están más adelante en la ruta de los receptores activados de factores de crecimiento y son necesarios para las funciones de células madre normales, incluida la autorregeneración, cuando menos en modelos murinos. No se han identificado las conexiones entre tales moléculas y tampoco la participación que tienen en la regulación fisiológica de la autorregeneración de dichas células.

## EL CÁNCER ES SEMEJANTE A UN ÓRGANO CON CAPACIDAD DE AUTORREGENERACIÓN

Las relaciones de las células madre con el cáncer constituyen un aspecto importante en las características biológicas de las células madre adultas. El cáncer podría compartir principios de organización con los tejidos normales; pudiera también poseer la misma organización jerárquica de células, con una base de células semejantes a células madre capaces de incluir características propias de las mismas, la autorregeneración y la diferenciación. Tales células serían el punto de partida para que se perpetuara la neoplasia y constituyen una población rara de división lenta que posee mecanismos reguladores propios, incluidas la relación con un microentorno especializado. Se ha identificado a una subpoblación de células de autorregeneración en el cáncer. Los conocimientos más refinados de la organización de células madre de cánceres podrían mejorar las estrategias para combatir los tipos más frecuentes y difíciles de cánceres que han sido relativamente resistentes a intervenciones orientadas a las células en división.

Se debe plantear si el concepto de células madre cancerosas aportaría datos sobre el origen celular del cáncer. El hecho de que algunas células en el interior de una tumoración cancerosa tengan propiedades semejantes a células madre no necesariamente significa que la neoplasia nació en la propia célula primordial; más bien, un número mayor de células maduras quizá adquirió las características de autorregeneración de las células madre. Es poco probable que cualquier fenómeno genético aislado baste para la transformación completa de una célula normal en otra francamente cancerosa; más bien, el cáncer es un fenómeno multifásico y para que se acumulen sus diversas etapas, las células de origen tendrán la capacidad de persistir por lapsos duraderos. También debe ser capaz de generar un gran número de células hijas. Las células madre normales poseen estas propiedades y, por tener una capacidad intrínseca de autorregeneración, podrían transformarse fácilmente en un fenotipo canceroso. La hipótesis anterior se ha probado en experimentos en el sistema hematopoyético. Al aprovechar los marcadores de superficie que diferencian las células hematopoyéticas en diversas etapas de la madurez, se podrán aislar células madre, células progenitoras, precursoras y maduras. En tales células se incorporaron estructuras génicas transformantes potentes y se observó que la célula con mayor potencial para generar un cáncer dependía de un gen transformador. En algunos casos fueron las células madre, pero en otros, tales células iniciaron y perpetuaron el cáncer. Esto muestra que dichas células pueden adquirir propiedades similares a las de las células madre en el cáncer.

### ¿CUÁLES SON LAS ACCIONES DE LAS CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS?

Algunos datos de experimentación han sugerido que las células madre hematopoyéticas y otras células movilizadas en la circulación por los mismos factores que modifican a las primeras, son capaces de intervenir en la curación del daño vascular e hístico que surgen con la apoplejía y el infarto del miocardio. Los datos son controvertidos y aún está en fase experimental la posibilidad de aplicar una técnica de células madre a

trastornos no hematopoyéticos. Sin embargo, la aplicación de los conocimientos cada vez más amplios sobre los aspectos biológicos de las células madre hematopoyéticas puede culminar en un empleo clínico cada vez más amplio.

Por todo lo comentado, las células madre son una espada de doble filo. Poseen extraordinaria capacidad de depuración y son esenciales para la vida, pero sin control pueden amenazar a la propia vida. El conocimiento de la forma en que actúan tales células, las señales que modifican su comportamiento y los nichos de tejido que modulan las respuestas de las células madre a la lesión y a la enfermedad, son muy importantes para la creación de nuevas técnicas médicas basadas en tales células. Dicho aspecto de la medicina podría incluir el empleo de estas células y de fármacos que mostraran selectividad hacia ellas, para intensificar la reparación de los tejidos lesionados; también incluiría equilibrio cuidadoso de intervenciones para controlar a las células madre en los sitios en que pudieran ser disfuncionales o cancerosas.

### LECTURAS ADICIONALES

- DICK JE: Stem cell concepts renew cancer research. *Blood* 112:4793, 2008
- CARLESSO N, CARDOSO AA: Stem cell regulatory niches and their role in normal and malignant hematopoiesis. *Curr Opin Hematol* 17:281, 2010
- LASLO P et al: Gene regulatory networks directing myeloid and lymphoid cell fates with the immune system. *Semin Immunol* 20:228, 2008
- OTTERSBUCH K et al: Ontogeny of haematopoiesis: Recent advances and open questions. *Br J Haematol* 148:343, 2010
- SCHULZ C et al: Hematopoietic stem and progenitor cells: Their mobilization and homing to bone marrow and peripheral tissue. *Immunol Res* 44:160, 2009

## CAPÍTULO 67

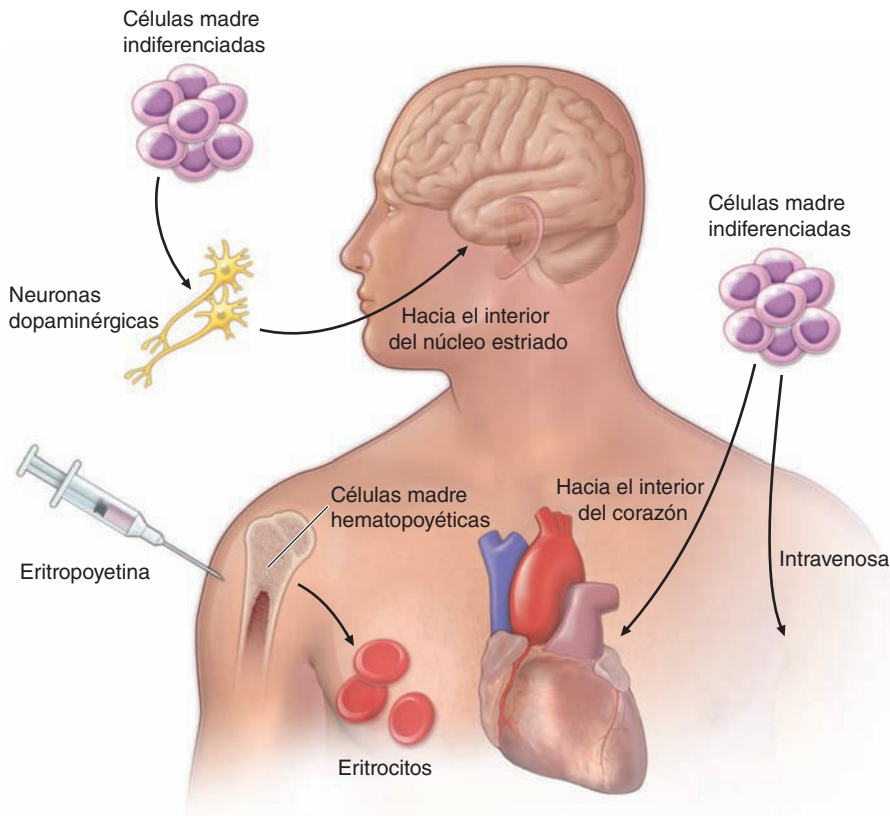
# Aplicaciones de la biología de las células madre en la medicina clínica

John A. Kessler

El daño a un órgano inicia una serie de eventos que conducen a la reconstrucción del tejido dañado, incluyendo proliferación, diferenciación y migración de diversos tipos celulares, la liberación de citocinas y quimiocinas y el remodelamiento de la matriz extracelular. Entre las poblaciones celulares que participan en la respuesta al daño se encuentran las células madre y primordiales endógenas. En condiciones de normalidad constante se mantiene un equilibrio en el que las células madre endógenas hísticas intrínsecas reabastecen a las células que mueren. Después del daño hístico, las células madre en órganos, tales como el hígado y la piel, tienen una capacidad extraordinaria para regenerar el órgano, mientras que otras poblaciones de células madre, como las del corazón y el cerebro, presentan una capacidad mucho más limitada para la autorreparación. En situaciones excepcionales, las células madre circulantes pueden contribuir a respuestas regenerativas a través de la migración a un tejido y la diferenciación en tipos celulares específicos para cada órgano. El objetivo de los tratamientos con células madre es promover el reemplazo celular en órganos que se encuentran dañados más allá de su capacidad de autorreparación.

### ESTRATEGIAS GENERALES PARA EL REEMPLAZO DE CÉLULAS MADRE

Al menos se pueden visualizar tres diferentes conceptos terapéuticos para el reemplazo celular (fig. 67-1). Una estrategia terapéutica consiste en la administración directa de células madre. Esto supone la inyección de células directamente en el órgano dañado, donde pueden diferenciarse en el tipo celular deseado. De manera alterna, las células madre se pueden inyectar en forma sistémica porque tienen la capacidad de alojarse en los tejidos dañados siguiendo gradientes de citocinas y quimiocinas liberadas por el órgano enfermo. Una segunda estrategia es el trasplante de células diferenciadas derivadas de células madre. Por ejemplo, a partir de células madre se podrían generar islotes pancreáticos antes de trasplantarse a pacientes diabéticos y se podrían generar también miocardiocitos para tratar la cardiopatía isquémica. Una tercera estrategia supone la estimulación de células madre endógenas para facilitar la reparación. Esto podría lograrse mediante la administración de factores de crecimiento apropiados y de fármacos que amplifiquen el número de células madre/células endógenas que las dirijan a diferenciarse en los tipos celulares deseados o ambos. La estimulación de células precursoras es ya una realidad clínica en el sistema hematopoyético, donde factores tales como la eritropoyetina, el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y el factor estimulante de colonias de macrófagos-granulocitos (GM-CSF) se utilizan para incrementar la producción de elementos sanguíneos específicos. Además de estas estrategias para el reemplazo celular, otros métodos suponen la participación de las células madre para la generación de tejidos *in situ* o *ex vivo*, un proceso llamado ingeniería de tejidos (cap. 69). Las células madre son también excelentes candidatos como vehículos para la terapia génica celular (cap. 68). Por último, las células madre trasplantadas pueden ejercer efectos paracrinos en tejidos dañados sin diferenciarse y reemplazar a las células perdidas.



**Figura 67-1 Estrategias para el trasplante de células madre.** 1. Las células madre indiferenciadas o diferenciadas en forma parcial, que se pueden inyectar en el órgano estudiado en forma directa o por vía intravenosa. 2. Las células madre se

pueden diferenciar *ex vivo* antes de inyectarse en el órgano estudiado. 3. Se pueden inyectar factores de crecimiento y otros fármacos para estimular a las poblaciones de células madre endógenas.

El trasplante de células madre no es un concepto nuevo y ya es parte de la práctica médica establecida. Las células madre hematopoyéticas (cap. 66) son las causantes de la repoblación a largo plazo de todos los elementos sanguíneos en receptores de trasplantes de médula ósea y el trasplante de células madre hematopoyéticas es el método ideal contra el que se miden otras modalidades terapéuticas de trasplante de células madre. El trasplante de células diferenciadas también es una realidad clínica y los órganos y tejidos con frecuencia se utilizan para reemplazar a los tejidos dañados. Sin embargo, la necesidad de órganos y tejidos trasplantables supera al suministro disponible y el trasplante de órganos tiene un potencial limitado para algunos tejidos como el cerebro. Las células madre ofrecen la posibilidad de una fuente renovable para reemplazar células de casi todos los órganos.

**FUENTES DE CÉLULAS MADRE PARA LA REPARACIÓN HÍSTICA**

En estrategias regenerativas se pueden utilizar diversos tipos de células madre (cap. 65), incluyendo células madre embrionarias (ES, *embryonic stem*), células madre pluripotenciales inducidas (células iPS), células madre de sangre de cordón umbilical, células madre somáticas específicas para el órgano (p. ej., células madre neurales para el tratamiento del cerebro) y células madre somáticas que generan tipos celulares específicos para el órgano a tratar más que para el órgano donante (p. ej., células madre mesenquimatosas de médula ósea para la reparación cardíaca). Cada tipo celular tiene ventajas y desventajas potenciales, y existen numerosos problemas genéricos en el desarrollo de cualesquiera de estos tipos celulares para convertirse en una herramienta clínica útil y confiable.

**■ CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS**

Las células madre embrionarias tienen el potencial de generar todos los tipos celulares en el cuerpo y en teoría no existen restricciones sobre

los órganos que podrían regenerarse. Ellas pueden autorregenerarse en forma infinita con lo que una sola línea celular con rasgos identificados de manera cuidadosa pudiera generar en potencia un número casi ilimitado de células. En ausencia de restricciones éticas o morales, los blastocistos humanos no utilizados provenientes de clínicas de fertilización podrían ser empleados para derivar nuevas líneas celulares ES que sean inmunológicamente compatibles con receptores potenciales de trasplantes.

De manera alterna, la transferencia nuclear de células somáticas (“clonación terapéutica”) pudiera utilizarse para crear líneas celulares ES que son genéticamente idénticas a las del paciente. Sin embargo, las células ES humanas son difíciles de cultivar y crecen con lentitud. Están comenzando a desarrollarse las técnicas para diferenciarlas en tipos celulares específicos. Las células tienden a desarrollar cariotipos anormales y otras alteraciones con cultivos más prolongados y las células ES tienen el potencial de formar teratomas si todas las células no están comprometidas con los tipos celulares deseados antes del trasplante. Además, las células ES humanas son éticamente controvertidas y bajo estas bases, serían inaceptables para algunos pacientes y médicos, a pesar de su potencial terapéutico.

**■ CÉLULAS MADRE PLURIPOTENCIALES INDUCIDAS**

El campo de la biología de las células madre se transformó con el descubrimiento de que las células somáticas adultas pueden convertirse (“reprogramarse”) en células pluripotenciales a través de la sobreexpresión de cuatro factores de transcripción expresados de manera normal en células pluripotenciales (cap. 65). Estas células iPS comparten la mayor parte de las propiedades con las células ES, aunque existen diferencias definidas en la expresión génica entre las células ES y las iPS. Al inicio se utilizaron virus para insertar factores de transcripción en células somáticas, volviéndolos inapropiados para el uso clínico. Sin embargo, se han desarrollado numerosas estrategias para eliminar este problema, incluyendo la inserción de proteínas en lugar del cDNA; la



inserción de transposones con factores de programación, con su posterior extracción y el uso de construcciones virales flox seguido de recombinasa Cre para extraer las construcciones virales. Ninguna de estas estrategias se encuentra desarrollada lo suficiente en células para su uso clínico, sin embargo, es probable que se desarrollen rápidamente las técnicas adecuadas. Las ventajas potenciales de estas células son que el uso de células somáticas de pacientes daría origen a células iPS genéticamente idénticas a las del paciente y que las células no tienen las mismas restricciones éticas que las células ES. No está claro si las diferencias en la expresión génica entre las células ES y iPS tendrán algún impacto sobre su potencial utilidad clínica y serán necesarios estudios en ambos tipos celulares para resolver este punto.

### ■ CÉLULAS MADRE DEL CORDÓN UMBILICAL

Las células madre de sangre de cordón umbilical se encuentran disponibles con facilidad y en forma amplia y parecen asociarse con menor enfermedad de injerto contra hospedador comparadas con otros tipos celulares, tales como las células madre de la médula. Presentan menos restricción de antígenos leucocíticos humanos (HLA) que las células madre adultas de la médula y tienen menor probabilidad de estar contaminadas con herpesvirus. Sin embargo, no está claro cuántos tipos celulares diferentes se pueden generar de células madre de sangre de cordón umbilical y no se cuenta con los métodos para diferenciar a estas células en fenotipos no hematopoyéticos. Además, la cantidad de células que se pueden obtener podría ser una limitante.

### ■ CÉLULAS MADRE MULTIPOTENCIALES ESPECÍFICAS DE ÓRGANO

Las células madre multipotenciales específicas de órgano tienen la ventaja de que ya se encuentran algo especializadas y puede ser más fácil la inducción de los tipos celulares deseados. Podrían obtenerse células del paciente y amplificarse en cultivo celular, eliminando los problemas asociados con el rechazo inmunitario. Las células madre son relativamente fáciles de cosechar a partir de tejidos, tales como la médula ósea y la sangre, pero difíciles en el caso de otros tejidos, como el corazón y el cerebro. Sin embargo, estas poblaciones de células son más limitadas en potencialidad comparadas con las células iPS o pluripotenciales y pueden ser difíciles de obtener en grandes cantidades a partir de muchos órganos. Por lo tanto, se han realizado importantes esfuerzos para desarrollar técnicas a fin de utilizar poblaciones de células madre más fáciles de obtener, tales como las células madre mesenquimatosas de médula ósea (MSC, *mesenchymal stem cells*) y las células madre adiposas, para su uso en estrategias regenerativas. La evidencia en cultivo histórico sugiere que estas poblaciones de células madre pueden ser capaces de generar tipos celulares diferenciados no relacionados con su fuente orgánica, incluyendo miocitos, condrocitos, células tendinosas, osteoblastos, miocardiocitos, adipocitos, hepatocitos y neuronas, un proceso conocido como transdiferenciación. Sin embargo, aún no está claro si estas células madre son capaces de generar tipos celulares diferenciados que se integren en órganos, sobrevivan y funcionen después del trasplante *in vivo*. Estudios iniciales de células madre derivadas de médula ósea trasplantadas al corazón, hígado y otros órganos, sugirieron que las células se habían diferenciado a tipos celulares específicos de órgano. Sin embargo, estudios posteriores revelaron que las células madre simplemente se habían fusionado con las células residentes en los órganos. Se necesitan más estudios para determinar si la transdiferenciación de las MSC, de las células madre adiposas o de otras poblaciones de células madre ocurre con una frecuencia lo suficientemente alta para ser útil como tratamiento de sustitución de las células madre.

A pesar de la fuente de las células madre utilizadas en estrategias regenerativas, existen numerosos problemas genéricos que deben superarse para el desarrollo de aplicaciones clínicas exitosas. Estos problemas incluyen el desarrollo de métodos para generar grandes cantidades confiables de tipos celulares específicos, que disminuyan al mínimo el riesgo de formación de tumores o la proliferación de tipos celulares inadecuados, que aseguren la viabilidad y la función de las células injertadas, sorteando los problemas del rechazo inmunológico cuando no se utilicen autoinjertos y que faciliten la revascularización de los tejidos regenerados. Cada sistema orgánico también presentará problemas específicos de tejido para los tratamientos con células madre.

## APLICACIONES DE LAS CÉLULAS MADRE ESPECÍFICAS PARA ENFERMEDADES

### ■ CARDIOPATÍA ISQUÉMICA Y REGENERACIÓN DE MIOCARDIOCITOS

A causa de la prevalencia de cardiopatía isquémica, se han realizado grandes esfuerzos para desarrollar estrategias de sustitución (reposición) celular de miocardiocitos. Desde hace mucho tiempo, el corazón adulto se ha visto como un órgano completamente diferenciado sin capacidad de regeneración. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que el corazón tiene la capacidad de lograr bajos niveles de regeneración de miocardiocitos (cap. 224). Esta regeneración al parecer se logra por las células madre cardíacas residentes en el corazón y quizá por las células que se originan en la médula ósea. Las células madre cardíacas pudieran ser una fuente ideal de uso terapéutico, sin embargo, no se han perfeccionado las técnicas para el aislamiento, identificación y amplificación de grandes cantidades de estas células. Para lograr una reparación del miocardio, el tratamiento con células madre debe suministrarlas en forma sistémica o local y las células deben de sobrevivir, injertarse y diferenciarse en miocardiocitos funcionales, con acoplamiento mecánico y eléctrico con el miocardio receptor. El método óptimo para el suministro de tales células no está claro y diversos estudios clínicos y experimentales han tenido éxito al utilizar inyecciones intramiocárdicas, transendocárdicas, intravenosas e intracoronarias. En el infarto experimental del miocardio, se ha logrado mejoría funcional después del trasplante de diferentes tipos celulares, incluyendo células ES, células madre de médula ósea, células madre endoteliales y células madre adiposas. Estudios iniciales sugirieron que cada uno de estos tipos celulares podría injertarse y generar miocardiocitos. Sin embargo, la mayoría de los investigadores ha encontrado que la generación de nuevos miocardiocitos por estas células es, en el mejor de los casos, un evento raro y que la supervivencia del injerto es mala en periodos largos. La evidencia predominante sugiere que los efectos beneficiosos de la mayor parte de las modalidades terapéuticas experimentales no se derivaron de la generación directa de miocardiocitos a partir de las células madre, sino de los efectos indirectos de las células madre sobre las células residentes. No está claro si esto refleja la liberación de factores de crecimiento solubles, inducción de la angiogénesis u otro mecanismo. La disponibilidad de células madre de médula ósea facilitó una serie de estudios clínicos limitados en cardiopatía isquémica humana. En varios estudios se han utilizado varios métodos de suministro celular, tipos celulares y dosis de células y aún se desconoce el destino de las células así como los mecanismos por los cuales alteran la función cardíaca. Sin embargo estos estudios han mostrado una mejoría pequeña pero mensurable en la función cardíaca y en algunos casos, una disminución en el tamaño del infarto. La evidencia disponible limitada sugiere que los efectos beneficiosos reflejan probablemente un efecto indirecto de las células trasplantadas más que un reemplazo celular genuino.

### ■ DIABETES

Los éxitos con el trasplante de páncreas y de células de los islotes han dado prueba del concepto de tratamientos basados en células para la diabetes tipo 1. Sin embargo, la demanda de donantes de páncreas excede con mucho el número disponible y la supervivencia del injerto a largo plazo es todavía un problema. Por lo tanto, ha sido intensa la búsqueda de una fuente renovable de células madre capaces de regenerar islotes pancreáticos. El recambio de células beta pancreáticas ocurre incluso en el páncreas normal, aunque se mantiene en controversia la fuente de nuevas células beta. Esto sugiere que en principio, sería posible desarrollar estrategias para reconstituir la población de células beta en diabéticos. Hasta el momento han fallado los intentos por crear técnicas que favorezcan los procedimientos regenerativos endógenos mediante el uso de combinaciones de factores de crecimiento, fármacos y genoterapia, sin embargo, permanece como una estrategia potencialmente viable. Numerosos tipos celulares diferentes son elegibles para su uso en estrategias de reemplazo de células madre, incluyendo células iPS, células ES, células madre hepáticas, células madre de los conductos pancreáticos y células madre de médula ósea. El éxito de la modalidad terapéutica dependerá del desarrollo de una fuente de células que puedan amplificarse para producir una gran progenie con la capacidad de sintetizar, almacenar y liberar insulina cuando se necesite, principal-

mente en respuesta a cambios en las concentraciones de glucosa. La capacidad proliferativa de la sustitución (reposición) celular debe estar estrechamente regulada para evitar una excesiva expansión del número de células beta con el consecuente desarrollo de hiperinsulinismo e hipoglucemia y las células deben soportar el rechazo inmunitario. A pesar de que se ha notificado que las células ES y iPS pueden diferenciarse en células que produzcan insulina, estas células tienen poco contenido de insulina, una tasa alta de apoptosis y en general no tienen la capacidad de normalizar la glucosa sanguínea en animales diabéticos. Por lo tanto, las células ES y iPS no son útiles para la producción a gran escala de células de islotes diferenciadas. Durante la embriogénesis, el páncreas, hígado y tubo digestivo derivan del endodermo anterior y en numerosas condiciones patológicas se ha observado la transdiferenciación del páncreas a hígado y viceversa. Hay también evidencias importantes de que las células madre multipotenciales residen dentro de las glándulas gástricas y de las criptas intestinales. Estas observaciones sugieren que las células precursoras hepáticas, pancreáticas y/o gastrointestinales pueden ser utilizadas en forma razonable para el tratamiento con células en casos de diabetes, aunque no está claro si las células productoras de insulina derivadas de células madre pancreáticas o de primordiales hepáticos pueden expandirse *in vitro* a cantidades útiles en la clínica. Se ha informado que las células madre de médula ósea y las células madre neurales tienen la capacidad para generar células productoras de insulina, sin embargo no existen evidencias convincentes de que cualesquiera de estos tipos celulares sea de utilidad clínica.

## ■ SISTEMA NERVIOSO

Se ha logrado un importante progreso en el desarrollo de metodologías para generar células neurales de diferentes poblaciones de células madre. Las células ES o iPS humanas se pueden inducir para generar células con propiedades de células madre neurales y estas células originan neuronas, oligodendroglia y astrocitos. Se pueden trasplantar en el cerebro de roedores una cantidad razonablemente grande de estas células con la formación de tipos celulares apropiados y sin formar tumores. Las células madre multipotenciales presentes en el cerebro adulto también se pueden amplificar con facilidad en número y utilizarse para generar todos los principales tipos celulares neurales, sin embargo la limitante principal son los procedimientos con penetración corporal necesarios para obtener células autólogas. Una alternativa son las células madre neurales fetales derivadas de abortos espontáneos o inducidos, pero pueden surgir preocupaciones éticas. No obstante, se está realizando un estudio clínico de células madre neurales fetales en enfermedad de Batten. Varios investigadores han publicado la transdiferenciación de la médula ósea y de las células madre adiposas en células madre neurales y viceversa y se han iniciado estudios clínicos con estas células en numerosas enfermedades neurológicas. Se han planificado estudios clínicos de una línea celular humana inmortalizada en forma condicional y de células humanas de sangre de cordón umbilical para su empleo en casos de apoplejía. Alguna evidencia sugiere que las células madre epidérmicas también tienen el potencial de regeneración neural. Los desórdenes neurológicos que han sido objeto de modalidades terapéuticas con células madre incluyen daño a la médula espinal, esclerosis lateral amiotrófica (ALS, *amyotrophic lateral sclerosis*), apoplejía, daño cerebral por traumatismo, enfermedad de Batten y enfermedad de Parkinson. En la enfermedad de Parkinson las principales manifestaciones motoras de este padecimiento son consecuencia de la pérdida de una sola población celular (neuronas dopaminérgicas dentro de la sustancia negra) lo que sugiere que la sustitución (reposición) celular sería relativamente sencilla. Sin embargo, dos estudios clínicos de trasplante de sustancia negra fetal fallaron en cumplir su objetivo primario y se complicaron con el desarrollo de discinesia. El trasplante de células productoras de dopamina derivadas de células madre ofrece numerosas ventajas potenciales sobre los trasplantes fetales, incluyendo la capacidad de las células madre para migrar y dispersarse dentro del tejido, el potencial para diseñar una liberación regulada de dopamina y la capacidad para crear células productoras de factores que incrementen la supervivencia celular. Sin embargo, la experiencia con trasplantes fetales señala las dificultades que pueden encontrarse.

Al menos algunas de las disfunciones neurológicas después del daño a la médula espinal reflejan la desmielinización y tanto las células ES

como las células madre derivadas de la médula son capaces de facilitar la remielinización después del daño experimental a la médula espinal. En varios países se han comenzado estudios clínicos de células madre derivadas de la médula para esta enfermedad y puede ser la primera enfermedad para el uso clínico de células ES. Las células madre derivadas de la médula también se están utilizando en el tratamiento de la apoplejía, del daño cerebral por traumatismo y de la ALS, en donde los beneficios son más posibles por los efectos tróficos indirectos o a la remielinización más que por el reemplazo neuronal. A la fecha ninguna población de células madre trasplantadas ha mostrado que tenga la capacidad para generar neuronas que extiendan axones a largas distancias para formar conexiones sinápticas (como sería necesario para reemplazar a las neuronas motoras superiores en ALS, apoplejía y otros trastornos).

## ■ HÍGADO

Actualmente el trasplante hepático es el único tratamiento exitoso para las enfermedades hepáticas en etapa terminal, sin embargo la supervivencia breve de los injertos hepáticos es un problema grave. Los estudios clínicos de trasplante de hepatocitos demostraron que éste podría sustituir al trasplante del órgano, sin embargo esta estrategia está limitada por la escasez de células disponibles. Las fuentes potenciales de células madre para estrategias regenerativas incluyen células madre endógenas hepáticas (tales como las células ovales), células ES, células de médula ósea y células de sangre de cordón umbilical. A pesar de que varios estudios en seres humanos así como en animales sugirieron que las células madre trasplantadas de médula ósea pueden generar hepatocitos, la fusión de las células trasplantadas con células hepáticas endógenas parece ser el evento subyacente en la mayor parte de los casos, dando la apariencia errónea de hepatocitos nuevos. La evidencia disponible sugiere que las células hematopoyéticas trasplantadas pueden generar células en el hígado solo a una muy baja frecuencia. Las células ES se pueden diferenciar en hepatocitos y trasplantarse en modelos animales de insuficiencia hepática sin la formación de teratomas.

## ■ OTROS SISTEMAS ORGÁNICOS Y EL FUTURO

El uso de células madre en estrategias regenerativas se ha estudiado en muchos otros sistemas orgánicos y tipos celulares, como son piel, ojo, cartílago, hueso, riñón, pulmón, endometrio, endotelio vascular, músculo liso y músculo estriado, entre otros. De hecho, el potencial para la regeneración de células madre de órganos y tejidos dañados es casi ilimitado. Sin embargo, existen numerosos obstáculos por superar antes de que los tratamientos con células madre lleguen a ser una realidad clínica generalizada. Sólo se han identificado de manera adecuada a las células hematopoyéticas con marcadores de superficie celular, de tal forma que pueden ser identificadas de modo inequívoco, un prerrequisito para aplicaciones clínicas confiables. Las vías para la diferenciación de células madre en fenotipos celulares específicos son desconocidas y en la actualidad hay poca capacidad para controlar la migración de células trasplantadas o para predecir la respuesta de las células al ambiente de los órganos enfermos. Algunas estrategias pueden utilizar la administración simultánea de andamios de matriz extracelular artificial, de factores de crecimiento o de ambos, que dirijan la diferenciación de las células madre y su organización en componentes apropiados del órgano. En el momento actual no existe manera de cambiar el fenotipo de las células madre *in vivo* después del trasplante en seres humanos y será necesario desarrollar técnicas para lograrlo. Por fortuna, las células madre pueden ser modificadas antes del trasplante para que contengan un medio de contraste que lo haga factible. El potencial para la formación de tumores y los problemas asociados con el rechazo inmunitario son impedimentos y será necesario desarrollar técnicas para asegurar la vascularización de los tejidos regenerados. Ya existen muchas estrategias para la sustitución (reposición) celular incluyendo la administración simultánea de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) para favorecer la vascularización del trasplante. Algunas estrategias también incluyen células madre modificadas genéticamente para tener genes suicidas inducibles de tal manera que las células puedan ser erradicadas con facilidad en el caso de formación de tumores u otra complicación. Es extraordinario el potencial de las modalidades terapéuticas de células madre para revolucionar la atención médica; enfermedades tales como el infarto del miocardio, diabetes

y enfermedad de Parkinson, entre muchas otras, pronto serán potencialmente curables. Sin embargo, tales modalidades terapéuticas basadas en células madre se encuentran aún en fases muy tempranas de desarrollo y el perfeccionamiento de técnicas para trasplante clínico de células bien analizadas y predecibles es un proceso difícil y a largo plazo.

## ■ ASPECTOS ÉTICOS

Las modalidades terapéuticas con células madre aumentan la polémica en temas éticos y sociales que deben ser estudiados en paralelo con las oportunidades científicas y médicas. Esta sociedad tiene gran diversidad con respecto a las creencias religiosas, conceptos de derechos individuales, tolerancia para la incertidumbre y riesgo, así como límites sobre la forma en que deben utilizarse las intervenciones científicas para alterar el desenlace de la enfermedad. En Estados Unidos, el gobierno federal ha autorizado la investigación que utiliza líneas celulares ES humanas, sin embargo restringe el uso de fondos federales para desarrollar nuevas líneas celulares ES humanas. Los estudios en curso con líneas existentes han indicado que con el tiempo, se desarrollan alteraciones en el cultivo y que pueden estar contaminadas con proteínas murinas. Estos hallazgos han señalado la necesidad de desarrollar nuevas líneas de células ES humanas. El desarrollo de tecnología de células iPS podría disminuir la necesidad de derivar nuevas líneas de células ES, pero aún no está claro si son importantes las diferencias en la expresión de genes por ES y iPS para el uso clínico potencial.

Al considerar los aspectos éticos asociados con el uso de células madre, es útil tomar en cuenta la experiencia con otros avances científicos, tales como el trasplante de órganos, tecnología del DNA recombinante, implantación de dispositivos mecánicos, investigación cognitiva y en neurociencia, la fertilización *in vitro* y las pruebas genéticas prenatales. Estos y otros precedentes han señalado la importancia de comprender y revisar la biología fundamental en el laboratorio y en modelos animales antes de aplicar nuevas tecnologías en cuidadosos estudios clí-

nicos controlados. Cuando estos estudios se llevan a cabo, deben de incluir un consentimiento informado completo y proporcionar vigilancia de descuidos por grupos de revisores externos.

Por último, habrá intervenciones médicas que son viables desde el punto de vista científico, pero inaceptables desde el punto de vista ético o social para algunos miembros de la sociedad. La investigación en células madre aumenta difíciles cuestionamientos fundamentales sobre la definición de la vida humana y ha incrementado el miedo sobre la capacidad de equilibrar aspectos de justicia y seguridad con las necesidades de pacientes con enfermedades críticas. El personal de salud y los expertos en aspectos éticos, legales y sociológicos deben ayudar a proteger contra la aplicación prematura o inapropiada de las modalidades terapéuticas de células madre y del uso inapropiado de grupos de poblaciones vulnerables. Sin embargo, estas modalidades terapéuticas ofrecen importantes estrategias nuevas para el tratamiento de enfermedades por lo demás irreversibles. Un diálogo abierto entre la comunidad científica, médicos, pacientes y sus abogados, legisladores y la población laica, es crítico e importante para aumentar y dirigir los aspectos éticos y equilibrar los beneficios y riesgos asociados con la transferencia de células madre.

## LECTURAS ADICIONALES

HIGGS DR: A new dawn for stem-cell therapy. *N Engl J Med* 358:964, 2008

KISKINIS E, EGGAN K: Progress toward the clinical application of patient-specific pluripotent stem cells. *J Clin Invest* 120:51, 2010

PARK IH et al: Disease-specific induced pluripotent stem cells. *Cell* 134:877, 2008

PARMACEK MS, EPSTEIN JA: Cardiomyocyte renewal. *N Engl J Med* 361:86, 2009

RAZI AM et al: Stem cell sources for regenerative medicine. *Methods Mol Biol* 482:55, 2009

# CAPÍTULO 68

## Genoterapia en medicina clínica

Katherine A. High

La transferencia génica es un área terapéutica novedosa en la que el agente activo es un ácido nucleico en vez de una proteína o una molécula pequeña. Como la introducción de DNA o RNA desnudo a una célula es un proceso muy ineficiente, la mayor parte de las transferencias génicas se hacen usando un vector o un vehículo para inserción génica. Estos vehículos en general han sido genéticamente manipulados a partir de virus eliminando parte o todo el genoma viral y reemplazándolo con el gen terapéutico de interés bajo el control de un promotor adecuado (**cuadro 68-1**). Las estrategias de transferencia génica pueden describirse en términos de tres elementos esenciales: 1) un vector; 2) un gen que va a introducirse, a veces llamado el *transgén*, y 3) la célula relevante en la cual el DNA o RNA se va a insertar. La serie de pasos en los que el DNA donado entra en una célula y expresa el transgén se llama *transducción*. La inserción génica puede darse *in vivo*, cuando el vector se inyecta directamente al paciente, o en el caso de células hematopoyéticas y otras células blanco, *ex vivo*, con extracción de la célula del paciente, seguida por el regreso de las células autólogas modificadas, después de su transferencia génica en el laboratorio. Este último método ofrece la oportunidad de integrar técnicas de transferencia génica con tratamientos celulares (**cap. 67**).

La tecnología de transferencia génica aún está en desarrollo, aunque se han presentado solicitudes de licencias para productos de genotera-

pia. La genoterapia es una de las modalidades terapéuticas más complejas intentadas hasta ahora y cada nueva enfermedad representa un problema terapéutico para el que se debe definir la dosificación, seguridad y eficacia. Sin embargo, la transferencia génica sigue siendo uno de los conceptos más poderosos en la medicina molecular moderna y tiene el potencial de hacer frente a una serie de enfermedades para las cuales actualmente no hay cura o, en algunos casos, ni siquiera tratamiento disponible. Más de 5 000 sujetos se han inscrito en estudios de transferencia génica y los efectos adversos graves han sido poco comunes. Se están desarrollando tratamientos génicos para una amplia variedad de enfermedades (**fig. 68-1**).

## ■ TRANSFERENCIA GÉNICA PARA ENFERMEDADES GENÉTICAS

Las estrategias de transferencia génica para enfermedades genéticas generalmente involucran tratamientos de adición génica. Este método involucra muy comúnmente la transferencia de un gen faltante a una célula con relevancia fisiológica y que es el objetivo terapéutico. Sin embargo, son posibles otras estrategias, incluyendo insertar un gen que tenga un efecto biológico similar a través de una vía alternativa (p. ej., factor VIIa para hemofilia A), administrar un oligonucleótido no codificante para eliminar un exón mutante si la secuencia no es crítica para la función de la proteína (como se ha hecho con el gen de la distrofina en la distrofia muscular de Duchenne), o regular a la baja una respuesta nociva a través de un siRNA (RNA de interferencia pequeño). Se utilizan dos estrategias diferentes para lograr una expresión génica duradera: una es transducir células madre con un vector que se integre, de tal manera que todas las células hijas portarán el gen donado; la otra es transducir células de vida larga, tales como las de músculo estriado o células nerviosas. En el caso de células de vida larga, no es necesaria la integración en el genoma de la célula en la que se ejerce el efecto. En lugar de eso, como las células no se dividen, el DNA donado puede estabilizarse en forma de episoma, evitando los problemas relacionados con la mutagénesis de integración e inserción.



**CUADRO 68-1** Características de los vehículos para inserción génica

Características	Vectores virales							
	Retroviral	Lentiviral	Adenoviral	AAV	Virus espumoso humano	HSV-1	SV-40	Alfavirus
Genoma viral	RNA	RNA	DNA	DNA	RNA	DNA	DNA	RNA
Requerimiento de división celular	Sí	Fase G1	No	No	No	No	No	No
Limitación de empaquetamiento	8 kb	8 kb	8–30 kb	5 kb	8.5 kb	40–150 kb	5 kb	5 kb
Respuesta inmunitaria al vector	Poca	Poca	Extensa	Poca	Poca	Poca en virus recombinante	Poca	Poca
Integración genómica	Sí	Sí	Pobre	Pobre	Sí	No	Pobre	No
Expresión a largo plazo	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	No	No
Ventajas principales	Transferencia génica persistente en células en división	Transferencia génica persistente en tejidos transducidos	Muy efectivo para transducir varios tejidos	Desencadena pocas respuestas inflamatorias no patógenas	Expresión génica persistente en células que se dividen y que no se dividen	Gran capacidad de empaquetamiento con transferencia génica persistente	Amplio rango de células hospederas; falta de inmunogenicidad	Respuesta inmunitaria limitada contra el vector
Principales desventajas	Riesgo teórico de mutagénesis insercional (ocurrida en tres casos)	Puede inducir oncogénesis en algunos casos	La cápside viral desencadena fuertes respuestas inmunitarias	Capacidad limitada de empaquetamiento	Se necesita un sistema de empaquetamiento estable	Citotoxicidad residual con especificidad neuronal	Capacidad limitada de empaquetamiento	Expresión transitoria de genes transducidos

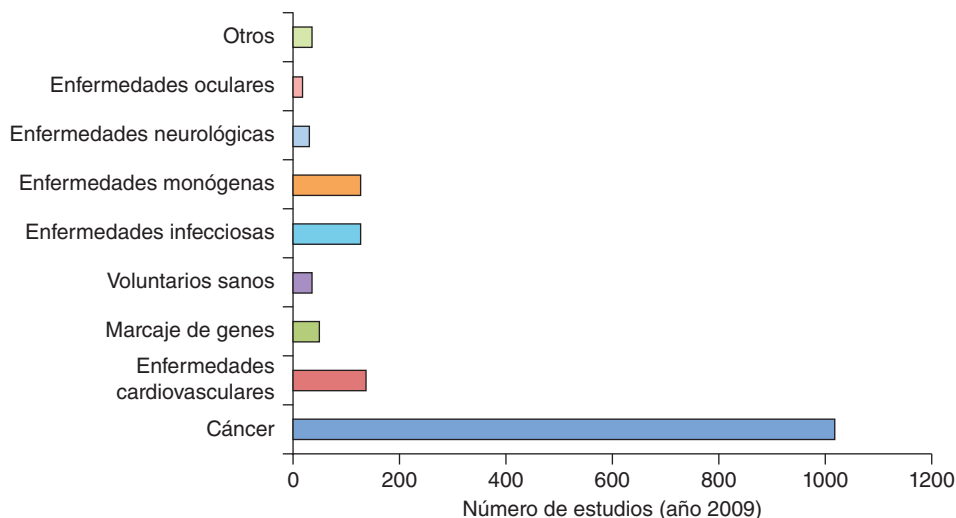
**Abreviaturas:** AAV, relacionado con adenovirus; HSV, virus del herpes simple; SV, virus del sarcoma.

**Trastornos de inmunodeficiencia: prueba de principio**

Los intentos tempranos para efectuar el reemplazo génico en células madre hematopoyéticas (HSC, *hematopoietic stem cells*) fueron frustrados por la relativamente baja eficiencia de transducción de los vectores retrovirales que requieren células en división para poder integrarse. Como las HSC se encuentran inactivas en condiciones normales, son un blanco formidable para transducción. Sin embargo, la identificación de

citocinas que inducen la división celular sin promover la diferenciación de células madre, junto con mejoras técnicas en el aislamiento y la transducción de HSC, llevó a mejoras modestas pero reales en la eficiencia de transducción.

El primer efecto terapéutico convincente de la transferencia génica ocurrió con la inmunodeficiencia grave combinada ligada al cromosoma X (SCID, *severe combined immunodeficiency disease*), producida por las mutaciones en el gen (*IL2RG*), que codifica la subunidad  $\gamma$ c del receptor de citocinas que se requiere para el desarrollo normal de los linfocitos T y linfocitos citolíticos naturales (NK) (cap. 316). Los niños afectados se presentan en los primeros meses de vida con infecciones graves, retraso en el crecimiento o ambos. En este trastorno, se reconoció que las células transducidas, aun en números pequeños, tenían ventajas proliferativas en comparación con las células no transducidas, que carecen de los receptores para citocinas requeridos para el desarrollo y maduración de linfocitos. En la mayoría de los niños tratados ocurrió reconstrucción completa del sistema inmunitario, incluyendo respuestas documentadas a las vacunas que suelen administrarse de la niñez, resolución de infecciones e incremento notable en el crecimiento. Sin embargo, entre los 20 niños tratados en dos estudios clínicos separados, cinco desarrollaron un síndrome similar a la leucemia linfocítica aguda de linfoci-



**Figura 68-1** Indicaciones en estudios clínicos de genoterapia. La gráfica clasifica los estudios clínicos de transferencia génica por enfermedad. La mayor parte de los estudios eran para tratamiento del cáncer, con los trastornos monogénicos y las enfermedades cardiovasculares en las siguientes categorías más frecuentes. (Adaptada de *J Gene Med. New Jersey, Wiley 2009.*)

**CUADRO 68-2 Complicaciones potenciales de la genoterapia**

Desactivación génica: represión del promotor
Genotoxicidad: complicaciones que surgen de mutagénesis insercional
Fenotoxicidad: complicaciones que surgen de la expresión excesiva o ectópica del transgén
Inmunotoxicidad: respuesta inmunitaria nociva al vector o al transgén
Riesgos de transmisión horizontal: diseminación de un vector infeccioso al medio ambiente
Riesgo de transmisión vertical: transmisión a las células germinativas del DNA donado

tos T, con esplenomegalia, leucocitosis y la aparición de un clon único de linfocitos T. En la mayoría de estos niños, el vector retroviral se integró en un gen, el *LMO-2*, que codifica un componente de un factor de transcripción involucrado en el desarrollo hematopoyético. Se cree que la repetición larga terminal incrementa la expresión de *LMO-2*.

Los estudios sobre SCID ligado al cromosoma X fueron un parteaguas en la evolución de la genoterapia. Demostraron de modo concluyente que esta modalidad terapéutica podría curar una enfermedad; de los 20 niños finalmente tratados en estos estudios clínicos, 18 alcanzaron la corrección de su trastorno de inmunodeficiencia. Por desgracia, cinco desarrollaron un trastorno tipo leucemia y un paciente falleció por esta complicación, pero el resto está vivo y sin complicaciones después de hasta 10 años del tratamiento inicial. Estos estudios también demostraron que la mutagénesis insercional que produce cáncer era más que una posibilidad hipotética (cuadro 68-2). Como resultado de la experiencia de estos estudios, todos los protocolos que usan vectores de integración en células hematopoyéticas deben incluir un plan para vigilar los sitios de inserción y la proliferación clonal. Las estrategias para superar esta complicación han incluido emplear *cassette* génico "suicida" en el vector, de tal manera que los clones fallidos puedan ser eliminados rápidamente, o usar elementos "aisladores" en el *cassette*, que puedan limitar la activación de los genes que rodean al sitio de inserción. Los vectores lentivirales, que pueden transducir eficientemente a células que no están en división y en la que ejercerán sus efectos, pueden demostrar ser más seguros que los vectores retrovirales, con base en los patrones de integración; por tanto, más a menudo se están utilizando gradualmente éstos como una alternativa a los vectores retrovirales.

Se ha alcanzado un éxito más claro con un estudio de genoterapia para otra forma de SCID, la deficiencia por adenosina desaminasa (ADA, *adenosine desaminase*) (Cap. 316). La ADA-SCID es clínicamente similar a la SCID ligada al cromosoma X; sin embargo, puede tratarse con reemplazo enzimático con una forma pegilada de la enzima (PEG-ADA), que lleva a la reconstitución inmunitaria pero no siempre a recuentos normales de linfocitos T. El tratamiento con reemplazo enzimático es costoso (costos anuales: 200 000 a 300 000 dólares). Los estudios iniciales de tratamiento para ADA-SCID no fueron exitosos, hasta que se implementaron las modificaciones de este protocolo como la inclusión del uso de HSC en lugar de linfocitos T, como sitio para la transducción; la interrupción de PEG-ADA al momento de la administración del vector, de manera que las células transducidas tuvieran una ventaja proliferativa sobre las no transducidas, y el uso de un régimen acondicionador para facilitar la implantación de las células transducidas. No ha habido complicaciones en los 10 niños tratados con el protocolo de Milán, con una mediana de seguimiento de más de 4 años. El ADA-SCID, es un ejemplo en donde la genoterapia ha cambiado las opciones terapéuticas para los pacientes. Para aquellos con un hermano con HLA idéntico, el trasplante de médula ósea aún es la mejor opción terapéutica, pero se aplica a sólo una minoría de los afectados. Para aquellos sin una compatibilidad HLA idéntica, la genoterapia tiene eficacia comparable a la PEG-ADA y no corre el riesgo de anticuerpos neutralizantes contra la enzima bovina.

**Otras aplicaciones de los vectores de integración**

En fechas recientes se han reportado éxitos terapéuticos en la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, una enfermedad letal, desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) causada por mutaciones en el gen que codifica un transportador de *cassette* transportador de adenosina trifosfato (transportador ABC). La deficiencia de esta proteína lleva a insuficiencia suprarrenal y acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga en oligodendrocitos y microglia, alterando el mantenimiento de la mielina en estas células. Los niños afectados se presentan con manifestaciones clínicas y neurorradiográficas de la enfermedad a la edad de 6 a 8 años y por lo común mueren antes de la adolescencia. Aubourg et al. mostraron una dramática estabilización clínica y radiográfica de la enfermedad después de la transducción lentiviral de las células madre hematopoyéticas en niños pequeños. Otras enfermedades que pueden ser tratadas con transducción de HSC incluyen el síndrome de Wiskott-Aldrich, enfermedad granulomatosa crónica, talasemia, drepanocitosis; ya se están realizando estudios para los primeros tres trastornos.

**Expresión a largo plazo en enfermedades genéticas: transferencia génica *in vivo* con vectores recombinantes relacionados con adenovirus (AAV)**

Los vectores recombinantes AAV se han vuelto vehículos atractivos para inserción génica en enfermedades genéticas. Manipulados genéticamente a partir de un virus pequeño de DNA con replicación defectuosa, carecen de secuencias virales codificantes y desencadenan muy poca respuesta inmunitaria en animales de experimentación. Son capaces de transducir células que no se encuentran en división y el DNA insertado se estabiliza en forma episomal, reduciendo el riesgo de mutagénesis insercional. Como el vector tiene tropismo por ciertos tipos celulares de vida larga, como el músculo estriado, el del sistema nervioso central y los hepatocitos, se puede lograr expresión a largo plazo aun sin haber integración.

Se están realizando estudios clínicos usando vectores recombinantes AAV para distrofias musculares, deficiencia de  $\alpha_1$ -antitripsina, enfermedad de Parkinson, deficiencia de lipoproteína lipasa, hemofilia B y una forma de ceguera congénita llamada amaurosis congénita de Leber. La hemofilia se considera a menudo como un modelo de enfermedad para la transferencia génica, ya que el producto génico no requiere una regulación precisa de la expresión y los factores de coagulación biológicamente activos pueden ser sintetizados por diversos tejidos, permitiendo flexibilidad en la elección del tejido tratado. Más aún, la elevación de las concentraciones circulantes de factores de coagulación <1% (concentraciones que se encuentran en individuos con enfermedad grave) al rango del 5% mejora mucho el fenotipo de la enfermedad. Los estudios preclínicos con vectores AAV recombinantes aplicados al músculo estriado o hígado han ocasionado la expresión a largo plazo (>5 años) del factor VIII o factor IX en un modelo de hemofilia en perros. La aplicación al músculo estriado de un vector AAV que expresaba factor IX en pacientes con hemofilia fue segura y produjo expresión a largo plazo, que puede cuantificarse en la biopsia muscular, pero las concentraciones circulantes nunca llegaron a >1% por periodos prolongados y se requirió un gran número de inyecciones IM (>80-100) para acceder a una gran masa muscular. Se ha empleado administración intravascular del vector para acceder a grandes áreas de músculo estriado en modelos en animales de hemofilia y probablemente será probada en próximos estudios. La administración en el hígado de humanos con hemofilia de un vector AAV que expresa factor IX produjo niveles terapéuticos circulantes con la máxima dosis probada, pero la expresión de estas concentraciones (>5%) duró sólo seis a 10 semanas antes de regresar a las cifras iniciales (<1%). Entre los factores que contribuyen a la pérdida de la expresión se encuentran la respuesta de los linfocitos T de memoria hacia la cápside viral, que está presente en seres humanos pero no en otras especies animales, que no son hospedadores naturales del virus (cuadro 68-2). Los estudios actuales están probando dos estrategias potenciales para superar este obstáculo; en la primera, los sujetos reciben un tratamiento corto con inmunodepresores, administrados en forma simultánea con el vector, para bloquear la respuesta inmunitaria contra la cápside, hasta que las proteínas de la cápside hayan sido degradadas o metabolizadas. En el segundo, el uso de un *cassette* de expresión

más eficiente con un diseño de codón optimizado, autocomplementario debería permitir la expresión del factor IX con dosis menores del vector, lo que podría también eludir la respuesta inmunitaria.

La experiencia temprana en el estudio de hemofilia con AAV en hígado sugirió que la introducción de pequeñas dosis del vector en un sitio con protección inmunitaria podría permitir la expresión sostenida, aun en humanos previamente expuestos a AAV. Esto se ha demostrado en el caso de la enfermedad degenerativa de la retina, denominada amaurosis congénita de Leber (LCA, *Leber's congenital amaurosis*). La LCA se caracteriza por ceguera temprana y a la fecha no hay tratamiento; es causada por mutaciones en diferentes genes; casi 15% de los casos de LCA es ocasionado por una mutación en un gen, *RPE65*, que codifica una proteína de 65 kDa asociada al epitelio pigmentario de la retina. En perros con mutación nula en el *RPE65*, se restauró la visión después de la inyección subretiniana de un vector AAV que expresaba *RPE65*. La expresión del transgén parece ser estable; los primeros animales tratados hace >10 años continúan manifestando evidencia electrofisiológica y conductual de función visual. Como en el caso de la SCID ligada al cromosoma X, la transferencia génica debe hacerse relativamente temprano en la vida para lograr la corrección óptima de la enfermedad genética, aunque aún no se han definido las limitaciones exactas impuestas por la edad. Los estudios para AAV-*RPE65* realizados en EUA y Reino Unido han mostrado el restablecimiento de la función visual y retiniana en más de 20 sujetos, con la mejora más marcada en los sujetos más jóvenes (8 años de edad). Otros trastornos retinianos degenerativos hereditarios también pueden ser susceptibles de corrección con transferencia génica, como ciertos trastornos complejos adquiridos, como degeneración macular relacionada con la edad, que afecta a muchos millones de personas en el mundo. La neovascularización que ocurre en la degeneración macular relacionada con la edad puede ser inhibida con inhibidores de la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), como la angiostatina, o a través del uso de interferencia de VEGF con RNAi (RNA de interferencia). Se están llevando a cabo estudios en fase temprana con siRNA contra el RNA de VEGF, pero requieren inyecciones intravítreas repetidas del siRNA; se están realizando estudios clínicos con un vector AAV, que podría permitir la inhibición a largo plazo de los efectos biológicos del VEGF a través de un receptor soluble.

### ■ GENOTERAPIA PARA CÁNCER

La mayoría de las experiencias con transferencias génicas en la clínica han sido en sujetos con cáncer (fig. 68-1). Como regla general, una característica que distingue a las genoterapias de los tratamientos antineoplásicos convencionales es que las primeras son menos tóxicas, en algunos casos porque se administran localmente (p. ej., inyecciones intratumorales) y en otros casos porque se dirigen específicamente contra características del tumor (inmunoterapia, antiangiogénos).

La genoterapia para el cáncer puede dividirse en métodos sistémicos y locales (cuadro 68-3). Algunos de los estudios iniciales de tratamiento contra el cáncer se enfocaron en la administración local de un fármaco o un gen suicida que incrementaría la sensibilidad de las células tumorales a los fármacos citotóxicos. Una estrategia usada frecuentemente

ha sido la inyección intratumoral de un vector adenoviral que expresa el gen de la timidina cinasa (TK, *thymidine kinase*). Las células que incorporan y expresan el gen de TK pueden morir tras la administración de ganciclovir, el cual es fosforilado para dar origen a un nucleósido tóxico para la TK. Como se requiere la división celular para que el nucleósido tóxico afecte la viabilidad celular, esta estrategia fue utilizada inicialmente en tumores cerebrales agresivos (glioblastoma multiforme) donde se afectaban las células tumorales en división pero no afectaba a las neuronas normales que no se dividían. Más recientemente, este método ha sido explorado para tumores locales recurrentes de próstata, mama y colon, entre otros.

Otro método local utiliza la expresión del supresor tumoral p53 mediante adenovirus, el cual sufre mutación en una amplia variedad de cánceres. Esta estrategia ha mostrado respuestas parciales y completas en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, cáncer esofágico y cáncer pulmonar de células no microcíticas después de la inyección intratumoral directa del vector. Los índices de respuesta (~15%) son comparables a los que se logran con la administración de un solo fármaco. El uso de virus oncolíticos que se replican selectivamente en las células tumorales pero no en las células normales ha mostrado ser prometedor en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello y en otros tumores sólidos. Este método se basa en la observación de que la delección de ciertos genes virales inhibe su capacidad para replicarse en células normales pero no en las tumorales. Una ventaja de esta estrategia es que el vector que se replica puede proliferar y diseminarse dentro del tumor, facilitando su eliminación final. Sin embargo, las limitaciones físicas de la diseminación viral, incluyendo fibrosis, células normales intercaladas, membranas basales y áreas necróticas dentro del tumor, pueden reducir la eficacia clínica. Los virus oncolíticos están autorizados y disponibles en algunos países, pero no en Estados Unidos.

En la mayor parte de cánceres, sobreviene la muerte como consecuencia de la enfermedad metastásica, más que por el crecimiento descontrolado del tumor primario, lo que ha dado origen a un considerable interés en desarrollar métodos de genoterapia sistémica. Una estrategia ha sido favorecer el reconocimiento más eficiente de las células tumorales por el sistema inmunitario. Los métodos han incluido la transducción de células tumorales con genes potenciadores del sistema inmunitario que codifican citocinas, quimiocinas o moléculas coestimulantes. La respuesta clínica sostenida provee evidencia de que las células transducidas pueden actuar como una vacuna. En un método relacionado, los linfocitos del paciente han sido transducidos con genes que codifican una molécula de tipo receptor de linfocitos T, con un dominio de unión a antígeno tumoral fusionado con un dominio de señalización intracelular para permitir la activación de linfocitos T, lo que convierte a los linfocitos normales en células capaces de reconocer y destruir células tumorales. Un tercer método inmunoterapéutico se basa en la manipulación *ex vivo* de células dendríticas para mejorar la presentación de antígenos tumorales. Estos métodos inmunológicos pueden tener un valor especial para tratar la enfermedad residual mínima después de otras modalidades terapéuticas antineoplásicas.

También se han desarrollado estrategias de transferencia génica para inhibir la angiogénesis del tumor. Éstas han incluido la expresión constitutiva de inhibidores de la angiogénesis, como angiostatina y endostatina; uso de siRNA para reducir los niveles de VEGF o del receptor de VEGF y métodos combinados en los que los linfocitos T autólogos son modificados a nivel genético para reconocer antígenos específicos de la vasculatura tumoral. Estos estudios aún están en fases iniciales.

Otro nuevo método sistémico es el uso de transferencia génica para proteger a las células normales de la toxicidad de la quimioterapia. El método más estudiado es la transducción de células hematopoyéticas con genes que codifican la resistencia a quimioterapéuticos, incluyendo el gen *MDRI* de resistencia a múltiples fármacos o el gen que codifica la O<sup>6</sup>-metilguanin DNA metiltransferasa (MGMT). Se está investigando la transducción *ex vivo* de las células hematopoyéticas, seguida de trasplante autólogo, como estrategia para permitir la administración de altas dosis de quimioterapia que de otra manera no serían toleradas.

### ■ GENOTERAPIA PARA ENFERMEDAD VASCULAR

La tercera categoría principal abordada por los estudios de transferencia génica es la enfermedad cardiovascular. La experiencia más extensa se

#### CUADRO 68-3 Estrategias de genoterapia en cáncer

##### Métodos locales/regionales

Genes suicidas/profármacos

Oncogenes supresores

Virus oncolíticos

##### Métodos sistémicos

Quimioprotección

Inmunomodulación

Antiangiogénesis



ha tenido en estudios diseñados para incrementar el flujo sanguíneo al músculo estriado (isquemia crítica de extremidad) o cardíaco (angina/isquemia miocárdica). Las opciones terapéuticas iniciales para ambos grupos incluyen la revascularización mecánica o el tratamiento médico, pero un subgrupo de pacientes no son elegibles o no se benefician de estos métodos. Tales pacientes han formado las primeras cohortes para valorar la transferencia génica para lograr angiogénesis terapéutica. El principal transgén utilizado ha sido VEGF, atractivo por su especificidad por las células endoteliales; otros transgenes incluyen el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF) y la subunidad  $\alpha$  del factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1 $\alpha$ ). El diseño de la mayor parte de los estudios incluyó inyección directa intramuscular (o miocárdica) de un plásmido o de un vector adenoviral que expresa el transgén. Ambos vectores pueden producir sólo una expresión transitoria de VEGF. Sin embargo, esta estrategia puede ser adecuada, pues no hay necesidad de expresión transgénica continuada una vez que se han formado los nuevos vasos. La inyección directa favorece la expresión local, lo que debería ayudar a evitar los efectos sistémicos como la neovascularización retiniana o la formación de nuevos vasos sanguíneos en un tumor naciente. Estudios iniciales con inyección de adeno-VEGF o plásmido-VEGF han producido un mejoramiento de resultados iniciales en términos de frecuencia de claudicación/angina o cantidades de nitroglicerina consumida. Los diseños de los estudios que incluyen grupos testigo con placebo y criterios de valoración más objetivos (duración del ejercicio a los 3 o 6 meses, gammagrafía cardíaca de perfusión en reposo y de esfuerzo y movimiento regional de la pared, valorado con mapeo electroanatómico, no fluoroscópico) siguen sugiriendo un efecto beneficioso de la transferencia génica, aunque las conclusiones definitivas requieren estudios más grandes. Áreas de investigación continua incluyen la elección del vector óptimo (adenovirus o plásmidos), del transgén óptimo (VEGF, HIF-1 $\alpha$ , FGF, etc.), del método de administración óptimo en indicaciones cardíacas (intracoronario o miocárdico directo), criterios de valoración objetivos e ideales y si la administración concurrente de citocinas para movilizar a las células progenitoras endoteliales aumentará el efecto terapéutico.

## ■ OTRAS ENFERMEDADES

El poder y la versatilidad de los métodos de transferencia génica son tales que hay pocas enfermedades graves para las que *no* haya tratamientos de transferencia génica en desarrollo. Además de las ya discutidas, otras áreas de interés incluyen la genoterapia para VIH y para trastornos neurodegenerativos. Estas últimas incluyen estudios en pacientes con enfermedad de Parkinson, donde vectores AAV que expresan las enzimas necesarias para incrementar la producción de dopamina o del neurotransmisor inhibidor ácido  $\gamma$ -aminobutírico han sido introducidos en áreas afectadas del cerebro (cuerpo estriado, núcleo subtalámico) mediante neurocirugía estereotáxica. En un estudio pequeño de fase I en individuos con enfermedad de Alzheimer, se redujo la tasa de afeción cognitiva con un método *ex vivo* en que se realizó transducción con un vector retroviral en fibroblastos autólogos con incremento en la expresión de factor de crecimiento neural con reimplantación de dichos fibroblastos en el prosencéfalo basal.

## ■ RESUMEN

El desarrollo de nuevas clases de tratamientos típicamente toma dos o tres décadas; los anticuerpos monoclonales y las proteínas recombinantes son ejemplos recientes. La genoterapia, que inició sus estudios clínicos al principio del decenio de 1990, está muy avanzada en su desarrollo y es probable que se vuelva más importante como modalidad terapéutica en el siglo XXI. Una pregunta central que debe hacerse es la seguridad a largo plazo de la transferencia génica; las agencias reguladoras han

## CUADRO 68-4 Historia clínica de sujetos incluidos en estudios de transferencia génica

### Antecedentes de sujetos incluidos en estudios de transferencia génica

1. ¿Qué vector le fue administrado? ¿Predomina la integración [retroviral, lentiviral, herpesvirus (latencia y reactivación)] o la falta de integración (plásmido, adenoviral, AAV)?
2. ¿Cuál fue la ruta de administración del vector?
3. ¿Cuál fue el tejido estudiado?
4. ¿Qué gen se transfirió? ¿Un gen relacionado con la enfermedad? ¿Un marcador?
5. ¿Notó algún efecto adverso después de la transferencia génica?

### Preguntas de detección para seguimiento a largo plazo en sujetos con transferencia génica\*

1. ¿Se le ha diagnosticado una enfermedad nueva?
2. ¿Se le ha diagnosticado un trastorno neurológico/oftalmológico nuevo, o exacerbación de un trastorno preexistente?
3. ¿Se le ha diagnosticado un trastorno autoinmunitario o reumatológico nuevo?
4. ¿Se le ha diagnosticado un trastorno hematológico nuevo?

\* Los factores que influyen el riesgo a largo plazo incluyen: integración del vector al genoma, persistencia del vector sin integración y efectos específicos del transgén.

establecido un periodo de vigilancia de 15 años para sujetos incluidos en estudios de genoterapia (cuadro 68-4). La comprensión de los beneficios terapéuticos del Proyecto Genoma Humano y de los nuevos descubrimientos como el RNAi, dependerán del progreso continuado en la tecnología de transferencia génica.

## LECTURAS ADICIONALES

- AIUTI A et al: Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *N Engl J Med* 360:447, 2009
- BREITBACH CJ et al: Navigating the clinical development landscape for oncolytic viruses and other cancer therapeutics: No shortcuts on the road to approval. *Cytokine Growth Factor Rev* 21:85, 2010
- CARTIER N et al: Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy. *Science* 326:818, 2009
- Gene Therapy Clinical Trials Worldwide. *J Gene Med*. John Wiley & Sons, 2009. Accessed at <http://www.wiley.co.uk/genetherapy/clinical/>
- HACEIN-BEY-ABINA S et al: LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-XI. *Science* 302:415, 2003
- MAGUIRE AM et al: Age-dependent effects of REP65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: A phase 1 dose escalation trial. *Lancet* 374:1597, 2009
- MANNO CS et al: Successful transduction of liver in hemophilia by AAV-Factor IX and limitations imposed by the host immune response. *Nat Med* 12:342, 2006
- SADELAIN M: T-cell engineering for cancer immunotherapy. *Cancer* 15:451, 2009
- TONGERS GR, Losordo DW: Human studies of angiogenic gene therapy. *Circ Res* 105:724, 2009

# CAPÍTULO 69

## Ingeniería de tejidos

David M. Hoganson  
Howard I. Pryor, II  
Joseph P. Vacanti

### INTRODUCCIÓN

Conforme avanzan los tratamientos médicos, ahora podemos establecer objetivos de manera realista para el reemplazo funcional de casi todos los órganos o tejidos enfermos. En las décadas anteriores se identificaron limitaciones en las soluciones mecánicas para la disfunción de órganos y tejidos, entre las que se encuentran diálisis, válvulas cardíacas mecánicas, implantes ortopédicos metálicos y mallas no absorbibles para la reparación de hernias. La ingeniería de tejidos tiene objetivos amplios que incluyen desarrollo de órganos, la eliminación del tiempo de espera para trasplantes como hígado y riñón, creación de reemplazos de tejidos vivos para tejidos blandos, hueso, cartílago, aponeurosis y virtualmente cualquier estructura del cuerpo.

### MATERIALES Y ESTRUCTURAS (ARMAZONES) BÁSICAS PARA INGENIERÍA DE TEJIDOS

La principal estructura mecánica de soporte para cualquier tejido de bioingeniería es su armazón. Estas estructuras tridimensionales a menudo están compuestas de varios materiales y sostienen a las células vivas necesarias para dar origen a un tejido funcional (fig. 69-1). Las propiedades mecánicas de las armazones, tales como la fuerza y elasticidad, deben corresponder con las propiedades mecánicas del tejido a sustituir. Además, las células responden a las señales del medio ambiente de tal manera que el armazón debe imitar al tejido deseado para lograr la alineación celular deseada y la disposición tridimensional de las células.

Los materiales ideales para crear las estructuras de ingeniería de tejidos son materiales reabsorbibles que se degradan con el tiempo. Durante la reabsorción, el tejido de bioingeniería es remodelado por los procesos normales de curación, dejando sólo tejido celular vivo con tejido conjuntivo natural de sostén. Se están desarrollando muchos implantes u órganos usando los principios de ingeniería de tejidos con materiales no reabsorbibles. Estas tecnologías, como los dispositivos de asistencia pulmonares, hepáticos e implantes compuestos con materiales reabsorbibles y no reabsorbibles para reparación ortopédica y de hernia, representan un importante paso hacia el desarrollo de armazones completamente reabsorbibles para todos los tejidos. La investigación actual está enfocada sobre polímeros sintéticos reabsorbibles (p. ej., ácido poliglicólico, poliuretanos reabsorbibles, ácido sebáico con poliglicerol); polímeros naturales (p. ej., colágena, fibrina) y minerales (p. ej., trifosfato de calcio). Los materiales para armazones pueden ser complementados con factores de crecimiento y otras citocinas para mejorar la incorporación y diferenciación celulares. Otras modificaciones de superficie, incluyendo su textura y recubrimientos de proteínas o anticuerpos pueden mejorar la adhesión y migración celular.

El tejido conjuntivo u órganos carentes de células (descelularizados) representan un área de rápido desarrollo de materiales para ingeniería de tejidos. Se ha demostrado que corazones descelularizados y recelularizados con células miocárdicas funcionan *in vitro*; la investigación se enfoca a expandir este método a otros órganos, como pulmón e hígado, así como a tejidos blandos usando material como dermis carente de células.

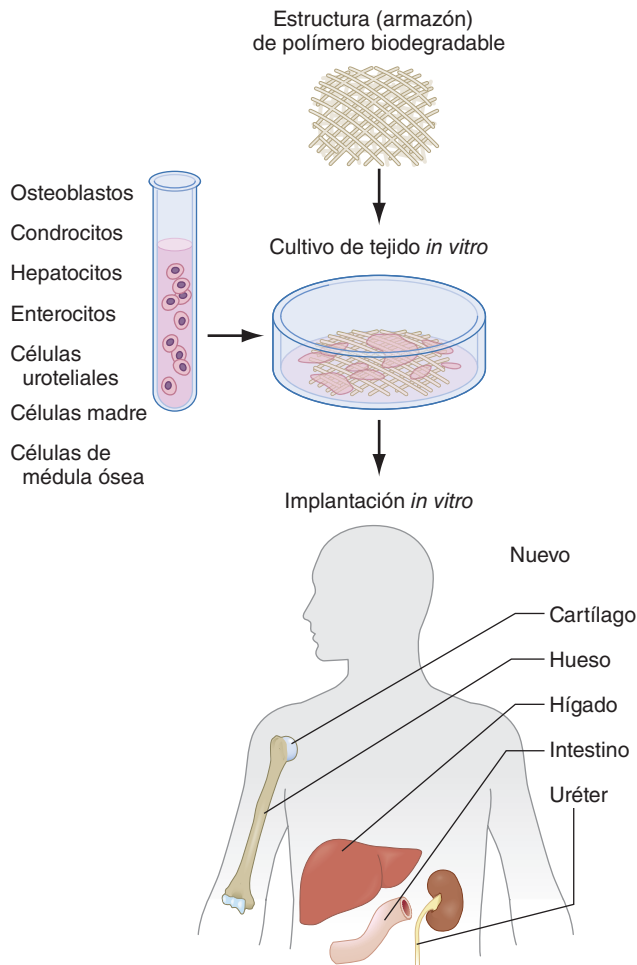


Figura 69-1 Esquema de los principios básicos en ingeniería de tejidos. (Tomada de R Langer, J Vacanti. *Science* 260:1993; con autorización.)

### CÉLULAS PARA INGENIERÍA DE TEJIDOS

Los componentes celulares de los tejidos obtenidos mediante bioingeniería deben lograr la funcionalidad del órgano (p. ej., hepatocitos), mantener la estructura del órgano (p. ej., fibroblastos y células del estroma) y aportar sangre al tejido (p. ej., células endoteliales y pericitos). La disposición tridimensional de las células es fundamental para su correcto funcionamiento; por tanto, es esencial la coordinación entre el diseño del armazón y los componentes celulares. El mantenimiento de apropiadas interacciones célula-célula y célula-matriz extracelular establece el microambiente que dirige la diferenciación, potencial de proliferación y función de muchos tipos celulares.

Un objetivo importante en el desarrollo de tejidos de bioingeniería es el uso de células autólogas. Esto evita la tremenda carga de la inmunodepresión. Las células madre pluripotenciales inducidas y las células madre mesenquimatosas maduras (p. ej., derivadas de médula ósea o tejido adiposo) son dos prometedoras fuentes de células progenitoras autólogas. Las señales de diferenciación, incluyendo señales solubles y la incorporación de genes, pueden dirigir a las células progenitoras hacia linajes celulares y células de órganos (caps. 67 y 68). Por último, es importante alcanzar un número adecuado de células. Por ejemplo, hay aproximadamente  $5 \times 10^{10}$  hepatocitos en un hígado adulto normal. Por tanto, cualquier estrategia de diferenciación debe considerar el número de células requeridas para sembrar en el armazón y para lograr una función hística adecuada.

Las células alógenas siguen siendo una opción para muchos tejidos y han sido la principal fuente para los tejidos de ingeniería genética que han tenido éxito clínico hasta la fecha. Las células madre embrionarias siguen siendo una gran promesa como una opción celular alógena. Es importante considerar a las células xenógenas, pues están disponibles en grandes cantidades, pero su uso ha estado limitado sobre todo a dispositivos de apoyo a órganos (p. ej., dispositivos hepáticos) y no se implantan directamente en el paciente.

### MADURACIÓN *IN VITRO* DE TEJIDOS DE BIOINGENIERÍA

Casi todos los tejidos tienen requerimientos mecánicos basales y muchos tejidos, como válvulas cardíacas, vasos sanguíneos, hueso y tendones, deben tener propiedades mecánicas adecuadas para hacer su función. Las fuerzas mecánicas son importantes para inducir el alineamiento celular y en la producción de una matriz extracelular. Se han desarrollado biorreactores para impartir las fuerzas mecánicas necesarias a los tejidos de bioingeniería, incluyendo fuerzas de cizallamiento, flujo pulsátil y presión para válvulas y vasos sanguíneos así como tensión axial y compresión para hueso, cartilago y tendones.

### APLICACIONES CLÍNICAS

Los sustitutos de piel obtenidos mediante bioingeniería fueron los primeros éxitos clínicos reales de los principios de la ingeniería de tejidos (cuadro 69-1). Estos productos clínicamente disponibles usan fibroblastos autólogos, sembrados sobre un armazón de polímero reabsorbible para un producto de capa sencilla, o de fibroblastos cubiertos con queratinocitos para un producto de doble capa. Los productos recientes para favorecer la cicatrización de la piel y heridas dérmicas también incorporan fibroblastos autólogos aplicados en la herida. Se están usando condrocitos autólogos para curar articulaciones dañadas que han mostrado excelentes resultados. Se están implantando materiales a base de colágeno acelular, derivados de dermis humana o animal, para reconstrucción de tejidos blandos o reparación de hernias que se recelularizan *in vivo* con células autólogas. Hay muchos tejidos de bioingeniería que se encuentran en estudios clínicos (cuadro 69-2) o en desarrollo, incluyendo aquellos para hueso, cartilago, nervio, músculo estriado, vasos sanguíneos de pequeño calibre y órganos vitales, incluyendo corazón, hígado, pulmón y riñón.

**CUADRO 69-1** Ejemplos de productos de ingeniería de tejidos aprobados por la FDA

Alloderm	Matriz dérmica acelular para reparación hística
Apligraf	Equivalente de piel viva, aprobado para el tratamiento de úlceras venosas en piernas y úlceras del pie diabético
Carticel	Condrocitos autólogos aprobados para reparación de cartilago
Dermagraft	Equivalente de piel viva aprobado para úlceras del pie diabético de espesor total
Durasis	Submucosa de intestino delgado porcino para sustitución de la duramadre
Epicel	Equivalente de piel viva aprobado para pacientes quemados
OrCel	Equivalente de piel viva aprobado para pacientes quemados
Surgisis	Submucosa de intestino delgado porcino para heridas dérmicas y refuerzo de tejido debilitado
FlexHD	Matriz dérmica acelular para reparación de tejidos
Strattice	Matriz dérmica acelular para reparación de tejidos
DermaMatrix	Matriz dérmica acelular para reparación de tejidos

**CUADRO 69-2** Productos de ingeniería de tejidos en estudios clínicos

Dermagen	Equivalente de piel viva
Lifeline	Vasos sanguíneos vivos de pequeño calibre
Hepatocyte Matrix Implant	Matriz reabsorbible y hepatocitos autólogos injertados en el omento para apoyar la función hepática
TRC	Células autólogas de médula ósea adulta para injerto óseo
Myocell	Células musculares autólogas encapsuladas para el tratamiento del infarto de miocardio
MarkII	Dispositivo de sostén extracorpóreo hepático
HuCNS-SC	Células madre del sistema nervioso central humano
NT-501	Tecnología de células encapsuladas para administración sostenida de factores terapéuticos a la retina
Procord	Tratamiento con macrófagos autólogos activados para pacientes con lesión medular completa aguda
ChondroCelect	Implantación de condrocito autólogo
ELAD00	Dispositivo de sostén extracorpóreo hepático
Neo-Bladder	Vejiga de células vivas producida por bioingeniería de tejidos

### RETOS A FUTURO

Los tejidos delgados, como piel, cartilago, válvulas cardíacas y vasos sanguíneos, tienen la ventaja de poder sobrevivir con la difusión de oxígeno y nutrientes, mientras se forman nuevos vasos para la formación permanente de tejidos. Los tejidos gruesos y los órganos sólidos dependen de una compleja red de vasos sanguíneos con distancias entre 150-200  $\mu\text{m}$  entre el vaso sanguíneo y las células en dicho tejido. El corazón requiere tanto oxígeno que a menudo hay vasos sanguíneos a ambos lados de una célula miocárdica individual. El desarrollo de redes de vasos sanguíneos dentro de los tejidos es el mayor reto para la ingeniería de tejidos. Se puede usar angiogénesis para crear redes capilares para tejidos blandos y musculoesqueléticos mientras que se están desarrollando redes vasculares con bioingeniería y usando principios de microfluidos para órganos sólidos como el hígado y el pulmón.

La expansión y diferenciación *in vitro* de las células progenitoras hacia células específicas de tejido sigue siendo un hito importante. Esto incluye la optimización de los diferentes tipos celulares y proporciones para cada tejido para su función a largo plazo. Las condiciones necesarias para su cultivo *in vitro* y la logística de preimplantación, como la distribución y el almacenaje, apenas están comenzando a abordarse para tejidos complejos.

### LECTURAS ADICIONALES

- BADYLAK SF et al: Extracellular matrix as a biological scaffold material: Structure and function. *Acta Biomater* 5:1, 2009
- GRAYSON WL et al: Biomimetic approach to tissue engineering. *Semin Cell Dev Biol* 20:665, 2009
- HOGANSON DM et al: Tissue engineering and organ structure: A vascularized approach to liver and lung. *Pediatr Res* 63:520, 2008
- KHADEMOSSEINI A et al: Progress in tissue engineering. *Sci Am* 300:64, 2009
- OTT HC et al: Perfusion-decellularized matrix: Using nature's platform to engineer a bioartificial heart. *Nat Med* 14:213, 2008
- SACKS MS et al: Bioengineering challenges for heart valve tissue engineering. *Annu Rev Biomed Eng* 11:289, 2009

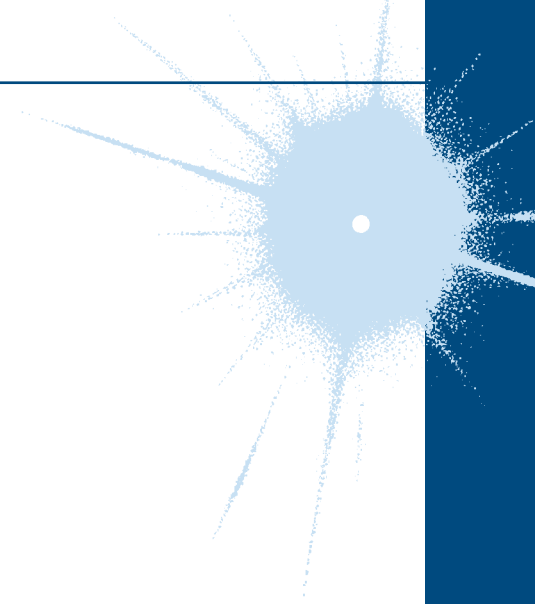




# PARTE 5

## Envejecimiento

<b>70</b>	Demografía mundial del envejecimiento . . . . .	556
<b>71</b>	Biología del envejecimiento . . . . .	562
<b>72</b>	Problemas clínicos del envejecimiento . . . . .	570



## CAPÍTULO 70

## Demografía mundial del envejecimiento

Richard Suzman  
John G. Haaga

El envejecimiento de la población está transformando al mundo de manera notable y fundamental. Las distribuciones por edad de las poblaciones se modificaron y seguirán cambiando de manera radical por efecto de la declinación persistente de las tasas de fecundidad y la reducción de las tasas de mortalidad (cuadro 70-1). Esta transformación, que se conoce como “transición demográfica”, también se acompaña de una transición epidemiológica, en la cual las enfermedades crónicas no transmisibles se convierten en las causas principales de muerte y son las que contribuyen en mayor medida a la carga de enfermedad y discapacidad. Un fenómeno concomitante al envejecimiento poblacional es el cambio de los índices clave que hacen referencia a la “dependencia” en sus distintas expresiones: la proporción que existe entre los adultos que pertenecen a la fuerza laboral y aquéllos que de manera característica no son parte de ella, como recién nacidos y lactantes, niños, “adultos mayores jóvenes” retirados (quienes aún se encuentran activos en muchos ámbitos que difieren del trabajo remunerado) y las personas de edad avanzada. El envejecimiento global afectará el crecimiento económico, la migración, los patrones laborales y de retiro, las estructuras familiares, los sistemas de pensión y salud, e incluso el comercio y la posición que tienen las naciones entre sí. Tanto las cantidades (la dimensión de un grupo de edad) como los índices (la proporción que existe entre el grupo de edad que integra la fuerza laboral y sus dependientes, como los jóvenes y los retirados o la proporción que hay entre niños y personas mayores) resultan importantes. El tamaño de los grupos de edad en la población podría tener influencia sobre el número de camas que se requieran para hospitalización, en tanto el índice entre los niños y las personas mayores tiene capacidad de modificar la demanda relativa de pediatras y geriatras.

Mientras que el aumento de la esperanza de vida, la cual deriva de una serie de victorias sociales, económicas, de salud pública y médicas sobre la enfermedad, puede considerarse en buena medida un logro que corona al último siglo y medio, la prolongación del tiempo de la vida aunada a los cambios en el tamaño de los grupos con dependencia en relación con aquél de la fuerza laboral, dan lugar a retos formidables a largo plazo.

La velocidad a la que ocurre el cambio va en aumento. En los países donde la transición demográfica comenzó antes, el proceso fue más lento: Francia necesitó 115 años para que la proporción entre el grupo de 65 años y más se incrementara desde siete hasta 14% respecto de la población total y Estados Unidos pronto completará este mismo proceso en 69 años. Sin embargo, en las naciones en que la transición comenzó más tarde, el proceso se verifica con mucha mayor rapidez: a Japón le tomó 26 años que su población de 65 o más años de edad pasara de siete a 14%, en tanto se proyecta que China y Brasil sólo requerirán 24 años.

En algún momento alrededor del año 2020, por vez primera, se espera que el número de personas de 65 años de edad o mayores en el mundo exceda el de niños menores de cinco años de vida. Hacia la mitad del siglo xx, el grupo de menores de cinco años de edad constituía casi 15% de la población total y el grupo de 65 años o más correspondía a 5%. Se necesitaron cerca de 70 años para que estos dos grupos tuvieran una misma proporción. Sin embargo, las predicciones poblacionales indican que se requerirán tan sólo 30 años más para que el grupo de 65 años o más constituya el 15% y para que el grupo más joven conforme el 5%. Debe esperarse que hacia la mitad de su carrera, los estudiantes de medicina en casi todos los países se encuentren practicando en poblaciones mucho más viejas. La preparación para enfrentar estos cambios necesita comenzarse con muchos decenios de antelación y los costos y

las penalizaciones si se retrasa quizá sean muy altos. Mientras algunos gobiernos ya iniciaron la planeación a largo plazo, muchos, si no es que la mayoría, aún no comienzan a hacerlo.

## ANTECEDENTES

El envejecimiento poblacional en todo el mundo durante las décadas recientes siguió un patrón bastante similar, el cual inició con el decremento de la mortalidad de recién nacidos, lactantes y niños, que precedió a una declinación de la fecundidad; en fases posteriores, también disminuyó la mortalidad de los grupos de edad avanzada. La reducción de la fecundidad comenzó desde los primeros años del siglo xx en Estados Unidos y Francia y, hacia la mitad del siglo xix, se había extendido al resto de Europa y Norteamérica, así como algunas regiones del este de Asia. A partir de la Segunda Guerra Mundial, la fecundidad comenzó a disminuir en el resto de las regiones del mundo. De hecho, más de la mitad de la población mundial habita ahora en países o provincias en los que las tasas de fecundidad se ubican por debajo del nivel de sustitución, de poco más de dos nacidos vivos por mujer. Las tasas de mortalidad también comenzaron a modificarse durante el siglo xix, con lentitud relativa al inicio, en Europa occidental y en Norteamérica. Al principio, los cambios fueron más evidentes en los grupos de menos edad. Las mejorías en cuanto a la provisión de agua y el manejo de desechos, así como de la nutrición y las características de la vivienda, generaron la mayor parte de los avances previos a 1940, fecha desde la cual los antibióticos y las vacunas, así como la instrucción creciente de las madres, comenzaron a tener un efecto más intenso. Desde la mitad del siglo xx, la “revolución de los niños” comenzó a expandirse hacia todo el mundo. Los niños en casi todos los sitios del planeta tienen mucha mayor probabilidad de vivir hasta los años tardíos de la edad mediana en comparación con lo que ocurría en las generaciones anteriores.

En especial casi desde 1960, la mortalidad en grupos de edad más avanzada comenzó a disminuir en casi todos los países desarrollados. Esta mejoría fue consecuencia sobre todo de los avances en la atención de la cardiopatía y las apoplejías, así como del control de entidades patológicas, como la hipertensión y la hipercolesterolemia, que desencadenan trastornos circulatorios. En algunos lugares del mundo, las tasas de tabaquismo se redujeron y este decremento permitió una incidencia más baja de muchos cánceres, cardiopatías y apoplejías.

La disminución inicial de la fecundidad hizo que los grupos de mayor edad comenzaran a integrar una fracción más grande de la población total. La reducción en la mortalidad de los adultos y las personas de la tercera edad contribuyó a las fases posteriores de este proceso. La esperanza de vida al nacer (la edad promedio hasta la cual se espera que una persona sobreviva en las condiciones de mortalidad que prevalecen en el momento del nacimiento) se calcula cercana a 28 años en la Grecia antigua, quizá 30 años en la Bretaña medieval y menos de 25 años en la colonia de Virginia en Estados Unidos. En esta última, la esperanza de vida se incrementó con lentitud durante el siglo xix, hasta alcanzar 49 años para las mujeres caucásicas en 1900. Los varones de raza blanca tenían una esperanza de vida dos años menor que las mujeres de raza blanca, en tanto los estadounidenses de raza negra tenían una esperanza de vida 14 años menor que los caucásicos en 1900. Hacia los primeros años del siglo xxi, la esperanza de vida en Estados Unidos había mejorado de manera notable para todos, con una brecha más amplia entre los géneros y diferencias raciales menores que al inicio del siglo anterior: en 2006, 76 años para los varones de raza blanca, 81 años para las mujeres caucásicas, así como 70 y 76 años para los varones y las mujeres de raza negra, respectivamente.

En fases posteriores de la transición demográfica, la mortalidad declinó en los grupos de edad más avanzada, lo cual aumentó las poblaciones  $\geq 65$  años de vida y de los sujetos de edad avanzada, aquéllos de más de 85 años. La migración también puede modificar el envejecimiento poblacional. La llegada de inmigrantes jóvenes con tasas de natalidad más altas pueden tornar más lento (mas no detener) el proceso, como lo que ocurre en Estados Unidos y Canadá; de igual manera, la emigración de los jóvenes que dejan a sus parientes mayores puede acelerar el envejecimiento de la población, como se observa en muchas regiones rurales del mundo. Las guerras y las pandemias, como la del sida, también son susceptibles de modificar la composición de los grupos de edad al diezmar ciertos grupos de adultos.



**CUADRO 70-1** Indicadores específicos del envejecimiento poblacional, cálculos para 2009 y proyecciones para 2050; regiones y países seleccionados

	Población ≥60 años de edad (millones)		Porcentaje de población ≥60 años de edad		Esperanza de vida al nacer		Esperanza de vida a los 60 años de edad		Índice de apoyo a personas de edad avanzada <sup>a</sup>	
	2009	2050	2009	2050	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres	2009	2050
<b>Mundo</b>	737	2008	11	22	65.4	69.8	18.1	21.2	9	4
Regiones más desarrolladas	264	416	21	33	73.6	80.5	19.6	23.7	4	2
Regiones menos desarrolladas	473	1 592	8	20	63.9	67.4	17.3	19.6	11	4
Regiones con el desarrollo más bajo	43	185	5	11	54.7	57.2	15.3	16.8	17	9
<b>África</b>	53.8	212.8	5	11	52.9	55.3	15.2	17.1	16	9
Egipto	6.0	24.8	7	19	68.3	71.8	16.2	18.3	14	5
Tanzania	2.1	8.4	5	8	54.6	56.2	16.1	17.6	17	13
Kenia	1.6	7.9	4	9	53.7	54.5	16	17.8	21	11
Nigeria	7.6	27.7	5	10	47.3	48.3	14.5	15.7	17	11
Sudáfrica	3.6	8.1	7	14	49.9	53.2	13.6	17.8	14	7
<b>Asia</b>	399.9	1 236.1	10	24	67.1	75.7	17.6	20.3	10	4
China	160.2	440.4	12	31	71.3	74.8	18.2	20.7	9	3
Japón	37.8	44.9	30	44	79	86.2	22.1	27.8	3	1
República de Corea	7.3	18.0	15	41	75.9	82.5	19.7	24.6	7	2
India	88.6	315.6	7	20	62.1	65	16	17.9	13	5
Pakistán	11.1	49.8	6	15	66	66.7	17.6	18.4	15	7
Indonesia	20.2	71.6	9	25	68.7	72.6	16.5	18.5	11	3
Australia	4.1	8.5	19	30	79.1	83.8	22.3	25.8	5	3
Nueva Zelanda	0.8	1.6	18	29	78.2	82.2	21.6	24.7	5	3
<b>Europa</b>	158.5	236.4	22	34	71.1 <sup>b</sup>	79.1 <sup>b</sup>	18.3	22.6	4	2
Federación Rusa	25.0	36.8	18	32	60.3	73.1	14.3	19.2	6	3
Reino Unido	13.8	20.9	22	29	77.2	81.6	20.4	24	4	3
Italia	15.8	22.3	26	39	78.1	84.1	21.5	25.9	3	2
Alemania	21.1	27.9	26	40	77.1	82.4	20.4	24.6	3	2
Francia	14.1	22.0	23	33	77.6	84.7	21.6	26.6	4	2
<b>América</b>										
Estados Unidos	56.2	110.5	18	27	76.9	81.4	21.2	24.6	5	3
Canadá	6.5	14.1	20	32	78.3	82.9	21.7	25.2	5	2
México	10.0	36.4	9	28	73.8	78.6	20.6	22.9	10	3
Argentina	5.9	12.7	15	25	71.6	79.1	18.1	23	6	3
Brasil	19.1	64.0	10	29	68.7	76	19.5	22.4	10	3

<sup>a</sup> La *United Nations Population Division* define el índice de apoyo a mayores como la proporción entre el número de personas ≥65 años de edad y cada 100 personas de entre 15 y 65 años de vida.

<sup>b</sup> La ONU incluye todas las regiones europeas en sus estadísticas generales; la esperanza de vida al nacer para los varones varía desde 63.8 años en Europa oriental hasta 77.4 años en Europa occidental. Para las mujeres, varía de 74.8 a 83.1 años en Europa oriental.

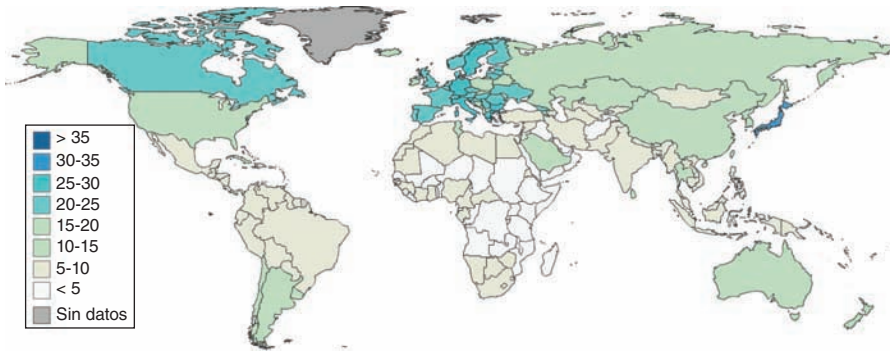
**Fuente:** United Nations Population Division, *World Population Ageing 2009*.

### ENVEJECIMIENTO POR REGIONES: CANTIDADES Y PORCENTAJES DE POBLACIÓN >60 AÑOS DE EDAD

Las distintas regiones del mundo se encuentran en fases diversas de la transición demográfica (fig. 70-1). De una población mundial de 6.8 miles de millones en 2009, cerca de 11% correspondía a >60 años de vida y Japón (30%) y Europa (22%) eran las regiones con personas de mayor edad (Alemania, Italia y Suecia tienen los porcentajes más altos, de 25 a 26%) y Estados Unidos y Canadá poseen 21 y 20% de esa población, respectivamente. El porcentaje de población >60 años de edad en Estados Unidos ha permanecido por debajo de los valores de Europa,

tanto por la existencia de tasas de fecundidad un poco mayores como por las tasas más altas de inmigración. Algunos países del Caribe y Latinoamérica tienen en promedio una población >60 años de edad de 10%, mientras que naciones, como Uruguay, Cuba y Argentina, poseen porcentajes de 15 a 18%. Asia cuenta con una población >60 años de 10% y los gigantes poblacionales se acercan al promedio: China (12%), Indonesia (9%) e India (7%). Los países del Medio Oriente y África tienen la fracción más baja de adultos mayores (5% o menos).

Con base en los cálculos de la *United Nations Population Division*, 737 millones de personas tenían más de 60 años de edad en 2009 y, de ellas, 264 millones vivían en naciones más desarrolladas y 473 millones lo



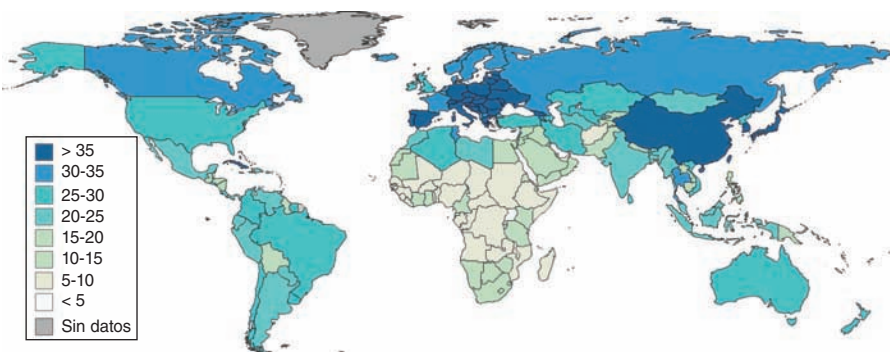
**Figura 70-1** Porcentajes de poblaciones nacionales de 60 años de edad o más, en 2010. (Tomada de US Census Bureau, International Database. StatPlanet Mapping Software.)

hacían en países menos desarrollados (43 millones de estas últimas en las naciones con el menor desarrollo, según la clasificación de las Naciones Unidas). Los países con las poblaciones más numerosas de individuos  $\geq 60$  años eran China (160 millones), India (89 millones) y Estados Unidos (56 millones).

**CANTIDADES: PROYECCIONES DEL TAMAÑO DE LA POBLACIÓN**

Las proyecciones de población recurren a las tasas esperadas de fecundidad, mortalidad y migración y deben considerarse imprecisas cuando se hacen cálculos a 40 años o más. A pesar de esto, la población que tendrá 60 años o más en el 2050 ya nació y sobrevivió la infancia hacia el año 2010, de manera que la incertidumbre en torno a su cantidad (a diferencia de lo que ocurre respecto de su proporción con la población total que existirá) no es grande. Si se comparan los mapas mundiales de 2010 (fig. 70-1) y de 2050 (fig. 70-2), resulta evidente que los países con ingreso medio y bajo en Latinoamérica, Asia y gran parte de África comenzarán a formar parte de la categoría “de edad avanzada”. Para los cuatro decenios que transcurrirán entre 2010 y 2050, la *United Nations Population Division* proyecta que la población mundial  $\geq 60$  años casi se triplicará para llegar a 2.01 miles de millones y que crecerá más de cuatro veces en las regiones con desarrollo más bajo. Se proyecta que la población  $\geq 60$  años de edad en China llegará a 440 millones, en la India a 316 millones y en Estados Unidos a 111 millones. En los siguientes 40 años, se espera que la mediana de edad de la población mundial aumente 10 años.

Hoy en día, la esperanza de vida al nacer se calcula de 65.4 años para varones y 69.8 para mujeres en todo el mundo y las cantidades correspondientes para las regiones con más desarrollo son de 73.6 y 80.5 años. La esperanza de vida en los países con el desarrollo más bajo promedia sólo 57.2 años para mujeres y 54.7 para varones. La esperanza de vida al nacer recibe influencia intensa de la mortalidad neonatal e infantil, que es bastante mayor en naciones pobres. Al avanzar la edad, la diferencia entre los países ricos y los pobres se reduce; de esta manera, mientras las mujeres que llegaron a los 60 años de edad en las naciones desarrolladas



**Figura 70-2** Porcentajes de poblaciones nacionales  $\geq 60$  años de edad en el 2050 (proyecciones). (Tomada de US Census Bureau, International Database. StatPlanet Mapping Software.)

pueden esperar vivir 23.7 años más en promedio, aquéllas de la misma edad en países pobres tienen posibilidad de vivir 16.8 años adicionales en promedio, una diferencia significativa, pero no tan notoria como la que se refiere a la esperanza de vida al nacer. En las naciones con el producto interno bruto *per capita* más bajo, la esperanza de vida guarda una relación positiva intensa con esta medida de desarrollo económico, pero luego la pendiente de la relación muestra aplanamiento; para los países con ingreso promedio  $> 20\,000$  dólares estadounidenses por año, la esperanza de vida no guarda relación estrecha con el ingreso. Para cada nivel de desarrollo económico, existe una variación significativa de la esperanza de vida, lo cual indica que muchos otros factores influyen sobre ella.

Japón, Francia, Italia y Australia tienen en la actualidad una esperanza de vida que se ubica entre las más altas del mundo, en tanto Estados Unidos se encuentra atrás de otros países de ingreso alto casi desde 1980, en especial en el caso de las mujeres de raza blanca. Las causas de este retraso se están estudiando, pero los años de tabaquismo activo acumulados al momento en el que los individuos alcanzan la edad avanzada parecen desempeñar un papel importante.

**CRECIMIENTO DE LA POBLACIÓN ANCIANA (PERSONAS  $> 85$  AÑOS DE EDAD)**

Una característica moderna del envejecimiento poblacional es el aumento casi explosivo de la cantidad de personas a quienes hace referencia como personas de edad avanzada por su grupo de edad y que se define de manera variable con base en los 80 o los 85 años de vida. Este grupo de edad cuenta con la carga más alta de enfermedad degenerativa no transmisible y discapacidad relacionada. Hace 30 años, tal grupo atraía poca atención debido a que se encontraba oculto entre la población mayor general en casi todos los informes estadísticos; por ejemplo, el *Census Bureau* de Estados Unidos lo integraba a la categoría de 65 años o más. La reducción de la mortalidad en personas de edad más avanzada aunada a la supervivencia hasta una edad mayor de las cohortes de nacimiento condujo al crecimiento rápido de la población anciana. Se predice que este grupo de edad crecerá a una velocidad significativamente mayor que la población  $\geq 60$  años de vida; un cálculo indica que los 102 millones de personas  $\geq 80$  años de edad se incrementará hasta casi 400 millones hacia el año 2050 (cuadro 70-2). Los aumentos proyectados son impresionantes: la población  $\geq 80$  años en China podría elevarse de 18 a 101 millones; en India, de ocho a 43 millones; en Estados Unidos, de 12 a 32 millones y, en Japón, de ocho a 16 millones. El número de personas que viven más de 100 años está creciendo a una velocidad incluso más alta.

**EL FUTURO DE LA ESPERANZA DE VIDA**

Los miembros de la población que quizá lleguen a los 80 años de edad o más en el 2050 son los que tienen hoy en día 40 años o más. Así, las cantidades reales de personas que alcanzarán los 80 años o más en el 2050 dependerán casi de manera exclusiva de las tasas de mortalidad en adultos y adultos mayores en los siguientes 40 años. La historia que configura la reducción de la mortalidad y el aumento de la esperanza de vida sugiere que las mejorías en el estándar de vida (las cuales incluyen aumento y optimización de la calidad de la instrucción académica, así como mejor nutrición aunada a los avances en salud pública que derivan de la comprensión de la teoría patogénica de la enfermedad) fueron sus causas iniciales y que los avances médicos (como el uso de antibióticos y el conocimiento más profundo acerca de los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares y circulatorias)

**CUADRO 70-2** Cálculos (2009) y proyecciones (2050) de la población  $\geq 80$  años de edad: regiones y países seleccionados

	Población $\geq 80$ años de edad (miles)	
	2009	2050
<b>Mundo</b>	101 873	394 663
Regiones más desarrolladas	51 827	120 982
Regiones menos desarrolladas	50 046	273 771
Regiones con el desarrollo más bajo	3 282	18 221
<b>África</b>	4 136	21 042
Kenia	151	686
Congo	20	65
Tanzania	164	810
Sudáfrica	277	1 226
<b>Asia</b>	45 235	227 916
China	18 463	101 354
Japón	7 693	15 864
República de Corea	895	5 618
India	7 754	42 583
Pakistán	1 041	6 156
Indonesia	1 670	11 515
Australia	814	2 587
Nueva Zelanda	147	472
<b>Europa</b>	29 994	66 147
Federación Rusa	3 986	6 984
Reino Unido	2 869	6 235
Italia	3 486	7 670
Alemania	4 096	9 926
Francia	3 324	7 634
<b>América</b>		
Estados Unidos	11 894	31 501
Canadá	1 282	4 302
México	1 477	7 944
Argentina	1 030	2 692
Brasil	2 754	14 133

Fuente: United Nations Population Division, *World Population Ageing 2009*.

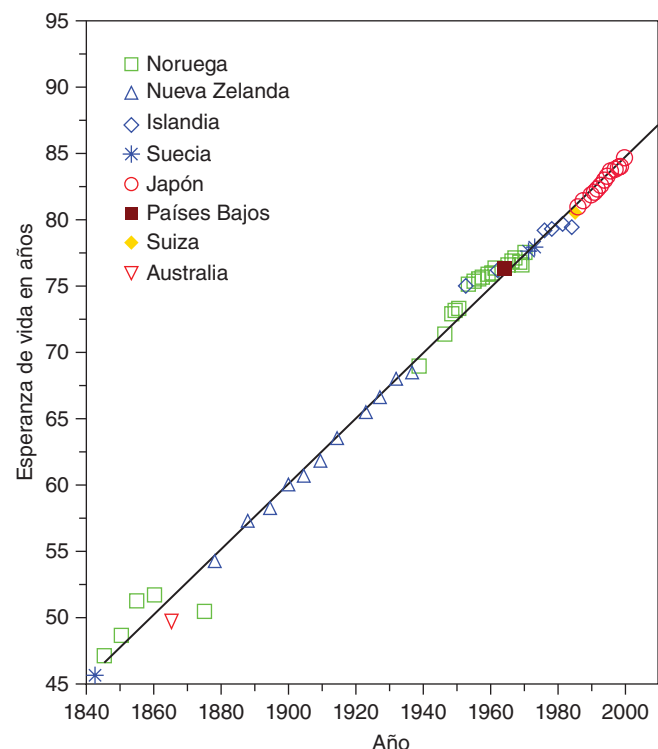
rias) sólo participaron en el periodo posterior a la Segunda Guerra Mundial, en tanto los avances principales en relación con la enfermedad cardiovascular se verificaron tan sólo en los últimos decenios. Los avances relacionados con el logro académico de generaciones subsiguientes se señalan como el origen de gran parte del progreso en cuanto a la mortalidad infantil durante el siglo pasado, toda vez que las mujeres con instrucción tenían más probabilidad de comprender y sacar ventaja de las medidas para reducir la infección. Los efectos del progreso continuo seguramente también se observarán en los decenios por venir, puesto que el logro educativo se vincula con la mejoría de la salud y la supervivencia hasta una edad más avanzada. Entre los países, varía el grado de instrucción con el que contarán sus cohortes “futuras de ancianos”. En

particular, China tendrá una población de edad avanzada con más instrucción en el 2050 (con más de 66% de la población  $\geq 65$  años de vida con secundaria completa) que en el 2000 (cuando sólo 10% de la población mayor contaba con estudios de nivel secundaria). En Estados Unidos y en otros países ricos, este cambio ya ocurrió en gran medida; las transformaciones en cuanto al logro académico en su población anciana serán menos notorios en el futuro.

Si se hace a un lado la posibilidad de que enfermedades infecciosas nuevas arrasasen con poblaciones, como lo hizo el sida en algunos países africanos, los debates relativos a la esperanza de vida en el futuro girarán en torno al equilibrio y la influencia de factores de riesgo, como la obesidad, la posibilidad de reducir el número de muertes por causas actuales como el cáncer, la cardiopatía y la diabetes, el hecho de que exista algún límite natural para la esperanza de vida y la posibilidad distante pero no nula de que la ciencia encuentre una forma de disminuir la velocidad en que se presentan los procesos elementales de envejecimiento.

Mientras algunos asignan límites naturales a la esperanza de vida en el ser humano, éstos ya fueron rebasados con cierta regularidad y a edades mucho más avanzadas en los países líderes en esperanza de vida y, al parecer, hay poca evidencia de que se aproxime alguna asíntota. De hecho, un descubrimiento sorprendente fue que la esperanza de vida en el país líder durante el último siglo y medio, siendo muchas naciones las que fueron líderes en diferentes periodos, puede representarse casi de manera perfecta con una línea recta, en la cual el incremento en las mujeres mostró una elevación constante e impresionante de tres meses por año o 2.5 años por decenio (fig. 70-3). Ningún país mantuvo el mismo paso de avance todo el tiempo, pero esta tendencia lleva a cuestionar la noción de que el incremento deba desacelerarse, por lo menos en el futuro cercano.

Persiste gran diversidad de condiciones de salud entre y al interior de las poblaciones de distintas naciones. No existe algo que sea inevitable en relación con la transición de la mortalidad (en varios países africanos, la prevalencia del sida fue suficiente para hacer que la esperanza de vida cayera bajo los niveles que tenía en 1980). Si bien ninguna cifra ha alcanzado hasta el momento una escala que rivalice con la epidemia de sida, los brotes periódicos de virus nuevos de la influenza o los agentes “infecciosos nuevos” recuerdan que las enfermedades infecciosas



**Figura 70-3** Esperanza de vida en los países más desarrollados, del año 1800 al 2000, mujeres. (Tomada de J Oeppen, JW Vaupel: *Science* 296:1029, 2002.)



podrían retomar el control. El avance contra la enfermedad crónica también puede revertirse: en Rusia y en otros países que formaban parte de la Unión Soviética antes de 1992, la esperanza de vida para los varones fue declinando hasta alcanzar hoy en día niveles inferiores a los correspondientes a varones en el sureste de Asia. Gran parte de la diferencia observada entre los varones rusos y los de Europa occidental puede explicarse por la existencia de tasas más altas de cardiopatía y lesiones entre los primeros.

### ÍNDICES DE DEPENDENCIA Y PROVISIÓN DE LA ATENCIÓN

Los índices entre grupos de edad distintos generan indicadores crudos, pero útiles, de las necesidades potenciales de recursos y la disponibilidad de éstos. Un grupo de índices, que se designa de manera diversa como de dependencia o de apoyo, compara a los grupos de edad que tienen más probabilidad de pertenecer a la fuerza laboral con aquéllos que de manera característica presentan dependencia de la capacidad productiva de los primeros (los jóvenes y las personas de edad avanzada o tan sólo estos últimos). Un índice utilizado con frecuencia es la relación entre la cantidad de personas de 15 a 64 años de edad y el de aquéllas  $\geq 65$  años. Incluso si muchos sujetos en algunos países no ingresan a la fuerza laboral sino hasta una edad bastante mayor que los 15 años, se retiran antes de los 65 años o trabajan más allá de esta edad, los índices resumen hechos importantes, en especial en aquellas naciones donde el apoyo financiero para quienes se retiran se vuelve parcial o deriva sobre todo de quienes aún pertenecen a la fuerza laboral, a través ya sea de un sistema formal de pensiones o de la familia. Mientras que muchos países, entre los que se encuentran China y casi todos los de África, no cuentan con sistemas formales de pensiones, excepto para sectores especializados como el gubernamental, en Europa las pensiones públicas son bastante generosas y enfrentan los cambios notables de los índices de dependencia. En los siguientes 40 años, Europa occidental enfrentará una caída de dicho índice desde cuatro a dos. En otras palabras, mientras en términos crudos hoy en día existen cuatro trabajadores que respaldan las pensiones y otros costos para cada persona de edad avanzada, en el 2050 sólo existirán dos. China se hallará frente a una caída incluso más evidente, de nueve personas en edad laboral hasta tres, al tiempo que en Japón la declinación será de tres a uno. Incluso en la India, que se proyecta se convertirá en el país más populoso, la declinación tiene una pendiente muy marcada, de 13 a cinco.

El decrecimiento notable del número de trabajadores respecto del de personas mayores (de manera independiente a la forma en que se identifiquen), se ubica en el punto culminante del reto económico del envejecimiento de la población. Los años adicionales de vida, que pudieran considerarse el logro máximo de la Medicina y la salud pública en los últimos 150 años, tienen que financiarse. El modelo económico del ciclo de vida asume que la gente se mantiene productiva desde la perspectiva económica durante una cantidad limitada de años y que lo que deriva de su trabajo durante ese periodo debe distribuirse para financiar su consumo durante sus años con menos productividad económica, ya sea al interior de las familias o en instituciones, como las del Estado, para contar con provisión para los jóvenes, las personas de edad avanzada y los enfermos. Se cuenta con muchas maneras para responder al reto del periodo creciente de dependencia, que incluyen el incremento de la productividad de quienes pertenecen a la fuerza laboral, el aumento del ahorro, la reducción del consumo, el incremento del número de años que se trabajan en especial mediante la postergación de la edad para el retiro, el aumento de las contribuciones productivas voluntarias distintas a las monetarias en el grupo de personas retiradas, así como la inmigración de cantidades muy altas de trabajadores jóvenes hacia los países "viejos". Están aumentando las presiones en cuanto a postergar las edades para el retiro en los países industrializados y para reducir los beneficios. Sin embargo, ninguna de estas medidas puede soportar la carga completa de adaptación ante el envejecimiento poblacional, puesto que los cambios tendrían que ser tan intensos e implicarían tantos que serían imposibles desde la perspectiva política. Es más viable alguna combinación de estas medidas.

La salud y la capacidad para el desempeño laboral y en la vida cotidiana de la población interactúan con estos índices poblacionales de forma relevante. Las habilidades física y cognitiva para continuar laborando a

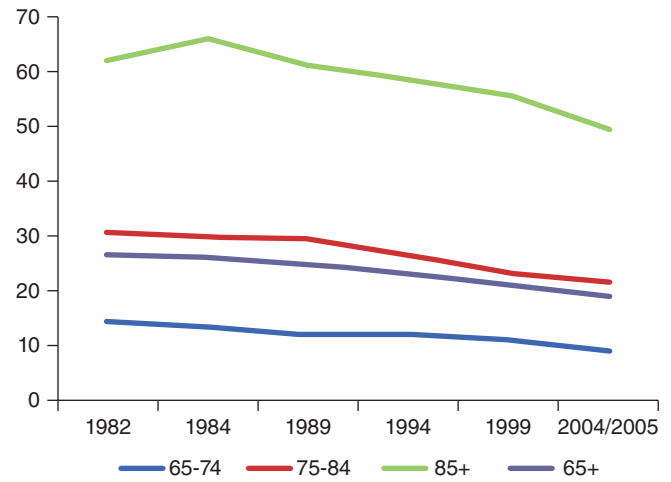


Figura 70-4 Prevalencia de discapacidad, distintos años entre 1982 y 2005, según el grupo de edad entre  $>65$  años de edad de Estados Unidos. (Adaptada de KG Manton et al; *Proc Natl Acad Sci U S A.* 103;18374, 2006.)

una edad más avanzada resulta crucial si se posterga la edad para el retiro. De manera similar, la provisión de cuidados muchas veces requiere una resistencia física y emocional intensa. Por otra parte, las poblaciones añosas más saludables requieren menos provisión de cuidados y servicios médicos. Hace sólo dos decenios, la visión que prevalecía sobre el envejecimiento era bastante pesimista. Los epidemiólogos sostenían que en tanto la Medicina moderna pudiera mantener viva a la gente mayor, no había nada que pudiera hacerse para prevenir, retrasar o tratar en grado sustancial las enfermedades crónicas degenerativas de las personas mayores. El resultado sería que cada vez se evitaría un número mayor de muertes en personas añosas con enfermedades crónicas y la consecuencia sería la acumulación de estos individuos discapacitados con enfermedad crónica. De manera sorprendente, entre 1984 y casi el año 2000, la prevalencia de discapacidad en la población  $\geq 65$  años de edad en Estados Unidos se redujo cerca de 25%, lo cual sugiere que en este sentido el envejecimiento es más plástico que lo que se pensaba (fig. 70-4). Aún no se conocen todas las causas de esta variación importante en cuanto a la discapacidad, pero se sabe que contribuyen los niveles crecientes de instrucción, el tratamiento más adecuado de las enfermedades cardiovasculares y las cataratas, la disponibilidad más amplia de equipo de asistencia, así como las ocupaciones con menos demanda física. Un cálculo muestra que si la tasa de mejoría puede mantenerse hasta el 2050, las cifras de discapacitados entre la población mayor podrían conservarse constantes de manera independiente al envejecimiento de todas las poblaciones. Por desgracia, cada vez existe una inquietud más intensa respecto de que el incremento rápido de las tasas de obesidad impedirá y quizá incluso revertirá esta tendencia tan positiva. Debido a la ausencia de datos comparables en otros países, resulta incierto el que esa misma mejoría de las tasas de discapacidad (o alguna desaceleración reciente) esté ocurriendo fuera de Estados Unidos; no obstante, hoy en día una red global de estudios longitudinales sobre envejecimiento, salud y retiro recupera datos para responder esa pregunta.

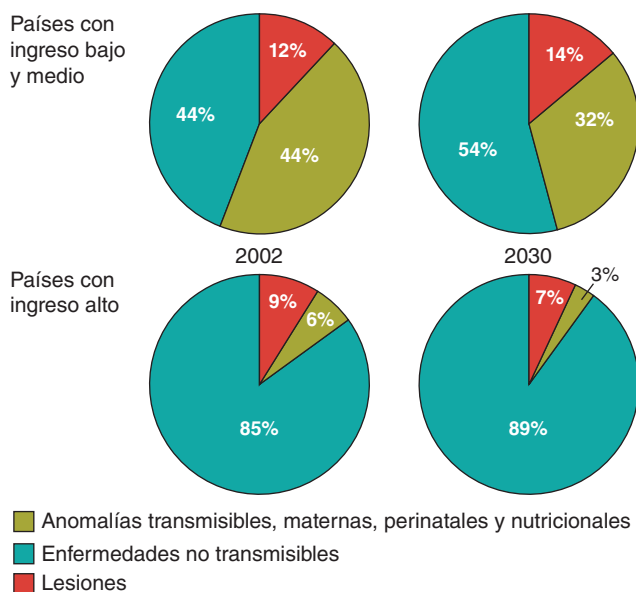
El envejecimiento poblacional y los cambios demográficos relacionados, que incluyen aquéllos de la estructura de la familia, también pueden tener efectos poderosos si bien indirectos por mediación de la "parte proveedora" y el financiamiento de la atención de la salud. En todos los países, los cuidados a largo plazo de los discapacitados y de los individuos con enfermedad crónica dependen en gran medida de cuidadores informales y casi siempre no remunerados (muchas veces esposas e hijos) y, cada vez con más frecuencia en los países más desarrollados, los cuidadores de los ancianos tienen edades que varían entre los 60 y 70 años. Aunque muchos varones proveen cuidados, en la población en general, la atención informal suele obtenerse de las mujeres. Debido a que tanto los varones como las mujeres viven más años que en el pasado, los "viejos más jóvenes" en casi todas las naciones tienen menos probabilidad de enviudar que antes. Sin embargo, puesto que las mujeres

viven más que los varones, existe una probabilidad más alta de que la falta de un esposo cuidador constituya un problema para las mujeres de edad avanzada. Tanto los varones como las mujeres tienen menos hijos a quienes recurrir para la atención informal, debido a la disminución mundial de las tasas de fecundidad. Una fracción creciente de varones mayores en Europa y Norteamérica se ha mantenido gran parte o toda su vida adulta lejos de sus hijos biológicos. Las tasas más bajas de fecundidad, el matrimonio tardío y el incremento de las tasas de divorcio entre sus hijos implica que la gente que se aproxima a la edad avanzada, tendrá menos probabilidad de contar o tener relaciones estrechas con sus hijas o sus nueras (las adultas que en el pasado se transformaban con más frecuencia en cuidadoras además de esposas). Las mujeres adultas que en el pasado aportaban atención sin compensación económica (y gran parte del resto del trabajo voluntario esencial) tienen ahora una posibilidad mayor que la previa de trabajar por un sueldo, de tal manera que disponen de menos horas para llevar a cabo actividades no remuneradas.

Por supuesto, estas tendencias demográficas y económicas amplias no definen adaptaciones sociales o respuestas políticas específicas. Es posible imaginar gran cantidad de respuestas distintas a los retos para proveer atención a los discapacitados: incremento de la dependencia de instituciones de salud para residencia y comunidades para vida asistida, “comunidades de retiro de formación natural” en las cuales los vecinos desempeñan muchas de las funciones que alguna vez se reservaron para los parientes cercanos, remuneración privada o incluso financiamiento público para compensar a los cuidadores familiares que antes no recibían remuneración (una reforma que ha probado ser muy popular en Alemania); éstas y otras respuestas al reto de la atención a largo plazo se están probando en países que envejecen y, sin duda, se necesitarán más.

### TRANSICIÓN EPIDEMIOLÓGICA (CAMBIOS EN LA CARGA DE ENFERMEDAD Y FACTORES DE RIESGO)

Los avances seculares en relación con la edad al momento de la muerte se acompañan de cambios en su causa. En general, la proporción de fallecimientos por enfermedades infecciosas y alteraciones relacionadas con el embarazo y el parto se redujo y aquélla debida a padecimientos crónicos no transmisibles, como las cardiopatías y las enfermedades cerebrovasculares, la diabetes, el cáncer y los trastornos neurodegenerativos relacionados con la edad (como los de Alzheimer y Parkinson) se incrementó de manera constante y se espera que la tendencia persista. En la **figura 70-5** se muestran los resultados de un proyecto comparativo internacional que recurrió a gran variedad de fuentes de información para obtener cálculos sobre la carga global de enfermedad al inicio del



**Figura 70-5** Causas principales de carga de enfermedad en distintas regiones del mundo en el 2002 y proyecciones hacia el 2030. (Adaptada de Mathers and Loncar.)

siglo, con proyecciones a años futuros con base en las tendencias recientes de prevalencia de enfermedad y tasas demográficas. La carga de enfermedad en estas gráficas de pastel constituye una medida compuesta, que toma en consideración tanto el número de muertes debidas a enfermedad o condición específica y el momento en que ocurre el fallecimiento (una muerte infantil representa una pérdida de más años potenciales de vida que la de una persona muy anciana). La muerte no es la única variante de evolución que importa; la mayor parte las enfermedades o estados patológicos generan discapacidad relevante y sufrimiento incluso cuando no provocan el deceso, de tal manera que esta medida de carga capta todas las evoluciones no letales mediante una ponderación estadística. Como se muestra en el **cuadro 70-3**, las “plagas modernas” de enfermedades crónicas no transmisibles ya se encuentran entre las causas principales de muerte prematura y discapacidad incluso en los países con ingreso bajo. Esto se debe a una mezcla de factores: tasas más bajas de fecundidad que implican menos muertes infantiles y de niños en las edades a las que comienza a existir susceptibilidad a las infecciones, número más alto de personas que alcanzan las edades mayores en que la incidencia de enfermedad crónica aumenta, así como

### CUADRO 70-3 Enfermedades y condiciones que generan la fracción más alta de la carga de enfermedad en los países de ingresos bajo, medio y alto

	Países de ingreso bajo	Países de ingreso medio	Países de ingreso alto
1	Infecciones de vías respiratorias bajas	Trastornos depresivos unipolares	Trastornos depresivos unipolares
2	Enfermedades diarreicas	Cardiopatía isquémica	Cardiopatía isquémica
3	VIH/sida	Enfermedad cerebrovascular	Enfermedad cerebrovascular
4	Paludismo	Accidentes de tránsito	Enfermedad de Alzheimer y otras demencias
5	Premadurez y peso bajo al nacer	Infecciones de vías respiratorias bajas	Trastornos por consumo de alcohol
6	Infecciones neonatales y otras	EPOC	Hipoacusia de inicio en la adultez
7	Asfixia y traumatismos durante el parto	VIH/sida	EPOC
8	Trastornos depresivos unipolares	Trastornos por consumo de alcohol	Diabetes mellitus
9	Cardiopatía isquémica	Errores de refracción	Cánceres de tráquea, bronquios y pulmones
10	Tuberculosis	Enfermedad diarreica	Accidentes de tránsito

**Nota:** para el análisis del concepto “carga de enfermedad”, se toman en consideración los años de vida que se pierden por efecto de la muerte prematura, así como el cálculo ponderado de los años que se vive con discapacidad, dolor o disfunción consecutivos a ciertos trastornos. Estos cálculos se integraron a partir de muchos sistemas de notificación nacionales, así como de censos especiales o sistemas de vigilancia y se hacen ajustes por efecto de la cobertura incompleta y las diferencias en los esquemas de información. En especial, en las personas de edad avanzada con afecciones crónicas múltiples resulta difícil, incluso para los médicos que se encuentran familiarizados con el caso específico, designar las causas subyacentes y las precipitantes. Por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer y otras demencias reciben un tratamiento muy diverso, al tiempo que los datos sobre causa de muerte tienen poca utilidad para el estudio de las tendencias y las diferencias en relación con la prevalencia de la demencia.

**Abreviatura:** EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

**Fuente:** World Health Organization 2008. *The Global Burden of Disease: 2004 Update*. © World Health Organization 2008. Consultada el 28 de febrero de 2011 en [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/2004\\_report\\_update/en/index.html](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html)

modificación frecuente de las tasas de incidencia por efecto de una exposición mayor al tabaco, las dietas occidentales y la inactividad. Se proyecta que las entidades patológicas no transmisibles, que una vez se miraron como “enfermedades de afluencia”, generen más de la mitad de la carga de enfermedad incluso en los países con ingresos bajo y medio hacia el año 2030 (fig. 70-5).

### RESUMEN

El envejecimiento de la población es un fenómeno global con implicaciones profundas a corto y largo plazos en relación con la salud y las necesidades de atención y, de hecho, sobre el bienestar económico y social de las naciones. El momento y el contexto en que ocurre el envejecimiento varían entre y al interior de las regiones y los países del mundo; las naciones industrializadas lograron una riqueza mayor antes de envejecer en grado significativo, en tanto muchas de las regiones con recursos bajos envejecerán antes de lograr una industrialización relevante. La variación tanto en el nivel poblacional como en el individual indica que existe un grado importante de flexibilidad para el envejecimiento exitoso, pero lograr responder a los retos requerirá un avance notable para la planeación y la preparación. El punto hasta el cual la investigación puede encontrar soluciones y reducir la discapacidad física y cognitiva en personas de edad avanzada constituirá un factor importante en cuanto a la forma en que los países se ajustarán a esta transformación fundamental de sus poblaciones y sociedades.

### LECTURAS ADICIONALES

- CUTLER D et al: The determinants of mortality. *J Econ Perspectives* 20:97, 2006
- KINSELLA K, HE W: US Census Bureau, International Population reports, P95/09-1, in *An Aging World: 2008*. Washington DC, Govt Printing Office 2009
- LOPEZ AD et al: The global and regional burden of disease and risk factors in 2001: Health priorities at the beginning of the millennium. *Lancet* 367:1747, 2006
- MATHERS CD, LONCAR D: Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 3:e442, 2006
- SAMIR KC et al: Projection of populations by level of educational attainment, age and sex for 120 countries for 2005-2050. *Demographic Research* 22:Article 15, 2010 (online at [www.demographic-research.org](http://www.demographic-research.org))
- SCHOENI RF et al: Why is late-life disability declining? *Milbank Q* 86:47, 2008
- United Nations Dept of International Economic and Social Affairs, Population Division (2010). *World Population Ageing 2009*. United Nations, NY, 2010
- VAUPEL JW: Biodemography of human ageing. *Nature* 464:536, 2010

## CAPÍTULO 71

# Biología del envejecimiento

George M. Martin

Gracias en gran parte a la fuerza del análisis genético realizado en organismos modelos como *Caenorhabditis elegans* (nematodo), *Drosophila melanogaster* (mosca de la fruta) y ratón de laboratorio, se han hecho grandes avances esclareciendo lo que se denomina modulaciones “públicas” del envejecimiento biológico intrínseco, es decir, el común de las acciones genéticas en diversos tipos taxonómicos que explican, en parte, la plasticidad del envejecimiento. Existen pistas indicando que cuando menos una de estas vías conservadas opera en nuestra propia especie. Tales observaciones, combinadas con las investigaciones de otras vías bioquímicas, una historia larga de investigación sobre los beneficios de las restricciones alimenticias (que recientemente comprende el resultado inicial sobre sus efectos beneficiosos sobre la conservación de la salud y la vida en un primate) (fig. 71-1) y los avances espectaculares en la genómica despiertan la posibilidad de que algún día podamos retrasar el inicio y la velocidad del envejecimiento. Estas intervenciones pueden prolongar la conservación de la salud y, por lo tanto, la longevidad funcional en gran parte de nuestra población. Sin embargo, dichos conocimientos nuevos aún se encuentran muy lejos de la versión clínica. Muchos investigadores incluso dudan de la importancia de estos hallazgos experimentales. Además, se necesita mucha más información sobre la fisiopatología del envejecimiento, principalmente en modelos de invertebrados que han proporcionado la mayor parte de los conocimientos sobre las modulaciones genéticas de la longevidad. También se necesitará información más detallada sobre la repercusión de la longevidad en lo que se puede describir como el “deterioro terminal” de la vida, que es la fase de la vida del ser humano donde se prolongan la movilidad y la fragilidad y se pierde la independencia. Estos deterioros terminales comprenden gran proporción de los costos en salud. Por últi-

mo, los conocimientos nuevos prometedores deben ser revisados por expertos en ética, economistas, sociólogos y científicos políticos, entre otros, sobre las repercusiones que tendrán en la sociedad las versiones clínicas de gran escala.

### DEFINICIONES DEL ENVEJECIMIENTO: FENOTIPOS DE LA SENECTUD

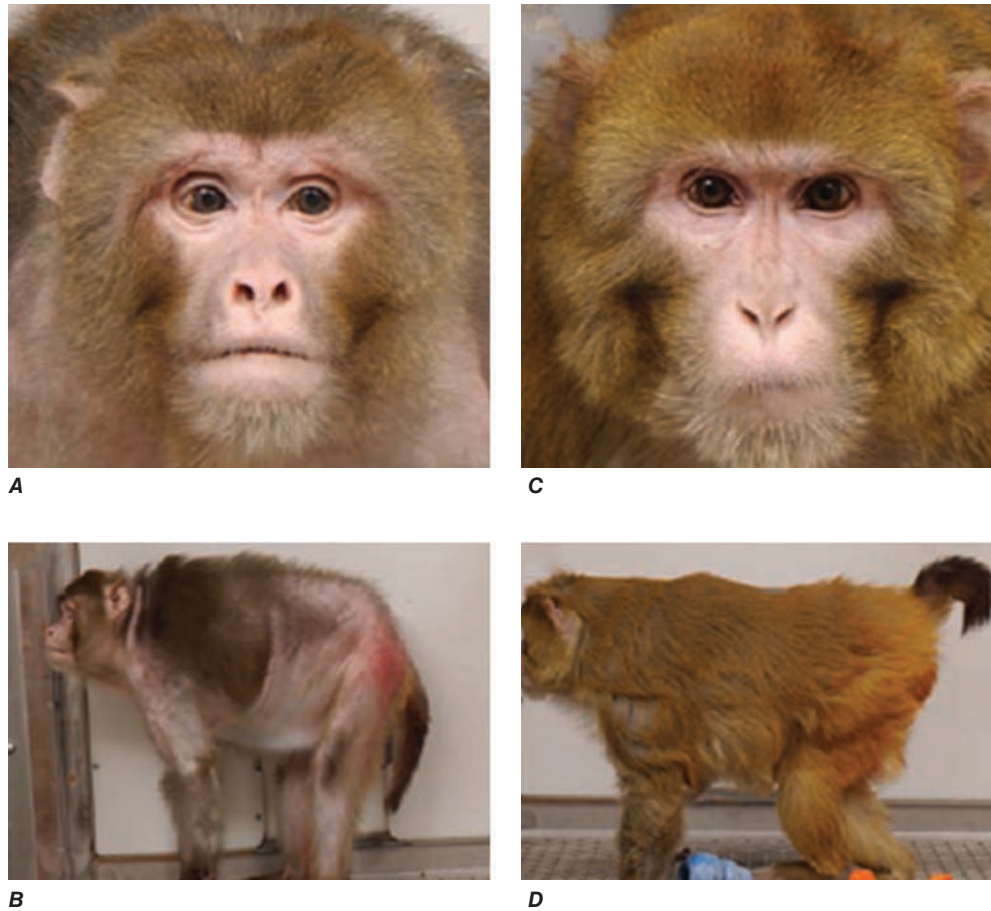
Los gerontólogos de mamíferos por lo general definen al envejecimiento en términos del deterioro gradual, insidioso y progresivo de la estructura y función (que abarca moléculas, células, tejidos, órganos y organismos) que comienza una vez que se alcanza la madurez sexual. Tales deterioros abarcan la línea germinativa y el cuerpo humano. En grandes poblaciones de individuos se observa un deterioro exponencial en la probabilidad de supervivencia. El individuo que envejece tiene una reacción menos satisfactoria a la lesión y cada vez más dificultad para mantener la homeostasis fisiológica; por lo tanto, es cada vez más vulnerable a una gran variedad de desajustes ambientales.

El envejecimiento biológico constituye el factor de riesgo principal de casi todos los trastornos geriátricos importantes, incluidas las demencias de tipo Alzheimer (DAT, *dementia of the Alzheimer type*), enfermedad de Parkinson, degeneración macular senil, cataratas oculares, presbicia, todos los tipos de aterosclerosis, diabetes mellitus tipo 2, insuficiencia cardíaca, sarcopenia, osteoporosis, osteoartritis, enfermedad degenerativa de los discos intervertebrales, inmunosenectud, hiperplasia prostática benigna y la mayor parte de los cánceres. Éstas y muchas otras enfermedades (cuadro 71-1) se conocen como fenotipos de la senectud.

### TEORÍA CLÁSICA DE LA EVOLUCIÓN BIOLÓGICA QUE EXPLICA POR QUÉ SE ENVEJECE

Una teoría convincente sobre la razón por la que se envejece fue diseñada con las contribuciones de los biólogos evolutivos, empezando por JBS Haldane. Haldane se preguntaba por qué ciertas enfermedades que empiezan durante la senectud, como la enfermedad de Huntington, son tan frecuentes en Inglaterra, quizá en el orden de uno por cada 1 000 en lugar de lo que se esperaría según la frecuencia de mutaciones de la línea germinativa, quizá de uno por 1 millón. Concluyó que la razón es que la





**Figura 71-1** Fotografías de un mono Rhesus (A, B) viejo (27.6 años de edad) con restricción calórica (CR) frente a un testigo de la misma edad (C, D). La longevidad promedio de los animales testigo en cautiverio es de 27 años y su longevidad máxima es de unos 40 años. La CR (30% de testigos alimentados a voluntad) empezó durante su madurez (entre 7 y 14 años). Los animales de restricción exhibie-

ron una mayor sensibilidad insulínica, menos grasa, mayor masa muscular y menos enfermedades (diabetes, neoplasias, cardiovasculares, atrofia cerebral). El análisis preliminar de las curvas de supervivencia concuerda con la longevidad más prolongada del grupo sometido a CR. (Reimpresión de RJ Colman y col: *Science* 235:201, 2001; con autorización.)

enfermedad había eludido la fuerza de la selección natural, ya que las variedades más frecuentes de la enfermedad no se manifiestan hasta que cesa la reproducción. En las poblaciones estructuradas según la edad (es decir, poblaciones que constan de individuos con gran variedad de edades), los grupos más jóvenes son los encargados de la mayor parte de la reproducción. La razón es que, desde el punto de vista histórico, pocos individuos escapan a los efectos de las infecciones, los depredadores, las privaciones alimenticias y los accidentes como para llegar a la edad avanzada. Por lo tanto, incluso los alelos favorables que actúan de manera tardía contribuyen poco a los acervos genéticos de las generaciones ulteriores. Peter Medawar amplió esta idea argumentando que existen numerosas mutaciones constitucionales de este tipo, idea que ahora se conoce como teoría de la “acumulación de mutaciones” del envejecimiento. (Éstas son mutaciones con las que uno nace, no mutaciones somáticas.) Según este argumento, la mayoría de las personas probablemente nace con determinada predisposición para sufrir ciertas enfermedades tardías. George C. Williams creó otra teoría importante conocida como “pleiotropía antagonista”. Este autor argumenta que probablemente existen numerosos alelos genéticos que fueron seleccionados por su capacidad para resaltar el potencial reproductor en etapas tempranas de la vida, pero que tienen efectos negativos en etapas tardías, cuando la fuerza de la selección natural ha disminuido de manera considerable. TBL Kirkwood estableció una conceptualización más general de las interrelaciones entre la reproducción y la longevidad (teoría del “cuerpo desechable”). William D. Hamilton ponderó la teoría evolutiva y Brian Charlesworth y Michael Rose la explicaron con detalle.

Quizá la mejor indicación de que el campo de la biogerontología finalmente ha madurado como ciencia es el hecho de que su teoría más apreciada, que ahora se denomina teoría evolutiva “clásica” se ha enfren-

tado a una serie de desafíos. En primer lugar, los demógrafos advirtieron que en la senectud extrema para organismos tan diversos como gusanos redondos, moscas de la fruta, moscas del Mediterráneo y seres humanos, la velocidad con que se debilita la fuerza de la selección natural disminuye. Una respuesta a este desafío importante (hipótesis del “capullo”) es que tales debilitamientos quizá son secundarios simplemente a la interrupción casi total de las actividades locomotoras al alcanzar una edad muy avanzada. Cuando las moscas dejan de volar y los gusanos dejan de moverse tienen menos oportunidades para lesionarse gravemente. Estas “mesetas” de la mortalidad a una edad avanzada son mucho menos sobresalientes en los seres humanos; quizá también se relacionan, cuando menos en parte, con una menor motilidad y una serie de tendencias mundanas como calefacción central, aire acondicionado y vacunas. Otro reto proviene de los genetistas, quienes han descubierto que, para nuestra sorpresa, muchas mutaciones de un solo gen prolongan de manera considerable la longevidad de la levadura de Baker, los nematodos y moscas de la fruta. Este tema ha sido explorado en forma más sistemática en *C. elegans*. En un metaanálisis de un grupo preliminar de tamices de RNAi de genoma amplio (con expresión génica disminuida pero no con bloqueo génico) se tabularon cientos de loci de un solo gen que prolongan la longevidad cuando se atenúan. Estos genes caen dentro de un número finito de vías y muchos de ellos encajan en el contexto de mecanismos pleiotrópicos antagonistas del envejecimiento. Por ejemplo, las mutaciones hipomórficas de los genes dentro de la vía más famosa de éstas, el factor de crecimiento similar a insulina (IGF, *insulin like growth factor*)/vía de señales de la insulina informa sobre una diapausa conservada desde el punto de vista evolutivo, que es la manera que tiene la naturaleza de hacer una pausa de la evolución y la reproducción durante los momentos difíciles, como

### CUADRO 71-1 Alteraciones de la homeostasis proliferativa en los tejidos de los seres humanos ancianos

Tegumentos	atrofia epidérmica, “manchas hepáticas”, queratosis seborreica, carcinoma basocelular, carcinoma epidermoide, canas y alopecia, atrofia de glándulas sudoríparas ecrinas, hiperplasia de glándulas sudoríparas apocrinas, dermatitis por estasis, atrofia subcutánea regional, hiperplasia
Sensitivo	atrofia de glándulas lacrimales, degeneraciones corneales, cataratas oculares, degeneración macular por la edad, presbicia, hiposmia
Musculoesquelético	sarcopenia, “infiltración grasa” del músculo, osteoartritis, osteoporosis
Hematopoyético/inmunitario	anemias, síndromes mielodisplásicos, leucemia, linfoma, gammapatía monoclonal y mieloma múltiple, enfermedades autoinmunitarias (p. ej., gastritis atrófica y policitemia vera), inmunosenectud (acelerada en sida)
SNC	gliosis reactiva, fibrosis dural y menígea
Cardiovascular	ateroesclerosis, arterioesclerosis, fibrosis intersticial miocárdica
Pulmonar	fibrosis intersticial, enfisema
Renal	glomeruloesclerosis, fibrosis intersticial
Reproductor masculino	hipertrofia prostática benigna (músculo liso y glándulas), adenocarcinoma prostático, atrofia testicular
Reproductor femenino	atrofia ovárica e hiperplasia de la teca, atrofia e hiperplasia endometriales, carcinoma endometrial, atrofia de músculo liso, leiomiomas uterinos
Endocrino	atrofia parenquimatosa con fibrosis intersticial, hiperplasias específicas de ciertas células, adenomas
Digestivo	atrofia de mucosa y músculo liso, pólipos hiperplásicos, adenomas, adenocarcinomas de colon y recto

Fuente: tomado de GM Martin et al: PLoS Genet 3:e125, 2007.

cuando falta el alimento. Las acciones genéticas ligadas a estas diapasas (muchas de las cuales permanecen aún inexploradas a nivel genético y bioquímico) tienen como resultado una mayor resistencia a diversos factores estresantes. Gran número de estos “genes de longevidad” de *C. elegans* convergen en un solo factor de transcripción *daf2* o repercuten en la función mitocondrial. Además, quizá muchos de estos genes son específicos para este modelo de laboratorio altamente endogámico. En general, tales investigaciones apoyan, en lugar de refutar, la teoría evolutiva del envejecimiento.

El tercer reto que se opone a esta teoría proviene principalmente de antropólogos y economistas y subraya las transferencias de recursos entre generaciones. Para fines de simplificación, esta idea a menudo se denomina “hipótesis de la abuela”. Los miembros más viejos de las diversas poblaciones han sobrevivido a numerosos desafíos que ponen

en peligro su existencia y pueden transmitir a los miembros más jóvenes de su familia información para evitarlos o adaptarse en forma satisfactoria. Los experimentos de campo con manadas de leones y mandriles no han logrado respaldar esta hipótesis. Si bien muchos abuelos ahora contribuyen al potencial reproductor de sus hijos y nietos al transferirles sus reservas, la evidencia actual, aunque incompleta, indica que estos ancianos eran muy pocos en las poblaciones de nuestros antecesores, cuando supuestamente aparecieron las acciones genéticas específicas para cada especie. Por lo tanto, cualquiera de estos alelos favorables que se expresan en las etapas finales de la vida se diluyen con los alelos de su descendencia.

El último desafío de la teoría evolutiva se origina al revalorar las suposiciones de Hamilton y su artículo trascendental de 1966. Baudisch, con base en diversas suposiciones demuestra que, en determinadas circunstancias, la fuerza de la selección natural *aumenta* durante el envejecimiento. Por ejemplo, las especies de escorpión que siguen creciendo después de la madurez sexual tienen más probabilidades de ser depredadores que presas; es decir, la fuerza de la selección natural se acentúa conforme envejecen.

El mensaje es que el envejecimiento *no es adaptativo*. No evolucionó a través de un programa de acciones genéticas determinantes diseñadas para conducir hacia la muerte del organismo viejo puesto que es favorable para la especie. Además, la evolución nos ha enseñado que la longevidad y la conservación de la salud son flexibles, lo que explica la posible eficacia de las intervenciones futuras.

#### ■ CLASES DE ACCIONES GENÉTICAS QUE MODULAN LA VELOCIDAD DEL ENVEJECIMIENTO

Si se desea actuar con inteligencia sobre uno o más pasos del envejecimiento habrá que familiarizarse con la naturaleza de las acciones genéticas de fondo. También es necesario conocer la influencia que ejercen las mutaciones constitucionales idiosincráticas, polimorfismos genéticos, interacciones entre genes, elementos ambientales, interacciones entre genes y ambiente y acontecimientos aleatorios. Estas complejidades apoyan lo que la mayoría de los médicos experimentados ha aprendido durante el ejercicio de su profesión: que no existen dos pacientes (incluso los gemelos idénticos) que envejezcan exactamente del mismo modo. Comparten algunas características, pero además poseen una serie de deficiencias estructurales y funcionales que son únicas. Por lo tanto, para enfatizar la prevención y tratamiento de las enfermedades geriátricas es necesario conocer de manera más sofisticada y completa los fundamentos celulares, moleculares y fisiológicos que integran estas variaciones intraespecíficas en los patrones del envejecimiento.

La teoría biológica evolutiva que explica la razón por la que se enveje ofrece una serie de claves sobre la manera como se envejece (es decir, la naturaleza de las acciones genéticas de fondo). De hecho, según la teoría evolutiva existen doce clases distintas de acciones genéticas.

#### Clase uno: alelos favorables con efectos favorables al inicio y al final de la vida: genes que garantizan la longevidad

Existen ejemplos numerosos de estos genes. Por ejemplo, en el ser humano ya se han identificado casi 150 loci genéticos para reparar el DNA. En el **cuadro 71-2** se muestra un ejemplo de los diversos tipos de loci genéticos que participan en la teoría del daño oxidativo del envejecimiento. Según esta respetable teoría, diversas fuentes de daño oxidativo de las macromoléculas, principalmente las que son productos intermedios del metabolismo oxidativo de las mitocondrias, constituyen causas importantes de envejecimiento biológico intrínseco. Sin embargo, cada vez se acumula más evidencia demostrando que la modulación del daño oxidativo es importante para diversos aspectos importantes de la conservación de la salud. Un ejemplo convincente es la evidencia de que la ingeniería genética en ratones para obtener grandes concentraciones de cDNA humano para catalasa antimitocondrial atenúa de manera considerable la insuficiencia cardíaca que provoca numerosas hospitalizaciones geriátricas. Según criterios anatomopatológicos y ecocardiográficos, las características de los ratones viejos son similares a las de los seres humanos viejos. Este hallazgo apoya la proposición de que una acción genética nueva potencialmente favorable pue-

### CUADRO 71-2 Categorías de acciones génicas relacionadas con la teoría del daño oxidativo del envejecimiento

<b>Categoría I</b>	Genes estructurales y reguladores que modulan la génesis de los radicales libres <i>Ejemplos:</i> citocromo C oxidasa; familia de P450
<b>Categoría II</b>	Genes estructurales y reguladores para antioxidantes <i>Ejemplos:</i> SOD-1,2,3; catalasa; $\gamma$ glutamil cisteína sintetasa
<b>Categoría III</b>	Genes que regulan el flujo de antioxidantes no enzimáticos <i>Ejemplos:</i> enzimas sintéticas de ácido úrico
<b>Categoría IV</b>	Genes que regulan el número de copias destinatarias <i>Ejemplos:</i> regulación genética de la multiplicación del DNA mitocondrial, fusión, fisión
<b>Categoría V</b>	Genes que especifican la estructura destinataria <i>Ejemplos:</i> genes estructurales para proteínas de cromatina y lipoproteínas de membrana
<b>Categoría VI</b>	Genes estructurales y reguladores para reparar las macromoléculas destinatarias <i>Ejemplos:</i> especificación de la maquinaria para la reparación inversa, tolerancia al daño del DNA
<b>Categoría VII</b>	Genes que especifican la sustitución ordenada de las células senescentes <i>Ejemplos:</i> genes que modulan la multiplicación del DNA y el avance del ciclo celular, apoptosis, factores del crecimiento, receptores de factor del crecimiento y biología de las células madre

**Fuente:** Tomado de GM Martin et al: Nature Genetics 13:25, 1996.

de escapar a la fuerza de la selección natural. La naturaleza ha orientado a la catalasa contra los peroxisomas, pero no complementa la protección mitocondrial al orientar también una buena cantidad de catalasa contra las mitocondrias para reducir la concentración constante de un producto intermedio peligroso del metabolismo mitocondrial, el peróxido ( $H_2O_2$ ).

En presencia de hierro, el  $H_2O_2$  provoca síntesis del radical altamente reactivo hidroxilo, que daña a las macromoléculas cercanas.

La última categoría (VII) de acciones genéticas enumeradas en el cuadro 71-2 se refiere a un aspecto muy importante del envejecimiento de los mamíferos, la conservación de la homeostasis proliferativa. Conforme los mamíferos envejecen, la atrofia e hiperplasia discorde se juxtaponen, a menudo lado a lado. Este fenómeno abarca tejidos múltiples y se acompaña de una serie de patologías geriátricas (cuadro 71-1). Las hiperplasias actúan como promotores de tumores, generando neoplasias benignas y malignas.

La atrofia de los tejidos se atribuye, en parte, a los efectos acumulados de la apoptosis y necrosis celulares por diversas causas, ya que las células madre no pueden compensar la atenuación gradual del potencial reproductivo de las células somáticas, proceso conocido como senectud reproductiva o "límite de Hayflick". Aún no se sabe si existe un fenómeno viviente que refleje el fenómeno *in vitro* de la senectud reproductiva. El mecanismo dominante (pero no exclusivo) para la senectud reproductiva es la pérdida de unidades de repetición de la telómera en los extremos de los cromosomas. La línea germinativa, muchas células madre y la mayor parte de los cánceres se encuentran protegidos de la erosión de las telómeras por una enzima conocida como telomerasa,

pero esta enzima no existe en la mayor parte de las células somáticas. Varios científicos compartieron el premio Nobel del año 2009 por su investigación en este campo; fue el primer premio en reconocer la investigación moderna en biogerontología. Las células que abandonan el ciclo celular no sufren necrosis ni apoptosis. Poseen diversos fenotipos que las caracterizan como seniles; el principal es el fenotipo secretor ligado a la senectud (SASP, *senescence-associated secretory phenotype*) que tiene consecuencias importantes para la patología regional. Resumiendo, estas células secretan gran variedad de citocinas proinflamatorias, metalotioneínas y mitógenos. Algunos tejidos poseen pocas células de este tipo, pero tienen un "efecto de campo", estimulando la proliferación de las células epiteliales vecinas, modificando la matriz del tejido conjuntivo y contribuyendo a la inflamación crónica sostenida. Este último efecto se está estudiando activamente como un factor importante en el envejecimiento biológico intrínseco.

Como ya se mencionó, la categoría VII también es importante para el campo novedoso de la medicina de la regeneración. La investigación sobre la interfase de la biología de las células madre y la biología del envejecimiento quizá inducirá la generalización de que existe un factor dominante para el fracaso parcial en la movilización de células madre como respuesta a la lesión que reside en el microambiente de las mismas células madre. Esto se ha demostrado con más eficacia en la reparación de lesiones del músculo esquelético, donde las células madre satélite son movilizadas con eficacia para la reparación en ratones jóvenes pero no en los ratones viejos. En un experimento parabiótico ingenioso, se obtuvo evidencia convincente sobre la presencia de un factor circulante no celular en ratones jóvenes y viejos que atenúa de manera considerable la reparación deficiente en los viejos. Asimismo, el modelo de células madre satélite ha demostrado un cambio, durante la miogénesis del adulto, de la vía de Notch (necesaria para la proliferación de células progenitoras) a la vía Wnt (necesaria para la diferenciación efectiva). Al igual que en muchas otras vías de transducción de señales, estas dos vías tienen una comunicación cruzada. Sin embargo, la situación es más compleja, puesto que se ha demostrado que también participa un miembro de la familia de factores  $\beta$  transformadores del crecimiento de citocinas. Quizá también participa Klotho, proteína transmembrana con una estructura que recuerda a ciertas glucosidasas. En cualquier caso, las consecuencias clínicas de este campo de investigación son claras: una opción mucho menos compleja y más segura que el trasplante de células madre, incluidas las que se derivan del propio paciente, será la inyección de compuestos de bajo peso molecular para "despertar" a las células madre endógenas del paciente.

#### Clase dos: alelos perjudiciales con penetración durante la vejez: mutaciones constitucionales idiosincráticas

La reforma sanitaria ha generado debate nacional por la necesidad de legislar la protección de los niños con enfermedades genéticas preexistentes. Sin embargo, probablemente *todas* las personas tienen enfermedades preexistentes, es decir acciones genéticas que provocarán enfermedades durante la vejez en un momento u otro. Una de estas acciones genéticas son las mutaciones espaciadas pero importantes desde el punto de vista patogénico, puesto que alcanzan determinado nivel de expresión fenotípica hasta la madurez o después, cuando los efectos han eludido la fuerza de la selección natural. Un ejemplo prototípico es la enfermedad de Huntington, una de varias enfermedades por repeticiones de tripletes; los desafortunados que nacen con el número necesario de repeticiones CAG (que codifican una serie de poliglutaminas) en el locus afectado, padecerán la enfermedad después de que culmina la reproducción. Otros ejemplos quizá más convincentes provienen de diversas mutaciones autosómicas dominantes en tres loci generando demencia tipo Alzheimer "temprana". (Aquí la palabra "temprana" significa antes de los 60 años de edad; la mayoría de los pacientes ya se encuentra al final de la madurez cuando se les diagnostican estas variedades de enfermedad de Alzheimer.) A continuación se describe un análisis sistemático de varias ediciones de *McKusik's Mendelian Inheritance in Man* para calcular la carga genética de las mutaciones que provocan demencias tardías de distintos tipos. En la edición de 1975, se identificaron unos 55 loci de los 2 336 conocidos hasta la fecha. Hace 30 años se conocían alrededor de 100 000 genes codificadores de proteínas



en el genoma humano. Cuando se iban a conocer los resultados de la secuencia del genoma, los genetistas participaron en un concurso (GeneSweep) para establecer quién se acercaba más a los resultados de la secuencia; el que propuso menos (alrededor de 26 000 genes) fue el ganador. Suponiendo que el número fuera correcto (los cálculos más recientes sugieren cifras más altas o bajas), se concluye que alrededor de 2.4% de estos genes codificadores de proteínas, o un total de 624, pueden modular nuestra predisposición a padecer demencia durante la vejez. Quizá éste es el límite inferior absoluto para empezar a tener deficiencias cognitivas durante la vejez; sin embargo, existen miles de variantes empalmadas que se definen desde el punto de vista funcional y miles de secuencias de DNA que codifican diversas familias de moléculas de RNA (la “materia oscura” del DNA), la mayor parte de las cuales al parecer participa en la regulación de la expresión génica. También se está investigando y aprendiendo sobre las llamadas “proteínas secundarias”, proteínas únicas que tienen dos funciones.

**Clase tres: alelos perjudiciales al principio con efectos favorables al final: pleiotropía antagonista paradójica**

En teoría estos genes pueden persistir en una población ya sea por un efecto instaurador comparativamente reciente o puesto que el alelo participa en un polimorfismo equilibrado. En varios centenarios se encontró una frecuencia elevada del alelo 4G y el genotipo homocigoto 4G4G, relacionándolos con una concentración elevada de inhibidor-1 del activador de plasminógeno. Esta concentración elevada pronostica infartos miocárdicos recurrentes en varones jóvenes. Por lo tanto, resulta paradójico observar que dicha concentración tan elevada aparezca en personas con longevidad extrema. Sin embargo, al igual que en otros estudios de este tipo con personas centenarias, se necesitan confirmaciones independientes y testigos más sofisticados, como el uso de la descendencia centenaria y sus cónyuges.

**Clase cuatro: alelos perjudiciales al inicio y al final: síndromes progeroides segmentarios**

Estas enfermedades se definen como trastornos genéticos que simulan, en diversos grados, muchos de los fenotipos seniles encontrados en la población general. Los ejemplos principales son el síndrome de Werner (WS) (“progeria del adulto”) y el síndrome de Hutchinson-Gilford (HGPS) (“progeria de la infancia”). El WS es resultado de la transmisión homocigota de mutaciones completas en el locus *WRN*, que codifica un miembro de la familia RecQ de helicasas. Para “trabajar” con el DNA, en primer lugar es necesario desenrollar la doble hélice. La proteína WRN al parecer tiene varias funciones en la multiplicación, transcripción, recombinación y reparación del DNA. Uno de sus principales sustratos son las telómeros. Casi todos los pacientes con HGPS exhiben la misma mutación C-terminal del gen Lamin A (*LMNA*), que codifica a un filamento intermedio que reviste la membrana nuclear. La mutación induce el uso preferencial de un sitio de corte y empalme crítico, con lo que se suprime una secuencia de 50 aminoácidos. El gen anormal (progerina) ya no actúa como sustrato para la eliminación enzimática de una modificación postraducciona (farnecilación). Esto contribuye a la formación de núcleos distorsionados desde el punto de vista estructural y anomalías en la expresión génica y, por tanto, ha incitado la realización de estudios clínicos utilizando inhibidores de la farnecilación. No obstante, probablemente participan otros factores en la patología. Muchos síndromes progeroides segmentarios se caracterizan por inestabilidad del genoma. En relación con el WS, la frecuencia de mutaciones es de 10 a 100 veces mayor. Las más comunes son las deleciones grandes. La multiplicación de las células somáticas de estos pacientes es limitada, quizá por la lesión no reparada de uno de los principales productos del daño oxidativo, la 8-oxo-2'-desoxiguanosina en las telómeros. Asimismo, la deficiencia de WRN helicasa también induce acciones genéticas proinflamatorias características del envejecimiento normativo.

En el caso del HGPS, además de la inestabilidad genómica por las estructuras anormales del núcleo, probablemente existen aberraciones importantes en la regulación de la expresión génica. La evidencia que demuestra que el estudio del HGPS proporciona conocimientos sobre el envejecimiento normativo, proviene del descubrimiento de que es posi-

ble encontrar cantidades importantes desde el punto de vista patogénico de progerina en las células de las personas sanas y que los efectos que tienen estas proteínas anormales quizá son importantes para las células madre.

**Clase cinco: alelos favorables al inicio con efectos perjudiciales al final: pleiotropía antagonista**

Esta categoría de acción genética contribuye a tres de las enfermedades geriátricas más devastadoras: cáncer, aterosclerosis y demencia tipo Alzheimer (DAT, *dementia Alzheimer's type*). La evidencia de que participa en la patogenia del cáncer proviene de la investigación antes mencionada, realizada en gran parte en el laboratorio de Judith Campisi. La hipótesis de fondo, como ya se describió, es que la reexpresión de la telomerasa en las células somáticas y otros métodos para la salida rápida del ciclo de la mitosis celular (como el daño del DNA y los estímulos oncogénicos) evolucionaron al servir de adaptación para los organismos jóvenes que se multiplican activamente, donde actúan como supresores tumorales. Sin embargo, en las etapas más avanzadas de la vida la acumulación de células seniles que se multiplican actúa como promotora de tumores, tanto por los efectos mitógenos sobre las células epiteliales vecinas como por acciones de degradación de la matriz, lo que aumenta la invasión local de las células neoplásicas. Los argumentos sobre su participación en la aterosclerosis y la enfermedad de Alzheimer son mucho más especulativos pero vale la pena investigarlos. En el caso de la aterosclerosis, se puede decir que los macrófagos tienen una participación patogénica muy importante, principalmente en presencia de células endoteliales viejas y con deficiencias funcionales. Las funciones principales de los macrófagos son rodear y destruir microorganismos patógenos, para lo que utilizan diversos receptores incluidos los receptores promiscuos de “papel matamoscas” que también reconocen a las lipoproteínas oxidadas, que son importantes en la patogenia de la aterosclerosis. El hombre moderno consume grasa abundante en su alimentación, por lo que los efectos nocivos de la fagocitosis de lipoproteínas oxidadas se observan al final de la vida. La evidencia de este tipo de efecto proviene de experimentos realizados con un modelo de ratón con aterosclerosis (ratones con bloqueo génico de genes APOE que recibieron una alimentación occidental con grasa abundante). Cuando estos ratones se cruzaron con ratones que tenían deficiencia del receptor antioxidante de la clase A (*MSR-A*) se observó una atenuación acelerada de la aterosclerosis. Sin embargo, se demostró que estos ratones híbridos eran muy propensos a padecer infecciones por *Listeria monocytogenes* o virus de herpes simple.

La evidencia sobre la participación de diversas acciones genéticas pleiotrópicas antagonistas en la patogenia de DAT sigue siendo escasa pero interesante. Gran parte de la discusión gira alrededor de los alelos polimórficos del gen *APOE*. Este alelo ancestral encontrado en los primates es el alelo épsilon 4, que es el factor aislado de predisposición genética más importante para las variedades “esporádicas” de DAT. En las poblaciones del mundo desarrollado, se ha convertido en un alelo menor. Se dice que este alelo ha sido (y aún es en algunas regiones del mundo) un alelo importante del *Homo sapiens*, puesto que se ha seleccionado por la supuesta protección que confiere contra diversas infecciones, ya sea al fomentar la respuesta inmunitaria/inflamatoria o por la conducción menos eficaz de los lípidos hacia las membranas de los microorganismos como *Trypanosoma brucei*, que deben obtener sus lípidos del hospedador infectado. Otra hipótesis pleiotrópica antagonista que explica la existencia de DAT en nuestra especie proviene de estudios sobre formas polimórficas de un locus que codifica una proteína adaptadora importante en el metabolismo de la proteína precursora amiloide  $\beta$  (APP, *amyloid precursor protein*), que se considera fundamental en la patogenia de DAT. El gen que codifica esta proteína se denomina formalmente *APBB1* (*amyloid beta A4 Precursor Protein-Binding, Family B, Member 1*), pero a menudo se le conoce como FE65. Dos laboratorios han proporcionado evidencia demostrando que los alelos polimórficos de este locus modulan la predisposición a padecer lo que se ha llamado “enfermedad de Alzheimer de aparición muy tardía”, es decir, demencias que empiezan después de la edad a la que inicia la mayor parte de las variedades esporádicas de enfermedad de Alzheimer vinculadas con el alelo épsilon 4 de *APOE* (relación que alcanza su pun-

to máximo entre los 65 y 75 años de edad). Se demostró que el polimorfismo *FE65* es independiente a la repercusión del polimorfismo *APOE*. Su alelo menor, el alelo dominante encontrado en otros mamíferos y primates (especies que son resistentes a DAT) se unen con mucho menos avidez a la APP. Es probable que alteren de manera considerable la modulación de las funciones de esa proteína, incluso la participación del complejo AAP/*FE65*/*TIP60* en la transcripción. Los autores sugieren que el alelo nuevo surgió como parte de un grupo de acciones genéticas para mejorar las funciones cognitivas, trayendo consigo los efectos nocivos del metabolismo de la APP durante las etapas avanzadas de la vida.

### Clase seis: alelos perjudiciales al principio y al final: mutaciones somáticas nucleares y mitocondriales

Se ha demostrado que en los tejidos de los mamíferos que envejecen se acumulan mutaciones somáticas y estas acumulaciones en ocasiones son sorprendentemente altas. Por ejemplo, se ha demostrado que las mutaciones *sin fugas* o sin filtraciones (es decir, mutaciones que han perdido la función) se elevan en forma exponencial en el epitelio de los túbulos renales del riñón del ser humano, alcanzando (hacia los 80 años) entre  $10^{-3}$  y  $10^{-4}$ . Si suponemos que por cada mutación grave existen unas diez mutaciones “con fugas” (es decir mutaciones con función reducida), podemos concluir que los niveles de mutaciones en un solo locus investigado sería cercana a una por cada 100 células durante la vejez. En los ratones viejos se observó que la velocidad con que aumentan las mutaciones somáticas nucleares y las variedades de las mismas, varían de manera considerable entre los tejidos. Se observó que la frecuencia de mutaciones cromosómicas en los riñones de ratones viejos híbridos F1 llega a ser hasta de una por cada tres células, pero estos resultados sorprendentes seguramente se debieron, cuando menos en parte, a la exposición transitoria de las células al oxígeno del ambiente, que ahora se sabe que es en particular citotóxico para las células de murino. El fallecido Howard J. Curtis, en uno de los primeros ejemplos sobre el uso de gerontología comparativa, demostró que la concentración de mutaciones cromosómicas inducidas por tetracloruro de carbono en mamíferos es inversamente proporcional a su potencial longevo.

Cerca de 1 500 genes (codificados por DNA nuclear y mitocondrial) contribuyen al funcionamiento de las mitocondrias. Éstos, también contribuyen claramente a la carga de mutaciones somáticas durante el envejecimiento y las enfermedades relacionadas con el mismo. La frecuencia de mutaciones somáticas en el DNA mitocondrial es de casi 500 a 1 000 veces mayor que en el DNA nuclear. De hecho, quizá los tejidos de los individuos proporcionan mosaicos dinámicos y singulares de patrones de estas mutaciones, funcionando como una especie de huella forense. A pesar de que antes se señaló que existen pocos datos apoyando la idea de que la longevidad es limitada por el daño oxidativo vinculado con el metabolismo mitocondrial, existen argumentos apoyando que éste participa en los procesos del envejecimiento. Se necesita más investigación sobre la identificación de los tipos específicos de mutaciones mitocondriales que quizá son actores importantes en el envejecimiento normativo, ya que ciertas mutaciones tienen más probabilidades de prevalecer sobre las moléculas silvestres dentro de las células. Quizá las mutaciones con redistribuciones del genoma mitocondrial producen más de un origen de multiplicación, provocando el dominio (“homoplastia”) de moléculas mutantes nocivas y por tanto la muerte de las células que poseen ese tipo de mutación.

A diferencia del debate actual sobre la participación de las mutaciones mitocondriales y disfunciones mitocondriales en la génesis del envejecimiento celular normativo, cada vez adquiere más fuerza el apoyo de la participación de la disfunción mitocondrial en las enfermedades geriátricas más frecuentes. Ya se señaló que existe evidencia demostrando la participación de la disfunción mitocondrial en una variedad frecuente de insuficiencia cardíaca geriátrica. Hoy en día, la evidencia de la participación de las mitocondrias disfuncionales en la génesis de la enfermedad de Parkinson es bastante convincente, en vista de la participación de las mutaciones en los loci *DJ-1* y *PINK1*. También se está estudiando la mayor prevalencia de mutaciones en la región de regulación mitocondrial en el cerebro de pacientes con DAT. En vista de la participación fundamental de las mitocondrias en la regulación de

la apoptosis, probablemente las aberraciones en esta vía desequilibren la proliferación y la muerte celular, con lo que modularía la carcinogénesis; de hecho, cada vez existe mayor interés en las mitocondrias como tratamiento del cáncer. Al parecer las deleciones mitocondriales constituyen acontecimientos clave en la génesis de la sarcopenia. Probablemente diversas mutaciones o disfunciones mitocondriales también participan en la patogenia de la aterosclerosis. Por último, existe una hipótesis nueva que relaciona una serie de cambios intrauterinos con las enfermedades de la vejez. La información epidemiológica demuestra que existe una relación entre el bajo peso al nacer y el mayor riesgo de padecer diabetes tipo 2, síndrome metabólico y cardiopatía isquémica durante la madurez. Leduc y Levy suponen que en los casos de insuficiencia placentaria existe disfunción mitocondrial en la placenta y que este fenómeno es importante para que el feto padezca aterosclerosis en etapas posteriores de la vida.

### ■ VARIACIONES EPIGENÉTICAS EN LA EXPRESIÓN DE GENES

Este título engloba a las siguientes seis clases de acciones genéticas (la mitad del total). El término “epigenético” se refiere a las alteraciones químicas covalentes en la expresión del DNA “fuera” del DNA, es decir, a diferencia de las mutaciones o polimorfismos, no cambian la secuencia o disposición primaria de los nucleótidos. Estas alteraciones producen las especificidades sustanciales de la expresión génica que definen a los distintos tipos celulares de mamífero y son componentes fundamentales en las reacciones a diversas lesiones. Estos cambios químicos son de dos clases. Una comprende metilaciones de las citosinas, típicamente en “islotas” de series CpG dentro de los dominios, como promotores y resaltadores, que regulan la expresión génica. Dichas metilaciones se acompañan de inactividad génica. La segunda variedad comprende alteraciones de aminoácidos específicos dentro de las proteínas histonas que revisten al DNA, como acetilaciones (vinculadas con activación génica), desacetilaciones (relacionadas con inactividad génica), fosforilaciones, metilaciones, ubiquitinaciones y ADP ribosilaciones. Se están aplicando técnicas de análisis epigenético molecular a nivel de una sola célula, avance técnico clave para la gerontología puesto que la heterogeneidad de la población de tejidos durante el envejecimiento posee numerosas desviaciones. Estos estudios son de interés para valorar otro mecanismo pleiotrópico antagonista del envejecimiento (clase doce).

### Clase siete: alelos buenos atenuados al inicio por buenas razones: inactividad adaptativa

En vista de nuestra premisa biológica evolutiva de que a la naturaleza en realidad no le “conciernen” las repercusiones que tienen las acciones genéticas que acontecen al final de la vida (es decir, cuando la fuerza de la selección natural se debilita), cualquier cambio en el grado de expresión génica durante una fase previa de la vida por su naturaleza adaptativa puede, en principio, tener una vida propia y, por lo tanto, se atenúa o refuerza hasta tal grado que puede ser nocivo. A continuación se mencionan dos ejemplos de estas atenuaciones, una observada en ratones de laboratorio y la otra en personas. El primer ejemplo ocurre durante el periodo de la vida cuando el crecimiento somático de los ratones disminuye de manera dramática y cuando los recursos se desvían hacia la reproducción. Alrededor de esa época empieza la inactivación de un subgrupo de genes que codifican la síntesis de las proteínas ribosomales. Por lo tanto, la velocidad de la síntesis y recambio proteínicos disminuye en la mayor parte de los tejidos. El resultado es la acumulación de proteínas modificadas después de la traducción, incluidas alteraciones que provocan hipofunción de esas proteínas, proceso que probablemente contribuye a los fenotipos seniles. El segundo ejemplo comprende la inactivación del receptor estrogénico en la mucosa de colon del ser humano, quizá al principio de la pubertad, que abarca las regiones del colon que son en especial propensas a sufrir adenocarcinoma. Esta inactivación persiste durante la madurez y, en vista de otras líneas de evidencia sobre la participación de este locus en la regulación de la expresión génica, probablemente interviene en el establecimiento del cáncer de colon en el anciano. Ambos ejemplos comprenden inactivación génica a través de metilaciones de los dinucleótidos CpG.

### Clase ocho: alelos buenos reforzados al inicio por buenas razones: *expresión adaptativa*

Es la contraparte del mecanismo antes mencionado. Un ejemplo es la expresión reforzada de los loci androgénicos después de la maduración sexual, lo que probablemente contribuye a la hiperplasia prostática benigna en etapas posteriores de la vida.

### Clase nueve: alelos buenos reforzados incorrectamente al final de la vida: *pérdida de inactivación no adaptativa*

El mejor ejemplo de este mecanismo proviene de la investigación realizada en ratones de laboratorio viejos. Citando uno de muchos ejemplos, la expresión de un locus (*Atp7a*) en el cromosoma X inactivado (acontecimiento compensador normal de la cantidad) aumenta en el bazo con la edad. Aunque aún no se conocen los efectos fisiopatológicos específicos de este reforzamiento aberrante de los genes, probablemente contribuyen a los fenotipos seniles, dado el gran número de alteraciones de este tipo.

### Clase diez: alelos buenos atenuados incorrectamente al final de la vida: *pérdida epigenética no adaptativa de la expresión*

Un ejemplo se deriva de los estudios realizados en gemelos monocigotos de ser humano. Se observó tanto mayor como menor expresión en gran número de loci. Aunque existe la posibilidad de que cierto número de estas alteraciones corresponda a respuestas adaptativas a los cambios fisiológicos que acompañan al envejecimiento (“adquisición de sabiduría”), dado el gran número de estas alteraciones epigenéticas en la expresión génica es probable que muchas de ellas hayan tenido efectos fisiopatológicos.

### Clase once: alelos buenos para mujeres, efectos malos para varones (y viceversa): *pleiotropía antagonista de género*

Probablemente la evolución optimizó ciertas acciones génicas de manera distinta en los varones y mujeres para realizar la adaptabilidad de estos organismos diferentes desde los puntos de vista conductual, morfológico y fisiológico. Así, los alelos que evolucionan para optimizar a las mujeres no son los óptimos para los varones y viceversa, una variedad de batalla evolutiva entre géneros. En la mosca de la fruta, gran parte de los alelos que han sido optimizados para la fertilización masculina son nocivos para la fecundidad femenina y viceversa. También se ha propuesto que, en vista de la herencia exclusiva de las mitocondrias a través de la línea germinativa femenina, quizá la estructura y fisiología mitocondriales funcionan mejor en las mujeres que en los hombres, incluidas numerosas interacciones con el genoma nuclear. Estos efectos se traducen en una longevidad diferente y distintos patrones de disfunción al final de la vida.

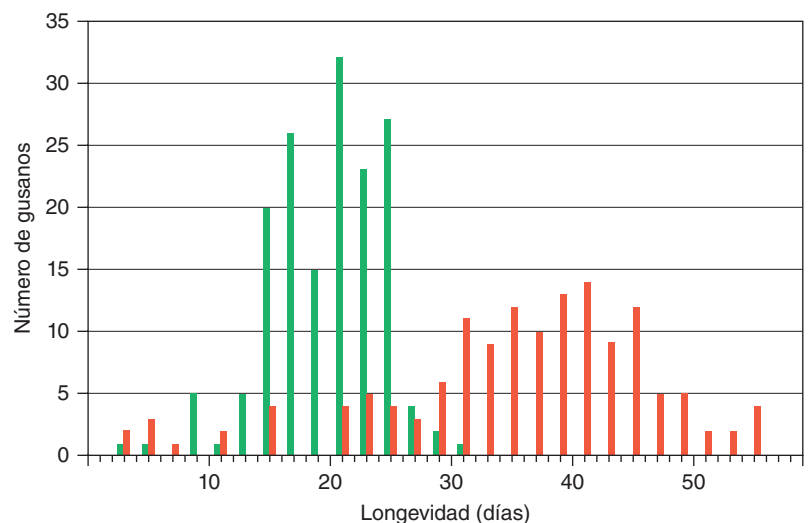
### Clase doce: alelos buenos o malos al inicio, con efectos malos al final: *juego de azar y variación epigenética*

Los histogramas de la [figura 71-2](#) exhiben un fenómeno que ha desconcertado a los gerontólogos por generaciones. ¿Por qué pese a los esfuerzos por regular la genética y el ambiente aún existen variaciones pronunciadas en la duración de la vida de los grupos de animales experimentales desde gusanos hasta ratones? Por mucho, la mejor labor regulando tanto genética como ambiente proviene de los experimentos con *C. elegans* (fig. 71-2). Estos organismos son hermafroditas, de manera que cada locus diploide lleva hacia la homocigosidad; en otras palabras, las poblaciones de estos gusanos constan básicamente de gemelos idénticos. También se pueden cultivar en medios axénicos (sin bacterias) en cultivos suspendidos, incluidos aquellos con agitadores magnéticos, de manera que cada gusano “ve” al mismo alimento y desecho y tiene las mismas oportunidades de tener contacto con otros gusanos. Sin embargo, es variable la duración de la vida de estos organismos definidos

desde el punto de vista genético. Esta variación intrínseca es suficiente como para provocar gran sobreposición en la distribución de las longevidades entre los testigos silvestres y una población mutante con una larga vida. Dichas variaciones en la duración de la vida no son hereditarias. Por consiguiente, al considerar la contribución relativa de la naturaleza, la crianza y el azar en relación con las variaciones intraespecíficas de la longevidad, el factor que domina es el azar. La evidencia fenotípica de las variaciones al azar se observa en la velocidad con que aparecen aberraciones en la ultraestructura de los músculos esqueléticos de los gusanos viejos. Algunos de estos factores estocásticos comprenden mutaciones somáticas (quizá en las mitocondrias) pero al parecer su frecuencia probable no basta para explicar dichas variaciones sustanciales. Existe una teoría que propone, con base en la premisa de que las variaciones al azar en la expresión génica aparecen en grupos de todos los organismos, éstas fomentan la longevidad de la población. En determinado ambiente, algunos gusanos generan un conjunto “afortunado” de expresiones génicas, mientras que los patrones de expresión génica no son adaptativos en algunos de sus gemelos idénticos. Estos desenlaces pueden cambiar en ambientes distintos. Se especula que dicho “juego de azar epigenético” evolucionó antes que la meiosis como mecanismo para asegurar la supervivencia de la especie en ambientes impredecibles. Una vez iniciado, sobreviene la “variación epigenética”, provocando finalmente alejamiento de la homeostasis fisiológica y fenotipos seniles. La evidencia publicada indica que sobrevienen variaciones epigenéticas dentro de familias de una sola célula isogénica.

## ■ IDENTIFICACIÓN DE LAS VÍAS DE TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES QUE MODULAN LA LONGEVIDAD Y SU POTENCIAL COMO GUÍAS DE DESTINATARIOS FARMACOLÓGICOS

Al principio de este capítulo se menciona la evidencia sobre la existencia de vías genéticas bioquímicas (o “vías de señales de transducción”) que, cuando se modifican de forma correcta, alargan la vida de diversas especies relacionadas, en otras palabras, se ha demostrado que existen mecanismos “públicos” o compartidos para el envejecimiento. En vista de los argumentos afirmando que los fármacos que actúan en estas vías prolongan la longevidad en organismos modelo (y, por extrapolación, quizá en seres humanos), es importante examinar con detalle estas vías y la evidencia de las intervenciones farmacológicas. No obstante, debemos tener en mente que probablemente existe un gran intercambio de señales entre estas vías. Por lo tanto, el “reajuste” de una vía quizá tiene efectos imprevistos en tipos distantes de acciones génicas, en especial dado el alto grado de polimorfismo genético en nuestra especie.



**Figura 71-2** Distribuciones de la longevidad para los nematodos *Caenorhabditis elegans* en poblaciones isogénicas de cepas silvestres (barras verdes) y de edad 1 (barras rojas). (Reimpresión de TB Kirkwood et al: *Mech Ageing Dev* 126:439, 2005; con autorización.)



La vía de señales vinculadas con la longevidad mejor estudiada es la de IGF-insulina. Los detalles de esta vía varían entre los nematodos, moscas de la fruta, ratones y varones, pero un elemento que comparten es un factor de transcripción del paso posterior (*daf16* en gusanos y miembros de la familia *FOXO* en mamíferos). Como respuesta a la regulación de su fosforilación, los factores de transcripción penetran en el núcleo y aceleran la transcripción de un gran juego de genes con diversas actividades que sirven para reforzar la protección del cuerpo contra el daño macromolecular. La moderación de las señales de IGF-insulina, como sucede en el caso de las mutaciones hipomórficas ascendentes, libera la inhibición de este factor de la transcripción. Estas señales atenuadas prolongan la longevidad. También se ha demostrado que protegen a *C. elegans* contra los efectos proteotóxicos de gran variedad de trastornos neurodegenerativos del ser humano. Sin embargo, al parecer es necesario que esta vía funcione en forma óptima para resaltar tanto el potencial reproductor como la supervivencia durante las épocas tanto buenas como malas, incluida la prevención de la diabetes mellitus. Dicha optimización está sujeta a modulaciones a través de polimorfismos genéticos en los seres humanos, lo que se infiere con base en los hallazgos preliminares de que los individuos muy longevos (centenarios) y saludables exhiben una gran riqueza de alelos hipomórficos variantes para el receptor IGF1. En ese estudio, resultó interesante observar que la descendencia de estos centenarios que poseían tales alelos, mostraba cierta tendencia a una menor talla. La talla baja se relaciona con un haplotipo específico de IGF1 y con una mayor longevidad entre ciertas razas de perros.

Una segunda vía (en realidad dos vías vinculadas) comprende las señales mTOR. La nomenclatura se deriva del descubrimiento de que esta proteína, una serina/treonina cinasa, es destinataria de la rapamicina, fármaco que se utiliza en medicina como inmunodepresor para prevenir la nueva estenosis coronaria y para el tratamiento de las neoplasias malignas. Estas vías participan en gran variedad de funciones vitales, incluidas la proliferación y supervivencia celulares, el reciclamiento de materiales intracelulares, una serie de pasos del metabolismo que comprenden la percepción de los nutrientes, la generación de ribosomas y la regulación de la producción de proteínas. Se le conoce como director de la sinfonía de señales celulares. La rapamicina aumenta la longevidad y la conservación de la salud en ratones incluso cuando se administra a edades comparables a los 60 años de los seres humanos. A pesar de que no se observaron repercusiones aparentes en este tratamiento en relación con el número de neoplasias, que era la causa dominante de muerte en estas cepas de ratones de laboratorio, todavía se debe establecer si la mayor longevidad se puede atribuir, cuando menos en forma parcial, a que disminuye la velocidad con que crecen estas neoplasias.

La tercera señal que cada vez resulta más interesante para los biogerontólogos es una familia de histona desacetilasas conocida como sirtui-

nas. Los primeros experimentos realizados en levaduras demostraron que estas enzimas provocan inactivación de genes. Sus funciones están ligadas al metabolismo del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD), coenzima utilizada como oxidante o reductor en gran variedad de procesos metabólicos fundamentales. Aunque todavía es controversial, un miembro importante de esta familia es SIRT1, cuyo homólogo aumenta la longevidad en organismos modelo. SIRT1 es un supuesto destinatario del resveratrol, que se cree que activa a la enzima y, por lo tanto, prolonga la supervivencia y, al parecer también la conservación de la salud. Se han observado efectos beneficiosos del resveratrol en la salud de ratones obesos y diabéticos con esteatosis hepática. El resveratrol, componente del vino tinto, ha atraído la atención del público en general y la inversión de dólares de algunas compañías farmacéuticas. Estas últimas están buscando variantes más potentes de la molécula; se están realizando estudios clínicos en fase IIa en pacientes con diabetes tipo 2 y otras enfermedades.

#### LECTURAS ADICIONALES

- AUSTAD SN: *Why We Age: What Science Is Discovering About the Body's Journey Through Life*. New York, John Wiley & Sons, 1997
- COLMAN RJ et al: Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science* 325:201, 2009
- CONBOY IM et al: Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. *Nature* 433:760, 2005
- COPPE JP et al: The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol* 5:99, 2010
- HARRISON DE et al: Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature* 460:392, 2009
- IMAI SI, GUARENTE L: Ten years of NAD-dependent SIR2 family deacetylases: implications for metabolic diseases. *Trends Pharmacol Sci* 31:212, 2010
- KENNEDY BK: The genetics of ageing: insight from genome-wide approaches in invertebrate model organisms. *J Intern Med* 263:142, 2008
- KENYON CJ: The genetics of ageing. *Nature* 464:504, 2010
- LEDOC L et al: Fetal programming of atherosclerosis: Possible role of the mitochondria. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 149:127, 2010
- MARTIN GM: *Modalities of Gene Action Predicted by the Classical Evolutionary Theory of Aging*, in VL Bengston et al (Eds). *Handbook of Theories of Aging*, 2nd ed, New York, Springer, 2009, pp 179-191
- PARTRIDGE L, GEMS D: Beyond the evolutionary theory of ageing, from functional genomics to evo-gero. *Trends Ecol Evol* 21:334, 2006

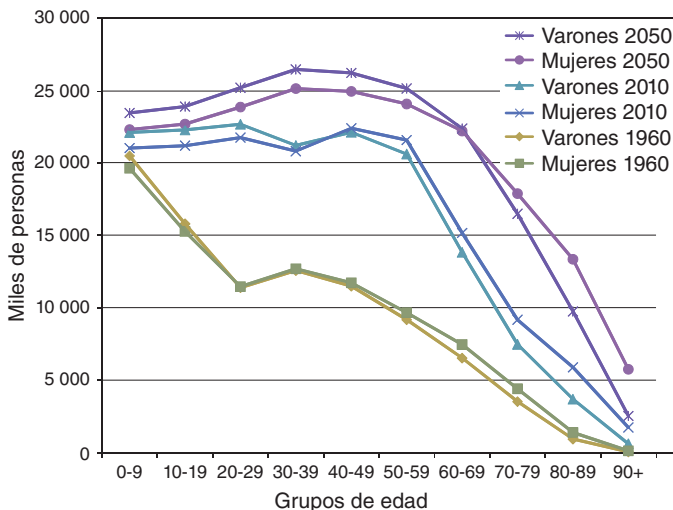
# CAPÍTULO 72

## Problemas clínicos del envejecimiento

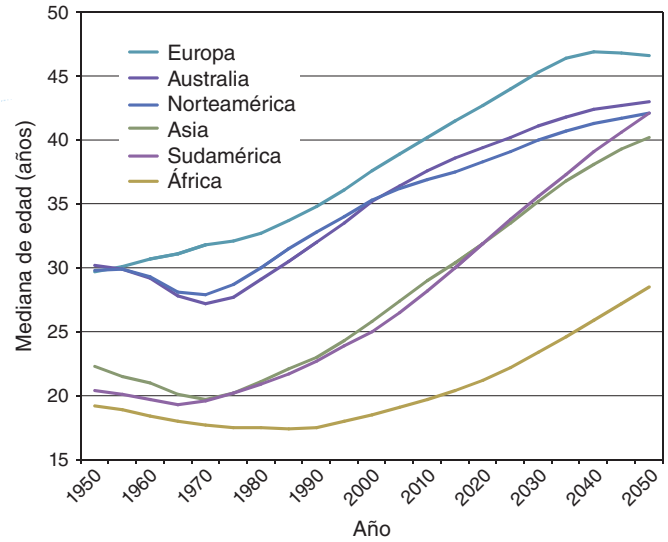
Luigi Ferrucci  
Stephanie Studenski

Aunque el conocimiento profundo de la medicina interna sirve como base, la atención apropiada de los ancianos debe complementarse con información sobre los efectos multidimensionales del envejecimiento en las manifestaciones de la enfermedad, sus consecuencias y la respuesta al tratamiento. En los adultos más jóvenes, las enfermedades individuales por lo común tienen rasgos fisiopatológicos más distintivos, con factores de riesgo bien definidos; las mismas enfermedades en personas mayores podrían tener una fisiopatología menos específica y a menudo son resultado de fallas en los mecanismos homeostáticos. Las causas y manifestaciones clínicas son menos específicas y varían mucho de una persona a otra. Por lo tanto, la atención de los pacientes geriátricos requiere una comprensión de los efectos del envejecimiento en la fisiología humana y una perspectiva más amplia que incorpora síndromes geriátricos, discapacidad, contextos sociales y objetivos de atención. Por ejemplo, la planificación de la atención para el paciente anciano no puede ignorar la influencia de la esperanza de vida. En realidad, los años de vida restantes que se esperan para el individuo pueden guiar las recomendaciones sobre medidas preventivas y otras intervenciones de largo plazo, además de influir en las revisiones sobre las alternativas terapéuticas.

**Demografía (cap. 70).** El envejecimiento de la población se produjo a nivel mundial por primera vez en la historia durante el último siglo. Como el envejecimiento influye en muchas facetas de la vida, hoy en día los gobiernos y las sociedades enfrentan nuevos desafíos sociales y económicos que tienen impacto en la atención a la salud y en las responsabilidades de la familia y la comunidad. La *figura 72-1* resalta los cambios recientes y previstos en la estructura poblacional de Estados Unidos. El número total de niños se ha mantenido relativamente estable, pero el crecimiento explosivo se ha producido en las poblaciones de mayor edad. El crecimiento porcentual es más rápido entre los viejos de mayor



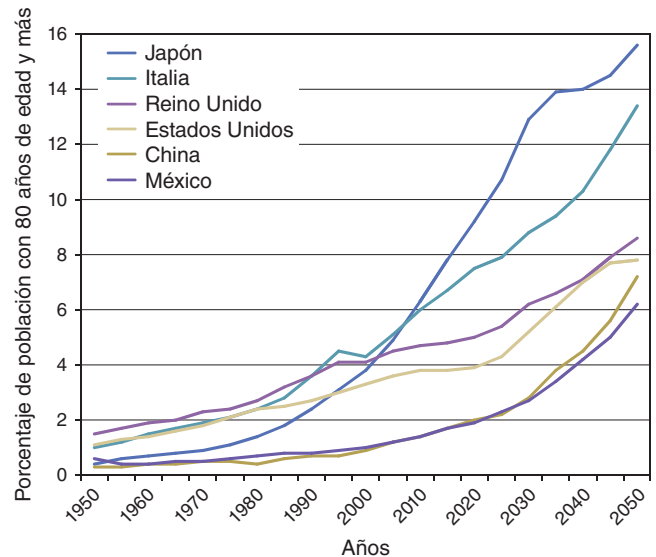
**Figura 72-1** Cambio en la estructura de la población estadounidense entre 1960 y 2050. (Tomada a partir de *United Nations World Population Prospects: The 2008 Revision*, <http://esa.un.org/unpp>)



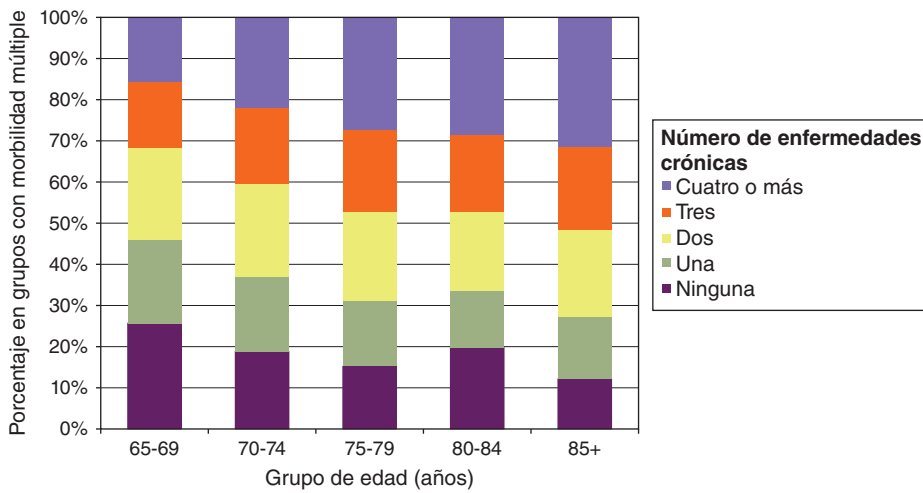
**Figura 72-2** Envejecimiento de la población en distintas regiones geográficas. (Tomada a partir de *United Nations World Population Prospects: The 2008 Revision*, <http://esa.un.org/unpp>)

edad. Por ejemplo, el grupo de 80 a 89 años de edad aumentó a más del triple entre 1960 y 2010, y crecerá casi 10 veces entre 1960 y 2050. Las mujeres ya sobreviven a los varones por muchos años y se espera que la discrepancia en la longevidad aumente aún más en el futuro.

El envejecimiento de la población ocurre a distintos ritmos en diversas regiones del mundo. En el último siglo, Europa, Australia y Norteamérica han tenido las poblaciones con mayor proporción de ancianos, pero Asia y Sudamérica envejecen con rapidez, con una estructura poblacional que se parecerá a los países “más viejos” hacia el año 2050 (*fig. 72-2*). Entre los ancianos, aquéllos de mayor edad (los que tienen más de 80 años) representan el segmento más rápido de la población (*fig. 72-3*) y se anticipa que el ritmo de envejecimiento se acelere en la mayoría de los países durante los próximos 50 años. No hay evidencia de que la velocidad de envejecimiento poblacional disminuya.



**Figura 72-3** Porcentaje de la población >80 años de edad de 1950 a 2050 en distintas naciones representativas. La velocidad del envejecimiento se acelera. (Tomada a partir de *United Nations World Population Prospects: The 2008 Revision*, <http://esa.un.org/unpp>)



**Figura 72-4** Prevalencia de morbilidad múltiple por grupo de edad en personas de 65 años y más que viven en Estados Unidos y se inscribieron en Medicare partes A y B en 1999. (Tomada a partir de Wolff et al.: *Arch Intern Med* 162:2269, 2002.)

### Envejecimiento poblacional y salud

La prevalencia de muchas enfermedades crónicas aumenta con la edad. No es inusual que los ancianos tengan más enfermedades de este tipo (fig. 72-4), aunque algunos parecen más susceptibles a problemas concurrentes en comparación de otros. Los problemas funcionales con dificultad o necesidad de ayuda para realizar actividades de la vida diaria (ADL, *activities of daily living*) básicas (cuadro 72-1) aumenta con la edad y son más frecuentes en mujeres. En las últimas décadas, disminuyó la prevalencia de la discapacidad específica por edad, sobre todo entre los más viejos. Las tasas calculadas se muestran en la figura 72-5 como el porcentaje de personas que refirieron dificultad considerable o

necesidad de ayuda para bañarse, pero los datos sobre otras actividades de la vida diaria muestran tendencias similares. La velocidad de declive en la discapacidad va en descenso, pero la magnitud de este decremento es pequeña en comparación con el efecto abrumador del envejecimiento poblacional. Por tanto, el número de personas con discapacidad en Estados Unidos y otros países crece con rapidez. Las tasas de alteraciones cognitivas, como problemas con la memoria, también aumentan con el envejecimiento (fig. 72-6). La enfermedad crónica y la discapacidad generan un aumento del uso de los recursos de atención a la salud. Los gastos en atención a la salud se incrementan con la edad, se elevan más con la discapacidad y alcanzan su mayor nivel en el último año de vida. Sin embargo, las nuevas tecnologías médicas y los fármacos costosos tienen mayores influencias en los costos de salud que el mero envejecimiento de la población. La mayor parte de

la atención a los ancianos la brindan los médicos generales y los internistas con poco entrenamiento específico en medicina geriátrica.

### Efectos sistémicos del envejecimiento

Las consecuencias sistémicas del envejecimiento son extensas, pero pueden agruparse en cuatro procesos principales (fig. 72-7): 1) composición corporal; 2) equilibrio entre disponibilidad y demanda de energía; 3) redes de señalización que mantienen la homeostasis, y 4) neurodegeneración. Cada dominio puede valorarse con pruebas clínicas habituales, aunque también existen técnicas de investigación más detalladas (cuadro 72-2).

**Composición corporal** Los cambios profundos en la composición corporal pueden ser el efecto más evidente e inevitable del envejecimiento (fig. 72-8). A lo largo de la vida, el peso corporal tiende a aumentar en la infancia, pubertad y adultez hasta la edad madura. El peso tiende a disminuir en los varones entre los 65 y 70 años, y esto ocurre un poco más tarde en las mujeres. La masa corporal magra, compuesta sobre todo por músculo y vísceras, disminuye en forma constante después del tercer decenio de edad. En el músculo, esta atrofia es mayor en las fibras de contracción rápida que en las de contracción lenta. La masa adiposa tiende a aumentar en la madurez y luego disminuye a edad avanzada, reflejo de la trayectoria del cambio ponderal. Un hecho interesante es que el perímetro abdominal continúa su incremento durante toda la vida, lo que sugiere que la grasa visceral, causa de la mayor parte de las consecuencias adversas de la obesidad, no deja de acumularse. En algunas personas, la grasa también se acumula dentro del músculo, donde afecta la calidad y función de éste. Con la edad, el tejido fibroconjuntivo tiende a aumentar en muchos sistemas orgánicos. En el músculo, la acumulación de este tejido también afecta la calidad y la función musculares. En conjunto, la pérdida de masa y la calidad del músculo reducen la fuerza muscular, que al final impacta en la capacidad funcional y la movilidad. La fuerza muscular disminuye con la edad y no sólo afecta el estado funcional, también es un factor pronóstico importante independiente de la mortalidad (fig. 72-9). El hueso experimenta desmineralización progresiva y modificación estructural, lo que reduce la fuerza ósea; esto eleva el riesgo de fracturas. Las diferencias sexuales en los efectos del envejecimiento en la masa ósea se deben a las discrepancias genéricas en la masa ósea máxima y a los efectos de las hormonas gonadales en el hueso. En general, comparadas con los varones las mujeres tienden a perder masa ósea a edad más temprana y llegan con más rapidez al límite de fortaleza ósea baja que incrementa el riesgo de fractura. Todos estos cambios en la composición corporal pueden atribuirse a la pérdida de vínculos entre la síntesis, degradación y reparación que remodelan los tejidos. La composición corporal puede calcularse en la práctica clínica con base en el peso, talla, índice de masa corporal (peso en kg dividido entre talla en m<sup>2</sup>) y perímetro abdominal, o en forma

### CUADRO 72-1 Actividades básicas e instrumentales de la vida diaria

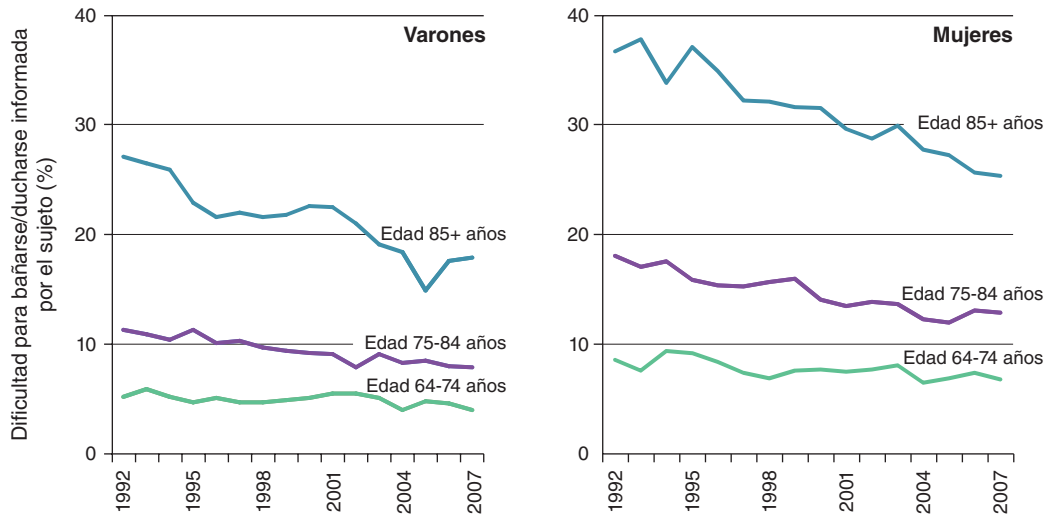
**Las actividades básicas de la vida diaria (ADL, *activities of daily living*) consisten en estas tareas de cuidado personal**

- Higiene personal
- Colocación y retiro de ropa
- Alimentación
- Traslado de la cama a una silla y de regreso
- Control voluntario de la evacuación urinaria e intestinal
- Uso del inodoro
- Desplazamiento por el entorno (a diferencia del confinamiento en cama)

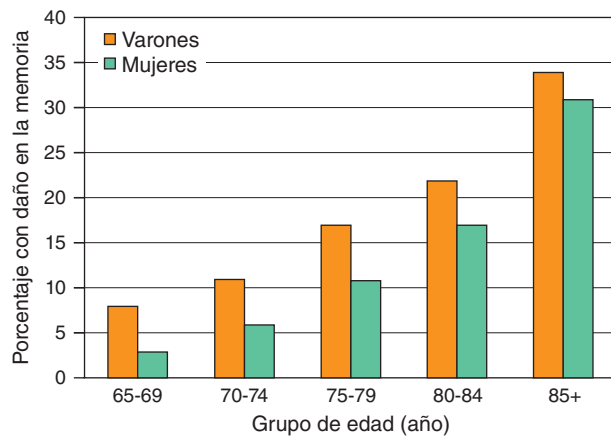
**Actividades instrumentales de la vida diaria. No son necesarias para el funcionamiento fundamental, pero permiten al individuo vivir de manera independiente en una comunidad**

- Realizar trabajo doméstico ligero
- Preparación de comidas
- Toma de medicamentos
- Hacer compras de alimentos y ropa
- Uso del teléfono
- Manejo de dinero
- Uso de tecnología (es probable que las generaciones previas no sean muy avezadas en el manejo de las nuevas tecnologías, ya que no estuvieron expuestas a ellas)

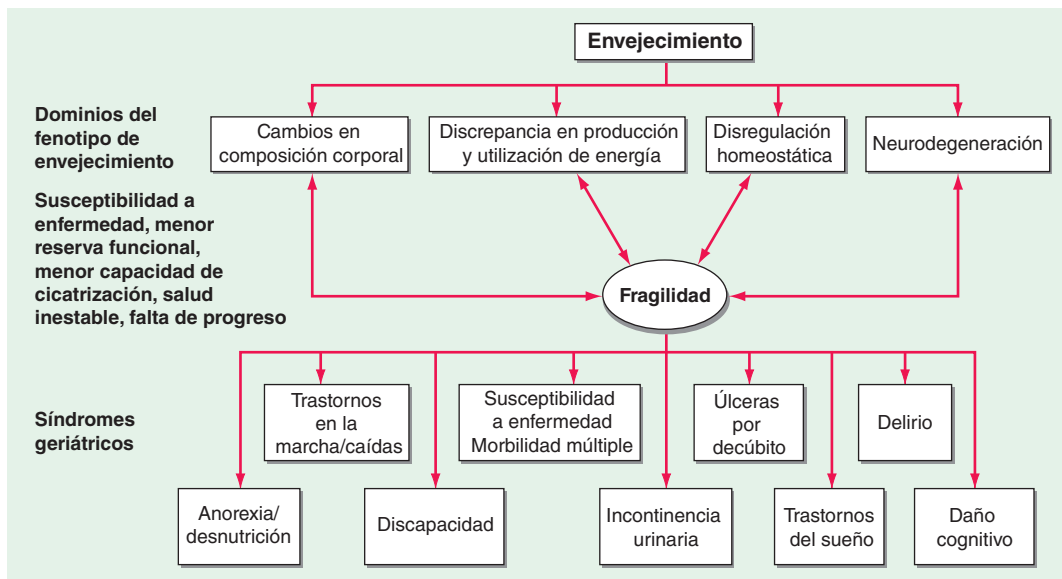




**Figura 72-5** Prevalencia informada por el sujeto mismo de discapacidad (dificultad grave) para bañarse/ducharse entre 1992 y 2007, según edad y sexo. (Tomada a partir de Medicare Current Beneficiary Survey 1992-2007. Acceso el 26 de mayo, 2010 en <http://205.207.175.93/HDI/TableView/>)



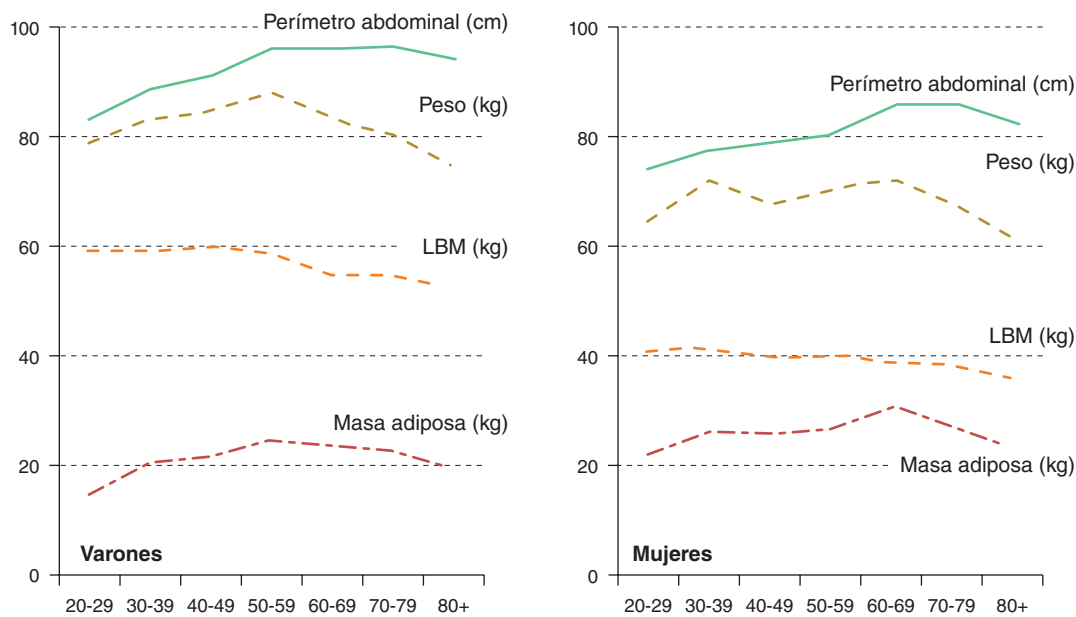
**Figura 72-6** Tasas de daño en la memoria en distintos grupos de edad. La definición de “daño moderado o grave a la memoria” es de 4 o menos palabras recordadas de 20. (Fuente: Health and Retirement Survey. Acceso el 7 de febrero, 2011 en [http://aao.gov/agingstatsdotnet/Main\\_Site/Data/2000\\_Documents/healthstatus.aspx](http://aao.gov/agingstatsdotnet/Main_Site/Data/2000_Documents/healthstatus.aspx))



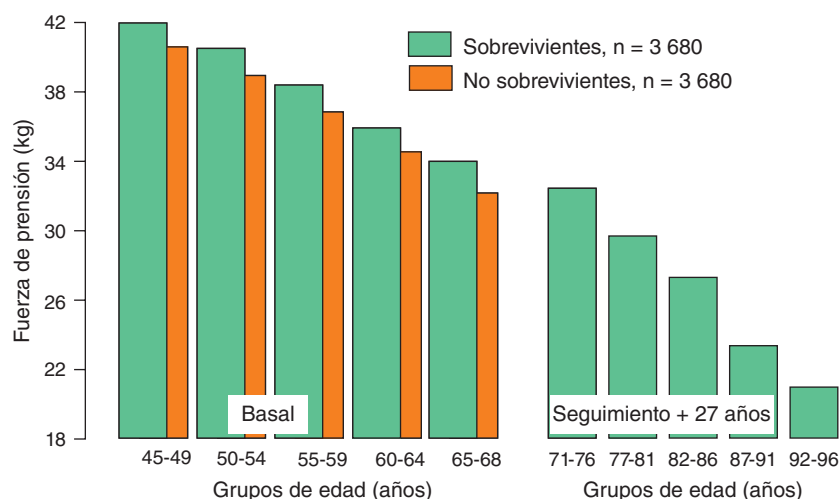
**Figura 72-7** Un modelo unificador de envejecimiento, fragilidad y los síndromes geriátricos.

**CUADRO 72-2** Ejemplo de valoración de distintos dominios del fenotipo de envejecimiento

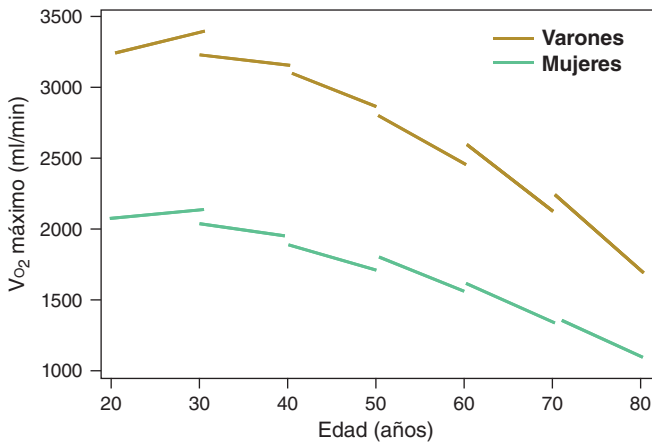
Composición corporal	Energética	Regulación homeostática	Neurodegeneración
Antropometría (peso, talla, BMI, perímetro abdominal, perímetro de brazo y pierna, pliegues cutáneos)	Cuestionarios respondidos por el sujeto que explore actividad física, sensación de fatiga/agotamiento, tolerancia al ejercicio	Concentraciones basales de biomarcadores y hormonas	Examen neurológico estándar, incluida valoración de cognición global [ <i>Mini Mental State</i> , <i>Montreal Cognitive Assessment</i> (MoCa)]
Prueba de fuerza muscular (isométrica e isocinética)	Tasa metabólica en reposo	Marcadores inflamatorios (ESR, CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ , etc.)	Valoración objetiva de la marcha, equilibrio, tiempo de reacción, coordinación
Biomarcadores (creatinuria en 24 h o 3-metil-histidina)	Pruebas basadas en el desempeño de la función física	Biomarcadores nutricionales (vitaminas, antioxidantes, etc.)	Electroneurografía y electromiografía
CT e MRI, DEXA	Prueba en banda sinfín	Respuesta a pruebas de estimulación, como la de tolerancia a la glucosa, con dexametasona y otras	MRI, fMRI, PET y otras técnicas de imágenes dinámicas
Pesaje hidrostático	Mediciones objetivas de la actividad física (acelerómetros, agua con doble marca)	Respuesta al estrés	Potenciales evocados



**Figura 72-8** Cambios longitudinales en el peso, composición corporal y perímetro abdominal durante la vida calculada en 1167 participantes del *Baltimore Longitudinal Study of Aging*. Masa corporal magra (LBM, *lean body mass*) y masa adiposa calculadas con DEXA. [Fuente: *The Baltimore Longitudinal Study of Aging 2010* (datos no publicados).]



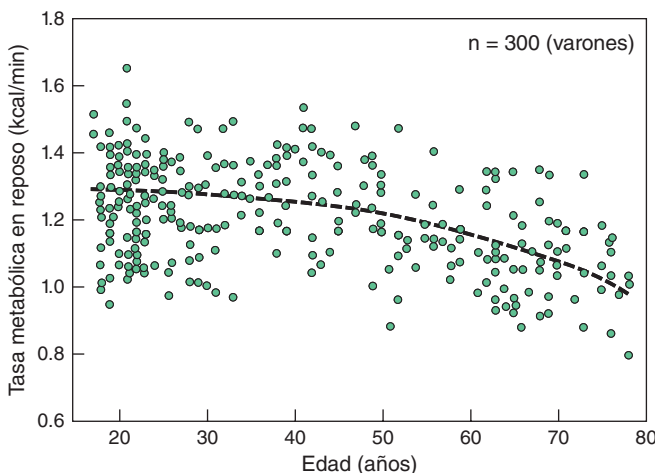
**Figura 72-9** Diferencias transversales y cambios longitudinales en la fuerza muscular durante seguimiento por 27 años. Nótese que los sujetos que murieron durante el seguimiento tenían menor fuerza muscular inicial. (Tomada a partir de Rantanen et al.: *J Appl Physiol* 85:2047, 1998.)



**Figura 72-10** Cambios longitudinales en la capacidad aeróbica en participantes del Baltimore Longitudinal Study of Aging. (Tomada a partir de JL Fleg: *Circulation* 112:674, 2005.)

más precisa con absorciometría radiográfica con doble energía (DEXA), tomografía computarizada o imagen por resonancia magnética.

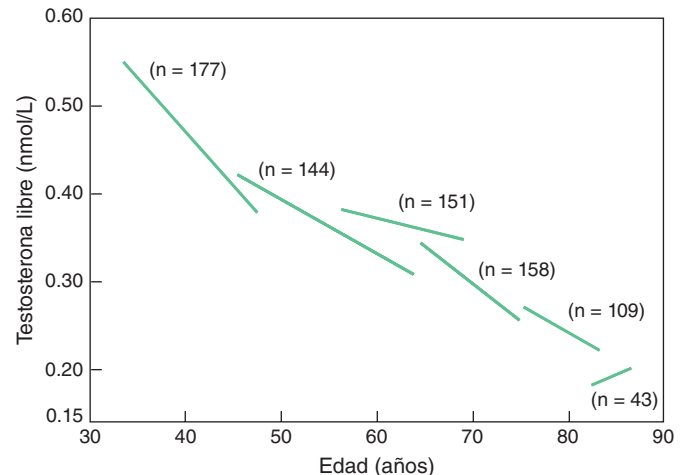
**Equilibrio entre disponibilidad y demanda de energía** La liberación de fosfato a partir de ATP aporta a la célula la energía que necesita para vivir. Sin embargo, la reserva de ATP sólo es suficiente para 6 s; por lo tanto, el ATP se sintetiza en forma constante. Aunque la síntesis de ATP nuevo puede hacerse durante la glucólisis anaeróbica, la mayor parte de la energía usada por el cuerpo se genera mediante el metabolismo aeróbico. Por lo tanto, el consumo energético casi siempre se calcula en forma indirecta con base en el consumo de oxígeno (calorimetría indirecta). En la actualidad no hay un método que mida el “acondicionamiento físico” real, que es la energía máxima que puede generar un organismo por periodos prolongados. Por tanto, el acondicionamiento se calcula en forma indirecta a partir del consumo de oxígeno ( $MVO_{2m\acute{a}x}$ ), a menudo durante una prueba en una banda sinfín. Los estudios longitudinales muestran que la  $MVO_{2m\acute{a}x}$  disminuye en forma progresiva con el envejecimiento (fig. 72-10), y la velocidad del declive aumenta en personas sedentarias y las que padecen enfermedades crónicas. Un alto porcentaje de la energía se consume en la “tasa metabólica en reposo” (RMR, *resting metabolic rate*), que es la cantidad de energía gastada en reposo en un ambiente término neutral y en estado posterior a la absorción de nutrientes. En personas saludables, la RMR disminuye con el envejecimiento, sobre todo por la disminución de los tejidos con actividad metabólica intensa que conforman la masa corporal magra (fig. 72-11). Sin embargo, las personas con inestabilidad homeostática a causa de enfermedad requieren energía adicional para los mecanismos



**Figura 72-11** Cambios en la tasa metabólica en reposo con el envejecimiento. [Datos del Baltimore Longitudinal Study of Aging (no publicados).]

compensatorios. De hecho, una RMR demasiado alta es un marcador de enfermedad, un factor de riesgo independiente para la mortalidad y podría contribuir a la pérdida de peso que acompaña a menudo a la enfermedad grave. Por último, por razones que aún no se aclaran del todo, la edad avanzada, la enfermedad y el daño físico aumentan el costo energético de actividades motoras como caminar. En general, los ancianos con múltiples enfermedades crónicas tienen un bajo nivel de energía disponible y necesitan más energía, tanto en reposo como durante la actividad física. Por tal razón, es probable que los ancianos enfermos consuman toda su energía disponible en las actividades más básicas de la vida diaria, lo que genera fatiga y limitación a una existencia sedentaria. El estado energético puede valorarse en la clínica mediante preguntas simples sobre el nivel de fatiga que percibe el paciente durante las actividades diarias, como caminar o vestirse. La capacidad energética se valora en forma más precisa mediante la tolerancia al ejercicio en una prueba de marcha o en una banda sinfín acoplada con espirometría.

**Redes de señalización que mantienen la homeostasis** Las principales vías de señalización que controlan la homeostasis incluyen hormonas, mediadores inflamatorios y antioxidantes; el envejecimiento tiene un efecto profundo en todos. Las concentraciones de hormonas sexuales, como la testosterona, disminuyen con la edad tanto en varones (fig. 72-12) como en mujeres; otros sistemas hormonales presentan cambios más sutiles (cuadro 72-3). La mayor parte de los ancianos, incluso los sanos y funcionales, tiende a desarrollar un estado que favorece una inflamación ligera, caracterizado por concentraciones altas de marcadores proinflamatorios, como interleucina (IL)-6 y proteína C reactiva (CRP) (fig. 72-13). También se cree que el envejecimiento se acompaña de aumento en el daño por estrés oxidativo, ya sea por aumento en la síntesis de especies de oxígeno reactivas o porque los amortiguadores antioxidantes son menos efectivos. Como las hormonas, marcadores inflamatorios y antioxidantes están integrados en redes complejas, las concentraciones de biomarcadores individuales podrían reflejar la adaptación dentro de los ciclos de retroalimentación homeostática, en lugar de factores causales verdaderos. Por tanto, la estrategia terapéutica del reemplazo de una sola molécula podría ser ineficaz, incluso contraproducente. La presencia de tales redes de señalización y ciclos de retroalimentación podría ayudar a explicar por qué el “tratamiento de restitución” de una sola hormona ha mostrado poco beneficio en problemas del envejecimiento. Ahora, el centro de la investigación en esta área se encuentra en la disregulación hormonal múltiple. Por ejemplo, considerados de manera individual los niveles de testosterona, dehidroepiandrosterona (DHEA) y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) no predicen la mortalidad, pero combinados tienen un valor predictivo elevado de longevidad. Este efecto combinado alcanza una importancia particular en caso de insuficiencia cardíaca congestiva. De igual manera, varios micronutrientes, como las vitaminas (sobre



**Figura 72-12** Cambios longitudinales en la concentración de testosterona libre en varones sanos. (Tomada de SM Harman et al.: *J Clin Endocrinol Metab* 86:724, 2001.)



**CUADRO 72-3** Hormonas que disminuyen, permanecen estables o aumentan con el envejecimiento

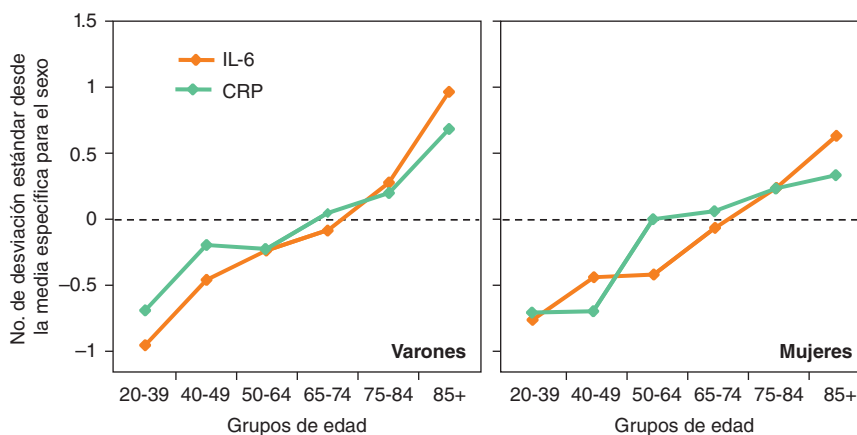
Disminuyen	Sin cambio	Aumentan
Hormona del crecimiento	Prolactina	Colecistocinina
Hormona luteinizante (varones)	Tirotropina	Hormona luteinizante (mujeres)
Factor de crecimiento-1 similar a insulina	Hormonas tiroideas	Hormona estimulante del folículo
Testosterona	Adrenalina	Cortisol
Estradiol	Péptido-1 similar a glucagon	Prolactina
DHEA y DHEAs	Polipéptido inhibidor gástrico	Noradrenalina
Pregnenolona		Insulina
25(OH) vitamina D		Hormona paratiroidea
Aldosterona		
Péptido intestinal vasoactivo		
Melatonina		

todo la vitamina D), minerales (selenio y magnesio) y antioxidantes (vitaminas D y E), también regulan algunos aspectos del metabolismo. Las concentraciones bajas de estos oligoelementos se relacionan con envejecimiento acelerado y riesgo alto de resultados adversos. Sin embargo, salvo por la vitamina D, no hay evidencia clara sugestiva de que la suplementación tenga efectos positivos en la salud. Por desgracia, no existen criterios estándar que permitan detectar y cuantificar la disregulación homeostática.

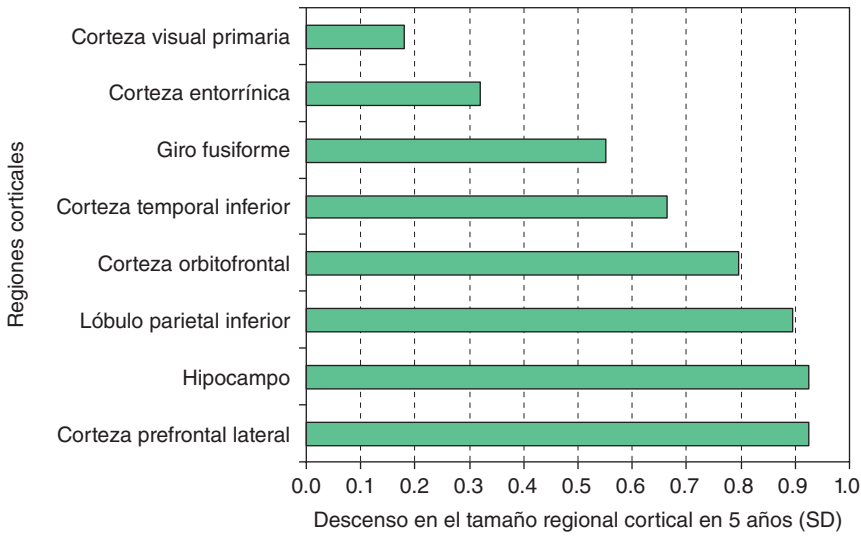
**Neurodegeneración** Las neuronas dejan de reproducirse poco después del nacimiento y su cantidad disminuye durante toda la vida. Existe atrofia cerebral con el envejecimiento después de los 60 años de edad. La atrofia avanza a distinta velocidad en diferentes partes del cerebro (fig. 72-14) y a menudo se acompaña de una respuesta inflamatoria y activación de la microglia. La atrofia cerebral relacionada con el envejecimiento podría contribuir al declive de las funciones cognitivas y motora observadas con el paso de los años. La atrofia también puede ser un factor en algunas enfermedades cerebrales que aparecen con el envejecimiento, como la deficiencia cognitiva leve (MCI, *mild cognitive impairment*), en la que las personas presentan alteraciones leves, pero detectables, en pruebas cognitivas, pero no discapacidad grave en las actividades diarias. En la MCI la atrofia predomina en la corteza prefrontal y el hipocampo, pero tales hallazgos son inespecíficos y se desco-

noce su utilidad diagnóstica (fig. 72-15). Existen otros cambios neurofisiológicos cerebrales con el envejecimiento que podrían contribuir al deterioro cognitivo. Los estudios con imágenes funcionales muestran que algunos pacientes geriátricos tienen una coordinación disminuida entre las regiones cerebrales encargadas de las funciones cognitivas de mayor orden, y esta coordinación reducida se relaciona con un desempeño cognitivo pobre. En los individuos jóvenes sanos, la actividad cerebral relacionada con las funciones cognitivas de ejecución (p. ej., solución de problemas, toma de decisiones) está muy bien localizada, mientras que en los ancianos sanos el patrón de activación cortical es más difuso. La patología cerebral siempre se ha relacionado con enfermedades específicas; las placas amiloides y los ovillos neurofibrilares se consideran los rasgos patológicos distintivos de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, estos marcadores patológicos se han encontrado en la autopsia de muchos ancianos que se habían sometido a pruebas cognitivas el año previo a su muerte y habían obtenido resultados normales. Consideradas en conjunto, las tendencias de los cambios cerebrales por el envejecimiento sugieren que algunas manifestaciones neurofisiológicas son adaptaciones compensadoras, no contribuyentes primarios a los deterioros vinculados con la edad. Como el cerebro tiene capacidad para reorganización y compensación, es probable que no haya evidencia clínica de la neurodegeneración extensa. Por lo tanto, se necesitan pruebas cuidadosas para la detección temprana. En la exploración clínica, los cambios corticales y subcorticales se reflejan en la elevada prevalencia de signos neurológicos “blandos” e inespecíficos, a menudo con marcha lenta e inestable, equilibrio deficiente y tiempos deficientes de reacción. Tales cambios del movimiento pueden descubrirse mejor con “tareas dobles”, en las que se realiza al mismo tiempo una tarea cognitiva y una motora. En una versión sencilla de una tarea doble, el que un paciente geriátrico deba detener la marcha para hablar predice un mayor riesgo de caídas. El desempeño deficiente de tareas dobles se interpreta como marcador de capacidad general reducida para el procesamiento central, por lo que los procesos simultáneos están más restringidos. Además del cerebro, la médula espinal también experimenta cambios después de los 60 años que incluyen reducción en el número de neuronas motoras y daño a la mielina. Las neuronas motoras que sobreviven compensan ‘mediante un incremento en la complejidad de sus ramificaciones y en la cantidad de unidades motoras’ a las que sirven. Conforme las unidades motoras se vuelven más grandes, disminuyen en cantidad a una velocidad aproximada de 1% por año, a partir de la tercera década de edad. Estas unidades motoras más grandes contribuyen a las reducciones en el control motor fino y la destreza manual. El envejecimiento también causa cambios en el sistema nervioso autónomo, lo que afecta las funciones cardiovascular y esplácnica.

**Los cambios en el sistema coexisten e influyen unos en otros: el fenotipo del envejecimiento es la vía final común de esta interacción** Aunque los cambios sistémicos vinculados con la edad se describen en forma individual, ocurren en paralelo y se afectan unos a otros a través de muchos ciclos de aspas de retroalimentación positiva y negativa. Por ejemplo, la composición corporal interactúa con el equilibrio energético y las vías de señalización. La masa corporal magra mayor incrementa el consumo de energía, lo que mejora la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de los carbohidratos. La masa adiposa más elevada, sobre todo la visceral, es la causa del síndrome metabólico y se relaciona con concentraciones bajas de testosterona, altas de globulina para unión con hormonas sexuales, y altas



**Figura 72-13** Cambio en la IL-6 y proteína C reactiva con el envejecimiento. Los valores se expresan como calificaciones Z para hacerlas comparables. (Tomada a partir de Ferrucci et al.: *Blood* 105:2294, 22005.)



**Figura 72-14** Declive durante 5 años en los volúmenes medios medidos en unidades de desviación estándar (*d* de Cohen) de distintas regiones cerebrales. La corteza visual primaria muestra la reducción promedio más pequeña y las cortezas prefrontal y parietal inferior, así como el hipocampo, mostraron la mayor reducción promedio. (Tomada a partir de N Raz et al.: *Ann N Y Acad Sci* 1097:84, 2007.)

de marcadores proinflamatorios, como la proteína C reactiva y la IL-6. La señalización alterada puede influir en la neurodegeneración; la resistencia a la insulina y las adipocinas como la leptina y adiponectina se relacionan con declive de la función cognitiva. Un estado de inflamación, las concentraciones bajas de testosterona e IGF-1, combinados con la pérdida de neuronas motoras y disfunción de la unidad motora se vinculan con el deterioro acelerado de la masa y fuerza musculares. El envejecimiento también afecta la coordinación entre sistemas. En condiciones normales, el hipotálamo actúa como el regulador central del metabolismo y el uso de energía, y coordina las respuestas fisiológicas del organismo completo mediante señales hormonales; los cambios hipotalámicos por el envejecimiento alteran este control. El sistema nervioso central (SNC) controla además la actividad simpática y parasimpática, por lo que su degeneración por el envejecimiento podría tener implicaciones en la función autonómica.

El fenotipo resultante del proceso de envejecimiento se caracteriza por mayor susceptibilidad a las enfermedades, riesgo alto de múltiples enfermedades coexistentes, respuesta alterada al estrés (incluida capacidad limitada para curarse o recuperarse de un trastorno agudo), surgimiento de “síndromes geriátricos” (caracterizados por manifestaciones clínicas estereotipadas pero de origen multifactorial), respuesta alterada al tratamiento, riesgo alto de discapacidad y pérdida de la autonomía personal con todas sus consecuencias psicológicas y sociales. Además estos procesos clave del envejecimiento podrían interferir con la fisiopa-

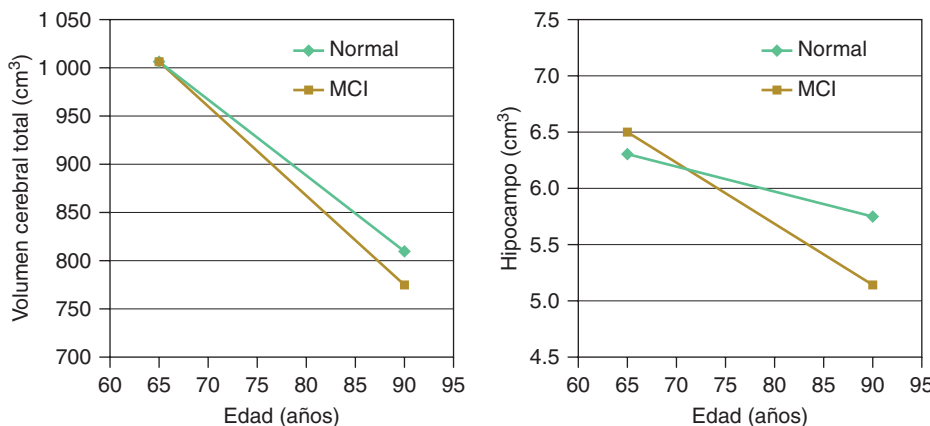
tología típica de enfermedades específicas, lo que altera el cuadro clínico esperado y confunde el diagnóstico. En la clínica, es posible que los pacientes presenten problemas evidentes en sólo uno de estos dominios, pero como los sistemas interactúan, es preciso valorar los cuatro dominios y considerar posibles objetivos terapéuticos. Cuando los individuos se presentan con problemas obvios en varios aparatos y sistemas a causa del envejecimiento, tienden a mostrar un grado extremo de susceptibilidad y pérdida de resistencia, un trastorno que en conjunto se conoce como “fragilidad”.

**FRAGILIDAD**

La fragilidad se ha descrito como un síndrome fisiológico caracterizado por reducción de la reserva y menor resistencia a los factores estresantes, resultado del deterioro acumulado en múltiples sistemas fisiológicos, lo que causa vulnerabilidad a resultados adversos y riesgo elevado de muerte. Una definición propuesta que tiene consistencia interna adecuada y gran validez predictiva es la que incluye pérdida de peso, fatiga, fuerza de prensión disminuida, actividad física reducida y marcha lenta.

Esta definición se ha usado en muchos estudios clínicos y epidemiológicos. Sin embargo, algunas corrientes alternativas tienen criterios diagnósticos distintos. Por ejemplo, se ha sugerido que la fragilidad es una acumulación aleatoria de múltiples daños a raíz del envejecimiento y por tanto, no pueden desarrollarse criterios estándar para su diagnóstico. Cualquiera que sea la definición, existen muchas referencias bibliográficas que muestran que las personas de edad avanzada que se consideran frágiles, por definición tienen cambios evidentes en los mismos cuatro procesos principales: composición corporal, disregulación homeostática, falla energética y neurodegeneración, las características del “fenotipo” del envejecimiento. Un caso clínico típico sería una anciana con obesidad sarcopénica caracterizada por aumento de la grasa corporal y disminución del músculo (cambios en la composición corporal); tolerancia muy baja al ejercicio y fatiga extrema (falla energética); concentraciones altas de insulina, bajas de IGF-1; consumo inadecuado de calorías; concentraciones bajas de vitamina D, vitamina E y carotenoides (regulación anómala de señales), y problemas de la memoria, marcha lenta y equilibrio precario (neurodegeneración). Es probable que esta mujer tenga todas las manifestaciones de la fragilidad, incluido el riesgo elevado de varias enfermedades, discapacidad, incontinencia urinaria, caídas, delirio, depresión y otros síndromes geriátricos.

El concepto de la fragilidad con base en los cuatro procesos subyacentes deriva de evidencia acumulada y reconoce la heterogeneidad y naturaleza dinámica del fenotipo del envejecimiento. El envejecimiento es universal, pero avanza a ritmos muy distintos, el surgimiento del fenotipo de vejez ocurre en formas muy diversas. Por tanto, la pregunta no es si un paciente anciano es frágil, sino si la gravedad de la fragilidad rebasa el límite de la relevancia clínica y conductual. La comprensión de la fragilidad a través de la perspectiva de los cuatro procesos subyacentes interactivos también proporciona una interfase que, como el envejecimiento mismo afecta al “fenotipo de la vejez”. Por ejemplo, la insuficiencia cardíaca congestiva se relaciona con baja disponibilidad energética, múltiples trastornos hormonales y un estado que favorece la inflamación, lo que contribuye mucho a la gravedad de la fragilidad. La enfermedad de Parkinson es un ejemplo típico de neurodegeneración que en estado avanzado, afecta la composición corporal, el metabolismo energético y las señaliza-



**Figura 72-15** Cambios longitudinales en los volúmenes cerebrales regionales en el envejecimiento normal y el MCI. (Tomada a partir de Driscoll et al.: *Neurology* 72:1906, 2009.)

ciones homeostáticas; conducente todo a un síndrome muy parecido a la fragilidad. La diabetes tiene una importancia particular para el envejecimiento y la fragilidad porque altera la composición corporal, el metabolismo energético, la regulación anómala de la homeostasis y la integridad neuronal. Por consiguiente, varios estudios encontraron que la diabetes tipo 2 es un fuerte factor de riesgo para la fragilidad y para muchas de sus consecuencias. Como la enfermedad y el envejecimiento interactúan, el tratamiento apropiado y cuidadoso de la enfermedad es crucial para prevenir o reducir la fragilidad.

### ■ CONSECUENCIAS DE LOS PROCESOS DE ENVEJECIMIENTO, EL FENOTIPO DE LA VEJEZ Y LA FRAGILIDAD

Aunque la fisiopatología de la fragilidad aún está en proceso de aclararse, sus consecuencias se han caracterizado bien en estudios prospectivos. Existen cuatro consecuencias principales para la práctica clínica: 1) respuesta homeostática incompleta o ineficaz ante el estrés; 2) múltiples enfermedades coexistentes (morbilidad múltiple) y polifarmacia; 3) discapacidad física, y 4) los llamados síndromes geriátricos. A continuación se presenta una descripción breve de cada uno.

**Baja resistencia al estrés** La fragilidad puede considerarse la pérdida progresiva de múltiples actividades fisiológicas. En una etapa temprana y en ausencia de estrés, los ancianos con fragilidad ligera pueden parecer normales. Sin embargo, tienen menor capacidad para enfrentar algunos desafíos, como enfermedades agudas, traumatismos, procedimientos quirúrgicos o quimioterapia. La enfermedad aguda que obliga a la hospitalización, se relaciona con desnutrición e inactividad, que a veces pueden ser de tal magnitud que la masa muscular residual no cumple el requerimiento mínimo para caminar. Incluso cuando se recupera la nutrición, a veces las reservas energéticas son insuficientes para recuperar la masa muscular. Los ancianos son menos aptos para tolerar las infecciones, en parte porque tienen menor capacidad para establecer una respuesta inflamatoria ante la exposición a vacunas o infecciones; por tanto, es más probable que las infecciones se vuelvan graves y sistémicas, con resolución más lenta. En el contexto de la tolerancia al estrés, la valoración de los aspectos de la fragilidad permite calcular la capacidad para soportar los tratamientos enérgicos; responder a intervenciones dirigidas a la infección; anticipar y prevenir las complicaciones de la hospitalización, y en general, para estimar el pronóstico. Por lo tanto, los planes terapéuticos pueden adaptarse para mejorar la tolerancia y la seguridad; el reposo en cama y la hospitalización deben limitarse, y las infecciones deben evitarse, anticiparse y tratarse asertivamente.

**Morbilidad múltiple y polifarmacia** La vejez se acompaña de tasas elevadas de enfermedades crónicas (fig. 72-4). Por tanto, no resulta inesperado que el porcentaje de personas afectadas por múltiples enfermedades (morbilidad múltiple) también aumente con la edad. En los ancianos frágiles, la morbilidad múltiple alcanza tasas más altas de las esperadas con base en la probabilidad combinada de los trastornos presentes. Es probable que la fragilidad y la morbilidad múltiple influyan una en la otra, por lo que las enfermedades contribuyen a la fragilidad y ésta aumenta la susceptibilidad a las mismas. Desde el punto de vista clínico, los pacientes con trastornos múltiples presentan dificultades diagnósticas y terapéuticas únicas. Es probable que los criterios diagnósticos estándar no resulten útiles porque existen signos y síntomas adicionales que generan confusión. Un ejemplo típico es la coexistencia de deficiencia de hierro y vitamina B<sub>12</sub>, lo que genera anemia de apariencia normocítica. La proporción entre riesgo y beneficio para muchas opciones terapéuticas médicas y quirúrgicas se reduce en presencia de otras enfermedades. La planificación del tratamiento farmacológico se vuelve más compleja porque los trastornos concurrentes podrían afectar la absorción, el volumen de distribución, la unión con proteínas y en especial, la eliminación de muchos fármacos, lo que produce fluctuación de las concentraciones farmacológicas y aumenta el riesgo de administración excesiva o insuficiente. La excreción de los fármacos se altera por los cambios renales y hepáticos del envejecimiento que podrían pasarse por alto con los exámenes habituales. Existen fórmulas para calcular la tasa de filtración glomerular en personas de edad avanzada, pero aún no es posible estimar los cambios en la excreción hepática. A los pacien-

tes con diversas enfermedades casi siempre se les prescriben múltiples fármacos, sobre todo cuando son atendidos por varios especialistas que no se comunican. El riesgo de reacciones e interacciones farmacológicas y cumplimiento deficiente crece en forma geométrica con el número de medicamentos prescritos y la gravedad de la fragilidad. Algunas reglas generales para disminuir la probabilidad de efectos farmacológicos adversos son: a) siempre pedir a los pacientes que traigan todos sus fármacos, incluidos los prescritos, disponibles en mostrador, complementos vitamínicos y preparaciones herbales (la “prueba de la bolsa de papel”); b) detectar los fármacos innecesarios, los que no tienen una indicación clara deben suspenderse; c) simplificar el régimen en términos del número de fármacos y horarios, intentar evitar los cambios frecuentes y usar regímenes con una sola dosis al día siempre que sea posible; d) cuando sea factible, evitar fármacos costosos o no cubiertos por el seguro; e) disminuir el número de fármacos a los esenciales y revisar siempre la posibilidad de interacción; f) asegurar que el paciente o un cuidador disponible comprenda el régimen de administración y entregar instrucciones escritas legibles, y g) programar revisiones periódicas de los fármacos.

**Discapacidad y recuperación alterada de la discapacidad de inicio agudo** La prevalencia de discapacidad para el cuidado personal y de la casa aumenta con rapidez durante el envejecimiento y tiende a ser mayor en mujeres que en varones (fig. 72-5). La función física y cognitiva de los ancianos refleja su estado de salud general y predice con más exactitud el uso de recursos de atención a la salud, internamiento en instituciones y mortalidad que cualquier otra medida biomédica conocida. Por tanto, la valoración de la función y la discapacidad, y la predicción del riesgo de discapacidad son las bases de la medicina geriátrica. Sin importar los criterios que se utilicen para definirla, la fragilidad es un factor de riesgo importante y poderoso para la discapacidad. Por dicha relación tan importante, las mediciones de la función física y la movilidad se propusieron como criterios estándar para la fragilidad. Sin embargo, esta última aparece cuando el proceso de fragilidad está avanzado, cuando se agotan la reserva y la compensación. En una etapa más temprana de la fragilidad, el cambio en la composición corporal, el acondicionamiento físico reducido, la pérdida de la regulación homeostática y la neurodegeneración pueden comenzar sin afectar la función diaria. A diferencia de la discapacidad en personas más jóvenes, en las que lo normal es buscar una causa dominante clara, la discapacidad en los ancianos casi siempre es multifactorial. Por lo general participan múltiples procesos alterados del envejecimiento, incluso cuando la causa desencadenante parece única. El exceso de masa adiposa, la fuerza muscular escasa, la deficiencia nutricional, bajas concentraciones circulantes de nutrientes antioxidantes, concentraciones altas de marcadores proinflamatorios, signos objetivos de disfunción neurológica y el daño cognitivo contribuyen a la discapacidad. La naturaleza multifactorial de la discapacidad en ancianos frágiles reduce la capacidad de compensación e interfiere con la recuperación funcional. Por ejemplo, una apoplejía lacunar pequeña puede ocasionar discapacidad catastrófica en un anciano ya afectado por neurodegeneración y debilidad que tiene menor capacidad para compensar. Como consecuencia, las intervenciones enfocadas en prevenir y reducir la discapacidad en ancianos deben tener un doble enfoque, en la causa desencadenante y en los sistemas necesarios para la compensación. En el caso de apoplejía lacunar, las intervenciones para favorecer la función motriz incluyen prevención de apoplejía, rehabilitación del equilibrio y entrenamiento de la fuerza. Como regla práctica, la valoración de las causas contribuyentes y el diseño de las estrategias de intervención para la discapacidad en ancianos siempre deben considerar los cuatro procesos de envejecimiento principales que contribuyen a la fragilidad. Una de las estrategias más usuales para medir la discapacidad es una modificación de la *International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps* (Organización Mundial de la Salud [OMS], 1980) propuesta por el *Institute of Medicine* (IOM, 1992). Esta clasificación infiere una vía causal de cuatro pasos: patología (enfermedades), daño (manifestación física de las enfermedades), limitación funcional (funciones generales, como caminar, sujetar, subir escaleras) y discapacidad (capacidad para cumplir los roles sociales en el ambiente). En la práctica, la valoración de la limitación funcional y la discapacidad se realiza mediante: 1) cuestionario respondido por



el sujeto acerca de la capacidad para realizar actividades básicas de cuidado personal y otras más complejas de la vida diaria; 2) mediciones de la función física basadas en el desempeño que valoran dominios específicos como equilibrio, marcha, destreza manual, coordinación, flexibilidad y resistencia.

El cuadro 72-4 presenta una lista concisa de herramientas estándares útiles para la valoración de la función física en ancianos. En 2001, la OMS respaldó en forma oficial a un nuevo sistema de clasificación, la *International Classification of Functioning, Disability and Health*, conocida más a menudo como ICF. En ésta, las mediciones de salud se clasi-

fican desde las perspectivas corporal, individual y social mediante dos listas: una de funciones y estructura corporal, y otra de dominios de actividad y participación. Como el funcionamiento y la discapacidad del individuo ocurren en un contexto, la ICF también incluye una lista de factores ambientales. Se encuentra en desarrollo una lista detallada de códigos que permiten la clasificación de las funciones corporales, actividades y participación. El sistema ICF tiene una implementación amplia en Europa y gana cada vez más popularidad en Estados Unidos.

La cognición alterada es una causa muy importante de discapacidad, pero se trata con detalle en el capítulo 371.

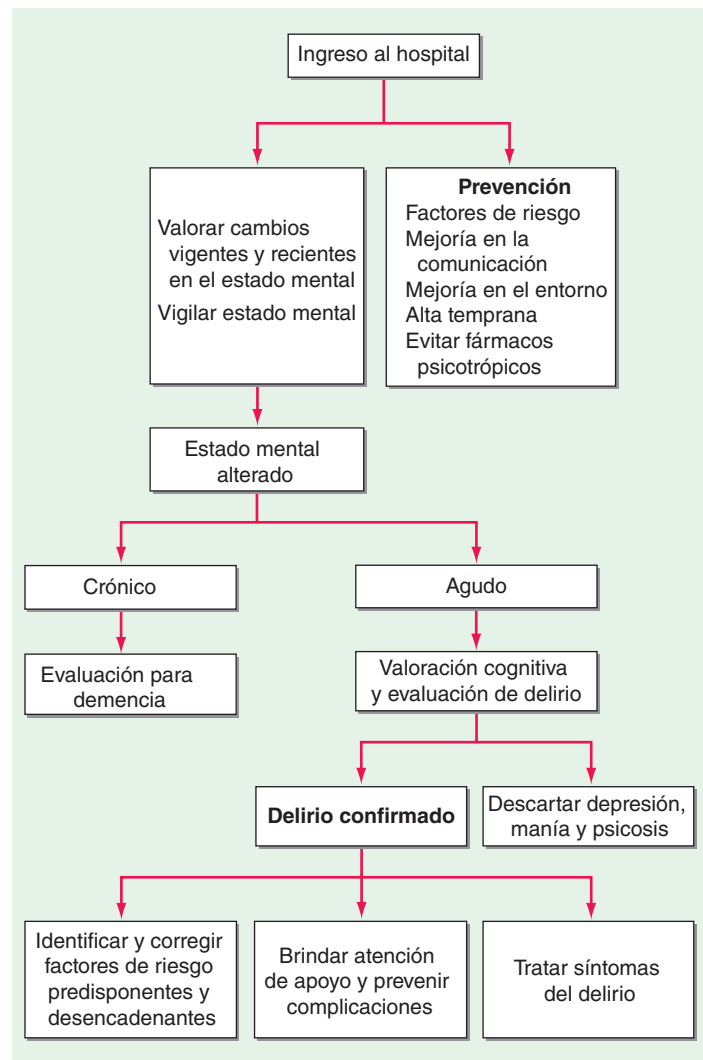
**CUADRO 72-4** Herramientas para valoración funcional de pacientes ancianos

Instrumento de medición	Evaluación	Actividades/referencia	Notas
Índice de independencia en las actividades de la vida diaria (ADL)	Informe personal	Dificultad/necesidad de ayuda para bañarse, vestirse, usar el inodoro, trasladarse, continencia, alimentación. <i>Katz S et al.: The index of ADL: A standardized measure of biological and psychosocial function. JAMA 1963</i>	Corta y sencilla, pero subjetiva.
Actividades instrumentales de la vida diaria (IADL)	Informe personal	Dificultad para usar el teléfono, uso de automóvil/transporte público, compras, preparación de alimentos, trabajo doméstico, manejo de fármacos, manejo financiero. <i>Lawton MP et al.: Instrumental activities of daily living (IADL) scale; Original observer-rated version. Psychopharmacol Bull 1988</i>	Corta y sencilla. Con sesgos por género y algunos elementos con sesgo cultural.
Medición de la independencia funcional (FIM)	Equipo multidisciplinario de consenso	Motora (alimentación, arreglo personal, vestido, uso del baño, manejo vesical/intestinal, traslado, marcha, ascenso de escaleras); cognitiva (comprensión auditiva, expresión verbal, interacción social, solución de problemas, memoria). <i>Keith TA et al.: The functional independence measure: A new tool for rehabilitation. Adv Clin Rehabil 1987</i>	Aplicado por profesionales de la salud entrenados.
Índice de Barthel	Evaluated por el profesional	Independencia y necesidad de ayuda para alimentarse, trasladarse de la cama a la silla y de regreso, arreglo personal, traslado al baño y de regreso, baño, marcha, escaleras, vestido, continencia. <i>Mahoney FI et al.: Functional evaluation: The Barthel Index. Md State Med J 1965</i>	Aplicado por profesionales de la salud entrenados.
Cuestionario de movilidad	Informe personal	Dificultad marcada para caminar 400 m, subir escaleras o ambos	Corto y sencillo.
Batería corta de desempeño físico	Basada en desempeño objetivo	Tiempo para caminar 4 m, levantarse 5 veces de una silla, mantener el equilibrio por 10 s en posiciones lado a lado, semitándem o tándem. <i>Guralnik JM et al.: A short physical performance battery assessing lower extremity function: Association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. J Gerontol 1994</i>	Se requiere cierto entrenamiento.
Escala de equilibrio de Berg	Evaluación objetiva y profesional	Realización en 14 tareas distintas vinculadas con el equilibrio. <i>Berg KO et al.: Clinical and laboratory measures of postural balance in an elderly population. Arch Phys Med Rehabil 1992</i>	Casi siempre la usan fisioterapeutas.
Velocidad de marcha	Desempeño objetivo	Medición de la velocidad de marcha en 4 m. <i>Studenski S: Bradypedia: Is gait speed ready for clinical use? J Nutr Health Aging 2009</i>	Sencilla y poderosa, pero limitada a pacientes que pueden caminar.
Marcha por 6 min	Basada en el desempeño objetivo	Distancia cubierta en 6 min. <i>Guyatt GH: The 6-minute walk: A new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. Can Med Assoc J 1985</i>	Buena medición de acondicionamiento, capacidad y resistencia de marcha.
Marcha en corredor de larga distancia (400 m)	Basada en desempeño objetivo	Tiempo para caminar rápidamente 400 m. <i>Newman AB et al.: Association of long-distance corridor walk performance with mortality, cardiovascular disease, mobility limitation, and disability. JAMA 2006</i>	Más difícil que la marcha por 6 min.

**Síndromes geriátricos** El término *síndrome geriátrico* incluye trastornos clínicos frecuentes en personas de edad avanzada; tienen un efecto adverso en la función y la calidad de vida; son de fisiopatología multifactorial; a menudo afectan sistemas no relacionados con la causa principal aparente; y se manifiestan con cuadros clínicos estereotípicos. La lista de síndromes geriátricos incluye incontinencia, delirio, caídas, úlceras por presión, trastornos del sueño, problemas con la ingestión o alimentación, dolor y estado de ánimo deprimido. En ocasiones, la demencia y la discapacidad física también se consideran síndromes geriátricos. El uso del término *síndrome* es un poco engañoso, ya que suele usarse para describir un patrón de síntomas y signos que tienen una sola causa subyacente. En cambio, los síndromes geriátricos se refieren a “trastornos de salud multifactoriales que se presentan cuando los efectos acumulados de las alteraciones en múltiples sistemas vuelven a un anciano vulnerable a desafíos situacionales”. Según esta definición, los síndromes geriátricos reflejan las complejas interacciones entre los aspectos vulnerables del individuo y la exposición a causantes de estrés o dificultades. Esta definición concuerda con el concepto de que los síndromes geriátricos deben considerarse consecuencias fenotípicas de la fragilidad y que una pequeña cantidad de factores de riesgo comunes contribuye a su etiología. En realidad, en varias combinaciones y frecuencias, todos los síndromes geriátricos se caracterizan por cambios en la composición corporal, deficiencias energéticas, desequilibrios en las señalizaciones y neurodegeneración. Por ejemplo, la actividad disminuida del detrusor (vesical) es un trastorno geriátrico multifactorial que contribuye a la retención urinaria en el anciano frágil. Se caracteriza por atrofia, fibrosis y degeneración axónica del músculo detrusor. Un estado proinflamatorio y la falta de señales estrogénicas causan disminución de la masa muscular y actividad del detrusor, mientras que una infección urinaria crónica puede producir hiperactividad del detrusor, todos ellos son factores que contribuyen a la incontinencia urinaria.

Por limitación de espacio, en este capítulo sólo se consideran el delirio, caídas, incontinencia, dolor crónico y anorexia. Al final del capítulo pueden consultarse las referencias para obtener detalles sobre otros síndromes geriátricos.

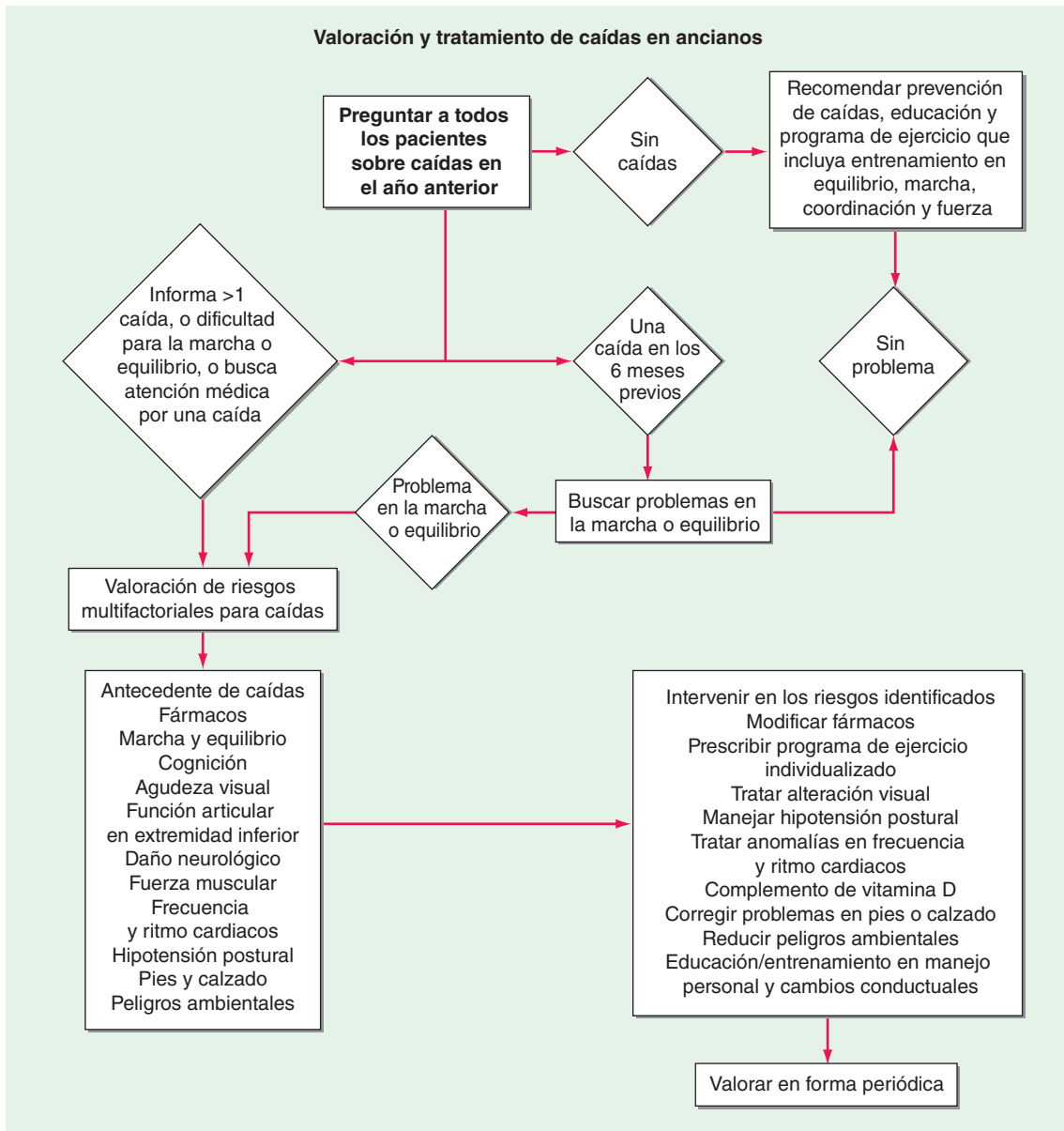
**Delirio** (cap. 25). El delirio es un trastorno agudo con atención alterada que fluctúa con el tiempo. Afecta a 15 a 55% de los ancianos hospitalizados y se relaciona con mortalidad intrahospitalaria elevada y a veces, con daño cerebral permanente. La [figura 72-16](#) presenta lineamientos breves para valorar y tratar el delirio en ancianos hospitalizados. El cuadro clínico del delirio es heterogéneo, pero las manifestaciones frecuentes son: a) deterioro rápido del nivel de conciencia con dificultad para enfocar, desviar o sostener la atención; b) cambios cognitivos (habla incoherente, lagunas en la memoria, desorientación, alucinaciones) no explicados por demencia, y c) antecedentes médicos sugestivos de daño cognitivo preexistente, fragilidad y morbilidad múltiple. Los factores predisponentes más importantes para el delirio son demencia, cualquier otro trastorno relacionado con disfunción neurológica crónica o transitoria (enfermedades neurológicas, deshidratación, consumo de alcohol, fármacos psicoactivos) y privación sensorial (visual y auditiva), lo que sugiere que el delirio es un trastorno en la susceptibilidad de la función cerebral (neurodegeneración o daño neuronal transitorio) que no puede evitar la descompensación cuando se expone a un fenómeno estresante. Se han postulado muchos trastornos estresantes como factores desencadenantes, incluidos la cirugía, anestesia, dolor persistente, opiáceos, narcóticos, anticolinérgicos, privación de sueño, inmovilización, hipoxia, desnutrición y trastornos metabólicos y electrolíticos. El inicio e intensidad del delirio pueden disminuirse con la detección anticipatoria y estrategias preventivas dirigidas a reducir las causas desencadenantes. El Método de valoración de confusión (CAM, *Confusion Assessment Method*) es una herramienta sencilla y válida para detección en el ambiente hospitalario. La identificación y corrección inmediatas de los factores desencadenantes, la suspensión de fármacos que podrían haber facilitado el inicio del delirio y la atención de apoyo (corrección de hipoxia, hidratación y nutrición, movilización y modificaciones ambientales) son los tres pilares terapéuticos. Todavía se cuestiona si los pacientes en Unidades para Delirio especiales tienen mejores resultados. Deben evitarse las restricciones físicas porque tienden a aumentar la agitación y las lesiones. Siempre y cuando sea posible, se evitará el trata-



**Figura 72-16** Algoritmo que muestra la valoración y tratamiento del delirio en ancianos hospitalizados. (Modificada a partir de SK Inouye: *N Engl J Med* 254:1157, 2006.)

miento farmacológico porque podría prolongar o incluso agravar el delirio en algunos casos. El tratamiento de elección es el haloperidol en dosis bajas.

**Caídas y trastornos del equilibrio** La marcha inestable y las caídas son preocupaciones serias en el adulto mayor porque pueden causar no sólo lesión, sino también restricción de actividad, aumento en el uso de servicios de salud e incluso la muerte. Como todos los síndromes geriátricos, los problemas de equilibrio y las caídas tienden a ser multifactoriales y tienen un fuerte vínculo con los sistemas alterados por el envejecimiento que contribuyen a la fragilidad. La fuerza muscular deficiente, el daño neural en los ganglios basales y cerebelo, diabetes y neuropatía periférica son factores de riesgo conocidos para las caídas. Por lo tanto, la valoración y tratamiento requieren una estrategia multisistémica estructurada que abarque todo el espectro de fragilidad y más. Por consiguiente, las intervenciones para evitar o reducir la inestabilidad y las caídas casi siempre requieren diversas estrategias médicas, de rehabilitación y modificación ambiental. Los lineamientos para valoración y manejo de las caídas, emitido por la *American Geriatrics Society*, recomiendan preguntar a todos los pacientes geriátricos sobre caídas e inestabilidad percibida para la marcha ([fig. 72-17](#)). Los pacientes con antecedente de múltiples caídas, además de las personas que han sufrido una o más caídas graves, deben someterse a una valoración de la marcha y equilibrio, aparte del interrogatorio y exploración física dirigidos para detectar factores contribuyentes sensitivos, neurológicos, cerebrales, cardiovasculares y musculoesqueléticos. Las intervenciones dependen



**Figura 72-17** Algoritmo que muestra la valoración y tratamiento de caídas en pacientes geriátricos. (Tomada de American Geriatrics Society and British Geriatrics Society: *Clinical Practice Guideline for the Prevention of Falls in Older Persons*. New York, American Geriatric Society, 2010.)

de los factores identificados, pero a menudo incluyen ajuste de fármacos, terapia física y modificaciones en casa. Los metaanálisis de las estrategias preventivas para caídas encontraron que la valoración de riesgos y manejo multifactoriales, así como ejercicio terapéutico individualizado, son eficaces para disminuir las caídas. La complementación con 800 UI de vitamina D al día podría ayudar a reducir las caídas, sobre todo en ancianos con concentraciones bajas de ésta.

**Dolor persistente** El dolor de múltiples orígenes es el síntoma más frecuente de los ancianos en instituciones de atención primaria y también en instituciones de cuidados prolongados y atención paliativa. El dolor agudo y el causado por cáncer escapan al alcance de este capítulo. El dolor persistente causa actividad limitada, depresión, trastornos del sueño, aislamiento social y aumenta el riesgo de fenómenos farmacológicos adversos. Las causas más frecuentes de dolor persistente son trastornos musculoesqueléticos, pero el dolor neuropático y el isquémico también son frecuentes; a menudo existen muchas causas concurrentes. Las alteraciones en los elementos mecánicos y estructurales del esqueleto a menudo causan problemas secundarios en otras partes del cuerpo, sobre todo en el tejido blando y estructuras miofasciales. En el interrogatorio estructurado se debe obtener información sobre la calidad, intensidad y patrones temporales del dolor. La exploración física debe enfocarse en la espalda y articulaciones, además de puntos gatillo y áreas

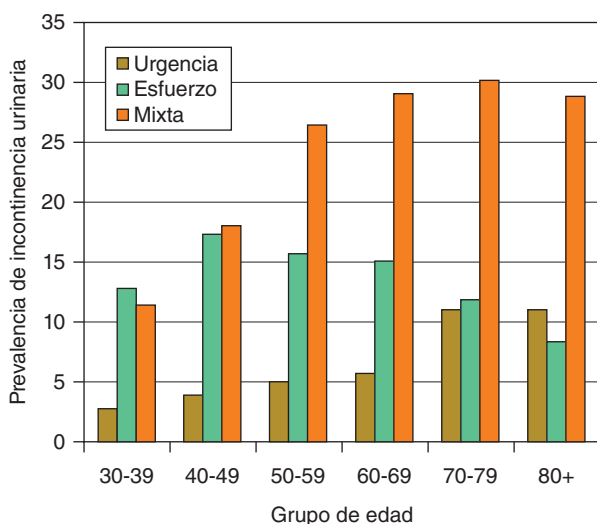
periarticulares, también se busca evidencia de patrones neurológicos radicales y enfermedad vascular periférica. El tratamiento farmacológico debe seguir el avance estándar recomendado por la OMS (cap. 11), pero los efectos secundarios del sistema nervioso central son más probables y debe mantenerse la vigilancia consecuente. Para el dolor persistente son adecuados los regímenes de analgésicos regulares, que deben combinarse con estrategias no farmacológicas, como férulas, ejercicio físico, calor y otras modalidades. Pueden usarse diversos fármacos adyuvantes, como antidepresivos y anticonvulsivos, pero también en este caso es probable que los efectos en el tiempo de reacción y el estado de alerta limiten la dosis, sobre todo en ancianos con daño cognitivo. Las inyecciones articulares o en tejidos blandos pueden ser de utilidad. La educación del paciente y el establecimiento conjunto de objetivos son importantes porque el dolor casi nunca se elimina por completo, sino que se controla hasta un nivel tolerable que maximiza la función al tiempo que minimiza los efectos adversos.

**Incontinencia urinaria** La incontinencia urinaria, la salida involuntaria de orina, es muy frecuente en ancianos, sobre todo en mujeres, y tiene un impacto negativo profundo en la calidad de vida. Cerca de 50% de las mujeres norteamericanas sufre alguna forma de incontinencia urinaria en algún momento. La edad avanzada, la raza blanca, partos, obesidad y enfermedades concomitantes son factores de riesgo para este trastorno.



Las tres formas clínicas principales de la incontinencia urinaria son: 1) incontinencia de *esfuerzo*, que es la incapacidad del mecanismo esfínterico para mantenerse cerrado ante un aumento súbito en la presión intraabdominal, como al toser o estornudar. En mujeres, este trastorno se debe a la fuerza insuficiente en los músculos del piso pélvico, mientras que en los varones casi siempre es secundario a cirugía prostática. 2) La incontinencia de *urgencia* es la fuga de orina acompañada de una sensación súbita de necesidad de orinar; se debe a hiperactividad del músculo detrusor (falta de inhibición) por la pérdida del control neurológico o por irritación local. 3) La incontinencia por *sobreflujo* se caracteriza por goteo urinario, ya sea constante o durante cierto tiempo después de la micción. Este trastorno se debe a la contractilidad alterada del detrusor (casi siempre por deservación, como en la diabetes) u obstrucción en la salida vesical (hipertrofia prostática en varones, cistocele en las mujeres).

Por consiguiente, no es tan sorprendente que la patogenia de la incontinencia urinaria esté relacionada con los sistemas envejecidos alterados que contribuyen a la fragilidad, cambios en la composición corporal (atrofia vesical y de los músculos del piso pélvico) y neurodegeneración (sistemas nerviosos central y periférico). La fragilidad es un fuerte factor de riesgo para incontinencia urinaria. De hecho, las ancianas tienen mayor probabilidad de presentar incontinencia mixta (urgencia + esfuerzo) que alguna forma pura (fig. 72-18). En analogía con otros síndromes geriátricos, la incontinencia urinaria deriva de un factor predisponente superpuesto con un factor estresante desencadenante. Por consiguiente, el tratamiento de este trastorno debe considerar ambos elementos. La primera línea de tratamiento es el entrenamiento vesical relacionado con ejercicios de los músculos pélvicos (ejercicios de Kegel), a veces acompañados de estimulación eléctrica. Las pacientes con posible prolapso vaginal o uterino deben referirse a un especialista. Se buscan infecciones urinarias y se tratan cuando existan. Una larga lista de fármacos puede desencadenar la incontinencia urinaria, como diuréticos, antidepressivos, hipnóticos sedantes, agonistas o antagonistas adrenérgicos, anticolinérgicos y antagonistas del conducto de calcio. Siempre que sea posible, deben suspenderse estos medicamentos. Hasta hace poco se creía que los tratamientos locales u orales con estrógeno mejoraban los síntomas de incontinencia urinaria en mujeres posmenopáusicas, pero ahora se debate esta idea. Los fármacos antimuscarínicos, como tolterodina, darifenacina y fesoteridona, tienen eficacia modesta en la incontinencia mixta, pero todos afectan la función cognitiva, por lo que deben usarse con cautela y vigilancia cuidadosa del estado cognitivo. En algunos casos se considera el tratamiento quirúrgico. La identificación crónica tiene muchos efectos secundarios



**Figura 72-18** Tasas de incontinencia por urgencia, esfuerzo y mixta por grupo de edad en una muestra de 3 552 mujeres. Basadas en una muestra de 3 553 participantes. (Tomada de JL Melville et al.: *Arch Intern Med* 165:537, 2005.)

y debe limitarse a la retención urinaria crónica que no puede tratarse de otra manera. Siempre existe bacteriuria y se trata sólo si es sintomática.

**Desnutrición y anorexia** El envejecimiento normal se relaciona con disminución del consumo de alimento, más marcada en varones que en mujeres. En cierta medida, el consumo de alimento se reduce porque la demanda energética es menor por la combinación de actividad física disminuida, reducción de la masa corporal magra y menor velocidad de recambio proteínico. Otros factores que contribuyen a la disminución en el consumo incluyen pérdida en la sensibilidad gustativa, menor distensibilidad gástrica, concentraciones más altas de colecistocinina circulante y en los varones, testosterona reducida relacionada con aumento de la leptina. Cuando el consumo de alimentos disminuye a un nivel inferior a la baja demanda energética, el resultado es la desnutrición calórica. La desnutrición en los ancianos debe considerarse un síndrome geriátrico porque es resultado de la susceptibilidad intrínseca derivada del envejecimiento, complicada por una serie de múltiples factores desencadenantes superpuestos. Además, muchos ancianos tienden a consumir una dieta monótona que carece de alimentos frescos suficientes, frutas y verduras, por lo que es inadecuado el consumo de oligoelementos importantes. La desnutrición en los ancianos tiene muchas consecuencias adversas para la salud, como función muscular disminuida, descenso de masa ósea, disfunción inmunitaria, anemia, función cognitiva menguada, cicatrización deficiente de heridas, retraso de recuperación de intervenciones quirúrgicas, y aumento en el riesgo de caídas, discapacidad y mortalidad. A pesar de estas consecuencias graves, la desnutrición a menudo pasa desapercibida hasta que está muy avanzada, ya que tanto pacientes como médicos tienden a ignorar el peso corporal. La atrofia muscular es una manifestación frecuente de la pérdida de peso y la desnutrición, muchas veces se acompaña de pérdida de la grasa subcutánea. Las principales causas de pérdida ponderal son anorexia, caquexia, sarcopenia, malabsorción, hipermetabolismo y deshidratación, casi siempre en varias combinaciones. Muchas de estas causas pueden detectarse y corregirse. El cáncer produce sólo 10 a 15% de los casos de pérdida de peso y anorexia en los ancianos. Otras causas importantes incluyen una mudanza reciente a una institución de cuidados prolongados, enfermedad aguda (a menudo con inflamación), hospitalización con reposo en cama de sólo uno o dos días, depresión, fármacos que causan anorexia y náusea (p. ej., digoxina y antibióticos), dificultades para la deglución, infecciones bucales, pobreza y aislamiento con acceso reducido al alimento. La pérdida de peso también puede ser resultado de la deshidratación, tal vez por transpiración excesiva, diarrea, vómito o ingestión reducida. Es indispensable identificar pronto el problema, que requiere vigilancia cuidadosa del peso. Debe enseñarse a los pacientes y sus cuidadores a registrar el peso en casa de manera regular, el paciente debe pesarse en cada visita clínica y el expediente médico debe incluir el registro periódico del peso. Si se sospecha desnutrición, debe iniciarse una valoración formal con un instrumento de detección estandarizado, como la *Mini Nutritional Assessment* (MNA), la *Malnutrition Universal Screening Tool* o el *Simplified Malnutrition Appetite Questionnaire*. La MNA incluye preguntas sobre el apetito, horarios de comida, frecuencia y sabor de las comidas; tiene sensibilidad y especificidad >75% para pérdida de peso futura en ≥5% de los pacientes geriátricos. Existen muchos complementos nutricionales, que deben iniciarse a la brevedad para evitar la pérdida de peso más grave y sus consecuencias. Cuando un anciano está desnutrido, debe liberarse la dieta, con la máxima eliminación posible de las restricciones de alimentos. Deben administrarse complementos nutricionales entre las comidas para no interferir con la ingestión de alimentos durante las mismas. Hay poca evidencia que apoye el uso de algún fármaco para tratar la pérdida de peso. Los dos compuestos antianoréxicos prescritos más a menudo a los ancianos son megestrol y dronabinol. Ambos pueden elevar el peso, aunque la mayor parte de la ganancia es en grasa, no músculo, y ambos tienen efectos adversos graves. El dronabinol es un fármaco excelente en la atención paliativa. Hay poca evidencia de que la pérdida de peso intencional en los ancianos con sobrepeso prolongue la vida. Es probable que la pérdida de peso después de los 70 años de edad deba limitarse a aquéllos con obesidad extrema y siempre debe hacerse bajo supervisión médica.

## ■ FORMA EN QUE LOS FENOTIPOS DEL ENVEJECIMIENTO AFECTAN LA PRESENTACIÓN DE LA ENFERMEDAD

Las enfermedades comunes pueden tener manifestaciones clínicas inesperadas y atípicas en los ancianos. La mayor parte de los cambios relacionados con la edad se deben a la interacción de la fisiopatología de la enfermedad y el desarrollo de disregulación de sistemas secundaria al envejecimiento. Algunos trastornos tienen un efecto directo en los sistemas de envejecimiento, por lo que tienen un impacto devastador en la fragilidad y sus consecuencias. La enfermedad de Parkinson y la diabetes se describen como ejemplos.

**Enfermedad de Parkinson** (cap. 372) La mayor parte de los casos de enfermedad de Parkinson (PD, *Parkinson disease*) inicia después de los 60 años de edad y la incidencia aumenta hasta alrededor de los 80 años. Desde hace mucho tiempo se cree que el envejecimiento cerebral y la PD están relacionados. El sistema nigroestriado se deteriora con la edad y muchos ancianos tienden a desarrollar una forma leve de trastorno en el movimiento caracterizada por bradicinesia y postura encorvada que se parece a la PD. Un hecho interesante en la PD es que la presentación a una edad más avanzada se relaciona con deterioro más grave y rápido en la marcha, equilibrio, problemas posturales y función cognitiva. Tales manifestaciones motoras y cognitivas de la PD relacionadas con la edad tienden a responder poco a la levodopa o agonistas de dopamina, sobre todo en los pacientes de mayor edad. Es notable que la edad al momento de la presentación no se relacione con la gravedad ni la progresión de otros síntomas típicos de la PD, como temblor, rigidez y bradicinesia; tampoco afecta la respuesta de estos síntomas a la levodopa. El patrón de manifestaciones de la PD en los ancianos sugiere que la enfermedad a edad avanzada podría ser reflejo de una falla de los mecanismos compensatorios celulares normales en regiones cerebrales vulnerables, y esta vulnerabilidad aumenta con la neurodegeneración relacionada con la edad, lo que vuelve a los síntomas de la PD muy resistentes al tratamiento con levodopa. Además de los síntomas motores, los pacientes más viejos con PD tienden a tener menor masa muscular (sarcopenia), trastornos en la alimentación y bajos niveles de acondicionamiento. Por consiguiente, la PD es un fuerte factor de riesgo para la fragilidad y sus consecuencias, que incluyen discapacidad, morbilidad múltiple, caídas, incontinencia, dolor crónico y delirio. El uso de levodopa y agonistas dopaminérgicos en pacientes de edad más avanzada con PD requiere esquemas de administración más complejos y por lo tanto, deben preferirse preparaciones de liberación lenta. Tanto los dopaminérgicos como los anticolinérgicos aumentan el riesgo de confusión y alucinaciones. En general, debe evitarse el uso de fármacos anticolinérgicos. Con respecto a los dopaminérgicos, los efectos colaterales cognitivos pueden limitar la dosis.

**Diabetes** (cap. 344) Tanto la incidencia como la prevalencia de la diabetes mellitus aumentan con la edad. Entre las personas  $\geq 65$  años de edad, la prevalencia es cercana a 12% y es mayor entre los sujetos de raza negra y los hispanos, lo que refleja los efectos del envejecimiento de la población y la epidemia de obesidad. La diabetes afecta los cuatro sistemas principales de envejecimiento que contribuyen a la fragilidad. La obesidad, en especial la visceral, es un factor de riesgo importante para la diabetes. Esta enfermedad se relaciona con disminución de la masa muscular y aumento en la velocidad de atrofia muscular. Los diabéticos tienen mayor RMR y acondicionamiento deficiente. Esta enfermedad se relaciona con disregulación hormonal múltiple, un estado proinflamatorio y exceso de estrés oxidativo. Por último, la neurodegeneración inducida por diabetes afecta tanto al sistema nervioso central como al periférico. Con estas características no es sorprendente que los diabéticos tengan mayor probabilidad de ser frágiles; tienen un riesgo muy alto de desarrollar discapacidad física, incontinencia urinaria, caídas con lesiones y dolor persistente. Por tanto, la valoración de los ancianos diabéticos siempre debe incluir detección y valoración de factores de riesgo para estos trastornos.

En pacientes jóvenes y adultos, el principal objetivo terapéutico es el control estricto de la glucemia, enfocado en normalizar los valores de hemoglobina  $A_{1c}$ . Sin embargo, la proporción entre riesgo y beneficio se optimiza si se plantean metas glucémicas menos estrictas. En realidad, en el contexto de un estudio clínico con asignación al azar, el control estricto de la glucemia se relacionó con mortalidad más alta. Por tanto,

una meta razonable para la hemoglobina  $A_{1c}$  es 7% o un poco menor. Los objetivos terapéuticos se modifican más en los ancianos frágiles que tienen un riesgo elevado de complicaciones por hipoglucemia y una esperanza de vida menor de cinco años. En estos casos debe considerarse un objetivo aun menos estricto, como 7 a 8%, con vigilancia de la hemoglobina  $A_{1c}$  cada seis o 12 meses. En ancianos diabéticos es difícil identificar la hipoglucemia porque los síntomas neurológicos y autonómicos aparecen con una glucemia más baja que en los diabéticos más jóvenes, aunque las reacciones metabólicas y los efectos de la lesión neurológica son semejantes en diabéticos jóvenes o de mayor edad. Los síntomas autonómicos de hipoglucemia a menudo se enmascaran por antagonistas  $\beta$ . Los ancianos frágiles tienen un riesgo aun mayor de hipoglucemia grave que los ancianos más sanos, con mejor nivel funcional. En los ancianos con diabetes tipo 2, el antecedente de episodios de hipoglucemia grave se relaciona con mortalidad más alta, más complicaciones microvasculares y mayor riesgo de demencia. Por tanto, los pacientes con sospecha o certeza de episodios de hipoglucemia, sobre todo los que son frágiles o discapacitados, necesitan objetivos más liberales para el control de la glucosa, educación cuidadosa sobre la hipoglucemia y seguimiento estrecho del médico, tal vez acompañado de un cuidador. La semivida de la clorpropamida es prolongada, sobre todo en ancianos y debe evitarse porque se acompaña de un riesgo alto de hipoglucemia. La metformina se utiliza con cautela y sólo en pacientes sin insuficiencia renal. Esta última debe valorarse mediante el cálculo del índice de filtración glomerular, o en los pacientes muy viejos con masa muscular reducida, con la medición directa de la depuración de creatinina en orina recolectada por 24 h. Los cambios en el estilo de vida referentes a la dieta, ejercicio y pérdida de un poco de peso pueden prevenir o retrasar la diabetes en personas de alto riesgo y resultan mucho más eficaces que la metformina. El riesgo de diabetes tipo 2 disminuyó 58% en un estudio con dieta y ejercicio, y este efecto fue similar en todas las edades y grupos étnicos. En comparación, la reducción del riesgo con la atención estándar más metformina fue del 31%.

## ■ ESTRATEGIAS PARA LA ATENCIÓN DE ANCIANOS

**Organización de la atención a la salud para ancianos** La compleja fisiología subyacente del envejecimiento conduce a múltiples problemas médicos concurrentes y consecuencias funcionales que a menudo son crónicas, con exacerbaciones y remisiones recurrentes. En combinación con las consecuencias sociales del envejecimiento, como la viudez y la falta de un cuidador disponible, los ancianos a veces utilizan servicios no médicos para cubrir sus necesidades funcionales. El resultado funcional de estos factores médicos, funcionales y sociales es que los ancianos usan muchos servicios e instituciones de atención a la salud y apoyo social. Por tanto, es tarea del internista, ya sea general o especializado, familiarizarse con el alcance de las instituciones y servicios que utilizan sus pacientes. En muchas instituciones, el reembolso de Medicare requiere una orden médica basada en indicaciones específicas, por lo que el personal del hospital y los médicos que refieren deben estar familiarizados con los requerimientos de elegibilidad. El **cuadro 72-5** resume los tipos de servicios y pagadores para las instituciones de atención usuales. Los ancianos que adquirieron una nueva discapacidad durante la hospitalización son elegibles para servicios de rehabilitación. La rehabilitación institucional requiere al menos 3 h al día de rehabilitación activa y se limita a diagnósticos específicos. Cada vez se proporcionan más servicios de rehabilitación en instituciones para cuidados posteriores a cuadros agudos, donde la intensidad necesaria del servicio es menos estricta. Tales instituciones también se usan para servicios complejos de enfermería, como provisión y supervisión de fármacos parenterales de uso prolongado o cuidados de heridas. Según la política actual, Medicare sólo cubre la atención posterior a un cuadro agudo si existe un servicio médico, de enfermería o rehabilitación elegible. De lo contrario, Medicare no cubre la atención en asilos, que debe pagarse de los recursos personales hasta que se consuman, momento en el cual está disponible la cobertura de Medicaid. Medicaid es una sociedad estatal-federal cuyo mayor costo individual es la atención en asilos. Por tanto, la necesidad de asistencia diaria crónica con atención personal en asilos consume una gran parte de los presupuestos de Medicaid en la mayoría de los estados, además de los recursos personales. Por tal razón, es muy importante para los estados desarrollar alternativas a la atención crónica en

**CUADRO 72-5** Instituciones para atención de pacientes ancianos

Institución	Servicios	Pagador
Hospital de cuidados agudos	Servicios médicos, quirúrgicos y psiquiátricos que no pueden brindarse en instituciones menos complejas	Medicare, Medicaid y seguro privado
Sala de urgencias	Reanimación, estabilización, clasificación de pacientes ( <i>triage</i> ), disposición	Medicare, Medicaid y seguro privado
Rehabilitación con internamiento	Programa residencial con base en un hospital que brinda rehabilitación terapéutica intensiva en equipo, supervisada por médico, para diagnósticos específicos	Medicare, Medicaid y seguro privado
Clínica ambulatoria	Servicios crónicos, urgentes y preventivos	Medicare, Medicaid y seguro privado
Atención posterior a cuadro agudo	Servicios médicos, de enfermería y rehabilitación después de hospitalización, a menudo basados en hospitales o asilos	Medicare hasta 100 días con requerimientos de elegibilidad
Cuidados prolongados	Programa residencial con atención de enfermería y asistencia diarias para personas dependientes para el cuidado personal	Medicaid, pago privado, seguro para cuidados prolongados
Vida asistida	Programa residencial con atención de asistencia diaria y servicios domésticos para personas que dependen para el manejo de la vivienda	Pago privado
Atención de salud a domicilio	Servicios de enfermería y rehabilitación para episodios de atención, brindada por personas de la comunidad	Medicare, Medicaid
Programas diurnos	Instituciones supervisadas con atención de enfermería y asistencia en horarios programados	Pago privado, Medicaid

asilos, pacientes y familias. Algunos estados desarrollaron programas de atención diurna patrocinados por Medicaid, a veces basados en el modelo del *Program for All-inclusive Care of the Elderly* (PACE). En esta situación, los ancianos elegibles para Medicare y Medicaid, y los que por lo demás son elegibles para atención crónica en asilos, pueden recibir servicios coordinados médicos y funcionales en una institución para atención durante el día. Para la mayor parte de los ancianos debe haber un cuidador disponible para brindar asistencia por las noches y los fines de semana. Según la política vigente, los servicios de salud domiciliarios no brindan asistencia funcional crónica en casa, sino que se enfocan en episodios de atención con servicios médicos o de rehabilitación para ancianos que se consideran confinados a su casa. En los últimos 10 años ha habido un enorme crecimiento en una gran variedad de instituciones para vida asistida. Tales instalaciones no brindan un nivel de supervisión de enfermería durante las 24 h, ni la atención personal que se proporciona en los asilos tradicionales, aunque las diferencias son cada vez menos claras. La mayoría de las instituciones privadas de asistencia proporcionan comidas, supervisión para los medicamentos y servicios domésticos, pero a menudo requieren que los residentes sean capaces de trasladarse por sí solos a un sitio de reunión para las comidas. La mayor parte de estas instituciones acepta sólo pagos particulares de los residentes y sus familias, por lo que es difícil que los ancianos con recursos limitados tengan acceso a ellas. Algunos estados exploran la cobertura de servicios de atención residencial de bajo costo, como los hogares con atención familiar. Algunas agencias comunitarias, privadas o públicas, pueden proporcionar servicios de ama de casa y de ayuda en casa para los ancianos confinados a su casa que tienen necesidades funcionales, pero es probable que haya requerimientos de ingresos o necesidad de un pago privado costoso.

**Modelos para coordinación de la atención** La complejidad y fraccionamiento de la atención de los ancianos complicados genera altos costos y riesgo elevado de complicaciones iatrogénicas, como diagnósticos omitidos, efectos farmacológicos adversos, agravación de la función e incluso la muerte. Estas consecuencias graves generaron un gran interés en la coordinación de la atención mediante equipos de profesionales con la finalidad de reducir costos innecesarios y evitar eventos adversos. El **cuadro 72-6** lista ejemplos de modelos basados en evidencia para la coordinación de la atención, recomendados en un reporte reciente del *Institute of Medicine*. Aunque no se menciona como un tipo específico de atención en equipo, la tecnología de información moderna parece muy promisoría para proporcionar información consistente y accesible entre instituciones y profesionales. Todos estos programas en equipo están dirigidos a la prevención y manejo de problemas crónicos y complejos. Existe evidencia comprobada de beneficio con cada modelo en

estudios clínicos o estudios casi experimentales, y algunos tienen hallazgos suficientes para apoyar metaanálisis. La evidencia del beneficio no siempre es consistente entre estudios o tipos de atención, pero implica cierto respaldo a una mejor calidad de atención, calidad de vida, función, supervivencia, así como costos y utilización de atención a la salud. Algunos modelos de atención son específicos para una enfermedad y se enfocan en trastornos crónicos frecuentes, como diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o apoplejía. Una dificultad para estos modelos es que la mayoría de los ancianos tiene múltiples trastornos simultáneos, por lo que requieren servicios de varios programas que podrían no estar comunicados entre ellos.

La mayor parte de los modelos de atención son difíciles de implementar en el sistema de salud actual porque no hay reembolso para los servicios no médicos, tampoco para el esfuerzo del médico que no participa en tiempo “frente al paciente”. Por tanto, varios modelos se han desarrollado sobre todo en el *Department of Veterans Affairs Health Care System*, profesionales de *Medicare Managed Care* u otras agencias patrocinadoras. Medicare desarrolló una serie de proyectos de demostración que pueden ayudar más a construir la base de evidencia y servir como generadores de políticas.

## ■ DETECCIÓN Y PREVENCIÓN EN ANCIANOS

En los pacientes geriátricos, las pruebas de prevención y las intervenciones se recomiendan con menor consistencia para todos los sujetos asintomáticos. Los lineamientos no señalan la influencia del estado de salud y la esperanza de vida en las recomendaciones, aunque está claro que los beneficios de la prevención se modifican según la esperanza de vida. Por ejemplo, en la mayor parte de los tipos de cáncer la detección no brinda un beneficio a pacientes con una esperanza de vida de cinco años o menos. Se necesita más investigación para construir una base de datos adecuada para los servicios preventivos adaptados a la edad y esperanza de vida. Es probable que la modificación del comportamiento de salud, sobre todo el incremento de la actividad física y mejoría de la nutrición, sean las dos intervenciones con la mayor capacidad para fomentar el envejecimiento saludable.

### Pruebas de detección

- Osteoporosis: densidad mineral ósea (BMD, *bone mineral density*) al menos una vez después de los 65 años. Hay poca evidencia de que la vigilancia regular de la BMD mejore la predicción de fracturas. Sin embargo, por las limitaciones en la precisión de DEXA, el intervalo mínimo entre las evaluaciones debe ser de dos o tres años.



**CUADRO 72-6** Modelos basados en evidencia de coordinación para la atención de pacientes geriátricos (*Institute of Medicine 2009*)

Modelo	Miembros del equipo	Servicios
Atención primaria interdisciplinaria "Hogar médico"	Médicos de atención primaria más trabajador social, enfermera, practicante de enfermería u otros coordinadores de atención	Coordinar necesidades médicas y sociales entre las instituciones.
Manejo de caso	Enfermera(o) o trabajador social	Brindar educación e información a los pacientes y sus familias, puede comunicarse con profesionales e instituciones.
Manejo de enfermedad	Enfermera(o)	Educación para la salud y apoyo de seguimiento en enfermedades crónicas específicas
Visitas domiciliarias preventivas	Médico, enfermera(o), trabajador social y otros	Valoración estructurada de estado físico, mental, funcional y social en el hogar, con recomendaciones para atención y prevención.
Valoración y manejo geriátrico integral ambulatorios	Médico, enfermera(o), trabajador social, a veces otros más como farmacéutico, terapeuta de rehabilitación, psicólogo	Valoración estructurada de estado físico, mental, funcional y social en el hogar, con recomendaciones para la atención y prevención. Algunos programas también son responsables de implementar las recomendaciones.
Manejo de atención farmacéutica	Farmacéutico	Revisión y recomendaciones sobre el régimen farmacológico total, en cualquier institución.
Automanejo de enfermedad crónica	Enfermera(o), educador de salud, otro profesional de la salud	Educación para la salud y entrenamiento para trastornos crónicos específicos.
Rehabilitación preventiva	Terapeuta en rehabilitación	Evaluación anticipada, ejercicio terapéutico, tecnología de asistencia en casa o institución ambulatoria para ancianos con discapacidad física.
Servicios de cuidador	Trabajador social, psicólogo y otro profesional de salud	Educación, asesoría y referencia de recursos para cuidadores de ancianos con problemas crónicos funcionales o de salud mental.
Coordinación de egreso hospitalario/transición	Enfermera(o), enfermera practicante	Planificación de atención y educación para el paciente y la familia antes y después del egreso del hospital.
Hospital en casa	Médico, enfermera(o), farmacéutico	Pruebas diagnósticas y tratamientos médicos que pueden sustituir la hospitalización o reducir la estancia en ciertas situaciones.
Coordinación de atención en asilo	Enfermera practicante o asistente médico	Valoración programada y planificación de atención, además de educación para trabajadores de la salud en instituciones de cuidados prolongados.
Atención integral hospitalaria para delirio	Médico, enfermera(o)	Prevención, detección y tratamiento de delirio en el hospital.
Valoración y manejo geriátrico integral intrahospitalarios	Médico, enfermera(o), trabajador social, a veces otros más como farmacéutico, terapeuta de rehabilitación, psicólogo	Instituciones especializadas para internamiento, como la unidad de atención aguda del anciano o equipos multidisciplinarios que realizan evaluación y cumplen recomendaciones para las necesidades médicas, de salud mental, funcionales y sociales. Las unidades de atención aguda del anciano y algunos equipos tienen la responsabilidad de implementar las recomendaciones.

**Fuente:** reproducido con autorización de Boulton et al.

- Hipertensión: medición de la presión sanguínea al menos cada año, más a menudo en pacientes hipertensos.
- Diabetes: glucosa sérica y hemoglobina A<sub>1c</sub> cada tres años, más a menudo en personas obesas o hipertensas.
- Trastornos de los lípidos: panel lipídico cada cinco años, con mayor frecuencia en pacientes diabéticos o con cualquier enfermedad cardiovascular.
- Cáncer colorrectal: prueba de sangre oculta en heces, sigmoidoscopia o colonoscopia, esquema regular hasta los 75 años de edad. Sin consenso después de los 75 años.
- Cáncer mamario: mamografía cada dos años entre los 50 y 74 años de edad. Sin consenso sobre los lineamientos después de los 75 años.
- Cáncer cervicouterino: frotis de Papanicolaou cada tres años hasta los 65 años de edad.
- Infarto miocárdico: ácido acetilsalicílico diario en pacientes con enfermedad cardiovascular relevante o con perfil adverso de riesgo cardiovascular.
- Osteoporosis: calcio, 1 200 mg al día, y vitamina D, al menos 800 UI al día.

#### ■ EJERCICIO

La tasa de actividad física regular disminuye con la edad y es la más baja en los ancianos. Esto es desafortunado, porque la actividad física tiene claros beneficios en el envejecimiento. En los ancianos, el aumento de la actividad física mejora la función física, la fuerza muscular, estado de ánimo, sueño y perfil de riesgo metabólico. Algunos estudios sugieren que el ejercicio mejora la cognición y evita la demencia, pero esto aún es tema de debate. Los programas de ejercicio, tanto aeróbicos como el entrenamiento de fuerza, son factibles y provechosos, incluso en los individuos muy viejos y frágiles. El ejercicio regular de intensidad moderada reduce la velocidad de deterioro en la función física relacionado con la edad. Los *U.S. Centers for Disease Control and Prevention* recomiendan que los ancianos realicen como mínimo 150 min por semana de actividad aeróbica de intensidad moderada (como marcha energética) y actividades para fuerza muscular con efecto en todos los

grupos musculares mayores (piernas, caderas, espalda, abdomen, tórax, hombros y brazos) dos o más días de la semana. Si no hay contraindicaciones, la actividad física más intensa y prolongada aporta mayores beneficios. Es probable que las personas frágiles y sedentarias necesiten supervisión, al menos al principio del programa de ejercicio, para evitar caídas y lesiones relacionadas con el ejercicio.

## ■ NUTRICIÓN

Los ancianos son muy vulnerables a la desnutrición y muchos problemas que afectan a esta población pueden corregirse con la modificación dietética. A pesar de esto, no hay lineamientos basados en evidencia para la modificación dietética individualizada en los pacientes geriátricos y éstos tienden a cumplir poco las recomendaciones dietéticas. A continuación se presentan los principios básicos de una dieta saludable que también son válidos para los adultos mayores.

- Alentar el consumo de frutas y verduras; son ricos en oligoelementos, minerales y fibras. Los granos enteros también son una buena fuente de fibra. Tener presente que algunos de estos alimentos son costosos y por tanto, menos accesibles para las personas con bajos ingresos.
- La hidratación adecuada es esencial. El consumo de líquido debe ser de al menos 1 000 ml al día.
- Alentar el uso de productos lácteos sin grasa o bajos en grasa, leguminosas, aves y carnes magras. Fomentar el consumo de pescado al menos una vez por semana.
- Equiparar el consumo de energía (calorías) con las necesidades calóricas generales para mantener un peso e índice de masa corporal saludables (BMI 20 a 27). Si el BMI es >27, limitar 5 a 10% la ingestión calórica.
- Limitar el consumo de alimentos con alta densidad calórica, ricos en azúcar y con alto contenido de sal (menos de 6 g al día).
- Limitar la ingestión de alimentos con alto contenido de ácidos grasos saturados y colesterol.
- Limitar el consumo de alcohol (una bebida al día o menos).
- Los ancianos con poca exposición a la radiación ultravioleta B están en riesgo de desarrollar deficiencia de vitamina D. Por tanto, deben introducirse en la dieta alimentos fortificados con vitamina D o complementos vitamínicos.
- Asegurar que la dieta incluya alimentos con cantidades adecuadas de magnesio, vitamina A y vitamina B<sub>12</sub>.
- Para estreñimiento: aumentar la fibra dietética a 10 a 25 g y el líquido a 1 500 ml diarios. Puede agregarse un laxante de volumen (metilcelulosa o psyllium).

## ■ INTERVENCIONES NOVEDOSAS PARA MODIFICAR EL PROCESO DE ENVEJECIMIENTO

El envejecimiento es un proceso complejo con múltiples manifestaciones a nivel molecular, celular, orgánico y sistémico. Aún no se comprende del todo la naturaleza del proceso de envejecimiento, pero éste y sus efectos pueden modularse con las intervenciones apropiadas. Las modificaciones dietéticas y genéticas pueden prolongar la vida sana, y evitar los trastornos en los sistemas de regulación y el fenotipo de envejecimiento en modelos de laboratorio. Los mecanismos causantes de la ampliación de la vida son sensores "alimentarios", casi siempre activados en situaciones con escasez de alimentos, como las vías del IGF/insulina y de TOR (blanco de la rapamicina). Por consiguiente, la reducción en el consumo de alimento sin desnutrición prolonga la vida 10 a 50% en diversos organismos, desde levaduras hasta macacos. Los mecanismos mediadores de los efectos de la restricción calórica son objeto de estudios intensivos porque son objetivos potenciales para intervenciones enfocadas en contrarrestar el surgimiento del fenotipo de envejecimiento y sus efectos adversos en los seres humanos. Por ejemplo, el resveratrol, un compuesto natural encontrado en la piel de las uvas que simula algunos de los efectos de la restricción dietética, aumenta la longevidad y mejora la salud cuando se le administra a ratones que reciben una dieta rica en grasas, pero tiene poco efecto en ratones con una dieta estándar. Otros compuestos que pueden simular la restricción calórica están en desarrollo y en fase de pruebas. Se ha encontrado una elevada prevalencia de mutación en el gen de IGF-1 en los judíos asquenazíes centenarios y en personas longevas, lo que sugiere que la disminución

de la señalización de IGF-1 podría fomentar la longevidad humana. Se mostró que la restricción calórica del 30% por 20 años aplicada a macacos adultos se relaciona con menor morbilidad cardiovascular y por cáncer, menores signos de envejecimiento y mayor longevidad, aunque un segundo estudio no observó aumento en la longevidad. En seres humanos, la restricción dietética es eficaz contra la obesidad y reduce la resistencia a la insulina, la inflamación, presión sanguínea, proteína C reactiva y grosor de la íntima-media en las arterias carótidas. Sin embargo, los efectos beneficiosos de la restricción dietética en seres humanos aún son controversiales y no se han estudiado lo suficiente algunos efectos negativos potenciales. Un efecto interesante de la restricción calórica en seres humanos es la biogénesis mitocondrial. La disfunción mitocondrial surgió como un importante contribuyente subyacente al envejecimiento. La expresión disminuida de los genes mitocondriales es un rasgo del envejecimiento muy conservado entre distintas especies. Es interesante, ya que las mitocondrias son los organelos que producen la energía química, y el cerebro y el músculo son muy susceptibles a los defectos en la función mitocondrial. Por tanto, el descenso en la función mitocondrial podría ser causa directa de al menos tres de los principales sistemas mal regulados que contribuyen al fenotipo del envejecimiento.

## ■ OTROS ASPECTOS DEL ENVEJECIMIENTO

Este capítulo trata algunos de los aspectos fundamentales del envejecimiento humano, con enfoque sobre todo en los relevantes para la atención de los pacientes ancianos. No fue posible tratar muchos aspectos de la medicina geriátrica por limitaciones de espacio. Fue preciso dejar fuera temas valiosos, como los detalles de la valoración geriátrica integral, depresión y ansiedad, hipertensión, hipotensión ortostática, demencia, daño visual y auditivo, osteoporosis, atención paliativa, trastornos prostáticos, problemas en los pies y salud femenina. Algunos de estos temas se describen con detalle en este libro, a veces con comentarios sobre los problemas específicos según la edad. El lector interesado puede encontrar recursos con más información al final del capítulo.

## ■ CONCLUSIONES

El proceso universal de envejecimiento se comprende cada vez mejor. Parece que existen procesos celulares y moleculares compartidos que inducen una disregulación diseminada en sistemas clave. Esta regulación anómala contribuye a las manifestaciones clínicas de un fenotipo frágil y puede usarse para comprender cómo valorar y tratar al paciente geriátrico.

## ■ AGRADECIMIENTO

*Los autores desean agradecer a los colegas que presentaron críticas y sugerencias para mejorar este capítulo. Se consideran en deuda con el Dr. John Morley por sus valiosas sugerencias sobre la sección "Desnutrición y anorexia".*

## ■ LECTURAS ADICIONALES

AMERICAN GERIATRICS SOCIETY PANEL ON PHARMACOLOGICAL MANAGEMENT OF PERSISTENT PAIN IN OLDER PERSONS. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 57:1331, 2009

BOULT C et al: Successful models of comprehensive care for older adults with chronic conditions: Evidence for the Institute of Medicine's "retooling for an aging America" report. *J Am Geriatr Soc* 57:2328, 2009

HALTER JB et al: *Hazzard's Geriatric Medicine & Gerontology*, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2009

REUBEN DB et al: *Geriatrics at Your Fingertips: 2010*, 12th ed. New York, American Geriatric Society, 2010

## ■ SITIOS WEB

The American Geriatric Society <http://www.americangeriatrics.org/>

The Gerontological Society of America <http://www.geron.org/>

World Health Organization Website on Aging <http://www.who.int/topics/ageing/en/>

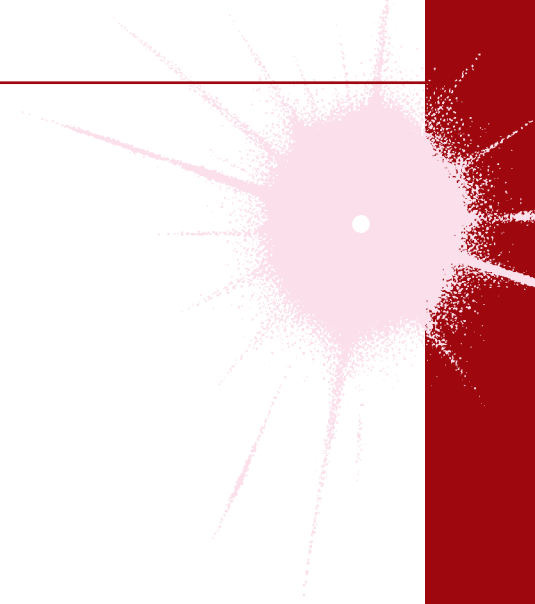




# PARTE 6

## Nutrición

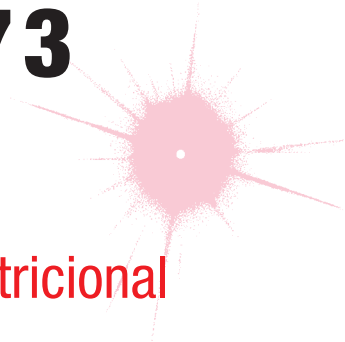
<b>73</b>	Necesidades nutricionales y valoración nutricional . . . . .	588
<b>74</b>	Deficiencia y exceso de vitaminas y oligoelementos . . . . .	594
<b>75</b>	Desnutrición y valoración nutricional . . . . .	605
<b>76</b>	Tratamiento con nutrición entérica y parenteral . . . . .	612
<b>77</b>	Biología de la obesidad . . . . .	622
<b>78</b>	Valoración y tratamiento de la obesidad . . . . .	629
<b>79</b>	Trastornos de la alimentación . . . . .	636
<b>80</b>	Pérdida de peso involuntaria . . . . .	641



# CAPÍTULO 73

## Necesidades nutricionales y valoración nutricional

Johanna Dwyer



Los *nutrientes* son sustancias que no se sintetizan en cantidades suficientes en el cuerpo y por tanto deben ser suministrados a través de la dieta.

Las necesidades de nutrientes de grupos de personas sanas han sido cuantificadas de manera experimental. Para una buena salud, el ser humano necesita nutrientes que le proporcionen energía (proteínas, grasas y carbohidratos), vitaminas, minerales y agua. Las necesidades de los nutrientes específicos comprenden nueve aminoácidos esenciales, varios ácidos grasos, cuatro vitaminas liposolubles, 10 vitaminas hidrosolubles, fibra dietética y colina. La alimentación debe aportar también varias sustancias inorgánicas, incluidos cuatro minerales, siete oligoelementos, tres electrólitos y los ultraoligoelementos. Las cantidades necesarias de nutrientes esenciales difieren con la edad y el estado fisiológico. Los nutrientes condicionalmente esenciales no son imprescindibles en la alimentación, pero han de suministrarse a los lactantes inmaduros y a las personas que no los sintetizan en la medida suficiente a causa de defectos genéticos o estados patológicos que afectan a la nutrición. Muchos productos orgánicos fitoquímicos y zooquímicos presentes en los alimentos ejercen efectos diversos en la salud.

Muchos otros compuestos orgánicos e inorgánicos presentes en los alimentos tienen efectos sobre la salud. Por ejemplo, el plomo y los residuos de pesticidas pueden tener efectos tóxicos.

### NECESIDADES DE NUTRIENTES ESENCIALES

#### ■ ENERGÍA

Para que el peso permanezca estable, el aporte de energía debe ser equivalente al gasto energético. Las formas más importantes de dicho gasto son el gasto energético en reposo (REE, *resting energy expenditure*) y la actividad física; otras formas menores son el costo energético del metabolismo de los alimentos (efecto térmico de los alimentos o acción dinámicoespecífica) y la termogénesis por temblor (como la termogénesis inducida por el frío). El aporte energético medio es de unas 2 600 kcal/día en el varón estadounidense y 1 900 kcal/día en la mujer, aunque estas cifras pueden variar con la talla corporal y el nivel de actividades. Las fórmulas para calcular el REE ayudan a valorar las necesidades de energía de una persona con un peso estable. Así, en el caso de los varones, el REE =  $900 + 10m$ , y en el de las mujeres, REE =  $700 + 7m$ , donde  $m$  es la masa en kilogramos. Para ajustar el REE calculado según el grado de actividad física se multiplica por 1.2 para las personas sedentarias, por 1.4 para la actividad moderada y por 1.8 para las personas muy activas. El resultado final proporciona un cálculo de las necesidades calóricas totales en estado de equilibrio energético. [Para un comentario más amplio del equilibrio energético en salud y enfermedad, consúltese el capítulo 75.](#)

#### ■ PROTEÍNAS

Las proteínas de alimentos comprenden las integradas por aminoácidos esenciales y de otro tipo, que se necesitan para la síntesis de tales compuestos. Los nueve aminoácidos esenciales son: histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina/cistina, fenilalanina/tirosina, treonina, triptófano y valina. La alanina, también se puede usar para gluconeogénesis. Cuando el aporte energético es insuficiente debe aumentarse la ingestión de proteínas, ya que los aminoácidos ingeridos se derivan hacia las vías de síntesis y oxidación de glucosa. Cuando la privación de energía es extrema aparece la desnutrición proteínico-calórica ([cap. 75](#)). En el

adulto, la ración alimenticia recomendada (RDA, *recommended dietary allowance*) de proteínas es de 0.6 g/kg de peso corporal ideal al día, admitiendo que las necesidades de energía están cubiertas y que las proteínas son de un valor biológico relativamente alto. En la actualidad, para una alimentación sana se recomienda que por lo menos 10 a 14% de las calorías proceda de las proteínas.

La mayor parte de los regímenes alimentarios de los estadounidenses proporciona al menos estas cantidades.

El valor biológico tiende a ser mayor en las proteínas de origen animal, seguidas de las de las legumbres, los cereales (arroz, trigo, maíz) y los tubérculos. Las combinaciones de proteínas vegetales que complementan sus respectivos valores biológicos o las combinaciones de proteínas animales y vegetales pueden incrementar el valor biológico y reducir las necesidades proteínicas totales. Las necesidades de proteínas son mayores durante el crecimiento, el embarazo, la lactancia y la rehabilitación que forma parte del tratamiento de la desnutrición.

La tolerancia a las proteínas de la dieta disminuye en casos de insuficiencia renal (que producen uremia) y en casos de insuficiencia hepática. El consumo normal de proteínas puede precipitar encefalopatía en pacientes con cirrosis hepática.

#### ■ GRASAS Y CARBOHIDRATOS

Las grasas constituyen una fuente concentrada de energía y en promedio aportan 34% de las calorías de las dietas estadounidenses.

Sin embargo, para una salud óptima el consumo de grasa no debe exceder más de 30% de las calorías totales. Las grasas saturadas y las grasas *trans* deben limitarse a menos de 10% de las calorías y las poliinsaturadas a menos de 10% de las calorías, de las cuales las grasas monoinsaturadas comprenden el resto del consumo de grasas. Al menos 45 a 55% de las calorías totales deben provenir de carbohidratos.

El encéfalo necesita en promedio 100 g de glucosa/día como sustrato energético; otros tejidos utilizan aproximadamente 50 g/día. Unos más (como el encéfalo y los eritrocitos) dependen de la glucosa que proviene de fuentes exógenas o de proteólisis muscular. Con el paso del tiempo, es posible que se produzcan algunas adaptaciones en las necesidades de carbohidratos en otros tejidos durante estados hipocalóricos.

#### ■ AGUA

En los adultos, bastan 1 a 1.5 ml de agua/kcal de energía consumida para cubrir las variaciones normales de los niveles de actividad física, la sudoración y la carga de solutos de la alimentación en condiciones normales. Las pérdidas de agua suelen ser de 50 a 100 ml/día por las heces, 500 a 1 000 ml/día por la evaporación o respiración y, dependiendo de la carga renal de solutos,  $\geq 1 000$  ml/día por la orina. Si las pérdidas externas aumentan, la ingestión deberá ser proporcional a ellas para evitar la deshidratación. La fiebre incrementa las pérdidas de agua en alrededor de 200 ml/día por grado centígrado de elevación; las pérdidas diarreas son variables y pueden alcanzar incluso 5 L/día en los casos graves. La sudoración profusa y el vómito también incrementan las pérdidas de agua. Cuando la función renal es normal y el aporte de solutos es suficiente, los riñones pueden compensar el aumento del consumo de agua eliminando hasta 18 L/día de exceso ([cap. 340](#)). Sin embargo, la diuresis obligada puede poner en peligro el estado de hidratación cuando la ingestión es escasa o si las pérdidas aumentan en las enfermedades o lesiones renales. Las necesidades de agua de los lactantes son mayores, dados la mayor proporción entre su superficie corporal y su volumen, la capacidad limitada del riñón inmaduro para administrar cargas de solutos altas y la imposibilidad de comunicar que tienen sed. Durante el embarazo se requieren 30 ml/día adicionales. Durante la lactancia, la producción de leche incrementa dichas necesidades en unos 1 000 ml/día o 1 ml por cada mililitro de leche producido. Hay que prestar atención especial a las necesidades de agua de los ancianos, cuya cantidad total de agua orgánica es menor, suelen tener menor sensación de sed y pueden estar tomando diuréticos.

#### ■ OTROS NUTRIENTES

Véase en el capítulo 74 una descripción detallada de vitaminas y oligoelementos.

## CONSUMO DE ALIMENTO DE REFERENCIA Y APORTES RECOMENDADOS

Por fortuna, es posible mantener la vida y el bienestar humanos aun con variaciones bastante amplias de la mayor parte de los nutrientes. Sin embargo, la capacidad para la adaptación no es infinita; un consumo excesivo o insuficiente de un nutriente podría tener efectos secundarios o alterar los beneficios para la salud que se confieren a algún nutriente en particular. Por tanto, se han desarrollado recomendaciones sobre el consumo de nutrientes, que son de gran utilidad en la práctica clínica. Estos cálculos cuantitativos de los aportes de elementos nutritivos reciben, en conjunto, el nombre de *consumos de referencia* (*dietary reference intakes*, DRI). Los DRI sustituyen a la *ración alimenticia recomendada* (RDA), únicos valores de referencia utilizados en Estados Unidos desde el decenio de 1990. Los DRI abarcan las *necesidades promedio calculadas* (*estimated average requirement*, EAR) de elementos nutritivos y otros tres valores de referencia utilizados para la planificación alimentaria individual: las RDA o, si no pueden calcularse, el *consumo adecuado* (*adequate intake*, AI) y el *límite superior* (*upper level*, UL) seguro. Los DRI también incluyen intervalos de distribución de macronutrientes para proteínas, grasas y carbohidratos. Los DRI actuales para vitaminas y elementos se muestran en los cuadros 73-1 y 73-2, respectivamente.

### ■ NECESIDADES PROMEDIO CALCULADAS

Cuando las enfermedades originadas por deficiencias alimentarias clásicas como el raquitismo (deficiencia de vitamina D y calcio), escorbuto (deficiencia de vitamina C), la xeroftalmía y la desnutrición proteínico-calórica eran habituales, se suponía que la ausencia de signos clínicos de deficiencia alimentaria equivalía a una nutrición adecuada. Más tarde se comprobó que existían alteraciones bioquímicas y de otro tipo mucho antes de que la deficiencia se hiciera clínicamente evidente. Por tanto, los criterios para definir una alimentación adecuada se establecieron utilizando estos marcadores biológicos, cuando ello es posible. Las definiciones actuales se centran en la cantidad necesaria de un nutriente para reducir el riesgo de desarrollar enfermedades degenerativas crónicas. Se otorga prioridad a pruebas biológicas, fisiológicas o conductuales sensibles que reflejen los cambios tempranos en el proceso de regulación; la conservación de las reservas corporales de nutrientes o, si se encuentran disponibles, la cantidad de nutriente que reduce los riesgos de enfermedad degenerativa crónica.

La EAR es la cantidad de un nutriente que se considera adecuada para 50% de las personas sanas de un grupo de edad y sexo específicos. Los tipos de pruebas y los criterios utilizados para establecer las necesidades de nutrientes varían con los elementos nutritivos, la edad y el grupo fisiológico. La EAR no es un cálculo eficaz de la idoneidad nutricional del individuo, puesto que no es sino la mediana de las necesidades de un grupo; 50% de las personas de un grupo se encuentra por debajo de las necesidades y el otro 50% está por encima de ellas. Por tanto, una persona que ingiera regularmente la EAR correrá un riesgo de 50% de tener una nutrición insuficiente. Esto justifica el uso clínico de otras pautas, más útiles, que se describen a continuación.

### ■ RACIONES ALIMENTICIAS RECOMENDADAS

La RDA es el nivel promedio de consumo de alimentos por día que cubre las necesidades de nutrientes de casi todas las personas sanas de un sexo, edad, forma de vida o situación fisiológica (como embarazo o lactancia) concretos. La RDA es un consumo ideal de nutrientes para la planificación de regímenes alimentarios de individuos.

Las RDA se definen estadísticamente como dos desviaciones estándar (*standard deviations*, SD) por encima de la EAR, para garantizar la cobertura continua de las necesidades de la persona. Las recomendaciones para un individuo de edad, género y peso dados se obtienen con facilidad a través de una calculadora que se encuentra en una página electrónica en la dirección <http://fnic.nal.usda.gov/interactiveDRI/>. Esta herramienta electrónica permite que los profesionales de la salud calculen las recomendaciones desde nutrientes para la planificación del régimen alimentario con base en las necesidades individuales para cada persona.

Las RDA se utilizan para formular buenas guías de alimentación como la pirámide de alimentación del U. S. *Department of Agriculture* (USDA) para individuos, para crear listas de intercambios de alimentos para la planificación terapéutica del régimen alimentario y como un

método estándar para describir el contenido nutricional de los alimentos procesados y los complementos dietéticos que contienen nutrientes. El contenido de nutrientes en un alimento indicado, como peso o como porcentaje de las necesidades diarias, una variante de las RDA utilizadas para el etiquetado de alimentos sobre información nutricional que, para adultos, representa la cifra más elevada de RDA para un adulto que consume un régimen alimentario de 2 000 kcal/día.

El riesgo de que la alimentación no sea adecuada aumenta a medida que el consumo disminuye por debajo de las RDA. Sin embargo, éstas representan un criterio claramente generoso para valorar la adecuación de los nutrientes. Por ejemplo, las RDA exceden, por definición, las necesidades reales de toda la población, salvo 2 o 3%. Por tanto, muchas personas consumen cantidades suficientes de elementos nutritivos aun que su consumo sea inferior a las raciones alimenticias recomendadas.

### ■ CONSUMO ADECUADO

No es posible establecer la RDA de algunos nutrientes, porque su EAR se desconoce. En estos casos, el AI se basa en aproximaciones a los consumos observados o calculados a nivel experimental, de personas sanas. En los DRI establecidos hasta la fecha se propone más bien el AI, en lugar de las RDA, para los niños menores de un año, y lo mismo sucede con el calcio, cromo, vitamina D, flúor, manganeso, ácido pantoténico, biotina, colina, sodio, cloruro, potasio y agua para las personas de todas las edades. A la fecha se están revalorando la vitamina D y el calcio y se espera que en un futuro cercano se cuente con cantidades más precisas.

### ■ NIVELES SUPERIORES TOLERABLES DE INGESTIÓN DE NUTRIENTES

Un consumo excesivo de nutrientes puede alterar las funciones orgánicas y provocar trastornos agudos, progresivos o incluso permanentes. Los UL tolerables son los niveles más altos de consumo crónico (en general, diaria) de un nutriente que probablemente no supone riesgo alguno de efectos adversos para la salud de la mayor parte de la población. No se han publicado datos sobre los efectos adversos de cantidades grandes de muchos nutrientes, y en otros casos no son suficientes para definir el límite superior (UL). Por tanto, la falta de ese límite *no* significa que no existan los peligros de la situación comentada (efectos adversos del consumo abundante). Los individuos sanos no tienen beneficios adicionales por consumir nutrientes por arriba de lo recomendado en las RDA o AI. Los nutrientes en los alimentos consumidos a menudo rara vez exceden del UL. Sin embargo, alimentos muy enriquecidos y complementos nutricionales proporcionan cantidades más concentradas de nutrientes por relación y por tanto, conllevan el riesgo potencial de toxicidad. Los complementos nutricionales están etiquetados con información nutricional que expresa la cantidad de nutriente en unidades absolutas y como porcentaje de las necesidades diarias con base en las relaciones recomendadas. El consumo total de nutrientes incluye alimentos, complementos y medicamentos de venta sin receta, como antiácidos, no debe exceder lo recomendado en las RDA.

### ■ INTERVALOS DE DISTRIBUCIÓN ACEPTABLE DE MACRONUTRIENTES (AMDR, ACCEPTABLE MACRONUTRIENT DISTRIBUTION RANGES)

Los AMDR consisten en el intervalo de energía que la *Food and Nutrition Board* considera saludable en cuanto a macronutrientes. Estos intervalos incluyen 10 a 35% de calorías provenientes de proteínas, 20 a 35% de calorías provenientes de grasas y 45 a 65% de calorías provenientes de carbohidratos. El alcohol también proporciona energía pero no se considera un nutriente y no se muestran recomendaciones para su consumo.

### ■ FACTORES QUE ALTERAN LAS NECESIDADES DE NUTRIENTES

Los DRI dependen de la edad, el sexo, el ritmo de crecimiento, el embarazo, la lactancia, la actividad física, la composición de la alimentación, las enfermedades concomitantes y los fármacos utilizados. Cuando la diferencia entre la cantidad suficiente y el exceso de un elemento nutritivo es pequeña, resulta más difícil planificar la alimentación.

### ■ FACTORES FISIOLÓGICOS

El crecimiento, la actividad física extenuante, el embarazo y la lactancia aumentan las necesidades de energía y de varios elementos nutritivos esenciales, incluida el agua. Las primeras aumentan durante el embarazo debido a las demandas del crecimiento fetal y, durante la lactancia, a



**CUADRO 73-1** Consumos de alimento de referencia: cantidades recomendadas de vitaminas

Grupo de edad y género	Vitamina, µg/día					Tiamina, mg/día	Riboflavina, mg/día	Niacina, mg/día <sup>a</sup>	Vitamina B <sub>6</sub> , mg/día	Ácido fólico g/día <sup>f</sup>	Vitamina B <sub>12</sub> , µg/día	Ácido pantoténico, mg/día	Biotina, µg/día	Colina, mg/día <sup>g</sup>
	A <sup>a</sup>	C	D <sup>b,c</sup>	E <sup>d</sup>	K									
<b>Lactantes</b>														
0-6 meses	400	40	5	4	2.0	0.2	0.3	2	0.1	65	0.4	1.7	5	125
7-12 meses	500	50	5	5	2.5	0.3	0.4	4	0.3	80	0.5	1.8	6	150
<b>Niños</b>														
1-3 años	<b>300</b>	<b>15</b>	5	<b>6</b>	30	<b>0.5</b>	<b>0.5</b>	<b>6</b>	<b>0.5</b>	<b>150</b>	<b>0.9</b>	2	8	200
4-8 años	<b>400</b>	<b>25</b>	5	<b>7</b>	55	<b>0.6</b>	<b>0.6</b>	<b>8</b>	<b>0.6</b>	<b>200</b>	<b>1.2</b>	3	12	250
<b>Varones</b>														
9-13 años	<b>600</b>	<b>45</b>	5	<b>11</b>	60	<b>0.9</b>	<b>0.9</b>	<b>12</b>	<b>1.0</b>	<b>300</b>	<b>1.8</b>	4	20	375
14-18 años	<b>900</b>	<b>75</b>	5	<b>15</b>	75	<b>1.2</b>	<b>1.3</b>	<b>16</b>	<b>1.3</b>	<b>400</b>	<b>2.4</b>	5	25	550
19-30 años	<b>900</b>	<b>90</b>	5	<b>15</b>	120	<b>1.2</b>	<b>1.3</b>	<b>16</b>	<b>1.3</b>	<b>400</b>	<b>2.4</b>	5	30	550
31-50 años	<b>900</b>	<b>90</b>	5	<b>15</b>	120	<b>1.2</b>	<b>1.3</b>	<b>16</b>	<b>1.3</b>	<b>400</b>	<b>2.4</b>	5	30	550
51-70 años	<b>900</b>	<b>90</b>	10	<b>15</b>	120	<b>1.2</b>	<b>1.3</b>	<b>16</b>	<b>1.7</b>	<b>400</b>	<b>2.4<sup>h</sup></b>	5	30	550
>70 años	<b>900</b>	<b>90</b>	15	<b>15</b>	120	<b>1.2</b>	<b>1.3</b>	<b>16</b>	<b>1.7</b>	<b>400</b>	<b>2.4<sup>h</sup></b>	5	30	550
<b>Mujeres</b>														
9-13 años	<b>600</b>	<b>45</b>	5	<b>11</b>	60	<b>0.9</b>	<b>0.9</b>	<b>12</b>	<b>1.0</b>	<b>300</b>	<b>1.8</b>	4	20	375
14-18 años	<b>700</b>	<b>65</b>	5	<b>15</b>	75	<b>1.0</b>	<b>1.0</b>	<b>14</b>	<b>1.2</b>	<b>400<sup>j</sup></b>	<b>2.4</b>	5	25	400
19-30 años	<b>700</b>	<b>75</b>	5	<b>15</b>	90	<b>1.1</b>	<b>1.1</b>	<b>14</b>	<b>1.3</b>	<b>400<sup>j</sup></b>	<b>2.4</b>	5	30	425
31-50 años	<b>700</b>	<b>75</b>	5	<b>15</b>	90	<b>1.1</b>	<b>1.1</b>	<b>14</b>	<b>1.3</b>	<b>400<sup>j</sup></b>	<b>2.4</b>	5	30	425
51-70 años	<b>700</b>	<b>75</b>	10	<b>15</b>	90	<b>1.1</b>	<b>1.1</b>	<b>14</b>	<b>1.5</b>	<b>400</b>	<b>2.4<sup>h</sup></b>	5	30	425
>70 años	<b>700</b>	<b>75</b>	15	<b>15</b>	90	<b>1.1</b>	<b>1.1</b>	<b>14</b>	<b>1.5</b>	<b>400</b>	<b>2.4<sup>h</sup></b>	5	30	425
<b>Embarazo</b>														
≤18 años	<b>750</b>	<b>80</b>	5	<b>15</b>	75	<b>1.4</b>	<b>1.4</b>	<b>18</b>	<b>1.6</b>	<b>600<sup>j</sup></b>	<b>2.6</b>	6	30	450
19-30 años	<b>770</b>	<b>85</b>	5	<b>15</b>	90	<b>1.4</b>	<b>1.4</b>	<b>18</b>	<b>1.9</b>	<b>600<sup>j</sup></b>	<b>2.6</b>	6	30	450
31-50 años	<b>770</b>	<b>85</b>	5	<b>15</b>	90	<b>1.4</b>	<b>1.4</b>	<b>18</b>	<b>1.9</b>	<b>600<sup>j</sup></b>	<b>2.6</b>	6	30	450
<b>Lactancia</b>														
≤18 años	<b>1 200</b>	<b>115</b>	5	<b>19</b>	75	<b>1.4</b>	<b>1.6</b>	<b>17</b>	<b>2.0</b>	<b>500</b>	<b>2.8</b>	7	35	550
19-30 años	<b>1 300</b>	<b>120</b>	5	<b>19</b>	90	<b>1.4</b>	<b>1.6</b>	<b>17</b>	<b>2.0</b>	<b>500</b>	<b>2.8</b>	7	35	550
31-50 años	<b>1 300</b>	<b>120</b>	5	<b>19</b>	90	<b>1.4</b>	<b>1.6</b>	<b>17</b>	<b>2.0</b>	<b>500</b>	<b>2.8</b>	7	35	550

**Nota:** El cuadro incluye las raciones alimenticias recomendadas (RDA), en **negritas**, y los consumos adecuados (AI), en letra normal. Las dos variables pueden adoptarse como objetivos del consumo individual. Las RDA se establecieron para satisfacer las necesidades de casi todas las personas (97 a 98%) de un grupo determinado. En lactantes sanos amamantados, el AI es el consumo promedio. Según se piensa, el AI que corresponde a otras etapas de la vida y géneros satisface las necesidades de todos los individuos del grupo, pero la falta de datos publicados o la incertidumbre que encierran impide especificar con confianza qué porcentaje de personas abarca dicho ingreso.

<sup>a</sup> En la forma de equivalentes de actividad de retinol (*retinol activity equivalents*, RAE): 1 RAE = 1 µg de retinol, 12 µg de caroteno beta, 24 µg de caroteno alfa o 24 µg de criptoxantina beta. Para calcular las RAE a partir de equivalentes de retinol (*retinol equivalents*, RE) de los carotenoides por vitamínicos A en alimentos, la cifra de RE se divide entre 2. En el caso de la vitamina A preformada en alimentos o suplementos y en los carotenoides de la provitamina A en los suplementos: 1 RE = 1 equivalente de actividad de retinol.

<sup>b</sup> En la forma de calciferol: 1 µg de calciferol = 40 UI de vitamina D.

<sup>c</sup> Cuando no hay exposición suficiente a la luz solar.

<sup>d</sup> En la forma de tocoferol alfa, incluye la variante de RRR-tocoferol alfa, que es la única forma en que aparece de manera natural en los alimentos y las formas estereoisoméricas 2R de tocoferol alfa (RRR, RSR, RRS y RSS-tocoferol alfa) que aparecen en alimentos y suplementos enriquecidos. No incluyen las formas 2S-estereoisoméricas de tocoferol alfa (SRR, SSR, SRS y SSS-tocoferol alfa) que se presentan en alimentos fortificados y suplementos.

<sup>e</sup> En la forma de equivalentes de niacina (*niacin equivalents*, NE): 1 mg de niacina = 60 mg de triptófano; 0-6 meses = niacina preformada (distinta de NE).

<sup>f</sup> En la forma de equivalentes de ácido fólico en los alimentos (*dietary folate equivalents*, DFE): 1 DFE = 1 µg de folato en los alimentos = 0.6 µg de ácido fólico obtenido de alimento enriquecido o como suplemento consumido con el alimento = 0.5 µg de un suplemento que se ingiere teniendo el estómago vacío.

<sup>g</sup> Se ha establecido la cifra de AI para la colina, pero son escasos los datos para valorar si se necesita el aporte de la colina en los alimentos, durante todas las etapas del ciclo de la vida, y es posible que las necesidades de colina se satisfagan por la síntesis endógena en algunas de estas fases.

<sup>h</sup> Se sabe que 10 a 30% de ancianos quizá no absorba satisfactoriamente la vitamina B<sub>12</sub> fijada en los alimentos, por lo cual es aconsejable que los mayores de 50 años de edad satisfagan sus raciones diarias recomendadas (RDA) más bien al consumir alimentos enriquecidos por B<sub>12</sub> o un suplemento que contenga la vitamina.

<sup>i</sup> Tras la publicación de datos que vinculan la ingestión deficiente de ácido fólico con defectos del tubo neural en el feto, se recomienda que todas las mujeres con posibilidad de embarazarse consuman 400 µg de suplementos o alimentos enriquecidos, además de ingerir ácido fólico con los diversos alimentos (dieta variada).

<sup>j</sup> Se supone que la mujer no interrumpirá el consumo de 400 µg de suplemento o alimentos enriquecidos hasta que se confirme su embarazo e inicie la atención prenatal, lo que suele ocurrir después del final del periodo periconceptivo, lapso de suma importancia para la formación del tubo neural.

**Con autorización de:** Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. National Academy of Sciences Dietary Reference Intakes, 2000, 2002. Por cortesía de la National Academy Press, Washington, DC. <http://www.nap.edu>

**CUADRO 73-2** Consumos de alimento de referencia: cantidades de oligoelementos recomendados para la ingestión

Grupo de edad y género	Calcio mg/día	Cromo µg/día	Cobre µg/día	Fluoruro mg/día	Yodo µg/día	Hierro mg/día	Magnesio mg/día	Manganeso mg/día	Molibdeno µg/día	Fósforo mg/día	Selenio µg/día	Cinc mg/día
<b>Lactantes</b>												
0-6 meses	210	0.2	200	0.01	110	0.27	30	0.003	2	100	15	2
7-12 meses	270	5.5	220	0.5	130	<b>11</b>	75	0.6	3	275	20	<b>3</b>
<b>Niños</b>												
1-3 años	500	11	<b>340</b>	0.7	<b>90</b>	<b>7</b>	<b>80</b>	1.2	<b>17</b>	<b>460</b>	<b>20</b>	<b>3</b>
4-8 años	800	15	<b>440</b>	1	<b>90</b>	<b>10</b>	<b>130</b>	1.5	<b>22</b>	<b>500</b>	<b>30</b>	<b>5</b>
<b>Varones</b>												
9-13 años	1 300	25	<b>700</b>	2	<b>120</b>	<b>8</b>	<b>240</b>	1.9	<b>34</b>	<b>1 250</b>	<b>40</b>	<b>8</b>
14-18 años	1 300	35	<b>890</b>	3	<b>150</b>	<b>11</b>	<b>410</b>	2.2	<b>43</b>	<b>1 250</b>	<b>55</b>	<b>11</b>
19-30 años	1 000	35	<b>900</b>	4	<b>150</b>	<b>8</b>	<b>400</b>	2.3	<b>45</b>	<b>700</b>	<b>55</b>	<b>11</b>
31-50 años	1 000	35	<b>900</b>	4	<b>150</b>	<b>8</b>	<b>420</b>	2.3	<b>45</b>	<b>700</b>	<b>55</b>	<b>11</b>
51-70 años	1 200	30	<b>900</b>	4	<b>150</b>	<b>8</b>	<b>420</b>	2.3	<b>45</b>	<b>700</b>	<b>55</b>	<b>11</b>
>70 años	1 200	30	<b>900</b>	4	<b>150</b>	<b>8</b>	<b>420</b>	2.3	<b>45</b>	<b>700</b>	<b>55</b>	<b>11</b>
<b>Mujeres</b>												
9-13 años	1 300	21	<b>700</b>	2	<b>120</b>	<b>8</b>	<b>240</b>	1.6	<b>34</b>	<b>1 250</b>	<b>40</b>	<b>8</b>
14-18 años	1 300	24	<b>890</b>	3	<b>150</b>	<b>15</b>	<b>360</b>	1.6	<b>43</b>	<b>1 250</b>	<b>55</b>	<b>9</b>
19-30 años	1 000	25	<b>900</b>	3	<b>150</b>	<b>18</b>	<b>310</b>	1.8	<b>45</b>	<b>700</b>	<b>55</b>	<b>8</b>
31-50 años	1 000	25	<b>900</b>	3	<b>150</b>	<b>18</b>	<b>320</b>	1.8	<b>45</b>	<b>700</b>	<b>55</b>	<b>8</b>
51-70 años	1 200	20	<b>900</b>	3	<b>150</b>	<b>8</b>	<b>320</b>	1.8	<b>45</b>	<b>700</b>	<b>55</b>	<b>8</b>
>70 años	1 200	20	<b>900</b>	3	<b>150</b>	<b>8</b>	<b>320</b>	1.8	<b>45</b>	<b>700</b>	<b>55</b>	<b>8</b>
<b>Embarazo</b>												
≤18 años	1 300	29	<b>1 000</b>	3	<b>220</b>	<b>27</b>	<b>400</b>	2.0	<b>50</b>	<b>1 250</b>	<b>60</b>	<b>12</b>
19-30 años	1 000	30	<b>1 000</b>	3	<b>220</b>	<b>27</b>	<b>350</b>	2.0	<b>50</b>	<b>700</b>	<b>60</b>	<b>11</b>
31-50 años	1 000	30	<b>1 000</b>	3	<b>220</b>	<b>27</b>	<b>360</b>	2.0	<b>50</b>	<b>700</b>	<b>60</b>	<b>11</b>
<b>Lactancia</b>												
≤18 años	1 300	44	<b>1 300</b>	3	<b>290</b>	<b>10</b>	<b>360</b>	2.6	<b>50</b>	<b>1 250</b>	<b>70</b>	<b>13</b>
19-30 años	1 000	45	<b>1 300</b>	3	<b>290</b>	<b>9</b>	<b>310</b>	2.6	<b>50</b>	<b>700</b>	<b>70</b>	<b>12</b>
31-50 años	1 000	45	<b>1 300</b>	3	<b>290</b>	<b>9</b>	<b>320</b>	2.6	<b>50</b>	<b>700</b>	<b>70</b>	<b>12</b>

**Nota:** El cuadro incluye las raciones alimenticias recomendadas (RDA), en negritas, y el consumo adecuado (AI), en letra normal. Las dos variables pueden adoptarse como objetivos del consumo individual. Las RDA se establecieron para satisfacer las necesidades de casi todas las personas (97 a 98%) de un grupo determinado. En lactantes sanos amamantados, la AI es el consumo promedio. Según se piensa, el AI que corresponde a otras etapas de la vida y géneros satisface las necesidades de todos los individuos del grupo, pero la falta de datos publicados o la incertidumbre que encierran impide especificar con confianza qué porcentaje de personas abarca dicho ingreso.

**Fuente:** Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. National Academy of Sciences Dietary Reference Intakes, 2000, 2002. Por cortesía de la National Academy Press, Washington, DC. <http://www.nap.edu>

causa del incremento energético necesario para la producción de leche. Las necesidades de energía disminuyen con la pérdida de masa corporal magra, principal componente del REE. Puesto que la salud y la actividad física tienden a disminuir con la edad, las necesidades energéticas de los ancianos, en particular los mayores de 70 años, tienden a ser menores que las de personas más jóvenes.

### ■ COMPOSICIÓN DEL ALIMENTO

La composición del alimento influye en la disponibilidad biológica y en la utilización de los nutrientes. Por ejemplo, el consumo de grandes cantidades de calcio o plomo puede alterar la absorción de hierro; la captación de hierro no ligado al hem puede alterarse por una carencia en el alimento de ácido ascórbico y aminoácidos. Cuando la cantidad de aminoácidos esenciales no es suficiente, la utilización de las proteínas por el organismo puede disminuir. Los alimentos de origen animal como la leche, los huevos y la carne tienen un valor biológico mayor, ya que poseen la mayor parte de los aminoácidos necesarios y en las cantidades

adecuadas. Las proteínas vegetales del maíz, la soja (soya) y el trigo tienen menos valor biológico y para una utilización óptima por el organismo deben combinarse con las de otros vegetales o con proteínas animales.

### ■ VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Las RDA sólo se aplican al consumo oral. Cuando los nutrientes se administran por vía parenteral, se utilizan a veces valores similares para calcular el aporte de aminoácidos, carbohidratos, grasas, sodio, cloro, potasio y la mayor parte de las vitaminas, ya que su absorción intestinal es casi de 100%. Sin embargo, la biodisponibilidad oral de la mayor parte de los elementos minerales puede ser sólo 50% de la lograda por vía parenteral. En cuanto a determinados nutrientes que no se almacenan fácilmente en el organismo o que no se depositan en grandes cantidades, el momento de su administración también puede ser importante. Por ejemplo, los aminoácidos no deben utilizarse para la síntesis de proteínas si no se aportan juntos; en caso contrario, se destinarán a la producción de energía.

## ■ ENFERMEDAD

Los estados específicos de deficiencia alimentaria incluyen desnutrición proteínico-calórica, deficiencia de hierro, de yodo y de vitamina A, anemia megaloblástica por deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> o de ácido fólico; raquitismo y osteomalacia por deficiencia de vitamina D, escorbuto, beriberi y pelagra (caps. 74 y 75). Cada cuadro de deficiencia se caracteriza por desequilibrios a nivel celular entre el aporte de nutrientes o de energía y las necesidades nutricionales del organismo para crecimiento, conservación y otras funciones. Se han reconocido los desequilibrios en el ingreso de nutrientes como factores de riesgo de algunas enfermedades degenerativas crónicas como las grasas saturadas y *trans* y el colesterol en la arteriopatía coronaria; el sodio en la hipertensión; la obesidad en los cánceres endometrial y mamario dependientes de hormonas, y el etanol en el alcoholismo. Sin embargo, son múltiples los orígenes y patogenias de tales enfermedades, y la alimentación (dieta) es tan sólo uno de los muchos factores. Por ejemplo, la osteoporosis se vincula con la deficiencia de calcio, y también con factores de riesgo de tipo ambiental (p. ej., tabaquismo, vida sedentaria), fisiológicos (déficit de estrógenos tras la menopausia), genéticos (p. ej., defectos del metabolismo de la colágena) y al consumo de fármacos (uso prolongado de esteroides) (cap. 354).

## VALORACIÓN DE LA ALIMENTACIÓN

En situaciones clínicas, la valoración nutricional es un proceso iterativo que incluye: 1) detección de desnutrición; 2) valoración del régimen alimentario y de otros datos para establecer la presencia o ausencia de desnutrición y sus posibles causas; 3) planificación e implementación del tratamiento nutricional más apropiado, y 4) revalorar las recomendaciones para asegurar que los alimentos se han consumido.

Algunas enfermedades afectan a la biodisponibilidad, a las necesidades, a la utilización o a la eliminación de determinados nutrientes. En estos casos pueden requerirse determinaciones específicas de distintos elementos nutritivos o sus biomarcadores para valorar su aporte sustitutivo apropiado (cap. 73).

Casi todos los servicios de asistencia sanitaria disponen de procesos de detección sistemática de la nutrición que permiten identificar una posible desnutrición del paciente hospitalizado. La *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations* (JCAHO) exige un programa de detección sistemática de la nutrición, pero no hay referencias con validación o reconocimiento universal. Los factores que suelen valorarse son: peso anormal para la talla o índice de masa corporal (es decir [*body mass index*, BMI] <19 o >25), cambios de peso (pérdida o ganancia involuntarias >5 kg en los últimos seis meses) (cap. 80), diagnósticos con implicaciones conocidas con la nutrición (enfermedades metabólicas, cualquier trastorno que afecte al aparato gastrointestinal, alcoholismo y otros), prescripción dietética terapéutica en el momento actual, mal apetito crónico, problemas de masticación o deglución o intolerancias alimentarias importantes, necesidad de ayuda para la preparación o adquisición de alimentos, para comer o para otros aspectos del cuidado personal, y aislamiento social. En los pacientes hospitalizados es necesario efectuar nuevas evaluaciones periódicas del estado nutricional, por lo menos una vez a la semana. Cuando la detección sistemática de la nutrición indica un alto riesgo de desnutrición, está indicada una valoración alimentaria más completa. El tipo variará según el contexto clínico, la gravedad de la enfermedad y la estabilidad del paciente.

## ■ ATENCIÓN A CASOS AGUDOS

Situaciones de cuidados intensivos, anorexia, diversas enfermedades, procedimientos diagnósticos y medicamentos pueden afectar el consumo de alimentos. En estas circunstancias, el objetivo consiste en identificar y evitar las alimentaciones insuficientes y en asegurar una alimentación apropiada. En estos casos de asistencia aguda, la valoración dietética debe centrarse en lo que el paciente come en ese momento, en si puede y quiere comer, y en si tiene algún problema de alimentación. El consumo de alimentos se valora mediante la información obtenida de la observación de las comidas, la historia clínica, los antecedentes, la exploración física y el estado antropométrico, biomecá-

nico y funcional. El objetivo es reunir la información suficiente para establecer la probabilidad de una desnutrición secundaria a un consumo dietético deficiente u otras causas, con el fin de establecer si está indicado un tratamiento nutricional (cap. 76).

La simple observación puede ser suficiente para sospechar que el consumo oral es deficiente. Entre estas observaciones se encuentran las notas de los especialistas en dietética y las del personal de enfermería, la cantidad de alimentos que permanece en las bandejas, la frecuencia de las pruebas y procedimientos que es probable obliguen a omitir una comida, las órdenes dietéticas nutricionalmente incorrectas, como “dieta líquida” o “sólo líquidos claros” durante más de unos pocos días, la fiebre, los trastornos gastrointestinales, el vómito, la diarrea, el estado comatoso y enfermedades o tratamientos que implican cualquier parte del tubo digestivo. Los pacientes con enfermedades agudas relacionadas con la alimentación, como la diabetes, necesitan una valoración especial, ya que una dieta incorrecta puede exacerbar su trastorno y afectar de manera adversa a otros tratamientos. Los valores bioquímicos anormales [albúmina sérica <35 g/L (<3.5 mg/100 ml), colesterol sérico <3.9 mmol/L (<150 mg/100 ml)] son inespecíficos, pero pueden indicar la necesidad de una valoración más profunda del estado nutricional.

La mayor parte de los regímenes alimenticios terapéuticos ofrecidos en hospitales se calculan para satisfacer las necesidades individuales de nutrientes y las RDA, *en caso de que se consuman*. Las excepciones incluyen los líquidos claros, algunas dietas líquidas, regímenes alimentarios de preparación para la realización de pruebas clínicas (por ejemplo para la preparación de procedimientos gastrointestinales), que son inadecuados para varios nutrientes y que, en la medida de lo posible, no deben utilizarse por más de 24 horas.

Hasta 50% de los alimentos servidos a los pacientes hospitalizados queda intacto, lo que impide aceptar que el consumo de nutrientes de dichos pacientes sea adecuado. Por tanto, al hacer la valoración dietética hay que comparar la cantidad y el tipo de alimentos de la dieta suministrada con los consumidos por el paciente. Hay que consignar y corregir las desviaciones importantes en el consumo de energía, proteínas, líquidos u otros nutrientes de especial importancia para el paciente o su enfermedad. El seguimiento de la nutrición adquiere especial importancia en los pacientes graves y cuando la estancia hospitalaria se prolonga. También es necesario hacer una valoración especial de la nutrición en los enfermos alimentados por vía enteral o parenteral, y esta valoración debe hacerse por médicos expertos en soporte nutricional o por especialistas titulados en dietética (cap. 76).

## ■ ENFERMOS AMBULATORIOS

El objetivo de la valoración dietética de los enfermos ambulatorios consiste en establecer si la alimentación habitual conlleva o no, por sí misma, riesgo para la salud o contribuye a sustentar los problemas crónicos. También sirve de base para planificar una alimentación que cumpla los objetivos terapéuticos, al tiempo que garantiza su cumplimiento. La valoración dietética ambulatoria debe revisar la adecuación de los consumos de alimentos habituales y actuales, incluidos los suplementos de vitaminas y minerales, la medicación y el alcohol, ya que todo ello puede afectar al estado nutricional del paciente. Debe centrarse en los componentes de la alimentación con mayor probabilidad de estar implicados o de verse comprometidos por un diagnóstico concreto y por las eventuales enfermedades concomitantes. Para mejorar la representación de la alimentación habitual, debe revisarse el consumo de más de un día. Existen muchas formas de valorar si la alimentación habitual de un paciente es adecuada. Entre ellas se encuentran las guías alimentarias, las listas de intercambio de alimentos, los antecedentes alimentarios o los cuestionarios sobre la frecuencia de los alimentos. Una guía alimentaria muy utilizada para las personas sanas es la pirámide de alimentos del *U.S. Department of Agriculture* (USDA), que resulta útil como base para la identificación de deficiencias en el consumo de nutrientes esenciales, así como para detectar los posibles excesos de grasa, de grasa saturada, de sodio, de azúcar y de alcohol (cuadro 73-3). En la versión electrónica de la guía se presenta una calculadora que ajusta el número de raciones servidas sugeridas para pacientes sanos de diferentes pesos, género, edad y etapas del ciclo de vida: <http://www.mypiramidtracker.gov/planner/launchpage.aspx>. Los pacientes que siguen patrones ali-



**CUADRO 73-3** Mi Pirámide: pirámide de guía de alimentos del USDA para personas sanas

Porciones y ejemplos de tamaño de ración estándar	Rango inferior: 1 600 kcal	Rango moderado: 2 200 kcal	Rango alto: 2 800 kcal
Frutas, en tazas	1.5	2	2.5
Verduras, en tazas	2	3	3.5
Granos, equivalentes en onzas (1 rebanada de pan, 1 taza de cereal instantáneo; media taza de arroz cocido, pastas o cereal cocido)	5	7	10
Carnes y leguminosas, equivalentes en onzas (1 onza [30 g] de carne de res, aves o pescados magra; 1 huevo, 1 cucharada sopera de crema de cacahuete; 1/4 de taza de judías [frijoles] cocidas o 1/2 taza de nueces o semillas)	5	6	7
Leche, en tazas (1 taza de leche o yogur; 1.5 onzas de queso natural o 2 onzas de queso preparado [mezclas])	3	3	3
Aceites en cucharadas soperas	5	6	8
Aporte calórico a discreción, en kcal (el resto de calorías después de incluir todas las anteriores)	132	290	426

**Fuente:** Con autorización del *United States Department of Agriculture*.  
<http://www.MyPyramid.com>

mentarios étnicos o poco comunes pueden necesitar instrucción adicional sobre la forma en que deben clasificarse los alimentos y los tamaños apropiados de porción que constituyen una ración. El proceso de revisión de la guía con los pacientes facilita la transición a patrones de consumo más sanos e identifica grupos de alimentos que se consumen en cantidades excesivas o insuficientes con base en las recomendaciones dietéticas. Para individuos que reciben dietas terapéuticas, puede ser de utilidad las listas de intercambio de alimentos.

Entre éstas se encuentran, por ejemplo, la lista de intercambio para la diabetes de la *American Diabetes Association* o las listas para intercambio de alimentos para enfermos renales de la *American Dietetic Association*.

## VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL

La evaluación total del estado nutricional se reserva para individuos en estado grave de salud o que están expuestos a un riesgo nutricional muy alto cuando no se identifica el origen de la malnutrición después del estudio clínico inicial y la evaluación alimentaria. Abarca dimensiones múltiples, como la corroboración del consumo de alimentos, antropometría, mediciones bioquímicas en sangre y orina, examen clínico, antecedentes personales (de salud) y estado funcional.

Las prescripciones dietéticas terapéuticas y los planes de menú para la mayor parte de las enfermedades se encuentran disponibles en prácticamente todos los hospitales y en la *American Dietetic Association*. Para un análisis más amplio de la valoración nutricional véase el capítulo 75.

## CONSIDERACIONES GLOBALES



Los DRI, las EAR, el UL y las necesidades de energía calculan las necesidades fisiológicas con base en evidencia experimental. Asumiendo que se realicen los ajustes apropiados para la edad, género, talla corporal y nivel de actividad física, deben ser aplicables a individuos en la mayor parte del mundo. Sin embargo, los AI se basan en consumos individualizados y adecuados en población estadounidense y canadiense, que parece ser compatible con un buen estado de salud, más que con evidencia experimental directa basada en estudios grandes. De la misma forma, los AMDR representan la opinión de expertos sobre consumos aproximados de energía asumiendo que los nutrientes sean saludables en poblaciones estadounidenses. Como tal, deben ser utilizados con precaución en otras situaciones. Los estándares basados en nutrientes, como los DRI han sido desarrollados por la Organización Mundial de la Salud/Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y Agricultura (OMS/FAO) y se encuentran disponibles en la página electrónica <http://www.who.int/nutrition/topics/nutrecomm/en/index.html>. Los diferentes estándares pueden tener similitudes en sus conceptos, definiciones y recomendaciones de nutrientes, pero hay ciertas diferencias de los DRI por los criterios funcionales elegidos, las diferencias ambientales, el periodo de revisión de la evidencia y por el juicio de expertos.

## LECTURAS ADICIONALES

- KAISER MJ et al: Validation of the mini-nutritional assessment short form (MNA-SF): A practical tool for identification of nutritional status. *J Nutr Health Aging* 13:782, 2009
- KING JC, GARZA C: Harmonization of nutrient intake values. *Food Nutr Bull* 28:S1, 2007
- GIBSON RS: *Principles of Nutritional Assessment*, 2nd ed, London, Oxford University Press, 2005
- MURPHY SP et al: Multivitamin-multimineral supplements' effect on total nutrient intake. *Am J Clin Nutr* 85:280S, 2007
- OTTEN JJ et al (eds): *The Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements*. Washington Washington, DC, National Academy Press, 2006
- SHILS ME et al (eds): *Modern Nutrition in Health and Disease*, 10th ed, Philadelphia, Lippincott, Williams and Wilkins, 2005

# CAPÍTULO 74

## Deficiencia y exceso de vitaminas y oligoelementos

Robert M. Russell  
Paolo M. Suter

Las vitaminas y los oligoelementos son componentes indispensables en la alimentación del ser humano dado que en el cuerpo no se sintetizan o lo hacen en forma inadecuada. Sólo se necesitan cantidades pequeñas de estas sustancias para llevar a cabo reacciones bioquímicas (p. ej., al actuar como coenzimas o grupos prostéticos). Las deficiencias evidentes de vitaminas u oligoelementos son poco frecuentes en los países occidentales por el aporte alimenticio abundante, variado y barato; no obstante, es posible observar múltiples deficiencias nutricionales en personas que padecen enfermedades crónicas o en alcohólicos. Después de la cirugía de derivación gástrica, los pacientes tienen un alto riesgo de padecer múltiples deficiencias nutricionales. Además, es muy frecuente encontrar deficiencias subclínicas de vitaminas y oligoelementos, diag-

nosticadas con pruebas de laboratorio, en la población sana, en especial en los ancianos.



Las poblaciones víctimas de hambrunas, afectadas por catástrofes y los desplazados y refugiados están en mayor riesgo de desnutrición proteínica-energética y deficiencias clásicas de micronutrientes (vitamina A, hierro, yodo), así como deficiencias evidentes de tiamina (beriberi), riboflavina, vitamina C (escorbuto), y niacina (pelagra).

Los depósitos corporales de vitaminas y minerales varían en gran medida. Por ejemplo, los depósitos de vitamina B<sub>12</sub> y A son abundantes, y es posible que hasta después de un año o más de haber consumido una dieta insuficiente un adulto manifieste deficiencia. No obstante, el folato y la tiamina se agotan dentro de las primeras semanas de carencia. Hay modalidades terapéuticas que agotan los nutrientes esenciales del cuerpo; por ejemplo, la hemodiálisis elimina vitaminas hidrosolubles, las cuales se deben sustituir con complementos.

Las vitaminas y oligoelementos desempeñan varias funciones en las enfermedades: 1) es posible que enfermedades como la absorción insuficiente provoquen deficiencias de vitaminas y minerales; 2) tanto la deficiencia como el exceso de estos nutrientes provocan enfermedad (p. ej., intoxicación de vitamina A y hepatopatía), y 3) se pueden administrar dosis altas de vitaminas y minerales como fármacos (p. ej., niacina para la hipercolesterolemia). En este capítulo no se abordan, o sólo se consideran en forma breve, las vitaminas y minerales relacionados con la sangre (caps. 103, 105), ni las relacionadas con el metabolismo óseo (vitamina D, calcio, fósforo; cap. 352), dado que se describen en otros capítulos (cuadros 74-1 y 74-2 y fig. 74-1).

**CUADRO 74-1** Principales hallazgos clínicos de la desnutrición vitamínica

Nutriente	Hallazgo clínico	Nivel alimenticio asociado a una deficiencia evidente en los adultos	Factores que contribuyen a la deficiencia
Tiamina	Beriberi: neuropatía, debilidad muscular y emaciación, cardiomegalia, edema, oftalmoplejía, confabulación	<0.3 mg/1 000 kcal	Alcoholismo, uso crónico de diuréticos, hiperémesis
Riboflavina	Lengua magenta, estomatitis angular, seborrea, queilosis	<0.6 mg	—
Niacina	Pelagra: exantema pigmentado de las áreas expuestas al sol, lengua roja brillante, diarrea, apatía, pérdida de la memoria, desorientación	<9.0 equivalentes de niacina	Alcoholismo, deficiencia de vitamina B <sub>6</sub> , deficiencia de riboflavina, deficiencia de triptófano
Vitamina B <sub>6</sub>	Seborrea, glositis, convulsiones, neuropatía, depresión, confusión, anemia microcítica	<0.2 mg	Alcoholismo, isoniazida
Folato	Anemia megaloblástica, glositis atrófica, depresión, aumento de homocisteína	<100 µg/día	Alcoholismo, sulfasalazina, pirimetamina, triamtereno
Vitamina B <sub>12</sub>	Anemia megaloblástica, pérdida de la sensibilidad vibratoria y de posición, marcha anormal, demencia, impotencia, pérdida del control vesical e intestinal, aumento de homocisteína y del ácido metilmalónico	<1.0 µg/día	Atrofia gástrica (anemia pernicioso), enfermedad ileal distal, vegetarianismo estricto, fármacos que reducen la acidez gástrica (p. ej., antagonistas H <sub>2</sub> )
Vitamina C	Escorbuto: petequias, equimosis, cabello rizado, encías inflamadas y sangrantes, derrame articular, cicatrización deficiente, fatiga	<10 mg/día	Tabaquismo, alcoholismo
Vitamina A	Xeroftalmía, ceguera nocturna, manchas de Bitot, hiperqueratosis folicular, alteración del desarrollo embrionario, disfunción inmunitaria	<300 µg/día	Absorción deficiente de lípidos, infección, sarampión, alcoholismo, desnutrición proteínica-energética
Vitamina D	Raquitismo: deformación ósea, rosario raquítico, piernas arqueadas, osteomalacia	<2.0 µg/día	Envejecimiento, falta de exposición a la luz solar, absorción deficiente de lípidos, piel muy pigmentada
Vitamina E	Neuropatía periférica, ataxia espinoocerebelar, atrofia de músculo estriado, retinopatía	No está descrita a menos que exista un factor contribuyente subyacente	Se presenta sólo con absorción deficiente de lípidos o anomalías del metabolismo/transporte de la vitamina E
Vitamina K	Incremento del tiempo de protrombina, hemorragia	<10 µg/día	Absorción deficiente de lípidos, hepatopatía, uso de antibióticos

**CUADRO 74-2** Deficiencias y efectos tóxicos de los metales

Elemento	Deficiencia	Efecto tóxico	Nivel superior de consumo (alimenticio) tolerable
Boro	No hay una función biológica determinada	Defectos del desarrollo, esterilidad masculina, atrofia testicular	20 mg/día (extrapolado de datos obtenidos en animales)
Calcio	Reducción de la masa ósea, osteoporosis	Insuficiencia renal (síndrome de leche y alcalinos), nefrolitiasis, alteración de la absorción de hierro	2 500 mg/día (leche y alcalinos)
Cinc	Retraso del crecimiento, disminución del gusto y el olfato, alopecia, dermatitis, diarrea, disfunción inmunitaria, retraso del crecimiento y desarrollo, atrofia gonadal, malformaciones congénitas	General: reducción de la absorción de cobre, gastritis, sudoración, fiebre, náusea, vómito Laboral: dificultad respiratoria, fibrosis pulmonar	40 mg/día (alteraciones en el metabolismo del cobre)
Cobre	Anemia, retraso del crecimiento, defectos en la queratinización y pigmentación del cabello, hipotermia, cambios degenerativos en la elastina aórtica, osteopenia, deterioro mental	Náusea, vómito, diarrea, insuficiencia hepática, temblor, deterioro mental, anemia hemolítica, disfunción renal	10 mg/día (toxicidad hepática)
Cromo	Alteración de la tolerancia a la glucosa	Laboral: insuficiencia renal, dermatitis, cáncer de pulmón	ND
Flúor	Aumento de caries dentales	Fluorosis ósea y dental, osteoesclerosis	10 mg/día (fluorosis)
Fósforo	Raquitismo (osteomalacia), debilidad muscular proximal, rabdomiólisis, parestesia, ataxia, convulsiones, confusión, insuficiencia cardíaca, hemólisis, acidosis	Hiperfosfatemia	4 000 mg/día
Hierro	Anomalías musculares, coiloniquia, pica, anemia, disminución del desempeño laboral, alteración del desarrollo cognitivo, trabajo de parto prematuro, aumento de la mortalidad materna perinatal	Efectos GI (náusea, vómito, diarrea, estreñimiento), sobrecarga de hierro con daño orgánico, toxicidad sistémica aguda	45 mg/día de hierro elemental (efectos secundarios GI)
Manganeso	Alteración del crecimiento y del desarrollo óseo, de la reproducción, y del metabolismo de lípidos y carbohidratos; exantema en la parte superior del cuerpo	General: neurotoxicidad, síntomas parkinsonianos Laboral: síndrome semejante a encefalitis, síndrome semejante a Parkinson, psicosis, neuromioclonosis	11 mg/día (neurotoxicidad)
Molibdeno	Anomalías neurológicas graves	Anomalías reproductivas y fetales	2 mg/día (extrapolado de datos obtenidos en animales)
Selenio	Miocardopatía, insuficiencia cardíaca, degeneración de músculo estriado	General: alopecia, náusea, vómito, uñas anormales, inestabilidad emocional, neuropatía periférica, laxitud, aliento con olor a ajo, dermatitis Laboral: carcinomas de pulmón y nariz, necrosis hepática, inflamación pulmonar	400 µg/día (cambios en el cabello y las uñas)
Yodo	Crecimiento tiroideo, disminución de T <sub>4</sub> , cretinismo	Disfunción tiroidea, erupciones acneiformes	1 110 µg/día (disfunción tiroidea)

**Abreviaturas:** GI, gastrointestinal; ND, no determinado.

## VITAMINAS

### TIAMINA (VITAMINA B<sub>1</sub>)

La tiamina fue la primera vitamina identificada y, por lo tanto, se le llamó vitamina B<sub>1</sub>. Funciona en la descarboxilación de los cetoácidos α, como el piruvato cetoglutarato α, y los aminoácidos de cadena ramificada, por lo que es muy esencial para la generación de energía. Además, el pirofosfato de tiamina actúa como coenzima para una reacción de transcetolasa que media la conversión de fosfatos de hexosa y pentosa. Se ha postulado que la tiamina es muy importante en la conducción de nervios periféricos, pero no se conocen las reacciones químicas exactas que fundamentan esta función.

#### Fuentes alimentarias

En Estados Unidos, la ingestión mediana de tiamina proveniente de los alimentos es de 2 mg/día. Las principales fuentes de tiamina son la levadura, las vísceras, el cerdo, las legumbres, la carne de res, los granos

enteros y las nueces. El arroz blanco y los granos contienen poca tiamina, si es que la contienen; por lo tanto, esta deficiencia es más frecuente en culturas que dependen en gran medida de una alimentación con abundante arroz. El té, el café (regular o descafeinado), el pescado crudo y los mariscos contienen tiaminasas, que destruyen la vitamina. Por ello, en teoría, consumir grandes cantidades de café o té podría disminuir los depósitos corporales de tiamina.

#### Deficiencia

En gran medida, la deficiencia de tiamina en el mundo es resultado de un consumo alimentario insuficiente. En los países occidentales, la principal causa de este trastorno es el alcoholismo y las enfermedades crónicas como el cáncer. El alcohol interfiere en forma directa en la absorción de tiamina y en la síntesis de pirofosfato de tiamina. Siempre se debe sustituir la vitamina cuando se realimenta a un paciente alcohólico porque la sustitución de carbohidratos sin suficiente tiamina puede provocar deficiencia aguda de tiamina con acidosis láctica. Otras poblaciones



en riesgo son las mujeres que tienen hiperemesis gravídica prolongada y anorexia, pacientes con estado nutricional general deficiente que reciben glucosa parenteral, sujetos que se someten a cirugía bariátrica de derivación y aquellos que toman diuréticos en forma crónica por las elevadas pérdidas urinarias de tiamina. La deficiencia materna de tiamina provoca beriberi infantil en los lactantes alimentados con leche

materna. Se debe considerar la deficiencia de esta vitamina en los casos de accidentes de tráfico en los que hubo traumatismo craneoencefálico.

En las primeras etapas de la deficiencia de tiamina se presenta anorexia y síntomas inespecíficos (p. ej., irritabilidad, disminución de la memoria de corto plazo). Los casos crónicos provocan beriberi, que se clasifica por lo general en húmedo y seco, aunque existe una superposi-

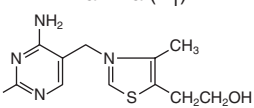
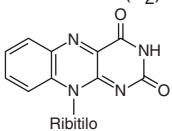
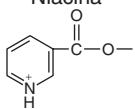
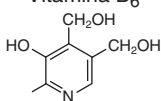
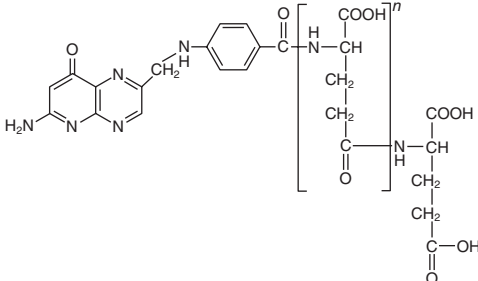
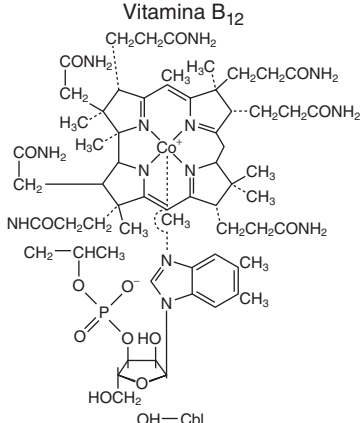
Vitamina	Derivado activo o forma de cofactor	Principal función
<p>Tiamina (B<sub>1</sub>)</p> 	Pirofosfato de tiamina	Coenzima para la escisión de enlaces carbono-carbono; metabolismo de aminoácidos y carbohidratos
<p>Riboflavina (B<sub>2</sub>)</p>  <p>Ribitilo</p>	Mononucleótido de flavina (FMN) y dinucleótido de flavina y adenina (FAD)	Cofactor para reacciones de oxidación y reducción, y unido en forma covalente a grupos prostéticos en algunas enzimas
<p>Niacina</p> 	Fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADP) y dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD)	Coenzimas para la oxidación y reacciones de reducción
<p>Vitamina B<sub>6</sub></p> 	Fosfato de piridoxal	Cofactor para enzimas del metabolismo de aminoácidos
<p>Folato</p> 	Formas poliglutamato de (5, 6, 7, 8) tetrahidrofolato con uniones de unidad de carbono	Coenzima para transferencia de un carbono en el ácido nucleico y metabolismo de aminoácidos
<p>Vitamina B<sub>12</sub></p>  <p>OH-Cbl</p>	Metilcobalamina Adenosilcobalamina	Coenzima para la metionina sintasa y L-metilmalonil-CoA mutasa

Figura 74-1 Estructuras y funciones principales de las vitaminas relacionadas con trastornos en los seres humanos.

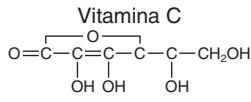
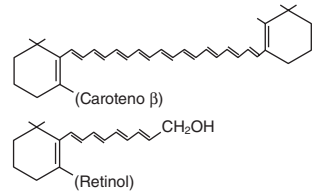
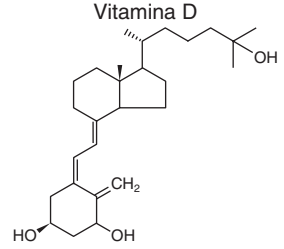
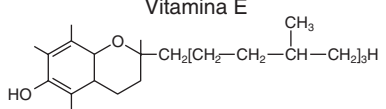
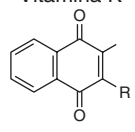
Vitamina	Derivado activo o forma de cofactor	Principal función
<p>Vitamina C</p> 	Ácido ascórbico y ácido dihidroascórbico	Participación como ion de oxidorreducción en muchas reacciones biológicas de oxidación y transferencia de hidrógeno
<p>Vitamina A</p> 	Retinol, retinaldehído, y ácido retinoico	Formación de rodopsina (vista) y glucoproteínas (función de células epiteliales); también regula la transcripción de genes
<p>Vitamina D</p> 	1,25-dihidroxitiamina D	Mantenimiento de las concentraciones sanguíneas de calcio y fósforo; hormona antiproliferativa
<p>Vitamina E</p> 	Tocoferoles y tocotrienoles	Antioxidantes
<p>Vitamina K</p> 	Vitamina K hidroquinona	Cofactor para la carboxilación postraduccion de muchas proteínas, incluidos factores de coagulación esenciales

Figura 74-1 (Continuación)

ción importante entre ellos. En cualquier variante de beriberi, los pacientes se quejan de dolor y parestesia. El *beriberi húmedo* se presenta sobre todo con síntomas cardiovasculares, por la alteración del metabolismo energético del miocardio y la disautonomía; se presenta después de tres meses de dieta deficiente en tiamina. Los pacientes se presentan con cardiomegalia, taquicardia, insuficiencia cardiaca congestiva de gasto elevado, edema periférico y neuritis periférica. Los individuos con *beriberi seco* se presentan con neuropatía periférica simétrica de los sistemas motor y sensorial con hiporreflexia. La neuropatía afecta las piernas de manera considerable, y existe dificultad para incorporarse después de estar en cuclillas.

Los alcohólicos con deficiencia crónica de tiamina también tienen manifestaciones del sistema nervioso central (SNC) conocidas como *encefalopatía de Wernicke*, que consiste en nistagmo horizontal, oftalmoplejía (por debilidad de uno o más músculos extraoculares), ataxia cerebelar y alteración mental (cap. 392). Cuando existe una pérdida adicional de la memoria y psicosis de confabulación, el cuadro se conoce como *síndrome de Wernicke-Korsakoff*. A pesar del cuadro clínico típico y del antecedente, este trastorno no se diagnostica en la medida correcta.

El diagnóstico de deficiencia de tiamina con pruebas de laboratorio por lo general se hace con una prueba enzimática funcional de la actividad de la transcetolasa medida antes y después de la adición de pirofosfato de tiamina. Una estimulación >25% con la adición de pirofosfato de tiamina (un coeficiente de actividad de 1.25) se interpreta como anor-

mal. También se pueden medir la tiamina o los ésteres fosforilados de tiamina en suero o en sangre por medio de cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC, *high-performance liquid chromatography*) para detectar las deficiencias.

#### TRATAMIENTO Deficiencia de tiamina

En la deficiencia aguda de tiamina que presenta signos cardiovasculares o neurológicos, se deben administrar 100 mg/día de tiamina por vía parenteral durante siete días, seguidos de 10 mg/día por vía oral hasta que haya una recuperación completa. Se presenta mejoría cardiovascular y oftalmopléjica en las primeras 24 h. Las otras manifestaciones se resuelven en forma gradual, aunque la psicosis en el síndrome de Wernicke-Korsakoff puede ser permanente o persistir durante varios meses.

#### Efectos tóxicos

A pesar de que se ha informado anafilaxia después de administrar dosis altas de tiamina, no se han registrado efectos secundarios por consumir alimentos o complementos en dosis altas. Los complementos de tiamina se pueden comprar sin prescripción médica en dosis de incluso 50 mg/día.

## ■ RIBOFLAVINA (VITAMINA B<sub>2</sub>)

La riboflavina es importante para el metabolismo de lípidos, carbohidratos y proteína, lo cual refleja su participación como coenzima respiratoria y donador de electrones. Las enzimas que contienen dinucleótido de flavina y adenina (FAD, *flavin adenine dinucleotide*) o mononucleótido de flavina (FMN, *flavin mononucleotide*) como grupos prostéticos se conocen como *flavoenzimas* (p. ej., ácido succínico deshidrogenasa, monoaminoxidasa, glutatión reductasa). El FAD es un cofactor para la metiltetrahidrofolato reductasa y, por lo tanto, modula el metabolismo de la homocisteína. La vitamina también participa en el metabolismo de fármacos y esteroides, incluidas las reacciones de desintoxicación.

Pese a que se sabe mucho acerca de las reacciones químicas y enzimáticas de la riboflavina, las manifestaciones clínicas de su deficiencia son inespecíficas y similares a las de otras deficiencias del complejo B. La deficiencia de riboflavina se manifiesta por lesiones en las superficies mucocutáneas de la boca y la piel (cuadro 74-1). Además de dichas manifestaciones, se han descrito vascularización corneal, anemia y cambios de la personalidad en los casos de carencia de riboflavina.

### Deficiencia y exceso

La deficiencia de riboflavina casi siempre se presenta por carencia nutricional. En Estados Unidos, las fuentes alimentarias más importantes son la leche, otros productos lácteos y panes y cereales enriquecidos; pero también son buenas alternativas la carne magra, el pescado, el huevo, el brócoli y las legumbres. La riboflavina es en extremo fotosensible y la leche se debe mantener en recipientes que protegen contra la fotodegradación. El diagnóstico de la deficiencia de riboflavina con pruebas de laboratorio se puede realizar mediante el recuento de eritrocitos o las concentraciones urinarias de la vitamina, también con la determinación de la actividad de la glutatión reductasa eritrocítica, con la adición de FAD o sin ella. La capacidad que tiene el tubo digestivo para absorber riboflavina es limitada (~20 mg si se administran en una dosis oral), por ello no se han descrito efectos tóxicos por riboflavina.

## ■ NIACINA (VITAMINA B<sub>3</sub>)

El término *niacina* se refiere al ácido nicotínico y a la nicotinamida y sus derivados biológicamente activos. El ácido nicotínico y la nicotinamida sirven como precursores de dos coenzimas, el dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD, *nicotinamide adenine dinucleotide*) y fosfato de NAD (NADP, *nicotinamide adenine dinucleotide*), los cuales son importantes en numerosas reacciones de oxidación y reducción en el organismo. Además, el NAD y el NADP son activos en las reacciones de transferencia de difosfato de adenina-ribosa involucradas en la reparación del DNA y movilización de calcio.

### Metabolismo y necesidades

El ácido nicotínico y la nicotinamida se absorben muy bien del estómago y el intestino delgado. La biodisponibilidad de la niacina proveniente de los frijoles, la leche, la carne de res y el huevo es alta; no obstante, la de los cereales es baja. Dado que la harina está enriquecida con niacina “libre” (es decir, en la forma que no es coenzima), la biodisponibilidad es excelente. La media de ingestión en Estados Unidos excede en forma considerable la ración alimenticia recomendada (RDA).

El aminoácido triptófano se puede convertir en niacina con una eficiencia de 60:1 por peso. De esta forma, la RDA de la niacina se expresa en equivalentes de niacina. En los casos de deficiencias de vitamina B<sub>6</sub> o riboflavina, y en presencia de isoniazida, existe una menor conversión de triptófano en niacina. Los productos de excreción urinaria de niacina incluyen 2-piridona y 2-metil nicotinamida; su medición sirve para diagnosticar deficiencia de niacina.

### Deficiencia

La deficiencia de niacina produce *pelagra*, que se observa sobre todo en personas que consumen una alimentación a base de maíz en zonas de China, África e India. En Norteamérica, se encuentra *pelagra* en los alcohólicos; en sujetos con defectos congénitos de la absorción intestinal y renal de triptófano (enfermedad de Hartnup; [cap. 364](#)); y en pacientes

con síndrome carcinoide ([cap. 350](#)) en el cual hay un aumento de la conversión de triptófano en serotonina. En los casos de hambruna o desplazamiento de poblaciones, los casos de *pelagra* surgen por la carencia absoluta de niacina, pero también por la deficiencia de micronutrientes indispensables para la conversión de triptófano en niacina (p. ej., hierro, riboflavina y piridoxina). Los primeros síntomas de *pelagra* son pérdida del apetito, debilidad generalizada e irritabilidad, dolor abdominal y vómito. Después se presenta glositis con lengua roja brillante y un exantema pigmentado y escamoso característico, con predominio en las zonas expuestas a la luz solar. Este exantema se conoce como *collar de Casal* porque forma un círculo alrededor del cuello; se observa en casos avanzados. Es posible encontrar vaginitis y esofagitis. También son parte del síndrome de *pelagra* la diarrea (una parte se debe a proctitis y otra a absorción deficiente), depresión, convulsiones y demencia; éstas forman las cuatro *D*: *dermatitis*, *diarrea* y *demencia* que llevan al *deceso*.

## TRATAMIENTO Pelagra

El tratamiento de la *pelagra* consiste en administrar complementos orales de 100 a 200 mg de nicotinamida o ácido nicotínico tres veces al día durante cinco días. Las dosis altas de ácido nicotínico (2 g/día en forma de liberación sostenida) se usan para el tratamiento de la hipercolesterolemia y de la hipertrigliceridemia, o en casos de disminución de colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL, *high density lipoprotein*) ([cap. 356](#)).

### Efectos tóxicos

Se ha observado rubor mediado por prostaglandina secundario a la unión de la vitamina a un receptor acoplado a proteína G, con dosis diarias de apenas 50 mg de niacina cuando se toma como complemento o como tratamiento para la dislipidemia. No hay pruebas de efectos tóxicos por niacina procedente de fuentes alimentarias. El rubor siempre inicia en la cara y se acompaña de sequedad de la piel, prurito, parestesia y cefalea. Es posible aliviar estos síntomas con preparaciones farmacéuticas de ácido nicotínico combinado con laropiprant (un antagonista selectivo del receptor 1 de prostaglandina D<sub>2</sub>) o con la administración previa de ácido acetilsalicílico. El rubor está sujeto a taquiflaxia y a menudo mejora con el tiempo. La náusea, el vómito y el dolor abdominal también se presentan con dosis similares de niacina. La toxicidad hepática es la reacción tóxica más importante provocada por la niacina y es posible que se manifieste como ictericia con incremento de las concentraciones de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT). Se han informado pocos casos de hepatitis fulminante que necesiten trasplante hepático con dosis de 3 a 9 g/día. Otras reacciones tóxicas incluyen intolerancia a la glucosa, hiperuricemia, edema macular y quistes maculares. La adición de ácido nicotínico en formulaciones para la dislipidemia con inhibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa puede aumentar el riesgo de rabiomólisis. El límite superior de la ingestión diaria de niacina se ha establecido en 35 mg. Sin embargo, este límite superior no guarda relación con el uso terapéutico de la niacina.

## ■ PIRIDOXINA (VITAMINA B<sub>6</sub>)

La *vitamina B<sub>6</sub>* se refiere a una familia de compuestos que incluyen piridoxina, piridoxal, piridoxamina y sus derivados 5'-fosfato. El fosfato de 5'-piridoxal (PLP, *pyridoxal phosphate*) es un cofactor para más de 100 enzimas involucradas en el metabolismo de aminoácidos. La vitamina B<sub>6</sub> también participa en la síntesis de hem y neurotransmisores y en el metabolismo del glucógeno, lípidos, esteroides, bases esfingoides y varias vitaminas, en especial la conversión de triptófano en niacina.

### Fuentes alimentarias

Las verduras contienen vitamina B<sub>6</sub> en forma de piridoxina, en tanto que los tejidos de animales contienen PLP y fosfato de piridoxamina. La vitamina B<sub>6</sub> proveniente de las verduras es menos biodisponible que la de los tejidos animales. Fuentes alimentarias abundantes son las legum-



bres, las nueces, el pan integral y la carne de res, pero está presente en todos los grupos de alimentos.

### Deficiencia

Los síntomas de deficiencia de vitamina B<sub>6</sub> incluyen cambios epiteliales, como los que se observan con frecuencia en carencias de otras vitaminas del complejo B. Además, la deficiencia grave de esta vitamina provoca neuropatía periférica, resultados anormales en el electroencefalograma y cambios de personalidad que inducen depresión y confusión. En los lactantes es posible observar diarrea, convulsiones y anemia. La anemia microcítica hipocrómica es provocada por la disminución de la síntesis de hemoglobina dado que la primera enzima involucrada en la biosíntesis de hem (la aminolevulinato sintasa) necesita PLP como cofactor (**cap. 103**). En algunos informes de casos, se ha referido disfunción plaquetaria. La vitamina B<sub>6</sub> es indispensable para la conversión de homocisteína en cistationina, por ello es posible que la deficiencia crónica de bajo grado de esta vitamina provoque hiperhomocisteinemia y mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (**caps. 241 y 364**). Independientemente de la homocisteína, las concentraciones bajas de vitamina B<sub>6</sub> circulante se han relacionado con inflamación y aumento de la proteína C reactiva.

Ciertos fármacos, como la isoniazida, la L-dopa, la penicilamina y la cicloserina interactúan con PLP por una reacción con los grupos carbonilo. Para evitar que se presente neuropatía, es necesario administrar piridoxina junto con isoniazida. El aumento en la proporción de AST con ALT que se observa en la hepatopatía alcohólica refleja la dependencia relativa de la ALT de la vitamina B<sub>6</sub>. Los síndromes de dependencia de vitamina B<sub>6</sub> en los que se necesitan dosis farmacológicas de ella son poco frecuentes; incluyen la deficiencia de cistationina sintasa β, anemias reactivas a piridoxina (en especial la sideroblástica) y atrofia de las circunvoluciones con degeneración coriorretiniana por disminución de la actividad de la enzima mitocondrial ornitina aminotransferasa. En estas situaciones, se necesitan dosis de 100 a 200 mg/día de vitamina B<sub>6</sub> oral para el tratamiento.

Se han utilizado dosis altas de vitamina B<sub>6</sub> para tratar el síndrome del túnel del carpo, el síndrome premenstrual, la esquizofrenia, el autismo y la neuropatía diabética, pero no han sido eficaces.

El diagnóstico de deficiencia de vitamina B<sub>6</sub> con pruebas de laboratorio por lo general se basa en concentraciones plasmáticas de PLP bajas (<20 nmol/L). El tratamiento de la deficiencia de esta vitamina es con 50 mg/día de la misma; se administran dosis más altas de 100 a 200 mg/día si el cuadro está relacionado con el uso de otros fármacos. No se debe administrar vitamina B<sub>6</sub> con L-dopa porque la vitamina interfiere en la acción de este fármaco.

### Efectos tóxicos

El límite superior normal para la vitamina B<sub>6</sub> se ha establecido en 100 mg/día, a pesar de que no se han relacionado efectos secundarios con los consumos altos de la vitamina proveniente sólo de los alimentos. Cuando se presenta toxicidad, provoca una importante neuropatía sensitiva, que impide que los pacientes caminen. Se han informado algunos casos de fotosensibilidad y dermatitis.

### ■ FOLATO, VITAMINA B<sub>12</sub>

Véase el capítulo 105.

### ■ VITAMINA C

Tanto el ácido ascórbico como su producto oxidado el ácido dihidroascórbico tienen actividad biológica. Las acciones de la vitamina C incluyen actividad antioxidante, promoción de absorción de hierro no hem, biosíntesis de carnitina, conversión de dopamina en noradrenalina y síntesis de muchas hormonas peptídicas. La vitamina C también es importante para el metabolismo y entrecruzamiento del tejido conjuntivo (hidroxilación de la prolina), además de ser un componente de muchos sistemas enzimáticos que metabolizan fármacos, en particular de los sistemas oxidasa de función mixta.

### Absorción y fuentes alimentarias

Si se administra una sola dosis <100 mg de vitamina C se absorbe casi por completo; sin embargo, con dosis >1 g sólo se absorbe 50% o menos.

En casos de ingestión más alta, hay mayor degradación y excreción fecal y urinaria.

Algunas fuentes alimentarias importantes de vitamina C son los cítricos, las verduras verdes (en especial, brócoli), los jitomates y las papas. Consumir cinco raciones de frutas y verduras al día aporta más de la RDA de 90 mg/día en los varones y 75 mg/día en las mujeres. Además, cerca del 40% de la población estadounidense consume vitamina C como complemento, en el que las "formas naturales" de la vitamina no son más biodisponibles que las sintéticas. El tabaquismo, la hemodiálisis, el embarazo y el estrés (p. ej., infección o traumatismo) aumentan las necesidades.

### Deficiencia

La deficiencia de vitamina C provoca escorbuto. En Estados Unidos, esto se observa más entre las personas de bajos recursos y en los ancianos, en alcohólicos que consumen <10 mg/día de vitamina C y en sujetos que consumen dietas macrobióticas. La deficiencia de vitamina C también se presenta en adultos jóvenes cuya alimentación está muy desequilibrada. Además de fatiga generalizada, los síntomas de escorbuto reflejan, de manera primordial, alteración de la formación de tejido conjuntivo maduro e incluyen hemorragias cutáneas (petequias, equimosis, hemorragias perifoliculares); encías inflamadas y sangrantes, y manifestaciones de hemorragia en las articulaciones, la cavidad peritoneal, el pericardio y las glándulas suprarrenales. En los niños, la deficiencia de vitamina C puede ocasionar alteración del crecimiento óseo. El diagnóstico de deficiencia de vitamina C con pruebas de laboratorio se realiza con base en una concentración baja en plasma o en leucocitos.

La administración de vitamina C (200 mg/día) mejora los síntomas de escorbuto en cuestión de días. Las dosis altas de complementos de vitamina C (p. ej., 1 a 2 g/día) pueden disminuir en forma modesta los síntomas y la duración de las infecciones de las vías respiratorias altas. También se ha informado que los complementos son útiles en el síndrome de Chédiak-Higashi (**cap. 60**) y en la osteogénesis imperfecta (**cap. 363**). Se ha declarado que las dietas ricas en vitamina C reducen la incidencia de ciertos tipos de cáncer, en particular el esofágico y el gástrico. Si se comprueba, este efecto podría ser consecuencia de que la vitamina C tiene la facultad de evitar la conversión de nitritos y aminas secundarias en nitrosaminas carcinógenas. Sin embargo, un estudio de intervención realizado en China no demostró que la vitamina C fuera protectora. Se ha sugerido que el ácido ascórbico por vía parenteral tiene una posible función terapéutica en el tratamiento de los cánceres avanzados.

### Efectos tóxicos

Tomar >2 g de vitamina C en una sola dosis puede provocar dolor abdominal, diarrea y náusea. Dado que la vitamina C se puede metabolizar a oxalato, se teme que el uso crónico de complementos de vitamina C provoque una mayor prevalencia de cálculos renales. Sin embargo, esto no se ha confirmado en varios estudios, excepto en individuos con nefropatía previa. Por lo tanto, es razonable aconsejar a los pacientes que tengan antecedentes de cálculos renales que no tomen dosis altas de esta vitamina. También existe un riesgo no demostrado, pero posible, de que las dosis altas en forma crónica pudieran estimular la sobrecarga de hierro en pacientes que toman complementos de hierro. Las dosis altas de vitamina C pueden inducir hemólisis en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, y las dosis mayores a 1 g/día pueden causar reacciones de guayaco negativas falsas y también pueden interferir en las pruebas de glucosa urinaria. Las dosis altas interfieren en el efecto de ciertos fármacos (p. ej., bortezomib en pacientes con mieloma).

### ■ BIOTINA

La biotina es una vitamina hidrosoluble que participa en la expresión génica, en la gluconeogénesis y en la síntesis de ácidos grasos y funciona como transportador de CO<sub>2</sub> en la superficie de enzimas carboxilasa citosólicas y mitocondriales. La vitamina también actúa en el catabolismo de aminoácidos específicos (p. ej., leucina). Algunas fuentes alimentarias excelentes son las vísceras como hígado o riñón, la soya, la levadura y las yemas de huevo; sin embargo, la clara de huevo contiene

la proteína avidina, la cual se fija con fuerza a la vitamina y reduce su biodisponibilidad.

La deficiencia de biotina por un consumo bajo es poco frecuente, más bien la deficiencia se debe a errores metabólicos. Se ha inducido deficiencia de biotina con alimentación experimental de claras de huevo y en pacientes con intestino corto que recibieron nutrición parenteral sin biotina. En los adultos, la deficiencia de esta vitamina provoca cambios mentales (depresión, alucinaciones), parestesia, anorexia y náusea. Es posible observar un exantema escamoso, seborreico y eritematoso alrededor de los ojos, la nariz y la boca, así como en las extremidades. En los lactantes, la deficiencia de biotina se manifiesta como hipotonía, letargo y apatía. Además, los lactantes pueden presentar alopecia y el exantema característico que abarca las orejas. El diagnóstico de deficiencia de biotina con pruebas de laboratorio se establece por la disminución de la concentración urinaria o aumento de la excreción urinaria de ácido 3-hidroxiisovalérico después de la administración de leucina. El tratamiento consiste en dosis farmacológicas de biotina, de hasta 10 mg/día. No se conocen casos de toxicidad.

### ■ ÁCIDO PANTOTÉNICO (VITAMINA B<sub>5</sub>)

El ácido pantoténico es un componente de la coenzima A y la fosfopantoteína, que están involucradas en el metabolismo de ácidos grasos y en la síntesis de colesterol, hormonas esteroideas y todos los compuestos formados de las unidades isoprenoides. Además, el ácido pantoténico participa en la acetilación de proteínas. La vitamina se excreta en la orina, y el diagnóstico con pruebas de laboratorio se establece con base en concentraciones urinarias bajas de la misma.

La vitamina se encuentra en todos los alimentos. El hígado, la levadura, las yemas de huevo, los granos enteros y las verduras son fuentes muy importantes. La deficiencia de ácido pantoténico en seres humanos se ha demostrado sólo en alimentaciones experimentales con poco contenido de ácido pantoténico o con la administración de un antagonista específico. Los síntomas de deficiencia de esta vitamina son inespecíficos e incluyen alteraciones gastrointestinales, depresión, calambres musculares, parestesia, ataxia e hipoglucemia. Se cree que la deficiencia de ácido pantoténico ha causado el síndrome de pies ardientes que se observó en prisioneros de guerra durante la Segunda Guerra Mundial. No se ha informado toxicidad por esta vitamina.

### ■ COLINA

La colina es un precursor de la acetilcolina, fosfolípidos y betaina. Es necesaria para la integridad estructural de membranas celulares, neurotransmisión colinérgica, metabolismo de lípidos y colesterol, metabolismo del grupo metilo y señalización transmembrana. En fecha reciente se estableció un consumo adecuado recomendado de 550 mg/día para varones adultos y 425 mg/día para mujeres adultas; no obstante, ciertos polimorfismos genéticos pueden aumentar las necesidades de un individuo. Se cree que la colina es un nutriente “esencial sólo bajo ciertas condiciones” dado que existe síntesis *de novo* en el hígado, la cual es menor que la utilización de la vitamina sólo cuando hay ciertas condiciones de estrés (p. ej., hepatopatía alcohólica). Las necesidades nutricionales de colina dependen del estado de otros donadores de grupo metilo (folato, vitamina B<sub>12</sub> y metionina) y por ello varían mucho. La colina está distribuida en forma amplia en los alimentos (p. ej., yema de huevo, germen de trigo, vísceras y leche) en forma de lecitina (fosfatidilcolina). Se ha presentado deficiencia de colina en pacientes que reciben nutrición parenteral sin tal compuesto. La deficiencia provoca hígado graso, aumento de las concentraciones de transaminasa y daño del músculo estriado con incremento de creatina fosfoquinasa. El diagnóstico de deficiencia de colina se hace en la actualidad con base en sus concentraciones plasmáticas, pero algunas condiciones inespecíficas (p. ej., el ejercicio intenso) pueden suprimir las concentraciones plasmáticas.

Los efectos tóxicos por colina provocan hipotensión, sudoración colinérgica, diarrea, sialorrea y olor corporal a pescado. El límite superior de la colina se ha establecido en 3.5 g/día. Se ha sugerido su uso terapéutico en pacientes con demencia y en sujetos con riesgo alto de enfermedad cardiovascular, por su capacidad para reducir el colesterol y las concentraciones de homocisteína. Sin embargo, no se han documenta-

do de manera contundente tales beneficios. Las dietas restringidas en colina y betaina tienen valor terapéutico en la trimetilaminuria (síndrome de olor a pescado).

### ■ FLAVONOIDES

Los flavonoides constituyen una gran familia de polifenoles que contribuyen con el aroma, el sabor y el olor de frutas y verduras. Los principales grupos de flavonoides alimenticios incluyen antocianidinas en las bayas; catequinas en el té verde y el chocolate; flavonoles (quercitina) en el brócoli, col rizada, poro, ajo, y en la piel de uvas y manzanas; e isoflavonas (genisteína) en legumbres. Las isoflavonas tienen una baja biodisponibilidad y son metabolizadas de manera parcial por la flora intestinal. Se estima que el consumo alimentario de flavonoides está entre 10 y 100 mg/día, aunque es muy probable que ésta no sea la cantidad real pues se desconocen sus concentraciones en muchos alimentos. Se ha demostrado que varios flavonoides tienen actividad antioxidante y que afectan la señalización celular. A partir de estudios epidemiológicos de observación y de algunos estudios realizados en seres humanos y animales, se ha postulado que los flavonoides participan en la prevención de varias enfermedades crónicas, incluidas la enfermedad neurodegenerativa, la diabetes y la osteoporosis. No se ha demostrado la importancia y utilidad final de sus compuestos contra enfermedades en seres humanos.

### ■ VITAMINA A

La *vitamina A*, en sentido estricto, se refiere al retinol. Sin embargo, los metabolitos oxidados, retinaldehído y ácido retinoico, también son compuestos con actividad biológica. El término *retinoides* incluye todas las moléculas (inclusive las sintéticas) que guardan una relación química con el retinol. El retinaldehído (11-*cis*) es la forma esencial de la vitamina A que se necesita para una vista normal, en tanto que el ácido retinoico es necesario para una morfogenia normal, el crecimiento y la diferenciación celular. El ácido retinoico no participa en la vista y, a diferencia del retinol, no tiene ninguna función en la reproducción. La vitamina A también tiene una función en el aprovechamiento del hierro, la inmunidad humoral, la inmunidad mediada por linfocitos T, en la actividad de los linfocitos T citotóxicos y en la fagocitosis. La vitamina A está disponible en el comercio en formas esterificadas (p. ej., acetato, palmitato) porque es más estable como un éster.

Hay más de 600 carotenoides en la naturaleza, y cerca de 50 se pueden metabolizar a vitamina A. El caroteno β es el carotenoide más común en el aporte alimenticio que tiene una actividad provitamina A. En los seres humanos, se absorben fracciones importantes de carotenoides intactos y se almacenan en el hígado y en el tejido adiposo. Se estima que 12 μg o más (4 a 27 μg) de caroteno β *holo-trans* es equivalente a 1 μg de actividad de retinol, en tanto que 24 μg o más de otros carotenoides alimenticios provitamina A (p. ej., criptoxantina, caroteno α) es equivalente a 1 μg de actividad de retinol. La equivalencia de vitamina A para un complemento de caroteno β en una solución oleosa es de 2:1.

### Metabolismo

El hígado contiene cerca del 90% de las reservas de vitamina A y la secreta en forma de retinol, el cual se une a la proteína de unión con el retinol. Una vez que esto sucede, el complejo de proteína de unión con el retinol interactúa con una segunda proteína, la transtiretina. Este complejo trimolecular evita que la vitamina A se filtre por el glomérulo renal para proteger al cuerpo de la toxicidad por retinol y para permitir que sea captado por receptores específicos de superficie celular que reconocen a la proteína de unión con el retinol. Cierta cantidad de vitamina A entra en las células periféricas incluso si no está unida a la proteína de unión con el retinol. Después de que entra en la célula se une a una serie de proteínas de unión con retinol intracelulares, que funcionan como agentes de fijación y transporte, así como coligandos para reacciones enzimáticas. Ciertas células también contienen proteínas de unión con ácido retinoico, las cuales tienen funciones de fijación pero también llevan al ácido retinoico hacia el núcleo y permiten su metabolismo.

El ácido retinoico es un ligando para ciertos receptores nucleares que actúan como factores de transcripción. Dos familias de receptores (RAR y RXR) son activos en la transcripción génica mediada por retinoides. Los receptores de retinoides regulan la transcripción al unirse como complejos diméricos a sitios específicos del DNA, los elementos de respuesta de ácido retinoico, en genes objetivo (cap. 338). Los receptores también pueden estimular o reprimir la expresión génica en respuesta a sus ligandos. RAR se une a la tretinoína y al ácido 9-*cis*-retinoico, en tanto que RXR se une sólo al segundo.

Los receptores de retinoides tienen una función importante en el control de la proliferación y diferenciación celular. El ácido retinoico es útil en el tratamiento de la leucemia promielocítica (cap. 109) y también se utiliza en el tratamiento del acné quístico porque inhibe la queratinización, disminuye la secreción de sebo y, quizá, altere la reacción inflamatoria (cap 52). Los RXR se dimerizan con otros receptores nucleares para actuar como correguladores de genes que responden a retinoides, hormona tiroidea y calcitriol. En el nivel experimental, los agonistas de RXR inducen sensibilidad a la insulina, tal vez porque RXR es un cofactor para los receptores activados del proliferador de peroxisoma (PPAR, *peroxisome-proliferator-activated receptors*), los cuales son el sitio de acción para las tiazolidinedionas como la rosiglitazona y la troglitazona (cap. 344).

### Fuentes alimentarias

El equivalente de actividad de retinol (RAE, *retinol activity equivalent*) se utiliza para expresar el valor de vitamina A del alimento. Un RAE se define como 1 µg de retinol (0.003491 mmol), 12 µg de caroteno β y 24 µg de otros carotenoides provitamina A. En la literatura médica más antigua, a menudo se expresaba la vitamina A en unidades internacionales (UI), y 1 µg de retinol era igual a 3.33 UI de retinol y 20 UI de caroteno β, pero estas unidades ya no tienen un uso científico.

El hígado, el pescado y el huevo son excelentes fuentes alimentarias de vitamina A preformada; las fuentes vegetales de carotenoides provitamina A son las frutas y verduras color verde oscuro y las de color muy intenso. Cocer en forma moderada los vegetales aumenta la liberación de carotenoides para que el intestino los capte. Otro factor que facilita su absorción es la grasa del alimento. Los lactantes son en particular susceptibles a la deficiencia de vitamina A porque ni la leche materna ni la de vaca aporta suficiente vitamina A para evitar la deficiencia. En los países en desarrollo, la carencia nutricional crónica es la principal causa de deficiencia de vitamina A y se agrava en casos de infección. En la infancia, el estado carencial de vitamina A es resultado de un aporte insuficiente de alimentos de origen animal y aceites comestibles (ambos son caros), lo que se suma a una falta de disposición estacional de frutas y verduras y a la carencia de productos alimenticios fortificados en el mercado. La deficiencia de cinc concomitante puede interferir en la movilización de vitamina A de los depósitos hepáticos. El alcohol interfiere en la conversión de retinol a retinaldehído en el ojo porque compite por la alcohol (retinol) deshidrogenasa. Los fármacos que interfieren en la absorción de la vitamina A son aceite mineral, neomicina y colestiramina.

### Deficiencia



La deficiencia de vitamina A es endémica en áreas en las cuales la mala alimentación es crónica, en especial en el sur de Asia, en África subsahariana, en algunas partes de Latinoamérica y en el Pacífico occidental, incluidas partes de China. En general, para valorar el estado de la vitamina A se mide el retinol sérico [valor normal, 1.05 a 3.50 µmol/L (30 a 100 µg/100 ml)] o por gota de sangre o se realizan pruebas de adaptación a la oscuridad. Hay métodos de biopsia hepática isotópica estable o con penetración corporal para calcular los depósitos totales de vitamina A. Con base en el retinol sérico deficiente [ $<0.70$  µmol/L (20 µg/100 ml)], hay >90 millones de preescolares con deficiencia de vitamina A, entre los cuales >4 millones tienen una manifestación ocular conocida como *xerofalmía*. Este trastorno incluye estados más leves de ceguera nocturna y xerosis conjuntival (sequedad) con manchas de Bitot (placas blancas de epitelio queratinizado que aparecen en la esclerótica), así como ulceración corneal que tiene el potencial de

causar ceguera y necrosis, que se presentan en pocos casos. La queratomalacia (ablandamiento de la córnea) provoca cicatrices corneales que dejan ciegos a por lo menos 250 mil niños cada año, y se relaciona con un índice de mortalidad de 4 a 25%. Sin embargo, la deficiencia de vitamina A en cualquier etapa representa un mayor riesgo de mortalidad por diarrea, disentería, sarampión, paludismo y enfermedad respiratoria. La deficiencia de vitamina A puede alterar las barreras y las defensas inmunitarias innatas y adquiridas contra infecciones. Los complementos de esta vitamina reducen de manera importante el riesgo de mortalidad infantil (23 a 34% en promedio) en regiones donde la deficiencia es generalizada. Cerca del 10% de las mujeres embarazadas desnutridas también padece ceguera nocturna, determinada por los antecedentes, durante la segunda mitad del embarazo, y esta deficiencia moderada de vitamina A se relaciona con un mayor riesgo de infección materna y una mayor tasa de mortalidad.

### TRATAMIENTO Deficiencia de vitamina A

Cualquier etapa de xerofalmía se debe tratar con 60 mg de vitamina A en solución oleosa, por lo general en una presentación de cápsulas de gel suave. La misma dosis se repite uno y 14 días después. Las dosis se deben reducir a la mitad en pacientes de seis a 11 meses de edad. Las madres con ceguera nocturna o manchas de Bitot deben recibir vitamina A por vía oral ya sea 3 mg diarios o 7.5 mg dos veces a la semana durante tres meses. Estos esquemas son eficaces, menos caros y más fáciles de conseguir que la vitamina A inyectable mezclable en agua. Un método habitual de prevención consiste en dar complementos a niños pequeños que viven en áreas de alto riesgo con 60 mg cada cuatro a seis meses; la mitad de esta dosis para niños de seis a 11 meses de edad.

La deficiencia de vitamina A no complicada se presenta muy pocas veces en países industrializados. Es probable que un grupo de alto riesgo, el de los lactantes de peso extremadamente bajo al nacer (<1 000 g), tenga deficiencia de vitamina A, por lo que se deben dar complementos de 1 500 µg (o RAE) de vitamina A tres veces a la semana durante un mes. El sarampión grave en cualquier sociedad puede provocar deficiencia de vitamina A secundaria. Los niños hospitalizados con sarampión deben recibir dos dosis de 60 mg de vitamina A en dos días consecutivos. La deficiencia de vitamina A se presenta con mucha frecuencia en pacientes con enfermedades que alteran la absorción (p. ej., celiaquía, síndrome de intestino corto) que tienen una adaptación anormal a la oscuridad o síntomas de ceguera nocturna sin otros cambios oculares. Por lo general, se trata a tales pacientes durante un mes con 15 mg/día de una preparación de vitamina A mezclable en agua, después se da una dosis menor de mantenimiento determinada por la vigilancia de retinol sérico.

No hay signos o síntomas específicos de la deficiencia de carotenoides. Se ha postulado que el caroteno β sería un quimioprotector eficaz contra el cáncer porque numerosos estudios epidemiológicos demostraron que las dietas con alto contenido de caroteno β guardaban relación con menores incidencias de cáncer del sistema respiratorio y digestivo. Sin embargo, estudios de intervención en fumadores observaron que el tratamiento con dosis altas de caroteno β en realidad provocó más casos de cáncer de pulmón que el tratamiento con placebo. Se ha sugerido que los carotenoides no provitamina A como la luteína y la zeaxantina protegen contra la degeneración macular, y se han realizado estudios de intervención a gran escala para probar esta hipótesis. Se ha propuesto que el carotenoide no provitamina A licopeno protege contra el cáncer de próstata; no obstante, la eficacia de estas sustancias no se ha comprobado con estudios de intervención, y se desconocen los mecanismos subyacentes a estas supuestas acciones biológicas.

Las técnicas selectivas de cultivo de plantas que producen un contenido más alto de provitamina A pueden mejorar la carencia de vitamina A en países de bajos recursos. Además, un alimento modificado genéticamente que se desarrolló hace poco (arroz dorado [*golden rice*]) mostró una mejor proporción de conversión de caroteno β a vitamina A de aproximadamente 3:1.



## Efectos tóxicos

Los efectos tóxicos agudos de la vitamina A se detectaron primero en exploradores del Ártico que comieron hígado de oso polar y también se han observado después de la administración de 150 mg en adultos o 100 mg en niños. La toxicidad aguda se presenta por aumento de la presión intracraneal, vértigo, diplopía, fontanelas abultadas en niños, convulsiones y dermatitis exfoliativa; puede provocar la muerte. En niños que se están tratando por deficiencia de vitamina A según los protocolos mencionados antes, se presenta un abultamiento transitorio de la fontanela en 2% de los casos, así como náusea transitoria, vómito y cefalea en 5% de los preescolares. La intoxicación crónica por vitamina A es una preocupación importante en países industrializados y se ha presentado en adultos normales que ingieren 15 mg/día y en niños que ingieren 6 mg/día de vitamina A durante un lapso de varios meses. Las manifestaciones son piel seca, queilosis, glositis, vómito, alopecia, desmineralización y dolor óseo, hipercalcemia, linfadenomegalia, hiperlipidemia, amenorrea y características de pseudotumor cerebral con hipertensión intracraneal benigna y papiledema. La fibrosis hepática con hipertensión portal y desmineralización ósea son resultado de intoxicación crónica con vitamina A. Cuando se administra en exceso en una embarazada, las malformaciones congénitas han comprendido aborto espontáneo, anomalías craneofaciales y valvulopatía cardíaca. En el embarazo, la dosis diaria de vitamina A no debe exceder los 3 mg. Los derivados de retinoide disponibles en el mercado también son tóxicos, incluido el ácido 13 *cis*-retinoico, que se ha relacionado con defectos congénitos. En consecuencia, se debe asegurar la anticoncepción durante por lo menos un año y quizá más tiempo en mujeres que han tomado ácido 13 *cis*-retinoico.

En niños desnutridos, se consideran complementos de vitamina A (100 000 a 200 000 UI) en función de la edad en varios ciclos durante dos años para ampliar los efectos inespecíficos de las vacunas. Sin embargo, por razones no claras, puede haber un efecto negativo en los índices de mortalidad en niñas que no tienen un esquema de vacunación completo.

Las dosis altas de carotenoides no provocan síntomas tóxicos, pero se deben evitar en fumadores porque hay un mayor riesgo de cáncer pulmonar. Las dosis muy altas de caroteno  $\beta$  (~200 mg/día) se han utilizado para tratar o prevenir los exantemas cutáneos de la protoporfiria eritropoyética. La carotenemia, que se caracteriza por un color amarillento de la piel (pliegues de las palmas de las manos y plantas de los pies) pero no de las escleróticas, puede presentarse después de la ingestión >30 mg de caroteno  $\beta$  al día. Los pacientes hipotiroideos son en particular susceptibles al desarrollo de carotenemia por una alteración de la degradación de caroteno a vitamina A. La disminución de los carotenos de la dieta desaparece la coloración amarilla de la piel y la carotenemia durante un periodo de 30 a 60 días.

## VITAMINA D

El metabolismo de la vitamina D liposoluble se describe en detalle en el capítulo 352. Los efectos biológicos de esta vitamina están mediados por los receptores de vitamina D, que se encuentran en casi todos los tejidos, lo cual amplía las acciones de la vitamina D a casi todos los sistemas y órganos (p. ej., células inmunitarias, cerebro, mama, colon y próstata) y ejerce efectos endocrinos clásicos en el metabolismo del calcio y en la salud ósea. Se postula que la vitamina D es importante para mantener una función normal de muchos tejidos no esqueléticos como el músculo (incluido el cardíaco), la función inmunitaria y la inflamación, así como la proliferación y la diferenciación celular. Los estudios han mostrado que podría ser útil como tratamiento complementario en casos de tuberculosis, psoriasis y esclerosis múltiples o para la prevención de ciertos cánceres. La insuficiencia de vitamina D puede aumentar el riesgo de diabetes mellitus tipo 1, enfermedad cardiovascular (resistencia a la insulina, hipertensión o inflamación de bajo grado) o disfunción cerebral (p. ej., depresión). Sin embargo, no se ha aclarado la importancia de la función fisiológica exacta de la vitamina D en estas enfermedades no esqueléticas.

Una fuente principal de vitamina A es su síntesis en la piel por la exposición a rayos ultravioleta B (UV-B) (longitud de onda, 290 a 315 nm). Con excepción del pescado, los alimentos (a menos que estén for-

tificados) contienen sólo pocas cantidades de esta vitamina. La vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol) se obtiene de fuentes vegetales y es la forma química que se encuentra en algunos complementos.

## Deficiencia

Para valorar el estado de la vitamina D se ha medido la 1,25-dihidroxi-vitamina D [1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D]; no obstante, no existe un consenso acerca de un método de estudio uniforme o de las concentraciones séricas óptimas. La concentración óptima podría, de hecho, ser diferente según la enfermedad de la que se trate. Con base en datos epidemiológicos y experimentales, una concentración de 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D >20 ng/ml ( $\geq 50$  nmol/L; para convertir ng/ml a nmol/L, se debe multiplicar por 2.496) es suficiente para una salud ósea adecuada. Algunos expertos sugieren concentraciones séricas más altas (p. ej., >30 ng/ml) para otros criterios de valoración deseables de acción de la vitamina D.

Los factores de riesgo para deficiencia de vitamina D son edad avanzada, falta de exposición a la luz solar (en especial en personas que viven en latitudes del hemisferio norte), absorción deficiente de grasa y obesidad. El raquitismo representa la enfermedad clásica de la deficiencia de vitamina D. Los signos de carencia de esta vitamina son mialgias, debilidad y dolor óseo. Algunos de estos efectos son independientes del consumo de calcio.

La *National Academy of Science* de Estados Unidos concluyó en fecha reciente que la mayoría de los norteamericanos está recibiendo cantidades adecuadas de vitamina D (RDA = 15  $\mu$ g/día o 600 UI/día; **cap. 73**). Sin embargo, para personas mayores de 70 años, la RDA se establece en 20  $\mu$ g/día (800 UI/día). Se debe fomentar el consumo de alimentos fortificados o enriquecidos, así como la exposición solar permitida en personas con riesgo de deficiencia de vitamina D. Si no se puede lograr una ingestión adecuada, se deben tomar complementos, en especial durante los meses de invierno. La deficiencia de vitamina D se puede tratar con la administración oral de 50 000 UI/semana durante seis a ocho semanas seguidas de una dosis de mantenimiento de 800 UI/día (1000  $\mu$ g/día) procedente de los alimentos y complementos después de lograr concentraciones plasmáticas normales. Los efectos fisiológicos de la vitamina D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub> son idénticos cuando se ingieren durante periodos prolongados.

## Efectos tóxicos

El límite superior de consumo se ha establecido en 4 000 UI/día. Contrario a las creencias anteriores, la intoxicación aguda por vitamina D es rara y por lo general es causada por el consumo sin control y excesivo de complementos o prácticas de fortificación de alimentos inadecuadas. Las concentraciones plasmáticas altas de 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D y las concentraciones plasmáticas altas de calcio son características centrales de toxicidad. Es obligatorio suspender los complementos de vitamina D y calcio, y es posible que se necesite tratamiento para hipercalcemia.

## VITAMINA E

La vitamina E es el nombre colectivo de todos los estereoisómeros de tocoferoles y tocotrienoles, pero sólo los tocoferoles RR cubren las necesidades humanas. La vitamina E actúa como un antioxidante que degrada cadenas y es un eficiente degradador de radicales piroxilo que protege de la oxidación a las lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low-density lipoproteins*) y a las grasas poliinsaturadas en las membranas. Una red de otros antioxidantes (p. ej., vitamina C, glutatión) y enzimas mantienen a la vitamina E en un estado reducido. La vitamina E también inhibe la síntesis de prostaglandinas y las actividades de la proteína cinasa C y de la fosfolipasa A<sub>2</sub>.

## Absorción y metabolismo

Después de su absorción, la vitamina E es captada por los quilomicrones en el hígado, y un transporte proteínico de tocoferol  $\alpha$  media el transporte intracelular de la vitamina E y su incorporación en las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, *very low density lipoprotein*). El transporte proteínico tiene una afinidad particular por la forma isomérica RRR de tocoferol  $\alpha$ ; de esta manera, este isómero natural tiene la actividad más biológica.

## Necesidades

La vitamina E está ampliamente distribuida en los alimentos y es más abundante en el aceite de girasol, en el de cártamo y en el aceite de germen de trigo; los tocotrienoles  $\gamma$  están presentes en el aceite de soya y en el de maíz. La vitamina E también se encuentra en la carne de res, nueces y cereales, y en pequeñas cantidades en frutas y verduras. Las grasas de vitamina E que contienen dosis de 50 a 1 000 mg son ingeridas por cerca de 10% de la población estadounidense. La RDA de vitamina E es de 15 mg/día (34.9  $\mu$ mol o 22.5 UI) en todos los adultos. Es posible que cuando se siguen dietas ricas en grasas poliinsaturadas se necesite un consumo mayor de vitamina E.

No existe la deficiencia alimenticia de vitamina E, sólo se observa en casos graves de enfermedades prolongadas con absorción deficiente, como la celiaquía, o después de la resección del intestino delgado. Los niños con fibrosis quística o colestasis prolongada pueden padecer deficiencia de esta vitamina que se caracteriza por arreflexia y anemia hemolítica. Los niños con abetalipoproteinemia no pueden absorber o transportar vitamina E y desarrollan deficiencia muy rápida. También existe una variante familiar de deficiencia aislada de vitamina E; se debe a un defecto en el transporte proteínico de tocoferol  $\alpha$ . La deficiencia de vitamina E provoca degeneración axonal de los axones mielínicos grandes y ocasiona síntomas de la columna vertebral y espinocerebelares. La neuropatía periférica se caracteriza al principio por arreflexia, con progresión a una marcha atáxica, y por disminución de la sensibilidad a la vibración y a la posición. La oftalmoplejía, miopatía esquelética y retinopatía pigmentada también pueden ser características de la deficiencia de vitamina E. Se ha demostrado que tanto la deficiencia de vitamina E como la de selenio en el hospedador aumentan ciertas mutaciones virales y, por lo tanto, su virulencia. El diagnóstico de la deficiencia de vitamina E con pruebas de laboratorio se lleva a cabo con base en las concentraciones sanguíneas bajas de tocoferol  $\alpha$  (<5  $\mu$ g/ml, o <0.8 mg de tocoferol  $\alpha$  por gramo de lípidos totales).

## TRATAMIENTO Deficiencia de vitamina E

La deficiencia sintomática de vitamina E se debe tratar con 800 a 1 200 mg de tocoferol  $\alpha$  al día. Posiblemente los pacientes con abetalipoproteinemia necesiten aun 5 000 a 7 000 mg/día. Los niños con deficiencia sintomática de vitamina E se deben tratar con 400 mg/día por vía oral de ésteres mezclables en agua; otra alternativa son 2 mg/kg/día por vía intramuscular. Las dosis altas de vitamina E protegen contra la fibroplasia retrolenticular inducida por oxígeno y displasia broncopulmonar, así como hemorragia intraventricular de la premadurez. Se ha sugerido que esta vitamina aumenta el desempeño sexual, trata la claudicación intermitente y retrasa el proceso de envejecimiento, pero no hay pruebas de estas propiedades. Cuando se administra junto con otros antioxidantes, puede ayudar a prevenir la degeneración macular. En estudios comparativos se ha demostrado que las dosis altas (60 a 800 mg/día) de vitamina E mejoran los parámetros de la función inmunitaria y reducen los resfriados en residentes de casas de retiro, pero los estudios de intervención que usaron vitamina E para prevenir la enfermedad cardiovascular o el cáncer no han demostrado eficacia, y con dosis >400 mg/día, la vitamina E puede incluso aumentar los índices de mortalidad por todas las causas.

## Efectos tóxicos

Todas las formas de vitamina E se absorben y pueden contribuir a los efectos tóxicos. Las dosis *altas* de vitamina E (>800 mg/día) pueden reducir la agregación plaquetaria e interferir en el metabolismo de la vitamina K y, por lo tanto, están contraindicadas en pacientes que toman warfarina y antiplaquetarios (como ácido acetilsalicílico y clopidogrel). Se han informado casos de náusea, flatulencia y diarrea con dosis >1 g/día.

## VITAMINA K

Hay dos formas naturales de vitamina K: la K<sub>1</sub>, también conocida como *filoquinona*, proveniente de fuentes vegetales y animales, y la vitamina

K<sub>2</sub>, o *menaquinona*, que se sintetiza por la flora bacteriana y se encuentra en el tejido hepático. La filoquinona se puede convertir a menaquinona en algunos órganos.

Se necesita vitamina K para la carboxilación postraducción del ácido glutámico, lo cual es necesario para la unión del calcio con las proteínas carboxiladas  $\gamma$  como la protrombina (factor II); los factores VII, IX, y X; la proteína C; la proteína S, y las proteínas que se encuentran en el hueso (osteocalcina) y músculo liso vascular (p. ej., matriz de proteína Gla). Sin embargo, se desconoce la importancia de la vitamina K en la mineralización ósea y en la prevención de la calcificación vascular. Los fármacos semejantes a la warfarina inhiben la carboxilación  $\gamma$  al evitar la conversión de la vitamina K en su forma activa, hidroquinona.

## Fuentes alimentarias

La vitamina K se encuentra en verduras frondosas verdes como la col rizada y las espinacas, y también hay cantidades importantes en la margarina y en el hígado. La vitamina K está presente en los aceites vegetales; los de olivo, canola y soya tienen una cantidad particularmente mayor. La ingestión diaria promedio de los estadounidenses se estima en 100  $\mu$ g/día.

## Deficiencia

Los síntomas de deficiencia de vitamina K se deben a hemorragia, y los recién nacidos son en particular susceptibles por los depósitos bajos de grasa, las concentraciones bajas de la vitamina en la leche materna, la esterilidad del tubo digestivo infantil, la inmadurez hepática y el transporte placentario deficiente. La hemorragia intracraneal, así como la hemorragia de tubo digestivo y de la piel, se pueden presentar en los lactantes con deficiencia de esta vitamina, uno a siete días después de su nacimiento. Es por ello que se administra vitamina K (1 mg IM) en forma profiláctica al nacer.

La deficiencia de vitamina K en adultos se observa en pacientes con enfermedad crónica del intestino delgado (p. ej., celiaquía, enfermedad de Crohn), en sujetos con obstrucción de la vía biliar, o después de la resección del intestino delgado. El tratamiento con antibióticos de amplio espectro puede precipitar la deficiencia de vitamina K al reducir las bacterias intestinales que sintetizan menaquinonas y al inhibir el metabolismo de la vitamina. En pacientes en tratamiento con warfarina, el fármaco orlistat contra la obesidad puede provocar cambios en la razón internacional normalizada (INR, *international normalized ratio*) por absorción deficiente de vitamina K. El diagnóstico de deficiencia de vitamina K se establece con base en un incremento del tiempo de protrombina o una reducción de los factores de coagulación, aunque la vitamina K también se puede medir en forma directa por HPLC (cromatografía líquida de alta eficacia). La deficiencia de vitamina K se trata con una dosis parenteral de 10 mg. Para pacientes con absorción deficiente crónica, se deben dar 1 a 2 mg/día por vía oral, o 1 a 2 mg/semana por vía parenteral. Es posible que en los pacientes con hepatopatía se incremente el tiempo de protrombina por la destrucción de los hepatocitos, así como por la deficiencia de vitamina K. Si el aumento de dicho parámetro no mejora con la administración de vitamina K, se puede deducir que la causa no es la deficiencia vitamínica.

## Efectos tóxicos

Los efectos tóxicos por filoquinonas y metaquinonas alimentarias no se han descrito. Las dosis altas de vitamina K pueden alterar las acciones de los anticoagulantes orales.

## MINERALES

Cuadro 74-2.

### CALCIO

Véase el capítulo 352.

### CINC

El cinc es un componente integral de muchas metaloenzimas corporales e interviene en la síntesis y estabilización de proteínas, DNA y RNA y tiene una función estructural en los ribosomas y las membranas.

El cinc es necesario para la unión de los receptores hormonales esteroides y otros tantos factores de transcripción para el DNA. El cinc es absolutamente indispensable para la espermatogénesis normal, el crecimiento fetal y el desarrollo fetal.

### Absorción

La absorción del cinc de la dieta se inhibe con el fitato, la fibra, el oxalato, el hierro y el cobre alimenticios, así como con ciertos fármacos, incluidos penicilamina, valproato sódico y etambutol. La carne de res, los mariscos, las nueces y las legumbres son buenas fuentes de cinc biodisponible, en tanto que el cinc presente en granos y legumbres está menos disponible para absorción.

### Deficiencia



Se ha descrito una deficiencia leve de cinc en muchas enfermedades, como la diabetes mellitus, el VIH/sida, la cirrosis, el alcoholismo, la enteropatía inflamatoria, los síndromes de absorción deficiente y la drepanocitosis. En estas enfermedades, la deficiencia leve crónica puede causar alteraciones del crecimiento en niños, disminución de la percepción de sabores (hipogeusia) y alteración de la función inmunológica. La deficiencia grave crónica de cinc se ha descrito como causa de hipogonadismo y enanismo en varios países del Medio Oriente. En estos niños, el cabello hipopigmentado es también parte del síndrome. La acrodermatitis enteropática es un trastorno raro autosómico recesivo caracterizado por anomalías en la absorción de cinc. Las manifestaciones clínicas incluyen diarrea, alopecia, debilidad muscular, depresión, irritabilidad y exantema que abarca las extremidades, la cara y el perineo. El exantema se caracteriza por costras vesiculares y pustulares con escamas y eritema. Algunos pacientes con enfermedad de Wilson han desarrollado deficiencia de cinc como consecuencia del tratamiento con penicilamina (cap. 360).

En general, para establecer el diagnóstico de deficiencia de cinc se determina la concentración sérica  $<12 \mu\text{mol/L}$  ( $<70 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ). El embarazo y el uso de anticonceptivos orales pueden causar una depresión leve de las concentraciones séricas de este elemento, y la hipoalbuminemia por cualquier causa provoca reducción de cinc. En situaciones de estrés agudo, el cinc se puede redistribuir del suero hacia los tejidos. La deficiencia de cinc se trata con 60 mg de cinc elemental por vía oral dos veces al día. Se ha informado que los trociscos de gluconato de cinc (13 mg de cinc elemental cada 2 h mientras el paciente está despierto) reducen la duración y los síntomas del resfriado común en los adultos, pero los estudios muestran resultados confusos.

La deficiencia de cinc es prevalente en muchos países en desarrollo y por lo general se presenta junto con otras deficiencias de micronutrientes (en especial, de hierro). El cinc (20 mg/día) en ocasiones es una estrategia complementaria eficaz para la diarrea y la neumonía en los niños.

### Efectos tóxicos

La toxicidad aguda por cinc después de la ingestión oral provoca diarrea, vómito y fiebre. Los humos de cinc provenientes de la soldadura también pueden ser tóxicos y provocan fiebre, disnea, sialorrea, sudoración y cefalea. Las dosis altas crónicas de cinc deprimen la función inmunológica y provocan anemia hipocrómica como resultado de la deficiencia de cobre. Las presentaciones intranasales se deben evitar porque en ocasiones provocan daño irreversible de la mucosa nasal y anosmia.

### ■ COBRE

El cobre es una parte integral de numerosos sistemas enzimáticos, como las amino oxidasas, ferroxidasa (ceruloplasmina), citocromo-*c* oxidasa, superóxido dismutasa y dopamina hidroxilasa. El cobre también es un componente importante de la ferroproteína, proteína de transporte involucrada en la transferencia basolateral de hierro durante la absorción proveniente del eritrocito. Como tal, el cobre desempeña una función importante en el metabolismo del hierro, en la síntesis de melanina, en la producción de energía, en la síntesis de neurotransmisores y

en el funcionamiento del SNC; en la síntesis y entrecruzamiento de la elastina y el colágeno, y en la degradación de radicales superóxido.

Las fuentes alimentarias incluyen mariscos, hígado, nueces, legumbres, salvado y vísceras.

### Deficiencia

La deficiencia alimentaria de cobre es relativamente rara, pero se ha descrito en lactantes prematuros que se alimentan con dietas a base de leche y en lactantes con absorción deficiente (cuadro 74-2). Se ha informado anemia con deficiencia de cobre en sujetos con enfermedades de absorción deficiente y en el síndrome nefrótico y pacientes en tratamiento para la enfermedad de Wilson con dosis altas de cinc oral, el cual interfiere en la absorción de cobre. El síndrome del pelo ensortijado es una alteración metabólica ligada al cromosoma X, en donde existe alteración del metabolismo del cromo caracterizada por retraso mental, hipocupremia y disminución de la ceruloplasmina circulante (cap. 363). Es causado por mutaciones en el gen de transporte de cobre *ATP7A*. Los niños con esta enfermedad por lo general mueren en los primeros cinco días por aneurismas disecantes o por rotura cardíaca. La aceruloplasminemia es una enfermedad autosómica recesiva infrecuente caracterizada por sobrecarga de hierro en los tejidos, deterioro mental, anemia microcítica y concentraciones séricas bajas de hierro y cobre.

El diagnóstico de deficiencia de cobre por lo general se establece con base en las concentraciones séricas bajas de cobre ( $<65 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ) y ceruloplasmina ( $<20 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ ). Las concentraciones séricas de cobre se incrementan en el embarazo y en condiciones de estrés dado que la ceruloplasmina es un reactante de fase aguda y 90% del cobre circulante está unido a ella.

### Efectos tóxicos

En general, la toxicidad por cobre es accidental (cuadro 74-2). En casos graves, se presentan después insuficiencias renal y hepática y coma. En enfermedad de Wilson, las mutaciones en el gen de transporte de cobre *ATP7B* provocan su acumulación en hígado y encéfalo, con concentraciones sanguíneas bajas por la reducción de ceruloplasmina (cap. 360).

### ■ SELENIO



El selenio, en forma de selenocisteína, es un componente de la enzima glutatión peroxidasa, que sirve para proteger a las proteínas, membranas celulares, lípidos y ácidos nucleicos de las moléculas oxidantes. Como tal, el selenio se está estudiando en forma activa como quimioprotector contra ciertas neoplasias malignas, como el cáncer de próstata. La selenocisteína también se encuentra en enzimas desyodinasas, las cuales median la desyodación de la tiroxina a triiodotironina (cap. 341). Las fuentes alimentarias ricas en selenio son los mariscos, la carne magra y los cereales, pero el contenido de selenio en el cereal está determinado por la concentración que se encuentra en el suelo. Los países con bajas concentraciones en el suelo incluyen partes de Escandinavia, China y Nueva Zelanda. La *enfermedad de Keshan* es una miocardiopatía que se encuentra en niños y mujeres jóvenes que viven en regiones de China en las cuales el consumo de selenio es bajo ( $<20 \mu\text{g}/\text{día}$ ). Las deficiencias concomitantes de yodo y selenio empeoran las manifestaciones clínicas de cretinismo. La ingestión crónica de cantidades altas de selenio provoca selenosis, que se caracteriza por cabello y uñas quebradizos y pérdida de los mismos, aliento con olor a ajo, exantema, miopatía, irritabilidad, y otras anomalías del sistema nervioso.

### ■ CROMO

El cromo potencia la acción de la insulina en pacientes con alteración de la tolerancia a la glucosa, quizá al aumentar la señalización de la insulina mediada por el receptor, aunque su utilidad en el tratamiento de la diabetes tipo 2 es incierta. Además, en algunos pacientes se ha informado mejoría en los perfiles sanguíneos de lípidos. No se ha sustentado la utilidad de los complementos de cromo en la formación de músculo. Las fuentes alimentarias ricas en cromo incluyen levadura, carne de res y productos de grano. El cromo es el estado trivalente que se encuentra en complementos y no es tóxico; sin embargo, el cromo-6 es un producto



de la soldadura de acero inoxidable y se conoce su efecto como carcinógeno pulmonar y provoca daño hepático, renal y del SNC.

## ■ MAGNESIO

Véase el capítulo 352.

## ■ FLÚOR, MANGANESO Y ULTRAOLIGOELEMENTOS

No se ha descrito la función esencial del flúor en los seres humanos, pero es útil en el mantenimiento de la estructura de los dientes y el hueso. La fluorosis en los adultos provoca defectos de manchas y picaduras en el esmalte de los dientes, así como huesos quebradizos (fluorosis ósea).

Las deficiencias de manganeso y molibdeno se han informado en pacientes con anomalías genéticas raras y en pocos pacientes que reciben nutrición parenteral total. Se han identificado varias enzimas específicas del manganeso (p. ej., manganeso superóxido dismutasa). Se ha informado que las deficiencias de manganeso provocan desmineralización ósea, crecimiento deficiente, ataxia, alteraciones en el metabolismo de carbohidratos y lípidos, y convulsiones.

Los ultraoligoelementos se definen como aquellos que se necesitan en cantidades <1 mg/día. No se ha establecido qué ultraoligoelementos son esenciales, pero es claro que el selenio, el cromo y el yodo lo son (cap. 341). El *molibdeno* es necesario para la actividad del sulfito oxidasa y la xantina oxidasa, y su deficiencia provoca lesiones óseas y encefálicas.

## LECTURAS ADICIONALES

- AASHEIM ET et al: Vitamin status after bariatric surgery: A randomized study of gastric bypass and duodenal switch. *Am J Clin Nutr* 90:15, 2009
- BOOTH SL: Roles for vitamin K beyond coagulation. *Annu Rev Nutr* 29:89, 2009
- HOLICK MF: Deficiency of sunlight and vitamin D. *BMJ* 336:1318, 2008
- LICHTENSTEIN AH, RUSSELL RM: Essential nutrients: Food or supplements? Where should the emphasis be? *JAMA* 294:351, 2005
- NEUHOUSER ML et al. Multivitamin use and risk of cancer and cardiovascular disease in the Women's Health Initiative Cohorts. *Arch Intern Med* 169:294, 2009
- PENNISTON KL, TANUMIHARDJO SA: The acute and chronic toxic effects of vitamin A. *Am J Clin Nutr* 83:191, 2006
- ROSS AC et al (eds): *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC, The National Academies Press, 2011
- TANG G et al: Golden Rice is an effective source of vitamin A. *Am J Clin Nutr* 89:1776, 2009
- ZEISEL SH, DA COSTA KA: Choline: An essential nutrient for public health. *Nutr Rev* 67:615, 2009

# CAPÍTULO 75

## Desnutrición y valoración nutricional

Douglas C. Heimburger

La desnutrición surge por causas primarias o secundarias; las primeras son consecuencia del consumo inadecuado o de la mala calidad de los alimentos y las segundas, de enfermedades que alteran dicho consumo o las cantidades necesarias de nutrientes, su metabolismo o absorción. Las formas primarias surgen más bien en países en desarrollo y en casos de guerra o hambruna. La desnutrición secundaria, la principal forma encontrada en países industrializados, no fue reconocida hasta inicios del decenio de 1970, cuando se observó que las personas con consumo adecuado de alimentos pueden presentar desnutrición como consecuencia de enfermedades crónicas o agudas que alteran el consumo o metabolismo de nutrientes, en particular enfermedades que causan inflamación aguda o crónica. Algunos estudios han señalado que la desnutrición proteínico-calórica (PEM, *protein-energy malnutrition*) afecta 33 a 50% de las personas atendidas en pabellones médicos y quirúrgicos generales en hospitales docentes. El dato constante de que el estado nutricional influye en el pronóstico de cada enfermo destaca la importancia de impedir, detectar y tratar la desnutrición.

### DESNUTRICIÓN PROTEÍNICOCALÓRICA

Se están desarrollando definiciones para las formas de PEM. Tradicionalmente, los dos principales tipos de PEM han sido el *marasmo* y *kwashiorkor*. Estas variantes se comparan en el cuadro 75-1. El marasmo se considera el resultado terminal de un déficit a largo plazo de consumo de energía dietética, mientras que el *kwashiorkor* se considera como consecuencia de un régimen alimentario con bajo contenido de proteínas. Aunque los conceptos antes mencionados son en esencia correctos,

se ha acumulado evidencia de que los síndromes de PEM se diferencian por dos características principales: el consumo dietético y procesos inflamatorios subyacentes. Los regímenes alimentarios con bajo contenido de energía con inflamación mínima causan pérdida gradual de la masa corporal, dando origen al marasmo clásico. Por el contrario, la inflamación por enfermedades agudas como lesión o septicemia y las enfermedades crónicas como cáncer, cardiopatías, neumopatías y VIH pueden agotar las reservas de masa magra en presencia de un consumo dietético relativamente suficiente, dando origen a un estado similar al *kwashiorkor*. Con mucha frecuencia, las enfermedades inflamatorias afectan el apetito y el consumo dietético, dando origen a combinaciones de ambos procesos.

Un comité de consenso internacional propuso las siguientes definiciones revisadas. Se sugiere el uso del término *desnutrición relacionada con inanición* para casos de inanición crónica sin inflamación, *desnutrición relacionada con enfermedades crónicas* cuando hay inflamación crónica leve a moderada y *desnutrición relacionada con enfermedades agudas o lesiones* cuando la lesión es aguda e intensa. Sin embargo, como no se han elaborado criterios diagnósticos para diferenciar estos trastornos, este capítulo describe los criterios que han funcionado y que se encuentran en las publicaciones médicas.

### ■ MARASMO O CAQUEXIA

El marasmo es un estado en el cual prácticamente todas las reservas de grasa corporal se han agotado por la inanición. La caquexia es un estado que implica la pérdida sustancial de masa corporal magra por inflamación sistémica crónica. Los trastornos que producen caquexia en países con alto poder adquisitivo tienden a ser crónicos y de evolución lenta, como en casos de cáncer y neumopatía crónica, mientras que el marasmo se observa en pacientes con anorexia nerviosa. Estos trastornos son relativamente sencillos de detectar por el aspecto de inanición del paciente. El diagnóstico se basa en la pérdida muscular y de grasa como consecuencia de la deficiencia prolongada de calorías, por la respuesta inflamatoria o por una combinación de ambas. La disminución del espesor de los pliegues cutáneos refleja la pérdida de las reservas de grasa; la disminución de la circunferencia de músculos del brazo, con consunción de músculos temporales e interóseos, refleja el catabolismo proteínico en todo el cuerpo, incluidos órganos vitales como el corazón, hígado y riñones.

**CUADRO 75-1** Comparación de marasmo y kwashiorkor/desnutrición calórico-proteínica

	Marasmo o caquexia	Kwashiorkor o desnutrición proteínico-calórica <sup>a</sup>
<b>Situación clínica</b>	Menor ingreso de productos energéticos	Menor ingreso proteínico durante estados de tensión fisiológica
<b>Tiempo necesario para evolución</b>	Meses o años	Semanas
<b>Cuadro clínico</b>	Aspecto macilento Peso <80% del ideal para la talla Pliegue cutáneo sobre el tríceps <3 mm Circunferencia muscular de mitad del brazo <15 cm	Aspecto de buena nutrición Desprendimiento fácil del cabello <sup>b</sup> Edema
<b>Datos de estudios de laboratorio</b>	Índice creatinina-talla <60% del estándar	Albúmina sérica <2.8 g/100 ml Capacidad total de transporte de hierro <200 µg/100 ml Linfocitos <1 500 células/µl Anergia
<b>Evolución clínica</b>	Conservación razonable de la reactividad ante tensión fisiológica de corta duración	Infecciones Lentitud en la cicatrización de heridas, úlceras de decúbito, solución de continuidad de la piel
<b>Mortalidad</b>	Baja, salvo que dependa de la enfermedad primaria	Alta
<b>Criterios diagnósticos</b>	Pliegue cutáneo sobre el tríceps <3 mm Circunferencia muscular en mitad de brazo <15 cm	Albúmina sérica <2.8 g/100 ml Cuando menos uno de los elementos siguientes: Lentitud en la curación de heridas; úlceras de decúbito o pérdida de continuidad de la piel Desprendimiento fácil del cabello <sup>b</sup> Edema

<sup>a</sup> Los signos utilizados para el diagnóstico de kwashiorkor no deben ser explicados por otras causas.

<sup>b</sup> Valorado al tirar *firmemente* de un mechón de pelo desde arriba (no desde los lados o atrás) con los dedos pulgar e índice. Se considera como anormal el desprendimiento del cabello si en promedio es posible arrancar de manera fácil e indolora tres o más cabellos.

Los datos de estudios de laboratorio en el marasmo son poco significativos. La disminución del índice creatinina/talla (la excreción de creatinina en orina de 24 h en comparación con las cifras normales basadas en la talla), indica pérdida de masa muscular. A veces disminuye el nivel de albúmina sérica, pero no desciende a menos de 2.8 g/100 ml en casos no complicados. A pesar del aspecto macilento, en muchos sujetos se conserva bastante bien la respuesta inmunitaria, la cicatrización de heridas y la capacidad de superar lesiones a corto plazo.

La desnutrición relacionada con inanición pura es una forma de inanición crónica con relativa buena adaptación, más que consecuencia de una enfermedad aguda; debe tratarse con precaución cuando se intente corregir la tendencia gradual a la pérdida de peso. Se necesita el apoyo nutricional, pero la reposición franca intensa puede originar desequilibrios metabólicos graves e incluso letales como hipofosfatemia e insuficiencia cardiorrespiratoria (síndrome de realimentación). En la medida de lo posible se prefiere el apoyo nutricional oral o entérico; el tratamiento de comienzo lento permite la readaptación de las funciones metabólicas e intestinales (cap. 76).

#### ■ KWASHIORKOR O DESNUTRICIÓN PROTEÍICO-CALÓRICA

A diferencia del marasmo, el kwashiorkor en países desarrollados aparece asociado con enfermedades letales y agudas como traumatismo y septicemia. Los estados fisiológicos producidos por estas enfermedades incrementan las necesidades de proteína y energía cuando el consumo de alimentos es limitado. Una situación clásica en que surge el kwashiorkor sería la del paciente con estado agudo de tensión que recibe únicamente soluciones de glucosa al 5%, incluso sólo por dos semanas; esto ha dado lugar al término *desnutrición vinculada a daño o enfermedad aguda*. No se han identificado los mecanismos causales, pero la respuesta de ahorro de proteínas que aparece normalmente en la inanición es

bloqueada por el estado de tensión y por las soluciones de carbohidratos en venoclisis.

En las fases incipientes son escasos y sutiles los signos físicos del kwashiorkor. En el comienzo no hay alteración de las reservas de grasa ni en la masa muscular y hay una imagen engañosa de nutrición adecuada. Los signos que orientan hacia el diagnóstico del trastorno comprenden cabello que se desprende fácilmente, edema, pérdida de continuidad de la piel y lentitud en la curación de heridas. El signo característico y principal es la disminución intensa de las concentraciones séricas de albúmina (<2.8 g/100 ml) y transferrina (<150 mg/100 ml) o la capacidad de transporte de hierro (<200 µg/100 ml). Hay disminución de la función inmunitaria celular que se refleja por linfopenia (<1 500 linfocitos/µl en adultos y niños de mayor edad) y ausencia de respuesta a antígenos de prueba en la piel (anergia).

El pronóstico de adultos con kwashiorkor florido no es satisfactorio, incluso después de apoyo nutricional intensivo. Hay dehiscencia de las incisiones quirúrgicas, aparecen úlceras por presión, gastroparesia y diarrea con la alimentación entérica, aumenta el peligro de hemorragia de tubo digestivo por úlceras gastroduodenales agudas, disminuyen las defensas del hospedador y el sujeto puede morir por una infección grave a pesar de la antibioticoterapia. A diferencia del tratamiento en el marasmo, el apoyo nutricional intensivo está indicado para restaurar rápidamente el equilibrio metabólico (cap. 76). El kwashiorkor en niños es menos predecible, pero sigue siendo un cuadro grave, tal vez porque se necesita un grado menor de tensión fisiológica para desencadenar el trastorno.

#### ■ CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS DE LOS ESTADOS HIPOMETABÓLICO E HIPERMETABÓLICO

Las características metabólicas y las necesidades nutricionales de sujetos con estados de hipermetabolismo con tensión fisiológica inducidas por

**CUADRO 75-2** Características fisiológicas de los estados hipometabólico e hipermetabólico

Características fisiológicas	Sujeto en estado de hipometabolismo no sometido a tensión fisiológica (caquéctico, marasmático)	Paciente en estado de hipermetabolismo con tensión fisiológica (riesgo de kwashiorkor <sup>a</sup> )
Citocinas, catecolaminas, glucagon, cortisol e insulina	↓	↑
Metabolismo, consumo de oxígeno	↓	↑
Proteólisis, gluconeogénesis	↓	↑
Ureagénesis, excreción de urea	↓	↑
Metabolismo de grasas y utilización de ácidos grasos	↑ Relativo	↑ Absoluto
Adaptación a la inanición	Normal	Anormal

<sup>a</sup> Los cambios en cuestión son característicos de pacientes con riesgo de kwashiorkor, en sujetos sometidos a tensión fisiológica; difiere en algunos aspectos del kwashiorkor primario que se encuentra en países en vías de desarrollo.

lesiones, infecciones o cuadros inflamatorios crónicos difieren de las de individuos con estados hipometabólicos que no están sometidos a tensión fisiológica, pero que muestran inanición crónica. En los dos casos es importante el apoyo nutricional, pero los criterios erróneos para seleccionar la estrategia adecuada pueden tener consecuencias desastrosas. El individuo con estado de hipometabolismo se caracteriza porque se ve sometido a tensión fisiológica relativamente menor, pero los individuos con inanición crónica y estado catabólico con el tiempo desarrollarán caquexia/marasmus. El estado hipermetabólico al cual se añade la tensión fisiológica inducida por la lesión o infección produce catabolismo (degradación rápida de la masa corporal) y un gran peligro de que aparezca desnutrición proteínico-calórica/kwashiorkor, si las necesidades nutricionales no son satisfechas, si la enfermedad no muestra resolución rápida o coexisten las dos situaciones. Como se resume en el cuadro 75-2, las dos situaciones se diferencian por perturbaciones propias en el metabolismo, por índices de degradación proteínica (proteólisis) y de gluconeogénesis. Las diferencias en cuestión son mediadas por citocinas proinflamatorias y hormonas contrarreguladoras: factor de necrosis tumoral, interleucinas 1 y 6, proteína C reactiva, catecolaminas (adrenalina y noradrenalina), glucagon y cortisol, cuya concentración presenta disminución relativa en sujetos con estados hipermetabólicos y aumenta en aquellos con hipometabolismo. En los individuos sometidos a tensión fisiológica también aumentan las concentraciones de insulina, pero la resistencia a dicha hormona en los tejidos impide las acciones anabólicas mediadas por la hormona en cuestión.

## ■ METABOLISMO

En la inanición y la semiinanición, el metabolismo en reposo disminuye 10 a 30% como una reacción de adaptación a la restricción en el consumo energético, con lo cual el proceso de pérdida de peso se hace más lento. A diferencia de ello, el metabolismo en reposo aumenta en presencia de sobrecargas fisiológicas, en forma directamente proporcional a la intensidad de la lesión. Puede aumentar incluso 10% después de una operación programada; 20 a 30% luego de fracturas de huesos; 30 a 60% en el caso de infecciones graves como la peritonitis o la septicemia por gramnegativos e incluso 110% después de quemaduras graves y extensas.

Si el metabolismo (necesidades energéticas) no es satisfecho por el consumo de productos calóricos el sujeto perderá peso, lentamente en el caso del hipometabolismo y en forma rápida en el hipermetabolismo. Es poco probable que sean nocivas pérdidas incluso de 10% del peso corporal; sin embargo, si las pérdidas exceden de dicha cifra en el sujeto con estado hipermetabólico con un cuadro agudo, puede haber deterioro rápido de la función corporal.

## ■ CATABOLIA PROTEÍNICAS

La suficiencia de la degradación de proteínas endógenas (catabolia) para cubrir las necesidades calóricas disminuye normalmente durante la privación energética no complicada. Después de 10 días de inanición total, la persona no sometida a tensión fisiológica pierde 12 a 18 g de proteína/día (equivalente a 60 g de tejido muscular o 2 a 3 g de nitrógeno). A diferencia de ello, en la lesión y la septicemia se acelera la degradación proteínica en proporción a la magnitud de la tensión fisiológica, es decir 30 a 60 g/día después de cirugía programada; 60 a 90 g/día con la infección; 100 a 130 g/día con la septicemia o el traumatismo esquelético grave y más de 175 g/día con quemaduras graves y extensas o lesiones craneoencefálicas. Las pérdidas en cuestión se reflejan por el incremento proporcional en la excreción de nitrógeno ureico, que es el producto secundario principal de la degradación de proteínas.

## ■ GLUCONEOGÉNESIS

El catabolismo proteínico durante la inanición tiene como finalidad aportar aminoácidos glucogénicos (en particular alanina y glutamina) que actúan como sustratos para la producción endógena de glucosa (gluconeogénesis) en el hígado. En el hipometabolismo/estado de inanición se lleva al mínimo la degradación proteínica para gluconeogénesis, en particular cuando las cetonas provenientes de ácidos grasos se tornan el sustrato preferido por algunos tejidos. En el estado hipermetabólico con aumento de la tensión fisiológica, aumenta de modo impresionante la gluconeogénesis y en proporción a la magnitud de la lesión, con el fin de aportar glucosa (el elemento energético principal para reparación). La glucosa es el único elemento energético que utilizan los tejidos hipóxicos (glucólisis anaeróbica), leucocitos y fibroblastos de formación reciente. Las soluciones glucosadas en goteo compensan parcialmente el equilibrio negativo de energéticos, pero no suprimen de manera significativa el incremento de la gluconeogénesis en el sujeto en catabolismo. Por tal razón, se necesitan aportes adecuados de proteínas para sustituir los aminoácidos utilizados para la respuesta metabólica. En resumen, el individuo con estado hipermetabólico se adapta a la inanición y conserva su masa corporal al disminuir el metabolismo y utilizar la grasa como fuente energética primaria (no la glucosa y sus aminoácidos precursores). El individuo con estado hipermetabólico también utiliza la grasa como combustible, pero rápidamente degrada las proteínas corporales para generar glucosa, lo cual origina pérdida del tejido muscular y de órganos y pone en peligro funciones vitales.

## ■ DESNUTRICIÓN DE MICRONUTRIENTES

Las mismas enfermedades y disminuciones del consumo de nutrientes que culminan en PEM suelen producir deficiencias de vitaminas y minerales (cap. 74). Las deficiencias de nutrientes almacenados en poca cantidad (como las vitaminas hidrosolubles) que se pierden por secreción externa como el cinc en líquido de diarrea o el exudado de quemaduras, quizá sean más frecuentes de lo que suele identificarse.

Las deficiencias de vitamina C, ácido fólico y cinc son razonablemente frecuentes en enfermos. Los signos de escorbuto, como el cabello ensortijado en extremidades inferiores, aparecen a menudo en sujetos con enfermedades crónicas, en alcohólicos, o en ambos grupos de pacientes. El diagnóstico se confirma al medir los niveles plasmáticos de vitamina C. El consumo de ácido fólico y las concentraciones de éste en sangre suelen ser menores de lo óptimo, incluso en sujetos sanos; cuando hay enfermedades, alcoholismo, pobreza o deficiencias en la dentadura, es frecuente que haya disminución de dichas concentraciones. La disminución de las concentraciones de cinc en sangre es prevalente en personas con síndromes de absorción deficiente como la enfermedad inflamatoria intestinal. El individuo con deficiencia de cinc muestra retraso en la cicatrización de heridas y presenta úlceras por presión y deterioro en la inmunidad. La deficiencia de tiamina es una complicación frecuente del alcoholismo, pero suelen evitarse sus manifestaciones por la administración de dosis terapéuticas de la vitamina en individuos tratados por abuso en el consumo de alcohol.

Las personas con concentraciones bajas de vitamina C suelen mejorar con las dosis que incluyen los preparados multivitamínicos, pero en caso de deficiencia de dicho micronutriente, habrá que utilizar complementos de 250 a 500 mg/día. Algunos preparados multivitamínicos ingeribles no tienen ácido fólico y por ello la persona con deficiencia de



dicho ácido debe recibirlo como complemento, a razón de 1 mg/día. Los sujetos con deficiencias de cinc que son consecuencia de grandes pérdidas al exterior a veces necesitan complementos diarios de 220 mg de sulfato de cinc ingeridos una o tres veces al día. Por dichas razones, es conveniente valorar mediante estudios de laboratorio el estado que guardan los micronutrientes en sujetos de alto riesgo.

La hipofosfatemia aparece con extraordinaria frecuencia en individuos hospitalizados y suele ser consecuencia de los desplazamientos intracelulares rápidos de fosfato en personas caquéticas o alcohólicas que reciben soluciones glucosadas intravenosas (cap. 45). Las secuelas clínicas adversas son numerosas; algunas, como la insuficiencia cardiopulmonar aguda, se denominan en conjunto síndrome de realimentación y pueden poner en riesgo la vida.

### CONSIDERACIONES GLOBALES



Muchos países en vías de desarrollo se enfrentan con una alta prevalencia de las formas clásicas de desnutrición proteínico-energética: marasmo y kwashiorkor. La *inseguridad alimentaria* que caracteriza muchos países pobres, impide el consumo dietético suficiente, consistente y con la calidad apropiada y conduce a desnutrición endémica o cíclica. Los factores que favorecen el riesgo de inseguridad alimentaria incluyen variaciones estacionales marcadas en la productividad agrícola (ciclos de lluvias de temporal-periodos de sequía), sequías periódicas, injusticias políticas y epidemias en especial de VIH/sida. La coexistencia de desnutrición y enfermedades epidémicas incrementa estas últimas e incrementa las complicaciones y tasas de mortalidad, creando ciclos viciosos de desnutrición y enfermedad.

Conforme mejora la prosperidad económica, los países en desarrollo han sufrido una transición epidemiológica, un componente que se ha denominado *transición nutricional*. Conforme mejoran los recursos económicos se hace posible una mayor diversidad alimentaria y las poblaciones de ingresos medios (p. ej., sureste asiático, China y América Latina) comienzan a adoptar hábitos del estilo de vida de países industrializados, con incremento del consumo de energía y grasa y disminución del nivel de actividad física. Esto ocasiona incremento en las cifras de obesidad, síndrome metabólico, diabetes, enfermedades cardiovasculares y cáncer, que en ocasiones coexisten en poblaciones con desnutrición persistente.

Las deficiencias de micronutrientes también son frecuentes en muchos países, afectando el estado funcional y la productividad y ocasionando incrementos en las tasas de mortalidad. La deficiencia de vitamina A afecta quizá a casi 20% de la población mundial, afectando la visión e incrementando las tasas de morbilidad y mortalidad por infecciones, por ejemplo de sarampión. Los programas comunitarios de administración de complementos de vitamina A han reducido significativamente las tasas de mortalidad por sarampión en poblaciones vulnerables. La deficiencia moderada de hierro puede ser prevalente hasta en 50% del mundo, como consecuencia de una mala diversidad alimentaria asociada con la pérdida periódica de sangre y embarazos. La deficiencia de yodo es frecuente en casi 35% de la población mundial, ocasionando bocio, hipotiroidismo y cretinismo. La deficiencia de cinc es endémica en muchas poblaciones, dando origen a retraso del crecimiento, hipogonadismo y dermatosis y afectando la cicatrización de las heridas.

### VALORACIÓN NUTRICIONAL

Las interacciones entre las enfermedades y la nutrición son complejas y por ello muchos datos de la exploración física y de estudios de laboratorio reflejan características de la enfermedad primaria y del estado nutricional. Por esa razón, la valoración nutricional obliga a integrar datos de la anamnesis, la exploración física, e información antropométrica y de estudios de laboratorio. Esta estrategia permite identificar problemas nutricionales y no llegar a conclusiones de que los signos aislados denotan problemas nutricionales cuando en realidad no los indican. Por ejemplo, la hipoalbuminemia causada por un cuadro primario u oculto no necesariamente indica desnutrición.

### ANTECEDENTES NUTRICIONALES

La anamnesis enfocada a la nutrición se orienta a identificar mecanismos ocultos que hacen que el paciente esté en peligro de agotamiento o exceso nutricional. Tales mecanismos comprenden consumo inadecua-

### CUADRO 75-3 El paciente de alto riesgo

Peso insuficiente (índice de masa corporal <18.5), pérdida reciente de 10% o más del peso habitual, o ambos factores

Consumo inadecuado: anorexia, rechazo de alimentos (como el caso de un trastorno psiquiátrico) o ayuno absoluto por más de cinco días, en promedio

Pérdidas a largo plazo de nutrientes: malabsorción, fístulas entéricas, abscesos o heridas húmedas, diálisis por enfermedad renal

Estados hipermetabólicos, septicemia, fiebre duradera, traumatismos o quemaduras extensas

Alcoholismo o abuso de fármacos con propiedades catabólicas o que antagonizan los nutrientes: esteroides, antimetabolitos (como el metotrexato), inmunodepresores y antitumorales

Pobreza, aislamiento o senectud

do, disminución de la absorción y de la utilización, mayores pérdidas e incremento de las necesidades de nutrientes. Las personas con las características incluidas en el cuadro 75-3 están expuestas al peligro particular de deficiencias nutricionales.

### EXPLORACIÓN FÍSICA

En el cuadro 75-4 se incluyen los signos físicos que sugieren deficiencias y excesos de vitaminas, minerales, proteínas y calorías. Muchos de los signos mencionados son inespecíficos respecto a deficiencias de nutrientes individuales y es importante integrarlos con los hallazgos de la anamnesis, antropométricos y de estudios de laboratorio. Por ejemplo, la hiperqueratosis folicular en la cara posterior de los brazos es un signo normal bastante frecuente. Por otra parte, si es muy extensa en el individuo que consume pocas frutas y verduras y que fuma con regularidad (mayores necesidades de ácido ascórbico), es posible que haya deficiencia de vitamina C. En forma semejante, si el cabello se cae muy fácilmente como consecuencia de quimioterapia, pero ocurre en un individuo hospitalizado con deficiente cicatrización de incisiones quirúrgicas y con hipoalbuminemia, tal dato sugerirá kwashiorkor.

### ANTROPOMETRÍA

Los procedimientos antropométricos aportan información sobre la masa muscular y las reservas grasas del organismo. Las mediciones más prácticas y frecuentes son peso y talla, espesor del pliegue cutáneo sobre el tríceps (TSE, *triceps skinfold*) y la circunferencia de mitad del brazo (MAMC, *mid-arm muscle circumference*). El peso es uno de los parámetros nutricionales más útiles por vigilar en individuos con alguna enfermedad aguda o crónica. El enflaquecimiento no intencional durante enfermedades suele traducir la pérdida de la masa magra (tejido muscular y de vísceras), especialmente si es rápido y no es causado por diuresis. A veces es un signo ominoso porque denota el consumo de las reservas proteínicas vitales para ser usadas como combustible metabólico. En el capítulo 78 se expone la norma de referencia respecto al peso normal, el índice de masa corporal ([BMI, *body mass index*], que se calcula al dividir el peso en kilogramos entre la talla, en metros cuadrados). El BMI menor de 18.5 se considera deficiencia ponderal; 18.5 a 24.9 es un índice normal, 25 a 29.9 es sobrepeso y 30 o más, obesidad.

La medición del espesor del pliegue cutáneo es útil para calcular las reservas grasas, porque, en promedio, la mitad de la grasa corporal suele estar situada en plano subcutáneo. El espesor del pliegue también permite diferenciar entre la masa de grasa y la muscular. El TSE constituye un sitio cómodo que por lo común manifiesta con bastante fidelidad el nivel global de grasa. Menos de 3 mm de espesor sugiere agotamiento prácticamente completo de las reservas. La MAMC suele utilizarse para estimar la masa de músculo estriado y se calcula con la ecuación siguiente:

$$\text{MAMC (cm)} = \text{circunferencia del brazo (en cm)} - [0.314 \times \text{TSE (mm)}]$$

### ESTUDIOS DE LABORATORIO

Diversas pruebas de laboratorio se utilizan de modo sistemático en la medicina clínica y pueden aportar información útil sobre el estado

**CUADRO 75-4** Signos físicos de deficiencias nutricionales

Signos físicos	Posibles deficiencias*	Posible exceso
<b>Cabello y uñas</b>		
Cabellos ensortijados y "retenidos"	Vitamina C	
Desprendimiento fácil del cabello	Proteínas	
Signo de la bandera (despigmentación transversa del cabello)	Proteínas	
Escasez de cabello	Proteínas, biotina y cinc	Vitamina A
Surcos transversos en las uñas	Proteínas	
<b>Piel</b>		
Aspecto de celofán	Proteínas	
Grietas (dermatosis descamativa)	Proteínas	
Hiperqueratosis folicular	Vitaminas A, C	
Petequias (en particular perifoliculares)	Vitamina C	
Púrpura	Vitaminas C, K	
Pigmentación, exfoliación de zonas expuestas a rayos solares	Niacina	
Cicatrización lenta de heridas, úlceras de decúbito	Proteínas, vitamina C, cinc	
Exfoliación	Vitamina A, ácidos grasos esenciales, biotina Cinc (hiperpigmentación)	Vitamina A Caroteno
Pigmentación amarilla que no afecta las escleróticas (benigna)		
<b>Ojos</b>		
Nictalopía	Vitamina A	
Papiledema		Vitamina A
<b>Zona peribucal</b>		
Estomatitis comisural	Riboflavina, piridoxina y niacina	
Queilosis (labios ulcerados, agrietados y secos)	Riboflavina, piridoxina y niacina	
<b>Cavidad bucal</b>		
Atrofia de papilas linguales (lengua lisa)	Riboflavina, niacina, ácido fólico, vitamina B <sub>12</sub> , proteínas, hierro	
Glositis (lengua de color rojizo)	Riboflavina, niacina, piridoxina, ácido fólico y vitamina B <sub>12</sub>	
Hipogeusestesia, hiposmia	Cinc	
Hinchazón de encías, sangrados y con retracción (en caso de haber dientes)	Vitamina C	
<b>Huesos y articulaciones</b>		
Costillas, rosario raquítico de agrandamiento de epífisis, rodilla vara	Vitamina D	
Hipersensibilidad y hemorragia subperióstica en niños	Vitamina C	
<b>Sistema nervioso</b>		
Mitomanía, desorientación	Tiamina (psicosis de Korsakoff)	
Somnolencia, letargo, vómitos		Vitamina A
Demencia senil	Niacina, vitamina B <sub>12</sub> y ácido fólico	
Cefalea		Vitamina A
Oftalmoplejía	Tiamina, fósforo	
Neuropatía periférica (como debilidad, parestesias, ataxia, pie péndulo e hiporreflexia tendinosa, sentidos adecuados del tacto, vibratorio y posición)	Tiamina, piridoxina y vitamina B <sub>12</sub>	Piridoxina
Tetania	Calcio, magnesio	
<b>Otros</b>		
Edema	Proteínas, tiamina	
Insuficiencia cardíaca	Tiamina ("beriberi húmedo"), fósforo	
Hepatomegalia	Proteínas	Vitamina A
Hipertrofia parotídea	Proteínas (considerar también la bulimia)	
Muerte súbita de origen cardíaco; defunción	Vitamina C	

\* En este cuadro se ha utilizado "deficiencia proteínica" como equivalente de kwashiorkor/desnutrición calórico-proteínica.

nutricional si se utiliza un enfoque algo diferente de su interpretación. Por ejemplo, la disminución anormal de las concentraciones de albúmina sérica, la capacidad total de transporte de hierro y la anergia, pueden tener una explicación independiente, pero en conjunto pudieran representar kwashiorkor. En el caso de un individuo con enfermedad aguda e hipermetabolismo, con edema y cuyo cabello se desprende fácilmente y con consumo inadecuado de proteína, es muy claro el diagnóstico de kwashiorkor. En el [cuadro 75-5](#) se definen los estudios de laboratorio más utilizados para valorar el estado nutricional. En él también hay datos útiles para evitar asignar importancia nutricional a métodos cuyos resultados pudieran ser anormales por causas no nutricionales.

### Valoración de las proteínas circulantes (viscerales)

Las proteínas séricas más utilizadas para valorar el estado nutricional comprenden albúmina, la capacidad de total de transporte de hierro (o transferrina), la prealbúmina que se une a tiroxina (o transtiretina) y la proteína transportadora de retinol. Su rapidez de síntesis y semivida son diferentes (la semivida de la albúmina sérica es de 21 días, en promedio, en tanto que las de la prealbúmina y la proteína transportadora de retinol son de dos días y 12 h, respectivamente), razón por la cual dichas proteínas traducen cambios en el estado nutricional, con mayor rapidez que otras. A pesar de ello, las fluctuaciones rápidas hacen que sean

**CUADRO 75-5** Pruebas de laboratorio para valoración nutricional

Prueba (valores normales)	Utilización nutricional	Causas de cifras normales a pesar de desnutrición	Otras causas de la cifra anormal
Albúmina sérica (3.5-5.5 g/100 ml)	2.8-3.5: deficiencia en el estado proteínico <2.8: posible kwashiorkor La cifra mayor traduce un equilibrio (balance) proteínico positivo	Deshidratación Goteo endovenoso de albúmina, plasma fresco congelado o sangre entera	<b>Cifras bajas</b> Comunes: Infección y otras situaciones de tensión fisiológica, en particular con consumo inadecuado de proteínas Quemaduras, traumatismo Insuficiencia cardíaca congestiva Sobrecarga hídrica Hepatopatía grave Poco comunes: Síndrome nefrótico Deficiencia de cinc Estasis/proliferación excesiva de bacterias en el intestino delgado
Prealbúmina sérica, llamada también transtiretina (20-40 mg/100 ml; menor en niños prepúberes)	10-15 mg/100 ml: reducción proteínica leve 5-10 mg/100 ml: reducción proteínica moderada <5 mg/100 ml: reducción proteínica profunda La cifra más alta refleja un equilibrio proteínico positivo	Insuficiencia renal crónica	Similar a la albúmina sérica
Capacidad total de transporte de hierro sérico, 240-450 µg/100 ml	<200: estado proteínico deficiente, posible kwashiorkor La cifra más alta refleja un equilibrio proteínico positivo Más lábil que la albúmina	Ferropenia	<b>Cifra baja</b> Semejante a la albúmina sérica <b>Cifra alta</b> Ferropenia
Tiempo de protrombina 12.0-15.5 s	Prolongación: deficiencia de vitamina K		<b>Prolongación</b> Administración de anticoagulantes (warfarina) Hepatopatía profunda
Creatinina sérica 0.6-1.6 mg/100 ml	<0.6: consunción muscular por déficit duradero de sustancias calóricas Refleja la masa muscular		<b>Alta</b> A pesar de la consunción muscular: Insuficiencia renal Deshidratación profunda
Creatinina en orina de 24 h, 500-1 200 mg/día (estandarizada con arreglo a talla y sexo)	Cifra menor: consunción muscular por un déficit duradero de sustancias calóricas	Orina obtenida por un lapso mayor de 24 h Disminución de la creatinina sérica	<b>Cifra baja</b> Recolección incompleta de orina Incremento de creatinina sérica Consunción neuromuscular
Nitrógeno ureico en orina de 24 h (UUN) <5 g/día (según el consumo de proteínas)	Calcular la magnitud del catabolismo (el tiempo que el ingreso de proteínas sea de 10 g o más por debajo de la pérdida calculada de dichos nutrientes o <20 g del total, pero hay un aporte mínimo de 100 g de carbohidratos) 5-10 g/día: catabolia leve o estado alimentario normal 10-15 g/día: catabolia moderada >15 g/día: catabolia profunda Calcular el equilibrio de proteínas (balance) Equilibrio proteínico = ingreso de proteínas – pérdida de proteínas, en tanto que el cálculo de la pérdida de proteínas (catabolia de proteínas) = [UUN de 24 h (g) + 4] × 6.25 Se necesitan ajustes en quemados y otras personas con grandes pérdidas de nitrógeno extraurinarias y en pacientes con niveles fluctuantes de BUN (como el caso de la insuficiencia renal)		



**CUADRO 75-5** Pruebas de laboratorio para valoración nutricional (*Continuación*)

Prueba (valores normales)	Utilización nutricional	Causas de cifras normales a pesar de desnutrición	Otras causas de la cifra anormal
Nitrógeno de urea sanguínea (BUN) 8-23 mg/100 ml	<8: posiblemente consumo inadecuado de proteínas 12-23: posiblemente consumo adecuado de proteínas >23: posiblemente consumo excesivo de proteínas Si la creatinina sérica es normal, utilizar BUN  Si hay aumento de la creatinina sérica, utilizar la razón BUN/creatinina (límites normales son esencialmente iguales a los de BUN)		<b>Cifra baja</b> Hepatopatía profunda Estado anabólico Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética  <b>Cifras altas</b> A pesar del consumo inadecuado de proteínas: Insuficiencia renal (utilizar la proporción BUN/creatinina) Insuficiencia cardíaca congestiva Hemorragia de tubo digestivo

**Abreviatura:** BUN, nitrógeno ureico sanguíneo (*blood urea nitrogen*).

menos fiables las proteínas con una semivida más breve. Las concentraciones de proteínas circulantes reciben la influencia de su rapidez de síntesis y su catabolia, el paso al “tercer espacio” (pérdida al espacio intersticial) y, en algunos casos, pérdida al exterior. Es necesario un consumo adecuado de calorías y proteínas para lograr concentraciones óptimas de proteínas circulantes, pero por lo común los niveles de proteínas en suero no tienen relación directa con el consumo de tales nutrientes. Por ejemplo, la disminución de las concentraciones séricas de albúmina o de transferrina suele acompañar a situaciones de sobrecarga fisiológica (p. ej., infecciones o lesiones) y no obligadamente denota desnutrición o consumo deficiente. La hipoalbuminemia en el quemado, que muestra hipermetabolismo y mayores pérdidas de proteína a través de la piel, tampoco denota desnutrición.

Por otra parte, el apoyo nutricional adecuado respecto a las necesidades caloricoproteínicas de una persona es de máxima importancia para que el nivel de proteínas circulantes se normalice conforme muestra resolución el estado de incremento de tensión fisiológica; de este modo, las cifras bajas por sí mismas no denotan desnutrición, aunque a menudo indican un mayor riesgo de que ocurra, por el estado hipermetabólico de tensión fisiológica. Durante el tiempo que persista tensión intensa, permanecerán bajas las concentraciones de proteínas séricas, incluso a pesar del apoyo nutricional intensivo. Sin embargo, si los niveles no aumentan después que mejore la enfermedad primaria, habrá que revalorar las necesidades de proteínas y calorías para asegurar que el consumo sea suficiente.

### Valoración del estado de vitaminas y minerales

Es conveniente el empleo de estudios de laboratorio para confirmar la sospecha de deficiencia de micronutrientes, porque los signos físicos en este sentido suelen ser dudosos o inespecíficos. Los niveles bajos de tales elementos en la sangre pueden presagiar manifestaciones clínicas más graves y también denotar interacciones de fármacos y nutrientes.

### ESTIMACIÓN DE LAS CANTIDADES NECESARIAS DE ELEMENTOS ENERGÉTICOS Y PROTEÍNICOS

Los gastos energéticos basales ([BEE, *basal energy expenditures*], medidos en kilocalorías al día) se estiman por empleo de talla, peso, edad y género y para tal fin se usan las ecuaciones de Harris-Benedict:

$$\text{Varones: BEE} = 66.47 + 13.75W + 5.00H - 6.76A$$

$$\text{Mujeres: BEE} = 655.10 + 9.56W + 1.85H - 4.68A$$

donde *W* es el peso (*weight*) en kg; *H* es la talla (*height*) en cm y *A* la edad (*age*) en años. Una vez resueltas las ecuaciones se calcula el gasto energético total al multiplicar BEE por un factor que incluye la sobrecarga de las enfermedades. Al multiplicar por 1.1 a 1.4 se obtienen cifras de 10 a 40% por arriba del consumo basal, que estima el gasto de energía en 24 h en la mayoría de los pacientes. El valor más bajo (1.1) se utiliza en el caso de sujetos sin manifestaciones de tensión o sobrecarga fisiológica; el más alto (1.4) es adecuado para individuos con tensión fisiológica intensa como septicemia o traumatismo. El resultado se utiliza como el consumo energético ideal en 24 h. Si es importante contar con una valoración más exacta del gasto energético se puede medir por medio de calorimetría indirecta; la técnica en cuestión es útil en sujetos que en opinión del experto muestran hipermetabolismo por septicemia o traumatismo y cuyo peso corporal no se puede conocer de manera precisa. La calorimetría indirecta es también útil en casos en que es difícil separar al paciente de un ventilador, porque sus necesidades energéticas no deben ser excedidas, para así evitar la producción excesiva de CO<sub>2</sub>. Las personas en los extremos ponderales (como las obesas), de la edad, o en ambas situaciones, también son elegibles, porque las ecuaciones de Harris-Benedict fueron elaboradas a partir de mediciones en adultos con peso cercano al normal. La urea es un producto secundario importante del catabolismo proteínico y por ello la cantidad de nitrógeno ureico excretado todos los días se puede utilizar para calcular la rapidez del catabolismo de proteínas y para saber si el consumo de proteínas basta para cubrir y superar tal situación. La pérdida y el equilibrio total de proteínas se pueden calcular a partir del nitrógeno ureico en orina (*urinary urea nitrogen*, UUN) de esta manera:

$$\text{Catabolismo proteínico (g/día)} = [\text{UUN de 24 h (en g)} + 4] \times 6.25$$

(g de proteína/g de nitrógeno)

La cifra de 4 g añadida al UUN representa un estimado del nitrógeno no cuantificable que se pierde en la orina (en forma de creatinina y ácido úrico), sudor, cabello, piel y heces. Si es poco el consumo proteínico (menor de unos 20 g/día), la ecuación indicará las necesidades de proteínas y la intensidad del catabolismo del enfermo (cuadro 75-5). La introducción más sustancial de proteínas puede hacer que aumente el UUN porque parte de la proteína ingerida (o administrada por la vena) es metabolizada y transformada en UUN. Por lo comentado, en concentraciones menores de consumo proteínico la ecuación es útil para calcular las *necesidades* y en el caso de ingresos más altos de proteínas será útil para valorar el *equilibrio* de proteínas.

$$\text{Equilibrio proteínico (g/día)} = \text{ingreso} - \text{catabolismo de proteínas.}$$

## LECTURAS ADICIONALES

- BALES CW, RITCHIE CS (eds): *Handbook of Clinical Nutrition and Aging*, 2nd ed. New York, Humana, 2009
- GOTTSCHLICH MM (ed): *The A.S.P.E.N. Nutrition Support Core Curriculum: A Case-Based Approach—The Adult Patient*. Silver Spring, MD, A.S.P.E.N., 2007. Available online at [www.nutritioncare.org](http://www.nutritioncare.org)
- HEIMBURGER DC, ARD JD (eds): *Handbook of Clinical Nutrition*, 4th ed. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2006

- JENSEN GL et al: Adult starvation and disease-related malnutrition: A proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee. *J Parenter Enteral Nutr* 34:156, 2010
- SHILS ME et al (eds): *Modern Nutrition in Health and Disease*, 10th ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2005
- WEST KP et al: Nutrition, in *International Public Health: Diseases, Programs, Systems, and Policies*, 2nd ed, MH Merson et al (eds). Sudbury, MA, Jones and Bartlett, 2006, pp 207–269

## CAPÍTULO 76

## Tratamiento con nutrición entérica y parenteral

Bruce R. Bistrain  
David F. Driscoll

Uno de los grandes progresos en el tratamiento es la posibilidad de brindar apoyo nutricional especializado (SNS, *specialized nutritional support*). Dicho apoyo, por vía enteral o parenteral, se utiliza en dos situaciones principales: 1) para lograr un ingreso nutricional adecuado durante la fase de recuperación de enfermedades o lesiones en que es deficiente la capacidad del sujeto para ingerir o absorber nutrientes y 2) como apoyo del organismo durante la respuesta sistémica a inflamación, lesiones o infecciones en una enfermedad crítica duradera. El SNS también se utiliza en personas con pérdida permanente de asas intestinales o de su función. Además, un número cada vez mayor de ancianos que viven en asilos e instituciones de atención a largo plazo reciben alimentación entérica, por lo común como consecuencia del ingreso nutricional inadecuado.

El término *entérico* denota la alimentación que se realiza a través de una sonda o tubo que se coloca en el intestino para introducir fórmulas líquidas que contienen todos los nutrientes esenciales. El término *parenteral* es el goteo endovenoso de soluciones completas con nutrientes (y su paso a la sangre), en una vena periférica, o con mayor frecuencia, en una vena central, para satisfacer las necesidades de nutrición. Por lo común la vía enteral es la preferida, dados los beneficios derivados de conservar la función digestiva, de absorción y de barrera inmunitaria, de las vías gastrointestinales. Los tubos finos y plegables han sustituido en gran medida a los de mayor calibre, de caucho, y con ello se facilita su colocación y es un recurso más aceptable para los pacientes. Las bombas de goteo también han mejorado el suministro de soluciones con nutrientes.

Por lapsos breves pueden colocarse tubos enterales a través de las vías nasales, a estómago, duodeno o yeyuno. Para uso por tiempo largo es posible llegar a tales sitios a través de la pared abdominal y para ello utilizar métodos endoscópicos, radiológicos o quirúrgicos. La tolerancia a la alimentación por sonda por parte del intestino puede disminuir por acción de la retención gástrica o las diarreas durante enfermedades agudas. La alimentación parenteral conlleva un mayor riesgo de infección, porque para ella se necesita un acceso venoso y también muestra una mayor propensión a inducir hiperglucemia. Sin embargo, los grupos especializados en SNS pueden sortear satisfactoriamente tales riesgos. En el caso del paciente recién operado con desnutrición previa o en los pacientes traumatizados que tenían nutrición satisfactoria, la eficacia del SNS en relación a su costo es extraordinaria. En el paciente en estado crítico en la unidad de cuidados intensivos el SNS puede mejorar impresionantemente la supervivencia. Casi todos los grupos asistenciales que atienden sujetos hospitalizados pueden encargarse de la nutrición entérica (EN, *enteral nutrition*), pero para que sea segura y eficaz la nutrición parenteral (PN, *parenteral nutrition*), por lo común requiere de la intervención de grupos especializados.

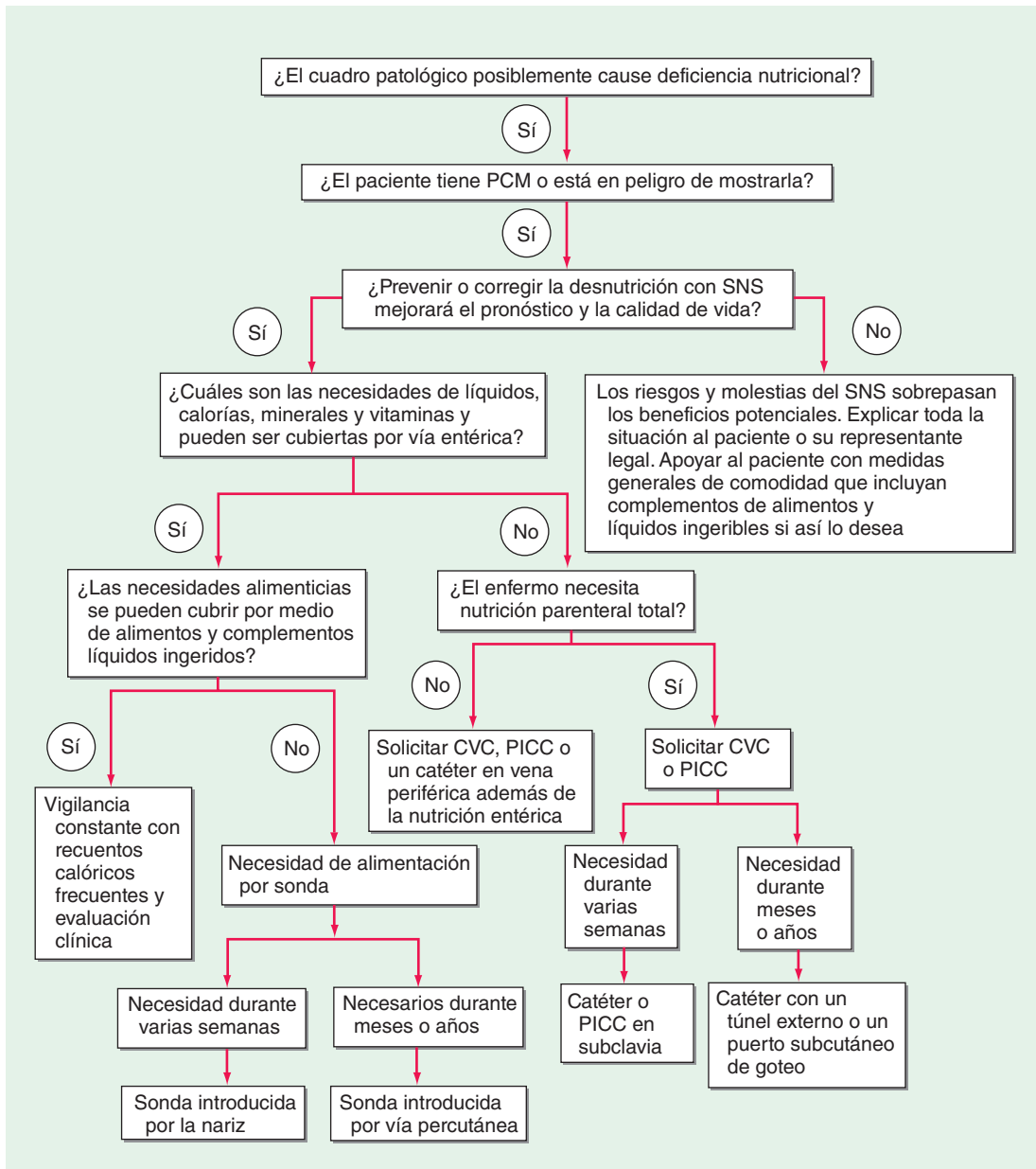
## ESTUDIO DEL PACIENTE

## Requisitos para el apoyo nutricional especializado

**INDICACIONES PARA EL APOYO NUTRICIONAL ESPECIALIZADO** De 15 a 20% de las personas atendidas en unidades de cuidado intensivo muestran signos de desnutrición notable, pero sólo una fracción pequeña se beneficia del SNS. En el caso de otras, la consunción es un componente inevitable de la enfermedad terminal y el SNS no modificará la evolución del trastorno. La decisión de utilizar dicho apoyo debe basarse en la posibilidad de que al evitar la desnutrición proteínico-calórica (PCM, *protein-calorie malnutrition*) mejorará la posibilidad de recuperación, disminuirán los índices de infección, mejorará la cicatrización o la curación o por lo demás se acortará la permanencia intrahospitalaria. En el caso de ancianos o de sujetos con enfermedades crónicas en quienes no se puede prever la recuperación total, la decisión de recurrir al SNS, por lo general se basa en si éste prolongará o mejorará su calidad de vida. La [figura 76-1](#) es un algoritmo de la toma de decisiones para saber el momento de utilizar apoyo nutricional especializado.

La primera fase en la decisión de utilizar SNS es analizar las consecuencias nutricionales del proceso de la enfermedad. ¿Es posible que la enfermedad o su tratamiento afecten el consumo y la absorción de alimentos por largo tiempo? Por ejemplo, una persona con una nutrición adecuada puede tolerar unos siete días de inanición, mientras experimenta la respuesta sistémica a la inflamación (SRI, *systemic response to inflammation*). La segunda etapa sería saber si el paciente con anterioridad estaba muy desnutrido, al grado de mostrar deterioro de funciones trascendentales como la cicatrización de heridas y la barrera inmunitaria o el intercambio ventilatorio ([cap. 75](#)). El adelgazamiento involuntario mayor de 10% en los seis meses anteriores o una razón peso/talla menor de 90% de la norma, si se acompaña de alguna perturbación funcional, termina por ocasionar PCM notable. La pérdida ponderal mayor de 20% de lo usual o menor de 80% de la norma, equivale a PCM grave. Es importante identificar la presencia o ausencia de SRI, porque la inflamación, las lesiones y la infección incrementan la pérdida de tejido magro. La SRI por lo común tiene efectos fisiopatológicos que influyen en las respuestas nutricionales como la retención de líquidos y la hiperglucemia y deterioran las respuestas anabólicas al aporte nutricional de apoyo.

Una vez que se sabe que el individuo está desnutrido o en peligro de mostrar tal problema, la fase siguiente es decidir si el apoyo nutricional especializado influirá en forma positiva en su respuesta a la enfermedad. En las etapas terminales de muchas enfermedades crónicas que se acompañan de desnutrición proteínico-calórica, en particular la causada por cáncer o cuadros neurológicos terminales, la nutrición no revertirá la PCM ni mejorará la calidad de la vida. El aporte de alimentos y agua es parte de la atención médica básica, pero la administración de nutrientes por sonda o catéter por vía enteral o parenteral, conlleva riesgos y molestias. Sobre tal base habría que recomendar el uso de SNS sólo cuando los posibles beneficios sean mayores que los riesgos, y ello con el consentimiento del paciente. A semejanza de otras medidas de apoyo de la vida, la terapia enteral o parenteral es difícil de interrumpir una vez comenzada. El inicio del apoyo nutricional puede ser adecuado antes de que se conozca el pronóstico final, pero ello no debe ser un obstáculo para



**Figura 76-1** Algoritmo para implementar el apoyo nutricional especializado (SNS). CVC, catéter venoso central (*central venous catheter*); PICC, catéter central de inserción periférica. (Adaptado de *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16e, por Lyn Howard, MD.)

que más adelante se interrumpa la técnica. Si conviene evitar o tratar la PCM por medio de SNS, habrá que conocer las necesidades nutricionales y el método de satisfacerlas (vía). La vía óptima depende del grado de función intestinal y, en cierta forma, de los recursos técnicos disponibles.

El tiempo en que se hará el apoyo nutricional se basa en la valoración del estado preexistente de alimentación, la presencia y magnitud de SRI y la evolución clínica prevista. La SRI se identifica por los signos clínicos corrientes de leucocitosis, taquicardia, taquipnea, incremento o disminución de la temperatura o todo el cuadro de conjunto. El grado de hipoalbuminemia permite conocer la gravedad de la SRI, pero el apoyo nutricional adecuado no restaurará los niveles normales de albúmina en suero hasta que ceda la SRI, a pesar de que se logren beneficios nutricionales con la alimentación satisfactoria.

La SRI se puede clasificar en grave, moderada o leve. La SRI grave incluye septicemia u otros trastornos inflamatorios como pancreatitis que requiere hospitalización en una unidad de cuidados intensivos (ICU, *intensive care unit*), traumatismos múltiples con una

puntuación de gravedad de lesión >20 a 25 o APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) >25, lesión craneoencefálica no penetrante, como en la Escala de coma de Glasgow <8 o quemaduras importantes de tercer grado >40% de la superficie corporal. La SRI moderada comprende infecciones menos graves, lesiones o cuadros inflamatorios como la neumonitis, cirugía mayor, insuficiencia hepática o renal aguda y exacerbaciones de colitis ulcerosa o de enteritis regional que requieren hospitalización. La PCM también se clasifica en grave, moderada o mínima según la relación peso/talla, la pérdida porcentual reciente de peso y el índice de masa corporal. En el **cuadro 76-1** se incluye el índice recién mencionado, en relación con el estado nutricional. El individuo con SRI grave necesita ser alimentado tempranamente, desde los primeros días de su atención, porque es posible que su problema genere un ingreso alimentario espontáneo inadecuado en los siguientes siete días. La SRI moderada, como se ve con frecuencia en el periodo posoperatorio con un ayuno absoluto mayor de cinco días, se beneficia de la alimentación adecuada entre los días quinto a séptimo, si la persona inicialmente estaba bien nutrida. En caso de desnutrición



### CUADRO 76-1 Índice de masa corporal (BMI) y estado nutricional

BMI	Estado nutricional
>30 kg/m <sup>2</sup>	Obeso
>25–30 kg/m <sup>2</sup>	Con sobrepeso
20–25 kg/m <sup>2</sup>	Normal
<18.5 kg/m <sup>2</sup>	Desnutrición moderada
<16 kg/m <sup>2</sup>	Desnutrición grave
<13 kg/m <sup>2</sup>	Letal en varones
<11 kg/m <sup>2</sup>	Letal en mujeres

**Fuente:** Con autorización de D Driscoll, B Bistrían: Parenteral and enteral nutrition in the intensive care unit in *Intensive Care Medicine*, R Irwin, J Rippe (eds). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003.

profunda, los candidatos para cirugía mayor, se beneficiarán de la reposición nutricional en el preoperatorio, durante cinco a siete días. Sin embargo, a menudo es imposible; de ese modo, la alimentación posoperatoria temprana está indicada. En el individuo con SRI y PCM moderadas también se obtendrán beneficios de la alimentación más temprana, es decir, en los primeros días.

**EFICACIA DEL SNS EN DIFERENTES ENFERMEDADES** Los estudios de eficacia han señalado que el individuo desnutrido que es sometido a operaciones mayores en tórax y abdomen, se beneficia del apoyo nutricional especializado. Las personas en estado crítico que necesitan atención en ICU, incluidas las que tienen quemaduras mayores y traumatismos graves, sepsis intensa y lesión craneoencefálica grave, así como pancreatitis profunda [positividad de tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) y de APACHE II >10] se beneficiarán de SNS temprano, como lo denota su menor mortalidad y morbilidad. En enfermedades de tipo crítico, emprender SNS en término de 24 h de la lesión o del internamiento en ICU se acompaña de una disminución de casi 50% de la mortalidad. Los individuos con trastornos por acumulación de nitrógeno, como el caso de insuficiencia renal y hepática, tienen una posibilidad mayor de 50% de tener PCM y al menos SRI moderada. El SNS se asocia con mejoría en la morbilidad, lo que incluye las tasas de infección, encefalopatía, función hepática o renal y días de estancia hospitalaria. Las enfermedades intestinales inflamatorias, incluida la enfermedad de Crohn en particular, y en menor grado la colitis ulcerosa, suelen producir PCM. En la consulta ambulatoria el SNS en la enfermedad de Crohn mejorará el estado nutricional, la calidad de vida y la posibilidad de remisión. En el caso de una neumopatía en un sujeto en estado crítico, el SNS mejora el estado ventilatorio y en lesiones agudas de pulmón, el empleo de grasas omega 3 como componentes del SNS mejora el intercambio de gases y las dinámicas respiratorias, y aminora la necesidad de ventilación mecánica. El menor peso corporal en caso de neumopatía obstructiva crónica se acompaña de disminución del estado pulmonar funcional y de la capacidad de ejercicio, así como de índices mayores de mortalidad. Sin embargo, son escasas las pruebas convincentes de que el SNS y el enriquecimiento calórico mejoren la nutrición o la función pulmonar. Desde que se dispone de antirretrovíricos muy activos, la desnutrición proteínico-calórica también es frecuente en la evolución del cáncer y la enfermedad por VIH, aunque menos en esta última. Cuando surge la PCM como consecuencia del SRI, es poca la posibilidad de que el SNS sea eficaz de manera importante o brinde beneficios. Sin embargo, si la PCM surge como consecuencia de disfunción gastrointestinal, el SNS puede ser eficaz. No se han analizado investigaciones aleatorizadas en el caso de SNS hecho contra la hiperemesis gravídica, pero hay abundantes pruebas clínicas de que mejoran los resultados del embarazo.

#### RIESGOS Y BENEFICIOS DEL APOYO NUTRICIONAL ESPECIALIZADO

Los riesgos dependen de manera predominante del paciente, y de

factores como estado de alerta, suficiencia de la deglución, vía de administración, problemas primarios ocultos y experiencia del grupo clínico de supervisión. La estrategia más segura y menos costosa es no iniciar SNS y prestar atención minuciosa al consumo oral, añadir un complemento líquido ingerible o en algunas situaciones crónicas utilizar medicamentos para estimular el apetito. La vigilancia del ingreso de nutrientes por cuantificaciones frecuentes de calorías o selección de una fórmula oral es tarea del nutriólogo.

La alimentación entérica por sonda suele ser necesaria en individuos con anorexia, deficiencias de la deglución o alguna enteropatía. El intestino y sus órganos asociados obtienen 70% de sus nutrientes necesarios directamente del alimento que pasa por su interior. La arginina, glutamina, aminoácidos de cadena corta, ácidos grasos omega 3 de cadena larga y nucleótidos presentes en muchas fórmulas, en especial entéricas, son en particular importantes para mantener la inmunidad. La alimentación entérica también apoya la función intestinal al estimular la corriente visceral, la actividad neuronal, la liberación de anticuerpos IgA y la secreción de hormonas gastrointestinales que estimulan la actividad trófica de intestinos; los factores mencionados apoyan al yeyunoíleon como una barrera inmunológica contra patógenos intestinales. Por tales razones, es importante suministrar alimentos para que pasen a la luz del intestino, incluso cuando se necesita nutrición parenteral para proporcionar el mayor apoyo nutricional. La combinación de alimentación entérica, sea por la boca o por una sonda con alimentación parenteral, suele acortar la transición hasta la alimentación entérica completa, que por lo común se utiliza cuando es posible cubrir de esa manera más de la mitad de las cantidades necesarias de nutrientes. Se podrán lograr beneficios notables al proporcionar casi 50% de las necesidades energéticas por periodos incluso de 10 días, si se cubren las necesidades de proteínas y otros nutrientes esenciales. En periodos más largos pudiera ser preferible aportar 75 a 80% de las necesidades calóricas y no emprender una alimentación completa, si así se mejora la tolerancia gastrointestinal, el control glucémico y se evita la administración excesiva de líquidos.

El reposo intestinal por empleo de PN constituyó la base del tratamiento de muchos trastornos gastrointestinales graves. Sin embargo, hoy en día se acepta ampliamente la utilidad de suministrar incluso cantidades mínimas de nutrición entérica. Los protocolos para facilitar el uso amplio de nutrición entérica incluyen su inicio en las primeras 24 horas después de la hospitalización a la ICU, uso intensivo de la posición erecta, sondas de alimentación pospilóricas y nasoyeyunales, fármacos procinéticos, incrementos más rápidos en las velocidades de alimentación, tolerancia a residuos gástricos más elevados y progresión de la alimentación basado en algoritmos controlados por el personal de enfermería. La nutrición parenteral sola, por lo común, se necesita únicamente en casos de disfunción intestinal grave por íleo adinámico duradero, obstrucción o pancreatitis hemorrágica profunda. En el sujeto en estado crítico la alimentación adecuada por medio de PN que comienza en las primeras 24 h de atención mejora las tasas de mortalidad y es más eficaz que la EN tardía. La alimentación temprana del individuo en estado crítico en la ICU se acompaña de una disminución de 50% de la mortalidad, pero también aumenta 50% el riesgo de infecciones. Gran parte del incremento de la morbilidad vinculada con PN y EN se debe a la hiperglucemia que puede disminuir en forma significativa con la aplicación de insulina. Sin embargo, no se ha definido el nivel de glucemia necesario para alcanzar tal objetivo, <110 o <150 mg/100 ml. Los pacientes quirúrgicos que se alimentan en forma adecuada pueden obtener beneficios si se mantienen con cifras bajas de glucosa, pero los estudios de tratamiento intensivo con insulina sola sin alimentación plena han mostrado mejoría de la morbilidad y mortalidad en comparación al uso de controles más laxos en la glucemia, manteniéndola por debajo de 180 mg/100 ml.

Aunque al inicio la PN era relativamente cara, hoy en día sus componentes suelen ser menos caros que las fórmulas entéricas especializadas. La colocación percutánea de un catéter venoso central en la subclavia o en la vena yugular interna con avance en la vena cava superior, puede realizarse al lado de la cama con personal experto y utilizando técnicas estériles. Los catéteres centrales inser-

tados por vía periférica también pueden introducirse en el interior de la vena central, pero esta técnica suele ser más adecuada para pacientes que no están en ICU. Los catéteres colocados en la vena subclavia o yugular interna conllevan un mayor riesgo, lo que incluye neumotórax o daño vascular grave, pero son bien tolerados y pueden intercambiarse sobre una guía de alambre en lugar de requerir la recolocación, cuando esto sea obligado, por infección del catéter. Los catéteres insertados por vía periférica están sometidos a fluctuaciones de corriente por la posición, y es imposible cambiarlos sobre una guía. La introducción de una sonda nasogástrica es una técnica sencilla directa, pero muchos sujetos en estado crítico tienenafección del vaciamiento gástrico, lo cual incrementa el riesgo de neumonía por broncoaspiración; este riesgo disminuye por la alimentación directa en el yeyuno, más allá del ligamento de Treitz, y para ello por lo regular se necesita orientación fluoroscópica o colocación por endoscopia. En individuos en quienes se planean laparotomías o que están en otras situaciones en que quizá necesiten por largo tiempo SNS, es ventajoso colocar una sonda de alimentación yeyunal al momento de la operación.

La mayor parte del SNS se realiza en hospitales, pero algunos pacientes necesitan esta técnica por largo tiempo. Si cuentan con un entorno seguro y voluntad para aprender los métodos de cuidado personal, se puede realizar en el hogar. Los resultados clínicos de personas con trastornos intestinales graves tratadas con PN o EN en el hogar, se resumen en el **cuadro 76-2**. La PN en el hogar por goteo suele “programarse en forma cíclica” durante toda la noche para que, durante las horas diurnas, haya mayor libertad de acción.

Otros aspectos importantes para evaluar el empleo adecuado de PN o EN en el hogar son que el pronóstico exceda de varios meses y que el tratamiento beneficie la calidad de vida. Avances recientes en técnicas quirúrgicas en tratamientos de inmunodepresión han hecho del trasplante intestinal una alternativa viable para algunos pacientes que requieren nutrición parenteral domiciliaria por periodos prolongados. Aunque la calidad de vida puede mejorar con el trasplante intestinal en comparación con la nutrición parenteral domiciliaria, la supervivencia a largo plazo, incluso en instituciones hospitalarias con gran experiencia, es un poco inferior con el trasplante

**APOYO NUTRICIONAL DE ENFERMEDADES ESPECÍFICAS** El SNS es básicamente un tratamiento de apoyo y de tipo primario, sólo para tratar o evitar la desnutrición. Algunos trastornos obligan a modificar el apoyo mencionado, por deterioro de órganos o sistemas. Por ejemplo, en enfermedades con acumulación de nitrógeno quizá se necesite aminorar el ingreso de proteínas. Sin embargo, en nefropatías, salvo lapsos breves de días, el ingreso proteínico debe ser similar a los niveles de necesidad, como mínimo de 0.8 g/kg de peso o incluso 1.2 g/kg de peso, en la medida en que el nitrógeno ureico sanguíneo no exceda de 100 mg/100 ml. Si esto no es posible habrá que pensar en la diálisis o la hemofiltración para lograr una mejor alimentación. En la insuficiencia hepática hay que intentar la administración de 1.2 a 1.4 g/kg hasta el óptimo, que es 1.5 g/kg, en la medida en que no surja encefalopatía por intolerancia a proteínas. En presencia de intolerancia a las proteínas se cuenta con fórmulas

**CUADRO 76-2** Resumen de resultados de pacientes sometidos a nutrición parenteral y entérica en el hogar (HPEN)

Diagnóstico	Número en el grupo	Edad en años	Supervivencia <sup>a</sup> en la terapia (%)	Estado durante el tratamiento, % al año <sup>b</sup>			Estado en rehabilitación, <sup>c</sup> porcentaje en el primer año			Complicaciones <sup>d</sup> por paciente-año	
				Nutrición oral completa	Continuaron en Rx HPEN	Fallecimientos	C	P	M	HPEN	Sin HPEN
<b>Nutrición parenteral en el hogar</b>											
Enfermedad de Crohn	562	36	96	70	25	2	60	38	2	0.9	1.1
Enteropatía isquémica	331	49	87	27	48	19	53	41	6	1.4	1.1
Ausencia de motilidad	299	45	87	31	44	21	49	39	12	1.3	1.1
Defecto intestinal congénito	172	5	94	42	47	9	63	27	11	2.1	1.0
Hiperemesis gravídica	112	28	100	100	0	0	83	16	1	1.5	3.5
Pancreatitis crónica	156	42	90	82	10	5	60	38	2	1.2	2.5
Enteritis posradiación	145	58	87	28	49	22	42	49	9	0.8	1.1
Obstrucciones por adherencias crónicas	120	53	83	47	34	13	23	68	10	1.7	1.4
Fibrosis quística	51	17	50	38	13	36	24	66	16	0.8	3.7
Cánceres	2 122	44	20	26	8	63	29	57	14	1.1	3.3
Sida	280	33	10	13	6	73	8	63	29	1.6	3.3
<b>Nutrición entérica en el hogar</b>											
Trastornos neurológicos de la deglución	1 134	65	55	19	25	48	5	24	71	0.3	0.9
Cáncer	1 644	61	30	30	6	59	21	59	21	0.4	2.7

<sup>a</sup> Los índices de supervivencia de personas durante el tratamiento se valoran en un año, calculados con el método de tabla de vida; difieren del porcentaje incluido en el apartado de fallecimiento, en el segmento de “Estado durante el tratamiento”, porque todos los pacientes con puntos finales identificados fueron considerados en este último índice. La proporción de fallecimientos ocurridos en comparación con los previstos equivale a la Razón de Mortalidad Estándar.

<sup>b</sup> No se incluyen los pacientes que estuvieron de vuelta en el hospital o que cambiaron el tipo de tratamiento a los 12 meses.

<sup>c</sup> La rehabilitación se ha calificado de completa (C), parcial (P), o mínima (M), en relación con la capacidad del enfermo para conservar la actividad normal propia de su edad.

<sup>d</sup> Las complicaciones incluyen sólo aquellas que culminaron en nueva hospitalización.

**Fuente:** North American HPEN Registry. El cuadro fue reproducido de *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16e, con la autorización de Lyn Howard, MD.

que contienen 33 a 50% de aminoácidos de cadena ramificada, a nivel de 1.2 a 1.4 g/kg de peso. Los cardiopatas y muchos individuos sometidos a tensión fisiológica intensa suelen beneficiarse de la restricción de líquidos y de sodio hasta niveles de 1 000 ml de nutrición parenteral total (TPN, *total parenteral nutrition*) y 5 a 20 meq de sodio al día. En pacientes con PCM crónica grave caracterizada por pérdida grave de peso y emaciación de tejidos, debe iniciarse la TPN en forma gradual por la antinatriuresis intensa, antidiuresis y acumulación intracelular de potasio, magnesio y fósforo que se desarrolla como consecuencia de las altas concentraciones de insulina. Esto suele lograrse al limitar inicialmente el ingreso de líquidos a casi 1 000 ml, que contengan sólo cantidades pequeñas de carbohidratos como 10 a 20% de dextrosa, poco sodio y cantidades suficientes de potasio, magnesio y fósforo, con valoración cuidadosa del estado hidroelectrolítico. No es necesario restringir las proteínas.

## DISEÑO DE REGÍMENES INDIVIDUALES

### ■ NECESIDADES DE LÍQUIDOS

Los necesidades normales de líquido cada día comprenden 30 ml/kg de peso de todos los orígenes (soluciones de venoclisis, por sondas o por consumo oral) y además de la reposición de pérdidas anormales como la diuresis osmótica, el drenaje nasogástrico, el líquido que emana de una herida o pérdidas por diarrea/creación de estomas. Es necesario calcular o medir las pérdidas de electrolitos y minerales y también habrá que reponerlas (cuadro 76-3). A veces se necesita restringir los líquidos en sujetos que tienen sobrecarga de los mismos y, si el único líquido notable que es expulsado es la orina, es posible limitar los volúmenes introducidos a 1 200 ml/día. En caso de sobrecarga grave, la solución óptima de TPN para administración venosa central es la solución concentrada de 1 L que tiene 7% de aminoácidos cristalinos (70 g) y 21% de dextrosa (210 g) que aporta nitrógeno y glucosa, los cuales son eficaces para el ahorro de proteínas.

Los pacientes que necesitan PN o EN en situaciones agudas por lo general tienen algunos elementos de adaptación hormonal asociados a su enfermedad crítica subyacente (p. ej., incremento en la secreción de hormona antidiurética, aldosterona, insulina, glucagon o cortisol) que causan retención de líquidos e hiperglucemia. El incremento ponderal en pacientes en estado crítico, ya sea que reciban o no SNS, invariablemente es consecuencia de la retención de líquidos, porque es mínima, aun alimentándose, la acumulación en tejidos magros en la fase aguda del trastorno. Puede ser difícil eliminar el líquido excesivo, y por ello es más eficaz limitar el ingreso de líquidos para permitir un “equilibrio” entre el ingreso y el egreso.

### ■ NECESIDADES ENERGÉTICAS

El gasto energético total comprende el consumo de energía en reposo, el gasto de energía con actividad y el efecto térmico de la alimentación (cap. 75). El primer tipo de gasto (66%) incluye las calorías necesarias

para el metabolismo basal con el sujeto en reposo. El segundo tipo de gasto abarca 25 a 33% del total y el efecto térmico de la alimentación es de 10%, aproximadamente, del gasto energético total. En el sujeto sano con nutrición normal el gasto total es de 30 a 35 kcal/kg de peso. Las enfermedades muy graves incrementan el gasto con la persona en reposo, pero sólo personas bien nutridas con la máxima respuesta inflamatoria sistémica, como aquellas que han sufrido graves traumatismos múltiples, quemaduras, lesión craneoencefálica no penetrante o septicemia, tienen gastos totales que alcanzan 40 a 45 kcal/kg. El individuo con enfermedad crónica y pérdida de tejido magro presenta menor gasto basal, e inactividad, que hace que el gasto total sea de 20 a 25 kcal/kg de peso. Aproximadamente 95% de los pacientes de ese tipo necesita <30 kcal/kg para alcanzar el equilibrio energético. Aportar alrededor del 50% del gasto energético medido, por medio de SNS es, como mínimo, igualmente eficaz para los primeros 10 días de una enfermedad muy grave, y por ello no suele ser necesario en el periodo inicial del SNS la medición real del gasto energético. A pesar de lo mencionado, en personas cuyo estado sigue siendo crítico después de varias semanas, en el individuo con desnutrición grave, en quienes no son fiables las estimaciones del gasto energético o en personas en las que hay dificultad para su separación de ventiladores, es razonable medir el gasto mencionado e intentar alcanzar un equilibrio energético que sea 1.2 veces el gasto medido con apoyo nutricional especializado.

La resistencia a la insulina por SRI se asocia con incremento en la gluconeogénesis y menor utilización de glucosa periférica, lo que predispone al paciente a la hiperglucemia. Tal situación es agravada en las personas que reciben carbohidratos de SNS en forma exógena. La normalización de la glucemia por goteo de insulina en individuos en estado crítico a quienes se administra SNS, disminuye la morbilidad y la mortalidad. En personas con desnutrición leve o moderada, un objetivo razonable es proporcionar apoyo metabólico para mejorar la síntesis de proteínas y conservar la homeostasis metabólica. La nutrición hipocalórica que aporta sólo 1 000 kcal/día y 70 g de proteína, incluso durante 10 días, necesita de volúmenes menores de líquido y aminora la posibilidad de control deficiente de la glucemia. La siguiente etapa en cuanto al contenido calórico puede ser de 20 a 25 kcal/kg, con 1.5 g de proteína/kg según lo permita la situación y la enfermedad, y definitivamente durante la segunda semana del SNS. Los pacientes con traumatismos múltiples, con lesiones craneoencefálicas no penetrantes y quemaduras graves, por lo regular tienen gasto calórico mucho mayor, pero son escasas las pruebas de que aportar más de 30 kcal/kg de peso brinde beneficios adicionales, y conlleva el riesgo de hiperglucemia.

En términos generales, la glucosa es un energético histórico esencial, razón por la cual ésta y los aminoácidos son introducidos por vía parenteral hasta que se alcanza el nivel de gasto energético en reposo. En ese punto, la adición de grasa es beneficiosa, porque las mayores cantidades de glucosa parenteral estimulan la lipogénesis *de novo* por el hígado, lo cual es un proceso energéticamente ineficiente. Los triglicéridos de cadena larga poliinsaturados como el aceite de soya constituyen el principal ingrediente de muchas de las emulsiones grasas parenterales y la mayor parte de la grasa en las fórmulas de alimentación entérica. Dichas emulsiones a base de aceites vegetales aportan ácidos grasos esenciales.

Las fórmulas entéricas contienen grasa que varía de 3 a 50% de las calorías en tanto que la grasa parenteral se distribuye en recipientes separados en la forma de emulsiones de 10, 20 y 30% que pueden administrarse en goteo por separado o ser mezcladas por el farmacéutico en situaciones controladas, como una mezcla de nutrientes totales o “todo en uno”, con glucosa, aminoácidos, lípidos, electrolitos, vitaminas y minerales. La grasa parenteral es necesaria sólo con necesidades energéticas de 3% para cubrir las necesidades de ácidos grasos esenciales, pero si se utiliza una mezcla “todo en uno” que incluya carbohidratos, grasas y proteínas, se aporta 2 a 3% de grasa, con las mezclas de TPN, que representan 20 a 30% de las calorías en forma de grasa, para dar estabilidad a la emulsión. Si se administra por separado, será mejor no introducir la grasa parenteral con ritmos que rebasen 0.11 g/kg de peso corporal por hora o aproximadamente

**CUADRO 76-3** Volúmenes de líquidos entéricos y su contenido de electrolitos<sup>a</sup>

	Litros/día	Na	K	Cl	HCO <sub>3</sub>	H
Consumo oral	2–3					
Secreciones entéricas						
Saliva	1–2	15	30	15	50	—
Jugo gástrico	1.5–2	50–70	5–15	90–120	0	70–100
Bilis	0.5–1.5	120–150	5–15	80–120	30–50	—
Jugo pancreático	0.5–1	100–140	10	70–100	60–110	—
Jugo intestinal	1–2	80–140	10–20	80–120	20–40	—

<sup>a</sup> Todos los valores se expresan en meq/litro.

Fuente: Con autorización de Lyn Howard, MD, en *Harrison's Principles of Internal Medicine*.



100 g en un lapso de 12 h, que equivale a 1 L de grasa parenteral al 10% y 500 ml de grasa parenteral al 20%.

Diversas fórmulas enterales contienen triglicéridos de cadena mediana que contienen ácidos grasos saturados con longitud de cadena de seis, ocho, 10 o 12 carbonos, porque se absorben en forma preferente. Los aceites de pescados contienen ácidos grasos poliinsaturados de la familia omega 3, que según señalamientos, mejoran la función inmunitaria y disminuyen la respuesta inflamatoria

Los carbohidratos se suministran en la forma de glucosa hidratada que aporta 3.4 kcal/g en fórmulas de PN. En fórmulas entéricas la glucosa es el carbohidrato principal en las llamadas dietas monoméricas; éstas aportan proteínas en forma de aminoácidos y grasa en cantidades mínimas (3%) para cubrir las necesidades de ácidos grasos esenciales. Las fórmulas monoméricas han sido elaboradas para optimizar la absorción en el intestino con deficiencia grave. Estas fórmulas, al igual que las dietas que mejoran la función inmunitaria, son muy caras. En las dietas poliméricas los carbohidratos por lo común están en forma de un polisacárido osmóticamente menos activo; la proteína es de soya o caseína y la grasa aparece en cantidades que van de 25 a 50%. Los pacientes que tienen un intestino de longitud normal toleran satisfactoriamente estas fórmulas, y algunas son aceptables para el consumo oral.

### ■ NECESIDADES DE PROTEÍNAS O AMINOÁCIDOS

El aporte recomendado de proteína en los alimentos es de 0.8 g/kg de peso al día, pero se logran cifras máximas de reposición con 1.5 g/kg en personas desnutridas. En el individuo con catabolia grave, esta concentración disminuye la pérdida de proteínas. En individuos que necesitan SNS en una institución de cuidado intensivo se recomienda como mínimo 1 g/kg de peso, y según lo permita la tolerancia volumétrica, y de riñones e hígado, se puede llegar a 1.5 g/kg. Las fórmulas parenterales y entéricas estándar contienen proteína de alto valor biológico y satisfacen las necesidades de los ocho aminoácidos esenciales, cuando también se satisfacen las de nitrógeno. En situaciones de intolerancia de proteínas como en la insuficiencia renal o hepática hay que pensar en fórmulas con aminoácidos modificados. En la insuficiencia hepática al parecer mejoran el pronóstico las fórmulas enriquecidas con aminoácidos de cadena más ramificada. De manera condicional, los aminoácidos esenciales como la arginina y la glutamina también pueden brindar algún beneficio en cantidades complementarias.

El balance nitrogenado o equilibrio proteínico es un índice de la eficacia alimentaria de PN o EN. Se le calcula en el supuesto de que el ingreso proteínico es de 6.25, porque las proteínas, en promedio, poseen 16% de nitrógeno (N), a las que se restará el nitrógeno de urea en orina (UNN, *urine urea nitrogen*) de 24 h y se agregarán 4 g de nitrógeno que traduce otras pérdidas de este elemento. En la persona en estado crítico suele alcanzarse un equilibrio negativo mínimo de 2 a 4 g de N/día, con un balance similar apenas positivo en el sujeto en recuperación. Cada gramo de nitrógeno representa, en promedio, 30 g de tejido magro.

### ■ NECESIDADES DE MINERALES Y VITAMINAS

En los cuadros 76-4, 76-5 y 76-6 se resumen las cantidades necesarias de electrolitos, vitaminas y oligoelementos en soluciones parenterales. Las modificaciones de electrolitos son necesarias en caso de graves pérdidas por vías gastrointestinales, por drenaje nasogástrico o pérdidas intestinales en caso de fístulas, diarrea o líquido de osteomías. Las pérdidas en cuestión también conllevan pérdidas adicionales de calcio, magnesio y cinc. Las pérdidas excesivas de orina o de potasio con el uso de anfotericina o de magnesio, con el cisplatino, o en la insuficiencia renal obligan a hacer ajustes en el equilibrio o balance de sodio, potasio, magnesio, fósforo y ácido básico. El aporte diario de complementos vitamínicos completos en soluciones parenterales y oligoelementos en caso de PN, permite cubrir las necesidades de tales sustancias, siempre que se aporten cantidades adecuadas de fórmulas enterales que los contengan.

## NUTRICIÓN PARENTERAL

### ■ TÉCNICAS DE INFUSIÓN Y VIGILANCIA DEL PACIENTE

La alimentación parenteral por una vena periférica tiene limitaciones, por factores como osmolalidad y volumen. Las soluciones que contie-

**CUADRO 76-4** Adiciones usuales diarias de electrolitos para nutrición parenteral

Electrolito	Equivalente parenteral del RDA	Consumo usual
Sodio		1-2 meq/kg, más reposición, pero puede ser incluso de 5 a 40 meq/día
Potasio		40-100 meq/día más reposición de pérdidas inusuales
Cloruro		Según se necesite para lograr el equilibrio ácido básico, pero con el acetato suele ser de 2:1 a 1:1
Acetato		Conforme se necesite para alcanzar el equilibrio acidobásico
Calcio	10 meq	10-20 meq/día
Magnesio	10 meq	8-16 meq/día
Fósforo	30 mmol	20-40 mmol

nen más de 3% de aminoácidos y 5% de glucosa (290 kcal/L) casi no son toleradas en venas periféricas. Se puede administrar grasa parenteral (20% para incrementar las calorías aportadas). El volumen total necesario para obtener un ingreso proteínico apenas suficiente de 60 g y 1 680 kcal totales es de 2.5 L. Sin embargo, el riesgo significativo de mortalidad y morbilidad por incompatibilidades de sales de calcio y fósforo es mayor con regímenes de osmolalidad y glucosa bajos. Por lo regular se pretende recurrir a la alimentación parenteral por una vena periférica como complemento de la alimentación oral y no es un método óptimo para el sujeto en estado crítico. La nutrición parenteral por vía periférica puede obtener beneficios con la adición de pequeñas cantidades de heparina a razón de 1 000 U/L y la infusión coexistente con grasa parenteral para disminuir la osmolalidad, pero limitantes volumétricas aún frenan la utilidad de este tratamiento. Los catéteres centrales insertados por vía periférica (PICC, *peripherally inserted central catheter*) se pueden usar por periodos breves para administrar soluciones parenterales de glucosa concentrada, con glucosa de 20 a 25% y 4 a 7% de aminoácidos, y al mismo tiempo se evitan algunas de las complicaciones de colo-

**CUADRO 76-5** Cantidades necesarias de multivitaminicos parenterales para adultos

Vitamina	Valores recientemente revisados
Vitamina A	3300 UI
Tiamina (B <sub>1</sub> )	6 mg
Riboflavina (B <sub>2</sub> )	3.6 mg
Niacina (B <sub>3</sub> )	40 mg
Ácido fólico	600 µg
Ácido pantoténico	15 mg
Piridoxina (B <sub>6</sub> )	6 mg
Cianocobalamina (B <sub>12</sub> )	5 µg
Biotina	60 µg
Ácido ascórbico (C)	200 mg
Vitamina D	200 UI
Vitamina E	10 UI
Vitamina K <sup>a</sup>	150 µg

<sup>a</sup> Se cuenta con un producto que no contiene vitamina K. Si lo utilizan individuos que no ingieren anticoagulantes, se recomienda el enriquecimiento con la vitamina en cuestión a razón de 2 a 4 mg/semana.

### CUADRO 76-6 Complementación con oligoelementos parenterales para adultos<sup>a</sup>

Oligoelemento mineral	Consumo
Cinc	2.5-4 mg/día, y además 10-15 mg/día por litro de heces o material de drenaje de la ileostomía
Cobre	0.5-1.5 mg/día, con posibilidad de retención en caso de obstrucción de vías biliares
Manganeso	0.1-0.3 mg/día, con posibilidad de retención en la obstrucción de vías biliares
Cromo	10-15 µg/día
Selenio	20-100 µg/día, necesario en caso de PN por largo tiempo y opcional en caso de TPN por corto tiempo
Molibdeno	20-100 µg/día, necesario en caso de PN por largo tiempo y opcional en caso de PN por corto tiempo
Yodo	75-150 µg/día; necesario para PN por largo tiempo y opcional para PN por corto tiempo

<sup>a</sup> Se cuenta con productos comerciales que tienen los primeros cuatro, cinco elementos, e incluso los siete metales, en cantidades recomendadas.

**Abreviaturas:** PN, nutrición parenteral; TNP, nutrición parenteral total.

cación de un catéter en una vena central de grueso calibre. Sin embargo, en el caso de los PICC, el flujo puede estar relacionado con la posición del catéter y no se pueden cambiar los tubos sobre una guía de alambre para el control de las infecciones. Por tales razones, en el sujeto en estado crítico se prefiere la colocación de un catéter central. La vía de la subclavia es la mejor tolerada y la más fácil de cubrir con apósitos. Es poco probable que la vía yugular origine neumotórax. No se recomienda el acceso femoral, por el mayor riesgo de infección del catéter. En el caso de alimentación en el hogar a largo plazo, los catéteres colocados a través de túneles subcutáneos y los puertos implantados reducen el riesgo de infección y son mejor aceptados por los pacientes. Pero, la colocación de un catéter en un túnel requiere de su colocación en el quirófano.

Los catéteres y otros tubos están hechos de Silastic, poliuretano o cloruro de polivinilo. Los de Silastic son menos trombógenos y son muy satisfactorios para colocar dentro de túneles. El poliuretano es mejor si el catéter se usa en forma temporal. Las enfermeras expertas en la higiene y cuidados del catéter se encargarán de cambiar los apósitos con gasa seca a intervalos regulares y así evitar infecciones. La solución de clorhexidina es más eficaz que el alcohol o los compuestos yodados. En el cuadro 76-7 se indican las medidas de vigilancia adecuadas para personas que reciben nutrición parenteral.

## ■ COMPLICACIONES

### Mecánicas

La colocación de un catéter venoso central debe realizarla personal experto y capacitado, por medio de técnicas asépticas y así evitar las principales complicaciones como neumotórax y punción inadvertida de una arteria. Es importante confirmar por medios radiográficos que la posición del catéter sea en la vena cava superior, en un punto distal a la desembocadura de la vena yugular o subclavia y no directamente contra la pared del vaso. La trombosis por la presencia del catéter a veces surge en el sitio de entrada de la vena y llega a rodear el catéter. La infección de este último predispone a trombosis y también a SRI. La adición de 6 000 U de heparina en la fórmula parenteral diaria en personas hospitalizadas que tienen catéteres temporales disminuye el riesgo de formación de una "vaina" de fibrina y también la infección del catéter. Los catéteres temporales en los cuales se forma un trombo deben ser extraídos y, con base en las manifestaciones clínicas, se inicia tratamiento con anticoagulantes. Cabe considerar la administración de trombolíticos en individuos con catéteres permanentes, lo cual depende de la facilidad de recolocación y la presencia de otros sitios de acceso venoso razonablemente aceptables. La administración de 1 mg de warfarina/día, que es

### CUADRO 76-7 Vigilancia del paciente que recibe nutrición parenteral

#### Datos clínicos valorados todos los días

Sensación general de bienestar	
Fuerza que se manifiesta al ponerse de pie desde el lecho, caminar, y hacer ejercicios de resistencia según sean apropiados	
Signos vitales que incluyen temperatura, presión arterial, pulso y frecuencia respiratoria	
Equilibrio de líquidos: peso medido cuando menos varias veces por semana; consumo de líquidos (parenterales y enterales) en comparación con pérdida de líquidos (por orina, heces, drenaje gástrico, heridas o drenaje de ostomía)	
Equipo para nutrición parenteral: sondas, bomba, filtro, catéter, apósitos	
Composición de la solución de nutrientes	

#### Métodos de laboratorio diarios

Medición de glucosa en gota de sangre por pinchazo de dedo	Tres veces al día hasta que se establezca el paciente
Medición de glucemia, Na, K, Cl, HCO <sub>3</sub> , BUN en sangre	Todos los días hasta que el paciente se establezca y haya avance completo para seguir con dos veces a la semana
Creatinina, albúmina, PO <sub>4</sub> , Ca, Mg, Hb/Hct, WBC en suero	Medición inicial y seguir dos veces por semana
INR	Medición inicial y seguir una vez por semana
Pruebas de micronutrientes	Como se indique

**Abreviaturas:** BUN, nitrógeno ureico sanguíneo; HB, hemoglobina; Hct, hematocrito; INR, Razón Internacional Normalizada; WBC, leucocitos.

**Fuente:** Adaptado de *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16e, por Lyn Howard, MD.

una dosis pequeña, disminuye el riesgo de trombosis en el caso de catéteres a permanencia utilizados para PN en el hogar, pero a veces se necesitan dosis completas de anticoagulantes en individuos que muestran trombosis repetitivas por estos catéteres a permanencia. Una orden reciente de la *Food and Drug Administration* en Estados Unidos indica que hay que cambiar la fórmula de multivitamínicos parenterales de modo que se incluya vitamina K en dosis de 150 µg/día, y quizá ello modifique la eficacia de la administración de dosis bajas de warfarina. No hay ninguna "versión de vitamina K" para individuos que reciben este tratamiento. Puede surgir oclusión mecánica del catéter y también hacer el mismo efecto la fibrina en su extremo, o el depósito de grasas, minerales o fármacos en el interior del tubo. Las oclusiones en cuestión se pueden superar con dosis bajas de alteplasa contra la fibrina, con alcohol al 70% de depósito, para eliminar la grasa, o con ácido clorhídrico al 0.1 N contra los precipitados de minerales, y también en el caso de fármacos, el uso de ácido clorhídrico al 0.1 N o hidróxido de sodio al 0.1 N según su pH.

### Metabólicas

Los problemas más frecuentes en el caso de PN son la sobrecarga de líquidos y la hiperglucemia (cuadro 76-8). Las soluciones glucosadas hipertónicas estimulan un nivel de insulina mucho mayor que el consumo de alimentos por vía oral. La insulina es una hormona antinatriurética y antidiurética potente, razón por la cual la hiperinsulinemia permite la retención de sodio y líquidos. En caso de no haber pérdidas por vías gastrointestinales ni disfunción renal, es posible que surja retención neta de líquidos si el ingreso total de ellos rebasa los 2 000 ml/día. Se necesita la medición muy precisa y seriada del peso corporal y también del ingreso y egreso de líquidos, para evitar tal complicación. En caso de no haber deficiencia renal notable es posible que el contenido de sodio de la orina sea <10 meq/L. El aporte de sodio en cantidades limitadas como 40 meq/día y el empleo de glucosa y grasa en la mezcla

**CUADRO 76-8** Algunos trastornos metabólicos y su corrección

Trastorno	Causa	Acción correctora con PN
Hiponatremia	Incremento del agua corporal total o disminución del sodio corporal total	Disminución del agua libre o incremento de sodio
Hipernatremia	Suele darse por exceso de líquido isotónico o hipertónico, seguido de la administración de diuréticos con eliminación de agua libre; también se observa a veces en la deshidratación y con concentraciones de Na normales	Incremento del agua libre para lograr un equilibrio positivo neto que conserve el equilibrio de sodio y cloruro
Hipopotasemia	Consumo inadecuado en relación con las necesidades	Utilizar complementos
	Diuresis excesiva, disfunción tubular	Utilizar complementos
	Deficiencia de magnesio	Incrementar el magnesio de PN
	Alcalosis metabólica	Corregir la alcalosis
	Hiperinsulinemia	Conservar constante la PN y aumentar el potasio
Hipertotasemia	Aporte excesivo	Disminuir complemento
	Acidosis metabólica	Valorar la acidosis, tratar con acetato de PN y disminuir el potasio
	Deterioro renal	Valorar al paciente y ajustar PN, según esté indicado
Hipocalcemia	Respuesta recíproca a la reposición de fósforo	Incrementar el calcio
	Efecto de enfermedad crítica	Incrementar el calcio
	Malabsorción grave	Complementar con calcio
Hipercalcemia	Administración excesiva o patológica (cáncer, hiperparatiroidismo)	Disminuir o eliminar el calcio
Hipomagnesemia	Mayores necesidades por uso de diuréticos, por alcoholismo, malabsorción o desnutrición	Complementar con magnesio
	Enfermedades críticas	Complementar con magnesio
Hipofosfatemia	Ingreso inadecuado en relación con necesidades vinculadas con desnutrición o consumo de alcohol	Complementar con fósforo
	Incremento en el consumo de calcio	Utilizar complementos
Hiperfosfatemia	Administración excesiva o empeoramiento de la función renal	Disminuir el fósforo
Azoemia	Solución excesiva con aminoácidos (en infusión) o empeoramiento de la función renal	Disminuir el nivel de aminoácidos pero considerar el tratamiento de reemplazo renal si no se puede aportar 1 g de proteína/kg de peso durante largo tiempo

**Abreviatura:** PN, nutrición parenteral.

de PN para disminuir el nivel de glucosa y sodio totales, permitirá reducir la retención de líquido. El mayor nivel de insulina también incrementa el transporte intracelular de potasio, magnesio y fósforo que puede desencadenar un peligroso síndrome de realimentación, si el contenido de glucosa total de la solución de PN se incrementa con demasiada rapidez en sujetos con desnutrición grave. Por lo común es mejor comenzar con menos de 200 g de glucosa/día en la nutrición parenteral para valorar la tolerancia a ésta. Se puede agregar insulina simple a las fórmulas de PN para lograr el control de la glucemia, y aumentar las dosis de la insulina en forma proporcional conforme se incrementa la de glucosa. Por norma general, los pacientes con diabetes insulino dependiente necesitan en promedio el doble de las dosis usuales de insulina diarias (en hogar) cuando reciben TPN en niveles de 20 a 25 kcal/kg, más bien como consecuencia de la administración parenteral de glucosa y pérdida moderada de insulina en el contenedor de TPN. En una estimación aproximada, deben proporcionarse cantidades de insulina en proporción semejante a la cantidad de elementos calóricos aportados en la TPN en relación con la alimentación completa, y colocar insulina en la fórmula de TPN. Se puede administrar insulina regular por vía subcutánea para mejorar el control de la glucosa, tal como se evalúa por mediciones de la glucemia cada 6 h. Se pueden agregar a la orden del día siguiente en promedio dos terceras partes de la cantidad total para 24 h, y aplicar complementos de la insulina por vía subcutánea según sean necesarios. Se incrementará la concentración de las soluciones de TPN cuando se logre un control razonable de la glucemia y la dosis de insulina se ajusta en forma proporcional a las calorías adicionales en la forma de glucosa y aminoácidos. Las reglas anteriores son

generales y de tipo conservador. Ante la trascendencia adversa de la hiperglucemia puede ser necesario seguir utilizando en forma continua insulina en infusión separada, con un protocolo estándar para establecer control inicialmente. Una vez logrado el control, la dosis mencionada de insulina se puede agregar a la fórmula de PN. También es común el desequilibrio ácido básico con el tratamiento con PN. Las fórmulas de aminoácidos son "neutras", pero los sujetos en estado crítico fácilmente presentan acidosis metabólica a menudo por deficiencias en túbulos renales. El problema se puede abordar por el empleo de sales de acetato de sodio y potasio en la fórmula de PN. Será mejor no utilizar sales de bicarbonato, porque no son compatibles con las fórmulas de TPN. El drenaje nasogástrico origina alcalosis hipoclorémica que se puede corregir si se presta atención al balance de cloruro. En ocasiones se necesita ácido clorhídrico para una respuesta más rápida o cuando el uso de diuréticos disminuye la posibilidad de administrar cloruro de sodio en cantidades sustanciales. Se puede colocar en la fórmula PN sin grasa, incluso 100 meq/L y hasta 150 meq de ácido clorhídrico al día.

#### Infeciosas

Las infecciones en el catéter en una vena central rara vez aparecen en las primeras 72 h. El incremento térmico en ese lapso por lo común proviene de infección en otros sitios o de otra causa. La fiebre que surge durante PN puede ser tratada al revisar el sitio en que está el catéter, y si tiene aspecto limpio, debe ser cambiado sobre una guía de alambre con toma de cultivos a través del catéter y en su punta. Si los cultivos son negativos, como ocurre la mayor parte de las veces, se podrá seguir usando el catéter nuevo. Si el cultivo es positivo para una bacteria relativamente



no patógena como *Staphylococcus epidermidis*, se pensará en un cambio nuevo sobre la guía y en la repetición de los cultivos o colocar de nuevo el catéter, según las circunstancias clínicas. Si en los cultivos se identifican bacterias más patógenas u hongos como *Candida albicans*, será mejor introducir un nuevo catéter en un sitio distinto. La antibiotioterapia depende de una decisión clínica, pero la identificación de *C. albicans* en un cultivo de sangre de una persona sometida a PN debe ser tratada siempre, porque pueden ser muy graves las consecuencias sin tratamiento.

Las infecciones en el catéter se llevan al mínimo al utilizar el catéter para alimentación sólo para PN, sin extraer muestras de sangre ni administrar fármacos por él. Las infecciones en el catéter central son una complicación grave, con una mortalidad atribuida de 12 a 25%. Las que ocurren en catéteres venosos centrales, utilizados para alimentación, deben surgir con una frecuencia menor de tres por 1 000 catéteres/día. La infección de catéteres para PN en el hogar, puede ser tratada a través del catéter sin extraerlo, en particular si el microorganismo patógeno es *S. epidermidis*. Las posibilidades de erradicación del microorganismo mejoran al eliminar la biocapa o la vaina de fibrina, por tratamiento local del catéter con alteplasa a permanencia. El tratamiento de sellado de catéter con concentraciones elevadas de antibióticos, con o sin adición de heparina, además del tratamiento sistémico, puede mejorar la eficacia. La septicemia con hipotensión será un elemento que acelere el retiro del catéter, en casos de TPN temporal o permanente.

## NUTRICIÓN ENTÉRICA

### COLOCACIÓN DE LA SONDA Y VIGILANCIA DEL PACIENTE

En el **cuadro 76-9** se incluyen los tipos de sondas para alimentación entérica, técnicas de colocación y usos clínicos, así como sus posibles

complicaciones. En el **cuadro 76-10** se señalan los tipos de fórmulas para tal fin. Los individuos que reciben EN están expuestos a las mismas complicaciones metabólicas que quienes son sometidos a PN y hay que vigilarlos en la misma forma. La EN puede originar problemas similares, aunque no del mismo grado, porque la respuesta insulínica a este tipo de alimentación es aproximadamente la mitad de la que surge con la nutrición parenteral. Las fórmulas entéricas tienen composiciones fijas de electrolitos, por lo regular con cantidades pequeñas de sodio y un poco mayores de potasio. Con EN es posible llevar los trastornos acidobásicos a niveles menores. Las sales de acetato se pueden agregar a la fórmula para tratar la acidosis metabólica crónica. También se puede agregar cloruro de calcio para combatir la alcalosis metabólica crónica leve. Los fármacos y otros aditivos de las fórmulas entéricas pueden obturar las sondas (p. ej., el cloruro de calcio puede interactuar con fórmulas que tienen caseína como base y originar caseinato cálcico insoluble) y disminuir la eficacia de algunos medicamentos (como fenilhidantoinato). Las sondas de calibre pequeño se pueden desplazar fácilmente y por tal razón habrá que corroborar la posición de las mismas a intervalos, al aspirar y medir el pH del líquido intestinal (<4 puntos en el estómago; >6 puntos en el yeyuno).

## ■ COMPLICACIONES

### Broncoaspiración

El sujeto debilitado con deficiente vaciamiento gástrico y deterioro de sus reflejos de deglución y tusígeno, está en riesgo de broncoaspiración, situación en particular frecuente en aquellos que tienen ventilador mecánico. La aspiración traqueal induce tos y regurgitación gástrica y los manguitos en la sonda endotraqueal o en la de traqueotomía rara vez protegen contra la broncoaspiración. Las medidas preventivas incluyen

**CUADRO 76-9** Sondas para alimentación entérica

Tipo/técnica de colocación	Usos clínicos	Complicaciones potenciales
<b>Sonda nasogástrica</b>		
Medición externa: abarca la fosa nasal, el oído, el apéndice xifoides del esternón; la sonda se endurece con agua helada o al introducir el estilete; la posición se verifica al inyectar aire y auscultar, o por rayos X	Situación clínica a corto plazo (semanas) o periodos más largos con colocación intermitente; facilita la introducción "directa y rápida" (bolo), pero el sujeto tolera mejor el goteo continuo con bomba	Broncoaspiración; úlceras de tejidos basales y esofágicos que culminan en estenosis
<b>Sonda nasoduodenal</b>		
Medición externa: fosa nasal, oreja, espina iliaca anterosuperior; la sonda se endurece al introducir el estilete y pasarlo por el píloro bajo control fluoroscópico o con un asa endoscópica	Solución clínica a corto plazo en que hay disminución del vaciamiento gástrico o se sospecha una fuga proximal; necesita del goteo continuo con bomba	Retroceso espontáneo al interior del estómago (la posición se verifica al aspirar el contenido y medir pH >6); es común la diarrea; pueden ser útiles las fórmulas que contienen fibra vegetal
<b>Sonda de gastrostomía</b>		
Colocación percutánea por endoscopia, medios radiológicos o cirugía; una vez hecha la abertura se puede convertir en un "botón" gástrico	Situaciones clínicas a largo plazo, trastornos de la deglución o menor absorción por intestino delgado que obliga a goteo continuo	Broncoaspiración; irritación alrededor del sitio de salida de la sonda; fuga peritoneal; migración del balón y obstrucción del píloro
<b>Sonda de yeyunostomía</b>		
La colocación percutánea se hace por endoscopia o un medio radiológico a través del píloro o por endoscopia o cirugía directamente en el yeyuno	Situaciones clínicas a largo plazo en que hay afectación del vaciamiento gástrico; en este caso se necesita goteo continuo con bomba; la colocación por endoscopia directa (PEJ) es la más cómoda para el paciente	Obturación o desplazamiento del tubo; fistula yeyunal si se utiliza un tubo de grueso calibre; diarrea por vaciamiento demasiado rápido; irritación de la sutura de fijación quirúrgica
<b>Sonda de gastroyeyunostomía combinada</b>		
Colocación percutánea por métodos endoscópicos, radiológicos o quirúrgicos; porción intragástrica para aspiración continua o intermitente; porción yeyunal para la introducción entérica de alimentos	Se usa en sujetos en que hay trastorno del vaciamiento gástrico y están expuestos a alto riesgo de broncoaspiración o individuos con pancreatitis aguda o fugas proximales	Obturación, en particular en el caso de la sonda yeyunal final

**Nota:** Todas las sondas finas tienen el problema de la obturación, especialmente si se utilizan para la introducción de fármacos triturados. En pacientes sometidos largo tiempo a alimentación entérica habrá que intercambiar las sondas de gastrostomía y yeyunostomía por el "botón" de bajo perfil una vez consolidado el orificio.

**Fuente:** Con autorización de Lyn Howard, MD, en *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16e.

## CUADRO 76-10 Fórmulas entéricas

Características de su composición	Indicaciones clínicas
<b>Fórmula enteral estándar</b>	
1. Productos alimenticios completos (+) <sup>a</sup> <ol style="list-style-type: none"> <li>Densidad calórica, 1 kcal/ml</li> <li>Proteína alrededor de 14% de calorías, caseinatos, soya y lactalbúmina</li> <li>Carbohidratos casi 60% de calorías, almidón de maíz hidrolizado, malto-dextrina, sacarosa</li> <li>Grasa aproximadamente 30% de calorías, aceites de maíz, soya o girasol</li> <li>Consumo diario recomendado de todas las vitaminas y minerales en caso de suministrar más de 1 500 kcal/día</li> <li>Osmolalidad (mosmol/kg): casi 300</li> </ol>	Adecuada para muchos pacientes que se alimentan por sonda; algunas de las fórmulas se pueden ingerir
<b>Fórmulas entéricas modificadas</b>	
1. Densidad calórica, 1.5-2 kcal/ml (+)	Pacientes con restricción de líquidos
2. a. Proteína abundante casi 20-25% de proteínas (+) <ol style="list-style-type: none"> <li>Proteína hidrolizada hasta obtener péptidos pequeños (+)</li> <li>↑ Arginina, glutamina, nucleótidos y ácidos grasos omega 3 (+++)</li> <li>↑ Aminoácidos de cadena ramificada; ↓ aminoácidos aromáticos (+++)</li> <li>Poca proteína de alto valor biológico</li> </ol>	Pacientes en estado crítico Disminución de la absorción Dietas que refuerzan la inmunidad
3. a. Poca grasa, sustitución parcial por MCT (+) <ol style="list-style-type: none"> <li>↑ Grasa &gt;40% de calorías (++)</li> <li>↑ Grasa de MUFA (++)</li> <li>↑ Grasa obtenida de omega 3 y ↓ omega 6 ácido linoleico (+++)</li> </ol>	Sujetos en insuficiencia hepática que no toleran 0.8 g de proteína/kg Sujeto en insuficiencia renal durante lapsos breves, si está en estado crítico Malabsorción de grasas Insuficiencia pulmonar con retención de CO <sub>2</sub> , al recibir el sujeto la fórmula estándar; utilidad limitada Mejoría en el control del índice glucémico en diabetes Mejoría en la ventilación en ARDS
4. Fibra aportada en la forma de polisacárido de soya (+)	Mejor efecto laxante

<sup>a</sup> Costo: +, barato; ++, moderadamente caro; +++, muy caro.

**Abreviaturas:** ARDS, síndrome de dificultad respiratoria aguda; MCT, triglicérido de cadena mediana; MUFA, ácidos grasos monoinsaturados; omega 3 y omega 6, grasa poliinsaturada con el primer enlace doble en el carbono 3 (aceites de pescados) o en el carbono 6 (aceites vegetales).

**Fuente:** Con permiso de Lyn Howard, MD, en *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16e.

elevar la parte superior de la cama a 30°, el uso de algoritmos dirigidos por la enfermera para el control de las fórmulas, la combinación de alimentación entérica y parenteral y el uso de sondas más allá del ligamento de Treitz. La alimentación por sonda no debe interrumpirse en caso de que el volumen gástrico residual sea <300 ml, salvo que existan otros signos de intolerancia gastrointestinal como náusea, vómitos o distensión abdominal. La alimentación continua con bomba se tolera mejor a nivel intragástrico y es esencial para introducir alimentos al yeyuno. En el caso de alimentación yeyunal no se valoran los volúmenes residuales pero debe vigilarse el dolor y distensión abdominales.

### Diarrea

La alimentación entérica suele ocasionar diarrea, en particular si hay deterioro de la función intestinal por la enfermedad o fármacos, concretamente antibióticos de amplio espectro. La diarrea puede controlarse con el uso de una fórmula que contenga fibra vegetal, en infusión continua o al agregar un antidiarreico a la fórmula. Sin embargo, hay que descartar antes del uso de antidiarreicos la presencia de *Clostridium difficile*, causa frecuente de diarrea en aquellos pacientes que reciben alimentos por sonda.

Los bloqueadores de receptores H<sub>2</sub> también son útiles para disminuir la cantidad neta de líquido que llega al colon. La diarrea que surge con la alimentación entérica no implica necesariamente absorción inadecuada de nutrientes, salvo agua y electrolitos. El yeyuno absorbe sobre todo aminoácidos y glucosa, excepto en caso de que dicho órgano tenga un ataque grave o su longitud sea mínima. Los nutrientes lumbales ejercen efectos tróficos en la mucosa intestinal, y suele ser adecuado persistir en el uso de alimentación por sonda, a pesar de la diarrea, incluso si ello obliga a administrar complementos de líquidos parenterales.

### CONSIDERACIONES GENERALES



En Estados Unidos, la única emulsión parenteral de lípidos disponible se elabora con aceite de soya y se ha sugerido que, bajo ciertas circunstancias, este constituyente de ácidos grasos puede ser inmunodepresor. En Europa y Japón se encuentran disponibles otras emulsiones de lípidos, lo que incluye aquellas que contienen sólo aceite de pescado, mezclas de aceite de pescado, triglicéridos de cadena mediana y triglicéridos de cadena larga como el aceite de oliva con o sin aceite de soya; mezclas de triglicéridos de cadena mediana y triglicéridos de cadena larga como el aceite de soya y mezclas de triglicéridos de cadena larga de aceite de oliva y de soya, que son más beneficiosos en términos de metabolismo y funciones hepática e inmunitaria. Además, en Europa se encuentra disponible un dipéptido que contiene glutamina para su inclusión en la TPN, que puede ser de utilidad en términos de función inmunitaria y resistencia a las infecciones.

### AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen las contribuciones del Dr. Lyn Howard, quien escribió las primeras versiones en HPIM, así como el material de este capítulo.

### LECTURAS ADICIONALES

- BISTRAN B, McCOWEN K: Nutritional support in the adult intensive care unit: Key controversies. *Crit Care Med* 34:1525, 2006
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Reduction in central line-associated bloodstream infections among patients in intensive care units—Pennsylvania, April 2001–March 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 54:1013, 2005

- FISHBEIN T: Intestinal transplantation. *N Engl J Med* 361:998, 2009
- KORETZ RL et al: Does enteral nutrition affect clinical outcome? A systematic review of the randomized trials. *Am J Gastroenterol* 102:412, 2007
- MCCLAIVE SA et al: Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 33:277, 2009
- MILNE A et al: Meta-analysis: Protein and energy supplementation in older people. *Ann Intern Med* 144:37, 2006
- THE NICE-SUGAR STUDY INVESTIGATORS: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 360:1283, 2009
- SIMPSON F, DOIG GS: Parenteral vs. enteral nutrition in the critically ill patient: A meta-analysis of trials using the intention to treat principle. *Intensive Care Med* 31:12, 2005
- SINGER P et al: ESPEN guidelines on parenteral nutrition: Intensive care. *Clin Nutr* 28:387, 2009
- VAN DEN BERGHE G et al: Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1359, 2001
- ZEIGLER TR: Parenteral nutrition in the critically ill patient. *N Engl J Med* 361:1088, 2009

## CAPÍTULO 77

### Biología de la obesidad

Jeffrey S. Flier  
Eleftheria Maratos-Flier

En un mundo en el que el suministro de alimentos no es constante, la capacidad de almacenar la energía excedente a la destinada a un uso inmediato resulta esencial para la supervivencia. Los adipocitos, presentes en múltiples depósitos de tejido adiposo, están adaptados para almacenar con eficacia el exceso de energía en forma de triglicéridos y, cuando sea necesario, liberar estos depósitos como ácidos grasos libres que pueden ser utilizados en otros lugares. Este sistema fisiológico, regulado a través de vías endocrinas y nerviosas, permite al ser humano sobrevivir a la inanición incluso durante varios meses. Sin embargo, cuando los nutrientes son abundantes y la forma de vida es sedentaria, y con la importante influencia del trasfondo genético, este sistema incrementa los depósitos de energía del tejido adiposo, con consecuencias adversas para la salud.

#### DEFINICIÓN Y MEDICIÓN

La *obesidad* es un estado de exceso de masa de tejido adiposo. Aunque se considera como equivalente al aumento de peso corporal, no siempre es así, ya que muchas personas sin exceso de grasa pero con una gran cantidad de masa muscular podrían tener sobrepeso según las normas arbitrarias establecidas. El peso corporal sigue una distribución continua en las poblaciones, por lo que la distinción médicamente relevante entre personas delgadas y obesas es algo arbitraria. Por ello, la mejor forma de definir la obesidad es a través de su relación con la morbilidad o la mortalidad.

Aunque no es una medida directa de adiposidad, el método más utilizado para medir la obesidad es el *índice de masa corporal* (BMI, *body mass index*), que es igual al peso/talla<sup>2</sup> (expresado en kg/m<sup>2</sup>) (fig. 77-1). Otras formas de cuantificar la obesidad son la antropometría (grosor del pliegue cutáneo), la densitometría (peso bajo el agua), la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) o la resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*), y la impedancia eléctrica. Según los datos de las *Metropolitan Life Tables*, los BMI del punto medio de todas las tallas y estructuras corporales de los varones y mujeres oscilan entre 19 y 26 kg/m<sup>2</sup>; para un BMI similar, las mujeres tienen más grasa corporal que los varones. A partir de datos inequívocos de morbilidad importante, el BMI más utilizado como umbral de obesidad para varones y mujeres es igual a 30. Los estudios epidemiológicos a gran escala indican que la morbilidad por todas las causas, de tipo metabólico y de tipo cardiovascular, comienza a aumentar (aunque a ritmo lento) cuando el

BMI alcanza la cifra de 25 o más, lo que sugiere que el límite para la obesidad debería rebajarse. La mayoría de los autores utilizan el término *sobrepeso* (en lugar de *obesidad*) para referirse a las personas con BMI situados entre 25 y 30. Debe considerarse que los BMI de 25 a 30 son de importancia médica y que requieren de intervención terapéutica, sobre todo en presencia de factores de riesgo en los que influya la obesidad, como la hipertensión o la intolerancia a la glucosa.

La distribución del tejido adiposo en los distintos depósitos anatómicos también es importante en relación con la morbilidad. La grasa intraabdominal y subcutánea abdominal es más significativa, que la grasa subcutánea de las nalgas y las extremidades inferiores. La forma más fácil de distinguirlas es determinando el índice cintura-cadera, que resulta anormal con cifras >0.9 en la mujer y >1.0 en el varón. Muchas de las consecuencias más importantes de la obesidad, como la resistencia a la insulina, la diabetes, la hipertensión y la hiperlipidemia, así como el hiperandrogenismo en la mujer, guardan una relación más estrecha con la grasa intraabdominal, con la grasa de la parte superior del cuerpo, o con ambas localizaciones, que con la adiposidad global (cap. 242). No se conoce con exactitud el mecanismo que justifica esta asociación, aunque puede estar relacionado con el hecho de que los adipocitos intraabdominales tienen mayor actividad lipolítica que los de los otros depósitos. La liberación de ácidos grasos libres hacia la circulación portal ejerce acciones metabólicas adversas, sobre todo en el hígado. Un terreno que se investiga activamente es el de determinar si las adipocinas y las citocinas secretadas por adipocitos viscerales intervienen en forma adicional en las complicaciones generalizadas de la obesidad.

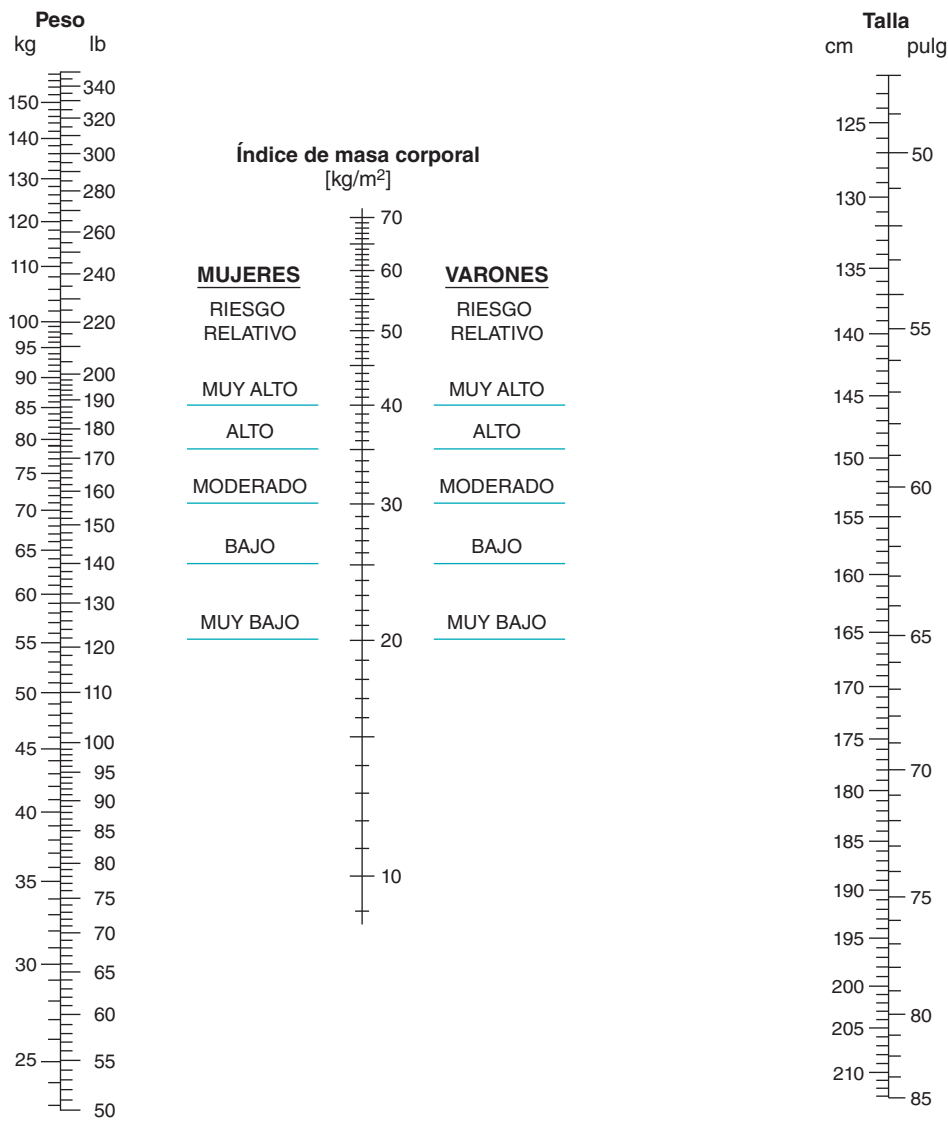
#### PREVALENCIA

Estudios realizados por la *National Health and Nutrition Examination Surveys* (NHANES), indican que el porcentaje de adultos estadounidenses con obesidad (BMI >30) ha aumentado de 14.5 (entre 1976 y 1980) a 33.9% (entre 2007 y 2008). En esos mismos años se detectó sobrepeso (definido como BMI >25) hasta en 68% de adultos estadounidenses de 20 años o mayores. La obesidad extrema (BMI ≥40) ha aumentado y ahora afecta a 4.7% de la población. La prevalencia de la obesidad médicamente significativa ha despertado enorme interés y preocupación. La obesidad es mucho más frecuente en mujeres y personas pobres; además de estadounidenses de raza negra e hispánicos la prevalencia en niños aumenta cada día a un ritmo preocupante.

#### REGULACIÓN FISIOLÓGICA DEL BALANCE ENERGÉTICO

Pruebas convincentes indican que la regulación del peso corporal depende tanto de factores endocrinos como nerviosos que, en último término, influyen en los brazos efectores del consumo y gasto energético. Este complejo sistema regulador resulta necesario porque incluso desequilibrios pequeños entre el consumo y el gasto energético terminan por tener importantes efectos en el peso corporal. Por ejemplo, un desequilibrio positivo de 0.3% durante 30 años daría lugar a un aumento de peso de 9 kg. Esta regulación fina del equilibrio energético no puede evaluarse fácilmente por el simple recuento de calorías en relación





**Figura 77-1** Nomograma para estimar el índice de masa corporal. Para utilizar este recurso debe colocarse una regla u otro instrumento rectilíneo entre el peso corporal (sin ropa), en kilogramos o libras, situado en la parte izquierda, y la talla (sin zapatos), en centímetros o pulgadas, situada al lado derecho. El índice de masa corporal se lee desde el centro de la escala y se expresa en unidades métricas. (Copyright 1979, George A. Bray, M.D., con autorización.)

con la actividad física. Más bien, la regulación o la disregulación del peso corporal dependen de una interrelación compleja de señales hormonales y nerviosas. Las alteraciones del peso estable mediante la sobrealimentación forzada o la privación de alimentos induce cambios fisiológicos destinados a oponerse a estas perturbaciones: con la pérdida de peso, el apetito aumenta y el gasto de energía disminuye; en la sobrealimentación, el apetito disminuye y el gasto energético aumenta. Sin embargo, este último mecanismo compensador suele fracasar, lo que permite el desarrollo de la obesidad cuando los alimentos son abundantes y la actividad física es limitada. Un regulador importante de estas respuestas adaptativas es la hormona derivada de los adipocitos, la leptina, que actúa a través de circuitos encefálicos (ante todo en el hipotálamo), influyendo en el apetito, el gasto energético y la función neuroendocrina (véase más adelante en el presente capítulo).

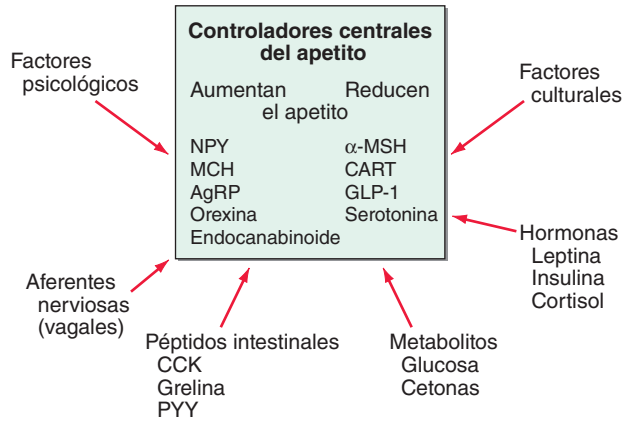
El *apetito* depende de muchos factores que son integrados en el encéfalo, ante todo en el hipotálamo (fig. 77-2). Las señales que alcanzan el centro hipotalámico consisten en impulsos nerviosos aferentes, hormonas y metabolitos. Las aferencias vagales son especialmente importantes, ya que llevan la información procedente de las vísceras, por ejemplo, la distensión del aparato digestivo. Las señales hormonales incluyen las de leptina, insulina, cortisol y péptidos intestinales; entre estos últimos están la grelina, sintetizada en el estómago, que estimula el comer, y el

péptido YY (PYY) y la colecistocinina, elaborada en el intestino delgado, que envían señales al encéfalo por la acción directa en los centros de control hipotalámicos, a través del nervio neumogástrico o ambos. Los metabolitos, entre ellos la glucosa, pueden influir en el apetito, como lo demuestra el efecto de la hipoglucemia, la cual provoca sensación de hambre; sin embargo, en condiciones normales, la glucosa no es un factor importante en la regulación del apetito. Esas diversas señales hormonales, metabólicas y nerviosas influyen en la expresión y liberación de distintos péptidos hipotalámicos [p. ej., el neuropéptido Y (NPY), el péptido relacionado con agouti (AgRP, *Agouti-related peptide*), la hormona estimuladora de los melanocitos alfa ( $\alpha$ -MSH, *alpha melanocyte-stimulating hormone*) así como la hormona concentradora de melanina (MCH, *melanin-concentrating hormone*)], los cuales se integran con las vías de señalización serotoninérgicas, catecolaminérgicas, cannabinoides y de los opiáceos (véase más adelante en el presente capítulo). Parece que los factores psicológicos y culturales también participan en la expresión final del apetito. Salvo en síndromes poco frecuentes en que intervienen la leptina, su receptor y el sistema de la melanocortina, los defectos de esta compleja trama de control del apetito de los que dependen las causas más habituales de obesidad siguen siendo poco definidos.

El *gasto energético* consta de los siguientes componentes: 1) índice metabólico basal o de reposo, 2) costo energético de la metabolización y almacenamiento de los alimentos, 3) efecto térmico del ejercicio y 4) termogénesis adaptativa, que varía con el aporte calórico crónico (elevándose cuando aumenta este último). El metabolismo basal representa alrededor de 70% del gasto energético diario, mientras que la actividad física aporta 5 a 10%.

Por lo tanto, un componente importante del consumo diario de energía es fijo.

Los modelos genéticos en ratones indican que las mutaciones de algunos genes (como sería la supresión “selectiva” del receptor de insulina en el tejido adiposo) protegen de la obesidad, al parecer al incrementar el consumo de energía. La termogénesis adaptativa tiene lugar en el *tejido adiposo pardo* (BAT, *brown adipose tissue*), que participa de manera importante en el metabolismo energético de muchos mamíferos. Al contrario que el tejido adiposo blanco, donde la energía se almacena en forma de lípidos, el BAT gasta la energía acumulada en forma de calor. Una *proteína de desacoplamiento* (UCP-1, *uncoupling protein*) de las mitocondriales del BAT disipa el gradiente de iones de hidrógeno en la cadena de la respiración oxidativa y libera energía en forma de calor. La actividad metabólica del BAT aumenta por una acción central de la leptina, efectuada a través del sistema nervioso simpático, que inerva este tejido. En los roedores, el déficit de BAT produce obesidad y diabetes; la estimulación del BAT con un agonista adrenérgico específico (agonista  $\beta_3$ ) protege frente a la diabetes y la obesidad. Aunque el ser humano posee BAT (ante todo los recién nacidos), y aunque no se ha establecido su función, la identificación de BAT funcional en muchos adultos utilizando imágenes por PET ha incrementado el interés en las implicaciones de los tejidos para la patogénesis y tratamiento de la obesidad.

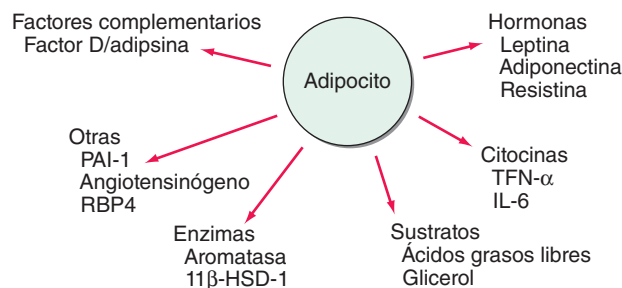


**Figura 77-2** Factores que regulan el apetito por medio de efectos en los circuitos nerviosos centrales. Se indican algunos factores que aumentan o reducen el apetito. NPY, neuropéptido Y; MCH, hormona concentradora de melanina; AgRP, péptido relacionado con agouti; MSH, hormona estimuladora de los melanocitos; CART, transcrito relacionado con la cocaína y la anfetamina; GLP-1, péptido 1 relacionado con el glucagon; CCK, colecistocinina.

**LOS ADIPOCITOS Y EL TEJIDO ADIPOSO**

El tejido adiposo está formado por células adiposas que almacenan lípidos y un componente estromático/vascular en el que residen los preadipocitos. El aumento de la masa adiposa se debe al incremento de tamaño de las células adiposas por depósito de lípidos y también al incremento del número de adipocitos. El tejido adiposo obeso se caracteriza también por mayor número de macrófagos infiltrantes. El proceso por el que estos últimos se forman a partir de los preadipocitos mesenquimatosos supone un conjunto de pasos de diferenciación en los que participa una cascada de factores de transcripción específicos. Uno de los factores clave es el receptor activado por el proliferador de los peroxisomas gamma (PPAR- $\gamma$ , *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*), un receptor nuclear que se une a los fármacos del grupo de las tiazolidinedionas sensibilizantes a la insulina utilizados en el tratamiento de la diabetes tipo 2 (cap. 344).

Aunque, en general, se considera que los adipocitos actúan como depósito para el almacenamiento de la grasa, también son células endocrinas que liberan múltiples moléculas de forma regular (fig. 77-3), entre ellas la hormona reguladora del balance de energía, la leptina, citoquinas como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNE, *tumor necrosis factor*), e interleucina (IL)-6, factores del complemento como el factor D (llamado también *adipsina*), productos protrombóticos, como el inhibidor del activador del plasminógeno I, y un componente del sistema regulador de la presión arterial, el angiotensinógeno. La adiponectina, proteína abundante proveniente de tejido adiposo, cuyos niveles disminuyen en la obesidad, intensifican la sensibilidad a la insulina y la oxidación de lípidos y posee propiedades de protección vascular, en tanto que la resistina y la proteína de unión retiniana (RBP4, *retinal binding protein 4*),



**Figura 77-3** Factores liberados por los adipocitos con posible influencia en los tejidos periféricos. PAI, inhibidor del activador del plasminógeno TNF, factor de necrosis tumoral; RBP4, proteína de unión retiniana 4.

cuyos niveles aumentan en la obesidad, pueden inducir resistencia a la insulina. Esos factores y otros no identificados intervienen en la homeostasia de lípidos, la sensibilidad a la insulina, el control de la presión arterial y la coagulación, y posiblemente contribuyen a las patologías vinculadas con la obesidad.

**ETIOLOGÍA DE LA OBESIDAD**

Aunque se están empezando a conocer las vías moleculares que regulan el balance de energía, las causas de la obesidad siguen siendo desconocidas. En parte, ello refleja el hecho de que bajo el término obesidad se agrupan diversos trastornos heterogéneos. En cierta medida, la fisiopatología de la obesidad parece sencilla: un exceso crónico de consumo de nutrientes en relación con el gasto de energía. Sin embargo, debido a la complejidad de los sistemas neuroendocrinos y metabólicos que regulan el consumo, almacenamiento y gasto energéticos, resulta difícil cuantificar todos los parámetros pertinentes (p. ej., la ingestión de alimentos y el gasto de energía) a lo largo del tiempo.

**Función de los genes y del ambiente**

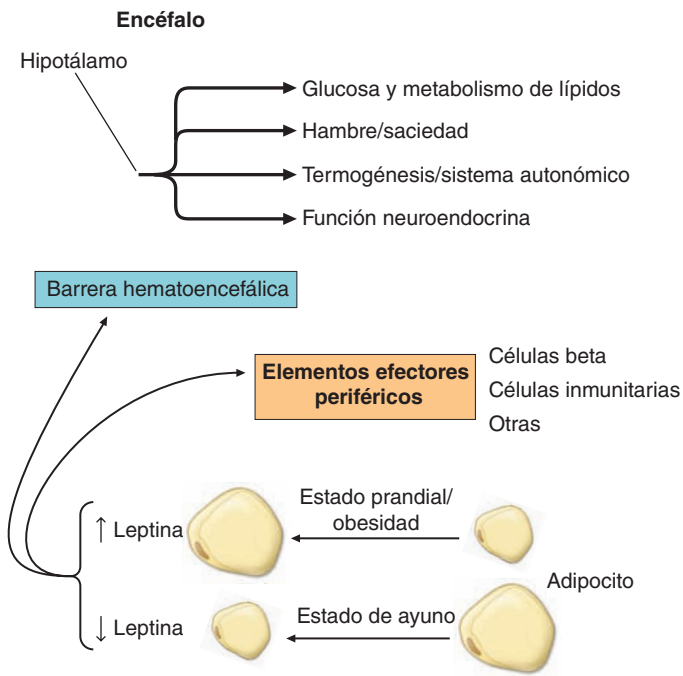
Es frecuente observar familias enteras obesas, y la herencia del peso corporal es similar a la de la estatura. Sin embargo, la herencia no suele ser mendeliana y es difícil establecer dónde acaba la intervención de los genes y dónde comienza la de los factores ambientales. En relación con la obesidad, los hijos adoptivos suelen parecerse más a sus padres biológicos que a los adoptivos, lo que respalda claramente la participación de las influencias genéticas. De igual forma, los BMI de los gemelos idénticos son muy similares, tanto si crecen juntos como si lo hacen separados, y guardan entre ellos una relación mucho más directa que los BMI de los gemelos dicigotos. Parece que los efectos genéticos influyen tanto en el consumo como en el gasto energético.

Sea cual sea la participación de los genes, está claro también que el ambiente desempeña una participación esencial en la obesidad, como lo demuestra el hecho de que la hambruna impide la obesidad incluso en las personas con mayor propensión a ella. Además, el reciente aumento de la prevalencia de obesidad en Estados Unidos es demasiado rápido como para deberse a un cambio del conjunto de los genes. Sin duda, los genes influyen en la predisposición a la obesidad, cuando se conjugan con formas de alimentación específicas y la disponibilidad de nutrientes. También son importantes los factores culturales relacionados tanto con la disponibilidad como con la composición de la dieta y con las modificaciones del grado de actividad física. En las sociedades industrializadas, la obesidad es más frecuente en las mujeres pobres, mientras que en los países subdesarrollados lo es en las mujeres de nivel socioeconómico alto. En los niños existe cierto grado de correlación entre el sobrepeso y el tiempo que pasan viendo la televisión. A pesar de que la composición de la dieta en la obesidad sigue generando controversia, parece ser que la alimentación con demasiada grasa puede estimular la aparición del problema en particular, cuando se combina con el consumo de abundantes carbohidratos simples (a diferencia de los complejos).

Factores ambientales adicionales pueden contribuir a la mayor prevalencia de obesidad. Correlaciones epidemiológicas y datos de experimentación sugieren que la privación del sueño hace que aumente la frecuencia de obesidad. Los cambios en el microbioma intestinal con capacidad de alterar el equilibrio energético están recibiendo apoyo experimental de estudios en animales y la posible participación de infecciones virales que produzcan obesidad continúa recibiendo atención esporádica.

**Síndromes genéticos específicos**

Desde hace muchos años se sabe que la obesidad en roedores se debe a varias mutaciones distintas distribuidas por el genoma. La mayor parte de las mutaciones de un solo gen producen tanto hiperfagia como disminución del gasto energético, lo que indica la existencia de un nexo entre ambos parámetros de la homeostasis de la energía. La identificación de la mutación del gen *ob* en los ratones genéticamente obesos (*ob/ob*) fue un importante avance en este campo. El ratón *ob/ob* acaba padeciendo una obesidad grave con resistencia a la insulina e hiperfagia, así



**Figura 77-4** Sistema fisiológico regulado por la leptina. La elevación o el descenso de las concentraciones de leptina actúan a través del hipotálamo para regular el apetito, el gasto energético y la función neuroendocrina y a través de localizaciones periféricas para influir en sistemas como el inmunitario.

como un metabolismo eficiente (p. ej., engorda aun cuando recibe el mismo número de calorías que sus compañeros de camada delgados). El producto del gen *ob* es el péptido leptina, nombre derivado de la raíz griega *leptos*, que significa delgado. Las células adiposas secretan leptina, que actúa a través del hipotálamo. Su nivel de producción constituye un índice de los depósitos energéticos adiposos (fig. 77-4). Cuando sus niveles son altos, la ingestión de alimentos disminuye y el gasto energético aumenta. Otro ratón mutado, *db/db*, resistente a la leptina, tiene una mutación en el receptor de esta hormona y sufre un síndrome simi-

lar. El gen *ob* existe en el ser humano y se expresa en las células adiposas. Se han descrito varias familias con obesidad mórbida de comienzo precoz debida a mutaciones que inactivan la leptina o su receptor, lo que demuestra la importancia biológica de la leptina en el ser humano. La obesidad en estos individuos comienza poco después del nacimiento, es grave y se acompaña de alteraciones neuroendocrinas. La anomalía más importante es un hipogonadismo hipogonadotrópico, que cede con el aporte sustitutivo de leptina. En el modelo del ratón se observan también hipotiroidismo central y retraso del crecimiento, pero no está claro que estas alteraciones aparezcan asimismo en el déficit humano de leptina. Por el momento no hay pruebas de que las mutaciones o los polimorfismos de los genes de la leptina o su receptor desempeñen una función importante en las formas habituales de obesidad.

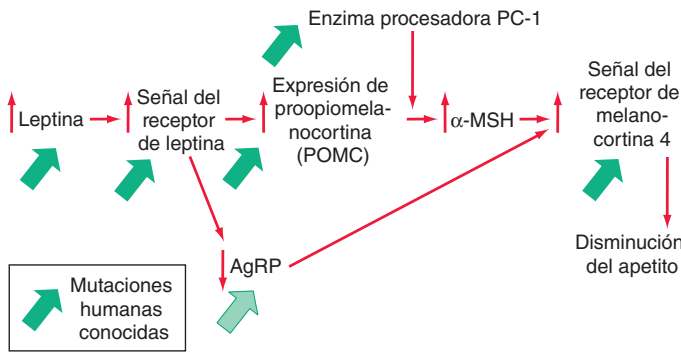
Existen mutaciones de otros genes que también producen obesidad grave en el ser humano (cuadro 77-1) pero todos estos síndromes son raros. Las mutaciones del gen que codifica la proopiomelanocortina (POMC) provocan obesidad grave debida a la falta de síntesis de MSH alfa ( $\alpha$ -MSH), un neuropéptido fundamental que inhibe el apetito actuando sobre el hipotálamo. La ausencia de POMC también induce una insuficiencia suprarrenal secundaria a la falta de corticotropina (ACTH, *adrenocorticotropin hormone*), también piel pálida y cabello rojo se debe a la ausencia de  $\alpha$ -MSH. Por otra parte, parece que las mutaciones de la proenzima convertasa 1 (PC-1) causan obesidad por la imposibilidad de sintetizar  $\alpha$ -MSH a partir de su precursor, el péptido POMC. La  $\alpha$ -MSH se une al receptor de la melanocortina de tipo 4 (MC4R), un receptor hipotalámico esencial que inhibe la ingestión de comida. Al parecer, las mutaciones heterocigotas de dicho receptor explicarían hasta 5% de los casos de obesidad intensa. Los cinco defectos genéticos señalados definen una vía por la cual la leptina (al estimular POMC e incrementar  $\alpha$ -MSH) restringe el consumo de alimentos y limita el peso (fig. 77-5). Los resultados de los estudios de asociación de genoma completo para identificar el locus genético causante de la obesidad en la población general han sido desalentadores. Se han identificado más de 10 loci relacionados con la obesidad, pero en conjunto explican menos del 3% de las variaciones interindividuales en el índice de masa corporal. El nombre que más se repite es el del gen *FTO*, cuya función se desconoce, pero que al igual que muchos de los descritos en fechas recientes, se expresa en el cerebro. Se calcula que el factor hereditario de la obesidad es de 40 a 70%, por lo que es probable que aún deban identificarse muchos de estos loci.

Además de estos genes humanos de la obesidad, los estudios en roedores han revelado otras posibles moléculas que podrían actuar como

**CUADRO 77-1** Algunos genes de la obesidad en los seres humanos y los ratones

Gen	Producto del gen	Mecanismos de la obesidad	En el ser humano	En roedores
<i>Lep (ob)</i>	Leptina, una hormona derivada de la grasa	La mutación impide que la leptina libere señales de saciedad; el encéfalo percibe inanición	Sí	Sí
<i>LepR (db)</i>	Receptor de la leptina	Lo mismo que en el apartado anterior	Sí	Sí
POMC	Proopiomelanocortina, un precursor de varias hormonas y neuropéptidos	La mutación impide la síntesis de hormona estimuladora de los melanocitos (MSH), una señal de saciedad	Sí	Sí
<i>MC4R</i>	Receptor de tipo 4 de la MSH	La mutación impide recibir la señal de saciedad en la MSH	Sí	Sí
AgRP	Péptido similar a agouti, un neuropéptido que se expresa en el hipotálamo	La sobreexpresión inhibe la señal a través de <i>MC4R</i>	No	Sí
PC-1	Convertasa 1 de prohormona, una enzima procesadora	La mutación impide la síntesis de neuropéptido, probablemente de MSH	Sí	No
<i>Fat</i>	Carboxipeptidasa E, una enzima procesadora	Lo mismo que en el apartado anterior	No	Sí
<i>Tub</i>	<i>Tub</i> , una proteína hipotalámica de función desconocida	Disfunción hipotalámica	No	Sí
<i>TrkB</i>	<i>TrkB</i> , un receptor de neurotropina	Hiperfagia debida a un defecto hipotalámico no caracterizado	Sí	Sí





**Figura 77-5** Vía central utilizada por la leptina para regular el apetito y el peso corporal. La leptina induce, por medio de la proopiomelanocortina (POMC), un aumento de producción de hormona estimuladora de los melanocitos alfa ( $\alpha$ -MSH) por las neuronas del hipotálamo. Esta producción requiere la presencia de la enzima procesadora PC-1 (proenzima convertasa 1). La  $\alpha$ -MSH actúa como agonista en los receptores de melanocortina 4, en los que inhibe el apetito, mientras que el neuropéptido AgRP (péptido relacionado con el agouti) actúa como antagonista de dichos receptores. Las flechas color verde oscuro indican las mutaciones causantes de obesidad en el ser humano.

mediadores hipotalámicos de la obesidad o de la delgadez en el ser humano. El gen *tub* codifica un péptido hipotalámico de función desconocida, cuya mutación produce una obesidad de aparición tardía. El gen

*fat* codifica la carboxipeptidasa E, una enzima que interviene en el procesamiento de los péptidos; la mutación de este gen parece producir obesidad por falta de producción de uno o varios neuropéptidos. Las neuronas del núcleo arqueado coexpresan AgRP y NPY. El primero de ellos se opone a la acción de la  $\alpha$ -MSH en los receptores MC4 y su expresión excesiva produce obesidad. En cambio, el ratón con deficiencia en el péptido MCH (cuya administración originaría el consumo de alimentos) es delgado.

Existen varios síndromes humanos complejos con esquemas hereditarios definidos que se vinculan con obesidad (cuadro 77-2). Aunque por el momento no se han definido los genes específicos, es probable que su identificación sirva para aumentar nuestros conocimientos sobre las formas más comunes de obesidad humana. En el síndrome de Prader-Willi, la obesidad coexiste con talla corta, retraso mental, hipogonadismo hipogonadotrópico, hipotonía, manos y pies pequeños, deformidad en boca de pez e hiperfagia. Muchos enfermos tienen supresión en el cromosoma 15 y la menor expresión de la necdina, una proteína señalizante, pudiera ser causa importante de deficiencia en el desarrollo nervioso hipotalámico en dicho trastorno (cap. 62). El síndrome de Bardet-Biedl (BBS, *Bardet-Biedl syndrome*) es un cuadro heterogéneo genéticamente caracterizado por obesidad, retraso mental, retinitis pigmentada, malformaciones renales y cardíacas, polidactilia e hipogonadismo hipogonadotrópico.

Se han identificado al menos 12 loci genéticos, y la mayor parte de las proteínas codificadas forma dos complejos multiproteínicos que participan en la función ciliar y en el transporte intracelular basado en microtúbulos. Evidencia reciente sugiere que las mutaciones podrían alterar el tráfico del receptor de leptina en neuronas hipotalámicas clave, produciendo resistencia a la leptina.

**CUADRO 77-2** Comparación entre los síndromes de obesidad: hipogonadismo y retraso mental

Característica	Síndrome				
	de Prader-Willi	de Laurence-Moon-Biedl	de Ahlstrom	de Cohen	de Carpenter
Hereditaria	Esporádica; dos tercios tienen defecto	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Probablemente autosómica recesiva	Autosómica recesiva
De la estatura	Baja	Normal; a veces baja	Normal; a veces baja	Baja o alta	Normal
De la obesidad	Generalizada Moderada a intensa	Generalizada Comienzo precoz 1-2 años	Troncal Comienzo precoz 2-5 años	Troncal Mitad de la infancia, 5 años	Troncal, glútea
Craneofacial	Diámetro bifrontal estrecho	Sin características distintivas	Sin características distintivas	Puente nasal alto	Acrocefalia
	Ojos almendrados			Paladar ojival	Puente nasal plano
	Estrabismo			Boca abierta	Paladar ojival
	Boca en forma de V Paladar ojival			Surco nasolabial corto	
Extremidades	Manos y pies pequeños Hipotonía	Polidactilia	Sin anomalías	Hipotonía Manos y pies estrechos	Polidactilia Sindactilia Rodilla valga (piernas en X)
Función reproductora	Hipogonadismo primario	Hipogonadismo primario	Hipogonadismo en varones pero no en mujeres	Función gonadal normal o hipogonadismo hipogonadotrópico	Hipogonadismo secundario
Otras	Hipoplasia del esmalte Hiperfagia Tendencia a las rabietas Habla nasal			Pabellones auriculares displásicos Retraso de la pubertad	
Retraso mental	Leve a moderado		Inteligencia normal	Leve	Ligero

## Otros síndromes específicos vinculados a obesidad

**Síndrome de Cushing** Aunque es frecuente que los pacientes obesos tengan obesidad central, hipertensión e intolerancia a la glucosa, no suelen presentar otras características del síndrome de Cushing (cap. 342). Sin embargo, a menudo se contempla un posible diagnóstico de este síndrome. En la obesidad simple puede aumentar la producción de cortisol y sus metabolitos urinarios (esteroides 17OH) pero, a diferencia de lo que ocurre en el síndrome de Cushing, las concentraciones sanguíneas y urinarias de la hormona son normales, tanto en situación basal como en respuesta a la hormona liberadora de corticotropina (CRH, *corticotropin-releasing hormone*) o a la ACTH; la prueba de supresión con 1 mg de dexametasona durante la noche es normal en 90% de los obesos, y en el resto lo es la prueba convencional de supresión con dexametasona en dosis bajas de dos días de duración. La obesidad puede vincularse con la reactivación local de cortisol en la grasa por acción de la deshidrogenasa 1 de 11 $\beta$ -hidroxiesteroide, enzima que transforma la cortisona en cortisol.

**Hipotiroidismo** Cuando se valora obesidad debe considerarse la posibilidad de hipotiroidismo, aunque es una causa poco frecuente; esta enfermedad es fácil de descartar al medir la hormona tirotrópica (TSH, *thyroid-stimulating hormone*). Gran parte del aumento de peso del hipotiroidismo se debe al mixedema (cap. 341).

**Insulinoma** Los pacientes con insulinoma suelen engordar a consecuencia de la sobrealimentación que realizan para evitar los síntomas de la hipoglucemia (cap. 345). El aumento de sustrato, junto con los altos niveles de insulina, estimulan el almacenamiento de energía en forma de grasa. Aunque este fenómeno puede ser importante en algunos casos, en la mayor parte tiene una importancia sólo relativa.

**Craneofaringioma y otros trastornos que afectan al hipotálamo** Ya se deban a tumores, a traumatismos o a inflamaciones, las alteraciones funcionales de los sistemas hipotalámicos que controlan las sensaciones de saciedad y de hambre y el gasto energético pueden ocasionar distintos grados de obesidad (cap. 339). No es frecuente, sin embargo, identificar una base anatómica concreta que justifique estos trastornos. Es probable que las alteraciones sutiles del hipotálamo sean una causa más frecuente de obesidad de lo que permiten confirmar las técnicas con que hoy se cuenta. La hormona del crecimiento (GH, *growth hormone*), que posee actividad lipolítica, disminuye en la obesidad y aumenta con el adelgazamiento. A pesar de los bajos niveles de hormona de crecimiento, la producción de factor de crecimiento tipo insulina I (IGF, *insulin-like growth factor*) (somatomedina) es normal, lo que indica que la supresión de la GH es una respuesta compensadora al aumento del aporte nutritivo.

## Patogenia de la obesidad habitual

La obesidad puede deberse al aumento del consumo de energía, a la disminución de su gasto, o a una combinación de ambos factores. Por tanto, el estudio de la obesidad debe incluir mediciones de ambos parámetros. Sin embargo, resulta casi imposible llevar a cabo mediciones directas y exactas del aporte energético en personas que llevan una vida normal. En concreto, que los obesos tienden a minusvalorar sus ingestas. Desde hace poco tiempo es posible realizar mediciones del gasto energético crónico, para lo que se usa agua doblemente marcada o cámaras metabólicas. En las personas con peso y composición corporal estables, la ingesta de energía es igual a su consumo. Por tanto, estas técnicas permiten determinar la ingesta de energía en personas que hacen una vida normal. En la obesidad crónica, el nivel del gasto energético es distinto durante la obesidad establecida, en los periodos de aumento o pérdida de peso, y en los estados preobesidad y posobesidad. Los estudios que no tienen en cuenta este fenómeno son difíciles de interpretar.

Existe un interés creciente por el concepto de “punto de ajuste” del peso corporal. Esta idea se basa en los mecanismos fisiológicos centrados en torno a un sistema de sensores del tejido adiposo, que reflejan el estado de los depósitos de grasa, y un receptor o “adipostato”, situado en los centros hipotalámicos. Cuando los depósitos de grasa se vacían, la señal emitida por el adipostato es baja y el hipotálamo responde estimulando el hambre y disminuyendo el gasto energético para conservar la energía. Al contrario, cuando los depósitos de grasa son abundantes, la

señal aumenta y el hipotálamo responde disminuyendo el hambre e incrementando el gasto energético. El reciente descubrimiento del gen *ob* y de su producto, la leptina, y el gen *db*, cuyo producto es el receptor de leptina, proporcionan una base molecular a este concepto fisiológico (véase antes en el presente capítulo).

## ¿Cuál es el consumo de alimentos en la obesidad (comen los obesos más que los delgados)?

Esta cuestión es origen de muchos debates, originados en parte por las dificultades metodológicas de la medición de la ingesta alimenticia. Muchas personas obesas creen comer pequeñas cantidades de alimentos, afirmación a menudo corroborada por los resultados de los cuestionarios sobre consumo de alimentos. Sin embargo, hoy se sabe que el gasto energético medio aumenta a medida que lo hace la obesidad, sobre todo porque la masa de tejido magro metabólicamente activo también se incrementa con la obesidad. Teniendo en cuenta las leyes de la termodinámica, las personas obesas deben comer más que la media de las personas delgadas para mantener su mayor peso. Sin embargo, puede suceder que un grupo de individuos predispuestos a la obesidad lleguen a ser obesos sin que al principio aumenten su consumo calórico absoluto.

## ¿Cuál es el estado del gasto energético en la obesidad?

Cuando se mide en personas con un peso estable, el promedio de gasto energético diario total es mayor en los obesos que en los delgados. Sin embargo, este gasto disminuye a medida que lo hace el peso, en parte debido a la pérdida de masa corporal magra y la disminución de la actividad nerviosa simpática. Cuando alcanzan un peso casi normal y lo mantienen durante cierto tiempo, el gasto energético de (algunos) obesos es menor que el de (algunos) individuos delgados. Los pacientes que presentan obesidad durante la lactancia o la infancia tienen, en general, un índice de gasto energético en reposo menor que el de los niños que permanecen delgados.

La base fisiológica de los distintos índices del gasto energético (para un peso corporal y un nivel de consumo energético determinados) sigue siendo prácticamente desconocida. En algunas poblaciones (aunque no en todas), una mutación del receptor adrenérgico  $\beta_3$  humano podría asociarse a un mayor riesgo de obesidad o de resistencia a la insulina.

Un componente descrito de la termogénesis, denominado *termogénesis de la actividad sin ejercicio* (NEAT, *nonexercise activity thermogenesis*), que establece la relación con la obesidad. Se trata de la termogénesis que acompaña a las actividades físicas distintas del ejercicio voluntario, como las de la vida diaria, la agitación nerviosa, las contracciones musculares espontáneas y la conservación de la postura. La NEAT es la causa de dos terceras partes del aumento de gasto energético diario inducido por la sobrealimentación. La amplia variación del depósito de grasa observada en las personas sobrealimentadas depende del grado de NEAT inducida. Se desconocen la base molecular y la regulación de la termogénesis de la actividad sin ejercicio.

## La leptina en la obesidad típica

La gran mayoría de las personas obesas tiene niveles altos de leptina, pero no mutaciones de ella ni de su receptor. Por tanto, se podría pensar en forma de “resistencia funcional a la leptina”. Los datos según los cuales algunas personas producen menos leptina por unidad de masa grasa que otras o que tienen una forma de déficit relativo de leptina que predispone a la obesidad son, por el momento, contradictorios. No se ha establecido el mecanismo de resistencia a la leptina ni si es posible superar dicha resistencia elevando las concentraciones de la sustancia. Algunos datos indican que quizá la leptina no atraviese con facilidad la barrera hematoencefálica cuando sus niveles aumentan.

Estudios en animales han generado datos de que los inhibidores de las señales de leptina, como SOCS3 y PTP1b, intervienen en el estado de resistencia a ella.

## ■ CONSECUENCIAS PATOLÓGICAS DE LA OBESIDAD

(Véase también cap. 78.) La obesidad tiene graves efectos adversos en la salud. Se asocia con el incremento en la cifra de mortalidad, y hay un aumento de 50 a 100% en el riesgo de muerte de todos los orígenes, en comparación con los sujetos de peso normal, más bien por causas car-

diovasculares. La obesidad y el sobrepeso en conjunto constituyen la segunda causa de muerte evitable en Estados Unidos, y cada año cobran la vida de más de 300 000 personas. Los índices de mortalidad aumentan conforme lo hace la obesidad, si en particular se acompaña de un aumento de la grasa intraabdominal (véase antes en este capítulo). La esperanza de vida de una persona moderadamente obesa puede acortarse dos a cinco años, y un varón de 20 a 30 años con  $BIM >45$  puede perder 13 años de vida. También se puede observar que el grado en que la obesidad afecta sistemas orgánicos en particular es influida por genes de susceptibilidad que varían en la población.

### Resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2

La hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina son características dominantes de la obesidad, aumentan con el incremento de peso y disminuyen con el adelgazamiento (cap. 242). La resistencia a la insulina está más ligada a la grasa intraabdominal que a los depósitos en otros lugares. Durante años se buscó el vínculo molecular entre la obesidad y la resistencia a la insulina, y los principales factores investigados fueron: 1) la propia insulina, que induciría la regulación a la baja de su receptor, 2) los ácidos grasos libres, que se encuentran en mayores concentraciones y son capaces de alterar la acción de la insulina, 3) acumulación de lípidos en el interior de la célula y 4) péptidos circulantes de diversos tipos producidos por los adipocitos, que incluyen las citocinas  $TNF-\alpha$  y la interleucina 6, RBP4 y las “adipocinas” adiponectina y resistina que tienen expresión alterada en adipocitos de individuos obesos y que pueden modificar la acción de la insulina. Los mecanismos adicionales son la obesidad relacionada con inflamación, lo que incluye la infiltración de macrófagos en tejidos, incluida la grasa así como la inducción de la respuesta del retículo endoplásmico a la tensión fisiológica, que puede ocasionar resistencia a la acción de la insulina en las células.

Pese a la resistencia casi universal a la insulina, la mayoría de los obesos no padece diabetes, lo que indica que para que ésta aparezca se requiere una interacción entre la resistencia a la insulina provocada por la diabetes y otros factores que predisponen a la enfermedad, como la alteración de la secreción de la hormona (cap. 344). Sin embargo, la obesidad es un factor de riesgo importante para la diabetes y hasta 80% de los pacientes con diabetes tipo 2 es obeso. La pérdida de peso, incluso en cantidad moderada, aumenta la sensibilidad a la insulina y, a menudo, mejora el control de la diabetes.

### Trastornos de la reproducción

Los trastornos que afectan al eje reproductor se vinculan con obesidad tanto en los varones como en las mujeres. El hipogonadismo masculino se vincula con un aumento del tejido adiposo, que muchas veces se distribuye según un modelo más bien femenino. En los varones con  $>160\%$  del peso ideal, las concentraciones de testosterona plasmática y globulina ligadora de hormonas sexuales (SHBG, *sex hormone-binding globulin*) suelen ser bajas, mientras que los niveles de estrógenos (procedentes de la conversión de los andrógenos suprarrenales en el tejido adiposo) aumentan (cap. 346); en estos casos puede observarse ginecomastia. No obstante, la mayoría de los pacientes conserva la masculinización, la libido, la potencia y la espermatogénesis. En los varones con obesidad mórbida, con un peso superior a 200% sobre el ideal, puede disminuir la testosterona libre.

Desde hace mucho tiempo la obesidad se vincula con alteraciones menstruales en las mujeres, ante todo en aquellas que presentan depósitos de grasa predominantes en la mitad superior del cuerpo (cap. 347). Los datos más habituales consisten en aumento de la producción de andrógenos, disminución de la SHBG e incremento de la conversión periférica de andrógenos en estrógenos. La mayoría de las mujeres obesas con oligomenorrea padece un síndrome de ovario poliquístico (PCOS, *polycystic ovarian syndrome*), con anovulación e hiperandrogenismo ovárico; 40% de las mujeres con PCOS es obeso. La mayoría de las mujeres no obesas con este síndrome muestran resistencia a la insulina, lo cual indica que dicha resistencia, la hiperinsulinemia, o la combinación de ambas, son la causa o contribuyen a la fisiopatología ovárica del PCOS, tanto en obesas como en delgadas. En mujeres obesas con PCOS, el adelgazamiento o el tratamiento con fármacos que sensibilizan a la insulina suele restablecer la menstruación normal. El aumento de la conversión de androstenediona en estrógenos, que es más importante en las

mujeres con obesidad de la mitad inferior del cuerpo, podría contribuir a la mayor incidencia de cáncer uterino de posmenopáusicas obesas.

### Enfermedad cardiovascular

El estudio de Framingham reveló que la obesidad era un factor de riesgo independiente para la incidencia de enfermedad cardiovascular [cardiopatía isquémica, accidente apopléjico e insuficiencia cardíaca congestiva (CHF, *congestive heart failure*)] durante 26 años, tanto en varones como en mujeres. El índice cintura:cadera podría ser el mejor factor de predicción de este riesgo. Cuando se relacionan con la obesidad los efectos adicionales de la hipertensión y de la intolerancia a la glucosa, el efecto adverso de aquélla se hace aún más evidente. El efecto de la obesidad en la mortalidad cardiovascular femenina puede verse ya con valores de BMI de tan sólo 25. La obesidad, sobre todo, el depósito de grasa en el abdomen, se acompaña de un perfil de lípidos aterógeno; también hay un mayor nivel del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low-density lipoprotein*), de lipoproteínas de muy baja densidad y de triglicéridos, y disminución en los niveles de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad y menores niveles de la adiponectina, adipocina con propiedad protectora de vasos (cap. 356). La obesidad se asocia también a hipertensión. Para medir la presión arterial en los obesos hay que utilizar manguitos de gran tamaño, con el fin de evitar lecturas falsamente altas. La hipertensión inducida por la obesidad se asocia con un aumento de la resistencia periférica y del gasto cardíaco, con un incremento del tono del sistema nervioso central, con una mayor sensibilidad a la sal y con la retención de ésta mediada por la insulina; a menudo responde a un moderado adelgazamiento.

### Neumopatía

La obesidad se puede acompañar de diversas anomalías pulmonares; incluyen disminución de la distensibilidad de la pared torácica, mayor trabajo de respiración, incremento de la ventilación por minuto por aumento del metabolismo y disminución de la capacidad residual funcional y del volumen de reserva espiratorio (cap. 252). La obesidad profunda puede acompañarse de apnea hipóxica obstructiva y del síndrome de “hipoventilación por obesidad” en que hay disminución de las respuestas de la respiración hipóxica e hipercápnica (cap. 264). La apnea hipóxica puede ser obstructiva (la más común), central o mixta y acompaña a la hipertensión. El adelgazamiento (10 a 20 kg) suele producir una mejoría considerable, como sucede con las pérdidas de peso importantes que siguen a la derivación gástrica o a la cirugía restrictiva. También se ha utilizado, con cierto éxito, la presión positiva continua en las vías de la respiración.

### Enfermedades hepato biliares

La obesidad con frecuencia se relaciona con hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD, *nonalcoholic fatty liver disease*). La infiltración de grasa hepática en casos de NAFLD puede progresar en un subgrupo de esteatohepatitis inflamatoria no alcohólica (NASH, *nonalcoholic steatohepatitis*) y con menos frecuencia a cirrosis y carcinoma hepatocelular. Se ha observado que la esteatosis mejora después de la pérdida de peso, como consecuencia de regímenes dietéticos o cirugía bariátrica. Es poco claro el mecanismo de esta asociación. La obesidad se vincula con aumento de la secreción biliar de colesterol, supersaturación de la bilis y con mayor incidencia de cálculos biliares, ante todo de colesterol (cap. 311). La incidencia de cálculos biliares sintomáticos es seis veces mayor en las personas con peso superior a 50% del ideal. Paradójicamente, el ayuno aumenta la supersaturación de la bilis, por reducir el componente fosfolipídico. La colecistitis inducida por el ayuno es una complicación de las dietas extremas.

### Cáncer

La obesidad en varones conlleva una cifra mayor de mortalidad por cáncer, incluido el de esófago, colon, recto, páncreas, hígado y próstata; la obesidad en mujeres se asocia con una cifra mayor de mortalidad por cáncer de vesícula biliar, conductos biliares, mamas, endometrio, cuello uterino y ovarios. Algunas de estas últimas neoplasias quizá dependan de las cifras mayores de conversión de la androstenediona en estrona en tejido adiposo de obesos. Otros posibles mecanismos son aquellos en los que las concentraciones de hormonas están relacionadas con el estado nutricional, lo que incluye la insulina, leptina, adiponectina e IGF-I. En



fechas recientes se calculó que la obesidad es la causa de 14% de los fallecimientos por cáncer en varones y de 20% de mujeres en Estados Unidos.

### Enfermedades óseas, articulares y cutáneas

La obesidad se relaciona con un mayor riesgo de artrosis, lo que sin duda se debe, en parte, al traumatismo que suponen el sobrepeso añadido y la incorrecta alineación articular. La prevalencia de gota podría ser también mayor (cap. 333). Entre los problemas cutáneos vinculados a la obesidad se encuentran la acantosis nigricans, manifestada por oscurecimiento y engrosamiento de los pliegues cutáneos del cuello, codos y espacios interfalángicos dorsales. La acantosis refleja la gravedad de la resistencia a la insulina subyacente y disminuye con el adelgazamiento. La fragilidad de la piel puede aumentar, ante todo en los pliegues, con el consiguiente mayor riesgo de infecciones por hongos o levaduras. Por último, en los obesos es mayor la estasis venosa.

### LECTURAS ADICIONALES

BOCHUKOVA EG et al: Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity. *Nature* 463:666, 2010

CECIL JE et al: An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children. *N Engl J Med* 359:2558, 2008

FISHER FM et al: Obesity is an FGF21 resistant state. *Diabetes* 59:2781, 2010

FROY O: Metabolism and circadian rhythms—Implications for obesity. *Endocr Rev* 31:1, 2010

MISRA A, KHURANA L: Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *J Clin Endocrinol Metab* 93:S9, 2008

MORTON GJ et al: Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 443:289, 2006

VIRTANEN KA et al: Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med* 360:1518, 2009

WALTERS RG et al: A new highly penetrant form of obesity due to deletions on chromosome 16p11.2. *Nature* 463:671, 2010

ZOBEL DP et al: Variants near MC4R are associated with obesity and influence obesity-related quantitative traits in a population of middle-aged people: Studies of 14,940 Danes. *Diabetes* 58:757, 2009

## CAPÍTULO 78

# Valoración y tratamiento de la obesidad

Robert F. Kushner

En la actualidad se ha clasificado a más de 66% de los adultos estadounidenses como personas con sobrepeso u obesas y la prevalencia de obesidad muestra un incremento rápido en gran parte de los países industrializados. Hay un número cada vez mayor de niños y adolescentes obesos, lo cual denota que las tendencias actuales se acelerarán con el paso del tiempo. La obesidad está relacionada con múltiples problemas de salud, incluidos hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemia, artropatías degenerativas y algunos cánceres. Por lo anterior, es importante que los médicos identifiquen, valoren y traten a personas obesas y también a las que tienen problemas coexistentes.

### ■ VALORACIÓN

Los médicos deben tratar de identificar sistemáticamente la obesidad en todos los adultos y brindar orientación para la pérdida sostenida de peso. Las cinco etapas principales para valorar la obesidad que se describirán, incluyen: 1) interrogatorio centrado en la obesidad; 2) exploración física para conocer el grado y tipo de ella; 3) problemas coexistentes; 4) nivel de condición física, y 5) disposición de la persona para aceptar y practicar cambios en su estilo de vida.

#### Interrogatorio centrado en la obesidad

Los datos del interrogatorio deben obtenerse de la respuesta a seis preguntas:

- ¿Qué factores contribuyen a la obesidad del paciente?
- ¿En qué forma la obesidad afecta la salud del individuo?
- ¿Cuál es el nivel de riesgo del sujeto, proveniente de la obesidad?

- ¿Cuáles son los objetivos y expectativas del paciente?
- ¿La persona está motivada para comenzar un programa de control y conservación del peso?
- ¿Qué tipo de ayuda necesita el paciente?

La mayor parte de los casos de obesidad se atribuye a características conductuales que modifican los perfiles de alimentación y actividad física, pero en el interrogatorio se pueden identificar causas secundarias que obligan a una valoración más detenida. Entre los trastornos por considerar están el síndrome de ovario poliquístico, el hipotiroidismo, el síndrome de Cushing y la enfermedad hipotalámica. También se debe considerar el incremento ponderal por fármacos; entre sus causas frecuentes están los antidiabéticos (insulina, sulfonilureas, tiazolidinedionas); hormonas esteroideas; psicotrópicos; estabilizadores del estado de ánimo (litio); antidepresivos (tricíclicos, inhibidores de monoaminooxidasa, paroxetina, mirtazapina) y antiepilépticos (valproato, gabapentina, carbamazepina). Otros fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos y los antagonistas del calcio pueden ocasionar edema periférico, pero no incrementan la cantidad de grasa corporal. La información sobre la alimentación habitual y la actividad física del sujeto permite detectar factores que contribuyen a la génesis de la obesidad, además de identificar los comportamientos a los que se orientará el tratamiento; este tipo de información se obtiene mejor por empleo de un cuestionario, en combinación con una entrevista.

#### Índice de masa corporal (BMI) y circunferencia abdominal

Tres datos antropométricos clave son importantes para valorar el grado de obesidad: peso, talla y circunferencia abdominal. El índice de masa corporal (BMI, *body mass index*) se calcula a partir del peso (kg)/talla (m)<sup>2</sup> o el peso en libras/talla en pulgadas elevada al cuadrado  $\times 703$  para clasificar el estado ponderal y el riesgo de enfermedades (cuadros 78-1 y 78-2). El BMI se utiliza porque con él se obtiene una estimación de la grasa corporal y está vinculado con el peligro de enfermedades. En la región de Asia y el Pacífico se han propuesto cifras límite de BMI menores en relación con el sobrepeso y la obesidad, porque la población de esa área al parecer muestra mayor peligro de sufrir trastornos relacionados con anormalidades de glucosa y lípidos, con pesos corporales menores.

El exceso de grasa abdominal, valorado por la medición de la circunferencia abdominal o cociente cintura/cadera se relaciona de manera independiente con un mayor peligro de diabetes mellitus y de enfermedades cardiovasculares. La medición de la circunferencia mencionada

**CUADRO 78-1** Tabla de índice de masa corporal [BMI, *body mass index*]

BMI	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35		
<b>Estatura (cm)</b>	<b>Peso (kg)</b>																		
147	41	44	45	48	50	52	54	56	59	61	63	65	67	60	72	73	76		
150	43	45	47	49	52	54	56	58	60	63	65	67	69	72	74	76	78		
152	44	46	49	51	54	56	58	60	63	65	67	69	72	74	76	79	81		
155	45	48	50	53	55	58	60	62	65	67	69	72	74	77	79	82	84		
157	47	49	52	54	57	59	62	64	67	70	72	74	77	79	82	84	87		
160	49	51	54	56	59	61	64	66	69	72	74	77	79	82	84	87	80		
163	50	53	55	58	61	64	66	68	71	74	77	79	82	84	87	89	93		
165	52	54	57	60	63	65	68	71	73	76	79	82	84	87	90	93	95		
168	54	56	59	62	64	67	70	73	76	78	81	84	87	90	93	95	98		
170	55	58	61	64	66	69	72	75	78	81	84	87	90	93	96	98	101		
173	57	59	63	65	68	72	74	78	80	83	86	89	92	95	98	101	104		
175	58	61	64	68	70	73	77	80	83	86	89	92	95	98	101	104	107		
178	60	63	66	69	73	76	79	82	85	88	92	95	98	101	104	107	110		
180	62	65	68	71	75	78	81	84	88	91	94	98	101	104	107	110	113		
183	64	67	70	74	77	80	83	87	90	93	97	100	103	107	110	113	117		
185	65	68	72	75	79	83	86	89	93	96	99	103	107	110	113	117	120		
188	67	70	74	78	81	84	88	92	95	99	102	106	109	113	116	120	123		
191	69	73	76	80	83	87	91	94	98	102	105	109	112	116	120	123	127		
193	71	74	78	82	86	89	93	97	100	104	108	112	115	119	123	127	130		
<b>BMI</b>	<b>36</b>	<b>37</b>	<b>38</b>	<b>39</b>	<b>40</b>	<b>41</b>	<b>42</b>	<b>43</b>	<b>44</b>	<b>45</b>	<b>46</b>	<b>47</b>	<b>48</b>	<b>49</b>	<b>50</b>	<b>51</b>	<b>52</b>	<b>53</b>	<b>54</b>
147	78	80	82	84	87	89	91	93	95	98	100	102	104	106	108	111	112	115	117
150	81	83	85	88	90	92	94	96	98	101	103	105	108	110	112	114	117	119	121
152	83	86	88	90	93	95	98	100	102	104	107	109	111	113	116	118	121	123	125
155	86	88	91	93	96	98	102	103	105	108	110	112	115	117	120	122	125	127	129
157	89	92	94	97	102	102	104	107	109	112	114	116	119	121	124	126	129	131	134
160	92	94	97	100	102	105	108	110	112	115	117	120	122	126	128	130	133	136	138
163	95	98	100	103	105	108	111	113	116	119	121	124	127	130	132	134	137	140	143
165	98	101	103	106	109	112	114	117	120	122	125	128	131	133	136	139	142	144	147
168	101	104	107	109	112	115	118	121	123	126	129	132	135	137	140	143	146	149	152
170	104	107	110	113	116	118	122	124	127	130	133	136	139	142	145	147	150	153	156
173	107	110	113	116	119	122	125	128	131	134	137	140	143	146	149	152	155	158	161
175	110	113	117	119	122	126	129	132	135	139	141	144	147	150	153	156	160	163	166
178	113	117	120	123	126	129	132	136	139	142	145	148	151	155	158	161	164	168	171
180	117	120	123	127	130	133	137	140	143	146	149	153	156	159	162	166	169	172	175
183	120	123	127	130	133	137	140	143	147	150	153	157	160	164	167	170	174	177	180
185	123	127	131	134	137	141	144	147	151	154	158	161	165	168	171	175	178	182	185
188	127	130	134	137	141	145	148	151	155	159	162	166	169	173	176	180	183	187	191
191	130	134	137	141	145	148	152	156	159	163	166	170	174	177	181	185	188	192	196
193	134	138	142	145	149	152	156	160	164	167	171	175	179	182	186	190	193	198	201

**CUADRO 78-2** Clasificación del estado ponderal y riesgos de enfermedades

	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Clase de obesidad	Riesgo de enfermedad
Peso deficiente	<18.5		
Peso normal (sano)	18.5–24.9		
Sobrepeso	25.0–29.9		Aumenta
Obesidad	30.0–34.9	I	Alto
Obesidad	35.0–39.9	II	Muy alto
Obesidad extrema	≥40	III	Extraordinariamente alto

**Fuente:** Con autorización de National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute: *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1998.

puede indicarnos indirectamente la cantidad de tejido adiposo en vísceras y debe realizarse en el plano horizontal por encima de la cresta iliaca. (cuadro 78-3).

### Condición física

Algunos estudios prospectivos han demostrado que la condición física, que se conoce a través de las respuestas de cuestionarios o que se mide con el ejercicio máximo en una prueba de esfuerzo, es un elemento de predicción importante de mortalidad de todas las causas, independientemente del BMI y la composición corporal. Las observaciones destacan la importancia del interogatorio en cuanto a ejercicio durante la exploración, y también destaca que la actividad física es uno de los elementos utilizados en el tratamiento.

### Cuadros patológicos relacionados con la obesidad

La valoración de cuadros coexistentes debe basarse en los síntomas iniciales, factores de riesgo y sospecha por parte del médico. Es importante

**CUADRO 78-3** Valores específicos de etnias en la circunferencia abdominal

Grupo étnico	Circunferencia abdominal
Europeos	
Varones	>94 cm (37 pulg)
Mujeres	>80 cm (31.5 pulg)
Asiáticos meridionales y chinos	
Varones	>90 cm (35 pulg)
Mujeres	>80 cm (31.5 pulg)
Japoneses	
Varones	>85 cm (33.5 pulg)
Mujeres	>90 cm (35 pulg)
Etnias de Sudamérica y América Central	Utilizar las recomendaciones de los asiáticos septentrionales hasta que se cuente con datos más específicos
Africanos de países subsaharianos	Utilizar datos de europeos hasta que se cuente con datos más específicos
Poblaciones de la zona oriental del Mediterráneo y Cercano Oriente (Arabia)	Utilizar datos de europeos hasta que se cuente con datos más específicos

**Fuente:** Con autorización de KGMM Alberti et al para el IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 366:1059, 2005.

**CUADRO 78-4** Órganos y sistemas afectados por la obesidad

<b>Aparato cardiovascular</b>	<b>Aparato respiratorio</b>
Hipertensión	Disnea
Insuficiencia cardíaca congestiva	Apnea obstructiva del sueño
Corazón pulmonar	Síndrome de hipoventilación
Varices	Síndrome de Pickwick
Embolia pulmonar	Asma
Arteriopatía coronaria	<b>Vías gastrointestinales</b>
<b>Sistema endocrino</b>	Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Síndrome metabólico	Hepatopatía grasa no alcohólica
Diabetes mellitus	Colelitiasis
Dislipidemia	Hernias
Síndrome de ovario poliquístico	Cáncer del colon
<b>Aparato locomotor</b>	<b>Vías genitourinarias</b>
Hiperuricemia y gota	Incontinencia por esfuerzo
Inmovilidad	Glomerulopatía por obesidad
Osteoartritis (rodillas y caderas)	Hipogonadismo (varón)
Lumbalgia	Cáncer de mama y cuello uterino
Síndrome de túnel del carpo	Complicaciones del embarazo
<b>Esfera psicológica</b>	<b>Sistema nervioso</b>
Depresión/baja autoestima	Accidente cerebral vascular
Perturbaciones de la imagen corporal	Hipertensión intracraneal idiopática
Estigmatización social	Meralgia parestésica
<b>Integumentos</b>	Demencia
Estrías gravídicas	
Hiperpigmentación de piernas por estasis	
Linfedema	
Celulitis	
Intertrigo, ántrax	
Acantosis nigricans	
Acrocordón	
Hidradenitis (hidrosadenitis) supurada	

realizar a todos los sujetos un grupo de pruebas analíticas, que midan los lípidos en el ayuno (concentraciones de lípidos totales, lipoproteínas de baja densidad [LDL, *low-density lipoproteins*] y lipoproteínas de alta densidad [HDL, *high-density lipoproteins*] y triglicéridos), glucemia, desde la primera entrevista, junto con medición de la presión arterial. En el **cuadro 78-4** se incluyen los síntomas y las enfermedades que guardan relación directa o indirecta con la obesidad. La situación varía con cada persona, pero el número y gravedad de los trastornos coexistentes, que son específicos de órganos, por lo regular aumentan conforme lo hacen los niveles de obesidad.

Los sujetos con un riesgo absoluto altísimo incluyen: aquellos con cardiopatía coronaria corroborada; presencia de otras enfermedades ateroscleróticas, como arteriopatías periféricas; aneurisma en aorta abdominal y enfermedad sintomática de arteria carótida; diabetes mellitus y apnea del sueño.

### Valoración de la aceptación del paciente para cambiar

Cualquier intento de iniciar cambios en el estilo de vida, si el paciente no está preparado para ello, ocasiona frustraciones y puede entorpecer

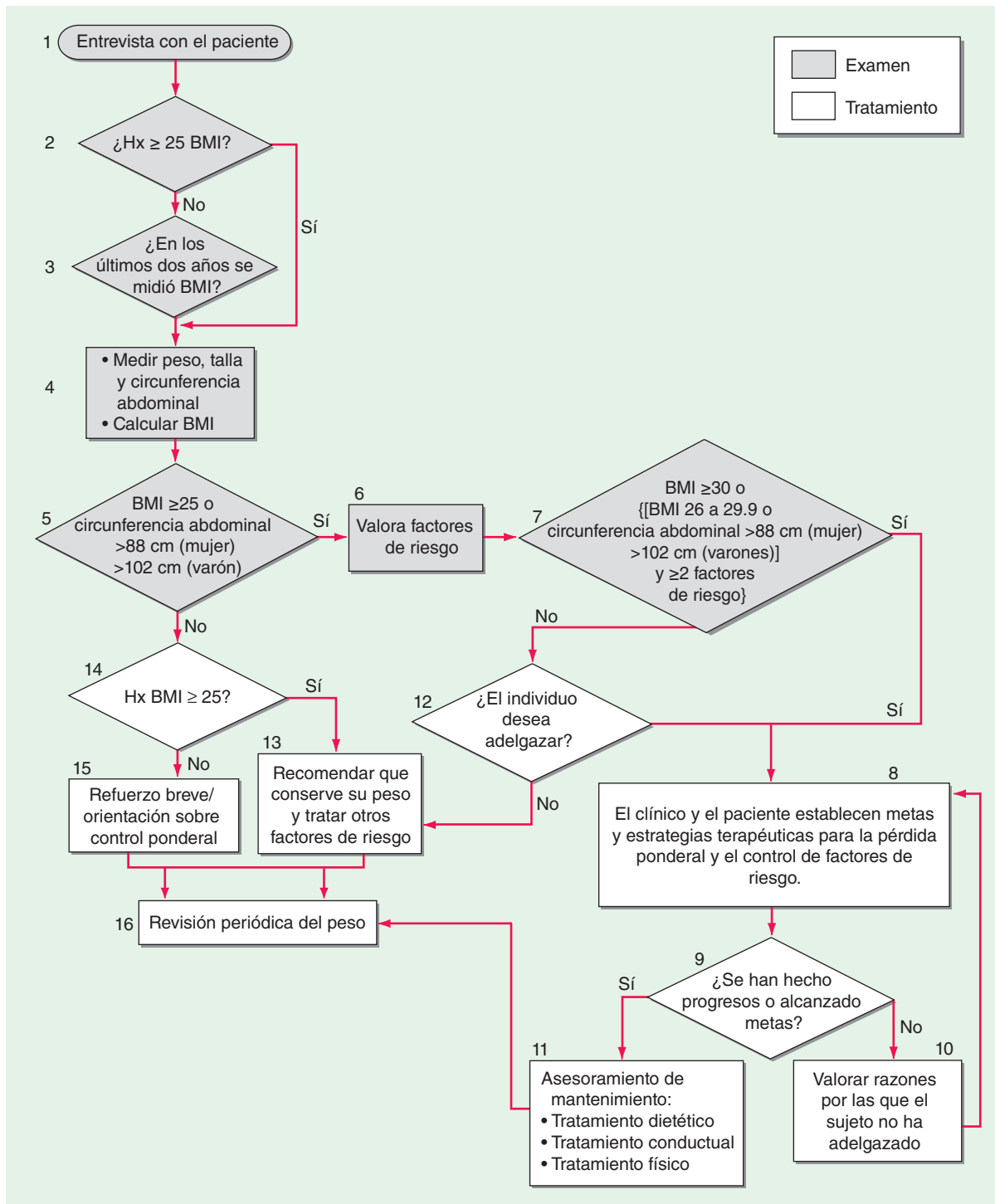


futuros intentos de adelgazamiento. La valoración incluye motivación y apoyo del paciente, hechos estresantes, estado psiquiátrico, disponibilidad y limitaciones cronológicas y carácter apropiado de objetivos y expectativas. La buena disposición debe considerarse como el equilibrio de dos fuerzas contrarias: 1) motivación, es decir, deseo del paciente de cambiar y 2) resistencia, o renuencia a cualquier cambio.

Un método útil para valorar la buena disposición es “centrar” el interés y confianza del paciente para cambiar, en una escala numérica. Con esta técnica se pide al individuo que cuantifique su nivel de interés y confianza en una escala del cero al 10, en que el cero señala que no es tan importante (o no hay confianza) y el 10 indica gran importancia o confianza de perder peso para ese momento. Tal ejercicio permite definir la aptitud para cambiar y también sienta las bases para diálogos futuros.

**TRATAMIENTO** Obesidad

**OBJETIVO DEL TRATAMIENTO** El objetivo principal del tratamiento es mejorar los cuadros coexistentes provenientes de la obesidad y aminorar el peligro de que surjan en el futuro. La información obtenida del interrogatorio, de la exploración física y de estudios diagnósticos se utiliza para valorar el riesgo y elaborar un plan de tratamiento (fig. 78-1). El estado de riesgo, las expectativas y los recursos disponibles son elementos que influyen en el nivel de la intensidad para tratar al paciente y las modalidades que se utilizarán. El tratamiento de la obesidad siempre comienza con modificaciones



**Figura 78-1** Algoritmo para el tratamiento de la obesidad. El algoritmo es útil solamente en la valoración de individuos con sobrepeso y obesos y las decisiones ulteriores basadas en la misma. No incluye la valoración global inicial de otros trastornos que a veces el médico desea realizar. Hx, datos de anamnesis. (National,

Heart, Lung, and Blood Institute: Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report. Washington, DC, US Department of Health and Human Services, 1998.)

## CUADRO 78-5 Guía para la selección de tratamiento

Tratamiento	Categoría de BMI				
	25-26.9	27-29.9	30-35	35-39.9	≥40
Dieta, ejercicio, tratamiento conductual	Si hay enfermedades coexistentes	Si hay enfermedades coexistentes	+	+	+
Farmacoterapia		Si hay enfermedades coexistentes	+	+	+
Cirugía				Si hay enfermedades coexistentes	+

Fuente: Con autorización de *National Heart, Lung, and Blood Institute, North American Association for the Study of Obesity* (2000).

del estilo de vida y puede incluir farmacoterapia o cirugía, según la categoría de riesgo basada en BMI (cuadro 78-5). Un objetivo realista es la pérdida ponderal inicial de 10%, en un lapso de seis meses.

**CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA** Para el cuidado de la obesidad hay que prestar atención a tres elementos esenciales del estilo de vida: costumbres alimentarias, actividad física y modificación conductual. La obesidad es fundamentalmente una enfermedad de desequilibrio energético, y por ello todos los pacientes deben aprender cómo y cuándo conseguir energía (dieta); la forma en que se gasta la energía y el momento idóneo (actividad física), y el modo de incorporar dicha información en las actividades diarias (tratamiento conductual). Los cambios en el estilo de vida originan una disminución moderada de peso (3 a 5 kg) si se comparan con las medidas usuales de cuidado o con no tener tratamiento.

**Dieta como tratamiento** El objetivo principal de una dieta es disminuir el consumo global de calorías. La NHLBI (*The National Heart, Lung and Blood Institute*) recomienda iniciar el tratamiento con una disminución de 500 a 1 000 kcal/día en comparación con el consumo habitual de la persona; esta disminución es congruente con el objetivo de perder de 0.5 a 1 kg de peso por semana. La disminución del consumo calórico se acompaña de sugerencias para sustituir o usar alternativas en la dieta. Entre los ejemplos estarían consumir porciones más pequeñas; comer más frutas y verduras; comer más cereales integrales, escoger cortes de carnes menos grasos y productos lácteos descremados, restringir alimentos fritos y otras grasas y aceites adicionados e ingerir agua sola en vez de bebidas calóricas. Es importante que la orientación dietética siempre se enfoque al propio paciente y que los objetivos sean prácticos, reales y alcanzables.

La composición de macronutrientes de la dieta varía dependiendo de la preferencia y el estado clínico del paciente. Es posible aplicar al tratamiento de la persona con sobrepeso u obesidad las *U.S. Department of Agriculture Dietary Guidelines for Americans* de 2005 (cap. 73) que se centran en la búsqueda de salud y disminución de riesgos. Las recomendaciones incluyen mantener una alimentación en la cual abunden cereales integrales, frutas, verduras y fibra vegetal, consumir dos raciones (8 onzas) de pescado con abundantes ácidos omega 3 por semana; disminuir la cantidad de sodio a menos de 2 300 mg/día; consumir tres tazas de leche (o el equivalente de productos lácteos con poca grasa o descremados) al día; limitar el consumo de colesterol a menos de 300 mg/día y hacer que el consumo de grasas totales aporte 20 a 35% de las calorías diarias, y el de grasas saturadas, menos de 10% de dichas calorías. La aplicación de estas recomendaciones con objetivos calóricos específicos pueden encontrarse en el portal [www.mypyramid.gov](http://www.mypyramid.gov). El folleto revisado *Dietary Reference Intakes for Macronutrients* distribuido por el Instituto de Medicina recomienda que 45 a 65% de las calorías que recibe la persona provenga de carbohidratos; 20 a 35%, de las grasas y 10 a 35%, de proteínas. Estas directrices también recomiendan que cada día el consumo de fibra vegetal sea de 38 g (varones) y de 25 g (mujeres) en el caso de personas mayores de 50 años, y 30 g (varones) y 21 g (mujeres) a las menores de tal cifra.

El control de porciones es una de las estrategias más difíciles que deben dominar los pacientes, y por ello una sugerencia sencilla y cómoda es usar productos preparados con anticipación, como sustitutos de comida. Entre los ejemplos están las entradas congeladas,

bebidas en lata y barras. El empleo de sustitutos de alimentos en la dieta origina una pérdida ponderal de 7 a 8 por ciento.

Un área que continúa bajo investigación son dietas con pocos carbohidratos y abundantes proteínas para la pérdida ponderal. Estas dietas se basan en el concepto de que los carbohidratos son la causa primaria de la obesidad y que ocasionan resistencia a la insulina. Muchas de las dietas bajas en carbohidratos (p. ej., South Beach, Zone y Sugar Busters) recomiendan que 40 a 46% de las necesidades energéticas sean cubiertas con carbohidratos. La dieta de Atkins contiene 5 a 15% de carbohidratos, según la fase de ésta.

Las dietas bajas en carbohidratos y ricas en proteínas parecen ser más eficaces para la reducción del BMI; aumentando los factores de riesgo para enfermedades coronarias, lo que incluye un incremento en el colesterol HDL y un decremento en las concentraciones de triglicéridos, además de controlar la sensación de hambre a corto plazo comparada con las dietas con bajo contenido de grasas. Sin embargo, después de 12 meses, no existe una diferencia significativa entre las dietas. Varios estudios han demostrado que el apego sostenido a una dieta, más que el tipo de dieta, probablemente sea el mejor factor pronóstico del resultado de la pérdida de peso.

Otra estrategia dietética es el concepto de densidad energética, es decir, el número de calorías (energía) que contiene un alimento por unidad de peso. Las personas tienden a ingerir un volumen constante de alimentos, sea cual sea su contenido calórico o su contenido de macronutrientes. La adición de agua o fibra vegetal al alimento disminuye la "densidad energética" al incrementar el peso sin modificar el contenido calórico. Entre los ejemplos de alimentos con poca densidad energética están las sopas, las frutas, las verduras, la avena y la carne magra. Alimentos con una gran densidad energética son los secos y con abundante grasa como los pretzels, quesos, yema de huevo, papas fritas y carnes rojas. Se ha demostrado que la inclusión de alimentos con poca densidad energética controla el hambre y hace que disminuya el ingreso calórico y la pérdida de peso.

En ocasiones, el médico ordena una dieta muy baja en calorías (VLCD, *very-low-calorie diets*) como tratamiento dietético intensivo. La finalidad primaria es estimular una pérdida de peso más rápida y notable (13 a 23 kg) en un lapso de tres a seis meses. Las fórmulas registradas que tienen tales características aportan generalmente 800 kcal o menos, 50 a 80 g de proteínas y 100% de la ración diaria recomendada de vitaminas y minerales. Según la revisión de la *National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity*, las indicaciones para iniciar la VLCD incluye que la persona tenga motivación muy intensa, que la obesidad sea moderada o grave (BMI >30), que hayan sido ineficaces estrategias más conservadoras para el adelgazamiento y que tenga un problema médico que mejoraría a muy breve plazo con la pérdida ponderal rápida. Los problemas en cuestión incluyen diabetes mellitus mal controlada, hipertrigliceridemia, apnea obstructiva del sueño y edema periférico sintomático. El peligro de formación de cálculos vesiculares aumenta exponencialmente si la pérdida ponderal es mayor de 1.5 kg/semana. El peligro anterior se puede anular con medidas que eviten la formación de cálculos vesiculares, como el ácido ursodesoxicólico a razón de 600 mg/día. Las VLCD las prescriben solamente médicos especializados en bariatría, dada la necesidad de una vigilancia metabólica minuciosa.

**Actividad física como tratamiento** Aunque el ejercicio por sí solo tiene eficacia moderada para la pérdida de peso, la combinación de la modificación de la dieta y el ejercicio son el método conductual más eficaz para el tratamiento de la obesidad. La función más importante del ejercicio parece ser la conservación de la pérdida de peso. Las *2008 Physical Activity Guidelines for Americans* recomiendan que los adultos realicen 150 minutos a la semana de actividad física moderadamente intensa o 75 minutos de actividad física aerobia energética realizada en episodios de al menos 10 min, de preferencia repartidos a lo largo de la semana. Las guías pueden encontrarse en [www.health.gov/paguidelines](http://www.health.gov/paguidelines). Debe sugerirse la aplicación de métodos simples para añadir actividad física a la rutina cotidiana normal a través de actividades recreativas, viajes y trabajo doméstico. Los ejemplos incluyen caminar utilizando las escaleras, realizar trabajo doméstico y en el patio de la casa y participar en actividades deportivas. Una estrategia útil podría ser pedirle al paciente que utilice un podómetro para medir la acumulación de pasos como parte de sus actividades cotidianas. El recuento de pasos tiene correlación estrecha con el nivel de actividad. Algunos estudios han demostrado que las actividades del estilo de vida son tan eficaces como los programas de ejercicio estructurado para mejorar la condición cardiorrespiratoria y la pérdida de peso. A menudo se necesita una gran cantidad de actividad física (más de 300 minutos de actividad moderada por semana) para perder peso y para mantener dicha pérdida.

Las recomendaciones de ejercicio pueden resultar desalentadoras para la mayor parte de los pacientes y necesitan ser implementadas gradualmente. La consulta con un entrenador personal podría ser de ayuda.

**Tratamiento conductual** El tratamiento cognitivo conductual se usa para ayudar a cambiar y a reafirmar el nuevo plan de dieta y la actividad física. Las estrategias incluyen técnicas de vigilancia por el propio paciente (p. ej., usar platos más pequeños, no comer frente a la televisión o en el automóvil); apoyo social; solución del problema, y la reestructuración cognitiva para ayudar a los pacientes a pensar de ellos mismos, de manera más positiva y realista. Cuando se recomienda cualquier tipo de cambio conductual en el estilo de vida, se debe procurar que el paciente identifique, qué, cuándo, en dónde, y cómo se realizará el cambio conductual. El paciente debe de mantener un registro de los cambios conductuales anticipados, de esta forma, se podrá revisar el progreso en la siguiente visita. Como esas técnicas requieren de tiempo para su implementación, a menudo se requiere de la participación del personal auxiliar, como una enfermera clínica o un dietista titulado.

**FARMACOTERAPIA** Conviene pensar en la farmacoterapia complementaria en sujetos con BMI >30 kg/m<sup>2</sup> o BMI de 27 kg/m<sup>2</sup> y presencia simultánea de enfermedades que son consecuencia de la obesidad y en quienes han sido ineficaces la dietoterapia o la actividad física como tratamiento. Al recetar un medicamento contra obesidad es necesario que la persona participe activamente en un programa orientado a su estilo de vida, que incluya estrategias y recursos necesarios para utilizar eficazmente el fármaco, porque tal medida adicional o de apoyo mejora la pérdida de peso total. Existen algunos objetivos posibles de la farmacoterapia contra la obesidad. El tratamiento mejor explorado es la supresión del apetito con el uso de fármacos que actúan al nivel del sistema nervioso central y que modifican las monoaminas neurotransmisoras. La segunda estrategia es disminuir la absorción selectiva de macronutrientes, como las grasas en vías gastrointestinales (GI).

**Anoréxicos con acción en sistema nervioso central** Los anoréxicos o fármacos que suprimen el apetito modifican la saciedad (el hecho de no sentir hambre después de consumir alimentos) y también el hambre, es decir la sensación biológica que desencadena el consumo de alimentos. Al intensificar la saciedad y disminuir el hambre, dichos agentes permiten a los pacientes disminuir el consumo calórico sin sentir que se les priva de alimentos. Los sitios en que actúan los anoréxicos son las regiones ventromedial y lateral del hipotálamo en el sistema nervioso central (cap. 77). El efecto biológico que

regula el apetito nace de la intensificación de la neurotransmisión de tres monoaminas: noradrenalina, serotonina [5-hidroxitriptamina (5-HT)] y en menor grado, dopamina. Los agentes clásicos simpaticomiméticos adrenérgicos (benzfetamina, fendimetrazina, dietilproprión, mazindol y fentermina) actúan al estimular la liberación de noradrenalina o bloquear su recaptación. A diferencia de ello, la sibutramina actúa como un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina. A diferencia de otros fármacos anoréxicos utilizados con anterioridad, la sibutramina no guarda relación farmacológica con las anfetaminas y causa adicción.

La sibutramina era el único inhibidor de apetito disponible aprobado por la FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) para su uso a largo plazo pero su fabricante lo retiró de manera voluntaria del mercado estadounidense en octubre de 2010 por incremento en el riesgo de infartos miocárdicos no letales y de apoplejía no letal en individuos con enfermedad cardiovascular preexistente.

**Fármacos de acción periférica** El orlistat es un derivado hidrogenado sintético de un inhibidor natural de lipasa, la lipostatina, producida por el moho *Streptomyces toxytricini*. Es un inhibidor potente, de reversibilidad lenta, de las lipasas pancreática, gástrica y de carboxiléster y de fosfolipasa A<sub>2</sub>, necesarias para la hidrólisis de las grasas de alimento en ácidos grasos y monoacilgliceroles. El fármaco actúa en el interior del estómago y el intestino delgado, al formar un enlace covalente con el sitio activo de tales lipasas. En dosis terapéuticas de 120 mg tres veces al día, orlistat bloquea la digestión y la absorción de aproximadamente 30% de la grasa de alimentos. Una vez interrumpido el uso del producto la grasa fecal vuelve a las concentraciones normales en término de 48 a 72 horas.

Los datos de múltiples estudios clínicos con grupo testigo con placebo, doble ciego, con asignación al azar y que duraron uno a dos años han demostrado que después del primer año la pérdida ponderal con orlistat fue de 9 a 10%, en comparación con la pérdida de 4 a 6% en los grupos tratados con placebo. La absorción del fármaco es mínima (menos de 1%) en el tubo digestivo y no tiene reacciones adversas sistémicas. La tolerancia al medicamento depende de la malabsorción de las grasas de la alimentación y el paso de ellas por las heces. Los efectos adversos gastrointestinales se han señalado como mínimo en 10% de personas tratadas con orlistat; incluyen meteorismo con expulsión de excremento, urgencia para defecar, esteatorrea y aumento de la defecación. Los efectos mencionados por lo común surgen en etapa temprana, disminuyen conforme la persona controla su consumo de grasa alimenticia y pocas veces hacen que los pacientes abandonen los estudios clínicos. El mucílago de *Psyllum* es útil para controlar los efectos adversos inducidos por orlistat si se ingiere junto con el medicamento. Es posible que disminuyan las concentraciones séricas de vitaminas liposolubles D, E y el caroteno β y se recomiendan complementos vitamínicos para evitar posibles deficiencias. En 2007 en Estados Unidos se aprobó la adquisición de orlistat sin receta.

**El sistema de endocannabinoides** Se ha dicho que los receptores de cannabinoides y sus ligandos endógenos intervienen en diversas funciones fisiológicas que incluyen alimentación, modulación del dolor, comportamiento emocional y metabolismo periférico de lípidos. El cannabis y su ingrediente principal Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol (THC) es un compuesto canabinoide exógeno. Se han identificado dos endocannabinoides que son la anandamina y el 2-araquidonilglicérido. También se han identificado receptores de cannabinoides: CB<sub>1</sub> (que abundan en el encéfalo) y CB<sub>2</sub> (presente en células que intervienen en la inmunidad). Se cree que el sistema de endocannabinoides encefálicos controla la ingesta de alimentos, al reforzar la motivación para identificar y consumir aquellos con alto valor estimulante y regular acciones de otros mediadores del apetito. El rimonabant, descubierto en 1994, fue el primer antagonista selectivo del receptor canabinoide CB<sub>1</sub>. El medicamento antagoniza el efecto anoréxico del THC y suprime el apetito si se administra solo. Algunos grandes estudios clínicos prospectivos, con grupo testigo y asignación al azar han demostrado la eficacia del rimonabant para la pérdida de peso. Se observaron mejorías concomitantes en la



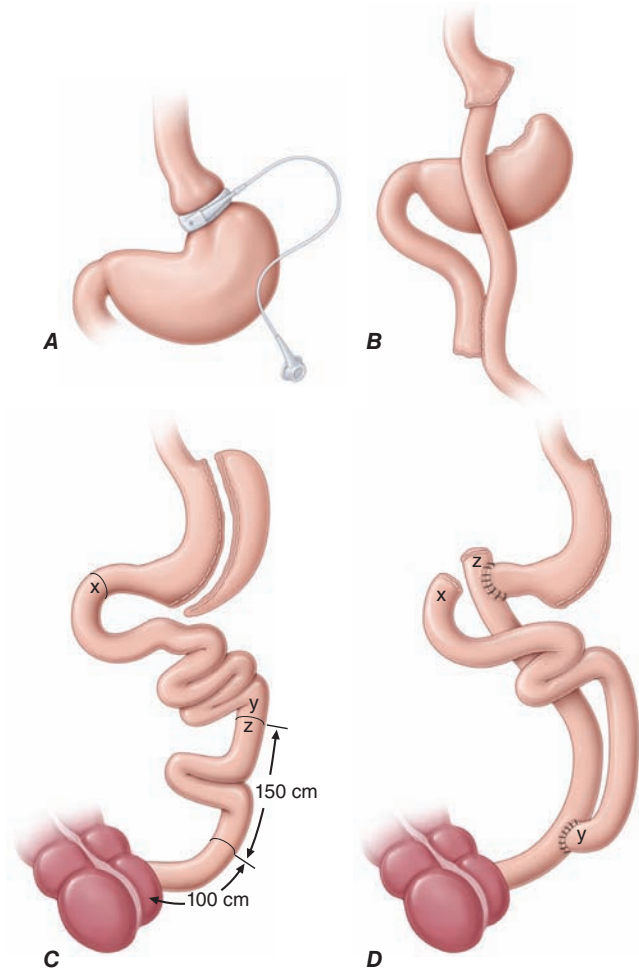
circunferencia abdominal y en los factores de riesgo cardiovasculares. Sin embargo, el incremento en el riesgo de efectos secundarios neurológicos y psiquiátricos (convulsiones, depresión, ansiedad, insomnio, agresividad e ideación suicida en pacientes que fueron asignados al azar para recibir rimonabant) ocasionó que la FDA no aprobara el fármaco en junio de 2007. Aunque para el año 2008 el fármaco estaba disponible en 56 países en todo el mundo, en enero de 2009 se retiró oficialmente la aprobación de la *European Medicines Agency* (EMA), basado en que los beneficios del rimonabant no superaban sus riesgos. Es necesario el desarrollo de antagonistas de  $CB_1$  que no penetren en el tejido encefálico y que se dirijan de manera selectiva al sistema endocanabinoide periférico.

**Fármacos en desarrollo contra la obesidad** Un tema emergente en la farmacoterapia para la obesidad es dirigir los efectos a diversos puntos en las vías reguladoras que controlan el peso corporal. Varios tratamientos farmacológicos combinados han completado los estudios clínicos de fase III y han sido enviados a la FDA para su aprobación. La combinación de bupropión (un inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina) y la naltrexona (un antagonista de los receptores de opioides), en combinación amortiguan la motivación y reforzamiento que acompaña al consumo de alimentos (efecto dopaminérgico) y la producción de placer y la palatabilidad del consumo de alimentos (efecto opioide). Otra combinación de bupropión con zonisamida combina los efectos del bupropión con un anticonvulsivo con actividad serotoninérgica y dopaminérgica. Por último, la combinación de fentermina y topiramato mezcla un fármaco liberador de catecolaminas con un anticonvulsivo, que se ha demostrado se acompaña de pérdida de peso. Se desconoce el mecanismo por el cual el topiramato causa pérdida de peso, pero al parecer es mediado por la modulación de receptores de ácido aminobutírico  $\gamma$  (GABA), la inhibición de la anhidrasa carbónica y el antagonismo del glutamato para reducir el consumo de alimentos. En octubre de 2010, la FDA rechazó la solicitud inicial de la combinación de fentermina y topiramato como un nuevo medicamento, citando preocupaciones clínicas con respecto a los posibles riesgos teratogénicos del topiramato en mujeres en edad fértil. El lorcaserin es un agonista de receptores de 5-HT<sub>2C</sub> que completó los estudios de fase III como monoterapia. La FDA rechazó su solicitud inicial como un nuevo fármaco citando preocupaciones clínicas con respecto a la eficacia de la pérdida de peso en individuos con sobrepeso y obesidad sin diabetes tipo 2 y por preocupaciones no clínicas relacionadas con la aparición de adenocarcinomas mamarios en ratas hembras.

**CIRUGÍA** La cirugía bariátrica puede ser considerada en personas con obesidad grave ( $BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ) o individuos con obesidad moderada ( $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ) que tienen otro problema médico grave. La pérdida ponderal de tipo quirúrgico actúa al disminuir el consumo calórico y, según el método, con la absorción de macronutrientes.

Las operaciones para pérdida ponderal son de dos categorías: restrictivas y restrictivas con malabsorción (fig. 78-2). El primer tipo limita la cantidad de alimento que puede retener el estómago y lentifica el vaciamiento desde tal víscera. La gastroplastia vertical con banda (VGB, *vertical banded gastroplasty*) es el prototipo de esta categoría, pero en la actualidad se le practica muy poco porque en estudios a largo plazo no ha sido eficaz. La colocación de una banda de silicona ajustable en el estómago a través de un laparoscopio (LASGB, *laparoscopic adjustable silicone gastric banding*) ha sustituido a la VGB como la operación restrictiva más practicada. En 2001 se aprobó en Estados Unidos el uso del primer dispositivo de banda, LAP-BAND, y el segundo, REALIZE, se aprobó en el 2007. A diferencia de dispositivos anteriores, los diámetros de estas bandas son ajustables por medio de su conexión a un reservorio implantado por debajo de la piel. La inyección o la extracción de solución salina en dicho reservorio tensa o afloja el diámetro interno de la banda y así cambia el tamaño de la abertura gástrica.

Los métodos triples de derivación con restricción-malabsorción combinan los elementos de restricción gástrica y la malabsorción selectiva.



**Figura 78-2 Métodos quirúrgicos bariátricos.** Ejemplos de intervenciones quirúrgicas utilizadas para la manipulación operatoria de las vías gastrointestinales. **A.** Banda de silicona ajustable en el estómago mediante laparoscopia. **B.** Derivación gástrica en Y de Roux. **C.** Derivación biliopancreática con exclusión duodenal. **D.** Derivación biliopancreática. (Con autorización de ML Kendrick, GF Dakin. *Surgical approaches to obesity*. Mayo Clin Proc 815:518, 2006.)

Estos procesos comprenden la derivación gástrica en Y de Roux (RYGB, *Roux-en-Y gastric bypass*); la derivación biliopancreática (BPD, *biliopancreatic diversion*) y la de tipo biliopancreática con exclusión duodenal (BPDDS, *biliopancreatic diversion with duodenal switch*) (fig. 78-2). La RYGB es el método de derivación más practicado y aceptado; puede realizarse a través de una incisión abierta o por laparoscopia.

Aunque ningún estudio reciente, comparativo y con asignación al azar ha comparado la pérdida de peso después de intervenciones quirúrgicas y no quirúrgicas, la información de metaanálisis y grandes bases de datos, fundamentalmente obtenida de estudios observacionales sugiere que la cirugía bariátrica es el método de pérdida ponderal más eficaz para personas con obesidad grave desde el punto de vista clínico. Con tales métodos se suele obtener una pérdida total promedio de 30 a 35% del peso corporal, que se mantiene casi en el 60% de los pacientes a los cinco años. En términos generales, la pérdida ponderal media es mayor después de la combinación de métodos restrictivos por malabsorción en comparación con los solos métodos de restricción. Abundantes datos refuerzan los resultados positivos de las operaciones bariátricas en cuadros patológicos que surgen con la obesidad, como son diabetes mellitus, hipertensión, apnea obstructiva del sueño, dislipidemia y esteatosis hepática no alcohólica. Se cree que la mejoría rápida observada en la diabetes después de los procedimientos por malabsorción restrictiva, se debe a efectos quirúrgicos específicos e independientes del peso en la

homeostasis de la glucosa, producidos por algún trastorno de las hormonas intestinales.

La mortalidad operatoria por cirugía bariátrica suele ser <1%, pero varía con cada técnica, la edad del enfermo y cuadros patológicos coexistentes, así como la experiencia del personal quirúrgico. Las complicaciones más frecuentes incluyen estenosis del estoma o úlceras marginales (en 5 a 15% de los pacientes) que muestran desde el comienzo náusea y vómito duraderos después de consumo de alimentos o la imposibilidad de progresar en su dieta hasta recibir alimentos sólidos. Las complicaciones en cuestión se tratan en forma típica mediante dilatación endoscópica con balón y terapia de supresión ácida, respectivamente. En personas en quienes se practica LASGB no existen anomalías de la absorción intestinal, salvo la disminución mecánica del volumen del estómago y del flujo de salida de tal víscera. Por esta razón, las deficiencias surgen pocas veces, salvo que las costumbres alimentarias estén desequilibradas. A diferencia de ello, los métodos con restricción-malabsorción agravan el peligro de deficiencias de micronutrientes como vitamina B<sub>12</sub>, hierro, ácido fólico, calcio y vitamina D. Las personas a quienes se practican los métodos combinados necesitan durante toda su vida el complemento de los micronutrientes referidos.

#### LECTURAS ADICIONALES

- BRAY GA, GREENWAY FL: Pharmacologic treatment of the overweight patient. *Pharmacol Rev* 59:151, 2007
- , WILSON JF: In the clinic: Obesity. *Ann Intern Med* 149:ITC4-1, 2008

DEMARIA EJ: Bariatric surgery for morbid obesity. *N Engl J Med* 356:2176, 2007

ECKEL RH: Nonsurgical management of obesity in adults. *N Engl J Med* 358:1941, 2008

KUSHNER RF: Roadmaps for clinical practice: Case studies in disease prevention and health promotion—assessment and management of adult obesity: A primer for physicians. Chicago, American Medical Association, 2003. Available online at [www.ama-assn.org/ama/pub/category/10931.html](http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/10931.html)

———: Anti-obesity drugs. *Expert Opin Pharmacother* 9:1339, 2008

MCTIGUE KM et al: Screening and interventions for obesity in adults: Summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 139:933, 2003. (Appendix tables available at [www.annals.org](http://www.annals.org))

NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE, NORTH AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF OBESITY: Practical guide: Identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. Bethesda, MD, National Institutes of Health pub number 00-4084, Oct. 2000. Available online at [www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/practgde.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/practgde.htm)

VETTER ML et al: Narrative review: Effect of bariatric surgery on type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 150:94, 2009

WADDEN TA et al: Lifestyle modification for the management of obesity. *Gastroenterology* 132:2226, 2007

WEE CC: A 52-year-old woman with obesity: Review of bariatric surgery. *JAMA* 302:1097, 2009

## CAPÍTULO 79

# Trastornos de la alimentación

B. Timothy Walsh  
Evelyn Attia

La anorexia y la bulimia se caracterizan por graves alteraciones de la conducta alimentaria. La manifestación más sobresaliente de la anorexia (AN, *anorexia nervosa*) es la restricción voluntaria en el consumo de alimentos en relación con las necesidades calóricas, lo que conduce a un peso corporal demasiado bajo. La *bulimia* (BN, *bulimia nervosa*) se caracteriza por episodios recurrentes de comidas excesivas (comilonas) seguidos de conductas compensadoras anormales, como la inducción del vómito por el mismo paciente. Ambos cuadros son síndromes clínicos distintos que no obstante comparten ciertas características; afectan principalmente a mujeres jóvenes antes sanas que comienzan a preocuparse de manera obsesiva por su forma y peso corporales. Muchos pacientes con bulimia tienen antecedentes de anorexia y muchos con esta última enfermedad presentan episodios de comilonas y de purgas. Según el sistema diagnóstico actual, la distinción esencial entre anorexia y bulimia depende del peso corporal: por definición, el peso de los pacientes con anorexia es significativamente bajo, mientras que el peso de los pacientes con bulimia está dentro de los límites normales o los supera. El *trastorno por "comilonas"* (BED, *binge eating disorder*) es un síndrome descrito en fecha más reciente caracterizado por episodios repetidos de comidas excesivas, similares a los de la bulimia, pero sin conductas compensadoras inapropiadas.

### ANOREXIA

#### ■ EPIDEMIOLOGÍA

En las mujeres, la prevalencia del síndrome florido de anorexia a cualquier edad es de 1%, aproximadamente. Este trastorno es mucho menos frecuente en varones, y más prevalente en culturas en donde abundan los alimentos y la esbeltez se considera atractiva. Los profesionales del ballet y el modelaje se encuentran en mayor riesgo. La incidencia de AN ha aumentado en decenios recientes.

#### ■ ETIOLOGÍA

Se desconocen las causas de la AN, pero parecen incluir una combinación de factores de riesgo psicológicos, biológicos y culturales. Factores como el abuso sexual o físico y el antecedente familiar de trastornos del estado de ánimo deben considerarse más bien como influencias inespecíficas que incrementan la propensión a diversos trastornos psiquiátricos, entre ellos la anorexia.

Los enfermos de anorexia se caracterizan por ser más obsesivos y perfeccionistas que sus coetáneos. El trastorno suele comenzar con una alimentación casi igual a la que siguen desde el comienzo muchos adolescentes y mujeres jóvenes. Al incrementarse la reducción de peso se agrava el temor de volver a engordar; con esto, la dieta se vuelve más estricta y se intensifican las aberraciones psicológicas, conductuales y médicas. Los trastornos de la alimentación, incluida la anorexia, pueden surgir en personas con diabetes mellitus tipo 1, y se asocian con un control glucémico deficiente y una mayor frecuencia de complicaciones (cap. 344).

En la anorexia se han descrito múltiples trastornos psicológicos, entre ellos anomalías de distintos sistemas de neurotransmisores (véase más adelante). Resulta difícil distinguir los cambios neuroquímicos, metabólicos y hormonales que podrían estar implicados en la aparición o en la perpetuación del síndrome, diferenciándolos de los que son secundarios al mismo. La resolución de la mayor parte de estas anomalías al

restablecerse el peso es un argumento contra la participación de un factor etiológico.

Los factores genéticos contribuyen al riesgo de desarrollo de AN, ya que la incidencia de ésta es mayor en las familias en las que ya hay un miembro afectado, y la concordancia entre gemelos monocigotos es mayor que en los dicigotos. Sin embargo, por el momento no se han identificado genes específicos.

## ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La anorexia comienza, en la mayor parte de los casos, en la fase media o al final de la adolescencia, a veces se asocia con un evento estresante como el abandono del hogar para estudiar fuera (cuadro 79-1). En oca-

siones, el trastorno se desarrolla al comienzo de la pubertad, antes de la menarquia, pero en ocasiones raras comienza después de los 40 años. Las personas con anorexia, a pesar de tener un peso menor al ideal, sienten un miedo irracional a engordar. También presentan distorsión de su imagen corporal; pese a que los pacientes presentan un estado de emaciación importante, ellos creen tener demasiada grasa en todo el cuerpo, o bien, en partes de él. Consideran un logro valioso cualquier reducción ulterior del peso, en tanto que interpretan como un fracaso personal cualquier aumento. Rara vez se quejan de hambre o fatiga y suelen ejercitarse exhaustivamente. Se ha observado que a pesar de que niegan sentir hambre, 25 a 50% de las personas con AN experimenta periodos de comilonas. Tienden a ser retraídos en su trato social y muy obsesivos con su trabajo, sus estudios, la dieta que siguen y el ejercicio. Al intensi-

**CUADRO 79-1** Características comunes de la anorexia y la bulimia

	Anorexia <sup>a</sup>	Bulimia	Trastorno por ingestión compulsiva <sup>b</sup>
<b>Características clínicas</b>			
Comienzo	Mediada la adolescencia	Finales de la adolescencia/comienzos de la edad adulta	Adolescencia tardía/adulthood temprana
Mujer:varón	10:1	10:1	2:1
Prevalencia en la mujer	1% de las mujeres	1-3% de las mujeres	4% de los varones y mujeres
Peso	Disminución importante	Por lo general normal	Casi siempre obesidad
Menstruación	Ausente	Por lo general normal	Casi siempre normal
Comilonas	25-50%	Necesarios para el diagnóstico	Necesarios para el diagnóstico
Mortalidad	En promedio 5% por decenio	Baja	Baja
<b>Datos físicos y analíticos<sup>a</sup></b>			
Piel/extremidades	Lanugo Acrocianosis Edema	Callo/abrasión en el dorso de la mano	
Cardiovasculares	Bradycardia Hipotensión		
Gastrointestinales	Hipertrofia de las glándulas salivales Vaciamiento gástrico lento Estreñimiento Aumento de las enzimas hepáticas	Hipertrofia de las glándulas salivales Erosión dental	
Hematopoyéticos	Anemia normocrómica y normocítica Leucopenia		
Líquidos/electrolitos	Ascenso del BUN y la creatinina Hiponatremia Hipofosfatemia Hipomagnesemia	Hipopotasemia Hipocloremia Alcalosis	
Endocrinológicos	Hipoglucemia Estrógenos o testosterona bajo LH y FSH bajas Tiroxina normal-baja TSH normal Aumento del cortisol		
Óseos	Osteopenia		

<sup>a</sup> Es probable que los pacientes con anorexia con comportamientos de purga frecuentes presenten los hallazgos físicos y de laboratorio relacionados con la bulimia.

<sup>b</sup> Los pacientes obesos con trastorno por ingestión compulsiva están en riesgo de presentar las complicaciones de la obesidad.

**Abreviaturas:** BUN, nitrógeno de urea sanguínea; LH, hormona luteinizante; FSH, hormona foliculoestimulante; TSH, tiroxina.



ficarse la reducción de peso, las ideas sobre los alimentos dominan su actividad mental y surgen reglas idiosincrásicas en torno a la alimentación. En una forma obsesiva pueden conseguir libros de cocina y recetas, y abstraerse en ocupaciones vinculadas con la alimentación.

### Signos físicos

Por lo general, los pacientes con AN presentan escasos síntomas o signos físicos, aunque pueden percibir intolerancia al frío. Disminuye su motilidad gastrointestinal, con lo cual aminora el vaciamiento gástrico y surge estreñimiento. Algunas mujeres que padecen la enfermedad después de la menarquia dejan de tener la menstruación antes de sufrir pérdida de peso importante. Se debe medir el peso y la talla para calcular el índice de masa corporal (BMI, *body mass index*) ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). El estudio de los signos vitales puede indicar bradicardia, hipotensión e hipotermia. A veces se produce el crecimiento de un pelo blando, velloso (lanugo), ante todo en la espalda, y puede aparecer alopecia. La dilatación de las glándulas salivales, lo cual se vincula con la inanición, las comilonas y el vómito, puede hacer que la cara aparezca sorprendentemente redonda, en marcado contraste con su aspecto consuntivo general. Es habitual la acrocianosis de los dedos y puede encontrarse edema periférico sin hipoalbuminemia, sobre todo cuando el paciente comienza a engordar. Algunos enfermos consumen grandes cantidades de vitamina A y presentan un tono amarillento en la piel (*hipercarotenemia*), especialmente notable en las palmas de las manos.

### Anomalías de laboratorio

Son frecuentes las anemias normocrómica y normocítica leves, y una leucopenia leve o moderada, con una reducción desproporcionada de leucocitos de polimorfonucleares. La deshidratación puede inducir un ligero aumento de las concentraciones de nitrógeno ureico y de creatinina en la sangre. Las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas pueden ascender, sobre todo en las primeras fases de la realimentación. Las concentraciones de proteínas suelen resultar normales. La glucemia suele ser baja y el colesterol sérico tiende a elevarse de forma moderada. La hipopotasemia a menudo acompañada por alcalosis sugiere vómito inducido por el propio paciente o el uso de diuréticos. La hiponatremia es frecuente y puede deberse al consumo excesivo de líquidos o a trastornos de la secreción de hormona antidiurética. Puede haber hipofosfatemia e hipomagnesemia en la AN grave, sobre todo como parte del síndrome de realimentación.

### Trastornos endocrinos

En la anorexia, la regulación de prácticamente la totalidad del sistema endocrino se encuentra alterada, aunque las anomalías más llamativas afectan al aparato reproductor. La amenorrea es de origen hipotalámico y refleja disminución en la producción de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*). El déficit secundario de gonadotropinas reduce los niveles de estrógeno en las mujeres y de testosterona en los varones. El generador pulsátil de GnRH hipotalámica es muy sensible al peso corporal, al estrés y al ejercicio, en especial en las mujeres, por lo que todos estos factores pueden contribuir a la *amenorrea hipotalámica* de la anorexia ([cap. 347](#)).

Las concentraciones séricas de leptina disminuyen de forma importante en la AN como consecuencia de la desnutrición y la disminución de la masa grasa corporal. La disminución en dicha sustancia al parecer es el factor primario que explica los trastornos del eje hipotálamo-hipofisis-gónadas y pudiera ser un mediador importante de otras anomalías neuroendocrinas que son características de la AN ([cap. 77](#)).

Las concentraciones séricas de cortisol y de cortisol libre en orina de 24 h suelen aumentar, pero sin que ello conlleve la aparición de los signos clínicos característicos de exceso de cortisol. Las pruebas de función tiroidea siguen un patrón parecido al del síndrome del eutiroideo enfermo ([cap. 341](#)). Las concentraciones de tiroxina ( $T_4$ ) y  $T_4$  libre suelen situarse en el límite bajo normal, mientras que la triyodotironina ( $T_3$ ) es baja y la  $T_3$  inversa ( $rT_3$ , *reverse T<sub>3</sub>*) está elevada. La hormona estimulante del tiroides (TSH, *thyroid stimulating hormone*) es normal o está parcialmente suprimida. La hormona de crecimiento está incrementada, pero el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*), producido sobre todo por el hígado, desciende, como

## CUADRO 79-2 Signos diagnósticos de anorexia

Renuencia a mantener el peso en un nivel igual o un poco superior al nivel normal correspondiente a la edad y la talla. (Incluye el hecho de no lograr el aumento de peso que se esperaría en un periodo de crecimiento, lo que da lugar a un peso corporal anormalmente bajo.)

Miedo intenso de aumentar de peso o verse gordo.

Deformación de la imagen corporal (sentirse gordo a pesar de que el peso sea objetivamente bajo o restar importancia a la falta de peso).

Amenorrea (este criterio se cumple si los periodos menstruales sólo ocurren al administrar hormonas, como estrógenos).

sucede en otros cuadros de inanición. En la anorexia se observa siempre una menor densidad ósea que refleja los efectos de las múltiples deficiencias nutricionales, el descenso de los esteroides gonadales y el incremento de las cifras de cortisol. El grado de reducción de la densidad ósea es proporcional a la duración de la enfermedad y los pacientes corren riesgo de sufrir fracturas sintomáticas. En las adolescentes con anorexia puede detenerse prematuramente el crecimiento óseo lineal, lo que les impide alcanzar la talla adulta esperada.

### Alteraciones cardiacas

El gasto cardiaco se reduce y la frecuencia de insuficiencia cardiaca congestiva es poco común durante la realimentación rápida. El electrocardiograma suele mostrar bradicardia sinusal, reducción del voltaje QRS y alteraciones inespecíficas de ST y la onda T. En algunos pacientes, el intervalo QTc se prolonga, lo cual podría predisponerlos a sufrir arritmias graves, en particular cuando coexisten trastornos electrolíticos.

### ■ DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de AN se basa en la presencia de características conductuales, psicológicas y atributos físicos ([cuadro 79-2](#)). El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) de la *American Psychiatric Association* establece criterios diagnósticos ampliamente aceptados. Estos criterios incluyen el mantenimiento de un peso corporal inferior al mínimo normal para la edad y talla. A menudo se considera que los pesos inferiores al 85% de lo esperado, más o menos equivalentes a un BMI de  $18.5 \text{ kg}/\text{m}^2$ , cumplen este criterio, pero una paciente que pesa un poco más y cumple todos los demás criterios diagnósticos también ameritaría el diagnóstico de AN. Los criterios diagnósticos actuales requieren que la mujer con anorexia no tenga menstruación espontánea, pero algunas pacientes con características y complicaciones típicas de esta enfermedad describen periodos menstruales regulares.

El diagnóstico de AN por lo general se hace de manera confidencial a pacientes con antecedentes de pérdida de peso acompañada de restricciones excesivas en la dieta, en conjunto con ejercicio excesivo y la renuencia a ganar peso. Estos pacientes suelen negar que tengan un problema grave y es posible que sean sus familiares o amigos preocupados quienes los lleven al médico. En las presentaciones atípicas, debe considerarse la posibilidad de otras causas de pérdida de peso importante en personas jóvenes previamente sanas, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la obstrucción a la salida del estómago, los tumores del sistema nervioso central (SNC) u otras neoplasias ([cap. 80](#)).

### ■ PRONÓSTICO

La evolución y el resultado final de la anorexia son muy variables. La cuarta parte de los pacientes consigue recuperarse por completo, sin apenas secuelas psicológicas ni físicas. Sin embargo, muchos enfermos presentan dificultades persistentes para mantener el peso, depresión y trastornos de la conducta alimentaria, entre ellos bulimia. Es raro el desarrollo de obesidad después de anorexia. La mortalidad a largo plazo de esta enfermedad se encuentra entre las mayores de las relacionadas con los trastornos psiquiátricos, alcanzando cifras de 5% por decenio de

seguimiento; las causas primordiales son los efectos físicos de la inanición crónica y el suicidio.

La virtual totalidad de las alteraciones psicológicas vinculadas a la anorexia se encuentran también en las demás formas de inanición y mejoran notablemente o desaparecen cuando el enfermo vuelve a engordar. Una inquietante excepción es la reducción de la masa ósea, que puede no recuperarse por completo, ante todo cuando la anorexia se produce durante la adolescencia, momento en el que, en circunstancias normales, se alcanza la masa ósea máxima.

## TRATAMIENTO Anorexia

Debido a los profundos efectos fisiológicos y psicológicos de la inanición, existe un consenso general en el sentido de que el objetivo principal del tratamiento de la anorexia nerviosa es la recuperación del peso hasta alcanzar 90% del ideal. Por desgracia, como la mayoría de los pacientes se resiste a ello, el tratamiento suele ir acompañado de frustraciones para el paciente, la familia y el médico. En el caso típico, la persona exagera en el consumo de alimentos y minimiza sus síntomas. Algunos recurren al subterfugio para simular aumento de peso, por ejemplo “cargándose de agua” antes de pesarse. Para intentar interesar al paciente en el tratamiento puede resultar útil que el médico saque a la luz los problemas físicos que pueden aparecer (p. ej., hablar de la osteoporosis, la debilidad o la fertilidad) y, si es posible, explique la importancia de normalizar el estado de nutrición con el fin de evitar estos peligros. El médico debe intentar tranquilizar al paciente, en el sentido de que no permitirá un aumento ponderal “descontrolado” y, al mismo tiempo, debe insistir en que el restablecimiento del peso es médica y psicológicamente imprescindible.

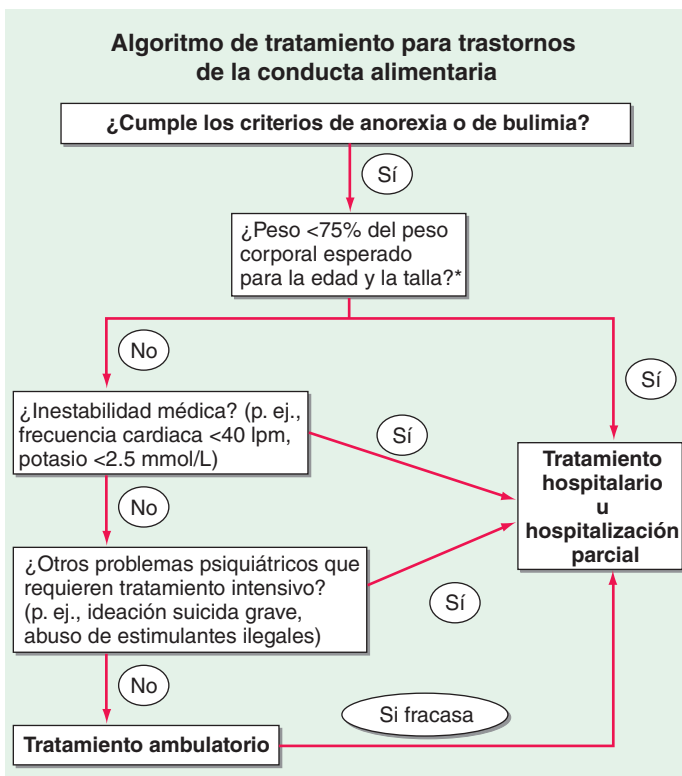
La intensidad del tratamiento inicial, incluida la necesidad de hospitalización, depende del peso actual del paciente, de la rapidez del adelgazamiento reciente y de la gravedad de las complicaciones médicas y psicológicas (fig. 79-1). En los pacientes que pesan <75% del peso ideal debe considerarse seriamente la hospitalización, incluso aunque los análisis sistemáticos de sangre sean normales. Hay que identificar y corregir los problemas médicos agudos como los desequilibrios electrolíticos graves. El restablecimiento de la nutrición puede hacerse casi siempre por vía oral, con buenos resultados, y rara vez hay que recurrir a métodos parenterales. En los pacientes con peso muy bajo deben proporcionarse al principio las calorías suficientes (aproximadamente 1 200 a 1 800 kcal/día), repartidas en las comidas en forma de suplementos alimenticios o líquidos que permitan mantener el peso y estabilizar el equilibrio hidroelectrolítico. A continuación, puede incrementarse de forma gradual el aporte de calorías, para lograr un aumento de peso de 1 o 2 kg por semana, para lo que suelen ser necesarios consumos entre 3 000 a 4 000 kcal/día. Hay que supervisar las comidas, preferiblemente por un personal que se muestre firme en cuanto a la necesidad de consumir todos los alimentos, que asuma el desafío contraído y que tranquilice al paciente sobre su recuperación final. La mayor dificultad psicológica de los pacientes se refiere a la necesidad de aumentar su consumo de calorías, por lo que suele ser necesario el apoyo de un psiquiatra o un psicólogo experto en el tratamiento de esta enfermedad.

Los pacientes con afección menos grave pueden tratarse según un plan de hospitalización parcial en el que cuenten con supervisión médica y psiquiátrica y pueda vigilarse diariamente el consumo de algunos alimentos. El tratamiento ambulatorio puede bastar en los casos leves. Es importante medir en forma sucesiva y a intervalos frecuentes el peso y establecer objetivos claros para el aumento de éste, acordando que será necesario un tratamiento más intensivo si estas medidas y el nivel de atención inicial no dan resultado. En el caso de personas más jóvenes es de gran trascendencia que la familia participe efectivamente en el tratamiento, sea cual sea la índole de éste.

El tratamiento psiquiátrico se concentra más bien a dos puntos. En primer lugar, la persona necesita mucho apoyo emocional en el periodo de aumento de peso. Acepta de manera razonada que necesita subir, pero se resiste a toda costa a aumentar el consumo calórico, y a menudo desecha de manera oculta el alimento que se le suministra. En segundo lugar, el paciente debe aprender a no basar su autoestima en un peso inapropiadamente bajo, sino en la creación de relaciones personales satisfactorias y en el alcance de metas académicas y ocupacionales razonables. Si bien se trata de una meta posible, algunos individuos con anorexia terminan por mostrar manifestaciones emocionales y conductuales graves, como la depresión, automutilación, conducta obsesiva-compulsiva e ideas suicidas. Tales manifestaciones pueden obligar a otras intervenciones terapéuticas en la forma de psicoterapia, farmacoterapia u hospitalización.

Las complicaciones médicas surgen ocasionalmente durante la etapa de realimentación. Particularmente en las fases iniciales del tratamiento las personas con desnutrición grave pueden presentar un “síndrome de realimentación” que se caracteriza por hipofosfatemia, hipomagnesemia e inestabilidad cardiovascular. Si el ritmo de la realimentación es rápido se ha descrito dilatación aguda del estómago. Como ocurre en otras formas de desnutrición, surgen a veces retención de líquidos y edema periférico, aunque por lo común no necesita tratamiento específico si no aparecen disfunciones de corazón, riñones o hígado. A veces se observan pequeñas elevaciones transitorias de las concentraciones de enzimas hepáticas en suero. Es importante administrar multivitamínicos, y para llevar al mínimo la pérdida ósea habrá que suministrar 400 UI de vitamina D al día y 1 500 mg de calcio/día.

No existe algún psicofármaco de utilidad contrastada en el tratamiento de la anorexia; los antidepresivos tricíclicos están contraindicados en los casos de prolongación del intervalo QTc. Las alteraciones del cortisol y de las hormonas tiroideas no requieren tratamiento específico y se corrigen con el aumento de peso. El



**Figura 79-1** Algoritmo para las decisiones del tratamiento básico de los pacientes con anorexia y bulimia. Según las directrices prácticas de la *American Psychiatric Association* para el tratamiento de los enfermos con trastornos de la conducta alimentaria. \*Aunque en los pacientes con anorexia que pesan más de 75% de lo esperado puede considerarse la posibilidad de un tratamiento ambulatorio, el umbral para emprender intervenciones más intensivas, si la pérdida de peso ha sido rápida o si el peso es <80% del previsto, debe ser pequeño. **Abreviatura:** lpm, latidos por minuto.

tratamiento con estrógenos al parecer tiene mínima trascendencia en la densidad ósea de personas enflaquecidas, y el beneficio pequeño de los bisfosfonatos al parecer es rebasado por los posibles riesgos que conlleva el uso de ellos en mujeres jóvenes.

## BULIMIA

### ■ ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

En las mujeres, la prevalencia permanente del síndrome florido de bulimia es de 1 a 3%. Son mucho más frecuentes las variantes del problema, como el consumo desenfrenado ocasional de alimentos, o el uso de purgantes y laxantes, que se observan en 5 a 10% de mujeres jóvenes. La frecuencia de bulimia en varones es de menos de un décimo de la observada en mujeres. La prevalencia de BN aumentó extraordinariamente al principio de los decenios de 1970 y 1980, pero mostró una etapa de nivelación y ha disminuido en años recientes.

### ■ ETIOLOGÍA

A semejanza de lo que ocurre con la anorexia, es posible que el origen de la BN sea multifactorial. Quienes la presentan describen una prevalencia de obesidad en la niñez y parental mayor de la esperada, lo cual sugiere que la predisposición a la obesidad agrava la vulnerabilidad a ese trastorno de la alimentación. El incremento extraordinario del número de pacientes de BN en los últimos 30 años y la rareza con que el trastorno surge en países subdesarrollados, sugieren que son importantes los factores culturales.

### ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El paciente típico que acude en busca de tratamiento para su bulimia es una mujer de peso normal a mediados de los veintes y que refiere comilonas y purgas cinco a 10 veces a la semana durante cinco a 10 años (cuadro 79-3). El trastorno suele comenzar a finales de la adolescencia o a principios de la edad adulta, durante una dieta o poco después, a menudo se acompaña de depresión. La limitación calórica autoimpuesta supone aumento del hambre y sobrealimentación. Para no engordar, la paciente se provoca el vómito, toma laxantes o diuréticos o utiliza alguna forma de conducta compensadora. En las etapas de consumo desenfrenado de alimentos, las personas con el trastorno tienden a consumir abundantes alimentos dulces y con un gran contenido de grasa, como los postres. Los comportamientos compensatorios más frecuentes consisten en vómito autoinducido y abuso de laxantes, pero se han descrito técnicas muy diversas, como la omisión de inyecciones de insulina en sujetos con diabetes tipo 1. Al principio, los pacientes podrían experimentar la sensación de satisfacción al comer sin ganar peso. Sin embargo, a medida que el trastorno avanza, perciben que van perdiendo el control de su alimentación. Las comilonas aumentan de magnitud y frecuencia, provocadas por distintos estímulos como una depresión o ansiedad transitoria, o la sensación de que en una comida normal se han consumido demasiados alimentos. Entre las comilonas, los pacientes intentan limitar su consumo calórico, con lo que aumenta la sensación

#### CUADRO 79-3 Signos diagnósticos de bulimia

Accesos recurrentes de consumo desenfrenado de alimentos, que se caracteriza por consumo de grandes volúmenes en un lapso breve, y sentir que se pierde el control de la alimentación.

Comportamiento inapropiado y recurrente para compensar las comilonas, por ejemplo, la inducción del vómito.

Consumo desenfrenado de alimentos y de comportamiento compensatorio inapropiado recurrentes, mínimo de dos veces por semana y durante un promedio de tres meses.

Preocupación obsesiva por la silueta y por el peso corporal.

**Nota:** Si se satisfacen simultáneamente los criterios diagnósticos de BN y AN, se aplica sólo el diagnóstico de esta última.

de hambre, que propicia el escenario para el siguiente episodio. En forma típica, la persona con BN se avergüenza de su conducta y trata de ocultar el problema a parientes y amigos. Al igual que quienes tienen AN, los que muestran BN conceden enorme importancia al peso y la "figura", como base de su autoestima. Muchos individuos con BN tienen síntomas leves de depresión. Algunos muestran trastornos graves del ánimo y la conducta, como intentos de suicidio, promiscuidad sexual y abuso de drogas y alcohol. Aunque, al principio, el vómito puede provocarse estimulando manualmente el reflejo faríngeo, casi todos los pacientes desarrollan la capacidad de vomitar cuando lo desean. Rara vez recurren al uso regular de jarabe de ipecacuana. A menudo toman cantidades impresionantes de laxantes y diuréticos, por ejemplo, 30 a 60 comprimidos de laxante de una sola vez. La pérdida de líquidos resultante provoca deshidratación y una sensación de vacío, pero con escaso efecto en el balance calórico.

Las alteraciones físicas vinculadas a la bulimia se deben, sobre todo, a la conducta de purgación. Puede encontrarse una hipertrofia bilateral e indolora de las glándulas salivales (sialoadenosis). El repetido traumatismo del dorso de la mano contra los dientes puede provocar la aparición de una cicatriz o un callo en los dedos que estimulan manualmente el reflejo faríngeo. El vómito de repetición y la exposición de las superficies linguales de los dientes al ácido gástrico ocasionan pérdida del esmalte dental que puede acabar en astillamiento y erosión. Las alteraciones anatómicas son sorprendentemente raras, aunque a veces se encuentran hipopotasemia, hipocloremia e hiponatremia. El vómito repetido puede causar alcalosis, mientras que el abuso de los laxantes puede asociarse a una ligera acidosis metabólica. La amilasa sérica experimenta un discreto aumento por la mayor producción de la isoenzima salival.

Las complicaciones físicas graves de la BN son raras. La oligomenorrea y la amenorrea son más frecuentes que en las mujeres sin trastornos de la alimentación. A veces, aparecen arritmias a causa de los trastornos electrolíticos. Se han señalado casos de desgarros esofágicos y roturas gástricas, que constituyen episodios potencialmente fatales. Algunos pacientes que consumen laxantes o diuréticos de forma crónica pueden manifestar edema periférico transitorio cuando dejan de tomarlos, probablemente a causa de los altos niveles de aldosterona secundarios a la pérdida persistente de líquidos y electrolitos.

### ■ DIAGNÓSTICO

Las características esenciales para el diagnóstico de la bulimia son los episodios repetidos de comilonas seguidos de conductas inapropiadas enfocadas a evitar el aumento de peso (cuadro 79-3). Para establecer el diagnóstico de bulimia es necesario que el paciente proporcione una historia franca y detallada de las comilonas repetidas, seguidos de un uso intencionado de mecanismos deficientes para evitar el aumento de peso. La mayoría de los pacientes con bulimia que acuden en busca de tratamiento sufre a causa de su incapacidad para controlar su comportamiento alimentario pero podrán proporcionar los detalles necesarios si la historia se hace en un ambiente de apoyo y sin juicios de valor.

### ■ PRONÓSTICO

El pronóstico de la bulimia es mucho más favorable que el de la anorexia. La mortalidad es baja y alrededor de 50% de los pacientes se recupera por completo en un lapso de 10 años. Hasta 25% conserva síntomas persistentes durante muchos años. Muy pocos progresan de la bulimia a la anorexia.

## TRATAMIENTO Bulimia

En general, la bulimia puede tratarse de forma ambulatoria (fig. 79-1). El tratamiento conductual cognoscitivo (CBT, *cognitive behavioral therapy*) es un tratamiento psicológico a corto plazo (cuatro a seis meses) centrado en la intensa preocupación por la forma y el peso, la dieta persistente, las comilonas y las purgas que caracterizan al trastorno. Se enseña a los pacientes a que vigilen las circunstancias, pensamientos y emociones vinculados a los episodios de comi-



lonas/purgas, coman de manera regular y se enfrenten a las ideas que vinculan el peso con la autoestima. El CBT logra la remisión de los síntomas en 25 a 50% de los pacientes.

En múltiples estudios doble ciego y controlados con placebo se documenta la utilidad de los antidepresivos en el tratamiento de la bulimia, aunque es probable que su eficacia sea inferior a la del CBT. Aunque prácticamente la totalidad de las fórmulas químicas de antidepresivos son eficaces para el tratamiento de la bulimia, la *Food and Drug Administration*, de Estados Unidos, sólo aprueba el inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina fluoxetina (Prozac). Los antidepresivos ayudan incluso a los pacientes que no están deprimidos y la dosis de fluoxetina recomendada en la bulimia (60 mg/día) es mayor de la que suele utilizarse en la depresión. Estas observaciones indican que los mecanismos en los que se basa la utilidad de estos medicamentos son distintos en la bulimia y en la depresión. Una minoría importante de pacientes con bulimia no responde de manera adecuada al CBT, a los antidepresivos, ni a la combinación de ambos. Puede requerirse un tratamiento más intensivo, incluso con hospitalización.

### TRASTORNO POR COMILONAS

El trastorno por comilonas se caracteriza por episodios frecuentes de ingestión de cantidades muy grandes de comida acompañada de una sensación de pérdida de control. En contraste con los que tienen BN, los pacientes con BED a menudo no practican un comportamiento apropiado para compensar la ingestión compulsiva. Además, el BED muchas veces se relaciona con obesidad (cuadro 79-1). El BED es más frecuente que la AN y la BN, tanto en poblaciones clínicas como en las comunitarias; los varones representan una fracción más grande de las personas afectadas. En comparación con los individuos obesos sin BED, los que tienen este trastorno presentan índices más altos de ansiedad, depresión y uso de servicios de salud. Parece que varias terapias psicológicas, como CBT o terapia interpersonal (IPT), además de fármacos como antidepresivos y medicamentos para pérdida de peso, ayudan a reducir la inges-

tión compulsiva. Un hecho sorprendente es que el cese de los episodios de ingestión compulsiva no siempre va seguido de pérdida de peso.

### CONSIDERACIONES MUNDIALES



Los trastornos de la alimentación son más frecuentes en culturas en las que la comida está disponible y la delgadez se idealiza. No obstante, hay informes de trastornos de la alimentación en todo el mundo, incluidas muchas partes de Asia y África. Es probable que la variación cultural contribuya a retrasar la presentación de los síntomas de los trastornos de la alimentación. Por ejemplo, en algunos grupos culturales, es posible que la justificación para rechazar la comida entre las personas con peso bajo que presentan muchos síntomas de AN no incluya el criterio del DSM IV "temor intenso de ganar peso o volverse gordo."

### LECTURAS ADICIONALES

- ATTIA E, WALSH BT: Behavioral management for anorexia nervosa. *N Engl J Med* 30:500, 2009
- KATZMAN DK: Medical complications in adolescents with anorexia: A review of the literature. *Int J Eat Disord* 37(Suppl):S52, 2005
- KESKI-RAHKONEN A et al: Epidemiology and course of anorexia nervosa in the community. *Am J Psychiatry* 164:1259, 2007
- MEHLER PS: Clinical practice. Bulimia nervosa. *N Engl J Med* 349:875, 2003
- MEHLER PS, MACKENZIE TD: Treatment of osteopenia and osteoporosis in anorexia nervosa: A systematic review of the literature. *Int J Eat Disord* 42:195, 2009
- TREASURE J et al: Eating Disorders. *Lancet* 375:583, 2010
- YAGER J et al: Practice guideline for the treatment of patients with eating disorders, 3rd ed, in *American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders Compendium 2006*, American Psychiatric Association (ed). Arlington, Virginia, American Psychiatric Association, 2006

## CAPÍTULO 80

# Pérdida de peso involuntaria

Russell G. Robertson  
J. Larry Jameson

La pérdida de peso involuntaria (IWL, *involuntary weight loss*) suele ser insidiosa y tiene consecuencias importantes porque constituye un cuadro precursor de graves enfermedades subyacentes o primarias. La pérdida ponderal clínicamente importante se define como la disminución de 4.5 kg o >5% del peso corporal en un lapso de seis a 12 meses. La IWL aparece incluso en 8% de todos los adultos ambulatorios y 27% de personas débiles de 65 años y mayores. Incluso en 25% de los pacientes, a pesar de estudios extensos, no se identifica una causa del problema. Por lo contrario, incluso la mitad de personas que afirman haber adelgazado no tienen pruebas innegables de la pérdida ponderal. En términos generales, los individuos sin una causa identificada de pérdida de peso tienen un mejor pronóstico que aquellos con causas conocidas, en particular si la disminución de peso es de origen canceroso. La pérdida ponderal en ancianos se acompaña de muy diversos efectos nocivos, como son fractura de la articulación coxofemoral, úlceras por decúbito, deterioro de la función inmunitaria, disminución del estado funcional y muerte. No cabe la sorpresa de que la pérdida de peso extrema se acom-

paña de mayor mortalidad, que puede variar de 9 a 38% en término de 1 a 2.5 años, si la persona no se percata y no presta atención a su cuadro clínico.

### ASPECTOS FISIOLÓGICOS DE LA REGULACIÓN PONDERAL CON EL ENVEJECIMIENTO

(Véanse también los caps. 71 y 77.)

En adultos saludables, el peso corporal total alcanza su máximo en el sexto decenio de la vida y por lo común permanece estable hasta el noveno decenio, después del cual poco a poco disminuye. A diferencia de ello, la masa corporal magra (sin grasa) comienza a disminuir con una velocidad de 0.3 kg por año en el tercer decenio de la vida y la rapidez del deterioro aumenta todavía más a partir de los 60 años en varones y los 65 años en mujeres. Los cambios mencionados en la masa corporal magra reflejan en gran medida la disminución en la secreción de hormona del crecimiento, que depende de la edad y, en consecuencia, las concentraciones circulantes del factor de crecimiento de tipo I insulinoide (IGF-I, *insulin-like growth factor type I*) que surgen con el envejecimiento normal. En ancianos sanos el aumento del tejido graso equilibra la pérdida de masa magra hasta muy avanzada la senectud, en que hay pérdida de tejido graso y del músculo estriado. Los cambios propios de la senectud también aparecen a nivel celular. Se acortan los telómeros y disminuye constantemente con el envejecimiento la masa de células corporales (la fracción no adiposa de células).

Entre los 20 y los 80 años disminuye la ingestión de productos calóricos incluso a 1 200 kcal/día en varones y 800 kcal/día en mujeres. El poco deseo de comer traduce la disminución de la actividad física y la pérdida de la masa magra, con lo cual aminoran las necesidades de calorías y de alimentos. Los cambios fisiológicos importantes propios del envejecimiento también predisponen a los ancianos al adelgazamiento,

como son deterioro de la función quimiosensitiva (olfato y gusto), menor eficiencia de la masticación; lentificación del vaciamiento gástrico y alteraciones en el eje neuroendocrino, que incluyen cambios en los niveles de leptina, colecistocinina, neuropéptido Y y otras hormonas y péptidos, cambios que se acompañan de saciedad temprana, disminución del apetito y de la apreciación hedonista de los alimentos. En conjunto, contribuyen a la “anorexia del envejecimiento”.

**■ CAUSAS DE PÉRDIDA DE PESO INVOLUNTARIA**

Muchas de las causas de IWL pertenecen a una de cuatro categorías: 1) neoplasias cancerosas; 2) enfermedades inflamatorias o infecciosas crónicas; 3) trastornos metabólicos (como hipertiroidismo y diabetes), o 4) trastornos psiquiátricos (cuadro 80-1). En ocasiones, la IWL es producto de varias de las causas mencionadas. En muchas series, esta

pérdida de peso es causada por cánceres en 25% de los enfermos y por enfermedades orgánicas en 33%, y el resto de los casos depende de enfermedades psiquiátricas, fármacos o de causas no determinadas.

Las causas malignas más frecuentes de IWL, son los cánceres de vías gastrointestinales, hepatobiliares, hematológicos, de pulmón, mama, vías genitourinarias, ovario y próstata. La mitad de todos los cancerosos pierde peso corporal moderadamente; la tercera parte pierde más de 5% de su peso original e incluso 20% de todos los fallecimientos por cáncer se deben de manera directa a la caquexia (inmovilidad, insuficiencias cardíaca o respiratoria o los tres factores). La incidencia máxima de adelgazamiento se observa en personas con tumores sólidos. El cáncer que se manifiesta intrínsecamente por pérdida de peso notable por lo común conlleva un pronóstico totalmente insatisfactorio.

Además de los cánceres, los trastornos del tubo digestivo constituyen las causas más notables de pérdida de peso involuntaria. Algunos de los cuadros más frecuentes son la ulceropatía péptica, la enfermedad intestinal inflamatoria, síndromes de dismotilidad, pancreatitis crónica, enfermedad celiaca, estreñimiento y gastritis atrófica. Es fácil no prestar atención a problemas de la boca y la dentadura que se pueden manifestar por mal aliento (halitosis), deficiente higiene de la boca, xerostomía, incapacidad para masticar, menor fuerza masticatoria, falta de oclusión, síndrome de la articulación temporomandibular, ausencia de piezas dentarias y dolor por caries o abscesos.

Entre las causas perfectamente corroboradas de IWL se encuentran tuberculosis, micosis, parasitosis, endocarditis bacteriana subaguda e infección por VIH. Las enfermedades cardiovasculares y pulmonares causan IWL al aumentar las necesidades metabólicas, y disminuir el apetito y la ingestión de alimentos calorígenos. La uremia causa náusea, anorexia y vómito. Las conjuntivopatías pueden aumentar las necesidades metabólicas y transgredir el equilibrio (balance) nutricional. Conforme la incidencia de diabetes mellitus aumenta con el envejecimiento, la glucosuria acompañante contribuye a la pérdida ponderal. El hipertiroidismo en los ancianos pudiera tener signos simpaticomiméticos menos notables y asumir la forma inicial de “hipertiroidismo por apatía” o toxicosis por T<sub>3</sub> (cap. 341).

Las lesiones del sistema nervioso como la apoplejía, la cuadriplejía y la esclerosis múltiple pueden ocasionar disfunción visceral y del sistema autónomo que impida la ingestión de productos calorígenos. La disfagia proveniente de tales cuadros neurológicos patológicos es un mecanismo frecuente. La discapacidad funcional que entorpece las actividades de la vida diaria (ADL, *activities of daily living*) es causa frecuente de desnutrición en los ancianos. Las deficiencias visuales por trastornos oftálmicos o del sistema nervioso central, como el temblor, limitan la capacidad de las personas para preparar y consumir alimentos. La IWL también puede ser una de las primeras manifestaciones de la demencia de Alzheimer.

El aislamiento y la depresión son causas significativas de IWL que a veces se manifiestan como la incapacidad de cuidar de sí mismo y que incluyen las necesidades nutricionales. La cascada metabólica inflamatoria mediada por citocinas puede ser causa y manifestación simultánea de depresión. El duelo puede ser una causa de IWL y al aparecer es más intenso en varones. Las formas más graves de enfermedades psíquicas como trastornos paranoides pueden culminar en delirios respecto a los alimentos y ocasionar adelgazamiento. El alcoholismo es una causa importante de pérdida ponderal y malnutrición.

Los ancianos pobres se enfrentan a la decisión de adquirir alimentos o medicamentos. El estar internados en asilos u otras instituciones de cuidado constituye un factor de riesgo independiente, ya que incluso 30 a 50% de pacientes en asilos recibe cantidades inadecuadas de alimentos.

Algunos fármacos originan anorexia, náusea, vómito, molestias gastrointestinales, diarrea, xerostomía y cambios en el gusto; los problemas anteriores son frecuentes en los ancianos, y de ellos muchos reciben cinco medicamentos o más.

**■ VALORACIÓN INICIAL**

Las cuatro manifestaciones principales de IWL son: 1) anorexia (pérdida del apetito); 2) sarcopenia (disminución de la masa muscular); 3) caquexia (síndrome que combina la pérdida ponderal, disminución de la masa muscular y de tejido adiposo, anorexia y la debilidad), y

**CUADRO 80-1 Causas de pérdida de peso involuntarias**

<b>Cáncer</b>	<b>Medicamentos</b>
Colon	Sedantes
Vías hepatobiliares	Antibióticos
Sangre	Antiinflamatorios no esteroideos
Pulmones	Inhibidores de la recaptación de serotonina
Mama	Metformina
Vías genitourinarias	Levodopa
Ovarios	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
Próstata	Otros fármacos
<b>Trastornos de vías gastrointestinales</b>	<b>Trastornos de la boca y la dentadura</b>
Malabsorción	Caries
Úlcera péptica	Disgeusia
Enfermedad intestinal inflamatoria	<b>Factores propios del envejecimiento</b>
Pancreatitis	Cambios fisiológicos
Obstrucción/estreñimiento	Deficiencias visuales
Anemia perniciosa	Deterioro del gusto y el olfato
<b>Sistema endocrino y metabolismo</b>	Discapacidades funcionales
Hipertiroidismo	<b>Sistema nervioso</b>
Diabetes mellitus	Apoplejía
Feocromocitoma	Enfermedad de Parkinson
Insuficiencia suprarrenal	Trastornos neuromusculares
<b>Enfermedades cardíacas</b>	Demencia senil
Isquemia crónica	<b>Sociales</b>
Insuficiencia congestiva crónica del corazón	Aislamiento
<b>Enfermedad de vías respiratorias</b>	Dificultades económicas
Enfisema	<b>Cuadros psiquiátricos y conductuales</b>
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Depresión
<b>Insuficiencia renal</b>	Ansiedad
<b>Enfermedades reumatológicas</b>	Paranoia
<b>Infecciones</b>	Duelo
Por VIH	Alcoholismo
Tuberculosis	Trastornos de la alimentación
Parasitosis	Incremento de la actividad o del ejercicio
Endocarditis bacteriana subaguda	<b>Idiopáticas</b>

4) deshidratación. La epidemia actual de la obesidad torna más complejo el problema, porque el exceso de tejido adiposo puede disimular la aparición de sarcopenia y hacer que la persona no se percate de que tiene caquexia. Si es imposible medir de modo directo el peso, el paciente puede señalar cambios en la talla de sus ropas, un pariente o amigo corroboran la pérdida de peso y el paciente estima cuantitativamente la pérdida ponderal, todo lo cual sugiere pérdida de peso verdadera.

La evaluación inicial comprende la anamnesis y la exploración física integrales, la hematimetría completa, pruebas para medir los niveles de enzimas del hígado, proteína C reactiva, velocidad de eritrosedimentación, estudios de función de riñones y de tiroides, radiografías de tórax y ecografía de abdomen (cuadro 80-2). También habrá que realizar (cap. 82) pruebas de cribado de edad, sexo y de cáncer con especificidad de factores de riesgo, y entre otras están mamografía y colonoscopia. Cualquier sujeto en peligró se someterá a estudios para detectar VIH.

**CUADRO 80-2** Valoración y estudios para detectar la pérdida de peso involuntario

Indicaciones	Estudios de laboratorio
Pérdida de 5% del peso en 30 días	Hematimetría completa
Pérdida del 10% del peso en 180 días	Conjunto integral de electrólitos y funciones metabólicas que incluya estudios de función hepática y renal
Índice de masa corporal <21	Pruebas de función tiroidea
La persona no consume 25% de sus alimentos después de siete días	Velocidad de eritrosedimentación
Cambios en el ajuste de las ropas	Proteína C-reactiva
Cambios del apetito, el olfato o el gusto	Nivel de ferritina
Dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea, estreñimiento, disfagia	Estudios en busca de VIH, si están indicados
Valoración inicial	Estudios radiológicos
Exploración física completa que incluya valoración de la dentadura y la boca	Radiografía de tórax
Revisión de la farmacoterapia	Ecografía abdominal
Métodos recomendados de cribado en busca de cáncer	
Minexamen del Estado Mental*	
Minivaloración Nutricional*	
Iniciativa de Cribado Nutricional*	
Cuestionario Simplificado de Valoración Nutricional*	
Observación del acto de comer*	
Actividades de la vida diaria*	
Actividades que contribuyen decisivamente en la vida diaria*	

\* Pueden ser más específicos para identificar la pérdida ponderal en los ancianos.

Todo anciano que adelgaza debe ser sometido a pruebas de cribado en busca de demencia senil y depresión y para ello utilizar instrumentos como el Minexamen del Estado Psíquico y la Escala de Depresión Geriátrica, respectivamente (cap. 72). La Minivaloración Nutricional ([www.mna-elderly.com](http://www.mna-elderly.com)) y la Iniciativa de Cribado Nutricional ([www.aafp.org/afp/980301ap/edits.html](http://www.aafp.org/afp/980301ap/edits.html)) también permiten la valoración nutricional de los ancianos. Prácticamente todos los pacientes de cáncer y >90% de los que tienen otras enfermedades orgánicas, tienen como mínimo una anomalía en los resultados de estudios de laboratorio. En individuos que desde el comienzo presentan IWL notable, es poco probable que haya graves enfermedades orgánicas y cancerosas si la valoración inicial es totalmente normal. Es recomendable la vigilancia cuidadosa y no métodos mal dirigidos, porque el pronóstico de la pérdida de peso de causa indeterminada suele ser favorable.

### TRATAMIENTO Pérdida de peso no intencional

La prioridad inicial para tratar la pérdida de peso es identificar y combatir sistemáticamente las causas ocultas o primarias. A veces basta para restaurar el peso y el estado funcional de manera gradual tratar trastornos primarios metabólicos, psiquiátricos, infecciosos o sistémicos de otro tipo. Es importante no usar (o cambiar), en la medida de lo posible los fármacos que ocasionen náusea o anorexia; en personas con IWL no explicada, los suplementos nutricionales ingeribles, como bebidas vigorizantes, a veces revierten la pérdida ponderal. Recomendar a los pacientes que consuman complementos entre una y otra comidas en vez de hacerlo dentro de una comida a veces permite llevar al mínimo la supresión del apetito y facilita la ingestión global mayor. Están en estudio productos orexígenos, anabólicos y anticiclotímicos. En enfermos escogidos, la mirtazapina, un antidepresor, logra incremento notable en el peso y la masa grasa corporales y la concentración de leptina. Los individuos con cuadros de consunción que pueden cumplir con un programa adecuado de ejercicios muestran incremento de la masa proteínica de músculos, la potencia y la resistencia, y pueden realizar mejor actividades de la vida diaria.

### LECTURAS ADICIONALES

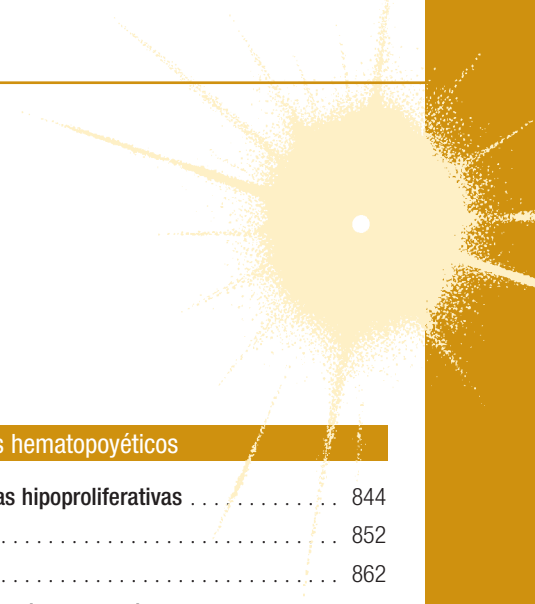
- ALIBHAI SM et al: An approach to the management of unintentional weight loss in elderly people. *CMAJ* 172:773, 2005
- CHEN SP et al: Evaluating probability of cancer among older people with unexplained, unintentional weight loss. *Arch Gerontol Geriatr* 50 Suppl 1:S27, 2010
- MILLER SL, WOLFE RR: The danger of weight loss in the elderly. *J Nutr Health Aging* 12:487, 2008
- ROLLAND Y et al: Office management of weight loss in older persons. *Am J Med* 119:1019, 2006
- VANDERSCHUEREN S et al: The diagnostic spectrum of unintentional weight loss. *Eur J Intern Med* 16:160, 2005
- VISVANATHAN R, CHAPMAN IM: Undernutrition and anorexia in the older person. *Gastroenterol Clin North Am* 38:393, 2009





# PARTE 7

## Oncología y hematología



### SECCIÓN 1 Trastornos neoplásicos

81	Estudio del paciente con cáncer	646
82	Prevención y detección temprana del cáncer	655
83	Bases genéticas del cáncer	663
84	Biología de la célula cancerosa y angiogénesis	672
85	Principios del tratamiento del cáncer	689
86	Infecciones en los pacientes con cáncer	712
87	Cáncer de piel	723
88	Cáncer de cabeza y cuello	733
89	Neoplasias del pulmón	737
90	Cáncer de mama	754
91	Cáncer del aparato digestivo	764
92	Tumores de hígado y vías biliares	777
93	Cáncer de páncreas	786
94	Carcinomas de vejiga y de células renales	790
95	Enfermedades benignas y malignas de la próstata	796
96	Cáncer testicular	806
97	Tumores ginecológicos	810
98	Sarcomas de los tejidos blandos y el hueso	817
99	Carcinoma primario de origen desconocido	821
100	Síndromes paraneoplásicos: endocrinológicos y hematológicos	826
101	Síndromes neurológicos paraneoplásicos	833
	<b>e20</b> Timoma	
102	Consecuencias tardías del cáncer y su tratamiento	838

### SECCIÓN 2 Trastornos hematopoyéticos

103	Ferropenia y otras anemias hipoproliferativas	844
104	Hemoglobinopatías	852
105	Anemias megaloblásticas	862
106	Anemias hemolíticas y anemia consecutiva a hemorragia aguda	872
107	Anemia aplásica, mielodisplasias y síndromes relacionados con insuficiencia de médula ósea	887
108	Policitemia vera y otros trastornos mieloproliferativos	898
109	Leucemias mieloides aguda y crónica	905
110	Neoplasias malignas de las células linfoides	919
	<b>e21</b> Neoplasias malignas hematológicas menos frecuentes	
111	Trastornos de las células plasmáticas	936
112	Amiloidosis	945
113	Biología de la transfusión y tratamiento transfusional	951
114	Trasplante de células hematopoyéticas	958

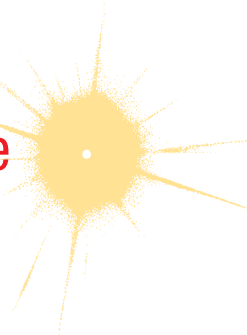
### SECCIÓN 3 Trastornos de la hemostasia

115	Trastornos de las plaquetas y de la pared vascular	965
116	Trastornos de la coagulación	973
117	Trombosis arterial y venosa	983
118	Antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y fibrinolíticos	988

## CAPÍTULO 81

## Estudio del paciente con cáncer

Dan L. Longo



La aplicación de las técnicas actuales de tratamiento (intervención quirúrgica, radioterapia, quimioterapia y tratamiento biológico) consigue la curación de casi dos de tres pacientes con cáncer. Sin embargo, los enfermos experimentan el diagnóstico de cáncer como uno de los acontecimientos más traumáticos y perturbadores de sus vidas. Con independencia del pronóstico, el diagnóstico conlleva un cambio en la propia imagen de la persona y en su papel en el hogar y en el trabajo. El pronóstico de una persona a quien se acaba de detectar cáncer de páncreas es el mismo que el de un sujeto con estenosis aórtica en la que aparecen los primeros síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva (supervivencia promedio de aproximadamente ocho meses). Sin embargo, el paciente con cardiopatía puede permanecer activo y mantener una visión de sí mismo como una persona intacta en la que simplemente hay una parte que funciona mal, un órgano que está enfermo (“un corazón de mala calidad”). En cambio, el individuo con cáncer de páncreas tiene una imagen propia completamente alterada y es visto de manera distinta por la familia y por cualquier persona que conozca el diagnóstico. Esta persona está siendo atacada e invadida por una enfermedad que puede estar en cualquier parte del cuerpo. Cada síntoma adquiere una importancia desesperante. El cáncer es una excepción a la interacción coordinada entre células y órganos. En general, las células de un organismo multicelular están programadas para la colaboración. Muchas enfermedades se producen porque las células especializadas fracasan en el desempeño de la tarea que tienen asignada. El cáncer lleva esta alteración un paso más adelante. No sólo existe un fracaso de la célula cancerosa para mantener la función especializada de su tejido de origen, sino que además ataca a “los suyos”; la célula cancerosa compite para sobrevivir utilizando la capacidad de mutación y la selección natural para buscar ventajas sobre las células normales en una recapitulación de la evolución. Una consecuencia del comportamiento “traidor” de las células cancerígenas es que el paciente se siente traicionado por su cuerpo. El sujeto con cáncer siente que él y no simplemente una parte de su cuerpo, ha enfermado.

## MAGNITUD DEL PROBLEMA

En Estados Unidos, no existe ningún registro del cáncer a escala nacional; por ello, la incidencia de cáncer se calcula a partir de los datos de los *National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), que tabulan las curvas de incidencia y mortalidad a partir de nueve zonas que constituyen alrededor de 10% de la población de Estados Unidos y a partir de los datos de población del *Bureau of the Census*. En 2010 se diagnosticaron 1 millón 530 000 casos nuevos de cáncer invasor (789 620 en varones y 739 940 en mujeres) y 569 490 personas (299 200 varones y 270 290 mujeres) fallecieron por cáncer. En el **cuadro 81-1**, se muestra la distribución porcentual por zonas para varones y mujeres de los nuevos casos de cáncer y de los fallecimientos por esta causa. La incidencia del cáncer ha ido descendiendo 2% cada año desde 1992.

El factor de riesgo más importante para el cáncer es la edad; 66% de todos los casos ocurrió en personas >65 años de edad. La incidencia del cáncer aumenta a la tercera, cuarta o quinta potencia de la edad en dife-

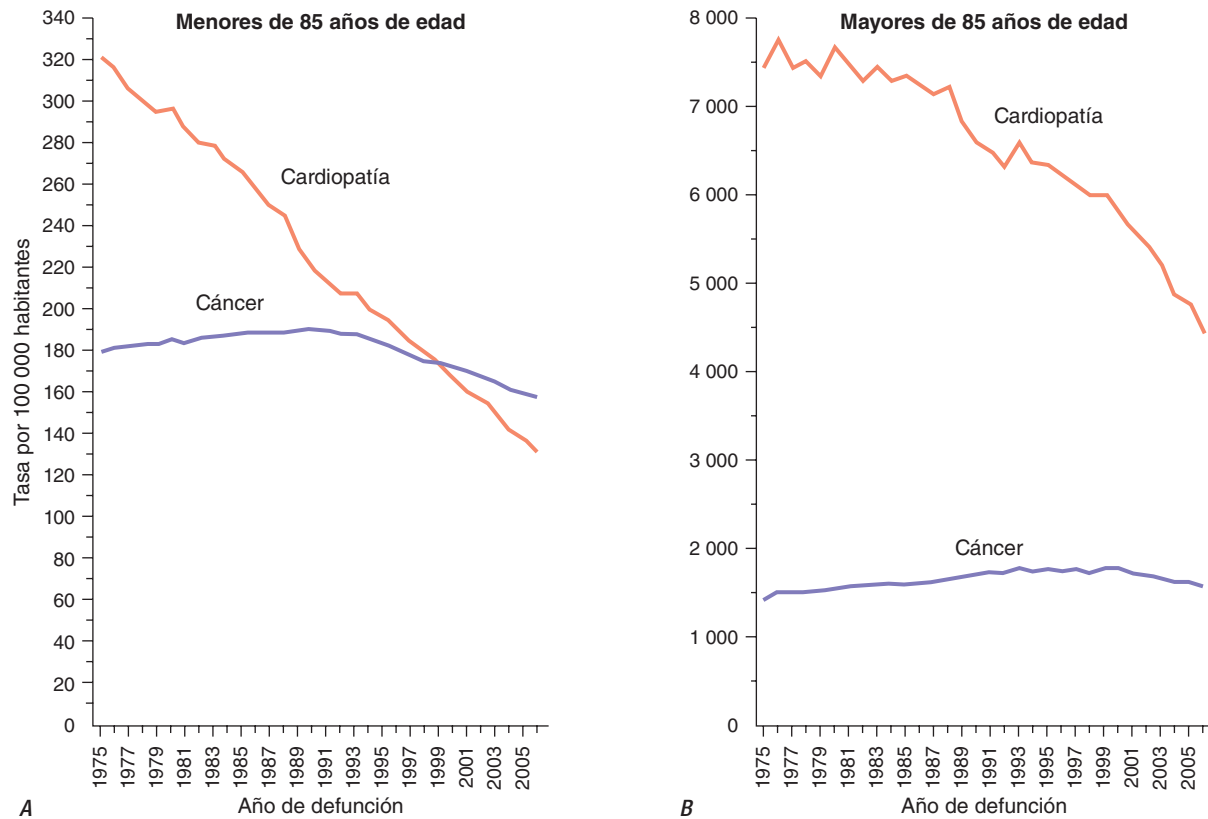
**CUADRO 81-1** Incidencia de cáncer y fallecimientos correspondiente al 2010

Sitio	Varones		Sitio	Mujeres	
	%	Número		%	Número
<b>Incidencia de cáncer</b>					
Próstata	28	217 730	Mama	28	207 090
Pulmonar	15	116 750	Pulmonar	14	105 770
Colorrectal	9	72 090	Colorrectal	10	70 480
Vejiga	7	52 760	Endometrio	6	43 470
Melanoma	5	38 870	Tiroides	5	33 930
Linfoma	4	35 380	Linfoma	4	30 160
Riñón	4	35 370	Melanoma	4	29 260
Cavidad bucal	3	25 420	Riñones	3	22 870
Leucemia	3	24 690	Ovarios	3	21 880
Páncreas	3	21 370	Páncreas	3	21 770
Todos los demás	19	149 190	Todos los demás	20	153 260
Todos los sitios	100	789 620	Todos los sitios	100	739 940
<b>Fallecimiento por cáncer</b>					
Pulmonar	29	86 220	Pulmonar	26	71 080
Próstata	11	32 050	Mama	15	39 840
Colorrectal	9	26 580	Colorrectal	9	24 790
Páncreas	6	18 770	Páncreas	7	18 030
Hepático	4	12 720	Ovario	5	13 850
Leucemia	4	12 660	Linfoma	4	9 500
Esófago	4	11 650	Leucemia	3	9 180
Linfoma	4	10 710	Endometrio	3	7 950
Vejiga	3	10 410	Hepático	2	6 190
Riñón	3	8 210	Sistema nervioso central	2	5 720
Todos los demás	23	69 220	Todos los demás	24	64 160
Todos los sitios	100	299 200	Todos los sitios	100	270 290

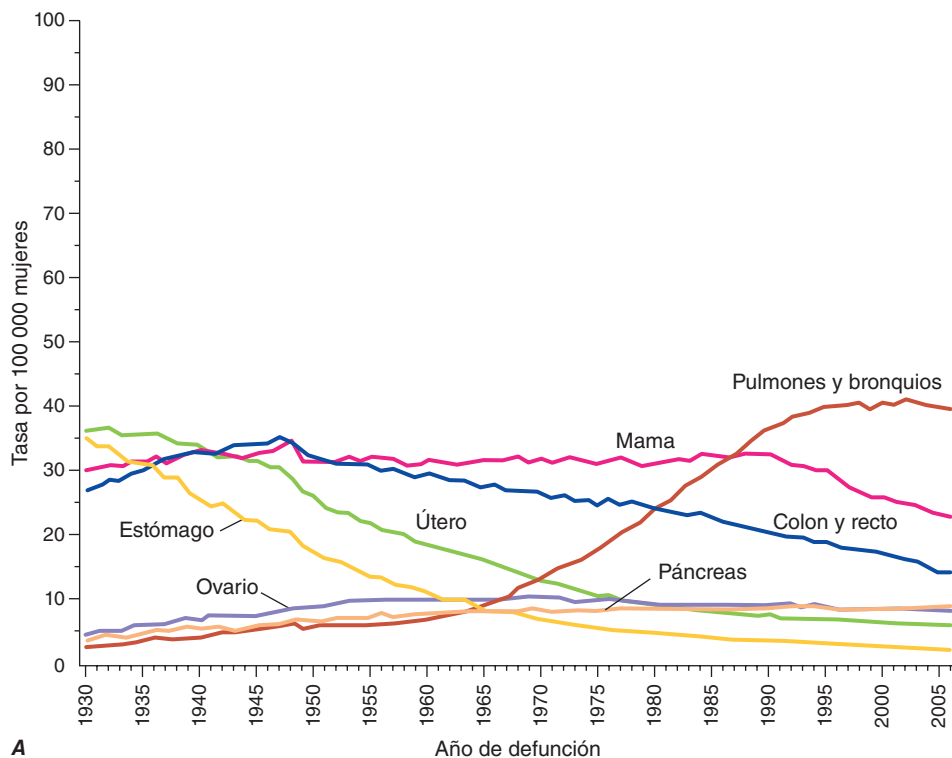
rentes lugares. Para el intervalo entre el nacimiento y los 39 años de vida, uno de cada 70 varones y una de cada 48 mujeres padecerán cáncer; para el intervalo entre los 40 y los 59 años, uno de cada 12 varones y una de cada 11 mujeres y para el intervalo entre los 60 y 79 años de edad, uno de cada tres varones y una de cada cinco mujeres tenían la enfermedad. En general, los varones tienen un riesgo de 44% de presentar cáncer en algún momento de su vida y, en el caso de las mujeres, la cifra es de 38%.

El cáncer es la segunda causa principal de muerte, después de las cardiopatías. Sin embargo, los fallecimientos por cardiopatía han disminuido 45% en Estados Unidos desde 1950 y continúan descendiendo. El cáncer ha rebasado a las cardiopatías como causa principal de muerte en personas <85 años de edad (**fig. 81-1**). Después de un periodo de 70 años de incremento, inició el decremento del cáncer en el periodo 1990-1991 (**fig. 81-2**). Entre 1990 y 2006, las muertes por cáncer disminuyeron 21% en varones y 12.3% en mujeres. En el **cuadro 81-2**, se muestran





**Figura 81-1** Tasas de defunción por cardiopatía y cáncer en personas mayores y menores de 85 años de edad. **A.** En pacientes <85 años de edad, el cáncer se ubica como la principal causa de muerte por encima de las cardiopatías. **B.** En personas >85 años de edad, las cardiopatías son la principal causa de muerte. (Tomada de Jemal et al.)



**Figura 81-2** Tendencias en las tasas de muerte por cáncer a los 65 años de edad para **A)** mujeres y **B)** varones por región anatómica en Estados Unidos. 1930-2006. Las tasas se ajustaron para la edad por 100 000 habitantes a la población estadounidense en el año 2000. (Tomada de Jemal et al.) (continúa)

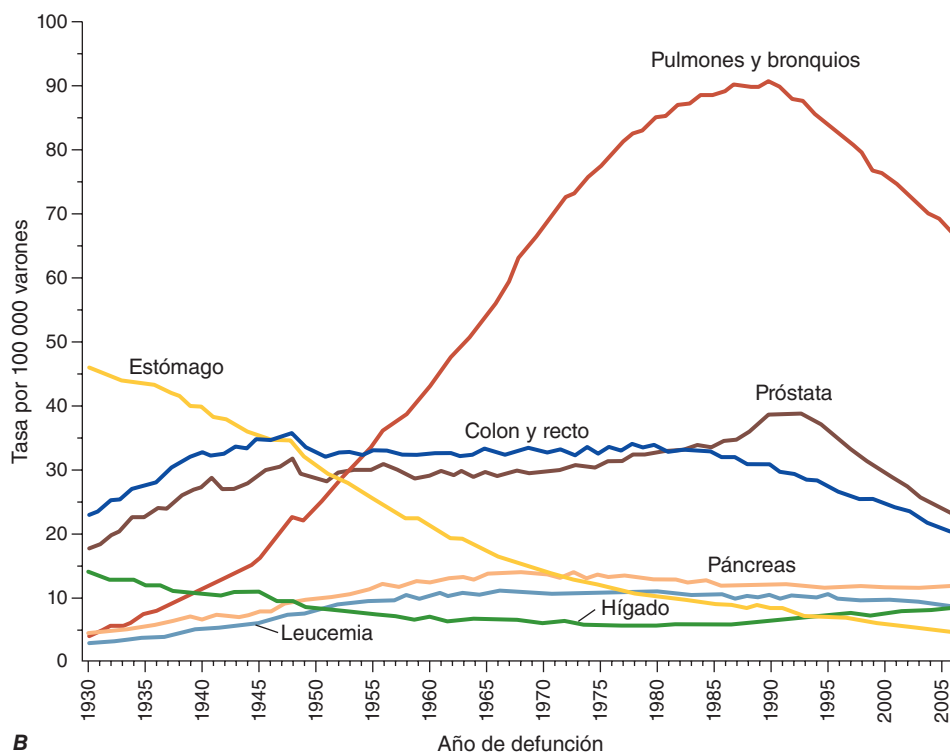


Figura 81-2 (continuación)

las cinco principales causas de muerte por cáncer en varias poblaciones. La supervivencia a cinco años para los pacientes de raza blanca fue de 39% de 1960 a 1963 y de 69% de 1999 a 2005. En la raza negra, los padecimientos malignos son letales con mayor frecuencia; la supervivencia a los cinco años fue de 59% para el periodo de 1999 a 2005. La incidencia y la mortalidad varían entre los distintos grupos raciales y étnicos (cuadro 81-3). Se desconoce el fundamento de estas diferencias étnicas.

**■ CIFRAS MUNDIALES SOBRE EL CÁNCER**

En 2002, se calculó que habían aparecido 11 millones de nuevos casos de cáncer a escala mundial y que 7 millones de enfermos con esta enfermedad fallecieron. Cuando se subdivide esta cifra según la población, ~45% de los casos se situó en Asia, 26% en Europa,

14.5% en Norteamérica, 7.1% en Centroamérica y Sudamérica, 6% en África y 1% en Australia y Nueva Zelanda (fig. 81-3). El cáncer pulmonar es el más frecuente y constituye la causa más común de muerte en el mundo. Su incidencia es muy variable y afecta únicamente a dos personas por cada 100 000 mujeres africanas, pero la tasa puede llegar a 61 personas por 100 000 varones estadounidenses. El cáncer de mama ocupa el segundo lugar en frecuencia a escala; sin embargo, ocupa el quinto lugar como causa de muerte, después de los cánceres pulmonares, gástricos, hepáticos y colorrectales. Los ocho cánceres más frecuentes son más comunes en los países más desarrollados: el pulmonar (dos veces), el de mama (tres veces), el de próstata (2.5 veces) y el colorrectal (tres veces), en comparación con lo observado en naciones menos desarrolladas. A diferencia de lo señalado, en los países menos desarrollados son más habituales los cánceres hepático (dos veces), cervicouterino (dos veces)

**CUADRO 81-2** Cinco sitios principales del tumor primario en pacientes que fallecieron de cáncer, según edades y género en el 2007

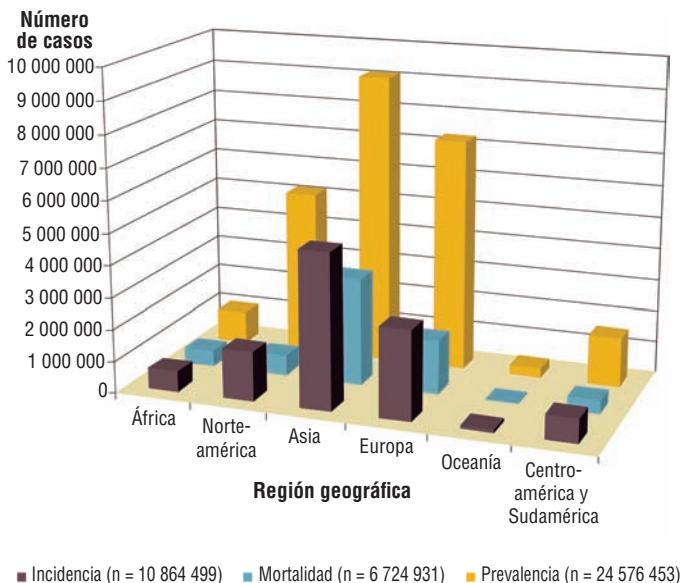
Rango	Todas las edades	Edad en años					
		Sujetos menores de 20 años de edad	20-39	40-59	60-79	>80	
1	M	Pulmón	Leucemia	Leucemia	Pulmón	Pulmón	Pulmón
	F	Pulmón	Leucemia	Mama	Mama	Pulmón	Pulmón
2	M	Próstata	SNC	SNC	Colorrectal	Colorrectal	Próstata
	F	Mama	SNC	Cuello uterino	Pulmón	Mama	Colorrectal
3	M	Colorrectal	Sarcoma de hueso	Colorrectal	Hígado	Próstata	Colorrectal
	F	Colorrectal	Sistema endocrino	Leucemia	Colorrectal	Colorrectal	Mama
4	M	Páncreas	Sistema endocrino	Linfoma	Páncreas	Páncreas	Vejiga urinaria
	F	Páncreas	Sarcoma óseo	Colorrectal	Ovario	Páncreas	Páncreas
5	M	Leucemia	Sarcoma de partes blandas	Pulmón	Esófago	Esófago	Páncreas
	F	Ovario	Sarcoma de partes blandas	SNC	Páncreas	Ovario	Linfoma

Abreviaturas: M, masculino; F, femenino; SNC, sistema nervioso central.

**CUADRO 81-3** Incidencia y mortalidad por cáncer en grupos raciales y étnicos en Estados Unidos, 2002-2006

Sitio		Sujetos caucásicos	Sujetos de raza negra	Asia e islas del Pacífico	Indios nativos norteamericanos	Personas hispanas
<b>Incidencia por 100 000 personas</b>						
Todos los cánceres	M	550.1	626.8	334.5	318.4	430.3
	F	420.0	389.5	276.3	265.1	326.8
Mama		123.5	113.0	81.6	67.2	90.2
Colorrectal	M	58.2	68.4	44.1	38.1	50.0
	F	42.6	51.7	33.1	30.7	35.1
Riñón	M	19.7	20.6	9.0	16.6	18.2
	F	10.3	10.6	4.5	10.6	10.3
Hepático	M	8.0	12.5	21.4	8.9	15.9
	F	2.8	3.8	8.1	4.6	6.2
Pulmonar	M	85.9	104.8	50.6	57.9	49.2
	F	57.1	50.7	27.6	41.3	26.5
Próstata		146.3	231.9	82.3	82.7	131.1
<b>Fallecimientos por 100 000 personas</b>						
Todos los cánceres	M	226.7	304.2	135.4	183.3	154.8
	F	157.3	183.7	95.1	140.1	103.9
Mama		23.9	33.0	12.5	17.6	15.5
Colorrectal	M	21.4	31.4	13.8	20.0	16.2
	F	14.9	21.6	10.0	13.7	10.7
Riñón	M	6.1	6.0	2.4	9.0	5.2
	F	2.8	2.7	1.2	4.2	2.4
Hepático	M	6.8	10.8	15.0	10.3	11.2
	F	2.9	3.9	6.6	6.5	5.1
Pulmonar	M	69.9	90.1	36.9	48.0	33.9
	F	41.9	40.0	18.2	33.5	14.4
Próstata		23.6	56.3	10.6	20.0	19.6

Abreviaturas: M, masculino; F, femenino.



**Figura 81-3** Incidencia general de cáncer en todo el mundo, con tasas de mortalidad y prevalencia a cinco años para el periodo 1993-2001. (Tomada de Kamangar et al.)

y esofágico (dos a tres veces). La incidencia de cáncer gástrico es semejante en naciones con mayor o menor desarrollo, pero es mucho más frecuente en Asia que en Norteamérica o África. Los cánceres más frecuentes en África son el cervicouterino, el de mama y el hepático. Se cree que nueve factores de riesgo modificables son los que explican más de 33% de los cánceres en todo el mundo; aquéllos incluyen factores como tabaquismo, consumo de alcohol, obesidad, inactividad física, escaso consumo de frutas y verduras, sexo riesgoso, contaminación atmosférica, humo bajo techo por combustibles quemados en el hogar e inyecciones con agujas contaminadas.

### TRATAMIENTO DEL PACIENTE

En cada etapa de la anamnesis y la exploración física, se obtiene información importante. La duración de los síntomas revela la cronicidad de la enfermedad. Los antecedentes médicos personales pueden alertar sobre la presencia de enfermedades subyacentes que afectan la elección del tratamiento o los efectos secundarios de éste. Los antecedentes sociales pueden revelar una exposición laboral a carcinógenos o hábitos, como el tabaquismo o el consumo de alcohol, que pueden influir en la evolución de la enfermedad y su tratamiento. Los antecedentes familiares pueden sugerir una predisposición familiar para el cáncer y mostrar la necesidad de iniciar el estudio u otras medidas preventivas para los hermanos no afectados del paciente. La anamnesis por aparatos puede indicar síntomas tempranos de enfermedad metastásica o un síndrome paraneoplásico.

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de cáncer se basa de manera fundamental en la biopsia de tejido. Nunca debe realizarse el diagnóstico sin obtener tejido; ningún procedimiento diagnóstico sin penetración corporal es suficiente para definir un proceso patológico como el cáncer. Aunque existen situaciones clínicas poco habituales (p. ej., los nódulos tiroideos) en las que la aspiración con aguja fina es un procedimiento diagnóstico aceptable, en general el diagnóstico se basa en extraer del paciente tejido apropiado para permitir un estudio metódico de la histología del tumor, su grado y su capacidad de invasión y para obtener, además, datos de diagnóstico molecular, como la expresión de marcadores de superficie celular o proteínas intracelulares que tipifican un cáncer determinado o la presencia de un marcador molecular, como la translocación t(8;14) del linfoma de Burkitt. Cada vez son más los datos que relacionan la expresión de determinados genes con el pronóstico y la respuesta al tratamiento (caps. 83 y 84).

En ocasiones, un paciente presentará un proceso patológico metastásico que se define como cáncer en la biopsia, pero que carece de una localización primaria de enfermedad. Debe intentarse definir la ubicación primaria a partir de la edad, el género, los lugares afectados, la histología y los marcadores tumorales, así como por los antecedentes personales y familiares. Debe dedicarse especial atención a descartar las causas más tratables (cap. 99).

Una vez establecido el diagnóstico de cáncer, es preferible entender el tratamiento del paciente como una colaboración interdisciplinaria entre el médico de atención primaria, los oncólogos médicos, los oncólogos radioterapeutas, los especialistas en enfermería oncológica, los farmacólogos, los asistentes sociales, los especialistas en rehabilitación y otros profesionales de consulta, trabajando en estrecha colaboración entre sí, con el paciente y su familia.

### DEFINICIÓN DE LA EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD Y PRONÓSTICO

Una vez establecido el diagnóstico de cáncer e informado el paciente, el primer paso en el tratamiento es establecer la extensión de la enfermedad. La probabilidad de curación de un tumor suele ser inversamente proporcional a su tamaño. Lo ideal sería que la neoplasia se diagnosticara antes de que aparecieran los síntomas o por medio de las pruebas de detección sistemática del cáncer (cap. 82), ya que una proporción muy grande de estos pacientes se puede curar. Sin embargo, la mayoría de los enfermos de cáncer acude con síntomas relacionados con el mismo, producidos por el efecto de masa del tumor o por alteraciones relacionadas con la producción de citocinas u hormonas por el mismo.



En la mayor parte de los cánceres, la extensión de la enfermedad se estudia por medio de diversas pruebas y procedimientos diagnósticos con penetración corporal y sin ella. Este proceso se denomina *estadificación*. Hay dos clases: la *estadificación clínica*, la cual se basa en la exploración física, las radiografías, las gammagrafías, la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) y otros estudios de imagen y, la *estadificación anatomopatológica*, la cual tiene en cuenta la información obtenida durante un procedimiento quirúrgico, que puede comprender la palpación transoperatoria, la resección de ganglios linfáticos regionales o los tejidos adyacentes al tumor, la inspección y la biopsia de los órganos afectados en la diseminación de la enfermedad. La estadificación anatomopatológica incluye el análisis histológico de todos los tejidos extirpados durante el procedimiento quirúrgico. Las técnicas quirúrgicas varían desde una simple biopsia de un ganglio linfático hasta métodos más amplios, como toracotomía, mediastinoscopia o laparotomía. La estadificación quirúrgica puede realizarse como un proceso aparte o efectuarse a la vez que la resección quirúrgica definitiva del tumor primario.

El conocimiento de la predilección de determinados tumores por la diseminación a órganos adyacentes o a distancia ayuda a orientar la estadificación.

La información obtenida de la estadificación se emplea para definir la extensión de la enfermedad como limitada, diseminada fuera del órgano de origen a lugares regionales pero no distantes o como metastásica a puntos distantes. El sistema de estadificación más utilizado es el sistema TNM (tumor, ganglio, metástasis) codificado por la *International Union Against Cancer* y el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). La clasificación TNM se fundamenta en un sistema anatómico que tipifica el tumor en función del tamaño de la lesión tumoral primaria (T1-4, donde un valor mayor del subíndice indica un tumor de mayor tamaño), la presencia de afección ganglionar (por lo común, N0 y N1 para la ausencia y la presencia, respectivamente, de ganglios afectados, aunque algunos tumores poseen sistemas más elaborados de estadificación ganglionar) y el hallazgo de enfermedad metastásica (M0 y M1 para la ausencia y la presencia, respectivamente, de metástasis). Las diversas permutaciones de las calificaciones T, N y M (en ocasiones, incluido el grado G histológico del tumor) se ordenan en estadios, casi siempre designados por números romanos I a IV. A mayor estadio, mayor masa tumoral y menor la posibilidad de curación. Para algunos tumores, se utilizan otros sistemas de estadificación anatómica; por ejemplo, la clasificación de Dukes para el cáncer colorrectal, la clasificación de la Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetricia (FIGO) para los cánceres ginecológicos y la clasificación de Ann Arbor para la enfermedad de Hodgkin.

Algunos tumores no pueden ser agrupados de manera adecuada basándose en consideraciones anatómicas. Por ejemplo, es frecuente que los cánceres hematopoyéticos, como la leucemia, el mieloma y el linfoma, se encuentren diseminados en el momento de la presentación y no se extiendan con la forma característica de los tumores sólidos. Para estos cánceres, se han identificado otros factores de pronóstico (caps. 109 a 111).

Además del tamaño tumoral, un segundo determinante de importancia para el resultado del tratamiento es la reserva fisiológica del paciente. Los individuos que están encamados antes de que aparezca el cáncer tienen mayor tendencia a evolucionar peor, estadio por estadio, en comparación con aquéllos activos por completo. La reserva fisiológica es un determinante de la manera probable en que un enfermo afronte las sobrecargas fisiológicas impuestas por el cáncer y su tratamiento. Este factor es difícil de valorar directamente; en su lugar se utilizan marcadores sustitutos para la reserva fisiológica, como el estado de desempeño de Karnofsky (cuadro 81-4) o el estado de desempeño del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (cuadro 81-5). Los pacientes de edad avanzada y aquéllos con calificación de Karnofsky <70 o calificación de desempeño de ECOG  $\geq 3$  tienen peor pronóstico a menos que su desempeño sea una consecuencia reversible del tumor.

Cada vez se está encontrando una mayor relación entre las características biológicas del tumor y el pronóstico. Se ha descubierto que la respuesta al tratamiento y el pronóstico están influidos por la expresión de determinados oncogenes, así como por los genes implicados en la resistencia a fármacos, la apoptosis o las metástasis. La presencia de anomalías citogenéticas concretas puede influir en la supervivencia. Los

**CUADRO 81-4 Índice funcional de Karnofsky**

Clase funcional	Capacidad funcional del paciente
100	Normal; sin síntomas; sin signos de enfermedad
90	Capaz de desempeñar una actividad normal; signos o síntomas menores de enfermedad
80	La actividad normal supone un esfuerzo; algunos signos o síntomas de enfermedad
70	Autónomo para cuidar de sí mismo; incapaz de realizar una actividad normal o un trabajo activo
60	Necesita asistencia en ocasiones, pero es capaz de ocuparse de la mayor parte de sus necesidades
50	Necesita asistencia importante y atención médica frecuente
40	Incapacitado; necesita cuidados y asistencia especiales
30	Muy incapacitado; está indicado el ingreso hospitalario aunque la muerte no es inminente
20	Muy grave; es necesario el ingreso; se requiere un tratamiento activo de sostén
10	Moribundo, procesos mortales de rápido avance
0	Muerte

tumores con tasas de crecimiento altas, valoradas por la expresión de los marcadores de proliferación, como el antígeno nuclear de células en proliferación (PCNA, *proliferating cell nuclear antigen*), tienen un comportamiento más agresivo que los tumores con tasas de crecimiento más bajas. Cada vez se extiende más el uso de la información obtenida del estudio del propio tumor para basar las decisiones terapéuticas. Los genes del hospedador que intervienen en el metabolismo de los fármacos influyen en la inocuidad y la eficacia de ciertos tratamientos.

#### ■ PLANIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO

A partir de la información sobre la extensión de la enfermedad y el pronóstico y adecuándose a los deseos del paciente, se decide si el método de tratamiento debe ser curativo o paliativo en cuanto a su intención. La cooperación entre los distintos profesionales que intervienen en el tratamiento del cáncer es de máxima importancia para la planificación del mismo. Para algunos cánceres, la quimioterapia o la quimioterapia más radioterapia administradas antes de las medidas quirúrgicas definitivas (denominada tratamiento neoadyuvante) puede mejorar el pronóstico, como parece ser el caso del cáncer de mama localmente avanzado y de los tumores de cabeza y cuello. En ciertas instituciones en las cuales se pretende aplicar esta modalidad combinada de tratamiento para conseguir resultados óptimos, resulta esencial la coordinación entre el oncólogo médico, el oncólogo radioterapeuta y el cirujano. A veces es necesario

**CUADRO 81-5 La escala de desempeño del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)**

ECOG, grado 0: completamente activo, capaz de realizar todas las actividades que realizaba antes de la enfermedad, sin restricción
ECOG, grado 1: restricción de la actividad física extenuante, pero es capaz de caminar y realizar un trabajo ligero o de tipo sedentario, por ejemplo labores domésticas leves o trabajo de oficina
ECOG, grado 2: paciente ambulatorio y capaz de cuidarse por el mismo, pero no puede realizar actividades laborales. Está despierto más de 50% de las horas diurnas
ECOG, grado 3: capaz de realizar cuidados personales limitados, confinado a la cama o una silla más del 50% de las horas de vigilia
ECOG, grado 4: completamente incapacitado. No puede llevar a cabo su cuidado personal. Confinado por completo a la cama o una silla
ECOG, grado 5: fallecido

Fuente: MM Oken et al: *Am J Clin Oncol* 5:649, 1982.

administrar la quimioterapia y la radioterapia de forma secuencial y, otras veces, al mismo tiempo. Los procedimientos quirúrgicos pueden aplicarse antes o después de otros métodos terapéuticos. Lo mejor para el tratamiento es seguir con precisión un protocolo normalizado o formar parte de un protocolo de investigación clínica en marcha para valorar nuevos tratamientos. Es probable que las modificaciones sobre la marcha de los protocolos afecten los resultados del tratamiento.

En el pasado, la elección de las medidas terapéuticas era regida por la cultura local tanto de la universidad como de las situaciones prácticas. Sin embargo, hoy en día es posible acceder de forma electrónica a protocolos de tratamiento y a cualquier estudio de investigación clínica aprobado en Estados Unidos a través de una computadora personal conectada a Internet.<sup>1</sup>

El médico experto tiene también mucho que ofrecer al paciente para quien el tratamiento curativo ha dejado de ser una opción. A menudo, una combinación de culpa y frustración por la incapacidad de curar al enfermo y la presión de una agenda sobrecargada limitan mucho el tiempo que el médico invierte en un sujeto que está recibiendo sólo cuidados paliativos. Es preciso evitar estas tendencias. Además de los fármacos administrados para aliviar los síntomas (véase más adelante), es importante recordar el bienestar que se proporciona al tomar la mano del paciente, continuar las exploraciones físicas de forma regular y hallar tiempo para conversar.

## ■ TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD Y DE LAS COMPLICACIONES

Como los tratamientos del cáncer son tóxicos (cap. 85), la atención del paciente requiere controlar las complicaciones de la enfermedad y su tratamiento, así como los complejos problemas psicosociales que se vinculan con el cáncer. En el corto periodo de un ciclo de tratamiento curativo, quizá se deteriore la situación funcional del paciente. La toxicidad producida por el tratamiento es menos tolerable si su objetivo es paliativo. Los efectos adversos más habituales del tratamiento son náusea y vómito (véase más adelante), neutropenia febril (cap. 86) y mielosupresión (cap. 85). Hoy en día, se cuenta con medios terapéuticos para llevar al mínimo la toxicidad aguda del tratamiento contra el cáncer.

Los nuevos síntomas que aparecen en el transcurso del tratamiento del cáncer deben considerarse siempre reversibles, mientras no se demuestre lo contrario. La atribución fatalista de anorexia, pérdida de peso e ictericia por la recurrencia o avance del tumor puede causar la muerte por una colecistitis intercurrente reversible. La obstrucción intestinal tal vez se deba a adherencias reversibles mas no al avance de un tumor. Las infecciones generalizadas, a veces por microorganismos inhabituales, pueden ser consecuencia de la inmunodepresión vinculada con el tratamiento del cáncer. Algunos fármacos utilizados para tratar esta entidad patológica o sus complicaciones (p. ej., náusea) pueden provocar síntomas del sistema nervioso central (SNC) que se asemejen a los de una enfermedad metastásica o pueden imitar síndromes paraneoplásicos, como el síndrome de secreción deficiente de hormona anti-diurética. Debe lograrse un diagnóstico definitivo que incluso puede requerir la repetición de la biopsia. Un componente fundamental del tratamiento del cáncer es la valoración de la respuesta al mismo. Además de una exploración física meticulosa en la cual se valoren todos los lugares afectados físicamente por la enfermedad con registro en una hoja de evolución fechada, la valoración de la respuesta necesita de manera normal la repetición periódica de estudios de imágenes que mostraban alteraciones en el momento de la estadificación. Si dichos estudios se han normalizado, se lleva a cabo una nueva biopsia del tejido afectado con el propósito de documentar una respuesta completa por

medio de criterios anatomopatológicos. Las biopsias casi nunca son necesarias si hay anomalía macroscópica residual. Las respuestas se clasifican como *completas* si han desaparecido todos los signos de enfermedad y como *parciales* cuando hay una disminución >50% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones mensurables. La cuantificación de la respuesta parcial también puede basarse en una disminución de 30% en la suma de los diámetros mayores o más largos de las lesiones (Criterios de Evaluación de Respuesta en el caso de Tumores Sólidos o Criterios RECIST [*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*]). La *enfermedad progresiva* se define como la aparición de cualquier lesión nueva o el aumento >25% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones mensurables (o incremento de 20% en la suma de los diámetros más largos, según RECIST). Se considera como *enfermedad estable* la contracción volumétrica del tumor o la proliferación que no cumple con los criterios mencionados. También se consideran no cuantificables algunos sitios de ataque (p. ej., hueso) o perfiles de la afectación (p. ej., infiltrados linfagíticos en pulmón o difusos en ese órgano). Ninguna respuesta es completa si por medio de la biopsia no se corrobora su curación, pero las respuestas parciales pueden excluir su valoración, salvo que se haya producido una progresión objetiva neta.

En algunos tumores, los marcadores tumorales pueden resultar útiles en el tratamiento. La respuesta a las medidas terapéuticas quizá sea difícil de medir con certeza. Sin embargo, algunos tumores generan o desencadenan la producción de marcadores que pueden cuantificarse en suero u orina y, en un paciente concreto, las elevaciones y los descensos del marcador suelen vincularse con aumentos o disminuciones de la masa tumoral, respectivamente. En el cuadro 81-6, se muestran algunos marcadores tumorales de utilidad clínica. Los marcadores tumorales no son por sí mismos lo bastante específicos como para permitir la realización de un diagnóstico de neoplasia maligna, pero ya que ésta se ha diagnosticado y se ha demostrado su vinculación con valores altos de un marcador tumoral, éste puede usarse para valorar la respuesta al tratamiento.

El reconocimiento y el tratamiento de la depresión es un componente importante del control de esta enfermedad. La frecuencia de depresión en los pacientes con cáncer es de ~25% y tal vez sea superior en pacientes con más debilidad. Este diagnóstico es probable en el individuo que presenta un estado de ánimo deprimido (disforia) o una pérdida de interés por el placer (anhedonia) durante por lo menos dos semanas. Suelen hallarse además tres o más de los siguientes síntomas: alteraciones del apetito, trastornos del sueño, retraso o agitación psicomotor, fatiga, sentimientos de culpa o inutilidad, incapacidad para concentrarse e ideas suicidas. Los sujetos con estos síntomas deben recibir tratamiento. Ha de intentarse el tratamiento con un inhibidor de la recaptación de serotonina, como la fluoxetina (10 a 20 mg/día), la sertralina (50 a 150 mg/día) o la paroxetina (10 a 20 mg/día) o un antidepresivo tricíclico como la amitriptilina (50 a 100 mg/día) o la desipramina (75 a 150 mg/día), esperando entre cuatro y seis semanas para la aparición de la respuesta. Si el tratamiento resulta eficaz, debe continuarse durante por lo menos seis meses después de la desaparición de los síntomas. Cuando el tratamiento fracasa, pueden utilizarse otros antidepresivos. Además de los fármacos, suelen ser benéficas las intervenciones psicosociales, como grupos de apoyo, psicoterapia e imaginación orientada.

Cuando parece improbable que la medicina convencional sea curativa, muchos pacientes optan por métodos terapéuticos no demostrados o de dudosa eficacia. Los enfermos que buscan estas alternativas a menudo tienen un buen nivel de estudios y pueden encontrarse en las primeras fases de su enfermedad. Estos métodos sin fundamento suelen difundirse a partir de anécdotas no corroboradas y no sólo tal vez no ayuden al paciente sino que llegan a ser perjudiciales. Los médicos deben esforzarse en mantener una comunicación abierta y libre de prejuicios, para aumentar la probabilidad de que los pacientes les confíen lo que realmente están haciendo. La aparición de efectos tóxicos no esperados quizá sea un indicio de que se está tomando un tratamiento complementario.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> El *National Cancer Institute* mantiene una base de datos denominada PDQ (*Physician Data Query*) que es accesible en la Internet bajo el nombre *CancerNet* en la dirección electrónica [www.icic.nci.nih.gov/health.htm](http://www.icic.nci.nih.gov/health.htm). La información puede obtenerse a través de la máquina de facsímil al llamar al número telefónico de *CancerFax* 301-402-5874. También puede obtenerse información para el paciente a través del *National Cancer Institute* en tres formatos: a través de la Internet por medio de *CancerNet* en la dirección electrónica [www.icic.nci.nih.gov/patient.htm](http://www.icic.nci.nih.gov/patient.htm), a través del número telefónico de *CancerFax*, antes mencionado, o al llamar al 1-800-4-CANCER. El control de calidad para la información proporcionada a través de estos servicios es muy estricto.

<sup>2</sup> Puede obtenerse información sobre métodos de utilidad dudosa del *National Council Against Health Fraud*, en Box 1276, Loma Linda, CA 92354, o del *Center for Medical Consumers and Health Care Information*, en 237 Thompson Street, New York, NY 10012.

**CUADRO 81-6 Marcadores tumorales**

Marcadores tumorales	Cáncer	Enfermedades no neoplásicas
<b>Hormonas</b>		
Gonadotropina coriónica humana	Enfermedad trofoblástica gravídica, tumores gonadales de células germinales	Embarazo
Calcitonina	Cáncer medular de tiroides	
Catecolaminas	Feocromocitoma	
<b>Antígenos oncofetales</b>		
Fetoproteína $\alpha$	Carcinoma hepatocelular, tumores gonadales de células germinales	Cirrosis, hepatitis
Antígeno carcinoembrionario	Adenocarcinomas de colon, páncreas, pulmón, mama, ovario	Pancreatitis, hepatitis, enfermedad intestinal inflamatoria, tabaquismo
<b>Enzimas</b>		
Fosfatasa ácida prostática	Cáncer de próstata	Prostatitis, hipertrofia prostática
Enolasa específica de neuronas	Cáncer pulmonar microcítico, neuroblastoma	
Lactato deshidrogenasa	Linfoma, sarcoma de Ewing	Hepatitis, anemia hemolítica, otras muchas
<b>Proteínas vinculadas con tumores</b>		
Antígeno prostático específico	Cáncer de próstata	Prostatitis, hipertrofia prostática
Inmunoglobulina monoclonal CA-125	Mieloma Cáncer de ovario, ciertos linfomas	Infecciones, MGUS Menstruación, peritonitis, embarazo
CA 19-9	Cáncer de colon, páncreas, mama	Pancreatitis, colitis ulcerosa
CD30	Enfermedad de Hodgkin, linfoma anaplásico de células grandes	—
CD25	Leucemia de células vellosas, leucemia y linfoma de células T del adulto	—

**Abreviatura:** MGUS, gammapatía monoclonal de importancia incierta.

**■ VIGILANCIA A LARGO PLAZO Y COMPLICACIONES TARDÍAS**

Cuando se ha completado el tratamiento, se vuelven a valorar las zonas primeramente afectadas por el tumor, casi siempre por medio de técnicas de imagen y, ante cualquier anomalía persistente, se debe realizar biopsia. Si la enfermedad continúa, el grupo interdisciplinario analiza un nuevo plan de tratamiento de rescate. Si las medidas terapéuticas iniciales han logrado que el paciente esté libre de enfermedad, éste debe ser objeto de una vigilancia regular para detectar una posible recurrencia. Se desconocen las directrices óptimas de vigilancia asistencial ulterior. Durante muchos años, ha sido práctica habitual vigilar a los pacientes cada mes durante seis a 12 meses, luego cada dos meses por un año, cada tres meses durante un año, cada cuatro meses por un año, cada seis meses también durante un año y en lo sucesivo cada año. En cada visita se llevaba a cabo un conjunto de pruebas de laboratorio, así como estudios radiográficos y de imágenes con base en la suposición de que es mejor detectar la enfermedad recurrente antes de que se torne sintomática. Sin embargo, cuando se han estudiado los procedimientos de vigilancia, se ha descubierto que esta suposición es inexacta. Todos los estudios de cáncer de mama, melanomas, cáncer pulmonar, cáncer de colon y linfomas han fracasado al momento de sostener el concepto de que las recurrencias asintomáticas se curan más fácilmente por medio de tratamiento de rescate que las recurrencias con síntomas. Debido al enorme costo de una serie completa de pruebas diagnósticas y su clara falta de efecto en la supervivencia, las nuevas directrices que

se plantean abogan por realizar visitas de vigilancia menos frecuentes, durante las cuales la anamnesis y la exploración física sean las principales acciones por efectuar.

Con el transcurso del tiempo la probabilidad de recurrencia del cáncer primario disminuye. Para muchos tipos de cáncer, la supervivencia a cinco años sin recurrencias es equivalente a la curación. Sin embargo, existen problemas médicos importantes que aparecen en los pacientes tratados por cáncer y que deben analizarse (cap. 102). Algunos problemas surgen como consecuencia de la enfermedad y otros como resultado del tratamiento. El conocimiento de estos problemas relacionados con la enfermedad y con el tratamiento puede ayudar a detectarlos y tratarlos.

A pesar de estos inconvenientes, la mayoría de los enfermos que se curan de cáncer vuelve a una vida normal.

**■ CUIDADOS DE SOSTÉN**

Los buenos resultados del tratamiento del cáncer dependen, en muchos aspectos, del éxito de los cuidados de sostén. El fracaso en el control de los síntomas del cáncer y en su tratamiento puede hacer que los pacientes abandonen las medidas terapéuticas curativas. De igual importancia es el hecho de que los cuidados de sostén son un determinante importante de la calidad de vida. Aun cuando la vida no puede prolongarse, el médico debe esforzarse en conservar su calidad. Las determinaciones de la calidad de vida se han convertido en criterios de valoración habituales de los estudios de investigación clínica. Además, se ha demostrado que el cuidado paliativo resulta eficaz en relación con los costos cuando se enfoca de manera organizada. Un credo para la oncología podría ser el siguiente: curar a veces, prolongar la vida a menudo y confortar siempre.

**Dolor**

En el paciente con cáncer, el dolor se presenta con una frecuencia variable: 25 a 50% de los sujetos tiene dolor en el momento del diagnóstico, 33% padece dolor relacionado con el tratamiento y 75% experimenta dolor con la enfermedad progresiva.

El dolor puede tener varias causas. En ~70% de los casos, aquél es ocasionado por el propio tumor: por invasión del hueso, los nervios, los vasos sanguíneos o las mucosas u obstrucción de una víscera hueca o un conducto. En ~20% de los casos, el dolor es consecutivo a una intervención quirúrgica o a un procedimiento médico con penetración corporal, lesiones por radiación (mucositis, enteritis o lesiones de plexos nerviosos o de la médula espinal) o lesiones por quimioterapia (mucositis, neuropatía periférica, flebitis, necrosis aséptica de la cabeza femoral provocada por esteroides). En 10% de los casos, el dolor no tiene relación con el cáncer ni con su tratamiento.

Para la valoración del dolor es necesario investigar de forma metódica su evolución, localización, naturaleza, características temporales, factores desencadenantes y paliativos y su intensidad (cap. 11); una revisión de los antecedentes oncológicos y médicos, así como los personales y sociales y una exploración física completa. Debe proporcionarse al paciente una escala analógica visual de cero a 10 en la que indique la intensidad del dolor. La situación clínica suele ser dinámica, lo cual exige volver a valorar al enfermo a menudo. No debe demorarse el tratamiento del dolor mientras se está buscando su causa.

Se cuenta con diversos instrumentos para el tratamiento del dolor debido al cáncer. La intervención farmacológica proporciona alivio del dolor a cerca de 85% de los pacientes. Sin embargo, otras modalidades, entre ellas el tratamiento antitumoral (como el alivio quirúrgico de la obstrucción, la radioterapia y el tratamiento con estroncio 89 o samario



153 para el dolor óseo), las técnicas de estimulación nerviosa, la analgesia regional o los procedimientos de ablación nerviosa son eficaces en 12% más. Por tanto, si se toman las medidas adecuadas, serán muy pocos los sujetos que alcancen un alivio insuficiente del dolor. **En el capítulo 9, se detalla un método específico para reducir el dolor.**

### Náusea

En el enfermo con cáncer, el vómito suele ser efecto de la quimioterapia (cap. 85). Su intensidad puede pronosticarse según los fármacos utilizados para tratar el cáncer. Se distinguen tres tipos de vómito, según su momento de aparición. El *vómito agudo*, la variedad más común, aparece en las 24 h siguientes al tratamiento. El *vómito tardío* se produce uno a siete días después del tratamiento; es inusual, pero cuando aparece suele ser consecutivo a la administración de cisplatino. El *vómito previsto* aparece antes de la administración de quimioterapia y constituye una respuesta condicionada a estímulos visuales y olfatorios que previamente se vincularon con el tratamiento.

El vómito agudo es la modalidad mejor conocida. Los estímulos que activan señales en la zona reflexógena quimiorreceptora del bulbo raquídeo, la corteza cerebral y periféricamente, en el tubo digestivo, provocan la estimulación del centro del vómito en el bulbo raquídeo, el centro motor que coordina la actividad secretora y la contracción muscular que originan el vómito. En el proceso, participan diversos tipos de receptores, como los de dopamina, serotonina, histamina, opiáceos y acetilcolina. Los antagonistas del receptor de serotonina ondansetrón y granisetron son los fármacos más eficaces contra los fármacos emetógenos, pero su costo es alto.

Al igual que sucede con la escala de la analgesia, el tratamiento del vómito debe adaptarse a la situación. Para fármacos emetógenos leves o moderados resulta muy eficaz la procloroperazina en dosis de 5 a 10 mg por vía oral o 25 mg por vía rectal. Su eficacia puede mejorarse al administrarla antes de la quimioterapia. La dexametasona en dosis de 10 a 20 mg por vía intravenosa también resulta eficaz y puede mejorar la eficacia de la procloroperazina. Para fármacos muy emetógenos, como el cisplatino, la mecloretamina, la dacarbazina y la estreptozocina, actúan mejor las combinaciones de fármacos y su administración debe comenzarse seis a 24 h antes del tratamiento. Un régimen eficaz es el siguiente: ondansetrón en dosis de 8 mg por vía oral cada 6 h el día antes de la quimioterapia y por vía intravenosa en el mismo día junto con dexametasona a razón de 20 mg por vía intravenosa antes del tratamiento. La adición a este régimen de aprepitant (antagonista del receptor de sustancia P y neurocinina 1) por vía oral (125 mg el primer día, 80 mg en los días dos y tres), disminuye más el riesgo de vómito agudo y tardío. Al igual que el dolor, el vómito es más fácil de evitar que de aliviar.

El vómito tardío quizá se deba a la inflamación del intestino originada por la quimioterapia y puede controlarse por vía oral con dexametasona y metoclopramida, un antagonista de los receptores de la dopamina que en dosis altas también bloquea los receptores de serotonina. La mejor estrategia para prevenir el vómito previsto consiste en controlarlo en los primeros ciclos de tratamiento para evitar que surja el condicionamiento. Si esto no da resultado, quizá sea útil proporcionar antieméticos profilácticos el día previo al tratamiento. En estudios experimentales, se está valorando la modificación de la conducta.

### Derrames

En la cavidad pleural, el pericardio o el peritoneo, puede acumularse líquido de forma anormal. Los derrames malignos asintomáticos tal vez no requieran tratamiento. Los derrames sintomáticos generados en tumores que responden a los cuidados sistémicos, no suelen necesitar tratamiento local, sino que responden a las medidas terapéuticas para el tumor subyacente. Los derrames sintomáticos en algunos tumores que no responden al tratamiento parenteral, pueden requerir tratamiento local en los sujetos con una expectativa de vida de por lo menos seis meses.

El derrame pleural consecutivo a tumores puede contener o no células malignas. El cáncer de pulmón, el cáncer de mama y los linfomas son el origen de ~75% de los derrames pleurales malignos. Su naturaleza exudativa suele establecerse mediante un cociente derrame/suero de proteínas  $\geq 0.5$  o un cociente derrame/suero de deshidrogenasa de lacta-

$\geq 0.6$ . Cuando el derrame es sintomático, casi siempre se realiza primero una toracocentesis. En la mayor parte de los casos, se produce una mejoría de los síntomas durante menos de un mes. Es necesaria la colocación de un tubo de drenaje torácico si los síntomas reaparecen en dos semanas. El líquido se aspira hasta que el flujo sea  $< 100$  ml en 24 h. Después de esto, se inyectan 60 U de bleomicina o 1 g de doxiciclina por el tubo torácico en 50 ml de glucosa diluida al 5%; se cierra el tubo; se rota al paciente sobre sus cuatro lados, haciendo que permanezca 15 min en cada posición y después de 1 o 2 h, se vuelve a conectar el tubo al sistema de aspiración durante otras 24 h. Entonces, el tubo se desconecta del sistema de aspiración y se permite que drene por gravedad. Si drena menos de 100 ml en las siguientes 24 h, se retira el tubo torácico y se realiza una radiografía 24 h después. Si el tubo torácico continúa drenando líquido a una velocidad inaceptablemente alta, puede repetirse la esclerosis. La bleomicina quizá sea algo más eficaz que la doxiciclina, pero es muy costosa. La doxiciclina suele ser el fármaco de primera elección. Si no son eficaces ni la doxiciclina ni la bleomicina, es posible utilizar talco.

Los derrames pericárdicos sintomáticos suelen tratarse creando una ventana pericárdica o con desbridamiento. Si el estado del paciente no permite efectuar un procedimiento quirúrgico, puede intentarse la esclerosis con doxiciclina, bleomicina o ambas.

La ascitis maligna suele tratarse con paracentesis repetidas de cantidades pequeñas de líquido. En caso de que la neoplasia maligna de base no responda al tratamiento sistémico, es factible colocar una derivación peritoneovenosa. A pesar del peligro de diseminar células del tumor en la circulación, las metástasis generalizadas son una complicación inusual. Las complicaciones principales son oclusión, filtración y sobrecarga de líquidos. En los pacientes que presentan hepatopatía grave, tal vez aparezca coagulación intravascular diseminada.

### Nutrición

El cáncer y su tratamiento pueden provocar menor ingestión de alimentos lo bastante importante como para causar pérdida de peso y alteraciones del metabolismo intermedio. Es difícil calcular la prevalencia de este problema debido a las variaciones en la definición de caquexia por cáncer, pero la mayoría de los pacientes con cáncer avanzado experimenta adelgazamiento e inapetencia. Son varios los factores derivados del tumor (p. ej., bombesina, corticotropina) y los factores derivados del hospedador (p. ej., factor de necrosis tumoral, interleucinas 1 y 6, hormona del crecimiento) que contribuyen a alterar el metabolismo y se establece un círculo vicioso en el cual el catabolismo proteínico, la intolerancia a la glucosa y la lipólisis no pueden corregirse con el aporte de calorías.

Continúa discutiéndose la forma de valorar el estado de nutrición y cuándo y cómo intervenir. Con el propósito de lograr que la valoración sea objetiva, se han aplicado estrategias, como el uso de un índice pronóstico nutricional basado en las concentraciones de albúmina, el grosor del pliegue cutáneo tricípital, las concentraciones de transferrina y las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retrasada. Sin embargo, un método más sencillo ha consistido en definir el umbral para la intervención nutricional, como la pérdida inexplicada  $> 10\%$  del peso corporal, los valores séricos de transferrina  $< 1\ 500$  mg/L (150 mg/100 ml) y la albúmina sérica  $< 34$  g/L (3.4 g/100 ml).

La decisión es importante, ya que parece que el tratamiento contra el cáncer es bastante más tóxico y menos eficaz en caso de desnutrición. No obstante, sigue sin estar claro si la intervención nutricional puede alterar la evolución natural. A menos que exista algún trastorno que afecte la función de absorción del tubo digestivo, es preferible la nutrición entérica (por vía oral o con sonda) a los complementos por vía parenteral. Sin embargo, los riesgos que se vinculan con la sonda pueden superar a los beneficios. Se ha recomendado la utilización de acetato de megestrol, un progestágeno, como intervención farmacológica para mejorar el estado de nutrición. La investigación en este campo puede proporcionar más instrumentos en el futuro a medida que se esclarezcan los mecanismos mediados por citocinas.

### Apoyo psicosocial

Las necesidades psicosociales de los pacientes varían según su situación. Los pacientes que se someten a tratamiento experimentan temor, ansie-

dad y depresión. La propia imagen a menudo se ve gravemente afectada por una intervención quirúrgica deformante o por la pérdida del cabello. La asesoría estética que permite tener mejor aspecto, hace sentir mejor a las mujeres. La disminución del control sobre el tiempo dedicado a las distintas actividades puede contribuir al sentimiento de vulnerabilidad. Los esfuerzos por compatibilizar las exigencias del trabajo y la familia con las necesidades del tratamiento tal vez generen tensiones enormes. Los problemas sexuales son muy frecuentes y deben comentarse de modo abierto con el paciente. Un grupo de asistencia de salud empático es sensible a las necesidades de cada paciente y permite una negociación en la que la flexibilidad no afecte de manera adversa el curso del tratamiento.

Los sobrevivientes de cáncer tienen otras dificultades. Los pacientes pueden sentir temores en relación con la conclusión de un tratamiento que vinculan con la continuidad de su supervivencia. Son necesarias adaptaciones a las pérdidas y las dificultades físicas, tanto reales como percibidas. Los sujetos pueden preocuparse por problemas físicos menores. Perciben una disminución en su movilidad laboral y se ven a sí mismos como trabajadores menos deseables. Tal vez sean víctimas de discriminación en el trabajo o de las compañías de seguros. Los enfermos por lo regular experimentan dificultades para reanudar su vida pasada normal. Tal vez se sientan culpables por haber sobrevivido y suelen acarrear un sentimiento de vulnerabilidad a resfriados y otras enfermedades. Quizá la preocupación más dominante y amenazadora es el siempre presente temor a la recurrencia (síndrome de Damocles).

Los pacientes en quienes el tratamiento ha fracasado tienen otros problemas relacionados con el fin de la vida.

### Muerte y agonía

Las causas más comunes de muerte en los pacientes con cáncer son la infección (que origina la insuficiencia circulatoria), así como las insuficiencias respiratoria, hepática y renal. El bloqueo intestinal puede ocasionar la inanición. La enfermedad del SNC tal vez genere convulsiones, coma e hipoventilación central. En alrededor de 70% de los pacientes, aparece disnea de forma preterminal. Sin embargo, suelen transcurrir muchos meses entre el diagnóstico de cáncer y la aparición de estas complicaciones y, durante este periodo, el individuo está muy afectado por la posibilidad de fallecer. La trayectoria del fracaso del tratamiento del cáncer suele tener tres fases. En primer lugar, existe optimismo por la esperanza de curación; cuando el tumor recurre, surge el reconocimiento de que la enfermedad es incurable y el objetivo del tratamiento paliativo se sostiene con la esperanza de ser capaz de vivir con la enfermedad; al final, con la revelación de una muerte inminente, tiene lugar otro ajuste. El enfermo imagina lo peor en la preparación para el final de su vida y puede pasar por varias etapas de adaptación al diagnóstico. Estas etapas son negación, aislamiento, ira, negociación, depresión, aceptación y esperanza. Por supuesto que no todos los pacientes progresan a través de todas las etapas o pasan por ellas en el mismo orden o a la misma velocidad. En cualquier caso, un objetivo importante del tratamiento del paciente es conocer cómo éste ha sido afectado por el diagnóstico y se ha enfrentado a él.

Es mejor hablar francamente con el enfermo y su familia respecto de la probable evolución de la enfermedad. Estas conversaciones pueden resultar difíciles para el médico y también para el paciente y la familia. Los aspectos fundamentales de esta interacción consisten en asegurar al sujeto y a la familia que se hará todo por conseguir su bienestar y que no se les va a abandonar. Muchos pacientes prefieren ser atendidos en su hogar o en una residencia para enfermos terminales que en un hospital.

El *American College of Physicians* ha publicado un libro titulado *Home Care Guide for Cancer: How to Care for Family and Friends at Home* (Guía de asistencia en el hogar para el cáncer: cómo cuidar de la familia y los amigos en casa) que enseña un método para solucionar con éxito problemas de la asistencia en el hogar. Con una planificación apropiada, debe ser posible proporcionar al paciente la atención médica necesaria, así como el apoyo psicológico y espiritual que evitarán el aislamiento y la despersonalización que quizás existan en el fallecimiento que se produce en un hospital.

La asistencia de individuos moribundos puede pasar factura al médico. Se ha descrito un síndrome de "agotamiento" que se caracteriza por fatiga; desconexión de los pacientes y compañeros, así como una pérdida de la autorrealización. Los esfuerzos para reducir la tensión, la conservación de una vida equilibrada y la fijación a unos objetivos realistas pueden combatir este trastorno.

### Decisiones de la fase terminal

Por desgracia, puede que en todos los casos sea imposible una transición suave de lo curativo a lo paliativo respecto de los objetivos terapéuticos, debido a la presentación de complicaciones graves consecutivas al tratamiento o a un rápido avance de la enfermedad. Las intervenciones médicas energéticas y con penetración corporal para una enfermedad reversible o una complicación del tratamiento se consideran justificadas. Sin embargo, si hay dudas acerca de la reversibilidad de la situación, los deseos del paciente establecerán el nivel de atención médica. Estos deseos deben obtenerse antes de la fase terminal de la enfermedad y se revisarán periódicamente. Puede obtenerse información sobre disposiciones en vida al dirigirse a la *American Association of Retired Persons*, en 601 E Street, NW, Washington, DC 20049, 202-434-2277 o al *Choice in Dying*, en 250 West 57th Street, Nueva York, NY 10107, 212-366-5540. **En el capítulo 9, se describe con mayor detalle la atención de pacientes en estados terminales.**

### LECTURAS ADICIONALES

- EDGE SB et al (eds): *American Joint Commission on Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York, Springer, 2010
- EISENHAUER EA et al: New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45:228, 2009
- GREEN E et al: Cancer-related pain management: A report of evidence-based recommendations to guide practice. *Clin J Pain* 26:449, 2010
- JEMAL A et al: Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 60:277, 2010
- KAMANGAR F et al: Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: Defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 24:2137, 2006
- U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES: *Clinical Practice Guideline Number 9, Management of Cancer Pain*. U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Health Care Policy and Research publication no. 94-0592, 1994
- WALSH D et al: The symptoms of advanced cancer: Relationship to age, gender, and performance status in 1000 patients. *Support Care Cancer* 8:175, 2000
- WICKHAM R: Best practice management of CINV in oncology patients: II. Antiemetic guidelines and rationale for use. *J Support Oncol* 8:10, 2010

# CAPÍTULO 82

## Prevención y detección temprana del cáncer

Jennifer M. Crowell  
Otis W. Brawley  
Barnett S. Kramer

La mejor comprensión de la carcinogénesis ha permitido que la prevención y la detección temprana del cáncer (lo que también se conoce como control del cáncer) no se limiten a identificar y evitar los carcinógenos. Las metas son las intervenciones específicas para prevenir el cáncer en las personas con riesgo y la detección eficaz para la identificación oportuna del mismo.

La carcinogénesis no es sólo un evento, sino un proceso, un continuo de discretos cambios histicos y celulares que dan lugar a procesos celulares más autónomos. La prevención se refiere a la identificación y manipulación de los factores biológicos, ambientales y genéticos en la vía causal del cáncer.

### EDUCACIÓN Y HÁBITOS SALUDABLES

Instruir al público sobre la manera de evitar los factores de riesgo identificados para el cáncer y fomentar hábitos saludables contribuye a la prevención y control de esta enfermedad. El médico es un poderoso mensajero en este proceso; el encuentro con el paciente es una oportunidad para enseñarle los peligros del tabaquismo, las características de un estilo de vida saludable, el uso de métodos de detección probados y la protección contra la luz solar.

### ELIMINACIÓN DEL TABAQUISMO

El tabaquismo es un fuerte factor de riesgo modificable para enfermedad cardiovascular, neumopatía y cáncer. Los fumadores tienen un riesgo aproximado en el curso de su vida de uno en tres de morir en forma prematura por alguna neoplasia maligna relacionada con el tabaco, o por enfermedad cardiovascular o pulmonar. El consumo de tabaco causa más muertes por enfermedades cardiovasculares que por neoplasias malignas. El cáncer del pulmón, laringe, bucofaringe, esófago, riñón, vejiga, páncreas y estómago están vinculados con el tabaco.

El número de cigarrillos fumados al día y la profundidad de inhalación del humo se relacionan con el riesgo de mortalidad por cáncer pulmonar. Los cigarrillos ligeros y con poco contenido de alquitrán no son más seguros, ya que los fumadores tienden a inhalar con mayor frecuencia y profundidad.

Los que suspenden el tabaquismo tienen una tasa de mortalidad por cáncer pulmonar 30 a 50% menor a 10 años que los sujetos que continúan el consumo, a pesar de que algunas mutaciones génicas inducidas por carcinógenos persisten años después de eliminar el tabaquismo. Con suspender y lograr evitar el tabaquismo se pueden salvar más vidas que con cualquier otra actividad de salud pública.

El riesgo del humo del tabaco no se limita al fumador. La presencia de humo en el ambiente, conocida como humo secundario o tabaquismo pasivo, causa cáncer pulmonar y otras enfermedades cardiopulmonares en los no fumadores.

La prevención del tabaquismo es un tema pediátrico. Más del 80% de los fumadores estadounidenses adultos empezó a fumar antes de los 18 años de edad. Cerca del 20% de los estadounidenses de 9° a 12° grados escolares ha fumado un cigarrillo en el mes antecedente. La asesoría a los adolescentes y adultos jóvenes es crucial para prevenir el tabaquismo. Una simple recomendación del médico de no empezar a fumar o abandonar el cigarrillo puede ser provechosa. Los profesionales deben

preguntar a los pacientes si fuman y ofrecer a los fumadores ayuda para suspender el hábito.

Las estrategias actuales para eliminar el tabaquismo reconocen que se trata de una adicción (cap. 395). El fumador que suspende el consumo pasa por un proceso de etapas identificables y que consisten en la intención de eliminar el hábito, una fase de acción en la que suspende el consumo y una fase de mantenimiento. Los fumadores que eliminan por completo el tabaco tienen mayor probabilidad de éxito que los que reducen en forma gradual el número de cigarrillos o cambian a variedades con menos alquitrán o nicotina. Más del 90% de los estadounidenses que logra dejar de fumar lo hace por sí solos, sin ningún programa organizado, pero dichos programas de suspensión son útiles para otros fumadores. El *Community Intervention Trial for Smoking Cessation* (COMMIT) fue un programa de cuatro años que mostró que los fumadores moderados (<25 cigarrillos al día) tenían mayor probabilidad de beneficiarse con mensajes sencillos en los que se les anima a eliminar el tabaquismo y con los programas de suspensión que los que no se exponían a ninguna intervención. Las tasas de suspensión fueron 30.6% en el grupo con intervención y 27.5% en el grupo de control. Las intervenciones de COMMIT no tuvieron éxito en los fumadores intensos (>25 cigarrillos diarios). Es probable que éstos necesiten un programa de suspensión intensivo y amplio que incluya asesoría, estrategias conductuales y fármacos complementarios, como sustitución de nicotina (goma de mascar, parches, aerosoles, pastillas e inhaladores), bupropión o vareniclina.

Los riesgos para la salud de los puros son similares a los de los cigarrillos. El consumo de uno o dos puros al día duplica el riesgo de cáncer bucal y esofágico; tres o cuatro diarios incrementan más de ocho veces el riesgo de cáncer bucal, y el esofágico, más de cuatro. Se desconocen los riesgos del uso ocasional.

El tabaco sin humo también representa un riesgo sustancial para la salud. El tabaco para mascar es un carcinógeno vinculado con caries dental, gingivitis, leucoplaquia bucal y cáncer bucal. Los efectos sistémicos del tabaco sin humo (incluido el rapé) podrían aumentar los riesgos de otras neoplasias malignas. El cáncer esofágico se relaciona con los carcinógenos del tabaco diluidos en la saliva y deglutidos.

### ACTIVIDAD FÍSICA

La actividad física se relaciona con menor riesgo de cáncer colónico y mamario. Se han propuesto varios mecanismos, pero tales estudios tienden a incluir factores de confusión, como sesgos en el recuerdo, relación del ejercicio con otras prácticas relacionadas con la salud y efectos del cáncer preclínico en los hábitos de ejercicio (causalidad inversa).

### MODIFICACIÓN DE LA ALIMENTACIÓN

Estudios epidemiológicos internacionales sugieren que las dietas ricas en grasas se acompañan de mayor riesgo de neoplasias malignas mamarías, colónicas, prostáticas y endometriales. Estos tumores alcanzan la mayor incidencia y mortalidad en culturas occidentales, donde la grasa aporta un tercio del total de calorías consumidas.

A pesar de las relaciones, no se ha demostrado que la grasa de los alimentos cause cáncer. Estudios epidemiológicos de casos y controles, y de cohorte tuvieron resultados contradictorios. Además, la dieta representa una exposición muy compleja a muchos nutrimentos y sustancias. Las dietas con poco contenido de grasa se acompañan de muchos cambios aparte de la simple sustracción de los lípidos. El cumplimiento con una dieta baja en grasa se relaciona con otros cambios en el estilo de vida.

En estudios de observación, la fibra alimenticia se relaciona con menor riesgo de pólipos colónicos y cáncer invasivo del colon. Sin embargo, no se han demostrado los efectos protectores anticancerosos del aumento de la fibra y la reducción de la grasa de los alimentos en el contexto de un estudio clínico prospectivo. Los mecanismos protectores putativos son complejos y tema de especulación. La fibra se une con los ácidos biliares oxidados y genera productos de fibra soluble, como el butirato, que podrían tener propiedades diferenciadoras. La fibra no



aumenta el tiempo de tránsito intestinal. Las dietas ricas en fibra podrían reducir el riesgo de cáncer mamario y prostático porque absorben y desactivan los promotores neoplásicos estrogénicos y androgénicos. Sin embargo, dos grandes estudios prospectivos de cohortes con >100 000 profesionales de la salud no mostró relación entre el consumo de frutas y verduras y el riesgo de cáncer.

El *Polyp Prevention Trial* distribuyó al azar a 2 000 ancianos a los que se les habían extirpado pólipos para recibir una dieta con poca grasa y rica en fibra o una dieta habitual durante cuatro años. No se observaron diferencias en la formación de pólipos.

La *Women's Health Initiative* de los *National Institutes of Health* de Estados Unidos, iniciada en 1994, fue un estudio clínico de largo plazo en 22 grupos de intervención. Las participantes recibieron calcio y complemento de vitamina D; tratamiento de sustitución hormonal; y asesoría para aumentar el ejercicio, llevar una dieta con poca grasa, aumentar el consumo de frutas, verduras y fibra, y para eliminar el tabaquismo. El estudio mostró que, aunque el consumo de grasa ingerida fue menor en el grupo con intervención dietética, los cánceres mamarios invasivos no se redujeron en un periodo de seguimiento de ocho años en comparación con el grupo de control. No se observó un descenso en la incidencia de cáncer colorrectal en el grupo con intervención dietética. La diferencia en la grasa alimenticia entre ambos grupos fue ~10% en promedio. La evidencia actual no establece el valor anticancerígeno de los complementos de vitaminas, minerales y nutricionales en cantidades mayores a las que aporta una dieta balanceada.

### ■ EQUILIBRIO ENERGÉTICO

Parece que el riesgo de neoplasias malignas aumenta conforme se incrementa el índice de masa corporal a más de 25 kg/m<sup>2</sup>. La obesidad se acompaña de un mayor riesgo de cáncer de colon, mama (posmenopáusicas), endometrio, riñón (células renales) y esófago, aunque no se ha establecido la causalidad.

En estudios de observación, los riesgos relativos de cáncer de colon aumentan en presencia de obesidad, 1.5 a 2 en varones y 1.2 a 1.5 en mujeres. Las posmenopáusicas obesas tienen un riesgo 30 a 50% mayor de cáncer mamario. Una hipótesis sobre esta relación es que el tejido adiposo sirve como depósito de la aromatasa, lo que facilita la síntesis de estrógeno.

### ■ PROTECCIÓN CONTRA LA LUZ SOLAR

El cáncer cutáneo distinto al melanoma (basocelular y espinocelular) se induce por la exposición acumulada a radiación ultravioleta (UV). La exposición solar aguda intermitente y el daño solar se vinculan con el melanoma, pero la evidencia no es consistente. Las quemaduras solares, sobre todo en la infancia y adolescencia, pueden relacionarse con mayor riesgo de melanoma en la edad adulta. La disminución de la exposición solar mediante el uso de ropa protectora y cambio en los patrones de actividades a la intemperie pueden disminuir el riesgo de cáncer cutáneo. Los filtros solares reducen el riesgo de queratosis actínica, precursor de las neoplasias malignas de la piel, pero es probable que no reduzcan el riesgo de melanoma. Los filtros solares previenen la quemadura, pero podrían favorecer la exposición más prolongada al sol y es factible que no filtren las longitudes de onda que generan el melanoma.

Las intervenciones educativas que ayudan a los individuos a valorar con exactitud su riesgo de padecer cáncer cutáneo tienen cierto efecto. La autoexploración para valorar las características del pigmento cutáneo relacionadas con los tumores malignos, como efélides, puede ayudar a identificar a las personas con riesgo alto. Las que se reconocen a sí mismas con riesgo tienden a cumplir mejor las recomendaciones de evitar la luz solar. Los factores de riesgo para el melanoma incluyen propensión a las quemaduras solares, una gran cantidad de nevos melanocíticos y nevos atípicos.

### ■ QUIMIOPREVENCIÓN DEL CÁNCER

La quimiopreención implica el uso de sustancias químicas naturales o sintéticas para revertir, suprimir o prevenir la carcinogénesis antes que se desarrolle una neoplasia invasiva.

Los tumores malignos se desarrollan por la acumulación de anomalías hísticas relacionadas con cambios genéticos y epigenéticos que son momentos potenciales de intervención preventiva. Los primeros cambios se denominan *iniciación*. La alteración puede ser hereditaria o adquirida a través de la actividad de carcinógenos físicos, infecciosos o químicos. Como la mayor parte de las enfermedades humanas, el cáncer surge de la interacción entre factores genéticos y exposiciones ambientales (**cuadro 82-1**). Las influencias que inducen a la célula iniciada a avanzar en el proceso carcinogénico y al cambio fenotípico se

**CUADRO 82-1** Carcinógenos sospechosos

Carcinógenos <sup>a</sup>	Cáncer o neoplasia asociado
Agentes alquilantes	Leucemia mieloide aguda, cáncer vesical
Alcohol etílico	Cáncer de hígado, esófago, cabeza y cuello
Aminas aromáticas (pigmentos)	Cáncer vesical
Andrógenos	Cáncer prostático
Arsénico	Cáncer pulmonar, cutáneo
Asbesto	Cáncer de pulmón, pleura, peritoneo
Benceno	Leucemia mielocítica aguda
Cloruro de vinilo	Cáncer hepático (angiosarcoma)
Cromo	Cáncer pulmonar
Dietilestilbestrol (prenatal)	Cáncer vaginal (células claras)
Esquistosomosis	Cáncer vesical (epidermoide)
Estrógenos	Cáncer de endometrio, hígado, mama
Fármacos inmunodepresores (azatioprina, ciclosporina, glucocorticoides)	Linfoma no Hodgkin
Fenacetina	Cáncer de pelvis renal y vejiga
Gas mostaza nitrogenada	Cáncer de pulmón, cabeza y cuello, senos paranasales
<i>Helicobacter pylori</i>	Cáncer gástrico, linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT) gástrico
Hidrocarburos policíclicos	Cáncer de pulmón, piel (sobre todo carcinoma espinocelular de piel escrotal)
Luz solar (ultravioleta)	Cáncer de piel (espinocelular y melanoma)
Polvo de níquel	Cáncer pulmonar, senos paranasales
Radiación ionizante (terapéutica o diagnóstica)	Mama, vejiga, tiroides, tejido blando, hueso, hemopoyético y muchos más
Tabaco (incluso sin humo)	Cáncer de la vía aerodigestiva, vejiga
Virus de hepatitis B o C	Cáncer hepático
Virus de inmunodeficiencia humana	Linfoma no Hodgkin, sarcoma de Kaposi, carcinomas epidermoides (sobre todo en aparato urogenital)
Virus del papiloma humano	Cáncer cervicouterino, y de cabeza y cuello
Virus Epstein-Barr	Linfoma de Burkitt, linfoma nasal de linfocitos T
Virus linfotrópico de linfocitos T humanos tipo I (HTLV-I)	Leucemia/linfoma de linfocitos T en adulto

<sup>a</sup> Agentes considerados iniciadores y/o promotores del cáncer.

llaman *promotores*. Los promotores incluyen hormonas como los andrógenos, vinculados con el cáncer prostático, y los estrógenos, relacionados con neoplasias de mama y endometrio. A veces la distinción entre un iniciador y un promotor es arbitraria; algunos componentes del humo del tabaco son “carcinógenos completos”, actúan como iniciadores y promotores. Las neoplasias malignas pueden prevenirse o controlarse si se interfiere en los factores que inducen su iniciación, promoción o progresión. Los compuestos de importancia en la quimioprevención a menudo tienen actividad antimutagénica, de modulación hormonal, antiinflamatoria, antiproliferativa o proapoptótica (o una combinación de varias).

### ■ QUIMIOPREVENCIÓN DE CÁNCERES EN EL TUBO DIGESTIVO ALTO

El tabaquismo causa lesión epitelial difusa en la cavidad bucal, cuello, esófago y pulmones. Los pacientes curados de cáncer epidermoide de pulmones, esófago, cavidad bucal y cuello tienen riesgo (hasta 5% por año) de padecer segundos tumores de la vía aerodigestiva. La eliminación del tabaquismo no disminuye mucho el riesgo del paciente curado de tener una segunda neoplasia, aunque sí disminuye el riesgo de cáncer en los que no lo han tenido antes. La eliminación del tabaquismo podría detener las etapas iniciales del proceso carcinogénico (como la metaplasia), pero es probable que no tenga efecto en las etapas avanzadas. Esta hipótesis de “carcinogénesis de campo” para los tumores de la vía aerodigestiva convirtió a los pacientes “curados” en una población importante para la quimioprevención de segundas neoplasias malignas.

La infección por el virus del papiloma humano (HPV), sobre todo HPV-16, aumenta el riesgo de cáncer bucofaringeo. Esta relación existe incluso en ausencia de otros factores de riesgo, como consumo de alcohol (aunque al parecer la magnitud del incremento del riesgo es más que aditiva cuando hay tanto la infección por HPV como el tabaquismo). Se cree que la infección bucal por HPV se adquiere sobre todo por contacto sexual. A la larga, la introducción de la vacuna contra este virus podría reducir las tasas de cáncer bucofaringeo.

La leucoplaquia bucal, una lesión premaligna observada a menudo en los fumadores, se ha usado como marcador intermedio que permite demostrar la actividad quimiopreventiva en estudios pequeños con asignación al azar, de corta duración y controlados con placebo. La respuesta guardó relación con el incremento del receptor  $\beta$  para ácido retinoico (RAR- $\beta$ ). El tratamiento con dosis altas y relativamente tóxicas de isotretinoína (ácido 13-*cis*-retinoico) induce regresión de la leucoplaquia bucal. Sin embargo, las lesiones recurren cuando se suspende el tratamiento, lo que sugiere la necesidad de administración prolongada. Las dosis más tolerables de isotretinoína no han logrado prevenir neoplasias malignas de cabeza y cuello. Este fármaco tampoco pudo prevenir segundas neoplasias en sujetos curados de cáncer pulmonar no microcítico en etapa temprana; en realidad, las tasas de mortalidad se incrementaron en los fumadores activos.

Varios estudios de gran escala valoraron fármacos como quimioprevención de cáncer pulmonar en pacientes de alto riesgo. En el  $\alpha$ -*tocopherol*/ $\beta$ -*carotene* (ATBC) *Lung Cancer Prevention Trial*, los participantes eran varones que tenían entre 50 y 69 años al momento de inscribirse en el estudio y fumaban en promedio una cajetilla de cigarrillos al día desde hacía 35.9 años. Los participantes recibieron tocoferol- $\alpha$ , caroteno- $\beta$  y/o placebo con un diseño aleatorizado factorial  $2 \times 2$ . Después de una mediana de seguimiento de 6.1 años, la incidencia y mortalidad por cáncer pulmonar tuvo un aumento con significación estadística en los que recibieron caroteno  $\beta$ . El tocoferol  $\alpha$  no tuvo efecto en la mortalidad por cáncer pulmonar y no hubo evidencia que indicara interacción entre ambos fármacos. Los pacientes que recibieron tocoferol  $\alpha$  tuvieron mayor incidencia de apoplejía hemorrágica.

El  $\beta$ -*Carotene and Retinol Efficacy Trial* (CARET) incluyó 17 000 fumadores estadounidenses y trabajadores expuestos a asbesto. Los sujetos se distribuyeron al azar a uno de cuatro grupos y recibieron caroteno  $\beta$ , retinol o placebo con un diseño factorial  $2 \times 2$ . Este estudio también mostró daño con el caroteno  $\beta$ ; una tasa de cáncer pulmonar de cinco por 1 000 sujetos por año entre los que tomaron placebo y de seis por 1 000 por año entre los receptores de caroteno  $\beta$ .

Los resultados de los estudios ATBC y CARET demuestran la importancia de comprobar en forma minuciosa las hipótesis de la quimiopre-

vencción antes de generalizar su aplicación, ya que los resultados contradicen varios estudios de observación. El *Physician's Health Trial* no mostró cambio en el riesgo de cáncer pulmonar entre los que usaron caroteno  $\beta$ , pero un porcentaje menor de los participantes era fumador en comparación con los sujetos de los estudios ATBC y CARET.

### ■ QUIMIOPREVENCIÓN DEL CÁNCER COLÓNICO

Muchos estudios de prevención del cáncer colónico se basan en la premisa de que la mayoría de estos tumores se desarrolla de pólipos adenomatosos. Estos estudios utilizan la recurrencia o desaparición del adenoma como parámetro de valoración sustituto (aún no validado) para la prevención del cáncer colónico. Los estudios clínicos iniciales sugieren que los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), como piroxicam, sulindaco y ácido acetilsalicílico, podrían prevenir la formación de adenomas o inducir la regresión de pólipos adenomatosos. Se desconoce el mecanismo de acción de los NSAID, pero se presume que actúan a través de la vía de la ciclooxigenasa. Los hallazgos acumulados de estudios de cohortes con observación demuestran una reducción relativa en la incidencia de cáncer colorrectal cercana al 22% y una disminución relativa en la incidencia de adenoma colorrectal próxima al 28% con el uso regular de ácido acetilsalicílico. Sin embargo, en dos estudios con asignación al azar controlados (*Physician's Health Study* y *Women's Health Study*), este fármaco no tuvo efecto en la incidencia de cáncer o adenomas del colon en personas sin antecedentes de lesiones colónicas hasta después de 10 años de tratamiento. Los estudios con asignación al azar controlados mostraron una reducción de 18% en el riesgo relativo de incidencia del cáncer de colon en personas con antecedente de adenomas luego de un año de tratamiento.

También se han considerado los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) para la prevención de cáncer y pólipos colorrectales. Se iniciaron estudios con inhibidores de COX-2, pero se observó un aumento del riesgo de episodios cardiovasculares entre los que tomaban estos fármacos, lo que sugiere que no son adecuados para la quimioprevención en la población general.

Los estudios epidemiológicos sugieren que las dietas ricas en calcio disminuyen el riesgo de cáncer colónico. El calcio se une con la bilis y los ácidos grasos, que causan proliferación del epitelio colónico. Se formuló la hipótesis de que el calcio reduce la exposición intraluminal a estos compuestos. En el estudio controlado con asignación al azar *Calcium Polyp Prevention Study* se observó que el calcio complementario disminuye el riesgo absoluto de recurrencia de pólipos adenomatosos en 7% a cuatro años; el seguimiento extendido por observación demostró una reducción del riesgo absoluto de 12% cinco años después de suspender el tratamiento. Sin embargo, en la *Women's Health Initiative* el uso combinado de carbonato de calcio y vitamina D dos veces al día no redujo la incidencia de cáncer colorrectal invasivo en comparación con placebo luego de siete años.

La *Women's Health Initiative* demostró que las posmenopáusicas que toman estrógeno más progestina tienen un riesgo 44% menor de cáncer colorrectal en comparación con aquellas que toman placebo. De las más de 16 600 mujeres distribuidas al azar y vigiladas durante una mediana de 5.6 años, se observaron 43 cánceres colorrectales invasivos en el grupo con hormonas y 72 en el grupo placebo. El efecto positivo en los tumores de colon se reduce con el aumento modesto de los riesgos cardiovascular y de cáncer mamario relacionados con el tratamiento combinado con estrógeno y progestina.

Un estudio de casos y controles sugirió que las estatinas disminuyen la incidencia de cáncer colorrectal, pero varios estudios posteriores de casos y controles y de cohortes no demostraron un vínculo entre el uso regular de estatina y la reducción del riesgo de esta neoplasia. No hay estudios controlados con asignación al azar que hayan evaluado esta hipótesis. Un metaanálisis del uso de estatina no mostró un efecto protector de estos fármacos sobre la incidencia general de cáncer o la mortalidad.

### ■ QUIMIOPREVENCIÓN DEL CÁNCER MAMARIO

El tamoxifeno es un antiestrogénico y tiene acción agonista parcial del estrógeno en algunos tejidos, como el endometrio y el hueso. Uno de sus

efectos es el aumento del factor de crecimiento transformador  $\beta$ , que disminuye la proliferación de células mamarias. En estudios con asignación al azar controlados con placebo para valorar tamoxifeno como tratamiento adyuvante en cáncer mamario, este fármaco redujo en más de un tercio el número de neoplasias nuevas en la mama contralateral. En un estudio de prevención con asignación al azar, controlado con placebo que incluyó >13 000 mujeres con riesgo alto, el tamoxifeno disminuyó el riesgo de neoplasia maligna mamaria en 49% (de 43.4 a 22 por cada 1 000 mujeres) luego de una mediana de seguimiento cercana a seis años. El tamoxifeno también redujo las fracturas óseas; se observó un ligero incremento del riesgo de cáncer endometrial, apoplejía, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda. El *International Breast Cancer Intervention Study* (IBIS-I) y el *Italian Randomized Tamoxifen Prevention Trial* también mostraron una reducción en la incidencia de cáncer mamario con el uso de este fármaco. El tamoxifeno está aprobado por la U.S. Food and Drug Administration para reducción de cáncer mamario en mujeres con alto riesgo (riesgo de 1.66% a los cinco años según el modelo de riesgo de Gail: [http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/healthprofessoinal#Section\\_66](http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/healthprofessoinal#Section_66)).

Un estudio que comparó el tamoxifeno con otro modulador selectivo del receptor estrogénico, raloxifeno, mostró que éste es similar al tamoxifeno en la prevención de cáncer. Este estudio sólo incluyó posmenopáusicas. El raloxifeno se relacionó con más neoplasias malignas mamarias no invasivas que el tamoxifeno; los fármacos son semejantes en cuanto a riesgos de otras neoplasias malignas, fracturas, cardiopatía isquémica y apoplejía. Como los inhibidores de la aromatasa son aún más eficaces que el tamoxifeno en el tratamiento adyuvante de cáncer mamario, se espera que sean más eficaces también para prevenirlo. Sin embargo, todavía no hay datos al respecto.

### ■ QUIMIOPREVENCIÓN DEL CÁNCER PRÓSTÁTICO

La finasterida es un inhibidor de la reductasa-5 $\alpha$ . Inhibe la conversión de testosterona en dihidrotestosterona (DHT), potente estimulante de la proliferación celular prostática. El *Prostate Cancer Prevention Trial* (PCPT) distribuyó al azar a varones de 55 años de edad o más con riesgo promedio para cáncer prostático para recibir finasterida o placebo. Todos los sujetos del estudio se sometieron a detección regular con antígeno prostático específico (PSA) y tacto rectal. Después de siete años de tratamiento, la incidencia de cáncer prostático era de 18.4% en el grupo con finasterida y 24.8% en el grupo placebo, una diferencia con significación estadística. Sin embargo, el grupo con finasterida tenía más pacientes con tumores de Gleason calificación 7 o más, con respecto al grupo placebo (6.4 vs 5.1%). Se desconoce la importancia clínica de esto, si acaso la tiene. El aumento observado en las neoplasias de alta malignidad fue falso y es probable que se debiera a la mayor sensibilidad del PSA y el tacto rectal para las neoplasias de gran malignidad en varones que recibieron finasterida.

Otro inhibidor de la reductasa 5 $\alpha$ , la dutasterida, también se evaluó como profiláctico para cáncer prostático. El estudio *Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events* (REDUCE) fue un estudio doble ciego en el que cerca de 8 200 varones con cifras altas de PSA (2.5 a 10 ng/ml en varones de 50 a 60 años y 3 a 10 ng/ml para los de 60 años o más) y biopsia prostática negativa al momento de inscribirse en el estudio recibieron 0.5 mg al día de dutasterida o placebo. Un informe preliminar de este estudio señaló una reducción de 23% con significación estadística en el riesgo relativo de incidencia de cáncer prostático detectado por biopsia en el grupo con dutasterida a los cuatro años de tratamiento (659 frente a 857 casos, respectivamente). A diferencia del PCPT, no se observó diferencia en las tasas de neoplasias prostáticas de alta malignidad. Como todos los varones de los estudios PCPT y REDUCE se mantuvieron en detección y como ésta casi duplica la tasa de cáncer prostático, no se sabe si la finasterida o la dutasterida disminuyen el riesgo de cáncer prostático en varones que no se someten a detección.

Varios estudios de laboratorio y observación favorables condujeron a la evaluación formal del selenio y el tocoferol  $\alpha$  (vitamina E) como posibles profilácticos de las neoplasias prostáticas malignas. El *Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial* (SELECT) distribuyó a 35 533 varones para recibir 200  $\mu$ g al día de selenio, 400 UI al día de tocoferol  $\alpha$ , selenio más vitamina E o placebo. Después de una mediana de segui-

miento de 5.5 años, no se observó una diferencia significativa en la incidencia de cáncer prostático en ningún grupo. En realidad, en comparación con el placebo se observó una tendencia al aumento del riesgo de tumores malignos de la próstata entre los varones que tomaron vitamina E sola (índice de riesgo inmediato 1.13, intervalo de confianza [IC] a 95%, 0.99-1.29).

### ■ VACUNAS Y PREVENCIÓN DEL CÁNCER

Varios agentes infecciosos causan cáncer. Las hepatitis B y C se vinculan con neoplasias malignas del hígado; algunas cepas del virus del papiloma humano (HPV) se relacionan con cáncer cervicouterino, de cabeza y cuello, y *Helicobacter pylori* se relaciona con adenocarcinoma gástrico y linfoma gástrico. Las vacunas para proteger contra estos agentes podrían reducir el riesgo de las neoplasias malignas con las que se vinculan.

La vacuna de la hepatitis B es eficaz para prevenir la hepatitis y hepatomas causados por hepatitis B crónica. Los especialistas de salud pública fomentan la aplicación generalizada de la vacuna para hepatitis B, sobre todo en Asia, donde la enfermedad es endémica.

Ya puede usarse una vacuna tetravalente para HPV (cubre cepas 6, 11, 16 y 18 del virus) y una vacuna bivalente (cepas 16 y 18 de HPV) en Estados Unidos. Los tipos 16 y 18 del virus causan cáncer cervicouterino; los tipos 6 y 11 producen papilomas genitales. Para las mujeres no infectadas con estas cepas de HPV, las vacunas son muy eficaces para prevenir las infecciones persistentes por las cepas específicas. Los estudios que evaluaron la capacidad de las vacunas para prevenir el cáncer cervicouterino se basaron en las mediciones de resultados sustitutos (neoplasia intraepitelial cervicouterina [CIN] I, II y III) y no se observó ningún caso de cáncer cervicouterino en el grupo vacunado ni en el control. Las vacunas no parecen influir en las infecciones preexistentes; la eficacia fue mucho menor en las poblaciones que habían estado expuestas a las cepas de HPV específicas de la vacuna. La vacuna se recomienda para niñas y mujeres de nueve a 26 años de edad. La reducción en estos tipos de HPV podría prevenir más del 70% de los tumores malignos cervicouterinos en todo el mundo.

### ■ PREVENCIÓN QUIRÚRGICA DEL CÁNCER

Algunos órganos en algunas personas tienen un riesgo tan alto de desarrollar cáncer que podría considerarse la extirpación quirúrgica del órgano en cuestión. Las mujeres con displasia cervicouterina grave se tratan con conización y, a veces, incluso con histerectomía. La colectomía se usa para prevenir el cáncer de colon en personas con poliposis familiar o colitis ulcerosa.

Puede optarse por la mastectomía bilateral profiláctica para la prevención del cáncer mamario entre las mujeres con predisposición genética a esta enfermedad. En una serie prospectiva de 139 mujeres con mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*, 76 decidieron someterse a mastectomía profiláctica y 63 optaron por la vigilancia rigurosa. A los tres años no se había diagnosticado ningún caso de cáncer mamario en las que optaron por la intervención quirúrgica, pero ocho mujeres del grupo con vigilancia habían desarrollado la enfermedad. Un estudio de cohortes retrospectivo más grande ( $n = 639$ ) informó que tres pacientes padecieron cáncer mamario después de la mastectomía profiláctica, en comparación con la incidencia esperada de 30 a 53 casos: una reducción del 90 a 94% en el riesgo de neoplasia maligna. Se desconoce el resultado del procedimiento en la mortalidad.

La ooforectomía profiláctica también podría usarse en la prevención de neoplasias malignas ováricas y mamarias entre mujeres de alto riesgo. Un estudio de casos y controles en mujeres con mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* observó que seis (2.8%) de 259 mujeres que se sometieron a ooforectomía profiláctica bilateral tenían cáncer ovárico en etapa I al momento de la operación y dos (0.8%) desarrollaron carcinoma peritoneal seroso papilar en nueve años. En comparación, 58 (19.9%) de 292 mujeres del grupo de control ajustado tuvieron tumores ováricos; esto corresponde a una reducción de 96% en el riesgo relativo de cáncer ovárico con la intervención quirúrgica profiláctica. Los estudios de la ooforectomía profiláctica para prevención de cáncer mamario en mujeres



con mutaciones genéticas muestran reducciones del riesgo relativo cercanas al 50%.

En la actualidad, toda la evidencia referente al uso de mastectomía y ooforectomía para prevenir neoplasias malignas en mama y ovarios en mujeres con riesgo alto proviene de la observación; estos estudios son proclives a varios sesgos, como el de selección de casos, relaciones familiares entre pacientes y controles e información insuficiente sobre el uso de hormonas. Por tanto, es muy probable que presenten una sobrestimación de la magnitud del beneficio.

La orquiectomía es un método eficaz de privación de andrógenos en el cáncer prostático.

### ■ DETECCIÓN SISTEMÁTICA DEL CÁNCER

La detección es un medio para descubrir la enfermedad de manera oportuna en sujetos asintomáticos, con la finalidad de disminuir la morbilidad y la mortalidad. Aunque la detección puede reducir las muertes específicas por la enfermedad y se ha demostrado que así ocurre en caso de tumores cervicouterinos, colónicos y mamarios, también está expuesta a diversos sesgos que podrían sugerir un beneficio cuando en realidad no existe. Los sesgos, incluso, pueden ocultar algún daño real. La sola detección oportuna no brinda ningún beneficio. Para que en verdad tenga algún valor, el estudio de detección debe descubrir la enfermedad con más anticipación y el tratamiento más temprano debe dar lugar a un mejor resultado que el que se obtiene cuando el tratamiento se administra al momento en que aparecen los síntomas. El parámetro de valoración preferible es la mortalidad específica por la causa, y no la supervivencia después del diagnóstico (véase más adelante).

Como las pruebas de detección sistemática se realizan en personas asintomáticas y sanas, deben ofrecer una probabilidad sustancial de beneficio que supere el daño. Debe evaluarse con cuidado el tipo de prueba, así como su empleo adecuado, antes de recomendar su uso generalizado en programas de detección, como tema de política pública.

Cada vez más mutaciones genéticas y polimorfismos nucleotídicos se vinculan con el incremento del riesgo de neoplasias malignas. En teoría, las pruebas para estas mutaciones genéticas podrían definir a la población de alto riesgo. Sin embargo, la mayor parte de las mutaciones identificadas tiene penetrancia muy baja y en forma individual tiene una exactitud predictiva mínima. Tal vez algún día, la posibilidad de predecir el desarrollo de un tumor particular brinde opciones terapéuticas y suscite dilemas éticos. A la larga, permitiría que la intervención temprana previniera el cáncer o limitara su gravedad. Es posible que las personas con alto riesgo fueran candidatos ideales para la quimioprevención y detección, pero es preciso investigar la eficacia de estas intervenciones en la población de alto riesgo. En la actualidad, las personas con riesgo alto de una neoplasia maligna particular pueden mantenerse bajo detección intensiva. Aunque esta conducta clínica es razonable, no se sabe si salva vidas en estos grupos de población.

#### La exactitud de la detección

La exactitud de la prueba de detección o la capacidad para discriminar la enfermedad se describe mediante cuatro índices: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo (cuadro 82-2). La *sensibilidad*, también llamada tasa positiva verdadera, es el porcentaje de personas con la enfermedad que tiene resultado positivo en la detección (o sea, la capacidad de la prueba para detectar la enfermedad cuando está presente). La *especificidad*, o 1 menos la tasa positiva falsa, es la proporción de personas que no tienen la enfermedad y tiene resultado negativo en la prueba de detección (o sea, la capacidad de una prueba para identificar en forma correcta que la enfermedad no existe). El *valor predictivo positivo* es la proporción de personas con resultado positivo y que en verdad tienen la enfermedad. De igual manera, el *valor predictivo negativo* es la proporción que tiene resultado negativo entre los que no presentan la enfermedad. La sensibilidad y especificidad de una prueba son independientes de la prevalencia subyacente (o riesgo) del trastorno en la población sometida a detección, pero los valores predictivos dependen mucho de la prevalencia de la enfermedad.

La detección es más beneficiosa, eficaz y económica cuando la enfermedad en cuestión es frecuente en la población evaluada. Para ser valiosa, la prueba de detección debe tener especificidad elevada; no es necesario que la sensibilidad sea muy alta.

**CUADRO 82-2** Análisis del valor de una prueba diagnóstica<sup>a</sup>

	Trastorno presente	Trastorno ausente
Prueba positiva	<i>a</i>	<i>b</i>
Prueba negativa	<i>c</i>	<i>d</i>
<i>a</i> = positivo verdadero <i>b</i> = positivo falso <i>c</i> = negativo falso <i>d</i> = negativo verdadero		
Sensibilidad	La proporción de personas con el trastorno que tienen resultado positivo: $a/(a + c)$	
Especificidad	La proporción de personas sin el trastorno que tienen resultado negativo: $d/(b + d)$	
Valor predictivo positivo (PPV)	La proporción de personas con resultado positivo que tienen el trastorno: $a/(a + b)$	
Valor predictivo negativo	La proporción de personas con resultado negativo que no tienen el trastorno: $d/(c + d)$	
La prevalencia, sensibilidad y especificidad determinan el PPV		
$\text{PPV} = \frac{\text{prevalencia} \times \text{sensibilidad}}{(\text{prevalencia} \times \text{sensibilidad}) + (1 - \text{prevalencia})(1 - \text{especificidad})}$		

<sup>a</sup> Para enfermedades con prevalencia baja, como cáncer, la especificidad baja tiene un efecto adverso drástico en el PPV, de manera que sólo un pequeño porcentaje de las pruebas positivas son positivos verdaderos.

#### Sesgos potenciales en las pruebas de detección

Los sesgos frecuentes en la detección son el de anticipación diagnóstica, el muestreo con sesgo de duración y la selección. Estos sesgos pueden hacer que una prueba de detección que parece provechosa en realidad no lo sea (o incluso cause daño). Ya sea beneficiosa o no, la detección puede crear la falsa impresión de una epidemia al incrementar el número de neoplasias malignas diagnosticadas. También puede ocasionar un cambio en la proporción de pacientes diagnosticados en una etapa temprana y estadísticas de supervivencia infladas sin que reduzca la mortalidad (o sea, el número de muertes por un cáncer determinado en relación con el número de los sujetos con riesgo del tumor). En tal caso, la duración *aparente* de la supervivencia (medida desde la fecha del diagnóstico) aumenta sin que se salven vidas o se modifique la esperanza de vida.

El *sesgo de anticipación diagnóstica* ocurre cuando una prueba no influye en la evolución natural de la enfermedad; tan sólo se establece el diagnóstico en una fecha más temprana. Cuando hay un sesgo de anticipación diagnóstica, *parece* que la supervivencia aumenta, pero en realidad la vida no se prolonga. La prueba de detección sólo prolonga el tiempo que el sujeto está consciente de la enfermedad y pasa como paciente.

El *muestreo con sesgo de duración* ocurre porque las pruebas de detección casi siempre detectan con más facilidad las neoplasias de crecimiento lento y menos malignas que las de crecimiento rápido. En promedio, las neoplasias malignas diagnosticadas porque los síntomas se inician entre un estudio programado de detección y otro son más malignas y los resultados terapéuticos no son tan favorables. Una forma extrema del muestreo con sesgo de duración se denomina *sobrediagnóstico*, que es la detección de una “seudoenfermedad”. El conjunto de algunos tumores de crecimiento lento no detectado es grande. Muchas de estas lesiones cumplen los criterios histológicos de cáncer, pero nunca alcanzan importancia clínica ni causan la muerte. Este problema se complica por el hecho de que la mayor parte de las neoplasias malignas aparecen más a menudo a edades en las que es más frecuente que haya varias causas de muerte.

El *sesgo de selección* debe tenerse en cuenta cuando se analizan los resultados de cualquier estudio de detección. La población con mayor probabilidad de buscar atención podría diferir de la población general a la que se aplicaría la prueba de detección. En general, los voluntarios para los estudios están más preocupados de su salud y es probable tengan mejor pronóstico o menor tasa de mortalidad, cualquiera que sea el resultado de la detección. Esto se conoce como *efecto del voluntario sano*.

### Limitaciones potenciales de la detección

Los riesgos vinculados con la detección incluyen daño causado por la intervención misma, daño por la investigación adicional en las personas con resultado positivo (falsos o verdaderos) y daño por el tratamiento de los sujetos con resultado positivo verdadero, aunque la vida se extienda con la terapéutica. El diagnóstico y tratamiento de los tumores que nunca habrían causado problemas médicos puede conducir al perjuicio por tratamiento innecesario, además de generar ansiedad al paciente a causa del diagnóstico. El efecto psicosocial de la aplicación de pruebas de detección sistemática del cáncer también puede ser sustancial cuando se aplica a toda la población.

### Valoración de las pruebas de detección

Un estudio clínico bien diseñado puede contrarrestar algunos sesgos de la detección y demostrar los riesgos relativos y beneficios de una prueba de detección. Un estudio de detección con asignación al azar controlado cuyo criterio de valoración es la mortalidad por la causa específica brinda el mejor respaldo a una intervención de detección. También debe informarse la mortalidad total para identificar algún efecto secundario de la detección y el tratamiento en otros resultados de la enfermedad (p. ej., trastornos cardiovasculares). En un estudio aleatorizado se forman al azar dos poblaciones semejantes. Una recibe el estándar de atención habitual (que no siempre incluye una prueba de detección) y la otra se somete a la intervención que consiste en el estudio de detección que se está evaluando. Las dos poblaciones se comparan con el transcurso del tiempo. Se establece la eficacia para la población estudiada cuando el grupo sometido a la prueba de detección tiene una mejor tasa de mortalidad por la causa específica que el grupo control. Los estudios que muestran un descenso de la incidencia de enfermedad en etapa avanzada, mejor supervivencia o una modificación de la etapa representan una evidencia de beneficio más débil (y tal vez engañosa). Estos últimos criterios son necesarios, pero no suficientes para establecer el valor de una prueba de detección.

Aunque un estudio de detección con asignación al azar y controlado genera la evidencia más fuerte que respalda una prueba de detección, no es perfecto. A menos que el estudio esté basado en la población, no elimina la posibilidad de generalizar hacia la población deseada. Los estudios de detección casi siempre incluyen miles de personas y duran años. Por lo tanto, a menudo se usan diseños de estudio menos definitivos para calcular la efectividad de las prácticas de detección. Sin embargo, todo diseño de estudio que no tiene asignación al azar está sujeto a fuertes factores de confusión. En orden decreciente de fuerza, la evidencia también puede obtenerse de los hallazgos de estudios con control interno en los que se emplean métodos de asignación de intervenciones distintos a la distribución al azar (p. ej., distribución por fecha de nacimiento, fecha de visita a la clínica); de los hallazgos de estudios analíticos de observación de cohortes o de casos y controles, o de los resultados de múltiples estudios de series en el tiempo, con o sin la intervención.

### Detección de neoplasias malignas específicas

La generalización de las pruebas de detección de cáncer cervicouterino, colónico y de mama es beneficiosa en ciertos grupos de edad. Varias organizaciones han considerado si respaldan o no el uso habitual de ciertas pruebas de detección. Como estos grupos no han aplicado los mismos criterios para discernir si debe respaldarse una prueba de detección, dieron lugar a diferentes recomendaciones. La *American Cancer Society* (ACS) y la *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) publican lineamientos para detección (cuadro 82-3); el *American College of Physicians* (ACP) y la *American Academy of Family Practitioners* (AAFP) casi siempre siguen o respaldan las recomendaciones de la USPSTF. Es probable que sea prudente la vigilancia especial de los sujetos con alto riesgo de un tumor específico a causa de antecedentes familiares o un factor de riesgo genético, pero pocos estudios han valorado la influencia en la mortalidad.

**Cáncer de mama** Se han sugerido la autoexploración mamaria, la exploración clínica mamaria por parte del médico, la mamografía y una imagen por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance image*) en forma variable como recursos de detección.

Varios estudios sugieren que la detección anual o bianual mediante mamografía más la exploración clínica mamaria en mujeres con riesgo normal mayores de 50 años disminuye la mortalidad por cáncer de

mama. Todos los estudios han sido criticados por defectos en el diseño. En la mayor parte, la mortalidad por cáncer de mama disminuyó en 15 a 30%. Los expertos discrepan acerca de si las mujeres con riesgo promedio de 40 a 49 años de edad deben someterse a detección regular (cuadro 82-3). El *U. K. Age Trial*, el único estudio con asignación al azar de detección del cáncer de mama que evaluó en forma específica el efecto de la mamografía en mujeres de 40 a 49 años de edad, no observó una diferencia con significación estadística en la mortalidad por cáncer de mama entre las mujeres sometidas a detección y los controles después de casi 11 años de seguimiento (riesgo relativo [RR], 0.83; IC 95%, 0.66-1.04). Sin embargo, menos del 70% de las mujeres del grupo de intervención se sometió a la prueba de detección, lo que diluye el efecto observado. Un metaanálisis de ocho grandes estudios con asignación al azar mostró una reducción relativa del 15% en la mortalidad (RR, 0.85; IC 95%, 0.75-0.96) con la detección por mamografía en mujeres de 39 a 49 años de edad después de 11 a 20 años de seguimiento. Esto equivale a la necesidad de invitar a la detección a 1 904 mujeres durante 10 años para prevenir una muerte por cáncer de mama. Al mismo tiempo, casi la mitad de las mujeres de 40 a 49 años de edad sometidas a detección anual tiene resultados positivos falsos en la mamografía que ameritan valoración complementaria, muchas veces incluso biopsia. Los cálculos del sobrediagnóstico varían entre 10 y 40% de las neoplasias malignas invasivas diagnosticadas.

Ningún estudio de autoexploración mamaria ha mostrado que disminuya la mortalidad. Un estudio con asignación al azar controlado en cerca de 266 000 mujeres en China no demostró diferencia alguna en la mortalidad entre un grupo que recibió instrucción intensiva para la autoexploración mamaria con reforzamiento y recordatorios, y los controles luego de 10 años de seguimiento. Sin embargo, se descubrieron lesiones mamarias más benignas y se practicaron más biopsias mamarias en el grupo con autoexploración.

La detección genética de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*, así como de otros marcadores del riesgo de cáncer de mama identificó a un grupo de mujeres con riesgo alto de la enfermedad. Por desgracia, no se ha definido cuándo iniciar y la frecuencia óptima de la detección. La mamografía es menos sensible para detección de tumores en la mama en portadoras de las mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*, tal vez porque estas lesiones ocurren en mujeres más jóvenes, en las que la mamografía es menos sensible. La detección con MRI puede ser más sensible que la mamografía en pacientes con riesgo alto a causa de predisposición genética y en aquellas con tejido mamario muy denso, pero la especificidad es menor. Es probable que la mayor sensibilidad se acompañe de un incremento en el sobrediagnóstico. El efecto de la MRI en la mortalidad por estas neoplasias malignas, con o sin mamografía concomitante, no se ha evaluado en un estudio con asignación al azar controlado.

**Cáncer cervicouterino** La detección mediante prueba de Papanicolaou disminuye la mortalidad por esta neoplasia maligna. La tasa de mortalidad por cáncer cervicouterino ha disminuido en forma sustancial desde el uso generalizado de la prueba de Papanicolaou. Los lineamientos de detección recomiendan la práctica regular de esta prueba en todas las mujeres que han cumplido 21 años de edad; algunas organizaciones sugieren comenzarla antes, según los antecedentes sexuales. Con el inicio de la actividad sexual viene el riesgo de contraer el HPV, el factor causal más frecuente para el cáncer cervicouterino. El intervalo recomendado de la prueba de Papanicolaou varía de uno a tres años. A los 30 años de edad, las mujeres que han tenido tres resultados normales consecutivos pueden posponer la prueba a cada dos o tres años. No se conoce el límite superior de edad en el que la prueba de detección deja de ser eficaz, pero las mujeres de 65 a 70 años sin resultados anormales en los 10 años previos pueden optar por suspender la detección. La prueba debe suspenderse en mujeres que se sometieron a histerectomía por razones no oncológicas.

Aunque la eficacia de la prueba de Papanicolaou para disminuir la mortalidad por cáncer nunca se ha confirmado en forma directa en circunstancias aleatorizadas controladas, un estudio con asignación al azar acumulado llevado a cabo en la India evaluó el efecto de la inspección visual cervicouterina en una sola ocasión con colposcopia inmediata, biopsia o crioterapia (si estaba indicada) en comparación con la asesoría sobre la mortalidad por cáncer cervicouterino en mujeres de 30 a 59 años de edad. Luego de siete años de seguimiento, la tasa de mortalidad por cáncer cervicouterino estandarizada por edad fue 39.6 por 100 000

**CUADRO 82-3** Recomendaciones de detección para sujetos asintomáticos con riesgo normal<sup>a</sup>

Prueba o procedimiento	USPSTF	ACS
Sigmoidoscopia	Adultos 50-75 años: cada 5 años ("A") <sup>b</sup> Adultos 76-85 años: "C" Adultos ≥85 años: "D"	Adultos ≥50 años: detección cada 5 años
Prueba de sangre oculta en heces (FOBT)	Adultos 50-75 años: cada año ("A") Adultos 76-85 años: "C" Adultos ≥85 años: "D"	Adultos ≥50 años: detección cada año
Colonoscopia	Adultos 50-75 años: cada 10 años ("A") Adultos 76-85 años: "C" Adultos ≥85 años: "D"	Adultos ≥50 años: detección cada 10 años
Prueba de DNA fecal	"I"	Adultos ≥50 años: detección, pero el intervalo no está determinado
Prueba inmunoquímica fecal (GIT)	"I"	Adultos ≥50 años: detección cada año
Colonografía por TC	"I"	Adultos ≥50 años: detección cada 5 años
Tacto rectal (DRE)	Sin recomendación	Varones ≥50 años con esperanza de vida de 10 años; varones ≥45 años si son de raza negra, o varones con familiar en primer grado con cáncer prostático <65 años; ≥40 años si tiene varios familiares con cáncer prostático <65 años; discutir y ofrecer (con PSA) cada año
Antígeno prostático específico (PSA)	Varones <75 años: "O" Varones ≥75 años: "D"	Igual que DRE
Prueba de Papanicolaou	Mujeres <65 años: desde 3 años después del primer coito o a los 21 años, detectar al menos cada 3 años ("A") Mujeres ≥65 años, con Papanicolaou reciente, adecuado y normal: "D" Mujeres con histerectomía total por causas no oncológicas: "D"	Mujeres <30 años: desde 3 años después del primer coito o a los 21 años. Cada año para Papanicolaou estándar; cada 2 años con prueba líquida Mujeres 30-70 años: cada 2-3 años si las últimas 3 pruebas fueron normales Mujeres ≥70 años: puede suspender detección si no hubo Papanicolaou anormal en los últimos 10 años Mujeres después de histerectomía por causas no oncológicas: no detectar
Autoexploración mamaria	"D"	Mujeres ≥20 años: la autoexploración mamaria es una opción
Exploración clínica mamaria	Mujeres ≥40 años: "I" (una sola, sin mamografía)	Mujeres 20-40 años: cada 3 años Mujeres ≥40 años: cada año
Mamografía	Mujeres 40-49 años: la decisión es individualizada, considerar el contexto de la paciente ("C") Mujeres 50-74 años: cada 2 años ("B") Mujeres ≥75 años: ("I")	Mujeres ≥40 años: detección cada año
Imagen por resonancia magnética (MRI)	"I"	Mujeres con riesgo >20% de cáncer de mama: detección con MRI más mamografía cada año Mujeres con riesgo 15-20% de cáncer de mama: analizar la opción de MRI más mamografía cada año Mujeres con riesgo <15% de cáncer de mama: no realizar MRI anual
Exploración cutánea completa	"I"	Autoexploración mensual; exploración clínica como parte de la revisión habitual relacionada con cáncer.

<sup>a</sup> Resumen de los procedimientos de detección recomendados para la población general por la *U.S. Preventive Services Task Force* y la *American Cancer Society*. Estas recomendaciones se refieren a personas asintomáticas sin factores de riesgo, aparte de la edad o género, para el trastorno señalado.

<sup>b</sup> USPSTF clasificó las recomendaciones con letras: "A", la USPSTF recomienda de manera enfática que los médicos proporcionen el servicio a los pacientes elegibles; "B" la USPSTF recomienda que los médicos proporcionen el servicio a los pacientes elegibles; "C" la USPSTF no recomienda ni desaconseja la provisión habitual del servicio; "D", la USPSTF desaconseja la provisión habitual del servicio; "I", la USPSTF concluye que la evidencia es insuficiente para recomendar o desaconsejar la provisión del servicio.

**Abreviaturas:** ACS, *American Cancer Society*; USPSTF, *U.S. Preventive Services Task Force*.



años-persona en el grupo con intervención, en comparación a 56.7 por 100 000 años-persona en los controles.

**Cáncer colorrectal** Se han considerado la prueba de sangre oculta en heces (FOBT, *fecal occult blood testing*), el tacto rectal (DRE, *digital rectal examination*), la sigmoidoscopia rígida y flexible, la colonoscopia y la colonografía por tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) para la detección de cáncer colorrectal. La FOBT anual podría reducir en un tercio la mortalidad por este tumor; la sensibilidad de la prueba aumenta si las muestras se rehidratan antes de realizarla, pero a costa de una menor especificidad. La tasa de resultados positivos falsos de la FOBT rehidratada es alta; 1 a 5% de las personas evaluadas tiene resultado positivo. Sólo 2 a 10% de los que tienen sangre oculta en heces tiene cáncer y 20 a 30% es un adenoma. La alta tasa de resultados positivos falsos de la FOBT aumenta mucho el número de colonoscopias.

Parece que las pruebas inmunoquímicas fecales tienen mayor sensibilidad para estas neoplasias malignas que la FOBT rehidratada. La prueba de DNA fecal se usa cada vez más; al parecer tiene mayor sensibilidad y especificidad similar a la de la FOBT, y podría disminuir los daños relacionados con el seguimiento de las pruebas positivas falsas. Son pocos los datos sobre las características operativas y la eficacia de las pruebas de DNA fecal para reducir la mortalidad por cáncer colorrectal.

Dos estudios de casos y controles sugieren que la detección regular de los sujetos mayores de 50 años mediante sigmoidoscopia disminuye la mortalidad. Este tipo de estudio tiende a tener sesgos de selección. Con el sigmoidoscopio rígido es posible descubrir un cuarto a un tercio de los pólipos; la mitad se encuentra con el endoscopio flexible de 35 cm y dos tercios a tres cuartos se identifica con el endoscopio de 60 cm. El diagnóstico de pólipos adenomatosos mediante sigmoidoscopia es indicación para valorar todo el colon mediante colonoscopia. No se conoce cuál es el mejor intervalo para la sigmoidoscopia de detección, pero a menudo se recomienda cada cinco años. Los estudios de casos y controles sugieren que los intervalos de hasta 15 años confieren un beneficio.

La colonoscopia que se realiza una sola vez detecta ~25% más las lesiones avanzadas (pólipos >10 mm, adenomas vellosos, pólipos adenomatosos con displasia de grado alto, cáncer invasivo) que la FOBT en una sola ocasión con sigmoidoscopia. Las tasas de perforación son cercanas a 3/1 000 para la colonoscopia y 1/1 000 para la sigmoidoscopia. Continúa el debate acerca de si la colonoscopia es demasiado costosa e invasiva para emplearla de manera generalizada como recurso de detección en poblaciones con riesgo estándar. Dos estudios de observación sugieren que la eficacia de la colonoscopia para reducir la mortalidad por cáncer colorrectal se limita al lado izquierdo del colon. Si la colonografía por CT se realiza en centros especializados, parece tener una sensibilidad semejante a la de la colonoscopia para pólipos  $\geq 6$  mm. Sin embargo, es alta la tasa de hallazgos fuera del colon por anomalías de importancia incierta que de cualquier manera deben investigarse (~15 a 30%); el riesgo de largo plazo por radiación acumulada en la colonografía repetida es otro motivo de preocupación.

**Cáncer pulmonar** La radiografía torácica y la citología del esputo se han evaluado en estudios con asignación al azar para detección de cáncer pulmonar. No se ha observado un descenso en la mortalidad por este tumor, aunque todos los estudios controlados han tenido poca potencia estadística. Los hallazgos preliminares (no publicados) del *National Lung Screening Trial*, un estudio controlado con asignación al azar para detección de cáncer pulmonar en cerca de 53 000 personas de 55 a 74 años de edad con antecedente de consumir 30 o más cajetillas de cigarrillos al año, muestran una reducción significativa del 20% en la mortalidad por neoplasias malignas pulmonares en el grupo con CT espiral (354 muertes), comparada con el grupo al que sólo se practicó radiografía torácica (442 muertes). Sin embargo, los beneficios de la mortalidad deben sopesarse contra las desventajas de la CT espiral para una población determinada, que incluyen los riesgos potenciales de la radiación por múltiples imágenes, descubrimiento de hallazgos incidentales de importancia incierta y tasa alta de resultados positivos falsos. Tanto los hallazgos incidentales como los resultados positivos falsos pueden dar lugar a procedimientos diagnósticos que implican ansiedad, costos y complicaciones (p. ej., neumotórax o hemotórax después de biopsia pulmonar).

**Cáncer ovárico** La palpación de los anexos, la ecografía transvaginal y la cuantificación de CA-125 sérico se consideran para la detección del

cáncer ovárico. Estas pruebas solas o combinadas no tienen sensibilidad ni especificidad suficientes para recomendarlas en la detección habitual del cáncer ovárico. Los riesgos y costos derivados del alto número de resultados positivos falsos es un impedimento para el empleo habitual de estas modalidades en la detección. Un estudio con asignación al azar controlado grande mostró que de las mujeres participantes que recibieron al menos un resultado positivo falso de CA-125 sérico, 14% se sometió a un procedimiento quirúrgico mayor (p. ej., laparotomía con ooforectomía) por enfermedad benigna. En cuanto a la ecografía transvaginal, la tasa fue cercana al 40%.

**Cáncer prostático** Las modalidades más frecuentes para la detección del cáncer prostático son el DRE y la cuantificación de antígeno prostático específico (PSA) en suero. Las nuevas pruebas séricas, como la medición de la proporción entre PSA unido y libre, todavía están en proceso de evaluación. El énfasis en la detección por PSA hizo que este tumor maligno se convirtiera en el cáncer no cutáneo más frecuente diagnosticado en varones estadounidenses. Esta enfermedad es proclive a los sesgos de anticipación diagnóstica, sesgo por duración y sobrediagnóstico, y existe un debate intenso entre los expertos acerca de si es eficaz esta forma de detección. Está claro que la detección de cáncer prostático descubre muchas lesiones asintomáticas, pero no se cuenta con la capacidad adecuada para distinguir los tumores letales, pero aún curables, de los que implican poco o ningún peligro para la salud. Los varones mayores de 50 años de edad tienen mayor prevalencia de cáncer prostático indolente sin importancia clínica.

Se han publicado dos estudios con asignación al azar controlados sobre el efecto de la detección con PSA en la mortalidad por cáncer prostático. El *Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial* fue un estudio estadounidense multicéntrico que distribuyó al azar casi a 77 000 varones de 55 a 74 años de edad para someterse a una prueba anual de PSA durante seis años o para recibir la atención habitual. A los siete años de seguimiento no se había observado una diferencia con significancia estadística en el número de muertes por cáncer prostático entre ambos grupos (índice de tasas, 1.13; IC 95%, 0.75-1.90). Los datos a 10 años (completos en 67%) mostraron resultados semejantes. Cerca del 44% de los varones del grupo control se sometió al menos a una prueba de PSA durante el estudio, lo cual pudo haber diluido el efecto observado.

El *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)* fue un estudio multinacional que distribuyó al azar a cerca de 162 000 varones de 50 a 74 años de edad (con un grupo de detección "central" predeterminado de varones de 55 a 69 años de edad) para someterse a prueba de PSA cada cuatro años o para no realizar ninguna detección. Los procedimientos de inclusión y distribución aleatoria, y la frecuencia real de pruebas para PSA variaron según el país. Después de una mediana de seguimiento de nueve años, se observó una reducción relativa del 20% en el riesgo de muerte por cáncer prostático en el grupo "central" de detección (no se observó diferencia en la mortalidad de la población total del estudio). El estudio también encontró que sería necesario someter a detección a 1 140 varones y tratar 48 casos adicionales para impedir una muerte por esta enfermedad.

La eficacia de los tratamientos para cáncer prostático de baja malignidad está en estudio. Sin embargo, tanto la cirugía como la radioterapia pueden causar morbilidad significativa, como impotencia e incontinencia urinaria. La comparación de la prostatectomía radical con la "espera vigilante" en tumores prostáticos malignos diagnosticados (no descubiertos por pruebas de detección) mostró un pequeño descenso en la tasa de mortalidad por cáncer prostático en el grupo con cirugía, pero no un descenso significativo de la mortalidad general después de seguimiento por 11 años. Los beneficios se limitaron a los sujetos menores de 65 años de edad. La incontinencia urinaria y la impotencia sexual fueron más frecuentes en el grupo quirúrgico. El varón debía tener una esperanza de vida mínima de 10 años a fin de ser elegible para la detección. La USPSTF encontró evidencia suficiente para recomendar la detección de cáncer prostático en varones menores de 75 años de edad; desaconseja la detección en los sujetos de 75 años o más (recomendación "D") (cuadro 82-3).

**Cáncer endometrial** La ecografía transvaginal y el muestreo endometrial se sugieren como pruebas de detección para cáncer endometrial.

No se ha demostrado beneficio con las pruebas periódicas de detección. La ecografía transvaginal y el muestreo endometrial están indicados para el estudio de hemorragia vaginal en posmenopáusicas, pero no se consideran pruebas de detección en mujeres sintomáticas.

**Cáncer de piel** El examen visual de toda la superficie cutánea por parte del paciente o un profesional de la salud se utiliza en la detección de cánceres basocelulares y espinocelulares, y del melanoma. No se ha realizado algún estudio prospectivo con asignación al azar que busque un descenso en la mortalidad. Por desgracia, la detección guarda relación con una tasa considerable de sobrediagnóstico.

#### LECTURAS ADICIONALES

ANDRIOLE GL et al: Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 360:1310, 2009

ATKIN WS et al: Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 375:1624, 2010

BACH PB et al: Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA* 297:953, 2007

BARRETT-CONNOR E et al: Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 355:125, 2006

KRAMER BS et al: Cancer screening: The clash of science and intuition. *Annu Rev Med* 60:125, 2009.

NELSON HD et al: Screening for breast cancer: An update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 151:727, 2009

PRENTICE RL et al: Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer. The Women's Health Initiative randomized controlled dietary modification trial. *JAMA* 295:629, 2006

SCHROEDER FH et al: Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 360:1320, 2009

#### SITIOS WEB

The U.S. Preventive Services Task Force: <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstfix.htm>

The National Cancer Institute CancerNet: <http://www.cancer.gov/cancertopics>

# CAPÍTULO 83

## Bases genéticas del cáncer

Pat J. Morin  
Jeffrey M. Trent  
Francis S. Collins  
Bert Vogelstein

#### EL CÁNCER ES UNA ENFERMEDAD DE BASES GENÉTICAS

El cáncer surge a través de una serie de alteraciones somáticas en el DNA que culminan en la proliferación celular irrestricta. Muchas de las alteraciones mencionadas comprenden cambios secuenciales reales en el DNA (es decir, mutaciones). Pueden aparecer como consecuencia de errores aleatorios en la réplica, exposición a carcinógenos (como radiación), o por defectos en los procesos de reparación del DNA. Muchos de los cánceres aparecen de manera esporádica, pero también en algunas familias que poseen una mutación germinal en un gen oncológico se observa agrupamiento de algunas neoplasias, es decir, aparecen en varios de sus miembros.

#### HISTORIA

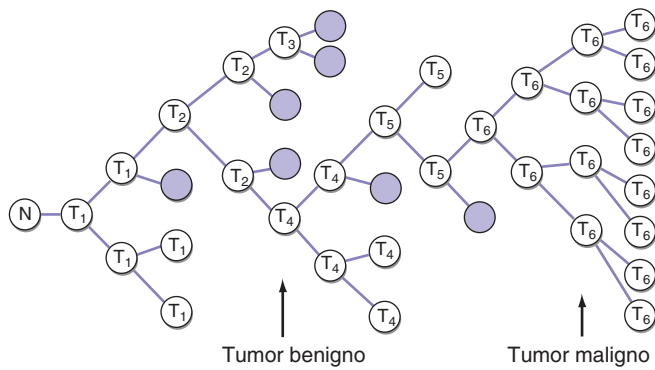
En los últimos 25 años ha tenido aceptación general el planteamiento de que la progresión del cáncer es impulsada por mutaciones somáticas seriadas en genes específicos. Antes de que se contara con el microscopio se pensaba que el cáncer estaba compuesto de cúmulos de moco u otro material acelular. A mediados del siglo XIX se pudo advertir que los tumores eran masas de células y estas últimas surgían de células normales de los tejidos en los cuales se originaba la neoplasia. Sin embargo, durante más de 100 años no se conocieron las bases moleculares de la proliferación incontrolada de las células cancerosas. En ese lapso, se plantearon diversas teorías de su origen. El gran bioquímico Otto Warburg, propuso la teoría de la combustión que señalaba que el cáncer era producto del metabolismo anormal de oxígeno. Además, algunos autores pensaron que todos los cánceres eran causados por virus, y que de hecho constituían enfermedades contagiosas.

Al final, las observaciones del cáncer que afectaba a deshollinadores, estudios radiográficos y los datos abrumadores que demostraban que el humo de cigarrillos era un agente causal del cáncer de pulmón, junto con las investigaciones de Ames sobre la mutagénesis química, apuntaron pruebas convincentes de que el cáncer se producía gracias a cambios en el DNA. En términos generales, no se comprobó la exactitud de la teoría viral en las neoplasias (con excepción de los virus del papiloma humano que originan cáncer cervicouterino en mujeres), pero el estudio de los retrovirus permitió identificar a finales del decenio de 1970 los primeros *oncogenes* de humanos. Poco después, el estudio de familias con predisposición genética a mostrar neoplasias fue de enorme utilidad para la identificación de los *genes supresores de tumores*. Se conoce como *genética del cáncer* el campo que estudia los tipos de mutaciones y las consecuencias que ellas tienen en las células tumorales.

#### ORIGEN CLONAL Y NATURALEZA MULTIFÁSICA DEL CÁNCER

Prácticamente todos los cánceres nacen de una sola célula y este origen clonal constituye un signo decisivo para diferenciar entre neoplasia e hiperplasia. Se necesitan indefectiblemente múltiples mutaciones acumulativas para que un tumor evolucione de su fenotipo normal a otro totalmente canceroso. Cabría concebir el proceso mencionado como una microevolución darwiniana en la que en cada etapa sucesiva las células mutadas adquieren una ventaja proliferativa que culmina en una mayor representación, es decir, un número mayor de ellas, en relación con sus vecinas (fig. 83-1). Con base en las observaciones de que la frecuencia del cáncer aumenta durante el envejecimiento y también datos de estudios de genética molecular, se piensa ahora que se necesitan cinco a 10 mutaciones acumuladas para que una célula evolucione de su situación normal y alcance finalmente un fenotipo maligno absoluto.

Los científicos comenzaron a entender la naturaleza precisa de las alteraciones genéticas que son el punto de partida de algunos cánceres y captar cierto sentido del orden en que se producen. El ejemplo mejor estudiado es el cáncer de colon, en el cual se han identificado algunos de los genes mutados en el proceso (fig. 83-2), tejidos que van desde el epitelio normal de dicha viscera, pasan por el adenoma y llegan a la fase de carcinoma. Se piensa que otros cánceres evolucionan de una manera escalonada similar, aunque quizá sean diferentes el orden y la identidad de los genes afectados.



**Figura 83-1** Desarrollo clonal multifásico de un cáncer. En este esquema, una serie de cinco mutaciones acumulativas (T1, T2, T4, T5, T6), con una pequeña ventaja cada una en la proliferación, y que actúa sola, finalmente culmina en un tumor maligno. Adviértase que no todas las alteraciones ocasionan progresión; por ejemplo, el clon T3 es una ruta "ciega". El número real de mutaciones acumulativas necesarias para transformar un estado normal a otro canceroso se desconoce en muchos tumores. (Con autorización de P. Nowell: *Science* 194:23, 1976.)

**DOS TIPOS DE GENES EN EL CÁNCER: ONCOGENES Y GENES SUPRESORES DE TUMORES**

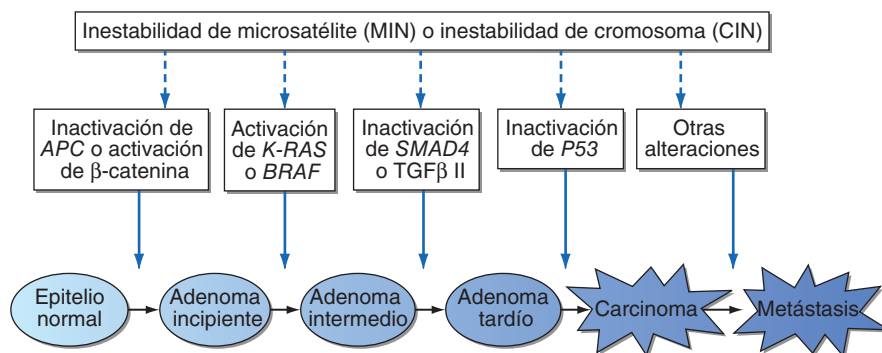
Se conocen dos grandes tipos de genes del cáncer. El primero abarca aquellos que influyen positivamente en la aparición del tumor y que se conocen como *oncogenes*. El segundo tipo influye de manera negativa en tal fenómeno y por ello han sido llamados *genes supresores de tumores*. Los dos tipos de genes ejercen sus efectos en la proliferación tumoral gracias a su capacidad de controlar la división (nacimiento) o la muerte (apoptosis) de células, pero por mecanismos muy complejos. Los oncogenes, a pesar de que están estrictamente regulados o controlados en células normales, experimentan mutaciones en las células cancerosas, mismas que hacen que dicho control quede anulado, y ello hace que aumente la actividad de los productos génicos. El fenómeno de mutación comentado surge de manera típica en un solo alelo del oncógen y actúa de manera dominante. A diferencia de lo comentado, la función normal de los genes supresores de tumores es frenar y controlar la proliferación celular, función que se pierde en el cáncer. Dada la naturaleza diploide de las células de mamíferos, es importante inactivar ambos tipos de alelos para que una célula pierda totalmente la función del gen oncosupresor, y así surge un mecanismo recesivo a nivel celular. Knudson y otros investigadores, a partir de las ideas anteriores y datos de estudios de la forma hereditaria del retinoblastoma, plantearon la *hipótesis bifactorial* o de la *inactivación de las dos copias* (doble inactivación) en la cual, en su versión actual, señala que en el cáncer deben quedar inactivadas las dos copias del gen oncosupresor.

Se ha identificado a un subgrupo de genes supresores de tumores, los *cuidadores*, que no modifican de manera directa la proliferación celular, sino que más bien controlan la capacidad de la célula para conservar la integridad de su genoma. Las células con deficiencia de tales genes tienen un índice mayor de mutaciones en todos sus genomas que incluyen a los oncogenes y los genes supresores de tumores. Loeb fue el primero en plantear la hipótesis del fenotipo "mutador" para explicar la forma en que durante toda la vida de una persona se producen múltiples fenómenos de mutación necesarios para la oncogénesis. Se ha observado en alguna forma de cáncer un fenotipo mutador, como en las neoplasias que surgen por virtud de deficiencias en la reparación de discordancias en el DNA. Sin embargo, la mayor parte de los cánceres no incluye deficiencia de la reparación y su rapidez de mutación es semejante a la observada en células normales. A pesar de lo comentado, muchos de los cánceres en cuestión al parecer poseen un tipo diferente de inestabilidad genética que influye en la pérdida o la ganancia de cromosomas completos o grandes partes de los mismos (como será explicado luego).

**ONCOGENES EN EL CÁNCER DE SERES HUMANOS**

Las investigaciones de Peyton Rous en los comienzos del decenio de 1990 indicaron que era posible transmitir el sarcoma de pollos de un animal a otro, gracias a extractos acelulares, lo cual sugirió que era factible inducir la neoplasia por un agente que actuara en sentido positivo para estimular la formación del tumor. El agente que causó la transmisión del cáncer fue un retrovirus (virus del sarcoma de Rous [RSV, *Rous sarcoma virus*]) y 75 años después se identificó al oncógen que se ocupaba de tal función y fue denominado *v-src*. También se identificaron otros oncogenes al detectar su presencia en los genomas de retrovirus capaces de ocasionar cánceres en pollos, ratones y ratas. Los homólogos celulares de dichos genes virales han sido denominados protooncogenes y por lo común son el asiento de mutaciones o de regulación aberrante en el cáncer de humanos. Muchos oncogenes se descubrieron gracias a su presencia en los retrovirus pero otros, en particular los que intervenían en las translocaciones características de leucemias y linfomas particulares, fueron aislados gracias a técnicas genómicas. Los investigadores clonaron las secuencias que rodeaban a las translocaciones cromosómicas observadas con técnicas citogenéticas y dedujeron la identidad o naturaleza de los genes en que ocurrían preferentemente tales translocaciones (véase después). Algunos de ellos fueron oncogenes identificados en retrovirus (como *ABL*, que intervenía en la leucemia mieloide crónica [CML, *chronic myeloid leukemia*]), en tanto que otros eran nuevos (como *BCL2*, que intervenía en el linfoma de células B). En el entorno celular normal los protooncogenes desempeñan un papel crucial en la proliferación y la diferenciación celulares. En el cuadro 83-1 se incluye una lista parcial de oncogenes que al parecer intervienen en la génesis del cáncer de humanos.

La proliferación y la diferenciación normales de células son controladas por factores de crecimiento que se unen a receptores en la superficie de la célula. Las señales generadas por dichos receptores son transmitidas al interior de las células gracias a cascadas de señales en que participan cinasas, proteínas G y otras de tipo regulador. Al final, tales señales modifican la actividad de factores de transcripción en el núcleo, las cuales regulan la expresión de genes irremplazables en la proliferación y la diferenciación celulares y en la muerte de las células. Se han identificado productos de oncogenes que actúan en fases cruciales en tales vías (cap. 84), y la activación inapropiada de tales vías puede culminar en la tumorigénesis.



**Figura 83-2** Fases de mutaciones somáticas progresivas en la génesis del carcinoma de colon. La acumulación de alteraciones en diversos genes culmina en la progresión que va del epitelio normal, pasa por el carcinoma y llega al carcinoma florido. La inestabilidad genética (microsatelital o cromosómica) acelera la progresión al acrecentar la posibilidad de mutaciones en cada fase. Las personas con poliposis familiar están ya una fase adelante en dicha vía, porque heredan una alteración germinativa del gen *APC*. TGF, factor transformante de crecimiento.

**MECANISMOS DE ACTIVACIÓN DE ONCOGENES**

**MUTACIÓN PUNTUAL**

La mutación puntual es un mecanismo frecuente de activación del oncógen. Por ejemplo, la mutación en uno de los genes *RAS* (*HRAS*, *KRAS* o *NRAS*) aparece incluso en 85% de los cánceres de páncreas y en 45% de los de colon, pero son



**CUADRO 83-1** Oncogenes alterados frecuentemente en cánceres de humanos

Oncogén	Función	Alteración en el cáncer	Neoplasias
<i>AKT1</i>	Serina/treonina cinasa	Amplificación	Estómago
<i>AKT2</i>	Serina/treonina cinasa	Amplificación	Ovarios, mama y páncreas
<i>BRAF</i>	Serina/treonina cinasa	Mutación puntual	Melanoma, cánceres de pulmón y colorrectal
<i>CTNNB1</i>	Transducción de señales	Mutación puntual	Colon, próstata, melanoma, piel y otros sitios
<i>FOS</i>	Factor de transcripción	Sobreexpresión	Osteosarcomas
<i>ERBB2</i>	Receptor de tirosina cinasa	Mutación puntual, amplificación	Mama, ovario, estómago y neuroblastoma
<i>JUN</i>	Factor de transcripción	Sobreexpresión	Pulmón
<i>MET</i>	Receptor de tirosina cinasa	Mutación puntual, redistribución	Osteocarcinoma, riñones, glioma
<i>MYB</i>	Factor de transcripción	Amplificación	AML, CML, colorrectal y melanoma
<i>C-MYC</i>	Factor de transcripción	Amplificación	Mama, colon, estómago, pulmón
<i>L-MYC</i>	Factor de transcripción	Amplificación	Pulmón, vejiga
<i>N-MYC</i>	Factor de transcripción	Amplificación	Neuroblastoma, pulmón
<i>HRAS</i>	GTPasa	Mutación puntual	Colon, pulmón, páncreas
<i>KRAS</i>	GTPasa	Mutación puntual	Melanoma, colorrectal, AML
<i>NRAS</i>	GTPasa	Mutación puntual	Carcinomas diversos, melanoma
<i>REL</i>	Factor de transcripción	Redistribución, amplificación	Linfomas
<i>WNT1</i>	Factor de crecimiento	Amplificación	Retinoblastoma

**Abreviaturas:** AML, leucemia mieloide aguda; CML, leucemia mieloide crónica.

menos frecuentes en otros tipos de neoplasias, aunque surgen con frecuencias significativas en la leucemia, y en los cánceres de pulmón y de tiroides. Como aspecto destacable y a diferencia de las diversas mutaciones que se identifican en genes supresores de tumores (véase luego), muchos de los genes *RAS* activados contienen mutaciones puntuales en los codones 12, 13 o 61 (dichas mutaciones disminuyen la actividad de GTPasa de *RAS* y originan la activación constitutiva de la proteína *RAS* mutante). El perfil restringido de mutaciones observado en los oncogenes, en comparación con el de dos genes supresores de tumores, refleja el hecho de que es menos posible que las mutaciones con ganancia de función surjan, en comparación con las mutaciones que simplemente originan pérdida de actividad. Sobre tal base, en teoría, la inactivación de un gen se puede realizar por medio de la introducción de un codón de interrupción en cualquier punto de la secuencia de codificación, en tanto que las activaciones necesitan de sustituciones exactas en residuos que de alguna manera originan un incremento de la actividad de la proteína codificada. Como dato importante, la especificidad de las mutaciones de oncogenes permite contar con oportunidades para el diagnóstico, porque es más fácil elaborar métodos que identifiquen mutaciones en posiciones definidas, que otros orientados a detectar cambios aleatorios en un gen.

### ■ AMPLIFICACIÓN DE DNA

El segundo mecanismo de activación de los oncogenes es la amplificación de secuencias de DNA, que origina sobreexpresión del producto génico; ese incremento en el número de copias de dicho ácido nucleico puede originar alteraciones cromosómicas identificables por técnicas citológicas, conocidas como *regiones de tinción homogénea* (HSR, *homogeneous staining regions*), si están integradas dentro de los cromosomas, o *cuerpos cromatínicos dobles diminutos* (dmins, *double minutes*) si están en un sitio extracromosómico. La identificación de la amplificación de DNA se obtiene gracias a algunas técnicas citogenéticas como la hibridación genómica comparativa (CGH, *comparative genomic hybridization*), o la hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH, *fluorescence in situ hybridization*), con la cual se visualizan las aberraciones cromosómicas y para ello se usan colorantes fluorescentes. Además, se cuenta hoy con técnicas de micromatrices multigénicas (microchip de DNA) no citogenéticas, para identificar cambios en el número de copias, con gran resolución. Se han utilizado nuevas técnicas de establecimiento de secuencias basadas en tramos cortos, para valorar las amplificaciones. El

método anterior, cuando se coteja con los instrumentos de secuenciación de la siguiente generación, permite obtener el máximo grado de resolución y de cuantificación posible. Con la técnica de micromatrices y las tecnologías de secuenciación es posible “reparar” todo el genoma en busca de ganancias y pérdida de secuencias de DNA y de este modo se pueden precisar con exactitud las regiones cromosómicas que muy posiblemente contienen genes que son decisivos en la génesis o en la progresión del cáncer.

Se han señalado innumerables genes que muestran amplificación en el cáncer; algunos de ellos, como *NMYC* y *LMYC* se identificaron gracias a su presencia dentro de las secuencias de DNA amplificadas de un tumor y tuvieron homología con oncogenes conocidos. La región amplificada incluía cientos de miles de pares de bases, razón por la cual se pudieron amplificar múltiples oncogenes en una sola ampliación en algunas neoplasias (en particular, en sarcomas). Por todo lo señalado, se ha demostrado que *MDM2*, *GLI*, *CDK4* y *SAS* en el cromosoma 12q13-15 muestran amplificación simultánea en varios tipos de sarcomas y otros tumores. La amplificación de un gen celular suele anticipar un mal pronóstico; por ejemplo, se advierte amplificación de *ERBB2/HER2* y *NMYC* en cánceres de mama y en neuroblastomas, ambos muy malignos, respectivamente.

### ■ REDISPOSICIÓN CROMOSÓMICA

Las alteraciones cromosómicas aportan señales o pistas importantes respecto a los cambios genéticos en el cáncer. Las alteraciones cromosómicas en tumores sólidos de humanos, como los carcinomas, son heterogéneas y complejas y por lo regular son resultado de inestabilidad cromosómica frecuente (CIN, *chromosomal instability*), observada en tales tumores (véase después). A diferencia de ello, las alteraciones cromosómicas en tumores mieloides y linfoides suelen ser translocaciones simples, es decir, transferencias recíprocas de brazos de cromosomas de un cromosoma a otro. En consecuencia, en cánceres hematopoyéticos se han realizado análisis detallados e informativos de cromosomas. Los puntos de rompimiento de anomalías cromosómicas repetitivas suelen aparecer en el sitio de oncogenes celulares. En el **cuadro 83-2** se incluyen ejemplos representativos de las alteraciones repetitivas mencionadas en cánceres y los genes que se redistribuyen o disregulan, por intervención de la redistribución cromosómica. Las translocaciones son particularmente frecuentes en tumores linfoides, tal vez porque dichas líneas celulares poseen la capacidad de redistribuir su DNA para generar

**CUADRO 83-2 Oncogenes representativos en las translocaciones cromosómicas**

Gen (cromosoma)	Translocación	Cáncer
<i>ABL</i> (9q34.1)- <i>BCR</i> (22q11)	(9;22)(q34;q11)	Leucemia mieloide crónica
<i>ATF1</i> (12q13)- <i>EWS</i> (22q12)	(12;22)(q13;q12)	Melanoma maligno o de partes blandas
<i>BCL1</i> (11q13.3)- <i>IgH</i> (14q32)	(11;14)(q13;q32)	Linfoma de células de manto
<i>BCL2</i> (18q21.3)- <i>IgH</i> (14q32)	(14;18)(q32;q21)	Linfoma folicular
<i>FLI1</i> (11q24)- <i>EWS</i> (22q12)	(11;22)(q24;q12)	Sarcoma de Ewing
<i>LCK</i> (1p34)- <i>TCRB</i> (7q35)	(1;7)(p34;q35)	Leucemia linfocítica aguda de células T
<i>MYC</i> (8q24)- <i>IgH</i> (14q32)	(8;14)(q24;q32)	Linfoma de Burkitt, leucemia linfocítica aguda de células B
<i>PAX3</i> (2q35)- <i>FKHR/ALV</i> (13q14)	(2;13)(q35;q14)	Rabdomiosarcoma alveolar
<i>PAX7</i> (1p36)- <i>KHR/ALV</i> (13q14)	(1;13)(p36;q14)	Rabdomiosarcoma alveolar
<i>REL</i> (2p13)- <i>NRG</i> (2p11.2-14)	Inv(2)(p13;p11.2-14)	Linfoma no Hodgkin
<i>RET</i> (10q11.2)- <i>PKAR1A</i> (17q23)	(10;17)(q11.2;q23)	Carcinoma tiroideo
<i>TAL1</i> (1p32)- <i>TCTA</i> (3p21)	(1;3)(p34;p21)	Leucemia aguda de células T
<i>TRK</i> (1q23-1q24)- <i>TPM3</i> (1q31)	Inv1(q23;q31)	Carcinoma de colon
<i>WT1</i> (11p13)- <i>EWS</i> (22q12)	(11;22)(p13;q12)	Tumor desmoplástico de microcitos redondos

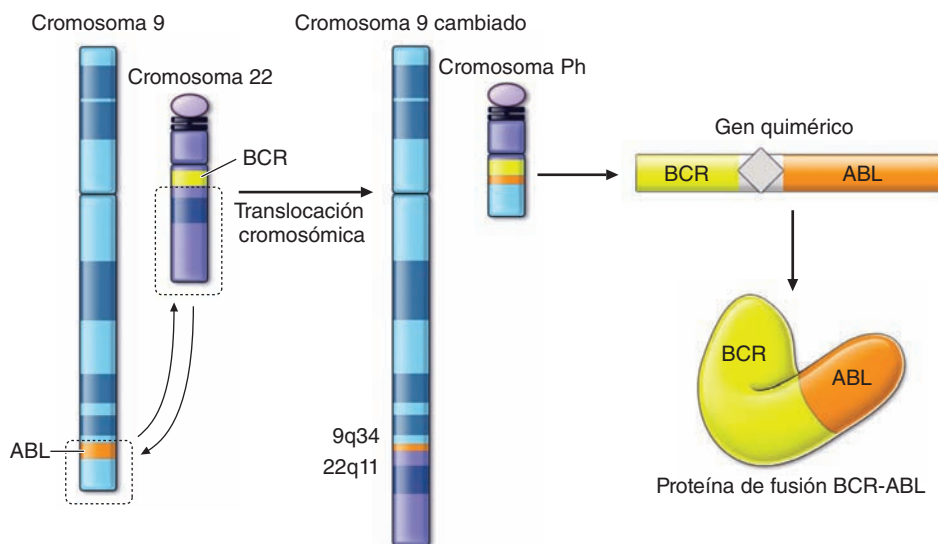
Fuente: Con autorización de Hesketh R: *The Oncogene and Tumour Suppressor Gene Facts Book*, 2nd ed. San Diego, Academic Press, 1997.

receptores antigénicos. De hecho, los genes del receptor de antígeno intervienen a menudo en las translocaciones, lo cual denota que en la patogenia pudiera participar la regulación imperfecta de la redistribución del gen del receptor. Un ejemplo interesante es el linfoma de Burkitt, un tumor de linfocitos B que se caracteriza por la translocación recíproca entre los cromosomas 8 y 14. El análisis molecular de dicho tipo de linfoma demostró que los puntos de rotura se produjeron dentro del locus *MYC* del cromosoma 8 o muy cerca de él o dentro del locus de las cadenas inmunoglobulínicas pesadas en el cromosoma 14, todo lo cual dio como resultado la activación transcritiva de *MYC*. La activación acrecentada, gracias a la translocación, a pesar de no ser unánime, interviene importantemente en la progresión maligna. Además de los factores de transcripción y las moléculas de transducción de señales, la translocación puede originar sobreexpresión de proteínas reguladoras del ciclo celular u otras como las ciclinas, y de proteínas que regulan la muerte de la célula.

La primera anomalía cromosómica duplicable detectada en un cáncer de ser humano fue el llamado cromosoma Filadelfia, presente en la leucemia mieloide crónica. Dicha anomalía citogenética es generada por la translocación recíproca en que participan el oncogén *ABL* en el cromosoma 9, que codifica una tirosina cinasa, colocada muy cerca del gen de la región del cúmulo del punto de rotura (*BCR*, *breakpoint cluster region*) en el cromosoma 22. La figura 83-3 ilustra la generación de la translocación y su producto proteínico. La consecuencia de la expresión del producto génico *BCR-ABL* es la activación de las vías de transducción de señales que culminan en la proliferación celular, independientemente de las señales externas normales. El imatinib (conocido en el mercado como Gleevec), fármaco que bloquea de manera específica la actividad de *BCR-ABL*, posee extraordinaria eficacia con escasos efectos tóxicos en individuos con leucemia mieloide crónica. Se espera que el conocimiento de las alteraciones genéticas en otros cánceres, en forma similar, permitirá el diseño con base en mecanismos, y la síntesis de una nueva generación de quimioterapéuticos.

**INESTABILIDAD CROMOSÓMICA EN LOS TUMORES SÓLIDOS**

En términos generales, los tumores sólidos son fuertemente aneuploides y contienen un número anormal de cromosomas, mismos que también presentan alteraciones estructurales como translocaciones, deleciones y amplificaciones, anomalías que han sido denominadas en conjunto inestabilidad cromosómica (CIN, *chromosomal instability*). Varias células normales poseen algunos puntos limítrofes del ciclo celular y en esencia exigencias de control de calidad que se deben cumplir para que



**Figura 83-3** Translocación específica que surge en la leucemia mielógena crónica (CML). El cromosoma Filadelfia (Ph) proviene de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, con un punto limítrofe que une las secuencias del

oncogén *ABL* con el gen *BCR*. La fusión de las secuencias de DNA permite que se genere una proteína totalmente nueva de fusión, con función modificada.

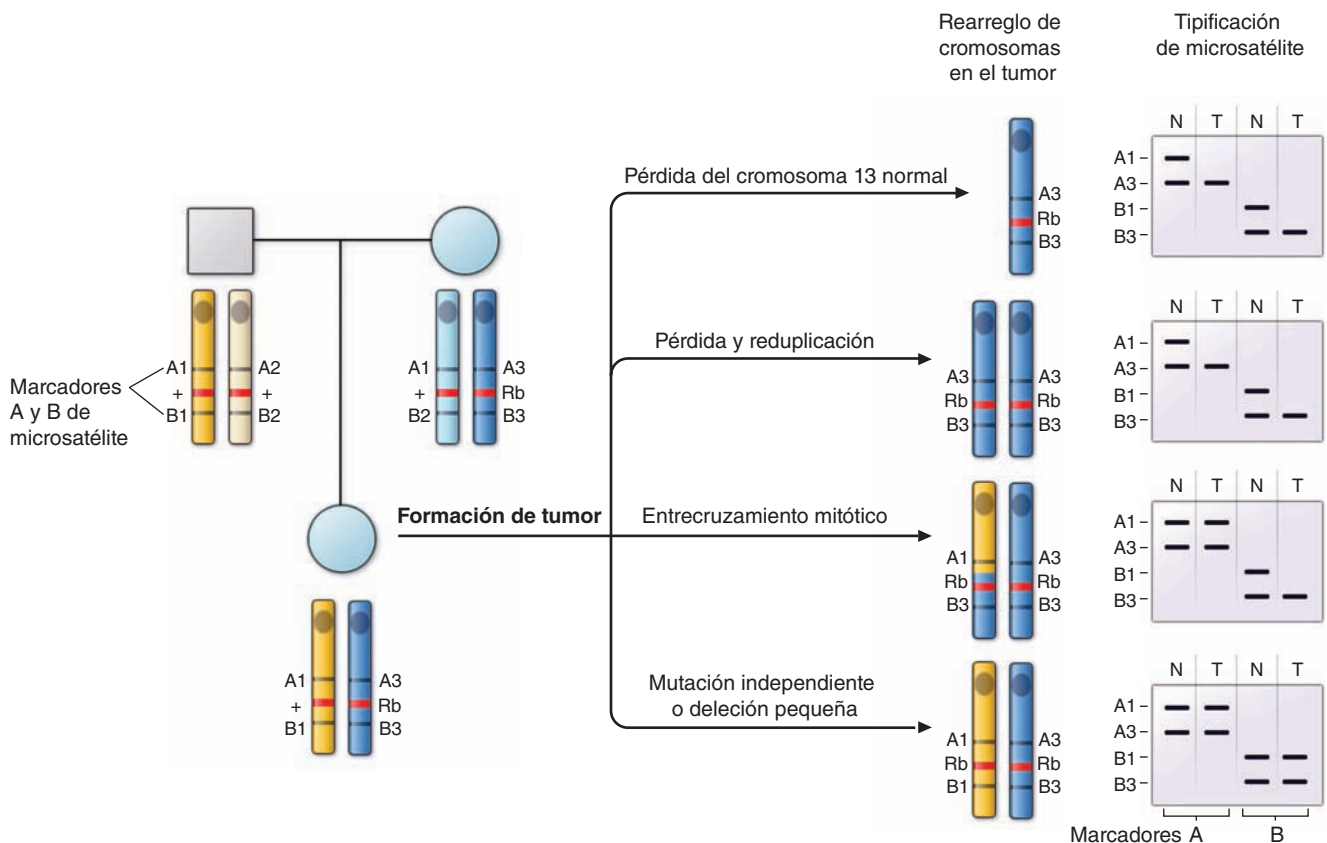
ocurrir los fenómenos ulteriores. El punto límite en la mitosis, que asegura la agregación cromosómica al huso mitótico antes de permitir la separación de las cromátidas hijas, se altera en algunos cánceres. No hay certeza en cuanto a las bases moleculares de CIN, aunque se ha detectado mutación o expresión anormal de diversos genes del punto límite mitótico en algunos tumores. Se desconocen los efectos precisos de tales cambios en el límite mitótico y se ha planteado la posibilidad de que presente debilitamiento y sobreactivación. Es posible que identificar la causa de CIN en los tumores sea una tarea formidable si se considera que, según expertos, cientos de genes controlan el punto límite mitótico y otros procesos celulares aseguran la segregación cromosómica apropiada. Cualesquiera que sean los mecanismos que explican CIN, la medición de las alteraciones cromosómicas que aparecen en los tumores es posible con las técnicas moleculares y citogenéticas actuales, y algunos estudios han demostrado que tal información es útil para fines pronósticos. Además, dado que el límite mitótico es esencial para la viabilidad celular, se torna un elemento para orientar las nuevas estrategias terapéuticas.

### INACTIVACIÓN DEL GEN SUPRESOR DE TUMORES EN EL CÁNCER

Los primeros datos de la existencia de los genes supresores de tumores se obtuvieron de experimentos en que se observaba que la fusión de células cancerosas de ratones con fibroblastos normales de tales animales generaban un fenotipo no maligno de las células fusionadas. La acción normal de los genes supresores de tumores es frenar el crecimiento y la proliferación celulares, y la función de tales genes queda

inactivada en el cáncer. Los dos tipos principales de lesiones somáticas observadas en los genes supresores de tumores durante la aparición y desarrollo del tumor son las *mutaciones puntuales* y las *grandes deleciones*. Las primeras, en la región codificadora de los genes supresores de tumores, originarán a menudo productos proteínicos truncados o proteínas por lo demás sin función. En forma similar, las deleciones causan pérdida de un producto funcional y a veces abarcan a todo el gen o incluso todo el brazo cromosómico, con lo cual ocasionan pérdida de la heterocigosidad (LOH, *loss of heterozygosity*) en el DNA del tumor, en comparación con el DNA correspondiente del tejido normal (fig. 83-4). Se considera que la LOH en el DNA del tumor es un signo definitorio de la presencia de un gen oncosupresor en un sitio cromosómico particular, y los estudios de dicho fenómeno (LOH) han sido útiles en la clonación posicional de muchos genes supresores de tumores.

El silenciamiento génico, un cambio epigenético que lleva a la pérdida de la expresión génica y surge junto con la hipermetilación del promotor y la desacetilación de la histona, es otro mecanismo de inactivación del gen oncosupresor. (El término *modificación epigenética* denota un cambio del genoma que heredan las células hijas, en que no interviene un cambio en la secuencia de DNA. La inactivación del segundo cromosoma X en las células femeninas es un ejemplo del silenciamiento epigenético que impide la expresión génica del cromosoma inactivado.) En el desarrollo embrionario, son silenciadas regiones de cromosomas de un progenitor y la expresión génica proviene del cromosoma del otro. En lo que se refiere a casi todos los genes, la expresión abarca los dos alelos o en forma aleatoria, de un alelo o del otro. La expresión preferente de un gen particular, exclusivamente del alelo, con



**Figura 83-4** Esquema de posibles mecanismos de formación de un tumor, en una persona con retinoblastoma hereditario (de tipo familiar). A la izquierda se dibujó el árbol genealógico del sujeto afectado que heredó el alelo anormal (Rb) de su madre afectada. El alelo normal se muestra como (+). Los cuatro cromosomas de los progenitores se dibujaron indicando su origen. A un lado del locus del retinoblastoma están los marcadores de microsatélites (A y B) que también se analizaron en la familia del paciente. Los marcadores A3 y B3 están en el cromosoma que posee el gen de la enfermedad de retinoblastoma. Se forma el tumor cuando el alelo normal,

en el caso de este paciente, heredado de su padre, queda inactivado. A la derecha se señalan las cuatro formas posibles por las que puede suceder tal situación. En cada caso, se incluye la disposición resultante del cromosoma 13 y también los resultados de la tipificación por medio de PCR, con empleo de los marcadores de microsatélites, en que se comparan el tejido normal (N) con el tumoral (T). Se destaca que en las primeras tres situaciones se perdió el alelo normal (B1) en el tejido tumoral, situación que se conoce como pérdida de heterocigosidad (LOH) en ese locus.



que contribuyó un progenitor, recibe el nombre de *sellado genómico (parental)* y, según expertos, es regulado por las modificaciones covalentes de la proteína y el DNA cromatínicos (a menudo metilación) del alelo silenciado.

No hay certeza de la importancia de los mecanismos de control epigenéticos en la génesis del cáncer de humanos. Sin embargo, según se sabe, un cambio común en las neoplasias es una disminución general en el nivel de metilación de DNA. Además, innumerables genes, incluidos algunos de los supresores de tumores, al parecer se hipermetilan y silencian durante la tumorigénesis. Ejemplos bien estudiados de dichos genes supresores de tumores son *VHL* y *p16INK4*. En forma global, es probable que los mecanismos epigenéticos sean los encargados de reprogramar la expresión de un gran número de genes en el cáncer, y junto con la mutación de genes específicos, posiblemente sean de importancia crucial en la génesis de los cánceres de humanos.

### SÍNDROMES NEOPLÁSICOS DE TIPO FAMILIAR

Una fracción pequeña de cánceres aparece en sujetos con una predisposición genética a mostrarlos. En las familias en cuestión, los sujetos afectados tienen una mutación predisponente con pérdida de función en un alelo de un gen oncosupresor. Las neoplasias en dichos pacientes presentan una pérdida del alelo normal restante como consecuencia de fenómenos somáticos (mutaciones puntuales o deleciones), lo cual concuerda con la hipótesis de la doble inactivación (fig. 83-4). Por todo lo señalado, muchas de las células de una persona con una mutación hereditaria de pérdida de función en un gen oncosupresor, son funcionalmente normales, y sólo las escasas células que desarrollan una mutación en el alelo normal restante presentarán regulación incontrolada.

Se han notificado, en promedio, unos 100 síndromes de cáncer de origen familiar, si bien muchos son raros. La mayor parte de ellos se heredan por rasgos dominantes autosómicos, aunque algunos de los vinculados con anormalidades de la reparación del DNA (xeroderma pigmentoso, anemia de Fanconi y ataxia telangiectasia), son autosómicos recesivos. El **cuadro 83-3** muestra diversos síndromes de predisposición neoplásica y los genes de los que dependen. El paradigma actual plantea que los genes mutados en síndromes familiares también pueden ser el asiento de mutaciones somáticas en tumores esporádicos (no hereditarios). En consecuencia, gracias al estudio de los síndromes neoplásicos se han obtenido conocimientos utilísimos sobre los mecanismos de progresión de innumerables tipos de tumores. La sección presente explora en detalle el caso del cáncer hereditario de colon, pero se pueden aplicar conocimientos generales similares a muchos de los síndromes neoplásicos incluidos en el cuadro 83-3. En particular, el análisis del cáncer hereditario de colon ilustrará con claridad la diferencia entre dos tipos de genes supresores de tumores: los *guardabarreras*, que regulan directamente la proliferación de tumores, y los *guardianes*, los que al mutar originan inestabilidad genética y por ello actúan de manera indirecta en la proliferación de la neoplasia.

La poliposis adenomatosa familiar (FAP, *familial adenomatous polyposis*) es un síndrome de cáncer colónico con un mecanismo de herencia dominante, por mutaciones en la línea germinal, en el gen oncosupresor de la poliposis adenomatosa colónica (*APC*) en el cromosoma 5. Las personas que muestran dicho síndrome presentan cientos o miles de adenomas en el colon y cada una de tales estructuras anormales ha perdido el alelo adicional necesario para generar células totalmente malignas (fig. 83-2). La pérdida del segundo alelo *APC* funcional en los tumores que surgen en familias con FAP tiene lugar gracias a la pérdida de la heterocigosidad. Sin embargo, de tales miles de adenomas benignos algunos invariablemente tendrán más anormalidades e incluso un subgrupo al final terminará por ser un cáncer totalmente maligno. Por todo lo anterior, se considera que la *APC* actúa como guardabarrera de la tumorigénesis en el colon: en caso de que no haya mutación de tal guardabarrera (o de un gen que actúa en la misma forma), simplemente no aparecerá un tumor colorrectal. La **figura 83-5** muestra las mutaciones de la línea germinal y las somáticas que aparecen en el gen *APC*. No se conoce en detalle la función de la proteína *APC*, pero posiblemente permite la diferenciación, y envía señales apoptóticas a las células del colon, al migrar en su ascenso en las criptas. Los defectos de tal proceso pueden culminar en la acumulación anormal de células que en circunstancias corrientes deben mostrar la apoptosis.

A diferencia de las personas con poliposis adenomatosa familiar, las que tienen un cáncer de colon no polipósico hereditario (HNPCC, *hereditary non-polyposis colon cancer*) o síndrome de Lynch, no presentan poliposis múltiple; en vez de ella terminan por mostrar sólo un adenoma o unos cuantos de ellos que evolucionan rápidamente hasta la forma de cáncer. Muchos de los casos de HNPCC son producto de mutaciones de uno de los cuatro genes de reparación de las desigualdades de DNA (cuadro 83-3), que son componentes de un sistema de reparación que se encarga en circunstancias normales de corregir errores en el DNA que surgió de una réplica reciente. Las mutaciones de la línea germinal en *MSH2* y *MLH1* explican más de 90% de los casos de HNPCC, en tanto que las mutaciones de *MSH6* y *PMS2* son mucho menos frecuentes. Cuando una mutación somática inactiva el alelo natural o salvaje restante de un gen que interviene en la reparación de desigualdades, la célula termina por mostrar un fenotipo hipermutable que se caracteriza por inestabilidad genómica profunda, en particular para las secuencias cortas repetitivas llamadas *microsatélites*. La inestabilidad de los microsatélites (MSI, *microsatellite instability*) induce la aparición de cáncer al incrementar la rapidez y el número de mutaciones en muchos genes, incluidos los oncogenes y los genes supresores de tumores (fig. 83-2). Por ello, cabría considerar a tales genes como guardianes. Como dato interesante, también se identifica en el cáncer de colon inestabilidad cromosómica (CIN), pero al parecer MSI y CIN son excluyentes en forma mutua, lo cual sugiere que representan mecanismos alternativos para la generación de un fenotipo mutante en dicho cáncer (fig. 83-2). Otros tipos de cáncer rara vez muestran MSI, pero muchos sí presentan CIN.

Muchos de los síndromes neoplásicos que se heredan por un mecanismo dominante autosómico provienen de mutaciones en los genes supresores de tumores (cuadro 83-3), aunque se han detectado excepciones interesantes. La neoplasia endocrina múltiple de tipo II, cuadro dominante que se caracteriza por adenomas hipofisarios, carcinomas de la médula del tiroides y (en algunos árboles genealógicos) feocromocitomas, depende de mutaciones con ganancia de función en el protooncogén *RET* en el cromosoma 10. En forma similar, las mutaciones de ganancia de función en el dominio de la tirosina cinasa del oncogén *MET* originan el carcinoma renal papilar de tipo hereditario. Como dato interesante, las mutaciones con pérdida de función en el gen *RET* ocasionan una enfermedad totalmente diferente, la enfermedad de Hirschsprung (megacolon aganglionar [**caps. 297 y 351**]).

Las formas mendelianas del cáncer nos han aportado muchos datos de los mecanismos del control de la proliferación y crecimiento, pero muchas formas de neoplasias no siguen los mecanismos sencillos de herencia. En muchos casos (como el del cáncer de pulmón) interviene una importante contribución de factores ambientales. Sin embargo, incluso en dichas circunstancias, las personas pueden tener una susceptibilidad genética mayor al cáncer si se cumplen factores como exposición apropiada, por la presencia de alelos modificadores.

### ESTUDIOS GENÉTICOS DEL CÁNCER DE TIPO FAMILIAR

El descubrimiento de genes de susceptibilidad para que aparezca cáncer plantea la posibilidad de elaborar pruebas de DNA que permitan conocer anticipadamente el riesgo de cáncer en personas de familias afectadas. En la **figura 83-6** se incluye un algoritmo de evaluación y decisiones sobre el riesgo de cáncer en familias de alto riesgo, con el uso de estudios genéticos. Una vez que se identifica una mutación en la familia, el estudio ulterior de sus miembros asintomáticos puede ser de máxima importancia en el tratamiento de un paciente. La prueba génica negativa en tales personas ahorrará años de angustia, en el entendimiento de que su riesgo de presentar cáncer no es mayor que el de la población general. Por otra parte, la positividad de una prueba puede hacer que se modifique el tratamiento clínico de factores como practicar con mayor frecuencia los métodos de detección oncológicos y, si es factible y adecuado, cirugía profiláctica. Las posibles consecuencias negativas de una prueba positiva incluyen angustia y depresión como elementos de alteración psicológica, así como discriminación, si bien en Estados Unidos el Acta de No Discriminación de Información Genética (GINA, *Genetic Information Nondiscrimination Act*) dictamina que no es legal usar la información genética predictiva para discriminar en asuntos de la adquisición de un seguro médico o la solicitud de empleo. De este

**CUADRO 83-3** Síndromes de predisposición al cáncer y genes vinculados

Síndrome	Gen	Cromosoma	Mecanismo de herencia	Tumores
Ataxia telangiectasia	<i>ATM</i>	11q22-q23	AR	Mama
Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario	<i>FAS</i> <i>FASL</i>	10q24 1q23	AD	Linfomas
Síndrome de Bloom	<i>BLM</i>	15q26.1	AR	Varios tipos
Síndrome de Cowden	<i>PTEN</i>	10q23	AD	Mama, tiroides
Poliposis adenomatosa familiar	<i>APC</i>	5q21	AD	Adenoma intestinal, colorrectal
Melanoma familiar	<i>p16/INK4</i>	9p21	AD	Melanoma, páncreas
Tumor de Wilms	<i>WT1</i>	11p13	AD	Riñones (niños)
Cáncer hereditario de mama/ovario	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i>	17q21 13q12.3	AD	Mama, ovario, colon, próstata
Cáncer gástrico difuso hereditario	<i>CDH1</i>	16q22	AD	Estómago
Exostosis múltiples hereditarias	<i>EXT1</i> <i>EXT2</i>	8q24 11p11-12	AD	Exostosis, condrosarcoma
Cáncer prostático hereditario	<i>HPC1</i>	1q24-25	AD	Próstata
Retinoblastoma hereditario	<i>RB1</i>	13q14.2	AD	Retinoblastoma, osteosarcoma
Cáncer colónico hereditario no polipósico (HNPCC)	<i>MSH2</i> <i>MLH1</i> <i>MSH6</i> <i>PMS2</i>	2p16 3p21.3 2p16 7p22	AD	Carcinoma de colon, endometrio, ovario, estómago, intestino delgado, uréter
Carcinoma papilar renal hereditario	<i>MET</i>	7q31	AD	Papilar del riñón
Poliposis juvenil	<i>SMAD4</i>	18q21	AD	Tubo digestivo, páncreas
Li-Fraumeni	<i>TP53</i>	17p13.1	AD	Sarcoma, mama
Neoplasia endocrina múltiple de tipo 1	<i>MEN1</i>	11q13	AD	Paratiroides, aparato endocrino, páncreas e hipófisis
Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2a	<i>RET</i>	10q11.2	AD	Carcinoma de médula tiroidea, feocromocitoma
Neurofibromatosis de tipo 1	<i>NF1</i>	17q11.2	AD	Neurofibroma, neurofibrosarcoma, cerebro
Neurofibromatosis de tipo 2	<i>NF2</i>	22q12.2	AD	Schwannoma vestibular, meningioma, cáncer de columna
Síndrome del carcinoma nevoide basocelular (síndrome de Gorlin)	<i>PTCH</i>	9q22.3	AD	Carcinoma basocelular, meduloblastoma, quistes de maxilar inferior
Esclerosis tuberosa	<i>TSC1</i> <i>TSC2</i>	9q34 16p13.3	AD	Angiofibroma, angiomiolipoma de riñón
von Hippel-Lindau	<i>VHL</i>	3p25-26	AD	Riñones, cerebelo y feocromocitoma

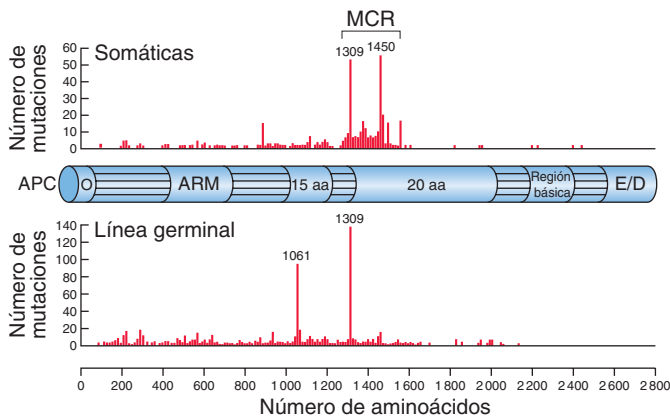
**Abreviaturas:** AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo.

modo, es importante no practicar los estudios sin orientación antes de revelar los resultados de los mismos y después de haberlos hecho. Además, la decisión de practicar los estudios dependerá de que existan intervenciones eficaces contra el tipo particular de cáncer que se intenta estudiar. A pesar de tales salvedades, los métodos genéticos para identificar cáncer en algunos síndromes neoplásicos al parecer brindan mayores beneficios que riesgos, y muchas compañías plantean la práctica de pruebas para identificar los genes vinculados con la predisposición a mostrar cáncer de mama (*BRCA1* y *BRCA2*), melanoma (*p16INK4*) y cáncer de colon (genes *APC* y HNPCC).

Ante los problemas inherentes de los estudios genéticos, como costo, especificidad y sensibilidad, todavía no es adecuado plantear la práctica de los mismos a la población general. Sin embargo, la realización de dichas pruebas puede ser apropiada en algunas subpoblaciones en que existe un riesgo mayor probado, incluso sin un antecedente familiar

definido. Por ejemplo, dos mutaciones en el gen *BRCA1* (185delAG y 5382insC) de susceptibilidad al cáncer mamario, presenta una frecuencia suficientemente grande en la población de judíos asquenazíes, para que esté justificada la práctica de métodos genéticos de una persona que pertenezca a dicho grupo étnico.

Como fue destacado en párrafos anteriores, es importante que consejeros y orientadores genéticos con experiencia sean los que transmitan los resultados de estudios genéticos a las familias, en particular en situaciones de gran penetrancia y alto riesgo como sería el síndrome hereditario de cáncer mama/ovario (*BRCA1/BRCA2*). Para asegurar que la familia comprende con claridad las ventajas y desventajas y también la trascendencia que tendrán tales datos en el tratamiento de la enfermedad y en los aspectos psicológicos, nunca se realizarán estudios genéticos antes de la orientación y consejo. Se necesita gran experiencia en dicho terreno para comunicar los resultados de los estudios de este tipo



**Figura 83-5** Mutaciones en la línea germinal y somática en el gen supresor de tumor APC. Se trata de un gen que codifica una proteína de 2843 aminoácidos con 6 dominios mayores: una región de oligomerización (O); repeticiones en armadillo (ARM); repeticiones de 15 aminoácidos (15aa); repeticiones de 20 aminoácidos (20aa), una región básica y un dominio que participa en EB1 de unión y un gran homólogo de discos de *Drosophila* (E/D). En el esquema se incluyen las posiciones que tienen dentro del gen APC, de un total de 650 mutaciones somáticas y de 826 de línea germinal (según la base de datos de APC en <http://www.umd.be/APC>). La mayor parte de las mutaciones culmina en el truncamiento de la proteína APC. Se observa que las mutaciones de línea germinal están distribuidas uniformemente hasta el codón 1 600, excepto en dos puntos activos de mutación en los aminoácidos 1 061 y 1 309, que en conjunto explican la tercera parte de las mutaciones identificadas en las familias con poliposis adenomatosa familiar (FAP). Las mutaciones somáticas de APC en los tumores de colon se agrupan en el área del gen conocida como *región del conjunto de mutación* (MCR). El sitio en que está esta región sugiere que el dominio de 20 aminoácidos interviene en forma decisiva en la supresión del tumor.

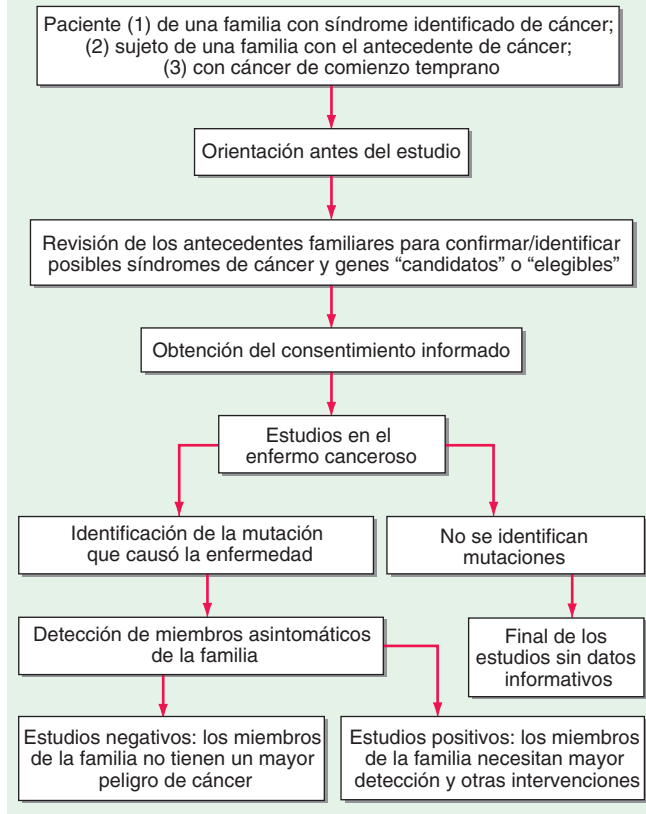
a las familias. Por ejemplo, un error frecuente es interpretar equivocadamente el resultado de estudios genéticos negativos. En muchos genes que predisponen al cáncer, la sensibilidad de los métodos de este tipo es menor de 70% (es decir, de 100 grupos familiares estudiados, en el mejor de los casos en 70 se identifican mutaciones que causan enfermedad). Por tal razón, en términos generales, los métodos de esa índole deben comenzar con un miembro afectado del grupo familiar (el miembro más joven que viva y que haya tenido la neoplasia de interés). Si en él no se identifica una mutación, habrá que notificar el resultado de la prueba como no informativo (fig. 83-6) y no calificarla de negativa (porque es posible que por razones técnicas, la mutación en tal persona no se pueda detectar con las técnicas genéticas corrientes). Por otra parte, si en esa persona se identifica la mutación, podrá emprenderse el estudio de otros miembros de la familia, y la sensibilidad de los métodos ulteriores de ese tipo alcanzará 100% (porque la mutación en la familia en ese caso, es detectable por el método utilizado).

**MICRORNA Y CÁNCER**

Los microRNA (miRNA) son pequeños RNA no codificadores de 20 a 22 nucleótidos de longitud que participan en la regulación génica post-transcriptiva. Los estudios sobre leucemia linfocítica crónica originalmente sugirieron un vínculo entre los miRNA y el cáncer, cuando se advirtió que en casi todos los tumores había delección o disminución del número de *miR-15* y *miR-16*. Desde esa fecha se ha descubierto expresión anormal de varios miRNA en algunas neoplasias de seres humanos. La expresión aberrante de tales miRNA en el cáncer se ha atribuido a mecanismos como redistribuciones cromosómicas, cambios en el número de copias genómicas, modificaciones epigenéticas, defectos en la vía de biogénesis de miRNA y regulación por factores transcritivos.

Desde el punto de vista funcional se ha sugerido que los microRNA contribuyen a la tumorigénesis, a causa de su capacidad de regular las vías de señales oncogénicas. Por ejemplo, se ha demostrado que la estructura en que actúan *miR-15* y *miR-16* es el oncogén *BCL2*, y hace que disminuya el número de células leucémicas y surja apoptosis. Como otro ejemplo de participación de microRNA en las vías oncogénicas, el

**Práctica de estudios genéticos en una familia con predisposición al cáncer**



**Figura 83-6** Algoritmo para la realización de estudios genéticos en una familia con predisposición al cáncer. El factor decisivo en esta serie es la identificación de una mutación en un canceroso que permite estudiar a miembros asintomáticos de su familia; estos últimos, que resultan positivos, necesitarán mayores detecciones sistemáticas o cirugía, en tanto que los demás no tienen un mayor riesgo de cáncer en comparación con la población general.

gen oncosupresor p53 puede, por medio de transcripción, inducir *miR-34* después de estrés genotóxico, inducción importante para mediar la función de p53. La expresión de microRNA es extraordinariamente específica y hay datos de que sus perfiles de expresión pueden ser útiles para identificar las líneas celulares y el estado de diferenciación, lo mismo que para diagnosticar la neoplasia y anticipar los resultados. Sin embargo, hasta la fecha no se ha observado algún gen de microRNA que esté mutado en un cáncer, sea en la línea germinal o somática. En la actualidad, la única forma fiable totalmente para achacar en sentido causal la participación de un gen en un proceso neoplásico en personas es a través de pruebas de su estado mutante. Cientos de otros genes además de microRNA se expresan en niveles mayores o menores en los cánceres, en comparación con los tejidos normales correspondientes, y no se conocen en la realidad las intervenciones de cualesquiera de ellos en las neoplasias de seres humanos.

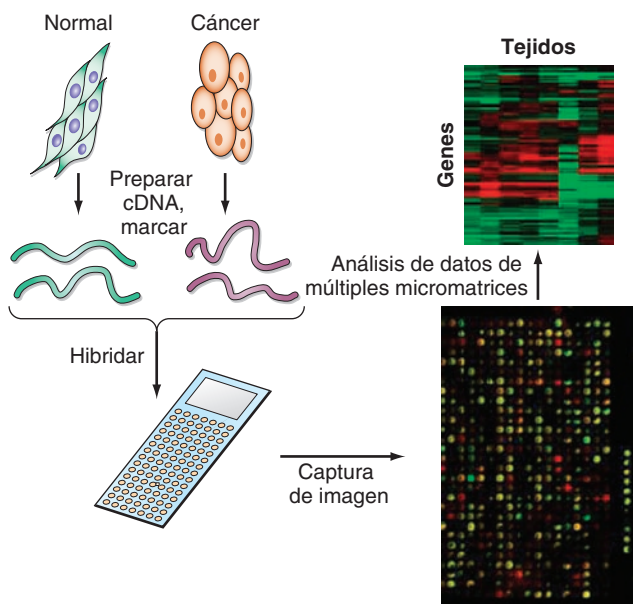
**VIRUS EN EL CÁNCER DE SERES HUMANOS**

Algunos cánceres de personas están vinculados con virus. Entre los ejemplos de dicha categoría están el linfoma de Burkitt (virus de Epstein-Barr), el carcinoma hepatocelular (virus de hepatitis), el cáncer cervicouterino [virus de papiloma humano (HPV)] y la leucemia de linfocitos T (retrovirus). Son heterogéneos los mecanismos de acción de dichos virus, pero siempre abarcan la activación de vías que estimulan la proliferación o la inhibición de productos supresores de tumores de las células infectadas. Por ejemplo, las proteínas E6 y E7 de HPV se unen e inactivan los genes supresores de tumores p53 y pRB, respectivamente. No basta la intervención de virus para la génesis del cáncer, pero constituyen una alteración en la serie de varias fases en la evolución y progresión del cáncer.



## EXPRESIÓN GÉNICA EN EL CÁNCER

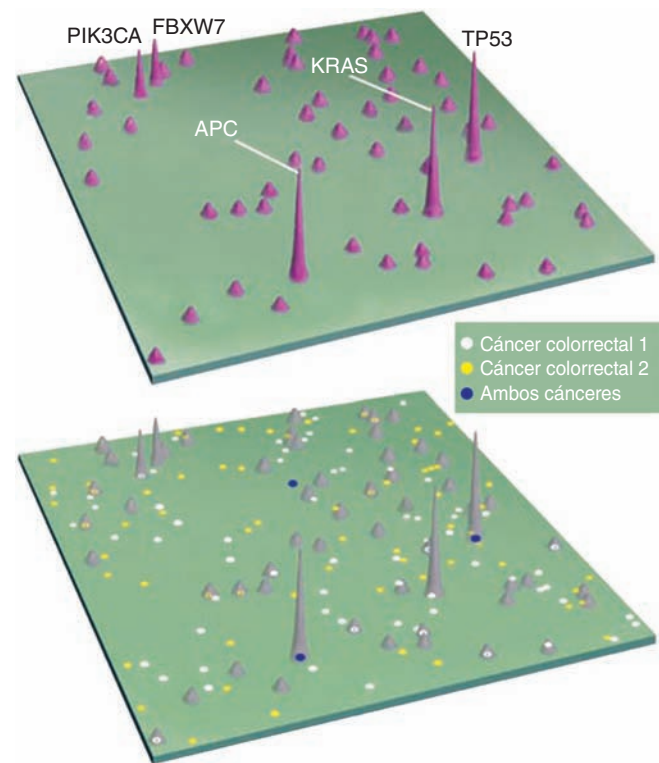
El proceso de oncogénesis, inducido por alteraciones en los genes supresores de tumores, los oncogenes y la regulación epigenética, se acompaña de cambios en la expresión génica. El advenimiento de técnicas de gran poder para la elaboración de perfiles de expresión génica de alto volumen que se basa en la definición de secuencias o de microconjuntos, ha permitido el estudio integral de la expresión génica en células neoplásicas. Gracias a ello ha sido posible identificar los niveles de expresión de miles de genes expresados en tejidos normales y en los cancerosos. La **figura 83-7** señala un experimento típico de micromatriz multigénica que explora la expresión génica en el cáncer. Los conocimientos globales de la expresión génica mencionados permiten identificar genes de expresión diferencial y, en principio, conocer los circuitos moleculares complejos que regulan los comportamientos normales y los neoplásicos. Los estudios en cuestión han permitido establecer el perfil molecular de las neoplasias, lo cual ha permitido sugerir métodos generales para diferenciar algunas con diversos comportamientos biológicos (clasificación molecular) y así identificar vías importantes en la génesis y evolución de tumores, y detectar blancos moleculares para identificar y tratar el cáncer. Las primeras aplicaciones prácticas de dicha tecnología han sugerido que los perfiles globales de expresión génica aportan información pronóstica que no se obtiene con otros métodos clínicos o de laboratorio. El Proyecto Sanger del Genoma del Cáncer (<http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/>) conserva una base de datos dedicada a la obtención de información sobre expresión génica en tejidos normales y en los cancerosos, y se puede acceder a ella por internet. El llamado Ómnibus de Expresión Génica (GEO, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) es otro conjunto de datos directos para experimento de perfiles de expresión.



**Figura 83-7** Experimento con micromatriz multigénica (microchip de DNA). El operador prepara RNA obtenido de células, lo hace objeto de transcripción inversa hasta la forma de cDNA y lo marca con colorantes fluorescentes (típicamente verde para células normales y rojo para células cancerosas). Las sondas fluorescentes se mezclan e hibridan hasta un microchip de cDNA. Cada zona en el microchip es un oligonucleótido (o fragmento de cDNA) que representa a un gen distinto. Hecho lo anterior se capta la imagen con una cámara para fluorescencia; la zona roja señala una mayor expresión en las células tumorales, en comparación con la célula testigo, en tanto que las zonas verdes representan la menor expresión en las células tumorales. Las señales amarillas indican niveles de expresión igual en las muestras normal y tumoral. Después del análisis de grupo de múltiples microchips los resultados se representan en forma típica en un gráfico que utiliza un programa de visualización por ordenador; para cada muestra indica una imagen codificada en color de la expresión de cada gen en el microchip.

## CARACTERÍSTICAS MUTACIONALES DEL CÁNCER A NIVEL DEL GENOMA

Al concluirse el Proyecto del Genoma Humano y con los progresos en las tecnologías de secuencias, ha sido posible el análisis mutacional sistemático del genoma del cáncer. Se han definido las secuencias de los genes codificadores de proteínas presentes en el genoma humano, en cánceres de mama, páncreas, cerebro y colorrectal. Como dato interesante, se observó que, en términos generales, surgen 40 a 100 alteraciones genéticas que alteran la secuencia de proteínas en un cáncer típico, si bien los análisis estadísticos sugieren que solamente ocho a 15 intervienen a nivel funcional en la tumorigénesis. El panorama que surge en tales estudios es que muchos de los genes mutados en los tumores en realidad lo están con frecuencias relativamente bajas (<5%), si bien un número pequeño de genes (como *p53*, *KRAS*), están mutados en una proporción grande de las neoplasias (**fig. 83-8**). En épocas pasadas la investigación se centraba en los genes frecuentemente mutados pero, al parecer, el gran número de genes que pocas veces están mutados en el cáncer, contribuye importantemente al fenotipo de la neoplasia. Si se conocen las vías de señales alteradas por mutaciones de tales genes, así como la importancia funcional que tienen varias de ellas, se podrá precisar cuál será el siguiente gran problema por abordar en este terreno. El Atlas del Genoma del Cáncer (<http://cancergenome.nih.gov>) es un intento coordinado del *National Cancer Institute* y el *National Human Genome Research Institute* para definir de manera sistemática todo el espectro de los cambios genómicos que intervienen en los cánceres de humanos.



**Figura 83-8** Mapas bidimensionales de genes mutados en el cáncer colorrectal. El panorama bidimensional representa las posiciones de los genes RefSeq en los cromosomas y la altura de los picos indica la frecuencia de mutación. En el mapa de la mitad superior, los picos más altos representan los genes que a menudo están mutados en el cáncer de colon, en tanto que el gran número de cimas de menor altura señala los genes mutados con menor frecuencia. En el mapa inferior se señalan las mutaciones de dos tumores individuales. Se advierte que es poco el traslape entre los genes mutados en los dos cánceres colorrectales de este ejemplo. Las diferencias en cuestión pueden constituir la base de la heterogeneidad en términos de la conducta y reactividad a la terapia observadas en el cáncer de humanos. (Con autorización de Wood et al. *Science* 318:1108, 2007.)

## TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO PERSONALIZADO CON BASE EN PERFILES MOLECULARES

Las características de expresión génica y las técnicas para definir secuencias a nivel del genoma han permitido los conocimientos inimaginados del cáncer a nivel molecular. Se ha sugerido que los conocimientos individualizados de las vías o de los genes disregulados en una neoplasia particular (genómica personalizada), pueden orientar en las opciones terapéuticas para tratar el tumor, y de este modo, permitir una terapia personalizada. El comportamiento de un tumor es muy heterogéneo, incluso dentro de un mismo tipo neoplásico, razón por la cual la medicina con información personalizada puede ser una alternativa viable al actual tratamiento “unimodal”, particularmente en el caso de tumores resistentes a los intentos terapéuticos corrientes. Los buenos resultados de tal estrategia dependerán de la información acumulada sobre el comportamiento y los fenotipos del cáncer. Por ejemplo, la identificación de una mutación particular, como la que ocurre en *BRAF*, puede señalar si un tumor en particular (como el melanoma) es probable que sea susceptible a la acción de un fármaco específico dirigido al gen *BRAF* mutante. En forma similar, la identificación de otra mutación en el gen *KRAS*, señalará si no hay posibilidad de que el tumor sea sensible a un anticuerpo que actúa en EGFR. La expresión génica también tiene la posibilidad de anticipar sensibilidades a fármacos y también aportar información pronóstica. Se cuenta con métodos diagnósticos en el comercio, como Mammaprint y Oncotype DX en el cáncer mamario, para auxiliar a las mujeres y sus médicos a tomar decisiones terapéuticas. La medicina personalizada es una estrategia nueva y fascinante para la oncoterapia con base en perfiles moleculares, estrategia que posiblemente cambiará las técnicas en dicha forma de tratamiento, en esquemas fundamentales.

## EL FUTURO

En los últimos 25 años se ha producido una revolución en la genética del cáncer. La identificación de los genes de las neoplasias ha permitido conocer a fondo el proceso de tumorigénesis y ha tenido repercusiones

importantes en todos los aspectos de la biología del cáncer. En particular, los avances en técnicas de gran fuerza para conocer las características de la expresión a nivel del genoma y los análisis de mutación, han permitido elaborar una imagen detallada de los defectos moleculares que aparecen en neoplasias individuales. Además, el tratamiento personalizado con base en alteraciones genéticas específicas dentro de algunos tipos tumorales se ha vuelto una realidad. A pesar de que tales progresos no se han traducido en cambios globales en la prevención, el pronóstico o el tratamiento del cáncer, se espera que las innovaciones en tales áreas seguirán y se podrá aplicar a un número cada vez más amplio de neoplasias.

## LECTURAS ADICIONALES

- FOULKES WD: Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med* 359:2148, 2008
- LEY TJ et al: DNA sequencing of a cytogenetically normal acute myeloid leukaemia genome. *Nature* 456:66, 2008
- MARKOWITZ SD, BERTAGNOLLI M: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 361:2449, 2009
- MOUSSES S et al: Using biointelligence to search the cancer genome: an epistemological perspective on knowledge recovery strategies to enable precision medical genomics. *Oncogene* 27:S58, 2009
- SCHVARTZMAN JM et al: Mitotic chromosomal instability and cancer: mouse modelling of the human disease. *Nat Rev Cancer* 10:102, 2010
- TIMP W et al: A new link between epigenetic progenitor lesions in cancer and the dynamics of signal transduction. *Cell Cycle* 8:383, 2009
- VOGELSTEIN B, KINZLER KW: The multistep nature of cancer. *Trends Genet* 9:138, 1993
- WOOD LD et al: The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science* 318:1108, 2007

# CAPÍTULO 84

## Biología de la célula cancerosa y angiogénesis

Dan L. Longo

### BIOLOGÍA DE LA CÉLULA CANCEROSA

Los cánceres se caracterizan por crecimiento celular no regulado, invasión de tejidos y metástasis. Una neoplasia es *benigna* cuando crece en forma no regulada sin invadir tejidos. La presencia de ambos rasgos es característica de las neoplasias *malignas*. Los tumores malignos se nombran según su origen: los provenientes de tejido epitelial se llaman *carcinomas*, los derivados de tejidos mesenquimáticos son *sarcomas* y los que se originan en tejido hemopoyético son *leucemias* o *linfomas*.

Los cánceres casi se generan como consecuencia de alteraciones genéticas. El coriocarcinoma puede ser una excepción a esta regla, porque cuando se inserta de manera experimental una célula de coriocarcinoma en un blastocisto animal, la célula neoplásica da origen a

estructuras corporales normales bajo la influencia del embrión en desarrollo. Este fenómeno sería improbable en presencia de daño genético irreversible.

Algunos tumores malignos parecen resultado de una alteración en un gen dominante que impulsa la proliferación celular descontrolada. Los ejemplos incluyen la leucemia mieloide crónica (*abl*) y el linfoma de Burkitt (*c-myc*). Los genes que favorecen el crecimiento celular cuando se alteran a menudo se llaman *oncogenes*. Se identificaron por primera vez como elementos críticos de los virus que producen tumores en animales; más tarde se descubrió que los genes virales tienen contrapartes normales con funciones importantes en la célula y que fueron capturados y modificados por los virus a su paso de un hospedador a otro.

Sin embargo, casi todos los cánceres humanos se caracterizan por múltiples anomalías genéticas, cada una de las cuales contribuye a la pérdida del control de la proliferación y diferenciación celulares, y a la adquisición de capacidades, como la invasión hística y la angiogénesis. Muchos tumores malignos pasan por etapas identificables con fenotipos cada vez más anormales: de hiperplasia al adenoma, a la displasia, al carcinoma *in situ*, al cáncer invasivo (cuadro 84-1). Tales propiedades no existen en la célula adulta normal de la que proviene el tumor. En realidad, las células normales tienen una gran cantidad de salvaguardas contra la proliferación descontrolada y la invasión.

En la mayor parte de los órganos, sólo las células primitivas no funcionales son capaces de proliferar, y pierden su capacidad de proliferación conforme se diferencian y adquieren capacidad funcional. La expansión de las células primitivas se vincula con cierta necesidad funcional en el hospedador a través de receptores que reciben señales del

## CUADRO 84-1 Características fenotípicas de las células cancerosas

**Proliferación celular disregulada:** la pérdida de función de los reguladores de crecimiento negativo (oncogenes supresores como Rb, p53) y el incremento de los reguladores (oncogenes como *Ras*, *Myc*) ocasionan un control aberrante del ciclo celular y comprende la pérdida de las respuestas restrictivas normales.

**Incapacidad para la diferenciación:** detención en una fase anterior a la diferenciación terminal. Pueden conservarse propiedades de células madre. (Se observa a menudo en las leucemias por represión transcritiva de programas de desarrollo por parte de productos génicos de translocaciones cromosómicas.)

**Pérdidas de las vías apoptóticas normales:** la inactivación de p53 aumenta en miembros de la familia Bcl-2; este defecto prolonga la supervivencia de células con mutaciones oncogénicas e inestabilidad genética y permite la expansión y diversificación clonales dentro del tumor, sin activar vías de muerte fisiológicas de la célula.

**Inestabilidad genética:** defectos en las vías de reparación de DNA que culminan en mutaciones de un solo nucleótido u oligonucleótidos (como la inestabilidad de microsatélites) o con mayor frecuencia inestabilidad cromosómica que ocasiona aneuploidía. Es causada por la pérdida de función de p53, BRCA1/2, genes de reparación de discordancias, enzimas de reparación del DNA y el punto de revisión del huso.

**Pérdida de senectud replicativa:** las células normales dejan de dividirse después de 25 a 50 duplicaciones de población. El paro o detención son regulados por Rb, p16<sup>INK4a</sup> y por vías de p53. La réplica ulterior causa pérdida de telómeros, con crisis. Las células supervivientes a menudo quedan con anomalías cromosómicas graves. Aún se desconoce la relevancia para el cáncer humano *in vivo*. Muchos cánceres humanos expresan telomerasa.

**Intensificación de la angiogénesis:** es causada por la mayor expresión génica de factores proangiogénicos (VEGF, FGF, IL-8) por parte de células del tumor, del estroma o por pérdida de los reguladores negativos (endostatina, tumstatina, trombospondina).

**Invasión:** pérdida de contactos intercelulares (como uniones de nexos, cadenas) y una mayor producción de metaloproteinasas de la matriz (MMP, *matrix metalloproteinases*). A menudo asume la forma de transición epitelial a mesenquimatosas (EMT, *epithelial-to-mesenchymal transition*) con células epiteliales ancladas que se transforman en fibroblastos muy similares a los móviles.

**Metástasis:** propagación de células tumorales en los ganglios linfáticos o tejidos distantes. Fenómeno limitado por la capacidad de las células tumorales para sobrevivir en un entorno extraño.

**Evasión del sistema inmunitario:** disminución del número (minusregulación) de moléculas de MHC clases I y II; inducción de la tolerancia de linfocitos T; inhibición de la función normal de células dendríticas, de los linfocitos T o de ambos tipos; variantes de pérdida antigénica y heterogeneidad clonal; incremento en la regulación de linfocitos T.

**Abreviaturas:** VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular; FGF, factor de crecimiento fibroblástico (*fibroblast growth factor*); IL, interleucina; MHC, complejo de histocompatibilidad mayor (*major histocompatibility complex*);

ambiente local o mediante influencias hormonales recibidas de la corriente sanguínea. En ausencia de tales señales, las células permanecen en reposo. No se conoce mucho sobre las señales que mantienen a las células primitivas en reposo. Además, estas señales también deben ser ambientales, como se deduce de las observaciones de que un hígado en regeneración suspende su crecimiento cuando repuso la porción del órgano que se extirpó, y la médula ósea deja de crecer cuando el recuento de células en sangre periférica se normaliza. Está claro que las células cancerosas perdieron su capacidad de respuesta a estos controles y no reconocen que crecieron demasiado en el nicho que en condiciones normales ocupa el órgano del cual provienen. Se sabe muy poco sobre estos mecanismos de regulación del crecimiento.

### ■ PUNTOS DE VERIFICACIÓN DEL CICLO CELULAR

Las células normales tienen varios mecanismos de control que experimentan alteraciones génicas específicas en el cáncer. El curso de la célula

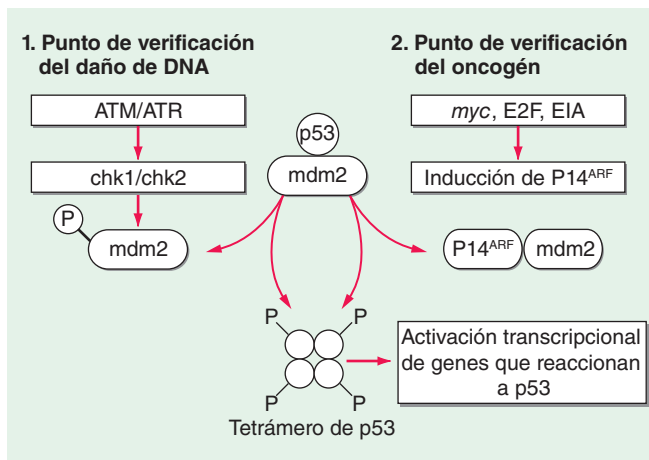
por el ciclo de división celular está regulado en varios puntos de verificación por un conjunto amplio de genes. En la primera fase, G<sub>1</sub>, se hacen los preparativos para replicar el material genético. La célula se detiene antes de iniciar la fase sintética de DNA, o fase S, para hacer un inventario. ¿Está todo listo para replicar el DNA? ¿La maquinaria de reparación del DNA está preparada para arreglar cualquier mutación detectada? ¿Están disponibles las enzimas replicadoras del DNA? ¿Existe un suministro suficiente de nucleótidos? El principal freno del proceso es la proteína de retinoblastoma, Rb. Cuando se confirma que la célula está preparada para continuar, la activación secuencial de las cinasas dependientes de ciclina (CDK, *cyclin-dependent kinases*) desactiva el freno, Rb, mediante su fosforilación. La Rb fosforilada libera al factor de transcripción regulador de la fase S (E2F/DP1) y se expresa en los genes necesarios para que avance la fase S. Si la célula no está lista para pasar a la replicación del DNA, varios inhibidores son capaces de bloquear la acción de las CDK, como p21<sup>Cip/Waf1</sup>, p16<sup>INK4a</sup> y p27<sup>Kip1</sup>. *Casi todo cáncer tiene una o más lesiones genéticas en el punto de verificación de G<sub>1</sub> que permite la progresión a la fase S.*

Al final de la fase S, cuando la célula produjo un duplicado exacto de su contenido de DNA, se realiza un segundo inventario en el punto de verificación S. ¿Se duplicaron por completo todos los cromosomas? ¿Hubo segmentos del DNA copiados más de una vez? ¿Existe el número correcto de cromosomas y la cantidad adecuada de DNA? De ser así, la célula continúa a G<sub>2</sub>, en la que se prepara para la división mediante la síntesis del huso mitótico y otras proteínas necesarias para producir dos células hijas. Cuando se detecta daño en el DNA, lo normal es que se active la vía de p53. Este factor se conoce como el guardián del genoma, p53 es un factor de transcripción que en condiciones normales se encuentra en concentraciones muy bajas en la célula. Por lo general, su cantidad está regulada por su recambio rápido. Si las circunstancias son normales, p53 está unido con mdm2, que lo transporta fuera del núcleo para su degradación en el proteasoma. Cuando se percibe un daño, se activa la vía de ataxia-telangiectasia mutada (ATM, *ataxia-telangiectasia mutated*); ATM fosforila a mdm2, que ya no se une con p53 y éste detiene la progresión del ciclo celular, dirige la síntesis de las enzimas de reparación o si el daño es demasiado grande, inicia la apoptosis celular para evitar la duplicación de una célula dañada (fig. 84-1).

Un segundo método para activar a p53 es por inducción de los oncogenes de p14<sup>ARF</sup> (p19 en el ratón). ARF compete con p53 por la unión con mdm2, lo que permite que p53 escape a los efectos de mdm2 y se acumule en la célula. Así, p53 detiene el ciclo celular porque activa los inhibidores de CDK, como p21, inicia la vía de la apoptosis o ambos. Existen mutaciones en el gen de p53 en el cromosoma 17p en más del 50% de los cánceres humanos. Lo más frecuente es que estas mutaciones se produzcan en un alelo del tejido maligno y el segundo alelo no existe, lo que deja a la célula desprotegida ante los agentes que dañan el DNA. Las exposiciones a algunos factores ambientales producen mutaciones de firma en p53. Por ejemplo, la exposición a aflatoxina genera una mutación de arginina a serina en el codón 249 y da lugar al carcinoma hepatocelular. En casos raros, las mutaciones de p53 se producen en la línea germinal (síndrome de Li-Fraumeni) y producen un síndrome de cáncer familiar. La ausencia de p53 causa inestabilidad cromosómica y la acumulación del daño en el DNA, incluida la adquisición de propiedades que dan a la célula anormal una ventaja de proliferación y supervivencia. *Como la disfunción de Rb, la mayoría de los cánceres tiene mutaciones que desactivan la vía de p53.* En realidad, la importancia de p53 y Rb en el desarrollo de tumores malignos se subraya por el mecanismo de transformación neoplásica del virus del papiloma humano. Este virus tiene dos oncogenes principales, E6 y E7. E6 aumenta el recambio rápido de p53 y R7 inhibe la función de Rb; la inhibición de estos dos objetivos es suficiente para generar una neoplasia.

Existe otro punto de revisión en el ciclo celular cuando la célula se divide, el punto de revisión del huso. Los detalles de éste no se describen. Sin embargo, parece que si el aparato del huso no alinea los cromosomas en forma apropiada para la división, si el número de cromosomas es anormal (o sea, mayor o menor de 4n), si los centrómeros no se emparejan en forma correcta con sus contrapartes duplicadas, la célula inicia la vía de muerte celular para impedir la generación de progenie aneuploide. Las anomalías en el punto de revisión del huso facilitan el desarrollo de aneuploidía. En algunos tumores, la aneuploidía es un rasgo genético característico. En otros, la inestabilidad del satélite es la princi-





**Figura 84-1** Inducción de p53 por daño de DNA y los puntos regulatorios de oncogenes. En reacción a estímulos nocivos, p53 y mdm2 son fosforilados por las cinasas mutadas de ataxia telangiectasia (ATM, *ataxia telangiectasia mutated*) y otras cinasas afines de ATR serina/treonina, al igual que las cinasas que están inmediatamente después de los puntos de restricción, Chk1 y Chk2. Lo anterior disocia p53 de mdm2 con lo cual aumentan las concentraciones de proteína p53 y la transcripción de genes que culminan en la detención del ciclo celular (p21<sup>Cip/Waf1</sup>) o la apoptosis (como los miembros Noxa y Puma de la familia de Bcl-2 proapoptóticos). La inducción de p53 incluye hipoxia, lesión de DNA (causados por radiación ultravioleta, rayos gamma o quimioterapéuticos), agotamiento de ribonucleótidos y acortamiento del telómero. Un segundo mecanismo de inducción de p53 es activado por oncogenes como *Myc* que estimula la transición aberrante G<sub>1</sub>/S. Esta vía es regulada por un segundo producto del locus *Ink4a*, p19<sup>ARF</sup>, que es codificado por una estructura alternativa de lectura de la misma longitud (distensiva) de DNA que codifica p16<sup>Ink4a</sup>. Los valores de ARF aumentan por acción de *Myc* y E2F y ARF se liga a mdm2 y rescata p53 de su efecto inhibitorio. Este punto oncogénico de restricción culmina en la muerte o el envejecimiento (detención irreversible en la fase G<sub>1</sub> del ciclo celular) de células renegadas que intentan incorporarse a la fase S sin señales fisiológicas apropiadas. Se han identificado las células en envejecimiento en sujetos cuyas lesiones premalignas tuvieron oncogenes activados, por ejemplo, los nevos displásicos que codifican una forma activada de BRAF (véase más adelante) y ello demuestra que la inducción del envejecimiento es un mecanismo protector que opera en humanos para evitar la proliferación de células neoplásicas.

pal lesión genética. La inestabilidad de microsatélites deriva de defectos en los genes que reparan la discrepancia en el DNA. En general, los tumores tienen un número anormal de cromosomas o inestabilidad de los microsatélites, pero no ambos. Los defectos que causan cáncer incluyen alteraciones en los puntos de verificación del ciclo celular, reparación inadecuada del DNA y fallo en la conservación de la integridad genómica.

En este momento se realizan esfuerzos para desarrollar un tratamiento que restaure los defectos en la regulación del ciclo celular que caracterizan al cáncer.

**EL CÁNCER ES UN ÓRGANO QUE IGNORA SU NICHU**

Los defectos celulares fundamentales que dan origen a una neoplasia maligna actúan a nivel celular. Sin embargo, eso no es todo. Los cánceres se comportan como órganos que perdieron su función especializada y dejaron de responder a las señales que limitarían su crecimiento en condiciones normales. Por lo general, los tumores malignos humanos se detectan en la clínica cuando miden al menos 1 cm de diámetro, masa consistente en alrededor de 10<sup>9</sup> células. Lo más frecuente es que los pacientes se presenten con tumores que tienen 10<sup>10</sup> células o más. Una carga tumoral letal es cercana a 10<sup>12</sup> células. Si todas las células neoplásicas se dividieran al momento del diagnóstico, los pacientes alcanzarían una carga tumoral letal en muy poco tiempo. Sin embargo, los tumores humanos crecen por cinética de Gompertz; esto significa que no todas las células hijas provenientes de una división celular son capaces de dividirse. La fracción de crecimiento de un tumor disminuye en

forma exponencial con el tiempo. La fracción de crecimiento de la primera célula maligna es de 100% y para cuando un sujeto solicita atención médica, la fracción de crecimiento es de 2 a 3% o menos. Esto es similar a la fracción de crecimiento de la médula ósea y el epitelio intestinal normales, los tejidos con proliferación más intensa en el cuerpo humano, un hecho que podría explicar los efectos tóxicos limitantes de la dosis de los fármacos que influyen en la división celular.

La implicación de estos datos es que el crecimiento del tumor disminuye con el tiempo. ¿Cómo ocurre esto? Las células neoplásicas tienen múltiples lesiones genéticas que tienden a favorecer la proliferación, aunque para cuando el tumor es detectable por medios clínicos, su capacidad de proliferación ya disminuyó. Es necesario comprender mejor de que forma un tumor detiene su propio crecimiento. Varios factores pueden contribuir al fracaso de las células neoplásicas para proliferar *in vivo*. Algunas células experimentan hipoxia y tienen un suministro insuficiente de nutrientes y energía. Algunas ya experimentaron demasiado daño genético para completar el ciclo celular y perdieron su capacidad para activar la apoptosis. Sin embargo, un subgrupo sustancial no se divide en forma activa, aunque conserva la capacidad para dividirse y lo hace cuando la tumoración se reduce con los tratamientos. Tal como la médula ósea aumenta su ritmo de proliferación como respuesta a los agentes que la dañan, también el tumor parece percibir cuándo su número de células se redujo y responde mediante el aumento en la velocidad de crecimiento. No obstante, la médula ósea detiene su crecimiento cuando alcanzó sus objetivos de producción, las neoplasias no.

En el largo plazo, no es conveniente para el tumor que el hospedador muera. Fracasa cuando rebasa los límites impuestos por el nicho orgánico que ocupa. Es probable que se descubran más puntos vulnerables de las células cancerosas cuando se aprenda más sobre la forma en que las células normales responden a las señales de “alto” de su ambiente y cómo las células tumorales no atienden esas señales.

**¿ES RELEVANTE LA SENECTUD *IN VITRO* PARA LA CARCINOGENÉISIS?**

Cuando las células normales se cultivan *in vitro*, la mayoría es incapaz de mantener el crecimiento. Los fibroblastos son una excepción a esta regla. Cuando se cultivan, los fibroblastos pueden dividirse 30 a 50 veces y luego experimentan lo que se denomina una “crisis” en la cual la mayor parte de las células detienen la división (casi siempre por aumento en la expresión de p21, un inhibidor de CDK), muchas mueren y surge una pequeña fracción que adquirió cambios genéticos que le permiten el crecimiento descontrolado. El cese del crecimiento de las células normales en cultivo se denominó “senectud” y aún se discute si este fenómeno es relevante para cualquier evento fisiológico.

Entre los cambios celulares que ocurren durante la propagación *in vitro* está el acortamiento de los telómeros. La DNA polimerasa no puede replicar el extremo de los cromosomas, lo que resulta en pérdida de DNA en los extremos especializados de los cromosomas (los denominados telómeros) con cada ciclo de replicación. Al nacer, los telómeros humanos son pares de 15 a 20 kilobases de longitud y constan de repeticiones en tándem de una secuencia de seis nucleótidos (TTAGGG), que se asocian a proteínas especializadas de fijación del telómero y forman una estructura en T con forma de asa que protege los extremos de los cromosomas para que no sean reconocidos como dañados. La pérdida de las repeticiones teloméricas que ocurre con cada ciclo de división celular produce un acortamiento gradual del telómero, lo que origina detención del crecimiento (la llamada *senectud*) cuando uno o más telómeros críticamente cortos disparan una respuesta del punto de verificación de daños del DNA, que es regulada por la p53. Las células pueden puentear esta detención del crecimiento si el pRB y la p53 no son funcionales, pero sobreviene la muerte celular cuando los extremos desprotegidos de los cromosomas desencadenan fusiones cromosómicas u otras redistribuciones de DNA catastróficas. *Se considera que la capacidad de evadir las limitaciones del crecimiento basadas en los telómeros es un paso decisivo en la evolución de casi todos los tipos de cáncer.* Esto ocurre por la reactivación de la expresión de la telomerasa en las células cancerosas. Se trata de una enzima que añade repeticiones TTAGGG en los extremos 3' de los cromosomas. Contiene una subunidad catalítica con actividad de transcriptasa inversa (hTERT) y un componente de

RNA que proporciona la plantilla para la extensión de los telómeros. La mayor parte de las células somáticas normales no expresa suficiente telomerasa como para prevenir el desgaste telomérico que ocurre con cada división celular. La excepción son las células madre (incluidas las que se encuentran en los tejidos hematopoyéticos, las del epitelio intestinal y cutáneo y las células germinales), que requieren una división celular considerable para mantener la homeostasia del tejido. Más de 90% de los cánceres humanos expresa altas concentraciones de telomerasa que evitan el agotamiento de los telómeros y permiten la proliferación celular indefinida. Los experimentos *in vitro* indican que la inhibición de la actividad enzimática de la telomerasa causa apoptosis de la célula tumoral. Se están realizando esfuerzos importantes para desarrollar métodos que inhiban la actividad de la telomerasa en las células cancerosas. La actividad de transcriptasa inversa de la telomerasa es un objetivo primordial de los fármacos de molécula pequeña. El componente proteínico de la telomerasa (hTERT) podría actuar como un antígeno relacionado con los tumores y así ser usado como objetivo para las estrategias con vacunas.

Todas las funciones conocidas de la telomerasa se relacionan con la división celular. Por tanto, no está claro cómo es que los telómeros cortos interfieren con las funciones diferenciadas de las células normales. No obstante, la investigación médica ha generado un crecimiento importante en la industria al descubrir una relación entre los telómeros cortos y enfermedades humanas como la diabetes, cardiopatía coronaria e incluso la enfermedad de Alzheimer. El cuadro se complica más por el hecho de que algunos defectos genéticos raros en la enzima telomerasa parecen causar fibrosis pulmonar, pero no insuficiencia hematopoyética ni defectos en la absorción de nutrientes en el intestino, los sitios que podrían presumirse como más sensibles a la proliferación celular defectuosa. Aún queda mucho por aprender sobre cómo el acortamiento del telómero y el mantenimiento del mismo se vinculan con la enfermedad humana en general, y con el cáncer en particular.

## ■ VÍAS DE TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES EN LAS CÉLULAS CANCEROSAS

Las señales que afectan el comportamiento celular provienen de las células adyacentes, el estroma en el que se localizan las células, de señales hormonales y de las células mismas (señales autocrinas). En general, estas indicaciones ejercen su influencia en la célula receptora mediante la activación de vías de transducción de señales cuyo resultado final es la inducción de factores de transcripción activos que median un cambio en el comportamiento o función celulares, o en la adquisición de elementos efectores que realicen una nueva tarea. Aunque las vías de transducción de señales pueden conducir a resultados muy diversos, muchas de ellas participan en cascadas de señalización que activan distintas proteínas o glucoproteínas y lípidos o glucolípidos, y los pasos de activación a menudo implican la adición o eliminación de uno o más grupos fosfato de un elemento más adelante en la vía. Las vías de transducción de señales pueden generar otros cambios químicos, pero la fosforilación y desfosforilación tienen una participación crucial. En general, las proteínas cinasas son de dos clases: una actúa en los residuos de tirosina y la otra en residuos de serina/treonina. Las tirosinas cinasas a menudo tienen funciones críticas en las vías de transducción de señales; pueden ser tirosinas cinasas receptoras o estar vinculadas con otros receptores de la superficie celular mediante proteínas de acoplamiento (fig. 84-2).

En circunstancias normales, la actividad de tirosina cinasa es breve y la revierten las proteínas tirosinas fosfatasas (*protein tyrosine phosphatases*, PTP). Sin embargo, en muchos cánceres de humanos, las tirosinas cinasas o componentes de las vías subsiguientes son activadas por mutación, amplificación génica o translocaciones cromosómicas. Estas vías regulan la proliferación, supervivencia, migración y angiogénesis y por ello se han identificado como objetivos terapéuticos importantes para el tratamiento del cáncer.

La inhibición de la actividad cinasa es eficaz en el tratamiento de varias neoplasias. Los cánceres pulmonares con mutaciones en el receptor para factor de crecimiento epidérmico tienen una gran capacidad de respuesta a erlotinib y gefitinib (cuadro 84-2). Tales cánceres con activación de la cinasa de linfoma anaplásico (ALK, *anaplastic lymphoma kinase*) responden a crizotinib, un inhibidor de ALK. Un inhibidor de BRAF es muy efectivo en los melanomas y cánceres tiroideos, que tie-

nen una expresión excesiva de BRAF. Los inhibidores de la Janus cinasa son eficaces en los síndromes mieloproliferativos en los que la activación de JAK2 es parte de la patogenia. El imatinib es un fármaco efectivo en tumores con sobreexpresión de c-Abl (como la leucemia mieloide crónica), c-Kit (tumores de células estromales gastrointestinales) o receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR, *platelet-derived growth factor receptor*; leucemia mielomonocítica crónica). Sus congéneres de segunda generación, dasatinib y nilotinib, son aún más eficaces.

El sorafenib y sunitinib, fármacos que inhiben una gran cantidad de cinasas, están en etapa de pruebas intensas y mostraron actividad antitumoral prometedora en el cáncer de células renales y carcinoma hepatocelular. Los inhibidores del objetivo de rapamicina en los mamíferos (mTOR), como temsirolimús, también tienen actividad contra el cáncer de células renales.

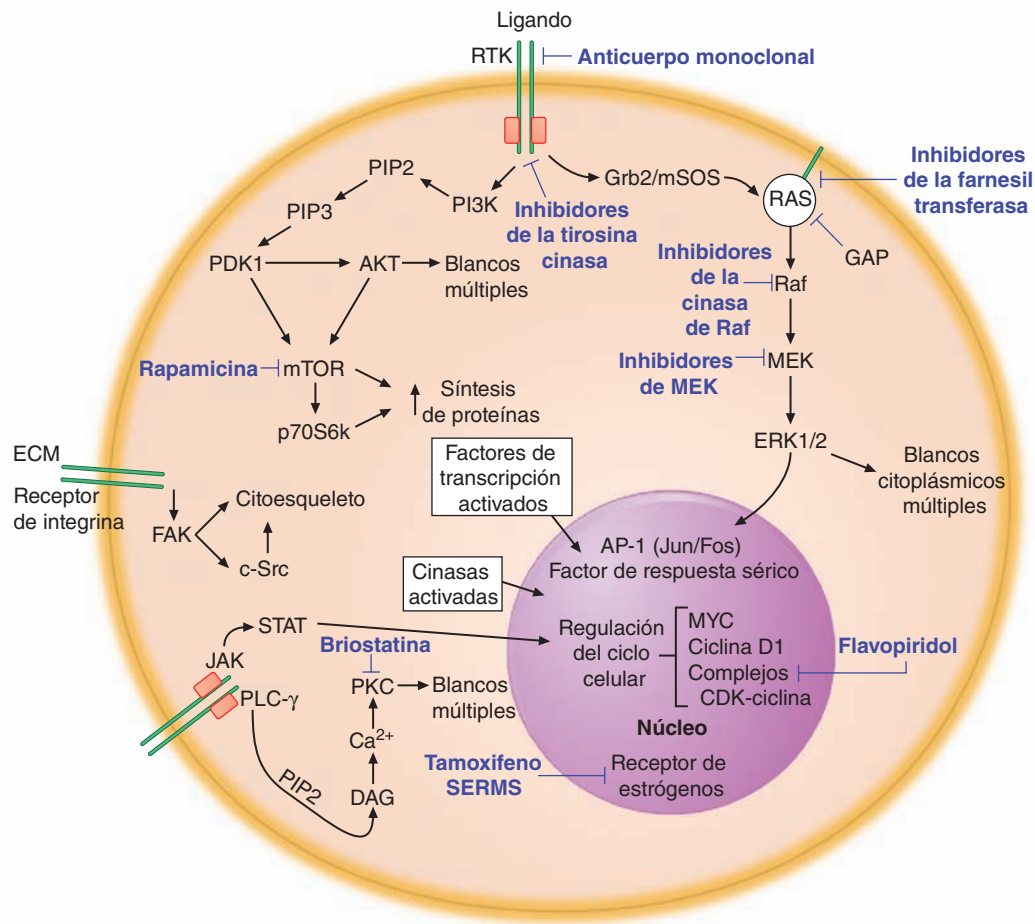
La lista de fármacos activos e indicaciones terapéuticas crece con rapidez. Estos nuevos medicamentos han abierto paso a una nueva era de tratamiento personalizado. Ahora es cada vez más habitual la valoración de los tumores extirpados para detectar los cambios moleculares específicos que predigan la respuesta y que se tomen decisiones clínicas con la guía de esos resultados.

Sin embargo, se reconoce que ninguno de estos tratamientos cura ningún cáncer. Las razones del fracaso curativo no están bien definidas, pero al menos se conocen algunas causas de resistencia. En algunas neoplasias, la resistencia a los inhibidores de la cinasa se relaciona con una mutación adquirida en la cinasa específica que impide la unión del fármaco. Muchos de estos inhibidores de cinasa actúan como inhibidores competitivos del saco para unión con ATP. El ATP es el donador de fosfato en estas reacciones de fosforilación. La mutación en la cinasa BCR-ABL en el saco de unión con ATP (como un cambio de tirosina a isoleucina en el codón 315) puede impedir la unión de imatinib. Otros mecanismos de resistencia incluyen la modificación de otras vías de transducción de señales que evitan a la vía inhibida. Algunos inhibidores de cinasa son menos específicos para un objetivo oncogénico de lo que se esperaba y los efectos tóxicos relacionados con la inhibición de cinasas distintas a la deseada limitan el uso del fármaco en una dosis que bloquearía la cinasa relevante para el cáncer. Conforme se definen mejor los mecanismos de resistencia, surgirán estrategias racionales para vencer la resistencia.

Otra estrategia para intensificar los efectos antitumorales de fármacos dirigidos es utilizarlos en combinaciones racionales entre ellos y en combinaciones empíricas con quimioterapia que maten a las células por mecanismos distintos a los fármacos específicos. Por ejemplo, en los tumores de estroma del aparato gastrointestinal (GIST, *gastrointestinal stromal tumors*) con sobreexpresión de c-Kit, surge la resistencia al imatinib por mutaciones secundarias en c-Kit y muchas de las neoplasias de ese tipo son susceptibles a la administración del sunitinib, inhibidor de tirosina cinasa (TK, *tyrosine kinase*) con múltiples sitios de acción que es activo contra c-Kit al igual que contra el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, *platelet-derived growth factor*) y los receptores de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*). En Estados Unidos, la U.S. Food and Drug Administration aprobó el uso de sunitinib para tratar a personas con GIST resistentes a imatinib o que no lo toleran (cuadro 84-2). Como dato interesante, son en particular sensibles al imatinib los tumores con mutaciones en el exón 11 de la región yuxtamembranosa de c-Kit, en tanto que los que tienen mutaciones del exón 9 (dominio extracelular) mejoran en mayor grado con el sunitinib que con el imatinib. En lo futuro, el tratamiento primario de GIST podría depender del defecto molecular específico en c-Kit.

Aunque los tratamientos dirigidos aún no logran la curación cuando se administran solos, su empleo como agentes adyuvantes y combinados con otros tratamientos eficaces ha aumentado mucho el porcentaje de pacientes curados. Por ejemplo, la adición de rituximab, un anticuerpo anti-CD20, a la quimioterapia combinada en enfermos con linfoma difuso de células B grandes mejora las tasas de curación en 15 a 20%. La adición de trastuzumab, anticuerpo contra HER2, a la quimioterapia combinada en el tratamiento adyuvante de cáncer mamario positivo para HER2 reduce las tasas de recaída en 50%.

Ahora se desarrollan tratamientos enfocados en las vías ras/proteína cinasa activada por mitógeno (MAP), la vía de la proteína hedgehog,



**Figura 84-2** Objetivos terapéuticos de las vías de transducción de señales en las células cancerosas. Tres principales vías de transducción de señales son activadas por las tirosinas cinasas receptoras (RTK). **1.** El protooncogén Ras es activado por el factor de intercambio del nucleótido guanina Grb2/mSOS, que induce la vinculación con Raf y la activación de las cinasas en dirección 3' (MEK y ERK1/2). **2.** La PI3K activada fosforila el lípido de membrana PIP<sub>2</sub> para generar PIP<sub>3</sub>, que actúa como sitio de acoplamiento a la membrana de diversas proteínas celulares, incluidas las serina y treonina cinasas, PDK1 y Akt. La PDK1 tiene múltiples destinatarios celulares, incluidos Akt y mTOR. La Akt fosforila las proteínas destinatarias que favorecen la resistencia a la apoptosis y el avance del ciclo celular, en tanto que el mTOR y su destinatario, la p70S6k, aumenta la síntesis de proteínas para potenciar el crecimiento celular. **3.** La activación de PLC- $\gamma$  lleva a la formación de diacilglicerol (DAG) y a un aumento del calcio intracelular, con activación de múltiples isoformas de PKC y otras enzimas reguladas por el sistema de calcio y calmodulina. Otras vías de señalización importantes no integradas por RTK son las activadas por los receptores de citocinas o integrinas. Las cinasas de Janus (JAK, *Janus kinases*) fosforilan

los factores de transcripción STAT (transductor de señales y activador de transcripción), que experimentan translocación en el núcleo y activan los genes destinatarios. Los receptores de integrinas median en las interacciones celulares con la matriz extracelular (ECM), induciendo la activación de la FAK (cinasa de adhesión focal [*focal adhesion kinase*]) y el c-Src, que activan múltiples vías en dirección 3', incluida la modulación del citoesqueleto celular. Muchas cinasas y factores de transcripción activados migran hacia el núcleo, donde regulan la transcripción génica, completando así la vía procedente de señales extracelulares, como los factores de crecimiento, hacia un cambio de fenotipo celular, como la inducción de la diferenciación o la proliferación celular. Los destinatarios nucleares de estos procesos incluyen factores de transcripción (p. ej., Myc, AP-1 y factor de respuesta sérica), así como la maquinaria del ciclo celular (CDK y ciclinas). Se han desarrollado inhibidores de muchas de estas vías para el tratamiento de los cánceres humanos. Se muestran en púrpura los ejemplos de inhibidores que en la actualidad se están valorando en estudios clínicos.

varias vías de la angiogénesis y vías de señalización de fosfolípidos, como las vías de la fosfatidilinositol-3 cinasa de (PI3K) y de la fosfolipasa C $\gamma$ , que participan en muchos procesos celulares importantes para el desarrollo y la progresión del cáncer.

Una de las estrategias para el desarrollo de un nuevo fármaco es aprovechar la llamada adicción del oncogén. Esta situación (fig. 84-3) se crea cuando una célula neoplásica desarrolla una mutación activadora en un oncogén que se convierte en una vía dominante con escasas contribuciones de vías auxiliares. Tal dependencia de una sola vía crea una célula vulnerable a los inhibidores de la vía de ese oncogén. Por ejemplo, las células que tienen mutaciones en *BRAF* son muy sensibles a los inhibidores de MEK.

Muchos factores de transcripción se activan por fosforilación, la cual puede impedirse con inhibidores de la cinasa de tirosina o de serina/treonina. El factor de transcripción NF- $\kappa$ B es un heterodímero com-

puesto por subunidades p65 y p50 que se relacionan con un inhibidor en el citoplasma celular, I $\kappa$ B. Como respuesta a la señalización de un factor de crecimiento o una citocina, una cinasa de múltiples subunidades llamada IKK (cinasa de I $\kappa$ B) fosforila a I $\kappa$ B y dirige su degradación por el sistema de ubiquitina/proteasoma. El factor NF- $\kappa$ B, libre de su inhibidor, se traslada al núcleo y activa genes específicos, muchos de los cuales fomentan la supervivencia de las células tumorales. Los fármacos nuevos, llamados *inhibidores del proteasoma*, bloquean la proteólisis de I $\kappa$ B, lo que impide la activación de NF- $\kappa$ B. Por razones desconocidas, esto tiene efectos tóxicos selectivos para las células tumorales. Los efectos antitumorales de los inhibidores del proteasoma son más complicados e implican la inhibición de la degradación de múltiples proteínas celulares. Los inhibidores del proteasoma (borzotomib) tienen actividad en pacientes con mieloma múltiple, incluso inducen remisiones parciales y completas. También hay inhibidores de IKK en proceso de desarro-



**CUADRO 84-2** Fármacos aprobados por la FDA para el tratamiento oncológico, con acción específica contra moléculas

Fármacos	Molécula por modificar	Enfermedad	Mecanismo de acción
Ácido retinoico holo- <i>trans</i> (ATRA)	Oncogén PML-RAR $\alpha$	Leucemia promielocítica aguda M3 AML; t(15;17)	Inhibe la represión transcritiva por PML-RAR $\alpha$
Imatinib (Gleevec) Dasatinib (Sprycel) Nilotinib (Tasigna)	Bcr-Abl, c-Abl, c-Kit, PDGFR- $\alpha/\beta$	Leucemia mielógena crónica: GIST	Bloquea la unión de ATP al sitio activo de la tirosina cinasa
Sunitinib (Sutent)	c-Kit, VEGFR-2, PDGFR- $\beta$ , Flt-3	GIST; cáncer de células renales	Inhibe la c-Kit y PDGFR activados en GIST; inhibe VEGFR en caso de RCC
Sorafenib (Nexavar)	RAF, VEGFR-2, PDGFR- $\alpha/\beta$ , Flt-3, c-Kit	RCC, carcinoma hepatocelular	Su actividad se orienta a vías VEGFR en RCC. Posible actividad contra BRAF en el melanoma, cáncer de colon y otras neoplasias
Erlotinib (Tarceva)	EGFR	Cáncer pulmonar distinto del microcítico; cáncer pancreático	Inhibidor competitivo del sitio de unión de ATP, de EGFR
Gefitinib (Iressa)	EGFR	Cáncer pulmonar distinto del microcítico	Inhibidor de tirosina cinasa de EGFR
Bortezomib (Velcade)	Proteasoma	Mieloma múltiple	Inhibe la degradación proteolítica de múltiples proteínas celulares
<b>Anticuerpos monoclonales</b>			
Trastuzumab (Herceptin)	HER2/neu (ERBB2)	Cáncer de mama	Se liga con HER2 en la superficie de células tumorales e induce la internalización del receptor
Cetuximab (Erbix)	EGFR	Cáncer de colon, carcinoma epidermoide de cabeza y cuello	Se liga al dominio extracelular de EGFR y bloquea la unión de EGF y TGF- $\alpha$ ; induce la internalización de receptor. Potencia la eficacia de quimioterapia y radioterapia
Panitumumab (Vectibix)	EGFR	Cáncer de colon	Como el cetuximab, es posible que tenga actividad clínica muy semejante
Rituximab (Rituxan)	CD20	Linfomas y leucemias de células B que expresan CD20	Múltiples mecanismos posibles que incluyen inducción directa de la apoptosis de células tumorales y mecanismos inmunitarios
Alemtuzumab (Campath)	CD52	Leucemia linfocítica crónica y tumores linfoides que expresan CD52	Mecanismos inmunitarios
Bevacizumab (Avastin)	VEGF	Cánceres de colon, pulmones y mama; aún no se cuenta con datos de otros tumores	Inhibe la angiogénesis por su unión de gran actividad con VEGF

**Abreviaturas:** PML-RAR $\alpha$ , receptor de ácido retinoico  $\alpha$ -leucemia promielocítica (*promyelocytic leukemia-retinoic acid receptor-alpha*); AML, leucemia mieloide aguda (*acute myeloid leukemia*); t(15;17), translocación entre los cromosomas 15 y 17; VEGFR, receptor del factor de crecimiento endotelial vascular; PDGFR, receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas; Flt-3, fms similar a tirosina cinasa-3 (*fms-like tyrosine kinase-3*); GIST, tumor de estroma de vías gastrointestinales; RCC, cáncer de células renales; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; TGF- $\alpha$ , factor transformador de crecimiento alfa.

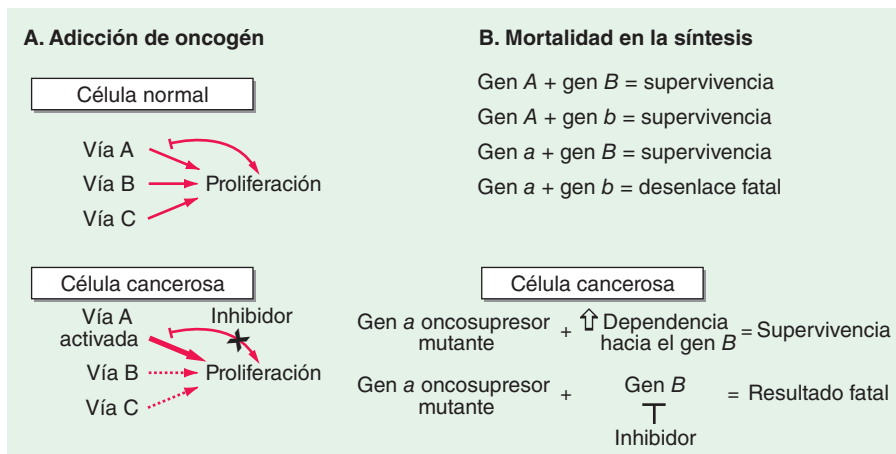
llo, con la esperanza de lograr un bloqueo más selectivo de la degradación de I $\kappa$ B, lo que “fijaría” a NF- $\kappa$ B en un complejo inhibitorio y haría más susceptible a la célula cancerosa a los fármacos inductores de apoptosis.

Los receptores estrogénicos (ER, *estrogen receptors*) y los receptores androgénicos, miembros de la familia de receptores nucleares para hormonas esteroideas, son blancos de la inhibición con fármacos usados en el tratamiento de cáncer mamario y cáncer prostático, respectivamente. El tamoxifeno, un agonista y antagonista parcial de la función de ER, puede mediar la regresión tumoral en el cáncer mamario metastásico y previene la recurrencia de la enfermedad en etapas avanzadas. El tamoxifeno se une con el ER y modula su actividad de transcripción, lo que inhibe la actividad de la mama, pero favorece la actividad en el hueso y el epitelio uterino. Los moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERM, *selective estrogen receptor modulators*) se desarrollaron con la esperanza de ejercer una modulación más provechosa de la actividad de ER; es decir, actividad antiestrogénica en la mama, útero y ovario, pero efecto estrogénico en hueso, cerebro y tejidos cardiovasculares. Los

inhibidores de la aromatasa, que impiden la conversión de andrógenos en estrógenos en la mama y tejido adiposo subcutáneo, tienen eficacia clínica comprobada en comparación con el tamoxifeno y a menudo se utilizan como tratamiento de primera línea en pacientes con enfermedad positiva para ER (cap. 90).

### INFLUENCIAS EPIGENÉTICAS EN LA TRANSCRIPCIÓN GÉNICA DEL CÁNCER

La estructura de la cromatina regula el orden jerárquico de la transcripción génica secuencial que controla la diferenciación y la homeostasia de los tejidos. La destrucción de remodelación de la cromatina lleva a una expresión aberrante de los genes y puede inducir la proliferación de células indiferenciadas. Se define la *epigenética* como un conjunto de cambios que alteran el patrón de expresión génica y que persisten a través de por lo menos una división celular, pero que no están causados por cambios en el código del DNA. Los cambios epigenéticos incluyen alte-



**Figura 84-3 Adición de oncogenes y mortalidad de síntesis: elementos clave para el descubrimiento de nuevos fármacos antineoplásicos.** Panel **A**. Las células normales reciben señales del entorno que activan las vías de señalización (vías A, B y C) que en conjunto estimulan la transición de fases G<sub>1</sub> a S y el paso por el ciclo celular. La inhibición de una vía (como la vía A por un inhibidor específico) no tiene efecto significativo en la redundancia a cargo de las vías B y C. En las células cancerosas, las mutaciones oncogénicas con el paso del tiempo causan dependencia de la vía activada con pérdida del aporte significativo de las vías B y C. La dependencia o adición de las células cancerosas por la vía A las vuelve muy vulnerables a inhibidores que ejercen su acción en componentes de esta vía. Algunos ejemplos clínicamente importantes son Bcr-Abl (CML), HER2/neu amplificado (cáncer de mama), los receptores EGF sobreexpresados o mutados (cáncer de pulmón) y BRAF mutado (melanoma). Panel **B**. Genes que al parecer poseen una relación letal de síntesis cuando la célula tolera la mutación de uno u otro gen, pero la mutación de los dos genes culmina en la muerte. Por ejemplo, el *gen a* mutante y el *gen b* tienen una relación de síntesis fatal y ello indica que la pérdida de un gen hace que la célula dependa de la función del otro. En células cancerosas, la pérdida de función del gen oncosupresor (*gen A* llamado natural; el *gen a* llamado mutante) puede hacer que estas células dependan de una vía alternativa en la cual, el *gen B* sea un componente. Como se observa en la figura, si se identifica un inhibidor del *gen B*, ello originará la muerte de la célula cancerosa sin dañar células normales (que conservan la función natural correspondiente al *gen A*). En la actualidad se pueden realizar rastreos de alta eficiencia por medio de pares de líneas de células isógenas en la cual una línea celular posee un defecto definido en una vía oncosupresora. Es posible identificar compuestos que destruyan de manera selectiva la línea celular mutante; los sitios de estos compuestos a los que se dirige la actividad de las vías tienen una relación de síntesis fatal con la oncosupresora y pueden ser objetivos potencialmente importantes para la creación de futuros fármacos. Tal estrategia permite identificar fármacos que actúan de manera indirecta en genes oncosupresores eliminados en parte y con ello amplía en gran medida la lista de puntos fisiológicamente importantes de acción farmacológica en células cancerosas.

raciones de la estructura de la cromatina reguladas por la metilación de residuos de citosina en los dinucleótidos de CpG, la modificación de histonas por acetilación o metilación y cambios en la estructura cromosómica de orden más superior (fig. 84-4). Las regiones reguladoras transcripcionales de los genes activos a menudo contienen una alta frecuencia de dinucleótidos de CpG (llamados *islas de CpG*), que en circunstancias normales permanecen sin metilar. La expresión de estos genes está regulada por una vinculación transitoria con proteínas represoras o activadoras que regulan la activación transcripcional. Sin embargo, la hipermetilación de las regiones promotoras es un mecanismo común por el cual los loci supresores tumorales son silenciados (inactivados) epigenéticamente en las células cancerosas. En consecuencia, un alelo puede ser inactivado por mutación o deleción (como sucede en la pérdida de la heterocigosidad), en tanto que la expresión del otro alelo se inactiva epigenéticamente. Se desconocen los mecanismos que actúan de manera específica sobre los oncogenes supresores en esta forma de inactivación génica.

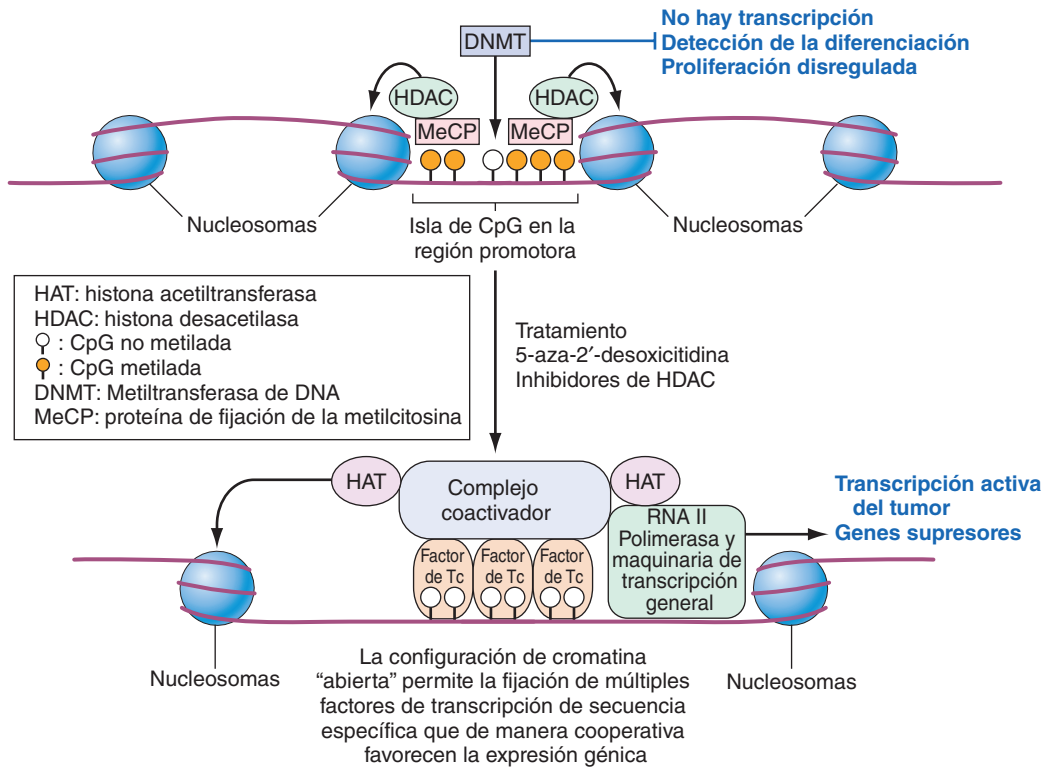
La acetilación del extremo amino de las histonas nucleares H3 y H4 induce una configuración abierta de la cromatina que favorece el inicio de la transcripción. Las histonas acetilasas son componentes de los complejos coactivadores que son reclutados en las regiones promotoras/intensificadoras por factores de transcripción de secuencia específica durante la activación de los genes (fig. 84-4). Las histonas desacetilasas ([HDAC, *histone deacetylases*]; por lo menos 17 codificadas en el genoma humano) son reclutadas hacia los genes por medio de represores de la transcripción y evitan el inicio de la transcripción génica. Los residuos de citosina metilados de las regiones promotoras llegan a asociarse a las proteínas fijadoras de metilcitosina que reclutan complejos proteí-

nicos con actividad HDAC. Por tanto, el equilibrio entre la estructura de cromatina permisiva e inhibitoria en gran parte está determinado por la actividad de los factores de transcripción en la modulación del “código de histonas” y el estado de metilación de los elementos reguladores genéticos de los genes.

El modelo de transcripción génica es aberrante en todos los cánceres de seres humanos y en muchos casos las causas son acontecimientos epigenéticos. A diferencia de los eventos genéticos que alteran la estructura primaria del DNA (p. ej., deleciones), los cambios epigenéticos son potencialmente reversibles y al parecer sensibles a la intervención terapéutica. En muchos cánceres de seres humanos, incluidos el pancreático y el mieloma múltiple, el promotor de p16<sup>Ink4a</sup> es inactivado por metilación, lo que permite la actividad incontrolada de la CDK4/ciclina D y hace que el pRB deje de ser funcional. En las formas esporádicas de cáncer renal, mamario y colónico, los genes de von Hippel-Lindau (VHL) del cáncer de mama 1 (*breast cancer 1*, BRCA1) y la serina y treonina cinasa 11 (STK11, *serine-threonine kinase 11*), respectivamente, son inactivados epigenéticamente. Otros genes que pueden ser objetivos específicos, son los que se encargan de generar el inhibidor de la CDK de p15<sup>Ink4b</sup>, la glutatión-S-transferasa (que desintoxica las especies de oxígeno reactivas) y la molécula de la caderina E (importante para la formación de uniones entre las células epiteliales). La inactivación epigenética puede ocurrir en lesiones premalignas y afectar a genes que intervienen en la reparación del DNA, predisponiendo de esta manera a un daño genético adicional. Los ejemplos incluyen el MLH1 (homólogo de mut L [*mut L homologue*]) en el cáncer colónico no polipósico hereditario (HNPCC, *hereditary nonpolyposis colon cancer*), también llamado síndrome de Lynch, que es decisivo para la reparación de las bases desiguales que aparecen

durante la síntesis de DNA y la O<sup>6</sup>-metilguanina-DNA metiltransferasa, que retira los aductos de guanina alquilada del DNA y que a menudo está inactivada en los tumores colónicos, pulmonares y linfoides.

Muchas leucemias humanas se caracterizan por translocaciones cromosómicas que codifican la síntesis de proteínas de fusión nuevas con actividades enzimáticas que alteran la estructura de la cromatina. La proteína de fusión PML-RAR $\alpha$ , generada por t(15;17) y observada en la mayor parte de los casos de leucemia promielocítica aguda (APL, *acute promyelocytic leukemia*), se une a promotores que contienen elementos de respuesta de ácido retinoico y recluta HDAC hacia estos promotores, inhibiendo de manera eficaz la expresión génica. Esto detiene la diferenciación en la etapa promielocítica y favorece la proliferación y la supervivencia de la célula tumoral. El tratamiento con dosis farmacológicas de ácido holotransretinoico (ATRA, *all-trans retinoic acid*), el ligando de RAR $\alpha$ , produce la liberación de la actividad HDAC y el reclutamiento de coactivadores, lo que supera el bloque de diferenciación. Tal diferenciación inducida de las células de la leucemia promielocítica aguda ha mejorado en grado considerable el tratamiento de estos pacientes pero también ha llevado a un tratamiento novedoso de la toxicidad cuando las células tumorales diferenciadas nuevamente se infiltran en los pulmones. Sin embargo el ATRA representa un paradigma terapéutico para la reversión de los cambios epigenéticos en el cáncer. Para otras proteínas de fusión relacionadas con la leucemia, como las proteínas de fusión AML-ETO y la MLL observadas en la leucemia mieloide aguda y en la ALL, no se conoce ningún ligando. Por tanto, se están realizando esfuerzos para definir la fase estructural de las interacciones entre las proteínas de fusión de la translocación y las proteínas de remodelación de la cromatina y para utilizar esta información en el diseño



**Figura 84-4 Regulación epigenética de la expresión génica en las células cancerosas.** Los genes supresores tumorales suelen ser inactivados epigenéticamente en las células cancerosas. En la parte superior de la figura, una isla de CpG dentro de las regiones promotoras e intensificadoras del gen ha sufrido metilación, dando como resultado el reclutamiento de proteínas de fijación de metilcitosina (MeCP, *methyl-cytosine binding proteins*) y los complejos con actividad de histonas desacetilasa (HDAC). La cromatina presenta una configuración condensada, no permisiva, que inhibe la transcripción. Se están llevando a cabo estudios clínicos en los que se utiliza una combinación de fármacos desmetilantes como 5-aza-2'-

desoxicitidina e inhibidores de HDAC, que en conjunto confieren una estructura permisiva abierta a la cromatina (*parte inferior*). Los factores de transcripción se unen a secuencias de DNA específicas en las regiones promotoras y a través de interacciones entre proteínas, reclutan complejos de coactivador que contienen actividad de histonas acetiltransferasa (HAT, *histone acetyl transferase*). Esto favorece el inicio de la transcripción por la RNA-polimerasa II y los factores de transcripción generales relacionados. Comienza así la expresión del gen supresor tumoral, con cambios fenotípicos como la detención del crecimiento, la diferenciación o la apoptosis.

racional de moléculas pequeñas que destruyan las asociaciones interproteínicas específicas. Se están desarrollando fármacos que bloquean la actividad enzimática de HDAC.

Diversas clases químicas de inhibidores de HDAC han mostrado actividad antitumoral en estudios clínicos contra el linfoma cutáneo de células T (como el vorinostat) y algunos tumores sólidos. Tales inhibidores pueden actuar de manera selectiva en células cancerosas por diversos mecanismos que incluyen el incremento de receptores de muerte (DR4/5, FAS y sus ligandos) y p21<sup>Cip1/Waf1</sup> así como inhibición de los puntos de restricción del ciclo celular.

Se están realizando esfuerzos terapéuticos para revertir la hipermetilación de las islas de CpG que caracteriza a muchos tumores sólidos. Los fármacos que inducen la desmetilación del DNA, como la 5-aza-2'-desoxicitidina, pueden llevar a la reexpresión de genes inactivados en las células cancerosas, con restablecimiento de su función. Sin embargo, la 5-aza-2'-desoxicitidina tiene una hidrosolubilidad limitada y es mielosupresora. Se están desarrollando otros inhibidores de las DNA metiltransferasas. En estudios clínicos en curso se están combinando inhibidores de la metilación del DNA con inhibidores de la HDAC. La expectativa es que, al revertir los cambios epigenéticos concomitantes, los patrones de transcripción génica disregulados en las células cancerosas se revertirán por lo menos parcialmente.

Otra forma epigenética de regulación génica es con los micro-RNA; son moléculas cortas (22 nucleótidos en promedio) de RNA que inactivan la expresión génica después de la transcripción mediante la unión e inhibición de la traducción o por promoción de la degradación de los transcritos de mRNA. Se calcula que el genoma humano codifica más de 1 000 micro-RNA. Cada tejido tiene un repertorio distintivo de expresión de micro-RNA y este patrón se modifica de maneras específicas en los cánceres. Sin embargo, apenas empiezan a conocerse las correlaciones específicas entre la expresión de micro-RNA y la biología y comportamiento clínico de las neoplasias. Todavía no existen tratamientos

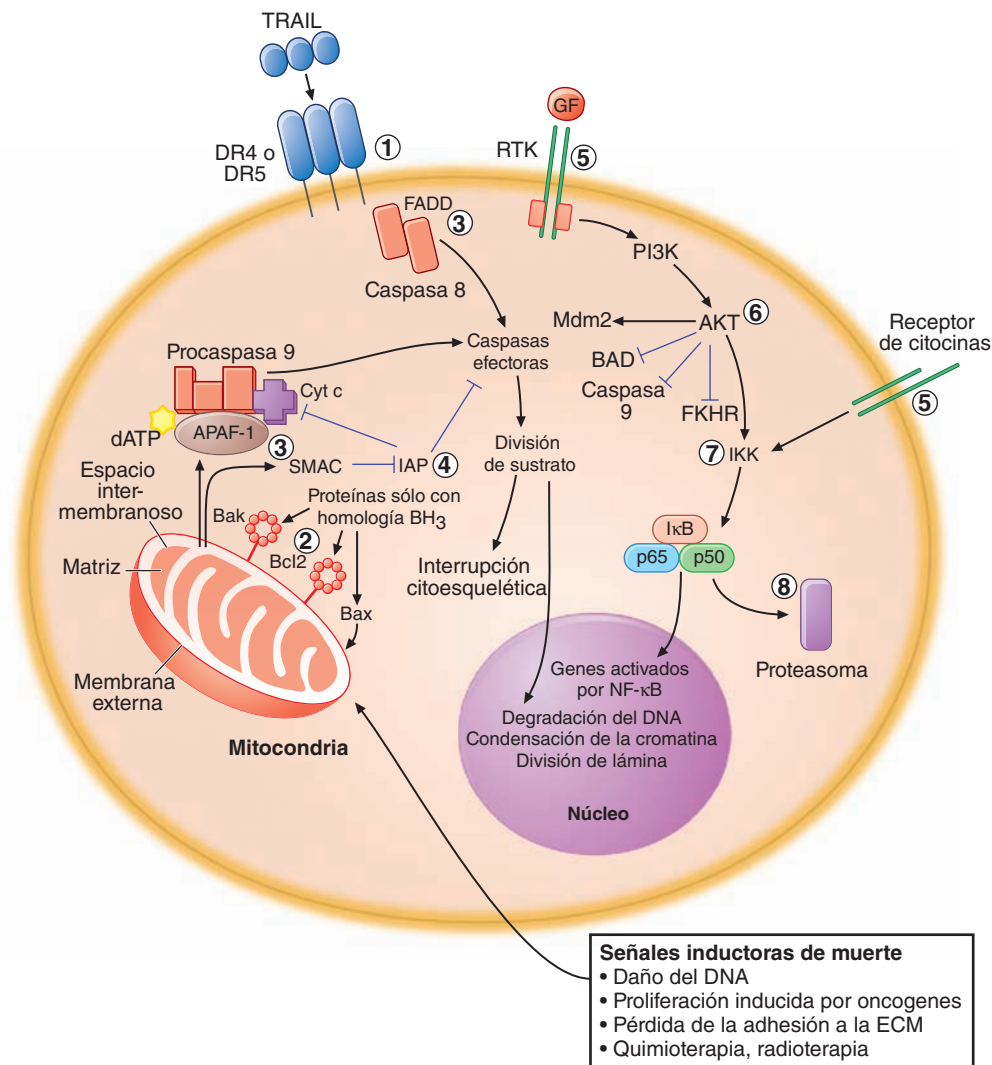
enfocados en los micro-RNA, pero representan un área novedosa para desarrollo terapéutico.

## APOPTOSIS

La homeostasia hística requiere del equilibrio entre la muerte de células viejas y diferenciadas terminalmente y su reposición por la proliferación de células progenitoras comprometidas. El daño a los genes reguladores del crecimiento de células madre causará resultados catastróficos del hospedador, en su totalidad. Sin embargo, fenómenos génicos que originan activación de oncogenes o pérdida de los supresores tumorales, que previsiblemente originarían la proliferación celular no regulada, activan las vías de transducción de señales que bloquean la proliferación celular aberrante. Estas vías pueden culminar en la muerte celular programada (*apoptosis*) o en detención irreversible del crecimiento (*senectud*). Al igual que existe un conjunto de señales intracelulares y extracelulares que inciden en la maquinaria nuclear del ciclo celular para regular la división de las células, estas señales también repercuten en la maquinaria enzimática nuclear que regula la muerte y la supervivencia de la célula.

La apoptosis es inducida por dos vías principales (fig. 84-5). La vía extrínseca es activada por el enlace de miembros de la superfamilia del receptor de factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) como CD95 (Fas) y los receptores de muerte DR4 y DR5, por medio de sus receptores, ligando Fas o TRAIL, respectivamente (ligando que induce apoptosis vinculado con TNF [*TNF-related apoptosis-inducing ligand*]). Esto induce la asociación del FADD (dominio de muerte relacionado con Fas [*Fas-associated death domain*]) y la procaspasa 8 a los motivos de los dominios de muerte de los receptores. La caspasa 8 es activada por medio de proteólisis inducida por proximidad y luego se dobla y activa las caspasas efectoras 3 y 7, que después actúan específicamente sobre los constituyentes celulares (incluidos el DNA, las





**Figura 84-5 Estrategias terapéuticas para superar las vías de supervivencia aberrantes en las células cancerosas.** 1. La vía extrínseca de la apoptosis puede inducirse de manera selectiva en las células cancerosas por medio del TRAIL (el ligando de los receptores de muerte 4 y 5) y por medio de anticuerpos monoclonales agonistas. 2. La inhibición de los miembros de la familia antiapoptótica Bcl-2 con oligonucleótidos antisentido o inhibidores de la bolsa de fijación de BH<sub>3</sub> favorecerá la formación de poros inducidos por Bak o Bax en la membrana externa de las mitocondrias. 3. El silenciamiento (inactividad) epigenético del APAF-1, la caspasa 8 y otras proteínas puede superarse utilizando fármacos de desmetilación e inhibidores de las histonas desacetilasas. 4. El inhibidor de las proteínas de apoptosis (IAP) bloquea la activación de las caspasas; los inhibidores de molécula pequeña de la función de las IAP (que mimetizan la acción de SMAC) reducirán el umbral de la apoptosis. 5. Las vías de transducción de señales que se originan con la activación de los receptores formados por tirosinas cinasas receptoras (RTK) o los receptores a citocinas promueven la supervivencia de las células cancerosas por diversos mecanismos. La inhibición de la función del receptor con anticuerpos monoclonales, como trastuzumab o

cetuximab, o la inhibición de la actividad de la tirosina cinasa con inhibidores moleculares pequeños pueden inhibir la vía. 6. La Akt-cinasa fosforila muchos reguladores de la apoptosis para promover la supervivencia celular; los inhibidores de la Akt pueden volver a las células tumorales más sensibles a las señales inductoras de apoptosis; sin embargo, la posibilidad de toxicidad para las células normales limita la utilidad terapéutica de estos fármacos. 7 y 8. La activación del factor de transcripción NF-κB (que consta de las subunidades p65 y p50) ocurre cuando su inhibidor, el IκB, es fosforilado por la IκB-cinasa (IκB kinase, IKK), con la posterior degradación del IκB por el proteasoma. La inhibición de la actividad de IKK deberá bloquear selectivamente la activación de los genes destinatarios del NF-κB, muchos de los cuales favorecen la supervivencia celular. Los inhibidores de la función del proteasoma han sido aprobados por la FDA y han entrado en ensayos clínicos y es posible que funcionen en parte previniendo la destrucción del IκB, bloqueando así la localización nuclear del NF-κB. Es poco probable que el NF-κB sea el único objetivo para los inhibidores del proteasoma.

proteínas citoesqueléticas y diversas proteínas reguladoras), induciendo al aspecto morfológico característico de la apoptosis, al cual los patólogos denominan cariorexixis.

La vía intrínseca de la apoptosis se inicia por la liberación de citocromo C y SMAC (segundo activador mitocondrial de las caspasas [second mitochondrial activator of caspases]) desde el espacio intermembranoso mitocondrial por reacción a diversos estímulos nocivos, incluido el daño del DNA, la pérdida de adherencia a la matriz extracelular (ECM, extracellular matrix), la proliferación inducida por oncogenes y la privación de factores de crecimiento. Al liberarse en el citoplasma, el citocromo c se asocia al dATP, la procaspasa 9 y la proteína adaptadora APAF-1, lo que causa la activación secuencial de la caspasa 9 y las caspasas efectoras. El SMAC (segundo activador mitocondrial de la caspasa) se une y bloquea la función del inhibidor de las proteínas de apoptosis (IAP, *inhi-*

*bitor of apoptosis proteins*), reguladores negativos de la activación de la caspasa.

La liberación de proteínas inductoras de apoptosis por las mitocondrias es regulada por miembros proapoptóticos y antiapoptóticos de la familia Bcl-2. Los miembros antiapoptóticos (p. ej., Bcl-2, Bcl-XL y Mcl-1) se vinculan con la membrana externa de las mitocondrias mediante sus extremos carboxilo terminal, exponiendo al citoplasma un bolsillo de fijación hidrófobo que consta de los dominios 1, 2 y 3 de homología de Bcl-2 (*Bcl-2 homology*, BH), que es de importancia decisiva para su actividad. Las perturbaciones de los procesos fisiológicos en compartimientos celulares específicos permiten la activación de miembros de la familia proapoptótica solamente de BH3 (como Bad, Bim, Bid, Puma, Noxa y otros) que alteran la conformación de las proteínas Bax y Bak de la porción exterior de la membrana, que en estos casos se oligomeriza

para formar poros en la membrana exterior mitocondrial, lo cual culmina en la liberación de citocromo *c*. Si sólo las proteínas de homología BH3 son secuestradas por Bcl-2, Bcl-XL o Mcl-1, los poros no se forman y las proteínas inductoras de apoptosis no son liberadas por la mitocondria. La razón de las concentraciones de miembros de la familia Bcl-2 antiapoptótica y las concentraciones de BH3 proapoptóticas al nivel de la membrana mitocondrial determinan el estado de activación de la vía intrínseca. Por tanto, la mitocondria debe reconocerse no sólo como un organelo con funciones vitales en el metabolismo intermediario y en la fosforilación oxidativa, sino también como una estructura reguladora central del proceso apoptótico.

La evolución de las células tumorales hacia un fenotipo más maligno necesita de la adquisición de cambios genéticos que trastornan las vías de apoptosis y estimulan la supervivencia de las células neoplásicas y la resistencia a tratamientos antineoplásicos. Sin embargo, las células cancerosas, a diferencia de las células normales, pueden ser más vulnerables a intervenciones terapéuticas destinadas a modificar las vías de apoptosis, de las cuales dependen de manera extraordinaria las células de cáncer. Por ejemplo, la sobreexpresión de Bcl-2 como resultado de la translocación t(14;18) contribuye al linfoma folicular. El incremento de la expresión de Bcl-2 también se observa en cánceres de próstata, mama y pulmones y en el melanoma. La acción selectiva contra miembros de la familia Bcl-2 antiapoptótico se ha logrado por la identificación de algunos compuestos de bajo peso molecular que se unen a las depresiones hidrófobas de Bcl-2 o de Bcl-XL y bloquean su capacidad de asociarse con proteínas exclusivamente BH3 que inducen la muerte. Estos compuestos inhiben las actividades antiapoptóticas de Bcl-2 y Bcl-XL en concentraciones nanomolares y próximamente se realizarán estudios clínicos.

Los resultados de estudios preclínicos donde se valoró la actividad de algunos productos contra los receptores DR4 y 5 de muerte, han mostrado que TRAIL humano soluble y obtenido por bioingeniería (recombinante) o anticuerpos monoclonales humanizados con actividad agonista contra DR4 o 5, induce apoptosis de células tumorales y dejan indemnes las células normales. Los mecanismos de esta selectividad pueden incluir la expresión de receptores señuelos o mayores concentraciones de inhibidores intracelulares (como FLIP, que compite con la caspasa 8, por FADD), por células normales, pero no en las neoplásicas. Se ha demostrado sinergia entre la apoptosis inducida por TRAIL y fármacos quimioterapéuticos. Por ejemplo, algunos cánceres de colon codifican la proteína Bax mutada como resultado de defectos en la reparación de desigualdades (MMR, *mismatch repair*) y son resistentes a TRAIL. Sin embargo, el incremento de Bak por quimioterapéuticos restaura la capacidad de TRAIL para activar la vía mitocondrial de la apoptosis. Aunque, no todos los estudios han demostrado que la actividad clínica guarde relación con la activación de vías extrínsecas de apoptosis.

Muchas de las vías de transducción de señales alteradas en el cáncer favorecen la supervivencia de la célula tumoral (fig. 84-5). Éstas incluyen la activación de la vía de la PI3K/Akt, los valores aumentados del factor de transcripción del NFκB en muchos cánceres y la inactivación epigenética de genes como los del APAF-1 y la caspasa 8. Cada una de estas vías sirve de objetivo a sustancias terapéuticas que, además de afectar a la proliferación de la célula cancerosa o la expresión génica, se puede esperar que vuelvan a las células cancerosas más sensibles a la apoptosis, favoreciendo así la sinergia cuando se combinen con otros fármacos quimioterapéuticos.

Algunas células tumorales resisten la apoptosis inducida por fármacos por medio de la expresión de uno o más miembros de la familia de bombas de salida dependientes de ATP ABC, que sirven de reguladoras del fenotipo de resistencia a múltiples fármacos (MDR, *multidrug resistance*). El prototipo, la glucoproteína P (PGP, *P-glycoprotein*), abarca 12 veces la membrana plasmática y tiene dos sitios de fijación del ATP. Los fármacos hidrófobos (p. ej., las antracilinas y los alcaloides de la vinca) son reconocidos por la PGP conforme entran en la célula y son bombeados hacia el exterior de la misma. En múltiples estudios clínicos no se ha logrado demostrar que se pueda superar la resistencia a fármacos utilizando inhibidores de la PGP. Sin embargo, los transportadores de ABC tienen especificidades de sustrato diferentes y la inhibición de un solo miembro de la familia puede no bastar para superar el fenotipo MDR. Continúan los esfuerzos para revertir la resistencia farmacológica mediada por PGP.

## ■ METÁSTASIS

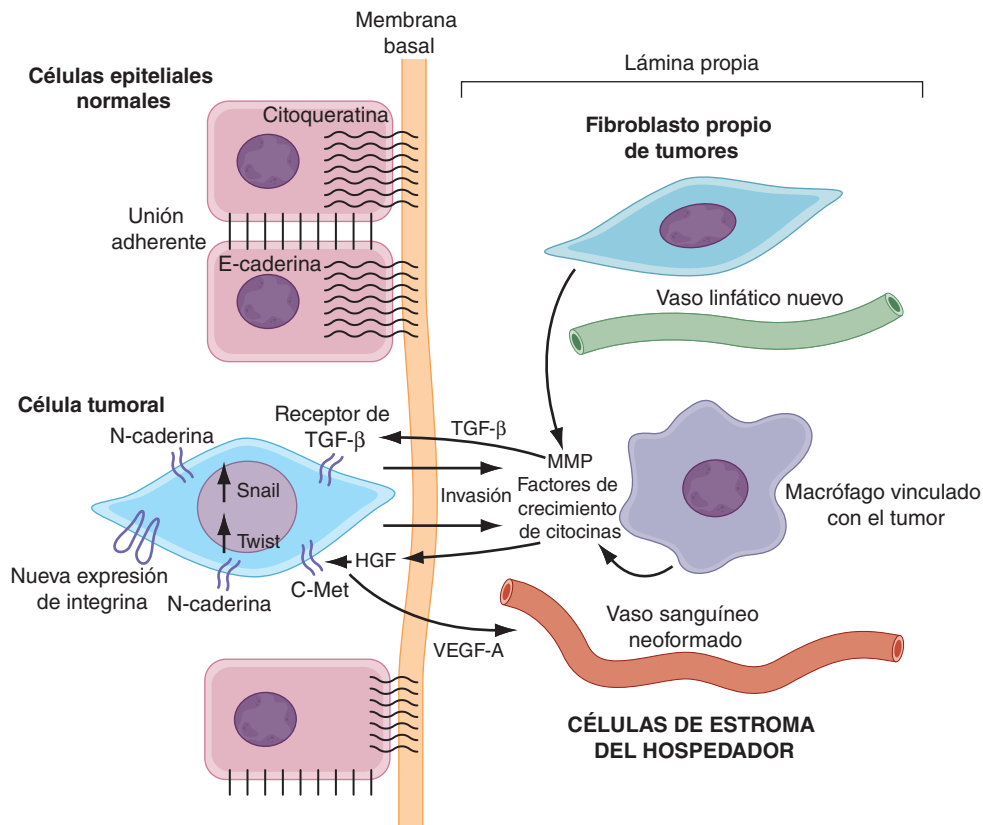
Las tres características principales de la invasión de tejidos son la adhesión celular a la membrana basal, la proteólisis local de la membrana y el movimiento de la célula a través de la brecha abierta en la membrana y la ECM. Las células cancerosas que penetran en la circulación, en esta situación, deben repetir estas etapas en un sitio muy lejano, hallar un nicho apropiado en un tejido extraño e inducir la proliferación de vasos de neoformación. Hay pocos fármacos que actúen específicamente sobre el proceso metastásico. Los inhibidores de la metaloproteínasa (véase más adelante en este capítulo “Angiogénesis tumoral”) son un primer intento de inhibir la migración de las células tumorales hacia los vasos sanguíneos y linfáticos. El paso limitador de velocidad de las metástasis es la capacidad de las células tumorales para sobrevivir y expandirse en el microambiente nuevo del sitio metastásico, así como las múltiples interacciones entre hospedador y tumor que determinan el resultado final (fig. 84-6).

Es probable que el fenotipo metastásico se limite a una pequeña fracción de las células neoplásicas (fig. 84-6). Algunos datos sugieren que las células con la capacidad adecuada expresan receptores para quimiocina. Se han identificado varios posibles genes supresores de metástasis. La pérdida de la función de estos genes intensifica la aparición de metástasis y si bien no se sabe cuáles son los mecanismos moleculares en muchos casos, un punto común sería la mejoría de la capacidad de las células tumorales metastásicas para superar muchas de las señales de apoptosis. La definición del perfil de la expresión génica se ha utilizado para estudiar el proceso metastásico y otras propiedades de células tumorales que pueden predecir mayor susceptibilidad.

Las metástasis óseas son en extremo dolorosas, producen fracturas de los huesos que sostienen peso, pueden producir hipercalcemia y representan una causa importante de morbilidad para los pacientes con cáncer. Los osteoclastos y sus precursores derivados de la médula ósea expresan el receptor de superficie RANK (activador del receptor de NFκB [*receptor activator of, NFκB*]), que se requiere para la diferenciación terminal y la activación de los osteoclastos. Los osteoblastos y otras células del estroma expresan el ligando RANK, que es una citocina unida a la membrana y soluble. La osteoprotegerina (OPG), un receptor soluble del ligando RANK producido por las células del estroma, hace las veces de receptor señuelo para inhibir la activación del RANK. El equilibrio relativo entre el ligando RANK y la OPG determina el estado de activación del RANK en los osteoclastos. Muchos tumores aumentan la actividad osteoclástica por la secreción de sustancias como la hormona paratiroidea (PTH, *parathyroid hormone*), el péptido relacionado con la PTH, la interleucina (IL) 1 o la Mip1, que perturban el equilibrio homeostático de la remodelación ósea al aumentar la señalización del RANK. Un ejemplo es el mieloma múltiple, en el que las interacciones de la célula tumoral con la célula del estroma activan los osteoclastos e inhiben los osteoblastos, lo que conduce al desarrollo de múltiples lesiones líticas. La inhibición del ligando RANK por un anticuerpo (denosumab) puede prevenir la destrucción ósea adicional. Los bisfosfonatos también son inhibidores eficaces de la función osteoclástica y se utilizan para tratar a pacientes con cáncer y metástasis en huesos.

## ■ CÉLULAS MADRE CANCEROSAS

Sólo un pequeño porcentaje de las células de un tumor son capaces de iniciar colonias *in vitro* o formar neoplasias con gran eficiencia cuando se inyectan en ratones inmunodeprimidos NOD/SCID. Las leucemias mieloides aguda y crónica de seres humanos (AML y CML) tienen una pequeña población de células (<1%) que poseen propiedades de las células madre, como sería la autorrenovación ilimitada y la capacidad de causar leucemia si son trasplantadas en forma seriada a ratones. Estas células poseen un fenotipo indiferenciado (Thy1<sup>-</sup>CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>) y no poseen otros marcadores de diferenciación) y se asemejan a las células madre normales en muchas formas, pero ya no están bajo control homeostático (fig. 84-7). Los tumores sólidos también pueden incluir una población de células madre y las células madre cancerosas, a semejanza de sus correspondientes normales, tienen una capacidad de proliferación ilimitada y como dato paradójico, cursan por el ciclo celular con gran lentitud; el crecimiento y proliferación neoplásicos se producen en gran medida por expansión del fondo común de células madre, que es la proliferación no regulada de la población que amplifica el trán-



**Figura 84-6** Vías de señalización de oncogenes activada durante la progresión tumoral y que estimulan la posibilidad de metástasis. La figura indica una célula cancerosa que ha experimentado la transición de epitelial a mesenquimatoso (EMT, *epithelial to mesenchymal transition*), influida por varias señales ambientales. Algunos componentes decisivos son las vías del factor activador del crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) y las del factor de crecimiento de hepatocitos (*hepatocyte growth factor*, HGF)/c-Met, así como cambios en la expresión de moléculas de adherencia que median las interacciones de matrices intercelulares y celular-extracelular. Cambios importantes en la expresión génica son regulados por la familia Snail y Twist de represores transcritivos (cuya expresión es inducida por las vías oncogénicas), lo cual hace que disminuya la expresión de E-caderina, componente fundamental de las uniones adherentes entre una y otra células epiteliales. Ello, junto con el incremento de la cantidad de N-caderina, el cambio en el perfil de expresión de integrinas (que median las asociaciones de matriz celular-extracelular que son importantes para la

movilidad de la célula) y un cambio en la expresión del filamento intermedio, de la citoqueratina en vimentina, origina un cambio fenotípico en las células epiteliales adherentes y altamente organizadas, que se transforman en células móviles e invasoras con una morfología fibroblástica o mesenquimatoso. Al parecer, la EMT es una de las fases importantes que culminan en la aparición de metástasis en algunos cánceres de humanos. Las células del estroma del hospedador que incluyen fibroblastos y macrófagos vinculados con tumores, intervienen decisivamente en la modulación del comportamiento de células cancerosas, por medio de la secreción de factores de crecimiento y citocinas proangiogénicas y metaloproteinasas de matriz que degradan la membrana basal. Los VEGF-A, -C y -D son producidas por células tumorales y células del estroma en reacción a la hipoxia o señales oncogénicas e inducen la producción de vasos sanguíneos y conductos linfáticos nuevos a través de los cuales las células tumorales llegan en metástasis a los ganglios linfáticos o a los tejidos.

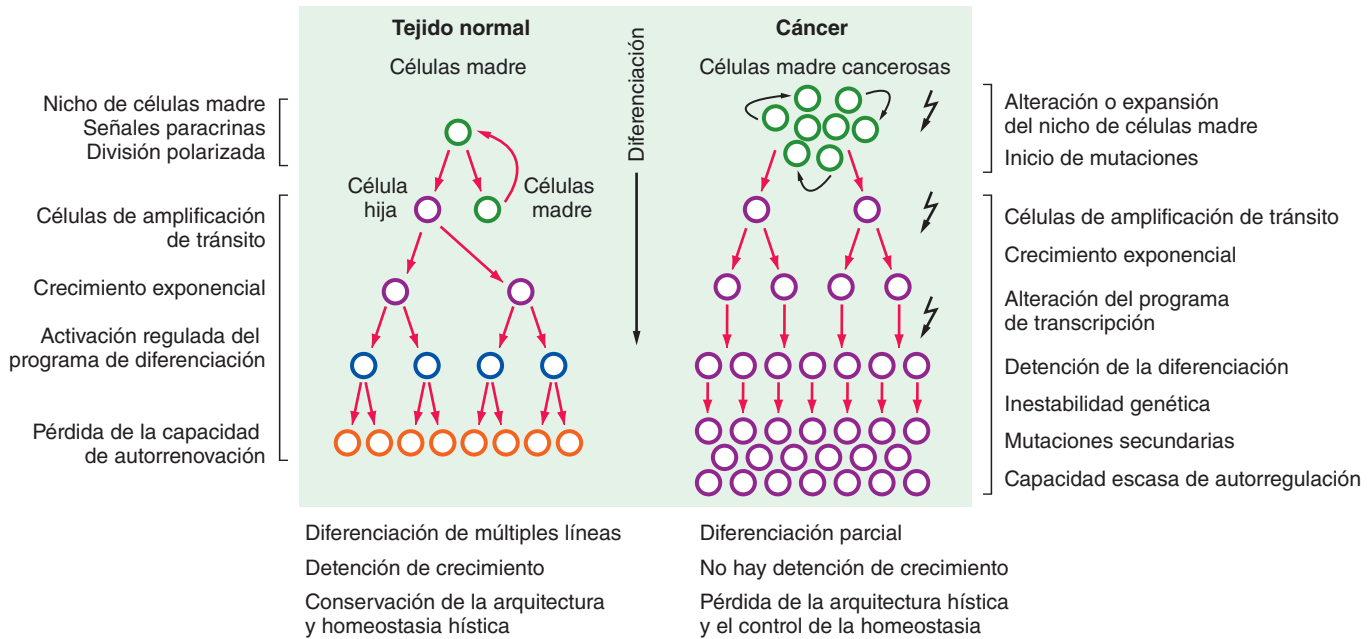
sito y la ineficacia de las vías de apoptosis (fig. 84-7). La lentitud en su paso por el ciclo, además de los elevados niveles de expresión de miembros de la familia antiapoptótica Bcl-2 y las bombas de salida de fármacos de la familia de MDR, hacen que las células madre cancerosas sean menos vulnerables a los antineoplásicos o a la radioterapia. La idea de que es imposible curar muchos cánceres de humanos está implícita en la hipótesis de células madre cancerosas, por el hecho de que los fármacos actuales no destruyen dichas células. Si fuera factible identificar y aislar a las células madre cancerosas, quizá se podrían diferenciar y modificar de manera selectiva las vías de señales aberrantes que las diferencian de las células madre hícticas normales.

**■ “ADICCIÓN” DE ONCOGENES Y MORTALIDAD DE SÍNTESIS**

Los conceptos de adicción de oncogenes y mortalidad de síntesis, han acelerado la obtención de nuevos fármacos con selectividad por vías de oncogenes y oncosupresoras. Como se expuso en párrafos anteriores y se muestra en la figura 84-3, las células cancerosas se vuelven fisiológicamente dependientes de vías de señales que contienen oncogenes activados; ello pudiera modificar la proliferación (p. ej., Ras mutadas, BRAF, superexpresión de Myc o activadas [tirosina cinasa]), supervivencia (sobrexpresión de Bcl-2 o NF- $\kappa$ B), metabolismo celular (como surge cuando intensifican HIF-1 $\alpha$  y Akt su dependencia de la glucólisis) y probablemente la angiogénesis (producción de VEGF, como en el caso

del cáncer de células renales). En estas situaciones, la inhibición dirigida de la vía pudiera ocasionar la destrucción específica de las células cancerosas. Sin embargo, ha sido mucho más difícil dirigirse a defectos en los genes oncosupresores porque el objetivo de la mutación a menudo ha sido eliminado. La identificación de genes que tienen una relación letal en la síntesis con las vías oncosupresoras, podría permitir la acción prefijada de proteínas que necesitan exclusivamente las células tumorales (fig. 84-3, panel B). Se han identificado ejemplos de lo anterior. Por ejemplo, la proteína oncosupresora de von Hippel-Lindau es inactivada en 60% de los cánceres de células renales y ello ha ocasionado sobreexpresión de HIF-1 $\alpha$  y la activación ulterior de genes en dirección 3' que estimulan la angiogénesis, la proliferación, la supervivencia y el metabolismo alterado de la glucosa. El mRNA de HIF-1 $\alpha$  tiene una terminación 5' compleja que necesita indirectamente de la actividad de mTOR (por medio de activación de p70S6K e inhibición de 4E-BP) para la traducción proteínica eficiente. Los inhibidores de mTOR bloquean la traducción de HIF-1 $\alpha$  y poseen notable actividad clínica en el cáncer de células renales. En este caso, mTOR muestra mortalidad en la síntesis, para la pérdida de VHL (fig. 84-3) y su inhibición causa destrucción selectiva de células cancerosas. Desde el punto de vista teórico aporta un marco conceptual para la práctica de detección genética que identifique otras combinaciones letales de síntesis en que participan genes oncosupresores conocidos y la obtención de nuevos fármacos terapéuticos con acción selectiva por vías dependientes.





**Figura 84-7** Las células madre cancerosas intervienen decisivamente en el desencadenamiento, progresión y resistencia a la terapia, de neoplasias malignas. En tejidos normales (izquierda) se conserva la homeostasia, gracias a la división asimétrica de células madre que permiten la aparición de una célula de descendencia que se diferenciará y otra célula que conservará el fondo común de células madre. Ello surge dentro de nichos muy específicos que son propios de cada tejido, como los que están en aposición íntima de los osteoblastos en la médula ósea o en la base de las criptas en el colon. En estos sitios, las señales paracrinas provenientes de células de estroma como los ligandos sónicos hedgehog o Notch, así como el aumento de la catenina  $\beta$  y telomerasa, permiten conservar las características de las células madre, de autorregeneración ilimitada y al mismo tiempo evitan la diferenciación o la muerte celular. Esta situación surge en parte por el aumento de Bmi-1, represor de transcripción y la inhibición de las vías de p16<sup>Ink4a</sup>/Arf y p53. Las células hijas salen de los nichos de células madre y se incorporan a una fase de proliferación (conocida como *células de amplificación de tránsito*), dentro de un número especificado de divisiones, durante las cuales se activa un programa de desarrollo que al final originará células totalmente diferenciadas que han perdido su potencial proliferativo. La regeneración celular es igual a la muerte celular y se conserva la homeostasia. En este sistema jerárquico solamente las células madre viven largo tiempo. Datos recientes han permitido plantear la hipótesis de que los cánceres poseen células madre que

integran una pequeña fracción de todas las células neoplásicas (0.001 a 1%). Dichas células comparten algunas características con las células madre normales, incluido un fenotipo indiferenciado, un potencial ilimitado de autorregeneración, capacidad de diferenciarse moderadamente; sin embargo, por las mutaciones que se inician (indicadas por las flechitas en forma de rayo) dejan de ser reguladas por estímulos ambientales. El fondo común de células madre cancerosas se expande y la descendencia en proliferación rápida, a pesar de mutaciones adicionales, puede alcanzar propiedades citoblásticas, si bien gran parte de la población tiene escasa capacidad de proliferación. Los programas de diferenciación son disfuncionales por la reprogramación de la secuencia de transcripción génica por medio de vías de señales oncogénicas. Dentro de la población cancerosa en amplificación de tránsito la inestabilidad genómica genera aneuploidía y heterogeneidad clonal al alcanzar las células el fenotipo maligno total, con capacidad metastásica. La hipótesis de células madre cancerosas ha motivado que se piense que las terapias antineoplásicas actuales pudieran ser eficaces para destruir la mayor parte de las células tumorales, pero no las células madre neoplásicas, lo que permite que se repita la proliferación en tumores que se manifiestan por recidiva de los mismos o progresión de la enfermedad. Se encuentran desarrollándose investigaciones para identificar las características moleculares peculiares de las células madre cancerosas que pudieran culminar en el ataque directo de ellas por parte de nuevos fármacos terapéuticos.

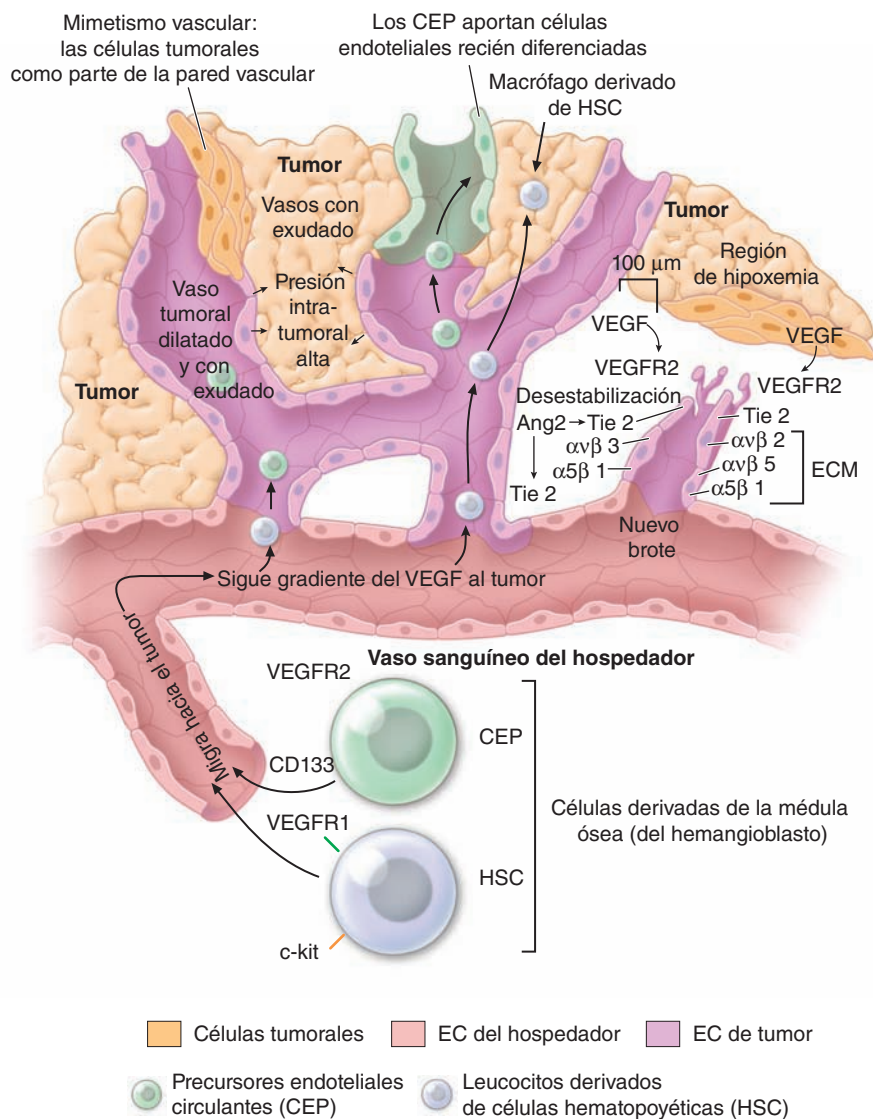
## ANGIOGÉNESIS TUMORAL

El crecimiento de los tumores primarios y metastásicos a un tamaño de más de algunos milímetros requiere el reclutamiento de vasos sanguíneos circunvecinos y células del endotelio vascular que respondan a sus necesidades metabólicas. El límite de difusión del oxígeno en los tejidos es cercano a 100 mm. Un elemento decisivo en el crecimiento de los tumores primarios y la formación de sitios metastásicos es la activación angiogénica: la capacidad del tumor de favorecer la formación de nuevos capilares a partir de los vasos preexistentes del hospedador. La activación angiogénica es una fase del desarrollo tumoral en la que el equilibrio dinámico entre los factores proangiogénicos y antiangiogénicos se inclinan a favor de la formación de vasos por los efectos del tumor sobre su medio inmediato. Los estímulos de la angiogénesis tumoral son la hipoxia, la inflamación y las lesiones genéticas de los oncogenes o los supresores tumorales que alteran la expresión génica de la célula tumoral. La angiogénesis consta de varios pasos que incluyen la estimulación de células endoteliales (EC, *endothelial cells*) por factores de crecimiento, la degradación de la matriz extracelular por proteasas, la proliferación de células endoteliales y la migración hacia el tumor, así como la formación final de nuevos conductos capilares.

Los vasos sanguíneos tumorales no son normales; tienen una estructura y un flujo sanguíneo caóticos. Debido a un desequilibrio de los reguladores angiogénicos, como el VEGF y las angiopoyetinas (véase más adelante en el presente capítulo), los vasos tumorales son tortuosos y

dilatados y presentan un diámetro irregular, ramificación excesiva y fistulas. El flujo sanguíneo tumoral es variable, con zonas de hipoxia y acidosis que llevan a la selección de variantes que son resistentes a la apoptosis inducida por la hipoxia (a menudo por pérdida de la expresión de p53). Las paredes de los vasos tumorales tienen múltiples orificios, uniones interendoteliales ensanchadas y una membrana basal discontinua o ausente; esto contribuye a la gran permeabilidad de tales vasos y junto con la falta de linfáticos intratumorales funcionales, produce hipertensión intersticial dentro del tumor (lo cual también interfiere con la llegada de fármacos al tumor; **figs. 84-8, 84-9 y 84-10**). Los vasos sanguíneos tumorales carecen de las células perivasculares, como pericitos y células de músculo liso, que normalmente regulan el control vasoactivo en respuesta a las necesidades metabólicas de los tejidos.

A diferencia de los vasos sanguíneos normales, el endotelio vascular de los vasos tumorales no es una capa homogénea de células endoteliales, sino que a menudo consiste en un mosaico de células endoteliales y células tumorales; al concepto de los conductos vasculares derivados de las células cancerosas, que pueden estar revestidos de ECM (matriz extracelular) secretada por las células tumorales, se denomina *mimetismo vascular*. No está claro si las células tumorales realmente forman los elementos estructurales de los conductos vasculares o si se trata de células tumorales en tránsito hacia el interior o el exterior del vaso. Sin embargo, lo primero está respaldado por la evidencia de que, en algunos cánceres colónicos humanos, las células tumorales pueden constituir hasta 15% de las paredes vasculares. Es poco probable que las células



**Figura 84-8** La angiogénesis tumoral es un proceso complejo en el que participan muchos tipos diferentes de células que deben proliferar, migrar, invadir y diferenciarse en respuesta a las señales del microambiente tumoral. Las células endoteliales (EC) forman brotes a partir de los vasos del hospedador en respuesta al VEGF, bFGF, Ang2 y otros estímulos proangiogénicos. La formación de brotes es estimulada por los VEGF/VEGFR2, Ang2/Tie-2 y las interacciones entre integrinas y la matriz extracelular (ECM). Los precusores endoteliales circulantes (CEP) derivados de la médula ósea migran hacia el tumor por reacción al VEGF y se diferencian en EC, mientras que las células madre hematopoyéticas se diferencian en leucocitos, inclui-

dos los macrófagos relacionados con el tumor, que secretan factores de crecimiento angiogénico y producen MMP que remodelan la matriz extracelular y liberan los factores de crecimiento unidos a ella. Las células tumorales por sí mismas pueden formar parte directamente de los conductos vasculares dentro de los tumores. El patrón de formación vascular es fortuito; los vasos aparecen tortuosos y dilatados, exudan líquido y se ramifican al azar. Esto da por resultado un flujo sanguíneo irregular dentro del tumor, con zonas de acidosis e hipoxia (que estimula la liberación de factores angiogénicos) y altas presiones intratumorales que inhiben la llegada de fármacos al sitio.

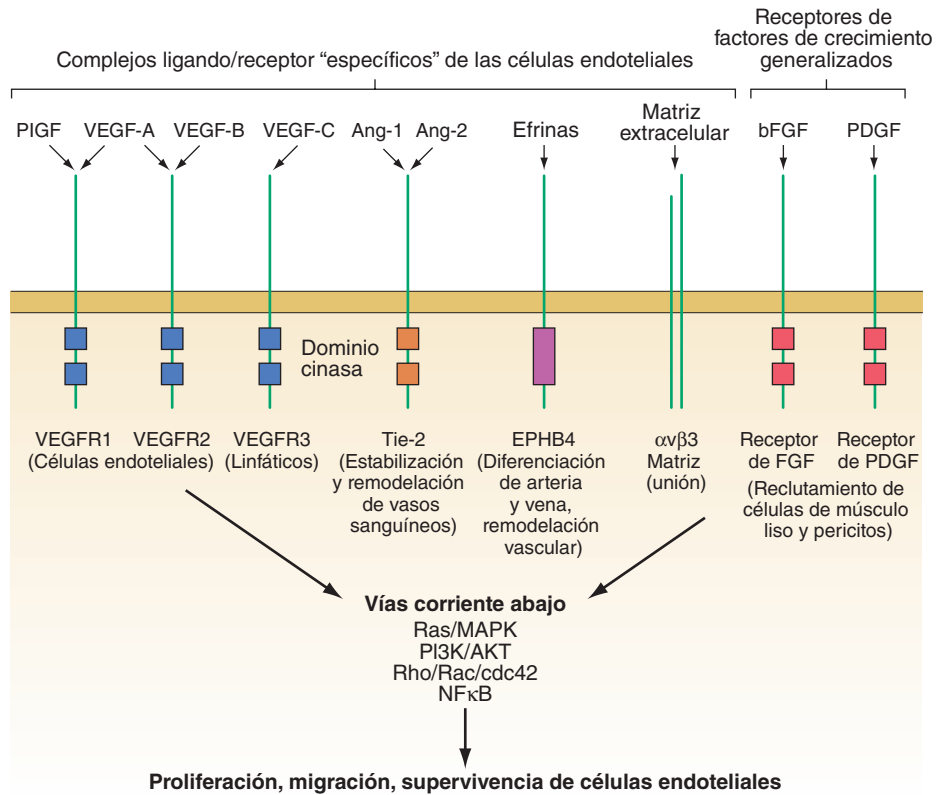
endoteliales de los vasos sanguíneos angiogénicos sean quiescentes como las encontradas en los vasos adultos, donde sólo 0.01% de las células endoteliales se encuentra en división. Durante la angiogénesis tumoral, estas células muestran un alto grado de proliferación y expresan diversas proteínas de membrana plasmática que son características del endotelio activado, como los receptores del factor de crecimiento y las moléculas de adhesión como las integrinas.

**MECANISMOS DE LA FORMACIÓN DE VASOS TUMORALES**

Los tumores utilizan diversos mecanismos para aumentar su vascularización y en cada caso trastornan los procesos angiogénicos normales para adecuarse a este propósito (fig. 84-8). Las células tumorales primarias o metastásicas a veces se originan cerca de los vasos sanguíneos del hospedador y crecen alrededor de ellos, parasitando los nutrientes al compartir la irrigación sanguínea local. Sin embargo, la mayor parte de los vasos sanguíneos se origina por medio del proceso del brote, en el que los tumores secretan moléculas angiogénicas tróficas, de las que la más potente es el VEGF, que inducen la proliferación y migración de las

células endoteliales del hospedador hacia el tumor. La formación de brotes en la angiogénesis normal y patógena está regulada por tres familias de RTK transmembranosas que se expresan en las células endoteliales y sus ligandos (VEGF, angiopoietinas, efrinas; fig. 84-9), que son producidos por las células tumorales, las células inflamatorias o las células del estroma en el microambiente del tumor.

Cuando se originan células tumorales en una zona avascular o forman metástasis en ella, crecen hasta alcanzar un tamaño limitado por la hipoxia y la privación de nutrientes. La hipoxia, un regulador decisivo de la angiogénesis tumoral, produce la inducción transcripcional del gen que codifica el VEGF por medio de un proceso que entraña estabilizar el HIF-1α, un factor de transcripción. En condiciones normales de oxígeno, las concentraciones de HIF-1α de la célula endotelial se mantienen en valores bajos por destrucción mediada por el proteasoma y regulada por una ligasa de la ubiquitina E3 codificada por el locus supresor tumoral de VHL. Sin embargo, en condiciones hipóxicas, la proteína HIF-1α no se hidroxila y no tiene lugar su asociación a VHL; por tanto, aumenta la concentración de HIF-1 y se induce a la formación de genes destinatarios como los del VEGF, la óxido nítrico sintasa (NOS, nitric



**Figura 84-9 Moléculas decisivas como determinantes de la biología de la célula endotelial.** El endotelio angiogénico expresa diversos receptores que no se encuentran en el endotelio en reposo. Éstos incluyen tirosinas cinasas receptoras (RTK) e integrinas que se unen a la matriz extracelular y median en la adhesión de las células endoteliales, la migración y la invasión. Las células endoteliales (EC) también expresan RTK (es decir, receptores de FGF y PDGF) que se encuentran en muchos

otros tipos de células. Las funciones críticas reguladas por las RTK activadas son la proliferación, la migración y la mayor supervivencia de las células endoteliales, así como la regulación del reclutamiento de células perivasculares y precursores endoteliales circulantes y células madre hematopoyéticas hacia el tumor. La señalización intracelular a través de las RTK específicas de la célula endotelial utiliza vías moleculares que pueden ser destinatarios para tratamientos antiangiogénicos en el futuro.

*oxide synthetase*) y la Ang2. La pérdida de los genes *VHL*, como ocurre en los carcinomas de células renales familiares esporádicos, también produce la estabilización del HIF-1 $\alpha$  y la inducción del VEGF. La mayor parte de los tumores tiene regiones hipóxicas por flujo sanguíneo deficiente y las células tumorales en estas zonas se tiñen positivamente para la expresión de HIF-1 $\alpha$ ; en los cánceres renales con delección de *VHL*, todas las células tumorales expresan altas concentraciones de HIF-1 $\alpha$  y la angiogénesis inducida por VEGF lleva a una alta densidad microvascular.

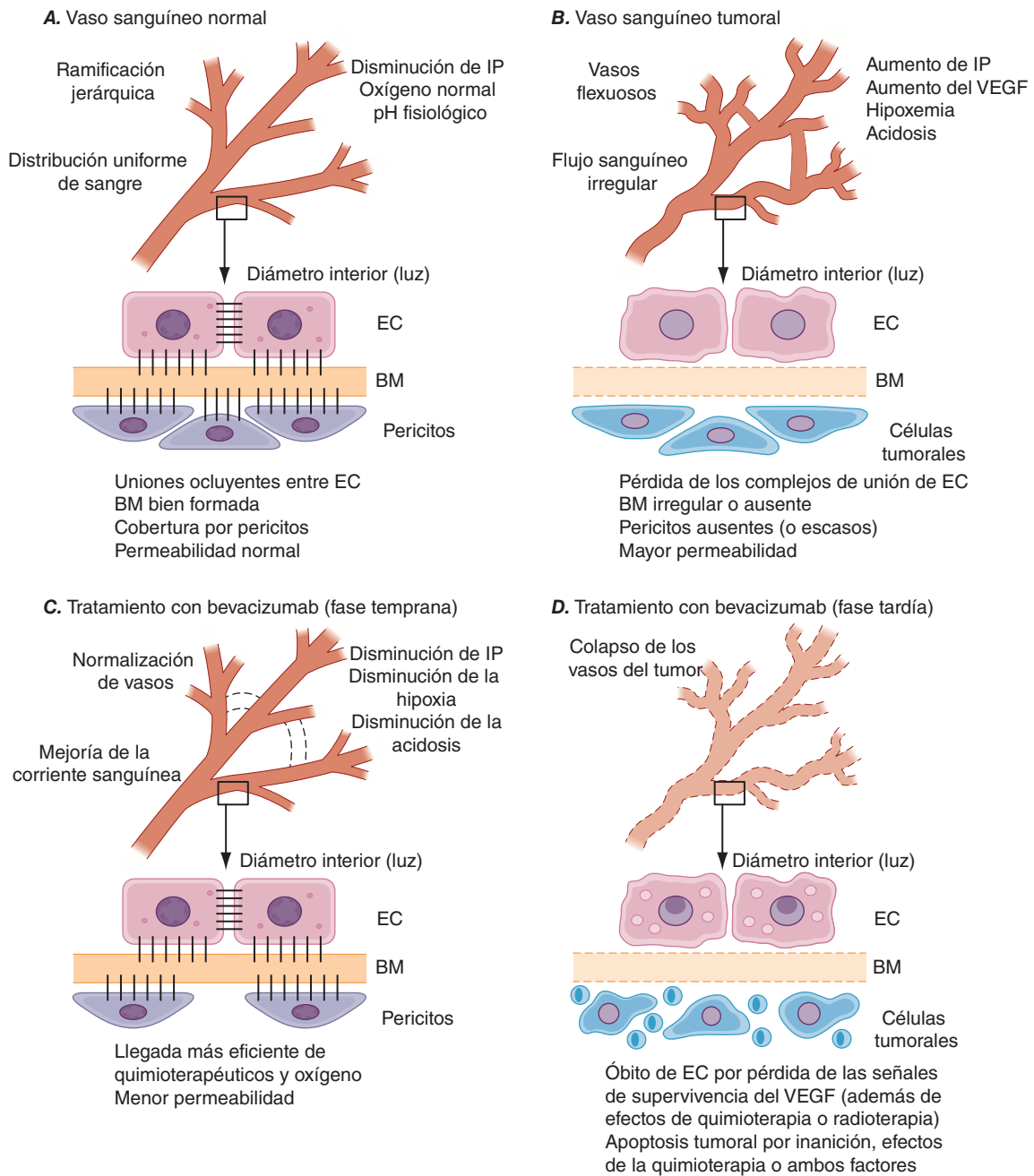
El VEGF y sus receptores son necesarios para la vasculogénesis (la formación *de novo* de vasos sanguíneos a partir de células endoteliales en diferenciación, como ocurre durante el desarrollo embrionario) y la angiogénesis bajo procesos normales (cicatrización de heridas, formación del cuerpo lúteo) y patológicas (angiogénesis tumoral, trastornos inflamatorios como la artritis reumatoide). El VEGF-A es una glucoproteína fijadora de heparina que tiene por lo menos cuatro isozimas (variantes de empalme) que regulan la formación de vasos sanguíneos al unirse a las RTK VEGFR1 y VEGFR2, que se expresan en todas las células endoteliales al igual que en un subgrupo de células hematopoyéticas (fig. 84-8). El VEGFR2 regula la proliferación, migración y supervivencia de la célula endotelial, en tanto que el VEGFR1 puede actuar como antagonista de R1 en las células endoteliales, aunque probablemente también sea importante para la diferenciación angioblástica durante la embriogénesis. Los vasos tumorales parecen depender más que las EC normales de la señalización de los VEGFR para su crecimiento y supervivencia. Si bien la señalización del VEGF es un inductor crítico de la angiogénesis, se trata de un proceso complejo regulado por vías de señalización adicionales (fig. 84-9). La angiopoyetina Ang1, producida por las células del estroma, se une a la RTK de la célula endotelial Tie-2 y promueve la interacción de las células endoteliales con la matriz extracelular y las células perivasculares, como los pericitos y las células de músculo liso, para formar vasos sanguíneos con uniones estrechas, sin fugas vasculares. El PDGF y el factor básico de crecimiento de los fibro-

blastos (bFGF, *basic fibroblast growth factor*) ayudan a reclutar estas células perivasculares. Se requiere Ang1 para mantener la quiescencia y la estabilidad de los vasos sanguíneos maduros y prevenir la permeabilidad vascular normalmente inducida por el VEGF y las citocinas inflamatorias.

Para que el VEGF derivado de la célula tumoral inicie la formación de brotes en los vasos del hospedador, debe perturbarse la estabilidad conferida por la vía de la Ang1/Tie2; esto ocurre por la secreción de Ang2 por las células endoteliales que están experimentando una remodelación activa. La Ang2 se une a la Tie2 y es un inhibidor competitivo de la acción de Ang1: bajo la influencia de la Ang2, los vasos sanguíneos preexistentes se vuelven más reactivos a las señales de remodelación, con menor adherencia de las células endoteliales al estroma y a las células perivasculares cercanas y más reactividad al VEGF. Por tanto, se necesita Ang2 en las primeras etapas de la angiogénesis tumoral para la desestabilización de la vasculatura, al volver a las células endoteliales del hospedador más sensibles a las señales angiogénicas. Como las células endoteliales del tumor son bloqueadas por Ang2, no hay estabilización por la interacción de Ang1/Tie2 y los vasos sanguíneos tumorales tienen fugas vasculares, siendo insuficiente la unión entre sus células endoteliales y el estroma subyacente. Las células endoteliales tumorales que forman brotes expresan altas concentraciones de la proteína transmembrana efrina-B2 y su receptor, la RTK EPH, cuya señalización parece operar con las angiopoyetinas al remodelarse los vasos. Durante la embriogénesis, los receptores EPH se expresan en el endotelio de los vasos venosos primordiales, en tanto que el ligando transmembranoso efrina-B2 es expresado por las células de las arterias primordiales; esta expresión recíproca puede regular la diferenciación y la distribución de la vasculatura.

Diversas moléculas del hospedador expresadas de manera ubicua desempeñan funciones decisivas en la angiogénesis normal y patológica. Las citocinas proangiogénicas, las quimiocinas y los factores de crecimiento secretados por las células del estroma o las células inflamatorias contribuyen de manera importante a la neovascularización, como es el





**Figura 84-10 Normalización de los vasos en la neoplasia por inhibición de las señales del VEGF.** **A.** Los vasos sanguíneos en tejidos normales tienen un perfil regular en su ramificación, en la cual se lleva sangre a tejidos en una forma que es eficiente en cuanto a espacio y tiempo, para cubrir las necesidades metabólicas de estos tejidos (porción superior). A nivel microscópico se conservan entre las células endoteliales (EC) las uniones herméticas, que muestran adherencia a una membrana basal (BM, *basement membrane*) gruesa y de distribución uniforme. Los pericitos forman una capa envolvente que aporta señales tróficas a las EC y conserva el tono adecuado de los vasos. La permeabilidad vascular es regulada, es poca la presión del líquido intersticial y la tensión de oxígeno y sus pH son fisiológicos. **B.** Los tumores poseen vasos anormales con ramificaciones flexuosas y dilatadas, ramas irregulares de interconexión que originan la desigualdad del flujo sanguíneo con zonas de hipoxia y acidosis. Este entorno difícil genera selectivamente problemas genéticos que originan variantes tumorales resistentes, como serían las que han perdido p53. Los valores altos del VEGF (secretado por células tumorales) anulan la comunicación de las uniones de nexos, las ocluyentes entre EC, por medio de la fosforilación de proteínas regulada por src, como conexina 43, zónula ocludens 1, VE-caderina y cateninas  $\alpha$  y  $\beta$  o ambas. Los vasos de la neoplasia poseen BM irregular y fina y son escasos o no se detectan pericitos. En conjunto, estas anomalías moleculares hacen que los

vasos sean permeables a macromoléculas del suero y ello permite que haya una elevada presión intersticial en el tumor, que impide la llegada de fármacos a las células neoplásicas; esta situación se empeora por la unión y activación de plaquetas en sitios de BM expuesta, que libera el VEGF almacenada y forma coágulos en los vasos muy finos y así crea mayor anormalidad en el flujo de sangre y con ello regiones de hipoxia. **C.** En modelos experimentales, la administración de bevacizumab o anticuerpos bloqueadores contra VEGFR2 origina cambios en los vasos de la neoplasia, situación que ha sido llamada *normalización de vasos*. En la primera semana de tratamiento los vasos anormales son eliminados o seccionados (líneas de guiones) y queda una distribución de ramificación más normal. La EC recupera parcialmente propiedades como las uniones intercelulares, la adherencia a una BM más normal y la cubierta o protección de pericitos. Estos cambios hacen que disminuya la permeabilidad vascular y la presión intersticial y aumente en forma transitoria la corriente de sangre al interior del tumor. Hay que destacar que en los modelos murinos, este periodo de normalización dura sólo cinco a seis días. **D.** Después de que continúa la terapia contra los VEGF/VEGFR (combinada con quimioterapia o radioterapia), mueren las EC, de tal forma que hay muerte de células tumorales (por efectos directos del quimioterapéutico o por falta de sangre).

caso del bFGF, del factor de crecimiento transformador  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ , *transforming growth factor alpha*) del TNF- $\alpha$  y de la IL-8. A diferencia del endotelio normal, el endotelio angiogénico sobreexpresa algunos miembros de la familia de integrinas formada por las proteínas fijadoras de la matriz extracelular, que median en la adherencia de las células endoteliales, la migración y la supervivencia. Específicamente, la expresión de las integrinas  $\alpha_v\beta_3$ ,  $\alpha_v\beta_5$  y  $\alpha_5\beta_1$  media en la formación de brotes y en la migración de las células endoteliales y es necesaria para la angiogénesis inducida por los VEGF y bFGF, los que, a su vez, pueden aumentar la expresión de integrinas en la célula endotelial. La integrina  $\alpha_v\beta_3$  se une físicamente, tiene relación con VEGFR2 en la membrana plasmática y promueve la transducción de señales desde cada receptor para promover la proliferación de células endoteliales (por las vías de la cinasa de adhesión focal, de la src, de la PI3K y otras) y la supervivencia (por inhibición de p53 y aumento de la expresión de Bcl-2 en relación con Bax). Además, la  $\alpha_v\beta_3$  forma complejos en la superficie celular con las metaloproteinasas de la matriz (MMP, *matrix metalloproteinases*), proteasas que requieren cinc y que desdoblan las proteínas de la matriz extracelular, lo que lleva a una mayor migración de las células endoteliales y a la liberación de factores de crecimiento fijadores de heparina, como el VEGF y el bFGF. Las moléculas de adhesión de la célula endotelial pueden regularse al alza (es decir, por el VEGF o el TNF- $\alpha$ ) o a la baja (por el TGF- $\alpha$ ); esto, junto con el flujo sanguíneo caótico, explica la interacción deficiente que se produce entre los leucocitos y el endotelio en los vasos sanguíneos tumorales y ayuda a las células tumorales a evitar la vigilancia inmunitaria.

Ciertas células que derivan de los progenitores hematopoyéticos de la médula ósea del hospedador contribuyen a la angiogénesis tumoral en un proceso vinculado con la secreción del VEGF y del PlGF (factor de crecimiento derivado de la placenta [*placenta derived growth factor*]) por las células tumorales y su estroma circundante. El VEGF promueve la movilización y el reclutamiento de precursores de células endoteliales circulantes (CEP, *circulating endothelial cell precursors*) y células madre hematopoyéticas (HSC, *hematopoietic stem cells*) hacia los tumores, donde se encuentran simultáneamente y parecen cooperar en la formación de nuevos vasos. Los CEP expresan VEGFR2, en tanto que las HSC expresan VEGFR1, un receptor, o VEGF y PlGF. Tanto los CEP como las HSC derivan de un precursor común, el hemangioblasto. Se piensa que los precursores de células endoteliales se diferencian en células endoteliales, mientras que la participación de las células derivadas de las HSC (como los macrófagos vinculados al tumor) quizá consista en secretar los factores angiogénicos que se necesitan para la formación de brotes, la estabilización de las células endoteliales (VEGF, bFGF, angiopoyetinas) y la activación de las MMP, dando lugar a una remodelación de la matriz extracelular y a la liberación de factores de crecimiento. En los modelos tumorales de ratones y los cánceres humanos puede detectarse en la circulación sanguínea un mayor número de CEP y subgrupos de HSC que expresan VEGFR, lo que se correlaciona con mayores concentraciones del VEGF en suero. Aún se desconoce si las concentraciones de estas células tienen valor pronóstico o si los cambios durante el tratamiento se correlacionan con la inhibición de la angiogénesis tumoral. Tampoco se sabe si los precursores de células endoteliales circulantes y las células madre hematopoyéticas que expresan el VEGFR1 son necesarios para conservar la integridad a largo plazo de los vasos tumorales establecidos.

También existen vasos linfáticos dentro de los tumores. El desarrollo de linfáticos tumorales se relaciona con la expresión del VEGFR3 y de sus ligandos VEGF-C y VEGF-D. Aún no se establece la participación de estos vasos en las metástasis de células tumorales hacia los ganglios linfáticos regionales, ya que, como se mencionó antes, las presiones intersticiales dentro de los tumores son altas y la mayor parte de los vasos linfáticos existen en un estado colapsado y no funcional. Sin embargo, los valores del VEGF-C se correlacionan de manera significativa con las metástasis a ganglios linfáticos regionales en cánceres de pulmón, de próstata y colorrectales.

## ■ TRATAMIENTO ANTIANGIÓGENICO

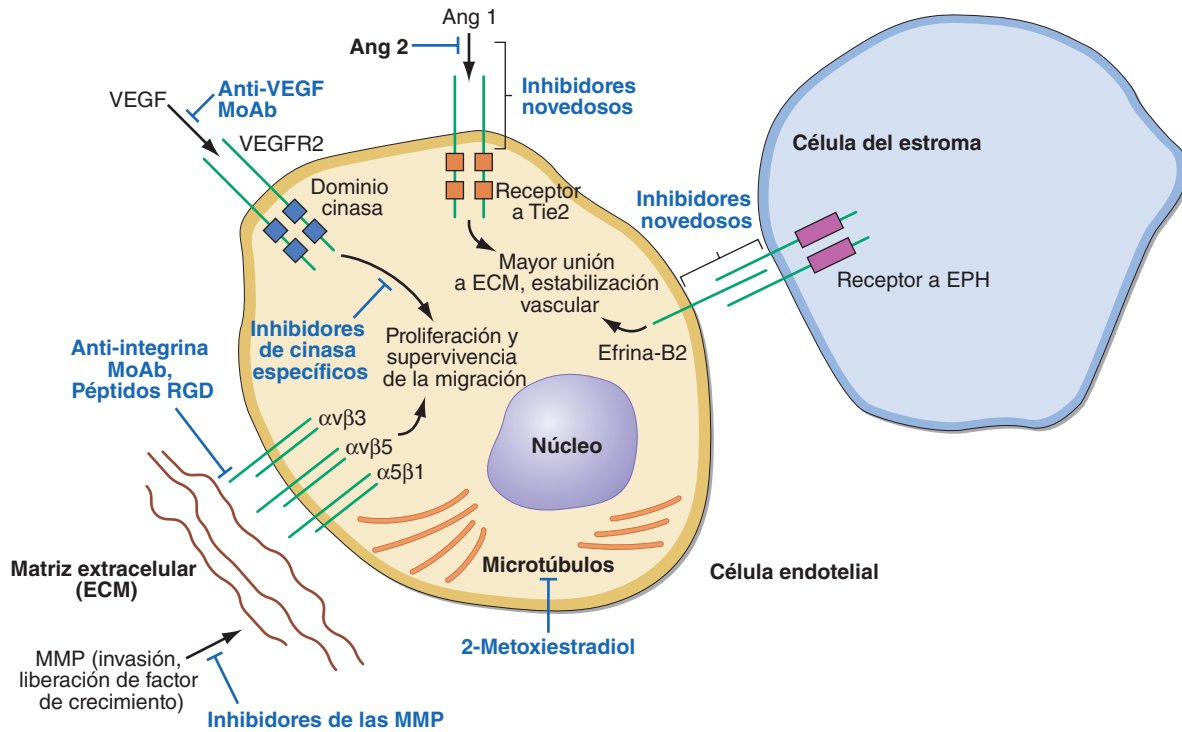
Las células endoteliales que forman parte de la vasculatura del tumor son genéticamente estables y no comparten las alteraciones genéticas de las células tumorales; por consiguiente, las vías de apoptosis de las células endoteliales se hallan intactas. Cada célula endotelial de un vaso

tumoral ayuda a nutrir a muchas células tumorales y si bien la angiogénesis tumoral puede ser impulsada por diversos estímulos proangiogénicos exógenos, los datos experimentales indican que el bloqueo de un solo factor de crecimiento (p. ej., el VEGF) puede inhibir el crecimiento vascular inducido por el tumor. Los inhibidores de la angiogénesis funcionan al actuar de manera específica sobre las vías moleculares que intervienen en forma decisiva en la proliferación, migración o supervivencia de la célula endotelial, muchas de las cuales son propias del endotelio activado en los tumores. La inhibición del factor de crecimiento y de las vías de señalización dependientes de la adhesión puede inducir a la apoptosis de la célula endotelial, inhibiendo al mismo tiempo el crecimiento del tumor. Los diferentes tipos de tumores utilizan distintos mecanismos moleculares para activar el interruptor angiogénico. Por lo tanto, es poco probable que una sola estrategia antiangiogénica sea aplicable a todos los cánceres de humanos; más bien se necesitarán fármacos diversos y cada uno reaccionará a programas diferentes de angiogénesis que son propias de diferentes cánceres.

Parece que bevacizumab, un anticuerpo contra el VEGF, potencia los efectos de muchos tipos distintos de regímenes quimioterapéuticos activos usados para varios tipos distintos de tumores. Carece de actividad antitumoral contra un agente particular y su estrategia, el inundar el VEGF producido localmente después de la administración sistémica, no parece tan eficaz como un tratamiento que interfiera con el receptor para VEGF en las células blanco. Al parecer, bevacizumab aumenta los efectos antitumorales de la quimioterapia en el cáncer colónico; se encuentran en proceso pruebas adicionales con otros tipos de tumores.

El bevacizumab se administra por vía intravenosa (IV) cada dos a tres semanas (su semivida es de unos 20 días) y en términos generales, se tolera de manera satisfactoria. Se ha detectado hipertensión en muchos estudios que usan inhibidores de receptores del VEGF, pero solamente 10% de los pacientes necesitó la administración de antihipertensivos y raras veces el problema obligó a interrumpir la terapia. Un mecanismo de la hipertensión pudiera ser la disminución en la producción de óxido nítrico por los vasos, inducida por bevacizumab, por lo cual surge vasoconstricción e hipertensión arterial. Algunos efectos adversos graves pero poco comunes del bevacizumab son el mayor riesgo de fenómenos tromboembólicos arteriales, que incluyen apoplejía e infarto del miocardio, por lo común en sujetos mayores de 65 años con antecedentes de enfermedad cardiovascular. En personas con cáncer epidermoide de pulmón y en grandes tumores centrales cerca de los grandes vasos del mediastino, hubo un mayor peligro de hemorragia. La cavitación del tumor con rotura de vasos y hemoptisis masiva hizo que se excluyera a quienes tenían cánceres epidermoides, del plan a base de bevacizumab. Este efecto adverso que podría ser letal, en realidad quizá refleje una mayor actividad de este fármaco además del quimioterapéutico contra los cánceres epidermoides. Otras complicaciones graves incluyen perforaciones intestinales que se han observado en 1 a 3% de los pacientes (más bien en sujetos con cánceres de colon y de ovario).

La experiencia acumulada con el bevacizumab sugiere que la inhibición de la vía del VEGF asumirá mayor eficacia si se combina con fármacos que ataquen directamente las células tumorales; ello quizá es lo que también suceda en la obtención de inhibidores de moléculas pequeñas (SMI, *small-molecule inhibitors*) que actúan en la actividad de receptor del VEGF de tirosina cinasa pero que también muestran actividad inhibitoria contra otras cinasas expresadas por células tumorales y que son importantes para su proliferación y supervivencia. El sunitinib, aprobado por la FDA para tratar GIST (véase antes y el cuadro 84-2), muestra actividad dirigida contra receptores de c-Kit mutante, pero también actúa en los VEGFR y PDGFR y ha demostrado notable actividad antitumoral con RCC metastásico, probablemente con base en su actividad antiangiogénica. En forma semejante, el sorafenib, obtenido originalmente como inhibidor de cinasa de Raf pero con actividad potente contra receptores de los VEGF y PDGF, prolonga la supervivencia sin progresión de la enfermedad en el caso de RCC. Por esto, los fármacos cuya acción se dirige contra la angiogénesis y las vías de señales específicas, pudieran tener mayor eficacia contra cánceres de muy diversos tipos. Un hecho restrictivo en tal sentido es que RCC y GIST dependen fuertemente de vías de señalización únicas (VEGF y c-Kit, respectivamente), en tanto que muchos tumores sólidos utilizan diversas vías de proliferación y supervivencia interconectadas, que son redundantes y que posiblemente no sean modificadas por un solo fármaco.



**Figura 84-11** Los conocimientos de los fenómenos moleculares que rigen la angiogénesis del tumor han permitido plantear estrategias terapéuticas para bloquear la formación de vasos sanguíneos en su interior. En el texto se han descrito los buenos resultados del destino de fármacos hacia el VEGF. Otras vías de tirosina cinasa con citoespecificidad del receptor en células endoteliales (como angio-poyetina/Tie2 y efrina/EPH) quizá sean sitios de acción de fármacos en el futuro. Para la supervivencia de EC se necesita la ligadura de  $\alpha_v\beta_3$  integrina. Las integrinas también son necesarias para la migración de EC y son reguladoras importantes de la actividad de metaloproteinas de la matriz (MMP) que modula el desplazamiento de EC durante todo el ECM y también la liberación de factores de crecimiento relacionados. La acción preferencial hacia las integrinas incluye la aparición de anticuerpos de bloqueo, inhibidores péptidos pequeños de las señales provenientes de integrina y péptidos que contienen arg-gly-asp que evitan la unión de integrina:ECM. Los pépti-

dos provenientes de proteínas normales, obtenidos por separación proteolítica, incluidas la endostatina y la tumstatina, inhiben la angiogénesis por mecanismos que incluyen la interferencia con la función de integrinas. Las vías de transducción de señales disreguladas por células tumorales regulan de manera indirecta la función de EC. La inhibición de receptores de la familia de ECF, cuya actividad de señales es plusregulada en diversos cánceres de humanos (como los de mama, colon y pulmón) originan menor regulación (disminución en la cantidad) del VEGF e IL-8 en tanto que aumenta la expresión de la trombospodina 1, proteína antiangiogénica. Las vías de cinasa de Ras/MAPK, PI3K/Akt y Src constituyen objetivos antineoplásicos importantes que también regulan la proliferación y la supervivencia de EC de origen tumoral. El descubrimiento de que la EC de tejidos normales expresa "adresinas vasculares" histo específicas en su superficie sugiere que sería posible orientarse preferentemente a subgrupos específicos de células endoteliales.

El éxito de los fármacos contra la angiogénesis tumoral ha permitido que aumente el entusiasmo por la obtención de fármacos destinados contra otros aspectos del proceso angiogénico; algunas de estas estrategias terapéuticas se incluyen en la **figura 84-11**.

**RESUMEN**

La explosión de información sobre la biología de las células neoplásicas, metástasis y angiogénesis ha dado paso a una nueva era de tratamiento racional dirigido para el cáncer. Además, ha quedado claro que pueden utilizarse factores moleculares específicos detectados en tumores individuales (mutaciones génicas específicas, perfiles de expresión génica, expresión de micro-RNA) para ajustar el tratamiento y maximizar los efectos antineoplásicos.

**AGRADECIMIENTO**

Robert G. Fenton contribuyó a este capítulo en ediciones previas y se incluyó material importante de aquellos capítulos anteriores.

**LECTURAS ADICIONALES**

BILD AH et al: Oncogenic pathway signatures in human cancers as a guide to targeted therapies. Nature 439:353, 2006

BROUGH R et al: Searching for synthetic lethality in cancer. Curr Opin Genet Dev 21:34, 2011  
 DAI Y, GRANT S: Targeting multiple arms of the apoptotic regulatory machinery. Cancer Res 67:2908, 2007  
 FINKEL T et al: The common biology of cancer and ageing. Nature 448:767, 2007  
 FLAHERTY KT et al: Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. N Engl J Med 363:809, 2010  
 HUBER MA et al: Molecular requirements for epithelial-mesenchymal transition during tumor progression. Curr Opin Cell Biol 17:548, 2005  
 NANA-SINKAM SP, CROCE CM: MicroRNA in chronic lymphocytic leukemia: Transitioning from laboratory-based investigation to clinical application. Cancer Genet Cytogenet 203:127, 2010  
 PANARES RL, GARCIA AA: Bevacizumab in the management of solid tumors. Expert Rev Anticancer Ther 7:434, 2007  
 SHARMA SV et al: Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. Nat Rev Cancer 7:169, 2007  
 SHERBENOU DW, DRUCKER BJ: Applying the discovery of the Philadelphia chromosome. J Clin Invest 117:2068, 2007  
 VOUSDEN KH, LANE DP: p53 in health and disease. Nat Rev Mol Cell Biol 8:275, 2007



# CAPÍTULO 85

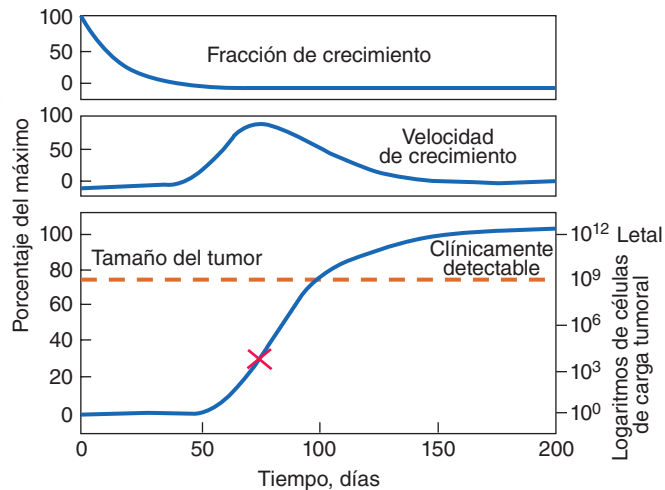
## Principios del tratamiento del cáncer

Edward A. Sausville  
Dan L. Longo

El objetivo primario del tratamiento del cáncer es erradicar la enfermedad. Si este objetivo no puede lograrse, el tratamiento se enfoca en la paliación, disminución de los síntomas y conservación de la calidad de vida al tiempo que se intenta prolongarla. El aforismo *primum non nocere* (ante todo, no hacer daño) no es necesariamente el principio que rige el tratamiento del cáncer. Cuando es posible curarlo, el cáncer puede tratarse pese a la certidumbre de efectos tóxicos graves y probablemente letales. Todo tratamiento del cáncer conlleva posible daño y es probable que su aplicación produzca efectos tóxicos sin ningún beneficio. El índice terapéutico de muchas intervenciones es muy estrecho y la mayor parte de los tratamientos se administra hasta el grado de ocasionar estados tóxicos. En cambio, cuando el objetivo clínico es la paliación, la atención cuidadosa a la reducción de la toxicidad de los tratamientos potencialmente tóxicos se vuelve una meta importante. Sea cual sea el escenario clínico, el principio que guía el tratamiento del cáncer será siempre *primum succurrere*, “primero ayudar”. Los procedimientos quirúrgicos radicales, la radioterapia hiperfraccionada de campo amplio, la quimioterapia en dosis altas y las dosis máximas tolerables de citocinas como la interleucina (IL) 2 se utilizan en ciertos contextos en los que 100% de los pacientes presentará toxicidad y efectos secundarios derivados de la intervención y sólo una fracción de los pacientes experimentará efectos beneficiosos a consecuencia de ésta. Uno de los desafíos del tratamiento es utilizar las diversas modalidades de tratamiento solas y en combinación, a fin de elevar las posibilidades de beneficio para el paciente.

Los tratamientos del cáncer se dividen en cuatro grupos principales: cirugía, radioterapia (incluida terapéutica fotodinámica), quimioterapia (incluidos hormonoterapia y tratamiento molecular) y bioterapia (incluidas inmunoterapia y genoterapia). Tales modalidades se usan a menudo en combinación y los fármacos que pertenecen a una categoría actúan por diversos mecanismos. Por ejemplo, la quimioterapia del cáncer puede inducir diferenciación, mientras los anticuerpos (una forma de inmunoterapia) pueden utilizarse para administrar radioterapia. La cirugía y la radioterapia se consideran tratamientos locales, aunque sus efectos pueden influir en el comportamiento tumoral en lugares distantes. La quimioterapia y la bioterapia suelen ser tratamientos sistémicos. La *oncología* (estudio de los tumores que incluye las modalidades terapéuticas) es un esfuerzo multidisciplinario que abarca campos de experiencia relacionados con cirugía, radioterapia y medicina interna. El tratamiento de pacientes con cánceres hematológicos suele ser aplicado de manera conjunta por hematólogos y oncólogos médicos.

El cáncer actúa en muchos sentidos como un órgano que intenta regular su propio crecimiento. Sin embargo, los cánceres no han establecido un límite apropiado respecto a cuánto crecimiento se debe permitir. Los órganos normales y los cánceres comparten la propiedad de 1) tener una población de células en ciclo y en renovación constante y 2) una población de células que no se encuentra en ciclo. En los cánceres, las células que no se están dividiendo son heterogéneas; algunas han experimentado demasiado daño desde el punto de vista genético como para poder replicarse, pero tienen defectos en sus vías de muerte celular que les permiten sobrevivir. Algunas necesitan ávidamente nutrientes y oxígeno; y otras se encuentran fuera de ciclo de forma reversible y están en espera de ser seleccionadas para incorporarse de nuevo al ciclo y expandirse cuando sea necesario (esto es, detención reversible de la proliferación). Es poco probable que las células gravemente dañadas o con gran necesidad de nutrientes maten al paciente. El problema radica en que las células que se encuentran reversiblemente fuera de ciclo son capaces de reponer las células tumorales eliminadas físicamente o lesionadas por



**Figura 85-1** Modelo de crecimiento tumoral de tipo Gompertz. La fracción de crecimiento de un tumor disminuye exponencialmente con el tiempo (*arriba*). La velocidad de crecimiento de un tumor alcanza el máximo antes de que sea detectable en clínica (*centro*). El tamaño del tumor aumenta lentamente, atraviesa una fase exponencial y se ralentiza de nuevo al alcanzar el tamaño al cual son posibles la limitación de nutrientes o la acción de influencias regulatorias del hospedador o del propio tumor. La velocidad máxima de crecimiento ocurre en  $1/e$ , el punto en el que el tumor tiene cerca de 37% de su tamaño máximo (*indicado con una X*). El tumor se hace detectable con una carga aproximada de  $10^9$  (1 cm<sup>3</sup>) y mata al paciente con una carga tumoral de alrededor de  $10^{12}$  (1 kg). Los esfuerzos destinados a tratar el tumor y reducir su tamaño pueden provocar un aumento de la fracción de crecimiento y de la velocidad de crecimiento.

medio de radiación y quimioterapia. Esto incluye a las *células madre cancerosas*, cuyas características están en fase de estudio. Esta fracción de citoblastos pudiera definir nuevos puntos de acción en los tratamientos que retarden su capacidad de reincorporarse al ciclo celular.

Los tumores siguen una curva de crecimiento de tipo Gompertz (**fig. 85-1**); la fracción de crecimiento de una neoplasia comienza en 100% con la primera célula transformada y se reduce exponencialmente con el tiempo hasta que para el momento del diagnóstico, a una carga tumoral de 1 a  $5 \times 10^9$  células tumorales, la fracción de crecimiento suele ser de 1 a 4%. Por tanto, realmente puede ocurrir una velocidad de crecimiento máxima antes de que se pueda detectar el tumor. Un aspecto decisivo de la invasividad de un tumor es la capacidad para estimular el desarrollo de un nuevo estroma de sustento por medio de angiogénesis y producción de proteasas que permiten la invasión a través de las membranas basales y las barreras de tejido normal (**cap. 84**). Algunos mecanismos celulares específicos favorecen la entrada o la salida de las células tumorales del ciclo celular. Por ejemplo, cuando recidiva un tumor después de la intervención quirúrgica o la quimioterapia, su crecimiento con frecuencia está acelerado y la fracción de crecimiento del tumor se encuentra aumentada. Este patrón es similar al que se observa en los órganos en regeneración. La resección parcial del hígado provoca el reclutamiento de células en el ciclo celular, de modo que se reponen el volumen de hígado reseñado. De igual forma, la médula ósea dañada por la quimioterapia aumenta su crecimiento para reponer las células destruidas por los fármacos quimioterapéuticos. No obstante, el cáncer no reconoce un límite a su expansión. La gammopatía monoclonal de significado incierto puede ser un ejemplo de una neoplasia clonal con características intrínsecas que detiene su crecimiento antes de alcanzar una carga tumoral letal. En una fracción de pacientes con este trastorno se desarrolla un mieloma múltiple letal, pero es probable que esto ocurra por acumulación de lesiones genéticas adicionales. La dilucidación de los mecanismos que regulan este comportamiento similar al de los órganos puede proporcionar claves adicionales sobre el control y el tratamiento del cáncer.

### PRINCIPIOS DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA

La cirugía se utiliza para la prevención, diagnóstico, estadificación, tratamiento (de la enfermedad circunscrita y metastásica), paliación y rehabilitación del cáncer.

## ■ PROFILAXIS

El cáncer puede prevenirse por medio de cirugía en personas que se someten a resección de lesiones premalignas (p. ej., lesiones premalignas de piel, colon y cuello uterino) y en las que tienen un riesgo superior al normal de padecer un cáncer a consecuencia de una enfermedad subyacente (colectomía en la afección pancolónica de la colitis ulcerosa), la presencia de lesiones genéticas (colectomía por poliposis familiar, tiroidectomía para neoplasia endocrina múltiple de tipo 2, mastectomía u ooforectomía bilateral para cáncer de mama o de ovario familiar) o una anomalía del desarrollo (orquidectomía en los pacientes con testículos no descendidos). En algunos casos, la cirugía profiláctica es más radical que las técnicas quirúrgicas empleadas para el tratamiento de un cáncer que ya se ha desarrollado. La valoración del riesgo implica varios factores y debe realizarse con cuidado antes de aconsejar al paciente que se someta a un procedimiento importante. Para la prevención del cáncer de mama, muchos expertos utilizan como umbral 20% de riesgo de desarrollar cáncer de mama durante los siguientes cinco años. Sin embargo, los miedos del paciente son un aspecto crucial para decidir quiénes son elegibles para la cirugía de prevención del cáncer. El asesoramiento y la formación pueden no ser suficientes para eliminar los temores de alguien que ha perdido a familiares cercanos a consecuencia de una neoplasia maligna.

## ■ DIAGNÓSTICO

El principio fundamental en el diagnóstico oncológico es obtener la mayor cantidad de tejido con alguna técnica segura. Dada la heterogeneidad de las neoplasias, los patólogos pueden formular mejor el diagnóstico si cuentan con más tejido para examinar. Además de realizar una inspección del tumor con el microscopio óptico para valorar el patrón de crecimiento, el grado de atipia celular, la invasividad y las características morfológicas que ayudan a establecer el diagnóstico diferencial, una cantidad de tejido suficiente permite realizar un estudio de posibles anomalías genéticas y patrones de expresión de proteínas que pueden contribuir al diagnóstico diferencial o proporcionar información acerca del pronóstico o la respuesta probable al tratamiento. Los esfuerzos para definir la información “personalizada” de la biología de cada tumor del paciente y la información pertinente a cada plan terapéutico se han vuelto cada vez más importantes para seleccionar las opciones terapéuticas. Desde el punto de vista histológico, tumores similares pueden tener patrones de expresión génica muy diferentes cuando se valoran con técnicas como el análisis de micromatrices que utilizan chips génicos, con diferencias importantes en la respuesta al tratamiento. Este tipo de estudio requiere que el tejido se manipule correctamente (p. ej., la detección inmunitaria de proteínas es más eficaz en tejido fresco congelado que en tejido fijado con formol); por consiguiente, resulta esencial que exista coordinación entre el cirujano, el anatomopatólogo y el médico de atención primaria para potenciar al máximo la cantidad de información obtenida a partir del material de biopsia.

Estos objetivos se alcanzan mejor por medio de la *biopsia por escisión*, en la que se retira la totalidad del tumor con un pequeño margen de tejido normal en torno a éste. Si no es posible realizar este tipo de biopsia, el procedimiento de segunda elección es la *biopsia por incisión*. Se retira una cuña de tejido y se intenta incluir la mayor parte del diámetro transversal del tumor en la biopsia para reducir al mínimo los errores de muestreo. Las técnicas de biopsia basadas en el corte en el interior del tumor conllevan el peligro de facilitar la propagación de las células tumorales. Con la *aguja de centro cortante* suele obtenerse una cantidad mucho menor de tejido, pero se obtiene suficiente información para planificar algún método quirúrgico definitivo. En términos generales, con la *aspiración con aguja fina* se obtiene sólo una suspensión de células del interior de una tumoración. Esta técnica tiene invasión mínima y si detecta células cancerosas permite iniciar el tratamiento generalizado cuando no han aparecido metástasis o puede sentar las bases para planificar un método quirúrgico más meticuloso y extenso.

## ■ ESTADIFICACIÓN

Como se señaló en el [capítulo 81](#), un componente importante del tratamiento del cáncer es definir bien el alcance de la enfermedad. Las radiografías y otras técnicas de diagnóstico por imagen pueden ser útiles para definir el estadio clínico; sin embargo, la estadificación anatomopatológica requiere establecer el alcance de la afección documentando la pre-

sencia histológica de tumor en las muestras de tejido obtenidas por medio de un procedimiento quirúrgico. La toma de muestras de los ganglios linfáticos axilares en el cáncer de mama y la toma de muestras de los ganglios linfáticos durante la laparotomía para los linfomas y los cánceres testicular, de colon y otros intraabdominales proporcionan información crucial para la planificación del tratamiento y pueden establecer el alcance y la naturaleza del tratamiento del cáncer primario.

## ■ TRATAMIENTO

La cirugía es quizá el medio más eficaz para tratar el cáncer. Hoy en día, cerca de 40% de los pacientes con cáncer se cura con cirugía. Por desgracia, una gran proporción de pacientes con tumores sólidos (quizá 60%) tiene una enfermedad metastásica que no es posible extirpar. Sin embargo, incluso cuando la enfermedad no puede curarse por medio de la cirugía sola, la extirpación del tumor puede ofrecer beneficios importantes, como son el control local del tumor, la conservación de la función del órgano, una citorreducción que permite que el tratamiento posterior funcione mejor y estadificación sobre el alcance de la afección. La cirugía de cáncer con fines curativos suele planificarse para lograr una escisión completa del tumor con un margen suficiente de tejido normal (el margen varía según el tumor y la anatomía), manipulando el tumor lo menos posible a fin de evitar la diseminación vascular y linfática y reduciendo al mínimo el riesgo quirúrgico. La ampliación del procedimiento a la resección de los ganglios linfáticos de drenaje permite obtener información pronóstica, pero estas resecciones por sí solas no suelen mejorar la supervivencia.

Cada vez se están poniendo en práctica con mayor frecuencia los métodos laparoscópicos para tumores abdominales y pélvicos primarios. La diseminación a los ganglios linfáticos puede valorarse utilizando el método del ganglio centinela, en el que se define el primer ganglio linfático de drenaje que se encontraría el tumor inyectando durante la intervención un colorante y resecano el primer ganglio que adquiriera una coloración azul. La valoración del ganglio centinela sigue siendo objeto de pruebas clínicas, pero parece proporcionar información fiable sin los riesgos (linfedema, angiosarcoma linfático) relacionados a la resección de todos los ganglios regionales. Los adelantos registrados en la quimioterapia coadyuvante y en la radioterapia posquirúrgica han permitido una reducción sustancial en el alcance de la cirugía primaria necesaria para obtener los mejores resultados. Así, la lumpectomía con radioterapia es tan eficaz como la mastectomía radical modificada para el cáncer de mama y la cirugía con conservación del miembro seguida de quimioterapia y radioterapia coadyuvante ha sustituido a los procedimientos quirúrgicos primarios radicales con amputación y desarticulación que solían realizarse en el tratamiento de los rhabdomyosarcomas de la infancia. También se está utilizando una cirugía más limitada para conservar la función de los órganos, como sucede en los cánceres de laringe y de vejiga. La magnitud de las intervenciones necesarias para controlar y curar de forma óptima el cáncer también se ha visto reducida gracias a los adelantos técnicos; por ejemplo, la grapa anastomótica circular ha permitido márgenes más estrechos (<2 cm) en el cáncer de colon sin afectar las tasas de control y muchos pacientes que habrían sido sometidos a colostomías han podido conservar una anatomía normal.

En algunos contextos, por ejemplo, el cáncer testicular voluminoso o el cáncer de mama en estadio III, la cirugía no es la primera modalidad de tratamiento empleada. Después de una biopsia diagnóstica inicial, se administran quimioterapia, radioterapia o ambas, para reducir el tamaño del tumor y controlar clínicamente la enfermedad metastásica no detectada y este tratamiento va seguido de un procedimiento quirúrgico destinado a eliminar las tumoraciones residuales. Es lo que se llama *tratamiento neoadyuvante*. Como la secuencia del tratamiento es crucial para el éxito y es diferente del método estándar de cirugía inicial, es imperativo que exista coordinación entre el cirujano oncológico, el oncólogo radioterapeuta y el oncólogo médico.

La cirugía puede ser curativa en un subgrupo de pacientes con enfermedad metastásica. Los pacientes con metástasis pulmonares de un osteosarcoma pueden curarse por medio de la resección de las lesiones pulmonares. En pacientes con cáncer de colon que tienen menos de cinco metástasis hepáticas restringidas a un lóbulo y ninguna metástasis extrahepática, la lobectomía hepática puede producir supervivencia sin la enfermedad a largo plazo en 25% de los pacientes. La cirugía también se puede asociar a efectos antineoplásicos generalizados. En el contexto

de los tumores que responden a hormonas, la ooforectomía, la adrenalectomía o ambas, pueden controlar la producción de estrógenos y la orquidectomía suele reducir la producción de andrógenos, ambos con efectos en el crecimiento de los tumores metastásicos. Si la resección de la lesión primaria se realiza en presencia de metástasis, el cambio de comportamiento del tumor que se observa con mayor frecuencia es la aceleración del crecimiento, quizá dependiente de la eliminación de una fuente de inhibidores de la angiogénesis y reguladores del crecimiento relacionados con la masa presente en el tumor.

Al escoger un cirujano o un centro oncológico primario, hay que prestar consideración al número de intervenciones quirúrgicas oncológicas que en él se practican. Los estudios de diversos cánceres indican que un mayor número de procedimientos cada año al parecer tiene relación con los resultados. Además, las instalaciones con amplios sistemas de apoyo, por ejemplo, contar con equipos quirúrgicos asociados de tórax y abdomen en caso de derivación cardiopulmonar si es necesario, permitirán extirpar algunos tumores que en otras circunstancias no se habrían podido eliminar.

## ■ PALIACIÓN

La cirugía se utiliza de diversas formas para el tratamiento de apoyo: inserción de catéteres venosos centrales, valoración diagnóstica de infiltrados pulmonares, control de derrames pleurales y pericárdicos y de ascitis, interrupción de la vena cava para la embolia pulmonar recurrente, estabilización de los huesos de carga debilitados por el cáncer y control de la hemorragia, entre otros. La derivación quirúrgica de obstrucciones del tubo digestivo, de las vías urinarias o de las vías biliares, puede aliviar los síntomas y prolongar la supervivencia. Los procedimientos quirúrgicos suelen proporcionar alivio del dolor intratable por otros medios o revertir la disfunción neurológica (descompresión medular). La esplenectomía puede aliviar la sintomatología y revertir el hiperesplenismo. El tratamiento intratecal o intrahepático se basa en la colocación quirúrgica de portales de infusión apropiados. La cirugía puede corregir otros efectos tóxicos relacionados con el tratamiento, como las adherencias y las estenosis.

## ■ REHABILITACIÓN

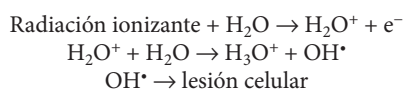
Los procedimientos quirúrgicos también son valiosos para restablecer en su totalidad la salud de un paciente con cáncer. Pueden requerirse procedimientos ortopédicos para garantizar la deambulación correcta. La reconstrucción mamaria por lo común tiene un impacto importante en la percepción de la paciente de un tratamiento satisfactorio. La cirugía plástica y reconstructiva pueden corregir los efectos desfigurantes del tratamiento primario.

## PRINCIPIOS DE RADIOTERAPIA

### ■ PROPIEDADES FÍSICAS Y EFECTOS BIOLÓGICOS

La radiación es una forma física de tratamiento que daña todos los tejidos a su paso; su selectividad por células neoplásicas quizá se deba a defectos en la capacidad de estas células para reparar DNA con daño subletal y otros trastornos. La radiación causa roturas en el DNA y genera radicales libres a partir del agua celular, que pueden lesionar las membranas, las proteínas y los organelos de las células. El daño por radiación depende del oxígeno; las células hipóxicas son más resistentes. El incremento de los radicales de oxígeno constituye la base para la sensibilización de la radiación. Los compuestos sulfhidrilo interfieren en la generación de radicales libres y pueden actuar como protectores contra la radiación.

Gran parte del daño celular inducido por la radiación proviene de la formación de radicales hidroxilo:



La curva dosis/respuesta de las células posee componentes tanto lineal como exponencial. El primero proviene de las roturas de DNA de doble cadena producidas por impactos únicos. El segundo componente representa roturas producidas por múltiples impactos. Si en un gráfico colocamos la fracción de células supervivientes y la comparamos con las dosis de la radiación gamma o por rayos X, la curva tiene una zona sobresaliente que refleja la reparación del daño subletal por parte de

la célula, seguida de una zona lineal que refleja una mayor destrucción celular con dosis más grandes. No se han definido del todo las características que hacen que una célula particular sea más sensible o más resistente a los efectos biológicos de la radiación.

La radiación con fines terapéuticos se aplica en tres variantes: 1) *teleterapia*, en la que los haces de radiación se generan a distancia y buscan actuar sobre el tumor dentro del cuerpo del enfermo; 2) *braquiterapia*, en la que se implantan directamente en el tejido tumoral, o muy cerca de él, cápsulas que emiten radiación, y 3) *radioterapia generalizada*, en la que se introducen radioisótopos dirigidos de alguna forma a un sitio de la neoplasia. La teleterapia es el tipo más usado de radioterapia.

Los rayos X y los gamma son las formas de radiación que más se utilizan contra el cáncer. Son ondas electromagnéticas que no tienen partículas y que, cuando son absorbidas, originan la expulsión de un electrón de una órbita; este último fenómeno recibe el nombre de *ionización*. Los rayos X son generados por aceleradores lineales y los gamma por la desintegración de los núcleos atómicos de isótopos radiactivos como el cobalto y el radio. Estas ondas se comportan biológicamente como paquetes de energía y reciben el nombre de *fotones*. La radiación que viaja en forma de partículas también se utiliza en algunas circunstancias. Los haces de electrones tienen muy poca penetración en los tejidos y se usan para combatir dermatosis, como la micosis fungoide. Los haces de protones cada vez se encuentran más disponibles y pueden delimitar mejor la dosis al tumor en ciertas ubicaciones anatómicas. Sin embargo, salvo estos usos especializados, la radiación que utiliza partículas como neutrones, protones y mesones negativos no se aplica mucho porque daña más tejido a causa de transferencia de energía lineal mayor y porque depende menos del oxígeno.

Diversos parámetros influyen en la lesión que la radiación provoca en los tejidos. Las células hipóxicas son relativamente resistentes y en mayor medida las que están en fase inactiva que las que están en fase de división. Además de estos parámetros biológicos, también son decisivos los parámetros físicos de esta forma de energía. La energía de la radiación es el elemento que rige su capacidad de penetrar en los tejidos. Los haces de ortovoltaje de poca energía (150 a 400 kV) se dispersan al chocar con el cuerpo, de forma muy similar a la luz cuando choca con partículas en el aire. Los haces causan mayor daño en los tejidos normales adyacentes y el tumor recibe menos radiación. La radiación en megavoltaje (>1 MeV) tiene una dispersión lateral muy pequeña; ello origina un menor ataque a la piel, una distribución más homogénea de la energía de radiación y un mayor depósito de la misma en el tumor o *volumen destinatario*. Se conocen como *volumen de tránsito* los tejidos que el rayo atraviesa hasta llegar al tumor. Las dosis máximas en el volumen destinatario, suelen ser causa de complicaciones en los tejidos que constituyen el volumen de tránsito y las dosis mínimas en el volumen destinatario influyen en la posibilidad de recurrencia tumoral. El objetivo es conseguir dosis homogéneas. Los métodos con computadora y el suministro de muchos haces que convergen en una lesión son la base del “bisturí gamma” y métodos relacionados para suministrar dosis altas a pequeños volúmenes de tumor, respetando el tejido sano.

La radiación se cuantifica en relación a la cantidad que absorbe el cuerpo del enfermo y no a la cantidad de radiación que genera el aparato. El *rad* (dosis de radiación absorbida [*radiation absorbed dose*]) se define como 100 erg de energía por gramo de tejido. La unidad del Sistema Internacional (SI) que corresponde al rad es el Gray (Gy); 1 Gy = 100 rad. La dosis de radiación se mide colocando detectores en la superficie corporal o calculándola en muñecos similares al cuerpo humano en cuanto a forma y contextura. La dosis de radiación tiene tres factores determinantes: dosis total absorbida, número de fracciones y tiempo. Un error frecuente es no tomar en consideración el número de fracciones, ni la duración del tratamiento; equivale a decir que un corredor terminó una carrera en 20 s, un resultado que será difícil de interpretar si no se conoce la distancia recorrida; el tiempo podría ser excelente en una carrera de 200 m pero pésimo en otra de 100 m. De esta manera, el ciclo típico de radioterapia debe describirse como: 4 500 cGy aplicados a un objetivo concreto (p. ej., el mediastino) durante cinco semanas en fracciones de 180 cGy. Casi todos los programas de radioterapia curativa se aplican con una frecuencia de una vez al día, cinco días a la semana y en fracciones de 150 a 200 cGy.

Ciertos fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer también podrían actuar como sensibilizantes a la radiación. Por ejemplo, los com-



puestos que se incorporan al DNA y alteran su estereoquímica (p. ej., pirimidinas halogenadas, cisplatino) aumentan los efectos de la radiación, al igual que la hidroxiurea, otro inhibidor de la síntesis de DNA.

## ■ APLICACIÓN EN SERES HUMANOS

### Teleterapia

La radioterapia se utiliza sola o con quimioterapia para curar neoplasias circunscritas y controlar el sitio primario del trastorno en los cánceres que se han diseminado. El tratamiento se planifica por medio de un simulador, en el que se diseñan el campo o campos de aplicación de manera que se adapten a las características anatómicas de cada enfermo. Los planes terapéuticos individualizados utilizan protectores de plomo que se adaptan a la forma del área y que limitan la exposición del tejido normal a la radiación. A menudo, la radiación se aplica desde dos o tres posiciones distintas. La planificación tridimensional del tratamiento permite aplicar dosis de radiación mayores al volumen proyectado, sin incrementar las complicaciones en el volumen de tránsito.

La radioterapia es un componente del tratamiento curativo de diversas enfermedades, incluidos el cáncer mamario, la enfermedad de Hodgkin, el cáncer de cabeza y cuello, el cáncer de próstata y los cánceres que afectan al aparato genital femenino. Con la radioterapia también se alivian síntomas en diversas situaciones: alivio del dolor óseo por metástasis; control de las metástasis en el encéfalo; reversión de la compresión de médula espinal y de la obstrucción de vena cava superior; reducción de tumoraciones dolorosas y mejoría de la circulación de aire en las vías respiratorias afectadas. En situaciones de alto riesgo, la radioterapia evita la aparición de la alteración leptomeníngea y las metástasis encefálicas en la leucemia aguda y el cáncer de pulmón.

### Braquiterapia

Esta técnica incluye la colocación de una fuente de radiación sellada dentro del tumor o muy cerca de él y la extracción de la fuente después de un lapso calculado exactamente para hacer llegar al tumor la dosis de radiación escogida. Esta técnica se utiliza para tratar tumores encefálicos y cáncer cervicouterino. El problema de esta modalidad es la pequeña magnitud de los efectos de la radiación (ley del cuadrado inverso) y la imposibilidad de conformar la radiación para que abarque todo el volumen requerido. El tejido normal puede quedar muy expuesto a la radiación y así surgir enteritis o cistitis en el cáncer cervicouterino o una lesión del encéfalo en los tumores cerebrales.

### Radioisótopos y radioinmunoterapia

Los médicos especializados en medicina nuclear y los oncólogos expertos en radiación pueden aplicar radioisótopos con efectos terapéuticos. Se ha utilizado el yodo-131 para combatir el cáncer de tiroides, porque esta glándula, de modo natural, capta preferentemente este metaloide. Emite rayos gamma que destruyen los tejidos tiroideos normales y tumorales. Los radioisótopos captados preferentemente por el hueso son el estroncio-89 y el samario-153, en particular en los sitios de osteogénesis. Con los dos se pueden controlar las metástasis óseas y el dolor que ocasionan, pero el efecto tóxico que limita las dosis es la mielosupresión.

Los anticuerpos monoclonales y otros ligandos pueden unirse a los isótopos radiactivos por conjugación (si son isótopos no metálicos) o por quelación (en el caso de los isótopos metálicos) y la fracción emitida puede hacer que se acumule de forma preferente el radioisótopo en el tumor. Los anticuerpos CD20 marcados con yodo-131 e itrio-90 son activos en el linfoma de células B y están en fase de evaluación otros anticuerpos marcados. El yodo frío bloquea la captación de yodo marcado por parte de la tiroides. El efecto tóxico que limita las dosis es la mielosupresión.

### Terapia fotodinámica

Las células cancerosas captan selectivamente algunas estructuras químicas (porfirinas, ftalocianinas) por mecanismos que no se conocen en detalle. Cuando las células que contienen estos compuestos reciben luz (aplicada por medio de un láser) generan radicales libres y mueren. Las hematóporfirinas y la luz se utilizan cada vez más para tratar los cánceres de piel, de ovario y de pulmón, colon, recto y esófago. La paliación de la enfermedad avanzada, recurrente localmente a veces es impresionante y dura meses.

## ■ EFECTOS TÓXICOS

La radioterapia se aplica con gran frecuencia en regiones bien delimitadas, pero a veces tiene efectos de índole general, como fatiga, anorexia, náuseas y vómitos, que dependen en parte del volumen de tejido irradiado, del fraccionamiento de las dosis, de los campos irradiados y de la susceptibilidad del individuo. Uno de los tejidos más radiorresistentes es el óseo y los efectos de la radiación se manifiestan principalmente en los niños en forma de fusión prematura de la lámina epifisaria de crecimiento. En cambio, los testículos, los ovarios y la médula ósea son órganos muy sensibles. La médula ósea presente en cualquier campo de radiación termina por ser erradicada por medio de esta técnica terapéutica. Los órganos que necesitan menos renovación celular, como el corazón, el músculo estriado y los nervios, son más resistentes a los efectos de esta forma de energía. En los órganos radiorresistentes, el componente más sensible es el endotelio vascular. También son más sensibles los órganos que presentan una autorrenovación mayor como parte de su homeostasia normal, como el sistema hematopoyético y la mucosa que recubre el tubo digestivo. Algunos efectos tóxicos agudos son mucositis, eritema cutáneo (úlceras en casos graves) y los efectos tóxicos sobre la médula ósea; todas estas reacciones adversas se alivian cuando se interrumpe el tratamiento.

Los efectos tóxicos a largo plazo son más graves. La irradiación de la región del cuello y la cabeza suele producir insuficiencia tiroidea. Las cataratas y la lesión de la retina pueden culminar en ceguera. Las glándulas salivales dejan de secretar saliva y ello causa caries dentales y deficiencias en la dentición. También pueden afectarse el olfato y el gusto. La irradiación del mediastino multiplica por tres el riesgo de infarto de miocardio. Otros efectos tardíos en los vasos son la pericarditis constrictiva crónica, fibrosis pulmonar, estenosis de vísceras huecas, sección medular y enteritis por radiación. Un efecto grave tardío es la aparición de un segundo tumor sólido dentro del campo de radiación o muy cerca del mismo. Pueden aparecer tumores en cualquier órgano o tejido y lo hacen con una frecuencia aproximada de 1% anual desde el segundo decenio después del tratamiento. La susceptibilidad a la carcinogénesis por radiación varía en algunos órganos. La mujer que recibe una radiación de campo en manto para la enfermedad de Hodgkin, a los 25 años de edad, tiene riesgo de 30% de mostrar cáncer mamario a los 55 años. Esto tiene magnitud similar a los síndromes genéticos del cáncer mamario. Las mujeres tratadas después de los 30 años no tienen mayor riesgo de cáncer mamario o si lo tienen es mínimo. Ningún dato sugiere que la radiación terapéutica tenga una dosis umbral por debajo de la cual disminuya la frecuencia de segundos cánceres. Se han documentado tasas elevadas de segundos tumores en personas sometidas a tan sólo 1 000 centigray.

## ■ PRINCIPIOS DE LA QUIMIOTERAPIA

La *oncología médica* es la subespecialidad de medicina interna que atiende y diseña los métodos para el tratamiento de pacientes con cáncer, en colaboración con oncólogos quirúrgicos y radioterapeutas. Es crucial que el médico oncólogo conozca y sepa aplicar los fármacos que pueden tener un efecto beneficioso en la evolución de la enfermedad o influir de manera favorable en la calidad de vida. En términos generales, la posibilidad de curar un tumor tiene relación inversa con su volumen y directa con la dosis de fármacos.

## ■ CRITERIOS DE VALORACIÓN DE LA ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El concepto de qué fármacos administrados por vía sistémica pueden tener efecto pleno en cánceres se derivó desde el punto de vista histórico de tres grupos de observaciones. Paul Ehrlich observó en el siglo XIX que diferentes colorantes reaccionaban con diferentes células y componentes históricos. Postuló la hipótesis de la existencia de compuestos que podrían ser "balas mágicas" que era posible que se unieran a los tumores, por la afinidad del fármaco por el tumor. Una segunda observación fue que los efectos tóxicos de ciertos derivados del gas mostaza en la médula ósea durante la Primera Guerra Mundial llevaron a la idea de que dosis más pequeñas de estos fármacos podían utilizarse en el tratamiento de tumores de células de la médula ósea. Por último, la observación de que ciertos tumores de tejidos que responden a las hormonas, por ejemplo los tumores mamaros, podrían disminuir su volumen después de la ooforectomía llevó a la idea de que podrían antagonizarse

substancias endógenas que favorecen el crecimiento tumoral. Los compuestos químicos que logran cada uno de sus objetivos son en realidad los antecedentes intelectuales de los quimioterapéuticos utilizados hoy en día para el cáncer.

Se puede utilizar la quimioterapia para el tratamiento del cáncer activo clínicamente manifiesto. En el **cuadro 85-1, A** se mencionan los tumores que se consideran curables con los fármacos quimioterapéuticos generalmente disponibles, cuando se utilizan para combatir cánceres diseminados o metastásicos. Si un tumor se circunscribe a un solo sitio debe considerarse formalmente la cirugía o la radioterapia primaria, ya que estas modalidades de tratamiento pueden ser curativas como tratamientos locales. La quimioterapia puede utilizarse tras el fracaso de estas modalidades para erradicar un tumor local o como parte de un método multimodal para ofrecer tratamiento primario a un tumor clínicamente circunscrito. En este caso puede permitir la conservación del órgano cuando se administra con radiación, como en la laringe u otras localizaciones de las vías aéreas superiores; o bien sensibilizar tumores a la radioterapia cuando se administra, por ejemplo, a pacientes que reciben al mismo tiempo radiación para el tratamiento de un cáncer de pulmón o de cuello uterino (**cuadro 85-1, B**). La quimioterapia puede administrarse como coadyuvante, es decir, además de la intervención quirúrgica (**cuadro 85-1, C**) o de la radiación, después que se ha reseca todo el tumor clínicamente ostensible. Esta aplicación de la quimioterapia puede tener potencial curativo en las neoplasias de mama y colorrectales, ya que procura eliminar el tumor clínicamente no manifiesto que pudo haberse diseminado. Como se mencionó, los tumores pequeños a menudo tienen fracciones de crecimiento altas, por lo cual son intrínsecamente más susceptibles a la acción de los fármacos antiproliferativos. La quimioterapia se emplea de manera sistemática en regímenes de dosis “convencionales”. En general, tales dosis producen efectos secundarios agudos reversibles que consisten principalmente en mielosupresión transitoria, a veces sin efectos tóxicos gastrointestinales (náuseas), que se controlan fácilmente. Los esquemas de quimioterapia de dosis alta se basan en la observación de que la curva de concentración-efecto de muchos fármacos antineoplásicos es bastante abrupta y una mayor dosis puede producir un efecto terapéutico notablemente mayor, aunque las complicaciones pueden poner en peligro la vida y requieren un soporte intensivo, por lo general en forma de soporte de la médula ósea o de células madre del propio paciente (*autotrasplante*) o de donantes compatibles para los loci de histocompatibilidad (*alotrasplante*). Con todo, los regímenes de dosis altas tienen un potencial curativo claro en contextos clínicos específicos (**cuadro 85-1, D**).

Karnofsky fue de los primeros en defender la evaluación del beneficio de un fármaco quimioterapéutico cuantificando con todo cuidado su efecto en el tamaño tumoral y utilizando estas medidas para decidir de manera objetiva la base para un tratamiento futuro de un paciente específico o para una evaluación clínica adicional del potencial del fármaco. Se define por convención una respuesta parcial (PR, *partial response*) como una reducción de por lo menos 50% en el área bidimensional del tumor; la respuesta completa (CR, *complete response*) denota la desaparición de todo el tumor; el avance de la enfermedad implica un aumento >25% en el tamaño de lesiones existentes respecto a la enfermedad inicial o de la mejor respuesta o en cuanto al desarrollo de nuevas lesiones, y “enfermedad estable” hace referencia al proceso que no encaja en ninguna de las categorías anteriores. Los sistemas de evaluación propuestos recientemente se basan en la medición unidimensional, pero el intento es similar para definir de forma rigurosa la evidencia de la actividad del fármaco en la valoración de su utilidad para el paciente.

Si no es posible la curación, debe iniciarse quimioterapia con el objetivo de paliar algún aspecto del efecto del tumor en el hospedador. Los tumores que por lo general pueden abordarse en forma significativa con intención paliativa se listan en el **cuadro 85-1, E**. Es frecuente que los síntomas relacionados con el tumor se manifiesten por dolor, pérdida de peso o algún síntoma local relacionado con el efecto del tumor en las estructuras normales. Los pacientes tratados con intención paliativa deben ser conscientes de su diagnóstico y de las limitaciones del tratamiento propuesto, tener acceso a estrategias paliativas adecuadas en caso de que decidan no recibir tratamiento y tener un “estado funcional” apropiado [de acuerdo con algoritmos de valoración como los de Karnofsky o del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)]. Los pacientes con estado funcional cero del ECOG (PS0, *performance status 0*) no

## CUADRO 85-1 Respuesta de los tumores con quimioterapia

<b>A. Tumores avanzados con posibilidad de curación</b>	<b>D. Tumores con posibilidad de curación con “dosis altas” de quimioterapia y soporte de células madre</b>
Leucemia linfocítica aguda y mieloide aguda (niños/adultos)	Leucemias recidivantes, linfocítica y mieloide
Enfermedad de Hodgkin (niños y adultos)	Linfomas recidivantes, Hodgkin y no Hodgkin
Linfomas: algunos tipos (niños y adultos)	Leucemia mieloide crónica
Neoplasias de células germinales	Mieloma múltiple
Carcinoma embrionario	
Teratocarcinoma	<b>E. Tumores que se atenúan con la quimioterapia, pero no curan</b>
Seminoma o disgerminoma	Carcinoma de vejiga
Coriocarcinoma	Leucemia mieloide crónica
Neoplasia trofoblástica gestacional	Leucemia de células pilosas
Neoplasia en niños	Leucemia linfocítica crónica
Tumor de Wilms	Linfoma: algunos tipos
Rabdomiocarcinoma embrionario	Mieloma múltiple
Sarcoma de Ewing	Carcinoma gástrico
Neuroepitelioma periférico	Carcinoma de cuello uterino
Neuroblastoma	Carcinoma endometrial
Carcinoma pulmonar microcítico	Sarcoma de tejidos blandos
Carcinoma de ovario	Cáncer de cabeza y cuello
<b>B. Tumores avanzados con posibilidad de curación con quimioterapia y radioterapia</b>	Carcinoma de corteza suprarrenal
Carcinoma escamoso (cabeza y cuello)	Neoplasias de células de los islotes
Carcinoma epidermoide (ano)	Carcinoma de mama
Carcinoma de mama	Carcinoma colorrectal
Carcinoma de cuello uterino	Carcinoma renal
Carcinoma pulmonar no microcítico (estadio III)	<b>F. Tumores que en estadios avanzados responden poco a la quimioterapia</b>
Carcinoma pulmonar microcítico	Carcinoma de páncreas
<b>C. Tumores con posibilidad de curación con quimioterapia coadyuvante de la cirugía</b>	Neoplasias de las vías biliares
Carcinoma de mama	Carcinoma de tiroides
Carcinoma colorrectal <sup>a</sup>	Carcinoma de vulva
Sarcoma osteógeno	Carcinoma pulmonar no microcítico
Sarcoma de tejidos blandos	Carcinoma de próstata
	Melanoma
	Carcinoma hepatocelular
	Cáncer de glándulas salivales

<sup>a</sup> El recto también recibe radioterapia.

presentan síntomas; los pacientes con PS1 reciben tratamiento ambulatorio pero tienen limitaciones para la actividad física extenuante; aquellos con PS2 reciben tratamiento ambulatorio pero son incapaces de trabajar y de mantenerse de pie hasta en 50% o más del tiempo; los que presentan PS3 pueden realizar cuidados personales limitados y permanecer de pie menos de 50% del tiempo; los pacientes con PS4 están completamente confinados a una cama o silla y son incapaces de realizar cuidados personales. Los pacientes PS0 a PS2 suelen considerarse apropiados para el tratamiento paliativo (no curativo). Si existe potencial curativo, incluso los pacientes con un mal estado funcional pueden tratarse, pero su pronóstico suele ser peor que el de los pacientes con un buen estado funcional tratados con regímenes similares.

Una perspectiva importante que el médico y el personal asistencial pueden transmitir a los pacientes y sus familiares que afrontan el proble-

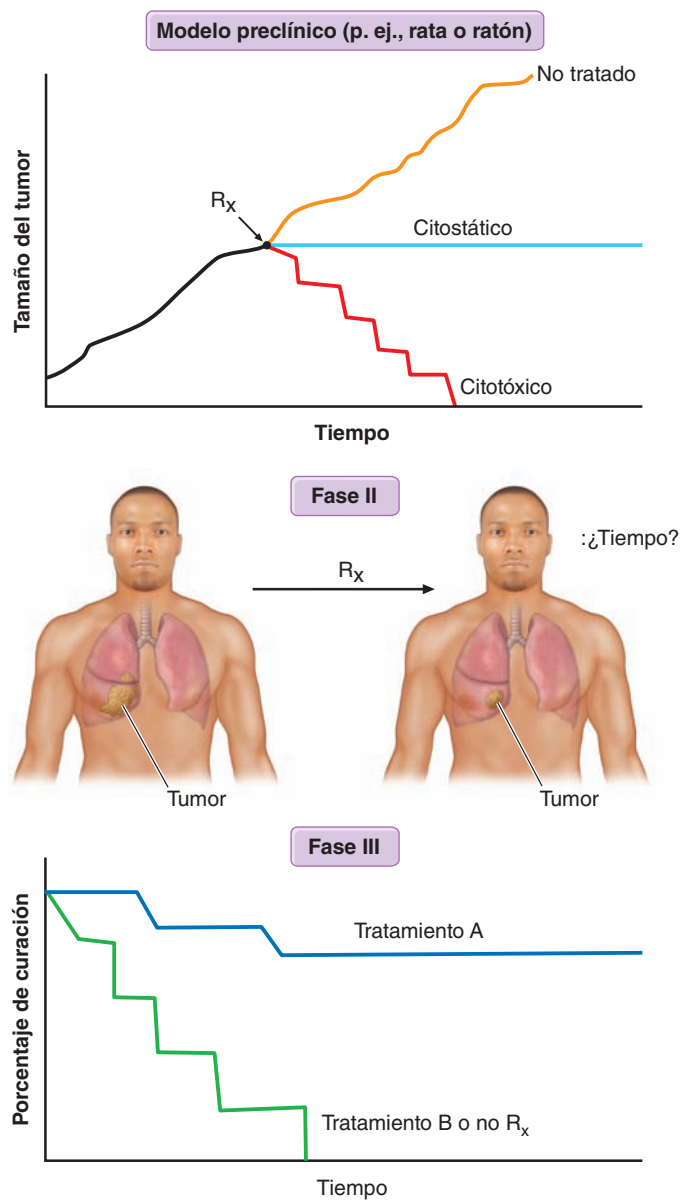
ma del cáncer incurable es que ante la escasa utilidad de las quimioterapias en algún punto de la evolución natural, debe concederse atención prioritaria a los programas de *cuidados paliativos* o *centros de atención paliativa*, en que se presta atención meticulosa y constante al alivio de síntomas y en el caso de la familia, que reciba apoyo psicológico y espiritual (cap. 9). Optimizar la calidad de la vida y no hacer intentos para prolongarla se vuelven intervenciones útiles. Las personas que afrontan la progresión irreversible de su enfermedad en una forma que amenaza su vida, a menudo deciden recurrir a tratamientos tóxicos de escasa o nula utilidad y el apoyo por parte del médico general o personal asistencial para valorar las opciones de cuidados paliativos en el hogar o en un centro adecuado puede ser de máxima importancia para que los pacientes tomen decisiones sensatas.

**■ ANTINEOPLÁSICOS: ASPECTOS GENERALES Y PRINCIPIOS DE USO**

Los tratamientos antineoplásicos son de cuatro tipos generales. Los *quimioterapéuticos habituales*, que desde el punto de vista histórico provinieron de la observación empírica de que estas “moléculas pequeñas” (por lo general con peso molecular <1 500 Da) podrían originar regresión importante de tumores de experimentación, probados en animales. Estos fármacos orientan su actividad más bien contra la estructura de DNA o la segregación del mismo en los cromosomas durante la mitosis. Los *fármacos citoespecíficos* son sustancias de peso molecular pequeño o “productos biológicos” (por lo regular macromoléculas como anticuerpos o citocinas), diseñados y elaborados para interactuar con una molécula destinataria que sea importante para conservar el estado neoplásico o que es expresada selectivamente por las células tumorales. Como se describió en el capítulo 84, los tumores que progresan han activado vías bioquímicas que permiten la proliferación incontrolable a través de la actividad de algunos productos de oncogenes, pérdida de inhibidores de ciclo celular o anulación de la regulación de la muerte celular y han adquirido la capacidad de hacer que entren en fase de réplica los cromosomas de manera indefinida, con lo cual invaden, envían metástasis y evaden el sistema inmunitario. Las terapias específicas intentan aprovechar los mecanismos biológicos que explican el comportamiento celular aberrante como elemento básico de sus efectos terapéuticos. Los *tratamientos hormonales* (primera forma de tratamiento dirigido) aprovecharon vías bioquímicas que sustentan las funciones y las acciones de los estrógenos y andrógenos, como base terapéutica para tratar pacientes con tumores de mama, próstata, útero y ovario. Los *tratamientos biológicos* a menudo incluyeron macromoléculas que tienen un punto particular de destino (como el factor anticrecimiento o los anticuerpos anticitocínicos) o que poseen la capacidad de organizar o regular la respuesta inmunitaria del hospedador para destruir células neoplásicas. Por esto, las terapias biológicas incluyen no sólo anticuerpos sino también la administración de citocinas y los tratamientos génicos.

La utilidad de cualquier fármaco la determina el grado con el que una dosis dada produce un resultado útil (efecto terapéutico; en el caso de los fármacos antineoplásicos, toxicidad para las células tumorales) en contraposición con un efecto tóxico. El *índice terapéutico* representa el grado de separación entre las dosis tóxica y terapéutica. Los fármacos realmente útiles tienen grandes índices terapéuticos y esto suele ocurrir cuando el objetivo farmacológico se expresa en el compartimento causante de la enfermedad y no en el compartimento normal. En forma tradicional, la toxicidad selectiva de un fármaco para un órgano depende de la expresión del objetivo del fármaco; o lo que es lo mismo, la acumulación diferencial en o la eliminación de compartimentos donde se experimenta o se reduce la toxicidad, respectivamente. Los fármacos citotóxicos convencionales actuales tienen la desafortunada propiedad de que sus objetivos se encuentran tanto en el tejido normal como en el tumoral. Por tanto, tienen índices terapéuticos relativamente estrechos.

En la figura 85-2 se ilustran los pasos en el descubrimiento de fármacos contra el cáncer y su desarrollo. Después que se demuestra su actividad en modelos animales, los quimioterapéuticos potencialmente útiles son evaluados para definir un plan óptimo de administración y contar con una presentación diseñada para una vía o programa particular. Las pruebas de seguridad en dos especies con un esquema de administración análoga define la dosis de inicio para un ensayo de fase I en seres humanos. Ésta se establece como una fracción, por lo general la sexta o décima parte de la dosis justa que tendrá efectos tóxicos fácilmente



**Figura 85-2** Pasos para el descubrimiento y desarrollo de fármacos. La actividad preclínica (*panel superior*) en cánceres de modelos animales puede utilizarse como evidencia para apoyar la entrada de un fármaco elegible, en estudios en fase I en seres humanos, a fin de definir la dosis correcta y observar cualquier efecto antitumoral clínico que pueda ocurrir. Entonces, el fármaco puede avanzar a estudios fase II dirigidos contra tipos de cáncer específicos con una cuantificación enérgica de efectos antitumorales (*panel del centro*). Los estudios en fase III, pueden entonces revelar la actividad o el no tratamiento (*panel inferior*).

reversibles en las especies animales más sensibles. Después, durante las pruebas en seres humanos de fase I se aumentan gradualmente las dosis del fármaco hasta observar un estado tóxico reversible. La toxicidad limitante de la dosis (DLT, *dose-limiting toxicity*) define la dosis que posee mayor toxicidad que lo que sería aceptable en la práctica habitual, permitiendo la definición de una dosis máxima tolerada más baja (MTD, *maximal tolerated dose*). La aparición de efectos tóxicos se correlaciona en lo posible con las concentraciones plasmáticas del fármaco. La MTD o una dosis justamente menor que ésta, suele ser la adecuada para los estudios de fase II, en los que se administra una dosis establecida a un grupo relativamente homogéneo de pacientes para tratar de definir si el fármaco produce regresión de los tumores. Un fármaco “activo” tiene en forma convencional tasas de PR de al menos 20 a 25% con efectos secundarios reversibles que no son letales y que entonces pueden ser apropiados para estudio en los ensayos de fase III en los que se valora la eficacia en comparación con el tratamiento estándar o con ningún otro tratamiento.



La respuesta, definida como reducción del tumor, no es más que el indicador más inmediato del efecto del fármaco. Para que sean clínicamente valiosas, las respuestas deben traducirse en un beneficio clínico. Esto se establece de manera convencional por un efecto beneficioso en la supervivencia global o por lo menos un mayor tiempo necesario para el avance de la enfermedad. Se están realizando esfuerzos para cuantificar los efectos de los fármacos anticancerosos sobre la calidad de vida. Los estudios clínicos de fármacos antineoplásicos por lo general utilizan una escala de graduación de la toxicidad en la que los efectos tóxicos grado I no requieren tratamiento; los de grado II requieren tratamiento sintomático pero no son letales; los efectos tóxicos grado III pueden serlo si no se tratan; los efectos tóxicos grado IV son realmente letales y los efectos tóxicos grado V son los que originan la muerte del paciente.

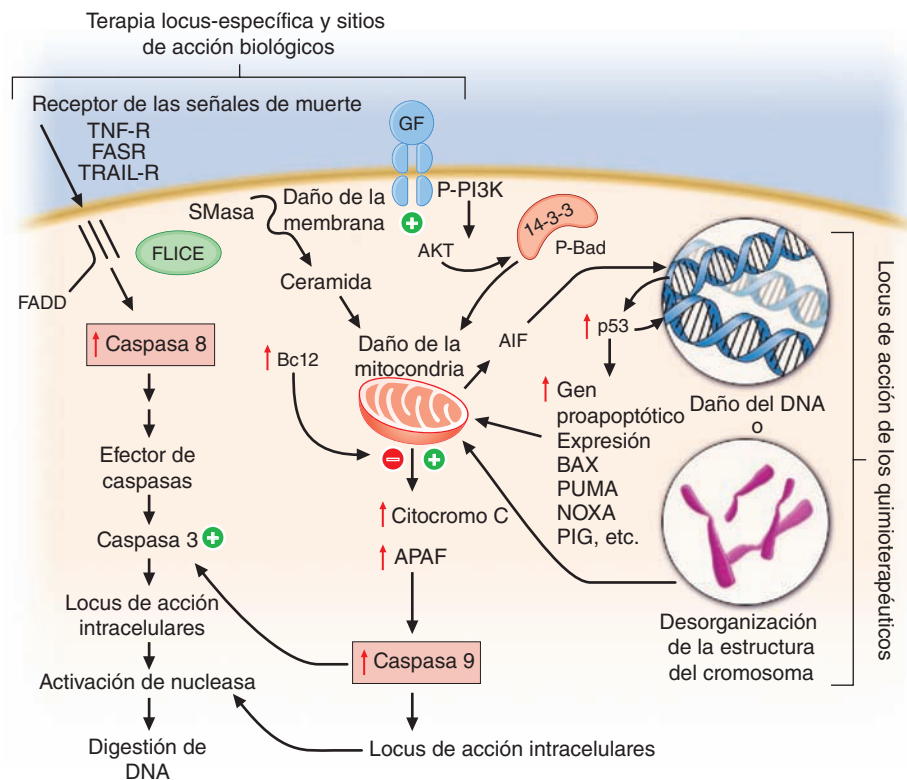
El desarrollo de “fármacos dirigidos” debe seguir pasos muy diferentes. Aún se realizan estudios clínicos de fases I a III, pero el análisis molecular de neoplasias en seres humanos define con mayor exactitud puntos destinatarios expresados en el tumor del paciente y con ello deben permitir la selección de enfermos para enriquecer todas las fases de estudio con individuos que pudieran mejorar con el fármaco, porque expresan el punto destinatario en el tumor. Se pueden diseñar investigaciones clínicas que valoren el comportamiento del fármaco en relación con su punto de acción. En circunstancias óptimas, se conoce la concentración plasmática que modifica el blanco en que actúa el fármaco, motivo por el cual quizá no sea necesario incrementar las dosis hasta llegar a una MTD. Más bien, la correlación de la toxicidad del hospedador en tanto se alcanza una “dosis biológica óptima” se torna un punto final más importante en el caso de investigaciones de fase I y fase II temprana, con fármacos dirigidos.

Las estrategias de farmacoterapia con antineoplásicos útiles en que se usan los fármacos habituales, fármacos específicos, tratamiento hormonal o productos biológicos, tienen una de dos culminaciones útiles. Inducen la muerte de las células cancerosas, con lo cual el tumor disminuye su volumen (se contrae) y, como consecuencia, se prolonga la supervivencia o se amplía el lapso hasta que comienza a evolucionar (progresar) la enfermedad. Otro resultado posible es inducir la *diferenciación* de células cancerosas o una etapa de inactividad en que las células tumorales pierdan su capacidad de réplica y al readquirir las propiedades fenotípicas se asemejen a las células normales. El bloqueo de la diferenciación de las células tumorales puede ser un signo fundamental en la patogenia de algunas leucemias.

La muerte celular es un proceso perfectamente regulado. La *necrosis* denota muerte celular inducida, por ejemplo, por lesión física y tiene como signos definitorios la turgencia de la célula y la rotura de su membrana. La *apoptosis*, o muerte celular programada, denota un proceso perfectamente ordenado en que las células responden a estímulos definidos, muriendo y que recapitula la muerte celular necesaria observada durante la ontogenia del organismo. *Anoikis* es la muerte de células epiteliales después de separarlas del medio normal del sustrato, en particular del contacto intercelular. Los quimioterapéuticos pueden origi-

nar necrosis y apoptosis. Esta última se caracteriza por condensación de la cromatina (con lo cual surgen los “corpúsculos apoptóticos”); contracción de la célula y en animales vivos, fagocitosis por células de estroma circundantes, sin signos de inflamación. El proceso anterior es regulado por sistemas de transducción de señales que estimulan la muerte en la célula después de que se ha llegado a un grado predeterminado de lesión o en respuesta a receptores específicos de la superficie celular que median señales de muerte celular. La modulación de la apoptosis por manipulación de las vías de transducción de señales ha surgido como un elemento básico para entender la actividad de los fármacos y diseñar nuevas estrategias que mejoren su empleo. La *autofagia* es una respuesta celular a la lesión en la cual las células no mueren al inicio, pero sufren catabolismo de forma tal que pueden ocasionar pérdida de la capacidad de replicación.

Una opinión general de la forma en que los tratamientos antineoplásicos actúan es que la interacción del fármaco con el sitio en que ejerce su actividad induce una “cascada” de nuevas fases de señales; estas últimas culminan en la muerte celular al desencadenar una “fase de ejecu-



**Figura 85-3 Integración de las respuestas de muerte celular.** La muerte celular por medio de un mecanismo de apoptosis requiere de la participación activa de la célula. En respuesta a la interrupción del factor de crecimiento (GF) o la propagación de ciertas señales de muerte que envían las citocinas (por ejemplo, receptor de factor de necrosis tumoral [TNF-R]), se activan las proteasas “ascendentes” de aspartil cisteína (caspasas), que directamente digieren las proteínas citoplasmáticas y nucleares con la ulterior activación de caspasas “descendentes”, que activan las nucleasas provocando la fragmentación característica del DNA que constituye el símbolo de la apoptosis. Los antineoplásicos que crean lesiones del DNA o alteran la función del huso mitótico al parecer activan aspectos de este proceso a través de una vía que parece provocar lesiones mitocondriales, quizá por activación de la transcripción de genes cuyos productos pueden producir o modular la toxicidad de los radicales libres. Además, el daño de la membrana con activación de las esfingomielinasas desemboca en la producción de ceramidas que pueden tener una acción directa sobre las mitocondrias. La proteína antiapoptótica bcl2 atenúa la toxicidad mitocondrial, mientras que los productos génicos proapoptóticos como BAX antagonizan la acción de bcl2. Las mitocondrias dañadas liberan citocromo C y factor de activación de la apoptosis (*apoptosis-activating factor*, APAF), el cual puede activar directamente la caspasa 9, lo que da lugar a la propagación de una señal directa a otras caspasas hacia abajo por medio de la activación de proteasas. La mitocondria también libera factor inductor de apoptosis (*apoptosis-inducing factor*, AIF) y luego puede experimentar translocación al núcleo, unirse a DNA y generar radicales libres que dañen más el DNA. Un estímulo proapoptótico adicional es la proteína bad, que puede formar un heterodímero con miembros de la familia del gen *bcl2* para antagonizar la apoptosis. Sin embargo, es importante el hecho de que la función de la proteína bad puede retardarse por su secuestro en forma de fosfo-bad por medio de las proteínas adaptadoras 14-3-3. La fosforilación de bad está regulada por la acción de la AKT cinasa en una forma que define cómo los factores de crecimiento que activan a esta cinasa pueden retrasar la apoptosis y promover la supervivencia celular.

ción” en que se activan proteasas, nucleasas y reguladores endógenos de la vía de la muerte celular (fig. 85-3).

Los fármacos dirigidos difieren de los quimioterapéuticos en que no producen lesiones macromoleculares indiscriminadamente, sino que regulan la acción de vías particulares. Por ejemplo, la fusión de p210<sup>bcr-abl</sup> con la proteína tirosina cinasa es el factor que activa la leucemia mieloide crónica (CML, *chronic myeloid leukemia*) y HER-2/neu estimula la proliferación de algunos cánceres de mama. Se ha descrito que el tumor se vuelve “adicto” a la función de estas moléculas en cuanto a que sólo con la acción ininterrumpida de la vía, sobreviven sus células. Así, los fármacos específicos pueden modificar el “umbral” que poseen los tumores para presentar apoptosis, sin crear realmente lesiones moleculares como la rotura directa de la cadena de DNA o la alteración de la función de membrana.

Los mecanismos de apoptosis son importantes para regular la proliferación celular y el comportamiento *in vitro* de células neoplásicas, pero *in vivo* no se sabe si se podrían atribuir a ellos todas las acciones de los fármacos antineoplásicos que culminan en la muerte celular. A pesar de todo, los cambios en las moléculas que regulan la apoptosis guardan relación con puntos clínicos finales (p. ej., la sobreexpresión de *bcl2* en algunos linfomas conlleva mal pronóstico; la expresión *bax* proapoptótica se acompaña de mejores resultados después de quimioterapia del carcinoma ovárico). Se deben ampliar los conocimientos de los mecanismos de muerte y de supervivencia de las células.

Se ha planteado que la resistencia a los quimioterapéuticos surge porque las células no se encuentran en la fase apropiada de su ciclo para permitir que ejerzan sus efectos letales o porque disminuye la captación, aumenta la salida o el metabolismo del fármaco, o se modifica el punto de acción, por ejemplo, por mutación o por sobreexpresión. De hecho, se comprobó por medio de experimentos con células que crecían en cultivos de tejido que el p170PGP (P glucoproteína p170; producto del gen *mdr*) participaba en la entrada de los quimioterapéuticos en las células resistentes. Algunas neoplasias, en particular los tumores hematopoyéticos, tienen un pronóstico adverso si expresan valores altos de p170PGP y diversas estrategias han intentado modular la función de esta proteína.

La “quimioterapia combinada” se refiere al uso de regímenes donde se combinan diferentes fármacos con el objetivo de lograr al menos un efecto aditivo y con la esperanza de lograr un efecto supraaditivo. Los componentes farmacológicos entre los regímenes ideales tienen efectos tóxicos diferentes para el hospedador, que no se superponen, que tienen cierta actividad individual y que en estudios clínicos se ha demostrado que son tolerables y de cierta utilidad clínica a diferencia del uso de un solo fármaco.

## ■ ANTINEOPLÁSICOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

En el cuadro 85-2 se muestran los fármacos quimioterapéuticos que suelen utilizarse en el cáncer y los aspectos clínicos pertinentes sobre su uso. Los medicamentos y esquemas enunciados son ejemplos de regímenes que han resultado tolerables y útiles; las dosis específicas que pueden utilizarse en cada paciente varían un poco según cada protocolo o plan de tratamiento. Deben vigilarse variaciones importantes en estos intervalos de dosis, a fin de evitar los efectos tóxicos. No se incluyen en el cuadro 85-2 los fármacos hormonales dirigidos contra receptores, ya que los efectos secundarios suelen ser los que se esperan de la interrupción o intensificación del efecto hormonal y las dosis utilizadas en la mayor parte de los casos son las que saturan adecuadamente el receptor de la hormona propuesta. Los medicamentos enunciados pueden agruparse con fines prácticos en tres categorías generales: los que afectan al DNA, los que afectan a los microtúbulos y los fármacos con acción específica a nivel molecular.

### Fármacos de interacción directa con el DNA

La replicación del DNA surge durante la síntesis o la fase S del ciclo celular y la segregación cromosómica del DNA replicado sucede en M o en la fase de mitosis. Las fases “intermedias” G<sub>1</sub> y G<sub>2</sub> anteceden a S y M, respectivamente. Según datos históricos, los quimioterapéuticos se han

dividido en fármacos “sin especificidad de fase” que actúan en cualquier fase del ciclo y los que tienen “especificidad de fase”, cuya acción obliga a que la célula esté en una fase particular del ciclo para lograr máximo efecto. Una vez que el fármaco actúa, la célula puede llegar a un “punto de restricción” en su ciclo en que es posible evaluar el daño causado por el fármaco y ella lo repara o comienza su apoptosis. Una función importante de algunos genes supresores de tumores como p53 pudiera ser modular la función de puntos de restricción.

**Formación de aductos de DNA covalente** Los fármacos alquilantes como clase se descomponen, ya sea de forma espontánea o tras el metabolismo celular de un órgano normal o de un tumor y originan intermediarios reactivos que modifican de forma covalente las bases del DNA. Esto causa el entrecruzamiento de las cadenas de DNA o la aparición de roturas en el mismo a consecuencia de los efectos de reparación. El DNA “roto” o entrecruzado es intrínsecamente incapaz de completar la replicación normal y la división celular; además, es un potente activador de los puntos de control del ciclo celular y de las vías de señalización que activan la apoptosis. Como clase, los fármacos alquilantes tienen efectos tóxicos similares, como mielosupresión, alopecia, disfunción gonadal, mucositis y fibrosis pulmonar. Difieren de forma sustancial en un espectro de efectos tóxicos en los órganos normales. Como clase, comparten la capacidad de producir “segundas” neoplasias, en particular leucemia, muchos años después de su uso, ante todo cuando se emplean en dosis bajas por periodos prolongados.

La ciclofosfamida es inactiva a menos que se metabolice por el hígado a 4-hidroxi-ciclofosfamida, que se descompone en especies alquilantes, así como en cloroacetaldehído y acroleína. Esta última provoca cistitis química, por lo que debe mantenerse una hidratación excelente durante el uso de la ciclofosfamida. Si es grave, la cistitis puede tratarse con mesna (2-mercaptoetanosulfonato). La hepatopatía afecta la activación del fármaco. El uso de ciclofosfamida puede asociarse a neumonitis intersticial esporádica que causa fibrosis pulmonar y las dosis altas utilizadas en los esquemas de preparación para el trasplante de médula ósea pueden provocar disfunción cardíaca. La ifosfamida es un análogo de la ciclofosfamida que también se activa en el hígado y es imprescindible administrarla junto con mesna para evitar la lesión vesical. Es posible que la ifosfamida cause efectos en el sistema nervioso central (SNC), como somnolencia, confusión y psicosis. La frecuencia de éstos parece estar relacionada con un área de superficie corporal pequeña o con la presencia de nefrectomía.

Existen algunos otros alquilantes de uso menos común. La mostaza nitrogenada (mecloretamina) es el prototipo de esta clase. Se descompone rápido en solución acuosa para generar un ion carbono potencialmente bifuncional. Se administra por venoclisis rápida poco después de haberla preparado. Es un irritante potente de las venas, pero las molestias de la infiltración se reducen por medio de la inyección del lugar afectado con tiosulfato 1/6 M. Incluso sin infiltración, es frecuente la tromboflebitis aséptica. Se puede utilizar de forma tópica como solución diluida para los linfomas cutáneos, aplicación con la que se observan reacciones de hipersensibilidad frecuentes. Produce náuseas moderadas tras la administración intravenosa. La bendamustina es un derivado de la mostaza nitrogenada con datos de actividad en la leucemia linfocítica crónica y en ciertos linfomas.

El clorambucilo causa mielosupresión previsible, azoospermia, náuseas y efectos secundarios pulmonares. El busulfán puede causar mielosupresión profunda, alopecia y toxicosis pulmonar, pero preserva relativamente los linfocitos. Se ha restringido su uso sistemático en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (CML) a favor de imatinib o dasatinib, pero se sigue utilizando en los regímenes de preparación para el trasplante de médula ósea. El melfalán muestra una biodisponibilidad oral variable y experimenta una potente unión a la albúmina y a la glucoproteína ácida  $\alpha_1$ . La mucositis aparece principalmente; sin embargo, tiene actividad notable en la mieloma múltiple.

Las nitrosoureas se descomponen en especies carbamílicas que no solamente producen un patrón específico de toxicidad dirigida a pares de bases de ácido desoxirribonucleico, sino que tienen, además, la capacidad de modificar en forma covalente a las proteínas. Comparten la característica de ejercer una toxicidad más o menos diferida en la médula ósea, que puede ser acumulativa y de larga duración. La lomustina (metil CCNU) provoca daño glomerular y tubular directo, relacionado de forma acumulativa con la dosis y con el tiempo de exposición.

**CUADRO 85-2 Antineoplásicos más usados**

Fármaco	Ejemplos de dosis usuales	Efectos tóxicos	Interacciones y aspectos importantes
<b>Fármacos que interactúan directamente con DNA</b>			
<b>Alquilantes</b>			
Ciclofosfamida	400-2 000 mg/m <sup>2</sup> IV 100 mg/m <sup>2</sup> PO qd	Médula ósea (indemnidad relativa de plaquetas) Cistitis Alquilante común <sup>a</sup> Corazón (dosis altas)	Se necesita del metabolismo hepático para activar el fármaco hasta la forma de mostaza de fosforamida + acroleína Mesna protege contra el daño vesical por "dosis altas"
Mecloretamina	6 mg/m <sup>2</sup> IV el día 1 y el día 8	Médula ósea Vesicante Náusea	Uso tópico en el linfoma cutáneo
Clorambucilo	1-3 mg/m <sup>2</sup> qd PO	Médula ósea Alquilante común <sup>a</sup>	
Melfalán	8 mg/m <sup>2</sup> qd × 5, PO	Médula ósea (nivel más bajo tardío) Aparato gastrointestinal (dosis altas)	La disminución de la función renal retrasa la depuración
Carmustina (BCNU)	200 mg/m <sup>2</sup> IV 150 mg/m <sup>2</sup> PO	Médula ósea (nivel más bajo tardío) Aparato gastrointestinal, hígado (dosis alta) Riñones	
Lomustina (CCNU)	100-300 mg/m <sup>2</sup> PO	Médula ósea (nivel más bajo tardío)	
Ifosfamida	1.2 g/m <sup>2</sup> qd × 5 + mesna	Mielosupresión Vejiga Sistema nervioso Acidosis metabólica Neuropatía	Análogo isomérico de ciclofosfamida Producto más liposoluble Mayor actividad, contra neoplasias y sarcomas testiculares Es importante usar mesna
Procarbazina	100 mg/m <sup>2</sup> al día × 14	Médula ósea Náuseas Sistema nervioso Alquilante común <sup>a</sup>	Se necesita del metabolismo hepático y de tejidos Surge efecto antabús con el etanol Actúa como MAOI HBP después de consumir alimentos con abundante tirosinasa
Dacarbazina (DTIC)	375 mg/m <sup>2</sup> IV el día 1 y el día 15	Médula ósea Náuseas Síndrome gripal	Activación metabólica
Temozolomida	150-200 mg/m <sup>2</sup> diarios × 5 q28d o 75 mg/m <sup>2</sup> qd × 6-7 semanas	Náuseas/vómitos Cefalea/fatiga Estreñimiento	Mielosupresión poco frecuente
Altretamina (llamada anteriormente hexametilmelamina)	260 mg/m <sup>2</sup> qd × 14-21 en 4 dosis orales fraccionadas	Náuseas Sistema nervioso (oscilaciones del ánimo) Neuropatía Médula ósea (menos)	Activación hepática Su acción es intensificada por barbitúricos y disminuida por cimetidina
Cisplatino	20 mg/m <sup>2</sup> qd × 5 IV 1 q3-4 semanas o 100-200 mg/m <sup>2</sup> por dosis IV q3-4 semanas	Náuseas Neuropatía Aparato auditivo Plaquetas medulares > leucocitos Mg <sup>2+</sup> , Ca <sup>2+</sup> renales	Es importante mantener una diuresis abundante; diuresis osmótica, medir en forma seriada ingreso y egreso de K <sup>+</sup> , Mg <sup>2+</sup> Producto emetógeno, se necesita profilaxis Dosis completas si la CrCl es mayor de 60 ml/min y se tolera la hidratación
Carboplatino	365 mg/m <sup>2</sup> IV q3-4 semanas ajustadas con base en cifras de CrCl	Plaquetas medulares > leucocitos Náusea Riñones (dosis alta)	Disminuir la dosis según CrCl hasta AUC de 5-7 mg/ml por minuto [AUC = dosis/(CrCl + 25)]
Oxaliplatino	130 mg/m <sup>2</sup> q3 semanas en el transcurso de 2 h, u 85 mg/m <sup>2</sup> q2 semanas	Náuseas Anemia	Neurotoxicidad reversible aguda; la neurotoxicidad sensitiva crónica es un fenómeno acumulativo con las dosis; espasmo laringofaríngeo reversible
<b>Antibióticos antineoplásicos y tóxicos de la topoisomerasa</b>			
Bleomicina	15-25 mg/d qd × 5, por vía IV rápida, o venoclisis continua	Pulmones Efectos en piel Fenómeno de Raynaud Hipersensibilidad	Se inactiva por acción de la hidrolasa de bleomicina (disminuye en piel/pulmones) El oxígeno intensifica los efectos tóxicos en pulmones Disminución de CrCl inducida por cisplatino, que puede agravar la toxicidad cutánea o pulmonar Disminuir la dosis si CrCl es menor de 60 ml/min
Actinomicina D	10-15 µg/kg qd × 5, por vía IV rápida	Médula ósea Náuseas Mucositis Vesicante Alopecia	Repetición del cuadro con la nueva radiación

(continúa)



**CUADRO 85-2 Antineoplásicos más usados (Continuación)**

Fármaco	Ejemplos de dosis usuales	Efectos tóxicos	Interacciones y aspectos importantes
Etopósido (VP16-213)	100-150 mg/m <sup>2</sup> IV qd × 3-5 d o 50 mg/m <sup>2</sup> PO qd × 21 días o hasta 1 500 mg/m <sup>2</sup> por dosis (se usan dosis altas con el apoyo de células madre)	Médula ósea (leucocitos > plaquetas) Alopecia Hipotensión Hipersensibilidad (técnica IV rápida) Náuseas Mucositis (dosis alta)	Metabolismo hepático-renal, 30% En caso de insuficiencia renal disminuir la dosis Depende de la posología (5 días mejor que 1 día) Leucemógeno tardío Intensifica la acción de antimetabolitos
Topotecán	20 mg/m <sup>2</sup> IV q3-4 semanas en el transcurso de 30 min, o 1.5-3 mg/m <sup>2</sup> q3-4 semanas en el transcurso de 24 h o 0.5 mg/m <sup>2</sup> por día en el transcurso de 21 días	Médula ósea Mucositis Náuseas Alopecia leve	Disminuir la dosis en caso de insuficiencia renal No hay efectos tóxicos en hígado
Irinotecán (CPT II)	100-150 mg/m <sup>2</sup> IV en el transcurso de 90 min q3-4 semanas o 30 mg/m <sup>2</sup> al día en el transcurso de 120 h	Diarrea: de comienzo temprano con cólicos, hiperemia facial, vómitos; de comienzo tardío después de administrar varias dosis Médula ósea Alopecia Náuseas Vómitos Pulmones	El profármaco necesita de la eliminación enzimática para llegar al fármaco activo "SN 38" Diarrea temprana quizá causada por excreción en bilis Diarrea tardía, utilizar loperamida "en dosis altas" (2 mg q2-4 h)
Doxorrubicina y daunorubicina	45-60 mg/m <sup>2</sup> por dosis q3-4 semanas o 10-30 mg/m <sup>2</sup> dosis cada semana o régimen de goteo continuo	Médula ósea Mucositis Alopecia Efectos agudos/crónicos en aparato cardiovascular Vesicante	Agregar heparina; la administración conjunta mejora la eliminación Paracetamol, BCNU agrava los efectos tóxicos en hígado Repetición de la sintomatología con nueva radiación
Idarrubicina	10-15 mg/m <sup>2</sup> IV q3 semanas o 10 mg/m <sup>2</sup> IV qd × 3	Médula ósea Corazón (en grado menor que con doxorrubicina)	No se ha establecido
Epirubicina	150 mg/m <sup>2</sup> IV q3 semanas	Médula ósea Corazón	No se ha establecido
Mitoxantrona	12 mg/m <sup>2</sup> qd × 3 o 12-14 mg/m <sup>2</sup> q3 semanas	Médula ósea Corazón (en menor grado que con doxorrubicina) Vesicante (leve) Orina, escleróticas y uñas azulosas	Interactúa con la heparina Menos alopecia y náuseas que con la doxorrubicina Repetición de la sintomatología con la nueva radiación

**Fármacos que interactúan indirectamente con DNA**

<b>Antimetabolitos</b>			
Desoxicoformicina	4 mg/m <sup>2</sup> IV en semanas alternas	Náuseas Inmunosupresión Sistema nervioso Riñones	Se excreta por orina Disminuir la dosis en caso de insuficiencia renal Inhibe la adenosina desaminasa
6-Mercaptopurina	75 mg/m <sup>2</sup> PO o hasta 500 mg/m <sup>2</sup> PO (dosis alta)	Médula ósea Hígado Náuseas	Biodisponibilidad variable Es metabolizada por la xantinoxidasa Disminuir la dosis si se consume alopurinol Mayor toxicidad en casos de deficiencia de metiltransferasa de tiopurina
6-Tioguanina	2-3 mg/kg al día hasta durante 3-4 semanas	Médula ósea Hígado Náuseas	Biodisponibilidad variable Mayor toxicidad con deficiencia de la metiltransferasa de tiopurina
Azatioprina	1-5 mg/kg al día	Médula ósea Náuseas Hígado	Se metaboliza a 6MP, razón por la cual hay que disminuir la dosis si se usa alopurinol Mayor toxicidad en casos de deficiencia de metiltransferasa de tiopurina
2-Clordesoxiadeno-sina	0.09 mg/kg qd × 7 en goteo continuo	Médula ósea Riñones Fiebre	Uso notable en la tricoleucemia
Hidroxiurea	20-50 mg/kg (peso magro) PO qd o 1-3 g/día	Médula ósea Náuseas Mucositis Cambios en piel Raros efectos en riñones, hígado, pulmón o SNC	Disminuir la dosis en casos de insuficiencia renal Aumenta el efecto antimetabolito

**CUADRO 85-2** Antineoplásicos más usados (*Continuación*)

Fármaco	Ejemplos de dosis usuales	Efectos tóxicos	Interacciones y aspectos importantes
Metotrexato	15-30 mg PO o IM qd × 3-5 o 30 mg IV días 1 y 8 o 1.5-12 g/m <sup>2</sup> por día (con ácido folínico)	Médula ósea Hígado/pulmones Túbulos renales Mucositis	Terapia de rescate con ácido folínico Se excreta por orina Disminuir la dosis en caso de insuficiencia renal NSAID agravan los efectos tóxicos en riñón
5-Fluorouracilo	375 mg/m <sup>2</sup> IV qd × 5 o 600 mg/m <sup>2</sup> IV los días 1 y 8	Médula ósea Mucositis Sistema nervioso Cambios en piel	Los efectos tóxicos son agravados por ácido folínico La deficiencia de deshidrogenasa de dihidropirimidina agrava los efectos tóxicos Se metaboliza en los tejidos
Capecitabina	665 mg/m <sup>2</sup> bid en goteo continuo; 1 250 mg/m <sup>2</sup> bid durante 2 semanas y descanso de 1 semana; 829 mg/m <sup>2</sup> bid, administrados durante 2 semanas, con 1 semana de descanso + 60 mg/día ácido folínico	Diarrea Síndrome de mano/pie	El profármaco de 5FU, por metabolismo intratumoral
Arabinósido de citosina	100 mg/m <sup>2</sup> qd × 7 en goteo continuo o 1-3 g/m <sup>2</sup> dosis IV rápida	Médula ósea Mucositis Sistema nervioso (dosis altas) Conjuntivitis (dosis alta) Edema pulmonar no cardiógeno	Intensifica la actividad de los fármacos alquilantes Se metaboliza en los tejidos por desaminación
Azacitidina	750 mg/m <sup>2</sup> por semana o 75-200 mg/m <sup>2</sup> al día × 5-10 (IV rápida) o (IV continua o subcutánea)	Médula ósea Náuseas Hígado Sistema nervioso Mialgias	Su uso se circunscribe a la leucemia La metilación alterada de DNA altera la expresión génica
Gemcitabina	1 000 mg/m <sup>2</sup> IV semanalmente	Médula ósea Náuseas Hígado Fiebre/"síndrome gripal"	
Fosfato de fludarabina	25 mg/m <sup>2</sup> IV qd × 5	Médula ósea Sistema nervioso Pulmón	Disminución de dosis en caso de insuficiencia renal Es metabolizada hasta la forma de F-ara y convertido en ATP de F-ara en las células por acción de la cinasa de desoxicitidina
Asparaginasa	25 000 UI/m <sup>2</sup> q3-4 semanas o 6 000 UI/m <sup>2</sup> al día qod durante 3-4 semanas o 1 000-2 000 UI/m <sup>2</sup> durante 10-20 días	Síntesis de proteínas Factores de coagulación Glucosa Albumina Hipersensibilidad SNC Pancreatitis Hígado	Bloquea la acción de metotrexato
Pemetrexed	200 mg/m <sup>2</sup> q3 semanas	Anemia Neutropenia Trombocitopenia	Suplementar con dosis de folato/B <sub>12</sub> Precaución en caso de insuficiencia renal
<b>Antimitóticos</b>			
Vincristina	1-1.4 mg/m <sup>2</sup> por semana (con frecuencia se pone un límite de 2 mg a la dosis total)	Vesicante Médula ósea Sistema nervioso Aparato GI: íleo/estreñimiento; hipotonía vesical, SIADH Aparato cardiovascular	Eliminación por el hígado Disminuir la dosis si la bilirrubina es mayor de 1.5 mg/100 ml Esquema profiláctico intestinal
Vinblastina	6-8 mg/m <sup>2</sup> por semana	Vesicante Médula ósea Sistema nervioso (menos común, pero espectro similar al de otras vincas) Hipertensión Fenómeno de Raynaud	Eliminación hepática Disminuir la dosis como se haría en el caso de la vincristina
Vinorelbina	15-30 mg/m <sup>2</sup> por semana	Vesicante Médula ósea Alergia/broncoespasmo (inmediato) Disnea/tos (forma subaguda) Sistema nervioso (menos notable pero espectro similar al de otras vincas)	Eliminación por hígado

(continúa)

**CUADRO 85-2 Antineoplásicos más usados (Continuación)**

Fármaco	Ejemplos de dosis usuales	Efectos tóxicos	Interacciones y aspectos importantes
Paclitaxel	135-175 mg/m <sup>2</sup> en venoclisis de 24 h o 175 mg/m <sup>2</sup> en venoclisis de 3 h o 140 mg/m <sup>2</sup> en venoclisis de 96 h o 250 mg/m <sup>2</sup> en venoclisis de 24 h y además G-CSF	Hipersensibilidad Médula ósea Mucositis Alopecia Neuropatía sensitiva Perturbaciones de conducción cardiovascular Náuseas, poco frecuentes	Premedicar con corticoesteroides y antagonistas H <sub>1</sub> y H <sub>2</sub> Eliminación por el hígado Disminución de dosis al igual que se hace con derivados de vinca
Docetaxel	100 mg/m <sup>2</sup> en venoclisis de 1 h q3 semanas	Hipersensibilidad Síndrome de retención de líquidos Médula ósea Dermatológicos Neuropatía sensitiva Náusea poco frecuente Estomatitis moderada	Premedicar con corticoesteroides y antagonistas de receptores H <sub>1</sub> y H <sub>2</sub>
Fosfato de estramustina	14 mg/kg al día en 3-4 dosis con agua >2 h después de las comidas No consumir alimentos ricos en Ca <sup>2+</sup>	Náuseas Vómitos Diarrea CHF Trombosis Ginecomastia	
NAB-Paclitaxel (unido a proteína)	260 mg/m <sup>2</sup> q3 semanas	Neuropatía Anemia Neutropenia Trombocitopenia	Precaución en casos de insuficiencia hepática
Ixabepilona	40 mg/m <sup>2</sup> q3 semanas	Mielosupresión Neuropatía	

**Fármacos con acción específica en moléculas**

**Retinoides**

Tretinoína	45 mg/m <sup>2</sup> al día hasta obtener respuesta completa + régimen basado en antraciclina en APL	Efectos teratógenos Piel	Síndrome de diferenciación de APL: disfunción/infiltrados en pulmones; derrame pleural/pericárdico, fiebre
Bexaroteno	300-400 mg/m <sup>2</sup> al día en forma continua	Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia Piel Efectos teratógenos	Hipotiroidismo central

**Toxinas dirigidas**

Denileucina diftitox	9 a 18 µg/kg por día por 5 días q3 semanas	Náusea/vómito Escalofríos/fiebre Astenia Hepática	Hipersensibilidad aguda; hipotensión, vasodilatación exantema, opresión torácica Fuga vascular, hipotensión, edema, hipoalbuminemia, eventos trombóticos (MI, DVT, CVA)
----------------------	--	--	--

**Inhibidores de la tirosina cinasa**

Imatinib	400 mg/día continuo	Náusea Edema periorbital	Mielosupresión no frecuente en indicaciones de tumores sólidos
Gefitinib	250 mg PO al día	Eritema Diarrea	En Estados Unidos se obtiene sólo si hubo beneficio probado
Erlotinib	150 mg PO al día	Eritema Diarrea	1 h antes y 2 h después de las comidas
Dasatinib	70 mg PO bid; 100 mg diarios PO	Cambios en hígado Eritema Neutropenia Trombocitopenia	
Sorafenib	400 mg PO bid	Diarrea Síndrome mano/pie Otros eritemas	
Sunitinib	50 mg PO qd durante 4 de 6 semanas	Fatiga Diarrea Neutropenia	



**CUADRO 85-2** Antineoplásicos más usados (*Continuación*)

Fármaco	Ejemplos de dosis usuales	Efectos tóxicos	Interacciones y aspectos importantes
<b>Inhibidores de proteosomas</b>			
Bortezomib	1.3 mg/m <sup>2</sup> días 1, 4	Neuropatía Trombocitopenia	
<b>Inhibidores de la histona desacetilasa</b>			
Vorinostat	400 mg/día	Fatiga Diarrea Trombocitopenia Embolia	
Romidepsina	14 mg/m <sup>2</sup> días 1, 8, 15	Náusea Vómito Citopenia Conducción cardíaca	
<b>Inhibidores mTOR</b>			
Temsirolimús	25 mg semanalmente	Estomatitis Trombocitopenia Náusea Anorexia, fatiga Metabólicos (glucosa, lípidos)	
Everolimús	10 mg diariamente	Estomatitis Fatiga	
<b>Diversos</b>			
Trióxido de arsénico	0.16 mg/kg al día, incluso durante 50 días en APL	↑ QT <sub>c</sub> Neuropatía periférica Dolor musculoesquelético Hiperglucemia	Síndrome de diferenciación de APL (consultar el apartado de tretinoína)

<sup>a</sup> Alquilante habitual: alopecia, efectos pulmonares, infertilidad además de efectos teratógenos.

**Abreviaturas:** APL, leucemia promielocítica aguda; AUC, área debajo de la curva (*area under the curve*); CHF, insuficiencia cardíaca congestiva (*congestive heart failure*); SNC, sistema nervioso central; CrCl, depuración de creatinina (*creatinine clearance*); CV, cardiovascular; CVA, accidente vascular cerebral (*cerebrovascular accident*); DVT, trombosis venosa profunda (*deep venous thrombosis*); G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; GI, gastrointestinal; HBP, hipertensión arterial (*high blood pressure*); MAOI, inhibidores de monoaminooxidasa (*monoamine oxidase inhibitors*); MI, infarto de miocardio (*myocardial infarction*); 6MP, 6-mercaptopurina; NSAID, antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*); SIADH, síndrome de hormona antidiurética inapropiada (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone*); q, cada; qd, diariamente; bid, dos veces al día; qod, cada 2 días (días alternos).

La procarbazona se metaboliza en el hígado y posiblemente en las células tumorales para generar diversos radicales libres y especies alquilantes. Además de la mielosupresión produce efectos hipnóticos y otros efectos en el sistema nervioso central (SNC), entre ellos pesadillas vívidas. Puede provocar un síndrome de tipo disulfiram con la ingestión de etanol. La altretamina (antes hexametilmelamina) y la tiotepa pueden originar químicamente especies alquilantes, aunque la naturaleza de la lesión del DNA no se ha caracterizado con exactitud en ninguno de los dos casos. La tiotepa puede utilizarse para el tratamiento intratecal de la meningitis neoplásica. La dacarbazina (DTIC) se activa en el hígado para generar el catión de alta reactividad metil diazonio. Causa sólo una modesta mielosupresión por 21 a 25 días después de una dosis, pero provoca náuseas importantes el primer día de tratamiento.

La temozolomida tiene una relación estructural con la dacarbazina, pero fue diseñada para ser activada por medio de hidrólisis no enzimática en los tumores y tiene biodisponibilidad cuando se administra por vía oral.

El cisplatino se descubrió de manera accidental observando que las bacterias presentes en soluciones de electrólisis no eran capaces de dividirse. Sólo la configuración *cis* diamina es activa como antineoplásico. Se ha propuesto la hipótesis de que en el ambiente intracelular se pierde un cloruro de cada posición, el cual es sustituido por una molécula de agua. La especie con carga positiva resultante es un eficaz fármaco de interacción bifuncional con el DNA, formando enlaces cruzados a base de platino. El cisplatino debe administrarse con una hidratación adecuada, incluida la diuresis forzada con manitol para evitar lesión renal; incluso con la hidratación, es habitual que se produzca una disminución de la función renal así como anemia notable. La hipomagnesemia es frecuente con el uso de cisplatino y puede causar hipocalcemia y tetania

sintomática. Otros efectos tóxicos comunes son la neurotoxicosis con neuropatía sensitivomotora “en guante y calcetín”. Se produce pérdida auditiva en 50% de los pacientes tratados con dosis convencionales. El cisplatino es un fármaco muy emetógeno y requiere la administración profiláctica de antieméticos. La mielosupresión es menos evidente que con otros alquilantes. La toxicosis vascular crónica (fenómeno de Raynaud, cardiopatía coronaria) es un efecto poco común. El carboplatino tiene menos efectos nefrotóxicos, ototóxicos y neurotóxicos. Sin embargo, la mielosupresión es más frecuente y como el fármaco se elimina exclusivamente por el riñón, el ajuste de la dosis para la depuración de creatinina debe lograrse utilizando diversos nomogramas de dosificación.

El oxaliplatino es un análogo del platino con notable actividad contra los cánceres de colon resistentes a otros tratamientos. Es principalmente neurotóxico.

**Antibióticos antineoplásicos y tóxicos de la topoisomerasa** Los antibióticos antitumorales son sustancias producidas por las bacterias que en la naturaleza parecen proporcionar una defensa química contra otros microorganismos hostiles. Como clase, se unen directamente al DNA y experimentan reacciones de transferencia electrónica frecuentes para generar radicales libres muy cerca del DNA, lo que provoca lesiones del mismo en forma de roturas de una sola cadena o entrecruzamientos. Los tóxicos de la topoisomerasa son productos naturales o especies semisintéticas derivadas en último término de plantas y modifican las enzimas que regulan la capacidad del DNA de desenrollarse para permitir la replicación o la transcripción normal. Incluyen la topoisomerasa I que causa roturas en una cadena, para ser reparadas después del paso de la otra cadena de DNA por la rotura. La topoisomerasa II crea roturas

de doble cadena a través de las cuales pasa otro segmento del dúplex del DNA antes de fusionarse de nuevo. Puede haber lesión del DNA causada por los fármacos en cualquier fase del ciclo celular, pero las células tienden a interrumpir el ciclo en la fase S o G<sub>2</sub> en aquellas con lesiones de p53 y la vía de Rb, como consecuencia de deficiencias en los mecanismos de regulación en las células cancerosas. Ante la intervención de la topoisomerasa I hasta llegar a la bifurcación de la réplica, los tóxicos que en ella actúan ejercen su acción letal si las lesiones inducidas por esta enzima se producen en la fase S.

La doxorubicina se intercala en el DNA y de este modo altera su estructura y también su replicación, así como la función de topoisomerasa II. Puede mostrar reacciones de reducción al aceptar electrones en su anillo de quinona y con ello es capaz de la reoxidación para formar radicales de oxígeno reactivos después de ocurrida. Causa mielosupresión, alopecia, náuseas y mucositis, todas predecibles. Además, tiene efectos cardiotoxicos agudos en la forma de arritmias auriculares y ventriculares, aunque rara vez tienen importancia clínica. En cambio, las dosis acumuladas >550 mg/m<sup>2</sup> se acompañan de una incidencia de miocardiopatía crónica del 10%; la frecuencia de esta patología al parecer depende de la posología (concentración sérica máxima) y se toleran mejor las dosis bajas, tratamientos frecuentes o infusiones continuas y no la administración intermitente con dosis altas. Los efectos cardiotoxicos se han vinculado con la oxidación catalizada por hierro y la reducción de la doxorubicina, pero no con la acción en la topoisomerasa. Tales efectos tóxicos en el miocardio dependen de la dosis plasmática máxima; en consecuencia, hay menor posibilidad de que dosis menores administradas en venoclisis continuas lesionen el corazón. Los efectos cardiotoxicos de la doxorubicina se agravan si se administra con trastuzumab, que es el anticuerpo contra HER-2/neu. Es frecuente un cuadro anamnésico tras radioterapia o la interacción con dosis de radiación administradas de manera concomitante y causan complicaciones locales. El fármaco es un vesicante potente y cuatro a siete días después de la extravasación se observa necrosis hística; por tal razón, debe administrarse en forma intravenosa rápida. El dexrazoxano es un antídoto contra la extravasación inducida por doxorubicina. Esta última se metaboliza en el hígado, por lo que debe disminuirse su dosis 50 a 75% en presencia de disfunción hepática. La daunorrubicina tiene relación estrecha con la doxorubicina y se introdujo inicialmente al mercado, para tratar la leucemia, aunque sigue siendo parte de esquemas curativos y en algunas situaciones es preferible a la doxorubicina, porque causa menor mucositis y daño del colon. La idarrubicina también se utiliza para tratar la leucemia mieloide aguda y quizá sea preferible en actividad a la daunorrubicina. La encapsulación de esta última en la presentación de liposomas ha reducido la toxicidad cardiaca y la actividad antitumoral en el sarcoma de Kaposi y en el cáncer ovárico.

La bleomicina es una mezcla de glucopéptidos que tienen la característica exclusiva de formar complejos con el Fe<sup>2+</sup> durante la unión al DNA. Sigue siendo un componente importante de los regímenes curativos para la enfermedad de Hodgkin y las neoplasias de células germinativas. La oxidación con Fe<sup>2+</sup> genera radicales superóxido e hidroxilo. Este fármaco causa mielosupresión escasa o nula. Se elimina rápidamente, pero el aumento de la toxicidad cutánea y pulmonar en presencia de insuficiencia de la válvula pulmonar ha llevado a establecer la recomendación de que se reduzcan las dosis en 50 a 75% cuando la depuración de creatinina sea <25 ml/min. La bleomicina no es vesicante y puede administrarse por vía intramuscular, intravenosa o subcutánea. Los efectos secundarios habituales son fiebre y escalofríos, rubor facial y fenómeno de Raynaud. Puede aparecer hipertensión tras la administración intravenosa rápida, y la frecuencia de anafilaxis con las primeras preparaciones de este fármaco ha obligado a administrar una dosis de prueba de 0.5 a 1 U antes del resto de la dosis. La complicación más temida del tratamiento con bleomicina es la fibrosis pulmonar cuya frecuencia aumenta con >300 U acumuladas y en el mejor de los casos muestra una respuesta mínima al tratamiento (p. ej., glucocorticoides). El primer indicador de un efecto adverso es una reducción de la capacidad de difusión del monóxido de carbono en el pulmón (DL<sub>CO</sub>, *carbon monoxide diffusing capacity of the lung*), aunque la interrupción del fármaco inmediatamente después de haber notado la reducción de la DL<sub>CO</sub> puede no impedir el deterioro adicional de la función pulmonar. La bleomicina se inactiva por una bleomicina hidrolasa, cuya concentración está disminuida en la piel y en el pulmón. Como el transporte de

electrones dependiente de la bleomicina depende del O<sub>2</sub>, los efectos tóxicos de ésta pueden hacerse evidentes tras la exposición a una presión parcial de oxígeno inspirado (PIO<sub>2</sub>, *partial pressure of inspired oxygen*) muy elevada transitoria. Por tanto, durante las intervenciones quirúrgicas, los pacientes que han estado expuestos previamente a bleomicina deben mantenerse en la menor PIO<sub>2</sub> que permita conservar una oxigenación hística adecuada.

La mitoxantrona es un compuesto sintético que se diseñó para simular las características de la doxorubicina pero con menor cardiotoxicosis. Resulta cuantitativamente menos cardiotoxicos (comparando la proporción de dosis cardiotoxicas en dosis de eficacia terapéutica), pero en dosis acumulativas >150 mg/m<sup>2</sup> sigue vinculándose a 10% de cardiotoxicosis. También causa alopecia. Han surgido casos de leucemia promielocítica aguda (APL, *acute promyelocytic leukemia*), poco después de exponerse los enfermos a la mitoxantrona, en particular en el tratamiento complementario del cáncer mamario. La leucemia asociada con los quimioterapéuticos por lo general es de tipo mieloide agudo, en tanto que la APL que aparece después del tratamiento con mitoxantrona posee la translocación típica del cromosoma t(15;17), vinculado con APL, pero los puntos de rotura para la translocación al parecer fueron sitios de la topoisomerasa II que hubieran sido los preferidos para que actuara la mitoxantrona y ello vinculó claramente la acción del fármaco con la aparición de la leucemia.

El etopósido se obtuvo en forma sintética a partir de la podofilotoxina, un producto de origen vegetal y se une directamente a la topoisomerasa II y al DNA en un complejo ternario reversible. Estabiliza el intermediario covalente en la acción enzimática en el que la enzima está unida covalentemente al DNA. Este enlace de DNA "sensible a álcalis" fue por lo regular uno de los primeros datos de la existencia de una actividad realizada por la topoisomerasa. Por consiguiente, este fármaco provoca un marcado paro en G<sub>2</sub>, lo que refleja la acción de un punto de control del daño al DNA. Algunos efectos clínicos de este fármaco son la mielosupresión, náuseas e hipotensión transitoria relacionada con la velocidad de administración del fármaco. El etopósido es un vesicante leve, pero carece relativamente de otros efectos tóxicos contra órganos grandes. Cuando se administran en dosis elevadas o con gran frecuencia, los inhibidores de la topoisomerasa II pueden producir leucemia aguda vinculada a anomalías del cromosoma 11q23 en hasta 1% de los pacientes expuestos.

La camptotecina, aislada de extractos de un árbol de origen chino, tiene una notable actividad antileucémica. En los primeros estudios clínicos en seres humanos con la sal sódica de la lactona de camptotecina hidrolizada se observó toxicidad y escasa actividad antitumoral. La identificación de la topoisomerasa I como el objetivo de las camptotecinas y la necesidad de conservar la estructura lactónica llevó a dedicar nuevos esfuerzos a la identificación de los miembros activos de esta serie. La topoisomerasa I es responsable de desenrollar la cadena del DNA introduciendo roturas de una sola cadena y permitiendo la rotación de una cadena en torno a la otra. En la fase S, las roturas inducidas por la topoisomerasa I que no se vuelven a unir rápidamente originan el avance de la horquilla de replicación fuera del extremo de una cadena de DNA. La lesión del DNA constituye una señal potente para la inducción de apoptosis. Las camptotecinas favorecen la estabilización del DNA ligado a la enzima en el denominado complejo escindible, de forma análoga a la acción del etopósido con la topoisomerasa II. El topotecán es un derivado de la camptotecina utilizado para los tumores de ovario y el cáncer pulmonar de células pequeñas. Los efectos tóxicos se limitan a la mielosupresión y la mucositis. El CPT-11, o irinotecán, es una camptotecina que muestra signos de actividad en el carcinoma de colon. Además de la mielosupresión, causa diarrea secretoria originada por efectos tóxicos del metabolito llamado SN-38. La diarrea se trata de forma eficaz con loperamida u octreótido.

#### Efectores indirectos de la función del DNA: antimetabolitos

Una definición amplia de los antimetabolitos incluiría a los compuestos con similitudes estructurales a los precursores de las purinas o las pirimidinas o que interfieren en la síntesis de las purinas o de las pirimidinas. Los antimetabolitos pueden lesionar el DNA de forma indirecta, por medio de una incorporación errónea al DNA, una cronología anormal o un avance incorrecto por las fases de síntesis del DNA o por alte-

ración de la función de las enzimas de la biosíntesis de las pirimidinas y las purinas. Tienen a ejercer mayor toxicidad contra las células en fase S y el grado de toxicidad aumenta con la duración de la exposición. Son manifestaciones tóxicas comunes estomatitis, diarrea y mielosupresión. No se vincula con el desarrollo de neoplasias secundarias.

El metotrexato inhibe la dihidrofolato reductasa, que regenera folatos reducidos a partir de los folatos oxidados producidos cuando se forma monofosfato de timidina a partir de monofosfato de desoxiuridina. Sin folatos reducidos, las células mueren en ausencia de timina. El N5 tetrahidrofolato o el N5-formiltetrahidrofolato (ácido folínico) eluden este bloqueo y rescatan a las células del metotrexato, que se mantiene en las células mediante poliglutamilación. El fármaco y otros folatos reducidos son transportados a las células por el transportador de folatos y las concentraciones altas del fármaco pueden eludir al transportador y permitir la difusión del fármaco directamente al interior celular. Estas propiedades han sido la base para el diseño de los regímenes de “dosis altas” de metotrexato con rescate con ácido fólico de la médula ósea y las mucosas normales, que forma parte de las estrategias curativas del osteosarcoma en el contexto coadyuvante y de las neoplasias hematopoyéticas de niños y adultos. El metotrexato se elimina por vía renal por medio de filtración glomerular y secreción tubular y la toxicidad aumenta en presencia de disfunción renal y con el uso de fármacos del tipo de los salicilatos, probenecid y antiinflamatorios no esteroideos que experimentan secreción tubular. En condiciones de función renal normal, la administración de 15 mg/m<sup>2</sup> de ácido folínico permite rescatar 10<sup>-8</sup> a 10<sup>-6</sup> M de metotrexato en tres o cuatro dosis. Sin embargo, con una depuración de creatinina reducida se continúan administrando dosis de 50 a 100 mg/m<sup>2</sup> hasta que las concentraciones de metotrexato estén por debajo de 5 × 10<sup>-8</sup> M. Además de la supresión de la médula ósea y la irritación de las mucosas, el metotrexato puede producir insuficiencia renal en dosis altas por cristalización en los túbulos renales; por consiguiente, los regímenes de dosis altas requieren la alcalinización de la orina con un mayor flujo por medio de hidratación. El metotrexato puede ser secuestrado en el tercer espacio y filtrarse de nuevo a la circulación general, produciendo mielosupresión prolongada. Son efectos adversos menos frecuentes el aumento reversible de las transaminasas y un síndrome pulmonar de hipersensibilidad. La administración crónica de metotrexato en dosis bajas puede producir fibrosis hepática. Cuando se administra en el espacio intratecal, el metotrexato puede causar aracnoiditis química y disfunción del sistema nervioso central (SNC).

El pemetrexed es un nuevo antimetabolito dirigido contra el ácido fólico. Actúa en diversos sitios, ya que inhibe la actividad de algunas enzimas, como la timidilato sintetasa, la dihidrofolato reductasa y la glicinamida ribonucleótido formiltransferasa y con ello altera la síntesis de las purinas y los ácidos nucleicos precursores de pirimidina. Para impedir los efectos tóxicos graves en tejidos normales, las personas que reciben pemetrexed también deben recibir ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> en dosis bajas. Este fármaco tiene notable actividad contra algunos cánceres de pulmón y en combinación con el cisplatino, también contra los mesoteliomas. El palatrexato es un antifolato aprobado para su uso en linfoma de linfocitos T en que se transporta con eficacia a las células neoplásicas. El 5 fluorouracilo (5FU) representa un ejemplo temprano de diseño farmacológico “racional” en el sentido de que se originó de la observación de que las células tumorales incorporan uracilo al DNA con mayor eficiencia que las células normales, en particular en el intestino. El 5FU se metaboliza en las células a 5-FdUMP, que inhibe a la timidilato sintetasa (TS, *thymidylate synthetase*). Además, la incorporación errónea puede producir roturas monocatenarias y el RNA puede incorporar de forma aberrante FUMP. El 5FU se metaboliza por acción de la dihidropirimidina deshidrogenasa y la deficiencia de esta enzima puede tener como consecuencia una toxicidad excesiva del 5FU. La biodisponibilidad oral varía de manera no fiable, pero se han desarrollado análogos del 5FU de administración oral que permiten una actividad por lo menos equivalente a la de muchos métodos basados en el 5FU parenteral en los cánceres resistentes. La administración intravenosa provoca supresión de la médula ósea tras infusiones breves, mientras que hay más signos de estomatitis después de las infusiones prolongadas. El ácido folínico aumenta la toxicidad y la actividad del 5FU al fomentar la formación del complejo covalente ternario de 5FU, el folato reducido y la TS. Algunos efectos tóxicos menos frecuentes son la disfunción del SNC, con signos cerebelosos prominentes y la toxicidad

endotelial que se manifiesta por trombosis, incluida la embolia pulmonar y el infarto del miocardio.

El arabinósido de citosina (ara-C) se incorpora al DNA después de la formación de ara-CTP, produciendo efectos tóxicos en relación con la fase S. Los esquemas de infusión continua permiten eficacia máxima del efecto, con captación máxima con 5 a 7 μM. El ara-C puede administrarse por vía intratecal. Los efectos adversos de este fármaco son náuseas, diarrea, estomatitis, conjuntivitis química y ataxia cerebelosa. La gemcitabina es un derivado de la citosina similar al ara-C en el hecho de que se incorpora al DNA tras ser anabolizado al trifosfato, haciendo al DNA susceptible a la rotura y síntesis de reparación, que se diferencia de la observada en el ara-C en que las lesiones que incluyen el análogo se eliminan de forma muy ineficaz. A diferencia del ara-C, la gemcitabina parece ser útil en diversos tumores sólidos, con efectos tóxicos no mielosupresores limitados. La 6-tioguanina y la 6-mercaptopurina (6MP) se utilizan en el tratamiento de la leucemia linfóide aguda. Aunque se administran por vía oral presentan una biodisponibilidad sumamente variable. La 6MP se metaboliza por acción de la xantina oxidasa y por consiguiente debe reducirse la dosis cuando se administra con alopurinol.

El fosfato de fludarabina es un profármaco de F-arabinósido de adenina (F-ara-A), que a su vez se diseñó para reducir la sensibilidad del ara-A a la adenosina desaminasa. El F-ara-A se incorpora al DNA y puede producir citotoxicidad diferida incluso en células con una fracción de crecimiento baja, como es el caso de la leucemia linfocítica crónica y el linfoma folicular de células B. Además de mielosupresión pueden aparecer disfunción del SNC y agotamiento de linfocitos T generador de infecciones oportunistas. La 2-clorodesoxiadenosina es un compuesto similar con actividad en la leucemia de células pilosas. La 2-desoxicoformicina inhibe a la adenosina desaminasa, con un aumento resultante de los valores de dATP. Esto causa inhibición de la ribonucleótido reductasa, así como una mayor sensibilidad a la apoptosis, en particular de linfocitos T. Además de la mielosupresión, algunos efectos tóxicos destacados de este fármaco son la insuficiencia renal y la disfunción del SNC. La hidroxiurea inhibe a la ribonucleótido reductasa, provocando un bloqueo en la fase S. Presenta biodisponibilidad por vía oral y es el fármaco más apropiado para el tratamiento agudo de los estados mieloproliferativos.

La asparaginasa es una enzima bacteriana que provoca la degradación de la asparagina extracelular necesaria para la síntesis proteínica en ciertas células leucémicas. Esto interrumpe eficazmente la síntesis de DNA por las células tumorales, ya que dicho fenómeno necesita de manera concomitante de la síntesis de proteínas. Por esto, la culminación de la acción de la asparaginasa es muy similar al resultado de los antimetabolitos de moléculas pequeñas. La asparaginasa es una proteína heteróloga y por ello son frecuentes las reacciones de hipersensibilidad, así como efectos en órganos como el páncreas y el hígado que normalmente necesitan de síntesis ininterrumpida de proteínas; ello puede hacer que disminuya la secreción de insulina y haya hiperglucemia con hiperamilasemia y anomalías de la función de coagulación (o sin ellas). El empleo de asparaginasa debe acompañarse de una cuantificación minuciosa y frecuente de la coagulación. Como dato paradójico, al agotarse los factores anticoagulantes de recambio rápido, puede surgir trombosis que afecta en particular el sistema nervioso central.

### Inhibidores del huso mitótico

Los microtúbulos son estructuras celulares que forman el huso mitótico y en las células en interfase son responsables del “andamiaje” celular a lo largo del cual transcurren diversos procesos de movimiento y secreción. Los microtúbulos se componen de multímeros no covalentes repetidos de un heterodímero de subunidades α de la proteína tubulina. La vincristina se une al dímero de tubulina con el resultado de que los microtúbulos se disgregan. Esto da lugar al bloqueo de las células en crecimiento en la fase M; sin embargo, también son evidentes los efectos tóxicos en las fases G<sub>1</sub> y S. La vincristina se metaboliza en el hígado y es preciso realizar un ajuste de la dosis en presencia de disfunción hepática. Es un vesicante potente y la infiltración puede tratarse por medio de calor local e infiltración con hialuronidasa. En las dosis intravenosas utilizadas en la práctica clínica, es frecuente la neurotoxicosis en forma de neuropatía en guante y calcetín. Los efectos neuropáticos agudos



consisten en dolor mandibular, íleo paralítico, retención urinaria y síndrome de secreción deficiente de hormona antidiurética. No se observa mielosupresión. La vinblastina es similar a la vincristina, excepto en el hecho de que tiende a ser más mielotóxica, con una mayor frecuencia de trombocitopenia y también mucositis y estomatitis. La vinorelbina es un alcaloide de la vinca de introducción reciente que parece presentar diferencias en cuanto a los patrones de resistencia respecto de los de la vincristina y la vinblastina; puede administrarse por vía oral.

Los taxanos incluyen paclitaxel y docetaxel. Estos fármacos difieren de los alcaloides de la vinca en el hecho de que los taxanos estabilizan los microtúbulos frente a la despolimerización. Los microtúbulos “estabilizados” funcionan anormalmente y no son capaces de experimentar los cambios dinámicos normales de la función de los microtúbulos necesarios para completar el ciclo celular. Los taxanos son los antineoplásicos más activos en los tumores sólidos y hay datos que indican que presentan actividad en los cánceres de ovario, mama, pulmón y en el sarcoma de Kaposi. Se administran por vía intravenosa y el paclitaxel requiere que se utilice un excipiente con cremóforo que puede causar reacciones de hipersensibilidad. La premedicación con esquemas de dexametasona (20 mg vía oral o intravenosa 12 y 6 h antes del tratamiento), difenhidramina (50 mg) y cimetidina (300 mg), ambos 30 minutos antes del tratamiento, reduce pero no elimina el riesgo de experimentar una reacción de hipersensibilidad al excipiente del paclitaxel. El docetaxel utiliza una formulación de polisorbato 80, que puede provocar retención de líquidos además de reacciones de hipersensibilidad y se utiliza con frecuencia la premedicación con dexametasona, con o sin antihistamínicos. Una presentación a base de proteínas con paclitaxel (llamada *nab-paclitaxel*) tiene, como mínimo, una actividad antineoplásica equivalente y el menor riesgo de originar reacciones de hipersensibilidad. El paclitaxel también puede causar reacciones de hipersensibilidad, mielosupresión, neurotoxicosis en forma de entumecimiento “en guante y calcetín” y parestesias. Se observaron alteraciones del ritmo cardiaco en los estudios de fases I y II, habitualmente bradicardia asintomática. Con menor frecuencia se detectaron grados variables de bloqueo cardiaco que no han demostrado tener repercusión clínica en la mayoría de los pacientes. El docetaxel produce grados comparables de mielosupresión y neuropatía. Las reacciones de hipersensibilidad, incluidos broncoespasmo, disnea e hipotensión, son menos frecuentes, pero ocurren hasta en 25% de los pacientes. La retención de líquidos parece deberse a un síndrome de escape vascular que puede agravar derrames preexistentes. La administración de docetaxel en ocasiones se complica por la aparición de exantema, de tipo predominantemente maculopapular pruriginoso que afecta a los antebrazos, aunque también se ha vinculado a la formación de crestas y rotura de uñas y a cambios de coloración de la piel. La estomatitis parece ser algo más frecuente que con el paclitaxel.

La resistencia a los taxanos se ha relacionado con la aparición del mecanismo de eliminación eficiente de los taxanos de las células tumorales a través de la glucoproteína P p170 (producto del gen *mdr*) o la presencia de variantes o de mutaciones de la tubulina. Las epotilonas constituyen una clase de fármacos novedosos que estabilizan los microtúbulos y que han sido optimizadas a conciencia para ser activas en tumores resistentes a taxanos. La ixabepilona tiene evidencia clara de actividad en cánceres mamarios resistentes a taxanos y a antraciclinas como la doxorubicina. Conserva ciertos efectos secundarios esperados y aceptables, lo que incluye mielosupresión y puede causar también neuropatía sensitiva periférica.

La estramustina se sintetizó originalmente como un derivado de la mostaza nitrogenada que podría resultar útil en las neoplasias con receptores de estrógenos. Sin embargo, no se encontraron datos de interacción con el DNA. Se comprobó, de manera sorprendente, que este fármaco causaba una detención de la metafase y un estudio posterior reveló que se une a las proteínas asociadas a los microtúbulos, lo que se traduce en una función anormal de éstos. La estramustina se une a las proteínas de unión, que son en especial abundantes en el tejido tumoral prostático. Este fármaco se emplea como una formulación oral en pacientes con cáncer de próstata. En 10% de los pacientes aparecen efectos secundarios digestivos y cardiovasculares relacionados con el componente estrogénico, entre ellos empeoramiento de la insuficiencia cardiaca y fenómenos tromboembólicos. También pueden aparecer ginecomastia e hipersensibilidad de los pezones.

## Fármacos hormonales

La familia de las moléculas relacionadas con el receptor de hormonas esteroideas se ha convertido en objetivo destacado para pequeñas moléculas de utilidad en el tratamiento del cáncer. Cuando se unen a sus ligandos conocidos, estos receptores pueden alterar la transcripción génica y en ciertos tejidos, inducir la apoptosis. El efecto farmacológico imita los efectos normales del fármaco sobre el tejido no transformado, aunque los efectos en los tumores están regulados por efectos indirectos en determinados casos.

Los glucocorticoides suelen administrarse en forma de “ciclos” de altas dosis en las leucemias y los linfomas, donde inducen apoptosis en las células cancerosas. El síndrome de Cushing o una supresión suprarrenal inadvertida al retirarlos puede ser una complicación importante, al igual que las infecciones habituales de los pacientes inmunodeprimidos, en especial la neumonía por *Pneumocystis*, que aparece clásicamente pocos días después de completar un ciclo de glucocorticoides con dosis altas.

El tamoxifeno es un antagonista parcial de los receptores de estrógenos; tiene 10 veces más actividad antineoplásica en las pacientes con cáncer de mama que expresan receptores de estrógenos que en quienes tienen niveles de expresión bajos o nulos. Puede considerarse el prototipo de fármaco “dirigido a moléculas”. De acuerdo con su actividad agonista en los tejidos vascular y uterino, los efectos secundarios incluyen riesgo aumentado de complicaciones cardiovasculares como fenómenos tromboembólicos y un pequeño aumento de la frecuencia de carcinoma endometrial, que aparece tras el uso crónico (por lo general >5 años). Los progestágenos como el acetato de medroxiprogesterona, andrógenos como la fluoximesterona y de manera paradójica, los estrógenos, muestran más o menos el mismo grado de actividad en el tratamiento hormonal primario de los cánceres de mama que presentan una alta expresión de proteína del receptor estrogénico. Los estrógenos no son de aplicación general por su acentuada actividad cardiovascular y uterótrópica.

Con el término de *aromatasa* se conoce a una familia de enzimas que catalizan la formación de estrógeno en diversos tejidos, incluyendo los del ovario y el tejido adiposo periférico y algunas células tumorales. Los inhibidores de esta enzima son de dos tipos, los análogos esteroideos irreversibles como exemestano y los inhibidores reversibles como anastrozol o letrozol. El anastrozol resulta mejor que el tamoxifeno en el tratamiento complementario del cáncer mamario en posmenopáusicas con tumores positivos para receptores de estrógenos. El tratamiento con letrozol brinda beneficios después del uso de tamoxifeno. Uno de los efectos adversos de los inhibidores de la aromatasa es mayor riesgo de osteoporosis.

En forma clásica, el cáncer de próstata se trata por privación de andrógenos. El dietilstilbestrol (DES) que actúa como estrógeno en el hipotálamo para disminuir la producción de hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*) por este órgano, hace que disminuya la elaboración de testosterona por parte de los testículos. Por tal motivo, la orquidectomía es tan eficaz como el DES en dosis moderada, con respuestas en casi 80% de los pacientes con cáncer de próstata no tratados previamente, pero sin los destacados efectos secundarios cardiovasculares del DES, incluida la trombosis y la exacerbación de la enfermedad coronaria. En caso de que la orquidectomía sea una opción inaceptable para el paciente, también puede obtenerse la supresión de los andrógenos testiculares por medio de agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH, *luteinizing hormone-releasing hormone*) como leuprolida y goserelina. Tales fármacos provocan la estimulación tónica del receptor de LHRH, con pérdida de su activación pulsátil normal, lo que provoca su desensibilización y reducción de la producción de LH por la adenohipófisis. Por consiguiente, para la manipulación hormonal primaria en el cáncer de próstata puede escogerse la orquidectomía o la administración de leuprolida, pero no ambas. No está claro el beneficio adicional de la adición de antagonistas de los receptores de andrógenos, como flutamida o bicalutamida, sobre la prolongación de la duración global de la respuesta; se conoce como *bloqueo androgénico total* la combinación de orquidectomía o leuprolida con flutamida.

Los tumores que responden a una manipulación hormonal primaria, a menudo pueden responder a una segunda y a una tercera manipula-

ciones de este tipo. Así, los tumores de mama que han respondido previamente al tamoxifeno presentan, al recaer, tasas de respuesta notables a la retirada del propio tamoxifeno o a la adición subsiguiente de un progestágeno o de un inhibidor de la aromatasa. De igual forma, el tratamiento inicial de los cánceres de próstata con leuprolida más flutamida puede ir seguido después del avance de la enfermedad por una respuesta a la retirada de la flutamida. Tales respuestas pueden deberse a la eliminación de los antagonistas de receptores de hormonas esteroideas mutantes que han llegado a depender de la presencia del antagonista como influencia promotora del crecimiento.

Otras estrategias para tratar los cánceres de mama y próstata resistentes al tratamiento que poseen receptores de hormonas esteroideas, también pueden activar la capacidad de las suprarrenales para producir andrógenos y estrógenos, aun después de la orquidectomía o la ooforectomía, respectivamente. De esta forma pueden utilizarse la aminoglutetimida y el cetoconazol para bloquear la síntesis suprarrenal al interferir con las enzimas del metabolismo de las hormonas esteroideas. La administración de estos fármacos requiere la sustitución simultánea de hidrocortisona y dosis adicionales de glucocorticoides que se administran en caso de estrés fisiológico.

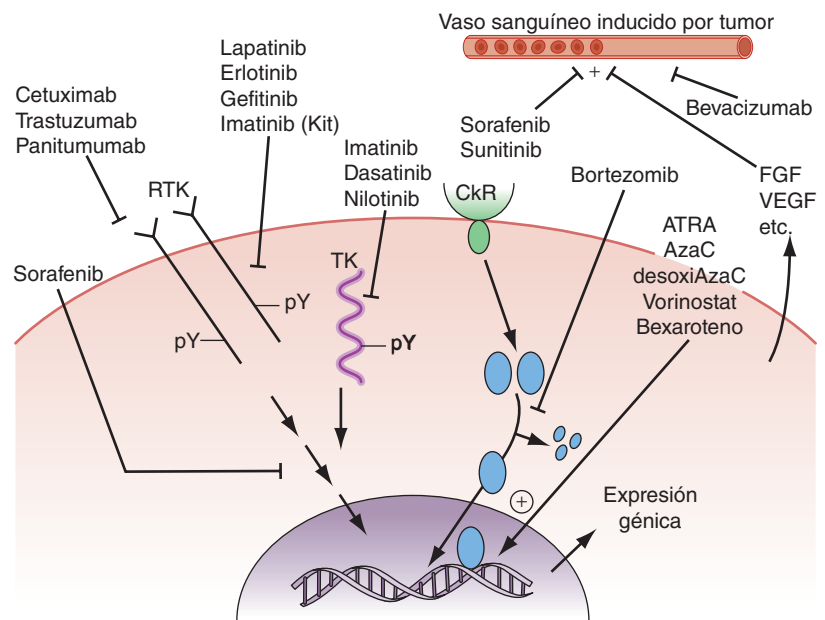
Los mecanismos humorales también pueden producir complicaciones de una neoplasia maligna subyacente. Los carcinomas suprarrenales pueden dar lugar a un síndrome de Cushing, así como a síndromes de exceso de andrógenos y estrógenos. El mitotano puede contrarrestar al disminuir la síntesis de hormonas esteroideas. Las neoplasias de las células de los islotes causan diarrea debilitante, tratada con octreótido, un análogo de la somatostatina. Los tumores secretores de prolactina pueden tratarse de forma eficaz con bromocriptina, un agonista dopaminérgico.

## ■ TRATAMIENTOS DIRIGIDOS A BLANCOS MOLECULARES

La mejor comprensión de la biología de la célula cancerosa ha sugerido dos nuevos objetivos para el descubrimiento y desarrollo de los fármacos contra el cáncer. Incluyen productos de oncogenes y genes supresores de tumores; reguladores de las vías de muerte celular; mediadores de la inmortalidad celular como la telomerasa y moléculas que intervienen en el moldeamiento microambiental, como proteasas o factores angiogénicos. La diferencia esencial en el desarrollo de fármacos dirigidos a estos procesos es que la base para el descubrimiento del fármaco es la importancia *a priori* del objetivo en la biología del tumor, más que la detección inicial de fármacos elegibles con base en el fenómeno de regresión de la célula tumoral en el cultivo de tejido o en animales. Los ejemplos siguientes reflejan la actividad de la investigación clínica, que muestra una evolución rápida en este terreno. La **figura 85-4** resume la forma en que actúan los fármacos citoespecíficos aprobados en E.U.A. por la *Food and Drug Administration* (FDA).

### Neoplasias hematopoyéticas

El imatinib actúa de modo específico en la zona de unión de trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*) de la proteína p210<sup>bcr-abl</sup> de tirosina cinasa formada como consecuencia de la translocación cromosómica 9,22, de la cual surge el cromosoma Filadelfia en la CML. El imatinib es mejor que el interferón sumado a la quimioterapia en el tratamiento inicial de la fase crónica de esta enfermedad. Actúa en menor grado en la fase blástica de la CML, en que las células pudieron haber adquirido mutaciones adicionales en el propio p210<sup>bcr-abl</sup> u otras lesiones génicas. Sus reacciones adversas son relativamente tolerables en muchos enfermos e incluyen disfunción hepática, diarrea y retención de líquidos. En raras ocasiones los enfermos que reciben imatinib muestran disminución de la función cardíaca, que puede persistir después



**Figura 85-4** Sitio de acción de fármacos loci-específicos. Lapatinib, erlotinib, gefitinib e imatinib, al actuar en el sitio de unión de ATP envían señales procedentes de las tirosinas cinasas receptoras vinculadas con el factor de crecimiento (*receptor tyrosine kinases*, RTK) como EGF-R, erbB2 o c-kit; o por cetuximab, trastuzumab o panitumumab. Las tirosinas cinasas (*tyrosine kinases*, TK) no estimuladas directamente por factores de crecimiento, como p210<sup>bcr-abl</sup> o src pueden ser inhibidas por imatinib, dasatinib o nilotinib. Las señales proyectadas en etapas siguientes (inferiores) por parte de receptores de factores de crecimiento pueden ser afectadas por el inhibidor de cinasa con acción en múltiples loci como sorafenib que actúa en c-raf y al llegar al núcleo afecta la expresión génica que puede ser modificada por vorinostat, modulador transcripcional locus-específico (actúa en la desacetilasa de histona); derivados de azacitidina (actúan en la metiltransferasa de DNA) o moduladores del receptor retinoide del ácido holo-*trans* retinoico (ATRA) o bexaroteno. Los receptores de citocina (*cytokine receptors*, CkR) constituyen un estímulo para la degradación de la subunidad inhibidora del factor de transcripción NFκB por parte del proteosoma. Bortezomib inhibe este proceso y puede evitar la activación de genes que dependen del NFκB, entre otros efectos vinculados con el crecimiento. El sorafenib y el sunitinib, que actúan como inhibidores de los receptores del VEGF pueden modular la función de vasos sanguíneos del tumor a través de su acción en células endoteliales, en tanto que el bevacizumab actúa preferentemente en los mismos procesos al combinarse con el propio factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

que se interrumpe el uso del fármaco. La calidad de la respuesta al medicamento es uno de los factores para decidir el momento de referir a los pacientes con CML, para analizar las posibilidades y técnicas de trasplante. El nilotinib es un inhibidor de la proteína cinasa de tirosina con un espectro de actividad similar al del imatinib, pero con mayor potencia y quizá una tolerancia mayor por parte de algunos pacientes. El dasatinib, otro inhibidor de las oncoproteínas p210<sup>bcr-abl</sup>, muestra actividad en algunas variantes mutantes de p210<sup>bcr-abl</sup> que son resistentes al imatinib y que aparecen durante el tratamiento con este último o que surgen *de novo*. El dasatinib posee acción inhibitoria contra las cinasas que pertenecen a la familia src de la proteína cinasa de tirosina; esta actividad puede contribuir a sus efectos en neoplasias hematopoyéticas y sugiere su participación en tumores sólidos en los que son activas las cinasas de src. Sólo el mutante T315I es resistente al dasatinib; está en fase de refinamiento un nuevo tipo de productos llamados inhibidores de auracina para tratar este problema.

El ácido holo-*trans* retinoico (ATRA, *all-trans-retinoic acid*) actúa en la proteína de fusión del receptor del ácido retinoico  $\alpha$ -PML, resultado de la translocación del cromosoma 15,17, que es nocivo en muchas formas de APL. Por vía oral, causa diferenciación de los promielocitos neoplásicos, en granulocitos maduros y reduce el número de complicaciones hemorrágicas. Entre sus efectos adversos están la cefalea, con hipertensión cerebral (o sin ella), así como efectos tóxicos en vías gastrointestinales y piel. Otro retinoide activo es bexaroteno, ligando del receptor X de retinoide (sintético) y es activo en el linfoma cutáneo de linfocitos T.

El bortezomib es un inhibidor del proteosoma, que es el conjunto con múltiples subunidades de actividades de proteasa encargadas de la degra-

dación selectiva de proteínas que son importantes para regular la activación de los factores de transcripción, incluidos el factor nuclear  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B, *nuclear factor*  $\kappa$ B) y las proteínas que regulan la progresión a lo largo del ciclo celular. Posee actividad en mieloma múltiple y en algunos linfomas. Entre sus reacciones adversas se encuentran neuropatía; hipotensión ortostática con hiponatremia o sin ella, y trombocitopenia reversible.

El vorinostat es un inhibidor de la histona desacetilasa y se encarga de conservar la orientación exacta de las histonas en el DNA y de ello posee facilidad transcripiva. Las histonas acetiladas permiten la penetración de factores de transcripción y así aumenta la expresión de genes reprimidos selectivamente en los tumores. El resultado puede diferenciarse, con la aparición de un fenotipo celular más normal o detención en el ciclo celular, con expresión de reguladores endógenos de la progresión del ciclo. Está autorizado el uso clínico del vorinostat en casos de linfoma cutáneo de linfocitos T, con una mejoría impresionante en la piel y muy pocos efectos adversos. La romidepsina es una clase molecular distinta de inhibidor de la histona desacetilasa que también tiene actividad en el linfoma cutáneo de linfocitos T.

Los inhibidores de metiltransferasa de DNA incluidas 5 azacitidina y 2'-desoxi-5-azacitidina también aumentan la transcripción de genes "silenciados" o inactivados durante la patogenia de un tumor y lo hacen por desmetilación de las citocinas metiladas que son adquiridas como una modificación "epigenética" de DNA (es decir, después de la replicación de DNA). Al inicio se pensó que estos fármacos eran antimetabólitos, pero poseen utilidad clínica en síndromes mielodisplásicos y algunas leucemias cuando se administran en dosis bajas. Las combinaciones de inhibidores de metiltransferasa de DNA e inhibidores de desacetilasa e histonas pueden abrir nuevos caminos para recuperar la regulación de la función de la cromatina.

Las toxinas específicas utilizan macromoléculas como los anticuerpos o las citocinas, con gran afinidad por moléculas definidas de la superficie de la célula neoplásica, como el antígeno de diferenciación de leucemia, contra el cual un anticuerpo terapéutico puede hacer llegar una citotoxina potente unida por enlaces covalentes o el factor de crecimiento como IL-2 (en forma de toxina diftérica en el caso de denileucina difitox) a células que poseen el receptor IL-2. La utilidad de estas técnicas específicas es que además de llevar al máximo el índice terapéutico por expresión diferencial del locus por abordar en el tumor (a diferencia de las células normales no renovables), la selección de pacientes para empleo clínico puede beneficiarse de la valoración de los puntos de acción en el tumor.

### Tumores sólidos

Los antagonistas del factor de crecimiento epidérmico (EGF, *epidermal growth factor*), de moléculas pequeñas, actúan en el sitio de unión del ATP, en el receptor del EGF de tirosina cinasa. En los estudios clínicos iniciales se observó que el gefitinib generaba respuestas en una fracción pequeña de individuos con cáncer de pulmón no microcítico. Sus efectos adversos, en términos generales, son aceptables e incluyen de manera predominante erupción y diarrea. El análisis subsiguiente de los pacientes que responden al tratamiento reveló una alta frecuencia de mutaciones activadoras en el receptor de EGF. A menudo, los pacientes que mostraron resistencia a gefitinib tuvieron mutaciones adicionales adquiridas en la enzima, similares a las que se observaron en la CML resistente a imatinib. El erlotinib es otro antagonista del receptor del EGF de tirosina cinasa con una actividad mayor respecto al gefitinib en investigaciones clínicas en cánceres no microcíticos del pulmón. Incluso sujetos con receptores naturales del EGF pudieran beneficiarse del erlotinib. El lapatinib es una combinación de antagonistas del receptor del EGF y de tirosina cinasa erbb2 que es activo en cánceres de mama resistentes al tratamiento con anticuerpos contra erbb2.

Además de la cinasa de p210<sup>bcr-abl</sup>, el imatinib también muestra actividad contra la tirosina cinasa c-kit activada en el sarcoma gastrointestinal de estroma y el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-R, *platelet derived growth factor receptor*), activado por translocación en algunos sarcomas. Se detectó utilidad clínica del imatinib en neoplasias que habían sido resistentes a otros quimioterapéuticos.

Los antagonistas de cinasa "con actividad en múltiples blancos" son antagonistas dirigidos a sitios de ATP, del tipo de moléculas pequeñas, que inhiben más de una proteína cinasa. Los fármacos de este tipo con gran actividad contra la tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-R, *vascular endothelial growth factor*

*receptor*) son activos en el carcinoma de células renales. El sorafenib es un antagonista del VEGF-R que es activo contra la proteína cinasa de serina/treonina *raf* también. El sunitinib muestra actividad contra el VEGF-R y también contra PDGF-R y c-kit. Causa reacciones notables y estabilización de la enfermedad en cánceres de células renales y tumores gastrointestinales del estroma. Los efectos adversos con ambos fármacos son aceptables en la mayor parte de los casos y con ellos surgen fatiga y diarrea. A veces con el sorafenib se observa el síndrome de "mano-pie" con eritema y descamación de la porción distal de las extremidades, que en algunos casos ha obligado a modificar la dosis. El temsirolimús, un inhibidor del destinatario de la rapamicina en los mamíferos (mTOR, *mammalian target of rapamycin*), es activo en cánceres de riñón y mama; causa hiperlipidemia moderada (10%), mielosupresión leve (10%) y en raras ocasiones efectos tóxicos en pulmones.

### Tratamiento personalizado del cáncer

La identificación de qué tratamientos dirigidos pueden beneficiar a subgrupos de pacientes con diagnósticos histológicos idénticos, pero la viabilidad de cuyos tumores depende de la función del órgano blanco, ha estimulado las investigaciones para definir métodos de diagnóstico molecular a fin de identificar pacientes que podrían responder. Además, el DNA de la línea germinativa del paciente puede contener indicadores de capacidades diferenciales para metabolizar los fármacos antineoplásicos y de esta forma hacerlos más susceptibles a la toxicidad inducida por fármacos. La investigación clínica y la investigación básica siguen realizando esfuerzos en esta área, pero todavía se pueden sacar las siguientes conclusiones, que se pueden aplicar a pacientes que inician el tratamiento en el marco de la asistencia primaria.

En todos los pacientes sometidos a valoración diagnóstica inicial por cáncer mamario deben realizarse pruebas para valorar si sus tumores expresan receptores de estrógenos (ER, *estrogen receptor*), receptores de progesterona (PR, *progesterone receptor*) y la oncoproteína c-erbB2 (HER2; HER2/neu) por inmunohistoquímica o por fluorescencia con hibridación *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*). Los pacientes que expresan ER, PR o ambos son elegibles para tratamientos dirigidos a los receptores hormonales. Aquellos con evidencia de expresión abundante de HER2 o amplificación génica de HER2 probablemente obtendrán beneficios de la administración de trastuzumab. Además, el oncotipo Dx es una prueba de expresión de 21 genes que ha sido autorizada por la FDA para definir a pacientes sin afectación ganglionar pero con tumores ER+ que pueden tener mayor posibilidad de beneficiarse de la quimioterapia adyuvante en combinación con estrogénoterapia adyuvante. La prueba MammaPrint es similar en cuanto a ir dirigida a pacientes con ganglios linfáticos negativos, pero sin referencia al estado de expresión de los receptores de estrógenos.

La utilidad de identificar el estado mutacional de la vía de receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGF, *epidermal growth factor*) en pacientes con cánceres pulmonares también es tema de investigaciones clínicas actuales. Mientras se aprueba el uso de erlotinib (un inhibidor de la tirosina cinasa) en todos los pacientes con NSCLC cuya enfermedad ha progresado pese al tratamiento con quimioterapia con fármacos con platino, en subgrupos de pacientes como mujeres asiáticas no fumadoras se observa una elevada incidencia de mutaciones en el receptor del EGF que ocasiona una notable sensibilidad al erlotinib. Es posible que en grandes poblaciones de pacientes con NSCLC, dichas pruebas permitan la selección de pacientes en los que podría considerarse al inicio la administración de erlotinib. Por el contrario, un oncogén mutado K-ras en pacientes con adenocarcinoma pulmonar se asocia con ausencia de beneficios por el tratamiento con erlotinib.

En pacientes con cáncer de colon, un oncogén mutado K-ras tiene asociación clara con la ausencia de beneficio por el uso de cetuximab, un anticuerpo dirigido contra los receptores de EGF; la identificación de un estado de mutación de K-ras debe tomarse como parte de la valoración diagnóstica habitual de pacientes con cáncer colónico metastásico de reciente diagnóstico o de recurrencia reciente. Los pacientes sometidos a valoración diagnóstica por el tratamiento inicial de cáncer colónico metastásico podrían someterse a valoración del estado del alelo 1A1 de la uridín difosfato de glucuronosil transferasa (UGT) de las células de la línea germinativa, porque la expresión de los alelos variantes en dichas ubicaciones incluye la susceptibilidad a la toxicidad hematológica inducida por irinotecán. Los pacientes con enfermedad de Gilbert



conocida deben recibir irinotecán con gran precaución o quizá no recibirlo en absoluto.

## ■ COMPLICACIONES AGUDAS DE LA QUIMIOTERAPIA CONTRA EL CÁNCER

### Mielosupresión

Los quimioterapéuticos citotóxicos de uso común, casi siempre afectan la función de la médula ósea. La magnitud de este efecto determina en muchos casos la MTD del fármaco en un esquema dado. La cinética normal de recambio de las células sanguíneas influye en la secuencia y sensibilidad de cada uno de los elementos formes. Los leucocitos polimorfonucleares (PMN;  $t_{1/2} = 6$  a  $8$  h), las plaquetas ( $t_{1/2} = 5$  a  $7$  días) y los eritrocitos ( $t_{1/2} = 120$  días) presentan la máxima, menor y mínima susceptibilidad a los citotóxicos administrados con regularidad, respectivamente. Es característico el recuento mínimo de cada tipo de célula en respuesta a las distintas clases de fármacos. Se produce la neutropenia máxima seis a 14 días después de la administración de las dosis convencionales de antraciclinas, antifolatos y antimetabolitos. Los alquilantes difieren en cuanto al momento de aparición de las citopenias. Las nitrosoureas, la dacarbazina y la procarbazona pueden presentar toxicidad medular diferida que aparece por primera vez seis semanas después de la administración.

Las complicaciones de la mielosupresión derivan de las secuelas predecibles de la pérdida de función celular. La *neutropenia febril* hace referencia a la presentación clínica de fiebre (una lectura de temperatura  $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$  o tres lecturas  $\geq 38$  pero  $\leq 38.5^{\circ}\text{C}$  por 24 h) en un paciente neutropénico con una neoplasia no controlada que afecta a la médula ósea o con mayor frecuencia, en un paciente sometido a tratamiento con citotóxicos. La mortalidad a consecuencia de la infección no controlada tiene una relación inversa con el recuento de neutrófilos. Si el recuento mínimo de neutrófilos es  $>1\ 000/\mu\text{L}$ , existe poco riesgo; si es  $<500/\mu\text{L}$ , el riesgo de muerte aumenta de forma sustancial. El tratamiento de la neutropenia febril ha incluido, de manera convencional cobertura empírica con antibióticos mientras persista la neutropenia (cap. 86). La selección de antibióticos se basa en la vinculación esperada de infecciones con ciertas neoplasias subyacentes; la exploración física cuidadosa (con escrutinio de los lugares de colocación de catéteres, la dentadura, las superficies mucosas y los orificios perirrectal y genital por medio de palpación suave); la radiografía de tórax, y la tinción de Gram y cultivo de orina, sangre y esputo (si lo hay) para definir un presunto lugar de infección. En ausencia de cualquier lugar de origen se inicia la administración empírica de un lactámico  $\beta$  de amplio espectro con actividad contra *Pseudomonas*, como la ceftazidima. La adición de vancomicina para cubrir un posible origen cutáneo (hasta que se descarte o se demuestre que se origina de microorganismos sensibles a la meticilina), metronidazol o imipenem para los sitios abdominales u otros lugares en los que se favorece el crecimiento de los microorganismos anaerobios refleja las posibles modificaciones a la presentación específica de cada paciente concreto. La coexistencia de afección pulmonar plantea la posibilidad de la participación de diversos patógenos, como *Legionella*, *Pneumocystis* y hongos, que puede requerir otras valoraciones diagnósticas como la broncoscopia con lavado broncoalveolar. Los pacientes con neutropenia febril pueden agruparse en dos grandes grupos pronósticos. El primero, con una duración breve de la neutropenia y sin indicios de hipotensión ni síntomas abdominales o de otros lugares, responde adecuadamente incluso con regímenes orales menos complejos como, por ejemplo, ciprofloxacino, moxifloxacino o amoxicilina más ácido clavulánico. Hay un segundo grupo pronóstico, menos favorable, constituido por pacientes con una neutropenia prolongada, signos de septicemia y afección de algún órgano, en especial neumonía. Estos pacientes requieren claramente un ajuste personalizado de su régimen antibiótico a la infección subyacente, a menudo con la adición empírica de antimicóticos si la fiebre persiste siete días sin que se identifique un lugar o un microorganismo adecuadamente tratado.

La transfusión de granulocitos no tiene aplicación en el tratamiento de la neutropenia febril, por su semivida extremadamente breve, su fragilidad mecánica y los síndromes clínicos de afección pulmonar con leucostasis después de su uso. En cambio, se utilizan los factores estimuladores de colonias (CSF, *colony-stimulating factors*) para aumentar la producción de polimorfonucleares (PMN) por la médula ósea. Los fac-

tores de acción inicial como IL-1, IL-3 y el factor blástico no han tenido la misma utilidad clínica que los factores con especificidad de línea y de acción tardía como G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos [*granulocyte colony stimulating factor*]), el GM-CSF (factor estimulante de colonia de granulocitos y macrófagos [*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*]), la eritropoyetina (EPO), la trombopoyetina, IL-6 e IL-11. En la práctica oncológica es fácil que se produzca un uso excesivo del CSF. Los contextos en los que se ha demostrado su eficacia son limitados. El G-CSF, el GM-CSF, la eritropoyetina y la IL-11 están aprobados en la actualidad para su uso. La *American Society of Clinical Oncology* ha desarrollado directrices prácticas para la utilización de G-CSF y GM-CSF (cuadro 85-3).

La profilaxis primaria (es decir poco después de completar la quimioterapia hasta disminuir al nivel mínimo) de G-CSF en pacientes que reciben productos citotóxicos se acompaña de una frecuencia de 20% de neutropenia febril. Los regímenes “con densidad de dosis” en los que se pretende completar el ciclo de la quimioterapia sin retrasar las dosis administradas también pueden ser beneficiosos y los pacientes de ese tipo deben estar incorporados a una investigación clínica. En algunos estudios, la administración de G-CSF en tales circunstancias ha disminuido la frecuencia de neutropenia febril en 50% en promedio. No obstante, muchos enfermos reciben regímenes que no conllevan un riesgo alto de neutropenia febril prevista y por ello al inicio muchos de ellos no deben recibir G-CSF ni GM-CSF. Algunas circunstancias especiales pudieran confirmar la posibilidad de que se haga tratamiento primario con G-CSF o GM-CSF, como serían el antecedente corroborado de neutropenia febril con un régimen en un paciente particular o sujetos con mayor riesgo, como quienes tengan más de 65 años con linfomas agresivos tratados con regímenes de quimioterapia curativos, deterioro extenso de la médula ósea por radiación o quimioterapia previa, o heridas abiertas activas o infecciones profundas. No es recomendable administrar G-CSF ni GM-CSF a sujetos neutropénicos afebriles o a pacientes con neutropenia febril de poco riesgo y quienes reciben quimiorradiación de manera concomitante; en particular los que tienen neoplasias torácicas tampoco son elegibles para el tratamiento. En cambio, es recomendable la administración de G-CSF a pacientes de alto riesgo con neutropenia febril y manifestaciones de deterioro de órganos que incluyen síndrome séptico, micosis invasora, hospitalización en la misma fecha en que surge fiebre, neumonía, neutropenia profunda ( $<0.1 \times 10^9/\text{L}$ ) o tener más de 65 años.

La *profilaxis secundaria* se refiere a la administración de CSF en personas que han mostrado una complicación neutropénica en un ciclo de quimioterapia previa; una alternativa racional es disminuir la dosis o diferir el tratamiento. Por lo común se inicia el uso de G-CSF o GM-CSF 24 a 72 h después de terminar la quimioterapia y se continúa hasta hacer un nuevo recuento de 10 000 polimorfonucleares/ $\mu\text{L}$ , salvo que se utilice un preparado de liberación lenta o “de depósito” como peg-filgrastim, en que se aplica una dosis cada 14 días, como mínimo, antes de la administración siguiente programada del quimioterapéutico. Asimismo, en sujetos con leucemia mieloide a quienes se aplica la terapia de inducción la duración de la neutropenia puede reducirse un poco si se comienza G-CSF después de completar el tratamiento y puede ser de especial utilidad en ancianos, pero no se ha definido la forma en que influye en los resultados a largo plazo. Es probable que el GM-CSF tenga una utilidad menor y más restringida que el G-CSF y actualmente está indicado su uso en enfermos que han recibido trasplantes de médula ósea autóloga, aunque no se han realizado en muchos casos comparaciones en igualdad de circunstancias con G-CSF. El GM-CSF puede ocasionar más efectos adversos generalizados.

Los estados peligrosos de trombocitopenia no suelen complicar el tratamiento de pacientes con tumores sólidos que reciben quimioterapia con citotóxicos (con la posible excepción de algunos regímenes que contienen carboplatino), pero son frecuentes en pacientes con algunas neoplasias hematológicas en que el tumor infiltra la médula ósea. La hemorragia intensa vinculada con trombocitopenia se presenta con mayor frecuencia si el número de plaquetas es  $<20\ 000$  células/ $\mu\text{L}$  y es muy frecuente cuando el número es  $<5\ 000$  células/ $\mu\text{L}$ .

Se está valorando en un estudio aleatorizado el “límite” exacto en el que deben realizarse transfusiones. Este problema es importante no sólo por el costo de transfusiones frecuentes, sino también porque las transfusiones innecesarias de plaquetas exponen a los pacientes a los peligros

### CUADRO 85-3 Indicaciones para el empleo clínico de G-CSF o GM-CSF

#### Empleo preventivo

Con el primer ciclo de quimioterapia (la llamada administración primaria de CSF)

- No son necesarios sistemáticamente
- Emplear si la probabilidad de que surja neutropenia febril es 20% o más
- Utilizar si la persona ha tenido ya neutropenia o una infección activa
- Sujeto mayor de 65 años tratado por linfoma, con intención curativa, u otro tumor tratado con esquemas similares
- Estado funcional deficiente
- Quimioterapia previa extensa
- Esquemas con altas dosis en una investigación clínica o con pruebas netas de beneficio

En ciclos posteriores si ha surgido neutropenia febril (la llamada administración secundaria de CSF)

- No es necesario después de neutropenia breve sin fiebre
- Utilizar si la persona tuvo neutropenia febril en un ciclo previo
- Utilizar en caso de neutropenia prolongada (incluso sin fiebre) que retarde el tratamiento

#### Usos terapéuticos

Pacientes neutropénicos afebriles

- No hay pruebas de beneficio

Pacientes neutropénicos febriles

- No hay pruebas de beneficio
- El médico se puede sentir obligado a utilizarlos en caso de deterioro clínico por sepsis, neumonitis o micosis, pero no son claros los beneficios

En caso de trasplante de médula ósea o de células madre periféricas

- Utilizar para movilizar los citoblastos de la médula
- Utilizar para acelerar la recuperación mieloide

En la leucemia mieloide aguda

- G-CSF tiene escaso o nulo beneficio
- GM-CSF no genera beneficio y puede ser dañino

En síndromes mielodisplásicos

- No siempre son benéficos
- Utilizarlos de modo intermitente en subgrupos de pacientes con neutropenia e infección recurrente

#### Posología

- G-CSF: 5 mg/kg al día subcutáneo
- GM-CSF: 250 mg/m<sup>2</sup> al día subcutáneo
- Peg-filgrastim: una dosis de 6 mg 24 h después de la quimioterapia

#### Fechas de inicio y terminación del tratamiento

- Si está indicado, comenzar 24-72 h después de la quimioterapia
- Continuar hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea de 10 000/ $\mu$ l
- No utilizar junto con quimioterapia ni radioterapia

**Abreviaturas:** G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos.

**Fuente:** Con autorización de la *American Society of Clinical Oncology*.

de alosensibilización y pérdida de utilidad de transfusiones posteriores, por la eliminación rápida de plaquetas, así como por los riesgos infecciosos y de hipersensibilidad que son inherentes a todas las transfusiones. Las transfusiones profilácticas para mantener el número de plaquetas >20 000 células/ $\mu$ l son razonables en personas con leucemia, fiebre u otra patología coexistente. (La cifra límite para transfusión es de 10 000 células/ $\mu$ l en pacientes con tumores sólidos y sin otras diátesis hemorrágicas ni factores fisiológicos de estrés como fiebre o hipotensión, valor que podría ser razonablemente considerado en sujetos leucémicos que tienen trombocitopenia, pero que no tienen los otros factores graves ni hemorragia.) A diferencia de esto, los individuos con estados mieloproliferativos pueden tener alteración funcional de plaquetas a pesar de que el recuento sea normal y se debe considerar la transfusión de plaquetas normales de donante, en caso de haber manifestaciones hemorrágicas en estos enfermos. Para reducir al mínimo el riesgo de hemorragia en el paciente trombocitopénico es importante la revisión cuidadosa de las listas de fármacos a fin de evitar la exposición a antiinflamatorios no esteroideos y la conservación de concentraciones suficientes de los factores de la coagulación para obtener tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina casi normales.

Ciertas citocinas han demostrado en investigaciones clínicas la capacidad de aumentar las plaquetas (p. ej., IL-6, IL-1, trombopoyetina), pero aún no se han demostrado los beneficios clínicos ni la inocuidad. La IL-11 (oprelvekina) se aprobó para su uso en el contexto de una trombocitopenia esperada, pero sus efectos en los recuentos plaquetarios son pequeños y se vincula con efectos secundarios como cefalalgia, malestar general, síncope, arritmias cardíacas y retención de líquidos.

La anemia asociada a la quimioterapia puede controlarse por medio de transfusión de concentrados de eritrocitos. La transfusión se realiza cuando la hemoglobina es <80 g/L (8 g/100 ml), si se produce afección del órgano efector o existe un trastorno subyacente (p. ej., enfermedad coronaria) que exija mantener una hemoglobina >90 g/L (9 g/100 ml). Los pacientes que van a recibir tratamiento por más de dos meses en un régimen "estable" y que es probable que requieran transfusiones seriadas también son elegibles para recibir eritropoyetina a fin de mantener una hemoglobina de 90 a 100 g/L (9 a 10 g/100 ml). En estudios clínicos con asignación al azar en ciertos tumores ha surgido la posibilidad de que el uso de eritropoyetina pueda fomentar los eventos adversos relacionados con los tumores. Esta información debe considerarse en el cuidado de pacientes individuales. En caso de que deba iniciarse el tratamiento con EPO, la cifra ideal de hemoglobina debe permanecer alrededor de 90 a 100 g/L (9 a 10 g/100 ml). En el marco de reservas adecuadas de hierro y una concentración sérica de eritropoyetina <100 ng/ml, la eritropoyetina en dosis de 150 U tres veces por semana puede producir aumento lento de la hemoglobina durante dos meses de administración. Las formulaciones de acción prolongada pueden administrarse con menos frecuencia. No está claro si las concentraciones mayores de hemoglobina, de hasta 110 a 120 g/L (11 a 12 g/100 ml) se vinculan con una mejor calidad de vida en un grado que justifique el uso más intensivo de eritropoyetina. Los intentos para lograr concentraciones de 120 g/L (12 g/100 ml) o mayores se han acompañado de incremento en el número de trombosis y en la frecuencia de muerte. La EPO puede rescatar de la muerte a células hipóxicas y contribuir a la radiorresistencia del tumor.

#### Náusea y vómito

El efecto adverso más frecuente de los quimioterapéuticos son las náuseas, que puede acompañarse o no de vómito. El cuadro nauseoso puede ser agudo (en término de 24 h de la administración del fármaco); tardío (después de 24 h) o como un fenómeno anticipatorio a la administración de la quimioterapia. En forma semejante, es posible catalogar a los pacientes con base en su riesgo de susceptibilidad a náuseas y vómitos y hay un mayor riesgo en gente joven, de sexo femenino, sujetos pretratados en forma enérgica, sin el antecedente del consumo de alcohol o drogas, pero con el de cinetosis o malestar matinal. Los antineoplásicos muestran variaciones o capacidad de ocasionar náuseas y vómitos. Los productos muy emetógenos (más de 90%) son la mecloretamina, la estreptozocina, DTIC, la ciclofosfamida en dosis > 1 500 mg/m<sup>2</sup> y el cisplatino; en la categoría de fármacos moderadamente emetógenos (riesgo de 30 a 90%) están carboplatino, arabinósido de citosina

(dosis mayor de 1 mg/m<sup>2</sup>), ifosfamida, la ciclofosfamida en dosis habituales y las antraciclinas; los fármacos de bajo riesgo (10 a 30%) comprenden fluorouracilo, taxanos, etopósido y bortezomib y los de riesgo mínimo (<10%) incluyen los tratamientos con anticuerpos, bleomicina, busulfán, fludarabina y alcaloides de la vinca. El *vómito* (emesis) es un reflejo causado por estimulación del centro del vómito en el bulbo. Los estímulos que llegan a este centro provienen de una zona de estimulación de quimiorreceptores (CTZ, *chemoreceptor trigger zone*) y de fibras aferentes provenientes del tubo digestivo, corteza cerebral y corazón. Los diferentes “síndromes” de vómito requieren estrategias terapéuticas distintas. Además, un reflejo condicionado puede contribuir a las náuseas anticipatorias que aparecen después de ciclos repetidos de quimioterapia. Con esta base, los antieméticos difieren en su sitio y en su momento de acción. El elemento básico para tener buenos resultados con el tratamiento de las náuseas y los vómitos provocados por la quimioterapia incluye la combinación de fármacos de clases diferentes o el uso seriado de estas clases de fármacos. La administración profiláctica de fármacos y las técnicas psicológicas, como conservar un entorno de apoyo, orientación y relajación para aumentar la acción de los antieméticos son de gran importancia.

Los antagonistas de la serotonina (5HT<sub>3</sub>) y del receptor de neurocina (*neurokine*, NK1) son útiles en los regímenes de quimioterapia “de alto riesgo”. La combinación actúa en sitios periféricos del aparato gastrointestinal y también del sistema nervioso central que controlan la náusea y el vómito. Por ejemplo, el dolasetrón, antagonista de 5HT<sub>3</sub>, a dosis de 100 mg por vía intravenosa (IV) u oral (PO); la dexametasona en dosis de 12 mg y el aprepitant, un antagonista de NK1 en dosis de 125 mg PO, se combinan el día de la administración de fármacos fuertemente emetógenos y se repiten las dosis de dexametasona (8 mg) y de aprepitant (80 mg) los días dos y tres, para diferir las náuseas. Otros antagonistas de 5HT<sub>3</sub> son ondansetrón administrado por vía endovenosa en tres dosis de 0.15 mg/kg de peso, exactamente antes de la quimioterapia y 4 y 8 h después de realizada. El palonosetrón en dosis de 0.25 mg en lapso de 30 s, 30 min antes de la quimioterapia y el granisetrón, en una sola dosis de 0.01 mg/kg poco antes de la quimioterapia. La emesis en el caso de esquemas moderadamente eméticos se puede evitar con un antagonista de 5HT<sub>3</sub> y la dexametasona sola en personas que no reciben en combinación doxorubicina y ciclofosfamida; esta combinación obliga a administrar el antagonista de 5HT<sub>3</sub>/dexametasona/aprepitant el día uno, pero el aprepitant solo en los días dos y tres. La emesis en el caso de regímenes con bajo riesgo emético puede evitarse con 8 mg de dexametasona sola o con técnicas que no incluyan antagonistas de 5HT<sub>3</sub> ni neurocina (NK1).

Las fenotiazinas antidopaminérgicas actúan directamente en la CTZ. Pertenecen a este tipo de fármacos la proclorperazina, 10 mg por vía intramuscular o intravenosa, 10 a 25 mg por vía oral o 25 mg vía rectal cada 4 a 6 h durante hasta cuatro dosis; y la tietilperazina, 10 mg por todas las vías mencionadas cada 6 h. El haloperidol es un antagonista dopaminérgico del grupo de las butirofenonas que se administra en dosis de 0.5 a 1 mg por vía intramuscular u oral cada 8 h. Los antihistamínicos como la difenhidramina tienen poco efecto antiemético, pero se administran con frecuencia para evitar o tratar las reacciones distónicas que pueden complicar el uso de los antidopaminérgicos. El lorazepam es una benzodiazepina de acción breve que proporciona un efecto ansiolítico para aumentar la eficacia de diversos fármacos cuando se utiliza en dosis de 1 a 2 mg por vía intramuscular, intravenosa u oral cada 4 a 6 h. La metoclopramida actúa en los receptores dopaminérgicos periféricos aumentando el vaciamiento gástrico y se utiliza en dosis altas para los esquemas muy emetógenos (1 a 2 mg/kg por vía intravenosa 30 min antes de la quimioterapia y cada 2 h durante hasta tres dosis adicionales según las necesidades); para los regímenes moderadamente emetógenos se utilizan dosis intravenosas de 10 a 20 mg cada 4 a 6 h si es necesario o 50 mg por vía oral 4 h antes y 8 a 12 h después de la quimioterapia.

El 5-9-tetrahidrocanabinol es un antiemético relativamente débil en comparación con otros fármacos disponibles, pero puede resultar útil para las náuseas persistentes y se utiliza por vía oral en dosis de 10 mg cada 3 a 4 h si es necesario.

## Diarrea

Los esquemas que incluyen fluorouracilo en venoclisis, irinotecán o ambos, pueden originar diarrea grave. En forma similar a lo observado

con los síndromes de vómito, la diarrea inducida por quimioterapéuticos puede ser inmediata o tardía es decir, surge 48 a 72 h después de administrar los fármacos. Hay que prestar atención cuidadosa a la hidratación y a la repleción de electrolitos por vía intravenosa si es necesario, así como tratamientos antimotilidad como loperamida en “dosis elevadas” que comenzará con 4 mg en el primer episodio de diarrea y se repetirán 2 mg cada 2 h hasta que hayan transcurrido 12 h sin diarrea. En individuos que no mejoran con la loperamida se puede usar octeótid (100 a 150 µg), análogo de la somatostatina o en preparados basados en opiáceos.

## Mucositis

La quimioterapia con citotóxicos puede acompañarse de irritación e inflamación de las mucosas, en particular de la boca y del ano, pero a veces hay ataque al aparato gastrointestinal. La mucositis proviene del daño de las células en proliferación en la base de los epitelios escamosos de la mucosa o de las criptas intestinales. Las terapias tópicas, incluidos los anestésicos y los preparados que generen una barrera, pueden brindar alivio sintomático en los casos leves. Es eficaz el palifermin o el factor de crecimiento de queratinocitos, que es parte de la familia de factores de crecimiento de fibroblastos, para evitar la mucositis en caso de que se usen dosis altas de quimioterapia, con trasplante de citoblastos en cánceres hematológicos. También puede evitar la mucositis causada por radiación.

## Alopecia

Los distintos quimioterapéuticos tienen una diversa capacidad de causar alopecia. Las antraciclinas, los alquilantes y los inhibidores de la topoisomerasa producen sin lugar a duda alopecia casi total cuando se administran en dosis terapéuticas. Los antimetabolitos se asocian de forma más variable con la producción de alopecia. Debe fomentarse el apoyo psicológico y el uso de recursos cosméticos, pero no es recomendable la utilización de gorros que reducen la temperatura de la piel cabelluda para disminuir el grado de alopecia, menos aún durante el tratamiento con fines curativos de neoplasias como leucemia, linfoma o en la terapia coadyuvante del cáncer de mama. La piel cabelluda, tan vascularizada, ciertamente puede albergar enfermedad micrometastásica o diseminada.

## Disfunción gonadal y embarazo

Con los esquemas que contienen alquilantes e inhibidores de la topoisomerasa se produce de forma segura la interrupción de la ovulación y azoospermia. La duración de estos efectos depende de la edad y del sexo. Los varones tratados por una enfermedad de Hodgkin con esquemas a base de mecloretamina y procarbina quedan estériles, mientras que la fertilidad suele retornar después de los regímenes que contienen cisplatino, vinblastina o etopósido y bleomicina para el cáncer testicular. En los esquemas en los que es probable que el paciente quede estéril puede sugerirse la posibilidad de que éste almacene su esperma en un banco de esperma. Las mujeres presentan amenorrea con anovulación tras el tratamiento con un alquilante, pero es probable que recuperen la menstruación normal si el tratamiento se completa antes de los 30 años, mientras que es improbable que la recuperen si son mayores de 35. Incluso las pacientes que recuperan la menstruación por lo general experimentan una menopausia prematura. Puesto que la magnitud y la duración de la reducción de la fertilidad pueden ser difíciles de pronosticar, debe asesorarse a los pacientes para que mantengan medidas anticonceptivas eficaces, preferiblemente por medio de métodos de barrera, durante y después del tratamiento. La reanudación de los esfuerzos por concebir debe considerarse en el contexto del pronóstico probable de cada paciente. Debe administrarse tratamiento de sustitución hormonal a las pacientes que no tienen un tumor dependiente de hormonas. En pacientes que han tenido un tumor sensible a hormonas y que se ha tratado principalmente con una modalidad local, la práctica estándar es no recomendar la restitución hormonal, pero esto se investiga en la actualidad.

Los quimioterapéuticos tienen efectos variables sobre el éxito del embarazo. Todos los fármacos tienden a aumentar el riesgo de resultados adversos cuando se administran durante el primer trimestre y si es posible, deben considerarse las estrategias encaminadas a diferir la qui-



mioterapia hasta pasada esta fecha si se pretende llevar a término el embarazo. Las pacientes que se encuentran en su segundo o tercer trimestre pueden tratarse con la mayor parte de los regímenes para las neoplasias comunes que afectan a las mujeres en edad fértil, a excepción de los antimetabolitos, particularmente los folatos, que tienen notables efectos teratogénicos o fetotóxicos durante todo el embarazo. La necesidad de quimioterapia, con poca frecuencia constituye una base clara para interrumpir un embarazo en curso, aunque cada estrategia de tratamiento en esta circunstancia debe ajustarse a las necesidades individuales del paciente. **En el capítulo 102 se revisan los efectos crónicos del tratamiento del cáncer.**

## TRATAMIENTO BIOLÓGICO

El objetivo del tratamiento biológico es manipular la interacción entre el tumor y el hospedador a favor de este último, potencialmente como una dosis biológica óptima que puede ser diferente de una dosis máxima tolerada (MTD). Como clase, las modalidades de tratamiento biológico pueden distinguirse de los fármacos dirigidos a objetivos moleculares en que los tratamientos biológicos requieren una respuesta activa (p. ej., reexpresión de genes silenciados) por parte de la célula tumoral o por parte del hospedador (p. ej., efectos inmunitarios) para facilitar el efecto terapéutico. Éste puede contrastarse con la respuesta antiproliferativa o apoptótica que es el objetivo final de los fármacos dirigidos a objetivos moleculares específicos que se describieron antes. Sin embargo, tienen muchos aspectos en común las estrategias para evaluar y utilizar los tratamientos orientados a objetivos moleculares y biológicos específicos.

## REGULADORES INMUNITARIOS DE LOS EFECTOS ANTINEOPLÁSICOS

La existencia de un cáncer es un testimonio del fracaso del sistema inmunitario para hacer frente de forma eficaz al cáncer. Los tumores se sirven de diversos mecanismos para eludir al sistema inmunitario: 1) a menudo presentan únicamente diferencias sutiles con su homólogo normal; 2) son capaces de regular negativamente sus antígenos del complejo principal de histocompatibilidad, enmascarándolos para evitar el reconocimiento por los linfocitos T; 3) son ineficaces para presentar antígenos al sistema inmunitario; 4) pueden envolverse en una cubierta protectora de fibrina para reducir al mínimo el contacto con los mecanismos de vigilancia, y 5) pueden producir toda una gama de moléculas solubles, incluidos objetivos inmunitarios potenciales, que distraen al sistema inmunitario para que no reconozca la célula tumoral. Algunos de los productos celulares polarizan al principio la respuesta inmunitaria, alejándola de la inmunidad celular (desplazamiento de las respuestas de los linfocitos T colaboradores [*helper T*]  $T_{H1}$  a  $T_{H2}$ ; **cap. 314**) y en último término originan defectos de los linfocitos T que impiden su activación y su actividad citotóxica. Además el tratamiento del cáncer suprime la inmunidad del hospedador. Se están estudiando diversas estrategias para superar estas barreras.

### Inmunidad celular

Los datos más claros a favor de que el sistema inmunitario es capaz de ejercer efectos antineoplásicos de alcance clínico proceden del trasplante. Las células T adoptivas transferidas del donante se expanden en el portador del tumor, reconocen el tumor como extraño y regulan el desarrollo de efectos antitumorales espectaculares (efectos del injerto contra el tumor). Se están desarrollando tres tipos de intervenciones experimentales destinadas a aprovechar la capacidad de los linfocitos T para destruir las células tumorales.

1. Se están transfiriendo linfocitos T alogénicos a los pacientes con cáncer en tres marcos principales: en forma de alotrasplante de médula ósea, como transfusiones puras de linfocitos tras la recuperación de la médula ósea de un alotrasplante de médula ósea y como transfusiones puras de linfocitos después del tratamiento inmunosupresor (pero no de mieloablación), designado con el nombre de minitrasplantes. En cada uno de estos contextos, las células efectoras son linfocitos T de donante los cuales reconocen el tumor como extraño, probablemente debido a diferencias menores de histocompatibilidad. El principal riesgo de este tipo de tratamiento es el desarrollo de una enfermedad de injerto contra hospedador, debido a la mínima dife-

rencia existente entre el cáncer y las células normales del hospedador. Este método ha sido sumamente eficaz en cánceres hematológicos.

2. Se eliminan linfocitos T autólogos del hospedador portador del tumor, se manipulan *in vitro* de diversas formas y se regresan al paciente. Las dos principales clases de manipulación de los linfocitos T autólogos son: a) desarrollo de linfocitos T específicos de los antígenos tumorales y expansión de los mismos hasta lograr tener una población abundante durante varias semanas *ex vivo* antes de administrarlos y b) activar las células con estimuladores policlonales como el anti-CD3 y el anti-CD28 tras un breve periodo *ex vivo* e intentar expandirlas en el hospedador tras la transferencia adoptiva con estimulación con IL-2, por ejemplo. Los breves periodos fuera del paciente permiten a las células superar los defectos de los linfocitos T inducidos por el tumor, y estas células viajan y se asientan en los lugares de enfermedad mejor que las células que han estado en cultivo durante varias semanas. Cada centro tiene experiencias satisfactorias con una de las estrategias, pero no con ambas y se desconoce si una de ellas es superior a la otra.
3. Las vacunas tumorales tienen por objeto estimular la inmunidad por los linfocitos T. El dato de que los oncogenes mutantes que se expresan sólo intracelularmente pueden reconocerse como objetivos para la destrucción por los linfocitos T expandió de forma considerable la probabilidad de desarrollo de vacunas tumorales. Ya no es difícil encontrar elementos que diferencien las células tumorales de las normales. No obstante, sigue habiendo dificultades para conseguir presentar los péptidos específicos del tumor de forma que ceben los linfocitos T. Los propios tumores tienen una capacidad deficiente para presentar sus propios antígenos a los linfocitos T en la primera exposición antigénica (*cebado*). El cebado se logra mejor por medio de células presentadoras de antígenos profesionales (células dendríticas). Por consiguiente, diversas estrategias experimentales se centran en el cebado de los linfocitos T del hospedador frente a los péptidos vinculados al tumor. Los coadyuvantes de vacunas como el GM-CSF parecen ser capaces de atraer las células presentadoras de antígenos a un lugar en la piel que contenga un antígeno tumoral. Se ha documentado que esta estrategia erradica la enfermedad residual microscópica en el linfoma folicular y origina linfocitos T específicos del tumor. Las células presentadoras de antígenos purificadas pueden inducirse con el tumor, sus membranas o con antígenos tumorales específicos y administrarse como vacuna. Las células tumorales pueden transfeccionarse con genes que atraen células presentadoras de antígenos. Las vacunas contra virus cancerígenos son inocuas y eficaces. La vacuna contra hepatitis B evita el carcinoma hepatocelular y una vacuna tetravalente contra el virus de papiloma humano impide la infección por tipos de virus que en la actualidad originan 70% de los casos de cáncer cervicouterino. Estas vacunas son ineficaces para tratar a personas que muestran ya un cáncer inducido por virus.

### Anticuerpos

En general, los anticuerpos no son muy eficaces en la destrucción de las células cancerosas. Debido a que el tumor parece influir en el hospedador para que fabrique anticuerpos en vez de generar inmunidad celular, se deduce que es más fácil defenderse contra los anticuerpos. Se puede demostrar en muchos pacientes la presencia de anticuerpos séricos contra sus tumores, pero éstos no parecen influir en el avance de la enfermedad. No obstante, la capacidad de desarrollar grandes cantidades de anticuerpos de alta afinidad contra un tumor por medio de la técnica del hibridoma ha llevado a aplicar los anticuerpos al tratamiento del cáncer.

Se ha logrado eficacia clínica antitumoral con el uso de anticuerpos en los que las regiones de combinación con antígenos se injertan en productos del gen de inmunoglobulina humana (ya sea en quimera o humanizados) o que provienen *de novo* de ratones que poseen los loci del gen de inmunoglobulina humana. Los anticuerpos humanizados contra la molécula CD20 expresados en linfomas de células B (rituximab) y contra el receptor HER-2/neu sobreexpresado en cánceres epiteliales en particular el de mama (trastuzumab) se han vuelto herramientas fiables dentro del armamento del oncólogo. Por sí solos, cada uno origina regresión tumoral (el rituximab en mayor grado que el trastuzumab) y ambos parecen potenciar los efectos de la quimioterapia combinada

administrada poco después de utilizar anticuerpos. Los anticuerpos contra CD52 son activos en la leucemia linfocítica crónica y en cánceres de linfocitos T. Los anticuerpos dirigidos contra EGF-R (como cetuximab y panitumomab) son activos en el cáncer colorrectal refractario a antineoplásicos, en particular si se utilizan para intensificar la actividad de un programa de quimioterapia adicional y en el tratamiento primario de cánceres de cabeza y cuello en que se ha utilizado radioterapia. No se conoce su mecanismo de acción. Efectos directos en el tumor pudieran regular un efecto antiproliferativo y también estimular la participación de mecanismos del hospedador que incluyen la respuesta de células inmunitarias o reguladas por complemento contra anticuerpos unidos a la célula tumoral. Como otra posibilidad, el anticuerpo puede alterar la liberación de factores paracrinos que perpetúan la supervivencia de las células tumorales.

Hay pocas pruebas de la eficacia antitumoral del bevacizumab, anticuerpo contra el VEGF, cuando se utiliza solo, pero si se le combina con quimioterapéuticos mejora la disminución de volumen del tumor y el lapso sin progresión de la enfermedad en casos de cánceres colorrectal, pulmonar y mamario. No se ha identificado el mecanismo para que ocurra este efecto y pudiera depender de la capacidad del anticuerpo para modificar la llegada y la captación del quimioterapéutico activo por el tumor.

Los efectos adversos incluyen reacciones de hipersensibilidad vinculadas con el goteo intravenoso y que por lo general se circunscriben a la primera sesión intravenosa, que pueden ser tratadas con glucocorticoides, antihistamínicos o ambos productos como profilácticos. Además, han surgido síndromes diferentes con anticuerpos distintos. Los anticuerpos contra EGF-R producen una erupción acneiforme que casi no mejora con la crema de esteroides. El trastuzumab (contra HER-2) puede inhibir la función cardíaca particularmente en individuos que han recibido antraciclina. El bevacizumab genera diversos efectos adversos de importancia clínica como hipertensión, proteinuria, hemorragia y perforaciones del aparato gastrointestinal, después que la persona fue sometida a cirugía o sin que exista este antecedente.

En párrafos anteriores de este capítulo se comentan los datos de la conjugación de anticuerpos con fármacos y toxinas; pudieran ser eficaces los conjugados de anticuerpos con isótopos, fármacos fotodinámicos y otras fracciones destructivas. Se han probado los radioconjugados con especificidad de acción en CD20 en linfomas [ibritumomab tiuxetan que utilizan itrio-90 o <sup>131</sup>I-tositumomab]. Otros conjugados han ocasionado problemas aún no resueltos (como antigenicidad, inestabilidad y poca penetración del tumor).

### Citocinas

Existen más de 70 proteínas y glucoproteínas distintas con efectos biológicos en el ser humano; interferón (IFN)- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , IL-1 a 29 (por el momento); la familia del factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) [incluidos la linfotóxina, el ligando inductor de apoptosis relacionado con el TNF (*TNF-related apoptosis inducing ligand*, TRAIL), el ligando de CD40 y otros]; y la familia de las quimiocinas. Sólo una fracción de éstos se ha estudiado contra el cáncer; sólo el IFN- $\alpha$  y la IL-2 se utilizan de forma habitual en la práctica clínica.

Cerca de 20 genes diferentes codifican el IFN- $\alpha$  y sus efectos biológicos son indistinguibles. El interferón induce la expresión de múltiples genes, inhibe la síntesis proteínica y ejerce diversos efectos en distintos procesos celulares. Las dos formas recombinantes disponibles comercialmente son el IFN- $\alpha$ 2a y el IFN- $\alpha$ 2b. El interferón no resulta curativo para ningún tumor, pero puede inducir respuestas parciales en el linfoma folicular, la leucemia de células pilosas, la leucemia mieloide crónica, el melanoma y el sarcoma de Kaposi. Se ha utilizado en el contexto del tratamiento coadyuvante del melanoma en estadio II, el mieloma múltiple y el linfoma folicular. Sus efectos en la supervivencia son controver-

tidos. Produce fiebre, fatiga, síndrome seudogripal, malestar general, mielosupresión y depresión y puede inducir una enfermedad autoinmunitaria de importancia clínica.

La IL-2 debe ejercer sus efectos antineoplásicos en forma indirecta por medio de la potenciación de la función inmunitaria. Su actividad biológica consiste en promover la proliferación y la actividad de los linfocitos T y los linfocitos citolíticos naturales (*natural killer*, NK). Las dosis altas de IL-2 pueden producir regresiones del tumor en determinados pacientes con melanoma metastásico y cáncer de células renales. Entre 2 y 5% de los pacientes puede experimentar remisiones completas duraderas, a diferencia de los resultados obtenidos con otros tratamientos para estos tumores. La IL-2 se vincula con múltiples efectos secundarios clínicos: disminución del volumen intravascular, síndrome de escape capilar, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, hipotensión, fiebre, escalofríos, exantema y deterioro de las funciones renal y hepática. Los pacientes pueden requerir soporte de la presión arterial y cuidados intensivos para controlar los efectos tóxicos. No obstante, una vez que cesa la administración del fármaco, la mayor parte de los efectos tóxicos desaparece en los tres a seis días siguientes.

### GENOTERAPIAS

No se ha aprobado el uso clínico sistemático de ningún tratamiento génico. Se están evaluando varias estrategias, entre ellas el uso de virus que no se pueden replicar para expresar genes que permiten la acción de fármacos o que inhiben directamente el crecimiento de la célula cancerosa; los virus que en realidad pueden replicarse pero sólo en el contexto de la célula tumoral; o los virus que pueden expresar antígenos en el contexto del tumor, de modo que desencadenan una respuesta inmunitaria regulada por el hospedador. Los aspectos decisivos en el éxito de estos métodos serán definir los sistemas de vectores víricos seguros que evadan la función inmunitaria del hospedador y que se orienten efectivamente al tumor o al medio de la célula tumoral como objetivos específicos. En otras estrategias de genoterapia se utilizarían oligonucleótidos terapéuticos para actuar específicamente en la expresión de genes que son importantes para la conservación de la viabilidad de la célula tumoral.

### AGRADECIMIENTO

*Los doctores Stephen M. Hahn y Eli Glatstein redactaron un capítulo sobre radioterapia en la edición anterior y parte de su material fue incorporado en la presente.*

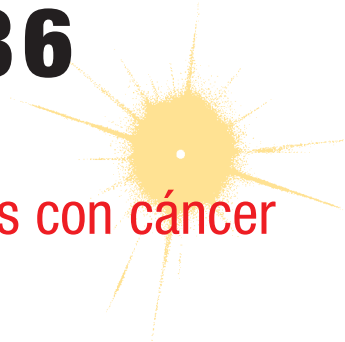
### LECTURAS ADICIONALES

- AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY: 2006 Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: An evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 24:3187, 2006
- CHABNER BA, LONGO DL (eds): *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice*, 5th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011
- ETTINGER DS et al: Antiemesis: Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Network* 7:572, 2009
- McDERMOTT U, SETTLEMAN J: Personalized cancer therapy with selective kinase inhibitors: An emerging paradigm in medical oncology. *J Clin Oncol* 27:5650, 2009
- OLOPADE OI et al. Advances in breast cancer: Pathways to personalized medicine. *Clin Cancer Res* 14:7988, 2008
- RIZZO JD et al: ASCO special article: Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology / American Society of Hematology Clinical Practice Guideline update. *J Clin Oncol* 26, 132, 2008

# CAPÍTULO 86

## Infecciones en los pacientes con cáncer

Robert Finberg



Las infecciones son una causa frecuente de muerte y una causa todavía más frecuente de morbilidad entre los pacientes con diversos tipos de neoplasias. Las autopsias revelan que gran parte de las muertes a consecuencia de una leucemia aguda y 50% de las muertes por linfoma se deben directamente a una infección. Con la aplicación de una quimioterapia más intensiva también ha aumentado la probabilidad de que los pacientes con tumores sólidos fallezcan por una infección. Por fortuna, la estrategia dinámica para evitar y tratar complicaciones infecciosas del cáncer ha reducido los índices de mortalidad por infecciones y probablemente esta tendencia persistirá. Esta situación es consecuencia de tres factores principales:

1. El concepto de la “aplicación temprana empírica” de antibióticos redujo los índices de mortalidad en los pacientes con leucemia y bacteriemia de 84% en 1965 a 44% en 1972. Esta drástica mejoría se atribuye a la intervención temprana con el tratamiento antimicrobiano apropiado.
2. El tratamiento antimicótico “empírico” ha reducido la frecuencia de las micosis diseminadas; en los estudios clínicos, los índices de mortalidad varían actualmente de 7 a 21%. A los sujetos neutropénicos que después de recibir antibióticos durante cuatro a siete días permanecen febriles pero con cultivos negativos se administra un antimicótico en el supuesto de que quizá tengan una infección por hongos. En un estudio, la tasa de supervivencia a siete días fue ~85% entre pacientes que habían tenido fiebre y neutropenia a causa de quimioterapia para cáncer y que necesitaron tratamiento antimicótico.

3. El uso de antibióticos para pacientes neutropénicos febriles como profilaxis de amplio espectro contra infecciones ha disminuido la mortalidad y la morbilidad aún más. La estrategia actual para tratar a los pacientes con neutropenia grave (p. ej., los que reciben dosis altas de quimioterapia para leucemia o linfomas de elevada malignidad) se basa en el tratamiento profiláctico inicial al principio de la neutropenia, con el tratamiento antibacteriano “empírico” subsiguiente dirigido a los organismos con participación probable en vista de los hallazgos físicos (por lo general sólo fiebre), y por último, tratamiento antimicótico “empírico” con base en la probabilidad conocida de que la infección micótica se vuelva un problema grave después de cuatro a siete días de tratamiento antibacteriano de amplio espectro.

Una de las causas de la predisposición física a padecer infecciones en los pacientes con cáncer (cuadro 86-1) es una rotura en la piel a causa de la neoplasia; por ejemplo, un carcinoma espinocelular invade la epidermis circundante, lo que permite a las bacterias ingresar al tejido subcutáneo y facilita la aparición de celulitis. El cierre artificial de un orificio normalmente permeable también predispone a las infecciones: la obstrucción de un uréter por un tumor origina una infección urinaria y la obstrucción de las vías biliares ocasiona colangitis. Parte de la defensa normal del hospedador frente a las infecciones depende del vaciamiento continuo de una víscera; sin éste, unas cuantas bacterias presentes a consecuencia de una bacteriemia o del tránsito local se multiplican y provocan una infección.

Cuando la integridad de los ganglios linfáticos se altera por una cirugía radical, especialmente cuando se realiza una disección ganglionar radical, surge un problema similar. Otro problema clínico frecuente tras la mastectomía radical es la presencia de celulitis (por lo general a causa de estreptococos o estafilococos) por el edema linfático, un drenaje linfático insuficiente, o ambos. En la mayor parte de los casos, el problema se corrige con medidas locales destinadas a prevenir la acumulación de líquido y las soluciones de continuidad de la piel, pero en los casos refractarios ha sido necesario recurrir a la profilaxis con antibióticos.

Un problema grave en muchos pacientes con cáncer es la pérdida del potencial reticuloendotelial para eliminar microorganismos después de una esplenectomía. Esta cirugía se realiza como parte del tratamiento de la leucemia de células pilosas, leucemia linfocítica crónica (*chronic*

**CUADRO 86-1** Fallas de las barreras normales que predisponen a infecciones en los pacientes con cáncer

Tipo de defensa	Lesión específica	Células implicadas	Microorganismos	Asociación con cáncer	Enfermedad
Barrera física	Soluciones de continuidad de la piel	Células epiteliales cutáneas	Estafilococos, estreptococos	Cabeza y cuello, carcinoma espinocelular	Celulitis, infección cutánea extensa
Vaciamiento de cúmulos de líquido	Obstrucción de orificios: uréteres, colédoco, colon	Células epiteliales lumbinales	Bacilos gramnegativos	Renal, ovárico, de las vías biliares, metástasis de múltiples tumores	Bacteriemia rápida y fulminante, infección urinaria
Función linfática	Disección ganglionar	Ganglios linfáticos	Estafilococos, estreptococos	Cirugía del cáncer de mama	Celulitis
Eliminación esplénica de microorganismos	Esplenectomía	Células reticuloendoteliales esplénicas	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Babesia</i> , <i>Capnocytophaga canimorsus</i>	Enfermedad de Hodgkin, leucemia, púrpura trombocitopénica idiopática	Sepsis rápida y fulminante
Fagocitosis	Ausencia de granulocitos	Granulocitos (neutrófilos)	Estafilococos, estreptococos, microorganismos entéricos, hongos	Tricoleucemia, leucemias mieloides y linfoides agudas	Bacteriemia
Inmunidad humoral	Ausencia de anticuerpos	Células B	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i>	Leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple	Infecciones por microorganismos encapsulados, sinusitis, neumonía
Inmunidad celular	Ausencia de células T	Células T y macrófagos	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Listeria</i> , virus herpéticos, hongos, otros parásitos intracelulares	Enfermedad de Hodgkin, leucemia, linfoma de células T	Infecciones por bacterias intracelulares, hongos, parásitos



*lymphocytic leukemia*, CLL), leucemia mielocítica crónica (*chronic myelocytic leukemia*, CML) y enfermedad de Hodgkin. Incluso tras el tratamiento curativo de la enfermedad de fondo, la ausencia de bazo predispone a este tipo de pacientes a contraer infecciones que son rápidamente letales. La pérdida del bazo a consecuencia de un traumatismo predispone de igual forma al paciente sano a padecer infecciones masivas después de la esplenectomía. Es importante informar al paciente esplenectomizado sobre los riesgos de infección por ciertos microorganismos, como el protozoario *Babesia* (cap. 211) y *Capnocytophaga canimorsus* (anteriormente fermentador disgónico 2 o DF-2 [*dysgonic fermenter* 2]), bacteria que es transportada en la boca de los animales (caps. 146 y e24). Puesto que las bacterias encapsuladas (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*) con más frecuencia causan sepsis después de la esplenectomía, los pacientes esplenectomizados se deben vacunar (y revacunar; cuadro 86-2 y cap. 122) contra los polisacáridos capsulares de estos microorganismos.

Muchos médicos recomiendan suministrar a los pacientes esplenectomizados una pequeña cantidad de antibióticos eficaces contra *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *H. influenzae* para evitar la sepsis masiva rápida en caso de que no puedan acudir de inmediato al médico tras la aparición de fiebre u otros síntomas de infección bacteriana. Para este fin una medida razonable es administrar unos cuantos comprimidos de amoxicilina/ácido clavulánico.

La sospecha de ciertas infecciones depende del tipo de cáncer diagnosticado (cuadro 86-3). El diagnóstico de mieloma múltiple o CLL anuncia la posibilidad de una hipogammaglobulinemia. Si bien el tratamiento sustitutivo con inmunoglobulina es efectivo, en la mayor parte de los casos los antibióticos profilácticos constituyen un método más económico y práctico para eliminar las infecciones bacterianas en caso de CLL e hipogammaglobulinemia. Los pacientes con leucemia linfocítica aguda (*acute lymphocytic leukemia*, ALL), linfoma no Hodgkin y cualquier paciente con cáncer que reciba dosis elevadas de glucocorticoides (o quimioterapia que los contengan) deben recibir antibióticos para prevenir la infección por *Pneumocystis* (cuadro 86-3) durante el tiempo que dure su quimioterapia. En los pacientes con cáncer, además de tener una mayor predisposición a padecer determinadas infecciones, las infecciones suelen manifestarse de manera peculiar. Por ejemplo, la fiebre, casi siempre un signo característico de infección en hospedadores normales, se mantiene como un indicador confiable en pacientes neutropénicos.

En contraste, los enfermos que reciben glucocorticoides y fármacos que afectan la función de las células T y la secreción de citocinas podrían tener infecciones graves sin fiebre. De igual manera, los pacientes neutropénicos a menudo se presentan con celulitis sin purulencia y con neumonía sin esputo, ni siquiera manifestaciones radiográficas (véase más adelante).

**CUADRO 86-2** Vacunación en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia<sup>a</sup>

Vacuna	Usar en pacientes indicados		
	Quimioterapia intensiva	Enfermedad de Hodgkin	Trasplante de células madre hemopoyéticas
Difteria-tétanos <sup>b</sup>	Serie primaria y refuerzos según se requiera	Sin recomendación especial	3 dosis aplicadas 6-12 meses después del trasplante
Poliomielitis <sup>c</sup>	Serie primaria y refuerzos	Sin recomendación especial	3 dosis aplicadas 6-12 meses después del trasplante
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b conjugada	Serie primaria y refuerzo para niños	Inmunización antes del tratamiento y refuerzo 3 meses después	3 dosis aplicadas 6-12 meses después del trasplante
Virus del papiloma humano	3 dosis para niñas y mujeres hasta 26 años de edad	3 dosis para niñas y mujeres hasta 26 años de edad	3 dosis para niñas y mujeres hasta 26 años de edad
Hepatitis A	De acuerdo con indicaciones para hospedadores normales según ocupación y estilo de vida	De acuerdo con indicaciones para hospedadores normales según ocupación y estilo de vida	De acuerdo con indicaciones para hospedadores normales según ocupación y estilo de vida
Hepatitis B	Igual que para hospedadores normales	De acuerdo con indicaciones para hospedadores normales según ocupación y estilo de vida	3 dosis aplicadas 6-12 meses después del trasplante
Polisacárido neumocócico 23-valente <sup>d</sup>	Cada 5 años	Inmunización antes del tratamiento y refuerzo 3 meses después	1 o 2 dosis 6-12 meses después del trasplante
Vacuna meningocócica tetravalente <sup>e</sup>	Debe aplicarse a sujetos con esplenectomía y los que viven en áreas endémicas, incluidos estudiantes en dormitorios universitarios	Debe aplicarse a sujetos con esplenectomía y los que viven en áreas endémicas, incluidos estudiantes en dormitorios universitarios	Debe aplicarse a sujetos con esplenectomía y los que viven en áreas endémicas, incluidos estudiantes en dormitorios universitarios
Influenza	Inmunización estacional	Inmunización estacional	Inmunización estacional
Sarampión-parotiditis-rubéola	Contraindicada	Contraindicada durante la quimioterapia	Después de 24 meses en sujetos sin enfermedad de injerto contra hospedador
Virus varicela zoster <sup>f</sup>	Contraindicada <sup>g</sup>	Contraindicada	Contraindicada

<sup>a</sup> Las recomendaciones más recientes del *Advisory Committee on Immunization Practices* y los lineamientos de los CDC pueden encontrarse en <http://www.cdc.gov/vaccines>.

<sup>b</sup> La combinación Td (tétanos-difteria) se recomienda para adultos. La vacuna para tos ferina no se recomendaba antes para personas >6 años de edad. Sin embargo, datos recientes indican que la vacuna Tdap (tétanos-difteria-tos ferina acelular) es segura y eficaz en adultos. Ahora se recomienda un solo refuerzo de Tdap para adultos.

<sup>c</sup> La vacuna de virus vivos está contraindicada; debe usarse vacuna desactivada.

<sup>d</sup> En la actualidad, las vacunas de conjugado neumocócico 7- y 13-valente son recomendadas para niños.

<sup>e</sup> La vacuna de conjugado meningocócico (MCV4) se recomienda para adultos ≤55 años de edad y la vacuna de polisacárido meningocócica (MPSV4) para aquéllos ≥ 56 años.

<sup>f</sup> Incluye la vacuna para varicela en niños y la vacuna contra zoster para adultos.

<sup>g</sup> Comunicarse con el fabricante para obtener más información sobre el uso en niños con leucemia linfocítica aguda.

**CUADRO 86-3 Infecciones relacionadas con tipos específicos de cáncer**

Cáncer	Anomalia inmunitaria de fondo	Microorganismos que producen la infección
Mieloma múltiple	Hipogammaglobulinemia	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>
Leucemia linfocítica crónica	Hipogammaglobulinemia	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i>
Leucemia mieloblástica o linfoblástica aguda	Granulocitopenia, lesiones de piel y de mucosas	Bacterias extracelulares grampositivas y gramnegativas, hongos
Enfermedad de Hodgkin	Función anormal de las células T	Patógenos intracelulares ( <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Listeria</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Mycobacterium avium</i> )
Linfoma no Hodgkin y leucemia linfoblástica aguda	Quimioterapia con glucocorticoides, disfunción de las células T y B	<i>Pneumocystis</i>
Tumores de colon y recto	Anomalías locales <sup>a</sup>	<i>Streptococcus bovis</i> (bacteriemia)
Tricoleucemia	Función anormal de las células T	Patógenos intracelulares ( <i>M. tuberculosis</i> , <i>Listeria</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>M. avium</i> )

<sup>a</sup> No se conoce bien la razón de este vínculo.

El uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra células B y T, así como los fármacos que interfieren con la transducción de señales de los linfocitos se relaciona con reactivación de infecciones latentes. El uso de rituximab, el anticuerpo contra CD20 (una proteína superficial de las células B), se relaciona con reactivación de tuberculosis, hepatitis B, infección por citomegalovirus (CMV) y otras infecciones latentes. Como los receptores de órganos (cap. 132), los pacientes con resultado positivo en pruebas con proteína purificada e infección viral subyacente deben vigilarse con cuidado para detectar la reactivación de la enfermedad.

**SÍNDROMES ESPECÍFICOS PARA CIERTOS APARATOS Y SISTEMAS**

**■ SÍNDROMES CUTÁNEOS ESPECÍFICOS**

En los pacientes con cáncer las lesiones cutáneas son frecuentes y su aspecto permite establecer el diagnóstico de una infección bacteriana o micótica generalizada. Si bien la celulitis por microorganismos cutáneos como estreptococos o estafilococos es bastante común, los pacientes neutropénicos [con menos de 500 polimorfonucleares (PMN) funcio-

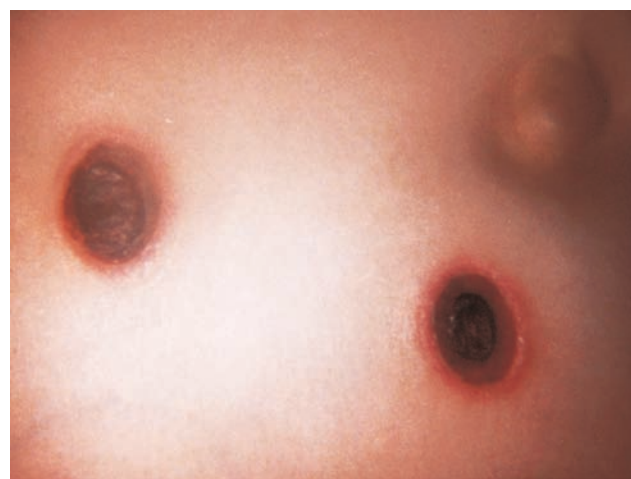
nales/μl] y los que padecen alteraciones de la circulación sanguínea o linfática pueden padecer infecciones por microorganismos poco frecuentes. La presencia de máculas o pápulas de aspecto inocente constituye en ocasiones el primer signo de una sepsis bacteriana o micótica en el paciente inmunodeprimido (fig. 86-1). En el enfermo neutropénico, una mácula degenera rápidamente en ectima gangrenoso, que es una lesión por lo regular indolora, redonda y necrótica con una escara central negra o gris negruzca rodeada de eritema. El ectima gangrenoso (fig. e7-35) se ubica en zonas que no son sometidas a presión (a diferencia de las lesiones necróticas por una circulación insuficiente) y con frecuencia acompaña a la bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* (cap. 152), aunque pueden causarlas otras bacterias.

La candidemia (cap. 203) también acompaña a diversas enfermedades de la piel (fig e7-38) y a menudo se manifiesta en forma de exantema maculopapuloso. El mejor método para el diagnóstico es una biopsia cutánea en sacabocados.

La causa más frecuente de celulitis, que es la inflamación aguda de la piel que se extiende con rapidez, es la infección por estreptococos del grupo A o por *Staphylococcus aureus*, microorganismos virulentos que normalmente habitan en la piel (cap. 125). Aunque en las personas no inmunodeprimidas la celulitis tiende a permanecer circunscrita, en los pacientes neutropénicos se puede extender rápidamente. Cualquier solución de continuidad en la piel puede provocar una celulitis diseminada, que se caracteriza por dolor y eritema; en estos pacientes faltan a menudo los signos de infección (p. ej., formación de pus). Un furúnculo en un sujeto sin inmunodepresión puede ser motivo de amputación a consecuencia de una infección incontrolable en un paciente con leucemia. Algunas veces el primer signo de leucemia es una respuesta espectacular a una infección que podría ser trivial en un sujeto sano. Afortunadamente, la probabilidad de que un paciente con granulocitopenia sufra una infección determinada (cuadro 86-4) es elevada, por lo cual la elección del antibiótico es más sencilla (véase “Tratamiento antiviral” más adelante en este capítulo). Es fundamental identificar lo más pronto posible a la celulitis y tratarla de forma drástica. Algunos pacientes neutropénicos o que han recibido antibióticos por otras razones exhiben una celulitis por microorganismos poco frecuentes (p. ej.,



A



B

**Figura 86-1** A. Pápulas de la bacteriemia por *Escherichia coli* en un paciente neutropénico con leucemia linfocítica aguda. B. La misma lesión al día siguiente.

**CUADRO 86-4** Microorganismos causales probables de la infección en pacientes granulocitopénicos

Cocos grampositivos	Especies de <i>Enterobacter</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Especies de <i>Serratia</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	Especies de <i>Acinetobacter</i> <sup>a</sup>
Estreptococos <i>viridans</i>	Especies de <i>Citrobacter</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	Bacilos grampositivos
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Difteroides
Bacilos gramnegativos	Bacilo JK <sup>a</sup>
<i>Escherichia coli</i>	Hongos
Especies de <i>Klebsiella</i>	Especies de <i>Candida</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Especies de <i>Aspergillus</i>
Especies de <i>Pseudomonas</i> no <i>aeruginosa</i> <sup>a</sup>	

<sup>a</sup> Con frecuencia vinculado con catéteres intravenosos.

*Escherichia coli*, *Pseudomonas* u hongos). Para evitar la necrosis y la pérdida de tejido es importante instaurar un tratamiento precoz, incluso de las lesiones de aspecto inocente. Otras veces se debe recurrir al desbridamiento en las fases iniciales de la enfermedad con el fin de evitar la diseminación, pero por lo general se reserva para después de la quimioterapia, cuando aumenta el recuento de polimorfonucleares.

El *síndrome de Sweet*, o *dermatosis neutrofilica febril*, se observó por primera vez en mujeres con recuentos leucocíticos elevados. Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de leucocitos en la porción profunda de la dermis con edema del cuerpo papilar. La ironía es que actualmente esta enfermedad se observa casi siempre en pacientes con

cáncer neutropénico, por lo general con leucemia aguda, aunque también se observa en otros tumores malignos. El síndrome de Sweet suele acompañarse de pápulas o nódulos de color rojo o rojo azulado que confluyen y forman placas con bordes definidos (fig. e7-41). El edema sugiere la presencia de vesículas, pero las lesiones son sólidas a la palpación y probablemente en esta enfermedad nunca se forman vesículas. Las lesiones son más frecuentes en la cara, el cuello y los brazos. En las piernas puede confundirse con un eritema nudoso (fig. e7-40). Las lesiones se acompañan a menudo de fiebre elevada y velocidad de eritrosedimentación globular acelerada. Tanto las lesiones como la fiebre responden espectacularmente a los glucocorticoides. El tratamiento comienza con dosis elevadas de glucocorticoides (60 mg de prednisona/día), que se reducen gradualmente durante las dos o tres semanas siguientes.

Los datos indican que el *eritema multiforme* (fig. e7-25) que abarca las mucosas se acompaña a menudo de infección por el virus del herpes simple (*herpes simplex virus*, HSV) y difiere del síndrome de Stevens-Johnson, que aparece al administrar ciertos fármacos y cuya distribución tiende a ser más diseminada. Puesto que los pacientes con cáncer se encuentran inmunodeprimidos (y por lo tanto tienden a padecer infecciones por virus herpéticos) y reciben tratamientos farmacológicos agresivos [y por consiguiente tienen un mayor riesgo de padecer síndrome de Stevens-Johnson (fig. e12-4)] ambos trastornos son frecuentes en esta población.

Las *citocinas* se utilizan como tratamiento complementario o primario del cáncer y producen en ocasiones exantemas característicos, lo que complica aún más el diagnóstico diferencial. Este fenómeno es especialmente problemático en los receptores de trasplantes de médula ósea (cap. 132) quienes, además de padecer los exantemas habituales inducidos por quimioterapia, antibióticos y citocinas, se ven afectados por la enfermedad de injerto contra hospedador.

#### ■ INFECCIONES DE LOS CATÉTERES

Los catéteres intravenosos (IV) plantean un importante problema en el cuidado de los pacientes con cáncer por su aplicación tan frecuente en

**CUADRO 86-5** Estrategias contra las infecciones de los catéteres en los pacientes inmunodeficientes

Cuadro clínico inicial	Extracción del catéter	Antibióticos	Comentarios
<b>Manifestaciones de infección, pero hemocultivo negativo</b>			
Eritema en el sitio de salida del catéter	No es necesaria si la infección reacciona al tratamiento	Por lo general iniciar el tratamiento contra cocos grampositivos	Los estafilococos coagulasa-negativos son los más comunes
Eritema en el túnel	Medida necesaria	Emprender tratamiento contra cocos grampositivos mientras llegan los resultados de los cultivos	El hecho de no extraer el catéter puede ocasionar complicaciones
<b>Infecciones, hemocultivo positivo</b>			
Estafilococos coagulasa-negativos	La extracción del catéter es una medida óptima, pero quizá sea innecesaria si la persona muestra estabilidad clínica y mejora con antibióticos	Comenzar con vancomicina (pueden ser apropiados linezolid, quinupristina/dalfopristina y daptomicina)	En ausencia de contraindicaciones para la extracción del catéter esta es la medida óptima, puesto que si se extrae quizá ya no se necesiten los antibióticos
Otros cocos grampositivos (como <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterococcus</i> ); bacilos grampositivos ( <i>Bacillus</i> , especies de <i>Corynebacterium</i> )	Medida recomendada	Utilizar antibióticos a los que sean sensibles los microorganismos; la duración depende de las circunstancias clínicas	La frecuencia de infecciones metastásicas después de la inoculación de <i>S. aureus</i> y la dificultad de tratar infecciones por enterococos, convierten a la extracción del catéter en la medida más recomendable. Además, los bacilos gramnegativos no responden fácilmente a los antibióticos aislados
Bacterias gramnegativas	Medida recomendada	Utilizar un fármaco al cual sea sensible el microorganismo	Es difícil erradicar microorganismos como <i>Stenotrophomonas</i> , <i>Pseudomonas</i> y <i>Burkholderia</i>
Hongos	Medida recomendada	—	Es muy difícil erradicar las infecciones por hongos en los catéteres



la quimioterapia del cáncer y su predisposición a las infecciones (cap. 131). Algunas de estas infecciones responden a los antibióticos, pero en otros casos es necesario retirar el catéter (cuadro 86-5). Si el paciente es portador de un catéter “tunelizado” (que consiste en un punto de entrada, un túnel subcutáneo y un punto de salida), la presencia de una estría roja sobre la parte subcutánea del catéter (el túnel) justifica la extracción inmediata del mismo, dado que la permanencia del catéter en esta situación puede dar lugar a una extensa celulitis y necrosis hística.

Más frecuentes que las infecciones del túnel son las infecciones del orificio de salida, a menudo con eritema alrededor del punto de inserción en la piel. La mayoría de los expertos (cap. 135) recomienda administrar tratamiento (en general vancomicina) cuando la infección del orificio de salida es causada por un estafilococo coagulasa-negativo. El tratamiento de la infección por estafilococos coagulasa-positivos tiene peor pronóstico y se recomienda retirar el catéter de ser posible. Asimismo, muchos médicos retiran los catéteres infectados por *P. aeruginosa* y especies de *Candida*, puesto que estas infecciones son difíciles de tratar y cuando se extienden hasta la circulación pueden ser letales. Las infecciones del catéter por *Burkholderia cepacia*, especies de *Stenotrophomonas*, especies de *Agrobacterium*, especies de *Acinetobacter baumannii* y especies de *Pseudomonas* que no son *aeruginosa* son difíciles de erradicar sólo con antibióticos. Asimismo, el hecho de aislar especies de *Bacillus*, *Corynebacterium* y *Mycobacterium* es motivo para retirar el catéter.

## ■ SÍNDROMES ESPECÍFICOS DEL APARATO DIGESTIVO

### Tubo digestivo alto

**Infecciones de la boca** La cavidad bucal posee abundantes bacterias aerobias y anaerobias (cap. 164) que normalmente son flora comensal. Los efectos antimetabólicos de la quimioterapia destruyen las defensas del hospedador, por lo que se forman úlceras orales que pueden ser invadidas por las bacterias que habitan en la cavidad bucal. La mayoría de los pacientes sometidos a quimioterapia manifiestan úlceras bucales y éstas se han vinculado con bacteriemia por estreptococos *viridans*. Las infecciones bucales por *Candida* son muy frecuentes. Fluconazol es muy efectivo en el tratamiento de infecciones locales (moniliosis) y sistémicas (esofagitis) por *Candida albicans*. Otros fármacos tipo azol (p. ej., voriconazol) y las equinocandinas ofrecen eficacia similar, además de actividad contra microorganismos resistentes a fluconazol derivados del tratamiento extenso con éste (cap. 203).

El *noma* (o *cancrum oris*), que se observa habitualmente en los niños desnutridos, es una enfermedad que se extiende hasta las porciones blandas y duras de la boca y los sitios adyacentes que da lugar a necrosis y gangrena. Existe un equivalente en los pacientes inmunodeprimidos y se cree que es consecuencia de la invasión hística por *Bacteroides*, *Fusobacterium* y otros miembros de la flora normal de la boca. Se acompaña de debilidad, higiene bucal deficiente e inmunosupresión.

Los virus, en especial el HSV, son causa importante de morbilidad en los pacientes inmunodeprimidos, en quienes producen una mucositis grave. Es útil el empleo de aciclovir, tanto en la profilaxis como en el tratamiento.

**Infecciones esofágicas** El diagnóstico diferencial de la esofagitis (que por lo general se caracteriza por dolor retroesternal con la deglución) comprende entre otros trastornos al herpes simple y la candidosis, ambos fáciles de tratar.

### Parte baja del tubo digestivo

La candidosis hepática (cap. 203) es consecuencia de la siembra del hígado (habitualmente de origen digestivo) en los pacientes neutropénicos. Es más frecuente en los pacientes que se encuentran recibiendo tratamiento por una leucemia aguda y por lo general aparece cuando se resuelve la neutropenia. El cuadro característico consta de fiebre persistente que no responde a los antibióticos; dolor e hipersensibilidad abdominal o náusea, y actividad sérica de la fosfatasa alcalina elevada en un paciente con una neoplasia hematológica maligna que recientemente se ha recuperado de una neutropenia. El diagnóstico de esta enfermedad

(que algunas veces permanece latente y persiste durante varios meses) se basa en la detección de levaduras o pseudohifas en las lesiones granulomatosas. La ecografía hepática o la tomografía computarizada (*computed tomography*, CT) exhibe lesiones en ojo de buey. En algunos casos la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) pone de manifiesto lesiones no visibles con otras técnicas de imagen. La anatomía patológica (una respuesta granulomatosa) y la cronología (resolución de la neutropenia y elevación del recuento de granulocitos) sugieren que la respuesta del hospedador a *Candida* es un componente importante de las manifestaciones de la enfermedad. En muchos casos, aunque los microorganismos son visibles, el cultivo de la biopsia es negativo. La denominación *candidosis hepatoesplénica* o *candidosis hepática* es incompleta, puesto que a menudo se extiende hasta los riñones y otros tejidos; quizá es más apropiado el término *candidosis diseminada crónica*. Puesto que el riesgo de hemorragia con la biopsia hepática es elevado, el diagnóstico se basa a menudo en las alteraciones imagenológicas (CT e MRI). El tratamiento debe dirigirse al agente causal (casi siempre *C. albicans*, aunque a veces es *C. tropicalis* u otras especies menos frecuentes de *Candida*).

### Tiflitis

La *tiflitis*, llamada también colitis necrosante, colitis neutropénica, enteropatía necrosante, síndrome ileocecal o cecitis, es un síndrome clínico caracterizado por fiebre e hipersensibilidad en la fosa iliaca derecha en un paciente inmunodeprimido. Casi siempre se observa en los pacientes neutropénicos después de una quimioterapia con citotóxicos. Es más frecuente en niños que en adultos y es mucho más común en los pacientes con leucemia mieloblástica aguda (*acute myelocytic leukemia*, AML) o ALL que en los que tienen otros tipos de cáncer; se ha informado un síndrome similar en pacientes infectados con el VIH tipo 1. La exploración física exhibe hipersensibilidad en la fosa iliaca derecha, con o sin rebote. A menudo se acompaña de diarrea (frecuentemente sanguinolenta) y el diagnóstico se confirma al observar engrosamiento de la pared del ciego en la CT, MRI o ecografía. Las radiografías simples muestran una tumoración en la fosa iliaca derecha, pero la CT con medio de contraste o la MRI constituyen métodos mucho más sensibles de diagnóstico. Algunas veces se intenta la cirugía con el fin de evitar la perforación por isquemia, pero la mayor parte de los casos se resuelve con tratamiento médico. En esta enfermedad el hemocultivo es ocasionalmente positivo (por lo general se identifican bacilos aerobios gramnegativos) y se recomienda administrar antibióticos de amplio espectro contra bacterias (en particular bacilos gramnegativos, que suelen aparecer en la flora intestinal). En caso de perforación es necesario operar.

### Diarrea por *Clostridium difficile*

Los pacientes con cáncer tienden a padecer diarrea por *C. difficile* (cap. 129) por la quimioterapia. Por lo tanto, las pruebas para detectar la toxina suelen ser positivas antes de recibir los antibióticos. Por supuesto, estos pacientes corren también el riesgo de padecer diarrea por *C. difficile* por efecto de la presión de los antibióticos. En los pacientes con cáncer que han recibido antibióticos se debe tener en mente la posibilidad de *C. difficile* como causa de la diarrea.

## ■ SÍNDROMES ESPECÍFICOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

### Meningitis

El diagnóstico de infección por criptococos o por listeriosis debe formar parte del diagnóstico diferencial en el paciente con linfoma o CLL que manifiesta meningitis, en los receptores de un trasplante de médula ósea y en los que reciben quimioterapia (particularmente con glucocorticoides) como tratamiento de un tumor sólido. Como ya se mencionó, los pacientes esplenectomizados son propensos a padecer infecciones fulminantes rápidas por bacterias encapsuladas (como *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis*). De forma similar, los pacientes con deficiencia de anticuerpos (como los que tienen CLL, los que han reci-

**CUADRO 86-6** Diagnóstico diferencial de las infecciones del sistema nervioso central en pacientes con cáncer

Datos en la CT o MRI	Predisposición de fondo	
	Neutropenia prolongada	Defectos de la inmunidad celular <sup>a</sup>
Lesiones	<i>Aspergillus</i> <i>Nocardia</i> , o Absceso cerebral por <i>Cryptococcus</i>	Toxoplasmosis EBV-LPD
Encefalitis difusa	PML (virus J-C)	Infección con VZV, CMV, HSV, HHV-6, virus J-C (PML), <i>Listeria</i>

<sup>a</sup> Tratamiento con dosis elevadas de glucocorticoides, quimioterapia citotóxica.

**Abreviaturas:** CMV, citomegalovirus; EBV-LPD, enfermedad linfoproliferativa por virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus-lymphoproliferative disease*); HHV-6, herpesvirus humano de tipo 6; HSV, virus del herpes simple; PML, leucoencefalopatía multifocal progresiva (*progressive multifocal leukoencephalopathy*); VZV, virus de varicela-zoster.

bido quimioterapia intensiva o los que han recibido un trasplante de médula ósea) tienen probabilidad de sufrir infecciones por estas bacterias. No obstante, otros pacientes con cáncer tienden a padecer infecciones por otros microorganismos patógenos por un defecto en la inmunidad celular (cuadro 86-3).

### Encefalitis

En los pacientes con inmunodepresión el espectro de las enfermedades causadas por la encefalitis vírica es más amplio. Se observa una predisposición a las infecciones con microorganismos intracelulares parecida a la encontrada en pacientes con sida (cap. 189) en enfermos que reciben: 1) quimioterapia citotóxica en dosis altas, 2) quimioterapia que afecta la función de las células T (p. ej., fludarabina) o 3) anticuerpos que eliminan las células T (p. ej., anti-CD3, alemtuzumab, anti-CD52) o la actividad de las citocinas (agentes anti-factor de necrosis tumoral o antagonistas del receptor para interleucina 1). La infección por el virus de varicela-zoster (*varicella-zoster virus*, VZV) está vinculada con la encefalitis causada probablemente por la vasculitis que induce este virus. Las infecciones víricas crónicas también causan demencia y encefalitis, por lo que se debe descartar el diagnóstico de leucoencefalopatía (cap. 381) multifocal progresiva cuando se demuestre demencia en un paciente que ha recibido quimioterapia (cuadro 86-6). Otras anomalías del sistema nervioso central (SNC) que pueden confundirse con infección son la hidrocefalia normotensa y la vasculitis por radiación del sistema nervioso central. Es posible distinguir estos trastornos por medio de una resonancia magnética.

### Tumores del encéfalo

Las masas tumorales del encéfalo se manifiestan frecuentemente por cefalalgia, a veces acompañada de fiebre, o por anomalías neurológicas. Las infecciones de estas lesiones ocupativas son causadas por bacterias (ante todo *Nocardia*), hongos (en particular *Cryptococcus* o *Aspergillus*) o parásitos (*Toxoplasma*). También la enfermedad linfoproliferativa por el virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV) se manifiesta por lesiones únicas o múltiples en el encéfalo. En algunos casos el diagnóstico definitivo requiere de una biopsia.

## ■ INFECCIONES PULMONARES

La neumonía (cap. 257) suele ser de diagnóstico difícil en los pacientes inmunodeprimidos puesto que los métodos convencionales de diagnós-

**CUADRO 86-7** Diagnóstico diferencial de los infiltrados pulmonares en pacientes inmunodeprimidos

Infiltrado	Causa de la neumonía	
	Infecciosa	No infecciosa
Circunscrito	Bacterias, <i>Legionella</i> , micobacterias	Hemorragia o embolia local, tumor
Nodular	Hongos (p. ej., <i>Aspergillus</i> o <i>Mucor</i> ), <i>Nocardia</i>	Recidiva tumoral
Difuso	Virus (en particular CMV), <i>Chlamydia</i> , <i>Pneumocystis</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , micobacterias	Insuficiencia cardíaca congestiva, neumonitis por radiación, lesión pulmonar por fármacos, hemorra- gia alveolar difusa (descrita des- pués de BMT)

**Abreviaturas:** CMV, citomegalovirus; BMT, trasplante de médula ósea (*bone marrow transplantation*).

tico dependen de la presencia de neutrófilos. En los pacientes neutropénicos la neumonía bacteriana no se acompaña de esputo purulento (ni de expectoración alguna) y en la exploración física no se detectan signos sugestivos de consolidación pulmonar (estertores o egofonía).

En los pacientes granulocitopénicos con fiebre persistente o recurrente, el patrón de la radiografía de tórax ayuda a ubicar una infección y con ello a elegir las pruebas diagnósticas y técnicas apropiadas y a definir las opciones terapéuticas por considerar (cuadro 86-7). En estas situaciones, una radiografía torácica simple es una herramienta de detección; como la respuesta anormal del hospedador genera menos evidencia de consolidación o infiltración, se recomienda la CT para el diagnóstico de infecciones pulmonares. Uno de los problemas del tratamiento de los infiltrados pulmonares yace en la dificultad para realizar procedimientos diagnósticos en los pacientes. Cuando es posible elevar el recuento plaquetario una cifra adecuada por medio de una transfusión, la valoración microscópica y microbiológica del líquido obtenido por lavado bronquial endoscópico suele ser diagnóstica. Se deben realizar cultivos para *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Nocardia*, hongos y las bacterias patógenas más frecuentes en el líquido del lavado. Además se debe considerar la posibilidad de neumonía por *Pneumocystis*, especialmente en los pacientes con ALL o linfoma que no han recibido profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX). Las características del infiltrado ayudan a tomar decisiones respecto de las maniobras diagnósticas y terapéuticas ulteriores. Los infiltrados nodulares sugieren neumonía por hongos (p. ej., por *Aspergillus* o *Mucor*).

El mejor método para el estudio de estas lesiones es la biopsia con observación directa.

Las especies de *Aspergillus* (cap. 204) pueden colonizar la piel y el aparato respiratorio o bien generar una enfermedad generalizada letal. Aunque este hongo puede causar aspergilosis en una cavidad ya existente o puede producir enfermedad broncopulmonar alérgica, el principal problema que causan los organismos de este género en pacientes neutropénicos es la enfermedad invasiva por *A. fumigatus* o *A. flavus*. Los organismos entran al hospedador después de colonizar el aparato respiratorio, con la invasión subsiguiente de vasos sanguíneos. Es probable que la enfermedad se presente como un evento trombotico o embólico por esta capacidad de los hongos para invadir los vasos sanguíneos. El riesgo de infección por *Aspergillus* es directamente proporcional a la duración de la neutropenia.

En la neutropenia prolongada el cultivo nasofaríngeo positivo para *Aspergillus* durante el seguimiento para detectar colonización pronostica el comienzo de esta enfermedad.

Los pacientes con infección por *Aspergillus* a menudo manifiestan dolor pleurítico y fiebre acompañados en ocasiones de tos. La hemoptisis es un signo de mal pronóstico. Las radiografías de tórax suelen revelar infiltrados focales o nódulos de nueva aparición. La CT de tórax exhibe un halo característico que consta de un infiltrado con aspecto de

tumor rodeado de una zona de baja atenuación. La presencia de un signo “de semiluna” en la radiografía o CT de tórax, donde el tumor empieza con cavitación central, es característica de la infección invasora por *Aspergillus*, pero también puede aparecer durante la resolución de las lesiones.

Además de neumopatía, *Aspergillus* invade a través de la nariz o el paladar y penetra profundamente en los senos paranasales. La presencia de una mancha en las vías nasales o el paladar duro despierta la posibilidad de *Aspergillus* invasor. Esta situación probablemente requerirá de un desbridamiento quirúrgico. Las infecciones del catéter por *Aspergillus* obligan a retirar el catéter y a administrar tratamiento antimicótico.

Los infiltrados intersticiales difusos sugieren neumonía viral, parasitaria o por *Pneumocystis*. Si el paciente tiene un patrón intersticial difuso en la radiografía torácica, podría ser razonable, mientras se consideran los procedimientos diagnósticos invasivos, instituir el tratamiento empírico para *Pneumocystis* con TMP-SMX, y para *Chlamydia*, *Mycoplasma* y *Legionella* con una quinolona o un derivado de la eritromicina (p. ej., azitromicina). Podrían ser útiles los procedimientos no invasivos, como la tinción de frotis de esputo para *Pneumocystis*, las pruebas para antígeno criptocócico sérico y la prueba urinaria para antígeno de *Legionella*. Las pruebas de galactomanano sérico y D-glucano  $\beta$  podrían ser útiles para diagnosticar infección por *Aspergillus*, pero su utilidad está limitada por su falta de sensibilidad. En receptores de trasplante que son seropositivos para CMV, debe considerarse la medición de la carga de CMV en el suero. Los estudios de la carga vírica (que permiten a los médicos medir la cantidad de virus) han superado a la titulación simple de IgG en suero, la cual simplemente documenta la exposición previa al virus. Las infecciones por virus que sólo causan síntomas de las vías respiratorias superiores en hospedadores inmunocompetentes, como el virus sincitial respiratorio (*respiratory syncytial virus*, RSV), el de la influenza y el de la parainfluenza, originan en ocasiones una neumonitis fatal en hospedadores con inmunodepresión. Las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa ahora permiten un diagnóstico rápido de la neumonía viral, lo que da lugar al tratamiento en algunos casos (p. ej., influenza).

La bleomicina es la causa más frecuente de neumopatía inducida por la quimioterapia. Otras causas son los alquilantes (como ciclofosfamida, clorambucilo y melfalán), las nitrosoureas [carmustina (BCNU), lomustina (CCNU) y metil-CCNU], el busulfán, la procarbazona, el metotrexato y la hidroxiurea. Tanto la neumonitis infecciosa como la no infecciosa (inducida por fármacos, radiación o ambos) pueden causar fiebre y anomalías en la radiografía de tórax; por tanto, el diagnóstico diferencial de un infiltrado en un paciente que recibe quimioterapia comprende una amplia variedad de trastornos (cuadro 86-7). Puesto que el tratamiento de la neumonitis por radiación (que responde satisfactoriamente a los glucocorticoides) y el de la neumonitis por fármacos difiere del de la neumonía infecciosa, la biopsia es muy útil para el diagnóstico. Lamentablemente, en alrededor de 30% de los casos no es posible realizar un diagnóstico definitivo, incluso después de una broncoscopia.

La biopsia pulmonar abierta es la técnica diagnóstica más adecuada. En muchos casos la biopsia abierta se puede sustituir por una biopsia a través de una toracostomía con visión directa. Cuando no es posible realizar una biopsia, puede establecerse el tratamiento empírico; se usan una quinolona o un derivado de eritromicina (azitromicina) y TMP-SMX en caso de infiltrados difusos, y se administra un antimicótico en caso de infiltrados nodulares. En estos casos es necesario evaluar cuidadosamente los riesgos. Si se administran los fármacos incorrectos el tratamiento empírico originará efectos adversos o será ineficaz; cualquiera de estas dos posibilidades representa un riesgo mayor que la biopsia.

### ■ INFECCIONES CARDIOVASCULARES

Los pacientes con enfermedad de Hodgkin son propensos a padecer infecciones persistentes por *Salmonella*, en ocasiones (especialmente en los ancianos) con lesiones de una zona intravascular. La aplicación de catéteres intravenosos alojados intencionadamente en la aurícula derecha conlleva una frecuencia elevada de endocarditis bacteriana (que quizá se encuentra vinculada con una lesión de la válvula seguida de bacteriemia). Se ha descrito endocarditis trombótica no bacteriana asociada con diversos tumores malignos (en su mayoría tumores sólidos) y

también después de un trasplante de médula ósea. La presencia de un fenómeno embólico con un soplo cardíaco de nueva aparición es sugestiva de este diagnóstico. En esta enfermedad de patogenia desconocida los hemocultivos son negativos.

### ■ SÍNDROMES ENDOCRINOS

En los pacientes inmunodeprimidos se han descrito infecciones del sistema endocrino. La infección de la tiroides por *Candida* durante la neutropenia se diagnostica por medio de una gammagrafía con leucocitos marcados con indio o con una gammagrafía con galio una vez que se ha elevado el recuento de neutrófilos. La infección por CMV origina en ocasiones adrenalitis con o sin insuficiencia suprarrenal. En un paciente inmunodeprimido la aparición repentina de un trastorno endocrino constituye un signo de infección del órgano efector correspondiente.

### ■ INFECCIONES MUSCULOESQUELÉTICAS

Cuando un tumor reduce la irrigación de los músculos, huesos o articulaciones aparece una infección como consecuencia de la lesión vascular que provoca gangrena. El diagnóstico y el tratamiento de esta infección son similares al de los hospedadores sanos, tomando las siguientes precauciones:

1. *En cuanto al diagnóstico*, la ausencia de datos en la exploración física como resultado de la granulocitopenia obliga al médico a actuar en forma más radical en la obtención de tejido, en lugar de basarse en los signos físicos.
2. *En cuanto al tratamiento*, en ocasiones es necesario llevar a cabo un desbridamiento enérgico de los tejidos infectados, pero suele ser difícil operar a los pacientes que han recibido quimioterapia recientemente, tanto por la escasez de plaquetas (que tiene como consecuencia complicaciones hemorrágicas) como por la falta de leucocitos (que puede dar lugar a una infección secundaria). Un hemocultivo positivo para *Clostridium perfringens* (microorganismo que a menudo causa gangrena gaseosa) tiene diversos significados (cap. 142). Algunas veces aparecen infecciones hematológicas por microorganismos intestinales como *Streptococcus bovis* y *C. perfringens* que provienen de lesiones de la porción inferior del aparato digestivo (tumores o pólipos); en otros casos, estas lesiones anuncian una enfermedad invasora. Es necesario considerar el contexto clínico para establecer el tratamiento apropiado para cada caso.

### ■ INFECCIONES RENALES Y URETERALES

En los pacientes con una excreción ureteral deficiente las infecciones urinarias son frecuentes (cuadro 86-1). En los pacientes inmunodeprimidos *Candida*, que tiene predilección por el riñón, penetra desde el torrente sanguíneo o de manera retrógrada (a través de los uréteres o la vejiga). La presencia de micetomas o candiduria persistente sugiere una enfermedad invasora. La eliminación persistente de hongos por la orina (tanto *Aspergillus* como *Candida*) incita a buscar un foco de infección en el riñón.

Ciertos virus se observan de manera característica en los pacientes con inmunosupresión. Se ha demostrado la presencia del virus BK (poliomavirus humano 1) en la orina de los receptores de trasplantes de médula ósea y, al igual que los adenovirus, origina cistitis hemorrágica. Por lo general, la cistitis por BK remite una vez que disminuye la inmunosupresión. Varias publicaciones describen el tratamiento de las infecciones por adenovirus y virus de BK con cidofovir.

### ANOMALÍAS QUE PREDISPONEN A LA INFECCIÓN

(Cuadro 86-1.)

### ■ SISTEMA LINFOIDE

La descripción detallada de la manera como las alteraciones inmunitarias por cáncer o quimioterapia causan infecciones escapa al propósito del presente capítulo. En otras secciones de este manuscrito se abordan



los trastornos del sistema inmunitario. Como se ha señalado, los pacientes con deficiencia de anticuerpos tienden a padecer infecciones fulminantes por bacterias encapsuladas (como *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis*). En el capítulo 189 se describen las infecciones que son secundarias a la falta de una inmunidad celular funcional. Sin embargo, vale la pena mencionar que los pacientes sometidos a quimioterapia intensiva por cualquier tipo de cáncer no sólo presentan defectos originados por la granulocitopenia, sino también disfunción linfocítica, que puede ser profunda. Por tanto, estos pacientes, sobre todo los que reciben regímenes con glucocorticoides o fármacos que inhiben la activación de las células T (inhibidores de la calcineurina o fármacos como fludarabina que afectan la función linfocítica) o la inducción de citocinas, deben recibir profilaxis para neumonía por *Pneumocystis*.

## ■ SISTEMA HEMOPOYÉTICO



Los primeros estudios en la década de 1960 revelaron un aumento drástico en la incidencia de infecciones (letales o no) entre los pacientes con cáncer y cifras de granulocitos  $<500/\mu\text{l}$ . El uso de antibacterianos profilácticos ha reducido la cantidad de infecciones bacterianas, pero 35 a 78% de los enfermos neutropénicos febriles en tratamiento por neoplasias hematológicas desarrolla infecciones en algún momento durante la quimioterapia. Los patógenos aeróbicos (grampositivos y gramnegativos) predominan en todas las series, pero los microorganismos particulares aislados varían de un centro a otro. Las infecciones con microorganismos anaeróbicos son infrecuentes. Los patrones geográficos afectan los tipos de hongos aislados. La tuberculosis y paludismo son causas frecuentes de fiebre en los países en desarrollo y pueden presentarse también en estas circunstancias.

Los pacientes neutropénicos tienen una susceptibilidad inusual a la infección por una gran variedad de bacterias; por tanto, el tratamiento antibiótico debe iniciarse pronto para cubrir los patógenos probables si se sospecha infección. En realidad, el inicio temprano de los antibacterianos es obligatorio para prevenir la muerte. Como la mayoría de los pacientes inmunosuprimidos, los que tienen neutropenia están amenazados por su propia flora microbiana, incluidas bacterias grampositivas y gramnegativas que se encuentran a menudo en la piel y el intestino (cuadro 86-4). Como el tratamiento con fármacos de espectro reducido conduce a la infección por microorganismos no cubiertos por ellos, el régimen inicial debe dirigirse a todos los patógenos que son causa probable de infección en hospedadores neutropénicos. Como se indica en el algoritmo mostrado en la figura 86-2, por lo general la administración de antimicrobianos se continúa hasta que se resuelve la neutropenia, o sea, hasta que la cifra de granulocitos se mantenga por arriba de  $500/\mu\text{l}$  durante al menos dos días. En algunos casos, los pacientes continúan con fiebre después de la resolución de la neutropenia. En estos casos, el riesgo de muerte súbita por bacteriemia abrumadora es muy baja y deben considerarse con seriedad los diagnósticos siguientes: 1) infección micótica, 2) abscesos bacterianos o focos de infección no drenados y 3) fiebre farmacológica (incluidas reacciones a antimicrobianos y a quimioterapia o citocinas). En las situaciones apropiadas deben considerarse la infección viral y la enfermedad injerto contra hospedador. En la práctica clínica, el tratamiento antibacteriano casi siempre se suspende cuando el paciente ya no tiene neutropenia y desapareció toda la evidencia de enfermedad bacteriana. Los antimicóticos se suspenden después si no hay evidencia de micosis. Si la fiebre persiste, se realiza una búsqueda de enfermedades virales o patógenos inusuales, mientras se eliminan las citocinas y otros fármacos innecesarios del régimen.

## TRATAMIENTO Infecciones en pacientes con cáncer

**TRATAMIENTO ANTIBACTERIANO** Se han puesto a prueba centenares de tratamientos antibacterianos para los pacientes con cáncer. El riesgo principal de la infección es el grado de neutropenia que provoca la enfermedad o el tratamiento. Muchos de los estudios más importantes comprendían poblaciones pequeñas en las cuales los resultados eran en general buenos y la mayor parte carecía de la potencia estadística necesaria para detectar diferencias entre los

### Diagnóstico y tratamiento para pacientes con neutropenia febril

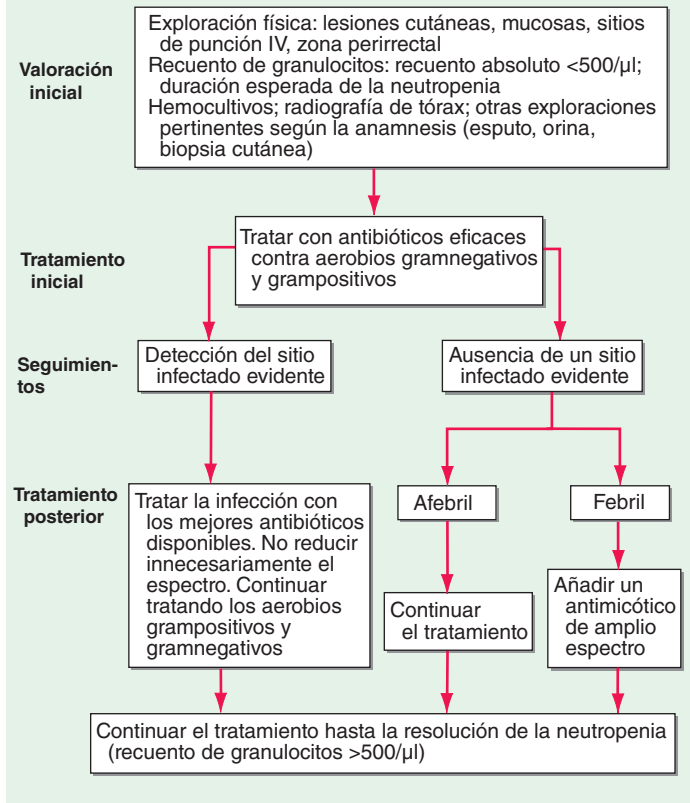


Figura 86-2 Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes neutropénicos febriles.

tratamientos empleados. Cada paciente con neutropenia febril se debe considerar un problema único, prestando especial atención a las infecciones previas y al uso reciente de antibióticos. En el tratamiento inicial del paciente con neutropenia febril resultan útiles diversas directrices (fig. 86-2):

1. En el tratamiento inicial es necesario utilizar antibióticos que actúen igualmente contra bacterias gramnegativas y grampositivas (cuadro 86-4).
2. En este contexto no es conveniente utilizar sólo un aminoglucósido o un antibiótico como monoterapia sin buena actividad frente a los microorganismos grampositivos (p. ej., ciprofloxacina o aztreonam).
3. Los fármacos utilizados deben reflejar tanto la epidemiología como el patrón de resistencia a los antibióticos del hospital.
4. La monoterapia con una cefalosporina de tercera generación constituye un tratamiento inicial adecuado en muchos hospitales (si el patrón de resistencia justifica su uso).
5. La mayor parte de los tratamientos convencionales están diseñados para pacientes que no han recibido antibióticos profilácticos. La aparición de fiebre en un paciente que recibe antibióticos modifica la elección del tratamiento posterior (que debe atacar a los microorganismos resistentes y a los que son causa conocida de infecciones en los pacientes que han recibido los antibióticos administrados).
6. Los estudios aleatorizados señalan que el tratamiento antimicrobiano oral para los pacientes “de bajo riesgo” con fiebre y neutropenia es inocuo. Los pacientes ambulatorios que seguramente permanecerán neutropénicos durante  $<10$  días y que no presentan problemas médicos concurrentes (como hipotensión, neumopatía o dolor abdominal) se clasifican como pacientes de bajo riesgo y

pueden recibir un tratamiento a base de antibióticos de amplio espectro por vía oral.

7. Algunos estudios a gran escala señalan que el empleo de una fluoroquinolona con fin profiláctico (ciprofloxacina o levofloxacina) reduce los índices de morbilidad y mortalidad en los sujetos asépticos con probable neutropenia de larga duración.

La antibioticoterapia inicial se debe afinar con base en los resultados de los cultivos (fig. 86-2). El hemocultivo es el estudio principal para decidir el tratamiento; los cultivos de la superficie cutánea y las mucosas pueden inducir a error. En caso de bacteriemia u otra infección causada por grampositivos es importante elegir el mejor antibiótico contra el microorganismo aislado. Aunque no se recomienda dejar sin protección al paciente, no es conveniente añadir más y más antibacterianos al tratamiento salvo que exista una razón clínica o microbiológica para hacerlo. El tratamiento planificado progresivo (la adición empírica de un fármaco tras otro sin tener el resultado de algún cultivo) no es eficaz en la mayor parte de los casos y puede tener consecuencias desafortunadas. La adición de otro antibiótico por temor de que exista una infección por gramnegativos constituye una práctica de dudosa validez. La sinergia de los lactámicos beta y los aminoglucósidos contra algunos microorganismos gramnegativos (en particular *P. aeruginosa*) sienta las bases teóricas para utilizar dos antibióticos en esta situación, pero los estudios más recientes indican que la eficacia no aumenta al añadir un aminoglucósido pero sí disminuyen los efectos adversos. No se ha demostrado que la “doble protección”, en la que se añade una quinolona u otro antibiótico sin actividad sinérgica probable, sea eficaz y puede causar otros efectos adversos y colaterales. Las cefalosporinas provocan supresión medular y la vancomicina causa neutropenia en algunas personas sanas. Además, la adición de varias cefalosporinas fomenta la producción de lactamasa beta en ciertos microorganismos; en las infecciones por *Enterobacter* probablemente se deben evitar las combinaciones de cefalosporinas y dos lactámicos beta.

**TRATAMIENTO ANTIMICÓTICO** En los pacientes con cáncer las infecciones por hongos se acompañan con más frecuencia de neutropenia. Los pacientes neutropénicos tienen mayor predisposición a padecer infecciones micóticas generalizadas, especialmente por especies de *Candida* y *Aspergillus* y en algunos casos por *Fusarium*, *Trichosporon* y *Bipolaris*. Las criptocosis, frecuentes en los pacientes que toman inmunosupresores, son raras en los pacientes neutropénicos que reciben quimioterapia por AML. La candidosis invasora suele ser causada por *C. albicans* o *C. tropicalis*, pero también pueden causarla *Candida krusei*, *C. parapsilosis* y *C. glabrata*.

Durante decenios ha sido práctica clínica común añadir anfotericina B al tratamiento antibacteriano cuando un paciente neutropénico permanece febril a pesar de recibir tratamiento antibacteriano durante cuatro a siete días. La justificación para esta adición empírica es que resulta difícil cultivar hongos antes que causen enfermedad diseminada y que las tasas de mortalidad por infecciones micóticas diseminadas en los granulocitopénicos son altas. En la práctica clínica, antes del advenimiento de los azoles modernos, la anfotericina B constituía la base del tratamiento antimicótico. La insolubilidad de la anfotericina B ha propiciado la comercialización de varios preparados oleosos menos tóxicos que el complejo anfotericina B desoxicolato. Las equinocandinas (p. ej., caspofungina) son útiles en el tratamiento de infecciones causadas por *Candida* resistente a azol y en aspergilosis; ya se demostró que son equivalentes a la anfotericina B liposómica para el tratamiento empírico de pacientes con fiebre prolongada y neutropenia. Los nuevos fármacos azol también son efectivos en estas situaciones. Si bien se ha demostrado eficacia del fluconazol en el tratamiento de las infecciones originadas por muchas especies de *Candida*, su uso contra infecciones micóticas graves en pacientes con inmunodepresión se ha limitado por su espectro reducido: carece de actividad contra *Aspergillus* y especies de *Candida* que no son *albicans*. Los fármacos azol de amplio espectro (p. ej., voriconazol y posaconazol) son otra opción

para el tratamiento de la aspergilosis (cap. 204), incluida la infección del SNC, en la que la anfotericina B casi siempre falla. El médico debe tener presente que el espectro de acción de cada azol es un tanto distinto y que no cabe esperar que haya un medicamento que combata eficazmente todos los hongos. Por ejemplo, el voriconazol tiene actividad contra *Pseudallescheria boydii*, mas no la anfotericina B; sin embargo, el voriconazol carece de actividad contra *Mucor*. El posaconazol, que se administra por vía oral, es útil como profiláctico en pacientes con neutropenia prolongada. Los estudios en proceso valoran el uso de estos fármacos en combinaciones. [Para obtener una descripción completa del tratamiento antimicótico, véase el capítulo 198.](#)

**TRATAMIENTO ANTIVIRAL** Gracias a que ahora hay numerosos fármacos con actividad contra el virus del grupo del herpes (y de otros medicamentos nuevos con un espectro de actividad más amplio) se ha incrementado el interés por el tratamiento de las infecciones víricas, que constituyen un problema importante en los enfermos con cáncer. Algunas de las principales virosis de este grupo de pacientes son las ocasionadas por los virus del grupo herpes. Se ha demostrado que tanto HSV como CMV causan infecciones graves (y a veces fatales) y el VZV puede causar la muerte en los pacientes que reciben quimioterapia. En la actualidad se está definiendo la participación de los herpesvirus humanos (*human herpesvirus*, HHV) 6, 7 y 8 (llamados también herpesvirus del sarcoma de Kaposi) en los individuos con cáncer (cap. 182). La experiencia clínica es mayor con el aciclovir, el cual se puede utilizar con fines terapéuticos o profilácticos, pero diversos fármacos derivados ofrecen ventajas sobre este medicamento (cuadro 86-8).

Además de los virus del grupo del herpes, varios virus respiratorios (en particular el virus sincitial respiratorio) provocan infecciones graves en las personas con cáncer. Si bien se recomienda aplicar la vacuna contra la influenza (véase más adelante en este capítulo), en este grupo de enfermos no siempre es efectiva. Los antivirales con actividad contra el virus de la influenza brindan al médico opciones adicionales para el tratamiento de estos individuos (cuadro 86-9).

**OTRAS MODALIDADES TERAPÉUTICAS** Hay otra manera de abordar el tratamiento del paciente neutropénico febril que consiste en reponer las poblaciones de neutrófilos. Aunque las transfusiones de granulocitos son eficaces en el tratamiento de la bacteriemia refractaria por gramnegativos, su papel en la profilaxis no se ha establecido. Sin embargo, la transfusión de granulocitos se reserva únicamente para los pacientes que no responden a los antibióticos por varias razones: el costo, el riesgo de reacciones a las leucoaglutininas (aunque probablemente este riesgo ha disminuido gracias a los adelantos en los procedimientos de separación celular) y el riesgo de transmitir infecciones por CMV a partir de donantes en los que no se ha realizado una detección sistemática (lo cual se ha reducido con la implementación de filtros). Este método es efectivo en la bacteriemia documentada por gramnegativos refractaria a los antibióticos, en especial cuando el número de granulocitos disminuye durante un periodo corto. Gracias a la utilidad demostrada del factor estimulante de colonias de granulocitos (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF) para movilizar neutrófilos y los adelantos en las técnicas de preservación esta opción es más útil hoy en día.

Diversas citocinas, como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, facilitan la recuperación de los granulocitos tras la quimioterapia y en consecuencia acortan el periodo de predisposición máxima a padecer infecciones letales. Está demostrado que el interferón  $\gamma$  es efectivo en algunas infecciones causadas por microorganismos intracelulares, tal vez por su capacidad para activar a los macrófagos. La utilidad del uso sistemático de estas citocinas en la práctica clínica sigue siendo controversial. La mayoría de los expertos recomienda aplicarlas sólo cuando la neutropenia es grave y prolongada. Las propias citocinas pueden tener efectos adversos como fiebre, hipoxemia, derrames pleurales o serositis en otras ubicaciones (cap. 314).

**CUADRO 86-8** Antivirales activos contra herpesvirus

Antiviral	Descripción	Espectro	Efectos adversos	Otros aspectos
Aciclovir	Inhibe la polimerasa del HSV	HSV, VZV (± CMV, EBV)	Rara vez tiene efectos secundarios; se acompaña de cristaluria en dosis elevadas	Antecedente prolongado de seguridad; antiviral original
Famciclovir	Profármaco del penciclovir (un análogo de guanósina)	HSV, VZV (± CMV)	Cáncer en ratas	Semivida eficaz más prolongada que el aciclovir
Valaciclovir	Profármaco del aciclovir; mejor absorción	HSV, VZV (± CMV)	Microangiopatía trombótica en un estudio de pacientes con inmunodepresión	Mejor absorción oral y semivida eficaz más prolongada que el aciclovir; puede administrarse en una sola dosis diaria para profilaxis
Ganciclovir	Inhibidor más potente de la polimerasa; más tóxico que el aciclovir	HSV, VZV, CMV, HHV-6	Supresión de médula ósea	La neutropenia responde a G-CSF o GM-CSF
Valganciclovir	Profármaco del ganciclovir; mejor absorción	HSV, VZV; CMV; HHV-6	Supresión de médula ósea	—
Cidofovir	Nucleótido análogo de las citosinas	HSV, VZV, CMV; tiene buena actividad <i>in vitro</i> contra adenovirus y otros	Nefrotóxico, supresión medular	Administrado por vía intravenosa una vez a la semana
Foscarnet	Ácido fosfonórmico; inhibe a la polimerasa del DNA vírico	HSV, VZV, CMV, HHV-6	Nefrotóxico; son comunes las anomalías electrolíticas	Intravenosa solamente

**Abreviaturas:** ±, fármaco con cierta actividad pero no la suficiente para el tratamiento de las infecciones; CMV, citomegalovirus; EBV, virus de Epstein-Barr; G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*); HHV, herpesvirus humano; HSV, virus del herpes simple; VZV, virus de varicela-zoster.

Una vez que la neutropenia se resuelve, el riesgo de infección disminuye mucho. Sin embargo, de acuerdo a los fármacos que reciban, los pacientes con protocolos de quimioterapia permanecen con un riesgo elevado de ciertas enfermedades. Cualquier sujeto que reciba una dosis de glucocorticoides mayor a la de mantenimiento

(incluidos muchos regímenes terapéuticos para linfoma difuso) también deben recibir trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) profiláctico por el riesgo de infección por *Pneumocystis*; los pacientes con leucemia linfocítica aguda (ALL) deben recibir dicha profilaxis durante toda la quimioterapia.

**CUADRO 86-9** Otros antivirales utilizados en el tratamiento de infecciones en los pacientes con cáncer

Antiviral	Descripción	Espectro	Efectos adversos	Otras cuestiones
Amantadina, rimantadina	Impide la separación de la capa proteínica	Influenza A únicamente	5 a 10% menos efecto en el SNC con rimantadina	Puede administrarse con fines profilácticos
Zanamivir	Inhibidor de la neuraminidasa	Influenza A y B	En general se tolera bien	Sólo inhalación
Oseltamivir	Inhibidor de la neuraminidasa	Influenza A y B	En general se tolera bien	Administración PO
Pleconarilo	Bloquea la fijación y separación de la capa proteínica del enterovirus	90% de enterovirus, 80% de rinovirus	En general se tolera bien	Reduce la duración de la meningitis; disponible para uso paliativo únicamente
Interferones	Citocinas con actividad de amplio espectro	De administración local contra verrugas y generalizada en hepatitis	Fiebre, mialgias, supresión de la médula ósea	No se ha demostrado su utilidad en la infección por CMV; de uso limitado por sus efectos adversos
Ribavirina	Análogo de la purina (se desconoce su mecanismo de acción preciso)	Espectro amplio teórico; uso documentado contra RSV, virus de la fiebre de Lassa y virus de la hepatitis (con interferón)	La presentación intravenosa causa anemia	Se administra en aerosol para la infección por RSV (hay dudas de su eficacia); aprobado para uso en niños con cardiopatía y neumopatía

**Abreviaturas:** CMV, citomegalovirus; SNC, sistema nervioso central; RSV, virus sincitial respiratorio; PO, por vía oral.



## PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN EN LOS PACIENTES CON CÁNCER

### ■ EFECTO DEL ENTORNO

En varios hospitales se han vinculado brotes de infección fatal por *Aspergillus* con la presencia de obras y materiales para la construcción. La relación existente entre los recuentos de esporas y el riesgo de infección indica la necesidad de contar con un sistema altamente eficaz para el tratamiento del aire en los hospitales que atienden a numerosos pacientes neutropénicos. El uso de habitaciones con flujo laminar y de antibióticos profilácticos ha reducido el número de episodios infecciosos en los pacientes gravemente neutropénicos. Sin embargo, el costo de un programa de este tipo y la falta de evidencia demostrando su repercusión espectacular en la mortalidad, ha provocado que gran parte de las instituciones evite el uso sistemático del flujo laminar en la atención de los pacientes neutropénicos. Algunos centros aplican el “aislamiento inverso”, en el cual el personal sanitario y los visitantes que se acercan a un paciente neutropénico utilizan bata y guantes. Puesto que la mayor parte de las infecciones que presentan estos pacientes son causadas por microorganismos que colonizan la propia piel y el intestino del paciente, es dudosa la validez de estos procedimientos y los datos clínicos limitados de los que se dispone no avalan su uso. Se debe exigir el lavado de las manos de todo el personal que atiende a los pacientes neutropénicos con el fin de prevenir la diseminación de los microorganismos resistentes.

La presencia de grandes cantidades de bacterias (en especial *P. aeruginosa*) en ciertos alimentos, especialmente en las verduras frescas, ha inducido a algunos expertos a recomendar una dieta especial “baja en bacterias”. En la mayoría de los pacientes neutropénicos se puede prescribir una dieta compuesta de alimentos cocinados y enlatados, que no implica protocolos complicados de desinfección o esterilización. Sin embargo, no existen estudios que apoyen este tipo de restricción alimenticia y se recomienda aconsejar a los pacientes para que no consuman sobras ni productos lácteos sin pasteurizar.

### ■ MEDIDAS FÍSICAS

Aunque existen pocos estudios planteando esta cuestión, los pacientes con cáncer tienen predisposición a padecer infecciones a causa de alteraciones anatómicas (p. ej., el linfedema provocado por la disección ganglionar de la mastectomía radical). Los cirujanos especializados en cirugía oncológica pueden establecer recomendaciones específicas para el cuidado de estos pacientes, y éstos se pueden beneficiar de los consejos basados en el sentido común respecto a la forma de evitar las infecciones en zonas vulnerables.

### ■ RESTITUCIÓN DE INMUNOGLOBULINAS

Muchos pacientes con mieloma múltiple o CLL manifiestan deficiencia de inmunoglobulina a consecuencia de su enfermedad y los receptores de un trasplante alogénico de médula ósea permanecen hipogammaglobulinémicos durante cierto periodo después del trasplante. Sin embargo, las recomendaciones actuales reservan la restitución intravenosa de inmunoglobulina (*intravenous immunoglobulin*, IVIG) para los pacientes con hipogammaglobulinemia grave (<400 mg/100 ml) y prolongada. Se ha demostrado que la profilaxis con antibióticos es más económica y eficaz para prevenir las infecciones en la mayoría de los pacientes con CLL e hipogammaglobulinemia. No se recomienda utilizar de manera sistemática la restitución intravenosa de inmunoglobulina.

### ■ ACTIVIDAD SEXUAL

Se debe recomendar el uso del condón a los pacientes con inmunodepresión grave. Se deben abstener de cualquier actividad sexual que implique el contacto bucal con heces. A los pacientes neutropénicos se les recomendará evitar cualquier actividad traumática, puesto que

incluso las heridas microscópicas pueden ocasionar invasión de bacterias y sepsis letal.

### ■ PROFILAXIS ANTIMICROBIANA

Los resultados de varios estudios indican que las fluoroquinolonas orales evitan la infección y reducen los índices de mortalidad en los pacientes muy neutropénicos. El fluconazol evita la infección por *Candida* si se administra con fines profilácticos en los receptores de un trasplante de médula ósea. Al parecer son más eficaces los antimicóticos de espectro más amplio (como el posaconazol). La profilaxis contra *Pneumocystis* es obligada en los pacientes con ALL y en los pacientes oncológicos que reciben protocolos de quimioterapia que contienen glucocorticoides.

### ■ VACUNACIÓN DE LOS PACIENTES CON CÁNCER

En general, los pacientes que reciben quimioterapia exhiben peores respuestas a las vacunas que los hospedadores sanos. Por lo tanto, su necesidad de vacunación plantea un dilema terapéutico. Las proteínas purificadas y las vacunas inactivadas casi nunca están contraindicadas y deben administrarse a los pacientes incluso en el transcurso de la quimioterapia. Por ejemplo, todos los adultos deben recibir una dosis de refuerzo de difteria-toxoide tetánico en los momentos indicados, así como la vacuna antigripal anual. Sin embargo, la vacuna no se debe aplicar durante la quimioterapia siempre que sea posible. Si se espera a que los pacientes reciban su quimioterapia durante varios meses pero la vacuna está indicada (p. ej., vacuna antigripal en el otoño), ésta se debe aplicar hacia la mitad del ciclo (lo más alejada posible de los antimetabolitos, que impiden una respuesta inmunitaria). En la medida de lo posible, los pacientes que van a ser sometidos a una esplenectomía deben recibir las vacunas de polisacáridos contra el meningococo y el neumococo. Todos los pacientes esplenectomizados deben recibir la vacuna conjugada contra *H. influenzae* de tipo b.

En general, no se deben administrar vacunas con virus vivos (o bacterias vivas) a los pacientes en el transcurso de la quimioterapia intensiva porque existe riesgo de infección diseminada. En el cuadro 86-2 se resumen las recomendaciones respecto a la vacunación.

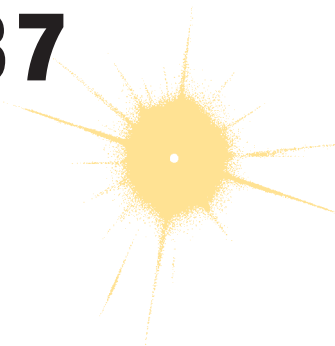
## LECTURAS ADICIONALES

- GAFTER-GVILI A et al: Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD004386, 2009
- GUPTA A et al: Infections in acute myeloid leukemia: An analysis of 382 febrile episodes. *Med Oncol*, published online October 15, 2009
- MERMEL LA et al: Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravenous catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 49:1, 2009
- PAUL M et al: Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD003038, 2010
- PICKERING LK et al: Immunization programs for infants, children, adolescents, and adults: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 49:817, 2009
- TOMBLYN M et al: Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: A global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 15:1143, 2009
- ULLMANN AJ et al: Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 356:335, 2007
- VENTO S et al: Lung infections after cancer chemotherapy. *Lancet Oncol* 9:982, 2008

# CAPÍTULO 87

## Cáncer de piel

Walter J. Urba  
Carl V. Washington  
Hari Nadiminti



### MELANOMA

Las lesiones pigmentadas constituyen algunos de los trastornos más frecuentes que se detectan al explorar la piel. El problema importante es identificar los melanomas cutáneos que causan la mayor parte (abrumadora) de los fallecimientos que son consecuencia del cáncer de piel, y así separarlos del resto de las neoplasias que, con raras excepciones, son benignas. El melanoma de la piel ataca adultos de cualquier edad, incluso personas jóvenes y de cualquier raza; está situado en la piel donde es visible y posee signos clínicos característicos que permiten identificarlo en algún momento en que es factible su extirpación operatoria completa. En la **figura 87-1** se incluyen ejemplos de lesiones pigmentadas malignas y benignas.

### ■ EPIDEMIOLOGÍA

El melanoma es un cáncer extraordinariamente maligno de los melanocitos: son células cromógenas que nacen de la cresta neural y migran a la piel, las meninges, las membranas mucosas, la zona superior del esófago y los ojos. Dichas células en cada uno de los órganos mencionados tienen la posibilidad de transformarse en otras cancerosas. En Estados Unidos, se estima que presentarán melanoma unas 69 000 personas, y para el año 2010 se calculó que 9 000 de ellas fallecieron. En los últimos decenios han aumentado las cifras de incidencia global y mortalidad, pero las correspondientes a esta última en personas más jóvenes han seguido una trayectoria de equilibrio o aplanamiento, en tanto que las cifras de personas mayores de 65 años han ido al alza. Es predominantemente un cáncer de personas de piel blanca (98% de los casos), y su incidencia se vincula con las coordenadas de latitud en que viven los individuos, lo cual constituye una prueba de peso de la importancia de la exposición a la luz solar. El ataque a los varones es un poco mayor que el de las mujeres (1.3:1) y la mediana de edad en la fecha del diagnóstico es después de los 55 años de vida. También presentan este cáncer personas de piel oscura (como las de India y Puerto Rico), sujetos de raza negra y también los del este asiático, aunque con una frecuencia 10 a 20 veces menor que la observada en personas blancas. En las personas de piel oscura los melanomas de la piel se diagnostican muy a menudo en un estadio más elevado y tardío y por ello tienden a mostrar pronósticos peores. Además, en personas que no tienen piel blanca, se observa una frecuencia mucho mayor de ataque de esta neoplasia en sitios lejanos, como debajo de las uñas, en plantas de pies y palmas de manos, y también en las mucosas.

### ■ FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo de mayor peso para que surja un melanoma son la presencia de múltiples nevos benignos o atípicos y los antecedentes familiares o personales de haber presentado dicha neoplasia (**cuadro 87-1**). La presencia de nevos melanocíticos comunes o displásicos es un signo marcador de que el riesgo de melanoma es mayor. Se atribuye a los nevos ser lesiones precursoras, porque se transforman en melanomas; sin embargo, el riesgo real, en lo que toca a cualquier nevo específico, es demasiado pequeño. Alrededor de 25% de los melanomas tiene relación histológica con los nevos, pero la mayor parte aparecen *de novo*. El **cuadro 87-2** incluye los signos característicos de masas (molas) clínicamente atípicas y los signos que permiten diferenciarlas de los nevos benignos adquiridos. El número de masas clínicamente atípicas puede variar de uno a varios cientos y por lo común su aspecto varía de una a otra. Los



**Figura 87-1** Lesiones pigmentadas atípicas y malignas. El melanoma más frecuente es el de extensión superficial (no se incluye en la muestra). **A.** El melanoma lentiginoso acral es el más frecuente en sujetos de raza negra, asiáticos y personas de extracción hispánica, y aparece en la forma de una mácula o placa hiperpigmentada cada vez más grande en palmas y plantas. Se advierte difusión lateral del pigmento. **B.** El melanoma modular suele manifestarse en la forma de un nódulo de crecimiento rápido, ulcerado a menudo, o con costras oscuras. **C.** El melanoma de lentigo maligno aparece en zonas de la piel expuestas a la luz solar en forma de una mácula o una placa hiperpigmentada de bordes irregulares y pigmentación variable. **D.** Los nevos displásicos tienen pigmentación irregular y las lesiones nevomelanocíticas definidas (con bordes uniformes) pudieran ser parte de un melanoma de tipo familiar.

### CUADRO 87-1 Factores que se acompañan de un mayor riesgo de melanoma

Nevos corporales totales (cuanto mayor sea su número, mayor será el riesgo)
Antecedente familiar o personal
Nevos displásicos
Color blanco de la piel/cabello rojo/ojos claros
Poca capacidad para soportar el bronceado
Pecas
Exposición a rayo UV/quemaduras por luz solar/cabinas de bronceado
Mutación de <i>CDKN2</i>
Variantes de <i>MC1R</i>

### CUADRO 87-2 Lesiones pigmentadas que es necesario diferenciar del melanoma cutáneo y de sus precursores

Nevo azul	Azul pavonado o cerúleo, azul grisáceo. Estable con el paso del tiempo. La mitad de los casos surge en el dorso de las manos y los pies Las lesiones son únicas, pequeñas (3 mm a <1 cm), y es importante diferenciarlas del melanoma nodular
Nevo compuesto	Lesiones redondas u ovales, perfectamente demarcadas, con bordes lisos Pueden tener aspecto cupuliforme o papilomatoso; sus colores van desde el color carne hasta el pardo muy oscuro y los nevos individuales tienen color relativamente homogéneo
Hemangiomas	Nódulo cupuliforme, rojizo, violeta o azul Al comprimir con la laminilla de vidrio puede palidecer y es importante diferenciarlo del melanoma nodular
Nevo de unión	Lesión parda plana o apenas sobresaliente, con borde nítido. Se advierte moteado pigmentado fino especialmente al observarla con lupa
Lentigo	
Juvenil	Lesión plana, de color pardo mediano u oscuro, con borde nítido
Solar	Los lentigos solares son lesiones adquiridas en sitio de exposición a la luz del sol (cara y dorso de manos). Las lesiones tienen 2 mm a $\geq 1$ cm. Los lentigos solares muestran pigmentación reticular si se observan con lupa
Carcinoma pigmentado basocelular	Borde papular. Puede tener una úlcera central. Por lo común surge en una superficie expuesta a la luz solar, en ancianos. El paciente por lo común tiene ojos color pardo oscuro, o cabello castaño oscuro o negro
Dermatofibroma pigmentado	A simple vista la lesión no está bien definida, tiene consistencia firme y muestra hoyuelo cuando se le comprime en sentido lateral. Por lo regular aparece en las extremidades y suele tener <6 mm
Queratosis seborreica	Lesiones ásperas de bordes nítidos con consistencia cérea y que conservan la compresión; su color varía desde el color "carne", bronceado o pardo oscuro. La identificación de tapones de queratina en la superficie es útil para diferenciar en particular las lesiones oscuras, de las que tiene el melanoma
Hematoma subungueal	Color castaño (pardo rojizos). Conforme la lesión prolifera y rebasa el pliegue ungueal se advierte una zona clara curva
Tatuaje (médico o traumático)	En los tatuajes médicos las lesiones son puntos pigmentados pequeños, de color azul o verdoso, que siguen una distribución regular (rectángulo). Los tatuajes traumáticos son irregulares y su pigmento puede parecer negro

bordes suelen ser irregulares e imprecisos y la distribución del pigmento es mucho más variada que la que se observa en nevos benignos adquiridos. Los sujetos con masas clínicamente atípicas y el antecedente familiar potente de un caso de melanoma, según señalamientos en publicaciones, tienen un riesgo permanente mayor de 50% de mostrar al final un melanoma, y en ellos está justificada la vigilancia muy minuciosa, por parte de un dermatólogo. Del 90% de individuos con melanoma cuya enfermedad es clasificada como esporádica (es decir, que no tienen el antecedente familiar de la neoplasia), en promedio, 40% tiene masas clínicamente atípicas, en comparación con 5 a 10% de la población en su totalidad, según algunos cálculos.

Los nevos melanocíticos congénitos, según la clasificación, que son pequeños ( $\leq 1.5$  cm); medianos (1.5 a 20 cm), y gigantes ( $> 20$  cm), pue-

den ser precursores del melanoma. El máximo riesgo lo muestran los nevos melanocíticos gigantes, llamados también "en calzón de baño", que constituyen una malformación rara que ataca a una persona entre 30 000 y 100 000, con un riesgo permanente de que se transforme en melanoma, aun de 6%. Hoy en día no hay lineamientos uniformes de su tratamiento (nevos gigantes congénitos), pero ante la posibilidad de convertirse en cancerosos, es prudente la extirpación profiláctica en los comienzos de la vida; para ello se necesita la extirpación escalonada y cubrir los defectos con injertos cutáneos de espesor parcial. Con la cirugía no se pueden eliminar todas las células de nevos peligrosas porque algunas penetran en los músculos o el sistema nervioso central (SNC), por debajo del nevo. Los nevos melanocíticos congénitos pequeños o medianos afectan en promedio a 1% de las personas; se desconoce el peligro de que dichas lesiones se transformen en melanoma, aunque al parecer es relativamente pequeño. No hay consenso en cuanto al tratamiento de los dos tipos de nevos melanocíticos congénitos.

#### Antecedentes personales y familiares

Es posible que el máximo factor de riesgo de que surja melanoma lo sea el antecedente personal de haberlo tenido. Una vez diagnosticados, los individuos con la neoplasia necesitan vigilancia toda su vida, porque el riesgo en ellos es 10 veces mayor que el de la población general. Los parientes de primer grado tienen un riesgo mayor de presentar melanoma, que los sujetos sin el antecedente familiar, pero sólo 5 a 10% de las neoplasias de este tipo realmente son de índole familiar. En esta variante del melanoma los pacientes tienden a ser muy jóvenes cuando se hace el primer diagnóstico, las lesiones son más delgadas, mejora la supervivencia, y es frecuente que haya múltiples melanomas primarios.

#### Susceptibilidad genética

Se sabe que 20 a 40% de los casos de melanoma hereditario (0.2 a 2% de todos los melanomas) son causados por mutaciones de línea germinal en el gen regulador en el ciclo celular, del inhibidor 2A de cinasa dependiente de ciclina (*CDKN2A*). De hecho, 70% de todos los melanomas cutáneos muestra mutaciones somáticas o deleciones que afectan el locus *CDKN2A* del cromosoma 9p21. Dicho locus codifica dos proteínas supresoras de tumores diferentes, que alternan matrices de lectura: p16 y ARF (p14<sup>ARF</sup>). La proteína p16 inhibe la fosforilación mediada por CDK4/6, y la inactivación de la proteína del retinoblastoma (RB, *retinoblastoma*), en tanto que ARF impide la degradación de p53 mediada por la ubiquitina MDM2. El resultado final de la pérdida de *CDKN2A* es la inactivación de dos vías supresoras de tumores, muy importantes, RB y p53, que controlan la incorporación de las células en el ciclo celular. Algunos estudios han señalado un mayor peligro de cáncer pancreático en familias con predisposición a presentar melanoma, y con mutaciones de *CDKN2A*.

El gen del receptor de melanocortina-1 (*MC1R*, *melanocortin-1 receptor*) también es un factor de predisposición a presentar el melanoma hereditario. La radiación solar estimula la producción de melanocortina [hormona melanocitoestimulante  $\alpha$  ( $\alpha$ -*MSH*,  $\alpha$ -*melanocyte-stimulating hormone*)], ligando del *MC1R*, que es un receptor acoplado a la proteína G que envía señales a través del AMP cíclico y regula la cantidad y el tipo del pigmento producido. El *MC1R* es altamente polimórfico y entre sus 80 variantes están las que ocasionan la pérdida parcial de señales y culminan en la producción de feomelanina, que no protege del sol y enrojece el cabello; este fenotipo del cabello rojo (RHC, *red hair color*) se acompaña de piel blanca, cabello rojo, pecas, mayor sensibilidad a la luz solar y un mayor peligro de presentar melanoma.

#### ■ CLASIFICACIÓN CLÍNICA

Por costumbre, se conocen cuatro tipos mayores de melanomas cutáneos (**cuadro 87-3**). En tres de los tipos mencionados (*melanoma de extensión superficial*; *melanoma lentigo maligno*, y *melanoma acral lentiginoso*), la lesión pasa por un periodo de proliferación superficial (llamado también radial) en la cual aumenta de tamaño, pero no penetra en plano profundo. En ese periodo precisamente hay mayor posibilidad de curar la neoplasia por extirpación quirúrgica. El cuarto tipo o *melanoma nodular* no tiene una fase identificable de proliferación radial y suele aparecer como una lesión con invasión profunda, que desde el principio envía metástasis. Cuando los tumores comienzan a penetrar en planos profundos de la piel, pasan por la llamada fase de crecimiento vertical.



**CUADRO 87-3** Clasificación del melanoma maligno

Tipo	Sitio	Edad promedio en años, en que se hace el diagnóstico	Duración de la existencia reconocida, en años	Color
Lentigo maligno	Superficies expuestas a la luz solar, en particular la región malar de la cara y la sien	70	5 a 20 o más*	En zonas planas predominan tonos de pardo y bronceado, aunque a veces hay zonas grises blanquecinas; en los nódulos el color es pardo rojizo, gris azulado o negro azulado
Melanoma de extensión superficial	Cualquier sitio (más común en la zona superior del dorso, y en las mujeres, las piernas)	40-50	1-7	Tonos de pardo mezclados con rojo azulado (violáceo); negro azulado; pardo rojizo y a menudo rosa blanquecino y el borde de la lesión es visible, cuando menos en parte o hay elevación palpable (o tiene ambas características)
Melanoma nodular	Cualquiera	40-50	Meses <5 años	Azul rojizo (violeta) o negro azulado; el color puede ser uniforme o mezclado con pardo o negro
Melanoma lentiginoso acral	Palmas y plantas, lecho ungueal y membranas mucosas	60	1-10	En zonas planas predomina el pardo oscuro; en las placas y zonas elevadas predomina el negro-pardo o el negro-azulado

\*Durante este tiempo, etapa precursora, el lentigo maligno se circunscribe a la epidermis.

Fuente: Con autorización de AJ Sober, en NA Soter, HP Baden (eds.): *Pathophysiology of Dermatologic Diseases*. New York, McGraw-Hill, 1984.

Los melanomas que presentan una fase de crecimiento radial se caracterizan por bordes irregulares y a veces con muescas, variaciones en la distribución del pigmento y en el color de la neoplasia. En 70% de las lesiones incipientes el paciente percibe un aumento de tamaño o cambios del color de la neoformación. Signos tardíos son hemorragias, úlceras y dolor, y son de poca utilidad para la identificación oportuna. El melanoma de extensión superficial es la variante más común que se observa en personas de piel blanca. El dorso es la zona en que asienta con mayor frecuencia el melanoma en varones. En las mujeres, los sitios comunes son el dorso y la pierna (de la rodilla al tobillo). Los melanomas nodulares tienen color pardo-negruzco oscuro, hasta nódulos de color azulado-negruzco. El melanoma lentigo maligno por lo común se circunscribe a zonas que por largo tiempo reciben los daños actínicos y de exposición a la luz del sol (cara, cuello y dorso de manos) en ancianos. El melanoma lentiginoso acral aparece en palmas y plantas, lechos ungueales y membranas mucosas. El tipo mencionado afecta personas de raza blanca, pero aparece más a menudo (junto con el melanoma nodular) en sujetos de piel negra y del este de Asia. Un quinto tipo de melanoma, el *desmoplásico*, se acompaña de respuesta fibrótica, invasión de nervios y una mayor tendencia a reaparición local. En ocasiones, los melanomas tienen aspecto clínico amelanótico; en tal caso el diagnóstico se corrobora por técnicas histológicas después de obtener un fragmento de un nuevo nódulo cutáneo u otro cambiante, o ante la sospecha de que exista un carcinoma de células basales.

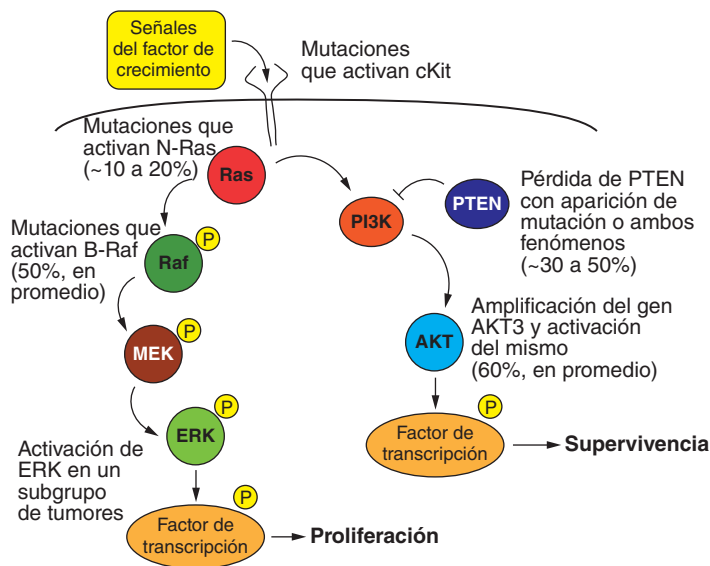
Los subtipos de melanoma tienen características clínicas e histopatológicas diferentes, pero dicha clasificación no posee utilidad diagnóstica independiente y se ha dejado de usar. El subtipo histológico ya no constituye parte del sistema de estadificación del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) y a menudo no se le identifica en los señalamientos actuales de patología. Los esquemas futuros de clasificación se basarán en signos moleculares de cada melanoma (véase adelante). El análisis molecular de cada melanoma aportará las bases para diferenciar entre los nevus benignos y los melanomas, detectar subclases propias del melanoma con base en el sitio anatómico, señalar la magnitud de la exposición a rayos ultravioleta (UV, *ultraviolet*) y precisar el estado mutacional del tumor, elementos que serán útiles para identificar los mecanismos moleculares de la oncogénesis e identificar elementos que servirán como base para la selección del tratamiento.

### ■ PATOGENIA Y CLASIFICACIÓN MOLECULAR

Abundantes datos obtenidos de estudios epidemiológicos y moleculares sugieren que la génesis de los melanomas cutáneos sigue múltiples vías y

en ellas participan componentes ambientales y genéticos. La radiación solar ultravioleta ocasiona cambios genéticos en la piel, disminuye la función inmunitaria de ese órgano, incrementa la producción de factores de crecimiento e induce la formación de especies del oxígeno reactivas que dañan el DNA y que afectan queratinocitos y melanocitos. La enumeración integral de las mutaciones somáticas de un melanoma de humanos indicó más de 33 000 mutaciones de bases que dañaban prácticamente 300 segmentos codificadores de proteína, en comparación con las células normales del mismo paciente. El signo mutacional predominante reflejó daño de DNA causado por la exposición a rayos ultravioleta. El melanoma también incluyó mutaciones conductoras descritas, es decir, mutaciones que confieren una ventaja selectiva en la proliferación clonal y, según expertos, participan en la oncogénesis. Dichas mutaciones conductoras afectan vías que inducen la proliferación celular e inhiben las vías normales de apoptosis en respuesta a la reparación de DNA (véase luego). Los melanocitos alterados acumulan los daños de DNA y se produce la selección en lo que toca a todos los atributos que constituyen el fenotipo canceroso: invasión, metástasis y angiogénesis.

Los conocimientos de los cambios moleculares que aparecen durante la transformación de los melanocitos normales en melanoma maligno, además de ser útiles para clasificar a los enfermos en grupos con pronóstico similar, tal vez amplíen los conocimientos de los orígenes y también la identificación de nuevas opciones terapéuticas. Una evaluación de melanomas basada en el genoma los clasificó en cuatro grupos, con arreglo al sitio en que aparecían y la magnitud de exposición al sol; ha confirmado que existen vías genéticas diferentes en la génesis y desarrollo del melanoma. Los cuatro grupos abarcaron: melanomas cutáneos sin daño crónico inducido por la luz solar; melanomas cutáneos con dicho tipo de daño a largo plazo; melanomas de mucosas y melanomas de zonas distales (acrales). Como aspecto sobresaliente, se identificaron perfiles precisos de alteraciones del DNA que variaron con el sitio de origen y que fueron independientes del subtipo histológico del tumor. Lo que las investigaciones y estudios hechos por otros autores han señalado es que el perfil global de mutación, amplificación y pérdida de los genes de cáncer indica que si bien los cambios genéticos son diversos, generan efectos convergentes en las vías bioquímicas clave que participan en la proliferación, envejecimiento y apoptosis. En párrafos anteriores fue descrita la mutación p16 que origina detención del ciclo celular y mutación mayor de ARF, que culmina en respuestas apoptóticas defectuosas al daño genotóxico. Las vías proliferativas afectadas fueron la de la cinasa de proteína activada por mitógeno (MAP, *mitogen-activated protein*) y las vías de fosfatidilinositol 3' cinasa/AKT (fig. 87-2).



**Figura 87-2** Vías principales que intervienen en el melanoma. Las vías de MAP cinasa y AKT, que inducen la proliferación e inhiben la apoptosis, respectivamente, pueden mostrar mutaciones en el melanoma. ERK, cinasa regulada por señales extracelulares; MEK, metiletilcetona; PTEN, tetranitrato de pentaeritritol.

La familia RAS y la BRAF, miembros de la vía de MAP cinasa, que median clásicamente la transcripción de genes que intervienen en la proliferación y la supervivencia celular, experimentan mutación somática en el melanoma. N-RAS es mutada en casi 20% de los melanomas y en muchos de los nevos benignos, y en 40 a 60% de los melanomas se identifican mutaciones activadoras somáticas en BRAF. Ninguna mutación, por sí misma, al parecer basta para causar un melanoma y a menudo se acompaña de otras mutaciones (como *CDKN2A*) o en la vía de la fosfatidilinositol 3' cinasa (como sería la pérdida de PTEN). La mutación en BRAF casi siempre es de tipo puntual (cambio de nucleótidos T→A) que origina una sustitución de aminoácidos de valina a glutamato (V600E). Las mutaciones BRAF V600E no tienen la mutación característica UV corriente (dímero pirimidínico), pero aparecen en casi todos los melanomas que surgen en sitios con una exposición intermedia al sol, y no se manifiestan en melanomas en la piel lesionada crónicamente por el sol.

Los melanomas también contienen mutaciones en AKT (predominantemente en AKT3) y en PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina). AKT se amplifica y PTEN puede mostrar delección o silenciamiento epigenético que origina la activación constitutiva de la vía PI3K/AKT y una prolongación de la supervivencia celular al antagonizar la vía intrínseca de la apoptosis. La pérdida de PTEN, que disregula la actividad de AKT, y la mutación de AKT3 prolongan la supervivencia, y para ello se valen de la inactivación de BAD, antagonista Bcl2 de la muerte celular, y la activación del factor de transcripción bifurcante FOXO1, culmina en la síntesis de genes que apoyan la supervivencia. En el melanoma, las dos vías de señalización inducen la tumorigénesis, la quimiorresistencia, la migración y la disregulación del ciclo celular. Se utilizan actualmente agentes citoespecíficos que inhiben cada vía, pero es posible que la terapia eficaz contra el melanoma necesite de la inhibición simultánea de MAPK y de PI3K.

**DIAGNÓSTICO**

El objetivo principal es diagnosticar el melanoma en los comienzos de su evolución natural antes de que invada tejidos y envíe metástasis letales. La detección temprana del melanoma se facilita si se aplica el esquema mnemotécnico ABCDE: Asimetría (las lesiones benignas por lo común son simétricas); irregularidad de los Bordes (muchos nevos tienen bordes nítidos); Color heterogéneo (las lesiones benignas por lo común tienen un pigmento uniforme, claro u oscuro); Diámetro >6 mm

(el tamaño del borrador de un lápiz), y Evolución (cualquier cambio en tamaño, forma, color o elevación o la aparición de signos nuevos como hemorragia, prurito y costra).

Con el diagnóstico diferencial se pretende discriminar las lesiones pigmentadas benignas, y las del melanoma y su precursor. Si se piensa en melanoma, conviene obtener un fragmento para biopsia. A veces se extirpan neoplasias benignas de aspecto similar en el proceso de intentar la identificación del melanoma. Algunos factores son útiles para diferenciar los nevos benignos y las masas atípicas:

1. Tamaño: los nevos benignos por lo común tienen <6 mm de diámetro, en tanto que las masas atípicas tienen un tamaño mayor
2. Forma: los nevos benignos son redondos, con bordes nítidos, y pueden ser planos o sobresalientes; las masas atípicas por lo regular tienen bordes irregulares, y el pigmento es más claro en el borde.
3. Color: los nevos benignos tienen un color pardo o bronceado uniforme y las masas atípicas pueden presentar mezclas variables de colores pardo, bronceado, negro y rojizo, y son diferentes unas de otras.
4. Sitio: los nevos benignos suelen aparecer en zonas cutáneas expuestas al sol por arriba de la cintura, y rara vez abarcan la piel cabelluda, las mamas o los glúteos; las masas atípicas por lo regular surgen en la piel expuesta al sol, más frecuentemente en el dorso, pero pueden afectar la piel cabelluda, las mamas y los glúteos.
5. Número: los nevos benignos aparecen en 85% de los adultos, con 10 a 40 masas dispersas en el cuerpo; los nevos atípicos surgen por centenas.

El médico debe examinar en cada paciente toda la superficie de la piel que incluya la piel cabelluda y las mucosas y también las uñas. Es importante que la iluminación sea brillante y será útil una lupa para valorar las variaciones en la distribución del pigmento. Se necesita extirpar un fragmento de biopsia de toda lesión sospechosa, que debe ser valorada por un especialista o registrada en el expediente clínico, se harán fotografías, o se usarán ambos recursos para vigilancia. Un método específico para examinar las lesiones individuales, la dermoscopia, utiliza amplificación mediana de la epidermis y permite a veces una identificación más exacta de la distribución de la pigmentación de lo que es posible a simple vista. Parte de la valoración inicial de una persona en quien se sospecha melanoma es la exploración física completa, con atención a los ganglios linfáticos regionales. Hay que asesorar al enfermo para que aliente a otros miembros de su núcleo familiar a someterse a métodos de cribado si aparecen melanomas o masas clínicamente atípicas (nevos displásicos). Se orientará al paciente que pertenece a grupos de alto riesgo, a que él mismo practique cada mes una exploración física.

**Biopsia**

Toda lesión cutánea pigmentada cuyo tamaño o forma hayan cambiado o que posea otras manifestaciones que sugieran un melanoma maligno, es elegible para biopsia. La técnica recomendada es la llamada excisional o por extirpación, que facilita la valoración patológica de la lesión, permite la medición precisa del espesor en caso de tratarse de un melanoma y constituye por sí misma el tratamiento en caso de que sea benigna. Si surgen grandes lesiones u otras en sitios anatómicos en que es imposible la técnica excisional (como la cara, las manos o los pies), es aceptable el método incisional a través de gran parte de la zona nodular o más oscura de la lesión y, en caso de haberla, debe incluir la fase de crecimiento vertical del tumor primario. La biopsia incisional al parecer no facilita la extensión del melanoma. En caso de lesiones sospechosas se hará todo intento para conservar la posibilidad de evaluar los bordes profundos y periféricos y practicar inmunohistoquímica. Será mejor no hacer biopsias por rasuramiento ni cauterización. La imagen histopatológica debe ser interpretada por un patólogo experto en lesiones pigmentadas, y entre los elementos mínimos de la notificación deben estar el espesor, según la escala de Breslow, las mitosis por milímetro cuadrado en lesiones que tienen 1 mm o menos, la presencia o ausencia de úlceras y el estado de los bordes periféricos y profundos. El espesor de la escala de Breslow es el grosor máximo de un melanoma cutáneo primario medido en la laminilla, desde el extremo superior de la capa granulosa epidérmica o desde la base de la úlcera, hasta el plano más profundo del tumor. Para diferenciar los melanomas de los nevos benignos, en caso

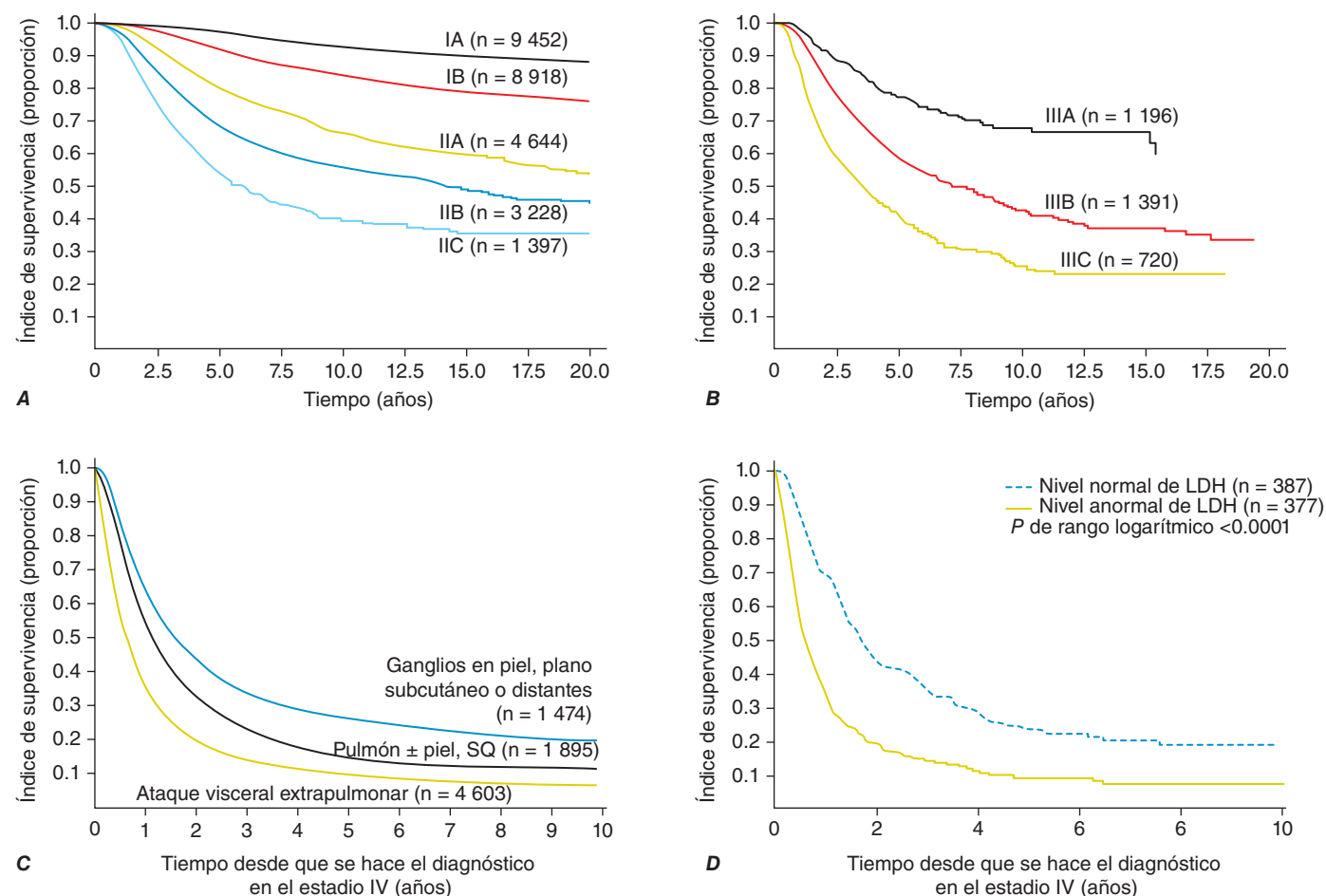
de interpretación muy difícil de la arquitectura histológica, puede ser útil la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) por múltiples sondas.

## FACTORES PRONÓSTICOS

Los factores pronósticos de máxima importancia en un paciente recién diagnosticado se incluyen en la clasificación de estadios (cuadro 87-4). El elemento que mejor anticipa el peligro de metástasis es el espesor de la lesión, según la escala de Breslow. El nivel en la escala de Clark, que define los melanomas con base en la capa cutánea que haya invadido el melanoma, no añade importante información pronóstica y no se utiliza ya. Otros factores importantes identificados por medio de la clasificación de estadios incluyen presencia de úlceras, signos de ataque ganglionar, medición de deshidrogenasa de lactato (LDH, *lactate dehydrogenase*) sérica y presencia y sitio de metástasis a distancia. En la figura 87-3 se identifican los efectos de dichos factores pronósticos trascendentales en la supervivencia, en la cual esta última se señala con arreglo al estadio (cuadro 87-4). Otro factor determinante es el sitio anatómico, y entre las zonas favorables están el antebrazo y la pierna (se descartan los pies), en tanto que los sitios desfavorables son la piel cabelluda, las manos, los pies y las membranas mucosas. En términos generales, las mujeres en los estadios I y II de la enfermedad tienen una mayor supervivencia que los varones, y ello se debe tal vez en parte al diagnóstico más temprano; las mujeres a menudo tienen melanomas en la pierna, en que es más frecuente la autoidentificación y es mejor el pronóstico. La trascendencia de la edad no es directa. Los ancianos, y en particular varones mayores de 60 años, tienen pronóstico peor, dato que hay que explicar en parte con la tendencia a un diagnóstico más tardío (con lo que el tumor se engruesa más), y en parte a que hay una proporción mayor de melanomas acrales en los varones. Sin embargo, en sujetos jóvenes existe un mayor peligro de metástasis a ganglios linfáticos.

## ESTADIFICACIÓN

Una vez confirmado el diagnóstico de melanoma es importante calcular los estadios de la neoplasia para conocer el diagnóstico y el tratamiento. En el cuadro 87-4 se incluye la clasificación y la estadificación de dicha neoplasia, revisada por el AJCC para 2009. El estadio clínico del enfermo se conoce y asigna después de la valoración patológica de la lesión melanomatosa de la piel y cualquier valoración clínica/radiológica de metástasis. La estadificación patológica también incluye la valoración histopatológica de ganglios linfáticos regionales gracias a la biopsia de un ganglio centinela o la linfadenectomía completa. Todo individuo con melanoma debe ser sometido a anamnesis y exploración física minuciosa en que se preste atención a síntomas que pudieran explicar metástasis, como malestar general, adelgazamiento, cefaleas, dificultad visual y dolor. La exploración física debe orientarse al sitio del melanoma primario, en un intento de identificar enfermedad persistente o nódulos dérmicos o subcutáneos que pudieran constituir metástasis satélites o en tránsito. En la exploración física se incluirán también los ganglios linfáticos regionales, el sistema nervioso central, el hígado y los pulmones. Se practicará una hematimetría completa (CBC, *complete blood count*), un perfil metabólico completo y medición de LDH. Son estudios cuya aportación diagnóstica no es grande para identificar metástasis, pero la presencia de anemia microcítica debe plantear la sospecha de que existan metástasis en intestinos, particularmente el intestino delgado, y si hay incremento inexplicado de LDH se emprenderá sin demora una valoración más extensa que incluya tomografía computarizada o tal vez tomografía por emisión positrónica (PET, *positron emission tomography*) (o las dos técnicas en combinación). Si se identifican signos o síntomas de metástasis habrá que realizar estudios imagenológicos apropiados de tipo diagnóstico. En la visita inicial con el médico más de 80% de los pacientes tendrá enfermedad circunscrita a la piel y ningún dato revelador en la anamnesis y la exploración física; en tal situación no conviene practicar imagenología especializada.



**Figura 87-3** Curvas de supervivencia en personas con melanoma. **A**, Enfermedad en estadios I y II; **B**, Enfermedad de estadio III; **C**, Enfermedad en estadio IV, según el sitio de metástasis; **D**, Enfermedad en estadio IV con base en el nivel de lactato deshidrogenasa. SQ, subcutáneo. (Con autorización de Balch et al.)



**CUADRO 87-4** Criterios para estadificación del melanoma

Estadio patológico y de TNM	Espesor en mm	Úlceras	Número de ganglios linfáticos afectados	Afección ganglionar
0				
Tis	<i>In situ</i>	No	0	No hay
IA				
T1a	<1	No, mitosis <1/mm	0	No hay
IB				
T1b	<1	Sí, o mitosis >1/mm	0	No hay
T2a	1.01-2	No	0	No hay
IIA				
T2b	1.01-2	Sí	0	No hay
T3a	2.01-4	No	0	No hay
IIB				
T3b	2.01-4	Sí	0	No hay
T4a	>4	No	0	No hay
IIC				
T4b	>4	Sí	0	No hay
IIIA				
N1a	T1-4a	No	1	Microscópico
N2a	T1-4a	No	2 o 3	Microscópico
IIIB				
N1a	Cualquiera	Sí	1	Microscópico
N2a	Cualquiera	Sí	2 o 3	Microscópico
N1b	Cualquiera	Sí o no	1	Macroscópico
N2b	Cualquiera	Sí o no	2 o 3	Macroscópico
N2c	Cualquiera	Sí o no	Metástasis en tránsito, lesiones satélites; no hay afección ganglionar	
IIIC				
N1b	Cualquiera	Sí o no	1	Macroscópico
N2b	Cualquiera	Sí o no	2 o 3	Macroscópico
N2c	Cualquiera	Sí o no	Metástasis en tránsito, lesiones satélites; no hay afección ganglionar	
N3	Cualquiera	Sí o no	Más de cuatro ganglios con metástasis; ganglios con adherencias, o metástasis en tránsito/satélites con ganglios metastásicos	
IV		Metástasis a distancia		
M1a		Piel, plano subcutáneo		
M1b		Pulmón		
M1c		Otras vísceras		
		Mayor nivel de lactato deshidrogenasa		

**Abreviatura:** TNM, sistema de clasificación tumor, ganglios, metástasis (*tumor, node, metastasis*).

**Fuente:** Con autorización de: 2009 AJCC staging criteria and modified after Tsao et al: N Engl J Med 351-998, 2004.

## TRATAMIENTO Melanoma

### TRATAMIENTO DEL MELANOMA CLÍNICAMENTE LOCALIZADO (ESTADIOS I, II)

En el caso de un melanoma cutáneo recién diagnosticado se necesitará la extirpación quirúrgica de la lesión con un borde de piel normal para eliminar todas las células cancerosas y llevar al mínimo la posible reaparición local. En el caso del melanoma primario se recomienda dejar los bordes siguientes: carcinoma *in situ*, 0.5 cm; carcinoma invasor, hasta un espesor de 1 mm, 1 cm; >1.01 a 2 mm de espesor, 1 a 2 cm; >2 mm de espesor, 2 cm. En el caso de lesiones de la cara, las manos y los pies, en vez del cumplimiento estricto de la anchura de tales bordes, se harán consideraciones particulares en cuanto a los elementos restrictivos de la cirugía y el hecho de llevar al mínimo las complicaciones. Sin embargo, en todos los casos, la inclusión de la grasa subcutánea en la pieza quirúrgica facilita por parte del patólogo la medición del espesor adecuadamente, y la valoración de los bordes operatorios. También se ha

usado el imiquimod tópico, particularmente en el lentigo maligno, en situaciones en que es muy importante el aspecto externo (estético).

La biopsia del ganglio centinela (SLNB, *sentinel lymph node biopsy*) es un instrumento útil en la estadificación que ha sustituido a la disección planeada de ganglios regionales para valorar el estado de dichas estructuras. Con SLNB se obtiene información pronóstica y permite identificar a los pacientes en gran peligro de mostrar recidivas y que pueden ser elegibles para el llamado tratamiento por coadyuvante (también denominado complementario, en que después de la extirpación se utiliza quimioterapia o radioterapia). El clínico identifica los nódulos regionales iniciales (centinela), a partir del sitio primario, al inyectar un colorante azul y un radionúclido alrededor del sitio mencionado. Después identifica por inspección de la región ganglionar, el ganglio o ganglio centinela, para buscar el que captó el colorante azul, el ganglio con la mayor captación de radionúclido, o aquel que tenga ambas características. Los ganglios identificados se extirpan y en ellos se hace una preparación histopatológica cuidadosa por medio de cortes seriados y tinción de hema-

toxilina y eosina y también colorantes inmunohistoquímicos para identificar a los melanocitos (como S100, HMB45 y MelanA).

No todos los pacientes son elegibles para la biopsia de ganglio centinela. Aquellos cuyos melanomas tienen  $\leq 1$  mm de espesor y  $< 1$  figura mitótica/mm<sup>2</sup>, poseen un pronóstico excelente y por lo común no necesitan de ese tipo de biopsia, salvo que tengan elementos de gran riesgo, como juventud, una lesión primaria ulcerada y presencia de células neoplásicas en los bordes profundos. Por lo común se les referirá a un especialista, para extirpación amplia como tratamiento definitivo. Otros más en que no haya afectación clínica de ganglios linfáticos, deberán ser sometidos a la biopsia del ganglio centinela. Si no se identifican células cancerosas en dicho ganglio, no se le someterá a la disección ganglionar completa, con todas las complicaciones que conlleva. Simplemente se les vigilará con citas clínicas o en ellos se emprenderá un análisis de la terapia coadyuvante (complementaria) o un lapso de prueba clínico, según convenga, en la lesión primaria. La norma actual de atención de todos los pacientes en que se detecten células cancerosas en SLN es realizar una linfadenectomía completa; sin embargo, algunos estudios clínicos aún no terminados intentan dilucidar si los pacientes con metástasis de escaso volumen en el ganglio centinela pueden ser tratados en forma inocua sin más operaciones. También hay que pensar en la terapia coadyuvante o complementaria en pacientes cuyos ganglios linfáticos incluyen células cancerosas en el estudio microscópico y emprender la administración de interferón o participar en una investigación clínica.

### TRATAMIENTO DEL MELANOMA CON METÁSTASIS REGIONALES (ESTADIO III)

Las metástasis regionales pueden surgir como recidiva local en el borde de la cicatriz o del injerto; como metástasis satélite separadas de la cicatriz pero en un radio de 2 a 5 cm desde ella; en la forma de metástasis en tránsito, que son recidivas a  $> 5$  cm desde la cicatriz, o como suele ocurrir, como metástasis en una red de ganglios linfáticos que drenan una zona o región. Cada una de las recidivas se trata con alguna técnica operatoria, de ser posible, y así surge la probabilidad de lograr supervivencia a largo plazo sin enfermedad. Una opción para individuos con recidivas cutáneas regionales extensas en una extremidad es la perfusión aislada de ella o el goteo con melfalán e hipertermia. Se han señalado índices grandes de respuesta completa, y tales reacciones se acompañan de notable paliación de los síntomas.

Después de la operación, los individuos con metástasis regionales, que son liberados de la enfermedad, según el médico, pueden estar expuestos a un gran riesgo de que ella reaparezca en forma local o a distancia. Por esa razón, cabe pensar en la terapia coadyuvante o complementaria en algunos enfermos. La radioterapia complementaria (después de la operación) aminora el peligro de recidiva local después de linfadenectomía, pero no modifica la supervivencia global. Hay que pensar en el uso de radiación en pacientes con grandes ganglios linfáticos ( $> 3$  a 4 cm) o con ataque múltiple, o extensión extraganglionar, en el estudio microscópico. La terapia coadyuvante sistémica está indicada más bien para personas con enfermedad en estadio III, pero podrían beneficiarse también los individuos de alto riesgo, sin células cancerosas en ganglios (lesiones gruesas o ulceradas  $> 4$  mm) o en enfermedad de estadio IV, después de extirpación completa de la red ganglionar. El único fármaco aprobado como parte de la terapia coadyuvante en Estados Unidos, por la *Food and Drug Administration* (FDA), es el interferón  $\alpha 2b$  (IFN- $\alpha 2b$ ) y se administra durante un año a razón de 20 millones de unidades/m<sup>2</sup> por vía endovenosa, cinco días por semana, y por cuatro semanas, para ser seguido de 10 millones de unidades/m<sup>2</sup> por vía subcutánea tres veces por semana durante 11 meses. El interferón en dosis grandes conlleva notables efectos tóxicos que incluyen un cuadro similar a la gripe, disminución de la capacidad funcional y la aparición de depresión, en un segmento grande de los pacientes. Los efectos tóxicos se pueden combatir en muchos enfermos con medidas apropiadas contra los síntomas, disminución de la dosis del interferón, interrupción del tratamiento y en 33% de los pacientes, interrupción temprana del uso del interferón. El tratamiento coadyuvante o complementario, junto con las dosis grandes del interferón, ha mejorado la supervivencia sin enfermedad, pero no se ha precisado su trascendencia en la supervivencia global. En el caso de los pacientes recién

mencionados conviene su participación en una investigación clínica, pues de no ser así, muchos terminarán por ser observados sin tratamiento alguno, porque prácticamente no son elegibles para recibir IFN o porque el paciente (o su oncólogo) piensa que serán mayores los efectos tóxicos que los beneficios de tal sustancia.

## TRATAMIENTO Enfermedad metastásica

Cuando la persona con el antecedente de melanoma comienza a mostrar signos o síntomas de recidiva de su enfermedad, habrá que hacer ajustes en su estadificación; para tal fin se incluye de forma típica la práctica de imagen por resonancia del cerebro y en todo el cuerpo PET/CT o CT de tórax, abdomen y pelvis. Las metástasis a distancia (estadio IV) que pueden afectar cualquier órgano, por lo común comprenden metástasis en la piel y ganglios linfáticos y también en vísceras, huesos o cerebro. Las metástasis del melanoma por lo común no son curables y la mediana de supervivencia va de 6 a 15 meses, según el órgano u órganos afectados (fig. 87-3C, D). El pronóstico mejora si las metástasis asientan en la piel o el plano subcutáneo (M1a), que si afectan el pulmón (M1b) u otras vísceras (M1c). El incremento del nivel sérico de LDH en una persona con metástasis es un signo de mal pronóstico y hace que el paciente quede dentro del estadio M1c, independientemente del sitio en que están las metástasis.

La dacarbazina (DTIC, *dimethyltriacetyl imidazole carboxamide*) es el único quimioterapéutico aprobado por la FDA contra el melanoma. Otros fármacos con actividad mediana incluyen la temozolomida (TMZ); el cisplatino y el carboplatino; los taxanos, que son el paclitaxel y el docetaxel solos o ligados a albúmina, y la carmustina (BCNU, *1,3-bis-(2-chloroethyl)-1-nitrosourea*), con los cuales han señalado índices de respuesta de 12 a 20%. La eficacia de DTIC como monoterapia es limitada, pero aún se le considera como el fármaco normativo porque las combinaciones medicamentosas nunca han mejorado la supervivencia, según se ha demostrado. Aunque en Estados Unidos la FDA no ha aprobado contra el melanoma la TMZ, que también comparte un metabolito activo con DTIC, se ha utilizado ampliamente porque es fácil su administración oral, su tolerancia es excelente y penetra la barrera hematoencefálica. No han cesado los intentos de obtener combinaciones mejores e identificar fármacos nuevos y activos.

La interleucina 2 (IL-2) se ha vinculado con una supervivencia a largo plazo sin enfermedad (curas probables), en 5% de los enfermos tratados. Las terapias suelen consistir en una dosis alta de IL-2 sola, pero algunos centros combinan dicha interleucina con el interferón  $\alpha$  y un quimioterapéutico (bioquimioterapia). La administración de interleucina 2 por lo común se reserva para pacientes con un estado funcional satisfactorio y se practica en centros con experiencia para combatir los efectos tóxicos propios de dicha sustancia. No se ha identificado el mecanismo por el cual la interleucina 2 logra la regresión tumoral, pero se supone que induce a las células T específicas de melanoma, que originan regresión del tumor. Con base en tal suposición, Rosenberg y sus colaboradores en la Rama Quirúrgica del *National Cancer Institute* (NCI) han utilizado inmunoterapia adoptiva con linfocitos infiltrantes del tumor, con expansión *in vitro* y dosis grandes de interleucina 2. Según señalamientos de una serie de estudios, con la terapia adoptiva a base de los linfocitos T en individuos que habían sido tratados con quimioterapia no mieloablativa (a veces en combinación con radiación corporal total) se obtuvo regresión del tumor en más de la mitad de los pacientes con melanomas rebeldes a interleucina 2. Múltiples investigadores han intentado crear estrategias de vacunación contra el melanoma y para ello han utilizado proteínas tumorales purificadas, péptidos, vectores de DNA, células dendríticas y células tumorales no modificadas o alteradas genéticamente como inmunógenos para inducir respuestas de células T específicas de melanoma, pero ninguna de las estrategias ha dado buenos resultados clínicos.

Una estrategia nueva y promisoría es el bloqueo del antígeno de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4, *cytotoxic T lymphocyte antigen-4*) con un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos contra CTLA-4

bloquean la señal inhibitoria producida cuando se compromete CTLA con las células T activadas e intensifica la función de estas últimas y origina regresión tumoral en modelos de animales. Se ha demostrado que la administración de anticuerpos contra CTLA-4 (ipilimumab) en sujetos con melanoma metastásico ya tratado, en un estudio con asignación al azar mejoró la supervivencia global en comparación con pacientes a quienes se aplicó una vacuna a base de péptidos. Se identificó una nueva gama de efectos adversos, lo cual equivalió a la aparición de autoinmunidad, los llamados fenómenos adversos propios de la inmunidad. Al parecer las cifras más grandes de regresión tumoral se obtuvieron en individuos que terminaron por mostrar erupciones en la piel, diarrea y colitis e hipofisitis, trastornos que pudieron ser controlados.

Las terapias citoespecíficas constituyen un procedimiento novedoso para enfermos con metástasis de melanoma. Los fármacos más promisorios en este renglón son los que actúan al activar mutaciones en BRAF y c-kit, con lo cual surge la activación constitutiva de la vía de MAP cinasa. La mutación de cinasa más común en el melanoma es BRAF V600E. Se ha obtenido un inhibidor ingerible muy selectivo de BRAF que es PLX4032, y según señalamientos de los primeros estudios en seres humanos, se lograron cifras de regresión tumoral incluso de 70%; hasta la fecha muchas de las remisiones al parecer han sido parciales y de corta duración. También se ha identificado en el melanoma la activación de mutaciones en el receptor c-kit de tirosinacinas, pero ello se ha observado más bien en melanomas de mucosa, lentiginoso acral y lentigo maligno. Los tumores mencionados se identifican solamente en 5% de los pacientes con metástasis de melanoma, razón por la cual es extraordinariamente pequeño el número de enfermos con mutaciones en c-kit. A pesar de ello, en caso de estar presentes, en gran medida son idénticas a las mutaciones que aparecen en tumores de estroma de tubo digestivo (GIST, *gastrointestinal stromal tumors*), y los melanomas que activan mutaciones de c-kit pueden tener respuestas impresionantes a imatinib. El hecho de contar con terapias citoespecíficas obligará a que algunos pacientes escogidos tengan que enviar sus neoplasias para estudios de tipificación molecular con objeto de conocer la idoneidad y recibir los fármacos con que se cuenta, o su elegibilidad para estudios clínicos con aquellos recién sintetizados. Algunos individuos con enfermedad en el estadio IV presentarán una supervivencia a largo plazo sin enfermedad después de ablación quirúrgica de sus metástasis (metastectomía). A menudo se realizan operaciones en individuos con enfermedad metastásica que abarca muy pocos sitios, antes de terapia sistémica o después de realizada. Los pacientes en cuestión pueden tener una sola metástasis en pulmón o cerebro, pero se ha utilizado con frecuencia cada vez mayor la cirugía en individuos con metástasis en varios sitios. Después de la operación, las personas sin manifestaciones de la enfermedad pueden ser elegibles para recibir INF o participar en una investigación clínica, porque el riesgo que muestran de presentar más metástasis es muy grande.

La terapia actual para la gran mayoría de los enfermos es paliativa, de tal forma que una opción apropiada incluso en individuos que no habían sido tratados, es la participación en una investigación clínica. Sin embargo, casi todos los sujetos con enfermedad en estadio IV son incurables, razón por la cual un elemento importante de la atención, particularmente en quienes tienen un estado funcional muy deficiente, sería la integración oportuna de medidas paliativas y la asistencia en instituciones para atención a largo plazo.

#### ■ VIGILANCIA SERIADA

En todos los enfermos de melanoma se recomienda, como mínimo, practicar una vez al año una revisión de la piel y citas de vigilancia clínica. Los lineamientos de *The National Cancer Comprehensive Network* (NCCN) para sujetos con melanoma en estadio IB-IV recomiendan cada tres a seis meses, durante dos años, la anamnesis y la exploración física exhaustivas, para seguir con el mismo sistema cada tres a 12 meses durante tres años y a partir de esa fecha, cada año, según lo indiquen los datos del cuadro clínico. El médico debe prestar atención particular a los ganglios regionales en enfermos en estadios I-III porque la extirpación de recidivas en ellos todavía puede ser curativa. A discreción del facultativo se recomienda realizar una hematimetría completa, medi-

ción de deshidrogenasa láctica y la realización de una radiografía de tórax. Para dicha fecha no es recomendable sistemáticamente realizar estudios imagenológicos en busca de metástasis, porque no se obtiene un beneficio discernible en la supervivencia, con la detección temprana de la enfermedad metastásica.

#### ■ PREVENCIÓN

La prevención del melanoma primario se basa en medidas para proteger de la luz solar, que incluyen ropas protectoras, evitar la exposición intensa a los rayos ultravioleta en el mediodía y no usar cabinas para broncearse, así como la aplicación rutinaria de bloqueadores solares ultravioleta A/B de amplio espectro (UV-A/UV-B) con un factor de protección solar  $\geq 15$ . La prevención secundaria comprende orientación y métodos de cribado (detección sistemática). Es importante enseñar a los enfermos cuáles son las manifestaciones clínicas del melanoma (ABCDE) y que señalen al médico cualquier proliferación o cambio en una lesión pigmentada. En Estados Unidos *The American Cancer Society*, *The American Academy of Dermatology*, *The National Cancer Institute* y *The Skin Cancer Foundation* distribuyen folletos al respecto. La autoexploración hecha a intervalos de seis a ocho semanas puede mejorar la posibilidad de detectar cambios. En Estados Unidos *The Preventive Services Task Force* plantea que no son suficientes las pruebas para recomendar o rechazar los métodos de detección sistemática (cribado) del cáncer de la piel, pero una forma sencilla y práctica de intentar disminuir la cifra de mortalidad de dicha neoplasia sería una revisión de todo el cuerpo en busca de tal anomalía. Lo anterior es particularmente válido en personas con masas clínicamente atípicas (nevos displásicos), y en las que tienen el antecedente personal de melanoma. Individuos con tres melanomas primarios o más y familias con al menos un melanoma invasor y dos casos o más de melanoma, cáncer pancreático o ambas neoplasias en parientes de primer y segundo grados de la misma rama, pueden beneficiarse de los estudios genéticos.

#### CANCER CUTÁNEO NO MELANÓTICO

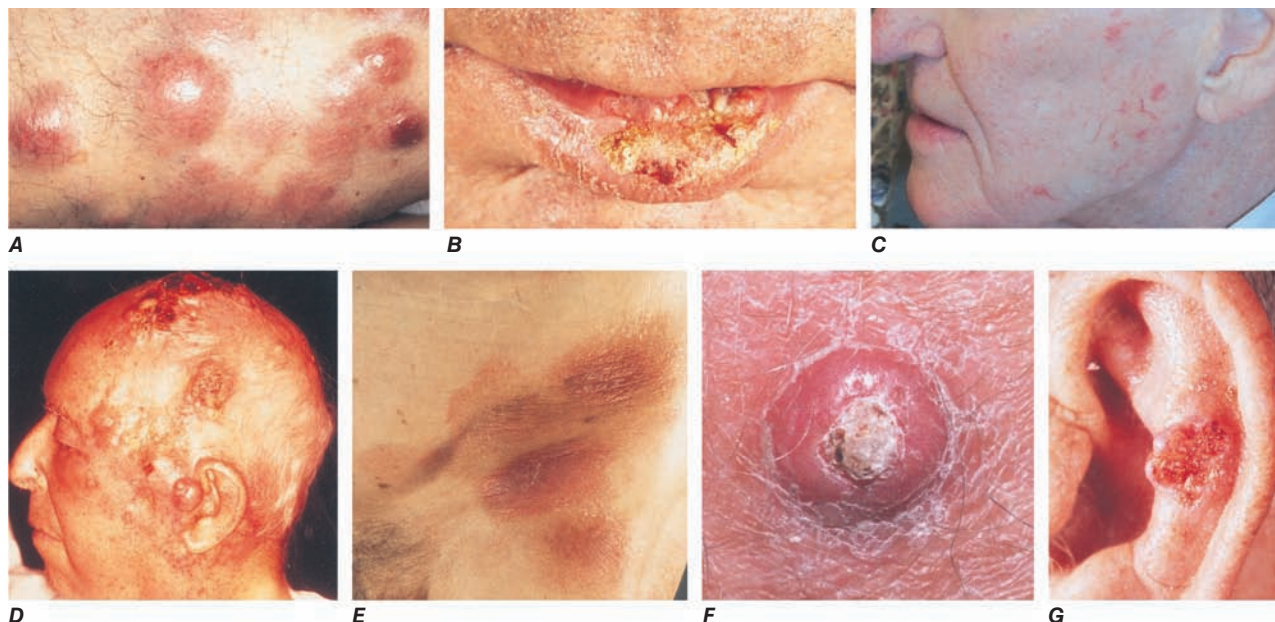
El cáncer cutáneo diferente del melanoma (NMSC, *nonmelanoma skin cancer*), es la neoplasia más frecuente en Estados Unidos, con una incidencia anual calculada de 1.5 a 2 millones de casos. Los carcinomas basocelulares (BCC, *basal cell carcinomas*) comprenden 70 a 80% de los NMSC. Los carcinomas espinocelulares (SCC, *squamous cell carcinomas*), a pesar de que representan sólo 20% en promedio de los NMSC, tienen mayor importancia por su capacidad de enviar metástasis (fig. 87-4). Ocasionan más de las 2 400 muertes cada año y en el último decenio han aumentado impresionantemente las cifras de incidencia.

#### ■ ETIOLOGÍA

Las causas de BCC y SCC son multifactoriales. La de mayor importancia posiblemente sea la exposición acumulativa a la luz solar, en particular el espectro UV-B. Otros factores que se relacionan con una mayor incidencia de cáncer cutáneo son pertenecer al género masculino, senectud, ancestros célticos, piel blanca, cabello rubio o rojizo, ojos azules o verdes y la tendencia a presentar quemaduras solares fácilmente, y trabajar al aire libre. La incidencia de las neoplasias en cuestión aumenta conforme disminuye la latitud. Casi todos los tumores aparecen en áreas de la cabeza y el cuello expuestas a la luz solar. Los tumores son más frecuentes en la mitad izquierda del cuerpo en Estados Unidos, pero lo son de la mitad derecha en Inglaterra, posiblemente por la exposición asimétrica del conductor (chofer) durante el uso de un automóvil. La capa de ozono protectora se sigue adelgazando, y por ello cabe prever incrementos todavía mayores en la incidencia de cáncer de la piel. En algunas áreas geográficas, la exposición al arsénico en agua de pozos o de fuentes industriales puede incrementar significativamente el riesgo de BCC y SCC. El cáncer de piel en sujetos afectados puede surgir con marcadores cutáneos de otro tipo, del arsenismo crónico, o sin ellos (como queratosis por arsénico). Es menos frecuente la exposición a los hidrocarburos aromáticos cíclicos en el alquitrán, hollín o esquisto. Fumar cigarrillos aumenta el peligro de que en labios o boca surja SCC. Pueden actuar como cocarcinógenos los virus de papiloma humano y la radiación UV.

Los factores del hospedador que conllevan un mayor peligro de cáncer de la piel incluyen la inmunodepresión inducida por enfermedades o drogas (fármacos). Las personas que han recibido un órgano sólido en trasplante sometidos a terapia inmunodepresora tienen una incidencia





**Figura 87-4 Neoplasias cutáneas.** **A.** El linfoma no Hodgkin abarca la piel, con nódulos típicos violáceos “color ciruela” (morada). **B.** Carcinoma espinocelular, y en este caso asume la forma de una placa encostrada y medianamente erosionada, hiperqueratótica en el labio inferior. La piel expuesta a la luz solar en zonas como la cabeza, el cuello, las manos y los brazos, constituyen otros sitios típicos de afección. **C.** Las queratosis actínicas consisten en pápulas y placas eritematosas hiperqueratóticas en la piel expuesta a la luz solar. Aparecen en adultos en la etapa media de la

vida y en ancianos y algunas muestran capacidad de transformación cancerosa. **D.** El carcinoma metastásico de la piel se caracteriza por nódulos dérmicos inflamatorios, a veces ulcerados. **E.** La micosis fungoide es un linfoma cutáneo de células T y en este paciente se advierten lesiones en estadio de placa. **F.** El queratoacantoma es un carcinoma espinocelular de baja gradación cuyo cuadro inicial es un nódulo exoftítico con restos queratinosos centrales. **G.** El carcinoma basocelular de esta imagen muestra úlcera central y un borde tumoral telangiectásico perlino y “enrollado”.

de NMSC impresionantemente mayor. Los más comunes son SCC cuya incidencia aumenta 65 veces, en tanto que la incidencia de BCC lo hace sólo 10 veces. La frecuencia con que surge el cáncer de la piel es proporcional al nivel y la duración de la inmunodepresión y también a la magnitud de la exposición a la luz solar, antes del trasplante y después de él. En la población de dichos enfermos, SCC también muestra un comportamiento más maligno con cifras mayores de recidiva local, metástasis y mortalidad.

El cáncer de la piel no es raro en personas infectadas de VIH, y en tal situación los tumores pueden ser más devastadores. Otros factores incluyen radiación ionizante, cicatrices de quemaduras térmicas y úlceras crónicas. Algunos cuadros hereditarios terminan por mostrar cáncer de la piel (como albinismo, xeroderma pigmentoso, síndromes de Rombo y de Bazex-Dupré-Christol, y el síndrome de nevo basocelular). Las mutaciones de fondo en los genes de la vía de tipo erizo (*hedgehog*), en particular genes que codifican el homólogo 1 de parche (*PTCH1*) y el homólogo alisado (*SMO*), se detectan en BCC. De hecho, un inhibidor ingerible del gen *hedgehog* ha sido un producto promisorio en estudios en seres humanos para tratar BCC inoperable avanzado o metastásico.

#### ■ CUADRO CLÍNICO INICIAL

Los NMSC suelen ser asintomáticos, pero en lesiones avanzadas se observan úlceras tórpidas que no curan, hemorragia o dolor.

#### Carcinoma basocelular

El carcinoma mencionado es una neoplasia que nace de las células basales de la epidermis. De los subtipos menos invasores de BCC, el llamado *superficial* consiste clásicamente en placas exfoliativas eritematosas y troncales que poco a poco se agrandan; el subtipo mencionado puede confundirse con dermatosis inflamatorias benignas, en particular el eccema numular y la psoriasis. El cuadro inicial de BCC también puede ser de un nódulo perlino pequeño de crecimiento lento, a menudo con vasos telangiectásicos finos en su superficie (*BCC nodular*). La presencia ocasional de melanina en tal variedad de BCC nodular (*BCC pigmentado*) puede originar confusión clínica con el melanoma. Los subtipos más invasores que son *BCC morfeaforme (fibrótico)* y *miconodular*, surgen como placas solitarias, aplanadas o levemente deprimidas, endurecidas, blanquecinas o amarillentas. De manera típica, sus bordes son imprecisos, signo que conlleva la posibilidad mayor de una propagación subclínica extensa.

#### Carcinoma espinocelular

El SCC *cutáneo* primario es una neoplasia maligna de células epidérmicas, queratinizante. Puede proliferar con rapidez y enviar metástasis. El cuadro clínico de la neoplasia varía ampliamente. Con frecuencia, la aparición de SCC se caracteriza por un nódulo eritematoso ulcerado o una erosión superficial en la piel o el labio inferior, pero puede aparecer en la forma de una pápula verrugosa o una placa. Pocas veces se advierten telangiectasias superpuestas. Los bordes del tumor son poco precisos y a veces hay fijación a estructuras subyacentes. El SCC cutáneo puede aparecer en cualquier sitio del cuerpo, pero por lo común lo hace en la piel dañada por la luz solar. El queratoacantoma, una neoplasia similar, surge, en forma típica, a manera de una pápula cupuliforme con un cráter queratótico central, se expande a muy breve plazo y suele mostrar regresión sin tratamiento. Es difícil diferenciar la lesión anterior respecto del carcinoma espinocelular.

El cuadro inicial de las *queratosis* y las *queilitis actínicas*, que son formas precancerosas de SCC, incluye pápulas hiperqueratóticas en zonas expuestas a la luz solar. La posibilidad de degeneración cancerosa en lesiones no tratadas varía de 0.25 a 20%. El cuadro inicial de la *enfermedad de Bowen*, que es la forma *in situ* de SCC, es el de una placa eritematosa exfoliativa. El tratamiento de las lesiones precancerosas e *in situ* aminora el riesgo de enfermedad invasora ulterior.

#### ■ EVOLUCIÓN NATURAL

#### Carcinoma basocelular

La evolución natural de esta forma de carcinoma es la de una neoplasia de agrandamiento lento con invasión local. La magnitud de la destrucción local y el peligro de recidiva varían con el tamaño, la duración, el sitio y el subtipo histológico del tumor; con la presencia de enfermedad recidivante y algunas características del paciente. Al aparecer, en el centro de la cara, los oídos o la piel cabelluda conlleva un mayor riesgo. Los BCC nodulares pequeños, pigmentados, quísticos o superficiales, reaccionan satisfactoriamente a casi todos los tratamientos. Las lesiones grandes y los subtipos miconodular y morfeaforme pueden ser más malignos. Se ha calculado que la capacidad de BCC para enviar metástasis es de 0.0028 a 0.1%. Las personas que muestran cualquiera de los dos tipos (BCC o SCC) están expuestas a un mayor peligro de presentar después cánceres de la piel y, según cálculos, llega a 40% en un plazo de cinco años.

## Carcinoma espinocelular

La evolución natural de esta forma de carcinoma depende de las características intrínsecas de dicho tumor y de las del hospedador. Los tumores que nacen en la piel dañada por la luz solar tienen un menor potencial metastásico que las que surgen en superficies protegidas. El SCC de la piel envía metástasis en 0.3 a 5.2% de los individuos, más a menudo a ganglios linfáticos regionales. Los tumores que aparecen en el labio inferior o el oído tienen capacidad metastásica de 13 y 11%, respectivamente. La capacidad metastásica de SCC que nace en cicatrices, úlceras crónicas y superficies de genitales o mucosas es mayor. El índice global de metástasis en el caso de tumores recidivantes puede llegar a 30%. A menudo muestran un comportamiento devastador los grandes tumores profundos indiferenciados con invasión perineural o linfática. Los tumores múltiples con un comportamiento de proliferación rápida y malignidad pueden constituir un problema terapéutico difícil en sujetos con función inmunitaria deficiente.

## TRATAMIENTO Carcinoma basocelular

Las modalidades terapéuticas más utilizadas contra BCC comprenden electrodesecación y raspado (ED&C), extirpación (excisión), criocirugía, radioterapia, laserterapia, cirugía micrográfica de Mohs (MMS, *Mohs micrographic surgery*), la aplicación local de 5-fluorouracilo, la terapia fotodinámica y los inmunomoduladores tópicos. La modalidad terapéutica que se escoge depende de las características de la neoplasia, edad y estado clínico del enfermo, preferencias del paciente y de otros factores. La electrodesecación y raspado (curetaje) sigue siendo el método más utilizado por los dermatólogos; se le escoge en el caso de tumores de poco riesgo (p. ej., un tumor primario pequeño de un subtipo menos maligno en un sitio favorable). La extirpación, que brinda la ventaja de control histológico, por lo común se practica en tumores más devastadores, en los que están en sitios de alto riesgo o, en muchos casos, por razones estéticas. Cabe recurrir a la criocirugía con nitrógeno líquido en algunos tumores de poco riesgo, pero obliga a utilizar equipo especializado (criosondas) para que sea eficaz. La radioterapia, a pesar de que no se usa a menudo como modalidad primaria, brinda la posibilidad excelente de curación en muchos casos de BCC. Es útil en sujetos que no se consideran elegibles para cirugía y como complemento operatorio en tumores de alto riesgo. Es posible que pacientes más jóvenes no sean elegibles para radioterapia, por los riesgos de carcinogénesis y radiodermatitis, a largo plazo. A pesar de los rápidos progresos tecnológicos en los refinamientos del láser, se desconoce su eficacia a largo plazo para tratar lesiones filtrantes o recurrentes. A diferencia de ello, la cirugía micrográfica de Mohs, que es un tipo especializado de extirpación operatoria que permite el mejor control histológico y la conservación del tejido indemne, genera índices de curación >98%. Constituye la modalidad preferida en el caso de lesiones recurrentes, en las que están en un sitio de alto riesgo o que son grandes e indefinidas y en que es de máxima importancia la conservación del tejido (p. ej., los párpados). La aplicación local de 5-fluorouracilo debe circunscribirse a BCC superficial. Los inmunomoduladores tópicos como el imiquimod son promisorios para tratar BCC superficiales e incluso los nodulares pequeños. Se han utilizado con buenos resultados en individuos con innumerables tumores, la quimioterapia intralesional (5-fluorouracilo e interferón) y la terapia fotodinámica (que utiliza la activación selectiva de un fármaco fotoactivo por parte de la luz visible). También se sabe que una endonucleasa tópica (loción de T4N5 en liposomas) repara DNA y puede disminuir la frecuencia de NMSC en el xeroderma pigmentoso.

**CARCINOMA ESPINOCELULAR** El tratamiento contra SCC cutáneo debe basarse en el análisis de los factores de riesgo que influyen en el comportamiento biológico del tumor; tales factores comprenden el tamaño, el sitio, el grado de diferenciación histológica de la neoplasia, y a todo ello se sumará la edad y la condición física del paciente. Métodos corrientes para tal fin son la extirpación quirúrgica, MMS y la radioterapia. Se han utilizado con buenos resultados la criocirugía y ED&C en el caso de lesiones precancerosas y tumores primarios pequeños. Las metástasis son tratadas con disección, radiación de ganglios linfáticos o ambos métodos. Con el ácido

13-*cis*-retinoico (1 mg/kg PO diariamente), al que se agrega interferón  $\alpha$  (3 millones de unidades por vía SC o IM diariamente), se puede obtener una cura parcial en muchos enfermos. En algunos pacientes pueden tener carácter paliativo las combinaciones de quimioterapéuticos sistémicos que incluyan cisplatino.

## PREVENCIÓN

Muchos de los cánceres de la piel guardan relación con la exposición a radiación UV por largo tiempo, y por esta razón la enseñanza del paciente y del médico podrá disminuir extraordinariamente su incidencia. Hay que conceder importancia a las medidas preventivas y que comiencen en etapa muy temprana de la vida. Los enfermos deben entender que el daño por la radiación UV-B comienza en fase temprana, a pesar de que los cánceres surjan muchos años después. Hay que instar al uso constante de pantallas solares y ropas protectoras. Se recomienda no usar instalaciones para el bronceado, ni exponerse a la luz en el mediodía (10:00 a 14:00 horas). Es importante tratar de modo oportuno las lesiones precancerosas y las que están *in situ*. La detección temprana de los tumores pequeños permite utilizar modalidades terapéuticas más sencillas con índices mayores de cura y cifras menores de morbilidad. En sujetos con el antecedente de cáncer de la piel, hay que insistir en la vigilancia (seguimiento) a largo plazo para detectar recidivas, metástasis y cánceres cutáneos nuevos. La quimioprofilaxia con retinoides sintéticos y la reducción por inmunosupresión en individuos que han recibido trasplantes, pueden ser útiles para controlar lesiones nuevas en sujetos con múltiples tumores.

## OTROS CÁNCERES CUTÁNEOS DIFERENTES DEL MELANOMA

La fracción restante que abarca 1 a 2% de NMSC (cuadro 87-1) la integran neoplasias de anexos cutáneos y sarcomas de tejidos fibrosos, mesenquimatosos, grasos y vasculares. El *carcinoma de células de Merkel* es una neoplasia altamente nociva proveniente de la cresta neural (que posee citoqueratina-20) que genera índices de mortalidad cercanos al 33% a los tres años. Estudios recientes han señalado la participación de un nuevo virus de poliovirus oncogénico de células de Merkel que aparece en 80% de los tumores. El pronóstico depende en gran medida de la magnitud de la enfermedad: la supervivencia es de 90% si la enfermedad es local; del 52% si hay ataque de ganglios, y de 10% con ataque metastásico a distancia a los tres años. La incidencia se triplicó de 1986 a 2001 y se estima en la actualidad que cada año en Estados Unidos surgen 1 200 casos. El cuadro típico inicial es de un tumor de color rojo o rosa, de expansión rápida, que no genera síntomas en la piel de personas ancianas de raza blanca expuesta a la luz solar. El tratamiento comprende la extirpación quirúrgica con toma de un fragmento del ganglio centinela para biopsia, a menudo seguida de radiación posoperatoria (coadyuvante o complementaria).

La *enfermedad extramamaria de Paget* es un cáncer apocrino poco común que nace de blastos de la epidermis y cuya estructura histológica se caracteriza por la presencia de células de Paget. El cuadro inicial de estas anomalías es el de placas eritematosas húmedas en la piel anogenital o con mayor frecuencia la piel axilar de los ancianos. El tratamiento puede ser muy difícil porque de manera característica las neoplasias de este tipo rebasan los bordes clínicos; con la extirpación quirúrgica a base de MMS se obtienen los índices más altos de curación. En forma similar, MMS es el tratamiento más indicado de otros tumores cutáneos raros con extensión subclínica amplia, como el llamado *dermatofibromasarcoma protuberante*.

El *sarcoma de Kaposi* (KS) es un sarcoma de partes blandas de origen vascular inducido por el virus herpético humano número 8. El sarcoma mencionado era raro antes de la epidemia de sida, pero el que surge por esa causa ha mostrado una disminución de su frecuencia de 10 veces, luego que surgieron los antirretrovirales altamente activos.

## AGRADECIMIENTO

Agradecemos al Dr. Hensin Tsao y al Dr. Arthur J. Saber su participación en este capítulo de la edición anterior y por el material incluido en la presente edición.

## LECTURAS ADICIONALES

- ALAM M et al: Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 344:975, 2001
- BALCH CM et al: Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 27:6199, 2009



BERG D et al: Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 47:1, 2002

BERWICK M et al: Melanoma epidemiology and public health. *Dermatol Clin* 27:205, 2009

CORT DG et al: The NCCN melanoma clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Cancer Comp Netw* 7:250, 2009

CURTIN JA et al: Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 353:2135, 2005

FENG H et al: Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 319:1096, 2008

FLAHERTY KT et al: Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363:809, 2010

HODI FS et al: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363:711, 2010

RUBIN AI et al: Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 353:2262, 2005

SKULIC A et al: Malignant melanoma in the 21st century: The emerging molecular landscape. *Mayo Clin Proc* 83:825, 2008

## CAPÍTULO 88

# Cáncer de cabeza y cuello

Everett E. Vokes

Los carcinomas epiteliales de cabeza y cuello surgen de las superficies mucosas de estas zonas y típicamente surgen en células escamosas. Este grupo comprende tumores de los senos paranasales, cavidad bucal, nasofaringe, bucofaringe, hipofaringe y laringe. Los tumores de las glándulas salivales difieren de los carcinomas más frecuentes de la región de cabeza y cuello en su etiología, histopatología, presentación clínica y tratamiento. [Los tumores tiroideos se describen en el capítulo 341.](#)

### FRECUENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA



El número de casos nuevos de cáncer de cabeza y cuello en Estados Unidos fue de 36 540 en 2010, lo que representa casi 3% de los casos de cáncer en adultos. La frecuencia mundial sobrepasa el medio millón de casos cada año. En Norteamérica y Europa, los tumores por lo general se originan en la cavidad bucal, bucofaringe o laringe, en tanto que en los países mediterráneos y en el Lejano Oriente el cáncer nasofaríngeo es el más común.

### ETIOLOGÍA Y GENÉTICA

El consumo de alcohol y de tabaco son los factores de riesgo más importantes en la carcinogénesis de cabeza y cuello en Estados Unidos. El tabaco sin humo es un agente causal en los cánceres de la cavidad bucal. Otros carcinógenos potenciales son la marihuana y algunas exposiciones laborales como el refinado de níquel, la exposición a fibras textiles y el trabajo de carpintería.

También los factores alimentarios pueden tener alguna relación. La incidencia de cáncer de cabeza y cuello es mayor en las personas que consumen pocas frutas y verduras. Algunas vitaminas, como los carotenoides, pueden tener una función protectora si se incluyen en una alimentación adecuada. No se ha demostrado que los suplementos de retinoides como el ácido *cis*-retinoico eviten los cánceres de cabeza y cuello (o de pulmón) y pueden agravar el riesgo en fumadores activos.

Algunos cánceres de cabeza y cuello pueden tener un origen viral. La infección por el virus de Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) se relaciona con cáncer nasofaríngeo. El cáncer nasofaríngeo se produce de forma endémica en algunos países del Mediterráneo y el Lejano Oriente, en los que se pueden utilizar concentración de anticuerpos contra EBV para realizar detección sistemática del mismo en las poblaciones de alto riesgo. También se ha relacionado el cáncer nasofaríngeo con otros factores ambientales, como el consumo de pescado salado.

En países occidentales, el virus del papiloma humano (HPV) se relaciona con cerca del 50% de los tumores que se originan en la bucofaringe; o sea, en el lecho amigdalino y la base lingual. Como ocurre con el cáncer cervicouterino, los HPV 16 y 18 son los subtipos implicados con mayor frecuencia. La incidencia de cánceres bucofaríngeos va en aumento en los países occidentales. El cáncer bucofaríngeo que tiene relación epide-

miológica con HPV se presenta en una población más joven y se relaciona con mayor cantidad de parejas sexuales y prácticas sexuales orales.

No se han identificado factores de riesgo específicos o carcinógenos ambientales para los tumores de las glándulas salivales.

### HISTOPATOLOGÍA, CARCINOGENESIS Y BIOLOGÍA MOLECULAR

Los carcinomas espinocelulares o epidermoides de cabeza y cuello se pueden dividir en bien diferenciados, moderadamente diferenciados y mal diferenciados. Los pacientes con tumores mal diferenciados tienen un pronóstico peor que los portadores de tumores bien diferenciados. Con respecto a los carcinomas nasofaríngeos, el carcinoma epidermoide bien diferenciado (poco frecuente) se debe distinguir del carcinoma no queratinizante e indiferenciado (linfoepitelioma) que contiene abundantes linfocitos reactivos acompañantes, y es comúnmente asociado a virus EBV.

Los tumores de las glándulas salivales pueden surgir a partir de las glándulas salivales principales (parótida, submaxilar, sublingual) o accesorias (situadas en la submucosa de los sistemas respiratorio y digestivo superiores). La mayor parte de los tumores de parótida son benignos, pero alrededor de 50% de los tumores de las glándulas submandibulares y sublinguales, así como gran parte de los originados en las glándulas salivales accesorias, son malignos. Entre los tumores malignos figuran los carcinomas mucoepidermoide y adenoide quístico, así como los adenocarcinomas.

La superficie mucosa de la faringe completa está expuesta a los carcinógenos derivados del alcohol y el tabaco, y está en riesgo de desarrollar una lesión premaligna o maligna. En el examen histológico, la eritroplasia (un parche rojo) o leucoplasia (un parche blanco) pueden resultar hiperplasia, displasia, carcinoma *in situ* o carcinoma. Sin embargo, la mayor parte de los cánceres de cabeza y cuello no tienen un antecedente de lesiones premalignas. Otras veces pueden desarrollarse múltiples cánceres sincrónicos o metacrónicos. De hecho, los pacientes con cáncer de cabeza y cuello en estadio temprano tienen más riesgo de morir por un segundo tumor maligno que debido a recidiva de la enfermedad tumoral primaria.

Los tumores malignos secundarios de cabeza y cuello no son inducidos por el tratamiento de la neoplasia primaria sino que, por el contrario, reflejan la exposición de la mucosa de los sistemas respiratorio y digestivo superiores a los mismos carcinógenos que provocaron el primer cáncer. Estos segundos tumores primarios pueden desarrollarse en la cabeza, cuello, pulmón o esófago. En raras ocasiones el paciente presenta un sarcoma inducido por radioterapia después de un caso de cáncer de cabeza y cuello.

La carcinogénesis molecular del cáncer de cabeza y cuello es un tema en desarrollo. Se han descrito activación de oncogenes y desactivación de genes supresores tumorales (a menudo de p53). Es frecuente la expresión excesiva del receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) y tiene importancia pronóstica.

Las muestras de tejido tumoral resecoado con bordes quirúrgicos anatomopatológicamente negativos (“resección completa”) pueden tener células tumorales residuales indetectables con mutaciones persistentes de p53 en los bordes. Por tanto, es posible detectar una mutación del p53, específica del tumor, en algunos bordes quirúrgicos fenotípicamente “normales”, lo cual indica la presencia de enfermedad residual. Los pacientes con esta afección marginal submicroscópica pueden tener un pronóstico peor que aquéllos con bordes negativos.



## PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La mayoría de los cánceres de cabeza y cuello se encuentran en pacientes mayores de 50 años de edad. Los tumores malignos relacionados con HPV a menudo se diagnostican en pacientes en el quinto decenio de edad, mientras que el cáncer rinofaríngeo relacionado con EBV puede ocurrir a cualquier edad, incluso en adolescentes. Las manifestaciones clínicas varían con el estadio y la localización del tumor primario. Los pacientes que presentan signos y síntomas inespecíficos de la región de cabeza y cuello deben estudiarse por el otorrinolaringólogo, en especial si los síntomas duran más de dos a cuatro semanas.

El cáncer nasofaríngeo normalmente no produce síntomas precoces. Sin embargo, en ocasiones puede provocar otitis media serosa unilateral por obstrucciones de la trompa de Eustaquio, nasal unilateral o bilateral, o epistaxis. El carcinoma nasofaríngeo avanzado da lugar a neuropatías de los pares craneales.

Los carcinomas de la cavidad bucal se presentan como úlceras que no se curan, problemas en la adaptación de prótesis dentarias o lesiones dolorosas. Los tumores de la base de la lengua pueden disminuir la movilidad de la lengua y provocar alteraciones del habla. Los cánceres de la bucofaringe o de la hipofaringe rara vez causan síntomas precoces, pero pueden provocar dolor de garganta u otalgia.

La ronquera puede ser un síntoma precoz del cáncer de laringe, y una ronquera persistente exige la consulta con un otorrinolaringólogo para realizar laringoscopia indirecta, estudios radiográficos o ambos. Si una lesión de cabeza y cuello tratada al principio con antibióticos no se resuelve en un plazo breve, estará indicado proseguir el estudio; limitarse a continuar simplemente el tratamiento antibiótico puede significar la pérdida de la oportunidad de realizar el diagnóstico precoz de un tumor maligno.

Los cánceres de cabeza y cuello avanzados de cualquier localización pueden provocar dolor intenso, otalgia, obstrucción de vías respiratorias, neuropatías craneales, trismo, odinofagia, disfagia, disminución de la movilidad de la lengua, fistulas, afección cutánea y linfadenopatía cervical masiva, que puede ser unilateral o bilateral. Algunos pacientes pueden tener adenopatías aunque no sea posible detectar una lesión primaria mediante endoscopia o biopsia; se considera que estos pacientes son portadores de un carcinoma primario de origen desconocido (fig. 88-1). Si los ganglios linfáticos están situados en la parte superior del cuello y las células tumorales son de tipo epidermoide, lo más probable es que el tumor maligno haya surgido de una superficie mucosa de la cabeza o el cuello. Las células tumorales en los ganglios linfáticos supraclaviculares pueden proceder de una localización neoplásica primaria en el tórax o el abdomen.

La exploración física debe comprender un examen cuidadoso de todas las superficies mucosas visibles y la palpación del piso de la boca y

de la lengua, así como del cuello. Además de los propios tumores puede observarse leucoplasia (una mancha blanca en la mucosa) o eritroplasia (una mancha roja de la mucosa); estas lesiones "pre malignas" pueden representar hiperplasia, displasia o carcinoma *in situ*. Se recomienda realizar biopsia. Corresponde al especialista realizar una exploración más profunda. Otros procedimientos para la determinación del estadio son la tomografía computarizada (*computed tomography*, CT) de cabeza y cuello con el fin de identificar el grado de la extensión de la enfermedad. Los pacientes con afección ganglionar linfática deben ser sometidos también a una búsqueda de metástasis distantes, mediante radiografía de tórax y gammagrafía ósea. También puede obtenerse una tomografía por emisión de positrones, que ayuda a identificar o descartar las metástasis distantes. El procedimiento definitivo de estadificación es la exploración endoscópica con anestesia, que puede incluir laringoscopia, esofagoscopia y broncoscopia; durante este procedimiento se toman múltiples muestras de biopsia para establecer el diagnóstico primario, delimitar la extensión de la enfermedad primaria e identificar cualquier otra lesión premaligna u otros tumores primarios.

Los tumores de cabeza y cuello se clasifican según el sistema tumor, ganglios, metástasis (*tumor, nodes, metastases*, TNM) del *American Joint Committee on Cancer*. Esta clasificación varía con la localización anatómica específica (cuadros 88-1 y 88-2). Existen metástasis distantes en <10% de los pacientes al momento del diagnóstico inicial y son más frecuentes en aquéllos en etapa ganglionar avanzada; el compromiso microscópico de los pulmones, hígado o bazo es más frecuente, sobre todo en pacientes con enfermedad avanzada en los ganglios cervicales. Las técnicas imagenológicas modernas pueden incrementar el número de personas con metástasis a distancia.

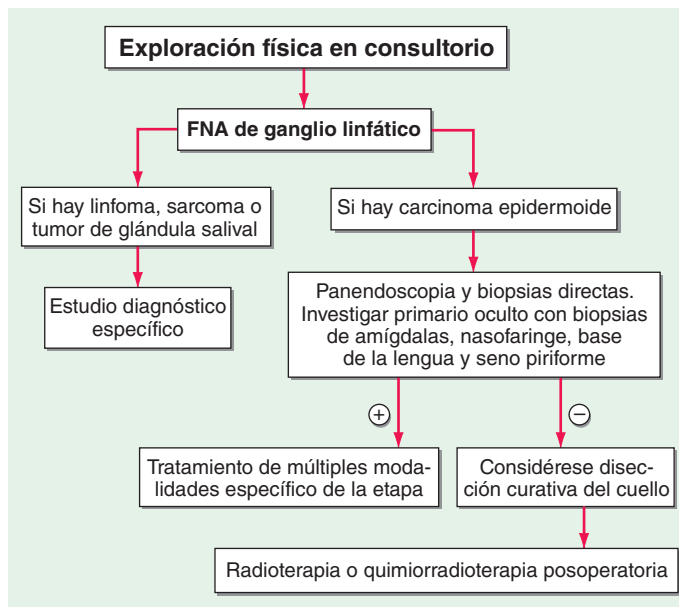
En los pacientes con afección ganglionar linfática sin tumor primario visible se debe realizar el diagnóstico por extirpación del ganglio linfático. Si los resultados indican un carcinoma epinocelular es necesaria una panendoscopia, con biopsia de todas las lesiones de aspecto sospechoso y biopsias dirigidas de las localizaciones primarias más frecuentes, como nasofaringe, amígdalas, base de la lengua y seno piriforme.

## TRATAMIENTO Cáncer de cabeza y cuello

Los pacientes con este cáncer se clasifican en tres grupos clínicos: quienes presentan enfermedad local, aquéllos con tumores locales o regionalmente avanzados y quienes sufren recidivas tumorales, metástasis o ambas. Los trastornos vinculados con el abuso de tabaco y alcohol, como entidades concomitantes, pueden alterar los resultados del tratamiento y definir los riesgos en el largo plazo para pacientes curados de su enfermedad.

**TUMORES CIRCUNSCRITOS** Aproximadamente 33% de los pacientes padece cáncer circunscrito, es decir tumores T1 o T2 (estadios I o II) sin afección detectable de los ganglios linfáticos ni metástasis a distancia. Estas lesiones se tratan con intención curativa mediante cirugía o radioterapia. La elección de la modalidad difiere según la experiencia del centro. En general, se opta por la radioterapia en el cáncer de laringe para preservar la fonación; en las lesiones pequeñas de la cavidad bucal se prefiere la cirugía con el fin de evitar las complicaciones a largo plazo de la radioterapia, como la xerostomía y la pérdida de piezas dentarias. La supervivencia global a los cinco años es de 60 a 90%. Gran parte de las recidivas se produce en los 24 meses siguientes al diagnóstico y por lo común son locales.

**ENFERMEDAD AVANZADA DE TIPO LOCAL O REGIONAL** La enfermedad avanzada de tipo local o regional, es decir, aquella con un gran tumor primario, metástasis ganglionares o ambas formas de ataque, es la forma inicial del problema en más de la mitad de los pacientes. Los enfermos también pueden ser tratados con fines curativos pero no con cirugía ni radioterapia solas. Entre las modalidades por combinación están cirugía, radioterapia y quimioterapia y con ellas se obtienen los mejores resultados. Puede administrarse como quimioterapia de inducción (quimioterapia antes de la cirugía, radioterapia o ambas) o como quimioterapia y radioterapia concomitantes (simultáneas). En la actualidad, esta última opción se usa con frecuencia y tiene mejor apoyo de pruebas. En personas con enferme-



**Figura 88-1** Evaluación de un paciente con adenopatía cervical sin una lesión primaria de mucosa; un estudio diagnóstico. FNA, aspiración con aguja fina (*fine-needle aspiration*).

**CUADRO 88-1** Clasificación TNM para el cáncer de cabeza y cuello (excepto nasofaríngeo)

Sitio de tumor primario		
Grado T	Bucofaríngeo	Hipofaríngeo
T1	0-2 cm	0-2 cm
T2	2.1-4 cm	Más de un sitio, 2.1-4 cm
T3	>4 cm	>4 cm o fijación de hemilaringe
T4a	Invasión de laringe, músculo lingual, pterigoideo interno, paladar duro, mandíbula	Cartílago tiroideos o cricoides, hueso hioides, glándula tiroideos, esófago o invasión a tejidos blandos de compartimiento central
T4b	Invasión de músculo pterigoideo externo, láminas pterigoideas, nasofaringe externa o base del cráneo o encapsulación de la arteria carótida	Invasión de fascia prevertebral, encapsulación de arteria carótida o afección de estructuras mediastínicas

Ganglios linfáticos regionales (N)	
NX	No se pueden valorar ganglios linfáticos regionales
N0	No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis unilaterales a ganglios linfáticos, ≤3 cm en su máxima dimensión
N2	Ganglio linfático ipsilateral único >3.1, ≤6 cm, o múltiples ganglios linfáticos ipsolaterales o contralaterales ≤6 cm. Metástasis bilateral en ganglios linfáticos, ≤6 cm en su diámetro mayor, por arriba de la fosa supraclavicular
N3	Ganglio linfático >6 cm en su diámetro mayor

Agrupación por etapa		
Etapa 0	Tis	N0
Etapa I	T1	N0
Etapa II	T2	N0
Etapa III	T3	N0
	T1-T3	N1
Etapa IVA	T4a	N0
	T4a	N1
	T1-T4a	N2
Etapa IVB	T4b	Cualquier N
	Cualquier T	N3
Etapa IVC	Cualquier T	Cualquier N

dad en etapa intermedia (etapas III y IV temprana), después de la operación se aplica la quimioterapia concomitante. Puede administrarse como tratamiento primario en pacientes en quienes resulta imposible extirpar la enfermedad, para aplicar una técnica conservadora de órganos o en el posoperatorio en el caso de tumores extirpables en etapa intermedia.

**Quimioterapia de inducción** En esta estrategia, los pacientes reciben quimioterapia (el estándar actual es un régimen de tres fármacos con docetaxel, cisplatino y fluorouracilo [5-FU]) antes de la intervención quirúrgica y la radioterapia. Muchos pacientes a quienes se aplican tres ciclos presentan disminución del volumen tumoral y la respuesta es clínicamente “completa”, incluso en la mitad de los sujetos. Esta terapia multimodal “seriada” permite la conservación del órgano (omisión de la cirugía) en sujetos con cáncer larín-

**CUADRO 88-2** Definición de TNM-nasofaríngeo

Tumor primario (T)	Agrupación por etapa
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor confinado a la rinofaringe
T2	El tumor se extiende a tejidos blandos parafaríngeos
T3	El tumor afecta estructuras óseas del cráneo, senos paranasales o ambos
T4	Tumor con extensión intracraneal, afección de nervios craneales o ambos, fosa infratemporal, laringofaringe, órbita o espacio masticatorio

Ganglios linfáticos regionales (N)	
	La distribución e impacto pronóstico de la diseminación ganglionar regional del cáncer rinofaríngeo, sobre todo del tipo indiferenciado, es distinta a la de otros cánceres mucosos de cabeza y cuello, y justifica el uso de un esquema distinto para clasificación N
N0	Sin metástasis en ganglios regionales
N1	Metástasis unilateral en ganglio(s) linfático(s), ≤6 cm en su diámetro mayor, por arriba de la fosa supraclavicular
N2	Metástasis bilateral(es) ganglionar(es), ≤6 cm en su diámetro mayor, por arriba de la fosa supraclavicular
N3	Metástasis ganglionar(es), >6 cm, en fosa supraclavicular o ambas
N3a	Mayor de 6 cm
N3b	Extensión a la fosa supraclavicular

Etapa anatómica/grupos pronósticos			
Rinofaringe			
Etapa 0	Tis	N0	M0
Etapa I	T1	N0	M0
Etapa II	T1	N1	M0
	T2	N0-N1	M0
Etapa III	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N0-N2	M0
Etapa IVA	T4	N0-N2	M0
Etapa IVB	Cualquier T	N3	M0
Etapa IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

geo e hipofaríngeo y logra índices más altos de curación en comparación con la radioterapia sola.

**Quimiorradioterapia simultánea** Cuando se adopta esta estrategia se administran quimioterapia y radioterapia de forma simultánea y no secuencial. Las recurrencias tumorales en el cáncer de cabeza y cuello casi siempre son locales-regionales (en el área de la cabeza y cuello del tumor primario y los ganglios linfáticos que la drenan). La estrategia concomitante se enfoca en intensificar la destrucción de células tumorales con radioterapia en presencia de quimioterapia (intensificación con radioterapia). Los efectos tóxicos (en particular mucositis de grado 3 o 4 en 70 a 80% de los casos) se agravan si se utiliza quimiorradioterapia. Sin embargo, los metaanálisis de investigaciones aleatorizadas corroboran un incremento en la supervivencia quinquenal de 8% cuando en forma concomitante se utilizan quimioterapia y radioterapia. En los estudios recientes, los resultados parecen más favorables, ya que se usaron fármacos más activos

y programas de radioterapia más intensivos. La supervivencia quinquenal es de 34 a 50%. Además, la quimiorradioterapia produce una mayor supervivencia sin laringectomía (conservación de órgano), que la radioterapia sola en personas con cáncer avanzado de laringe. La radioterapia en combinación con el cisplatino ha mejorado extraordinariamente la supervivencia en individuos con cáncer nasofaríngeo avanzado. El resultado en los cánceres relacionados con HPV parece ser muy favorable después de la quimiorradioterapia basada en cisplatino.

Los buenos resultados de la quimioterapia concomitante en individuos con enfermedad no extirpable ha permitido la evaluación de una estrategia similar en individuos con una tumoración extirpada, como forma de terapia posoperatoria. La quimioterapia concomitante produce mejoría significativa en comparación con la sola radioterapia posoperatoria en individuos cuyas neoplasias tienen signos de mayor riesgo, como serían la invasión más allá de ganglios, el ataque de múltiples ganglios linfáticos o márgenes con células cancerosas después de la cirugía.

El anticuerpo monoclonal contra EGFR (cetuximab) mejora los índices de supervivencia si se utiliza durante la radioterapia. El bloqueo del EGFR produce sensibilización a la radiación y tiene efectos colaterales sistémicos más ligeros que los fármacos quimioterapéuticos habituales, aunque a menudo se observa un exantema parecido al acné. Está en estudio la integración del cetuximab en los regímenes de quimiorradioterapia habituales.

**ENFERMEDAD RECURRENTE, METASTÁSICA O DE AMBOS TIPOS** En 10% de los pacientes el cuadro inicial es metastásico y más de la mitad de quienes muestran ataque avanzado local-regional muestra recidivas, con frecuencia fuera de la región de la cabeza y el cuello. Con pocas excepciones, los pacientes que padecen enfermedad recurrente o metastásica se tratan con intención paliativa. Algunos pacientes pueden requerir radioterapia local o regional para controlar el dolor, pero a la mayor parte se les administra quimioterapia. La tasa media de respuesta a la quimioterapia es sólo de 30 a 50%, la duración de la respuesta media es de tres meses, y la media del tiempo de supervivencia es de seis a ocho meses. Por tanto, la quimioterapia ofrece un beneficio sintomático transitorio. Entre los fármacos que son activos en monoterapia en esta situación figuran el metotrexato, 5FU, el cisplatino, el paclitaxel y el docetaxel. También se utilizan las combinaciones de cisplatino y 5-FU, carboplatino y 5-FU, y cisplatino o carboplatino y paclitaxel o docetaxel.

Las terapias dirigidas contra EGFR que incluyen anticuerpos monoclonales (como el cetuximab) e inhibidores de tirosina cinasa (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) de la vía de señales EGFR (como erlotinib o gefitinib) tienen aproximadamente 10% de actividad de monofármaco. Los efectos adversos por lo común se limitan a una erupción acneiforme y diarrea (en el caso de TKI). Se demostró que la adición de cetuximab a la quimioterapia combinada estándar con cisplatino o carboplatino y 5-FU produce un aumento significativo en la mediana de supervivencia.

**COMPLICACIONES** Las complicaciones por tratamiento de cáncer de cabeza y cuello por lo general tienen relación con la magnitud de la operación y la exposición de tejidos normales a radiación. En la actualidad la magnitud de la cirugía ha sido menor o ha sido sustituida totalmente por quimioterapia y radioterapia como estrategia primaria. Las complicaciones agudas de la radioterapia comprenden

la mucositis y la disfagia, mientras que a largo plazo aparecen xerostomía, pérdida del sentido del gusto, disminución de la movilidad de la lengua, tumores malignos secundarios, y disfagia y fibrosis del cuello. Las complicaciones de la quimioterapia varían según la pauta empleada y suelen comprender mielosupresión, mucositis, náusea, vómito y nefrotoxicosis (por el cisplatino).

Los efectos adversos del tratamiento en la mucosa pueden causar malnutrición y deshidratación. Muchos centros médicos resuelven los problemas de la dentición antes de comenzar el tratamiento y algunos introducen sondas de alimentación para el control de la hidratación y del consumo nutricional. En promedio, la mitad de los enfermos muestra hipotiroidismo por el tratamiento y por tal razón habrá que medir en forma seriada la función tiroidea.

## TUMORES DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

La mayor parte de los tumores salivales benignos se trata mediante extirpación quirúrgica, y los pacientes portadores de tumores infiltrantes de la glándula salival se tratan con cirugía y radioterapia. Puede resultar especialmente eficaz la irradiación con neutrones. Estos tumores pueden recidivar regionalmente; el carcinoma adenoide quístico muestra una tendencia a recidivar siguiendo las vías nerviosas. Pueden aparecer metástasis a distancia hasta 10 a 20 años después del diagnóstico inicial. En la enfermedad metastásica se administra tratamiento con intención paliativa, habitualmente quimioterapia con doxorubicina, cisplatino o ambos. Es prioritaria la identificación de fármacos nuevos con actividad en estos tumores.

## LECTURAS ADICIONALES

- ANG KK et al: Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 363:24, 2010
- BONNER JA et al: Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet* 11:21, 2010
- EDGE SB et al (eds): Pharynx, in *Cancer Staging Handbook: From the AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed, New York, Springer, 2009
- HADDAD RI et al: Recent advances in head and neck cancer. *N Engl J Med* 359:1143, 2008
- LONNEUX M et al: Positron emission tomography with [<sup>18</sup>F] fluorodeoxyglucose improves staging and patient management in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter prospective study. *J Clin Oncol* 27:1190, 2010
- PFISTER DG et al: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J Clin Oncol* 24:3693, 2006
- POINTREAU Y et al: Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 101:498, 2009
- TOBIAS JS et al: Chemoradiotherapy for locally advanced head and neck cancer: 10-year follow-up of the UK Head and Neck (UKHAN1) trial. *Lancet* 11:66, 2010
- VERMORKEN JB et al: Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 359:1116, 2008



# CAPÍTULO 89

## Neoplasias del pulmón

Leora Horn  
William Pao  
David H. Johnson



El cáncer de pulmón es, en gran medida, una enfermedad del hombre moderno, ya que antes de 1900 se le consideraba una rareza, y en las publicaciones médicas de esa época se mencionaban menos de 400 casos. Sin embargo, a mediados del siglo xx la neoplasia adquirió características epidémicas y se estableció firmemente como la causa principal de fallecimientos por cáncer en Estados Unidos y Europa, y la cifra de muerte por ella fue tres veces mayor que la de varones con cáncer de próstata y casi el doble de la de mujeres con cáncer de mama. Lo anterior es en particular desalentador, porque el cáncer de pulmón es una de las neoplasias comunes más evitables. Su causa principal es el consumo de tabaco, que fue corroborado con certidumbre a mediados del siglo pasado y codificado en la publicación del informe del Director de Sanidad de Estados Unidos, para 1964, sobre los efectos que en la salud imponía el tabaquismo. Después de dicho informe comenzó a disminuir el consumo de cigarrillos en ese país y algunas zonas de Europa y ello trajo consigo la declinación de la incidencia del cáncer pulmonar; hasta la fecha tal tendencia se observa con mayor nitidez en varones y sólo en fecha reciente la situación se produjo también en mujeres de Estados Unidos. Por desgracia, en muchas zonas del mundo, en particular en países en desarrollo, el consumo de cigarrillos va en aumento y junto con él la incidencia de cánceres de pulmón. El tabaquismo aún es la causa primaria del cáncer pulmonar a nivel mundial, pero más de 60% de esos cánceres recién diagnosticados se identifica en fumadores nuevos (que han fumado <100 cigarrillos durante su vida) o antiguos fumadores (que fumaron  $\geq 100$  cigarrillos durante su vida, pero que abandonaron el hábito hace  $\geq 1$  año) y de ellos, muchos habían dejado de fumar decenios antes. Aún más, una de cada cinco mujeres y uno de cada 12 varones diagnosticados con cáncer de pulmón nunca fumaron. Ante la magnitud del problema, todo internista debe tener conocimientos amplios del cáncer pulmonar y su tratamiento.

### EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de pulmón es la causa más frecuente de fallecimiento por neoplasias malignas en varones y mujeres estadounidenses. En 1910 se diagnosticó dicha neoplasia en más de 220 000 personas en Estados Unidos. La incidencia del cáncer en cuestión alcanzó su punto máximo en varones en el segundo lustro del decenio de 1980, para llegar a un nivel uniforme en las mujeres. La neoplasia es rara antes de los 40 años y las cifras aumentan hasta los 80 años, límite después del cual vuelve a disminuir. La probabilidad de que surja cáncer de pulmón calculada para toda la vida es de 8%, en varones y 6%, aproximadamente, en mujeres. La incidencia del cáncer comentado varía con los grupos raciales y étnicos y la máxima cifra de incidencia ajustada por edades se observa en sujetos de raza negra. Las cifras excesivas entre tal grupo racial ajustadas por edad se observan sólo en varones, pero los índices específicos de edades indican que antes de los 50 años la mortalidad por cáncer pulmonar es >25% en sujetos de raza negra que en mujeres de raza blanca. Las cifras de incidencia y mortalidad en estadounidenses de origen hispánico, asiático, e indios estadounidenses es de 40 a 50% de la correspondiente a sujetos blancos.

### FACTORES DE RIESGO

La mayor parte (80 a 90%) de los cánceres de pulmón se origina por el tabaquismo, y a pesar de que se ha dicho que participan en tal situación otros factores, ninguno se equipara con el tabaco. Los fumadores (de cigarrillos) tienen un incremento de 10 veces o más en el riesgo de presentar dicho cáncer, en comparación con personas que nunca han fumado. Un estudio detallado de secuencias génicas sugirió que por cada 15

cigarrillos fumados se induce una mutación genética. El riesgo de cáncer pulmonar es menor en personas que abandonan su hábito, que entre quienes lo continúan; los ex fumadores tienen un riesgo nueve veces mayor de presentar cáncer de pulmón, que los varones que nunca fumaron, en comparación con un exceso de 20 veces entre quienes persisten en su hábito. La magnitud de la disminución del riesgo aumenta con el periodo en que la persona dejó de fumar, a pesar de que, en términos generales, incluso los que han dejado por mucho tiempo de hacerlo tienen mayor riesgo de cáncer pulmonar que quienes nunca fumaron. El tabaquismo agrava el riesgo de que aparezcan todos los principales tipos de células cancerosas de pulmón. Otra causa definida de cáncer pulmonar es el tabaquismo ambiental llamado también tabaquismo pasivo. El riesgo proveniente del tabaquismo pasivo es menor que el del tabaquismo activo, y se observó un incremento de 20 a 30% en la frecuencia del cáncer comentado entre personas que nunca fumaron, que estuvieron casadas durante muchos años con fumadores, en comparación con el incremento de 2 000% entre fumadores que siguieron siendo activos.

A pesar de que fumar cigarrillos es la causa predominante de cáncer de pulmón, se han identificado otros factores de riesgo, que incluyen exposición ocupacional a asbestos, arsénico, bisclorometil éter, cromo hexavalente, iperita, níquel (como en algunos procesos de refinación del metal) e hidrocarburos aromáticos policíclicos. Los estudios ocupacionales han generado datos para conocer posibles mecanismos de la inducción del cáncer de pulmón. Por ejemplo, el riesgo de que aparezca dicha neoplasia entre trabajadores expuestos a asbesto aumenta predominantemente en quienes tienen asbestosis primaria o subyacente, lo cual plantea la posibilidad de que en muchos casos las cicatrices y la inflamación generada por esta neumopatía fibrótica no maligna (aunque quizá no en todos) pueda ser el elemento provocador del cáncer pulmonar inducido por asbesto. Otras exposiciones ocupacionales se han vinculado con cifras mayores de cáncer pulmonar, pero la naturaleza causal de tal vínculo no es tan nítida.

El riesgo de cáncer pulmonar al parecer es mayor en personas que consumen pocas frutas y verduras en su vida adulta; tal observación hizo que se plantearan hipótesis de que nutrientes específicos y en particular retinoides y carotenoides pudieran tener efectos quimiopreventivos contra el cáncer pulmonar. Sin embargo, investigaciones con asignación aleatoria no han corroborado tal hipótesis. De hecho, en algunos estudios se advirtió que la incidencia de cáncer de pulmón aumentó en fumadores que complementaban su alimentación con frutas y verduras. La radiación ionizante también constituye un carcinógeno pulmonar definido, afirmación demostrada muy convincentemente a partir de datos de estudios que indicaron mayores cifras de cáncer de pulmón entre quienes sobrevivieron al ataque con bombas atómicas en Hiroshima y Nagasaki, y un exceso importante en trabajadores expuestos a la radiación alfa proveniente de radón en la extracción de uranio subterráneo (minería). La exposición prolongada a bajos niveles de radón en los hogares podría conllevar un riesgo de cáncer de pulmón, igual o mayor que el del tabaquismo pasivo. Neumopatías previas como la bronquitis crónica, el enfisema y la tuberculosis han sido vinculados también con un riesgo mayor de que surja cáncer de pulmón.

### Interrupción del tabaquismo

Ante el vínculo innegable entre el fumar cigarrillos y el cáncer de pulmón (sin que se incluyan otras enfermedades por el consumo de tabaco), los médicos deben fomentar la abstinencia del tabaco. Ellos también deben auxiliar a sus pacientes para que dejen de fumar. La interrupción del hábito, incluso antes de la etapa media de la vida, permite llevar al mínimo el riesgo ulterior de cáncer pulmonar. Interrumpir el consumo de tabaco antes de llegar a la etapa media de la existencia anula más de 90% el riesgo de cáncer de pulmón, atribuible al tabaco. Sin embargo, es poco el beneficio para la salud que se obtiene simplemente de “disminuir el número de cigarrillos” y como dato importante, el abandono del hábito puede ser beneficioso en personas con el diagnóstico confirmado de cáncer de pulmón, porque se acompaña de mejoría en la supervivencia, menos efectos adversos del tratamiento y una mejoría general en la calidad de vida. Aún más, el tabaquismo altera el metabolismo de muchos antineoplásicos, fenómeno que modifica los efectos tóxicos y los beneficios terapéuticos de dichos fármacos. En consecuencia, hay

que intentar la interrupción del hábito de fumar incluso *después* de corroborar el diagnóstico de cáncer de pulmón.

Los médicos necesitan conocer los elementos esenciales de la terapia para abandonar el tabaquismo. La persona debe tener la intención de dejar su hábito y emprender medidas difíciles, para alcanzar la abstinencia. Las estrategias de autoauxilio solas apenas modifican los índices de abstinencia, en tanto que las farmacoterapias individuales y combinadas, mezcladas con orientación, pueden hacer que aumenten en grado significativo las cifras de interrupción del hábito. En Estados Unidos la FDA ha aprobado el uso de un antidepresivo (como el bupropión) o terapia de reposición de nicotina (con vareniclina, un agonista parcial del receptor nicotínico acetilcolínico,  $\alpha_4\beta_2$ ), como tratamiento de primera línea de la dependencia de nicotina. Sin embargo, según señalamientos, los dos fármacos intensifican las ideas suicidas y hay que utilizarlos con cautela. En un estudio aleatorizado, vareniclina fue más eficaz que bupropión o el placebo; su empleo duradero, después de la fase inicial de inducción, resultó útil para conservar la abstinencia del fumar. Como tratamiento de segunda línea se han recomendado fármacos como la clonidina y la nortriptilina (cap. 395).

### Predisposición hereditaria para presentar cáncer de pulmón

La exposición a carcinógenos ambientales, como los del humo del tabaco, induce o facilita la transformación de células broncoepiteliales hasta alcanzar el fenotipo maligno. La contribución de los carcinógenos en la transformación en cuestión es modulada por variaciones polimorfas de genes que modifican aspectos del metabolismo del carcinógeno. Algunos polimorfismos genéticos del sistema enzimático P450 y en particular CYP1A1, o la fragilidad cromosómica, se vinculan con la génesis del cáncer pulmonar. Dichas variaciones genéticas aparecen con frecuencia relativamente alta en la población, pero en general, es pequeña su contribución al riesgo de cáncer pulmonar de una sola persona. Sin embargo, dada su frecuencia en la población, podría ser alto el impacto total en el riesgo de cáncer pulmonar. Además, quizá factores ambientales, modificados por los moduladores hereditarios, afecten genes específicos, al desajustar vías importantes que activan el fenotipo del cáncer.

Los familiares de primer grado de los casos índice de cáncer pulmonar tienen un exceso dos a tres veces mayor del riesgo del cáncer mencionado y otros cánceres, y muchos de ellos no guardan relación con el tabaquismo. Los datos en cuestión sugieren que genes específicos, variantes genéticas o ambos factores, pueden contribuir a la susceptibilidad al cáncer pulmonar. Sin embargo, se han identificado poquísimos genes de ese tipo. Las personas con mutaciones hereditarias en los genes *RB* (sujetos con retinoblastoma que alcanzan la vida adulta) y *p53* (síndrome de Li-Fraumeni) a veces desarrollan cáncer de pulmón. En estudios de relación con el genoma se han identificado tres loci genéticos para el riesgo de cáncer de pulmón e incluyen 5p15 (*TERT-CLPTM1L*), 15q25 (subunidades del receptor acetilcolínico nicotínico *CHRNA5-CHRNA-3*) y 6p21 (*BAT3-MSH5*). Posiblemente una rara mutación en la línea germinal (T790M) que comprende al receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*, *epidermal growth factor receptor*), esté vinculada con la susceptibilidad de padecer cáncer de pulmón entre quienes nunca fumaron. Sin embargo, no existen criterios moleculares para seleccionar pacientes que justifiquen la práctica de regímenes de detección más intensos o plantear estrategias quimiopreventivas específicas.

### ■ FISIOPATOLOGÍA

El término *cáncer pulmonar* se utiliza para designar tumores que nacen del epitelio de las vías respiratorias (bronquios, bronquiolos y alvéolos). Los mesoteliomas, los linfomas y los tumores del estroma (sarcomas) son diferentes de los cánceres epiteliales pulmonares. Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, los cánceres epiteliales de pulmón consisten en cuatro grandes tipos celulares: carcinoma pulmonar microcítico (SCLC, *small cell lung cancer*), y carcinoma pulmonar no microcítico (NSCLC, *non-small cell lung cancer*) que incluye las variantes histológicas de adenocarcinoma, carcinoma epidermoide y carcinoma macrocelular (fig. 89-1). Las cuatro variedades histológicas comprenden, en promedio, 90% de todos los cánceres epiteliales de pulmón; el resto comprende carcinomas indiferenciados, carcinoides, tumores de glándulas bronquiales (que incluyen carcinomas quísticos adenoides y tumores mucoepidermoides) y tipos tumorales más raros. La arquitectura histológica de los tumores puede incluir un solo tipo de células, o tipos mixtos.

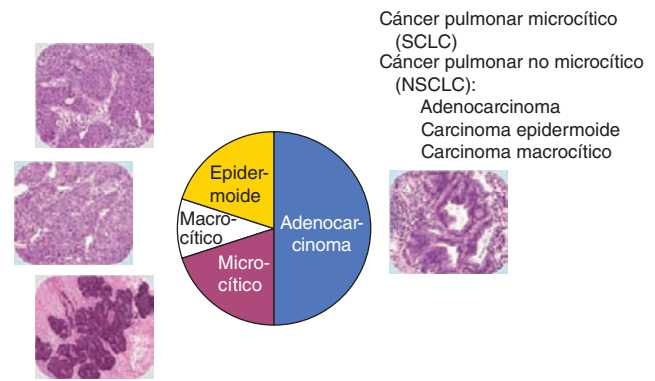


Figura 89-1 Clasificación tradicional del cáncer de pulmón.

En fumadores actuales y ex fumadores se identifican todos los tipos histológicos de cáncer pulmonar. Desde el punto de vista histórico, el cuadro histológico que se observaba con el consumo desenfrenado de tabaco incluía carcinomas epidermoides y microcíticos. El primer tipo constituía la forma diagnosticada con mayor frecuencia, de NSCLC; sin embargo, con la disminución constante en el consumo de cigarrillos en los últimos 40 años y los cambios en la elaboración de los mismos (incluso el uso de diferentes tipos de filtros), el adenocarcinoma ha sustituido al carcinoma epidermoide como el subtipo histológico más frecuente en Estados Unidos. La incidencia de carcinoma microcítico también está en fase de disminución. En personas que nunca fumaron, se pueden identificar todas las formas histológicas del cáncer pulmonar, aunque tienden a predominar los casos de adenocarcinoma. En mujeres y adultos jóvenes (<60 años), el adenocarcinoma tiende a ser la forma más común de cáncer pulmonar.

El carcinoma microcítico es una neoplasia neuroendocrina poco diferenciada que tiende a asumir la forma de una masa central con proliferación endobronquial y que está vinculada fuertemente con el tabaquismo. Las células de dicha neoplasia tienen citoplasma escaso, pequeños núcleos hiper cromáticos con una disposición fina de cromatina ("sal y pimienta") y nucléolos sobresalientes. Los tumores deben estar dispuestos en capas difusas de células o mostrar perfiles neuroendocrinos como rosetas, trabéculas o empalizada de células en la periferia de los nidos. A menudo se advierte necrosis celular extensa. Los carcinomas microcíticos, más a menudo que los no microcíticos, pueden producir hormonas péptidas específicas como la adrenocorticotrópica (*ACTH*, *adrenocorticotrophic hormone*); arginina vasopresina (*AVP*, *arginine vasopressin*), factor natriurético auricular (*ANF*, *atrial natriuretic factor*) y péptido liberador de gastrina (*GRP*, *gastrin-releasing peptide*). Las hormonas anteriores a veces se detectan junto con síndromes paraneoplásicos peculiares, lo cual obliga a realizar exámenes para llegar a un diagnóstico final (cap. 100).

Los carcinomas epidermoides del pulmón tienen una morfología idéntica a la de los carcinomas epidermoides extrapulmonares (como los de cabeza y cuello), lo cual obliga a establecer una correlación clínica para diferenciarlos. Los tumores mencionados tienden a aparecer en sentido central, y en forma clásica están vinculados con el antecedente de fumar. En su arquitectura histológica el perfil más común es el de un nido infiltrante de células tumorales que no tienen puentes intercelulares. Por lo regular se identifica queratina, si la hay.

Los adenocarcinomas suelen surgir en sitios más periféricos en el pulmón y a veces se vinculan con el antecedente de fumar. Sin embargo, constituyen el tipo más frecuente de neoplasia pulmonar que afecta a personas que nunca fumaron. En su disposición histológica, el tejido neoplásico puede contener glándulas, mostrar una estructura papilar, un perfil bronquioalveolar, mucina celular y un perfil sólido en caso de que sea poco diferenciado. Entre las variantes de este tipo de carcinoma están la de anillo de sello, de células claras y los adenocarcinomas mucinoso y fetal. El carcinoma bronquioloalveolar (*BAC*, *bronchioloalveolar carcinoma*), es un subtipo de adenocarcinoma que prolifera en los alvéolos, sin invadirlos, y puede tener una imagen radiográfica de masa única, una lesión multinodular difusa, un infiltrado esponjoso y en las tomografías computarizadas de detección se observa como una opacidad en "vidrio esmerilado" (*GGO*, *ground-glass opacity*). El BAC puro es relativamente raro y es más frecuente que se identifique un adenocarcinoma con características de BAC. El BAC puede aparecer en su forma

mucinoso, que tiende a ser multicéntrica, y una variante no mucinoso que tiende a ser solitaria.

Los carcinomas macrocíticos tienden a aparecer en zonas periféricas y se les define como carcinomas poco diferenciados del pulmón compuestos de células cancerosas de mayor tamaño sin características de células epidermoides, diferenciación glandular, ni rasgos de carcinoma microcítico, en la microscopía óptica. Los cánceres de este tipo por lo común están compuestos de capas de grandes células neoplásicas, a menudo acompañadas de necrosis. En la imagen citológica, el tumor también está dispuesto en grupos sinciciales y células solas. Entre las variantes del carcinoma macrocelular están el carcinoma basaloide cuyo cuadro inicial puede ser el de una lesión endobronquial y remedar a un tumor neuroendocrino de alto grado, y un carcinoma similar al linfopitelioma, parecido al tumor del mismo nombre de otros sitios y que guarda relación con el virus de Epstein-Barr.

Desde el punto de vista histórico para fines de terapéutica y pronóstico se ha procurado diferenciar principalmente entre SCLC y NSCLC, dado que las neoplasias en cuestión tienen evolución natural y enfoques terapéuticos diferentes. De manera típica, cuando se hace el diagnóstico SCLC ya se diseminó ampliamente. Incluso si la neoplasia está localizada, rara vez se cura con cirugía. A diferencia de ello, es posible curar el NSCLC por extirpación incluso en 30% de los casos. Los cánceres microcíticos tienden a reaccionar positivamente a los antineoplásicos citotóxicos tradicionales. La norma en el caso de ambas neoplasias es la resistencia intrínseca a fármacos. Al ampliarse los conocimientos de las características biológicas del tumor se elaborarán esquemas de clasificación más complejos, incluso algunos basados en parte en la presencia de mutaciones específicas y alteraciones moleculares (fig. 89-2). Conocer tales diferencias moleculares puede ser útil para orientar el tratamiento en el futuro.

### ■ INMUNOHISTOQUÍMICA

El diagnóstico de cáncer pulmonar suele depender de características morfológicas o citológicas de las que dependen las manifestaciones clínicas y radiográficas. Es posible utilizar la inmunohistoquímica para corroborar la diferenciación neuroendocrina intratumoral, y para ello valerse de marcadores como la enolasa específica de neurona (NSE, *neuron-specific enolase*); CD56 o moléculas de adherencia a neuronas (NCAM, *neural cell adhesion molecule*); sinaptosina, cromogranina y Leu7 (cuadro 89-1). La inmunohistoquímica también es útil para diferenciar entre adenocarcinomas primarios y metastásicos. En más de 70% de los adenocarcinomas pulmonares hay positividad del factor 1 de transcripción tiroidea (TTF-1, *thyroid transcription factor 1*) identificado en tumores de origen tiroideo y pulmonar, y constituye un indicador fiable de un cáncer primario de pulmón, a condición de haber excluido el cáncer primario de tiroides. Sin embargo, si tal factor no aparece (negatividad) ello no descarta la posibilidad de un cáncer primario de pulmón. El factor mencionado también aparece en tumores neuroendocrinos de origen pulmonar y extrapulmonar. Las citoqueratinas 7 y 20 (CK7 y CK20) utilizadas en combinación son útiles para disminuir el número de posibilidades para el diagnóstico diferencial; el NSCLC no epidermoide, SCLC y el mesotelioma muestran tinción positiva para

### CUADRO 89-1 Marcadores inmunohistoquímicos comunes usados en el diagnóstico de tumores de pulmón

Características histológicas	Marcadores inmunohistoquímicos positivos
Carcinoma epidermoide	Coctel de citoqueratina (CK) como AE1/AE3 CK5/6 CK7 (raro)
Adenocarcinoma	Coctel de citoqueratina, p. ej., AE1/AE3 CK7 TTF-1 Marcadores neuroendocrinos raros como CD56, NSE
Carcinoma macrocítico	Citoqueratina TTF-1 (raro) Marcadores neuroendocrinos poco frecuentes (como CD56, NSE)
Carcinoma neuroendocrino macrocítico	Coctel de citoqueratina, como AE1/AE3 TTF-1 CD56 Cromogranina Sinaptosina
Carcinoma microcítico	Coctel de citoqueratina (tiende a ser irregular) TTF-1 CD56 Cromogranina Sinaptosina

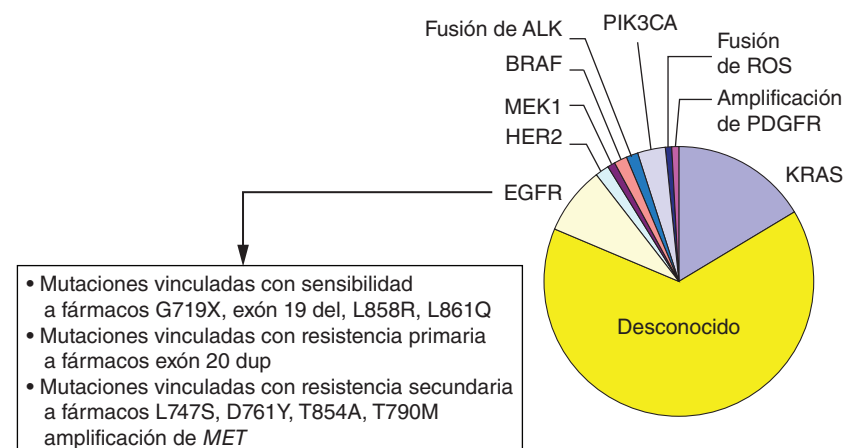
**Abreviaturas:** NSE, enolasa específica de neurona; TTF-1, factor 1 de transcripción tiroidea.

CK7 y negativa para CK20, en tanto que el cáncer pulmonar epidermoide es negativo para las dos citoqueratinas. Por técnicas ultraestructurales es posible identificar fácilmente el mesotelioma, pero desde hace mucho se sabe que es difícil diferenciarlo del adenocarcinoma, por medio de morfología y tinción inmunohistoquímica. En los últimos años han sido útiles algunos marcadores como CK5/6, calretinina y el gen 1 del tumor de Wilms (WT-1, *Wilms' tumor gene 1*), y el mesotelioma muestra positividad a todos estos marcadores.

### ■ PATOGENIA MOLECULAR

El cáncer es una enfermedad en la que se identifican cambios dinámicos en el genoma. Tal como han planteado Hanahan y Weinberg, prácticamente todas las células neoplásicas terminan por mostrar seis facultades distintivas: autosuficiencia en las señales de crecimiento, insensibilidad a señales anticrecimiento, evasión de la apoptosis, potencial ilimitado de réplica, angiogénesis sostenida, e invasión a tejidos y metástasis. Al parecer es variable el orden en que se adquieren tales facultades distintivas y difieren de un tumor a otro. También varían ampliamente los fenómenos que culminan en la adquisición de tales características; pero en términos generales, los cánceres se presentan como resultado de acumulaciones de mutaciones de hiperfunción en los oncogenes, y mutaciones de hipofunción en los genes supresores de tumores. Para complicar todavía más el estudio del cáncer pulmonar, la sucesión de hechos que culminan en la enfermedad es totalmente diferente en cada una de las entidades histopatológicas.

Se desconoce la célula exacta de origen de los cánceres pulmonares y tampoco se sabe si una célula de origen es el punto de partida de todas las formas histológicas de dicha neoplasia. Sin embargo, cuando menos en lo que corresponde al adenocarcinoma pulmonar, las células epiteliales tipo II (o células epiteliales alveolares) poseen la capacidad de originar tumores. En el caso del SCLC, las células de origen neuroendocrino se han implicado como precursoras.



**Figura 89-2** 2010: Adenocarcinoma de pulmón: múltiples subgrupos moleculares. ALK, cinasa del linfoma anaplásico.



En lo que toca a los cánceres, en términos generales, una teoría plantea que un subgrupo pequeño de las células en el interior del tumor (es decir, los “blastos”), es el encargado del comportamiento maligno absoluto del tumor. Como parte de este concepto, la gran mayoría de las células del cáncer son “hijas” de tales oncoblastos. Por sí mismas, muchas células no pueden regenerar el fenotipo maligno completo, a pesar de que están relacionadas clonalmente con la subpoblación de oncoblastos. El concepto de oncoblasto pudiera explicar la ineficacia de los tratamientos farmacológicos habituales para erradicar cánceres pulmonares, incluso cuando existe una respuesta clínica completa. La enfermedad reaparece porque los tratamientos no eliminan el componente de oncoblastos, el cual puede ser más resistente a la quimioterapia. No se han identificado oncoblastos precisos de cáncer pulmonar de humanos.

Las células cancerosas de pulmón incluyen múltiples anomalías cromosómicas como mutaciones, amplificaciones, inserciones, deleciones y translocaciones. Uno de los primeros grupos de oncogenes que poseían estructuras aberrantes fue el de la familia MYC de factores de transcripción (*MYC*, *MYCN* y *MYCL*). *MYC* es activado muy a menudo por medio de amplificación génica o desajuste transcriptivo en SCLC y NSCLC, en tanto que en el SCLC por lo común hay anomalías en *MYCN* y *MYCL*. En la actualidad no se cuenta con fármacos que sean específicos de MYC.

Hasta la fecha, entre la arquitectura histológica de cánceres pulmonares, los adenocarcinomas son los que se han clasificado en forma más extensa en el aspecto de ganancias y pérdidas genómicas recurrentes y también mutaciones somáticas. Se han identificado tipos diferentes de aberraciones, pero una clase importante comprende las llamadas “conductoras”, es decir, mutaciones que aparecen en genes que codifican proteínas de señalización que si son aberrantes, conducen el comienzo y la perpetuación de células tumorales (cuadro 89-2). Como dato importante, las mutaciones conductoras pueden actuar como puntos débiles para combatir a los tumores si es posible dirigirse adecuadamente a sus productos génicos. Por ejemplo, un conjunto de mutaciones comprende el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), que pertenece a la familia de protooncogenes ERBB (*HER*) y que incluye *EGFR* (ERBB1), *Her2/neu* (ERBB2), *HER3* (ERBB3) y *HER4* (ERBB4). Los genes mencionados codifican receptores de superficie de la célula que consisten en un dominio de unión con ligando extracelular, una estructura transmembrana y un dominio de tirosina cinasa intracelular (TK, *tyrosine kinase*). La unión del ligando con el receptor activa la dimerización de este último y la autofosforilación de TK, lo cual desencadena una cascada de fenómenos intracelulares, que culmina en un incremento de la proliferación celular, angiogénesis, metástasis y una disminución de la apoptosis. Surgen los adenocarcinomas pulmonares cuando los tumores expresan *EGFR* mutante; los mismos tumores presentan alta sensibilidad a los inhibidores de las moléculas pequeñas de la tirosina cinasa de EGFR. Otros ejemplos más

de mutaciones conductoras en el adenocarcinoma de pulmón son las que abarcan las moléculas de señalización anterógradas de EGFR, p. ej., la tirosina cinasa *HER2*; la GTPasa, *KRAS*; la serina-treonina cinasa, *BRAF* y la lipodocinasa, *PIK3CA*. En el año 2007 se observó que otros subgrupos de adenocarcinomas de pulmón se definían por la presencia de translocaciones específicas que fusionaban tirosinas cinasas como *ALK* y *ROS* con equivalentes aberrantes retrógradas. Como aspecto notable, cuando menos en lo que refiere a las mutaciones *EGFR*, *KRAS* y *EMLA4-ALK*, son mutuamente excluyentes, lo cual sugiere que la adquisición de una de las mutaciones conductoras comentadas basta para estimular la oncogénesis. Hasta la fecha, se han identificado estas mutaciones conductoras a las que potencialmente se puede enfocar o dirigir en los adenocarcinomas de pulmón, a diferencia de los cánceres pulmonares que presentan otros tipos de arquitectura histológica.

Se ha identificado a un gran número de genes supresores de tumores (oncogenes recesivos) que quedan inactivados durante la patogénesis del cáncer pulmonar (cuadro 89-2); dichos genes incluyen *TP53*, *RBI*, *RASSF1A*, *CDKN2A/B*, *LKB1* (*STK11*) y *FHIT*. Prácticamente 90% de los SCLC posee mutaciones en *TP53* y *RBI*. Algunos genes supresores de tumores del cromosoma 3p al parecer intervienen en todos los cánceres pulmonares. En la patogénesis del cáncer pulmonar desde el principio surgen pérdidas alélicas en tal región, incluidas las detectadas en el epitelio pulmonar dañado por el tabaquismo que es normal desde el punto de vista histológico.

### DETECCIÓN E IDENTIFICACIÓN TEMPRANA

El desenlace clínico del cáncer pulmonar depende del estadio en el cual se diagnosticó. Sobre tales bases, se supone que la supervivencia se prolongará si los tumores ocultos son detectados en fase temprana. La detección temprana es un proceso en que participan métodos de identificación, vigilancia, diagnóstico y tratamiento oportunos. A diferencia de ello, la identificación se define como la búsqueda sistemática de enfermedad preclínica en sujetos asintomáticos. La mayor parte de los individuos con cáncer de pulmón acude al médico en fase avanzada de su neoplasia, lo cual plantea el dilema de si es posible que con la identificación se detecten tumores pulmonares en estadios más tempranos cuando en teoría son más curables. Para obtener buenos resultados con un programa de identificación o detección temprana, debe ser grande el número de casos dentro de la población, debe contarse con tratamiento eficaz que disminuya el índice de mortalidad, y los estudios de identificación deben ser accesibles, rentables, sensibles y específicos. Con cualquier técnica de identificación no hay que olvidar la posible influencia del sesgo del tiempo para establecer el diagnóstico (es decir, detectar en fase más temprana el cáncer sin que ello modifique la supervivencia), el sesgo del tiempo transcurrido (p. ej., los cánceres indolentes se detectan en el programa de identificación y en realidad quizá no se modifique la supervivencia, en tanto que es posible que los cánceres agresivos originen síntomas más tempranamente en los pacientes y existe menos probabilidad de que sean detectados), y el diagnóstico excesivo (p. ej., diagnosticar cánceres de proliferación tan lenta que es poco probable que terminen por matar al paciente) (cap. 82).

Datos de investigaciones comparativas y con asignación aleatoria hechas en los decenios de 1960 a 1980, no señalaron influencia alguna de las radiografías de tórax como medio de identificación, con estudios citológicos de esputo o sin ellos, en la cifra de mortalidad específica de cáncer pulmonar en personas de alto riesgo (>50 años de edad o antecedentes de tabaquismo). Los estudios en cuestión fueron criticados por su diseño, por sus análisis estadísticos o por modalidades imagenológicas obsoletas, pero fueron el punto de partida de las recomendaciones actuales de no usar dichos medios para la identificación del cáncer pulmonar. En fecha reciente se terminó definitivamente el estudio *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian* (PLCO); en el estudio participaron más de 150 000 pacientes asignados al azar para recibir atención habitual o que se les practicara una radiografía inicial de una sola proyección, la anteroposterior de tórax. Se señaló que un total de 5 991 radiografías basales de tórax (8.9%) tuvieron signos sospechosos de cáncer pulmonar, situación que alcanzó su nivel máximo en fumadores actuales y ex fumadores. En 206 pacientes se tomó material de biopsia, de los cuales 126 (61%) fue positivo para cáncer de pulmón. Entre las biopsias positivas, 52% correspondió al estado I; 12%, al estadio II y 22% al estadio III. Se necesita vigilancia a largo plazo para conocer el efecto que tuvieron esos datos en las cifras de mortalidad, si es que hubo alguno.

**CUADRO 89-2** Lista de algunos genes somáticamente alterados en diferentes subtipos histológicos de cáncer de pulmón

Características histológicas	Oncogén	Genes supresores de tumores
Adenocarcinoma	EGFR	TP53
	KRAS	CDKN2A/B
	ALK	(p16, p14) LKB1 (STK11)
Carcinoma epidermoide	EGFR	TP53
	PIK3CA	TP63
	IGF-1R	
Carcinoma microcítico	MYC	TP53
	BCL-2	RB1
		FHIT
Carcinoma macrocítico (no se ha estudiado en detalle)		

**Abreviaturas:** EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; ALK, cinasa del linfoma anaplásico; IGF-1R, receptor del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1; RB1, proteína 1 de retinoblastoma.

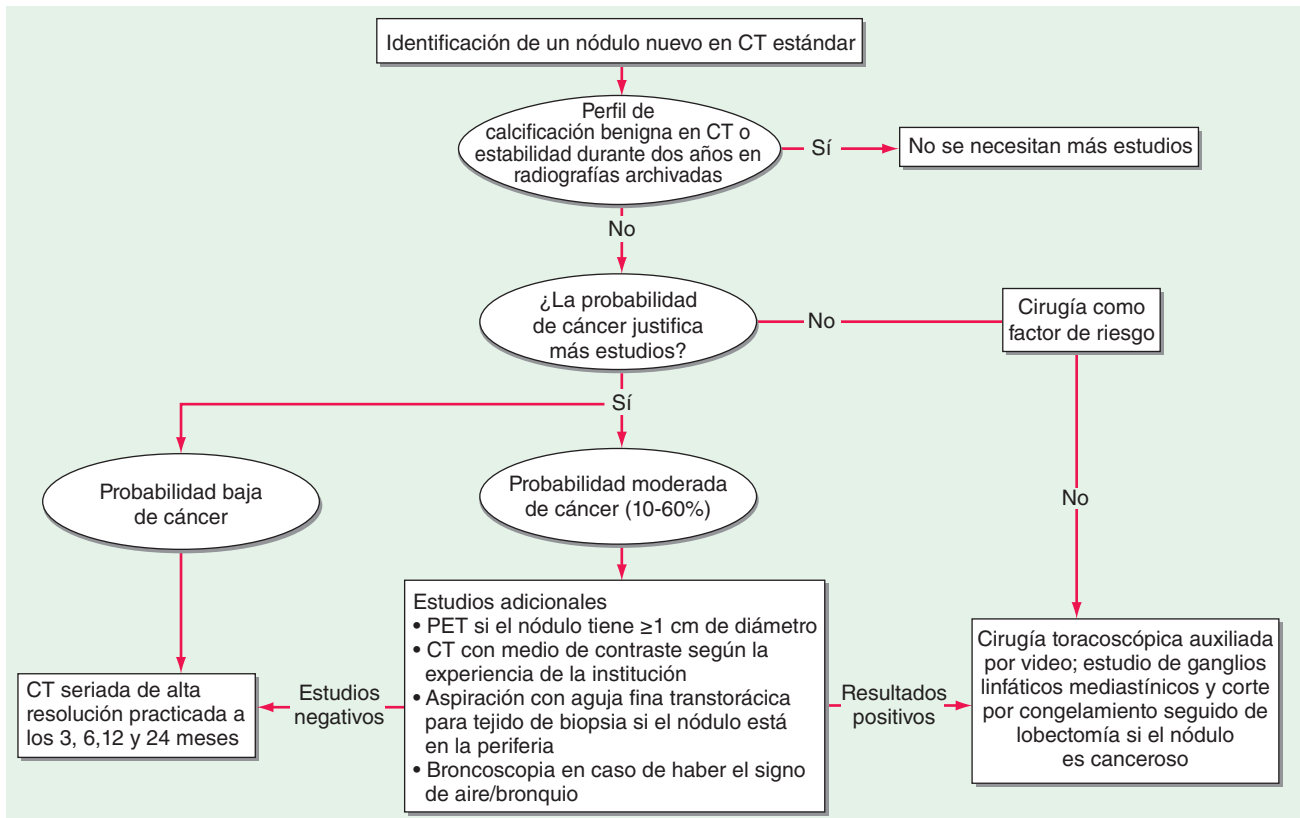


Figura 89-3 Algoritmo para el diagnóstico y el tratamiento del nódulo pulmonar solitario.

En la detección temprana del cáncer pulmonar ha surgido un instrumento nuevo, que posiblemente sea útil y es la tomografía computarizada (CT) espiral o helicoidal de tórax, de cortes delgados, sin medio de contraste y de dosis baja. Con la variante espiral de dicha técnica se exploró solamente parénquima de pulmón, ello ahorró el empleo de medio de contraste intravenoso y no fue necesario que el médico estuviera presente en el estudio. La técnica por lo común se hizo con rapidez (en el lapso de una respiración) e incluyó dosis pequeñas de radiación. Sin embargo, no se han precisado los beneficios de la identificación con el método mencionado. En el *International Early Lung Cancer Action Project* (I-ECLAP) se sometió a identificación a 31 567 sujetos asintomáticos expuestos a un gran peligro de presentar cáncer pulmonar ( $\geq 60$  años con el antecedente de haber fumado como mínimo 10 cajetillas-año) utilizando una CT inicial de dosis baja e identificación anual practicada en 27 456 participantes del estudio. En 535 participantes se detectaron lesiones sospechosas que obligaron a la toma de material de biopsia. Se hizo el diagnóstico de cáncer pulmonar en 484 participantes; en 405 en la basal; en 74 con estudios de identificación ulteriores y en cinco participantes, por los síntomas que aparecieron entre una y otra visitas anuales. De los 484 participantes en quienes se hizo el diagnóstico de cáncer pulmonar, 412 (85%) estaban en el estadio clínico I con un índice calculado de supervivencia a 10 años de 88%, independientemente del tratamiento, y 92% entre 302 participantes que se sometieron a resección en los primeros 30 días de corroborado el diagnóstico. En una segunda investigación se aleatorizaron 1 276 pacientes para ser sometidos a CT de dosis baja como forma de identificación, y 1 196 para la práctica de una radiografía basal de tórax seguida por examen médico anual. En la vigilancia que duró tres años, el estudio identificó una tendencia a que se diagnosticaran más pacientes en el estadio I de cáncer pulmonar en el componente de CT de dosis baja, sin diferencia en el número de pacientes diagnosticados con cáncer pulmonar avanzado o fallecimiento por esa causa. Se necesitan datos más maduros de todas las investigaciones para decidir si la detección temprana disminuye los índices de mortalidad de cáncer pulmonar.

Un gran problema que afrontan los partidarios de identificación por CT es el índice elevado de resultados positivos falsos; en la identificación inicial de poblaciones expuestas a peligro, las cifras de resultados positivos falsos variaron de 10 a 20%, pero pueden llegar a 50%, según

la región geográfica. Los valores predictivos positivos variaron de 2.8 a 11.6%; los resultados positivos falsos tienen una trascendencia enorme en sujetos, y se debe a los gastos y al peligro de nuevas valoraciones y estrés emocional innecesarios. El número de resultados positivos falsos y de valores predictivos positivos mejoró un poco en los estudios de vigilancia anuales con CT, pero todavía queda mucho por hacer en este sentido rumbo a la mejoría. Con base en los datos existentes, al parecer los nódulos  $< 0.5$  mm tienen poca probabilidad de ser cancerosos, y los que tienen 5 a 10 mm de diámetro (25-40% de nódulos no calcificados detectados) tienen significación incierta. El manejo de los pacientes de este estudio por lo común incluyó la práctica seriada de CT durante lapsos duraderos para identificar si los nódulos crecían, intentos de aspiración con aguja fina o extirpación quirúrgica (fig. 89-3).

Están en marcha dos estudios más de detección temprana, el llamado *National Lung Cancer Screening Trial* (NLST), comparación prospectiva de CT con técnica espiral y radiografías habituales de tórax en 50 000 fumadores activos o ex fumadores, y un estudio similar en Europa en que se compara la técnica de CT con las normas asistenciales en personas con el antecedente de tabaquismo desenfrenado. Mientras no se cuenta con los datos de los estudios mencionados y otros más que sean maduros, no podemos recomendar en ningún grupo de peligro, que se haga la identificación sistemática por medio de CT, del cáncer pulmonar. En el caso de pacientes que desean ser sometidos a métodos de detección temprana es necesario que los médicos comenten con ellos los beneficios y riesgos posibles de tal procedimiento. Se pueden identificar cánceres de pulmón, pero los pacientes están en peligro de una exposición más intensa a radiación y resultados positivos falsos; esta última situación puede ocasionar la práctica de múltiples CT de vigilancia y tal vez métodos que incluyan penetración corporal, a lo cual se pueden sumar gastos, ansiedad y mayores índices de morbilidad y mortalidad. No se cuenta con datos de estudios de identificación de cáncer pulmonar en personas que nunca fumaron.

#### CUADRO CLÍNICO

Más de la mitad de todos los enfermos a quienes se diagnostica cáncer de pulmón se presenta en fase avanzada al momento de diagnóstico. La

**CUADRO 89-3** Signos y síntomas iniciales del cáncer de pulmón

Síntomas y signos	Límites de frecuencia
Tos	8–75%
Adelgazamiento	0–68%
Disnea	3–60%
Dolor torácico	20–49%
Hemoptisis	6–35%
Dolor óseo	6–25%
Hipocratismo digital	0–20%
Fiebre	0–20%
Debilidad	0–10%
SVCO	0–4%
Disfagia	0–2%
Sibilancias y estridores	0–2%

**Abreviatura:** SVCO, obstrucción de vena cava superior.

**Fuente:** Reproducido con autorización de MA Beckles et al. Chest 123:97, 2003.

mayor parte de ellos tiene un cuadro inicial que comprende signos, síntomas y anormalidades de laboratorio que pueden atribuirse a la lesión primaria, a la proliferación local del tumor, a invasión y obstrucción de estructuras vecinas, la proliferación en sitios metastásicos distantes o algún síndrome paraneoplásico (cuadros 89-3 y 89-4). El paciente prototípico de cáncer pulmonar es un fumador activo o ex fumador de cualquier género, por lo común en el séptimo decenio de la vida. El antecedente de tos crónica con hemoptisis o sin ella en un fumador activo o que lo fue y que tiene enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), de 40 años o más debe ser justificación para emprender una investigación minuciosa en busca de cáncer de pulmón incluso si las radiografías de tórax tienen imágenes normales. La neumonía persistente sin signos generales que no mejora con ciclos repetidos de antibióticos también debe ser motivo para emprender una valoración en busca de la causa primaria oculta.

El cáncer de pulmón que aparece en una persona que nunca ha fumado es más común en mujeres y personas del este asiático. Los pacientes de ese tipo tienden a ser más jóvenes que sus equivalentes fumadores al momento del diagnóstico. En los que nunca han fumado el cuadro inicial de cáncer pulmonar tiende a ser el mismo que tienen los fumadores actuales y los ex fumadores.

**CUADRO 89-4** Cuadro clínico que sugiere enfermedad metastásica

Manifestaciones identificadas en la anamnesis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• De tipo constitucional: adelgazamiento mayor de 4.5 kg</li> <li>• Musculoesqueléticas: dolor esquelético focal</li> <li>• Sistema nervioso: cefaleas, síncope, convulsiones, debilidad de extremidades, cambios recientes en el estado psíquico</li> </ul>
Signos detectados en la exploración física	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfadenopatía (diámetro &gt;1 cm)</li> <li>• Ronquera y síndrome de vena cava superior</li> <li>• Dolor a la palpación en huesos</li> <li>• Hepatomegalia (franja infracostal &gt;13 cm)</li> <li>• Signos neurológicos focales, papiledema</li> <li>• Masas de tejidos blandos</li> </ul>
Pruebas de laboratorio sistemáticas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematócrito: &lt;40% en varones y &lt;35% en mujeres</li> <li>• Concentraciones elevadas de fosfatasa alcalina, GGT, SGOT y calcio</li> </ul>

**Abreviaturas:** GGT, gamma-glutamilttransferasa; SGOT, transaminasa glutámica oxalacética en suero.

**Fuente:** Reproducido con autorización de GA Silvestri et al. Chest 123(1 Suppl):147S, 2003.

El cuadro inicial en enfermos con una neoplasia central o endobronquial primaria puede incluir tos, hemoptisis, sibilancias, estridor, disnea o neumonitis posobstructiva. La proliferación periférica del tumor primario puede ocasionar dolor por afectación de la pleura o de la pared torácica, disnea de origen restrictivo y síntomas de un absceso pulmonar que es consecuencia de la cavitación por el tumor. La propagación regional del tumor en el tórax (por crecimiento contiguo o por metástasis a ganglios linfáticos regionales) puede ocasionar obstrucción de la tráquea, compresión del esófago y aparición de disfagia; parálisis del nervio laríngeo recurrente con ronquera; parálisis del nervio frénico con elevación de un hemidiafragma, y disnea y parálisis del nervio simpático con síndrome de Horner (enoftalmos, ptosis, miosis y anhidrosis). Los derrames pleurales de origen canceroso pueden ocasionar dolor o disnea. Los síndromes de Pancoast (o tumor en el surco superior) son consecuencia de la extensión local de una neoplasia que prolifera en el vértice del pulmón y que afecta el octavo nervio cervical y el primero y el segundo nervios intercostales, con dolor del hombro que de manera característica se irradia en la distribución cubital del brazo, a menudo con destrucción radiográfica de la primera y segunda costillas. A menudo coexisten los síndromes de Horner y de Pancoast. Otros problemas de la diseminación regional comprenden la aparición del síndrome de vena cava superior, por obstrucción vascular; extensión de la neoplasia al pericardio y al corazón, y como consecuencia, taponamiento, arritmia o insuficiencia cardíaca; obstrucción linfática con derrame pleural resultante y propagación linfangítica a través de los pulmones, con hipoxemia y disnea. Además, el cáncer de pulmón puede diseminarse por vía transbronquial y generar la proliferación de la neoplasia en múltiples superficies alveolares con deterioro del intercambio de gases, insuficiencia respiratoria, disnea, hipoxemia y producción de esputo. Entre los síntomas de orden general pueden estar anorexia, pérdida de peso, debilidad, fiebre y sudores nocturnos. A pesar de que los síntomas duran muy poco, los parámetros mencionados no permiten diferenciar con nitidez entre SCLC y NSCLC o incluso de neoplasias metastásicas que llegan a los pulmones.

En estudios de necropsia se detectan metástasis extratorácicas en más de 50% de los sujetos con carcinoma epidermoide; en 80% de los pacientes con adenocarcinoma y carcinoma macrocítico y en >95% de los sujetos con SCLC. El cuadro inicial de 33% de los pacientes, en promedio, incluye síntomas que son consecuencia de metástasis a distancia. Las metástasis de cáncer pulmonar pueden aparecer prácticamente en cualquier órgano o sistema y es precisamente el sitio en que están asentadas el que rige en gran medida la aparición de otros síntomas. Los individuos con metástasis en el cerebro pueden tener como manifestaciones iniciales, cefaleas, náusea y vómito o déficit neurológico. Los pacientes con metástasis en huesos pueden tener como cuadro inicial dolor, fracturas patológicas o compresión medular; este último cuadro también puede identificarse junto con las metástasis epidurales. Los sujetos con invasión de la médula ósea pueden tener como signos iniciales citopenias o leucoeritroblastosis. Los que tienen metástasis en el hígado pueden tener en un principio hepatomegalia, dolor en el cuadrante superior derecho, anorexia y pérdida de peso. Rara vez hay disfunción del hígado u obstrucción de vías biliares. Las metástasis en suprarrenales son frecuentes, aunque pocas veces causan dolor o insuficiencia de dichas glándulas salvo que la masa neoplásica sea grande.

Los síndromes paraneoplásicos son frecuentes en individuos con cáncer pulmonar, en particular los que tienen SCLC, y dicho síndrome puede constituir la manifestación inicial o el primer signo de recidiva. Además, los síndromes paraneoplásicos pueden remedar enfermedad metastásica y si no se les detecta, se emprenden medidas paliativas inapropiadas y no las curativas. A menudo el síndrome paraneoplásico es aliviado por el tratamiento satisfactorio del tumor. En algunos casos se identifica la fisiopatología del síndrome paraneoplásico, en particular cuando la masa tumoral secreta una hormona con actividad biológica. Sin embargo, en muchos casos se desconoce la fisiopa-



tología. Las manifestaciones de orden general como anorexia, caquexia, pérdida de peso (en 30% de los pacientes), fiebre e inmunodepresión corresponden a síndromes paraneoplásicos de origen desconocido o cuando menos indefinido. Se considera a la pérdida ponderal mayor de 10% del peso corporal total como un signo de mal pronóstico. En 12% de los pacientes se identifican síndromes endocrinos; la hipercalcemia es consecuencia de la producción ectópica de hormona paratiroidea (PTH, *parathyroid hormone*) o con mayor frecuencia, el péptido relacionado con PTH, constituye la complicación metabólica más frecuente y letal de tal cáncer, y aparece más bien con los carcinomas epidermoides del pulmón. Los síntomas incluyen náusea, vómito, dolor abdominal, estreñimiento, poliuria, sed y alteraciones del estado psíquico.

La hiponatremia puede ser causada por el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH, *inappropriate secretion of antidiuretic hormone*) o posiblemente por el péptido natriurético auricular (ANP, *atrial natriuretic peptide*). El SIADH se resuelve en un lapso de una a cuatro semanas de haber emprendido la quimioterapia en la mayor parte de los pacientes. En ese lapso por lo común se puede controlar el sodio sérico y conservarlo por arriba de 128 meq/L por medio de restricción de líquidos. La demeclociclina puede ser un complemento útil si no es suficiente la sola restricción de líquidos. Como aspecto destacable, en individuos con ANP ectópico la hiponatremia puede empeorar si no aumenta de manera simultánea la ingestión de sodio. Sobre tal base, si la hiponatremia no mejora o si empeora después de tres a cuatro días de restricción adecuada de líquidos, habrá que medir las concentraciones plasmáticas de ANP para identificar el síndrome causante.

La secreción ectópica de ACTH por parte de SCLC y carcinoides pulmonares suele originar más perturbaciones de electrolitos, en particular hipopotasemia, y no los cambios de la complejidad corporal que surgen en el síndrome de Cushing, proveniente de un adenoma hipofisario. La administración de fármacos habituales como la metirapona y el cetocanazol no es lo suficientemente eficaz por las concentraciones extraordinariamente elevadas de cortisol. La estrategia más eficaz para tratar el síndrome de Cushing es la erradicación eficaz de SCLC oculto. En casos extremos cabe pensar en la extirpación de ambas suprarrenales.

Los síndromes esqueléticos y del tejido conjuntivo incluyen hipocratismo digital en 30% de los casos (por lo regular NSCLC), y osteoartropatía primaria hipertrófica, en 1 a 10% de los casos (por lo regular adenocarcinomas). Los pacientes pueden presentar periostitis, que causa dolor espontáneo y a la palpación, e hinchazón en los huesos afectados, y positividad en un gammagrama óseo. Solamente en 1% de los pacientes surgen síndromes neurológicos-miopáticos, pero son impresionantes, y entre ellos se cuenta el síndrome miasténico de Eaton-Lambert y la ceguera retiniana con SCLC, en tanto que en todos los tipos de cáncer pulmonar se identifican neuropatías periféricas, degeneración cerebelosa subaguda, degeneración cortical y polimiositis. Muchos de los cuadros patológicos anteriores son causados por respuestas autoinmunitarias como la aparición de anticuerpos contra conductos de sodio regulados por voltaje, en el síndrome de Eaton-Lambert. El cuadro inicial en los pacientes de este tipo incluye debilidad de músculos proximales, por lo común en las extremidades pélvicas, a veces disfunción del sistema autónomo y en raras ocasiones síntomas de pares craneales o afectación de los músculos bulbares o de la respiración. A menudo se observa hiporreflexia tendinosa profunda. A diferencia de los sujetos con miastenia grave, con los esfuerzos seriados mejora la potencia muscular. Algunos individuos que reaccionan a los antineoplásicos mostrarán resolución de las anormalidades neurológicas. De este modo, la quimioterapia constituye el tratamiento inicial de primera línea. La encefalomiелitis paraneoplásica, y neuropatías sensitivas, degeneración cerebelosa, encefalitis límbica y encefalitis del tronco encefálico aparecen en el SCLC, junto con diversos anticuerpos antineuronales como anti-Hu, anti-CRMP5 y ANNA-3. La degeneración cerebelosa paraneoplásica también puede relacionarse con autoanticuerpos anti-Hu, anti-Yo o de conductos de sodio tipo P/Q. En 1 a 8% de los pacientes aparecen trastornos de la coagulación, trombosis u otros cuadros hematológicos y comprenden tromboflebitis venosa migratoria (síndrome de Trousseau), endocarditis trombótica no bacteriana (marántica) con émbolos arteriales, y coagulación intravascular diseminada con hemorragia, anemia, granulocitosis y leucoeritroblastosis. Los cuadros trombóticos que complican el cáncer por lo común conllevan un mal pronóstico. Pocas veces surgen manifestaciones cutáneas como la der-

matomiositis y la acantosis nigricans (1%) porque son las manifestaciones del síndrome nefrótico y de la glomerulonefritis en riñones ( $\leq 1\%$ ).

## DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER PULMONAR

Se necesita obtener muestras de tejido para confirmar el diagnóstico en toda persona en quien se sospeche cáncer pulmonar. El tejido neoplásico se puede obtener por medio de técnicas con mínima penetración corporal como sería la toma de material bronquial o transbronquial durante fibrobroncoscopia, por aspiración con aguja fina (FNA, *fine-needle aspiration*), o biopsia percutánea con orientación imagenológica o por medio de la obtención de tejido guiada por ecografía endobronquial (EBUS, *endobronchial ultrasound*). Con base en el sitio, la obtención de un fragmento de ganglio linfático puede hacerse por medio de biopsia transeofágica con orientación ecográfica endoscópica (EUS, *endoscopic ultrasound*), EBUS o toma a ciegas de material de biopsia. En individuos que tienen ganglios linfáticos palpables, se puede utilizar FNA. En pacientes en quienes se sospecha la presencia de metástasis se puede confirmar el diagnóstico por medio de la obtención percutánea de material proveniente de la tumoración de tejido blando, para biopsia; de lesiones líticas óseas, de lesiones de médula ósea, pleura o hígado o un bloque adecuado de células obtenido de un derrame neoplásico. Si se sospecha este último tipo de derrame, si la toracocentesis inicial es negativa, se recomienda repetirla. La mayor parte de los derrames pleurales es causada por cánceres en particular si son exudativos o sanguinolentos, pero algunos pueden ser paraneumónicos. En tal caso habrá que pensar en un posible tratamiento curativo.

El índice de confirmación diagnóstica de cualquier biopsia depende de algunos factores como son: localización (acceso fácil) del tumor; tamaño y tipo de la masa tumoral, y aspectos técnicos del método diagnóstico como serían la experiencia del broncoscopista y del patólogo. En términos generales, por medio de examen broncoscópico se pueden diagnosticar con mayor facilidad las lesiones centrales como los carcinomas epidermoides, los microcíticos o las lesiones endobronquiales como los tumores carcinoides, en tanto que es mejor utilizar FNA transtorácica en el caso de lesiones periféricas como los adenocarcinomas y los carcinomas macrocíticos. La exactitud diagnóstica de SCLC en comparación con NSCLC en casi todas las muestras es excelente, aunque disminuye en los subtipos de NSCLC.

Las muestras obtenidas por broncoscopia comprenden las que utilizan cepillo o lavado bronquial, lavado bronquioalveolar y FNA transbronquial. De todas ellas las de FNA transbronquial siempre demuestran la máxima sensibilidad, rebasadas solamente por la combinación de muestras broncoscópicas. La sensibilidad total con el uso combinado de métodos broncoscópicos es de 80%, en promedio, y junto con la biopsia de tejido, el índice de confirmación diagnóstica aumenta a 85 a 90%. A semejanza de las muestras transbronquiales obtenidas por FNA, las muestras transtorácicas con la misma técnica también son muy satisfactorias y en 70 a 95% de los casos permiten el diagnóstico con ese material. La sensibilidad alcanza su máximo en el caso de lesiones y tumores periféricos de mayor tamaño. En términos generales, las muestras obtenidas por FNA, sean las de tipo transbronquial, transtorácico o con guía ecográfica endoscópica, son mejores que los demás tipos. Ello se debe más bien al porcentaje mayor de células tumorales, con menos factores de confusión como serían la inflamación que disimula la lesión real y células no neoplásicas reactivas. Para una clasificación histopatológica más precisa, para el análisis de mutaciones o con fines de investigación, se harán intentos razonables (p. ej., la obtención de tejido con aguja gruesa para biopsia), para obtener más tejido del que se tendría en una muestra habitual de citología obtenida por FNA.

El estudio citológico de esputo es una técnica barata y que no implica penetración corporal, pero tiene un menor índice de confirmación diagnóstica que otros tipos de muestras, ante la deficiente conservación de las células y más variabilidad para obtener una muestra de buena calidad. El índice diagnóstico de los estudios citológicos de esputo alcanza su máximo en neoplasias de mayor volumen y de situación central como los carcinomas epidermoides y los carcinomas microcíticos. La especificidad de la citología de esputo, en promedio, se acerca a 100%, aunque su sensibilidad por lo regular es menor de 70%. La precisión de los datos de la citología de esputo mejora con un mayor número de muestras analizadas. En consecuencia, se recomienda analizar como mínimo tres muestras de esputo.

**ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN**

La estadificación del cáncer mencionado incluye dos partes: en primer lugar, identificación del sitio del tumor y posibles sitios de metástasis (estadificación anatómica), y en segundo lugar, valoración de la capacidad del enfermo para soportar varios tratamientos antineoplásicos (estadificación fisiológica). En todos los individuos con cáncer de pulmón se hará anamnesis y exploración física completas, y valoración de otros problemas médicos, e identificación del estado funcional y del antecedente de adelgazamiento. La línea divisoria más notable es la trazada entre los pacientes que son candidatos para resección quirúrgica y los que son inoperables pero que se beneficiarán con quimioterapia, radioterapia o ambos métodos. La estadificación que toma en consideración la posibilidad de que el paciente soporte la resección quirúrgica se aplica principalmente a NSCLC.

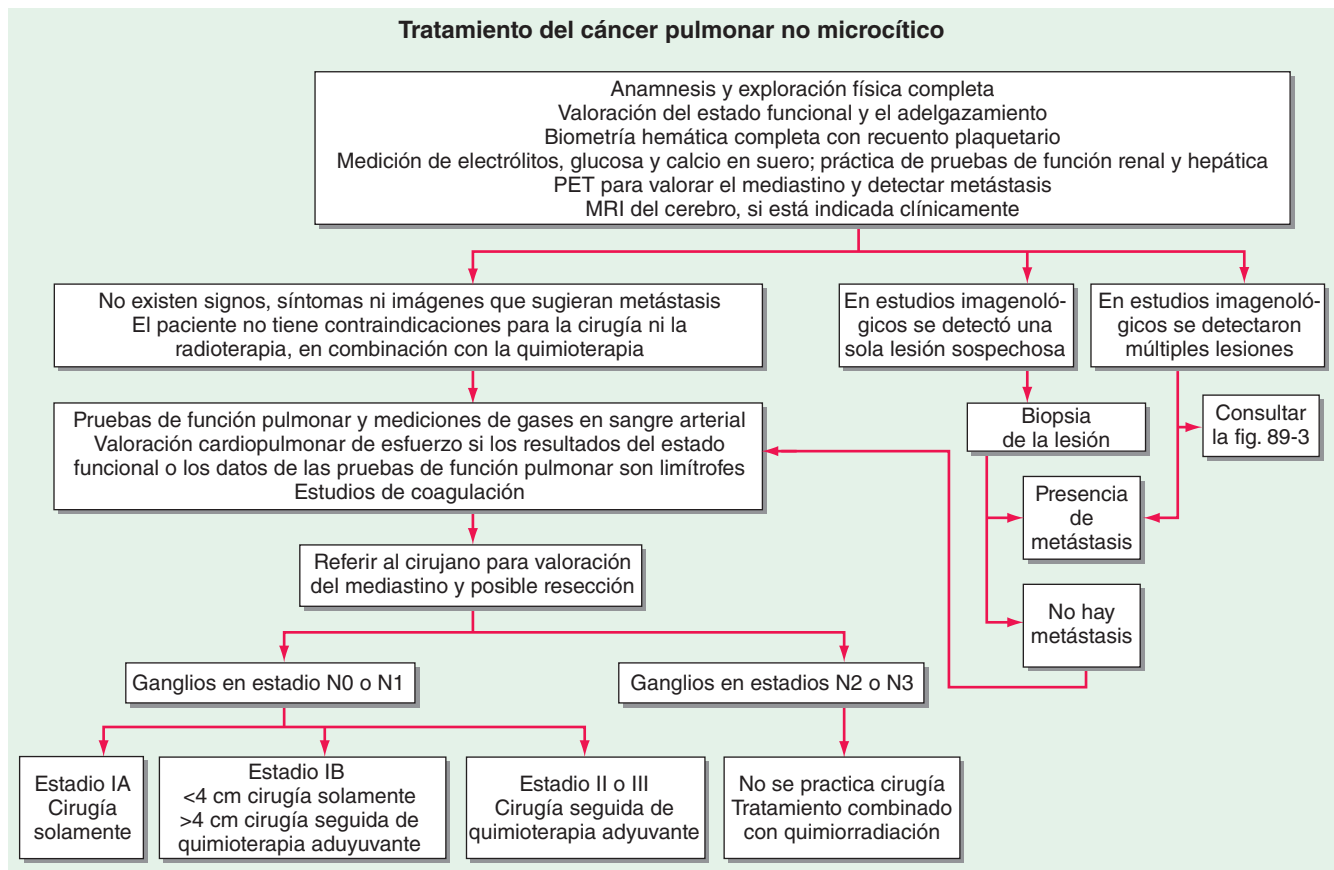
**ESTADIFICACIÓN ANATÓMICA DE INDIVIDUOS CON CÁNCER DE PULMÓN**

La estadificación precisa de sujetos con NSCLC es esencial para seleccionar el tratamiento apropiado para personas con neoplasias extirpables y ahorrar métodos quirúrgicos innecesarios en pacientes con enfermedad avanzada (fig. 89-4). A toda persona con NSCLC se practicarán en el comienzo estudios radiográficos que incluyen CT, tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) o de preferencia CT-PET. Con PET se intenta identificar sitios de cáncer con base en el metabolismo de la glucosa, al medir la captación de fluorodesoxiglucosa F18. Las células en fase de división rápida y posiblemente las de los tumores de pulmón captarán en forma preferente <sup>18</sup>F-FDG y tendrán un aspecto de “zonas calientes”. Hasta la fecha, la PET se ha utilizado más bien para la estadificación y la detección de metástasis en cánceres pulmonares y para la identificación de nódulos >15 mm de diámetro. La combinación de <sup>18</sup>F-FDG y PET-CT mejora la precisión de la estadificación en casos de NSCLC en comparación con la correlación visual de PET y CT, o de uno u otro estudio solo. Se ha demostrado que la combinación de CT-PET es mejor para identificar ganglios mediastínicos patológicamente agrandados y metástasis extratorácicas. El valor

estandarizado de captación (SUV, *standardized uptake value*) >2.5 en la PET debe despertar una fuerte sospecha de cáncer. Resultados negativos falsos se observan en la diabetes, en lesiones <8 mm, en tumores de crecimiento lento y en infecciones coexistentes como tuberculosis. Los resultados positivos falsos surgen en caso de infecciones y enfermedades granulomatosas. Por todo lo expuesto, nunca se utilizará la PET sola para diagnosticar cáncer pulmonar, afectación mediastínica o metástasis. Para la confirmación se necesita biopsia hística. En el caso de metástasis cerebrales, el método más eficaz es la imagen por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) y puede ser también útil en circunstancias escogidas como tumores en el surco superior para descartar afectación del plexo braquial, pero, en términos generales, no tiene gran utilidad en la estadificación de NSCLC.

En personas con NSCLC, existen grandes contraindicaciones para la posible resección curativa y son: metástasis extratorácicas; síndrome de vena cava superior; parálisis de cuerdas vocales y en muchos casos del nervio frénico; derrame neoplásico; taponamiento cardiaco; tumor a una distancia no mayor de 2 cm de la carina (que podría curarse con quimiorradioterapia); metástasis en el pulmón contrario; metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares; metástasis a ganglios mediastínicos contralaterales (que podrían curarse con quimiorradioterapia), y afectación de la arteria pulmonar. En situaciones en las cuales se establecería una diferencia en el tratamiento, los datos gammagráficos anormales necesitan confirmación histológica del cáncer, de tal forma que no se priva a los pacientes de someterse a una operación que pudiera ser curativa.

El mejor elemento de predicción de enfermedad metastásica siguen siendo los datos de la anamnesis y la exploración física cuidadosas. Si los signos, los síntomas o los hallazgos de la exploración física sugieren la presencia de cáncer, habrá que emprender estudios imagenológicos seriados, y comenzar con el más apropiado. Si son negativos los hallazgos de la valoración clínica, no serán necesarios los estudios más allá de CT-PET y se considerará como completa la búsqueda de metástasis. Un aspecto más controvertido es la forma en que el médico debe valorar a los pacientes que tienen enfermedad en estadio III corroborada. En ellos existe la mayor posibilidad de que tengan metástasis ocultas asintomáticas, y por esa razón, los lineamientos actuales recomiendan una valora-



**Figura 89-4** Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento del cáncer pulmonar no microcítico.

ción imagenológica más extensa que incluya imágenes cerebrales con CT o MRI. Después de descartar la existencia de metástasis a distancia habrá que valorar el estado de ganglios linfáticos con una combinación de estudios radiográficos, técnicas con penetración corporal mínima, o ambos como las mencionadas en párrafos anteriores, a las que se podrán agregar o no técnicas de penetración corporal como la mediastinoscopia, la mediastinotomía, la toracoscopia y la toracotomía. Se sabe que 25 a 50% de los pacientes con NSCLC diagnosticado, tendrá metástasis en ganglios mediastínicos al momento del diagnóstico. Se recomienda obtención de muestras de dichos ganglios en todos los individuos con linfadenomegalia detectada por CT o PET y en pacientes con grandes neoplasias, o tumores que ocupan el tercio interno del pulmón. Es importante la magnitud de la afectación de ganglios mediastínicos para seleccionar la estrategia terapéutica más apropiada: resección quirúrgica seguida de quimioterapia adyuvante en combinación con la sola quimiorradioterapia combinada (véase adelante). Se cuenta ya con una nomenclatura estándar para señalar el sitio de los ganglios afectados en caso de cáncer de pulmón (fig. 89-5).

Son escasos los datos del empleo de la combinación CT-PET en la estadificación de sujetos con SCLC (fig. 89-6). Entre las recomendaciones en este sentido están la práctica de CT de tórax y abdomen (por la gran frecuencia de afectación de hígado y suprarrenales); MRI del cerebro (con datos positivos en 10% de sujetos asintomáticos) y gammagrafía (óseo) con radionúclidos si los síntomas o los signos sugieren ataque neoplásico de tales zonas. Rara vez se practican biopsias y aspiración de médula ósea por la pequeña incidencia de metástasis aisladas en esa

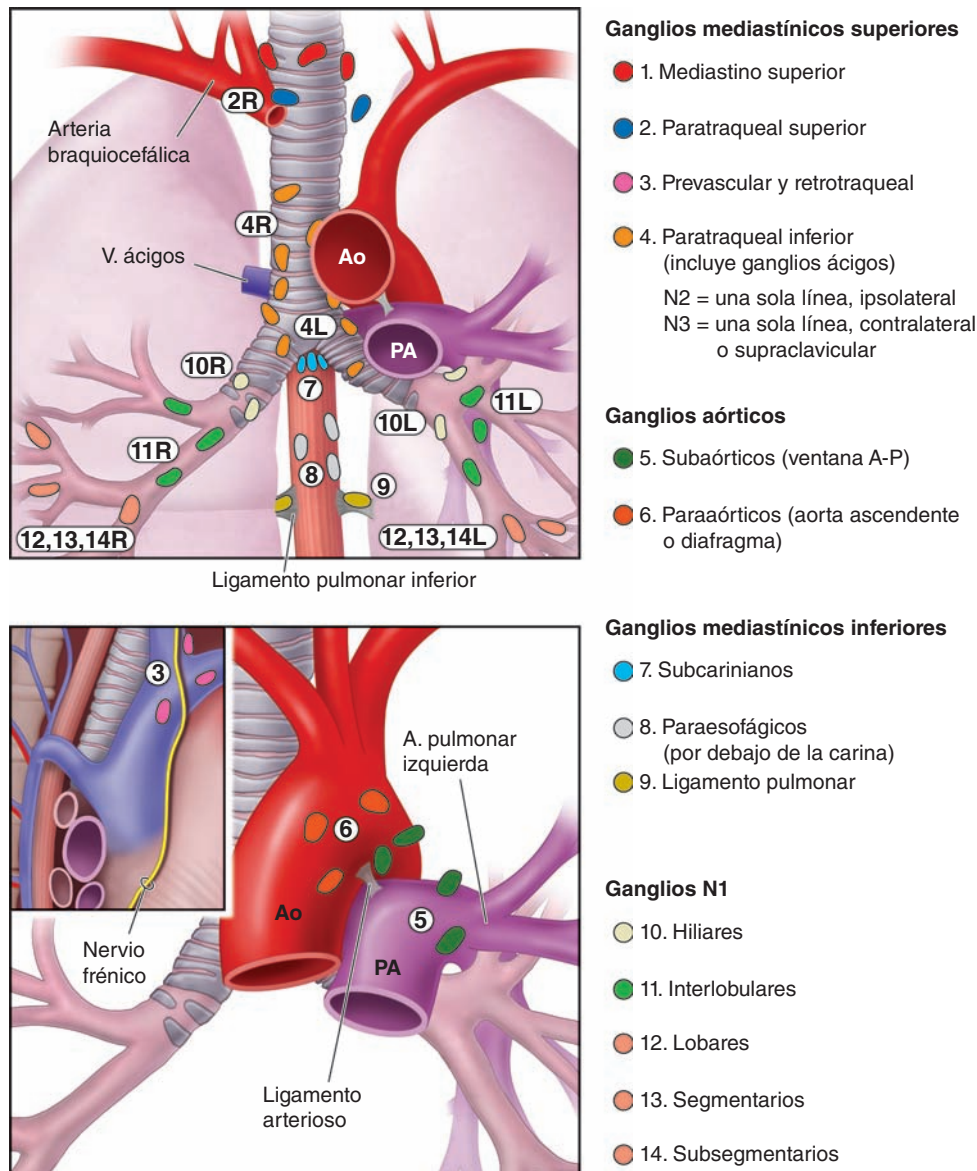
zona de los huesos. Se puede obtener la confirmación de que existen enfermedad metastásica, nódulos pulmonares ipsolaterales o contralaterales o metástasis extramediastínicas, con las mismas modalidades recomendadas en párrafos anteriores, para enfermos de NSCLC.

Si el paciente tiene signos o síntomas de compresión medular (dolor, debilidad, parálisis, retención de orina) habrá que practicar CT o MRI de la columna y métodos citológicos de líquido cefalorraquídeo. Si en los estudios imagenológicos se detectan metástasis habrá que consultar a un neurocirujano para que señale si es posible la resección quirúrgica paliativa, a un radiólogo-oncólogo, para que indique la utilidad de la radioterapia paliativa en el sitio de compresión, o recurrir a ambos especialistas. Si en cualquier momento surgen signos o síntomas de leptomenigitis en el sujeto con cáncer de pulmón, se practicará MRI del cerebro y médula espinal, así como punción raquídea para detectar células cancerosas; si estas últimas no aparecen en el líquido cefalorraquídeo, habrá que pensar en repetir tal estudio. No existe un tratamiento aprobado para tratar la enfermedad leptomenígea.

## ■ SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER NO MICROCÍTICO

El TNM *International Staging System* aporta información pronóstica útil y se utiliza para definir los estadios en que están los pacientes con NSCLC. Se combinan las variables T (tamaño del tumor), N (afectación de ganglios regionales) y M (presencia o ausencia de metástasis a distancia), para formar grupos de estadificación (cuadro 89-5). El antiguo sistema de estadificación basado en metástasis ganglionares del tumor (TNM) para el cáncer pulmonar (sexta edición), fue elaborado a partir

de una base de datos relativamente pequeña de sujetos de una sola institución. En 1999, la *International Association for the Study of Lung Cancer* emprendió el proyecto de estadificación para el cáncer pulmonar y reunió datos de más de 68 000 pacientes de 46 fuentes en más de 19 países para crear el nuevo sistema TNM (séptima edición) que comenzó a utilizarse en 2010. Como se puede advertir en los cuadros 89-5 y 89-6, la diferencia principal entre la sexta y la séptima ediciones, reside en la clasificación T; los tumores T1 se dividen en los que tienen  $\leq 2$  cm de tamaño, dado que se observó que los pacientes con tal característica tenían un mejor pronóstico en comparación con los que tenían neoplasias  $>2$  cm pero  $\leq 3$  cm. Los tumores T2 se dividen en los que tienen  $>3$  cm pero  $\leq 5$  cm y los que tienen  $>5$  cm pero  $\leq 7$  cm. Los tumores T3 tienen  $>7$  cm. Los de la categoría T4 comprenden los que muestran nódulos adicionales en el mismo lóbulo pulmonar o aquellos que se acompañan de derrame neoplásico. No se han hecho cambios en la clasificación actual de afectación de ganglios linfáticos (N). Las personas con metástasis pueden clasificarse en M1a, derrame pleural o pericárdico canceroso, nódulos en pleura o en el pulmón contralateral o M1b, metástasis a distancia (p. ej., en huesos, hígado, suprarrenales o cerebro). Con base en los datos comentados en promedio 33% de los pacientes tiene enfermedad localizada que puede ser sometida a intentos curativos (cirugía o radioterapia); 33% tiene enfermedad local o regional en la que se puede o no intentar algún método curativo y el restante 33% tiene enfermedad metastásica al momento del diagnóstico.



### Ganglios mediastínicos superiores

- 1. Mediastino superior
  - 2. Paratraqueal superior
  - 3. Prevascular y retrotraqueal
  - 4. Paratraqueal inferior (incluye ganglios áxicos)
- N2 = una sola línea, ipsilateral  
N3 = una sola línea, contralateral o supraclavicular

### Ganglios aórticos

- 5. Subaórticos (ventana A-P)
- 6. Paraaórticos (aorta ascendente o diafragma)

### Ganglios mediastínicos inferiores

- 7. Subcarinianos
- 8. Paraesofágicos (por debajo de la carina)
- 9. Ligamento pulmonar

### Ganglios N1

- 10. Hiliares
- 11. Interlobulares
- 12. Lobares
- 13. Segmentarios
- 14. Subsegmentarios

Figura 89-5 Estaciones de ganglios linfáticos en la estadificación del cáncer pulmonar no microcítico.



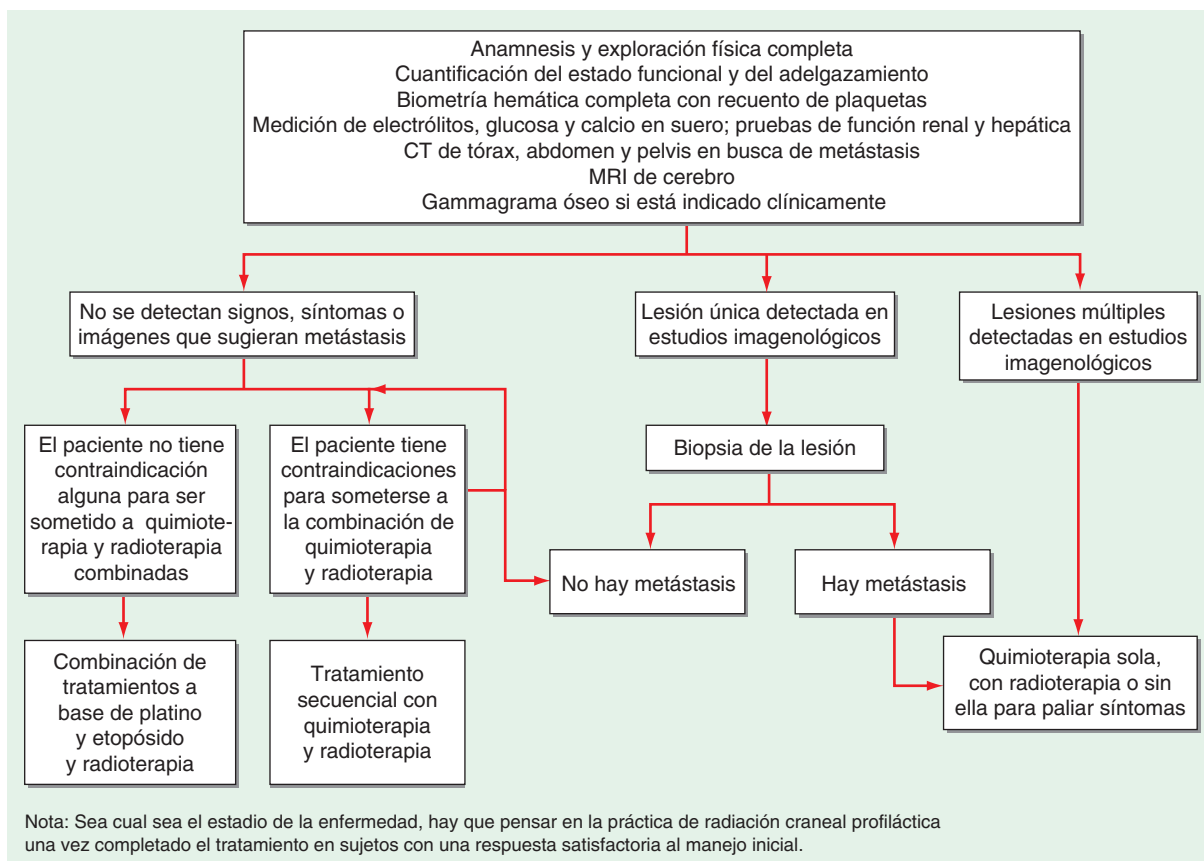


Figura 89-6 Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento del cáncer pulmonar microcítico.

CUADRO 89-5 Comparación de la sexta y la séptima edición del sistema de estadificación TNM para el cáncer pulmonar no microcítico

	Sexta edición	Séptima edición
<b>Tumor (T)</b>		
T1	Tumor con diámetro $\leq 3$ cm sin invasión, en un sitio más proximal que el bronquio lobar	Tumor con diámetro $\leq 2$ cm, rodeado del pulmón o de pleura visceral, sin invasión en sentido más proximal que el bronquio lobar
T1a		Tumor con diámetro $\leq 2$ cm
T1b		Tumor $> 2$ cm pero con diámetro $\leq 3$ cm
T2	Tumor con diámetro $> 3$ cm o tumor de cualquier tamaño con algunas de las características siguientes: Invasión de la pleura visceral Atelectasia de casi todo el pulmón Extensión proximal, 2 cm desde la carina	Tumor $> 3$ cm pero $\leq 7$ cm con cualesquiera de las características siguientes: Afecta el bronquio principal, $\geq 2$ cm en sentido distal a la carina Invade la pleura visceral Se acompaña de atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar, pero que no abarca todo el pulmón
T2a		Tumor $> 3$ cm pero con diámetro $\leq 5$ cm
T2b		Tumor $> 5$ cm pero con diámetro $\leq 7$ cm
T3	Tumor de cualquier tamaño que invade cualesquiera de las estructuras siguientes: pared torácica, diafragma, pleura mediastínica, pericardio parietal Tumor $< 2$ cm en sentido distal a la carina	Tumor $> 7$ cm o que invade directamente a las siguientes estructuras: pared de tórax (incluye tumores del surco superior), nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal Tumor $< 2$ cm en sentido distal a la carina pero sin afectación de la misma Tumor que se acompaña de atelectasia o neumonitis obstructiva de todo el pulmón Nódulos tumorales separados en el mismo lóbulo
T4	Tumor de cualquier magnitud que invade cualesquiera de las estructuras siguientes: mediastino, corazón o grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpo de vértebras, carina Tumor con derrame neoplásico pleural o pericárdico Nódulos tumorales separados en el mismo lóbulo	Tumor de cualquier tamaño que invade cualesquiera de las estructuras siguientes: mediastino, corazón o grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral, carina Nódulos tumorales separados en un lóbulo ipsolateral diferente

**CUADRO 89-5** Comparación de la sexta y la séptima edición del sistema de estadificación TNM para el cáncer pulmonar no microcítico (*Continuación*)

Ganglios (N) ( <i>Nodes</i> )		
N0	No hay metástasis en ganglios regionales	No hay metástasis en ganglios regionales
N1	Metástasis en ganglios peribronquiales ipsolaterales, hiliares o en ambos sitios	Metástasis en ganglios peribronquiales hiliares del mismo lado y ganglios intrapulmonares que incluyen la afectación por extensión directa
N2	Metástasis en ganglios mediastínicos, subcarínicos o en ambos sitios del mismo lado	Metástasis en ganglios mediastínicos, subcarínicos o en ambos sitios, del mismo lado
N3	Metástasis en ganglios contralaterales, mediastínicos, hiliares contralaterales, escalénicos o supraclaviculares del mismo lado o del lado contrario	Metástasis en ganglios mediastínicos contralaterales, hiliares, escalénicos o supraclaviculares ipsolaterales o contralaterales
Metástasis (M)		
M0	No hay metástasis a distancia	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia (incluye nódulos tumorales en un lóbulo diferente del primario)	Metástasis a distancia
M1a		Nódulos tumorales separados en un lóbulo contralateral Tumor con nódulos pleurales o derrames malignos pleural o pericárdico
M1b		Metástasis a distancia

Fuente: Con autorización de P Goldstraw et al: J Thorac Oncol 2:706, 2007.

### ■ SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER PULMONAR MICROCÍTICO

Este cáncer se puede clasificar en un sistema de dos estadios. Las personas con la enfermedad en estadio limitado (LD, *limited-stage disease*) muestran cáncer circunscrito al hemitórax ipsolateral, el cual se puede abarcar dentro de un acceso de radiación tolerable. De ese modo, pueden ser parte de la enfermedad en ese estadio, los ganglios supraclaviculares contralaterales, el ataque recurrente del nervio laríngeo y la obstrucción de vena cava superior. Los individuos con enfermedad en estadio extenso (ED, *extensive-stage disease*) tienen franca enfermedad metastásica según los datos imagenológicos o de la exploración física. Se

considera que el cáncer pertenece a este estadio si ocasiona taponamiento cardíaco, derrame neoplásico y afectación del parénquima de ambos pulmones, porque es imposible abarcar de manera segura o eficaz los órganos afectados dentro de un solo acceso de radioterapia. Se hace el diagnóstico de enfermedad extensa, en la primera visita, en 60 a 70% de los pacientes.

### ■ ESTADIFICACIÓN FISIOLÓGICA

Los individuos con cáncer de pulmón suelen tener otros cuadros patológicos vinculados con el tabaquismo, que incluyen enfermedades cardiovasculares y EPOC. Para mejorar su estado preoperatorio habrá que eliminar problemas corregibles (como anemia, trastornos de electrolitos y líquidos, infecciones, cardiopatías y arritmias); emprender fisioterapia apropiada de tórax y alentar a los pacientes a que dejen su hábito de fumar. No siempre es posible anticipar si se necesitará una lobectomía o una neumonectomía, hasta el momento de la operación, razón por la cual una estrategia conservadora sería limitar la resección quirúrgica a pacientes que pueden tolerar una neumonectomía. Los individuos con FEV<sub>1</sub> (volumen espiratorio forzado en un segundo) >2 L o >80% de la cifra anticipada, pueden tolerar dicha extirpación y los que tienen FEV<sub>1</sub> >1.5 L cuentan con un reserva adecuada para que se les practique lobectomía. En quienes tienen función pulmonar limítrofe pero que tienen un tumor extirpable, se pueden realizar pruebas de esfuerzo cardiopulmonar como parte de la evaluación fisiológica; tal estrategia permite conocer el consumo máximo de oxígeno (Vo<sub>2</sub>máx), y si es <15 ml/(kg · min) anticipa un riesgo mayor de que surjan complicaciones posoperatorias. Si parece que los enfermos no tolerarán una lobectomía o una neumonectomía, a partir de los datos funcionales de pulmón, podrían ser elegibles para resecciones más limitadas como sería la extirpación cuneiforme o segmentaria anatómica, aunque los métodos en cuestión se acompañan de cifras significativamente mayores de recidiva local y una tendencia a acortar en forma general la supervivencia. Es importante valorar al enfermo para conocer los riesgos cardiovasculares que presenta y para ello usar los lineamientos del *American College of Cardiology* y de la *American Heart Association*. Haber tenido un infarto del miocardio en los últimos 90 días constituye una contraindicación para realizar cirugía torácica, porque 20% de los pacientes morirá por un nuevo infarto. El infarto en los últimos seis meses constituye una contraindicación relativa; otras contraindicaciones mayores incluyen arritmias incontrolables, FEV<sub>1</sub> <1 L; retención de CO<sub>2</sub> (Pco<sub>2</sub> en reposo >45 mmHg), DL<sub>CO</sub> <40% e hipertensión pulmonar grave.

**CUADRO 89-6** Comparación de la supervivencia según estadio entre las ediciones sexta y séptima de la clasificación TNM

Estadio	Sexta edición de TNM	Séptima edición de TNM	Supervivencia a cinco años (%)*
IA	T1N0M0	T1a-T1bN0M0	73
IB	T2N0M0	T2aN0M0	58
IIA	T1N1M0	T1a-T2aN1M0 o T2bN0M0	46
IIB	T2N1M0 o T3N0M0	T2bN1M0 o T3N0M0	36
IIIA	T3N1M0 o T1-3N2M0	T1a-T3N2M0 o T3N1M0 o T4N0-1M0	24
IIIB	Cualquier T N3M0 T4 cualquier N M0	T4N2M0 o T1a-T4N3M0	9
IV	Cualquier T Cualquier N M1	Cualquier T Cualquiera N M1a o M1b	13

\* Supervivencia según normas de la séptima edición.

**TRATAMIENTO** **Cáncer pulmonar no microcítico**

El tratamiento integral de los enfermos de NSCLC se incluye en la figura 89-4.

**TRATAMIENTO DE CARCINOMA OCULTO Y DE CARCINOMA EN ESTADIO 0** Los sujetos con atipias graves en el estudio citológico de esputo están expuestos a un gran riesgo de presentar cáncer de pulmón, que quienes no tienen dicha atipia. En la situación rara en que se identifican en el esputo o en la muestra de lavado bronquial células cancerosas pero la imagen de tórax parece ser normal (estadio tumoral TX), es importante hallar la lesión. Más de 90% de los tumores se pueden localizar por la exploración metódica del árbol bronquial con un fibrobroncoscopio, bajo anestesia general y con una colección de material de diferentes cepillados y fragmentos de biopsia. La resección quirúrgica después de la localización por broncoscopia mejora la supervivencia, en comparación con la situación en que no se da tratamiento. Conviene la vigilancia minuciosa de los pacientes en cuestión, dada la elevada incidencia de segundos cánceres pulmonares primarios (5% por paciente por año).

**NÓDULO PULMONAR SOLITARIO Y OPACIDADES EN “VIDRIO ES-MERILADO” (GGO, GROUND GLASS OPACIFICATION)** Se define al nódulo pulmonar solitario como una zona radiodensa rodeada totalmente de parénquima pulmonar normal aireado, con bordes circunscritos de cualquier tamaño, y por lo común con 1 a 6 cm de diámetro máximo. La estrategia diagnóstica y terapéutica del paciente con un nódulo pulmonar solitario se basa en la estimación de la probabilidad de cáncer, determinada según los antecedentes de tabaquismo, la edad del enfermo y las características en el estudio imagenológico (cuadro 89-7). Es conveniente contar con las radiografías de tórax y las CT practicadas en fechas anteriores, con fines comparativos. La PET puede ser útil si la lesión es >7 a 8 mm de diámetro. Si no se advierte tal signo, los investigadores de la Clínica Mayo, señalaron que entre los elementos de predicción independientes de cáncer estuvieron algunas características clínicas como edad, estado de tabaquismo y diagnóstico anterior de cáncer, y tres características radiológicas como el diámetro del nódulo, presencia de espículas y su localización en el lóbulo superior. En la actualidad, se piensa que sólo dos criterios radiográficos permiten anticipar la naturaleza benigna de un nódulo pulmonar solitario: el hecho de que no proliferen o crezcan en un periodo >2 años y otros perfiles peculiares de calcificación. Sin embargo, la sola calcificación no descarta que se trate de un cáncer; perfiles que sugieren fuertemente una lesión benigna son un nido central denso, múltiples focos puntiformes y calcificaciones en “ojo de buey” (granuloma) y “tazón de palomitas de maíz” (hamartoma). En contraste, si la lesión es relativamente grande, no tiene una calcificación o es asimétrica, hay síntomas de tórax, atelectasia, y neumonitis; si la lesión ha crecido o proliferado en comparación con las imágenes de antiguas radiografías o tomografías computarizadas o si los datos de PET son positivos, todo ello

**CUADRO 89-7** Cuantificación del riesgo de cáncer en pacientes con nódulos pulmonares solitarios

Variable	Riesgo		
	Bajo	Intermedio	Alto
Diámetro (cm)	<1.5	1.5–2.2	≥2.3
Edad en años	<45	45–60	>60
Tabaquismo	Nunca fumó	Fumador actual (<20 cigarrillos/día)	Fumador actual (>20 cigarrillos/día)
Abandono del tabaquismo	Abandono ≥7 años	Abandono <7 años antes	Nunca dejó de fumar
Características de los bordes de los nódulos	Lisos	Festoneados	Corona radiada o con espículas

Fuente: Con autorización de D Ost et al: N Engl J Med 348:2535, 2003.

sugerirá un cuadro canceroso y están justificados más intentos de definir un diagnóstico histopatológico. En la figura 89-3 se incluye un algoritmo para la valoración de las lesiones comentadas.

Desde que se cuenta con CT de identificación, se han observado GGO pequeños, particularmente por el hecho de que la mayor sensibilidad de la CT permite identificar lesiones más pequeñas. Cuando se toma biopsia de estos GGO, muchos resultan ser carcinomas broncoalveolares (BAC, bronchioalveolar carcinoma). Algunos de los GGO son semiopacos y se les califica de GGO “parciales”; a menudo tienen un crecimiento más lento y contienen hiperplasia adenomatosa atípica, y se piensa que son neoplasias precursoras de adenocarcinoma. A diferencia de ello, los GGO “sólidos” tienen mayor velocidad de crecimiento y por lo común son adenocarcinomas típicos desde el punto de vista histológico.

**TRATAMIENTO DE NSCLC EN ESTADIOS I Y II**

**Resección quirúrgica de NSCLC en estadios I y II** La resección hecha por un cirujano experto es el tratamiento más indicado de individuos con NSCLC en estadio clínico I o II que pueden tolerar tal método. Los datos de una revisión retrospectiva señalaron que las cifras de mortalidad operatoria en sujetos cuyo tumor fue extirpado por cirujanos no cardiotorácicos o cirujanos cardiotorácicos, fueron menores en comparación con los practicados por cirujanos generales (5.8% en comparación con 5.6% en comparación con 7.6%;  $p = 0.001$ ). La magnitud de la resección depende del criterio quirúrgico del cirujano con base en los hallazgos obtenidos en la exploración. En un estudio clínico hecho en sujetos con NSCLC en estadio IA, se detectó que la lobectomía era superior a la resección cuneiforme para disminuir las cifras de recidiva local con una tendencia a la mejoría en la supervivencia total. La revisión retrospectiva de la base de datos del estudio *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), también señaló una mayor supervivencia con la lobectomía, en comparación con la resección cuneiforme. Modalidades como la resección limitada, la resección cuneiforme y la segmentectomía (que puede realizarse por medio de cirugía torácica asistida por video [VATS, video-assisted thoracic surgery]) pudiera ser una estrategia más adecuada en pacientes que también tienen otras enfermedades como deterioro de la reserva pulmonar y lesiones periféricas pequeñas. La neumonectomía está reservada para individuos con tumores muy centrales y se le realizará únicamente a quienes tengan excelente reserva pulmonar. Las cifras de supervivencia a cinco años son de 60 a 80% en personas con NSCLC en estadio I y de 40 a 50% en quienes tienen la misma neoplasia pero en estadio II.

La estadificación histopatológica precisa obliga a obtener muestras adecuadas de ganglios linfáticos segmentarios, hiliares y mediastínicos; la disección de estos últimos ganglios permite contar con una cantidad significativamente mayor de material, lo cual se traduce en una definición patológica más precisa (estadio ganglionar). En el lado derecho habrá que diseccionar las estaciones mediastínicas 2R, 4R, 7, 8R y 9R, en tanto que en el lado izquierdo se hará lo mismo con las estaciones 5, 6, 7, 8L y 9L (fig. 89-5). Por costumbre se extirpan los ganglios hiliares y se envían junto con la pieza operatoria, si bien es útil diseccionar específicamente y marcar el nivel de 10 ganglios linfáticos, en la medida de lo posible. En el lado izquierdo los ganglios linfáticos del nivel 2 y a veces del nivel 4 por lo común se ocultan por la aorta. No hay consenso en cuanto al beneficio terapéutico de la disección ganglionar en comparación con la toma de muestras de los ganglios, pero los datos recientes de un análisis conjunto, de tres investigaciones, señalaron que la supervivencia a cuatro años era mejor en personas sometidas a resección, con NSCLC de estadio I-IIIa, en quienes se había hecho disección completa de ganglios mediastínicos, en comparación con la sola obtención de fragmentos de tales ganglios. Aún más, la linfadenectomía mediastínica total añade escasa morbilidad a la resección pulmonar en caso de cáncer de pulmón. Por todo lo anterior la recomendación hoy día es que será mejor la disección total de ganglios mediastínicos.

**Radioterapia en NSCLC en estadios I y II** No se ha reconocido utilidad a la radioterapia adyuvante después de someter a las personas a la resección de NSCLC en estadio I o II. Los pacientes en estadio I



o II que rechazan la resección pulmonar o que no son elegibles para ella deben ser considerados para la posible radioterapia con intento curativo. La decisión de emprender la radioterapia en dosis altas se basa en la extensión de la enfermedad y el volumen del tórax que necesita la radiación. Una revisión sistemática señaló cifras de supervivencia a cinco años de 13 a 39% en individuos con NSCLC en estadio I o II tratados con radioterapia radical. Técnicas relativamente nuevas que se han utilizado en el tratamiento de sujetos con nódulos pulmonares aislados que no son elegibles para la resección quirúrgica o que la rechazan, son la radioterapia estereotáctica y la crioblación, pero su uso estará limitado por el diámetro del tumor:  $\leq 5$  cm para radioterapia estereotáctica y  $\leq 3$  cm para la crioblación.

**Quimioterapia en NSCLC en estadios I y II** Innumerables estudios han valorado la utilidad de la quimioterapia adyuvante en sujetos a quienes se extirpó NSCLC en estadio IA-III A, con resultados contradictorios (cuadro 89-8). El metaanálisis *Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation Study* (LACE) señaló mejoría de 5.4% en la supervivencia a cinco años entre quienes recibieron quimioterapia después de cirugía, en comparación con la sola cirugía en enfermos con NSCLC en estadios I-III A. El efecto de la combinación de cisplatino y vinorelbina al parecer fue apenas mayor que el de otros regímenes dobles basados en cisplatino. Sin embargo, el análisis indicó un efecto nocivo de la quimioterapia en pacientes con enfermedad en estadio IA, con beneficio cuestionable en aquellos que tuvieron cáncer en estadio IB. También pareció que la quimioterapia fue nociva en personas con deficiente estado funcional (ECOG PS2). Los resultados de ambos estudios culminaron en la recomendación de usar la quimioterapia complementaria sólo en enfermos con NSCLC en estadio II o III. Es importante comenzar dicha terapia seis a ocho semanas después de la cirugía, si el paciente se recuperó, y se hará en cuatro ciclos. Todos los pacientes deben recibir un régimen basado en el cisplatino. Cabe pensar también en el carboplatino, como una posibilidad razonable, en individuos que posiblemente no toleren el cisplatino por razones como disminución de la función renal, presencia de neuropatía o deficiencias auditivas.

No hay consenso en cuanto al tratamiento de pacientes con NSCLC en estadio IB. Los análisis retrospectivos de subgrupos en investigaciones aleatorizadas, de fase III, no señalaron beneficio con la quimioterapia adyuvante en personas con enfermedad en estadio IB. La única investigación para valorar dicha forma de quimioterapia en sujetos NSCLC en estadio IB no señaló mejoría en la supervivencia total; sin embargo, el análisis retrospectivo de tal estudio indicó beneficio en individuos con tumores  $\geq 4$  cm. En este momento, habrá que considerar en cada paciente individual los riesgos y los beneficios de la quimioterapia.

Cuatro investigaciones han valorado la quimioterapia neoadyuvante (quimioterapia antes de la operación) en individuos con NSCLC en estadios I-III, y tres destacaron una tendencia a la mejoría en la supervivencia sin progresión y en la general. Sin embargo, para la fecha de publicación de este texto ningún dato apoya el uso de dicho tipo de quimioterapia en pacientes con NSCLC.

Toda persona a quien se ha extirpado NSCLC, presenta un alto riesgo de recidiva o de que aparezca un segundo cáncer primario en pulmón. Por tal razón, es recomendable vigilarla con estudios imagenológicos practicados regularmente. No se ha definido la modalidad ni la frecuencia más adecuada. Ante el hecho de que la mayor parte de los enfermos muestra recidiva en término de los primeros dos años del tratamiento, un lineamiento sugirió la práctica de CT del tórax con medio de contraste cada seis meses en los primeros dos años después de la cirugía, y seguir cada año con CT del tórax, sin material de contraste.

**TRATAMIENTO DE NSCLC EN ESTADIO III** La interpretación de los resultados de estudios en que participaron enfermos de NSCLC en estadio III ha sido entorpecida por diversos problemas, como las técnicas diagnósticas cambiantes, diferentes sistemas de estadificación y poblaciones heterogéneas de pacientes. En investigaciones previas, los enfermos pudieron tener tumores que variaron desde el estadio IIIA no voluminosos (los ganglios N1 y N2 clínicos se identificaron solamente en el momento de la operación, a pesar de que la mediastinoscopia resultó negativa), hasta ganglios N2 voluminosos (ganglios  $>2$  cm claramente visibles en los estudios imagenológicos o ganglios ipsolaterales a múltiples niveles en el mediastino) y ganglios totalmente inoperables.

La cirugía seguida de quimioterapia constituye el tratamiento más indicado en sujetos con enfermedad en estadio IIIA por la afectación de ganglios hiliares (T3N1). No hay consenso en cuanto a la utilidad de la cirugía en enfermedad N2. En una investigación con asignación aleatoria, en fase III se demostró mejoría en el lapso de supervivencia sin progresión, pero no mejoría en la supervivencia total cuando los pacientes con NSCLC en estadio histopatológico N2 fueron tratados con quimiorradioterapia (cisplatino y etoposido) y 45 Gy de radiación, a lo que siguió una operación, en comparación con quimioterapia y 61 Gy de radioterapia sin cirugía. La mortalidad propia del tratamiento fue mayor en el componente operatorio (8% en comparación con 2%), y la mayor parte de las defunciones ocurrió en pacientes a quienes se había practicado neumonectomía. En análisis de subgrupos los investigadores detectaron mejoría de la supervivencia si se había practicado lobectomía, pero no neumonectomía, en comparación con la quimiorradioterapia sola.

**CUADRO 89-8** Estudios de quimioterapia adyuvante en el cáncer pulmonar no microcítico

Estudio	Estadio	Tratamiento	N	Supervivencia a cinco años	p
IALT	I-III	Cisplatino	932	44.5	<.03
		Control	835	40.4	
BR10	IB-II	Cisplatino + vinorelbina	242	69	.03
		Control	240	54	
ANITA	IB-III A	Cisplatino + vinorelbina	407	60	.017
		Control	433	58	
ALPI	I-III	MVP	548	50	.49
		Control	540	45	
BLT	I-III	Basado en cisplatino	192	60	.90
		Control	189	58	
CALGB	IB	Carboplatino + paclitaxel	173	59	.10
			171	57	

**Abreviaturas:** IALT, *International Adjuvant Lung Cancer Trial*; ANITA, *Adjuvant Navelbine International Trialist Association*; ALPI, *Adjuvant Lung Cancer Project Italy*; BLT, *Big Lung Trial*; CALGB, *Cancer and Lung Cancer Group B*; MVP, mitomicina, vindesina y cisplatino.

A pesar de la estadificación preoperatoria cuidadosa, se advertirá que incluso 25% de los pacientes tiene metástasis en ganglios N2 en el estudio de cortes congelados, en el momento de la toracotomía o en el examen histopatológico final de la pieza quirúrgica. En pacientes con metástasis ocultas en una sola estación de ganglios mediastínicos, identificada en la toracotomía, en que es técnicamente factible la resección completa de los ganglios y del tumor primario, muchos cirujanos de tórax prosiguen con la resección planeada del pulmón y con linfadenectomía mediastínica. Si es imposible la resección total o si hay ataque ganglionar de múltiples estaciones, o ganglios voluminosos y adenopatía extracapsular, habrá que cancelar la resección pulmonar planeada. En ese momento habrá que pensar en la quimiorradioterapia combinada, como se describirá. La resección incompleta rara vez prolonga la supervivencia, pero los resultados reunidos señalan que la sola operación en la enfermedad en estadio IIIA (enfermedad N2) se acompaña de una supervivencia a cinco años de 14 a 30%. El mejor índice de supervivencia se observa en casos con mínima enfermedad N2 y resección completa.

La quimioterapia aunada a la radioterapia es la estrategia más indicada en sujetos con ataque ganglionar N3 o enfermedad voluminosa en estadio IIIA. En términos generales, puede considerarse que las personas con ataque histológico de ganglios linfáticos >2 cm en su diámetro axial corto medidos por CT en que hay ataque extraganglionar o enfermedad de múltiples estaciones junto con grupos de ganglios linfáticos más pequeños afectados, tienen enfermedad voluminosa no extirpable. Los estudios aleatorizados de fase III demostraron inicialmente mejoría en la mediana y en la supervivencia a largo plazo con quimioterapia seguida de radioterapia, en comparación con la sola radioterapia. Estudios ulteriores demostraron que la combinación simultánea de quimioterapia y radioterapia mejoraba la supervivencia en comparación al tratamiento secuencial, aunque hubo más efectos adversos como fatiga, esofagitis y neutropenia. Por esa razón, se recomienda el tratamiento combinado de quimio y radioterapia en individuos que lo toleran.

**Tumor del surco superior o de Pancoast** El tumor recién mencionado surge en el vértice del pulmón e invade órganos vecinos, con lo que surge el síndrome de Pancoast: síndrome de Horner, dolor en hombro, brazo o ambas zonas y debilidad y atrofia de los músculos de la mano. Las personas con los tumores mencionados deben ser sometidas a los mismos métodos de estadificación que se practican en todos los pacientes con NSCLC en estadio II o III. La quimioterapia neoadyuvante o la quimioterapia combinada con radioterapia se reserva típicamente para individuos con afectación N0 o N1; tal estrategia permite obtener una mediana de supervivencia a 33 meses y una supervivencia a cinco años de 44% en todos los enfermos con una mediana de supervivencia de 94 meses y supervivencia a cinco años de 54% en quienes fueron sometidos a resección en estadio R0. En el caso de personas con tumores de Pancoast y metástasis para la fecha en que acuden por primera vez al médico, es posible ofrecer radioterapia con quimioterapia o sin ella para paliar los síntomas.

**TRATAMIENTO DE CÁNCER PULMONAR METASTÁSICO NO MICROCÍTICO** Como promedio, 66% de sujetos con NSCLC acuden por primera vez en una fase avanzada de su enfermedad (estadio IIIB con derrame pleural o estadio IV) para la fecha del diagnóstico; tienen una mediana de supervivencia de cuatro a cinco meses y supervivencia a un año de 10%, si en ellos se usan sólo medidas de sostén. Además, un número importante de personas que en su primera visita tienen NSCLC en etapas tempranas, al final mostrarán recidiva, con enfermedad a distancia. Los pacientes con enfermedad recidivante tienen un mejor pronóstico que aquellos que para la fecha del diagnóstico tienen metástasis de su neoplasia. Los elementos básicos del tratamiento son medidas médicas habituales, el empleo juicioso de analgésicos y el uso apropiado de radioterapia y quimioterapia.

Con la quimioterapia se obtiene paliación de síntomas, mejoría de la calidad de vida y prolongación de la supervivencia en personas con NSCLC en estadio IV, particularmente en aquellas con un estado funcional satisfactorio. Además, el análisis económico ha detectado que con la quimioterapia se logra paliación rentable en el caso de NSCLC en estadio IV. Sin embargo, se necesita experiencia clí-

ca y juicio cauto en el uso de la quimioterapia en casos de NSCLC para comparar los posibles beneficios y los efectos tóxicos.

**Quimioterapia de primera línea contra metástasis o cáncer pulmonar no microcítico** El primer dato del beneficio de la quimioterapia en personas con NSCLC avanzado provino de un metaanálisis publicado en 1995 en que se señalaron las ventajas en la supervivencia de personas tratadas con la quimioterapia basada en cisplatino, en comparación con quienes recibieron sólo medidas de apoyo o sostén (HR [razón de riesgos; *hazard ratio*] = 0.73;  $p < 0.0001$ ). El metaanálisis fue el punto de partida de innumerables estudios en seres humanos en los cuales se compararon diferentes regímenes basados en cisplatino en pacientes con NSCLC avanzado y todos señalaron beneficio de magnitud similar, una cifra de respuesta de 20 a 30%, y una mediana de supervivencia de ocho a 10 meses (cuadro 89-9). La quimioterapia fue tolerada satisfactoriamente en todos los estudios hechos en enfermos con un estado funcional satisfactorio, ECOG PS 0-1.

Un debate aún válido en el tratamiento de enfermos de NSCLC es la duración apropiada de la quimioterapia a base de platino. En varios estudios grandes con asignación al azar, en fase III, no se demostró beneficio de la prolongación de la quimioterapia doble a

**CUADRO 89-9** Estudios de quimioterapia de primera línea para combatir metástasis de cáncer pulmonar no microcítico

Estudio	Régimen	N	RR (%)	Mediana de supervivencia en meses
ECOG1594	Cisplatino + paclitaxel	288	21	7.8
	Cisplatino + gemcitabina	288	22	8.1
	Cisplatino + docetaxel	289	17	7.4
	Carboplatino + paclitaxel	290	17	8.1
TAX-326	Cisplatino + docetaxel	406	32	11.3
	Cisplatino + vinorelbina	394	25	10.1
	Carboplatino + docetaxel	404	24	9.4
EORTC	Cisplatino + paclitaxel	159	32	8.1
	Cisplatino + gemcitabina	160	37	8.9
	Paclitaxel + gemcitabina	161	28	6.7
ILCP	Cisplatino + gemcitabina	205	30	9.8
	Carboplatino + paclitaxel	204	32	9.9
	Cisplatino + vinorelbina	203	30	9.5
SWOG	Cisplatino + vinorelbina	202	28	8.0
	Carboplatino + paclitaxel	206	25	8.0
FACS	Cisplatino + irinotecán	145	31	13.9
	Carboplatino + paclitaxel	145	32	12.3
	Cisplatino + gemcitabina	146	30	14.0
	Cisplatino + vinorelbina	145	33	11.4
Scagliotti	Cisplatino + gemcitabina	863	28	10.3
	Cisplatino + pemetrexed	862	31	10.3
iPASS*	Carboplatino + paclitaxel	608	32	17.3
	Gefitinib	609	43	18.6

\*Incorporó pacientes escogidos: con 18 años de edad o más; con cáncer pulmonar no microcítico confirmado en estadios IIIB o IV desde el punto de vista citológico o histológico con signos histológicos de adenocarcinoma (que incluyó el carcinoma broncoalveolar), no fumadores (definidos como sujetos que durante su vida fumaron menos de 100 cigarrillos) o ex fumadores moderados (que abandonaron el hábito cuando menos 15 años antes y que habían fumado un total  $\leq 10$  cajetillas-año) y que en el pasado no se habían sometido a quimioterapia ni terapias biológicas o inmunológicas.  
**Abreviaturas:** ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; ILCP, Italian Lung Cancer Project; SWOG, South-Western Oncology Group; FACS, Follow-up After Colorectal Surgery; iPASS, Iressa Pan-Asian Study.

base de platino, después de cuatro a seis ciclos. De hecho, si la quimioterapia dura más tiempo aumentan los efectos tóxicos y se deteriora la calidad de vida. Por tal razón, en pacientes con NSCLC avanzado no es recomendable prolongar la terapia después de cuatro a seis ciclos con los regímenes a base de platino.

Las características histológicas de la neoplasia han surgido como factor importante en el tratamiento de sujetos con NSCLC. En un estudio de fase III con asignación aleatoria se advirtió que los individuos con NSCLC no epidermoide, presentaban una mejor supervivencia cuando recibieron cisplatino y pemetrexed, en comparación con la combinación de cisplatino y gemcitabina, en tanto que los enfermos de carcinoma epidermoide tuvieron prolongación de la supervivencia cuando recibieron cisplatino y gemcitabina; se cree que esta diferencia en la supervivencia depende de la expresión diferencial de la timidilato sintasa, que es una de las moléculas a la que se dirige pemetrexed, entre los tipos de tumor. Si se combina bevacizumab (anticuerpo monoclonal contra VEGF) con quimioterapia mejora el índice de respuesta, la supervivencia sin progresión y la supervivencia total en personas con enfermedad avanzada (véase adelante). Sin embargo, es imposible utilizar tal fármaco en sujetos con NSCLC con características histológicas epidermoides, ante el riesgo de graves efectos hemorrágicos.

**Quimioterapia de segunda línea y otras más** Conforme mejoran los regímenes antineoplásicos de primera línea, un número importante de pacientes conservará un buen estado funcional y el deseo de tratamiento adicional cuando se presente recidiva de la enfermedad. En la actualidad en Estados Unidos la FDA ha aprobado solamente tres fármacos como terapia de segunda línea contra NSCLC, y son docetaxel, pemetrexed y erlotinib. En términos generales, los tres fármacos generan índices similares de respuesta total de 5 a 10% (según la exposición que haya tenido el enfermo a taxanos y platino) y originan una mediana de supervivencia de seis a ocho meses. Sin embargo, los medicamentos de que se dispone poseen perfiles de toxicidad peculiares que influyen en su uso como productos de segunda línea. Los efectos tóxicos de tipo hematológico, que incluyen neutropenia febril, son mayores en el caso del docetaxel en comparación con pemetrexed y erlotinib, en tanto que los efectos tóxicos no hematológicos y en particular erupciones y diarrea, son mayores con erlotinib. Gran parte del beneficio en la supervivencia con cualquiera de los fármacos comentados se manifiesta en los pacientes que conservan un buen estado funcional.

**FÁRMACOS QUE INHIBEN LA ANGIOGÉNESIS** En Estados Unidos bevacizumab fue el primer agente antiangiogénico aprobado para utilizar en pacientes con NSCLC avanzado; el fármaco actúa principalmente al absorber VEGF y bloquear la proliferación de vasos de neoformación, necesaria para que el tumor sea viable. Dos estudios de fase III con asignación aleatoria, en que se probaron la quimioterapia con bevacizumab o sin él, generaron resultados antagonísticos. El primero, realizado en Estados Unidos, comparó la combinación de carboplatino/paclitaxel, con la adición de bevacizumab o sin ella, en personas con NSCLC no epidermoide recurrente o avanzado, y se obtuvo una mejoría significativa en las cifras de respuesta, supervivencia sin progresión y supervivencia total en pacientes tratados con la combinación de quimioterapia y bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola. Los efectos tóxicos fueron más frecuentes en quienes recibieron bevacizumab. En el segundo estudio, realizado en Europa, se comparó la combinación de cisplatino/gemcitabina con o sin bevacizumab en individuos con NSCLC no epidermoide recurrente o avanzado, y se señaló una mejoría significativa en la supervivencia sin progresión, pero no se obtuvo mejoría en la supervivencia total entre quienes recibieron bevacizumab. Por todo lo comentado, en la actualidad el esquema de carboplatino/paclitaxel y bevacizumab constituye un régimen aprobado para el tratamiento de primera línea de NSCLC no epidermoide en Estados Unidos, pero no en Europa.

**FÁRMACOS QUE INHIBEN EL RECEPTOR DEL FACTOR EPIDÉRMICO DE CRECIMIENTO** El erlotinib y el gefitinib son inhibidores de moléculas pequeñas de cinasa que se administran por vía oral e inhiben la generación de señales a través de EGFR. Constituyeron los primeros

inhibidores del receptor de EGFR aprobados para tratar enfermos de NSCLC. Un estudio aleatorizado de fase III que comparó erlotinib y placebo en sujetos que habían sido tratados, y que tenían NSCLC avanzado, señaló mejoría en la supervivencia total en el grupo que recibió erlotinib, en comparación con el que recibió placebo. El gefitinib fue aprobado por la FDA en fase de precomercialización después de que se obtuvieron resultados impresionantes en los estudios de fase II en pacientes cuyo cáncer NSCLC ya había sido tratado; sin embargo, en un estudio con asignación aleatoria de fase III no se identificó diferencia alguna en la supervivencia total entre quienes recibieron dicho fármaco, en comparación con el placebo. Los resultados hicieron que la FDA cambiara las indicaciones del gefitinib para incluir solamente a pacientes que se habían beneficiado antes con el fármaco. Sin embargo, aún se dispone de dicho medicamento para el tratamiento de NSCLC en Europa y Asia. Entre las características clínicas que guardan correlación con la respuesta al tratamiento con EGFR TKI están pertenecer al género femenino, el hecho de no haber fumado nunca, la estructura histológica de adenocarcinoma y la etnia asiática. Se ha demostrado que las mutaciones somáticas en el dominio de cinasa de EGFR y un gran número de copias de dicho receptor guardan relación con la respuesta y la prolongación de la supervivencia con los inhibidores de EGFR orales.

En dos estudios de fase III con asignación aleatoria realizados en Asia se compararon el gefitinib y la quimioterapia a base de platino en personas con NSCLC. En el primer estudio se comparó el gefitinib como producto de primera línea con la combinación de carboplatino/paclitaxel en personas que nunca habían fumado o ex fumadores que consumían cantidades pequeñas, y que tenían NSCLC recién diagnosticado en fase avanzada. La administración de gefitinib se acompañó de una mejoría notable en el índice de respuesta y en el intervalo de 12 meses de supervivencia sin progresión. En individuos con tumores en quienes se contó con análisis de mutaciones, se advirtió superioridad del gefitinib respecto a la quimioterapia en individuos cuyos tumores tenían la mutación de EGFR, y se favoreció la quimioterapia en otros cuyos tumores no tenían la mutación en EGFR. Con el uso de gefitinib hubo una mejor calidad de vida. El segundo estudio incluyó sólo pacientes con tumores que mostraban mutación de EGFR y se señaló una mejoría significativa en la supervivencia sin progresión y el control de la enfermedad en personas tratadas con gefitinib en comparación con las que recibieron cisplatino/docetaxel. Los resultados mencionados y otros similares sugieren recurrir a regímenes de quimioterapia habitual o pensar en gefitinib y erlotinib como terapia de primera línea en un subgrupo de pacientes con NSCLC en fase avanzada con tumores que poseen la mutación de EGFR.

El cetuximab es un anticuerpo quimérico que se aplica por vía intravenosa dirigido contra EGFR. En un estudio de fase III con asignación aleatoria se valoró el tratamiento a base de cisplatino/vinorelbina con o sin cetuximab en personas con NSCLC en fase avanzada y cuando menos una célula positiva a EGFR, determinada por inmunohistoquímica. No hubo diferencia en los resultados en la supervivencia sin progresión, pero hubo una mejoría significativa en el índice de respuesta y la supervivencia total en pacientes que recibieron cetuximab, en comparación con el placebo. El análisis preespecificado de subgrupos no señaló mejoría en la supervivencia total en individuos de etnia asiática que recibieron cetuximab, en comparación con lo obtenido con placebo. Sin embargo, en personas de raza blanca que recibieron cetuximab hubo una mejoría significativa en la supervivencia total; al parecer esto sucedió independientemente de la estructura histológica de la neoplasia. A diferencia de lo observado en personas con cáncer de colon, el estado de mutación de KRAS no predijo la respuesta a la administración de cetuximab, aunque fue subóptimo el número de casos estudiado a nivel molecular. La aparición de una erupción acneiforme se relacionó con una mejoría de la supervivencia total en comparación con personas que no mostraron tal signo. Un segundo estudio de fase III en personas con NSCLC en fase avanzada, en que no fue necesario valorar EGFR, no señaló diferencia alguna en la supervivencia total en pacientes asignados de forma aleatoria para recibir carboplatino/paclitaxel o docetaxel, con o sin cetuximab.



**TRATAMIENTO DE SOSTÉN** Un tema en que subsisten las controversias en el tratamiento de pacientes de NSCLC es el de la quimioterapia de sostén en personas sin progresión de la neoplasia (pacientes con una respuesta completa, parcial o con enfermedad estable). En dos estudios se ha investigado la quimioterapia de sostén con un solo fármaco que sería docetaxel o pemetrexed en individuos sin progresión de su neoplasia, después de tratamiento con quimioterapia de primera línea basada en platino. En los dos estudios los individuos fueron asignados al azar para recibir un solo fármaco inmediatamente, en comparación con la observación y mejorías notificadas en la supervivencia sin progresión y supervivencia total. En los dos estudios, una fracción importante de pacientes en el componente de observación no recibió tratamiento con el fármaco en estudio al progresar la enfermedad; 37% de los sujetos del estudio nunca recibió docetaxel en el estudio con este fármaco y 81% de enfermos nunca recibió pemetrexed en el estudio de pemetrexed. En el estudio del uso de docetaxel como fármaco de mantenimiento en comparación con la observación, la supervivencia fue idéntica en el grupo tratado, en el subgrupo de enfermos que recibieron docetaxel al mostrar progresión, lo cual denotó que constituye un fármaco activo contra NSCLC. Tales datos no se obtuvieron en el estudio con pemetrexed. En Estados Unidos la FDA únicamente ha aprobado el tratamiento con pemetrexed como fármaco de sostén después de usar quimioterapia a base de platino en individuos con NSCLC en fase avanzada. Sin embargo, la quimioterapia de sostén conlleva efectos tóxicos y por el momento habría que considerar tal factor para todos y cada uno de los pacientes.

Dos estudios comparativos y con asignación aleatoria señalaron mejoría en la supervivencia sin progresión, en el tratamiento de sostén con erlotinib, en comparación con placebo en sujetos con NSCLC en fase avanzada después de la quimioterapia basada en platino.

## TRATAMIENTO Cáncer pulmonar microcítico

### TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LIMITADA DEL CÁNCER PULMONAR MICROCÍTICO

**Cirugía** SCLC es una neoplasia de gran malignidad que se caracteriza porque a muy breve plazo tiene un lapso de duplicación, tiene una gran fracción de crecimiento, aparición temprana de diseminación y una respuesta impresionante a la quimioterapia de primera línea y a la radiación. La resección quirúrgica no se recomienda sistemáticamente a todos los pacientes porque incluso los que tienen LD-SCLC tienen todavía micrometástasis ocultas. Si se corrobora el diagnóstico histológico de SCLC en pacientes después de revisar la pieza quirúrgica extraída, ellos tendrán que recibir la quimioterapia estándar contra tal neoplasia, como se describirá adelante. Si se utilizan las categorías clásicas de estadificación TNM, habrá que tomar en consideración dos series retrospectivas que señalaron índices elevados de cura con la quimioterapia adyuvante después de la resección en pacientes con SCLC en estadio I o II.

**Quimioterapia** La terapia mencionada prolonga significativamente la supervivencia en individuos con SCLC. La variante por combinación de un agente de platino (cisplatino o carboplatino) con etopósido en un total de cuatro a seis ciclos, es el elemento básico del tratamiento, y prácticamente no se ha modificado en 30 años. En su lugar se pueden utilizar ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina (CAV) en pacientes que no toleran un régimen a base de platino. A pesar de índices de respuesta a los fármacos de primera línea que llegan a ser de 80%, la mediana de supervivencia varía de 12 a 20 meses en personas con enfermedad limitada, y de siete a 11 meses en individuos con enfermedad extendida. Sea cual sea la extensión de la neoplasia, la mayoría de los enfermos presenta recaídas y desarrolla resistencia a la quimioterapia. Sólo 6 a 12% de individuos con la enfermedad limitada y 2% de aquellos con la enfermedad extendida (SCLC) rebasan el lapso de cinco años. El pronóstico es particularmente malo en pacientes que muestran recidiva dentro de los

primeros 90 días del tratamiento y se les ha clasificado como pacientes con *enfermedad resistente a platino*. Se considera que los enfermos tienen una *enfermedad sensible* si la recidiva surge después de tres meses del tratamiento inicial y se cree que la supervivencia total es un poco más larga. Se considera que los individuos con enfermedad sensible tienen el máximo beneficio potencial con quimioterapia de segunda línea. El único fármaco que ha recibido aprobación de la FDA es el topotecán y tiene poca actividad como fármaco de segunda línea en individuos con SCLC.

**Radioterapia** Los sujetos con SCLC limitada son tratados con una modalidad combinada que incluye quimioterapia a base de cisplatino y etopósido y radioterapia. En un análisis retrospectivo de personas con SCLC tratadas con el esquema de fracciones una vez al día, se identificaron cifras de control local conforme se aumentó la dosis total aplicada de 30 a 50 Gy. La quimioterapia que se practica simultáneamente con la radiación es más eficaz que si se practica la quimiorradiación seriada, pero se acompaña de una frecuencia significativamente mayor de esofagitis y efectos hematológicos tóxicos. Se prefiere añadir tempranamente la radioterapia. Se ha demostrado que la radiación dos veces al día (hiperfraccionada) mejoró la supervivencia en personas con SCLC limitado, pero se acompañó de cifras mayores de esofagitis grado 3 y efectos pulmonares tóxicos. Es factible aplicar radiación una vez al día con dosis incluso de 70 Gy si se aplica junto con la quimioterapia a base de platino; esta dosis de quimioterapia mayor una vez al día pudiera ser equivalente o mejor que la dosis de 45 Gy dos veces al día. Es importante escoger con gran cuidado los pacientes para la combinación de quimiorradiación simultánea, con base en su buen estado funcional y su reserva pulmonar.

**Radiación profiláctica del cráneo** Hay que pensar en la práctica de tal medida profiláctica (PCI, *prophylactic cranial irradiation*) en todos los pacientes con la forma limitada o extendida de SCLC que han reaccionado a la terapia inicial. En un metaanálisis que incluyó siete estudios y una población de 987 personas con la forma limitada de SCLC que alcanzaron remisión completa después de quimioterapia primaria, se señaló una mejoría de 5.4% en la supervivencia total en aquellos que recibieron PCI. En personas con la forma extendida en SCLC que habían mejorado con la quimioterapia de primera línea, la PCI disminuyó la aparición de metástasis sintomáticas en el cerebro y prolongó la supervivencia sin enfermedad y supervivencia total en comparación con el esquema sin radioterapia. Los efectos tóxicos a largo plazo incluyeron déficit en la esfera intelectual señalados después de PCI, y es difícil diferenciarlos de los que correspondieron a los efectos de la quimioterapia o del envejecimiento normal.

**Tratamiento de cáncer pulmonar sobre bases moleculares** En los últimos 40 años, la investigación del cáncer pulmonar en seres humanos ha demostrado que se pueden utilizar por igual cirugía, quimioterapia sistémica y radioterapia para prolongar la supervivencia, mejorar la calidad de vida o para obtener ambos objetivos. Sin embargo, enfoques convencionales, en particular los que clasifican a los pacientes según las características histológicas de la enfermedad, al parecer han alcanzado un nivel elevado de eficacia terapéutica. Uno de los esquemas promisorios futuros para mejorar los resultados en pacientes con cáncer pulmonar es el tratamiento individualizado con base en características fenotípicas y genotípicas particulares del tumor. La estrategia en cuestión se basa en el conocimiento del sustrato molecular de la enfermedad, en el entendido de que a pesar de que los tumores pudieran parecer semejantes a nivel histológico, difieren de una persona a otra. Se espera obtener mejores resultados al ajustar el tratamiento más adecuado para el paciente en el momento exacto.

Por ejemplo, es posible definir a un subgrupo de casos de cáncer pulmonar según las mutaciones somáticas en *EGFR*; tales mutaciones se detectan casi exclusivamente en el adenocarcinoma de pulmón y son más frecuentes en mujeres, personas que nunca fumaron en comparación con ex fumadores o fumadores actuales, y en sujetos del este asiático en comparación con poblaciones del mundo

occidental (30 a 70% en comparación con 8%). Las mutaciones en cuestión que fueron predominantemente deleciones interiores en el exón 19 y mutaciones puntuales en el exón 21 (L858R) generan la activación constitutiva del receptor y se acompañan de índices de respuesta muy altos (60 a 90%) al gefitinib y al erlotinib, inhibidores específicos de tirosina cinasa. Sin embargo, prácticamente todos los pacientes con estas respuestas impresionantes terminan por mostrar resistencia adquirida; aproximadamente en la mitad de ellos, tal fenómeno puede atribuirse a la aparición de clones que poseen la mutación de segundo sitio en el exón 20 (T790M) que altera la unión de un fármaco a dicho receptor. En promedio, 20% de los tumores con mutación de *EGFR* en pacientes con resistencia adquirida, muestra amplificación del gen que codifica una tirosina cinasa diferente, MET. Como consecuencia de tales fenómenos, se realizaron innumerables estudios en los pacientes en cuestión y para ello se utilizaron inhibidores de *EGFR* de segunda generación que podían superar la resistencia mediada por T790M o inhibidores de MET que actuaran en células dependientes de MET.

Otro subgrupo de adenocarcinoma pulmonar se define por las proteínas de fusión EML4-ALK; dichas translocaciones surgen de una pequeña inversión en el interior del cromosoma 2p que induce la formación de un gen de fusión que abarca la terminación N del gen proteiniforme 4 (EML4) vinculado con microtúbulos de equinodermo y el dominio intracelular de la tirosina cinasa del gen de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK, *anaplastic lymphoma kinase*). Los individuos con cánceres de pulmón que tienen la proteína de fusión ALK presentaron respuestas impresionantes a los inhibidores de ALK de molécula pequeña en los primeros estudios clínicos. La proteína de fusión ALK es relativamente rara y aparece en 3 a 7% de los NSCLC. Entre las características clínicas propias del cáncer pulmonar positivo a EML4-ALK están ser más joven al momento del diagnóstico, antecedente de tabaquismo mínimo, género masculino y características histológicas de adenocarcinoma con signos del anillo de sello.

Otros biomarcadores explorados incluyen moléculas que pudieran anticipar resultados con la quimioterapia convencional. Por ejemplo, la expresión baja del gen de reparación de DNA, ERCC1 (*excision repair cross-complementation group 1* [reparación por escisión cruzada del grupo de complementación 1]) se relaciona con prolongación de la supervivencia después de la administración de fármacos a base de platino, en tanto que los tumores con elevada expresión de ERCC1 son menos sensibles al uso de los platinos. En el caso de no emprender tratamiento, el cáncer de pulmón con baja expresión de ERCC1 tiene un peor pronóstico.

La ribonucleótido reductasa M1 (RRM1; *ribonucleotide reductase M1*) codifica la subunidad reguladora de la ribonucleótido reductasa, que es la enzima cineticolimitante en la síntesis de DNA. La reductasa en cuestión convierte ribonucleótido 5-difosfato en desoxirribonucleótido 5-difosfato. Como aspecto especial, la gemcitabina, fármaco usado comúnmente en el tratamiento de NSCLC, compite con el ribonucleótido 5-difosfato para su incorporación en el DNA. Los niveles de expresión de RRM1 guardan relación significativa e inversa con la respuesta de la enfermedad después de dos ciclos de gemcitabina y carboplatino en personas con NSCLC localmente avanzado. Además, la baja expresión de RRM1 de mRNA se acompaña de prolongación notable de la mediana de supervivencia en comparación con los niveles altos de expresión.

La timidilato sintasa (TS, *thymidylate synthase*) cataliza la metilación de dUMP en dTMP y constituye la fase irreversible cineticolimitante en la síntesis *de novo* de DNA. La TS es la molécula en la que actúa el pemetrexed, un nuevo fármaco basado en folato, aprobado por la FDA como tratamiento de segunda línea en sujetos con NSCLC. La expresión de TS es un factor pronóstico y predictivo independiente en algunos cánceres, incluido el de pulmón, y la sobreexpresión de TS se ha vinculado con resistencia a pemetrexed, fármaco que suele utilizarse como tratamiento de segunda línea en personas con NSCLC no epidermoide. Los niveles de TS mRNA y proteína aumentan significativamente en los carcinomas epider-

moides y los microcíticos del pulmón, en comparación con los adenocarcinomas. Los datos de un estudio de fase III con asignación aleatoria indican que el cisplatino aunado a la gemcitabina fue más eficaz en carcinomas epidermoides, en tanto que se observó que la combinación de cisplatino y pemetrexed era más eficaz en los adenocarcinomas y carcinomas macrocíticos. Es posible que los marcadores moleculares participen cada vez más para auxiliar y orientar en las decisiones terapéuticas.

## NEOPLASIAS BENIGNAS DE PULMÓN

Los tumores benignos comprenden cerca de 5% de todos los cánceres de pulmón, y la mitad de ellos son hamartomas; los pulmones son el sitio en que asientan aproximadamente 90% de todos los hamartomas y el resto lo constituyen adenomas bronquiales.

### ■ HAMARTOMAS

Los hamartomas de pulmón por lo común son masas pulmonares periféricas compuestas de algunos elementos normales como músculo liso y colágeno. Afectan con mayor frecuencia a varones que a mujeres y su incidencia máxima se sitúa en el decenio de los 60 años. También se les detecta en forma casual en radiografías en forma de nódulos solitarios. En algunos casos muestran un patrón de calcificación patognomónico de “palomitas de maíz”; sin embargo, si no se encuentra tal signo es necesario extirparlos para descartar una neoplasia maligna, especialmente en fumadores.

### ■ ADENOMAS BRONQUIALES

Se trata de lesiones endobronquiales de crecimiento lento y localización central que por lo común son tumores carcinoides (≥80%; [cap. 350](#)); tumores adenoquisticos (llamados cilindromas, 10 a 15%) o tumores mucoepidermoides (2 a 3%). La media de edad cuando aparecen es de 45 años (intervalo de 15 a 60 años). Los enfermos señalan el antecedente de tos crónica, hemoptisis intermitente o episodios repetidos de obstrucción de vías respiratorias con atelectasia o neumonías, con formación de abscesos por las lesiones endobronquiales que obstruyen la vía respiratoria. Con el broncoscopio por lo común se identifican, pero están altamente vascularizados y pueden sangrar de manera profusa después de obtener un fragmento de biopsia por ese método. En gran medida son curables por resección quirúrgica (escisión local), pero pueden reaparecer en forma local o invadir y enviar metástasis. La supervivencia a cinco años después de la resección es de 95% si la enfermedad estaba localizada. En el caso de adenomas bronquiales que se diseminan, la evolución de la neoplasia puede tornarse fuertemente maligna como en el caso de SCLC o un poco más lenta como en los tumores carcinoides. La terapia depende en términos generales, del ritmo que siga la enfermedad.

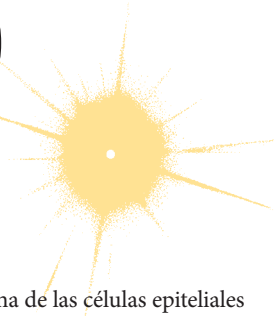
## LECTURAS ADICIONALES

- AZZOLI CG et al: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on chemotherapy for stage IV non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 27:6251, 2009
- HANAHAN D, WEINBERG RA: The hallmarks of cancer. *Cell* 100:57, 2000
- HERBST RS et al: Lung cancer. *N Engl J Med* 359:1367, 2008
- JACKMAN DM, JOHNSON BE: Small-cell lung cancer. *Lancet* 366:1385, 2005
- KWAK EL et al: Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 363:1693, 2010
- MILROY R: New American College of Chest Physicians Lung Cancer Guidelines: An important addition to the lung cancer guidelines armamentarium. *Chest* 132:744, 2007
- OST D et al: The solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med* 348:2535, 2003

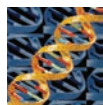
# CAPÍTULO 90

## Cáncer de mama

Marc E. Lippman



El cáncer de mama es una proliferación maligna de las células epiteliales que revisten los conductos o lobulillos de la mama. En el año 2010, en Estados Unidos se detectaron aproximadamente 180 000 casos de carcinoma infiltrante de mama y se informaron 40 000 muertes por tal causa. Asimismo, se diagnosticará cáncer de mama en alrededor de 2 000 mujeres. Las neoplasias epiteliales de la mama constituyen la causa más frecuente de tumor maligno en la mujer (excepto el cáncer de piel) y representan cerca de 33% de los tumores malignos en este grupo de población. Gracias al refinamiento de la detección y al tratamiento más oportuno, la mortalidad por cáncer de mama ha comenzado a disminuir sustancialmente en Estados Unidos. En el presente capítulo no se considerarán los cánceres raros de la mama, como sarcomas y linfomas, pero se abordarán los cánceres epiteliales. El cáncer de mama es una enfermedad clonal; una célula individual transformada (el producto de una serie de mutaciones somáticas [adquiridas] o de línea germinal) acaba por alcanzar la capacidad para expresar su potencial maligno completo. En consecuencia, el cáncer de mama puede existir por un periodo largo como enfermedad no invasora o una enfermedad invasora pero no metastásica. Estos hechos tienen repercusiones clínicas muy importantes.



### CONSIDERACIONES GENÉTICAS

Sólo 10% de los casos de cáncer de mama en el ser humano guarda relación directa con mutaciones de la línea germinal. Existen varios genes que participan en los casos familiares. El síndrome de Li-Fraumeni se caracteriza por mutaciones hereditarias en el gen supresor de tumores p53, con aumento en la incidencia de cáncer de mama, osteosarcomas y otros tumores malignos. Sobre el cáncer mamario también se ha informado de mutaciones hereditarias en el gen *PTEN*.

Otro gen supresor de tumores, el *BRCA-1* (*breast cancer*), se ha identificado en el locus cromosómico 17q21; este gen codifica una proteína de dedo de cinc y su producto puede, por tanto, actuar como factor de transcripción. El gen está implicado en la reparación de genes. Las mujeres que heredan un alelo mutado de este gen a partir de cualquiera de sus progenitores tienen un riesgo aproximado de 60 a 80% de padecer cáncer de mama a lo largo de su vida, así como un riesgo aproximado de 33% de presentar cáncer de ovario. El riesgo es mayor en mujeres nacidas después de 1940, lo cual probablemente se debe a los efectos favorecedores que tienen los factores hormonales. Los varones que portan un alelo mutante del gen tienen mayor frecuencia de cáncer prostático y de mama. Un cuarto gen, denominado *BRCA-2*, que se ha ubicado en el cromosoma 13q12, también se vincula con una alta frecuencia de cáncer de mama en varones y mujeres.

Las mutaciones de la línea germinal en *BRCA-1* y *BRCA-2* pueden detectarse con facilidad; las pacientes con estas mutaciones pueden recibir asesoramiento genético. Todas las mujeres con antecedentes familiares intensos de cáncer de mama deben remitirse a programas de detección sistemática genética siempre que sea posible, en particular las mujeres de origen asquenazí que poseen una probabilidad muy alta de una mutación *BRCA-1* específica (deleción de adenina y guanina en la posición 185).

Más importante todavía que la participación que tengan estos genes en las formas hereditarias de cáncer de mama es su implicación en el cáncer de mama esporádico. Cerca de 40% de los cánceres de mama en el ser humano presentan una mutación de p53 como defecto adquirido. Ocurren mutaciones adquiridas en *PTEN* en casi 10% de los casos. No se ha informado mutación de *BRCA-1* en el cáncer de mama primario. No obstante, en algunos cánceres de mama esporádicos aparece una menor expresión del mRNA del *BRCA-1* (posible vía de la metilación del gen), así como una alteración en la localización intracelular de la proteína *BRCA-1*. Por otro lado, en casos esporádicos de cáncer de

mama parecen haberse perdido otros tipos de actividad supresora de tumores, como se pone de manifiesto por la pérdida de heterocigosidad de *BRCA-1* y *BRCA-2*. Por último, un oncogén dominante está implicado en 25% de los casos de cáncer de mama en el ser humano. El producto de este gen, un miembro de la superfamilia de receptores del factor de crecimiento epidérmico denominado *erbB2* (*HER/2 neu*), se hiperexpresa en estos cánceres de mama por amplificación génica; esta sobreexpresión contribuye a la transformación del epitelio mamario de la mujer y es el “blanco” al que se dirige la terapia sistémica eficaz coadyuvante y el ataque metastásico.

### EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de mama es una enfermedad hormonodependiente. Las mujeres sin ovarios funcionantes que nunca reciben tratamiento reproductivo de estrógeno no padecen cáncer de mama. La proporción mujeres:varones en esta enfermedad es cercana a 150:1. En la mayor parte de los tumores epiteliales malignos, cuando se hace una gráfica logarítmica de la incidencia con respecto a la edad, aparece una línea recta de incremento con cada año de vida transcurrido. Una gráfica similar realizada para el cáncer de mama muestra el mismo incremento en línea recta, pero la pendiente disminuye comenzando en la edad de la menopausia. Las tres fechas de la vida de la mujer que ejercen un impacto importante sobre la incidencia del cáncer de mama son la edad de la menarca, la edad del primer embarazo a término y la edad de la menopausia. Las mujeres que presentan la menarca a los 16 años de edad tienen sólo 50 a 60% de riesgo de sufrir cáncer de mama a lo largo de la vida con respecto a las mujeres cuya menarca aparece a los 12 años de edad; el riesgo menor persiste toda la vida. De forma similar, la menopausia 10 años antes de su mediana de edad (52 años), sea de forma natural o inducida quirúrgicamente, disminuye cerca de 35% el riesgo de cáncer de mama a lo largo de la vida. Las mujeres que tienen el primer embarazo a término a los 18 años de edad presentan un riesgo de cáncer de mama de 30 a 40% respecto al de las nulíparas. Por tanto, la duración de la vida menstrual (en especial de la fracción anterior a la primera gestación a término) es un componente sustancial del riesgo total de cáncer de mama. Estos tres factores (menarca, edad del primer embarazo a término y menopausia) llegan a determinar 70 a 80% de la variabilidad de la frecuencia del cáncer de mama que se observa en países diferentes. Un metaanálisis ha demostrado que la duración de la lactación materna se correlaciona con reducción sustancial del riesgo, independientemente de la paridad y de la edad a la que ocurrió el primer embarazo a término.

La variación internacional de la incidencia ha suministrado algunos de los datos más importantes respecto a la carcinogénesis hormonal. Una mujer que vive en Norteamérica hasta los 80 años de edad tiene una posibilidad entre nueve de padecer cáncer de mama infiltrante. Las mujeres asiáticas tienen un riesgo de cáncer de mama equivalente a la quinta a décima partes del de las norteamericanas y europeas occidentales. Las mujeres asiáticas tienen concentraciones sustancialmente más bajas de estrógenos y de progesterona. Estas diferencias no se pueden explicar por un fundamento genético, debido a que las mujeres asiáticas que viven en un entorno occidental tienen unas concentraciones de hormonas esteroideas sexuales y un riesgo idéntico al de las mujeres occidentales. Tales mujeres inmigrantes, y más notablemente sus hijas, también difieren en gran medida en talla y peso respecto a las mujeres asiáticas que viven en Asia; la talla y el peso son reguladores críticos de la edad de la menarca y ejercen efectos sustanciales sobre las concentraciones plasmáticas de estrógenos.

La participación de la alimentación en la etiología del cáncer de mama es objeto de controversia. Aunque existen vínculos que relacionan la ingestión calórica total y el contenido de grasa de la dieta con el riesgo de cáncer de mama, no se ha demostrado la participación precisa que tenga la grasa en la alimentación. El mayor consumo calórico contribuye de múltiples formas al riesgo de cáncer de mama: menarca más temprana, menopausia a una edad más tardía y mayores concentraciones de estrógeno en la posmenopausia, que refleja mayores actividades de aromataza en los tejidos adiposos. El consumo moderado de alcohol también incrementa el riesgo por un mecanismo desconocido. Los suplementos de ácido fólico al parecer modifican el riesgo en mujeres que consumen alcohol, pero no brinda protección adicional en las abs-



temias. Las recomendaciones sobre la abstinencia de alcohol deben ponderarse considerando otras presiones sociales y el posible efecto cardioprotector del consumo moderado de alcohol. Al parecer la administración prolongada de dosis reducidas de ácido acetilsalicílico también reduce la frecuencia de cáncer mamario.

Entender la participación potencial de las hormonas exógenas en el cáncer de mama tiene una importancia extraordinaria porque millones de mujeres estadounidenses utilizan regularmente anticonceptivos orales y reciben hormonoterapia sustitutiva durante la menopausia. Los metaanálisis más fiables respecto a la utilización de anticonceptivos orales sugieren que estos fármacos apenas aumentan el riesgo de cáncer de mama, si es que lo hacen. Por lo contrario, los anticonceptivos orales tienen un efecto protector contra los tumores epiteliales ováricos y los cánceres endometriales. La hormonoterapia sustitutiva (HRT, *hormone replacement therapy*) ejerce efectos más sólidos sobre el riesgo del cáncer de mama. Datos de la *Women's Health Initiative* (WHI) demostraron que los estrógenos equinos conjugados, más progesterina, aumentaban el riesgo de cáncer de mama e incidentes cardiovasculares adversos, pero con disminuciones en fracturas óseas y cáncer colorrectal. Al final, hubo más incidentes negativos con el tratamiento sustitutivo; seis a siete años de HRT casi duplicaron el riesgo de cáncer de mama. Un ensayo de la WHI paralelo con participación de más de 12 000 mujeres en el que se estudió el uso de estrógenos conjugados solos (ERT en mujeres sometidas a histerectomía) no mostró aumento significativo en la incidencia de cáncer mamario. Un metaanálisis de estudios de tratamiento sustitutivo no aleatorizados sugiere que la mayor parte del beneficio que solía atribuirse al tratamiento sustitutivo se explica por el estrato socioeconómico más alto de las usuarias, lo cual parece implicar un mejor acceso a los servicios médicos y conductas más sanas. Ciertos beneficios potenciales de la hormonoterapia reitutiva no fueron valorados en la WHI. La hormonoterapia reitutiva es un campo de reevaluación rápida, pero parece (por lo menos por los puntos de ventaja del cáncer de mama y la enfermedad cardiovascular) que hay buenas razones para preocuparse del uso a largo plazo de la hormonoterapia reitutiva. La hormonoterapia sustitutiva en mujeres a quienes se había diagnosticado cáncer mamario incrementa los índices de recidiva. La rápida disminución en el número de mujeres que recibe reemplazo hormonal ha generado una reducción similar en la frecuencia de cáncer mamario.

Aparte de otros factores, la radiación puede ser un factor de riesgo en las mujeres jóvenes. Las mujeres que se han expuesto antes de los 30 años a radiación en forma de múltiples radioscopias (200 a 300 cGy) o a tratamiento de la enfermedad de Hodgkin (>3 600 cGy) tienen un incremento sustancial del riesgo de cáncer de mama, mientras que la exposición a la radiación después de los 30 años de edad parece tener un efecto carcinógeno mínimo sobre la mama.

### EVALUACIÓN DE NÓDULOS DE MAMA EN VARONES Y MUJERES

Debido a que la mama es un órgano en el que con frecuencia aparecen tumores malignos en la mujer, su evaluación constituye una parte esencial de la exploración física. Por desgracia, los internistas no suelen explorar las mamas en el varón y, en las mujeres, consideran apropiado que esta evaluación la realicen los ginecólogos. Debido a la vinculación entre detección precoz y buenos resultados, es importante que el médico detecte las alteraciones mamarias en la fase más temprana posible para iniciar un estudio diagnóstico definitivo en este momento. Se debe enseñar a las mujeres a realizar la autoexploración de las mamas (*breast self-examination*, BSE). Aunque el cáncer de mama es infrecuente en el varón, las lesiones unilaterales deben ser estudiadas del mismo modo que en las mujeres, teniendo en cuenta que la ginecomastia en el varón puede iniciarse en ocasiones como una lesión unilateral y que suele ser asimétrica.

Casi todos los cánceres de mama se diagnostican a través de la biopsia de un nódulo detectado en la mamografía o mediante palpación. Se han desarrollado algoritmos para aumentar la probabilidad del diagnóstico del cáncer de mama y de esa manera reducir la frecuencia de biopsias innecesarias (fig. 90-1).

### TUMORACIÓN MAMARIA PALPABLE

Se debe recomendar de modo encarecido a las mujeres que se hagan un examen de mama cada mes. Si bien un estudio potencialmente defectuoso efectuado en China sugirió que la BSE no modifica la supervivencia, por simples razones de seguridad es recomendable realizar el

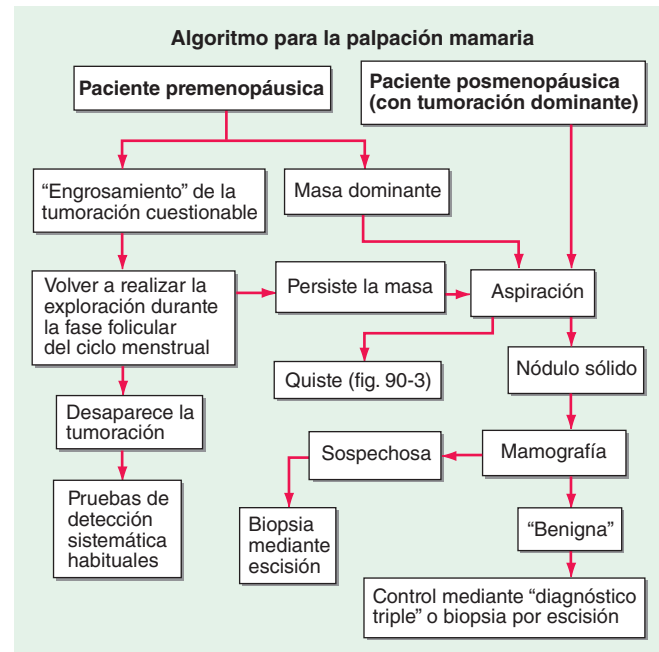


Figura 90-1 Método de diagnóstico en casos de tumoración mamaria palpable.

procedimiento. En el peor de los casos, tal práctica incrementa la posibilidad de detectar una masa de menor diámetro, en un momento en que puede ser tratada por alguna cirugía más limitada. La exploración de las mamas por parte del médico se debe realizar con luz adecuada para poder observar la presencia de retracción y de otros cambios cutáneos. Es necesaria la inspección del pezón y la aréola y debe intentarse provocar la secreción a través del pezón. Se deben explorar todos los grupos ganglionares linfáticos regionales, realizando la medición de cualquier lesión observada. Por medio de la exploración física sola no es posible descartar la presencia de cáncer. Es muy probable que las lesiones con ciertas características sean cancerosas (si son duras, irregulares, con muecas, fijas o sin dolor). La negatividad de la mamografía en presencia de una masa persistente en la mama no descarta la posibilidad de cáncer. Las lesiones palpables necesitan otros métodos diagnósticos, incluida la biopsia.

En las mujeres premenopáusicas, las lesiones de carácter equívoco o que no levantan sospecha en la exploración física deben estudiarse de nuevo a las dos a cuatro semanas, durante la fase folicular del ciclo menstrual. El mejor momento para la exploración de las mamas es entre los días cinco y siete del ciclo. La detección de una tumoración dominante en una mujer posmenopáusica o de una dominante que persiste a lo largo del ciclo menstrual en una mujer premenopáusica, obliga a la punción-aspiración con aguja fina de la misma, o bien, a la remisión de la paciente al oncólogo. En los casos en que se aspira fluido no hemático y que, por tanto, la lesión se considera curada, el diagnóstico (quiste) y el tratamiento se llevan a cabo de manera simultánea. Las lesiones sólidas persistentes, recurrentes, complejas o correspondientes a quistes con contenido hemático requieren estudio mediante mamografía y biopsia, aunque en las pacientes seleccionadas se puede aplicar la técnica del diagnóstico triple (palpación, mamografía, aspiración) para evitar la biopsia (figs. 90-1, 90-2 y 90-3). Para diferenciar los quistes de las lesiones sólidas se puede realizar ecografía en vez de punción-aspiración con aguja fina. La ecografía no permite detectar todas las masas sólidas; por tanto, una tumoración palpable que no se ve en la ecografía debe considerarse presumiblemente sólida.

Es esencial considerar varios puntos al poner en práctica estos algoritmos de tratamiento. En primer lugar, el análisis del factor de riesgo no es parte de la estructura de decisiones. No hay una gama de factores de riesgo cuya presencia o ausencia pueda utilizarse para descartar la biopsia. En segundo lugar, la punción-aspiración con aguja fina sólo se debe llevar a cabo en centros hospitalarios en los que se haya demostrado experiencia en la obtención y el análisis de estas muestras. Aunque la probabilidad de cáncer es baja cuando se obtiene una "negatividad triple" (tumoración de palpación benigna, mamografía negativa y negati-

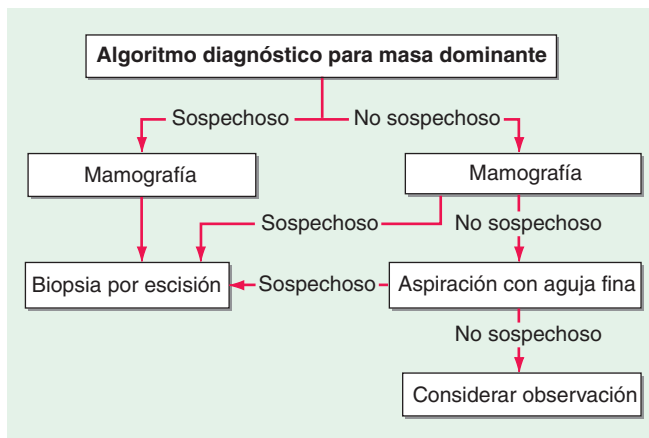


Figura 90-2 Técnica del “diagnóstico triple”.

vidad en la punción-aspiración con aguja fina), la paciente y el médico deben tener en cuenta el riesgo aproximado de 1% de resultados falsos negativos. En tercer lugar, diversas técnicas tradicionales como la resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*), la ecografía y las técnicas de imagen sestamibi no permiten excluir la necesidad de la biopsia, aunque en ocasiones pueden motivarla.

**MAMOGRAFÍA PATOLÓGICA**

La *mamografía de detección sistemática* no se debe confundir con la *mamografía diagnóstica*, que se realiza tras la detección de una anomalía palpable. La mamografía diagnóstica tiene como objetivo la evaluación del resto de la mama antes de que se realice la biopsia y en ocasiones forma parte de la estrategia de la triple prueba para excluir una biopsia inmediata.

Las alteraciones sutiles que se detectan al principio en la mamografía de detección sistemática deben evaluarse con cuidado mediante compresión o proyecciones amplificadas. Estas alteraciones son los grupos de microcalcificaciones, las zonas de densidad aumentada (en particular si tienen una pauta espiculada) y las zonas de distorsión de la arquitectura de reciente aparición o de agrandamiento progresivo. En algunas lesiones no palpables la ecografía puede ser útil para identificar los quistes o guiar la biopsia. Cuando no existe una lesión palpable y los estudios mamográficos detallados son inequívocamente benignos, se debe realizar un seguimiento sistemático apropiado para la edad de la paciente. Sobre decir que en presencia de un tumor mamario una mamografía negativa no descarta la posibilidad de cáncer.

Cuando en una lesión mamográfica no palpable existe un bajo índice de sospecha, es razonable realizar el seguimiento mediante mamografía a los tres a seis meses. El estudio diagnóstico de las lesiones indeterminadas y sospechosas ha aumentado en complejidad tras la aparición de la biopsia estereotáxica. Morrow et al. han sugerido que estos procedimientos están indicados en las lesiones que requieren biopsia pero que quizá son benignas, es decir, en los casos en los que el procedimiento probablemente va a eliminar la necesidad de cirugía adicional. Cuando es probable que la lesión sea maligna, se debe realizar biopsia escisional, con

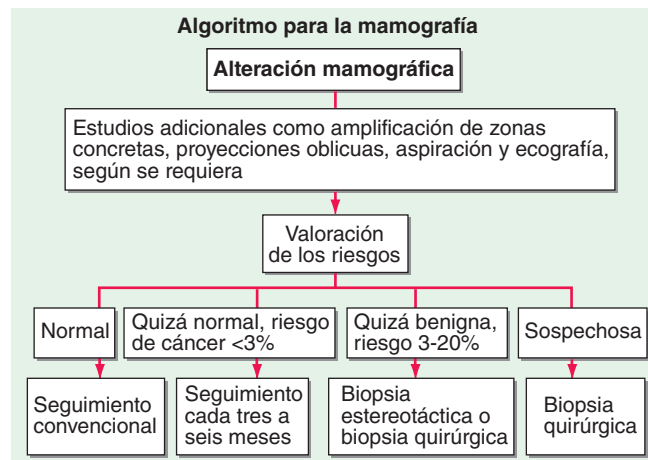


Figura 90-4 Consideraciones respecto a las alteraciones detectadas en la mamografía.

técnica de localización con arpón. Otros autores han propuesto una aplicación más frecuente de la biopsia estereotáxica en las lesiones no palpables, teniendo en cuenta aspectos económicos y que el diagnóstico permite una planificación terapéutica más rápida. Sin embargo, el diagnóstico de lesión maligna en una biopsia estereotáxica no elimina la necesidad de un procedimiento quirúrgico definitivo, particularmente si se va a intentar la conservación de la mama. Por ejemplo, tras una biopsia de mama con localización mediante arpón (es decir, una escisión local) después de un diagnóstico de malignidad en la biopsia estereotáxica, todavía puede requerirse la reescisión para que los bordes quirúrgicos de la pieza no estén infiltrados por el tumor. Hasta cierto punto, estas cuestiones se deciden según la pauta de remisión de las pacientes y la disponibilidad de los recursos para la realización de biopsias estereotáxicas. En la figura 90-4 se reseña un criterio razonable para atender el problema.

**TUMORACIONES MAMARIAS EN MUJERES EMBARAZADAS O LACTANTES**

Durante el embarazo, las mamas crecen por efecto de los estrógenos, la progesterona, la prolactina y el lactógeno placentario humano. La lactancia es suprimida por la progesterona, que bloquea los efectos de la prolactina. Tras el parto, la lactancia se estimula por la disminución de las concentraciones de progesterona, que hace que los efectos de la prolactina no se contrarresten. La aparición de una tumoración o tumefacción dominante durante el embarazo o la lactancia nunca debe atribuirse a cambios hormonales. Una masa dominante debe ser tratada con la misma acuciosidad en una embarazada que en otra mujer. El cáncer de mama afecta a una de cada 3 000 a 4 000 embarazadas. Estadío por estadío, el cáncer de mama en este periodo es diferente del que se observa en mujeres premenopáusicas no grávidas. Sin embargo, las embarazadas a menudo tienen enfermedad más avanzada, en virtud de que no se dio importancia a la tumoración mamaria o a causa de estimulación hormonal endógena. Los tumores mamarios persistentes en mujeres gestantes o lactantes *no pueden* atribuirse a cambios benignos a partir de los datos físicos; en estos casos es necesaria la valoración diagnóstica inmediata.

**TUMORACIONES MAMARIAS BENIGNAS**

Aproximadamente sólo una de cada cinco a 10 biopsias de mama lleva al diagnóstico de cáncer, aunque la tasa de positividad de las biopsias presenta variaciones en los distintos países y ambientes clínicos. (Estas variaciones pueden estar relacionadas con la interpretación y con la disponibilidad de la mamografía.) La inmensa mayor parte de las tumoraciones mamarias benignas se deben a enfermedad “fibroquística”, un término descriptivo de la presencia de pequeños quistes repletos de líquido con hiperplasia epitelial y del tejido fibroso de grado leve. No obstante, el término enfermedad fibroquística es un diagnóstico histológico y no clínico y en las mujeres en las que se ha realizado biopsia con resultados de benignidad existe un riesgo mayor de cáncer de mama que en las mujeres que nunca se han sometido a biopsia. El subgrupo de mujeres con hiperplasia ductal o lobulillar (cerca de 30% de las pacientes), en particular el pequeño porcentaje (3%) con hiperplasia atípica, presenta

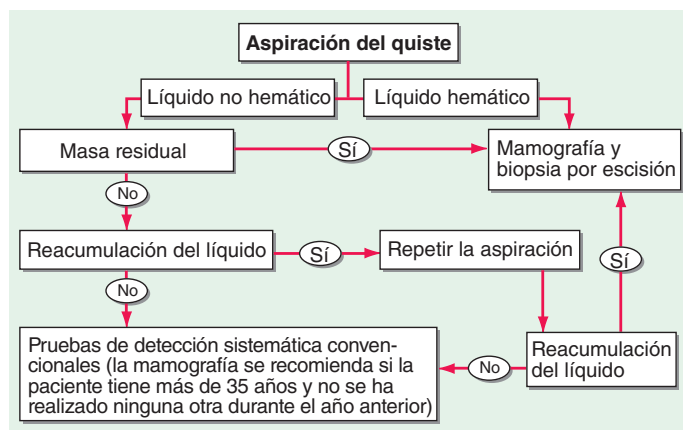


Figura 90-3 Algoritmo para el tratamiento del quiste de mama.

un riesgo cuatro veces mayor de cáncer de mama que las mujeres en las que no se realiza biopsia, y este aumento del riesgo es de nueve veces en las mujeres de esta categoría que además tienen algún familiar en primer grado con cáncer de mama. Por tanto, es necesario un seguimiento cuidadoso de estas pacientes. Por lo contrario, aquéllas en las que el diagnóstico de la biopsia es de benignidad y sin hiperplasia atípica, el riesgo es escaso y pueden controlarse mediante un seguimiento estándar.

### PRUEBAS DE DETECCIÓN SISTEMÁTICA

El cáncer de mama es exclusivo dentro del grupo de tumores epiteliales del adulto debido a que se ha demostrado que las pruebas para su detección sistemática (en forma de mamografías anuales) mejoran la supervivencia. Los metaanálisis en que se ha estudiado la evolución de todos los ensayos clínicos aleatorizados en los que se ha utilizado mamografía, demuestran de manera concluyente una reducción de 25 a 30% de mortalidad debido a un cáncer de mama cuando se realizan mamografías de detección sistemática anuales después de los 50 años de edad; los datos obtenidos en las mujeres con una edad comprendida entre 40 y 50 años son casi tan buenos como los anteriores. No obstante, puesto que la frecuencia es mucho menor en mujeres jóvenes, hay más resultados falsamente positivos. Si bien persiste la controversia en torno a la valoración mamográfica con fines de detección, la preponderancia de los datos, al igual que la valoración de la bibliografía por parte de este autor, sigue apoyando firmemente los beneficios positivos de la mamografía de detección. Nuevos análisis de estudios aleatorizados antiguos han sugerido que la detección puede no funcionar. Si bien no es posible corregir los defectos en algunos estudios, la mayoría de los expertos, incluidos los grupos de la *American Society of Clinical Oncology* y la *American Cancer Society*, siguen considerando que los estudios de detección confieren un beneficio sustancial. Por otra parte, el gran descenso en la mortalidad del cáncer de mama que se observó en el último decenio es poco probable que deba atribuirse únicamente a los adelantos en el tratamiento. Parece prudente recomendar la mamografía anual en las mujeres después de los 40 años de edad. Aunque en ningún ensayo clínico aleatorizado sobre la autoexploración de la mama (BSE) se ha demostrado una mejoría en la supervivencia, su mayor efecto beneficioso parece ser la identificación de los tumores que se prestan a un tratamiento local conservador. Los adelantos en la tecnología mamográfica, como la mamografía digital, la utilización sistemática de proyecciones con amplificación y una mayor experiencia en la interpretación mamográfica en combinación con las nuevas técnicas diagnósticas (resonancia magnética, espectroscopia con resonancia magnética, tomografía con emisión de positrones, etc.) pueden hacer que sea posible identificar el cáncer de mama con mayor fiabilidad y precocidad. No conviene recurrir a otra técnica de cribado salvo la mamografía; sin embargo, la ACS recomienda que diferentes grupos de mujeres más jóvenes se sometan a detecciones con resonancia magnética porque la sensibilidad de ésta contrarresta su falta de especificidad; a saber: portadoras de *BRCA-1* o *BRCA-2* y sus familiares de primer grado que no se han sometido a la prueba; que han recibido radioterapia de tórax entre los 10 y 30 años de edad; con un riesgo del cáncer de cuando menos 20%; con antecedente de síndromes de Li-Fraumeni, Cowden o Bannayan-Riley-Ruvalcaba.

### ESTADIFICACIÓN

La estadificación precisa en mujeres con cáncer de mama tiene gran importancia. Además de permitir el pronóstico preciso, en muchos casos las decisiones terapéuticas se basan en gran medida en la clasificación TNM (tumor primario, ganglios [nodos] regionales y metástasis) (cuadro 90-1). Es importante tener cautela en la comparación con series históricas, porque en los últimos 20 años las técnicas de estadificación han cambiado varias veces. La estadificación actual es compleja y genera cambios notables en el pronóstico de acuerdo con las fases o estadios, en comparación con los sistemas previos en este campo.

### TRATAMIENTO Cáncer de mama

Uno de los aspectos más excitantes de la biología del cáncer mamario es su subdivisión reciente en cuando menos cinco subtipos con base en el perfil de expresión genética.

- 1. Luminal A:** Los tumores luminales expresan citoqueratinas 8 y 18, poseen la mayor expresión de receptores estrogénicos, tienden a ser de bajo grado y son los que con mayor probabilidad responderán al tratamiento endocrino, con un pronóstico favorable. Su respuesta a la quimioterapia es menor.
- 2. Luminal B:** Las células del tumor también se originan en el epitelio luminal, pero con una expresión genética distinta de la luminal A. Su pronóstico es un poco más sombrío.
- 3. Como mama sana:** Estos tumores tienen un perfil de expresión genética que recuerda al del epitelio mamario "sano". Su pronóstico es similar al del grupo luminal B.
- 4. HER2 amplificado:** Estos tumores tienen amplificación del gen HER2 en el cromosoma 17q y a menudo exhiben coamplificación y sobreexpresión de otros genes adyacentes a HER2. El pronóstico clínico de estos tumores era sombrío, pero gracias al advenimiento del trastuzumab el desenlace clínico de las pacientes con HER2 ha mejorado considerablemente.
- 5. Basal:** Estos tumores sin receptores estrogénicos/progestágenos y sin HER2 (llamados triples negativos) se caracterizan por la presencia de indicadores de células basales/mioepiteliales. Tienen a ser de alto grado y expresan citoqueratinas 5/6 y 17 además de vimentina, p63, CD10, actina  $\alpha$  de músculo liso y receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*). Las pacientes con mutaciones de *BRCA* también pertenecen a este subtipo molecular. Poseen además características de células germinativas.

**CÁNCER PRIMARIO** Los tratamientos conservadores de la mama que incluyen la eliminación del tumor primario por alguna forma de cuadrantectomía con radiación del órgano o sin ella, generan índices de supervivencia del mismo nivel (o quizá mejores) que los obtenidos después de métodos operatorios extensos como mastectomía o mastectomía radical modificada, con radiación ulterior o sin ella. La radiación mamaria poscuadrantectomía reduce en gran medida el riesgo de recurrencia en la mama. Aunque la conservación de este órgano supone una posibilidad de recidiva local, la supervivencia a 10 años continúa siendo tan buena como la obtenida después de la cirugía más radical. De forma análoga, la radioterapia posquirúrgica en los ganglios linfáticos posterior a la mastectomía también mejora la supervivencia. Debido a que la radioterapia puede disminuir la tasa de recidiva local o regional en mujeres con tumores primarios de alto riesgo (es decir, de tamaño T2, con bordes quirúrgicos positivos, ganglios positivos), puede considerarse su utilización después de la mastectomía. En el momento actual, cerca de la tercera parte de las pacientes estadounidenses es tratada mediante cuadrantectomía. Sin embargo, la cirugía conservadora de la mama no es adecuada para todas las pacientes. Por ejemplo, no lo es en el caso de tumores de más de 5 cm (o menores si la mama es pequeña), en el caso de tumores que afectan al complejo pezón-aréola, en tumores con enfermedad intraductal extensa que afecta a múltiples cuadrantes de la mama, en mujeres con antecedentes de enfermedades de tejido conjuntivo y en mujeres que no tienen la motivación de conservar la mama o con dificultades de acceso a la radioterapia. Sin embargo, estos grupos probablemente no constituyan más de 33% de los casos que se tratan con mastectomía. Por consiguiente, un gran número de mujeres se someterá a mastectomía, aun cuando se podría evitar decididamente este procedimiento y esto quizá se haría si se les asesorara en forma apropiada.

Un componente intraductal extenso es un índice de predicción de recidiva en la mama, al igual que otras variables clínicas. La afección ganglionar linfática axilar y la afección de vasos sanguíneos o linfáticos por un tumor mamario metastático suponen una mayor tasa de recidiva local pero no constituyen contraindicaciones del tratamiento conservador del órgano. Cuando se excluye a estas pacientes y se logra una tumorectomía con bordes quirúrgicos negativos, la conservación de la mama conlleva una tasa de recidivas en el propio órgano de menos de 10%. La supervivencia de las pacientes que sufren recidiva en la mama es algo peor que las que no presentan esta complicación. Por tanto, la recidiva en la mama es una variable pronóstica negativa respecto a la supervivencia a largo plazo. Sin



## CUADRO 90-1 Estadificación del cáncer mamario

### Tumor primario (T)

T0	No hay signos de tumor primario
TIS	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor ≤2 cm
T1a	Tumor >0.1 cm, pero ≤0.5 cm
T1b	Tumor >0.5, pero ≤1 cm
T1c	Tumor >1 cm, pero ≤2 cm
T2	Tumor >2 cm, pero ≤5 cm
T3	Tumor >5 cm
T4	Extensión a la pared del tórax, inflamación, lesiones satélite, úlceras

### Ganglios linfáticos regionales (N)

PNO(i-)	En el estudio histológico no hay metástasis en ganglios linfáticos regionales; negatividad de IHC
PNO(i+)	En el estudio histológico no hay metástasis en ganglios linfáticos regionales; positividad de IHC; ningún grupo de IHC es mayor de 0.2 mm
PNO(mol-)	En la imagen histológica no hay metástasis de ganglios regionales; signos moleculares negativos (RT-PCR)
PNO(mol+)	En el estudio histológico no hay metástasis en ganglios regionales; signos moleculares positivos (RT-PCR)
PN1	Metástasis en uno a tres ganglios axilares o en los ganglios de la cadena mamaria interna con ataque microscópico detectado en la disección del ganglio centinela, pero no manifiesto clínicamente
PN1mi	Micrometástasis (>0.2 mm; ninguno mayor de 2 mm)
PN1a	Metástasis en uno a tres ganglios linfáticos axilares
PN1b	Metástasis en ganglios mamaros internos, con enfermedad microscópica detectada por disección del ganglio centinela pero no <i>manifiesta clínicamente</i> <sup>a</sup>
PN1c	Metástasis en uno a tres ganglios axilares y en ganglios mamaros internos, con enfermedad microscópica detectada por disección del ganglio centinela, pero no manifiesta clínicamente <sup>a</sup> (si se acompaña de un número mayor de tres ganglios axilares positivos se clasifica a los ganglios mamaros internos como pN3b, y así refleja un mayor volumen tumoral)
pN2	Metástasis en cuatro a nueve ganglios axilares o clínicamente manifiesta en ganglios mamaros internos en <i>ausencia</i> de metástasis en ganglios axilares
pN3	Metástasis en 10 o más ganglios axilares o en ganglios infraclaviculares o en ganglios mamaros internos ipsolaterales clínicamente manifiestos <sup>a</sup> en <i>presencia</i> de uno o más ganglios axilares positivos o en más de tres ganglios axilares con metástasis microscópica clínicamente negativa en ganglios mamaros internos o en ganglios subcarinales ipsolaterales

### Metástasis a distancia (M)

M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia (incluye propagación a ganglios supraclaviculares ipsolaterales)

### Agrupamiento por estadios

Estadio 0	TIS	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Estadio IIIB	T4	Cualquier etapa de N	M0
	Cualquier etapa de T	N3	M0
Estadio IIIC	Cualquier etapa de T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier etapa de T	Cualquier etapa de N	M1

<sup>a</sup> El concepto "manifiesto clínicamente" se define como la detección por imagenología (se excluye la linfogammagrafía) o por exploración clínica.

**Abreviaturas:** IHC, inmunohistoquímica; RT-PCR, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.

**Fuente:** Con autorización de *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, Chicago, Illinois. La fuente original del material fue el *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York, Springer, 2010; [www.springeronline.com](http://www.springeronline.com)

embargo, la recidiva en la mama no es la razón de la metástasis a distancia. Si la recidiva en la mama causara la enfermedad metastásica, las mujeres tratadas con tumorectomía, que sufren una tasa más alta de recidivas en la mama, deberían tener una supervivencia menor que las tratadas con mastectomía y no es así. La mayoría de las pacientes debe consultar con un oncólogo radioterapeuta antes de tomar la decisión respecto al tratamiento local. Sin embargo, ha ganado una amplia aceptación un método de consulta multidisciplinaria en el cual el cirujano, el oncólogo radioterapeuta, el oncólogo médico y otros profesionales colaboran en la valoración y desarrollan un plan terapéutico, de manera que en general las pacientes lo consideran muy provechoso.

**Tratamiento coadyuvante** El empleo de un tratamiento sistémico después de tratamiento local del cáncer de mama, mejora la supervivencia. Más de 33% de las mujeres que por lo demás morirían de cáncer mamario metastásico se mantiene libre de enfermedad cuando se tratan con el régimen sistémico apropiado. Esta información ha sido cada vez más asombrosa gracias al seguimiento más prolongado y los regímenes más efectivos.

**Variables pronósticas** Las variables pronósticas más importantes derivan de la *estadificación del tumor*. El tamaño de éste y las características de los ganglios linfáticos axilares ofrecen una información razonablemente precisa de la probabilidad de recidiva tumoral. En el **cuadro 90-2** se muestra la relación entre el estadio anatomopatológico y la supervivencia a los cinco años. En la mayoría de las mujeres, sólo estos datos definen fácilmente la necesidad de un tratamiento complementario. En ausencia de metástasis ganglionares, la afección de microvasos (sean sanguíneos o linfáticos) en los tumores se considera por muchos autores como casi equivalente a la afección ganglionar linfática. La máxima controversia se refiere a las mujeres de pronóstico intermedio. *Rara vez se justifica la quimioterapia coadyuvante en la mayoría de las mujeres con tumores <1 cm de tamaño cuyos ganglios linfáticos axilares son negativos. Los tumores positivos a HER2 son una posible excepción.* La detección de las células de cáncer mamario en la circulación o en la médula ósea se acompaña de un mayor índice de recidivas. El progreso más notable en ese terreno es el uso de conjuntos de expresión génica para analizar las pautas de la expresión de los genes tumorales. Algunos especialistas han definido de manera independiente grupos de genes que permiten anticipar con exactitud la supervivencia sin enfermedad y la de tipo global, mejor que cualquier otra variable pronóstica aislada, incluido el análisis Oncotype DX<sup>®</sup> de 21 genes. También son útiles diversas herramientas para valorar el riesgo como *Adjuvant! Online* ([www.adjuvantonline.com](http://www.adjuvantonline.com)). Estas herramientas son muy recomendables en circunstancias ambiguas.

El *estado referente a receptores de estrógeno y progesterona* es de importancia para el pronóstico. Los tumores que carecen de alguno de estos receptores, o de ambos, tienen mayor probabilidad de recurrencia que los tumores que los tienen.

Varias *medidas de la tasa de crecimiento del tumor* se correlacionan con recidivas tempranas. El análisis de fase S, que utiliza la

citometría de flujo, es el método de medición más preciso. También son útiles las evaluaciones indirectas de la fase S en las que se utilizan antígenos relacionados con el ciclo celular, como PCNA (Ki67). Los tumores con una elevada proporción de células en fase S (mayor de la mediana) conllevan un peligro más grande de recidiva; en estos casos la quimioterapia es la que genera mayor beneficio en la supervivencia. La valoración del contenido de DNA en la forma de haploidía es de valor modesto y los tumores no diploides tienen un pronóstico peor.

También la *clasificación histológica* se ha utilizado para establecer el pronóstico. Los tumores con un grado nuclear deficiente tienen un mayor riesgo de recurrencia que aquéllos con un grado nuclear satisfactorio. Medidas semicuantitativas como la calificación de Elston mejoran la reproducibilidad de este parámetro.

Igualmente son útiles los *cambios moleculares en el tumor*. Los tumores que sobreexpresan *erbB2* (HER-2/neu) o que tienen un gen p53 mutado conllevan un peor pronóstico. Se ha enfocado especial interés a la sobreexpresión de *erbB2* según se mide mediante histológica o por hibridación *in situ* con fluorescencia. Es más probable que los tumores que hiperexpresan *erbB2* reaccionen a dosis mayores de doxorrubicina y permitan conocer anticipadamente los tumores que reaccionarán a anticuerpos contra HER-2/neu (trastuzumab) (herceptina) y a inhibidores de HER-2/neu cinasa.

Para crecer, un tumor debe generar una nueva vasculatura (**cap. 84**). La mayor microcirculación en un tumor, ante todo cuando están situados en los llamados puntos calientes, conlleva peor pronóstico. Lo anterior tiene mayor importancia dentro de las terapias orientadas a vasos sanguíneos como el bevacizumab (avastina). Aunque los beneficios del bevacizumab en las metástasis son moderados, conviene prestar atención a los resultados de los próximos estudios que investiguen su participación en el tratamiento complementario.

Otras variables que se han utilizado para evaluar el pronóstico incluyen las proteínas relacionadas con invasividad, como la colagenasa de tipo IV, la catépsina D, el activador de plasminógeno, el receptor al activador de plasminógeno y el gen supresor de metástasis *nm23*. Ninguno de éstos se ha aceptado ampliamente como variable de importancia para el pronóstico en la toma de decisiones terapéuticas. Un problema inherente a la interpretación de estas variables para el pronóstico es que la mayor parte de ellas no se han analizado en un estudio en que se utilice una cohorte importante de pacientes.

**Regímenes coadyuvantes** El término “tratamiento coadyuvante” se refiere al empleo de modalidades de tratamiento sistémico en pacientes cuya enfermedad conocida ha recibido tratamiento local pero que tienen riesgo de recidivas. La selección de la quimioterapia u hormonoterapia complementaria adecuada es objeto de una intensa controversia en algunas situaciones. Los metaanálisis han ayudado a definir los límites generales del tratamiento, pero no permiten elegir pautas óptimas o seleccionar la pauta en ciertos subgrupos de pacientes. En el **cuadro 90-3** se ofrece un resumen general de recomendaciones. En general, las mujeres premenopáusicas en las cuales está indicada alguna forma de tratamiento general deberían recibir quimioterapia con múltiples fármacos. El tratamiento antihormonal (tamoxifeno) mejora la supervivencia en las pacientes premenopáusicas con presencia de receptores de estrógenos en el tejido tumoral y se debe administrar tras la finalización de la quimioterapia. También la castración profiláctica puede acompañarse de un beneficio sustancial en términos de supervivencia (principalmente en las pacientes con receptores de estrógenos positivos), pero este tratamiento no se ha empleado mucho en Estados Unidos.

Los datos respecto a las mujeres posmenopáusicas son también controvertidos. El impacto de la quimioterapia complementaria es cuantitativamente menos claro que en las mujeres premenopáusicas, en particular en casos positivos a receptores de estrógenos, aunque se ha demostrado cierta ventaja en la supervivencia. La primera decisión a tomar es la de si se debe administrar quimioterapia o tamoxifeno. Si bien el tratamiento complementario con tamoxifeno mejora la supervivencia, sea cual sea la situación ganglionar

**CUADRO 90-2** Supervivencia a cinco años en cáncer de mama, según estadio

Estadio	Supervivencia a los 5 años (porcentaje de pacientes)
0	99
I	92
IIA	82
IIB	65
IIIA	47
IIIB	44
IV	14

**Fuente:** Modificado del *National Cancer Institute-Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER).

**CUADRO 90-3 Estrategias sugeridas para el uso de tratamiento coadyuvante (complementaria)**

Grupo de edad	Estado de ganglios linfáticos <sup>a</sup>	Receptores endocrinos (ER)	Tumor	Recomendación
Premenopáusicas	Positivo	Cualquiera	Cualquiera	Quimioterapia múltiple + tamoxifeno si hay positividad de ER + trastuzumab en tumores con positividad de HER-2/neu
Premenopáusicas	Negativo	Cualquiera	>2 cm o 1-2 cm con otras variables de mal pronóstico	Quimioterapia múltiple + tamoxifeno si hay positividad de ER + trastuzumab en tumores con positividad de HER-2/neu
Posmenopáusicas	Positivo	Negativo	Cualquiera	Quimioterapia múltiple + trastuzumab en tumores con positividad de HER-2/neu
Posmenopáusicas	Positivo	Positivo	Cualquiera	Inhibidores de aromatasa y uso de tamoxifeno con quimioterapéuticos o sin ellos + trastuzumab en tumores con positividad de HER-2/neu
Posmenopáusicas	Negativo	Positivo	>2 cm o 1-2 cm con otras variables de mal pronóstico	Inhibidores de aromatasa y uso de tamoxifeno + trastuzumab en tumores con positividad de HER-2/neu
Posmenopáusicas	Negativo	Negativo	>2 cm o 1-2 cm con otras variables de mal pronóstico	Pensar en quimioterapia múltiple + trastuzumab en tumores con positividad de HER-2/neu

<sup>a</sup> Como lo demuestra el estudio histopatológico.

axilar, la mejoría es discreta en aquellas pacientes en las cuales están afectados muchos ganglios linfáticos. Por esta razón, lo habitual es administrar quimioterapia a las mujeres posmenopáusicas sin contraindicaciones médicas y con más de un ganglio linfático positivo; es frecuente administrar hormonoterapia después de la quimioterapia. En mujeres posmenopáusicas en las cuales está justificado el tratamiento general, pero cuyo pronóstico es más favorable (casi siempre con base en análisis como la metodología Oncotype DX), se puede utilizar el tamoxifeno en forma de monoterapia. Resultados de grandes estudios en humanos han indicado que los inhibidores de aromatasa son superiores al tamoxifeno solo en la terapia complementaria o coadyuvante. Por desgracia, no se cuenta con un plan óptimo. Se ha observado que el uso de tamoxifeno durante cinco años y después un inhibidor de aromatasa que es la estrategia inversa o incluso cambio al inhibidor mencionado después de usar tamoxifeno dos a tres años, es mejor que el tamoxifeno solo. En la actualidad ninguna información válida permite la selección entre los tres inhibidores de aromatasa clínicamente aprobados. Están en marcha grandes estudios en humanos que muy probablemente esclarecerán estas dudas. Es importante administrar simultáneamente bisfosfonatos; sin embargo, todavía no se sabe si su aplicación profiláctica prolonga la supervivencia además de reducir las recurrencias en el hueso.

La mayor parte de las comparaciones entre las pautas de quimioterapia complementaria muestran escasas diferencias entre ellas. Sin embargo, los protocolos que contienen doxorubicina y “sensibilización posológica” parecen presentar ligeras ventajas.

Una modalidad (denominada también quimioterapia neocomplementaria) implica administrar el tratamiento complementario antes de la cirugía así como la radioterapia. Debido a que la tasa de respuesta objetiva de las pacientes con cáncer de mama al tratamiento general en esta situación supera 75%, muchas pacientes “son rebajadas de estadio”, por lo cual pueden convertirse en candidatas al tratamiento conservador de la mama. Sin embargo la supervivencia global no se ha prolongado con esa estrategia. Las pacientes que logran una remisión patológica completa después de la quimioterapia neoadyuvante tienen una supervivencia mucho más prolongada. Este tratamiento neoadyuvante ofrece una gran oportunidad para valorar fármacos nuevos.

Otros tratamientos complementarios (coadyuvantes) en investigación comprenden los elaborados a base de taxanos como el paclitaxel y el docetaxel y otros modelos cinéticos y biológicos. En ellos se utilizan en forma separada dosis altas de medicamentos únicos en regímenes cíclicos con una intensidad relativa de dosis. Las mujeres con ataque ganglionar tratadas con una combinación de doxo-

rrubicina-ciclofosfamida durante cuatro ciclos, seguida por otros cuatro ciclos de un taxano, muestran mejoría sustancial en su supervivencia en comparación con las que reciben sólo la doxorubicina-ciclofosfamida, particularmente en aquellas con tumores sin receptores de estrógeno. Además, la administración de las mismas combinaciones de fármacos a iguales dosis pero a intervalos más frecuentes (cada dos semanas con apoyo de citocinas en comparación con las tres semanas estándares), es más eficaz. En 25% de mujeres cuyos tumores hiperexpresaron HER-2/neu, la adición de trastuzumab junto con un taxano durante un año después de haber concluido la quimioterapia, logró mejoría significativa en la supervivencia. Será importante una vigilancia más larga, pero en la actualidad es el método habitual para muchas mujeres que tienen positividad de HER-2/neu en su cáncer mamario. Una reacción adversa, inmediata y a largo plazo es la cardiotoxicidad y se han intentado aprovechar regímenes que contengan productos sin antraciclina. En un marco complementario la administración de blastos en trasplante y en dosis altísimas no ha sido mejor que la terapia con dosis estándar y no debe utilizarse en forma sistemática.

Diversos métodos interesantes están a punto de ser adoptados, por lo que es importante seguir con detalle la bibliografía. Uno de ellos es la administración de antiangiogénicos como bevacizumab. Además los inhibidores de la tirosina cinasa como lapatinib, cuyo objetivo es la HER2 cinasa, son muy prometedores. Por último, como se describirá en la sección siguiente, existe una clase nueva de fármacos cuyo destinatario es la reparación del DNA —llamados inhibidores de la poli-ADP ribosa polimerasa [PARP]— que probablemente tendrán consecuencias en los cánceres mamarios por mutaciones de *BRCA1* o *2* o que comparten defectos similares en la reparación del DNA como parte de su causa.

**TRATAMIENTO GENERAL EN ENFERMEDAD METASTÁSICA** Casi un tercio de las pacientes tratadas por cáncer de mama aparentemente circunscrito presenta metástasis. Si bien algunas de ellas pueden salvarse por combinaciones de tratamiento general y local, la mayoría termina por sucumbir a la enfermedad metastásica. La supervivencia promedio de las pacientes con diagnóstico de cáncer metastático es menor de tres años. Las metástasis a tejidos blandos, huesos y órganos sólidos (pulmón e hígado) son responsables cada una de ellas de 33% de las recidivas iniciales. Sin embargo, en el momento de la muerte la mayoría de las pacientes presenta afección ósea. Las recidivas pueden aparecer en cualquier momento después del tratamiento primario. Un hecho cruel sobre las recurrencias del cáncer mamario es que al menos 50% de las mismas ocurre más de cinco años después del tratamiento inicial.



Debido a que este diagnóstico de enfermedad metastásica altera tan drásticamente la perspectiva del paciente, no debe hacerse sin una biopsia. Todo oncólogo ha visto pacientes con tuberculosis, litiasis biliar, sarcoidosis u otra enfermedad no maligna diagnosticadas y tratadas erróneamente de cáncer de mama metastásico o incluso cánceres secundarios como mieloma múltiple. Se trata de un error catastrófico que justifica realizar la biopsia en todas las pacientes en el momento de la sospecha inicial de la enfermedad metastásica.

La elección terapéutica óptima requiere la consideración de las necesidades de tratamiento local, de la situación médica global de la paciente y del estado de los receptores hormonales del tumor, así como el juicio clínico. Debido a que el tratamiento de la enfermedad general es paliativo, es necesario ponderar la toxicidad potencial de las terapéuticas y las tasas de respuesta. Un cierto número de variables influyen en la respuesta al tratamiento general. Por ejemplo, la presencia de receptores de estrógenos y de progesterona son indicaciones de mucho peso en favor de utilizar un tratamiento endocrino. Por otra parte, es poco probable que las pacientes con un intervalo sin enfermedad de corta duración, con enfermedad visceral de rápido avance, con linfangitis pulmonar o con enfermedad intracraneal respondan al tratamiento endocrino.

En muchos casos se puede reservar el tratamiento general mientras la paciente recibe un tratamiento local apropiado. No está de más insistir en la eficacia de la radioterapia y ocasionalmente de la cirugía para aliviar los síntomas de las metástasis, ante todo cuando están implicadas localizaciones óseas. Muchas pacientes con enfermedad ósea exclusiva o dominante tienen una evolución relativamente indolente. En estas circunstancias, la quimioterapia general tiene un efecto discreto, mientras que la radioterapia puede ser eficaz durante largos periodos. Otros tratamientos generales, como el estroncio-89 con o sin bisfosfonatos pueden aportar beneficios paliativos sin inducir una respuesta objetiva. La mayoría de los pacientes con enfermedad metastásica y ciertamente todos los que presentan afección ósea deben recibir bisfosfonatos de manera simultánea. Dado que el objetivo del tratamiento es mantener el bienestar durante el mayor tiempo posible, se debe hacer hincapié en evitar las complicaciones más peligrosas de la enfermedad metastásica, entre las cuales figura la fractura patológica del esqueleto axial y la compresión medular. La aparición de un dolor de espalda nuevo en los pacientes con cáncer debe explorarse de forma detallada y urgente; esperar a la aparición de síntomas neurológicos puede resultar catastrófico. También la afección metastásica de los órganos endocrinos puede provocar una profunda disfunción, como insuficiencia suprarrenal e hipopituitarismo. De forma similar, la obstrucción del árbol biliar u otra afección de la función de un órgano se puede aliviar mejor con tratamiento local que con una modalidad general.

**Tratamiento endocrino** El tejido mamario normal presenta dependencia de los estrógenos. Tanto el cáncer de mama primario como el metastásico pueden retener este fenotipo. El mejor método de establecer si un cáncer de mama es hormonodependiente es la valoración de la presencia de receptores de estrógenos y de progesterona en el tumor. Los tumores positivos para receptores de estrógenos y negativos para receptores de progesterona presentan una tasa de respuesta cercana a 30%. Los tumores que tienen ambos receptores poseen tasa de respuesta aproximada a 70%. Si no existe alguno de los receptores, las tasas de respuesta objetiva son inferiores a 5%. Los análisis de receptores ofrecen información para la prescripción correcta de los tratamientos endocrinos. Debido a la ausencia de toxicidad y a que algunas pacientes cuyos análisis de receptores han sido informados como negativos responden al tratamiento endocrino, se debería intentar un tratamiento endocrino en algún momento de la evolución en todas las pacientes con cáncer de mama metastásico. En el **cuadro 90-4** se resumen los tratamientos endocrinos posibles. La elección del tratamiento endocrino suele basarse en el perfil de toxicidad y la disponibilidad. En la mayoría de las pacientes, el tratamiento endocrino inicial es el antiestrógeno tamoxifeno. En el subgrupo de mujeres con positividad de receptor

#### CUADRO 90-4 Endocrinoterapia contra cáncer de mama

Terapia	Comentarios
Castración	Para premenopáusicas
Quirúrgica	
Agonistas de LHRH	
<b>Antiestrógenos</b>	
Tamoxifeno	Útil en premenopáusicas y posmenopáusicas
Antiestrógenos "puros"	Respuestas en pacientes resistentes a tamoxifeno y a inhibidores de aromataasa
Adrenalectomía quirúrgica	Rara vez se utiliza como terapia de segunda línea
Inhibidores de aromataasa	Poca toxicidad; en la actualidad son productos de primera línea contra enfermedad metastásica
Progestágenos en altas dosis	Por lo común constituyen un producto de cuarta línea después de AI, tamoxifeno y fulvestrant
Hipofisectomía	Rara vez se utiliza
Andrógenos o estrógenos aditivos	Posibles terapias de cuarta línea, potencialmente tóxicos

**Abreviatura:** LHRH, hormona liberadora de hormona luteinizante (*luteinizing hormone-releasing hormone*).

de estrógenos (ER, *estrogen receptor*) pero también de HER-2/neu, los índices de respuesta a inhibidores de aromataasa han sido muchísimo mayores que los obtenidos con tamoxifeno. Están en fase de ensayo clínico antiestrógenos "puros" más novedosos carentes de efectos agonistas. Se han descrito casos en los cuales los tumores se redujeron de tamaño por reacción a la supresión del tamoxifeno (así como tras la supresión de dosis farmacológicas de estrógenos). La formación de estrógenos endógenos puede bloquearse por análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante en mujeres premenopáusicas. También pueden ensayarse tratamientos endocrinos aditivos, como el de progestágenos, estrógenos y andrógenos en las pacientes que responden al tratamiento endocrino inicial; se desconoce el mecanismo de acción de estas formas de terapéutica. Sin embargo, las pacientes que responden a un primer tratamiento endocrino tienen una probabilidad de por lo menos 50% de responder a un segundo de ese tipo. No es infrecuente que las pacientes respondan a dos o tres tratamientos endocrinos secuenciales; pero, los tratamientos endocrinos combinados no parecen ser superiores a los fármacos en monoterapia, y las combinaciones de quimioterapia y tratamiento endocrino no son útiles. La mediana de supervivencia de las pacientes con enfermedad metastásica es cercana a dos años, y muchas de ellas, en especial las personas de edad avanzada o con enfermedad hormonodependiente, responden al tratamiento endocrino durante tres a cinco años o más.

**Quimioterapia** A diferencia de otros tumores malignos de origen epitelial, el cáncer de mama responde a varios fármacos quimioterapéuticos como antraciclinas, fármacos alquilantes, taxanos y anti-metabolitos. Se han encontrado múltiples combinaciones de estos medicamentos que mejoran hasta cierto punto las tasas de respuesta, pero han ejercido un escaso impacto sobre la duración de la respuesta o la supervivencia. La elección entre las combinaciones depende con frecuencia de si se administró quimioterapia complementaria y, en caso afirmativo, de qué tipo. Aunque las pacientes tratadas con los protocolos complementarios con ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo (protocolos CMF) pueden responder más tarde a la misma combinación en un contexto de enfermedad metastásica, la mayoría de los oncólogos utiliza fármacos a los cuales las pacientes no se han expuesto anteriormente. Una vez que las pacientes progresan después de un tratamiento con varios fármacos, lo más frecuente es continuar tratándolas con monoterapia.

Dada la importante toxicidad de gran parte de los fármacos, el uso de un único medicamento minimiza este efecto y evita a la paciente la exposición a fármacos que tendrían escaso valor. No se ha demostrado que sea útil algún método para escoger los fármacos más eficaces para una mujer en particular.

La mayoría de los oncólogos utiliza una antraciclina o paclitaxel tras el fracaso de la pauta inicial. Sin embargo, la elección debe equilibrarse con las necesidades individuales. Los datos de un estudio aleatorizado han sugerido que el docetaxel pudiera ser superior al paclitaxel. Es promisoriosa una presentación de nanopartículas de este último fármaco (abraxane).

El uso de un anticuerpo humanizado frente a *erbB2* (trastuzumab [Herceptina]) combinado con paclitaxel puede mejorar la tasa de respuesta y la supervivencia en las mujeres cuyos tumores metastásicos expresan cantidades excesivas de *erbB2*. El incremento de la supervivencia es escaso en las pacientes con enfermedad metastásica. En forma similar, el empleo de bevacizumab (avastina) ha mejorado el índice de respuesta y la duración de la misma al paclitaxel. Con gemcitabina, alcaloides de la vinca, capecitabina, navelbina, y etopósido ingerible se han observado respuestas objetivas en personas que habían sido tratadas.

**Quimioterapia con dosis elevadas más autotrasplante de médula ósea** El autotrasplante de médula ósea combinado con dosis altas de un solo fármaco puede lograr mejoría incluso en las pacientes tratadas con anterioridad. Sin embargo, estas respuestas rara vez son duraderas y es poco probable que modifiquen de forma sustancial el curso clínico de la mayoría de las pacientes con enfermedad metastásica avanzada.

**CÁNCER DE MAMA EN ESTADIO III** Entre 10 y 25% de las pacientes presentan en el momento del diagnóstico la denominada enfermedad localmente avanzada o cáncer de mama en estadio III. Muchos de estos cánceres son técnicamente operables, mientras que otros, en especial los tumores con afección de la pared torácica, los cánceres de mama inflamatorios o los cánceres con masas adenopáticas axilares de gran tamaño, no pueden tratarse al principio con cirugía. Aunque en ningún ensayo clínico aleatorizado se ha demostrado la eficacia de la quimioterapia de inducción, este método ha alcanzado una amplia aceptación. Más de 90% de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado muestran una respuesta parcial o mejor a protocolos de poli-quimioterapia que incluyen una antraciclina. La administración precoz de este tratamiento reduce la masa tumoral y frecuentemente permite que la paciente sea elegible para tratamiento de rescate quirúrgico o radioterapéutico. En lo posible, estas pacientes deben tratarse en centros de tratamiento interdisciplinario con el fin de coordinar la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia general. Estos métodos terapéuticos permiten la supervivencia a largo plazo sin enfermedad en 30 a 50% de las pacientes.

**PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA** Las mujeres que han sufrido cáncer en una mama tienen un riesgo de presentar cáncer en la mama contralateral a un ritmo aproximado de 0.5% cada año. Cuando se administra tamoxifeno complementario a estas pacientes, disminuye la tasa de desarrollo de cánceres de la mama contralateral. En otros tejidos del cuerpo, el tamoxifeno posee efectos análogos a los estrógenos, que son potencialmente beneficiosos. Entre ellos figuran la preservación de la densidad mineral ósea y el descenso del colesterol a largo plazo. Sin embargo, el tamoxifeno posee efectos en el útero análogos a los de los estrógenos, lo cual incrementa el riesgo de cáncer uterino (incidencia de 0.75% tras el tratamiento con tamoxifeno durante cinco años). Dicho fármaco también aumenta el riesgo de cataratas. En el *Breast Cancer Prevention Trial* (BCPT) se ha observado una reducción mayor de 49% en la incidencia de cáncer de mama en las mujeres con un riesgo de por lo menos 1.66% y que tomaron tamoxifeno durante cinco años. El raloxifeno ha dado lugar a cifras similares en la prevención del cáncer de mama, pero puede producir efectos diferentes sobre el hueso y el corazón. Ambos fármacos están siendo comparados en un ensayo clínico de prevención prospectivo y aleatorizado (el ensayo clínico STAR). Estos fármacos son similares para evitar el

cáncer de mama, presentando el raloxifeno menos problemas tromboembólicos y cánceres de endometrio; sin embargo, este último fármaco no disminuye la frecuencia de cánceres no invasores con la misma eficacia que el tamoxifeno y por ello no se ha podido afirmar su superioridad. Recientemente se demostró que el modulador selectivo de los receptores estrogénicos (SERM, *selective estrogen receptor modulator*) lasofoxifeno reduce los acontecimientos cardiovasculares además del cáncer mamario y las fracturas, por lo que es recomendable seguir los estudios de este fármaco. También es importante recordar que la prevención del cáncer mamario contralateral en las mujeres con diagnóstico de cáncer constituye un sustitutivo razonable de la prevención del cáncer mamario, puesto que éste es un segundo primario, no una recurrencia. A este respecto, los inhibidores de la aromatasa son mucho más efectivos que el tamoxifeno; sin embargo, no han sido aprobados para la prevención primaria del cáncer mamario. Es incomprensible que los fármacos con el perfil de seguridad del raloxifeno, que reduce 50% el cáncer mamario además de prevenir las fracturas osteoporóticas, todavía se recetan tan poco.

**CÁNCER DE MAMA NO INFILTRANTE** El cáncer de mama se desarrolla a través de una serie de alteraciones moleculares de las células epiteliales que inducen un comportamiento cada vez más agresivo. La mayor utilización de la mamografía y la mejora del diagnóstico mamográfico han aumentado la frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama no infiltrante. Estas lesiones se encuadran en dos grupos: carcinoma ductal *in situ* (DCIS, *ductal carcinoma in situ*) y carcinoma lobulillar *in situ* (neoplasia lobulillar). El abordaje diagnóstico y terapéutico de ambas entidades es objeto de controversia.

**Carcinoma lobulillar *in situ* (DCIS)** Recibe el nombre de DCIS la proliferación de células de epitelio mamario citológicamente malignas, dentro de los conductos. La hiperplasia atípica es difícil de diferenciar de DCIS. Por lo menos 33% de los casos de DCIS no tratados progresa en el plazo de cinco años a cáncer de mama infiltrante. Durante muchos años, el tratamiento convencional de esta enfermedad era la mastectomía. Sin embargo, el tratamiento con tumorectomía y radioterapia de esta enfermedad permite supervivencias tan buenas como las del cáncer de mama tratado mediante mastectomía. En un ensayo clínico aleatorizado, la combinación de resección amplia más irradiación en el DCIS produjo una disminución sustancial de la tasa de recidiva local cuando se comparó con la extirpación amplia con bordes quirúrgicos negativos. Hasta la fecha, la supervivencia es idéntica en las dos ramas del ensayo. Desgraciadamente, en ningún estudio se ha comparado ninguno de estos dos procedimientos con la mastectomía. La adición de tamoxifeno a cualesquiera de las formas de tratamiento quirúrgico o radioterapéutico del DCIS mejora los resultados. No se dispone de datos acerca de los inhibidores de aromatasa en esta situación.

Varias características pronósticas pueden ayudar a identificar a las pacientes con alto riesgo de recidiva local tras la tumorectomía sola o la tumorectomía con radioterapia. Entre ellas se cuentan la enfermedad extensa, una edad inferior a los 40 años, características citológicas como la presencia de necrosis, un alto grado nuclear y el subtipo de comedocarcinoma con hiperexpresión de *erbB2*. Algunos datos sugieren que una extirpación adecuada, asegurándose con todo cuidado de que los bordes no presentan infiltración tumoral en el estudio anatomopatológico, conlleva una baja tasa de recidiva. Cuando esta intervención se combina con radioterapia, la recidiva (que suele producirse en el mismo cuadrante) se observa con una frecuencia de 10% o menos. Dado que 50% de estas recidivas son infiltrantes, cerca de 5% terminará por evolucionar a cáncer de mama infiltrante. En estas pacientes es de esperar una mortalidad cercana a 1%, cifra que se aproxima a la del DCIS tratado mediante mastectomía. Aunque no se ha demostrado formalmente la validez de este razonamiento, en la actualidad parece prudente recomendar que aquellas pacientes que se deciden por la preservación de la mama y en las cuales el DCIS parece estar razonablemente circunscrito sean tratadas mediante la cirugía adecuada, con una valoración anatomopatológica meticulosa, seguida de irradiación de la mama y tamoxifeno. En las pacientes con DCIS confinado no es necesaria la

disección de los ganglios linfáticos axilares. La decisión del tratamiento es más controvertida cuando existe algún grado de infiltración. Debido a que hay una probabilidad importante (10 a 15%) de afección de los ganglios linfáticos axilares incluso cuando la lesión primaria sólo muestra infiltración microscópica, es prudente realizar una disección de los ganglios linfáticos axilares de niveles 1 y 2 en todas las pacientes que muestran algún grado de infiltración; no obstante, este método puede ser sustituido por la biopsia del ganglio centinela en aquellos centros con experiencia en la misma. El tratamiento posterior viene dictado por la presencia de diseminación ganglionar.

**Neoplasia lobulillar** La proliferación de células citológicamente malignas en el interior de los lobulillos se denomina *neoplasia lobulillar*. Alrededor de 30% de las pacientes que han sido sometidas a una extirpación local adecuada de la lesión, padecerá cáncer de mama infiltrante (por lo común carcinoma ductal infiltrante) en los 15 a 20 años siguientes. Son igual de frecuentes la enfermedad homolateral y la contralateral. Por lo tanto, la neoplasia lobulillar, más que una forma de tumor maligno en sí misma, puede ser una lesión premaligna que sugiere la existencia de un riesgo alto de cáncer mamario posterior y no parece razonable un tratamiento local radical. La mayoría de las pacientes debe recibir tamoxifeno durante cinco años y someterse a un seguimiento con mamografía anual cuidadosa y exploraciones físicas cada seis meses. El análisis molecular adicional de estas lesiones puede diferenciar a las pacientes con riesgo de avance, que requieren tratamiento adicional de aquellas en las que es apropiado un simple seguimiento.

**CÁNCER DE MAMA EN EL VARÓN** La frecuencia relativa de cáncer de mama en los varones respecto de las mujeres es de 1:150; en 2006 presentaron cáncer de mama 1 720 varones. Se suele presentar en forma de un nódulo unilateral en la mama y es frecuente que no se diagnostique pronto. Dada la menor cantidad de tejidos blandos y

la naturaleza inesperada del problema, son algo más comunes las presentaciones localmente avanzadas. Cuando se compara el cáncer de mama del varón y el de la mujer según la edad y el estadio, el pronóstico global es idéntico. Aunque la ginecomastia puede ser al principio unilateral o asimétrica, cualquier tumoración unilateral en un varón de más de 40 años debería ser objeto de un estudio cuidadoso que incluya la biopsia. Por otra parte, el desarrollo mamario bilateral y simétrico rara vez representa un cáncer de mama y casi invariablemente es consecuencia de una enfermedad endocrina o de un efecto farmacológico. Sin embargo, es necesario tener presente que el riesgo de cáncer es mucho más alto en los varones con ginecomastia. En este tipo de pacientes, una asimetría macroscópica de las mamas debe suscitar la sospecha de cáncer. El cáncer de mama del varón se trata más adecuadamente mediante mastectomía y disección ganglionar axilar (mastectomía radical modificada). Los pacientes con enfermedad localmente avanzada también deben recibir radioterapia. Cerca de 90% de los cánceres de mama del varón son portadores de receptores de estrógenos y cerca de 60% de los casos con metástasis responde a tratamiento endocrino. No existen estudios clínicos aleatorizados que analicen el tratamiento complementario en el cáncer de mama en el varón. Dos experiencias históricas sugieren que la enfermedad responde bien al tratamiento complementario general y, si no está contraindicado médicamente, se deberían aplicar en los varones los mismos criterios de tratamiento complementario que en las mujeres.

Los lugares de recidiva y el espectro de respuesta a los quimioterapéuticos son prácticamente idénticos en el cáncer de mama de ambos sexos.

**SEGUIMIENTO DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA** A pesar de la existencia de técnicas imagenológicas caras y refinadas y de una amplia gama de marcadores tumorales séricos, en ningún estudio se ha demostrado que la supervivencia esté influida por el diagnóstico precoz de la recidiva. Las líneas básicas del seguimiento se recogen en el **cuadro 90-5**. Pese al apremio de los pacientes y sus familiares, no se recomienda llevar a cabo tomografías computarizadas y otros estudios en forma sistemática.

**CUADRO 90-5** Líneas básicas para la vigilancia del cáncer de mama

Prueba	Frecuencia
<b>Recomendado</b>	
Anamnesis; provocación de síntomas; exploración física	Cada 3-6 meses durante 3 años; cada 6-12 meses durante 2 años; después, anualmente
Autoexploración de la mama	Mensualmente
Mamografía	Anualmente
Exploración pélvica	Anualmente
Instrucción de la paciente acerca de los síntomas de recidiva	Progresivamente
Coordinación de la asistencia	Progresivamente
<b>No recomendado</b>	
Hemograma completo	
Bioquímica sérica	
Radiografías de tórax	
Gammagrafía ósea	
Ecografía hepática	
Tomografía computarizada torácica, abdominal o pélvica	
Marcador tumoral CA 15-3, CA 27-29	
Marcador tumoral CEA	

**Fuente:** *Recommended Breast Cancer Surveillance Guidelines*, ASCO Education Book, Fall, 1997.

#### LECTURAS ADICIONALES

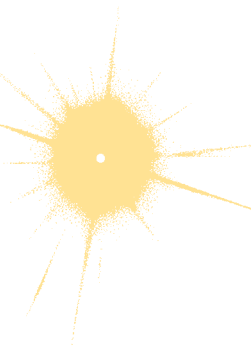
- CHLEBOWSKI RT et al: Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med* 360:6, 2009
- CLARKE M et al: Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: Patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 371:29, 2008
- FOULKES WD et al: Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 363:1938, 2010
- GEYER CE et al: Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 355:2733, 2006
- MANSEL RE et al: Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: The ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 98:599, 2006
- MILLER K et al: Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 357:26, 2007
- OLIVOTTO IA et al: Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. *J Clin Oncol* 23:2716, 2005
- PAIK S et al: Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 24:3726, 2006
- SHIPITSIN M et al: Molecular definition of breast tumor heterogeneity. *Cancer Cell* 11:259, 2007
- SORLIE T et al: Gene expression patterns of breast carcinomas distinguished tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:10869, 2001
- SOTIRIOU C, PUSZTAI L: Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* 360:8, 2009



# CAPÍTULO 91

## Cáncer del aparato digestivo

Robert J. Mayer



En Estados Unidos el aparato digestivo es la segunda ubicación no cutánea más frecuente del cáncer y la segunda causa de muerte por cáncer.

### CÁNCER DE ESÓFAGO

#### FRECUENCIA Y ETIOLOGÍA



El cáncer de esófago es una neoplasia poco frecuente pero con un índice de mortalidad muy alto. Esta enfermedad se diagnosticó en 16 640 estadounidenses en el año 2010 y produjo 14 500 muertes. La frecuencia del cáncer esofágico varía mucho en las distintas partes del mundo. Se observa con frecuencia en una región geográfica que se extiende desde la costa meridional del mar Caspio por el oeste hasta el norte de China hacia el este, y que comprende partes de Irán, Asia central, Afganistán, Siberia y Mongolia. Se ha observado un mayor riesgo familiar en las regiones donde es más frecuente, aunque aún no se han establecido relaciones genéticas. También existen grupos aislados de frecuencia alta de esta enfermedad en lugares tan dispares como Finlandia, Islandia, Curaçao, el sudeste de África y el noroeste de Francia. En Norteamérica y Europa occidental es mucho más común en las personas de raza negra que caucásica y en los varones que en las mujeres; se observa con mayor frecuencia después de los 50 años de edad y parece asociarse a un nivel socioeconómico bajo.

La aparición de la enfermedad se ha relacionado con diversos factores causales (cuadro 91-1). En Estados Unidos, los casos de cáncer de esófago

corresponden a carcinoma epidermoide o adenocarcinoma. La causa guarda relación con el consumo excesivo de alcohol, con el tabaquismo prolongado o con ambos. El riesgo relativo aumenta con la cantidad de cigarrillos o de alcohol consumidos y estos factores actúan de manera sinérgica. Al parecer, el consumo de whisky provoca una frecuencia más alta que el de vino o cerveza. El carcinoma epidermoide de esófago se ha relacionado también con la ingestión de nitritos, los opiáceos fumados, las toxinas de ciertos hongos en verduras y hortalizas en conserva, así como con la lesión de la mucosa producida por agresiones de naturaleza física como el contacto prolongado con té muy caliente, la ingestión de lejía, las estenosis inducidas por radiación y la acalasia crónica. La presencia de un anillo esofágico, aunada a glositis y ferropenia (es decir, el síndrome de Plummer-Vinson o de Paterson-Kelly) y a hiperqueratosis congénita con callosidad de las palmas y plantas (es decir, tilosis palmoplantar) se ha relacionado con cáncer esofágico epidermoide, al igual que la deficiencia alimenticia de molibdeno, cinc y vitamina A. Los bisfosfonatos aumentan el riesgo en los pacientes con esófago de Barrett. Los individuos con cáncer de cabeza y cuello tienen mayor riesgo de padecer cáncer esofágico epidermoide.

Por razones que no han sido aclaradas, la frecuencia del carcinoma epidermoide de esófago ha disminuido en las poblaciones estadounidenses de razas negra y caucásica durante los últimos 30 años, mientras que la frecuencia de adenocarcinoma ha aumentado de manera espectacular, sobre todo en personas de raza blanca (V:M 6:1). Los adenocarcinomas se originan en el tercio distal del esófago y se vinculan con reflujo gástrico crónico y metaplasia gástrica del epitelio esofágico (esófago de Barrett), que son más frecuentes en las personas obesas. Los adenocarcinomas se originan en el epitelio cilíndrico displásico del tercio distal del esófago. Incluso antes de poder detectar la neoplasia es posible demostrar que las células que constituyen el epitelio displásico son aneuploides y exhiben mutaciones de p53. Estos adenocarcinomas se manifiestan en la clínica como adenocarcinomas gástricos y representan en la actualidad más del 70% de los tumores de esófago.

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cerca del 10% de las neoplasias malignas de esófago aparecen en el tercio superior (esófago cervical), 35% en el tercio medio y 55% en el tercio distal. Los carcinomas epidermoides y adenocarcinomas de esófago no se pueden distinguir en las radiografías o estudios endoscópicos.

Los síntomas iniciales en la inmensa mayoría de los pacientes son disfagia progresiva y pérdida de peso de corta duración. Al principio la disfagia es para sólidos y avanza de manera gradual para semisólidos y líquidos. Una vez que aparecen estos síntomas, la enfermedad suele ser incurable puesto que los problemas de la deglución surgen cuando el cáncer ha infiltrado >60% de la circunferencia esofágica. La disfagia se acompaña de dolor durante la deglución (odinofagia), dolor irradiado al pecho o la espalda, regurgitación o vómito y neumonía por aspiración. La enfermedad se disemina sobre todo hacia los ganglios linfáticos vecinos y supraclaviculares, así como al hígado, pulmones, pleura y hueso. Al avanzar se forman fistulas traqueoesofágicas que provocan un gran sufrimiento. Al igual que en otros carcinomas epidermoides, en ocasiones aparece hipercalcemia en ausencia de metástasis óseas, tal vez como consecuencia de la secreción de un péptido similar a la parathormona en las células tumorales (cap. 100).

#### DIAGNÓSTICO

La detección sistemática del carcinoma esofágico por métodos endoscópicos y citológicos en los pacientes con esófago de Barrett no ha permitido mejorar el pronóstico de las personas con carcinoma, si bien son eficaces para identificar displasia pronunciada. Las radiografías tradicionales con medio de contraste permiten identificar lesiones esofágicas de tamaño suficiente como para provocar síntomas. A diferencia de los leiomiomas esofágicos benignos, que provocan estenosis esofágica conservando el patrón normal de la mucosa, los carcinomas originan alteraciones características sin estructura y con úlceras de la mucosa acompañadas de una infiltración más profunda, lo que origina un cua-

#### CUADRO 91-1 Factores a los que se atribuye relación con el cáncer de esófago

Consumo excesivo de alcohol
Tabaquismo
Otros carcinógenos ingeridos
Nitratos (convertidos en nitritos)
Opiáceos fumados
Toxinas micóticas en verduras y hortalizas en conserva
Lesión de la mucosa por factores físicos
Té caliente
Ingestión de lejía
Estenosis por radiación
Acalasia crónica
Predisposición del hospedador
Membrana esofágica con glositis y ferropenia (es decir, Plummer-Vinson o Paterson-Kelly)
Hiperqueratosis congénita y callosidad de palmas y plantas (es decir, tilosis palmoplantar)
¿Deficiencia alimenticia de molibdeno, cinc, vitamina A?
¿Esprue celiaco?
Reflujo gástrico crónico (es decir, esófago de Barrett) en el adenocarcinoma

dro semejante al de la acalasia. Algunos tumores de menor tamaño se pueden extirpar pero no se observan bien ni siquiera en un esofagograma perfecto en términos técnicos. Por ello se debe realizar una esofagoscopia en todo paciente con sospecha de una anomalía esofágica con el fin de ver el tumor y confirmar el diagnóstico por medio de histopatología. Dado que la población de personas con riesgo de padecer carcinoma epidermoide de esófago (es decir, fumadores y bebedores) también tiene una frecuencia alta de cáncer de pulmón, cabeza y cuello, se debe realizar una inspección endoscópica de la laringe, tráquea y bronquios. Asimismo, es importante explorar con detalle el fondo gástrico (por medio de la retroflexión del endoscopio). En cerca del 33% de las biopsias endoscópicas de tumores esofágicos no es posible obtener tejido maligno puesto que la pinza no penetra con la profundidad suficiente por la mucosa sana desplazada por delante del carcinoma. La obtención de múltiples biopsias aumenta el rendimiento. El examen citológico de las muestras obtenidas por medio del cepillado del tumor complementa el resultado de la biopsia convencional y se debe realizar de forma sistemática. La extensión del tumor al mediastino y los ganglios linfáticos paraaórticos se estudia por medio de una tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) de tórax y abdomen y por medio de una ecografía endoscópica. La tomografía con emisión de positrones permite evaluar la posibilidad de extirpar el tumor y aporta datos precisos sobre su propagación hacia los ganglios linfáticos del mediastino. La mayoría de los individuos tiene enfermedad avanzada al momento de la presentación.

## TRATAMIENTO Cáncer de esófago

El pronóstico de los pacientes con carcinoma esofágico es malo. Menos del 5% de los pacientes sigue vivo cinco años después del diagnóstico inicial, lo que provoca que muchos médicos concentren sus esfuerzos terapéuticos en corregir los síntomas. La resección quirúrgica del tumor macroscópico (es decir, la resección total) sólo es posible en 45% de los casos y es frecuente la presencia de células tumorales residuales en los bordes quirúrgicos. Estas esofagectomías conllevan una mortalidad posoperatoria de 5% a causa de fístulas anastomóticas, abscesos subfrénicos y complicaciones respiratorias. Alrededor del 20% de los pacientes que sobrevive a la resección total sigue vivo cinco años después. El resultado terapéutico tras la radioterapia primaria (5 500 a 6 000 cGy) del carcinoma epidermoide es similar al de la cirugía radical; evita a los pacientes la morbilidad perioperatoria, pero a menudo con una paliación menos satisfactoria de los síntomas obstructivos. No se ha podido estudiar la quimioterapia en los pacientes con carcinoma esofágico por la ambigüedad en la definición de “respuesta” (es decir, beneficio) y por la debilidad física de muchos de los pacientes tratados. Sin embargo, se ha observado disminución considerable del volumen tumoral en 15 a 25% de los pacientes tratados con monoterapia y en 30 a 60% de los que reciben combinaciones de fármacos que incluyen cisplatino. Se pueden obtener buenos resultados con tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia inicial seguido de una resección quirúrgica tentativa. Si se administra combinada con radioterapia, la quimioterapia logra una supervivencia superior a la de la radioterapia aislada. La quimioterapia con radioterapia antes de la extirpación esofágica al parecer prolonga la supervivencia frente a los resultados observados en testigos de pequeños estudios con asignación al azar, y varios informes sugieren que no se obtienen beneficios adicionales si se agrega la cirugía cuando se ha logrado contraer de manera considerable el volumen del tumor por medio de la quimiorradioterapia.

Los principales problemas del paciente incurable en el que no es posible extirpar el tumor por medio de cirugía son la disfagia, la desnutrición y el tratamiento de las fístulas traqueoesofágicas. El tratamiento paliativo de estas complicaciones del cáncer comprende las dilataciones endoscópicas repetidas, una gastrostomía o yeyunostomía para hidratar y alimentar al enfermo y la colocación endoscópica de una endoprótesis metálica expansible para eliminar

la obstrucción tumoral. La más promisoría de estas técnicas es, al parecer, la electroterapia endoscópica con láser de los tumores obstructivos.

## TUMORES DEL ESTÓMAGO

### ■ ADENOCARCINOMA GÁSTRICO

#### Frecuencia y epidemiología



Por razones desconocidas, la frecuencia y las tasas de mortalidad por cáncer gástrico han disminuido de manera notable en el transcurso de los últimos 75 años. En Estados Unidos, la tasa de mortalidad por cáncer gástrico ha disminuido de 28 a 5.8 fallecimientos por 100 000 habitantes en los varones, mientras que en las mujeres ha descendido de 27 a 2.8 por 100 000. Sin embargo, en el año 2010 se diagnosticaron 21 000 casos nuevos de cáncer gástrico en Estados Unidos y 10 570 estadounidenses murieron por esta enfermedad. La frecuencia descendente del cáncer gástrico se observa en todo el mundo, aunque sigue siendo comparativamente alta en Japón, China, Chile e Irlanda.

El riesgo de padecer cáncer gástrico es mayor en los niveles socioeconómicos inferiores. Los emigrantes de países con una frecuencia elevada a una región con una frecuencia menor conservan su predisposición a padecer cáncer gástrico, mientras que el riesgo de sus descendientes se aproxima más al del país de inmigración. Estos datos sugieren que el cáncer gástrico está ligado al contacto con algún factor ambiental durante las primeras etapas de la vida y los factores más probables son los carcinógenos de los alimentos.

#### Anatomía patológica

Cerca del 85% de las neoplasias malignas gástricas corresponde a adenocarcinomas, mientras que el 15% restante lo componen linfomas y tumores del estroma gastrointestinal (GIST, *gastrointestinal stromal tumors*) y leiomiomas. Los adenocarcinomas gástricos se subdividen en dos grupos: un *tipo difuso* en el cual no existe cohesión celular, de manera que las células aisladas infiltran y aumentan el espesor de la pared gástrica sin formar un tumor bien delimitado; y un *tipo intestinal*, que se caracteriza por la presencia de células neoplásicas cohesivas que forman estructuras tubulares similares a glándulas. Los carcinomas difusos son más frecuentes en los pacientes más jóvenes, se forman por todo el estómago, incluido el cardias, provocan pérdida de la elasticidad de la pared gástrica (la denominada linitis plástica o aspecto de “bota de cuero”) y tienen un pronóstico más sombrío. Las neoplasias malignas difusas tienen una adhesión intercelular deficiente, sobre todo por la falta de expresión de E-caderina. Las lesiones de tipo intestinal suelen ser ulceradas, son más frecuentes en el antro y la curvatura menor del estómago y a menudo son precedidas por cambios precancerosos prolongados, a menudo iniciados por *Helicobacter pylori*. Aunque la frecuencia del carcinoma difuso es similar en numerosas poblaciones, la variedad intestinal tiende a predominar en las regiones geográficas de alto riesgo mencionadas antes y es menos probable en las zonas en las que está disminuyendo la frecuencia de cáncer gástrico. Por tanto, en el origen de estos dos subtipos participan uno o varios factores causales diferentes. En Estados Unidos, 30% de las neoplasias malignas gástricas se origina en la porción distal del estómago. Cerca del 20% de estos tumores surge en la parte media del estómago, mientras que casi 37% se origina en el tercio proximal. El 13% restante abarca al estómago completo.

#### Etiología

Al parecer el riesgo aumenta con el consumo prolongado y abundante de nitratos en los alimentos desecados, ahumados y salados. Se cree que las bacterias convierten a los nitratos en nitritos carcinógenos (**cuadro 91-2**). Algunas de estas bacterias proceden de una fuente exógena por el consumo de alimentos parcialmente descompuestos, lo que sucede a menudo entre las clases de nivel socioeconómico más bajo de todo el mundo. También las bacterias como *Helicobacter pylori* contribuyen a este efecto al provocar gastritis crónica, reducción de la acidez gástrica y crecimiento bacteriano excesivo en el estómago. En las regiones de

## CUADRO 91-2 Bacterias convertidoras de nitratos como factor en la génesis del carcinoma gástrico<sup>a</sup>

Fuentes exógenas de bacterias convertidoras de nitratos:

Alimentos contaminados por bacterias (más frecuentes en las clases socioeconómicas inferiores, que tienen una frecuencia mayor de la enfermedad; disminuye con la mejor conservación y refrigeración de los alimentos)

¿Infección por *Helicobacter pylori*?

Factores endógenos que favorecen el crecimiento intragástrico de las bacterias convertidoras de nitratos:

Disminución de la acidez gástrica

Cirugía gástrica previa (antrectomía) (periodo de latencia de 15-20 años)

Gastritis atrófica y anemia perniciosa

¿Exposición prolongada a antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina?

<sup>a</sup> Hipótesis: los nitratos de la dieta son convertidos en nitritos carcinógenos por las bacterias.

mayor frecuencia se está investigando el efecto que tiene la erradicación de *H. pylori* sobre el riesgo ulterior de padecer cáncer gástrico. La acidez se pierde si las células productoras de ácido del antro gástrico se eliminan por medios quirúrgicos para corregir una enfermedad ulcerosa péptica benigna o en caso de aclorhidria, gastritis atrófica o incluso anemia perniciosa en el anciano. Las endoscopias gástricas repetidas en los pacientes con gastritis atrófica demuestran la sustitución de la mucosa gástrica habitual por células de tipo intestinal. Este fenómeno de metaplasia intestinal origina atipia celular y al final una neoplasia. Puesto que la reducción de la frecuencia de cáncer gástrico en Estados Unidos refleja en esencia un menor número de tumores distales y ulcerados de tipo intestinal, es posible que la mejor conservación de los alimentos y la disponibilidad de refrigeración para todas las clases socioeconómicas haya reducido la ingestión de bacterias exógenas en los alimentos. *H. pylori* no se ha vinculado con la variedad difusa y más proximal de carcinoma gástrico.

El cáncer gástrico se ha vinculado con otros factores causales. Algunas neoplasias gástricas malignas al parecer son resultado de úlceras gástricas y pólipos adenomatosos, pero la información sobre la relación causa-efecto no es convincente. Es probable que la dificultad de distinguir en términos clínicos entre las úlceras gástricas benignas y los carcinomas ulcerados pequeños explique este supuesto vínculo. La presencia de una hipertrofia extrema de los pliegues gástricos (es decir, la enfermedad de Ménétrier), que da la impresión de lesiones polipoides, se ha relacionado con una frecuencia atípica de transformación maligna; sin embargo, esta hipertrofia no representa la presencia de verdaderos pólipos adenomatosos. Las personas con grupo sanguíneo A tienen una frecuencia mayor de cáncer gástrico que las personas con el grupo sanguíneo O; esta observación quizá se debe a diferencias en la secreción de la mucosa, que altera la protección de la misma contra los factores carcinógenos. También se ha relacionado una mutación de línea germinativa en el gen de la E-caderina (*CDH1*), heredada por medio de un patrón autosómico dominante y que codifica una proteína de adhesión celular, con la mayor frecuencia de cáncer gástrico oculto en portadores asintomáticos jóvenes. Las úlceras duodenales no se relacionan con el cáncer gástrico.

De acuerdo con el modelo progresivo de carcinogénesis, al parecer las mutaciones de *K-ras* constituyen uno de los primeros episodios en el cáncer gástrico tipo intestinal. En uno de cada cinco casos se amplifica la expresión de *C-met*, lo que guarda relación con el estadio avanzado. Cerca del 50% de los tumores tipo intestinal tiene mutaciones en los genes supresores tumorales como *TP53*, *TP73*, *APC* (poliposis adenomatosa de colon [*adenomatous polyposis coli*]), *TFF* (familia de factores trefoides [*trefoil factor family*]), *DCC* (eliminado en el cáncer de colon [*deleted in colon cancer*]) y *FHIT* (tríada de histidina frágil [*fragile histi-*

*dine triad*]). La expresión excesiva de ciclina E guarda relación con el avance de la displasia. Los cambios epigenéticos (en especial una mayor metilación) se han correlacionado con un mayor riesgo de cáncer invasor. Se ha observado catenina β en el núcleo de las células tumorales en el borde principal de la invasión.

### Manifestaciones clínicas

Las neoplasias malignas gástricas, cuando son superficiales y curables por medio de cirugía, no suelen causar síntomas. Cuando el tumor crece, algunos pacientes se quejan de dolor gradual en la parte superior del abdomen cuya intensidad varía desde una sensación vaga de plenitud posprandial hasta un dolor intenso persistente. Con frecuencia se acompaña de anorexia o náusea leve, aunque no constituye un síntoma habitual. Otros pacientes manifiestan pérdida de peso y en los tumores del píloro predominan la náusea y el vómito; las lesiones del cardias provocan disfagia como síntoma principal. El cáncer incipiente no origina signos en la exploración física y la presencia de un tumor palpable en el abdomen indica en general un crecimiento prolongado y extensión regional.

Los carcinomas gástricos se diseminan hacia los tejidos perigástricos por extensión directa a través de la pared gástrica y en ocasiones se adhieren a los órganos vecinos como páncreas, colon o hígado. La enfermedad se disemina también por el sistema linfático o por siembra de las superficies peritoneales. Son frecuentes las metástasis intraabdominales y en los ganglios supraclaviculares, al igual que los nódulos metastásicos en el ovario (tumor de Krukenberg), la región periumbilical ("nódulo de la hermana María José") o el fondo de saco peritoneal (cresta de Blumer, palpable por medio de tacto rectal o vaginal); en ocasiones también aparece ascitis maligna. El hígado es el lugar más frecuente de diseminación hematogena del tumor.

La presencia de anemia ferropénica en los varones y de sangre oculta en heces en ambos sexos obliga a buscar una lesión oculta en el tubo digestivo. Esta valoración minuciosa adquiere especial importancia en los pacientes con gastritis atrófica o anemia perniciosa. Otros datos clínicos poco frecuentes vinculados a los adenocarcinomas gástricos son la tromboflebitis migratoria, la anemia hemolítica microangiopática y la acantosis nigricans.

### Diagnóstico

El procedimiento diagnóstico más simple para valorar a un paciente con molestias epigástricas es un examen radiográfico con doble contraste. Las técnicas con doble contraste ayudan a detectar lesiones pequeñas porque la definición de los detalles de la mucosa es mejor. El estómago se distiende en algún momento durante cada exploración radiográfica puesto que en ocasiones la única indicación de que existe carcinoma infiltrante difuso es la elasticidad reducida. Si bien es posible detectar con bastante oportunidad las úlceras gástricas, algunas veces es imposible diferenciar las lesiones benignas de las malignas. La ubicación anatómica de una úlcera no constituye por sí misma un indicio de la presencia o ausencia de cáncer.

Las úlceras gástricas de aspecto benigno en la radiografía representan un problema especial. Algunos médicos consideran que la gastroscopia no está obligada cuando las características radiográficas son típicamente benignas, si se puede demostrar la curación completa por medio de un estudio radiográfico en el plazo de seis semanas y si el estudio radiográfico con medio de contraste obtenido varios meses después muestra un aspecto normal. Sin embargo, los autores recomiendan tomar una biopsia gastroscópica y una citología por cepillado en todo paciente con úlceras gástricas con el fin de excluir la posibilidad de un tumor maligno. Resulta crucial identificar las úlceras gástricas malignas antes de que infiltren los tejidos circundantes, puesto que el índice de curación de las lesiones incipientes limitadas a la mucosa o submucosa es mayor de 80%. Dado que es difícil distinguir en términos clínicos o radiográficos entre los carcinomas gástricos y los linfomas gástricos, se debe tomar una biopsia endoscópica a la mayor profundidad posible, puesto que los tumores linfoides se ubican en la submucosa.

En el cuadro 91-3 se muestra la clasificación en estadios del carcinoma gástrico.



**CUADRO 91-3** Sistema de estadificación del carcinoma gástrico

Estadio	TNM	Características	Datos de la <i>American Cancer Society</i>	
			Número de casos, %	Supervivencia a los 5 años, %
0	T <sub>is</sub> N0M0	Ganglios negativos; limitado a la mucosa	1	90
IA	T1N0M0	Ganglios negativos; invasión de la lámina propia o la submucosa	7	59
IB	T2N0M0	Ganglios negativos; invasión de la muscular propia	10	44
	T1N1M0			
II	T1N2M0	Ganglios positivos; invasión que rebasa la mucosa pero por dentro de la pared <i>o bien</i>	17	29
	T2N1M0			
	T3N0M0	Ganglios negativos; extensión a través de la pared		
IIIA	T2N2M0	Ganglios positivos; invasión de la muscular propia o a través de la pared	21	15
	T3N1-2M0			
IIIB	T4N0-1M0	Ganglios negativos; adhesión a los tejidos vecinos	14	9
IIIC	T4N2-3M0	>3 ganglios positivos; invasión de la serosa o estructuras circundantes  7 o más ganglios positivos; penetra la pared sin invadir la serosa ni las estructuras adyacentes	30	3
	T3N3M0			
IV	T4N2M0	Ganglios positivos; adhesión al tejido circundante <i>o bien</i>	30	3
	T1-4N0-2M1	Metástasis a distancia		

**Abreviaturas:** ACS, *American Cancer Society*; TNM, tumor, ganglio, metástasis.

## TRATAMIENTO Adenocarcinoma gástrico

La resección quirúrgica completa del tumor, con extirpación de los ganglios linfáticos vecinos, ofrece la única posibilidad de curación. Sin embargo, esto sólo es posible en menos del 33% de los casos. En general, el tratamiento más apropiado en los pacientes con carcinomas distales es una gastrectomía subtotal, mientras que en los tumores más proximales es necesario realizar una gastrectomía total o casi total. La disección ganglionar en estos procedimientos aumenta el riesgo de padecer complicaciones sin prolongar la supervivencia de los pacientes. El pronóstico después de la resección quirúrgica completa depende del grado de infiltración del tumor en la pared gástrica, la extensión hacia los ganglios linfáticos regionales, la invasión vascular y el contenido anómalo de DNA (es decir, aneuploidía), características que se observan en la inmensa mayoría de los pacientes estadounidenses. Como consecuencia, en 25 a 30% de los individuos que se someten a la resección completa de un cáncer gástrico la pro-

babilidad de supervivencia a los cinco años es de alrededor del 20% para los tumores distales y menor de 10% para los tumores proximales; las recidivas continúan por lo menos durante ocho años tras la cirugía. Sin embargo, en ausencia de acitis o de metástasis hepáticas o peritoneales extensas, se debe intentar la resección quirúrgica de la lesión primaria, incluso en los pacientes que se consideran incurables por medios quirúrgicos, puesto que el mejor tratamiento paliativo es reducir el volumen del tumor para aumentar la probabilidad de obtener beneficios con la quimioterapia, la radioterapia o ambas.

El adenocarcinoma gástrico es relativamente radiorresistente y para contener de manera adecuada al tumor primario se necesitan dosis de irradiación externa que superan la tolerancia de las estructuras circundantes, como la mucosa intestinal y la médula espinal. Por tanto, la aplicación principal de la radioterapia en los pacientes con cáncer gástrico se limita a atenuar el dolor. La radioterapia aislada tras la resección completa no prolonga la supervivencia. En el caso de un tumor limitado al epigastrio que no se puede resear por medio de cirugía, los pacientes que reciben 3500 a 4000 cGy no viven más tiempo que otros enfermos similares no irradiados; sin embargo, la supervivencia se prolonga un poco cuando se administra 5-fluorouracilo (5-FU) más leucovorina en combinación con la radioterapia (sobrevivida a tres años de 50% contra 41% para el tratamiento solo). En esta situación clínica es posible que el 5-FU actúe como radiosensibilizante.

Las combinaciones de fármacos citotóxicos para los pacientes con carcinoma gástrico avanzado se asocian a respuestas parciales en 30 a 50% de los casos; al parecer ofrece beneficios significativos en aquellas personas que responden al tratamiento. Estas combinaciones farmacológicas por lo general comprenden cisplatino con epirrubicina y 5-FU en goteo intravenoso o con irinotecán. A pesar de esta alentadora tasa de respuestas, la desaparición completa del tumor sigue siendo poco frecuente; las respuestas parciales son transitorias y el efecto general de este tratamiento con múltiples fármacos sobre la supervivencia ha sido objeto de debate. La quimioterapia coadyuvante aislada después de la resección completa de un cáncer gástrico prolonga muy poco la supervivencia. Sin embargo, la quimioterapia posquirúrgica combinada con radioterapia (*tratamiento perioperatorio*) ha dado lugar a una menor tasa de recidiva y una supervivencia más prolongada.

## ■ LINFOMA GÁSTRICO PRIMARIO

El linfoma primario de estómago es relativamente poco frecuente y compone menos del 15% de todos los tumores gástricos malignos y cerca del 2% de todos los linfomas. Sin embargo, el estómago es la ubicación extraganglionar más común de los linfomas y la frecuencia del linfoma gástrico se ha incrementado en el transcurso de los últimos 30 años. En la clínica es difícil distinguir entre este trastorno y el adenocarcinoma gástrico; ambos tumores se detectan con mayor frecuencia durante el sexto decenio de la vida; se acompañan de dolor epigástrico, saciedad precoz y fatiga generalizada, y en las radiografías con medio de contraste se caracterizan por la presencia de úlceras con un patrón deshilachado y engrosado. El diagnóstico de linfoma gástrico se establece a veces por medio del cepillado citológico de la mucosa gástrica, pero por lo general se necesita una biopsia obtenida por gastroscopia o laparotomía. El hecho de que la biopsia gastroscópica no permita detectar un linfoma en un caso determinado no se debe considerar concluyente, puesto que las biopsias superficiales en ocasiones pasan por alto el infiltrado linfoide más profundo. La anatomía patológica macroscópica del linfoma gástrico puede simular también la del adenocarcinoma y consta de una lesión ulcerada y voluminosa situada en el cuerpo o antro, o bien de una transformación difusa que se disemina por toda la submucosa gástrica y se extiende incluso hasta el duodeno. Desde el punto de vista microscópico, la mayor parte de los tumores linfoides gástricos corresponde a linfomas no Hodgkin de estirpe celular B; es muy rara la enfermedad de Hodgkin con lesión gástrica. Desde el punto de vista histológico, estos tumores son linfomas superficiales bien diferenciados [de tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*)] y linfomas muy malignos de células grandes. A semejanza del adenocarcinoma gástrico, la infección por *H. pylori* aumenta el

riesgo de padecer linfoma gástrico en términos generales y de linfoma MALT en particular. Los linfomas gástricos se extienden al principio hasta los ganglios linfáticos regionales (a menudo al anillo de Waldeyer) y después se diseminan. Los linfomas gástricos se clasifican en estadios de la misma manera que los demás linfomas (cap. 110).

## TRATAMIENTO Linfoma gástrico primario

El linfoma gástrico primario es una enfermedad mucho más fácil de tratar que el adenocarcinoma gástrico, lo que subraya la necesidad de establecer muy bien el diagnóstico. El tratamiento para erradicar la infección por *H. pylori* ha dado lugar a una regresión cercana al 75% de los linfomas MALT y se debe tener en mente como posibilidad antes de la cirugía, radioterapia o quimioterapia en los pacientes con este tipo de tumor. La falta de respuesta a este tratamiento antimicrobiano se ha vinculado con una anomalía cromosómica específica, es decir, t(11;18). Los pacientes que responden se deben someter a un seguimiento endoscópico periódico puesto que aún no se sabe si la clona neoplásica se elimina o tan sólo se suprime. La gastrectomía subtotal, por lo general complementada con quimioterapia combinada, ha permitido lograr tasas de supervivencia a cinco años de 40 a 60% en pacientes con linfomas de alta malignidad pero circunscritos. La necesidad de realizar una cirugía mayor tampoco es clara, sobre todo en individuos con signos radiográficos preoperatorios de metástasis ganglionares, en quienes la quimioterapia por sí sola (CHOP [ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona] más rituximab) constituye un tratamiento eficaz. No se ha definido la utilidad de la radioterapia, puesto que casi todas las recurrencias aparecen en sitios distantes.

### ■ SARCOMA GÁSTRICO (NO LINFOIDE)

Los leiomiomas y GIST representan entre 1 y 3% de las neoplasias gástricas. Se ubican sobre todo en las paredes anterior y posterior del fondo gástrico y a menudo se ulceran y sangran. Incluso las lesiones de aspecto histológico benigno pueden comportarse de forma maligna. Los leiomiomas rara vez invaden las vísceras adyacentes y no envían metástasis hacia los ganglios linfáticos, pero pueden diseminarse al hígado y los pulmones. El tratamiento más adecuado es la resección quirúrgica. La poliquimioterapia debe reservarse para los pacientes con enfermedad metastásica. Todos estos tumores se deben analizar para investigar si existe una mutación en el receptor de *c-kit*. Los GIST no mejoran con la quimioterapia habitual; en promedio, la mitad de los pacientes exhibe una respuesta objetiva y una supervivencia prolongada cuando reciben mesilato de imatinib (400 a 800 mg diarios por vía oral), que es un inhibidor selectivo de la tirosina cinasa *c-kit*. Muchos individuos con GIST, cuyos tumores son resistentes a la acción del imatinib, mejoran con sunitinib, otro inhibidor de la tirosina cinasa *c-kit*.

## CÁNCER COLORRECTAL

### ■ FRECUENCIA

Después del cáncer pulmonar, el cáncer de colon es la segunda causa de muerte por cáncer en Estados Unidos; en 2010 hubo 142 570 casos nuevos y 51 370 decesos se debieron a cáncer colorrectal. La frecuencia ha disminuido en forma considerable en los últimos 20 años, quizá gracias al mejoramiento en las pruebas de detección. Asimismo, la mortalidad en Estados Unidos se redujo 25%, en gran parte porque los tratamientos son mejores y la detección es más oportuna.

### ■ PÓLIPOS Y PATOGENIA MOLECULAR

La mayor parte de los cánceres colorrectales, sea cual sea su causa, se derivan de pólipos adenomatosos. Un pólipo es una protuberancia visible bajo el microscopio en la superficie de la mucosa, que se clasifica

desde el punto de vista anatomopatológico en: hamartoma no neoplásico (*pólipo juvenil*), proliferación hiperplásica de la mucosa (*pólipo hiperplásico*) o pólipo adenomatoso. Sólo los adenomas son claramente premalignos y una pequeña minoría se transforma en cáncer. Es posible identificar pólipos adenomatosos en el colon de casi 30% de los adultos y 50% de los ancianos; sin embargo, menos del 1% de estas proliferaciones se torna cancerosa. Gran parte de los pólipos son asintomáticos y permanecen sin ser detectados en la clínica. En menos del 5% de los pacientes con estas lesiones se observa sangre oculta en heces.

En el DNA obtenido de los pólipos adenomatosos, las lesiones displásicas y los pólipos con focos microscópicos de células tumorales (carcinoma *in situ*) se observan algunas alteraciones moleculares que al parecer representan un proceso de múltiples etapas en la transformación de la mucosa sana del colon al carcinoma invasor potencialmente letal. Estos cambios comprenden mutaciones puntuales en el protooncogén *K-ras*; hipometilación del DNA, que provoca la activación de genes; pérdida de DNA (*pérdida de alelos*) en el lugar de un gen supresor de tumores (el gen de la poliposis adenomatosa de colon) ubicado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q21); pérdida de alelos en el lugar del gen supresor de tumores ubicado en el cromosoma 18q (el gen eliminado del cáncer colorrectal), y pérdida de alelos en el cromosoma 17p, que se vincula con mutaciones en el gen supresor de tumores p53 (fig. 83-2). Así, el patrón proliferativo alterado de la mucosa del colon, que la convierte en un pólipo y después en carcinoma, quizá supone la activación de un oncogén por mutación, seguida y aunada a la pérdida de genes que normalmente suprimen la génesis tumoral. No se sabe si las aberraciones genéticas ocurren siempre en un orden definido. No obstante, según este modelo, la neoplasia se forma sólo en los pólipos que poseen estas mutaciones.

En términos clínicos, la probabilidad de que un pólipo adenomatoso degenera en cáncer depende del aspecto macroscópico de la lesión, sus características histológicas y su tamaño. Los pólipos adenomatosos pueden ser pediculados (con tallo) o sésiles (de base ancha). Los cánceres son más frecuentes en los pólipos sésiles. Desde el punto de vista histológico, los pólipos adenomatosos pueden ser tubulares, vellosos (es decir, papilares) o tubulovellosos. Los adenomas vellosos, en su mayoría sésiles, se malignizan con una frecuencia tres veces mayor que la de los adenomas tubulares. La probabilidad de que una lesión polipoide en el intestino grueso degenera en un cáncer guarda relación con el tamaño del pólipo; es insignificante (<2%) en las lesiones menores de 1.5 cm, intermedia (2 a 10%) en las lesiones de 1.5 a 2.5 cm y alta (10%) en las lesiones mayores de 2.5 cm.

Tras la detección de un pólipo adenomatoso es importante estudiar, por endoscopia o por métodos radiográficos, el intestino grueso completo, ya que en 33% de los casos existen otras lesiones. La colonoscopia se repite en forma periódica, a pesar de no haber demostrado malignidad previa, puesto que estos pacientes tienen una probabilidad de 30 a 50% de formar otro adenoma y su riesgo de padecer un cáncer colorrectal es superior a la media. Se cree que los pólipos adenomatosos tardan más de cinco años en crecer lo suficiente como para manifestar expresión clínica; no es necesario repetir las colonoscopias con una frecuencia superior a los tres años.



### ■ ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

En el cuadro 91-4 se enumeran los factores de riesgo del cáncer colorrectal.

#### Alimentación

La causa de gran parte de los cánceres de intestino grueso parece estar relacionada con factores ambientales. Es más frecuente en las personas de clase social alta que viven en zonas urbanas. Existe una relación directa entre la mortalidad por cáncer colorrectal y el consumo *per capita* de calorías, proteínas de la carne, grasa y aceite del alimento, así como con la hipercolesterolemia y la mortalidad por coronariopatía. Las variaciones geográficas en la frecuencia no parecen relacionarse con las diferencias genéticas, puesto que en los grupos de emigrantes la frecuencia de cáncer de intestino grueso tiende a ser similar a la de los habitantes de países que los acogen. Además, los grupos como los mormones o adventistas del séptimo día, cuyo estilo de vida y hábitos ali-

**CUADRO 91-4 Factores de riesgo del cáncer colorrectal**

Alimentación: grasa animal  
 Síndromes hereditarios (herencia autosómica dominante)  
 Poliposis del colon  
 Síndrome sin poliposis (síndrome de Lynch)  
 Enfermedad intestinal inflamatoria  
 Bacteriemia por *Streptococcus bovis*  
 Ureterosigmoidostomía  
 ¿Tabaquismo?

menticios difieren de los de la población general, tienen una frecuencia y mortalidad por cáncer colorrectal significativamente menor de lo esperado, mientras que en Japón el cáncer colorrectal ha aumentado debido a que este país ha adoptado una dieta más “occidental”. Se han propuesto por lo menos dos hipótesis para explicar esta relación, ninguna de las cuales es por completo satisfactoria.

**Grasas animales** Una hipótesis es que la ingestión de grasas animales origina una mayor proporción de anaerobios en la microflora intestinal, lo que provoca la transformación de los ácidos biliares normales en carcinógenos. Esta hipótesis interesante se apoya en varias investigaciones sobre el aumento en la cantidad de anaerobios fecales en las heces de los pacientes con cáncer colorrectal. La alimentación con alto contenido de grasa animal (pero no vegetal) se acompaña de hipercolesterolemia y aumenta el riesgo de padecer adenomas y carcinomas colorrectales.

**Resistencia a la insulina** La mayor cantidad de calorías que caracteriza a la alimentación occidental, combinada con la inactividad física, se ha vinculado con una mayor prevalencia de obesidad. Las personas obesas desarrollan resistencia a la insulina, que se incrementa en forma gradual en la sangre y origina una mayor concentración de factor de crecimiento tipo insulina I (IGF-I, *insulin-like growth factor type I*). Este factor de crecimiento al parecer estimula la proliferación de la mucosa intestinal.

**Fibra** Al contrario de lo que se pensaba, los resultados de numerosos estudios con asignación al azar y estudios comparativos con testigos no han logrado demostrar la utilidad de la fibra alimenticia o de la alimen-

tación con abundantes frutas y verduras para prevenir las recurrencias del adenoma colorrectal o la aparición de un cáncer colorrectal. Sin embargo, la mayor parte de las pruebas epidemiológicas implican a la alimentación como el factor causal más importante del cáncer colorrectal, en particular la alimentación con abundantes calorías y grasa animal.

**FACTORES Y SÍNDROMES HEREDITARIOS**

Hasta 25% de los pacientes con cáncer colorrectal tiene algún antecedente familiar de esta enfermedad, lo que sugiere una predisposición genética. Estos cánceres hereditarios del intestino grueso se pueden dividir en dos grupos principales: los síndromes de poliposis, bien estudiados pero poco frecuentes, y los síndromes sin poliposis, más frecuentes y cada vez mejor conocidos (cuadro 91-5).

**Poliposis del colon**

La poliposis del colon (poliposis familiar del colon) es una enfermedad poco frecuente que se caracteriza por la presencia de miles de pólipos adenomatosos en todo el intestino grueso. Se transmite de forma autosómica dominante; se cree que los pocos pacientes que carecen de antecedentes familiares han contraído la enfermedad por mutaciones espontáneas. Los estudios moleculares han relacionado la poliposis del colon con una pérdida en el brazo largo del cromosoma 5 (que comprende al gen *APC*) tanto en las células neoplásicas (mutación somática) como en las células sanas (mutación de la línea germinativa). Se ha propuesto que la pérdida de este material genético (es decir, la pérdida alélica) es la causa de la ausencia de genes supresores de tumores cuyos productos proteínicos inhibirían con normalidad el crecimiento neoplásico.

La presencia de tumores de los tejidos blandos y tumores óseos, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, desmoides mesentéricos y cánceres ampollares vinculados a los pólipos del colon caracterizan a una subclase de poliposis del colon denominada *síndrome de Gardner*, mientras que la aparición de tumores malignos del sistema nervioso central que acompañan a los pólipos del colon define al *síndrome de Turcot*. En todos estos trastornos los pólipos del colon rara vez aparecen antes de la pubertad, pero suelen manifestarse alrededor de los 25 años de edad. Si la poliposis no se elimina por medio de cirugía, aparecerá un cáncer colorrectal en casi todos los pacientes antes de los 40 años de edad. La poliposis de colon es resultado de un defecto en la mucosa del colon que origina un patrón de proliferación anormal y deterioro de los mecanismos reparadores del DNA. Una vez que se detectan los pólipos múltiples que constituyen la poliposis de colon, los

**CUADRO 91-5 Síndromes hereditarios de poliposis intestinal (herencia autosómica dominante)**

Síndrome	Distribución de los pólipos	Variedad histológica	Potencial maligno	Lesiones concomitantes
Poliposis adenomatosa familiar	Intestino grueso	Adenoma	Frecuente	Ninguna
Síndrome de Gardner	Intestinos delgado y grueso	Adenoma	Frecuente	Osteomas, fibromas, lipomas, quistes epidermoides, cáncer de la ampolla de Vater, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina
Síndrome de Turcot	Intestino grueso	Adenoma	Frecuente	Tumores encefálicos
Síndrome sin poliposis (síndrome de Lynch)	Intestino grueso (a menudo proximal)	Adenoma	Frecuente	Tumores endometriales y ováricos
Síndrome de Peutz-Jeghers	Intestinos delgado y grueso, estómago	Hamartoma	Raro	Pigmentación mucocutánea; tumores del ovario, mama, páncreas y endometrio
Poliposis juvenil	Intestinos grueso y delgado, estómago	Hamartoma, rara vez degenera en adenoma	Raro	Diversas anomalías congénitas



pacientes deben someterse a una colectomía total. El tratamiento médico con antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) como el sulindac y con inhibidores de la ciclooxigenasa-2 como celecoxib disminuye el número y el tamaño de los pólipos en los pacientes con poliposis de colon, aunque este efecto en los pólipos es sólo temporal y no se ha demostrado que los NSAID reduzcan el riesgo de padecer cáncer. La colectomía sigue siendo el principal método de tratamiento y prevención. Los hijos de los pacientes con poliposis de colon, que suelen encontrarse antes de la pubertad cuando se diagnostica al padre, tienen un riesgo de 50% de padecer esta enfermedad premaligna, por lo que se debe realizar cada año una sigmoidoscopia flexible de detección sistemática hasta los 35 años de edad. La proctosigmoidoscopia es un procedimiento de detección conveniente puesto que los pólipos tienden a distribuirse de manera regular desde el ciego hasta el ano, lo que evita la necesidad de recurrir a otras técnicas más radicales y caras como la colonoscopia o el colon por enema. El análisis de sangre oculta en heces es una técnica de detección deficiente. Otra opción para identificar a los portadores de este rasgo hereditario es analizar el DNA de las células mononucleares de la sangre periférica en busca de un gen *APC* mutante. Si se descubre esta mutación en la línea germinativa es posible establecer el diagnóstico definitivo antes de que aparezcan los pólipos.

### Cáncer de colon hereditario sin poliposis

El cáncer de colon hereditario sin poliposis (HNPCC, *hereditary nonpolyposis colon cancer*), llamado también *síndrome de Lynch*, es otra enfermedad que se hereda de forma autosómica dominante. Tiene las siguientes características: antecedente de tres o más familiares con diagnóstico histológico de cáncer colorrectal, uno de los cuales es un familiar de primer grado de los otros dos; uno o más casos en la familia de cáncer colorrectal antes de los 50 años de edad, y cáncer colorrectal que afecta por lo menos a dos generaciones. A diferencia de la poliposis del colon, el HNPCC se vincula con una frecuencia exagerada de cáncer en la parte proximal del intestino grueso. La mediana de edad de aparición de un adenocarcinoma es por debajo de los 50 años, 10 a 15 años antes que la mediana de edad para la población general. A pesar de su aspecto histológico mal diferenciado, los tumores proximales de colon en el HNPCC tienen un pronóstico mejor que el de los tumores esporádicos en los pacientes de edad similar. En las familias con HNPCC a menudo existen miembros con cánceres primarios múltiples; la asociación de cáncer colorrectal con carcinomas de ovario o de endometrio es muy significativa en las mujeres. Se recomienda que los miembros de estas familias se sometan a una colonoscopia cada dos años a partir de los 25 años de edad; las mujeres potencialmente afectadas deben someterse a una ecografía de pelvis y biopsia endometrial periódicas. No obstante, esta estrategia de detección todavía no ha sido validada. El HNPCC se acompaña de mutaciones en la línea germinativa de varios genes, principalmente *hMSH2* en el cromosoma 2 y *hMLH1* en el cromosoma 3. Estas mutaciones originan errores en la multiplicación del DNA y se piensa que provocan inestabilidad del DNA por reparación defectuosa del mismo con errores de emparejamiento, lo que se traduce en un crecimiento celular anormal y la aparición de tumores. El estudio de las células tumorales para detectar "inestabilidad de microsátélites" (cambios en la secuencia que reflejan reparaciones defectuosas de las "desigualdades") en los pacientes menores de 50 años de edad con cáncer colorrectal y antecedentes familiares de esta neoplasia o de cáncer endometrial facilita la identificación de los probandos con cáncer de colon hereditario sin poliposis.

### ■ ENFERMEDAD INTESTINAL INFLAMATORIA

(Cap. 295.) El cáncer de intestino grueso es más frecuente en los pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria (IBD, *inflammatory bowel disease*) de larga evolución. Las neoplasias parecen ser más frecuentes en los pacientes con colitis ulcerosa que en los que padecen colitis granulomatosa, pero esta impresión puede deberse en parte a que a veces es difícil diferenciar ambas enfermedades. El riesgo de que un paciente con enfermedad intestinal inflamatoria padezca cáncer colorrectal es relativamente pequeño durante los 10 primeros años de la

enfermedad, pero después parece aumentar a razón de casi 0.5 a 1% por año. El cáncer aparece en 8 a 30% de los pacientes después de transcurridos 25 años. El riesgo es mayor en los pacientes más jóvenes con pancolitis. La vigilancia del cáncer en los individuos con enfermedad intestinal inflamatoria es poco satisfactoria. Los síntomas como diarrea sanguinolenta, dolor abdominal tipo cólico y obstrucción, que indican la presencia de un tumor, son similares a las manifestaciones que origina la reactivación de la enfermedad de fondo. En las personas con antecedente de enfermedad intestinal inflamatoria de 15 o más años de evolución que continúan teniendo exacerbaciones, la extirpación quirúrgica del colon puede reducir en forma considerable el riesgo de padecer cáncer y además elimina el órgano efector de la enfermedad crónica de fondo. No se conoce la utilidad de las técnicas de vigilancia como la colonoscopia con cepillado y biopsia de la mucosa en los pacientes menos sintomáticos con enfermedad intestinal inflamatoria. La falta de uniformidad en los criterios anatomopatológicos que caracterizan a la displasia y la falta de información que demuestre que esta vigilancia reduce la aparición de neoplasias malignas letales han puesto en duda el valor de esta práctica costosa.

### ■ OTRAS SITUACIONES DE ALTO RIESGO

#### Bacteriemia por *Streptococcus bovis*

Por razones desconocidas, las personas que padecen de endocarditis o septicemia a causa de esta bacteria fecal parecen tener una frecuencia alta de tumores colorrectales ocultos y, tal vez, también de tumores del tercio proximal del aparato digestivo. Al parecer conviene realizar algún tipo de detección sistemática por medio de endoscopia o radiografía.

#### Consumo de tabaco

El tabaquismo se relaciona con el desarrollo de adenomas colorrectales, sobre todo en quienes han fumado durante más de 35 años. No se ha propuesto alguna explicación biológica al respecto.

### ■ PREVENCIÓN PRIMARIA

Se han estudiado como posibles inhibidores del cáncer de colon varias sustancias orales tanto naturales como sintéticas. Los más eficaces de estos quimioprotectores son el ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos, ya que se piensa que suprimen la proliferación celular al inhibir la síntesis de prostaglandinas. El consumo regular de ácido acetilsalicílico reduce el riesgo de padecer adenomas y carcinomas del colon, así como de muerte por cáncer del intestino grueso; se cree que también disminuye la probabilidad de que aparezcan nuevos adenomas premalignos después de haber tratado un carcinoma del colon. Este efecto del ácido acetilsalicílico sobre el cáncer de colon al parecer se acentúa con la duración y la dosis del fármaco. En estudios comparativos con testigos se ha observado que los complementos orales de ácido fólico y calcio reducen el riesgo de padecer pólipos adenomatosos y cáncer colorrectal. Las vitaminas antioxidantes como el ácido ascórbico, los tocoferoles y el caroteno  $\beta$  no reducen la frecuencia de adenomas ulteriores en los sujetos a quienes se extirpó un adenoma de colon. El tratamiento de sustitución de estrógenos se ha vinculado con una reducción del riesgo de cáncer colorrectal en las mujeres, quizá por su efecto sobre la síntesis y composición de los ácidos biliares o por un decremento en la síntesis de IGF-I. La reducción de la mortalidad por cáncer colorrectal observada en las mujeres, para la cual no se ha encontrado otra explicación, quizá obedece al uso generalizado de este tratamiento en las posmenopáusicas.

### ■ DETECCIÓN SISTEMÁTICA

El fundamento de un programa de detección sistemática de cáncer colorrectal es el diagnóstico temprano de neoplasias superficiales y circunscritas en las personas asintomáticas para aumentar la tasa de curación quirúrgica. Estos programas están indicados sobre todo en las personas con antecedentes de esta enfermedad en familiares de primer grado. En estos sujetos, el riesgo relativo de padecer cáncer colorrectal aumenta a

1.75 y puede incluso ser mayor si la edad del familiar cuando se diagnosticó la enfermedad era menor de 60 años. Las estrategias de detección sistemática se han basado en el supuesto de que más del 60% de las lesiones incipientes se ubica en el rectosigmoides. Sin embargo, por razones desconocidas, en las últimas décadas ha disminuido de manera gradual la proporción de cánceres de intestino grueso situados al principio del recto, con el correspondiente aumento de los que aparecen en la zona proximal del colon descendente. Por lo tanto, se ha puesto en duda el potencial de la proctosigmoidoscopia rígida para detectar un número suficiente de neoplasias ocultas como para ser una técnica eficaz. La creación de sigmoidoscopios de fibra óptica flexibles que permiten al explorador observar hasta 60 cm de colon mejora la detección de este cáncer. Sin embargo, esta técnica no permite examinar la mitad proximal del intestino grueso.

La mayor parte de los programas dirigidos al diagnóstico oportuno del cáncer colorrectal se basa en el tacto rectal y la identificación de sangre oculta en heces. El tacto rectal debe formar parte de cualquier exploración física habitual en los adultos mayores de 40 años, ya que sirve como prueba de detección sistemática de cáncer de próstata en los varones y forma parte de la exploración pélvica de la mujer, además de ser una maniobra barata para detectar tumoraciones en el recto. El Hemocult ha facilitado mucho la detección de sangre oculta en heces. Pero, por desgracia, incluso cuando se realiza en condiciones ideales, el Hemocult tiene limitaciones importantes como técnica de detección sistemática. Es negativo en cerca del 50% de los pacientes con cáncer colorrectal demostrado, hecho congruente con el patrón de hemorragias intermitentes de estos tumores. Cuando se analizan cohortes aleatorias de personas asintomáticas, entre 2 y 4% tiene un resultado positivo con el Hemocult, pero <10% de estos pacientes tiene cáncer colorrectal y en 20 a 30% existen sólo pólipos benignos. Por tanto, en la mayoría de las personas asintomáticas con sangre oculta en heces positiva no existe una neoplasia colorrectal. No obstante, las personas con Hemocult positivo deben someterse, de forma sistemática, a más estudios médicos como sigmoidoscopia, enema con bario y colonoscopia, técnicas que no sólo son incómodas y caras, sino que también plantean un pequeño riesgo de causar complicaciones importantes. El costo adicional de estos estudios se justificaría si el número pequeño de pacientes con una neoplasia oculta que se descubre gracias a un Hemocult positivo tuvieran un pronóstico mejor y una supervivencia más prolongada. Estudios clínicos prospectivos con grupo testigo demostraron una reducción con significación estadística de la mortalidad por cáncer colorrectal entre individuos sometidos a estudios anuales de detección. Sin embargo, este beneficio no se hizo patente hasta después de 13 años de seguimiento y fue demasiado costoso, ya que todas las pruebas positivas (en su mayor parte positivas falsas) fueron objeto de seguimiento con examen colonoscópico. Es más, es probable que estos estudios colonoscópicos hayan ofrecido la oportunidad de prevenir el cáncer por medio de la resección de pólipos adenomatosos potencialmente premalignos, ya que el desarrollo final de cáncer se redujo 20% en la cohorte sometida a reconocimiento anual de detección.

Las técnicas de detección para el cáncer del intestino grueso en personas asintomáticas siguen siendo poco satisfactorias. La observancia de cualquier estrategia de detección en la población general es deficiente. En la actualidad, la *American Cancer Society* sugiere realizar estudios anuales de detección por medio de Hemocult en heces y sigmoidoscopia flexible cada cinco años a partir de los 50 de edad en individuos asintomáticos que no presentan factores de riesgo de cáncer colorrectal. La *American Cancer Society* ha propuesto realizar un “examen de colon completo” (es decir, colonoscopia o colon por enema con doble contraste) cada 10 años, como sustituto del Hemocult y la sigmoidoscopia flexible periódica. Se ha demostrado que la colonoscopia es mejor que el colon por enema con doble contraste y que además tiene mayor sensibilidad para detectar adenomas vellosos o displásicos o cáncer, que la sangre oculta en heces y la sigmoidoscopia flexible. Todavía queda por esclarecer si el examen colonoscópico realizado cada 10 años a partir de los 50 de edad será rentable y si será sustituido como maniobra de detección por otras técnicas radiográficas complejas (“colonoscopia virtual”). Se necesitan más técnicas eficaces para la detección que tal vez aprovechen los cambios moleculares que se han observado en estos tumores. Se está ensayando el análisis de las heces para detectar mutaciones en el gen supresor del tumor de poliposis adenomatosa de colon.

## ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### Síntomas

Los síntomas varían con la ubicación anatómica del tumor. Puesto que el contenido intestinal es relativamente líquido cuando atraviesa la válvula ileocecal y pasa al colon derecho, las neoplasias de ciego y colon ascendente pueden llegar a ser bastante grandes, lo que causa una estenosis importante de la luz intestinal, sin provocar síntomas obstructivos o alteraciones importantes de los hábitos intestinales. Las lesiones del colon derecho suelen ulcerarse y provocar una hemorragia crónica e insidiosa sin modificar el aspecto de las heces. Por lo tanto, los pacientes con tumores del colon ascendente en general manifiestan fatiga, palpitaciones e incluso angina de pecho y se les descubre una anemia microcítica e hipocrómica que indica deficiencia de hierro. Sin embargo, puesto que el cáncer puede sangrar de forma intermitente, una prueba realizada al azar para detectar sangre oculta en heces puede ser negativa. En consecuencia, la presencia inexplicada de anemia ferropénica en cualquier adulto (con la posible excepción de una mujer multípara premenopáusica) obliga a realizar un estudio endoscópico y radiográfico minucioso que permita observar todo el intestino grueso (fig. 91-1).

Las heces se concentran a medida que atraviesan el colon transversal y los tumores que se forman a este nivel tienden a impedir su avance, lo que origina dolor abdominal tipo cólico, algunas veces obstrucción e incluso perforación intestinal. Las radiografías de abdomen suelen revelar lesiones anulares constrictivas (en “corazón de manzana” o en “servilletero”) (fig. 91-2).

Las neoplasias situadas en el rectosigmoides se acompañan con frecuencia de hematoquezia, tenesmo y reducción del diámetro de las heces; la anemia es poco frecuente. En ocasiones estos síntomas despiertan tanto en el paciente como en el médico la sospecha de hemorroides, pero la aparición de rectorragia o de alteraciones en el hábito intestinal obliga a realizar de inmediato un tacto rectal y una proctosigmoidoscopia.

### Estadificación, factores de pronóstico y patrones de diseminación

El pronóstico de los pacientes con cáncer colorrectal depende del grado de penetración del tumor en la pared intestinal y de la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales y a distancia. Estas variables se incluyen en la clasificación por estadios propuesta por Dukes y se ha aplicado al método clasificatorio TNM, donde T significa el grado de



**Figura 91-1** Enema con doble contraste de aire y bario que muestra un tumor sésil en el ciego de un paciente con anemia ferropénica y sangre oculta en heces positiva. En la cirugía resultó ser un adenocarcinoma en estadio II.



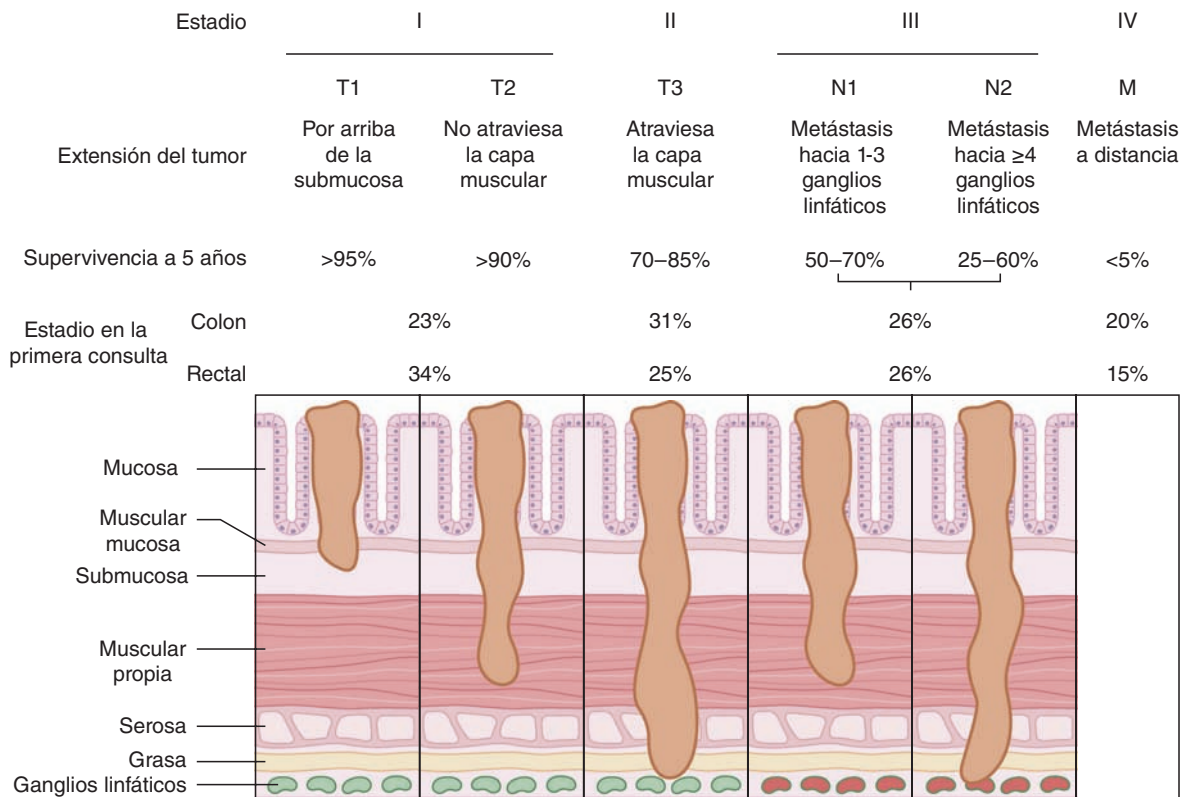
**Figura 91-2** Adenocarcinoma anular constrictivo del colon descendente. Este aspecto radiográfico recibe el nombre de lesión "en corazón de manzana" y siempre resulta muy sospechoso de malignidad.

penetración del tumor, N la presencia o ausencia de cáncer en los ganglios (*nodes*) linfáticos y M la presencia o ausencia de metástasis a distancia (fig. 91-3). Las lesiones superficiales que no penetran en la capa submucosa (T1) o muscular (T2) o que no se extienden hasta los gan-

glios linfáticos se clasifican dentro del *estadio I* (T1-2N0M0), los tumores que han penetrado más profundamente sin diseminación hacia los ganglios linfáticos se clasifican dentro del *estadio II* (T3N0M0); la extensión hacia los ganglios linfáticos regionales define al *estadio III* (TXN<sub>1</sub>M<sub>0</sub>), y la diseminación metastásica hacia otros órganos como el hígado, pulmón o hueso significa *estadio IV* (TXNXM<sub>1</sub>). A no ser que existan signos evidentes de enfermedad metastásica, resulta imposible clasificar con exactitud el estadio de la enfermedad antes de la resección quirúrgica y el análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica. No está claro si la detección de metástasis ganglionares por medio de técnicas especiales de inmunohistoquímica o técnicas moleculares tiene el mismo significado para el pronóstico que la detección de estas metástasis por medio de microscopía óptica convencional.

La mayor parte de las recidivas tras la extirpación quirúrgica de un cáncer de colon ocurre durante los primeros cuatro años después de la cirugía, lo que permite fijar el límite de cinco años como indicador fiable de curación. La probabilidad de supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal a los cinco años es directamente proporcional al estadio (fig. 91-3). Esta probabilidad ha mejorado en las últimas décadas si se comparan estadios quirúrgicos similares. La explicación más verosímil de esta mejoría parece ser una estadificación transoperatoria y anatomopatológica más minuciosa. En especial, una atención rigurosa a los detalles anatomopatológicos ha revelado que el pronóstico después de la resección de un cáncer colorrectal se relaciona no sólo con la presencia o ausencia de metástasis ganglionares regionales. El pronóstico es más preciso según el número de ganglios linfáticos dañados (de uno a tres ganglios linfáticos frente a cuatro o más). Según expertos, es necesario obtener muestras de 12 ganglios linfáticos, como mínimo, para definir con precisión el estadio de la neoplasia. Otros factores de mal pronóstico después de una resección quirúrgica total son: penetración del tumor a través de la pared intestinal y hasta la grasa pericólica, escasa diferenciación histológica, perforación o adhesión del tumor a órganos adyacentes (que aumenta el riesgo de una recidiva en la zona anatómica adyacente) e invasión venosa (cuadro 91-6). Independientemente del estadio clinicopatológico, el incremento preoperatorio de la concentración de antígeno carcinoembrionario (CEA, *carcinoembryonic antigen*)

Estadificación del cáncer colorrectal



**Figura 91-3** Estadificación y pronóstico de los pacientes con cáncer colorrectal.



### CUADRO 91-6 Parámetros que auguran un pronóstico sombrío después de la resección quirúrgica total del cáncer colorrectal

Diseminación del tumor a los ganglios linfáticos regionales
Número de ganglios linfáticos regionales afectados
Tumor que atraviesa la pared intestinal
Escasa diferenciación histológica
Perforación
Adhesión del tumor a los órganos vecinos
Invasión venosa
Elevación preoperatoria de CEA (>5 ng/ml)
Aneuploidía
Supresión cromosómica específica (es decir, pérdida alélica en el cromosoma 18q)

**Abreviatura:** CEA, antígeno carcinoembrionario.

en el plasma sugiere que se producirá una recidiva. La presencia de aneuploidía y pérdida de alelos en el cromosoma 18q (que afecta al gen *DCC*) en las células tumorales son factores que indican un riesgo mayor de diseminación metastásica, sobre todo en los pacientes con cáncer en estadio II (T3N0M0). Por otra parte, la detección de inestabilidad de microsátelites en el tejido tumoral se ha vinculado con una evolución más favorable. Al contrario de lo que ocurre en la mayor parte de las otras neoplasias malignas, el pronóstico de los pacientes con cáncer colorrectal no depende del tamaño de la lesión primaria si se hacen los ajustes correspondientes según la lesión ganglionar y la diferenciación histológica.

Las neoplasias malignas de colon suelen diseminarse hacia los ganglios linfáticos regionales o el hígado a través de la circulación venosa porta. La víscera que recibe metástasis con más frecuencia es el hígado; es el asiento inicial de metástasis de 33% de los cánceres colorrectales recidivantes y posee metástasis en más del 66% de los pacientes que mueren.

En general, el cáncer colorrectal muy rara vez envía metástasis hacia los pulmones, ganglios linfáticos supraclaviculares, hueso o cerebro sin antes haberlo hecho al hígado. Una excepción importante a esta regla es la que se observa en los pacientes con tumores primarios en el tercio distal del recto, desde donde las células tumorales se diseminan a través de los plexos venosos paravertebrales y evitan el sistema venoso porta para alcanzar de esta manera los pulmones o ganglios linfáticos supraclaviculares sin necesidad de invadir el hígado. La mediana de la supervivencia después de identificar metástasis a distancia varía de seis a nueve meses (hepatomegalia, química sanguínea anormal) y de 24 a 30 meses (nódulo hepático pequeño identificado en un principio por aumento de la concentración de CEA y CT posterior), pero el tratamiento eficaz por vía general está mejorando el pronóstico.

El esfuerzo por utilizar los perfiles de expresión génica para identificar a los pacientes con riesgo de padecer recidivas o a los que se beneficiarán con el tratamiento complementario aún no ha generado resultados que cambien las prácticas. A pesar de que cada vez hay más literatura médica en la que se analiza una serie de factores para el pronóstico, el estadio patológico en el momento del diagnóstico sigue siendo el mejor factor pronóstico a largo plazo.

Los pacientes con invasión linfovascular y una concentración preoperatoria alta de CEA tienen más probabilidades de que su evolución clínica sea más agresiva.

se debe realizar una valoración extensa en busca de metástasis por medio de exploración física completa, radiografía de tórax, pruebas funcionales hepáticas y concentración plasmática de CEA. Si es posible, también se realiza una colonoscopia de todo el intestino grueso para identificar otras neoplasias y pólipos. La presencia de metástasis no debe impedir el tratamiento quirúrgico en los pacientes con síntomas relacionados con el tumor como una hemorragia u obstrucción del aparato digestivo, pero se suelen utilizar técnicas quirúrgicas menos drásticas. En la laparotomía se debe examinar la cavidad peritoneal completa, con inspección minuciosa del hígado, pelvis y hemidiafragma y palpando de manera cuidadosa el intestino grueso en toda su longitud. Tras el periodo de recuperación después de una extirpación total es importante vigilar al paciente durante cinco años con exploraciones físicas cada seis meses y análisis bioquímicos anuales. Si no se hizo una colonoscopia completa antes de la cirugía se debe realizar en los primeros meses del posoperatorio. Algunos especialistas recomiendan medir la concentración plasmática de CEA cada tres meses por la sensibilidad de esta prueba como indicador de recidiva tumoral indetectable por otros procedimientos. Asimismo, está indicado vigilar después el intestino grueso por medio de endoscopia o radiografía, quizá cada tres años, puesto que los pacientes que se han curado de un cáncer colorrectal tienen de 3 a 5% de probabilidades de presentar otro cáncer de intestino y un riesgo de padecer pólipos adenomatosos >15%. Las recidivas en la anastomosis (en la "línea de sutura") son poco frecuentes en los pacientes operados por cáncer colorrectal con márgenes de resección quirúrgica apropiados y sin tumor. La utilidad de realizar tomografía computarizada periódicas del abdomen en busca de los primeros signos de recidiva del tumor (lapso en el que a menudo no hay síntomas) es un terreno incierto y algunos expertos recomiendan practicar el estudio cada año durante los primeros años después de la cirugía.

En general se recomienda aplicar radioterapia de pelvis a los pacientes con cáncer de recto puesto que la probabilidad de recidivas regionales es de 20 a 25% tras la resección completa de tumores en estadio II o III, sobre todo si la serosa estaba afectada. Este alto porcentaje de recidiva local se atribuye a que la extensión de la resección está limitada por la anatomía de la pelvis y a causa de que en la pared lateral de ésta, inmediatamente a un lado del recto, existe una rica red linfática que facilita la diseminación temprana de las células malignas hacia tejidos que no son accesibles a la cirugía. La disección cortante en lugar de roma en los cánceres rectales (*extirpación mesorrectal total*) al parecer reduce cerca del 10% la posibilidad de recurrencia del cáncer local. La radioterapia, antes o después del tratamiento quirúrgico, reduce la probabilidad de recidivas en la pelvis pero no parece prolongar la supervivencia. La combinación de radioterapia posoperatoria con quimioterapia a base de 5-fluorouracilo reduce las recurrencias locales y mejora la supervivencia global. La radioterapia preoperatoria está indicada en los pacientes con un cáncer grande de recto que no se puede extirpar, puesto que este tipo de lesión anatómica fija se puede reducir lo suficiente de tamaño como para permitir su extirpación quirúrgica ulterior. El estudio radiológico no es eficaz como tratamiento primario del cáncer de colon.

El tratamiento por vía general en los sujetos con cáncer colorrectal se ha tornado más eficaz. El 5-fluorouracilo sigue siendo la base de la quimioterapia en estos casos. En sólo 15 a 20% de los pacientes se obtiene una respuesta parcial. Si bien en los pacientes con metástasis hepáticas la probabilidad de obtener una respuesta del tumor a la quimioterapia es algo mayor cuando se administra en forma directa en la arteria hepática que por una vena periférica, el tratamiento intraarterial es caro y tóxico y no parece aumentar la supervivencia.

La administración simultánea de ácido polínico (llamado también leucovorin) mejora la eficacia del 5-FU en los pacientes con cáncer colorrectal avanzado, al parecer porque mejora la unión del 5-FU a su enzima blanco, la timidilato sintasa. La probabilidad de obtener una respuesta parcial combinando 5-FU con ácido folínico se triplica, aunque el efecto sobre la supervivencia es limitado y no se ha establecido una dosis óptima. En general, el 5-FU se adminis-

### TRATAMIENTO Cáncer colorrectal

La extirpación total del tumor es el tratamiento óptimo cuando se detecta una lesión maligna en el intestino grueso. Antes de la cirugía

tra por vía intravenosa, pero también se puede administrar por vía oral en forma de capecitabina con una eficacia en apariencia similar.

El irinotecán (CPT-11) es un inhibidor de la topoisomerasa 1 que prolonga la supervivencia más que los cuidados generales en los pacientes cuya enfermedad ha avanzado mientras reciben 5-FU. Por otra parte, la adición de irinotecán y leucovorín (LV) al 5-FU mejora los índices de respuesta y prolonga la supervivencia de los pacientes con enfermedad metastásica. El régimen FOLFIRI consta de: irinotecán, 180 mg/m<sup>2</sup> en solución a lo largo de 90 min el primer día; LV, 400 mg/m<sup>2</sup> en solución a lo largo de 2 h durante la administración de irinotecán, seguido inmediatamente después de una carga de 5-FU, 400 mg/m<sup>2</sup> y una solución continua durante 46 h con 2.4 a 3 g/m<sup>2</sup> cada dos semanas. El principal efecto secundario del irinotecán es la diarrea.

El oxaliplatino, análogo del platino, también mejora el índice de respuesta cuando se añade a 5-FU y LV como tratamiento inicial en los pacientes con enfermedad metastásica. El régimen FOLFOX comprende: goteo intravenoso de LV durante 2 h (400 mg/m<sup>2</sup> al día), seguido de goteo rápido (bolo) de 5-FU (400 mg/m<sup>2</sup> al día) y goteo lento durante 22 h (1 200 mg/m<sup>2</sup>) cada dos semanas, combinado con oxaliplatino, 85 mg/m<sup>2</sup> en goteo durante 2 h el primer día. El oxaliplatino a menudo origina una neuropatía sensitiva sujeta a la dosis, que suele resolverse cuando se interrumpe el tratamiento. FOLFIRI y FOLFOX tienen la misma eficacia. En la enfermedad metastásica, estos regímenes pueden dar lugar a una sobrevida media de dos años.

Los anticuerpos monoclonales también son eficaces en los pacientes con cáncer colorrectal avanzado. El cetuximab y panitumumab actúan contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), glucoproteína transmembrana que interviene en las vías de señales que modifican la proliferación y crecimiento de las células tumorales. Ambos fármacos, administrados en forma aislada, benefician a una pequeña proporción de sujetos tratados y al parecer el cetuximab tiene sinergia terapéutica con otros fármacos como irinotecán, incluso en individuos que habían sido resistentes a este último; esto sugiere que el cetuximab puede superar la resistencia celular a los citotóxicos.

Los anticuerpos no son eficaces en el subgrupo de tumores de colon que contienen K-*ras* mutado. El empleo de cetuximab y panitumumab provoca en ocasiones una erupción acneiforme, cuya aparición e intensidad guardan relación con la posible eficacia antitumoral. Al parecer los inhibidores de la tirosina cinasa de EGFR como el erlotinib carecen de eficacia contra el cáncer colorrectal.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) y, según expertos, actúa como antiangiogénico.

La adición de bevacizumab a combinaciones que contienen irinotecán y al régimen FOLFOX parece mejorar de modo inicial los resultados observados con la quimioterapia aislada. El empleo de este anticuerpo monoclonal puede ocasionar hipertensión, proteinuria y mayor riesgo de padecer episodios tromboembólicos.

Los pacientes con una metástasis hepática única, sin signos clínicos o radiográficos de daño tumoral adicional, son elegibles para someterse a una hepatectomía parcial puesto que, cuando se realiza por cirujanos expertos en los pacientes seleccionados, el índice de supervivencia a los cinco años con esta técnica es de 25 a 30%.

La administración de 5-FU y LV durante seis meses tras la resección del tumor en los pacientes con cáncer en estadio III reduce 40% el índice de recidiva y aumenta 30% la supervivencia. La posibilidad de recidivas es menor al combinar oxaliplatino con 5-FU y LV (como en el régimen FOLFOX); como dato inesperado, la adición de irinotecán a 5-FU y LV, así como de bevacizumab o cetuximab al FOLFOX no mejoraron los resultados. Al parecer los individuos con tumores en estadio II no se benefician con el tratamiento complementario, que por lo general se utiliza en forma exclusiva en los pacientes con características biológicas (p. ej., tumores perforados, lesiones de Ty, invasión linfocelular), por lo que su riesgo de padecer recurrencias es mayor. En el cáncer rectal, la administración de

un tratamiento combinado preoperatorio o posoperatorio (5-FU y radioterapia) reduce el riesgo de recurrencias y aumenta la probabilidad de curación para los pacientes con tumores en estadios II y III, quienes toleran mejor la técnica preoperatoria. El 5-FU actúa como radiosensibilizador cuando se administra al mismo tiempo que la radioterapia. El tratamiento complementario para prolongar la vida se utiliza solo en 50% de los pacientes mayores de 65 años. Este sesgo de edad es por completo inapropiado puesto que los beneficios y tal vez la tolerancia del tratamiento complementario en los pacientes mayores de 65 años son similares a los de los individuos más jóvenes

## TUMORES DEL INTESTINO DELGADO

Los tumores del intestino delgado representan <3% de las neoplasias del aparato digestivo. Por este motivo, suelen diagnosticarse de forma tardía. Los síntomas abdominales suelen ser vagos y mal definidos y los estudios radiográficos habituales de la parte superior e inferior del intestino suelen ser normales. Se debe pensar en un tumor del intestino delgado durante el diagnóstico diferencial en los siguientes cuatro casos: 1) episodios recurrentes de cólico abdominal de causa desconocida; 2) crisis intermitentes de obstrucción intestinal, sobre todo en ausencia de una cirugía abdominal o enfermedad intestinal inflamatoria previas; 3) invaginación en un adulto, y 4) signos de hemorragia intestinal crónica con resultado negativo en los estudios radiográficos con medio de contraste. La técnica diagnóstica más adecuada es un estudio radiográfico minucioso del intestino delgado con bario; la exactitud del diagnóstico mejora si se introduce el bario por una sonda nasogástrica que llegue hasta el duodeno (enteroclisís).

## TUMORES BENIGNOS

En general, es difícil establecer la histología de los tumores benignos del intestino delgado a partir de los datos clínicos y radiográficos. La sintomatología de estos tumores es inespecífica y las manifestaciones más frecuentes son dolor, obstrucción y hemorragia. Estos tumores suelen descubrirse durante el quinto o sexto decenio de la vida y son más frecuentes en el tercio distal del intestino delgado. Los tumores benignos más frecuentes son: adenomas, leiomiomas, lipomas y angiomas.

### Adenomas

Comprenden a los tumores de células de los islotes y de las glándulas de Brunner además de los adenomas polipoides. Los adenomas de células de los islotes se ubican en ocasiones por fuera del páncreas; los síndromes asociados se describen en el capítulo 350. Los adenomas de las glándulas de Brunner no son neoplasias verdaderas sino una hipertrofia o una hiperplasia de las glándulas de la submucosa duodenal. Aparecen como pequeños nódulos en la mucosa del duodeno que secretan un moco alcalino y viscoso. Por lo general constituyen un hallazgo radiográfico casual, sin un cuadro clínico específico.

### Adenomas polipoides

Cerca del 25% de los tumores benignos del intestino delgado corresponden a adenomas polipoides (fig. 91-5). Se manifiestan en forma de pólipos únicos o, con menos frecuencia, como adenomas vellosos papilares. Como ocurre en el colon, la variedad sésil o papilar del tumor se acompaña en ocasiones de un carcinoma. Algunos pacientes con síndrome de Gardner exhiben adenomas premalignos en el intestino delgado, por lo general en el duodeno. En el síndrome de Peutz-Jeghers puede haber múltiples tumores polipoides en todo el intestino delgado (a veces, también, en el estómago, colon y recto). Los pólipos suelen ser hamartomas (pólipos juveniles) con un potencial mínimo de sufrir degeneración maligna. Este trastorno, de herencia autosómica dominante, se caracteriza también por depósitos mucocutáneos de melanina, así como por tumores de ovario, mama, páncreas y endometrio.

### Leiomiomas

Estas neoplasias se originan en el músculo liso intestinal, suelen ser intramurales y afectan a la mucosa situada por encima de ellos. Si la mucosa se ulcera se puede producir una hemorragia de tubo digestivo de gravedad variable. Es frecuente el dolor abdominal intermitente de tipo cólico.

### Lipomas

La ubicación más frecuente de estos tumores es el tercio distal del íleon y la válvula ileocecal. Tienen un aspecto radiotransparente característico y suelen ser intramurales y asintomáticos, aunque a veces producen hemorragias.

### Angiomas

Aunque no son verdaderas neoplasias, estas lesiones tienen importancia porque son una causa frecuente de hemorragia intestinal. Pueden adoptar la forma de telangiectasias o de hemangiomas. Se forman múltiples telangiectasias intestinales en un proceso no hereditario limitado al tubo digestivo o bien formando parte del síndrome hereditario de Osler-Rendu-Weber. Los tumores vasculares se manifiestan también como hemangiomas aislados, sobre todo en el yeyuno. La angiografía, en particular durante el episodio hemorrágico, es la técnica diagnóstica más adecuada para valorar estas lesiones.

## ■ TUMORES MALIGNOS

Aunque poco frecuentes, los tumores malignos del intestino delgado aparecen en los pacientes con enteritis regional de larga evolución y esprue celiaco, así como en los enfermos de sida. Los tumores malignos del intestino delgado se acompañan a menudo de fiebre, pérdida de peso, anorexia, hemorragia y un tumor palpable en el abdomen. Después de los carcinomas de la región de la ampolla (muchos de los cuales se originan en los conductos pancreáticos o biliares), los más frecuentes son los adenocarcinomas, linfomas, tumores carcinoides y leiomiomas.

### Adenocarcinomas

Las neoplasias malignas primarias más frecuentes del intestino delgado son los adenocarcinomas, que representan cerca del 50% de todos los tumores malignos. Aparecen sobre todo en el tercio distal del duodeno y el tercio proximal del yeyuno, donde tienden a producir úlceras y provocan hemorragia y obstrucción. En los pacientes con enteritis regional de larga evolución se confunden en la radiografía con una úlcera duodenal crónica o con enfermedad de Crohn. La mejor forma de realizar el diagnóstico es por endoscopia y biopsia bajo visión directa. El mejor tratamiento es la extirpación quirúrgica.

### Linfomas

Los linfomas del intestino delgado pueden ser primarios o secundarios. El diagnóstico de linfoma intestinal primario, cuando no hay adenopatías y hepatoesplenomegalia palpables ni signos de linfoma en la radiografía de tórax, CT, frotis de sangre periférica o aspirado y biopsia de médula ósea, necesita confirmación histológica. En general se acompaña de síntomas referidos al intestino delgado y suelen acompañarse de una lesión anatómica perceptible. El linfoma secundario del intestino delgado supone la afectación de este órgano por una neoplasia linfóide que se extiende desde los ganglios linfáticos retroperitoneales o mesentéricos afectados (cap. 110).

El linfoma intestinal primario representa cerca del 20% de los tumores malignos del intestino delgado. Casi todos estos tumores son linfomas no Hodgkin; suelen ser difusos, de células grandes y de origen en linfocitos T. El linfoma de intestino afecta al íleon con mayor frecuencia que al yeyuno, localización a su vez más frecuente que la duodenal; esta distribución de frecuencias guarda relación con zonas anatómicas. El riesgo de linfoma de intestino delgado es mayor en los pacientes con

antecedente de haber padecido alguna enfermedad con malabsorción (p. ej., esprue celiaco), enteritis regional y en aquéllos con función inmunitaria reducida por algún síndrome de inmunodeficiencia congénita, trasplante previo de órganos, enfermedad autoinmunitaria o sida.

La aparición de una tumoración nodular o circunscrita que reduce la luz intestinal provoca dolor periumbilical (que aumenta con los alimentos), pérdida de peso, vómito y a veces obstrucción intestinal. El diagnóstico de linfoma de intestino delgado se puede sospechar cuando en las radiografías con contraste aparecen signos de infiltración y engrosamiento de los pliegues de la mucosa, nódulos mucosos, zonas con úlceras irregulares o estasis del medio de contraste. El diagnóstico se confirma con una exploración quirúrgica y la extirpación de los segmentos afectados. En algunos casos el linfoma intestinal se diagnostica por medio de una biopsia transoral de la mucosa intestinal pero, puesto que la enfermedad afecta sobre todo a la lámina propia, por lo general se necesita una biopsia quirúrgica de espesor completo de la pared intestinal.

La extirpación del tumor constituye el tratamiento inicial. Tras la extirpación total, algunos pacientes reciben radioterapia posoperatoria, pero la mayoría de los especialistas prefiere administrar un tratamiento general con quimioterapia combinada durante un tiempo breve (tres ciclos). La extirpación completa del tumor no suele ser posible, ya que en el momento del diagnóstico a menudo existe diseminación intraabdominal extensa y algunas veces el tumor es multicéntrico. La probabilidad de una remisión sostenida o curación es de cerca del 75% en los pacientes con una neoplasia circunscrita, pero de alrededor del 25% en los pacientes con linfoma irreseccable. En los pacientes con un tumor no extirpado, la quimioterapia puede provocar una perforación intestinal.

Una variedad de linfoma de intestino delgado, que afecta de forma difusa a todo el intestino, se describió por primera vez en judíos orientales y árabes y se denomina *enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado* (IPSID, *immunoproliferative small intestinal disease*), *linfoma mediterráneo* o *enfermedad de las cadenas pesadas alfa*. Es un tumor de linfocitos B. Suele manifestarse por diarrea crónica y esteatorrea con vómito y dolor abdominal de tipo cólico; algunas veces se acompaña de acropaquia. Una característica curiosa en muchos pacientes con IPSID es la presencia en la sangre y en las secreciones intestinales de una IgA anormal que contiene una cadena  $\alpha$  acortada y sin cadenas ligeras. Se cree que las cadenas  $\alpha$  anómalas son resultado de las células plasmáticas que infiltran el intestino delgado. Estos pacientes evolucionan alternando periodos de exacerbaciones con remisiones; por lo general mueren por desnutrición progresiva y consunción o por un linfoma de gran malignidad. La administración de antibióticos orales como tetraciclinas es útil en las fases incipientes de la enfermedad, lo que sugiere un posible origen infeccioso. También se ha utilizado quimioterapia combinada en los estadios más avanzados de la enfermedad con resultados variables. Los resultados son mejores cuando se combinan antibióticos y quimioterapia.

### Tumores carcinoides

Los tumores carcinoides son de los tumores epiteliales más frecuentes del intestino delgado. Se originan en las células argentafines de las criptas de Lieberkühn y se ubican desde el tercio distal del duodeno hasta el colon ascendente, zonas que se derivan desde el punto de vista embrionario del intestino medio. Más del 50% de los tumores carcinoides del intestino se ubica en el íleon distal y la mayor parte se concentra cerca de la válvula ileocecal. Gran parte de los tumores carcinoides del intestino son asintomáticos y con un escaso potencial de malignización, pero pueden infiltrar y enviar metástasis con lo que provocan un síndrome carcinoide (cap. 350).

### Leiomiomas

Los leiomiomas son tumores grandes, a menudo de más de 5 cm de diámetro, que se pueden palpar en la exploración abdominal. Con frecuencia causan hemorragia, obstrucción o perforación. Estos tumores se deben analizar para detectar la expresión del receptor a *c-kit* mutante (y definir GIST) y, en presencia de metástasis, justificar el tratamiento con mesilato de imatinib o, en caso de resistencia a este fármaco, de sunitinib.



## CÁNCER ANAL

Los cánceres de ano representan de 1 a 2% de los tumores malignos del intestino grueso. La mayor parte de estas lesiones se origina en el conducto anal, que se define como la zona anatómica comprendida entre el anillo anorrectal y la región situada a la mitad entre la línea pectínea (o dentada) y el borde anal. Los carcinomas que se originan en la zona proximal a la línea pectínea (es decir, en la zona de transición entre la mucosa glandular del recto y el epitelio escamoso del tercio distal del ano) se denominan tumores *cloacógenos*, *cuboides* o *basaloides*; cerca de un tercio de los tumores del ano tiene este patrón histológico. Los tumores malignos que se originan en la zona distal a la línea pectínea son, en términos histológicos, tumores epidermoides, se ulceran con más frecuencia y constituyen cerca del 55% de las neoplasias malignas del ano. El pronóstico de los pacientes con tumores del ano basaloides o epidermoides es el mismo, si se ajusta según el tamaño del tumor y la presencia o ausencia de extensión ganglionar.

El cáncer anal está ligado al virus de papiloma humano, que es el mismo microorganismo causal del cáncer cervicouterino. Este virus se transmite por vía sexual. La infección origina verrugas anales (condiloma acuminado) que degeneran en neoplasia intraepitelial anal y carcinoma epidermoide. El riesgo de padecer cáncer anal es mayor entre varones homosexuales, al parecer a causa del coito anal. La probabilidad de padecer cáncer anal también es mayor en varones y mujeres con sida; se cree que a causa de su inmunodeficiencia son más vulnerables a la infección por papilomavirus. Este cáncer es más frecuente en las mujeres adultas y suele manifestarse por hemorragias, dolor, sensación de abultamiento o prurito perianal.

Hasta hace poco el tratamiento preferente de este tipo de tumores era la cirugía radical (extirpación abdominoperineal con limpieza ganglionar y colostomía permanente). Con este tratamiento la supervivencia a cinco años era, en ausencia de lesiones ganglionares, de 55 a 70% y, en presencia de estas lesiones, menor de 20%. Sin embargo, la alternativa terapéutica que combina la radioterapia externa con quimioterapia simultánea ha conseguido, según se ha comprobado con biopsia, eliminar el tumor en más del 80% de los pacientes que tenía una lesión inicial menor de 3 cm de diámetro. En estos enfermos, la recidiva es menor del 10%. Por tanto, al parecer cerca del 70% de los individuos con cáncer anal puede obtener la curación sin tratamiento quirúrgico y la cirugía

radical se debe reservar para la minoría de pacientes en los que queda tumor residual después de un tratamiento inicial con radioterapia combinada con quimioterapia.

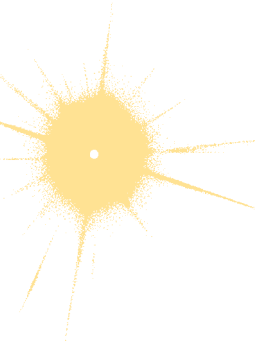
## LECTURAS ADICIONALES

- ABBAS A et al: Management of anal cancer in 2010: Parts 1 and 2. *Oncology* 24:364 and 417, 2010
- CUNNINGHAM D et al: Colorectal cancer. *Lancet* 375:1030, 2010
- ENZINGER PC, MAYER RJ: Esophageal cancer. *N Engl J Med* 349:2241, 2003
- HARTGRINK HH et al: Gastric cancer. *Lancet* 374:477, 2009
- LIEBERMAN DA: Clinical practice. Screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009 361:1179, 2009
- LYNCH HT, DE LA CHAPELLE A: Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 348:919, 2003
- RADERER M, PAUL DE BOER J: Role of chemotherapy in gastric MALT lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma and other lymphomas. *Best Pract Clin Gastroenterol* 24:19, 2010
- ROSTRUM A et al: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: A systematic review prepared for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 146:376, 2007
- ROTHWELL PM et al: Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 376:1741, 2010
- SHAHEEN NJ et al: Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med* 360:2277, 2009
- SHARMA P: Clinical practice. Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 361:2548, 2009
- SPECHLER SJ: Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 346:836, 2002
- UEMURA N et al: *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 345:784, 2001
- WOLPIN BM et al: Adjuvant treatment of colorectal cancer. *CA Cancer Clin J* 57:168, 2007

# CAPÍTULO 92

## Tumores de hígado y vías biliares

Brian I. Carr



### CARCINOMA HEPATOCELULAR

#### FRECUENCIA

El carcinoma hepatocelular (HCC, *hepatocellular carcinoma*) es uno de los cánceres más frecuentes a nivel mundial. Su frecuencia global anual es de un millón de casos y la proporción entre varones y mujeres es de aproximadamente 4:1 (1:1 sin cirrosis a 9:1 en muchos países de elevada incidencia). El índice de frecuencia es igual al índice de defunción. En Estados Unidos, se identificaron 22 000 casos nuevos anuales y 18 000 muertes. El índice de defunción masculina en los países donde la frecuencia es reducida, como Estados Unidos, es de 1.9 casos por 100 000 personas al año; en las regiones de frecuencia intermedia como Austria y Sudáfrica el índice anual de defunción varía de 5.1 a 20.0 por 100 000 y en las zonas de frecuencia elevada como Oriente (China y Corea) el índice de defunciones alcanza de 23.1 a 150 casos por 100 000 personas al año (cuadro 92-1). La frecuencia del HCC en Estados Unidos es de aproximadamente tres casos por 100 000 personas, con notables variaciones por género (sexo), etnia y ubicación geográfica. Estas cifras están aumentando con rapidez y quizá son menores que las reales. Sólo en Estados Unidos aproximadamente cuatro millones de personas son portadoras crónicas del virus de hepatitis C (HCV, *hepatitis C virus*). Alrededor de 10% de ellas, o 400 000, manifiestan cirrosis. Cada año, cerca del 5% o 20 000, manifiestan HCC. A lo

**CUADRO 92-1** Cifras de frecuencia ajustadas a edades en caso de carcinoma hepatocelular

País	Pacientes por 100 000 personas por año	
	Varones	Mujeres
Argentina	6.0	2.5
Brasil, Recife	9.2	8.3
Brasil, Sao Paulo	3.8	2.6
Mozambique	112.9	30.8
Sudáfrica, Ciudad del Cabo: negros	26.3	8.4
Sudáfrica, Ciudad del Cabo: blancos	1.2	0.6
Senegal	25.6	9.0
Nigeria	15.4	3.2
Gambia	33.1	12.6
Birmania	25.5	8.8
Japón	7.2	2.2
Corea	13.8	3.2
China, Shanghai	34.4	11.6
India, Bombay	4.9	2.5
India, Madrás	2.1	0.7
Gran Bretaña	1.6	0.8
Francia	6.9	1.2
Italia, Varese	7.1	2.7
Noruega	1.8	1.1
España, Navarra	7.9	4.7

anterior se suman otros dos factores predisponentes: infección por virus de hepatitis B (HBV, *hepatitis B virus*) y alcoholismo crónico; 60 000 casos nuevos de HCC por año no resulta una cifra imposible. Probablemente los avances futuros en cuanto a la supervivencia del HCC dependerán de estrategias de vacunación contra HBV y HCV y del diagnóstico más precoz por medio de estudios de detección de individuos con riesgo de padecer carcinoma hepatocelular.

#### Tendencias actuales

La epidemia estadounidense de virus de hepatitis C provocó que aumentara el carcinoma hepatocelular en la mayor parte de los estados y cada vez se reconoce más como causa la hepatopatía por obesidad (esteatohepatitis no alcohólica [NASH, *non alcoholic steatohepatitis*]).

#### EPIDEMIOLOGÍA

Existen dos tipos generales de estudios epidemiológicos del carcinoma hepatocelular, los que se basan en las frecuencias en el país (cuadro 92-1) y las de los migrantes. En algunas zonas de China y países de África subsahariana se identifican puntos endémicos activos, vinculados con una frecuencia elevada de portadores endémicos de hepatitis B y contaminación por micotoxinas de los alimentos (aflatoxina B), granos almacenados, agua potable y tierra. Los factores ambientales son importantes; por ejemplo, esta enfermedad es más frecuente entre los japoneses que habitan en su propio país que los que radican en Hawai y a su vez éstos tienen una frecuencia mayor que quienes viven en California.

#### FACTORES CAUSALES

##### Carcinógenos químicos

Los factores causales del carcinoma hepatocelular se han estudiado en dos líneas generales. En primer lugar las sustancias identificadas como carcinógenos en animales de experimentación (principalmente roedores) y que supuestamente se encuentran en el ambiente del ser humano (cuadro 92-2). En segundo lugar la relación entre carcinoma hepatocelular y otras circunstancias clínicas. Quizá el carcinógeno químico natural más potente, ampliamente distribuido y mejor estudiado es un producto del hongo *Aspergillus* llamado aflatoxina B<sub>1</sub>. El hongo y la aflatoxina se detectan en los granos almacenados en sitios cálidos y húmedos donde se guardan cacahuates y arroz sin refrigeración. La contaminación de los alimentos con aflatoxina es directamente proporcional al índice de frecuencia en África y en cierta medida en China. En áreas endémicas de China incluso los animales de granja como los patos padecen HCC. Los carcinógenos más potentes al parecer son los productos naturales de plantas, hongos y bacterias como los matorrales que contienen alcaloides de pirrolizidina, ácido tánico y safrol. Otras sustancias carcinógenas en roedores son algunos contaminantes como los plaguicidas e insecticidas.

**CUADRO 92-2** Factores de riesgo de carcinoma hepatocelular

Comunes	Inusuales
Cirrosis de cualquier causa	Cirrosis primaria de vías biliares
Hepatitis B o C crónica	Hemocromatosis
Consumo de etanol por largo tiempo	Deficiencia de antitripsina α <sub>1</sub>
NASH/NAFL	Enfermedades por depósito de glucógeno
Ataque por aflatoxina B <sub>1</sub> u otras micotoxinas	Citrulinemia
	Porfiria cutánea tardía
	Tirosinemia hereditaria
	Enfermedad de Wilson

**Abreviaturas:** NASH, esteatohepatitis no alcohólica; NAFL, hígado graso no alcohólico.

## Hepatitis



Los estudios clínicos tanto comparativos como de cohortes demuestran que existe un vínculo entre los índices de portadores crónicos de hepatitis B y la mayor frecuencia de HCC. En varones mensajeros portadores taiwaneses, con antígeno de superficie de hepatitis B positivo (HbsAg, *hepatitis B surface antigen*), el riesgo de manifestar HCC fue 98 veces mayor que en los individuos sin este antígeno. La frecuencia de HCC en los nativos de Alaska aumenta extraordinariamente a causa de una elevada prevalencia de infección por HBV. El HCC en los individuos con infección por HBV puede ser resultado de varios ciclos de destrucción hepática y posteriormente proliferación y no necesariamente proviene de la cirrosis franca. Según expertos, el incremento en la frecuencia de HCC entre los japoneses en los últimos 30 años se explica por la hepatitis C. En Asia se está llevando a cabo un gran estudio por intervención auspiciado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) aplicando la vacuna de HBV a los neonatos. El HCC en los negros africanos no guarda relación alguna con la cirrosis grave, pero es una enfermedad indiferenciada y muy agresiva. A pesar de la uniformidad en las cifras de portadores de HBV en la tribu Bantú del sur de África, se advierte una diferencia de nueve tantos en la frecuencia de HCC entre los mozambiqueños que habitan en las costas y en tierra firme. Estas diferencias se han atribuido a la exposición adicional a la aflatoxina B<sub>1</sub> en los alimentos y otras micotoxinas carcinógenas. El intervalo típico entre una transfusión con HCV y la aparición ulterior de HCC es de aproximadamente 30 años. Los sujetos con HCC por HCV tienden a padecer con más frecuencia cirrosis en etapa avanzada, pero en el HCC por HBV sólo la mitad de los pacientes padece cirrosis y el resto sufre de hepatitis crónica activa (cap. 306).

## Otras causas



Desde hace tiempo se sabe que existe una relación de 75 a 85% entre el HCC y la cirrosis primaria de fondo, principalmente con cirrosis macronodular en el sudeste asiático, pero también con la micronodular (por alcohol) en Europa y Estados Unidos (cap. 308). No se sabe si la propia cirrosis es un factor predisponente para HCC o si las causas primarias de la cirrosis en realidad constituyen los factores carcinógenos. Sin embargo, cerca de 20% de los estadounidenses con HCC carece de cirrosis primaria. Algunas enfermedades primarias se acompañan de un mayor riesgo de padecer HCC por cirrosis (cuadro 92-2) como hepatitis, alcoholismo, hepatitis crónica activa autoinmunitaria, cirrosis criptógena y esteatohepatitis no alcohólica (NASH, *nonalcoholic steatohepatitis*). Un vínculo menos frecuente se observa con la cirrosis biliar primaria y algunas metabolicopatías como la hemocromatosis, enfermedad de Wilson, deficiencia de antitripsina  $\alpha_1$ , tirosinemia, porfiria cutánea tardía, gluconeogénesis de tipos 1 y 3, citrulinemia y aciduria orótica. No se ha identificado el origen del HCC en 20% de los pacientes sin cirrosis y tampoco se ha definido la evolución natural de carcinoma hepatocelular.

## Tendencias actuales

Muchos pacientes tienen causas numerosas y se están empezando a explorar las acciones recíprocas de la hepatitis o el alcohol y el tabaquismo con las aflatoxinas.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### Síntomas



Los síntomas en los sujetos con HCC comprenden dolor abdominal, pérdida ponderal, debilidad, sensación de plétora y distensión abdominal, ictericia y náusea (cuadro 92-3). Los signos y síntomas iniciales difieren en cierta medida en las zonas con frecuencia elevada y reducida de esta enfermedad. En las zonas de alto riesgo, particularmente entre los negros de Sudáfrica, el síntoma más frecuente es el dolor abdominal. Por el contrario, sólo 40 a 50% de los pacientes chinos y japoneses manifiesta inicialmente dolor abdominal. La distensión del abdomen es consecuencia de la ascitis causada por alguna hepatopatía crónica primaria o por la expansión rápida del tumor. En ocasiones, la persona muere por la necrosis central o la hemorragia agu-

**CUADRO 92-3** Carcinoma hepatocelular: cuadro inicial (n = 547)

Síntoma	Número de pacientes (%)
Cuadro asintomático	129(24)
Dolor abdominal	219(40)
Otros (identificados en la investigación de anemia y otras enfermedades)	64(12)
Exploración física corriente y aumento de LFT	129(24)
Enflaquecimiento	112(20)
Inapetencia	59(11)
Debilidad/malestar general	83(15)
Ictericia	30(5)
CT sistemática para detección de cirrosis conocida	92(17)
Síntomas de cirrosis (edema maleolar, distensión e incremento de la circunferencia abdominales, prurito, hemorragia de vías GI)	98(18)
Diarrea	7(1)
Rotura del tumor	1
<b>Características del paciente</b>	
Media de edad (años)	56 ± 13
Proporción varones:mujeres	3:1
<b>Etnias</b>	
Caucásicos	72%
Personas del Medio Oriente	10%
Asiáticos	13%
Afroestadounidenses	5%
Cirrosis	81%
Ausencia de cirrosis	19%
<b>Características del tumor</b>	
<b>Número de tumores en hígado</b>	
1	20%
2	25%
3 o más	65%
Invasión de vena porta	75%
Unilobular	25%
Bilobular	75%

**Abreviaturas:** LFT, pruebas de función hepática (*liver function tests*); GI, vías gastrointestinales.

da y la inundación de la cavidad peritoneal con sangre. En los países que cuentan con un programa de vigilancia activa, el HCC tiende a ser identificado en etapas más tempranas, cuando los síntomas quizá son causados exclusivamente por la enfermedad primaria. La ictericia por lo regular es causada por obstrucción de los conductos intrahepáticos a causa de la hepatopatía primaria. La hematemesis es resultado de varices esofágicas, a su vez secundarias a la hipertensión porta de fondo. En 3 a 12% de los enfermos aparece dolor óseo, pero en las necropsias sólo se identifican metástasis óseas en 20% de los pacientes. Sin embargo, 25% de los pacientes puede estar asintomático.

### Signos físicos

La hepatomegalia es el signo físico más frecuente y se observa en 50 a 90% de los pacientes. En 6 a 25% se identifican soplos abdominales y en 30 a 60%, ascitis. Esta última debe ser estudiada por métodos citológicos. La esplenomegalia es quizá resultado de la hipertensión porta. Es



frecuente observar pérdida ponderal y consunción muscular, en particular con tumores de crecimiento rápido o por su gran volumen. En 10 a 50% de los enfermos se detecta fiebre de causa desconocida. Asimismo, en algunos casos se observan signos de hepatopatía crónica como ictericia, dilatación de las venas del abdomen, eritema palmar, ginecomastia, atrofia testicular y edema periférico. Otras veces aparece un síndrome de Budd-Chiari por la invasión de las venas hepáticas, con ascitis a tensión y hepatomegalia dolorosa al tacto (cap. 308).

### Síndromes paraneoplásicos

Muchos síndromes de este tipo en el caso del HCC son anomalías bioquímicas sin consecuencias clínicas; comprenden a la hipoglucemia (causada también por la insuficiencia hepática terminal), eritrocitosis, hipercalcemia, hipercolesterolemia, disfibrinogenemia, síndrome carcinoide, elevación de la globulina enlazadora de tiroxina, cambios en las características sexuales secundarias (ginecomastia, atrofia testicular y pubertad temprana) y porfiria cutánea tardía. En el HCC de evolución rápida, como parte de la enfermedad terminal se detecta hipoglucemia leve e incluso profunda, aunque no se sabe la causa. En 3 a 12% de los pacientes se identifica eritrocitosis y en 10 a 40%, hipercolesterolemia. Un elevado porcentaje de pacientes muestra trombocitopenia o leucopenia debido a hipertensión portal, y no a infiltración cancerosa de la médula ósea, como ocurre en otros tipos de tumores.

### ESTADIFICACIÓN DE LA NEOPLASIA

Se han descrito diversos sistemas para la estadificación clínica del carcinoma hepatocelular. Uno de los más utilizados es la clasificación de la *American Joint Commission for Cancer (AJCC)/tumor-ganglios-metástasis (TNM; tumor, node, metastasis)*. Sin embargo, el sistema del *Cancer of the Liver Italian Program (CLIP)* ahora es bastante popular puesto que también toma en consideración la cirrosis con base en el sistema de Okuda (cuadro 92-4). Se han propuesto otros sistemas de estadificación pero se necesita un consenso. Todos ellos se basan en combinaciones de las características que pronostican daño hepático con las de agresividad del tumor y comprenden sistemas de España (*Barcelona Clinic Liver Cancer [BCLC]*), Japón, Hong-Kong y otros (*Chinese University Prognostic Index [CUPI]*, *Japan Integrated Staging [JIS]* y *SLiDe*, que quiere

decir estadio [S, *stage*], hígado [Li, *liver*], des- $\gamma$ -carboxiprotrombina [De]). La neoplasia con mejor pronóstico es el tumor solitario en etapa I que mide menos de 2 cm de diámetro y que no ha invadido vasos sanguíneos. Algunos signos de mal pronóstico son ascitis, ictericia, invasión vascular y elevación de la fetoproteína  $\alpha$  (AFP). La invasión vascular, en particular, ejerce efectos profundos en el pronóstico y puede ser microscópica o macroscópica (visible en la tomografía computarizada [CT, *computed tomography*]). Muchos tumores grandes exhiben invasión vascular microscópica, de manera que sólo es posible estadificarlos con precisión después de la extirpación quirúrgica. La neoplasia en etapa III comprende una mezcla de tumores con y sin metástasis en los ganglios linfáticos. Los sujetos en estadio III con metástasis ganglionar tienen un pronóstico sombrío y muy pocos viven un año o más. El pronóstico en la etapa IV es sombrío después de la extirpación o el trasplante y es rara la supervivencia a un año. Okuda et al. (cuadro 92-4) crearon originalmente un sistema de estadificación funcional basado en el cuadro clínico y que incorpora la contribución de la hepatopatía primaria. Los sujetos que pertenecen a la etapa III de dicho sistema tienen un pronóstico sombrío puesto que es imposible extirpar el tumor y el mal estado del hígado impide la quimioterapia.

### Tendencias nuevas

La estadificación requiere de consenso. Muy pronto la proteómica desmentirá estos sistemas.

#### ESTUDIO DEL PACIENTE

### Carcinoma hepatocelular

**ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA** La anamnesis es importante para evaluar los supuestos factores predisponentes, incluidos el antecedente de hepatitis o ictericia, transfusiones de sangre o consumo de drogas intravenosas. Se debe buscar algún antecedente familiar de HCC o hepatitis y el interrogatorio social detallado debe incluir una descripción laboral completa en relación con la exposición industrial a posibles carcinógenos, así como el consumo de hormonas anticonceptivas. En la exploración física habrá que incluir la evaluación de estigmas de hepatopatía primaria como ictericia, ascitis, edema periférico, nevos aráneos, eritema palmar y pérdida ponderal. En el abdomen se examina el tamaño del hígado y se busca la presencia de masas, ascitis, nódulos hepáticos, dolor a la palpación y esplenomegalia. También es importante una evaluación de la capacidad funcional clínica (completa) y de la esfera psicosocial.

**MÉTODOS SEROLÓGICOS** La AFP es un marcador tumoral sérico de HCC; sin embargo, se eleva únicamente en 50% de los pacientes estadounidenses. Se cree que el análisis de la fracción reactiva a la aglutinina de la AFP de lenteja (AFP-L3) es más específico. El otro análisis utilizado es el de la desgamma-carboxiprotrombina (DCP), proteína inducida por la ausencia de vitamina K (PIVKA-2). Esta proteína se eleva hasta 80% de los pacientes con HCC, pero también lo hace en los individuos con deficiencia de vitamina K; siempre se eleva después de utilizar coumadina. En ocasiones pronostica invasión de la vena porta. Tanto AFP-L3 como DCP han sido aprobados por la FDA. Se han diseñado muchos otros estudios, como el del glicano 3, pero ninguno es más sensible y específico. En el individuo cuyo cuadro inicial es un tumor hepático o alguna indicación de descompensación hepática reciente, es necesario medir la concentración de antígeno carcinoembrionario (CEA, *carcinoembryonic antigen*), vitamina B<sub>12</sub>, AFP, ferritina, PIVKA-2 y anticuerpo antimitocondrial. Asimismo se realizan las pruebas corrientes de función hepática que comprenden tiempo de protrombina (PT, *prothrombin time*), tiempo de tromboplastina parcial (PTT, *partial thromboplastin time*), albúmina, transaminasas, glutamil gamma transpeptidasa y fosfatasa alcalina. El número reducido de plaquetas y leucocitos traduce hipertensión porta e hiperesplenismo concomitante. También se llevan a cabo pruebas serológicas de hepatitis A, B y C, y si este método en busca de HBV o HCV es positivo, algunas veces es necesario cuantificar el DNA del HBV o el de RNA de virus de hepatitis C.

**CUADRO 92-4** Sistemas CLIP y Okuda de estadificación del carcinoma hepatocelular

Clasificación CLIP		Puntos					
Variables		0	1	2			
i. Número de tumores		Uno solo	Múltiple	–			
Sustitución del parénquima por tumor (%)		<50	<50	>50			
ii. Escala de Child-Pugh		A	B	C			
iii. Nivel de fetoproteína $\alpha$ (ng/ml)		<400	$\geq$ 400	–			
iv. Trombosis de vena porta (CT)		No	Sí	–			
Estadios CLIP (índice = suma de puntos): 0, 0 puntos; 1, 1 punto; 2, 2 puntos; 3, 3 puntos.							
Clasificación de Okuda							
Tamaño del tumor <sup>a</sup>		Ascitis		Albúmina (g/L)		Bilirrubina (mg/100 ml)	
$\geq$ 50%	<50	+	–	$\leq$ 3	>3	$\geq$ 3	<3
(+)	(–)	(+)	(–)	(+)	(–)	(+)	(–)
Estadios de Okuda: estadio 1, todas (–); estadio 2, 1 o 2 (+); estadio 3, 3 o 4 (+).							

<sup>a</sup> Extensión del hígado ocupada por tumor.

**Abreviatura:** CLIP, Programa Italiano de Cáncer Hepático (*Cancer of the Liver Italian Program*).

**Tendencias nuevas** Se están estudiando biomarcadores nuevos, especialmente perfiles genómicos tanto históricos como séricos.

**ESTUDIOS RADIOGRÁFICOS** Un método excelente de detección es la ecografía del hígado. Las dos anomalías vasculares características son hipervascularización del tumor (neovascularización o arterias anormales que nutren al tumor) y la trombosis por invasión tumoral de vena porta sana. Para evaluar con exactitud el tamaño y la extensión del tumor y la invasión de vena porta habrá que realizar una CT helicoidal/trifásica de abdomen y pelvis, utilizando un bolo de medio de contraste rápido para identificar las lesiones vasculares típicas de HCC. Normalmente la invasión de la vena porta se identifica por obstrucción y expansión de ese gran vaso. La tomografía computarizada de tórax se utiliza para descartar metástasis. La resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) aporta información detallada, en particular con los nuevos medios de contraste. El etiodol es una emulsión oleosa etilodada que los tumores del hígado retienen y que se administra por inyección en la arteria hepática (5 a 15 ml) para realizar una tomografía computarizada una semana después. En el caso de tumores pequeños la inyección de etiodol es muy útil antes de obtener un fragmento para biopsia, porque su presencia histológica es prueba de que la aguja extrajo un fragmento de la masa sospechosa. En una comparación prospectiva de CT trifásica, la MRI con contraste por gadolinio, ecografía y tomografía de emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET, *fluorodeoxyglucose positron emission tomography*), se encontraron resultados similares con CT, MRI y ecografía; las imágenes obtenidas por PET no originaron buenos resultados.

**Tendencias nuevas** La base de las técnicas imagenológicas más modernas como ecografía con medio de contraste (CEUS, *contrast-enhanced ultrasound*) y resonancia magnética dinámica es la vascularidad anormal del tumor, que es resultado de los tratamientos moleculares.

**DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO** La prueba histológica de la presencia de HCC se logra obteniendo un fragmento de biopsia del centro del tumor bajo guía ecográfica y muestras aleatorias del resto del hígado. El peligro de hemorragia es mayor que en otros cánceres puesto que: 1) los tumores son hipervasculares y 2) los enfermos suelen tener trombocitopenia y factores de la coagulación reducidos. Este peligro se agrava en presencia de ascitis. Un problema poco frecuente es la siembra de células tumorales en el trayecto de la aguja para biopsia. El material aspirado con aguja fina en ocasiones basta para establecer el diagnóstico de cáncer, pero se prefiere una biopsia con aguja cortante. Es importante explorar la arquitectura histórica para diferenciar entre HCC y adenocarcinoma metastásico; cabe recurrir a las técnicas laparoscópicas de acceso. Ante la sospecha de invasión de la vena porta se puede obtener material con aguja cortante para biopsia de dicha vena, y si arroja resultados positivos se le considera como criterio de exclusión para trasplante contra carcinoma hepatocelular.

**Tendencias nuevas** La inmunohistoquímica es la tendencia prevalente. Se están definiendo subgrupos de pronóstico con base en las proteínas de las vías de señales del crecimiento y estrategias de genotipificación. Además, los perfiles moleculares del hígado ofrecen prueba sobre el “efecto de campo” de la cirrosis al generar HCC recurrente o de nueva aparición después de la resección primaria.

## ■ DETECCIÓN DE POBLACIONES DE ALTO RIESGO

Se ha demostrado que las técnicas de detección inicial no salvan vidas. Los estudios prospectivos en poblaciones de alto riesgo indican que la ecografía es más sensible que la fetoproteína  $\alpha$  (AFP) elevada. En un estudio italiano realizado en cirróticos se identificó una frecuencia anual de HCC de 3%, pero no se observó que aumentara el índice de detección de tumores potencialmente curables con la detección intensiva. Quizá las estrategias preventivas como la vacunación universal contra el virus de hepatitis son más eficaces que los intentos de detección inicial. A pesar de que no se cuenta con directrices formales, muchos médicos miden a intervalos semestrales la concentración de AFP y realizan CT (o ecografías) cuando vigilan a enfermos de alto riesgo (portadores de HBV, cirrosis por HCV o antecedente familiar de HCC).

## Tendencias actuales

El análisis sobre rentabilidad todavía no es convincente, si bien la detección es razonable desde el punto de vista intuitivo. Sin embargo, los estudios provenientes de regiones donde la frecuencia de portadores de HBV es elevada demuestran que la supervivencia mejora con la detección, puesto que el tumor se diagnostica durante un estadio más incipiente. Al parecer la gammaglutamiltranspeptidasa es útil para detectar tumores pequeños.

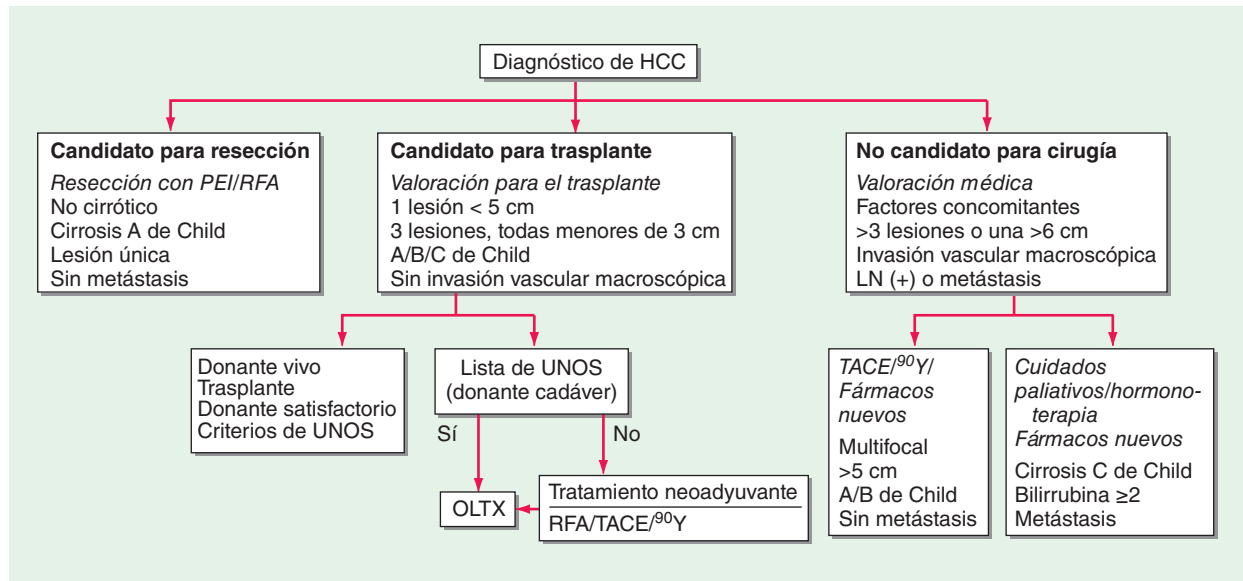
## TRATAMIENTO Carcinoma hepatocelular

Muchos pacientes con HCC padecen dos enfermedades: cirrosis y HCC, y cada una es causa independiente de muerte. La presencia de cirrosis por lo general limita la extirpación quirúrgica, la ablación y la quimioterapia. De este modo, la valoración del paciente y los planes terapéuticos deben tomar en consideración la gravedad de la hepatopatía no cancerosa. Las posibilidades terapéuticas ante un HCC pueden ser complejas (fig. 92-1, cuadros 92-5 y 92-6). La evolución natural del HCC es muy variable. El individuo que al ser atendido por primera vez muestra tumor avanzado (invasión vascular, síntomas, propagación extrahepática) tiene una mediana de supervivencia aproximada de cuatro meses, con tratamiento o sin él. Los resultados terapéuticos, según las publicaciones, son difíciles de interpretar. La supervivencia no siempre refleja la eficacia terapéutica por los efectos adversos que la hepatopatía primaria tiene en la longevidad. En el tratamiento integral de los pacientes con HCC es muy importante contar con personal multidisciplinario que comprende a un hepatólogo, un radiólogo intervencionista, un oncólogo quirúrgico, un cirujano especializado en trasplantes y un oncólogo médico.

**HCC EN ETAPAS I Y II** Para los tumores en etapas incipientes existen varios métodos con los que se obtienen buenos resultados como extirpación quirúrgica, la ablación local (térmica o con radiofrecuencia [RFA]) y las inyecciones locales (cuadro 92-6). La mayoría de los individuos con HCC tiene algún defecto de campo en el hígado cirrótico, por lo que tienen riesgo de formar múltiples tumores primarios en esta glándula. Muchos sujetos padecen hepatopatía primaria grave y quizá no toleran la pérdida importante de parénquima hepático en la cirugía; algunos son candidatos para recibir un trasplante ortotópico de hígado (OLT, *orthotopic liver transplant*). La popularidad de los trasplantes de donante emparentado vivo se ha incrementado puesto que evita la necesidad de esperar en una lista. Un principio importante en el tratamiento del HCC incipiente es utilizar terapias que protejan al hígado y tratar la neoplasia y la cirrosis.

**Extirpación quirúrgica** El riesgo de una hepatectomía mayor es elevado (mortalidad de 5 a 10%) por la hepatopatía primaria y la posibilidad de insuficiencia hepática, pero aceptable en casos seleccionados. En ocasiones se realiza la oclusión preoperatoria de la vena porta para atrofiar el lóbulo con HCC y provocar hipertrofia compensadora del hígado sano permitiendo una ablación más segura. La ecografía transoperatoria es útil para planificar la vía quirúrgica de acceso. La ecografía permite observar la proximidad de las estructuras vasculares principales con las que se pueden encontrar durante la disección. En los cirróticos, cualquier cirugía mayor del hígado puede causar insuficiencia hepática. La clasificación de Child-Pugh de insuficiencia hepática es un elemento fiable para pronosticar la posible tolerancia a la cirugía hepática y la ablación quirúrgica se reserva para los pacientes en la escala A de Child. Los pacientes en las escalas B y C con estadios I y II de HCC deben ser enviados para la práctica de OLT si así conviene, y también los individuos con ascitis o el antecedente reciente de varices hemorrágicas. La ablación quirúrgica abierta es la técnica más fiable, pero a veces se obtienen mayores beneficios con la estrategia laparoscópica para la extirpación, por empleo de ablación por radiofrecuencia o la inyección percutánea de etanol (PEI, *percutaneous ethanol injection*). No se han hecho comparaciones adecuadas de las técnicas mencionadas y la selección del tratamiento suele basarse en la pericia del médico.

**Estrategias de ablación local** La ablación con radiofrecuencia (RFA, *radiofrequency ablation*) utiliza calor para eliminar los tumores. El



**Figura 92-1** Algoritmo para el tratamiento del carcinoma hepatocelular. Tratamiento de los pacientes con carcinoma hepatocelular. El objetivo de la valoración clínica inicial es estudiar la extensión del tumor y las deficiencias hepáticas funcionales causadas por la cirrosis. Se le clasifica como operable, inoperable o candidato a

un trasplante. LN, Ganglio linfático; OLT, trasplante ortotópico de hígado; PEI, inyección percutánea de etanol; RFA, ablación con radiofrecuencia; TACE, quimioembolización transarterial; UNOS, *United Network of Organ Sharing*. A/B/C de Child se refiere a la clasificación de Child-Pugh de la insuficiencia hepática.

#### CUADRO 92-5 Opciones terapéuticas para el carcinoma hepatocelular

##### Cirugía

Resección

Trasplante hepático

##### Ablación circunscrita

Criocirugía

Ablación con radiofrecuencia (RFA)

Inyección percutánea de etanol (PEI)

##### Tratamientos regionales: a través de un catéter en la arteria hepática

Quimioterapia transarterial

Embolización transarterial

Quimioembolización transarterial

Cuentas eluyentes de fármacos por vía transarterial

Radioterapia transarterial:

Microesferas de <sup>90</sup>Y

<sup>131</sup>I-etiodol

##### Conformacional

Tratamiento por vía general

Tratamientos dirigidos en forma molecular (sorafenib, etc.)

Quimioterapia

Inmunoterapia

Hormonoterapia + regulación del crecimiento

##### Tratamientos paliativos

#### CUADRO 92-6 Datos de algunos estudios clínicos con asignación al azar que utilizaron quimioembolización a través de arteria hepática (TACE) contra el carcinoma hepatocelular

Autor	Año	Agentes 1	Agentes 2	Efecto en la supervivencia
Kawaii	1992	Doxorrubicina + Embo	Embo	No
Chang	1994	Cisplatino + Embo	Embo	No
Hatanaka	1995	Cisplatino, doxorrubicina + Embo	Igual + lipiodol	No
Uchino	1993	Cisplatino, doxorrubicina + FU oral	Igual + tamoxifeno	No
Lin	1988	Embo	Embo + FU IV	No
Yoshikawa	1994	Epirubicina + etiodol	Epirubicina	No
Pelletier	1990	Doxorrubicina + Gelfoam	Ninguno	No
Trinchet	1995	Cisplatino + Gelfoam	Ninguno	No
Bruix	1998	Espiras y Gelfoam	Ninguno	No
Pelletier	1998	Cisplatino + etiodol	Ninguno	No
Trinchet	1995	Cisplatino + Gelfoam	Ninguno	No
Lo	2002	Cisplatino + etiodol	Ninguno	Sí
Llovet	2002	Doxorrubicina + etiodol	Ninguno	Sí

**Abreviaturas:** Embo, embolización; FU, 5-fluorouracilo; IV, vía intravenosa.



tamaño máximo de la sonda permite obtener una zona de necrosis de 7 cm, que es suficiente para un tumor de 3 a 4 cm. El calor destruye células dentro de la zona de necrosis. El tratamiento de tumores situados cerca de las principales triadas porta puede lesionar los conductos biliares y obstruirlos, por lo que son muy escasos los tumores anatómicamente adecuados para usar esta técnica. La RFA se realiza por vía percutánea o laparoscópica bajo guía tomográfica o ecográfica.

**Inyección local** Numerosas sustancias han sido utilizadas para inyectarlas dentro del tumor, principalmente etanol (PEI). El HCC relativamente blando dentro del entorno duro del hígado cirrótico permite inyectar grandes volúmenes del etanol en el interior del tumor sin que difunda al parénquima hepático o se derrame fuera del hígado. La PEI destruye directamente las células cancerosas, pero no es selectiva y destruye también las células sanas vecinas. No obstante, por lo general se necesitan varias inyecciones (tres en promedio), a diferencia de una sola inyección en el caso de la RFA. El tamaño máximo de tumor que puede ser tratado de manera fidedigna es de 3 cm, incluso con múltiples inyecciones.

**Tendencias actuales** La resección y la RFA producen resultados similares.

**Trasplante de hígado** Una opción viable en el caso de tumores en estadios I y II con cirrosis es el trasplante ortotópico de hígado (OLT) y la supervivencia que se obtiene es cercana a la que se logra en situaciones no cancerosas. El OLT en individuos con una sola lesión de 5 cm o menos o tres ganglios o menos, cada uno de 3 cm o menos (criterio de Milan), permite una supervivencia excelente sin tumor ( $\geq 70\%$  a los cinco años). En el caso del HCC avanzado no es posible realizar un OLT por el índice tan elevado de recidiva tumoral. Al colocar en la lista de OLT los pacientes de HCC debieron esperar largo tiempo un hígado de donante y, como consecuencia, algunos de los tumores avanzaron demasiado durante éste. Mientras se realiza el OLT se han utilizado diversos tratamientos como RFA, polietilimina y quimioembolización transarterial (TACE, *transarterial chemoembolization*). Estos tratamientos previos al trasplante permiten a la persona permanecer más tiempo en la lista de espera y contar con mayores oportunidades para el trasplante. Todavía no se sabe si estas acciones se traducen en una supervivencia más prolongada después del injerto. Tampoco se sabe si los individuos que recibieron tratamiento preoperatorio de su tumor siguen el esquema de recidivas previsto por el estado del tumor en el momento del trasplante (es decir, después de la ablación local) o si siguen el curso fijado por los parámetros del tumor que existían antes del tratamiento en cuestión. El sistema puntual denominado *United Network for Organ Sharing* (UNOS), que se ocupa de establecer las prioridades de quienes recibirán un OLT, en la actualidad incluye puntos adicionales para los pacientes con HCC. Los resultados satisfactorios obtenidos con el trasplante de donantes vivos emparentados también han permitido que los enfermos reciban su trasplante con mayor prontitud en el caso de HCC y a menudo con tumores más grandes que pequeños.

**Tendencias actuales** En diversas zonas de UNOS se aceptan cada vez mejor los criterios extendidos para admitir HCC más grandes que las del criterio de Milan (una lesión  $< 5$  cm o 3 lesiones, cada una menor de 3 cm) para el OLT con una supervivencia satisfactoria a largo plazo. Además, también se acepta cada vez más la reducción del estadio del HCC por medio de tratamiento médico (TACE) como tratamiento aceptable antes del trasplante.

**Tratamiento complementario** Todavía no se establece la utilidad de la quimioterapia complementaria en los pacientes sometidos a la extirpación del tumor o a un OLT. Se han estudiado métodos tanto complementarios como neoadyuvantes sin encontrar ventaja alguna en cuanto a la supervivencia global o sin enfermedad. No obstante, un metaanálisis que comprendió varios estudios clínicos reveló que mejora considerablemente la supervivencia tanto sin enfermedad como global. Los análisis de la quimioterapia complementaria en el posoperatorio no han demostrado ventajas en cuanto a lapsos sin enfermedad ni en la supervivencia global, pero los estudios aislados de TACE y  $^{131}\text{I}$ -etiódol neocomplementarios publican una supervivencia más prolongada después de la extirpación.

**Tendencias actuales** Actualmente se está llevando a cabo un estudio complementario grande en el que se examina la resección con y sin sorafenib (véase más adelante).

**HCC EN ESTADIOS III Y IV** En el caso de las neoplasias en etapa III son muy pocas las opciones quirúrgicas. En los individuos sin cirrosis se puede llevar a cabo una hepatectomía mayor, aunque el pronóstico es poco satisfactorio. La extirpación quirúrgica es posible en los individuos con cirrosis en etapa A de Child, pero la lobectomía se acompaña de complicaciones graves y muerte, y el pronóstico a largo plazo es poco satisfactorio. Sin embargo, un pequeño porcentaje de pacientes exhibe una supervivencia mucho mayor a largo plazo, justificando el intento de extirpación cuando éste es posible. La naturaleza avanzada de estos tumores después de la extirpación incluso satisfactoria, provoca recidivas inmediatas. Los pacientes con estas características no son considerados candidatos para trasplante por la elevada frecuencia de recidivas, salvo que con el tratamiento neocomplementario se logre reducir el estadio del tumor. La reducción del volumen del tumor primario permite llevar a cabo una cirugía menos cruenta y el hecho de aplazar la cirugía facilita la manifestación de la enfermedad extrahepática en los estudios imagenológicos, evitando la necesidad de un OLT inútil. El pronóstico de las neoplasias en etapa IV es sombrío y no se recomienda tratamiento quirúrgico alguno.

**Quimioterapia por vía general** Se han realizado numerosos estudios clínicos comparativos y no comparativos con diversos medicamentos importantes utilizados en la quimioterapia antineoplásica. Ningún medicamento solo o combinado y administrado por vía general obtiene un índice reproducible de respuesta de 25% o tiene algún efecto sobre la supervivencia.

**Quimioterapia regional** A diferencia de los resultados infructuosos de la quimioterapia por vía general, varios fármacos que se administran a través de la arteria hepática son activos contra el HCC circunscrito al hígado (cuadro 92-6). Dos estudios comparativos aleatorizados encontraron una prolongación de la supervivencia con la TACE en un subgrupo escogido de pacientes. En uno se utilizó doxorubicina y en el otro cisplatino. A pesar de que se ha demostrado una mayor extracción hepática de los fármacos (relación con muy pocos fármacos), algunos como el cisplatino, la doxorubicina, la mitomicina C y posiblemente la neocarzinostatina originan respuestas objetivas sustanciales si se administran por vía regional. Existe muy poca información sobre la administración de medicamentos en solución continua dentro de la arteria hepática contra el HCC, pero varios estudios piloto con cisplatino han generado respuestas alentadoras. Los resultados publicados no han estratificado las respuestas o la supervivencia con base en la estadiificación TNM, por lo que es difícil conocer el pronóstico a largo plazo en relación con la extensión tumoral. Asimismo, muchos de los estudios sobre quimioterapia regional en la arteria hepática han utilizado algún embolizante como etiódol, partículas de esponja de gelatina, almidón o microesferas. Dos productos están elaborados a base de microesferas de diámetro definido: Embospheres y Contour SE; las partículas miden de 40 a 120, 100 a 300, 300 a 500 y 500 a 1000  $\mu\text{m}$  de diámetro. No se ha definido el diámetro óptimo de las partículas para la TACE. Hasta la fecha, al parecer los índices de respuesta objetiva son mayores con la administración arterial de fármacos y con algún tipo de oclusión de la arteria hepática que con cualquier otra variante de quimioterapia por vía general. La distribución extendida de la embolización combinada con quimioterapia se ha complicado por sus efectos adversos frecuentes pero transitorios: fiebre, dolor abdominal y anorexia (en más de 60% de los enfermos). Además, en más de 20% de los pacientes la ascitis empeora o se elevan las transaminasas. Se han publicado algunos casos de espasmo de arteria cística y de colecistitis. Sin embargo, también se han obtenido índices mayores de respuesta. Los efectos adversos de la embolización en el hígado disminuyen utilizando microesferas degradables de almidón y los índices de respuesta son de 50 a 60%. En dos estudios aleatorizados de TACE frente a placebo se encontraron ventajas respecto de la supervivencia con el tratamiento (cuadro 92-6). No se sabe si los criterios oncológicos

**CUADRO 92-7** Tratamientos dirigidos en HCC: estudios clínicos

Fase III	Objetivos	Supervivencia (meses)
Sorafenib vs placebo	Raf, VEGFR, PDGFR	10.7 vs 7.9
Sorafenib vs placebo (asiáticos)	Raf, VEGFR, PDGFR	6.5 vs 4.2
<b>Fase II</b>		
Sorafenib		9
Sorafenib (asiáticos)		5
Sunitinib		9.8, 8 (2 estudios)
Bevacizumab	VEGF	12.4
Bevacizumab y erlotinib	VEGF más EGFR	15.6
Bevacizumab y capecitabina		8
Erlotinib	EGFR	13, 10.7 (2 estudios)
Linifanib	VEGFR, PDGF	9.7
Brivanib	VEGFR, FGFR	10

**Abreviaturas:** EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; FGFR, receptor del factor de crecimiento fibroblástico; PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; PDGFR, receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas; Raf, fibrosarcoma de crecimiento acelerado; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular; VEGFR, receptor del factor de crecimiento endotelial vascular.

formales de la respuesta en la tomografía computarizada son adecuados para HCC. Quizá la hipovascularidad en la tomografía sin cambios en el tamaño constituye un índice de la pérdida de viabilidad y, por lo tanto, de la respuesta a la TACE. Un inconveniente para demostrar una supervivencia más prolongada en los individuos que mejoran con la TACE es que muchos enfermos fallecen por la cirrosis primaria y no por la neoplasia. Sin embargo, un objetivo legítimo de los tratamientos regionales es mejorar la calidad de vida del paciente.

**Tratamientos modernos** El hallazgo principal ha sido una supervivencia más prolongada con sorafenib oral frente a los testigos que recibieron placebo en dos estudios aleatorizados, por lo que la FDA lo aprobó. Sin embargo, en el estudio occidental las respuestas del tumor fueron mínimas y la supervivencia en el grupo de asiáticos que recibió tratamiento fue menor que en el grupo que recibió placebo (**cuadro 92-7**). Además se ha observado supervivencia prolongada en estudios clínicos de fase II utilizando fármacos más modernos como bevacizumab con erlotinib.

Para el tratamiento del HCC se han aplicado algunas formas de radioterapia que comprenden al haz externo y la radioterapia conformacional. La hepatitis por radiación sigue siendo un grave problema que limita las dosis aplicadas. El itrio-90, emisor  $\beta$  puro unido a microesferas de cristal o resina, ha sido evaluado en estudios en fase II contra el HCC, encontrando resultados alentadores en la supervivencia y efectos adversos mínimos. Quedan por realizar estudios aleatorizados. La vitamina K en dosis elevadas se ha estudiado en seres humanos por su acción inhibidora del HCC; esta idea se basó en el defecto bioquímico característico del HCC, esto es, una mayor concentración de protrombina inmadura (DCP o PIVKA-2) por un defecto en la actividad de la protrombina carboxilasa, que es una enzima supeditada a la vitamina K. En dos estudios comparativos aleatorizados sobre vitamina K en Japón se observó una menor frecuencia del tumor.

**Tendencias actuales** Se están estudiando varios tratamientos nuevos para el HCC (**cuadro 92-8**). Comprende sustancias biológicas como inhibidores de la Raf cinasa y del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), el itrio-90 ( $^{90}\text{Y}$ ) es prometedor sin los efectos adversos de la quimioterapia, y la vitamina K<sub>2</sub> al parecer previene las recurrencias después de la

**CUADRO 92-8** Algunos tratamientos médicos novedosos para el carcinoma hepatocelular

Antagonistas de los receptores de EGF: erlotinib, gefitinib, lapatinib, cetuximab, brivanib
Antagonistas de cinasas múltiples: sorafenib, sunitinib
Antagonistas de VEGF: bevacizumab
Antagonistas de VEGFR: ABT-869 (linifanib)
Antagonistas de mTOR: sirolimús, temsirolimús, everolimús
Inhibidores de proteasomas: bortezomib
Vitamina K
$^{131}\text{I}$ -Etiodol (lipiodol)
$^{131}\text{I}$ -Ferritina
Microesferas de $^{90}\text{Y}$ (TheraSphere, SIR-spheres)
$^{166}\text{Ho}$ , $^{188}\text{Re}$
Radioterapia conformacional tridimensional
Radioterapia con altas dosis de rayos de protones
Gamma knife, CyberKnife
Objetivos nuevos: inhibidores de las cinasas supeditadas a la ciclina (Cdk y caspasas)

**Abreviaturas:** EGF, factor de crecimiento epidérmico; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular; VEGFR, receptor del factor de crecimiento endotelial vascular; Ho, holmio; Re, renio.

resección. El cuello de botella de los donantes de hígado para OLTX se ha ampliado gracias a que cada vez se utilizan más donantes vivos y a que los criterios para el OLTX con HCC más grandes se están expandiendo. Se alienta a los pacientes para que participen en los estudios clínicos que investigan los tratamientos nuevos ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

**RESUMEN (CUADRO 92-5)****Cuadros clínicos más frecuentes**

1. Paciente con antecedente de hepatitis, ictericia o cirrosis, con anomalías en ecografía o CT o elevación de AFP o DCP (PIVKA-2).
2. Paciente con resultados anormales en alguna prueba de la función hepática como parte de un examen de rutina.
3. Estudios radiográficos previos al trasplante de hígado a causa de cirrosis.
4. Síntomas de HCC que comprenden caquexia, dolor abdominal o fiebre.

**Interrogatorio y exploración física**

1. Ictericia clínica, astenia, prurito (marcas de rascado), temblor o desorientación.
2. Hepatomegalia, esplenomegalia, ascitis, edema periférico, signos cutáneos de insuficiencia hepática.

**Valoración clínica**

1. Procedimientos hematológicos: biometría hemática completa (esplenomegalia); pruebas de la función hepática; concentración de amoniaco, electrolitos, fetoproteína  $\alpha$  y DCP (PIVKA-2),  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ ; serología para detectar hepatitis B y C (cantidad de DNA de HBV y RNA de HCV si cualquiera de los dos es positiva); neurotensina (específica de HCC fibrolaminar).
2. CT con técnica helicoidal dinámica trifásica (espiral) del hígado (si sus resultados son inciertos, realizar una MRI); CT de tórax; endoscopia del aparato digestivo alto y bajo (en busca de varices, hemorragia y úlceras), y CT cerebral (dependiendo de los síntomas).
3. Biopsia con aguja cortante: del tumor y además del tejido hepático circundante.

### Tratamientos (cuadros 92-5 y 92-6)

1. HCC <2 cm: ablación con RFA, PEI o extirpación.
2. HCC >2 cm sin invasión vascular: extirpación hepática, RFA u OLTX.
3. Múltiples tumores unilobulares o tumor con invasión vascular: TACE o sorafenib.
4. Tumores en ambos lóbulos sin invasión vascular: TACE con OLTX para los tumores que exhiben alguna respuesta.
5. HCC extrahepático o elevación de la bilirrubina: sorafenib o bevacizumab más erlotinib (los estudios sobre combinación de fármacos se hallan en curso).

## OTROS TUMORES PRIMARIOS DE HÍGADO

### ■ HCC FIBROLAMINAR (FL-HCC)

Esta variedad de HCC es muy rara y posee características biológicas diferentes del HCC del adulto. En esta variedad al parecer no participan algunos de los factores causales de HCC. Es típicamente una enfermedad de adultos jóvenes, a menudo adolescentes y principalmente mujeres. No se acompaña de AFP, pero se eleva la concentración sérica de neurotensina, las pruebas de la función hepática son normales y no existe cirrosis. Su imagen radiográfica es similar a la del HCC, pero es menos frecuente la invasión de la vena porta que es característica de la variedad del adulto. Suele ser multifocal, por lo cual no es extirpable y a menudo envía metástasis, especialmente a los pulmones y ganglios linfáticos locales-regionales; la supervivencia tiende a ser mucho mejor que en el HCC del adulto. Los tumores extirpables tienen una supervivencia quinquenal de 50% o más. El cuadro inicial es de hepatomegalia extrema o un cuadro inexplicable de pérdida ponderal, fiebre y pruebas de la función hepática anormales en los estudios sistemáticos. Estos tumores enormes sugieren un crecimiento lento. La mejor opción terapéutica es la extirpación quirúrgica, incluso en el caso de metástasis, puesto que los tumores de este tipo tienen una respuesta menor a la quimioterapia que el HCC del adulto. Se han publicado algunas series de OLTX contra carcinoma hepatocelular fibrolaminar (FL-HCC, *fibrolamellar HCC*), pero estos pacientes mueren por recidivas tumorales entre dos y cinco años después de los pacientes con HCC del adulto que recibieron OLTX. Se han publicado algunas respuestas aisladas a la combinación de gemcitabina y cisplatino-quimioembolización transarterial.

### Hemangioendotelio epitelioide (EHE, *Epithelioid hemangioendothelioma*)

Es un tumor vascular raro del adulto, suele ser multifocal y tiene una supervivencia prolongada, incluso en presencia de metástasis; es frecuente en pulmón. Por lo regular no existe cirrosis primaria. Desde el punto de vista histológico, su malignidad se ubica en una zona limítrofe; expresa el antígeno del factor VIII, lo cual confirma su origen endotelial. El OLTX prolonga la supervivencia en algunos casos.

### Colangiocarcinoma (CCC)

El CCC consta de adenocarcinomas mucinógenos (distintos del HCC) que nacen de los conductos biliares. Se les clasifica según su sitio anatómico de origen en intrahepáticos, hiliares (centrales, ~65% de los CCC) y periféricos (o distales, que corresponden a ~30% de estos tumores). Se acompañan de cirrosis con menos frecuencia que el HCC, excepto la cirrosis biliar primaria. Las neoplasias nodulares que surgen en la bifurcación del colédoco reciben el nombre de tumores de *Klatskin* y por lo general se acompañan de colapso vesicular, signo que obliga a estudiar el árbol biliar completo. El tratamiento del CCC central y del CCC periférico es diferente. La frecuencia de este trastorno al parecer va en aumento en Estados Unidos. A pesar de que muchos casos de CCC no tienen una causa evidente, se han identificado algunos factores predisponentes como son la colangitis esclerosante primaria, que es una enfermedad autoinmunitaria (10 a 20% de los pacientes con colangitis esclerosante primaria) y la clonorchiosis hepática en asiáticos, especialmente por *Opisthorchis viverrini* y *Clonorchis sinensis*. Al parecer, el CCC también se vincula con cualquier causa de inflamación y lesión crónicas de las vías biliares, con hepatopatía alcohólica, coledocolitiasis, quistes de colédoco (10%) y enfermedad de Caroli (una rara forma here-

ditaria de ectasia del conducto biliar). El cuadro inicial típico del CCC comprende ictericia indolora, que a menudo se acompaña de prurito o pérdida ponderal. El diagnóstico se establece con una biopsia percutánea en el caso de lesiones periféricas del hígado o, con mayor frecuencia, por medio de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP, *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*) bajo visión directa en el caso de lesiones centrales. Estos tumores tienen una tinción positiva para citoqueratinas 7, 8 y 19 y negativa para citoqueratina 20. Sin embargo, los métodos histológicos no permiten distinguir entre CCC y metástasis de neoplasias primarias de colon o páncreas. Los marcadores tumorales en suero al parecer son inespecíficos, pero casi siempre se eleva la concentración de CEA, CA 19-9 y CA-125 en los sujetos con CCC y son útiles para evaluar en forma seriada la respuesta al tratamiento. La valoración radiográfica inicial comprende una ecografía, que es útil para visualizar la dilatación de los conductos biliares, una MRI o colangiopancreatografía por resonancia magnética (MRCP, *magnetic resonance cholangiopancreatography*) o CT helicoidal. En esta fase se necesita una ERCP cruenta para definir el árbol biliar y obtener un fragmento para biopsia y también se requiere con fin terapéutico para descomprimir el árbol biliar obstruido colocando una endoprótesis interna. En caso de no obtener resultados se deberá realizar un drenaje biliar percutáneo para que la bilis fluya hacia un depósito externo. Los tumores centrales suelen invadir el hilio hepático y es frecuente que la neoplasia abarque los ganglios linfáticos locales-regionales.

## TRATAMIENTO Colangiocarcinoma

El CCC hilar es extirpable en ~30% de los pacientes y la cirugía incluye la extirpación de los conductos biliares y una linfadenectomía. La supervivencia es de alrededor de 24 meses y el tumor recidiva por lo general en el lecho quirúrgico, pero en ~30% de los casos envía metástasis hacia los pulmones y hígado. El CCC distal invade los conductos mayores y su tratamiento por lo general se realiza extirpando los conductos extrahepáticos, a menudo con pancreatoduodenectomía. La supervivencia es similar. Ante los índices de recidivas locales-regionales o la presencia de células neoplásicas en los bordes quirúrgicos, muchos pacientes reciben en el posoperatorio radioterapia complementaria (coadyuvante). No se ha evaluado su efecto en la supervivencia. Se han obtenido resultados prometedores con la braquirradioterapia intraluminal. Sin embargo, en un estudio se prolongó la supervivencia con la terapia fotodinámica; con esta técnica se inyecta por vía IV un porfímero sódico y después se aplica la fotoactivación intraluminal con láser rojo. También se ha evaluado el OLTX en el tratamiento del CCC no extirpable, pero la supervivencia quinquenal era ~20%, de manera que se desvaneció el entusiasmo por él. Sin embargo, se han obtenido cifras mayores de supervivencia con radioterapia complementaria, con fármacos sensibilizantes si se utiliza un OLTX, y en la actualidad lo utiliza UNOS para el CCC perihiliar que mide menos de 3 cm y sin metástasis intrahepáticas o extrahepáticas. Se ha estudiado la actividad y supervivencia de diversos fármacos para quimioterapia en el CCC inoperable. La mayor parte es inactiva. Sin embargo, la gemcitabina por vía general o en la arteria renal ha demostrado resultados prometedores. La combinación de cisplatino y gemcitabina ha prolongado la supervivencia más que la gemcitabina aislada y se considera el tratamiento tradicional para el CCC inoperable.

### ■ CÁNCER VESICULAR (GB CA)

El cáncer vesicular (GB CA, *gallbladder cancer*) tiene un pronóstico aún peor que el del CCC y la supervivencia típica es de seis meses o menos. Es más frecuente en mujeres que en varones (4:1), lo que difiere de lo observado en el HCC o CCC, y el cáncer vesicular es más frecuente que el CCC. Muchos pacientes tienen el antecedente de cálculos biliares, pero muy pocos pacientes con cálculos terminan por mostrar cáncer de la vesícula (en promedio 0.2%). El cuadro inicial es semejante al del CCC y se le diagnostica de manera inesperada durante una cirugía por cálculos o colecistitis. El cuadro inicial típicamente es el de una colecis-



titis crónica, dolor crónico en el cuadrante superior derecho y pérdida ponderal. Algunos marcadores séricos inespecíficos pero útiles son CEA y CA 19-9. La CT o MRCP exhibe al tumor en la vesícula. El elemento fundamental del tratamiento es la cirugía que consta de una colecistectomía simple o radical en los casos que se encuentran en etapa I o II, respectivamente. La supervivencia a cinco años es cercana a 100% en las neoplasias de etapa I y disminuye hasta 60 a 90% en las de etapa II. El cáncer más avanzado tiene una supervivencia más corta y en muchos casos no es extirpable. No se ha demostrado que la radioterapia complementaria en la invasión de los ganglios locales prolongue la supervivencia. Igual que en el CCC, la quimioterapia carece de utilidad en el cáncer avanzado o metastásico de la vesícula biliar.

### ■ CARCINOMA DE LA AMPOLLA DE VATER

Este tumor aparece en un tramo de 2 cm desde el extremo distal del colédoco y es casi siempre un adenocarcinoma (90%). En la mitad de los casos se acompaña de invasión de los ganglios linfáticos locales-regionales y el hígado. La manifestación inicial más frecuente es la ictericia, aunque muchos pacientes también manifiestan prurito, pérdida de peso y dolor epigástrico. Dentro de la valoración inicial es importante realizar una ecografía abdominal para identificar la invasión de los vasos, la dilatación de los conductos biliares y las lesiones hepáticas; después se llevan a cabo una CT o MRI y especialmente una MRCP. El tratamiento más eficaz es la extirpación por medio de pancreatoduodenectomía con conservación del píloro, técnica agresiva que permite obtener cifras de supervivencia mejores que la extirpación local. La supervivencia a cinco años es de ~25% en los pacientes quirúrgicos con invasión de ganglios y de ~50% en ausencia de lesiones ganglionares. A diferencia del CCC, en ~80% de los pacientes se considera extirpable cuando se establece el diagnóstico. Se ha demostrado que la quimioterapia o la radioterapia complementaria carece de utilidad en el propósito de prolongar la supervivencia. La quimioterapia está en fase experimental en casos de metástasis tumorales.

### ■ METÁSTASIS HEPÁTICAS

Las metástasis hepáticas provienen principalmente de tumores primarios de colon, páncreas y mama, aunque pueden originarse en cualquier otro órgano. Los melanomas oculares envían fácilmente metástasis al hígado. La presencia de metástasis hepáticas tiene un pronóstico sombrío; antiguamente las provenientes de neoplasias colorrectales y mamarías eran sometidas a quimioterapia en solución continua en la arteria hepática. Sin embargo, el uso de este método terapéutico ha disminuido por contar con fármacos sistémicos más eficaces contra estos cánceres, en particular la adición de oxaliplatino a los esquemas contra el cáncer colorrectal. En un gran estudio aleatorizado en que se comparó la quimioterapia por vía general y la infusión con administración por vía general contra metástasis hepáticas de un cáncer colorrectal, los pacientes que recibieron la segunda modalidad no obtuvieron una supervivencia más prolongada principalmente por la propagación del tumor a sitios extrahepáticos. En Estados Unidos se ha aprobado el uso de esferas de resina con <sup>90</sup>Y para tratar las metástasis colorrectales en hígado. En muchos centros está en fase de valoración la utilidad de tal modalidad, sola o combinada con quimioterapia. También se utilizan como métodos paliativos la quimioembolización, la PEI o la ablación con radiofrecuencia.

### ■ TUMORES BENIGNOS DE HÍGADO

Se conocen tres tumores benignos frecuentes que predominan en mujeres: *hemangioma*, *adenoma* e *hiperplasia nodular focal* (FNH, *focal nodular hyperplasia*). La FNH es benigna y por lo general no necesita tratamiento alguno. Los hemangiomas son las neoplasias más comunes y son totalmente benignos. Tampoco necesitan tratamiento a menos que su expansión ocasione síntomas. Algunos adenomas aparecen después del consumo de hormonas anticonceptivas; duelen, sangran o se rompen, causando problemas agudos. Su interés principal para el médico es su potencial tan reducido de malignización y el riesgo de 30% de hemorragia. Por dichas razones se han hecho esfuerzos notables para diferenciar las tres entidades con base en su imagen radiográfica. Una vez que se identifica un tumor en el hígado los pacientes deben interrumpir el consumo de esteroides sexuales puesto que en ocasiones el tumor se reduce únicamente con esta medida. Los adenomas a menudo son grandes y varían de 8 a 15 cm de diámetro. Por su tamaño y potencial maligno pequeño aunque definido y posibilidad de hemorragia, por lo regular se extirpan. El procedimiento diagnóstico más útil para diferenciación es CT trifásica realizada con HCC en un protocolo de embolada rápida en un estudio en fase arterial, junto con otro tardío de fase venosa. Los adenomas por lo general no provienen de cirrosis, aunque éstos y los HCC están muy vascularizados en la fase arterial de CT y pueden mostrar hemorragia (40% de los adenomas). A pesar de ello, los adenomas muestran contornos lisos y perfectamente definidos y es homogénea su capacidad de contraste, especialmente en fase venosa porta, como técnica tardía, cuando ya no hay mayor contraste o intensificación de los HCC. En la FNH se observa una cicatriz central característica, y es hipovascular en la fase arterial e hipervascular en las imágenes de fase tardía de CT. La MRI genera imágenes más sensibles porque muestra la cicatriz central característica de hiperplasia nodular focal.

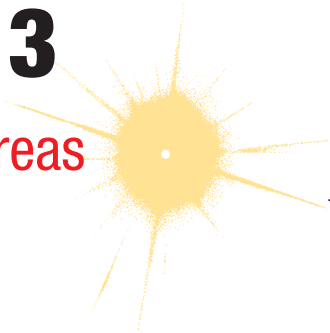
### ■ LECTURAS ADICIONALES

- CARR BI et al: Therapeutic equivalence in survival for hepatic arterial chemoembolization and <sup>90</sup>Yttrium microspheres (Y90) treatments in unresectable HCC. *Cancer* 116:1305, 2010
- HOSHIDA Y et al: Gene expression in fixed tissues and outcome in hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359:1995, 2008
- LLOVET JM et al: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359:378, 2008
- MAZZAFERRO V et al: Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: A retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 10:35, 2009
- NODA I et al: Regular surveillance by imaging for early detection and better prognosis of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus. *J Gastroenterol* 45:105, 2010
- PANCOSKA P et al: Network-based analysis of survival for unresectable hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol* 37:170, 2010
- SHERMAN M: Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, surveillance and diagnosis. *Semin Liver Dis* 30:3, 2010
- VALLE J et al: Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 362:1273, 2010
- VILLANEUVA A et al: Hepatocellular carcinoma: Novel molecular approaches for diagnosis, prognosis and therapy. *Annu Rev Med* 61:317, 2010

# CAPÍTULO 93

## Cáncer de páncreas

Irene Chong  
David Cunningham



El cáncer de páncreas ocupa el cuarto lugar entre las causas de muerte en Estados Unidos, y su detección conlleva mal pronóstico. En el **capítulo 350** se exponen los datos de los tumores endocrinos que afectan al páncreas. La mayor parte de los casos de ese tipo la constituyen los adenocarcinomas infiltrantes intraductales (intraconductales) y surgen más a menudo en la cabeza de tal glándula. Para la fecha del diagnóstico, 85 a 90% de los enfermos tiene enfermedad inoperable o con metástasis, lo cual se refleja en el índice de supervivencia quinquenal de 5% solamente, para todas las etapas en combinación. Si se identifica la neoplasia en etapa incipiente y si se practica ablación quirúrgica completa, mejora la supervivencia quinquenal incluso a 20%.

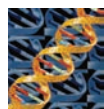
### EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de páncreas comprende 3% de todas las neoplasias malignas recién diagnosticadas en Estados Unidos. El grupo de edad en el momento del diagnóstico suele estar entre los 60 y 79 años en los dos géneros. Para el año de 2010 el cáncer en cuestión se diagnosticó, según cálculos, en 43 140 pacientes y causó 36 800 fallecimientos. En los últimos 30 años no han mejorado en forma sustancial los índices de supervivencia quinquenal.

### FACTORES DE RIESGO

El tabaquismo (cigarrillos) puede provocar incluso 20 a 25% de todos los cánceres de páncreas y constituye el factor ambiental de riesgo de la enfermedad más frecuente. No se han definido otros factores de riesgo porque los resultados de estudios epidemiológicos son inconstantes, pero incluyen pancreatitis crónica y diabetes. Es difícil dilucidar si los trastornos en cuestión guardan relación causal o surgen como consecuencia del cáncer. El alcohol al parecer no constituye un factor de riesgo, salvo que su consumo excesivo ocasione pancreatitis crónica.

### CONSIDERACIONES GENÉTICAS



El cáncer pancreático posee una serie de marcas moleculares perfectamente definidas. Las aberraciones genéticas más frecuentes comprenden mutaciones en el gen *KRAS*, que afectan predominantemente al codón 12, y se observan en 60 a 75% de personas con cáncer pancreático. A menudo quedan inactivados los genes *p16*, *p53* y *SMAD4* supresores de tumores; en hasta 95% de las neoplasias hay eliminación del locus del gen *p16* en el cromosoma 9p21; el gen *p53* está inactivado por mutación o quedó eliminado en 50 a 70% de los tumores y el gen *SMAD4* quedó eliminado en 55% de los tumores de páncreas. Aún más, la inactivación del gen *SMAD4* se acompaña de una supervivencia más corta en individuos con adenoma pancreático extirpado quirúrgicamente.

*IGF-1R* y la cinasa de adherencia focal (FAK, *focal adhesion kinase*) interactúan para estimular la proliferación y la supervivencia celulares neoplásicas, y su inhibición simultánea inhibe de manera sinérgica la proliferación de células pancreáticas. A menudo se observa sobreexpresión, activación aberrante de *c-Src* o ambos fenómenos, lo cual culmina en adherencia celular, mayor migración, invasión y proliferación celular. La *survivina* se sobreexpresa en más de 80% de los tumores pancreáticos, con lo cual ocasiona resistencia a la apoptosis y por medio de la definición de secuencias genómicas se ha identificado *PALB2* como un gen de susceptibilidad para que surja cáncer de páncreas.

Según expertos, incluso 16% de los cánceres del páncreas muestra mecanismos hereditarios; tal situación se produce en tres entornos clínicos independientes: 1) síndrome de cáncer familiar que afecta múltiples

órganos; 2) enfermedades crónicas de origen genético, y 3) cáncer pancreático familiar sin anormalidades genéticas definidas, que comprenden la proporción mayor de cánceres pancreáticos hereditarios. Los síndromes familiares de cáncer que afectan múltiples órganos comprenden el de Peutz-Jeghers, el de melanoma molar múltiple atípico familiar (FAMMM, *familial atypical multiple mole melanoma*); el cáncer familiar de mama y ovario que proviene de mutaciones de la línea germinal en *BRCA1* y *BRCA2*; el cáncer colorrectal no polipósico hereditario (HNPCC, *hereditary nonpolyposis colorectal cancer*); la poliposis adenomatosa familiar (FAP, *familial adenomatous polyposis*) y el síndrome de Li-Fraumeni. El síndrome de Peutz-Jeghers, que se acompaña de mutaciones en el gen *STK11*, conlleva el máximo peligro permanente de cáncer pancreático, con un riesgo relativo de unas 132 veces mayor que el de la población general. Las causas crónicas de origen genético del cáncer pancreático comprenden la pancreatitis hereditaria, la fibrosis quística y la ataxia telangiectasia. El número absoluto de parientes de primer grado afectados también guarda relación con un mayor peligro de cáncer, y los individuos que tienen como mínimo dos parientes cercanos (primer grado) con dicha forma de cáncer, pueden ser considerados dentro de la categoría de cáncer pancreático familiar hasta que se corrobore lo contrario.

### DETECCIONES SISTEMÁTICA Y TEMPRANA

No se recomienda practicar sistemáticamente el cribado o detección temprana, dado que los marcadores supuestos del tumor como Ca 19-9 y CEA no tienen suficiente sensibilidad, y la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) no tiene resolución adecuada para detectar la displasia pancreática. La ecografía endoscópica (EUS, *endoscopic ultrasound*) es un instrumento de cribado más promisorio y los intentos preclínicos se han orientado a la búsqueda de biomarcadores que pudieran detectar el cáncer pancreático en su fase temprana. Las recomendaciones por consenso, basadas en gran medida en la opinión de expertos, han seleccionado un límite de incremento de riesgo mayor de 10 veces de desarrollar cáncer de páncreas para escoger a las personas que pudieran beneficiarse del cribado; ello incluye miembros de la familia con tres o más parientes de primer grado con cáncer de páncreas y familias con FAMMM, síndrome de Peutz-Jeghers o pancreatitis hereditaria.

### CUADRO CLÍNICO

#### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Si el cáncer ataca la cabeza del páncreas a menudo hay ictericia obstructiva; se puede acompañar de manifestaciones como molestias abdominales, prurito, letargo y adelgazamiento. Signos iniciales menos frecuentes incluyen dolor epigástrico, dorsalgia, diabetes mellitus de inicio reciente y pancreatitis aguda causada por efectos de la presión en el conducto de Wirsung. Otras manifestaciones de la enfermedad pueden ser la náusea y el vómito a consecuencia de obstrucción gastroduodenal.

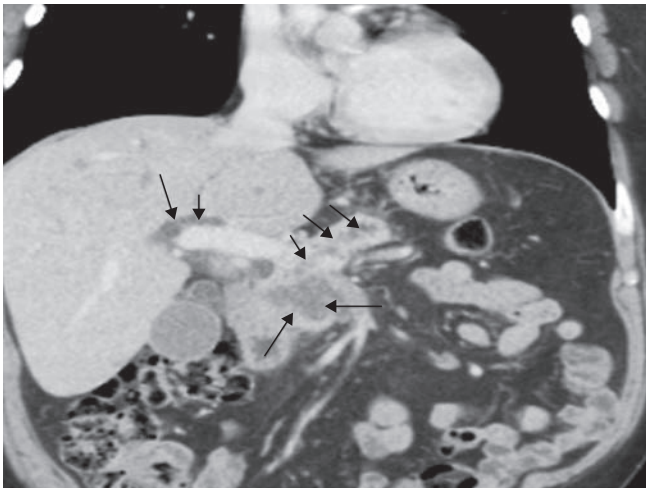
#### SIGNOS FÍSICOS

El individuo puede acudir por primera vez al médico, con ictericia y caquexia, y a veces tiene marcas de rascado. De sujetos con tumores operables, en 25% se puede palpar la vesícula (signo de Courvoisier). Los signos vinculados con la aparición de metástasis a distancia comprenden hepatomegalia, ascitis, linfadenopatía supraclavicular izquierda (ganglio de Virchow) y linfadenopatía periumbilical (nódulo de la hermana María José).

### DIAGNÓSTICO

#### IMAGENOLÓGICA DIAGNÓSTICA

Las personas que acuden por primera vez al médico con signos clínicos que sugieren un cáncer pancreático deben ser sometidas a estudios para confirmar una neoplasia y definir si ella posiblemente sea inflamatoria o cancerosa. Otros objetivos en estos casos incluyen la estadificación local y a distancia del tumor, por la cual se podrá saber si es extirpable y aportará información pronóstica. La modalidad imagenológica más indicada (fig. 93-1) es la tomografía computarizada espiral, con medio de contraste y fase doble. Con ella es posible visualizar con exactitud visce-

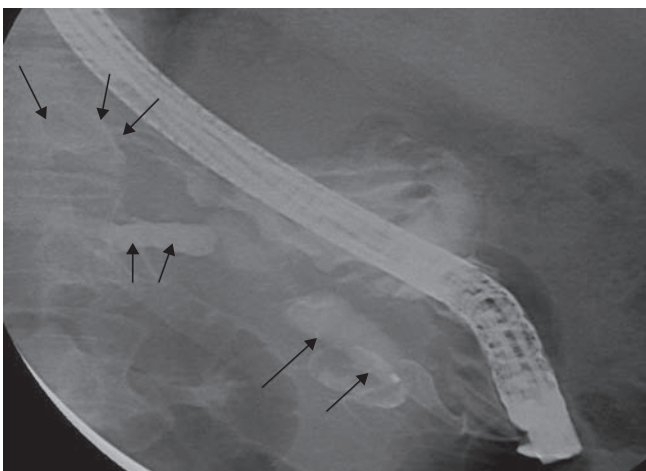


**Figura 93-1** CT en plano frontal que muestra cáncer pancreático y conductos intrahepático y pancreático dilatados (flechas).

ras vecinas, vasos y ganglios linfáticos y así se podrá valorar la posibilidad de extirpación del tumor. También con dicha técnica es posible obtener imágenes fiables de infiltración intestinal y metástasis en hígado y pulmón. No se obtiene ventaja con las imágenes de resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*), en comparación con la tomografía computarizada, para anticipar la posibilidad de extirpación del tumor, pero en algunos casos escogidos se obtienen beneficios con la resonancia para definir la naturaleza de pequeñas lesiones indeterminadas en el hígado, y valorar la causa de la dilatación de vías biliares cuando en la CT no se identifica una masa neta. La colangiopancreatografía retrógrada por endoscopia (ERCP) es útil para identificar pequeñas lesiones pancreáticas, estenosis u obstrucción en el conducto de Wirsung o el colédoco y facilitar la colocación de endoprótesis (fig. 93-2). La colangiopancreatografía por resonancia magnética (MRCP, *magnetic resonance cholangiopancreatography*) es un método no penetrante que permite visualizar el nivel y el grado de dilatación de los conductos biliares y pancreáticos. Dicha técnica es muy sensible para detectar lesiones menores de 3 cm de diámetro y es útil como un medio de estadificación local para identificar invasión vascular y ataque de ganglios linfáticos. Antes de alguna intervención operatoria o de la quimiorradioterapia radical (CRT, *chemoradiotherapy*) hay que pensar en la realización de la tomografía de emisión positrónica o su variante con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET, *positron-emission tomography with fluorodesoxiglucose positron emission tomography*) porque es mejor que las técnicas imagenológicas corrientes para detectar metástasis a distancia.

### ■ DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO Y POR CITOLOGÍA

En sujetos con imágenes radiológicas compatibles con un cáncer pancreático operable no siempre se necesita confirmar su carácter neoplásico



**Figura 93-2** ERCP con contraste en conducto pancreático (flechas).

co antes de la operación. Sin embargo, la técnica más indicada si hay duda en este sentido y también para utilizar en individuos que necesitan quimioterapia antes de la cirugía y la radiación, es la aspiración con aguja fina y orientación por EUS. La precisión con dicho método es de 90%, aproximadamente, y tiene un riesgo menor de diseminación intraperitoneal, en comparación con la vía percutánea. La obtención percutánea de muestras del cáncer primario de páncreas o de metástasis en el hígado es aceptable únicamente en individuos con neoplasia inoperable o con metástasis. La ERCP es un método útil para obtener material de cepillado de conductos, pero el valor diagnóstico de la obtención de muestras de jugo pancreático está únicamente en el orden de 25 a 30%.

### ■ MARCADORES SÉRICOS

El antígeno 19-9 de carbohidrato oncorreactivo (CA 19-9, *carbohydrate antigen*) aumenta a un mayor nivel en 70 a 80% de sujetos con carcinoma pancreático, pero su medición como una técnica diagnóstica sistemática o de detección inicial no es recomendable, porque no son suficientes su sensibilidad y su especificidad para hacer el diagnóstico exacto. Los niveles preoperatorios de dicho antígeno guardan relación con el estadio del tumor, y el nivel del antígeno después de extirpación posee valor pronóstico. Es también un indicador de la recidiva asintomática en individuos a los que se extirpó del todo la neoplasia y también se usa como biomarcador de respuesta en personas con enfermedad avanzada a quienes se practica quimioterapia. Algunos estudios han definido que el nivel alto del antígeno mencionado antes del tratamiento constituye un factor pronóstico independiente.

### ■ ESTADIFICACIÓN

La estadificación tumor-ganglio-metástasis (TNM) del cáncer pancreático por parte del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) toma en consideración el sitio y el tamaño del tumor, el ataque de ganglios linfáticos y la aparición de metástasis a distancia. Obtenida la información anterior se combina para asignar un estadio (fig. 93-3). Desde el punto de vista práctico los pacientes se agrupan en categorías basadas en hechos como la extirpabilidad del cáncer, su fase localmente avanzada (no extirpable, pero sin metástasis a distancia) o la presencia de metástasis.

### ■ TRATAMIENTO Cáncer pancreático

**NEOPLASIA EXTIRPABLE** En promedio, 10% de los pacientes tiene como cuadro inicial enfermedad localizada no metastásica en que se puede practicar la ablación operatoria. Aproximadamente 30% de los enfermos son sometidos a ablación R1 (enfermedad residual microscópica) después de la cirugía; los que son sometidos a ablación R0 (no hay neoplasia residual microscópica ni macroscópica) y que reciben quimioterapia después de la cirugía tienen las mejores posibilidades de curación con una mediana calculada de supervivencia de 20 a 23 meses y supervivencia quinquenal de 20%, aproximadamente. Los resultados son más favorables en individuos con tumores diferenciados y pequeños (<3 cm) y enfermedad sin ataque de ganglios linfáticos (negatividad de ganglios).

Es importante que el paciente se opere en centros especializados en cirugía de páncreas, en los que se obtienen índices posoperatorios de morbilidad y mortalidad bajos. El método quirúrgico estándar para personas con tumores de la cabeza o el gancho del páncreas es la pancreaticoduodenectomía con conservación del píloro (técnica de Whipple modificada). El método más indicado en neoplasias del cuerpo y la cola del páncreas es la pancreatectomía distal que incluye sistemáticamente la extirpación del bazo.

El tratamiento posoperatorio a base de quimioterapia o CRT mejora los resultados a largo plazo en el grupo mencionado de pacientes. Una práctica frecuente en Europa, basada en datos de tres estudios comparativos con asignación al azar (cuadro 93-1) es la quimioterapia después de la operación que abarca seis ciclos a base de fluorouracilo (5FU) y ácido folínico (FA) o gemcitabina. Los resultados del Grupo Europeo de Estudio del Cáncer Pancreático 1 (ESPAC-1, *European Study Group for Pancreatic Cancer 1*) indicaron una mejoría en la mediana de supervivencia de 14.7 meses con



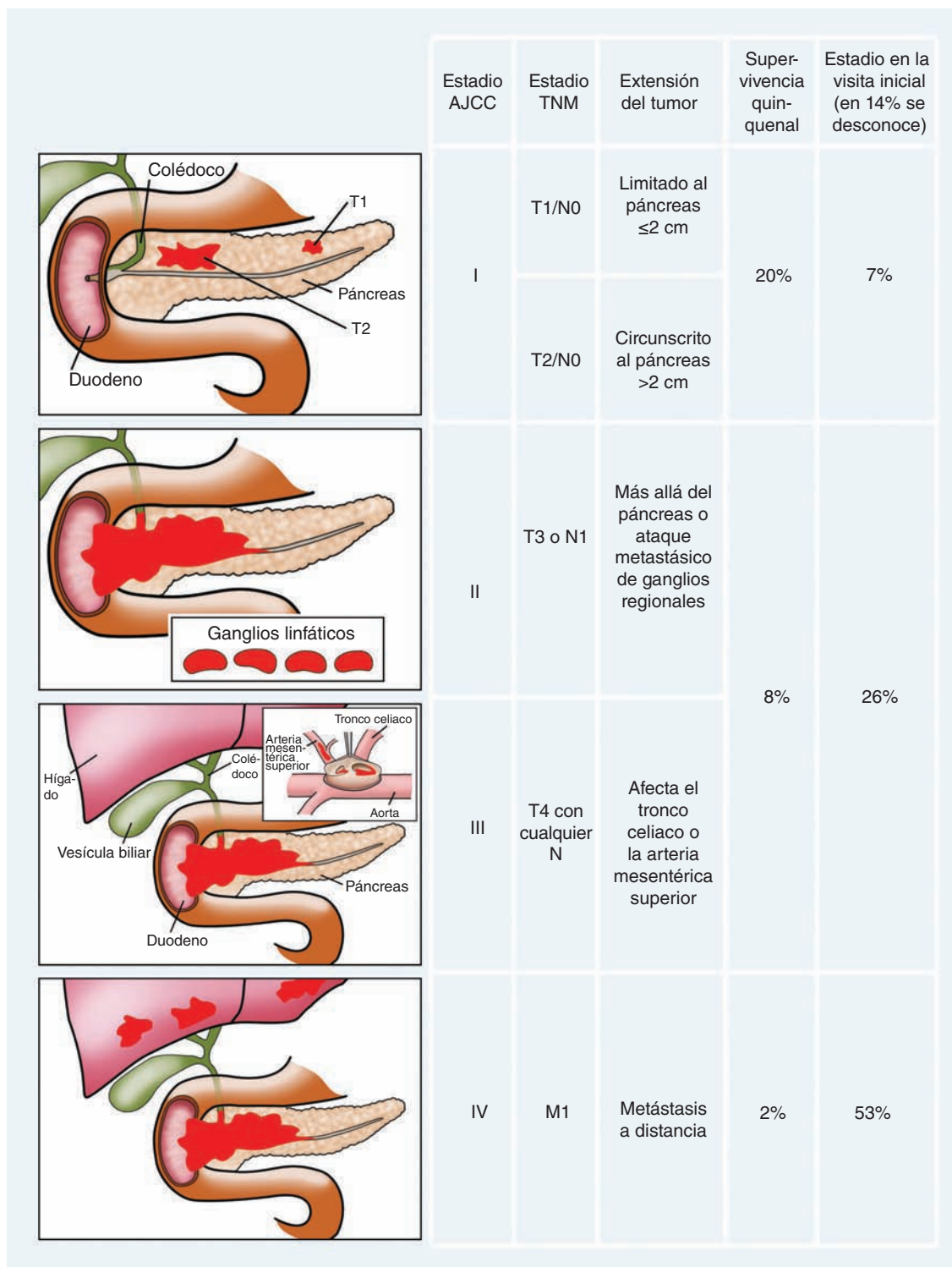


Figura 93-3 Estadificación del cáncer de páncreas y supervivencia con base en los estadios. (Con autorización de Stephen Millward.)

**CUADRO 93-1** Estudios en fase III de la quimioterapia después de cirugía en el cáncer pancreático extirpado

Estudio	Componente de comparación	Número de pacientes	Supervivencia	
			PFS/DFS (meses)	Mediana de supervivencia (meses)
ESPAC 1 Neoptolemos et al. (2004)	Quimioterapia (ácido fólico + 5FU en bolo) y ausencia de quimioterapia	550	PFS 15.3 vs 9.4 ( $p = 0.02$ )	20.1 vs 14.7 (HR 0.71; CI de 95%, 0.55 a 0.92; $p = 0.009$ )
CONKO 001 Oettle et al. (2007)	Gemcitabina y observación	368	Mediana de DFS 13.4 vs 6.9 ( $p < 0.001$ )	22.1 vs 20.2 ( $p = 0.06$ )
ESPAC 3 Neoptolemos et al. (2010)	5FU/LV y gemcitabina	1 088		23 vs 23.6 (HR 0.94; CI de 95%, 0.81 a 1.08; $p = 0.39$ )

Abreviaturas: CI, intervalo de confianza; CONKO, Charite ONKOlogie; DFS, intervalo sin enfermedad; ESPAC, European Study Group for Pancreatic Cancer; 5FU, 5-fluorouracilo; HR, proporción de peligro; LV, leucovorina; PFS, supervivencia sin progresión; vs = en comparación con.

**CUADRO 93-2** Algunos estudios escogidos en fase III que valoran la quimioterapia en el cáncer pancreático avanzado

Estudio	Componente de comparación	Número de pacientes	Supervivencia	
			PFS (meses)	Mediana de supervivencia (meses)
Moore M et al. (2007)	Gemcitabina vs Gemcitabina + erlotinib	559	3.55 vs 3.75 (HR 0.77; CI de 95%, 0.64 a 0.92; $p = 0.004$ )	5.91 vs 6.24 (HR 0.82; CI de 95%, 0.69 a 0.99; $p = 0.038$ )
GEM-CAP Cunningham et al. (2009)	Gemcitabina vs Gemcitabina + Capecitabina (GEM-CAP)	533	3.8 vs 5.3 (HR 0.78; CI de 95%, 0.66 a 0.93; $p = 0.004$ )	6.2 vs 7.1 (HR 0.86; CI de 95%, 0.72 a 1.02; $p = 0.08$ )
Metaanálisis con GEM-CAP Cunningham et al. (2009)	Gemcitabina vs GEM-CAP	935		Supervivencia global a favor de GEM-CAP (HR 0.86; CI de 95%, 0.75 a 0.98; $p = 0.02$ )

**Abreviatura:** vs = en comparación con.

la cirugía sola que se amplió a 20.1 meses con la cirugía más la administración de 5FU/FA, y en ese estudio los pacientes no obtuvieron beneficio de la quimiorradioterapia. El estudio *Charité Onkologie* (CONKO 001; *The Charité Onkologie*) detectó que el empleo de gemcitabina después de la extirpación completa retardaba en grado importante la aparición de enfermedad recurrente, en comparación con lo observado con la cirugía sola. El estudio ESPAC-3 que investigó el beneficio de 5FU/FA “como coadyuvante” con la gemcitabina no indicó una diferencia en la supervivencia, con ninguno de los dos medicamentos. Sin embargo, el perfil de seguridad (inocuidad) de la gemcitabina complementaria en lo que toca a la incidencia de estomatitis y diarrea, fue superior que con 5FU/FA.

El estudio 97-04 del *Radiation Therapy Oncology Group*, preferido en Estados Unidos, plantea una estrategia terapéutica diferente, en que se toma como base CRT, junto con el uso de 5FU después de la cirugía, posterior a gemcitabina. Tal criterio pudiera brindar máximos beneficios en individuos con tumores voluminosos que abarcan la cabeza del páncreas y en las personas sometidas a ablación R1.

**ENFERMEDAD LOCAL AVANZADA E INOPERABLE** En promedio, 30% de los pacientes acude por primera vez al médico con carcinoma pancreático sin metástasis, pero sin posibilidad de extirpación, por su fase local avanzada. La mediana de supervivencia con gemcitabina es de nueve meses y las personas que mejoran con dicho antineoplásico o muestran estabilidad de su enfermedad después de tres a seis meses de recibirlo, pueden obtener beneficio de la radioterapia de consolidación.

**METÁSTASIS** En promedio, 60% de sujetos con cáncer pancreático tiene metástasis desde la primera cita con el médico. Los individuos con deficiente estado funcional no se beneficiarán de la quimioterapia. La gemcitabina es el fármaco estándar y con él se logra una mediana de supervivencia de seis meses y un índice de supervivencia anual solamente de 20%. El médico debe comparar los efectos tóxicos de dicho antineoplásico, con los posibles beneficios de administrarlo.

Por lo común no se han obtenido buenos resultados al añadir otros fármacos al esquema a base de gemcitabina para mejorar los resultados, con excepción del erlotinib, un inhibidor de la tirosina cinasa HER1/EGFR ingerible. La combinación de erlotinib y gemcitabina hizo que mejorara la supervivencia anual en comparación con el uso de la gemcitabina sola (23% en comparación con 17%,  $p = 0.023$ ) (cuadro 93-2). La capecitabina, una fluoropirimidina

ingerible, se ha combinado con la gemcitabina (GEM-CAP) en un estudio de fase III, e indicó mejoría en el índice de respuesta y la supervivencia sin evolución o en comparación con la gemcitabina como fármaco único, pero ningún beneficio en la supervivencia. Sin embargo, la suma de otros dos estudios comparativos y con asignación al azar, con el estudio mencionado, en un metaanálisis indicó prolongación de la supervivencia con la combinación de GEM-CAP.

La investigación hecha para valorar el estado funcional satisfactorio en individuos con metástasis de cáncer pancreático indicó prolongación de la supervivencia con la combinación de 5FU/FA, irinotecán y oxaliplatino en comparación con gemcitabina pero fueron mayores los efectos tóxicos. Nab-paclitaxel, una presentación del paclitaxel unido a albúmina en nanopartículas, administrado con gemcitabina, mostró también actividad promisoriosa.

**POSIBILIDADES FUTURAS**

La detección temprana y el tratamiento futuro del cáncer de páncreas dependen de la mejoría de los conocimientos de vías moleculares que participan en la génesis y la evolución de la enfermedad; ello al final permitirá descubrir fármacos nuevos e identificar a grupos de pacientes que posiblemente se beneficiarán al máximo con esta terapia bioespecífica.

**LECTURAS ADICIONALES**

- CASCINU S, JELIC S: Pancreatic cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 20:37, 2009
- CUNNINGHAM D et al: Phase III randomised comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 27:5513, 2009
- EDGE SB, BYRD DR (eds): *Exocrine and Endocrine Pancreas, AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed, New York, Springer, 2010, pp 241-249
- MOORE MJ et al: Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 26:1960, 2007
- NEOPTOLEMOS JP et al: Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: A randomised controlled trial. *JAMA* 304:1073, 2010
- OETTL H et al: Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: A randomized controlled trial. *JAMA* 297:267, 2007

# CAPÍTULO 94

## Carcinomas de vejiga y de células renales

Howard I. Scher  
Robert J. Motzer



### CÁNCER DE VEJIGA

El aparato urinario (vías urinarias) abarca pelvis renal, uréteres, vejiga y dos tercios proximales de la uretra; está revestido por el epitelio de células de transición. En cualquier sitio de su trayecto pueden surgir neoplasias malignas, y 90% de ellas aparece en la vejiga; 8% en la pelvis renal, y el 2% restante en el uréter o la uretra. El cáncer de vejiga ocupa el cuarto lugar entre las neoplasias malignas que afectan a varones, y el decimotercero en las mujeres; en EUA se calculó que en 2010 hubo 70 530 casos nuevos y 14 680 fallecimientos. La proporción aproximada de incidencia de mortalidad de 5:1 refleja que las variantes superficiales menos letales son más frecuentes que las otras más letales, invasoras y metastásicas. La incidencia es tres veces mayor en varones que en mujeres, y el doble en sujetos de raza blanca que en la negra, con una mediana de edad para la fecha del diagnóstico de 65 años.

Una vez diagnosticados, los tumores uroteliales muestran policronicismo, que es la tendencia a reaparecer con el paso del tiempo y en nuevos sitios en las vías uroteliales. Dada la existencia del epitelio urotelial en las vías mencionadas, se necesita la vigilancia ininterrumpida de las mismas.

### ■ EPIDEMIOLOGÍA

Se considera que fumar cigarrillos contribuye a la mitad de las neoplasias malignas uroteliales diagnosticadas en los varones y hasta al 40% de ellas en las mujeres. El riesgo de que aparezca una neoplasia maligna urotelial en los varones fumadores es dos a cuatro veces mayor que en los no fumadores y persiste durante 10 años o más después que el sujeto dejó de fumar. Otras sustancias que también tienen que ver son los colorantes de anilina, la fenacetina y clornafazina, así como la radiación con haz externo. La exposición prolongada a la ciclofosfamida puede agravar el peligro, en tanto que al parecer tienen efecto protector los complementos de vitamina A. El contacto con *Schistosoma haematobium*, parásito que se detecta en innumerables países en desarrollo, origina un incremento de la frecuencia de carcinoma vesical, tanto epidermoide como de transición.

### ■ CUADRO HISTOPATOLÓGICO

Los subtipos clínicos se dividen en tres categorías, según su cuadro inicial: 75% superficiales, 20% invaden la capa muscular y 5% ya envió metástasis. La estadificación de la neoplasia dentro de la vejiga se basa en las características de proliferación y profundidad de la invasión: las lesiones Ta proliferan en la forma exofítica: el carcinoma *in situ* (CIS, carcinoma *in situ*) comienza en la superficie y tiende a invadir tejidos. El sistema revisado de estadificación que abarca tumor, ganglios (*nodes*), metástasis (TNM) se ilustra en la figura 94-1. Cerca de la mitad de los tumores invasores en el comienzo asumió la forma de lesiones superficiales que evolucionaron. Las neoplasias también se identifican por gradación. Las

lesiones de grado I (tumores muy diferenciados) rara vez evolucionan y pasan a una etapa más alta, situación que sí sucede con los tumores de grado III. En Estados Unidos más del 95% de los tumores uroteliales nace de células de transición. El cáncer epidermoide puro con queratinización constituye 3% de ese grupo, los adenocarcinomas, 2% y los tumores microcíticos (con síndromes paraneoplásicos) abarcan menos del 1%. Los adenocarcinomas surgen predominantemente en el uraco, estructura residual en la cúpula de la vejiga, o en los tejidos periuretrales; algunos tienen una estructura histológica en anillo de sello. Los linfomas y los melanomas son raros. De los tumores de células de transición, algunos de los más frecuentes son lesiones papilares de baja malignidad, que proliferan sobre un pedículo central; dichos tumores son muy friables, tienden a sangrar y conllevan un enorme riesgo de reaparecer, pero rara vez evolucionan y llegan hasta la variedad invasora más letal. Por el contrario, el CIS es un tumor de alta malignidad considerado como precursor de un cuadro más letal de la capa muscular.

### ■ PATOGENIA

La naturaleza multicéntrica de la enfermedad y la alta tasa de recidiva ha hecho que se plantee la hipótesis de un defecto de campo en la capa urotelial que culmina en la predisposición a que surja un cáncer. Los análisis de genética molecular sugieren que las lesiones superficiales invasoras se desarrollan siguiendo vías moleculares propias en las que las aberraciones tumorigenas primarias anteceden a los cambios secundarios vinculados con la progresión, para llegar a un estado más avanzado. Los tumores papilares de baja malignidad que no tienden a invadir ni a enviar metástasis albergan la activación constitutiva de la vía de traducción de la señal Ras-receptor de tirosina cinasa y la alta frecuencia

	ESTADIO	TNM	Porcentaje de ganglios linfáticos	Supervivencia a cinco años
Superficial	Ois	Tis		90%
	Oa	Ta		
Superficial	I	T1		90%
Infiltrativo	II	T2	7-30	70%
		T3a	26	
Infiltrativo	III	T3b	50	35-50%
Invasión de estructuras vecinas	IV	T4	70	10-20%
Invasión de ganglios linfáticos	IV	N+	100	10-20%
Extensión a distancia	IV	M+	100	10-20%
		M+	60	

Figura 94-1 Estadificación de las neoplasias de vejiga con el sistema TNM, tumor, ganglio (*node*) y metástasis.



de mutaciones en el receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3, *fibroblast growth factor receptor 3*). Por el contrario, CIS y los tumores invasores muestran una frecuencia mayor de alteraciones en los genes *TP53* y *RB*. Dentro de todos los estadios clínicos, incluidos Tis, T1 y T2 o lesiones de más alta gradación, las neoplasias con alteraciones en *p53*, *p21*, *RB* o en los tres sitios muestran una mayor probabilidad de recidiva, de envío de metástasis y muerte por la enfermedad.

### ■ CUADRO CLÍNICO INICIAL, DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

En 80 a 90% de los pacientes aparece hematuria, que suele denotar la presencia de tumores exofíticos. La vejiga es el órgano del que proviene más a menudo la hematuria macroscópica (40%), pero una causa más frecuente es la cistitis benigna (22%) que el cáncer vesical (15%) (cap. 44). La hematuria microscópica más a menudo proviene de la próstata (25%) y la producen sólo 2% de las neoplasias malignas de vejiga. Una vez corroborada la presencia de hematuria, se recomienda, si no se identifica otro origen, el estudio de citología de vías urinarias, visualización de las vías uroteliales por tomografía computarizada o un pielograma por vía intravenosa, y la cistoscopia. La aplicación de métodos de detección sistemática en personas asintomáticas en busca de hematuria mejora la fiabilidad del diagnóstico y su detección oportuna, pero según se sabe, no prolonga la vida. Después de la aparición de hematuria, ocupa el siguiente lugar en frecuencia como signo inicial la aparición de irritación, que pudiera reflejar la presencia de la enfermedad preinvasora. La obstrucción de los uréteres puede ocasionar dolor del flanco. Rara vez las manifestaciones de metástasis constituyen el primer signo inicial.

La valoración endoscópica comprende el examen del paciente con anestesia para saber si existe una tumoración palpable. Se introduce un endoscopio flexible en la vejiga y se realiza la llamada maniobra de “barbotaje”. La inspección directa consiste en la localización del sitio, el tamaño y el número de lesiones, así como una descripción de las características de proliferación (neoplasia sólida), en comparación con la de tipo papilar. A menudo se registra un video transoperatorio. Es importante extirpar todos los tumores visibles y obtener una muestra del músculo por debajo del tumor para valorar la profundidad de la invasión. Se extraen muestras no sistemáticas de zonas de aspecto normal para asegurar que no existe un defecto de campo. Se consigna por escrito el hecho de que se haya extirpado de manera completa o incompleta la tumoración anormal. Es importante, si el estudio citológico confirma la presencia de neoplasia y no se advierte a simple vista o con el endoscopio enfermedad en la vejiga, el cateterismo o sondeo selectivo y visualización de la zona superior de las vías urinarias. Métodos como la ecografía, la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*), las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) o los tres juntos permitirán confirmar si el tumor se extendió hasta la grasa perivesical (T3) y comprobar la propagación a ganglios. Por medio de CT del tórax y el abdomen, MRI o gammagramas con radionúclidos del esqueleto se podrán identificar metástasis a distancia.

### TRATAMIENTO Cáncer vesical

El tratamiento dependerá del hecho que el tumor haya invadido músculos y de que se haya propagado a los ganglios linfáticos regionales y sitios más lejanos. La probabilidad de proliferación aumenta conforme lo hace el estadio T.

**ENFERMEDAD SUPERFICIAL** Como mínimo, el tratamiento de un tumor superficial consiste en su ablación endoscópica completa, con tratamiento intravesical o sin él; la decisión de hacer este último método depende del subtipo histológico, del número de lesiones, la profundidad de la invasión, la presencia o ausencia de CIS y los antecedentes. Hasta en 50% de los casos surgen recidivas, y de ellas 5 a 20% de los casos evoluciona a un estadio más avanzado. En términos generales, las lesiones papilares solitarias se tratan con la sola cirugía transuretral, en tanto que se hace el mismo método seguido de tratamiento intravesical en el caso de CIS y enfermedad recurrente.

Los tratamientos intravesicales se utilizan en dos contextos generales: como complemento de la ablación endoscópica completa para evitar recidivas o, con menor frecuencia, para eliminar la neoplasia

que no se pudo controlar con la sola ablación endoscópica. Se recomiendan los tratamientos intravesicales para individuos con enfermedad recidivante, cuando la neoplasia ha afectado >40% de la superficie vesical, en caso de CIS difuso o en enfermedad en estadio T1. El tratamiento intravesical habitual que se basa en comparaciones realizadas al azar es la aplicación del bacilo de Calmette-Guérin (BCG, *bacillus Calmette-Guérin*) en seis instilaciones semanales, seguidas de su administración cada mes en la fase de mantenimiento o durante un año o más. Otros fármacos con actividad en este sentido son mitomicina-C, interferón (IFN) y gemcitabina. Entre los efectos secundarios de estos tratamientos están disuria, polaquiuria y según el fármaco administrado, mielosupresión o dermatitis por contacto. En raras ocasiones la aplicación intravesical de BCG produce un cuadro generalizado asociado a infecciones granulomatosas en sitios múltiples que obligan a la administración de productos antituberculínicos.

Después de la ablación endoscópica se vigila a los pacientes a intervalos de 90 días en busca de recidivas, en el primer año. Pueden aparecer recidivas en cualquier sitio de las vías uroteliales, incluidos la pelvis renal, los uréteres o la uretra. Como consecuencia del tratamiento “llevado a buen término” de tumores en la vejiga, se advierte un incremento de la frecuencia de recidivas extravesicales (p. ej., en la uretra o el uréter). Los pacientes que muestran enfermedad persistente de la vejiga como neoplasias nuevas, suelen ser considerados como elegibles para un segundo ciclo con BCG o para quimioterapia intravesical con valrubicina o gemcitabina. En algunos casos se recomienda la cistectomía, aunque varían sus indicaciones específicas. De modo típico, las neoplasias de los uréteres o la pelvis renal se tratan con ablación durante la exploración retrógrada o en algunos casos por instilación a través de la pelvis renal. Los tumores de la uretra prostática exigen a veces la práctica de cistectomía si es imposible extirpar del todo la neoplasia maligna.

**ENFERMEDAD INVASORA** En caso de que la neoplasia haya invadido el músculo subyacente es posible dividir su tratamiento en: supresión del tumor primario y, con base en los hallazgos histopatológicos en la cirugía, quimioterapia sistémica para combatir las micrometástasis. El método paradigmático es la cistectomía radical, aunque en enfermos escogidos se recurre a una técnica con conservación de la vejiga, situación en que se practica ablación endoscópica completa; cistectomía parcial o una combinación de ablación, quimioterapia sistémica y aplicación del haz externo de radiación. En algunos países, esta última técnica se considera como la norma. En Estados Unidos, su uso se centra en los enfermos que al parecer no son elegibles para la cistectomía, en otros más con enfermedad local no extirpable o como parte de una técnica experimental con conservación de la vejiga.

Entre las indicaciones para realizar cistectomía están los tumores que invaden músculo en que es imposible la ablación segmentaria; las neoplasias de baja malignidad en que no conviene medidas conservadoras (a causa de las recidivas multicéntricas y frecuentes, resistentes a las instilaciones intravesicales); tumoraciones de alta gradación (T1G3) vinculadas con CIS, y síntomas vesicales como polaquiuria o hemorragia que deterioran la calidad de la vida.

La cistectomía radical es una operación de gran magnitud que obliga a valoración y tratamiento apropiados antes de realizarla. Comprende la extirpación de la vejiga y ganglios pélvicos, así como la creación de un conducto con depósito para la orina que fluye. En caso de ganglios linfáticos anormales a simple vista, se hace corte por congelación en ellos para valorarlos y, si se confirma la presencia de metástasis, se interrumpe el método. En varones, la cistectomía radical comprende la extracción de la próstata, de las vesículas seminales y la porción proximal de la uretra. La impotencia es inevitable, salvo que se conserven los nervios encargados de la función eréctil. En las mujeres, la técnica consiste en la extracción de la vejiga, la uretra, el útero, las trompas de Falopio, los ovarios, la pared anterior de la vagina y las aponeurosis correspondientes.

En épocas pasadas, la corriente de orina se controlaba al orientar los uréteres a la pared abdominal, sitio en el cual el líquido se reunía en un dispositivo externo. En la actualidad, en muchos enfermos se realiza un depósito cutáneo para continencia, elaborado a base de intestino “destubularizado” o una neovejiga ortotópica. En prome-

**CUADRO 94-1** Supervivencia después de la intervención quirúrgica en el cáncer vesical

Estadio patológico	Supervivencia a cinco años, %	Supervivencia a 10 años, %
T2,NO	89	87
T3a,NO	78	76
T3b,NO	62	61
T4,NO	50	45
Cualquier T,N1	35	34

dio, se hace este último método en 70% de los varones. Con el depósito para continencia 65 a 85% de los varones puede mostrar continencia nocturna, y 85 a 90%, durante el día. Los depósitos cutáneos son drenados por sondeo intermitente; las neovejigas ortóticas son drenadas en forma más natural. Entre las contraindicaciones para la elaboración de una neovejiga están la insuficiencia renal, la incapacidad del sujeto para sondearse por sí mismo, un tumor exofítico o CIS de la uretra. El CIS difuso en la vejiga es una contraindicación relativa por el riesgo de recidiva uretral. La colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn coexistentes pueden impedir que se usen asas intestinales extirpadas.

Cabe pensar en una cistectomía parcial si la enfermedad está circunscrita a la cúpula vesical, si se puede lograr un borde indemne de 2 cm como mínimo, no hay otros sitios con CIS y la capacidad de la vejiga es adecuada después de extirpar el tumor; tal situación se observa en 5 a 10% de los pacientes. Los carcinomas del uréter o la pelvis renal se tratan por medio de nefroureterectomía con un manjuto de tejido vesical para eliminar el tumor.

Es posible anticipar la posibilidad de recurrencia después de la cirugía, y para ello utilizar factores como estadio patológico, la presencia o ausencia de invasión linfática o vascular y la propagación ganglionar. Entre las neoplasias malignas que muestran recidiva, ésta aparece dentro de una mediana de 12 meses (límite, 0.04 a 11.1 años). Los desenlaces a largo plazo varían con el estadio histopatológico y la estructura histológica (**cuadro 94-1**). Otro factor pronóstico es el número de ganglios linfáticos extirpados, tengan o no metástasis tumorales.

Con la quimioterapia (que se describe adelante) se prolonga la supervivencia de individuos con enfermedad invasora, pero sólo cuando se combina con el tratamiento definitivo de la vejiga por medio de cistectomía radical o radioterapia. Por esa razón, en la mayor parte de los enfermos la sola quimioterapia no es suficiente para liberar a tal órgano de la enfermedad. Estudios experimentales valoran las estrategias de conservación de la vejiga al combinar la quimioterapia y la radioterapia en individuos en quienes se extirpó su tumor por vía endoscópica.

**METÁSTASIS** El objetivo principal del tratamiento de las metástasis es lograr la remisión completa con la sola quimioterapia o con una combinación de quimioterapia, después de la cual se hará extirpación quirúrgica del tejido residual, como se practica de manera sistemática en el tratamiento de tumores de células germinales. Deberá definirse si el objetivo es la cura o la paliación con base en la probabilidad de alcanzar una respuesta completa a la quimioterapia, y para ello se utilizarán factores pronósticos como el *Karnofsky Performance Status* (KPS) (<80%), y con base en las características de propagación, ganglionares o viscerales (hígado, pulmones o huesos). En el caso de no haber ningún factor de riesgo, o si hay uno o dos de ellos, la probabilidad de remisión completa es de 38, 25 y 5%, y la mediana de supervivencia, 33, 13.4 y 9.3 meses, respectivamente. Las personas con deterioro funcional o con afectación de vísceras o metástasis en huesos rara vez viven mucho tiempo. Los efectos tóxicos también varían con el riesgo, y los índices de mortalidad vinculados con el tratamiento alcanzan del 3 al 4% si se utilizan algunas combinaciones en este grupo de pacientes con riesgo alto de morir.

**QUIMIOTERAPIA** Diversos antineoplásicos poseen actividad si se usan solos, y entre los más activos están cisplatino, paclitaxel y gem-

**CUADRO 94-2** Tratamiento del cáncer vesical

Naturaleza de la lesión	Tratamiento
Superficial	Extirpación por endoscopia, en general junto con tratamiento intravesical
Invasora	Cistectomía ± quimioterapia sistémica (antes de la cirugía o después de practicada)
Enfermedad metastásica	Quimioterapia curativa o paliativa (basada en factores pronósticos) ± cirugía

citabina. El tratamiento habitual comprende combinaciones de dos, tres o cuatro fármacos. Se han señalado tasas de respuesta global >50% con combinaciones como metotrexato, vinblastina, doxorribucina y cisplatino (M-VAC); cisplatino y paclitaxel (PT); gemcitabina y cisplatino (GC), o gemcitabina, paclitaxel y cisplatino (GTC). En algún momento se consideró como tratamiento estándar la combinación de M-VAC, pero reacciones adversas como neutropenia y fiebre, mucositis, disminución de las funciones renal y auditiva y neuropatía periférica, hicieron que se buscaran otros regímenes. En la actualidad se utiliza más a menudo GC que M-VAC, con base en los resultados de un estudio comparativo entre uno y otro esquemas, en que GC originó menor frecuencia de neutropenia y fiebre y menos mucositis. Sin embargo, con este último fueron más frecuentes la anemia y la trombocitopenia, pero GTC no fue más eficaz que GC.

Se ha valorado la quimioterapia con los esquemas de su uso antes de la cirugía y después de practicada. En un estudio con asignación al azar los pacientes recibieron tres ciclos de M-VAC y después fueron sometidos a cistectomía y tuvieron una mediana (6.2 años) y un índice de supervivencia quinenal (57%) mejores que la cistectomía sola (mediana de supervivencia, 3.8 años; supervivencia a cinco años, 42%). Se obtuvieron resultados similares en un estudio internacional de tres ciclos de cisplatino, metotrexato y vinblastina (CMV) para practicar después cistectomía radical o radioterapia. La decisión de aplicar tratamientos complementarios después de la cistectomía se basa en el riesgo de recidiva de la neoplasia después de la operación. Entre las indicaciones para emprender la quimioterapia posoperatoria están la presencia de afectación ganglionar, extensión extravesical del tumor o invasión vascular en la pieza extirpada. En otro estudio de tratamiento posoperatorio se advirtió que con cuatro ciclos de CMV se retrasó la recidiva, aunque no hubo tanta certeza en cuanto al efecto en la supervivencia. Algunos estudios nuevos intentan analizar las combinaciones con taxanos y gemcitabina.

El tratamiento del cáncer vesical se resume en el **cuadro 94-2**.

### CARCINOMA DE LA PELVIS RENAL Y EL URÉTER

Cada año en Estados Unidos surgen unos 2500 casos de cáncer de la pelvis renal y de los uréteres, y casi todos pertenecen a la variedad de células de transición, cuyas características biológicas y aspecto son similares a los del cáncer vesical. Este tumor también se asocia al abuso de la fenacetina por largo tiempo, y a la llamada nefropatía de los Balcanes, que es una nefritis intersticial crónica endémica en Bulgaria, Grecia, Bosnia-Herzegovina y Rumania.

La manifestación más frecuente es la hematuria macroscópica indolora, y el trastorno por lo común se detecta en algún pielograma intravenoso al investigar la presencia de sangre en la orina. Las características de propagación son similares a las del cáncer de vejiga. En la enfermedad de baja malignidad localizada en la pelvis renal y los uréteres, con la nefroureterectomía (que incluye la ablación de la zona distal del uréter con un segmento de la vejiga) se obtiene una supervivencia a cinco años de 80 a 90%. Las neoplasias mal diferenciadas en términos histológicos o más invasoras muestran mayor posibilidad de reaparecer en forma local y, también, de enviar metástasis. Esta última complicación se trata con la quimioterapia contra el cáncer vesical y sus resultados son similares a los obtenidos en el cáncer metastásico de células de transición, originado en la vejiga.

## CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES

Los carcinomas de este tipo comprenden 90 a 95% de las neoplasias malignas que nacen en el riñón. Entre sus características notables están su resistencia a fármacos citotóxicos, poca mejoría con modificadores de la respuesta biológica como la interleucina (IL) 2, actividad potente contra fármacos con acción dirigida contra la angiogénesis y una evolución clínica variable en los pacientes con metástasis, e incluso informes ocasionales de regresión espontánea.

### ■ EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos va en aumento la incidencia de carcinoma de células renales y cada año se producen en promedio 58 000 casos que culminan en 13 000 fallecimientos. La razón entre varones y mujeres es de 2:1. La incidencia de la neoplasia alcanza su máximo entre los 50 y 70 años, aunque puede afectar a personas de cualquier edad. Muchos factores ambientales han sido objeto de estudio como posibles causas contribuyentes y el vínculo de mayor peso se orienta al tabaquismo. El riesgo también aumenta en individuos con enfermedad quística adquirida de los riñones, propia de la nefropatía terminal, y en personas con esclerosis tuberosa. Muchos casos son esporádicos, aunque se han señalado formas familiares. Una de ellas aparece con el síndrome de von Hippel-Lindau (VHL), que es un trastorno dominante autosómico. Estudios genéticos han identificado el gen de *VHL* en el brazo corto del cromosoma 3. Cerca del 35% de personas con este síndrome terminará por mostrar carcinoma de células claras renales. Otras neoplasias a veces vinculadas son el hemangioma retiniano, el hemangioblastoma de la médula espinal y el cerebelo, el feocromocitoma, tumores y quistes neuroendocrinos, así como quistes del epidídimo y el ligamento ancho de las mujeres. Los subtipos varían con el riesgo pequeño (tipo 1) o grande (tipo 2) de presentar feocromocitoma.

### ■ ASPECTOS PATOLÓGICOS Y GENÉTICOS

La llamada neoplasia de células renales constituye un grupo heterogéneo de tumores con características histopatológicas, genéticas y clínicas diferentes y peculiares, que van desde benignas hasta en extremo malignas (cuadro 94-3). Su clasificación se basa en sus características morfológicas e histológicas. Entre las categorías están el carcinoma de células claras (60% de los casos), tumores papilares (5 a 15%), tumores cromóforos (5 a 10%), oncocitomas (5 a 10%) y tumores de conductos colectores o de Bellini (<1%). Los tumores papilares tienden a ser bilaterales y multifocales. Los cromóforos muestran una evolución más gradual y se considera que los oncocitomas son benignos. A diferencia de ello, los carcinomas del conducto de Bellini, que en opinión de expertos surgen de los conductos colectores dentro de la médula renal, son muy raros,

pero muy malignos. En >80% de los pacientes que termina por mostrar metástasis se identifican tumores de células claras y constituyen el esquema histopatológico predominante; dichos tumores nacen de las células epiteliales de los túbulos proximales y en ellos se identifican deleciones del cromosoma 3p. Las deleciones de 3p21-26 (sitio en el cual se localiza al gen de *VHL* en las cartografías) se identifican en individuos con tumores de origen familiar y también esporádico. El gen *VHL* codifica la proteína supresora de tumor que participa en la regulación de la transcripción del factor endotelial vascular de crecimiento (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, *platelet-derived growth factor*) y otras proteínas inducidas por la hipoxia. La inactivación del gen *VHL* origina expresión excesiva de estos agonistas de los receptores de VEGF y PDGF que inducen la angiogénesis y la proliferación de la neoplasia. Los fármacos que inhiben la actividad y el factor de crecimiento proangiogénico poseen efectos antineoplásicos.

### ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y síntomas iniciales son hematuria, dolor abdominal y una tumoración en el flanco o en el abdomen; dicha tríada clásica se identifica sólo en 10 a 20% de los enfermos. Otros síntomas incluyen fiebre, pérdida de peso, anemia y un varicocele. Muy a menudo la neoplasia se detecta como un dato casual en alguna radiografía. El uso generalizado de estudios de imágenes seccionales (CT, ecografía, MRI) contribuye a su detección más temprana, en especial tumoraciones renales detectadas en forma casual en estudios para identificar otros cuadros clínicos. El número cada vez mayor de tumores en estadio bajo descubiertos de esa manera ha contribuido a la prolongación de la supervivencia a cinco años en pacientes de carcinoma de células renales y un mayor empleo de cirugía con conservación de nefronas (nefrectomía parcial). Las neoplasias malignas mencionadas han sido vinculadas con muy diversos síndromes paraneoplásicos, como eritrocitosis, hipercalcemia, disfunción hepática no metastásica (síndrome de Stauffer) y disfibrinogenemia adquirida. El cuadro inicial incluye eritrocitosis sólo en cerca del 3% de los enfermos, y es más frecuente la anemia, signo de enfermedad avanzada.

Los estudios habituales de valoración en pacientes en quienes se sospecha tumores de células renales son la tomografía computarizada del abdomen y la pelvis, la radiografía de tórax, el análisis de orina y el estudio citológico de orina. Si se sospechan metástasis con base en los signos de la radiografía de tórax, está justificada la práctica de tomografía computarizada de tórax.

La imagen por resonancia magnética ayuda a valorar la vena cava inferior en caso de sospecha de afectación o invasión por un trombo. En la práctica clínica hay que considerar como cancerosas todas las tumoraciones sólidas de riñones, hasta que se corrobore lo contrario; es indispensable un diagnóstico definitivo. Si no se detectan metástasis, está indicada la cirugía incluso si hay invasión de la vena renal. El diagnóstico diferencial de una tumoración renal incluye quistes, neoplasias benignas (adenoma, angiomiolipoma, oncocitoma), lesiones inflamatorias (pielonefritis o abscesos) y otras neoplasias malignas primarias o metastásicas. Otras de las neoplasias que pueden afectar los riñones comprenden el carcinoma de células de transición de la pelvis renal, el sarcoma, el linfoma y el tumor de Wilms, y todas ellas son causas menos frecuentes de tumoraciones en riñones que el cáncer de células renales.

### ■ ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO

La estadificación se basa en el sistema del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (fig. 94-2). Los tumores en estadio I tienen <7 cm en su diámetro máximo y están circunscritos a los riñones; los tumores en estadio II tienen dicha dimensión o más y también se limitan a los riñones; los de estadio III se extienden por la cápsula renal pero no rebasan la fascia renal (IIIa) o afectan un solo ganglio del hilio (N1), y la neoplasia en estadio IV incluye los tumores que han invadido órganos vecinos (pero no la glándula suprarrenal) o que afectan múltiples ganglios linfáticos o envían metástasis distantes. Las cifras de supervivencia a cinco años varían con cada estadio: >90%, para el estadio I; 85%, para el estadio II; 60% para el estadio III, y 10% para el estadio IV.

**CUADRO 94-3** Clasificación de neoplasias epiteliales nacidas de los riñones

Tipo de carcinoma	Características de proliferación	Célula de origen	Aspectos citogenéticos
Células claras	Acinar o sarcomatoide	Túbulo proximal	3p-
Papilar	Papilar o sarcomatoide	Túbulo proximal	+7, +17, -Y
Cromóforo	Sólido, tubular o sarcomatoide	Conducto colector cortical	Hipodiploide
Oncocítico	Nidos tumorales	Conducto colector cortical	Indeterminada
Conducto colector	Papilar o sarcomatoide	Conducto colector medular	Indeterminado



TNM	Afectación	Extensión de la enfermedad	Estadio anatómico/grupos pronóstico
TX	No hay afectación del primario		I T1 M0
T1			II T2 M0
T1a	≤ 7 cm	Limitado al riñón	III T1 o T2 M0
T1b	≤ 4 cm		IV T3 M0
T2	≥ 4 cm		IV T4 M0
T2a	> 7 cm a ≤ 10 cm	Limitado al riñón	Cualquier grado de T Cualquier grado de N M0
T2b	> 10 cm		
T3	Penetra en venas principales o en tejidos periféricos	No traspasa la fascia renal	Cualquier grado de T Cualquier grado de N M1
T3a	Penetra en la vena renal o en la grasa del seno renal	No traspasa la fascia renal	
T3b	Penetra en la vena cava	Por debajo del diafragma	
T3c	Penetra en la vena cava	Por arriba del diafragma	
T4	Invade más allá de la fascia renal	Afecta extensiones contiguas y también la glándula suprarrenal del mismo lado	
<b>Regional</b>			
NX	No se valoraron ganglios linfáticos regionales		
N0	No hay afectación de ganglios linfáticos		
N1	Afectación de ganglios linfáticos regionales		
<b>Metástasis a distancia</b>			
M0	No hay metástasis a distancia		
M1	Metástasis a distancia		

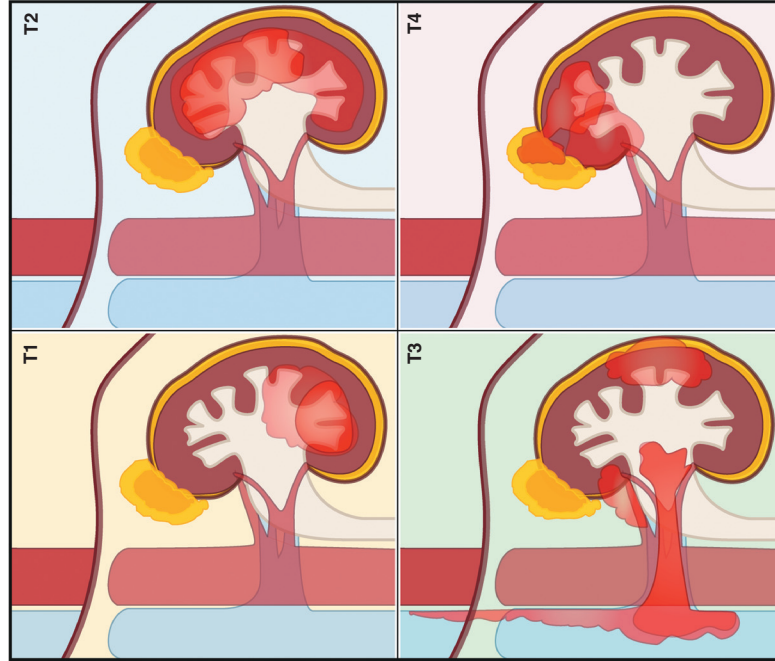


Figura 94-2 Estadificación del carcinoma de células renales. Sistema TNM, tumor, ganglio (node), metástasis.

**NEOPLASIAS LOCALIZADAS** El tratamiento estándar de los tumores en estadio I o II y algunos casos de la enfermedad en estadio III es la nefrectomía radical que comprende la extirpación en bloque de la fascia renal y su contenido, que incluyen el riñón, la suprarrenal del mismo lado y los ganglios hiliares adyacentes. No hay consenso en la utilidad de la lifadenectomía regional. El hecho de que el tumor se haya extendido al interior de las venas renal o cava inferior (enfermedad en estadio III) no impide la ablación mencionada, incluso si se necesita circulación extracorpórea. Si se extirpa el tumor, en la mitad de los pacientes se prolongará la supervivencia.

En pacientes que tienen un solo riñón, y según el tamaño y el sitio en que está la lesión, se pueden intentar métodos de conservación de nefronas, por cirugía abierta o de tipo laparoscópico. La estrategia conservadora recién mencionada también se utiliza en individuos con tumores bilaterales, acompañada de nefrectomía radical en el lado contrario. Las técnicas de nefrectomía parcial se aplican en forma programada para extirpar tumoraciones pequeñas en personas que en el otro lado tienen un riñón normal. El tratamiento coadyuvante después de tal operación no mejora los resultados, ni siquiera en casos con mal pronóstico.

**ENFERMEDAD AVANZADA** La cirugía tiene escasa utilidad en individuos con metástasis. Sin embargo, a veces se observa supervivencia a largo plazo en enfermos en quienes reaparece la neoplasia de la nefrectomía en un sitio solitario que puede extirparse. Una indicación de la nefrectomía con presencia de metástasis en la revisión inicial es aliviar el dolor o la hemorragia de un tumor primario. También la nefrectomía citoreductora antes del tratamiento sistémico prolonga la supervivencia en individuos muy bien escogidos que tienen tumores en estadio IV. Las metástasis del carcinoma de células renales son muy resistentes a la quimioterapia. La administración de citocinas, como IL-2 o IFN- $\alpha$ , genera regresión en 10 a 20% de los pacientes. Con la primera se obtiene una remisión completa y duradera en una fracción pequeña de pacientes. En términos generales, en casi todos los enfermos se considera insatisfactoria la administración de dichas sustancias.

La situación cambió de manera impresionante cuando los resultados de dos estudios con asignación al azar y hechos a gran escala definieron la utilidad del tratamiento antiangiogénico en la enfermedad en cuestión, como habían anticipado los estudios genéticos. Las dos investigaciones valoraron por separado dos antiangiogénicos orales, el sorafenib y el sunitinib, que inhibieron las señales de tirosina cinasa a través de los receptores de VEGF y PDGF. Las dos fueron eficaces como fármacos de segunda línea después de que hubo evolución de la neoplasia durante el tratamiento con citocinas, y al final las autoridades normativas las aprobaron para tratar el carcinoma avanzado de células renales. En un estudio con asignación al azar hecho en fase III en que se compararon el sunitinib y el IFN- $\alpha$ , se advirtió superioridad con el primero con un aceptable perfil de inocuidad. Los datos de la investigación hicieron que se

cambiaran los tratamientos habituales de primera línea y en vez de IFN se usara sunitinib; este último fármaco se administró por vía oral en una dosis de 50 mg/día durante cuatro semanas de cada seis. El principal efecto tóxico fue la diarrea. El sorafenib se administra por vía oral en una dosis de 400 mg dos veces al día. Además de la diarrea, los efectos tóxicos comprenden erupciones, fatiga y el síndrome mano-pie. El temsirolimús y el everolimús, inhibidores de la molécula en que actúa la rapamicina en mamíferos (mTOR), fueron activos en individuos con tumores no tratados y pronóstico letal y en tumores resistentes al sunitinib y al sorafenib.

El pronóstico del carcinoma metastásico de células renales es variable. En un análisis, factores de mal pronóstico fueron el hecho de que no se hubiera realizado nefrectomía, un KPS <80, hipoglobulinemia, hipocalcemia a pesar de corrección y nivel anormal de lactato deshidrogenasa. Los individuos que no tuvieron factor de peligro o que tuvieron uno, dos, tres o más, tuvieron una mediana de supervivencia de 24, 12 y cinco meses respectivamente. Las neoplasias pueden seguir una evolución clínica impredecible y muy tardía, y es mejor corroborar su evolución antes de pensar en el tratamiento de tipo sistémico.

#### LECTURAS ADICIONALES

- Bladder Cancer: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 1.2011 [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
- CHENG L et al: Bladder cancer: Translating molecular genetic insights into clinical practice. *Hum Pathol* 42:455, 2011
- HUTSON TE et al: Targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: An overview of toxicity and dosing strategies. *Oncologist* 13:1084, 2008
- IYER G et al: Novel strategies for treating relapsed/refractory urothelial carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 10:1917, 2010
- LINEHAN WM et al: Molecular diagnosis and therapy of kidney cancer. *Annu Rev Med* 61:329, 2010
- MOTZER RJ et al: Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 372:449, 2008
- MULDERS P: Vascular endothelial growth factor and mTOR pathways in renal cell carcinoma: Differences and synergies of two targeted mechanisms. *BJU Int* 104:158, 2009
- PAL SK et al: Breaking through a plateau in renal cell carcinoma therapeutics: Development and incorporation of biomarkers. *Mol Cancer Ther* 9:3115, 2010
- ROUPRÊT M et al: European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinomas: 2011 update. *Eur Urol* 59:584, 2011
- SOLSONA E et al: Feasibility of radical transurethral resection as monotherapy for selected patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 184:475, 2010
- ZLOTTA AR et al: BCAN Think Tank session 1: Overview of risks for and causes of bladder cancer. *Urol Oncol* 28:329, 2010

# CAPÍTULO 95

## Enfermedades benignas y malignas de la próstata

Howard I. Scher

La frecuencia de las alteraciones benignas y malignas de la próstata aumenta con el envejecimiento. Las necropsias de varones en el octavo decenio de la vida indican la presencia de cambios hiperplásicos en más del 90% de los casos y alteraciones cancerosas en más del 70%. La alta prevalencia de estas enfermedades en la población anciana, que tiene otras causas de morbilidad y mortalidad, obliga a plantear el diagnóstico y el tratamiento de conformidad con los riesgos, lo cual puede lograrse si estas enfermedades se consideran como una sucesión de estados. Cada estado representa un episodio clínico claro para el cual podrían recomendarse tratamientos con base en los síntomas vigentes, el riesgo de que aparezcan síntomas o el riesgo de muerte por enfermedad en relación con la muerte por otras causas dentro de un periodo determinado (fig. 95-1). En los trastornos proliferativos benignos, los síntomas de polaquiuria, infección y posible obstrucción se sopesan frente a los efectos secundarios y las complicaciones del tratamiento médico o quirúrgico. En las neoplasias malignas de próstata, el riesgo de que surjan la enfermedad, sus manifestaciones o la muerte por cáncer se compara con la morbilidad de las intervenciones recomendadas y los cuadros comórbidos preexistentes.

### ASPECTOS ANATÓMICOS Y PATOLÓGICOS

La próstata está situada en la pelvis, rodeada por el recto, la vejiga, los complejos periprostáticos y la vena dorsal, así como los paquetes neurovasculares que se encargan de la función eréctil, y el esfínter urinario, que controla de manera pasiva el flujo de orina. La próstata está compuesta de glándulas tubuloalveolares ramificadas dispuestas en lobulillos y rodeadas por un estroma. La unidad acinar comprende un compartimiento epitelial compuesto de células epiteliales, basales y neuroendocrinas, y un compartimiento de estroma que incluye fibroblastos y células de músculo de fibra lisa. Las células epiteliales producen antígeno prostático específico (PSA, *prostate-specific antigen*) y fosfatasa ácida prostática (PAP, *prostatic acid phosphatase*). Tanto las células epiteliales como las células del estroma expresan receptores de andrógenos y dependen de estas hormonas para su proliferación. La enzima reductasa 5 $\alpha$  transforma la testosterona, que es el principal andrógeno circulante, en dihidrotestosterona en la próstata.

La porción periuretral de la glándula aumenta de tamaño durante la pubertad y después de los 55 años, por la proliferación de células no cancerosas en la zona de transición de la próstata que rodea a la uretra. Muchas de las neoplasias malignas aparecen en la zona periférica y cualquier neoplasia en tal sitio se puede palpar durante el tacto rectal (DRE, *digital rectal examination*).

### CÁNCER DE PRÓSTATA

En 2010 en Estados Unidos se diagnosticaron unos 217 730 casos de cáncer de próstata, y por esa neoplasia fallecieron 32 050 varones. El número absoluto de fallecimientos por esa causa ha disminuido en los últimos cinco años, situación que algunos expertos han atribuido al empleo generalizado de estrategias de detección basadas en el antígeno prostático específico. Sin embargo, no está claro el beneficio que tiene la detección sobre la supervivencia. La paradoja del tratamiento es que, si bien en uno de cada seis varones se terminará diagnosticando la enfermedad, y la enfermedad se mantiene como la segunda causa de muerte por cáncer en varones, sólo uno de cada 30 pacientes con cáncer prostático morirá por esta enfermedad.

### EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios epidemiológicos indican que el riesgo de diagnosticar cáncer de próstata a un varón aumenta un factor de dos tantos si un pariente de primer grado lo tuvo, y cuatro tantos si hubo dos parientes o más afectados. Las estimaciones actuales son que 40% de las neoplasias malignas de próstata de comienzo temprano y 5 a 10% de todas las neoplasias de este tipo son hereditarias. El cáncer de próstata afecta en forma distinta a los grupos étnicos. Luego de hacer los ajustes de edad, en comparación con los varones blancos, los de raza negra tienen mayor número de neoplasias prostáticas intraepiteliales (PIN, *prostatic intraepithelial neoplasia*) multifocales y muy inestables, que son precursoras de cáncer y tumores más grandes, tal vez por las concentraciones más altas de testosterona que se observan en los varones de esta raza. También se ha dicho que explican las variaciones en la incidencia factores como las variantes polimórficas del gen del receptor de andrógeno, el gen del citocromo P450 C17 y un gen de la reductasa 5 $\alpha$  de esteroide tipo II (SRD5A2, *steroid 5 $\alpha$  reductase type II*).

La prevalencia de neoplasias malignas detectadas en necropsia es semejante en todo el mundo, en tanto la incidencia de la enfermedad clínica varía. Por tal motivo, es posible que los factores ambientales intervengan en la patogenia. Se piensa que el riesgo aumenta con el consumo abundante de grasas en la alimentación, como el ácido linoleico  $\alpha$  o los hidrocarburos aromáticos policíclicos que se forman al cocerse las carnes rojas. En forma similar a lo que ocurre con el cáncer de mama en las asiá-

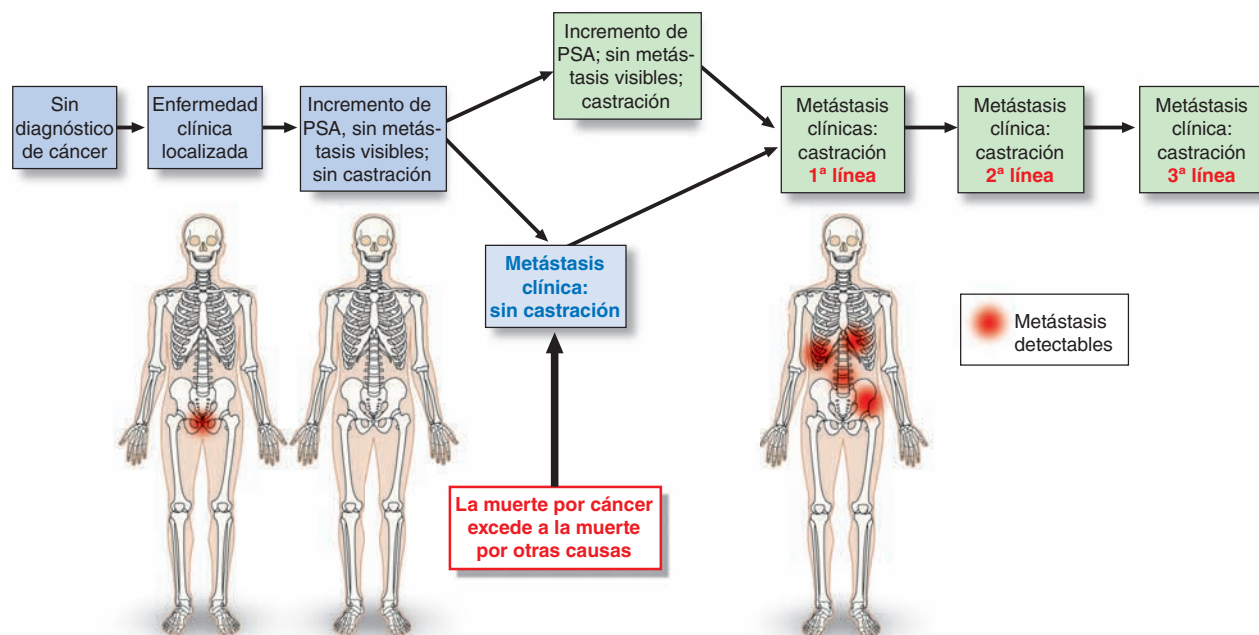


Figura 95-1 Estados clínicos del cáncer prostático. PSA, antígeno prostático específico.



ticas, el riesgo de cáncer de próstata en los asiáticos aumenta cuando cambian su sitio de residencia a países industrializados. Entre los factores protectores están el consumo de la genisteína, un isoflavonoide (inhibidor de la acción de la reductasa 5 $\alpha$ ) que se encuentra en legumbres, el consumo de verduras crucíferas que contienen el sulforafano de isotiocianato, retinoides como el licopeno (en los tomates) e inhibidores de la síntesis de colesterol (como los estatínicos). La aparición y la evolución del cáncer de próstata es un proceso de múltiples fases. Un cambio incipiente sería la hipermetilación del gen promotor GSTP1, que hace que dicho gen pierda su función de desintoxicación de carcinógenos. El hallazgo de que muchas neoplasias malignas prostáticas surgen en un sitio adyacente a una lesión llamada atrofia inflamatoria proliferativa (PIA, *proliferative inflammatory atrophy*) sugiere que la inflamación tiene una función importante.

## ■ DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO SEGÚN EL ESTADIO CLÍNICO

El proceso completo del cáncer de próstata, que va desde la aparición de una lesión preneoplásica e invasora en la próstata hasta las lesiones metastásicas que originan síntomas y al final la muerte, puede durar decenios. Para facilitar el tratamiento de la enfermedad, los distintos riesgos se consideran en el contexto de varios estadios clínicos (fig. 95-1). Dichos estados o estadios se han definido en la práctica con base en si se ha confirmado el diagnóstico de la neoplasia, o no, y para los casos diagnosticados, si se detectan o no metástasis en los estudios de imágenes, y el nivel cuantificable de testosterona en la sangre. Con esta estrategia, el varón se sitúa en un solo estadio y en él permanece hasta que evoluciona. En cada valoración, la decisión del médico de emprender tratamiento y la forma específica de él se basan en el peligro que impone el cáncer, en relación con las causas competitivas de mortalidad que pudieran estar presentes en ese individuo particular. En resumen, cuanto más avanzada está la enfermedad, mayor será la necesidad de tratamiento.

En casos de varones en los que no se ha establecido el diagnóstico de cáncer, la decisión de emprender estudios para detectarlo se basa en la probabilidad de que pudiera estar presente un cáncer de importancia clínica. Para los que sí tienen el diagnóstico de cáncer de próstata, el modelo de estadio clínico tiene en cuenta la probabilidad de desarrollar síntomas o fallecer por la enfermedad. Sobre tal base, el varón con cáncer localizado de la próstata, después de que se le extirpó la neoplasia en su totalidad por medio de cirugía, permanece en el estadio de enfermedad localizada, en la medida en que no se detecte el antígeno prostático específico. El tiempo que permanece dentro de un estadio se convierte en una medida de la eficacia de una intervención, aunque el efecto quizá no pueda valorarse durante años. Dado que muchos varones con cáncer activo no están en peligro de presentar metástasis, síntomas o morir, el modelo de estadios permite una diferenciación entre la *curación*, que es la eliminación de todas las células cancerosas, que es el objetivo terapéutico primario cuando se trata la mayor parte de las neoplasias, y el *control del cáncer*, donde se ha modificado el ritmo de evolución de la enfermedad y se han controlado los síntomas hasta que la persona fallece de otras causas. Las dos situaciones (curación y control) pueden ser equivalentes en términos terapéuticos, en lo que se refiere al paciente, si él no ha tenido los síntomas de la enfermedad ni ha sido sometido al tratamiento necesario para controlarla. Aun cuando se corrobora la recidiva, no siempre se necesita un tratamiento inmediato; más bien, en el momento del diagnóstico, la necesidad de intervenir se basará en la manera como se conduzca la enfermedad en cada individuo, siempre en relación con el cociente de riesgos y beneficios del tratamiento que se contemple.

## ■ SIN DIAGNÓSTICO DE CÁNCER

### Prevención

De acuerdo con los resultados de varios estudios grandes, doble ciego, con asignación al azar de quimioprevención, se estableció que los inhibidores de la reductasa 5 $\alpha$  (5ARI, *5 $\alpha$ -reductase inhibitors*) son el tratamiento principal para disminuir el riesgo futuro de diagnóstico de cáncer. El *Prostate Cancer Prevention Trial* (PCPT), en el que varones mayores de 55 años de edad recibieron el 5ARI finasterida, inhibidor de la isoforma tipo 1 de la enzima, o placebo, mostró una reducción de 25% (intervalo de confianza de 95% de 19-31%) en la prevalencia por periodo de cáncer prostático en todos los grupos de edad en favor de la finasterida (18.4%) sobre el placebo (24.4%). En el estudio REDUCE (*Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events Trial*), se observó una reducción similar de 23% en la preva-

lencia durante el periodo de cuatro años en favor de la dutasterida ( $p = 0.001$ ). Este fármaco inhibe las isoformas tipos 1 y 2 del 5ARI. Estos resultados difieren del estudio SELECT (*Selenium and Vitamine E Cancer Prevention Trial*) que incluyó varones de raza negra  $\geq 50$  y  $\geq 55$  años de edad; no mostró diferencia en la incidencia de cáncer entre los pacientes que recibieron vitamina E (4.6%) o selenio (4.9%) solos o combinados (4.6%) en relación con placebo (4.4%). Tampoco se observó ningún beneficio con la vitamina E, la vitamina C y el selenio en el *Physicians Health Study II*.

### Exploración física

La necesidad de confirmar el diagnóstico de cáncer de próstata se basa en síntomas, anomalías en el tacto rectal o aumento del nivel sérico de antígeno prostático específico (PSA). El interrogatorio urológico debe centrarse en detectar síntomas de obstrucción del orificio de salida (cuello vesical), continencia, potencia o cambios en el perfil eyaculatorio.

En el tacto rectal, el explorador busca identificar el tamaño, la consistencia y las anomalías del interior y el exterior de la glándula. Muchas neoplasias aparecen en la zona periférica de la misma y se pueden palpar durante el tacto rectal. Los carcinomas son normalmente duros, nodulares e irregulares, en tanto que la hipertrofia prostática benigna (BPH, *benign prostatic hypertrophy*), los cálculos y los tumores benignos pueden originar induración. En general, de 20 a 25% de los varones con anomalías en el tacto rectal tiene cáncer.

### Antígeno prostático específico

El antígeno prostático específico (PSA) (peptidasa 3 relacionada con calicreína; *KLK3*) es una serina proteasa relacionada con la calicreína que ocasiona licuefacción del coágulo seminal. Se produce en las células epiteliales malignas y no malignas, por lo que es específico de la próstata, no del cáncer prostático, y las concentraciones séricas también pueden incrementarse en caso de prostatitis e hiperplasia prostática benigna. Las concentraciones séricas no se modifican por el tacto rectal, pero una biopsia prostática puede incrementar la cifra de PSA hasta 10 veces durante ocho a 10 semanas. El PSA que circula en la sangre es inactivo y la mayor parte se encuentra en un complejo con el inhibidor de proteasa antiqumiotripsina- $\alpha_1$  *SERPINA3* y en forma de PSA libre. La formación de complejos entre PSA, macroglobulina  $\alpha_2$  u otros inhibidores de la proteasa es menos significativa. El PSA libre se elimina pronto de la sangre por filtración glomerular; su semivida calculada es de 12 a 18 h. La eliminación del PSA unido con antiqumiotripsina  $\alpha_1$  es lenta (semivida calculada de una a dos semanas), ya que es demasiado grande para eliminarse por vía renal. Las concentraciones deben ser indetectables después de unas seis semanas, si se extirpó la próstata. Puede usarse la tinción inmunohistoquímica para PSA a fin de establecer el diagnóstico de cáncer prostático.

La prueba de PSA fue aprobada por la FDA en 1994 para la detección temprana del cáncer prostático y el uso difundido de la prueba ha sido muy importante en la proporción de pacientes con diagnóstico de cáncer en etapa temprana: más del 70 al 80% de las neoplasias malignas recién diagnosticadas está confinada a la glándula. La concentración sanguínea del PSA guarda una relación notoria con el riesgo y el desenlace del cáncer prostático. Una sola medición de PSA a los 60 años de edad se relaciona (área bajo la curva de 0.90) con el riesgo de morir por cáncer prostático. La mayoría (90%) de los decesos por esta enfermedad ocurre en los varones con cifras de PSA en el cuartil superior ( $>2$  ng/ml), aunque sólo una minoría de los pacientes con PSA  $>2$  ng/ml padecerá cáncer prostático letal. A pesar de esto y de las disminuciones de la tasa de mortalidad informadas por grandes estudios de detección de cáncer prostático con asignación al azar, todavía existe controversia sobre el uso habitual de esta prueba. La *American Cancer Society* recomienda que cada año, el médico plantee a varones mayores de 50 años con una supervivencia anticipada mayor de 10 años la medición de PSA y la práctica de DRE y abarque a pacientes inclusive de 76 años. En el caso de estadounidenses de raza negra y varones con el antecedente familiar de cáncer de próstata, se recomienda comenzar los estudios de detección desde los 45 años. Las recomendaciones de la *American Urologic Association* son similares, en el supuesto de que no se hayan definido los riesgos y los beneficios de la práctica de ambos métodos. El *American College of Physicians* recomienda que los médicos “describan los beneficios potenciales y los daños conocidos de la detección” e “individualicen la decisión de realizar la detección”. Los lineamientos de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) son semejantes a los de la ACS, con la condición de que los

“médicos y posibles participantes analicen en forma minuciosa los pros y contras de la detección”. La NCCN también recomienda que los pacientes que decidan participar conozcan la cifra inicial de PSA y se realicen un tacto rectal, y que usen la cifra para estratificar el riesgo futuro. Los valores de PSA pueden fluctuar sin causa manifiesta; por eso, es importante confirmar una cifra anormal aislada antes de seguir con más estudios.

Los criterios respecto del PSA utilizados para recomendar la biopsia diagnóstica de la próstata han evolucionado con el tiempo. Sin embargo, con base en el umbral generalizado de PSA  $\geq 4$  ng/ml para realizar la biopsia prostática, la mayoría de los varones con incremento del PSA no tiene evidencia histológica de cáncer prostático en la biopsia y, a menudo, muchos sujetos con concentraciones de PSA menores de este límite tienen células cancerosas prostáticas. El objetivo es mejorar la sensibilidad de la prueba para varones más jóvenes con más probabilidad de morir de la enfermedad y disminuir la frecuencia de detección de cánceres de escasa malignidad en ancianos que muy probablemente fallecerán por otras causas. Antes, el umbral para realizar una biopsia era 4.0 ng/ml, que se redujo a 3.0 mg/ml o 2.6 ng/ml para varones <60 años en muchos grupos con base en el hallazgo de que casi la mitad de los pacientes con estas cifras de PSA llegaba a 4 ng/ml en un periodo relativamente corto (cuatro años) y que una vez diagnosticados, casi un tercio de los tumores se había extendido fuera de la glándula.

La mayor parte del PSA se encuentra en complejos con antitripsina- $\alpha_1$  (ACT); sólo un pequeño porcentaje está libre y es menor en los varones con cáncer. La medición del PSA libre y en complejos se usa cuando la concentración total está entre 4 y 10 ng/ml para decidir si es necesaria la biopsia. El riesgo de cáncer es menor de 10% si el PSA libre es >25%, pero llega al 56% si el PSA libre es <10%. La medición de la densidad de PSA (PSAD) se creó para corregir la aportación de la hipertrofia prostática benigna a la concentración total de PSA. Para calcular la densidad del antígeno se dividió el PSA sérico entre el peso de la próstata calculado con ecografía transrectal (TRUS, *transrectal ultrasound*). Las cifras <0.10 ng/ml/cm<sup>3</sup> son compatibles con BPH, en tanto que las que son >0.15 ng/ml/cm<sup>3</sup> sugieren cáncer. La *velocidad de PSA* es la rapidez de cambio de los niveles del antígeno con el transcurso del tiempo, y se expresa muy a menudo como el tiempo de duplicación del antígeno. Es de particular utilidad para varones con valores en apariencia normales pero que van en aumento. En el caso de varones con PSA mayor de 4 ng/ml, la velocidad de aumento > 0.75 ng/ml al año sugiere la presencia de cáncer, en tanto que para varones con niveles menores las velocidades >0.5 ng/ml al año, sí deben ser tomadas como fundamento para recomendar la práctica de biopsia. Por ejemplo, el incremento de 2.5 a 3.2 ng/ml en un lapso de 12 meses justificaría realizar nuevos estudios.

Las estrategias de detección basadas en el antígeno prostático específico han modificado el espectro clínico de la enfermedad. En la actualidad, 95 a 99% de los cánceres recién diagnosticados están clínicamente circunscritos; 40% no son palpables, y 70% de ellos están limitados a la próstata desde el punto de vista histopatológico. Sin embargo, los beneficios de la detección de PSA aún son motivo de controversia por la detección excesiva de cánceres con bajo potencial maligno que podría dar lugar a tratamiento exagerado y morbilidad innecesaria. Al respecto, el estudio *U.S. Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening* no observó algún beneficio en la mortalidad con los estudios de detección en los que se combina PSA y tacto rectal en 76 693 varones distribuidos al azar (exploración anual o atención estándar), luego de una mediana de seguimiento de 11 años. No obstante, el estudio PLCO tiene limitaciones importantes: 1) muchos participantes ya se habían sometido a detección del PSA antes del estudio; 2) la contaminación por la prueba de PSA entre los controles aumentó de 40% en el año uno a 52% en el año seis, y 3) el cumplimiento con la biopsia fue bajo. Estos factores podrían dificultar la interpretación. Un análisis por subgrupo de este estudio mostró una reducción de la mortalidad por cáncer entre los varones que se sometieron a la detección con poca o ninguna morbilidad asociada. El *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)* vigiló a 182 000 varones durante una mediana de nueve años; los sujetos se distribuyeron al azar entre la detección de PSA cada cuatro años o un grupo sin detección periódica de PSA. En este estudio, la detección de PSA sin tacto rectal correspondió a una reducción relativa de 20% en la tasa de mortalidad por cáncer prostático. Un informe del subgrupo sueco de este estudio basado en 14 años de seguimiento sugirió que la detección de PSA podría reducir la mortalidad específica por cáncer casi a la mitad con menos diagnósticos

y tratamientos excesivos que lo señalado en el Estudio Europeo completo. Se siguió recomendando a los sujetos que la decisión de someterse a las pruebas (o no hacerlo) debía ser informada e individualizada.

En la **figura 95-2** se incluye un algoritmo diagnóstico basado en los hallazgos de DRE y PSA. En términos generales, se recomienda practicar biopsia si los resultados de cualquiera de los dos parámetros son anormales. Se sabe que 25% de varones con PSA mayor de 4 ng/ml y DRE anormal tiene cáncer, al igual que 17% de varones con PSA de 2.5 a 4.0 ng/ml y DRE normal.

### Biopsia de próstata

El diagnóstico de cáncer se confirma mediante una biopsia con aguja guiada por TRUS (ecografía transrectal). La observación directa, por ecografía o resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*), asegura que se extraigan muestras de todas las zonas de la glándula. Es conveniente obtener un mínimo de seis punciones de biopsia con aguja gruesa separadas, tres de la derecha y tres de la izquierda, y también otra más de la zona transicional si procede clínicamente. Los esquemas contemporáneos recomiendan extender el patrón a 12 o 14 punciones de biopsia con aguja gruesa que comprenden las seis muestras mencionadas antes más seis biopsias de la zona periférica lateral, además de la muestra de algún nódulo palpable dirigido por la lesión o una imagen sospechosa en la ecografía o la resonancia magnética. Los sujetos con prostatitis deben ser sometidos a un ciclo de antibioticoterapia antes de la biopsia. En caso de que surjan anomalías en PSA pero la biopsia sea negativa, se recomienda repetirla.

Cada punción de biopsia se explora en busca de cáncer y se cuantifica la cantidad de tejido neoplásico a partir de la longitud del tumor dentro del fragmento cilíndrico y el porcentaje afectado del mismo.

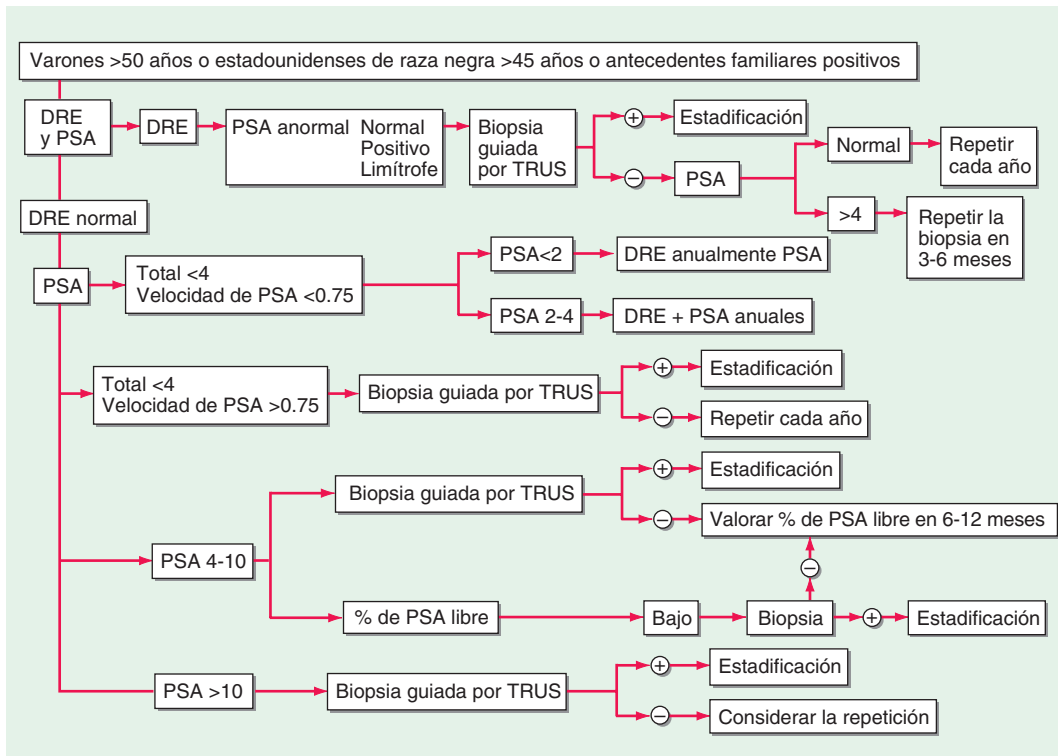
### Histopatología

Recibe el nombre de *neoplasia intraepitelial prostática* la proliferación no invasora de células epiteliales en el interior de los conductillos. Dicha forma de neoplasia (PIN) es precursora del cáncer, pero no todas terminan por transformarse en neoplasias malignas invasoras. De las neoplasias identificadas, más del 95% son adenocarcinomas, el resto se compone de tumores epidermoides y de células transicionales o, en raras ocasiones, de carcinosarcomas. Muy pocas veces llegan a la próstata metástasis de otros sitios, pero en algunos casos la invaden por extensión directa las neoplasias de células transicionales de la vejiga o del colon. Cuando se diagnostica cáncer de próstata, se asigna un índice de su malignidad histológica por medio del *sistema de gradación de Gleason*, en que las características histológicas glandulares dominantes y secundarias se cuantifican desde uno (diferenciados) hasta cinco (indiferenciados) y se suman hasta una puntuación total de dos a 10 para cada tumor. La zona más indiferenciada de la neoplasia (área con la estadificación histológica más alta) es la que determina el comportamiento biológico. También se identifican y registran la presencia o ausencia de invasión perineural y propagación extracapsular.

### Estadificación del cáncer de próstata

En el sistema de estadificación TNM (tumor, ganglios [*nodes*], metástasis) existen categorías para las neoplasias malignas que son palpables en el tacto rectal, para los identificados sólo por antígeno prostático específico anormal (T1c), para los palpables pero clínicamente circunscritos a la glándula (T2), y para los que ya se han extendido fuera de la próstata (T3 y T4) (**cuadro 95-1, fig. 95-3**). La valoración de la extensión o magnitud de la enfermedad con base sólo en los datos del tacto rectal no es exacta respecto de la afectación del interior de la glándula, la presencia o ausencia de invasión capsular, el daño de las vesículas seminales y la extensión de la enfermedad a ganglios linfáticos. Dado que el tacto rectal no es suficiente para establecer la estadificación, el sistema de valoración se modificó para incluir los resultados de los estudios de imágenes. Por desgracia, ningún estudio por sí solo ha podido indicar con precisión el estadio o la presencia de enfermedad circunscrita a la próstata, el daño de vesículas seminales o la propagación a ganglios linfáticos.

La TRUS es el estudio de imágenes más utilizado para valorar el tumor primario, pero se ha preferido utilizarlo para orientar en la toma de material prostático para las biopsias y no para estadificación. Ningún dato obtenido por TRUS indica con certeza indefectible la presencia de cáncer. La tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) no posee sensibilidad ni especificidad para detectar la extensión extrapro-



**Figura 95-2** Algoritmo para la valoración diagnóstica de varones con base en el tacto rectal (DRE) y la concentración de antígeno prostático específico (PSA); TRUS, ecografía transrectal.

tática y es inferior a la MRI en cuanto a visualización de ganglios linfáticos. En términos generales, la MRI realizada con espiral endorrectal es mejor que la CT para detectar cáncer en la próstata y evaluar la magnitud de la enfermedad local. Las imágenes ponderadas en T1 generan una elevada señal en la grasa periprostática, el plexo venoso alrededor de la próstata, los tejidos perivesiculares, ganglios linfáticos y médula ósea. Las imágenes ponderadas en T2 demuestran la arquitectura interna de la próstata y las vesículas seminales. Muchas neoplasias malignas generan una señal poco intensa en tanto la zona periférica normal tiene una señal intensa, si bien dicha técnica no posee sensibilidad ni especificidad. La MRI es también útil para planificar la cirugía y la radioterapia.

Las gammagrafías de hueso con radionúclidos permiten valorar la propagación a zonas óseas. El método es sensible, pero sus resultados son relativamente inespecíficos porque las zonas de mayor captación del núclido no siempre denotan la presencia de metástasis. También se observa captación anormal en fracturas cicatrizadas, artritis, enfermedad de Paget y otros trastornos. Las gammagrafías realmente positivas de hueso son excepcionales si el nivel de PSA es <8 ng/ml y poco comunes si el nivel de dicho antígeno es <10 ng/ml, salvo que el tumor sea de alta malignidad.

## TRATAMIENTO Cáncer de próstata

**ENFERMEDAD CLÍNICAMENTE LOCALIZADA** Las neoplasias malignas localizadas de próstata son aquellas cuyas características no son metastásicas después de practicar estudios de estadificación. Los pacientes con enfermedad localizada se tratan con prostatectomía radical, radioterapia o vigilancia activa. Para elegir el tratamiento es preciso considerar varios factores: presencia de síntomas; la probabilidad de que el tumor no tratado afecte la calidad o la duración de la supervivencia y, por tanto, amerite tratamiento, y la probabilidad de que el tumor pueda curarse con una sola modalidad terapéutica dirigida a la próstata o se necesiten medidas locales y sistémicas para lograr la curación. Como se considera que la mayor parte de los tumores detectados tiene importancia clínica, casi todos los individuos se someten a tratamiento.

Los datos bibliográficos no aportan evidencia clara de la superioridad de algún tratamiento sobre otro. Son pocas las comparaciones de los resultados de las diversas formas de tratamiento por la falta de estudios prospectivos, sesgos en la referencia, la experiencia de los

equipos médicos y las diferencias en los criterios de valoración y en la definición de lo que significa control del cáncer. A menudo, se utiliza la supervivencia sin recidiva respecto a PSA, porque su efecto en la progresión de metástasis o en la supervivencia quizá se identifique sólo después de varios años. Luego de cirugía radical para eliminar todo el tejido prostático no debe detectarse en la sangre PSA en término de cuatro semanas, ante el hecho de que la semivida del antígeno en la sangre es de tres días. Si persiste PSA detectable se considera que existe enfermedad persistente. Por el contrario, después de radioterapia sigue detectándose PSA, porque los elementos no malignos residuales de la glándula siguen produciéndolo, incluso si se han eliminado todas las células cancerosas. En forma similar, el control del cáncer ha sido un parámetro poco definido en el caso del paciente que ha sido sometido a vigilancia activa, porque en ausencia de tratamiento continuarán en aumento los niveles del antígeno. Otros criterios de valoración son el lapso que media hasta la progresión objetiva (local o generalizada) y la supervivencia global y oncoespecífica; sin embargo, a veces se necesita el transcurso de años para medir dichos criterios de valoración.

Cuanto más avanzada sea la enfermedad, menor será la probabilidad de que se logre el control local y mayor la de que haya una recidiva generalizada. De mayor importancia es que dentro de las categorías de enfermedad T1, T2 y T3 hay neoplasias con pronósticos muy diversos. Algunos tumores T3 son curables con medidas orientadas sólo a la próstata, y algunas lesiones T1 muestran una enorme probabilidad de recidiva generalizada que obliga a integrar los tratamientos local y generalizado para obtener la curación. En el caso de tumores T1c en particular, no basta la estadificación sola para anticipar el desenlace y escoger el tratamiento; deben tomarse en consideración otros factores.

A fin de valorar mejor el riesgo y orientar la selección del tratamiento, muchos grupos crearon modelos pronósticos o nomogramas que incluyen una combinación de la etapa T inicial, la calificación de Gleason y el PSA inicial. Algunos emplean límites distintos (PSA <10 o ≥10 ng/ml; calificación de Gleason ≤6, 7 o ≥8); otros utilizan nomogramas que incluyen el PSA y la calificación de Gleason como variables continuas. Se han publicado más de 100 nomogramas para predecir la probabilidad de un cáncer con importancia clínica, la extensión de la enfermedad (confinado al órgano o no, con ganglios positivos o sin ellos), o la probabilidad de que el tratamiento tenga éxito con modalidades locales específicas basadas



**CUADRO 95-1** Clasificación TNM**Sistema de estadificación TNM para cáncer prostático<sup>a</sup>**

Tx	No puede valorarse el tumor primario
T0	Sin evidencia de tumor primario
<b>Enfermedad localizada</b>	
T1	Tumor subclínico, no es palpable ni visible en imágenes
T1a	Tumor como hallazgo histopatológico incidental en $\leq 5\%$ del tejido extirpado; no palpable
T1b	Tumor como hallazgo histopatológico incidental en $>5\%$ del tejido extirpado
T1c	Tumor identificado en biopsia con aguja (p. ej., por incremento de PSA)
T2	Tumor confinado a la próstata <sup>b</sup>
T2a	El tumor afecta la mitad de un lóbulo o menos
T2b	El tumor afecta más de la mitad de un lóbulo, no los dos
T2c	El tumor afecta ambos lóbulos
<b>Extensión local</b>	
T3	El tumor se extiende a través de la cápsula prostática <sup>c</sup>
T3a	Extensión extracapsular (unilateral o bilateral)
T3b	El tumor invade la(s) vesícula(s) seminal(es)
T4	El tumor se fija o invade estructuras adyacentes distintas a las vesículas seminales, como el esfínter externo, recto, vejiga, músculos elevadores y/o pared pélvica
<b>Enfermedad metastásica</b>	
N1	Ganglios linfáticos regionales positivos
M1	Metástasis distantes

<sup>a</sup> Revisada de SB Edge et al. (eds.): *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York, Springer, 2010.

<sup>b</sup> El tumor que se encuentra en uno o ambos lóbulos mediante biopsia con aguja, pero no es palpable ni su identificación es confiable en las imágenes, se clasifica como T1c.

<sup>c</sup> La invasión al vértice prostático o hasta (pero no más allá) la cápsula prostática no se clasifica como T3, sino como T2.

**Abreviatura:** PSA, antígeno prostático específico.

en las variables previas al tratamiento. Hay mucha controversia sobre lo que constituye “alto riesgo” con base en la probabilidad prevista de éxito o fracaso. En estas situaciones, los nomogramas y los modelos de predicción sólo llegan hasta ahí. No hay acuerdo sobre exactamente cuál probabilidad de éxito o fracaso haría que el médico recomendará, y el paciente busque, otras estrategias. Por ejemplo, podría ser adecuado recomendar la cirugía radical para un paciente más joven con baja probabilidad de curación. Los nomogramas están en un proceso constante de perfeccionamiento para incorporar otros parámetros clínicos, determinantes biológicos y el año de tratamiento, que también podrían influir en el resultado, lo que hace que las decisiones terapéuticas sean un proceso dinámico.

La frecuencia de reacciones adversas con diversas modalidades terapéuticas varía con cada una y la experiencia del personal terapéutico. Por ejemplo, después de prostatectomía radical los índices de incontinencia varían de 2 a 47%, y los de impotencia, de 25 a 89%. Parte de la variabilidad depende de cómo se define la complicación y

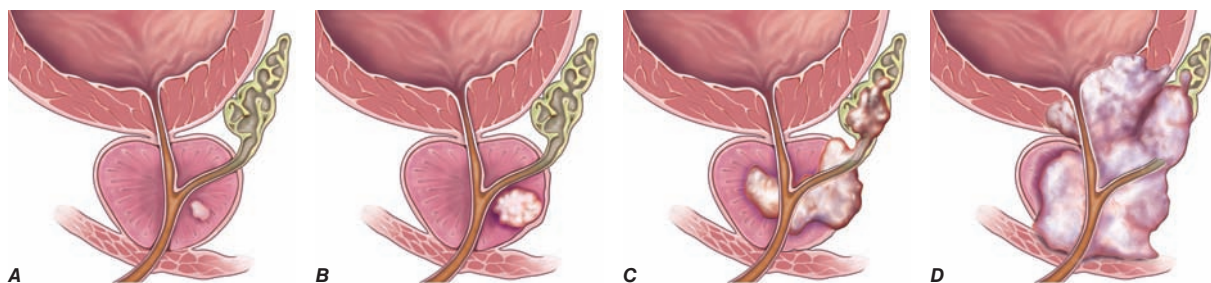
de si es el paciente o el médico quien notifica el hecho. La fecha de valoración también es importante. Después de la cirugía la impotencia es inmediata, pero con el tiempo puede revertirse, en tanto que con la radioterapia tal problema no es inmediato, pero puede surgir con el paso del tiempo. De mayor preocupación para los varones son los efectos en la continencia, la potencia sexual y la función intestinal.

**Prostatectomía radical** Con la técnica radical se busca: extirpar el cáncer en su totalidad, dejando un margen limpio; no perder la continencia, gracias a la conservación del esfínter externo, y conservar la potencia sexual al dejar indemnes los nervios del sistema autónomo en el paquete neurovascular. Se recomienda el procedimiento para pacientes con una esperanza de vida de 10 años o más, y se realiza por vía retropúbica o perineal, o por laparoscopia de penetración mínima con asistencia robótica o manual. Los resultados pueden predecirse vía nomogramas posoperatorios en los que se tienen en cuenta factores previos a la operación más los hallazgos patológicos de la intervención quirúrgica; por lo general, una falla del PSA se define como un valor  $>0.2$  o  $0.4$  ng/ml. No existen criterios específicos que guíen la elección de una estrategia u otra. Las técnicas de penetración mínima ofrecen la ventaja de una estancia más corta en el hospital y recuperación más rápida, a cambio de mayores índices de incontinencia y disfunción eréctil. Las tasas de control del cáncer son semejantes.

También se ha explorado el tratamiento hormonal neoadyuvante en un intento por mejorar los resultados de la operación en pacientes con alto riesgo conforme a varias definiciones. Los resultados de diversos estudios que analizaron tres u ocho meses de privación androgénica antes de la intervención quirúrgica mostraron que las concentraciones séricas de PSA disminuían en 96%, el volumen prostático se reducía en 34% y las tasas de positividad marginal disminuían de 41 a 17%. Por desgracia, las hormonas no mejoraron la supervivencia sin recaída del PSA. Por tanto, no se recomienda el tratamiento hormonal neoadyuvante.

Los factores que se asocian a incontinencia son edad avanzada y longitud uretral, la cual influye en la posibilidad de conservar la uretra más allá del vértice y el esfínter distal. Otros factores son la técnica quirúrgica específica, abierta, laparoscópica o robótica, así como la habilidad y experiencia del cirujano. En una serie de pacientes tratados en un centro académico, 6% de los sujetos tuvo incontinencia urinaria de esfuerzo (SUI, *stress urinary incontinence*) leve (necesidad de 1 apósito al día), 2% tenía SUI moderada ( $>1$  apósito/día) y 0.3% tenía SUI grave (necesidad de esfínter urinario artificial). Luego de un año, 92% tenía continencia completa. Por el contrario, los resultados de una población de Medicare tratada en múltiples centros mostró que tres, 12 y 24 meses después de la operación, 58, 35 y 42%, respectivamente, usaba apósitos en la ropa interior, y 21, 11 y 15% refería fuga “abundante” de orina.

La recuperación de la función eréctil guarda relación con una menor edad, la calidad de las erecciones antes de la operación y que no haya daño en los paquetes neurovasculares. En general, la función eréctil empieza a recuperarse luego de una mediana de cuatro a seis meses, si se conservan ambos paquetes neurovasculares. La potencia se reduce a la mitad si se sacrifica por lo menos un paquete



**Figura 95-3** Estadios T del cáncer prostático. (A) T1, tumor subclínico, no es palpable ni visible en imágenes; (B) T2, tumor confinado dentro de la próstata; (C) T3, el tumor se extiende a través de la cápsula prostática y puede invadir las vesículas seminales; (D) T4, tumor fijo a las estructuras adyacentes o que las invade. El 80% de los pacientes se presenta con enfermedad local (T1 y T2), la cual se relaciona con una tasa de supervivencia a cinco años de 100%. Otro 12% se presenta con

enfermedad regional (T3 y T4 sin metástasis), que también se asocia a una supervivencia de 100% a los cinco años. El 4% de los pacientes se presenta con enfermedad distante (T4 con metástasis), que se relaciona con supervivencia del 30% a cinco años. (Al 3% de los pacientes no se le asigna un estadio.) (Datos de AJCC, <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>. Figura © Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Medical Graphics; usada con autorización.)

te nervioso. En casos en los que el control del cáncer necesita la extirpación de ambos paquetes nerviosos, los injertos de nervio sural carecen de utilidad. En general, con la disponibilidad de fármacos como el sildenafil, los insertos intrauretrales de alprostadiol y las inyecciones intracavernosas de vasodilatadores, muchos pacientes recuperan una función sexual satisfactoria.

**Radioterapia** La radioterapia se aplica por medio de un haz externo, por la implantación de elementos radiactivos (semillas) en la glándula o por una combinación de estas técnicas.

**Radioterapia con haz externo** Las técnicas contemporáneas que utilizan haz externo requieren el uso de tratamientos compatibles tridimensionales con radioterapia modulada por intensidad (IMRT, *intensity-modulated radiation therapy*) para llevar al máximo la dosis aplicada a la próstata y al mínimo la exposición de estructuras normales vecinas. La IMRT permite establecer la dosis y suministrar dosis más altas a la próstata, con menor exposición del tejido normal que con el tratamiento conformal tridimensional solo. Los progresos anteriores han permitido la administración inocua de más de 80 Gy, índices mayores de control local y menos efectos secundarios.

El control de cáncer después de radioterapia ha sido definido con base en varios criterios, que incluyen una disminución del nivel de PSA a  $<0.5$  o  $1$  ng/ml; cifras de PSA “que no aumenten” y una biopsia negativa de próstata dos años después de concluir el tratamiento. La definición estándar actual de fracaso bioquímico (definición de Phoenix) es un incremento  $\geq 2$  ng/ml del PSA por encima del PSA más bajo alcanzado. La fecha del fracaso es “al momento” y no es retroactiva.

La dosis de radiación es importante; se recomienda un mínimo de 75.6 a 79 u 80 Gy. En un estudio representativo se alcanzó un nadir de PSA  $<1.0$  ng/ml en 90% de los pacientes que recibieron 75.6 u 81.0 Gy frente a 76 y 56% de los que recibieron 70.2 y 64.8 Gy; las tasas de biopsia positiva a los 2.5 años fueron de 4% para los tratados con 81 Gy, frente a 27 y 36% para los que recibieron 75.6 o 70.2 Gy.

En forma global, la radioterapia se acompaña de una mayor frecuencia de complicaciones intestinales (en particular diarrea y proctitis) que la cirugía. La frecuencia guarda una relación directa con el volumen de la pared rectal anterior que recibe la dosis completa del tratamiento. En una serie, los efectos tóxicos de grado 3 sobre el recto o las vías urinarias se observaron en 2.1% de los enfermos, con una mediana de dosis de 75.6 Gy. En 1% de los enfermos surgieron estenosis uretrales de grado 3 que obligaron a la dilatación, y todos ellos habían sido sometidos a extirpación transuretral de la próstata (TURP, *transurethral resection of the prostate*). Los datos acumulados indicaron que la frecuencia de efectos tóxicos de grado 3 o 4 fue de 6.9 y 3.5%, respectivamente, en los individuos que recibieron más de 70 Gy. La frecuencia de la disfunción eréctil depende de la buena calidad de las erecciones antes del tratamiento, de la dosis administrada y de la fecha de valoración. La disfunción eréctil luego de la radiación tiene que ver con una interrupción del aporte vascular y no con las fibras nerviosas.

También se ha estudiado el tratamiento hormonal neoadyuvante administrado antes de la radioterapia. Con ambos se busca disminuir el volumen de la próstata y, en consecuencia, aminorar la exposición de tejidos normales a dosis completas de radiación, incrementar los índices de control local y disminuir la cifra de casos de ineficacia generalizada. Las exposiciones breves a hormonas reducen los efectos tóxicos y mejoran los índices de control local, pero se necesita un tratamiento a largo plazo (dos a tres años) para prolongar el tiempo hasta la ineficacia (basada en los niveles de PSA) y la aparición de metástasis. No se ha definido con claridad la trascendencia que ello tiene para la supervivencia. La decisión de tratar los ganglios linfáticos pélvicos depende del riesgo de diseminación ganglionar basado en el nomograma.

**Braquiterapia** La braquiterapia es el implante directo de semillas radiactivas en la próstata. Se basa en el principio de que la emisión de energía de radiación en los tejidos disminuye de manera exponencial en función del cuadrado de la distancia de la fuente emisora (cap. 85). El objetivo es hacer llegar una radiación intensa a la próstata y evitar la exposición de los tejidos vecinos. Con la técnica

corriente actual se logra una distribución de dosis más homogénea al colocar semillas en una plantilla ajustada a cada paciente, con base en los datos de la valoración de CT y ecográfica del tumor y dosimetría optimizada por computadora. Se trata de un procedimiento que se realiza en un día y en el que el implante se realiza por vía transperineal con imágenes de tiempo real.

Los adelantos de las técnicas de braquiterapia han originado menores complicaciones y disminución sustancial de las cifras de ineficacia local. En una serie de 197 enfermos vigilados durante tres años, como mediana, las supervivencias a cinco años actuariales sin recidivas (según el nivel de PSA) de las personas con niveles de PSA antes del tratamiento de 0 a 4, 4 a 10 y  $>10$  ng/ml, fueron de 98, 90 y 89%, respectivamente. En un informe separado de 201 pacientes sometidos a biopsia después del tratamiento se observó que 80% de los tejidos eran negativos (sin células cancerosas), 17% eran indeterminados y 3% positivos (con células neoplásicas). Los resultados no cambiaron con la vigilancia prolongada. Sin embargo, muchos médicos piensan que el implante debería reservarse para aquellos individuos con signos pronósticos satisfactorios o intermedios.

La braquiterapia se tolera de manera satisfactoria, aunque muchos de estos varones muestran polaquiuria y urgencia urinaria que persisten durante meses. En 2 a 4% de los operados se ha observado incontinencia. Se observan tasas más altas de complicaciones en pacientes que se sometieron antes a TURP, mientras que aquéllos con síntomas de obstrucción en la valoración inicial tienen mayor riesgo de retención y síntomas urinarios persistentes. Hay informes de proctitis en  $<2\%$  de los individuos.

**Vigilancia activa** Aunque el cáncer prostático es la neoplasia maligna más frecuente en los varones de Estados Unidos, el diagnóstico se está estableciendo con más oportunidad y con mucha frecuencia los pacientes se encuentran en etapas tempranas de la enfermedad. La vigilancia activa, descrita antes como *espera vigilante* o *tratamiento diferido*, es la política de vigilar la enfermedad a intervalos fijos mediante tacto rectal, medición de PSA y biopsias prostáticas repetidas, según esté indicado, hasta que los cambios histopatológicos o serológicos indicativos de progresión ameriten tratamiento con intención curativa. Esta estrategia surgió de estudios que valoraban sobre todo a ancianos con tumores bien diferenciados que no mostraban progresión con importancia clínica durante periodos prolongados, del reconocimiento de la diferencia entre la incidencia y la mortalidad específica por la enfermedad, de la prevalencia alta de neoplasias malignas en autopsias y de un esfuerzo por reducir el tratamiento excesivo. Un estudio de detección reciente calculó que sería necesario tratar entre 50 y 100 varones con enfermedad de bajo riesgo para prevenir una muerte específica por cáncer prostático.

En contra de la validez de la vigilancia activa están los resultados de un estudio sueco con asignación al azar en que se compararon la prostatectomía radical y la vigilancia activa. Con una mediana de vigilancia de 6.2 años, los varones tratados con cirugía radical mostraron un menor riesgo de morir por cáncer de próstata, en relación con individuos sometidos a vigilancia activa (4.6 vs 8.9%) y un menor riesgo de progresión a metástasis (razón de riesgo, 0.63). La selección de casos es crucial. Un tema de investigación exhaustiva es la búsqueda de parámetros clínicos que predigan la malignidad del cáncer y que sirvan para elegir a los varones con mayor probabilidad de beneficiarse con la vigilancia activa. En un conjunto de prostatectomías, se calculó que 10 a 15% de los sujetos intervenidos tenía enfermedad “insignificante”. Un conjunto de criterios incluye a varones con tumores T1c, calificación de Gleason de 6 o menos en tres o menos muestras de biopsia, cada una de ellas con afectación  $<50\%$  por el tumor y PSAD de 0.15.

Algunos aspectos de interés son la capacidad limitada para predecir los hallazgos patológicos mediante biopsia con aguja, incluso cuando se obtengan múltiples muestras; el carácter multifocal reconocido de la enfermedad, y la posibilidad de perder la oportunidad de curar la enfermedad. Los nomogramas que ayudan a predecir cuáles pacientes pueden tratarse en forma segura con la vigilancia activa siguen en proceso de perfeccionamiento y a medida que mejore su exactitud pronóstica puede esperarse que más pacientes sean elegibles para ella.

**AUMENTO DE LAS CONCENTRACIONES DE PSA** Esta categoría comprende a los pacientes en quienes la única manifestación de la enfermedad es el aumento de los títulos de PSA después de la operación, la radioterapia o ambos métodos. Por definición, no se detectan signos de enfermedad en la gammagrafía. En el caso de estos pacientes, el problema fundamental es saber si el incremento del nivel de PSA se debe a la persistencia de la enfermedad en el sitio primario, a una recidiva generalizada o a ambas situaciones. En teoría, la enfermedad en el sitio primario puede, todavía, curarse con tratamiento local adicional: radiación con haz externo para sujetos a quienes se ha hecho una operación, y prostatectomía para los enfermos que han sido sometidos a radioterapia.

La decisión de recomendar la radioterapia suele basarse en datos clínicos, porque normalmente no aportan información útil los estudios de imagen, como la CT y la gammagrafía ósea. Algunos recomiendan el método Prostascint: captar la emisión de un anticuerpo marcado con radioisótopos contra el antígeno de membrana prostático específico (PSMA, *prostate specific membrane antigen*) expresado intensamente en las células del epitelio prostático, para ayudar a establecer esta distinción. La localización del anticuerpo en el lecho prostático sugiere una recidiva local; si aparece en sitios extrapélvicos es un dato que presagia que la radioterapia será ineficaz. Otros autores recomiendan obtener un fragmento de tejido de la anastomosis uretrovesical para su estudio histopatológico antes de pensar en la radioterapia. Entre los factores que anticipan la respuesta a la radiación como último recurso están la presencia de células cancerosas en el borde de la incisión, una estadificación de Gleason baja, un intervalo largo desde la operación hasta la situación en que persiste el nivel de PSA, un tiempo de duplicación más lento del antígeno y una cifra baja de dicho antígeno (<0.5 a 1.0 ng/ml) en el momento del tratamiento. En general no se recomienda practicar radioterapia si persiste el aumento de los niveles de PSA después de la operación, lo cual suele denotar que la neoplasia se ha propagado afuera de la zona del lecho prostático y que hay poca posibilidad de controlarla con radioterapia. Como ocurre con otros estadios de la enfermedad, también hay nomogramas que predicen la probabilidad de éxito.

En el caso de los varones en que aumenta el nivel de PSA después de la radioterapia, cabe pensar en una prostatectomía de último recurso si la enfermedad era "curable" en el comienzo, si por medio de la biopsia de próstata se ha corroborado la persistencia de la enfermedad y si en los estudios de imagen no se detectan metástasis. Por desgracia, en casi todas las series no está bien definida la selección de casos y es importante la morbilidad. Como se efectúa en la actualidad, casi todos los varones terminan por ser impotentes después de la prostatectomía radical de último recurso, y alrededor del 45% tiene incontinencia urinaria total o de esfuerzo. También se observan hemorragias intensas, contracturas del cuello vesical y lesiones del recto.

En muchos casos, el incremento del nivel de PSA después de la operación o la radioterapia denota enfermedad metastásica subclínica y, en tales casos, la necesidad de tratar depende en parte de la probabilidad calculada de que el paciente muestre manifestaciones de ataque metastásico en la gammagrafía, y del marco cronológico. El hecho de que no siempre era necesaria la terapia inmediata lo demostraron datos de una serie en que los pacientes no recibieron terapia generalizada hasta que se corroboró la presencia de metástasis. En forma global, la mediana del lapso hasta la progresión a las metástasis fue de ocho años, y 63% de los varones con cifras cada vez mayores de PSA no tuvo metástasis a los cinco años de vigilancia. Entre los factores vinculados con la progresión estuvieron la gradación de Gleason, el lapso que medió hasta la recidiva y los tiempos de duplicación de PSA. Para personas con tumores con gradación de Gleason de ocho o más, la probabilidad de progresión hasta la existencia de metástasis fue de 37, 51 y 71% a los tres, cinco y siete años, respectivamente. Si el lapso hasta la recidiva fue menor de dos años y el tiempo de duplicación de PSA fue mayor de 10 meses, la proporción de sujetos con enfermedad metastásica en los mismos intervalos fue de 23, 32 y 53%, en comparación con 47, 69 y 79% si el tiempo de duplicación fue <10 meses. Los tiempos de duplicación de PSA permiten pronosticar el lapso de supervivencia. En una serie, todos los varones que fallecieron por la enfermedad tuvieron tiempo de dupli-

cación de tres meses o menores. Muchos médicos recomiendan emprender tratamiento si el tiempo de duplicación del PSA es de 12 meses o menos. Una dificultad para predecir el riesgo de propagación metastásica, síntomas o muerte por la enfermedad ante el incremento del PSA es que la mayoría de los pacientes recibe alguna forma de tratamiento antes de que aparezcan las metástasis. No obstante, los modelos de predicción continúan en evolución.

**ENFERMEDAD METASTÁSICA: SIN CASTRACIÓN** El estado de *enfermedad metastásica sin castración* comprende a los varones con metástasis visibles en un estudio de imágenes y concentraciones de testosterona no correspondientes a la castración (>150 ng/100 ml). Es posible que el paciente haya sido diagnosticado en fecha reciente o que muestre recidiva de su enfermedad después del tratamiento de la neoplasia circunscrita. Los síntomas de enfermedad metastásica incluyen dolor por propagación a huesos, si bien muchos individuos no tienen síntomas a pesar de la dispersión tumoral extensa. Menos frecuentes son los síntomas que dependen del deterioro de médula ósea (mieloptisis), coagulopatía o compresión de médula espinal.

El tratamiento estándar consiste en agotar o reducir la concentración de andrógenos por medios médicos o quirúrgicos o bloquear la unión del AR con los andrógenos. Los testículos sintetizan más del 90% de las hormonas masculinas, en tanto que menos del 10% se produce en las suprarrenales. La orquiectomía quirúrgica es la técnica de referencia, pero es la que menos aceptan los varones (fig. 95-4).

**Fármacos que reducen las concentraciones de testosterona** Los tratamientos médicos que disminuyen las concentraciones de testosterona incluyen los agonistas/antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*), los inhibidores de la 17,20 liasa, los inhibidores de cyp-17, los estrógenos y los progestágenos. Ya no se utilizan los estrógenos como el dietilestilbestrol, ante el peligro de complicaciones vasculares, como retención de líquidos, flebitis, émbolos y apoplejía. En el comienzo, los análogos de la GnRH (acetatos de leuprolida y goserelina) producen un aumento del nivel de hormona luteinizante y de hormona estimulante de los folículos, seguido de una disminución del número de receptores en la hipófisis, con lo que se logra castración química. Los productos en cuestión fueron aprobados en Estados Unidos con base en comparaciones aleatorizadas que demostraron un perfil de mayor inocuidad (específicamente disminución de los efectos tóxicos cardiovasculares), en comparación con el dietilestilbestrol, con potencia equivalente. El incremento inicial del nivel de testosterona puede originar una exacerbación clínica de la enfermedad. Por tal razón, tales fármacos están contraindicados en varones con síntomas obstructivos notables, dolor de origen canceroso y daño de médula espinal. Los antagonistas de la GnRH, como el degarelix, producen concentraciones de testosterona equivalentes a la castración en 48 h sin el incremento inicial de la testosterona sérica.

Los fármacos que reducen la testosterona se asocian a un síndrome por agotamiento de andrógenos que consiste en bochornos, debilidad, fatiga, impotencia, sarcopenia, anemia, cambios en la personalidad y depresión. También puede haber cambios en los lípidos, obesidad, resistencia a la insulina, además de incremento del riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular. Asimismo, es posible que se reduzca la densidad mineral ósea, lo cual se agrava con el tiempo e incrementa el riesgo de fracturas clínicas. Ésta es una preocupación muy importante en el caso de los varones con osteopenia preexistente debida a hipogonadismo, uso de esteroides o consumo de alcohol, y que suele pasar inadvertida. El riesgo basal de fracturas puede valorarse con la escala FRAX; para reducir al mínimo el riesgo de fracturas, se recomiendan complementos de calcio y vitamina D, junto con un bisfosfonato o el recién aprobado inhibidor del ligando RANK, denosumab.

**Fármacos antiandrogénicos** Los fármacos antiandrogénicos no esteroideos, como flutamida, bicalutamida y nilutamida, impiden la unión del ligando con el AR y en un principio se aprobaron para bloquear la exacerbación asociada al aumento de la testosterona sérica por el tratamiento agonista/antagonista de GnRH. Cuando se administran solos, la concentración de testosterona permanece igual o se incrementa en relación con los tratamientos reductores de tes-



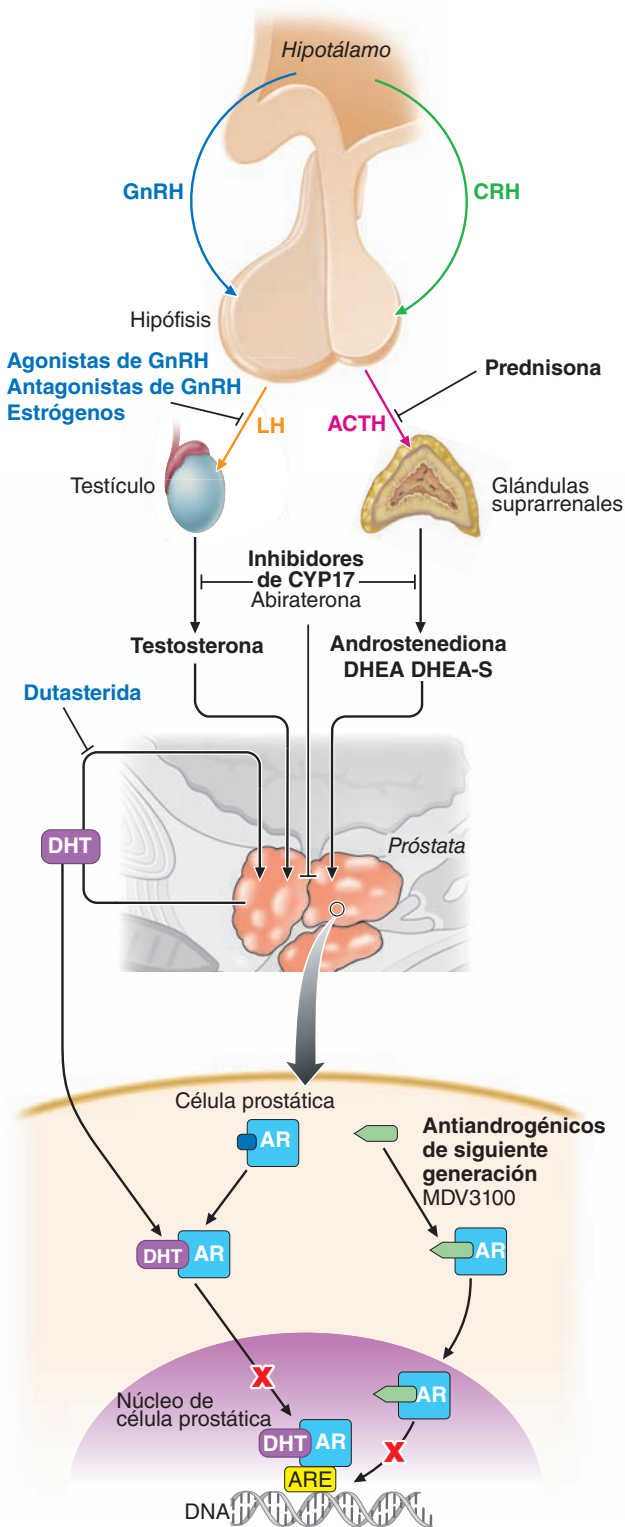


Figura 95-4 Sitios de acción de distintos tratamientos hormonales.

tosterona, causan menos bochornos, tienen menos efecto en la libido, ocasionan menos emaciación muscular, menos cambios en la personalidad y menor pérdida ósea. La ginecomastia sigue siendo un problema importante, pero puede aliviarse en parte con tamoxifeno.

La mayor parte de los estudios con asignación al azar publicados sugiere que las consecuencias específicas del cáncer son inferiores cuando se usan fármacos antiandrogénicos solos. La bicalutamida, incluso en dosis de 150 mg (tres veces la dosis recomendada), se asoció a un tiempo más breve hasta la progresión y menor supervivencia, en comparación con la castración quirúrgica en pacientes con enfermedad metastásica establecida. No obstante, algunos enfermos aceptan la posibilidad de un pronóstico más sombrío a cambio de una mejor calidad de vida.

No se ha demostrado que el bloqueo androgénico combinado (la administración de un fármaco antiandrogénico más un análogo de GnRH o la orquiectomía quirúrgica) o el bloqueo androgénico triple, que comprende la adición de un 5ARI, sean mejores que los tratamientos de reducción de andrógenos con un solo fármaco, y ya no se recomiendan. En la práctica, muchos varones tratados con un análogo de GnRH reciben un antiandrogénico en las dos a cuatro semanas primeras de tratamiento para protegerlos de la exacerbación.

**Tratamiento de disminución de andrógenos intermitente (IADT, *intermittent androgen deprivation therapy*)** Otra manera de reducir los efectos secundarios de la reducción de andrógenos es administrar fármacos antiandrogénicos en forma intermitente. Lo anterior fue propuesto para evitar la selección o cambios adaptativos de células resistentes al agotamiento de andrógenos. La hipótesis planteada fue que al permitir que aumentaran las concentraciones de testosterona endógena, las células que vivieran después de la disminución androgénica inducirían una vía de diferenciación normal. De ese modo, las células supervivientes que podrían proliferar en presencia de andrógeno conservarían la sensibilidad a una nueva depleción de dicha hormona. En la clínica, la pérdida de andrógeno en la práctica se continúa durante dos a seis meses después de alcanzar el punto de respuesta máxima. Una vez interrumpido el tratamiento, aumentan los niveles endógenos de testosterona y ceden los síntomas vinculados con el tratamiento hormonal. También comienzan a aumentar las concentraciones de PSA y en algún nivel se comienza de nuevo el tratamiento. Con esta estrategia en pacientes individuales se han corroborado ciclos múltiples de regresión y proliferación. No se sabe si la estrategia intermitente aumenta, disminuye o no cambia la duración global de la sensibilidad a la disminución de andrógenos. Tal estrategia es segura, pero se necesitan datos a largo plazo para valorar el curso y la evolución en varones con niveles bajos de PSA. Está en marcha una investigación para esclarecer este dilema.

**Resultados del agotamiento de andrógenos** Los efectos contra el cáncer de próstata producidos por las diversas estrategias de agotamiento de andrógenos son semejantes y la evolución clínica es predecible: una fase de respuesta inicial a la que sigue un periodo de estabilidad en que quedan inactivas las células neoplásicas y no proliferan, y después sigue otro lapso en que aumenta el nivel de PSA y se reanuda la proliferación neoplásica que es visible en una gammagrafía en la forma de una lesión resistente a la castración. La disminución de andrógenos no tiene propiedad curativa, porque las células que sobreviven la castración estaban presentes cuando se diagnosticó originalmente la enfermedad. Las concentraciones de PSA, si se consideran con base en la manifestación de la enfermedad, vuelven a lo normal en 60 a 70% de los pacientes y en la mitad de ellos se advierte una regresión medible del padecimiento; en 25% de los casos se percibe mejoría en las gammagrafías de huesos, pero la mayoría de los enfermos permanece estable. La duración de la supervivencia guarda una proporción inversa a la extensión de la enfermedad en el momento de iniciar la reducción androgénica, en tanto se demostró que el descenso del PSA a los seis meses tiene valor pronóstico. En un estudio a gran escala, el nadir de PSA tuvo valor pronóstico.

Un dilema importante es saber si se administran hormonas en el marco complementario después de la cirugía o la radioterapia del tumor primario o en la fecha en que se corrobora la recidiva del nivel de PSA, o si se debe esperar hasta que se manifieste la enfermedad metastásica o los síntomas de la enfermedad. Los estudios que apoyan el tratamiento temprano no siempre han tenido la suficiente potencia estadística en relación con el beneficio notificado, o se han criticado sus bases metodológicas. Una investigación, a pesar de demostrar beneficio en la supervivencia en varones tratados con radioterapia y tres años de reducción androgénica en comparación con la sola radiación, tuvo como críticas los malos desenlaces del grupo testigo. Otro estudio demostró beneficio en la supervivencia de varones con metástasis en ganglios linfáticos, que fueron asignados de manera aleatoria para la castración médica o quirúrgica inmediata en comparación con un periodo de observación ( $p = 0.02$ ); fue criticado porque los intervalos de confianza alrededor de las distribuciones de supervivencia a cinco y ocho años de ambos grupos se traslaparon. Un gran

estudio con asignación al azar que comparó entre el tratamiento hormonal temprano y tardío (orquiectomía o administración de un análogo de GnRH) en pacientes con enfermedad metastásica local avanzada o asintomática, indicó que los enfermos tratados en fecha temprana tuvieron menor probabilidad de evolucionar de las fases M0 a la M1, presentar dolor y fallecer por cáncer prostático. El estudio fue criticado por su “demora excesiva” en el grupo de tratamiento tardío. Cuando se asignó en forma aleatoria a los enfermos sometidos a cirugía radical, radioterapia o vigilancia activa de modo que recibieran bicalutamida a razón de 150 mg o placebo, con el tratamiento hormonal se obtuvo una disminución significativa en la proporción de enfermos que terminaron por mostrar metástasis óseas a los dos años (9% en el caso de la bicalutamida y 13.8% con el placebo). El resultado anterior no ha tenido aceptación en parte porque muchos pacientes “con riesgo satisfactorio” fueron incluidos y tratados y porque no se demostró efecto alguno en la supervivencia.

Las críticas comentadas son válidas; sin embargo, la influencia neta en la supervivencia con la intervención hormonal temprana fue similar a la observada en personas con cáncer de mama en las que sistemáticamente se practica el tratamiento hormonal complementario. Es importante señalar que las *American Society of Clinical Oncology Guidelines* no respaldan el tratamiento inmediato.

**ENFERMEDAD METASTÁSICA: CASTRACIÓN** El cáncer prostático resistente a la castración (CRPC, *castration-resistant prostate cancer*), una enfermedad que progresa a pesar de la supresión androgénica por medios médicos o quirúrgicos y en la que la concentración de testosterona es de 50 ng/ml o menos, mantiene la expresión del receptor androgénico (AR) y depende de las señales provenientes del receptor para su proliferación. El CRPC puede manifestarse de muchas formas. En algunos casos hay aumento de PSA sin cambios en las radiografías y sin síntomas nuevos. En otros, el PSA se incrementa y hay progresión ósea, con o sin síntomas de enfermedad. En otros más, la enfermedad aparece en tejidos blandos, con o sin metástasis ósea, y otros tienen diseminación visceral. El pronóstico es muy variable y puede predecirse con nomogramas creados para CRPC. El aspecto importante es que a pesar del fracaso del tratamiento hormonal de primera línea, estos tumores siguen siendo estimulados por andrógenos y no son “resistentes a las hormonas”; la mayor parte mantiene su sensibilidad a los tratamientos hormonales de segunda o tercera línea. El nivel creciente de PSA es un signo de que no han cesado las señales a través del eje de los receptores de andrógenos.

Las manifestaciones de la enfermedad en este grupo de pacientes impiden la valoración confiable de los efectos del tratamiento porque no son válidas las medidas tradicionales de los resultados, como la regresión tumoral. Las gammagrafías de hueso tal vez no valoren con exactitud los cambios en la enfermedad ósea, y ningún resultado basado en el nivel de PSA constituye un reflejo verdadero del beneficio en la supervivencia. Antes de iniciar el tratamiento es indispensable definir los objetivos terapéuticos, dado que existen estándares definidos de atención contra diferentes manifestaciones de la enfermedad. No hay que definir los objetivos terapéuticos por la sola supervivencia como criterio de valoración útil; también incluyen alivio de síntomas y retraso en la aparición de metástasis o nuevos síntomas de la enfermedad.

El control del dolor secundario a las metástasis óseas es una parte muy importante del tratamiento. Para lograr la paliación óptima es necesario valorar si los síntomas y las metástasis son focales o difusos, y si la enfermedad amenaza la médula espinal, la cola de caballo o la base del cráneo. Los síntomas neurológicos exigen una valoración de urgencia porque la pérdida funcional puede ser permanente si no se atienden pronto. El mejor tratamiento para los sitios aislados dolorosos y las áreas de afectación neurológica consiste en radiación de haz externo. Como la enfermedad a menudo es difusa, muchas veces la paliación en un sitio va seguida de aparición de síntomas en otro que no recibió la radiación.

También es indispensable documentar el estado de castración. Los sujetos que reciben fármacos antiandrogénicos solos y cuya concentración de testosterona es alta deben tratarse primero con un análogo de GnRH u orquiectomía y se observa su respuesta. También se interrumpirá el uso del antiandrogénico en los sujetos que reciben tales fármacos en combinación con un análogo de GnRH, pues cerca del

20% de ellos reaccionará a la interrupción selectiva del antiandrogénico. Las reacciones de abstinencia aparecen en término de semanas de haber interrumpido el uso de flutamida, pero a veces, en el caso de la nilutamida y la bicalutamida, habrá que esperar ocho a 12 semanas, porque tienen semividas terminales largas. En estos casos también tiene efecto el cetoconazol, 600 a 1 200 mg al día, combinado con hidrocortisona, que inhibe la síntesis suprarrenal de andrógenos, pero no se ha evaluado de manera formal en estudios definitivos fase III.

Los fármacos hormonales que se encuentran en la fase III avanzada de su desarrollo y se dirigen a mecanismos patogénicos específicos de la reactivación funcional de AR son: acetato de abiraterona, un nuevo inhibidor de CYP17 que bloquea la síntesis de andrógenos en las glándulas suprarrenales, testículos y el tumor, y MVD3100, un antiandrogénico de la siguiente generación cuya actividad se evalúa en sistemas con modelo de cáncer prostático con expresión excesiva de AR. Un estudio fase III mostró un beneficio en la supervivencia a cuatro meses con acetato de abiraterona más prednisona, en comparación con placebo más prednisona. Estos fármacos también tienen efectos antitumorales significativos en pacientes con progresión a pesar de la quimioterapia.

La mitoxantrona fue el primer fármaco citotóxico con efecto paliativo demostrado para el dolor secundario a la enfermedad metastásica en estado de castración; se aprobó para esta indicación sin que se demostrara un beneficio claro en la supervivencia. En 2004, el docetaxel se estableció como el citotóxico estándar de primera línea para pacientes en este estado, según un estudio que mostró que el docetaxel cada tres semanas era mejor que el tratamiento semanal y que mitoxantrona, resultados confirmados en un segundo estudio con estramustina/docetaxel frente a mitoxantrona. La adición de estramustina causó toxicidad significativa sin mejoría evidente en la supervivencia y se eliminó de estos regímenes. El docetaxel y otros fármacos dirigidos a los microtúbulos producen descensos del PSA en 50% de los pacientes, regresión mensurable de la enfermedad en 25% y tanto mejoría del dolor preexistente como prevención del dolor futuro causado por el cáncer. El dasatinib es un inhibidor oral de la tirosina cinasa que se dirige contra Src y otras cinasas de la familia Src que contribuyen a la activación del AR independiente de ligando, lo cual reduce el recambio óseo; está en estudio combinado con docetaxel. Dos productos aprobados con base en un beneficio en la supervivencia en estudios con asignación al azar incluyen cabazitaxel, un taxano de segunda generación aprobado por la FDA para sujetos con progresión de la enfermedad a pesar de docetaxel en comparación con mitoxantrona, y sipuleucel-t, una estrategia biológica en la que las células presentadoras de antígeno se activan *ex vivo*, se les expone al antígeno y se transfunden de nuevo.

Ante el predominio óseo de la propagación de cáncer de próstata, en Estados Unidos se ha aprobado el uso de dos radionúclidos osteófilos que son <sup>89</sup>Sr y <sup>153</sup>Sm-EDTMP para paliar el dolor, aunque no tienen efecto alguno en el nivel de PSA ni en la supervivencia. Un número menor de varones tratados con uno de los isótopos mencionados terminó por mostrar nuevas zonas de dolor o necesitó radioterapia adicional, en comparación con enfermos que recibieron sólo la radioterapia con haz externo. Además, los varones que fueron asignados en forma aleatoria para recibir una combinación de <sup>89</sup>Sr y doxorubicina después de quimioterapia de inducción, tuvieron menos problemas agudos de esqueleto y supervivencia más larga que aquellos tratados con la sola doxorubicina. Están en marcha estudios para confirmar tal aseveración.

Otro tratamiento dirigido al hueso, los bisfosfonatos, inhiben los osteoclastos y protegen al hueso de la pérdida mineral relacionada con la deficiencia androgénica; además, previenen los trastornos en esqueleto. La adición del bisfosfonato zoledronato al “tratamiento estándar” en pacientes con CRPC derivó en menos complicaciones en el esqueleto en comparación con el placebo. Los problemas en esqueleto incluyeron microfracturas, dolor nuevo y la necesidad de radioterapia.

## ENFERMEDAD BENIGNA

### ■ SÍNTOMAS

La enfermedad proliferativa benigna puede producir dificultad para iniciar la micción, micción intermitente, disminución del chorro, vacia-

**CUADRO 95-2** Índice según el sistema de la *American Urological Association*

Preguntas que deben responderse	Puntuación de síntomas según la AUA (encerrar en un círculo un número en cada línea)					
	Absolutamente ninguno	Menos de 1 vez de cada 5	Menos de 50% de las veces	Alrededor del 50% de las veces	Más del 50% de las veces	Casi siempre
En los últimos 30 días, ¿con qué frecuencia ha sentido usted que no vacía del todo la vejiga cuando termina de orinar?	0+	1	2	3	4	5
En los últimos 30 días, ¿con qué frecuencia tuvo que orinar de nuevo sin que hubieran transcurrido 2 h después de la última micción?	0	1	2	3	4	5
En los últimos 30 días, ¿con qué frecuencia cesaba la micción y la comenzaba de nuevo varias veces al orinar?	0	1	2	3	4	5
En los últimos 30 días, ¿con qué frecuencia le fue difícil posponer el momento de orinar?	0	1	2	3	4	5
En los últimos 30 días, ¿con qué frecuencia observó que el chorro de orina era débil?	0	1	2	3	4	5
En los últimos 30 días, ¿con qué frecuencia tuvo que pujar para comenzar a orinar?	0	1	2	3	4	5
En los últimos 30 días, ¿cuántas veces tuvo que levantarse a orinar desde el momento de acostarse por la noche hasta el momento de levantarse por la mañana?	(Ninguno)	(Una vez)	(2 veces)	(3 veces)	(4 veces)	(5 veces)
Suma de los siete números encerrados en un círculo (puntuación AUA de síntomas): _____						

Fuente: Barry MJ et al: J Urol 148:1549, 1992. Utilizado con autorización.

miento incompleto y goteo posmiccional. La intensidad de los síntomas puede cuantificarse gracias al *American Urological Association Symptom Index* (cuadro 95-2) autoaplicado por el varón, aunque el grado de los síntomas no siempre corresponde al tamaño de la próstata. La resistencia al flujo de orina disminuye la distensibilidad de la vejiga y origina nicturia, urgencia para la micción y, al final, retención de orina. Un episodio de este último problema puede ser desencadenado por infección, fármacos tranquilizantes, antihistamínicos y alcohol. La prostatitis suele originar dolor o induración. En forma típica los síntomas permanecen estables con el paso del tiempo y no se produce obstrucción.

### ■ MÉTODOS DIAGNÓSTICOS Y TRATAMIENTO

Los varones asintomáticos no necesitan tratamiento, independientemente del tamaño de su próstata, en tanto que los que no pueden orinar, tienen hematuria macroscópica, infecciones repetitivas o cálculos vesicales, pueden necesitar una operación. Entre los sintomáticos se puede identificar con uroflujometría a quienes tienen índices normales de flujo que tal vez no se beneficien de la intervención quirúrgica, y los que tienen un volumen importante de orina residual, después de la micción, que pueden necesitar otras intervenciones. Los estudios de presión/flujo detectan la disfunción vesical primaria. Se recomienda la cistoscopia preoperatoria si se corrobora la hematuria y para valorar el trayecto de las vías urinarias terminales. El estudio de imágenes de las vías urinarias superiores es recomendable en personas con hematuria, antecedentes de cálculos o problemas previos en tales vías.

Entre los tratamientos médicos contra la hiperplasia prostática benigna están los inhibidores de la reductasa 5 $\alpha$  y los bloqueadores adrenérgicos  $\alpha$ . El empleo de finasterida en dosis de 10 mg/día por vía oral y otros inhibidores de reductasa 5 $\alpha$  que bloquean la conversión de testosterona en dihidrotestosterona, aminoran el volumen prostático, mejoran la rapidez del flujo de orina y también mejoran los síntomas. Hay que señalar que en el estudio REDUCE se observaron menos resultados en la hiperplasia prostática benigna, en especial se observó retención urinaria aguda e intervención quirúrgica relacionada con esta enfermedad. Asimismo, es importante subrayar que estos fármacos disminuyen a la mitad las concentraciones iniciales de PSA, aspecto importante cuando las mismas se utilizan para orientar las recomendaciones de practicar biopsia. Los bloqueadores adrenérgicos  $\alpha$ , como la terazosina (1 a 10 mg orales a la hora de acostarse) relajan el músculo de fibra lisa del cuello vesical y mejoran los índices máximos de flujo de orina. Ningún dato indica que tales fármacos influyen en la evolución de la enfermedad.

Los métodos quirúrgicos comprenden TURP, incisión transuretral o extirpación de la glándula por las vías de acceso retropúbica, suprapúbica o perineal. También se utiliza TULIP (prostatectomía transuretral

con láser guiada con ecografía transuretral [*transurethral ultrasound-guided laser-induced prostatectomy*]), endoprótesis e hipertermia.

### LECTURAS ADICIONALES

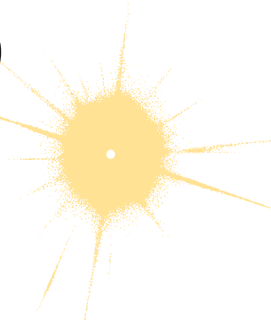
- ANDRIOLE GL et al: Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med 360:1310, 2009
- : Reduce study group. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. N Engl J Med 362:1192, 2010
- CHEN Y et al: Targeting the androgen receptor pathway in prostate cancer. Curr Opin Pharmacol 8:440, 2008
- HUGOSSON J et al: Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. Lancet Oncol 11:725, 2010
- KLOTZ L et al: Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. J Clin Oncol 28:126, 2010
- LILJA H et al: Prediction of significant prostate cancer diagnosed 20 to 30 years later with a single measure of prostate-specific antigen at or before age 50. Cancer 117:1210, 2011
- LOBLAW DA et al: Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. J Clin Oncol 25:1596, 2007
- LOWRANCE WT et al: Minimally invasive vs open radical prostatectomy. JAMA 303:619, 2010
- SAUSVILLE J, NASLUD M: Benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: An overview for primary care physicians. Int J Clin Pract 64:1740, 2010
- SCHER HI, HELLER G: Clinical states in prostate cancer: Toward a dynamic model of disease progression. Urology 55:323, 2000
- SCHRÖDER FH et al: Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European Study. N Engl J Med 360:1320, 2009
- TANNOCK IM et al: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 351:1502, 2004
- THOMPSON IM et al: Chemoprevention of prostate cancer. J Urol 182:499, 2009
- VICKERS AJ et al: Finasteride to prevent prostate cancer: Should all men or only a high-risk subgroup be treated? J Clin Oncol 28:1112, 2010
- ZELEFSKY MJ et al: Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer: A comparison of clinical cohorts adjusted for case mix. J Clin Oncol 2010; 28:1508, 2010



# CAPÍTULO 96

## Cáncer testicular

Robert J. Motzer  
George J. Bosl



Los tumores primarios de células germinales (GCT, *germ cell tumors*) del testículo se deben a la transformación maligna de las células germinales primordiales y constituyen 95% de todas las neoplasias testiculares. Ocasionalmente, los GCT se originan fuera de las gónadas; por ejemplo, en el mediastino, el retroperitoneo y, muy rara vez, en la hipófisis. Esta entidad se caracteriza por afectar a personas muy jóvenes, por la capacidad totipotencial para diferenciarse que tienen las células tumorales y por sus posibilidades de curación; alrededor de 95% de los pacientes recién diagnosticados puede curarse. La experiencia adquirida en el tratamiento de los GCT se ha traducido en un mejor pronóstico.

### INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA



En el año 2010 se diagnosticaron en Estados Unidos 8 480 casos nuevos de GCT testicular y murieron 350 hombres. Se observa con mayor frecuencia entre los 20 y 40 años de edad. La aparición de una tumoración testicular en un varón  $\geq 50$  años debe considerarse linfoma mientras no se demuestre lo contrario. El GCT es por lo menos cuatro o cinco veces más frecuente en los varones estadounidenses de raza negra y se ha observado una incidencia mayor en los países escandinavos y en Nueva Zelanda que en Estados Unidos.

### ETIOLOGÍA Y GENÉTICA

La criptorquidia se asocia a un riesgo siete veces mayor de padecer un GCT. Los testículos criptorquídicos situados en el abdomen presentan mayor riesgo que los inguinales. La orquidopexia debe realizarse antes de la pubertad, cuando sea posible. La orquidopexia precoz disminuye el riesgo de GCT y aumenta la probabilidad de salvar el testículo. Cuando resulta imposible descender un testículo criptorquídico al escroto, se le debe extirpar. En cerca de 2% de los varones con GCT en un testículo aparece un nuevo tumor primario en el otro testículo. Los síndromes de feminización testicular elevan el riesgo de aparición de GCT y el síndrome de Klinefelter se vincula con GCT mediastinal.

Un isocromosoma del brazo corto del cromosoma 12 [i(12p)] es patognomónico de GCT en todos los tipos histológicos. En casi todos los GCT existe un número excesivo de copias de 12p, bien en forma de i(12p), bien como un aumento de 12p en cromosomas con bandas aberrantes, pero aún no se han definido el gen o genes en 12p que participan en la patogenia.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La aparición de una tumoración testicular indolora es un signo patognomónico de neoplasia testicular. Es más frecuente que los pacientes consulten por molestias o inflamación testicular compatibles con epididimitis u orquitis. En esas circunstancias es razonable intentar un ciclo terapéutico con antibióticos. Pero si los síntomas perduran o sigue existiendo alguna anomalía residual, está indicado efectuar un examen ecográfico testicular.

La ecografía testicular está indicada siempre que se piensa en una neoplasia maligna del testículo y en casos de tumoración testicular persistente o dolorosa. Si se detecta una tumoración testicular debe realizarse una orquiectomía inguinal radical. Como el testículo se origina en la cresta gonadal de la cavidad peritoneal, sus vasos sanguíneos y su drenaje linfático proceden del abdomen y descienden junto con el testículo hasta el escroto. Se usa un acceso quirúrgico abdominal para no dejar brechas en las barreras anatómicas por donde las células tumorales se puedan diseminar.

Las metástasis retroperitoneales producen con frecuencia dolores de espalda que deben distinguirse del dolor ocasionado por procesos mus-

culosqueléticos. Es rara la disnea secundaria a metástasis pulmonares. Los pacientes con concentración sérica alta de gonadotropina coriónica humana (hCG, *human chorionic gonadotropin*) solicitan en ocasiones valoración por ginecomastia. Cuando el diagnóstico se retrasa, el proceso alcanza un estadio más avanzado y es posible entonces que disminuya la supervivencia.

La estadificación de los GCT comprende la medición de la concentración sérica de fetoproteína alfa (AFP, *alpha fetoprotein*), hCG y deshidrogenasa láctica (LDH, *lactate dehydrogenase*). Después de la orquiectomía deben realizarse una radiografía de tórax y una tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) del abdomen y la pelvis. Si se sospecha la presencia de nódulos pulmonares, o afección mediastínica o de los hilios pulmonares se necesita además una CT del tórax. El estadio I se caracteriza porque el proceso tumoral se circunscribe al testículo, al epidídimo o al cordón espermático. En el estadio II el tumor ha alcanzado los ganglios linfáticos retroperitoneales (regionales). En el estadio III se ha rebasado el retroperitoneo y hay afección de los ganglios o las vísceras supradiaphragmáticas. La estadificación puede ser “clínica” (basada únicamente en la exploración física, la medición de los marcadores sanguíneos y las radiografías) o “anatomopatológica”, apoyada en algún procedimiento quirúrgico.

Los ganglios linfáticos regionales que drenan el testículo se encuentran en el retroperitoneo y los vasos sanguíneos proceden de los grandes vasos (para el testículo derecho) o de los vasos renales (para el testículo izquierdo). Por esto, los ganglios linfáticos que se afectan en primer lugar cuando aparece un tumor testicular del lado derecho son los ganglios intercavaoártricos situados inmediatamente por debajo de los vasos renales. En el caso de un tumor testicular izquierdo, los primeros ganglios linfáticos que se afectan están por fuera de la aorta (paraaórticos) y por debajo de los vasos renales izquierdos. En ambos casos, la diseminación tumoral hacia otros ganglios se dirige hacia abajo y hacia el lado opuesto y, con menos frecuencia, por encima del hilio renal. La participación ganglionar puede extenderse en dirección cefálica hacia los ganglios retrocraurales, mediastínicos posteriores y supraclaviculares. El tratamiento depende de la histología (seminomas o tumores no seminomatosos) y del estadio clínico del tumor (fig. 96-1).

### ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los GCT pueden ser seminomatosos o tumores no seminomatosos. Estos últimos son los más frecuentes en el tercer decenio de la vida y pueden mostrar todo el espectro de la diferenciación celular embrionaria y del adulto. Este proceso comprende cuatro tipos histológicos: carcinoma embrionario, teratoma, coriocarcinoma y tumor del saco vitelino (tumor del seno endodérmico). El coriocarcinoma, formado por citotrofblastos y sincitiotrofblastos, corresponde a una diferenciación trofoblástica maligna y se acompaña constantemente de secreción de hCG. El tumor del saco vitelino es la contrapartida maligna del saco vitelino fetal y conlleva secreción de AFP. El carcinoma embrionario puro puede secretar AFP, hCG, o ambas sustancias; este comportamiento es una prueba bioquímica de la diferenciación. El teratoma está formado por células de tipo somático procedentes de dos o más hojas germinales (ectodermo, mesodermo o endodermo). Cada una de estas variedades histológicas puede presentarse en forma aislada o combinada con las otras. Los GCT no seminomatosos tienen tendencia a dar metástasis precozmente en ciertas localizaciones, como los ganglios retroperitoneales y el parénquima pulmonar. Cerca de 33% de los pacientes acude al médico con tumores circunscritos al testículo (estadio I), otro 33% con metástasis retroperitoneales (estadio II) y el 33% restante presenta ya metástasis extensas en los ganglios linfáticos o las vísceras situadas por arriba del diafragma (estadio III).

El seminoma constituye aproximadamente 50% de todos los GCT, la mediana de la edad afectada es el cuarto decenio y, en general, tiene una evolución clínica más insidiosa. La mayoría de los pacientes (70%) solicita valoración durante el estadio I del proceso, aproximadamente 20% lo hace en el estadio II y 10% en el estadio III; son raras las metástasis pulmonares o en otras vísceras. Cuando el tumor contiene elementos seminomatosos y no seminomatosos, el tratamiento debe dirigirse contra el componente no seminomatoso, que es el más agresivo.

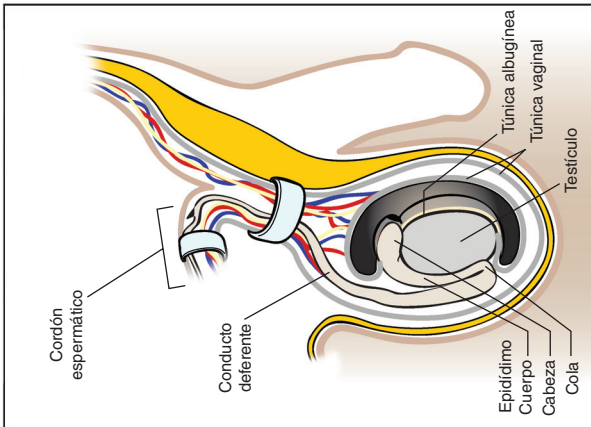
Etapa		Extensión de la enfermedad	Etapa	Extensión de la enfermedad	Opción terapéutica	
	pT1	Tumor limitado al testículo y epidídimo, sin invasión vascular o linfática; el tumor puede invadir la túnica albugínea, pero no la túnica vaginal	IA	Sólo testículo, sin invasión vascular/linfática (T1)	Observación, quimioterapia o RT	No seminoma RPLND u observación
	pT2	Tumor limitado al testículo y epidídimo con invasión vascular/linfática; el tumor se extiende a través de la túnica albugínea con compromiso de la túnica vaginal	IIB	Ganglios retroperitoneales 2-5 cm	RT o quimioterapia	Quimioterapia, a menudo seguida por RPLND
	pT3	El tumor invade el cordón espermático con o sin invasión vascular/linfática	IIC	Ganglios retroperitoneales >5 cm	Quimioterapia	Quimioterapia, a menudo seguida por RPLND
	pT4	El tumor invade el escroto, con o sin invasión vascular/linfática	Metástasis distantes	Los sitios frecuentes incluyen ganglios linfáticos distantes (o fuera del abdomen), pulmón, hígado, hueso y cerebro	Quimioterapia	Quimioterapia, a menudo seguida por cirugía (biopsia o resección)

Figura 96-1 Estadificación y tratamiento de tumores de células germinales.

## MARCADORES TUMORALES

Para tratar a los pacientes con GCT resulta esencial una vigilancia cuidadosa de los marcadores tumorales séricos AFP y hCG, dada su importancia para el diagnóstico, como indicadores pronósticos, para controlar la respuesta al tratamiento y para detectar con anticipación una recidiva. Alrededor de 70% de los pacientes que consultan con un GCT no seminomatoso diseminado tiene concentraciones séricas altas de AFP, de hCG, o de ambos marcadores. Si bien la concentración de hCG puede estar alta en los pacientes con seminomas y con tumores no seminomatosos, la AFP aumenta sólo en pacientes con tumores no seminomatosos. El dato de una concentración elevada de AFP en un paciente con un tumor exclusivamente seminomatoso indica que existe un componente no seminomatoso oculto y que el paciente debe tratarse de acuerdo con las normas del GCT no seminomatoso. Las concentraciones de deshidrogenasa láctica (LDH) no son tan específicas como la AFP o la hCG. Los niveles de LDH están elevados en 50 a 60% de los casos de tumores no seminomatosos metastásicos y hasta en 80% de los casos de seminomas avanzados.

Antes y después de la orquiectomía deben medirse los niveles de AFP, hCG y LDH. Las concentraciones altas de AFP y hCG descienden de acuerdo con una cinética de primer grado; la semivida de la hCG es de 24 a 36 h y la de la AFP de cinco a siete días. Estos dos marcadores deben analizarse de manera seriada durante y después del tratamiento. Si se observa que cualquiera de estos marcadores o los dos vuelven a elevarse o no descienden de acuerdo con la semivida prevista, hay que pensar en la persistencia o en la recidiva del tumor.

## TRATAMIENTO Cáncer testicular

**TUMOR NO SEMINOMATOSO EN ESTADIO I** Si después de una orquiectomía (en el estadio clínico I del proceso), las radiografías y la exploración física no demuestran indicios del tumor y las concentraciones de AFP y hCG son normales o están normalizándose de acuerdo con su semivida, los pacientes pueden tratarse mediante vigilancia o con disección de ganglios linfáticos retroperitoneales (RPLND, *retroperitoneal lymph node dissection*) respetando los nervios. Los ganglios retroperitoneales están afectados anatomopatológicamente por el GCT (estadio anatomopatológico II) en 20 a 50% de estos pacientes. Para decidir entre vigilancia y RPLND hay que apoyarse en la anatomía patológica del tumor primario. Si no se encuentran en él indicios histológicos de invasión linfática o vascular y el tumor está circunscrito al testículo (T1), cualquier opción terapéutica es razonable. Si existe invasión linfática o vascular o si el tumor se extiende a la túnica, al cordón espermático o al escroto (de T2 a T4), no debe proponerse la vigilancia. Cualquier método debería conseguir la curación en más de 95% de los pacientes.

La RPLND es la intervención convencional para extirpar los ganglios linfáticos regionales del testículo (los ganglios retroperitoneales). En la operación se extirpan los ganglios linfáticos que drenan el sitio primario y los grupos ganglionares adyacentes a la zona primaria. La RPLND convencional (bilateral modificada) elimina todo el tejido que contiene ganglios situados por debajo de la bifurcación de los grandes vasos, incluidos los ganglios iliacos homolaterales. La principal consecuencia a largo plazo de esta intervención es la eyaculación retrógrada y la esterilidad. La RPLND con conservación de la inervación, que suele realizarse identificando y disecando las fibras nerviosas una por una, evita la lesión de los nervios simpáticos que participan en la eyaculación. En cerca de 90% de los casos los pacientes conservan una eyaculación normal. A los pacientes en estadio anatomopatológico I se les mantiene en observación y sólo hay recidivas en <10% de los casos, que requieren más tratamiento. Si durante la RPLND se observa afección de los ganglios retroperitoneales hay que decidirse por la quimioterapia coadyuvante, por la extensión retroperitoneal del proceso (véase más adelante en el presente capítulo).

La vigilancia es otra alternativa para tratar los tumores en estadio clínico I cuando no se encuentra invasión vascular linfática (T1). En estas circunstancias, sólo 20 a 30% de los pacientes tiene un estadio anatomopatológico II, lo que significa que la mayor parte de las RPLND carecen de eficacia terapéutica. Aunque no se ha comparado la vigilancia con la RPLND en estudios clínicos con asignación al

azar, todos los estudios grandes indican que la vigilancia y la RPLND van seguidas de una supervivencia a largo plazo equiparable. Para que la vigilancia tenga éxito, resulta esencial que el paciente se someta a ella. El seguimiento cuidadoso del paciente consiste en realizar periódicamente radiografías de tórax, exploración física, CT abdominal y medición de los marcadores tumorales en el suero. La mediana de aparición de una recidiva es de unos siete meses, siendo raras las recidivas tardías (más de dos años). Entre 70 y 80% de los pacientes que no sufren recidivas no necesita tratamiento después de la orquiectomía; el tratamiento se reserva para los que las experimentan. Cuando el tumor primario se clasifica en T2 a T4 (extensión más allá del testículo y el epidídimo o invasión linfática o vascular) se prefiere la RPLND, que deja indemnes los nervios. Alrededor de 50% de estos enfermos está dentro de la etapa II de la enfermedad y si no se efectúa la RPLND será inevitable la recidiva de la neoplasia.

**TUMOR NO SEMINOMATOSO EN ETAPA II** Los pacientes con adenopatía retroperitoneal homolateral limitada (ganglios con diámetro máximo de 3 cm o menos) y cifras normales de AFP y hCG, por lo común se someten a RPLND bilateral modificada como tratamiento primario. Los mayores niveles de uno u otro de los dos indicadores hormonales mencionados (o de ambos) denotan ataque metastásico más allá del retroperitoneo; en esta situación se utiliza quimioterapia. La tasa de recidiva local después de RPLND bien ejecutada es muy baja. Según la extensión de la enfermedad, entre las opciones para el tratamiento posoperatorio están la vigilancia o dos ciclos de quimioterapia complementaria. La vigilancia es el método preferido en varones cuyas metástasis extirpadas tienen poco volumen (ganglios con metástasis de 2 cm de diámetro o menos y menos de seis ganglios afectados), porque en ellos la probabilidad de recidiva es de 33% o menos. En el caso de sujetos con recidiva está indicada la quimioterapia dirigida al riesgo (véase más adelante en este capítulo). Se observa recidiva en 50% o más de varones con metástasis de gran volumen (más de seis ganglios afectados o cualquier ganglio infiltrado que tenga más de 2 cm de diámetro máximo o extensión tumoral extraganglionar), lo que lleva a considerar la aplicación de dos ciclos de quimioterapia complementaria porque ésta brinda la cura en  $\geq 98\%$  de los casos. Son eficaces y tolerados los regímenes que incluyen etopósido (100 mg/m<sup>2</sup> diariamente, en los días 1 a 5) y además cisplatino (20 mg/m<sup>2</sup> diario los días 1 a 5) con bleomicina o sin ella (30 U/día, en los días 2, 9 y 16), administrados a intervalos de tres semanas.

**SEMINOMAS EN ESTADIOS I Y II** La orquiectomía inguinal seguida de radioterapia retroperitoneal cura a casi 100% de los pacientes con seminoma en estadio I. Antes, la radiación era la base del tratamiento, pero la relación publicada entre la radiación y neoplasias malignas secundarias y la ausencia de una ventaja en la supervivencia con la radioterapia en comparación con la vigilancia condujo a muchos a favorecer esta última en pacientes comprometidos al seguimiento de largo plazo. Los estudios mostraron que cerca del 15% de los pacientes presenta recaídas; la afección de la red testicular y los tumores con tamaños >4 cm se han vinculado con una mayor tasa de recidiva. Por lo general, la recaída se trata con quimioterapia. El seguimiento prolongado es esencial, ya que cerca del 30% de las recidivas ocurren después de dos años y 5% luego de cinco años. También se ha investigado una dosis única de carboplatino como alternativa a la radioterapia; el resultado fue similar, pero no hay datos de seguridad de largo plazo y el retroperitoneo se mantuvo como el sitio de recidiva más frecuente.

La afección retroperitoneal no voluminosa (estadios IIA y IIB) se trata también con radioterapia. El porcentaje de pacientes que consigue una supervivencia sin recidiva teniendo tumoraciones retroperitoneales <5 cm de diámetro se acerca a 90%. Como al menos un tercio de los pacientes con enfermedad más voluminosa recae, es preferible la quimioterapia inicial para todos los casos en etapa IIC y algunos en etapa IIB con enfermedad voluminosa o multifocal.

**QUIMIOTERAPIA CONTRA GCT AVANZADO** Independientemente de la arquitectura histopatológica, los individuos con GCT en etapas IIC y III se tratan con quimioterapia. Los esquemas de combinación



consistentes en cisplatino, 100 mg/m<sup>2</sup>, con etopósido, 500 mg/m<sup>2</sup> por ciclo, curan a 70 a 80% de estos enfermos, con adición o no de bleomicina, según la estratificación de riesgos (véase más adelante en este mismo capítulo). En cerca de 60% de los pacientes la quimioterapia sola produce respuesta completa (desaparición total de todas las manifestaciones clínicas del tumor en la exploración física y radiográfica, además de concentraciones séricas normales de AFP y hCG durante un mes o más); y otra fracción de 10 a 20% quedará sin enfermedad con la ablación quirúrgica de tumoraciones residuales que contengan GCT viable. Las dosis menores de cisplatino originan índices inferiores de supervivencia.

Los efectos tóxicos de cuatro ciclos del régimen de cisplatino/bleomicina/etopósido (BEP) pueden ser considerables. La mayoría de los pacientes presenta náusea, vómito y caída del cabello, aunque los dos primeros síntomas se corrigen bastante con los antieméticos modernos. A menudo hay mielodepresión y en cerca de 5% de los casos la bleomicina causa toxicidad pulmonar. En 1 a 3% de los pacientes sobreviene la muerte como consecuencia de neutropenia con septicemia inducidas por el tratamiento o por insuficiencia respiratoria provocada por la bleomicina. Rara vez está indicado reducir las dosis a causa de la mielodepresión. Los efectos tóxicos permanentes a largo plazo consisten en nefrotoxicidad (disminución de la filtración glomerular y pérdida continua de magnesio), ototoxicidad y neuropatía periférica. Cuando se administra bleomicina en bolos semanales aparece fenómeno de Raynaud en 5 a 10% de los pacientes tratados. Con menos frecuencia se han descrito otros signos de lesión de los pequeños vasos, como isquemia cerebral transitoria e infarto del miocardio.

**QUIMIOTERAPIA DIRIGIDA AL RIESGO** Dado que no todos los pacientes se curan y se conocen los efectos tóxicos importantes derivados del tratamiento, los pacientes se clasifican en grupos de “bajo riesgo” y de “alto riesgo” según las características clínicas previas al tratamiento. En los pacientes de bajo riesgo se pretende obtener la máxima eficacia con los menores efectos tóxicos posibles. En los pacientes de alto riesgo, la finalidad es obtener un tratamiento más eficaz con unos efectos tóxicos tolerables.

El *International Germ Cell Cancer Consensus Group* (IGCCCG) estableció criterios para asignar a los enfermos a tres grupos de riesgo (satisfactorio, intermedio e insatisfactorio) (cuadro 96-1). Las cifras límite de los marcadores se incorporaron en la clasificación revisada de la estadificación de GCT con el sistema TNM (tumor, ganglios linfáticos, metástasis [*tumor, nodes, metastases*]). Por consiguiente, los grupos de la estadificación TNM se basan actualmente en las características anatómicas (sitio y extensión de la enfermedad) y biológicas (concentraciones de marcadores e imagen histológica). El seminoma conlleva riesgo satisfactorio o intermedio, según muestre o no metástasis viscerales extrapulmonares. En el caso del seminoma, no existe la categoría de “riesgo insatisfactorio”. Los niveles de marcadores no se incorporan para definir el riesgo correspondiente al seminoma. Los tumores no seminomatosos tienen categorías de riesgo satisfactorio, intermedio e insatisfactorio, según el sitio del tumor primario, la presencia o ausencia de metástasis a vísceras extrapulmonares y las concentraciones de los marcadores oncológicos.

En los pacientes con GCT de bajo riesgo tratados con cuatro ciclos de etopósido más cisplatino (EP) o tres ciclos de BEP, se consigue una respuesta completa y duradera en cerca de 90% de ellos, con efectos tóxicos agudos y crónicos de mínima intensidad. Con esas pautas, no hay toxicidad pulmonar si no se emplea bleomicina y es rara cuando el tratamiento no supera las nueve semanas; la mielodepresión con neutropenia febril es menos frecuente; y la mortalidad debida al tratamiento es insignificante. Hasta 75% de los pacientes de riesgo intermedio y 45% de los de riesgo alto logran remisión completa y duradera con cuatro ciclos de BEP, y no se ha encontrado ninguna pauta que mejore estos resultados. Es necesario conseguir tratamientos más eficaces.

**CIRUGÍA DESPUÉS DE QUIMIOTERAPIA** Finalizada la quimioterapia, la resección de las metástasis residuales es una parte esencial del tratamiento. Si el estudio histopatológico inicial indica un tumor no seminomatoso y las cifras de los marcadores se han normalizado, todos los tumores residuales deben ser extirpados. En general, las

### CUADRO 96-1 Clasificación de los pacientes en grupos de riesgo del IGCCCG para los tumores de células germinales avanzados

Grupo de riesgo	Tumor no seminomatoso	Seminoma
Bajo	Localización primaria gonadal o retroperitoneal Sin metástasis viscerales no pulmonares AFP <1 000 ng/ml Beta-hCG <5 000 mUI/ml LDH <1.5 × límite normal superior (ULN)	Cualquier localización primaria Sin metástasis viscerales no pulmonares Cualquier nivel de LDH y de hCG
Intermedio	Localización primaria gonadal o retroperitoneal Sin metástasis viscerales no pulmonares AFP 1 000-10 000 ng/ml Beta-hCG 5 000-50 000 mUI/ml LDH 1.5-10 × ULN	Cualquier localización primaria Con metástasis viscerales no pulmonares Cualquier nivel de LDH y de hCG
Alto	Localización primaria mediastínica Con metástasis viscerales no pulmonares AFP ≥10 000 ng/ml Beta-hCG >50 000 mUI/ml LDH >10 × ULN	Ningún paciente se clasifica en este grupo

**Abreviaturas:** AFP, fetoproteína  $\alpha$ ; hCG, gonadotropina coriónica humana; IGCCCG, *International Germ Cell Consensus Classification Group*; LDH, deshidrogenasa láctica.

**Fuente:** Tomado del *International Germ Cell Cancer Consensus Group*.

tumoraciones retroperitoneales residuales exigen una RPLND modificada. Con menos frecuencia se necesita una toracotomía (unilateral o bilateral) y la disección del cuello para tratar la invasión residual del parénquima pulmonar o de los ganglios mediastínicos o cervicales. Puede encontrarse tumor viable (seminoma, carcinoma embrionario, tumor del saco vitelino o coriocarcinoma), teratomas maduros o restos necróticos y fibrosis en casi 15, 40 y 45% de las muestras extirpadas, respectivamente. La frecuencia de teratoma u otro proceso tumoral viable es máxima en los tumores mediastínicos residuales. Si hay restos necróticos o teratoma maduro no se necesita más quimioterapia. Si hay tumor viable pero se ha extirpado por completo, se necesitan dos ciclos más de quimioterapia.

Cuando el estudio histopatológico inicial indica seminoma puro, es raro que exista un teratoma maduro y el dato más frecuente es un residuo necrótico. Para tratar el proceso retroperitoneal residual, la RPLND completa plantea dificultades técnicas debido a la extensa fibrosis causada por la quimioterapia. Se recomienda la observación si no existen anormalidades en la tomografía computarizada. Los hallazgos positivos en una tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) guardan relación con seminoma viable en los residuos y obligan a la extirpación quirúrgica o a la toma de material de biopsia.

**QUIMIOTERAPIA DE SALVAMENTO** De las personas con GCT avanzado, 20 a 30% no obtiene una respuesta completa y duradera con los quimioterapéuticos de primera línea. En promedio, 25% de los pacientes curará con una combinación de cisplatino, ifosfamida y vinblastina (VeIP) como tratamiento de segunda línea. En esa situación puede ser más eficaz cambiar la vinblastina por paclitaxel. Hay mayor probabilidad de obtener una respuesta completa y duradera si el varón tiene un tumor testicular primario y muestra recidiva después de remisión completa con quimioterapia de primera línea que contenga cisplatino. En cambio, si no se obtuvo una respuesta completa o el sujeto tiene un tumor primario no seminomatoso en el mediastino, rara vez se obtiene beneficio con las dosis de quimioterapéuticos que se emplean como último recurso (de salvamento). En tales casos las opciones terapéuticas comprenden tratamiento con dosis “intensivas”, tratamientos experimentales y ablación quirúrgica.

Con la quimioterapia en dosis intensivas, integrada por dosis altas de carboplatino ( $\geq 1\ 500\ \text{mg}/\text{m}^2$ ) más etopósido ( $\geq 1\ 200\ \text{mg}/\text{m}^2$ ), con o sin ciclofosfamida o ifosfamida, además de un tratamiento de apoyo a las células primitivas obtenidas de la sangre periférica, se consigue una respuesta completa en 25 a 40% de los pacientes en quienes ha fracasado la quimioterapia de rescate con ifosfamida. Cerca de la mitad de las respuestas completas es duradera. El tratamiento con dosis altas es el estándar de atención para esta población de pacientes y se sugirió como tratamiento de elección para todos los enfermos con tumores recidivantes o resistentes. El paclitaxel también es activo en sujetos tratados y es un fármaco promisorio en programas de combinación en dosis altas. En algunos sujetos que han mostrado recidiva es posible aún la cura.

### GCT EXTRAGONADALES Y CARCINOMA DE LA LÍNEA MEDIA DE HISTOGÉNESIS DUDOSA

El pronóstico y tratamiento de los pacientes con GCT extragonadales depende de la histología del tumor y de su localización primaria. Todos los enfermos diagnosticados de un GCT extragonadal deben someterse a una ecografía testicular. Casi todos los pacientes con un seminoma retroperitoneal o mediastínico consiguen una respuesta completa duradera con BEP o con EP. Las manifestaciones clínicas de los pacientes con un GCT no seminomatoso primario retroperitoneal son similares a las de aquéllos con un tumor de origen primario testicular y en un estudio cuidadoso se encontrarán signos de un GCT testicular primario en casi dos tercios de los casos. En cambio, el GCT no seminomatoso primario mediastínico tiene mal pronóstico, ya que el tratamiento convencional (cuatro ciclos de BEP) no cura a más de 33% de los pacientes. Se considera que los pacientes con un tumor no seminomatoso del mediastino recién diagnosticado tienen un proceso de alto riesgo y se les debe tener en cuenta para su inclusión en estudios clínicos con regímenes de prueba que posiblemente sean más eficaces. Además, el tumor no seminomatoso del mediastino se vincula con procesos hematológicos como leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico y trombocitosis esencial, que no tienen relación con la quimioterapia previa. Estos trastornos hematológicos son muy resistentes al tratamiento. Los tumores no seminomatosos de cualquier localización primaria pueden transformarse en otros tumores malignos de distinta etiología, como el rabdomiosarcoma embrionario o el adenocarcinoma; a esto se le denomina *transformación maligna*. Se ha identificado un isocromosoma i(12p) en las células transformadas, lo que indica el origen clonal de los tumores de células germinales.

Se ha descrito un grupo de pacientes que padece tumores mal diferenciados de histogénesis desconocida, que afectan a la línea media y no se vinculan con secreción de AFP ni de hCG; una minoría de ellos (10 a 20%) se curó con la quimioterapia convencional con cisplatino. El i(12p) se encuentra en cerca de 25% de esos tumores (la fracción que responde al cisplatino), lo que confirma su procedencia de las células germinales primitivas. Este dato sirve también para pronosticar la respuesta a la quimioterapia con cisplatino y el logro de una supervivencia prolongada. Este grupo de tumores es heterogéneo; también se encuentran tumores neuroepiteliales y linfomas.

### FERTILIDAD

La infertilidad es una secuela importante del tratamiento de los GCT. Además, previamente suele haber infecundidad o fertilidad defectuosa. En el momento del diagnóstico existe azoospermia u oligospermia en por lo menos 50% de los pacientes con GCT testiculares. Hay trastornos de la eyaculación vinculados a la RPLND y la quimioterapia con cisplatino puede lesionar las células germinales. Las técnicas dirigidas a conservar los nervios simpáticos retroperitoneales han logrado que la eyaculación retrógrada sea menos probable en los pacientes elegibles para esta intervención. Algunos recuperan la espermatogénesis que se pierde con la quimioterapia. Pero como existe un riesgo relevante de deterioro de la capacidad reproductora, se aconseja a todos los pacientes analizar y conservar el espermatozoides por congelación en un banco de semen antes del tratamiento.

### LECTURAS ADICIONALES

- BOSL GJ et al: Cancer of the testis, in *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 7th ed, VT DeVita et al (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2008, pp 1463–1485
- EHRlich Y et al: Serum tumor markers in testicular cancer. *Urol Oncol* 3 Sep 2010 [Epub ahead of print]
- EINHORN et al: High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med* 357:340, 2007
- FELDMAN DR et al: Medical treatment of advanced testicular cancer. *JAMA* 299:672, 2008
- INTERNATIONAL GERM CELL CANCER CONSENSUS GROUP: International Germ Cell Classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 15:594, 1997
- SONPAVDE G et al: Management of recurrent testicular germ cell tumors. *Oncologist* 12:51, 2007
- TRAVIS LB et al: Testicular cancer survivorship: Research strategies and recommendations. *J Natl Cancer Inst* 102:1114, 2010

## CAPÍTULO 97

# Tumores ginecológicos

Michael V. Seiden

### CÁNCER OVÁRICO

#### INCIDENCIA Y PATOLOGÍA

El cáncer ovárico es el tumor de origen ginecológico más letal en Estados Unidos y otros países que tienen programas organizados y efectivos de detección de cáncer cervical. Para 2010 se esperan 21 880 casos de cáncer ovárico con 13 850 muertes en Estados Unidos. El ovario es un órgano complejo y dinámico y, entre aproximadamente los 11 y 50 años, en él tiene lugar la maduración del folículo asociado con la maduración del huevo, la ovulación y producción cíclica de hormonas sexuales esteroideas. Estas funciones biológicas complejas y ligadas se coordinan a

través de distintas células dentro del ovario, cada una de las cuales posee potencial neoplásico. Por mucho, las neoplasias ováricas más comunes y mortales surgen del epitelio ovárico que se encuentra en la superficie del ovario y en localizaciones subsuperficiales conocidas como quistes corticales de inclusión, que se cree son epitelio atrapado por la cicatrización asociada con rotura folicular previa durante la ovulación. El epitelio ovárico saludable parece un epitelio simple, pero con la transformación neoplásica sufre cambios metaplásicos hacia lo que se denomina *epitelio de Müller*. Este epitelio tiene una variedad de subtipos, cada uno de los cuales da un fenotipo específico de tumor y en algunos casos diferentes presentaciones clínicas. Los tumores epiteliales son las neoplasias ováricas más comunes: pueden ser benignos (50%), malignos (33%) o de malignidad limítrofe (16%). La edad influye en el riesgo de malignidad; los tumores en mujeres jóvenes tienen mayor probabilidad de ser benignos. Los tumores de epitelio ovárico más comunes son los tumores serosos (50%); los tumores mucinosos (25%), endometrioides (15%), de células claras (5%) y de histología transicional o tumor de Brenner (1%) representan proporciones menores de tumores de epitelio ovárico. En contraste, los tumores del estroma surgen de las células productoras de hormonas esteroideas y también tienen diferentes fenotipos y presenta-

ciones clínicas muy dependientes del tipo y cantidad de producción hormonal. Los tumores que surgen de las células germinales tienen biología y comportamiento muy similares a los tumores testiculares en varones (cap. 96).

Los tumores también pueden metastatizar al ovario desde un tumor primario en mama, colon, estómago y páncreas. Las masas ováricas bilaterales por cánceres gastrointestinales metastásicos secretores de mucina se denominan *tumores de Krukenberg*.

## ■ CANCER OVÁRICO DE ORIGEN EPITELIAL

### Epidemiología

Una mujer tiene en toda su vida un riesgo aproximado de 1 en 72 (1.6%) de padecer cáncer de ovario, y la mayoría de las afectadas desarrollará tumores epiteliales. Los tumores epiteliales del ovario tienen un pico de incidencia en mujeres en su séptimo decenio, a pesar de que la edad de presentación puede abarcar los extremos de la vida adulta, con casos informados desde el tercer hasta el décimo decenios. Los factores conocidos de riesgo que aumentan la posibilidad de cáncer de ovario subsecuente incluyen factores epidemiológicos, ambientales y genéticos como nuliparidad, uso de talco aplicado al perineo, obesidad y probablemente hormonoterapia restitutiva. Los factores protectores incluyen el uso de anticonceptivos orales, multiparidad y lactancia materna. Se cree que estos factores protectores trabajan a través de la supresión de la ovulación y quizá reducción de la inflamación y del daño ovárico derivados de la reparación de la corteza ovárica asociada con la ovulación, y quizá por supresión de gonadotropinas. Se cree que hay otros factores protectores, como ligamiento de las trompas (uterinas) de Falopio, que protegen al epitelio ovárico (o quizá a la fimbria de la trompa uterina distal) de carcinógenos que migran de la vagina a las trompas y epitelio superficial del ovario (ver después).

### Factores de riesgo genético

Varios síndromes genéticos incrementan sustancialmente el riesgo de que una mujer desarrolle cáncer de ovario. Aproximadamente 10% de las mujeres con cáncer de ovario tiene una mutación somática en uno de los dos genes de reparación de DNA: *BRCA1* (cromosoma 17q12-21) o *BRCA2* (cromosoma 13q12-13). Quienes heredaron una sola copia de un alelo mutante tienen una incidencia muy alta de cáncer de mama y de ovario. La mayoría de estas mujeres tiene una historia familiar que es notable por sus múltiples casos de cáncer de mama, ovario o ambos, aunque la herencia a través de los familiares varones puede encubrir este genotipo por varias generaciones. El tumor más común en estas mujeres es el carcinoma de mama, a pesar de que las mujeres portadoras de mutaciones de *BRCA1* en la línea germinal tienen un marcado aumento en el riesgo de desarrollar tumores ováricos entre los 40 y 60 años, con un riesgo de 30 a 50% de desarrollar cáncer de ovario durante su vida. Las mujeres portadoras de una mutación en *BRCA2* tienen penetrancia menor de cáncer de ovario con una probabilidad de 20 a 40% de desarrollarlo, cuyo inicio típicamente ocurre entre los cincuenta o setenta

años. Las mujeres con una mutación en *BRCA2* también tienen un riesgo ligeramente aumentado de padecer cáncer pancreático. Los estudios de detección en esta población selecta sugieren que las técnicas actuales de detección, incluidas evaluaciones seriales con el marcador tumoral CA-125 y ultrasonido, son insuficientes para detectar la enfermedad en estadio inicial y curable, de tal manera que a las mujeres con estas mutaciones en la línea germinal se les aconseja la extirpación profiláctica de los ovarios y trompas de Falopio, típicamente después de completar su reproducción e idealmente antes de los 35 a 40 años. La ovariectomía profiláctica temprana también protege a estas mujeres de cáncer de mama subsecuente, con una reducción aproximada del 50% en el riesgo de padecer esta enfermedad.

El cáncer ovárico también es una forma de cáncer (junto con el colorectal y el endometrial) que puede desarrollarse en mujeres con síndrome de Lynch tipo II, causado por mutaciones en los genes de reparación de errores del apareamiento del DNA (*MSH2*, *MLH1*, *MLH6*, *PMS1*, *PMS2*). El cáncer ovárico puede aparecer en mujeres menores de 50 años de edad con este síndrome.

### Presentación

Las neoplasias de ovario tienden a ser indoloras, a menos que haya torsión. Los síntomas, por tanto, típicamente están relacionados con la compresión de órganos locales o son debidos a síntomas por enfermedad metastásica. Las mujeres con tumores localizados en el ovario tienen un incremento en la incidencia de síntomas, incluyendo molestias pélvicas, hinchazón y quizá cambios en el esquema típico de micciones y defecaciones. Desafortunadamente, estos síntomas a menudo son menospreciados por la mujer o el equipo médico. Se cree que los tumores de alto grado metastatizan temprano en el proceso neoplásico. A diferencia de otros tumores epiteliales, estos tumores tienden a exfoliarse en toda la cavidad peritoneal y, por tanto, se presentan con los síntomas asociados con tumores intraperitoneales diseminados. Los síntomas de presentación más comunes incluyen un periodo de varios meses de quejas progresivas que típicamente incluyen alguna combinación de ardor estomacal, náusea, saciedad temprana, indigestión, estreñimiento y dolor abdominal. Los signos incluyen un aumento rápido de la circunferencia abdominal debido a la acumulación de ascitis que típicamente alerta a la paciente y a su médico de que los síntomas gastrointestinales concurrentes probablemente están asociados con una patología grave. La evaluación radiológica típicamente demuestra una masa anexial compleja y ascitis. La evaluación de laboratorio demuestra una marcada elevación del CA-125 y una mucina (Muc 16) derramada asociada con, pero no específica de, cáncer ovárico. Se aprecian diseminación hematogena y linfática pero no son la presentación típica. Los cánceres de ovario se dividen en cuatro estadios; a saber: I, confinado al ovario; II, confinado a la pelvis; III, confinado a la cavidad peritoneal (cuadro 97-1). Estos tres estadios se subdividen, con la presentación más común, estadio IIIC, definida por tumores con enfermedad intraperitoneal con gran masa tumoral. Cerca del 70% de las mujeres se presenta con enfermedad en estadio IIIC. El estadio IV incluye mujeres con metástasis parenquimatosas (hígado, pulmón, bazo) o, alternativamente, enferme-

**CUADRO 97-1** Estadios y supervivencia en tumores ginecológicos

Estadio	Ovárico	Supervivencia a 5 años, %	Endometrial	Supervivencia a 5 años, %	Cuello uterino	Supervivencia a 5 años, %
0	—		—		Carcinoma <i>in situ</i>	100
I	Confinado al ovario	90-95	Confinado al cuerpo	89	Confinado al útero	85
II	Confinado a la pelvis	70-80	Involucra cuerpo y cuello uterino	73	Invade más allá del útero pero no la pared pélvica	65
III	Diseminación intra-abdominal	20-50	Se extiende por fuera del útero pero no por fuera de la pelvis verdadera	52	Se extiende a la pared pélvica y/o tercio inferior de la vagina o hidronefrosis	35
IV	Diseminación fuera del abdomen	1-5	Se extiende fuera de la pelvis verdadera o involucra vejiga o recto	17	Invade la mucosa de la vejiga o recto, o se extiende más allá de la pelvis verdadera	7



dad pleural o de pared abdominal. El 30% que no se presenta con enfermedad en estadio IIIc se distribuye más o menos entre los otros estadios.

### Detección

El cáncer de ovario es el quinto tumor más mortal en mujeres en Estados Unidos, curable en estadios iniciales y rara vez curable en estadios avanzados; por tanto, su detección tiene considerable interés. Además, el ovario se visualiza bien con una variedad de técnicas de imagen, sobre todo, el ultrasonido transvaginal. Los tumores en estadio temprano a menudo producen proteínas que pueden ser medidas en sangre como el CA-125 y HE-4. Sin embargo, la incidencia del cáncer de ovario en la población femenina de mediana edad es baja, con sólo aproximadamente 1 en 2 000 mujeres entre las edades de 50 y 60 años portadoras de un tumor asintomático y no detectado. Así que las técnicas de detección deben ser sensibles pero, más importante, altamente específicas para minimizar el número de falsos positivos. Hasta una prueba de detección con 98% de especificidad y 50% de sensibilidad podría tener un valor predictivo positivo de sólo 1%. A pesar de estas grandes barreras, los estudios actuales están evaluando la utilidad de varias estrategias de detección. Sin embargo, la detección sistemática de cáncer de ovario no se recomienda más allá de un estudio clínico.

### TRATAMIENTO Cáncer ovárico

En mujeres que se presentan con una masa ovárica localizada, la principal maniobra diagnóstica y terapéutica es determinar si el tumor es benigno o maligno y, en el caso de que sea maligno, si surge del ovario o es un sitio de metástasis. La enfermedad metastásica en el ovario puede verse a partir de tumores primarios en el colon, apéndice, estómago (tumores de Krukenberg) y mama. Típicamente las mujeres se someten a una salpingoovariectomía unilateral y si el procedimiento patológico revela un tumor maligno primario de ovario, entonces se procede a una histerectomía, eliminación de la trompa y ovario restantes, epiplectomía y muestreo de nódulos pélvicos con biopsias aleatorias de la cavidad peritoneal. Este extenso procedimiento quirúrgico se realiza porque aproximadamente 30% de los tumores que en la inspección visual parecen estar confinados al ovario, ya se ha diseminado a la cavidad peritoneal, linfonódulos circundantes o ambos.

Si hay evidencia de enfermedad intraabdominal, se hace un intento exhaustivo de máxima citorreducción del tumor aun si esto incluye resección parcial de intestino, esplenectomía y en ciertos casos cirugía abdominal superior más extensa. La capacidad para reducir el cáncer ovárico metastásico a la mínima enfermedad visible se asocia con un mejor pronóstico, comparado con mujeres en las que se deja enfermedad visible. Las pacientes sin enfermedad residual evidente después de la resección tienen una supervivencia mediana de 39 meses, comparada con 17 meses de quienes quedaron con un tumor macroscópico. Una vez que los tumores han sido quirúrgicamente reducidos, las mujeres reciben tratamiento con agentes de platino, típicamente combinados con un taxano. Continúa el debate sobre si este tratamiento debe administrarse en forma intravenosa o, alternativamente, si parte se debe administrar directamente a la cavidad peritoneal a través de un catéter. Tres estudios aleatorios han demostrado mejora en la supervivencia con el tratamiento intraperitoneal, pero este enfoque aún no es ampliamente aceptado debido a retos técnicos asociados con esta ruta de administración y su toxicidad incrementada. En mujeres que se presentan con una gran masa tumoral, un abordaje alternativo es tratar al paciente con platino más taxano durante varios ciclos (tratamiento neoadyuvante). Los procedimientos quirúrgicos subsiguientes son más efectivos para dejar a la paciente sin un tumor residual evidente y la supervivencia es comparable a la cirugía seguida de quimioterapia.

Con la reducción quirúrgica óptima y quimioterapia basada en platino [usualmente carboplatino dosificado a un área bajo la curva (AUC) de 7.5 más paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> en infusión de 3 h en ciclos mensuales], 70% de las mujeres que se presentan con tumores en

estadio avanzado responde, y 40 a 50% experimenta una remisión completa con normalización de su CA-125, CT y examen físico. Desafortunadamente, sólo la mitad de las que responden por completo permanece en remisión. La enfermedad regresa dentro de los siguientes 1 a 4 años después de concluir el tratamiento primario en la mitad de las pacientes que tuvieron una respuesta completa. Como primer signo de recaída, los niveles de CA-125 a menudo aumentan; sin embargo, no hay datos claros acerca de que la intervención temprana influya en la supervivencia. La enfermedad recurrente se maneja efectivamente con una variedad de fármacos quimioterapéuticos, pero no se cura. Tarde o temprano todas estas mujeres desarrollan enfermedad refractaria a quimioterapia, en la cual son comunes la ascitis refractaria, pobre motilidad intestinal y obstrucción o pseudoobstrucción debida a un intestino aperistáltico infiltrado con tumor. La cirugía limitada para aliviar la obstrucción intestinal, la radioterapia localizada para aliviar la presión o dolor por las masas, o la quimioterapia paliativa, pueden ser útiles. Entre los fármacos con índices de respuesta >15% se incluyen la gemcitabina, el topotecán, la doxorubicina liposómica y el bevacizumab. Aproximadamente 20% de los cánceres de ovario es positivo a HER2/neu, y el trastuzumab puede inducir respuestas en este subgrupo.

La supervivencia a cinco años se correlaciona con el estadio de la enfermedad: estadio I, 90 a 95%; estadio II, 70 a 80%; estadio III, 20 a 50%, estadio IV, 1 a 5% (cuadro 97-1). El pronóstico también está influenciado por el grado histológico: la supervivencia a cinco años es 88% en tumores bien diferenciados, 58% para tumores moderadamente diferenciados y 27% para tumores pobremente diferenciados. El tipo histológico tiene menos influencia en el resultado. Los pacientes con tumores de bajo potencial de malignidad se manejan con cirugía; la quimioterapia y radioterapia no mejoran la supervivencia.

### ■ TUMORES DEL CORDÓN OVÁRICO Y DEL ESTROMA

#### Epidemiología, presentación y síndromes de predisposición

Aproximadamente 7% de las neoplasias ováricas son tumores del estroma o del cordón ovárico, con alrededor de 1 800 casos esperados cada año en Estados Unidos. Los tumores del estroma o del cordón sexual son más comunes en mujeres de 50 a 70 años, pero los tumores se pueden presentar en los extremos de la vida, incluida la población pediátrica. Estos tumores surgen a partir de componentes mesenquimatosos del ovario; incluyen células productoras de esteroides y fibroblastos. Todos estos tumores son, en esencia, de bajo potencial maligno y se presentan como masas sólidas unilaterales. Son comunes tres presentaciones clínicas: la detección de una masa abdominal, dolor abdominal por torsión ovárica, hemorragia intratumoral o rompimiento, o signos y síntomas debidos a la producción hormonal de estos tumores.

Los tumores más comunes productores de hormonas incluyen tecomas, tumor de células de la granulosa o tumores de la granulosa juvenil en niñas. Estos tumores productores de estrógenos a menudo se presentan con dolor en mamas, así como con pseudopubertad isosexual precoz en niñas, menometrorragia, oligomenorrea o amenorrea en mujeres premenopáusicas, o alternativamente como sangrado posmenopáusico en mujeres mayores. En algunas mujeres, los tumores secundarios asociados con estrógenos, como el cáncer de endometrio o de mama, pueden presentarse como tumores sincrónicos. Alternativamente, el cáncer endometrial puede servir como tumor de presentación, tras del cual una evaluación subsiguiente identifica una neoplasia ovárica sólida unilateral que demuestra ser un tumor oculto de células de la granulosa. Los tumores de células de Sertoli-Leydig a menudo se presentan con hirsutismo, virilización y ocasionalmente síndrome de Cushing debido a la producción incrementada de testosterona, androstenediona u otros 17-cetoesteroides. Los tumores hormonalmente inertes incluyen al fibroma que se presenta como una masa solitaria, a menudo en asociación con ascitis y ocasionalmente hidrotórax, también conocido como síndrome de Meigs. Un subgrupo de estos tumores se presenta en individuos con una variedad de trastornos hereditarios que los predisponen a neoplasias mesenquimatosas. Las asociaciones incluyen tumores juveniles de células de la granulosa y quizá tumores de células de Sertoli-

Leydig con enfermedad de Ollier (encondromatosis múltiple) o síndrome de Maffucci, tumores del cordón ovárico con túbulos anulares con síndrome de Peutz-Jeghers, y fibromas con enfermedad de Gorlin.

## TRATAMIENTO Tumores de cordones sexuales

El pilar del tratamiento para los tumores de cordones sexuales es la resección quirúrgica. La mayoría de las mujeres se presenta con tumores confinados al ovario. Para el pequeño subgrupo de mujeres que se presentan con enfermedad metastásica o pruebas de recurrencia del tumor después de la resección primaria, la supervivencia es aún larga, a menudo rebasa el decenio. Como estos tumores son de crecimiento lento y relativamente rebeldes a quimioterapia, a las mujeres con enfermedad metastásica con frecuencia se les hace una citorreducción, ya que la enfermedad es peritoneal (como el cáncer de epitelio ovárico). Hace falta información definitiva de que la citorreducción quirúrgica de la enfermedad metastásica o recurrente prolongue la supervivencia, pero muchos datos documentan a mujeres que han sobrevivido años, o en algunos casos decenios, después de la resección de la enfermedad recurrente. Además, las grandes metástasis peritoneales también tienen proclividad a la hemorragia, a veces con complicaciones catastróficas. La quimioterapia es efectiva ocasionalmente y las mujeres tienden a recibir regímenes diseñados para tratar tumores epiteliales o de células germinales. Estos tumores a menudo producen niveles elevados de sustancia inhibidora de Müller (MIS), inhibina, y en el caso de tumores de células de Sertoli-Leydig, fetoproteína  $\alpha$  (AFP). Estas proteínas son detectables en el suero y pueden ser usadas como marcadores tumorales para vigilar la enfermedad recurrente en mujeres, ya que su aumento y disminución en el suero tiende a reflejar la masa cambiante del tumor sistémico.

## Tumores de células germinales del ovario

Los tumores de células germinales, como los de sus contrapartes en el testículo, constituyen cáncer de las mismas. Estas células totipotentes contienen la programación para diferenciarse esencialmente en todos los tipos celulares, y por tanto, los tumores de células germinales incluyen una colección histológica de tumores atípicos, incluidos teratomas benignos y una variedad de tumores malignos, como teratomas inmaduros, disgerminomas, tumores del saco amniótico y coriocarcinomas. El teratoma benigno (o quiste dermoide) es el tumor de células germinales más común del ovario y a menudo se presenta en mujeres jóvenes. Estos tumores incluyen una mezcla compleja de tejidos diferenciados; incluyen tejidos de las tres capas germinales. En mujeres mayores estos tumores diferenciados pueden desarrollar transformación maligna, más comúnmente carcinoma epidermoide. Los tumores malignos de células germinales incluyen a los disgerminomas, tumores del saco amniótico, teratomas inmaduros, así como al carcinoma embrionario y coriocarcinomas. No hay anomalías genéticas conocidas que unifiquen estos tumores. Un subgrupo de disgerminomas alberga mutaciones en los oncogenes *c-Kit* [como en los tumores del estroma gastrointestinal (GIST)], mientras que un subgrupo de tumores de células germinales tiene anomalías del isocromosoma 12, como en los tumores testiculares. Además, un subgrupo de disgerminomas se asocia con ovarios disgénicos. Es importante la identificación de un disgerminoma que surge en gónadas genotípicas XY porque resalta la necesidad de identificar y extirpar la gónada contralateral por el riesgo de gonadoblastoma.

### Presentación

Los tumores de células germinales pueden presentarse en cualquier edad, pero el pico de edad de presentación en mujeres tiende a ser su adolescencia tardía o inicio de su tercera década (21 años en adelante). Típicamente estos tumores se volverán unas grandes masas ováricas, que eventualmente se presentan como masas palpables en el abdomen bajo o pelvis. Al igual que los tumores de los cordones sexuales, la tor-

sión o hemorragia se puede presentar de urgencia como dolor abdominal agudo. Algunos de estos tumores producen niveles elevados de gonadotropina coriónica humana (hGC) que puede producir pubertad isosexual precoz cuando los tumores se presentan en niñas. A diferencia del tumor del epitelio ovárico, estos tumores tienen una proclividad más alta a metástasis hematológica o linfonodular. Así como con los tumores testiculares, algunos de estos tumores tienden a producir AFP (tumores de saco amniótico) o hCG (carcinomas embrionarios o coriocarcinomas y algunos disgerminomas), que son marcadores tumorales confiables.

## TRATAMIENTO Tumores de células germinales

Los tumores de células germinales típicamente se presentan en mujeres que aún están en edad fértil y como los tumores bilaterales son poco comunes (excepto en el disgerminoma, 10 a 15%), el tratamiento habitual es la ovariectomía unilateral o la salpingoovariectomía. Como las metástasis a linfonódulos pélvicos o paraaórticos son comunes y pueden afectar las elecciones de tratamiento, estos nódulos deben ser inspeccionados cuidadosamente y, si están crecidos, deben ser resecados cuando sea posible. Las mujeres con tumores malignos de células germinales de manera típica reciben quimioterapia con bleomicina, etopósido y cisplatino (BEP). En la mayoría de las mujeres, aun aquellas con enfermedad en estadio avanzado, se espera curación. Es razonable hacer un seguimiento cercano sin tratamiento adyuvante con tumores en estadio I si se tiene un alto grado de confianza en que la paciente y el equipo médico están comprometidos a un seguimiento compulsivo y cuidadoso, ya que la quimioterapia tiene muchas probabilidades de ser curativa cuando el tumor regresa.


El disgerminoma es la contraparte ovárica del seminoma testicular. La supervivencia a cinco años libre de enfermedad es de 100% en pacientes en estadio temprano, y 61% en estadio III. Aunque el tumor es muy sensible a la radiación, ésta produce infertilidad en muchas pacientes. La quimioterapia con BEP es tanto o más efectiva, sin causar infertilidad. El uso de BEP después de la resección incompleta está asociado con 95% de supervivencia a dos años libre de enfermedad. Esta quimioterapia es ahora el tratamiento de elección para el disgerminoma.

## CÁNCER DE TROMPA (UTERINA) DE FALOPIO

El transporte del huevo hacia el útero ocurre a través de la trompa de Falopio, cuyos extremos distales están compuestos de fimbria que se pliega sobre la superficie ovárica y captura al huevo conforme sale de la corteza ovárica. Los tumores de la trompa de Falopio típicamente tienen el mismo patrón histológico de los tumores ováricos, y el tumor epitelial más común es de histología serosa. Antes se enseñaba que estos tumores eran poco comunes, pero un examen histológico más cuidadoso sugiere que muchos "tumores ováricos" pueden de hecho surgir en la fimbria distal de la trompa de Falopio. Los datos que apoyan esta teoría son más fuertes en la población de mujeres que portan mutaciones somáticas en *BRCA1* o *BRCA2*. Estas mujeres a menudo se presentan con masas anexiales y, como en el cáncer ovárico, estos tumores se diseminan relativamente temprano en toda la cavidad peritoneal, responden a tratamiento con platino y taxano y tienen una evolución natural que es esencialmente idéntica a la del cáncer de ovario (cuadro 97-1).

## CÁNCER DE CUELLO UTERINO

### CONSIDERACIONES GLOBALES

 El cáncer de cuello de útero es el segundo tumor más común y más letal en mujeres alrededor del mundo, probablemente debido a la extendida infección con cepas de virus de papiloma humano (HPV) de alto riesgo y la utilización limitada o la poca accesibilidad a pruebas de citología vaginal en muchos países de todo el mundo. Se esperan anualmente cerca de 500 000 casos de cáncer cervical alrededor del mundo con una aproximación de 240 000 muertes. La

incidencia de cáncer es en particular alta en mujeres que viven en América Central y del Sur, el Caribe y el sur y el este de África. La tasa de mortalidad es desproporcionadamente alta en África. En Estados Unidos, a 12 200 mujeres se les diagnosticó cáncer de cuello uterino y 4 210 murieron. Mientras los esfuerzos en países desarrollados se han enfocado en técnicas de detección de alta tecnología para HPV usando reacción en cadena de la polimerasa y otras tecnologías moleculares, hay una necesidad urgente de estrategias de baja tecnología con alto rendimiento para identificar y tratar a las mujeres portadoras de displasia cervical de alto riesgo pero tratable. El desarrollo de vacunas efectivas para HPV de alto riesgo hace imperativo determinar estrategias económica, social y logísticamente factibles para administrar y distribuir esta vacuna a las niñas y quizá a los niños, es decir, antes de que inicien su actividad sexual.

### ■ INFECCIÓN POR HPV Y VACUNACIÓN PREVENTIVA

El HPV es el principal suceso desencadenante de neoplasia en la gran mayoría de mujeres con cáncer cervical invasivo. Este virus de doble cadena de DNA infecta el epitelio cercano a la zona de transformación del cuello uterino. Se conocen más de 60 tipos de HPV, habiendo aproximadamente 20 tipos con capacidad para generar displasia y malignidad de alto grado. Los HPV 16 y 18 son los tipos más frecuentemente asociados con displasia de alto grado y el blanco de ambas vacunas aprobadas por la FDA. La gran mayoría de los adultos sexualmente activos está expuesta al HPV, y en la mayoría de las mujeres la infección se cura sin intervención específica. El genoma de 8 kb del HPV codifica siete genes tempranos, sobre todo *E6* y *E7*, que pueden unirse a *RB* y *p53*, respectivamente. Los tipos de HPV de alto riesgo codifican moléculas *E6* y *E7*, que son particularmente efectivas para inhibir las funciones de los puntos de control del ciclo celular de estas proteínas reguladoras, produciendo la inmortalización pero no la transformación completa del epitelio cervical. A una minoría de mujeres no se les quitará la infección, con la subsecuente integración del HPV en el genoma del hospedero. En el transcurso de un periodo tan corto como meses, pero más típicamente años, algunas de estas mujeres desarrollarán displasia de alto grado. El tiempo desde la displasia hasta carcinoma va probablemente de años a más de un decenio y casi con seguridad requiere la adquisición de otras mutaciones genéticas mal definidas dentro del epitelio infectado e inmortalizado.

Los factores de riesgo incluyen un gran número de parejas sexuales, edad de la primera relación sexual y antecedente de enfermedad venérea. El tabaquismo es un cofactor; las fumadoras empedernidas tienen un riesgo más alto de displasia con la infección de HPV. La infección con VIH, especialmente cuando se combina con un bajo recuento de linfocitos T CD4+, se asocia con una tasa más elevada de displasia de alto grado y es probable que haya un periodo de latencia más corto entre la infección y la enfermedad invasiva.

Actualmente, las vacunas aprobadas incluyen las proteínas recombinantes de las proteínas tardías, L1 y L2 de los HPV 16 y 18. La vacunación de las mujeres antes del inicio de su actividad sexual reduce dramáticamente la tasa de infección por HPV 16 y 18 y la displasia subsecuente. También tiene una protección parcial contra otros tipos de HPV, a pesar de que las mujeres vacunadas aún están en riesgo de infección por otros tipos de HPV y todavía requieren examen de citología vaginal estándar. Aunque no hay datos de estudios aleatorizados que demuestren la utilidad del Papanicolaou, la dramática caída en la incidencia de cáncer y muerte en países desarrollados que emplean detección a gran escala, provee fuerte evidencia de su efectividad. La incorporación de la prueba para HPV usando reacción en cadena de la polimerasa (PCR) u otras técnicas moleculares, incrementa la capacidad de detección de patología cervical, pero a costa de una menor sensibilidad porque identifica muchas mujeres con infecciones transitorias que no requieren una intervención médica específica.

### ■ PRESENTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los tumores del cuello de la matriz son carcinomas epidermoides asociados con HPV. Los adenocarcinomas también están relacionados con HPV y se originan en forma profunda en el canal endocervical; típicamente no se ven en la inspección visual del cuello uterino y a menudo no se detectan en la citología vaginal. Se han repor-

tado una variedad de tumores más raros, incluyendo tumores epiteliales atípicos, carcinoides, carcinomas microcíticos, sarcomas y linfomas.

La principal función del Papanicolaou es la detección de displasia cervical preinvasiva asintomática del epitelio escamoso de recubrimiento. Los carcinomas invasivos a menudo tienen síntomas o signos como manchado poscoital o sangrado intermenstrual o menometrorragia. También se percibe mal olor y descarga amarillenta persistente. Las presentaciones que incluyen dolor pélvico o sacro sugieren extensión lateral del tumor hacia los plexos nerviosos pélvicos por el tumor primario o bien por un nódulo y son signos de enfermedad en estadio avanzado. De forma similar, el dolor en el flanco, producido por hidronefrosis debida a compresión ureteral o trombosis venosa profunda debida a compresión de un vaso iliaco sugiere enfermedad nodular extensa o extensión directa del tumor primario hacia la pared pélvica. El hallazgo más común en el examen físico es un tumor visible en el cuello uterino.

## TRATAMIENTO Cáncer cervical

Los estudios de imagen no son parte formal del estadio clínico del cáncer de cuello pero son útiles para planear el tratamiento apropiado. La CT puede detectar hidronefrosis indicativa de enfermedad de la pared lateral pélvica, pero no es precisa para evaluar otras estructuras pélvicas. La MRI es más precisa para evaluar la extensión uterina y paracervical de la enfermedad hacia los tejidos blandos típicamente rodeados por ligamentos amplios y cardinales que soportan al útero en la pelvis central. La tomografía con emisión de positrones (PET) puede ser la técnica más precisa para evaluar la pelvis y, lo que es más importante, los sitios de enfermedad nodular (pélvico, paraaórtico, escaleno). Esta técnica parece más pronóstica (y probablemente precisa) que la CT, la MRI o el linfangiograma, especialmente en la región paraaórtica.

Los tumores de cuello uterino estadio I están confinados al cuello uterino, mientras que los tumores estadio II se extienden hacia la vagina o al tejido blando paracervical (fig. 97-1). Los tumores estadio III se extienden hacia la vagina inferior o las paredes laterales pélvicas, mientras que los tumores estadio IV invaden la vejiga o el recto o se han diseminado a sitios distantes. Los tumores cervicales muy pequeños estadio I pueden ser tratados con una variedad de procedimientos quirúrgicos. En mujeres jóvenes que desean mantener la fertilidad, la cervicectomía radical elimina el cuello uterino con la subsecuente anastomosis de la vagina superior hacia el cuerpo uterino. Los tumores cervicales más grandes confinados al cuello uterino pueden ser tratados con resección quirúrgica, o con radioterapia en combinación con quimioterapia basada en cisplatino con una alta probabilidad de cura. Los tumores más grandes que se extienden más en la vagina o hacia los tejidos blandos paracervicales o las paredes laterales pélvicas se tratan con una combinación de quimioterapia y radioterapia. El tratamiento de la enfermedad recurrente o metastásica es insatisfactorio debido a la relativa resistencia de estos tumores a la quimioterapia y a los fármacos biológicos disponibles en la actualidad.

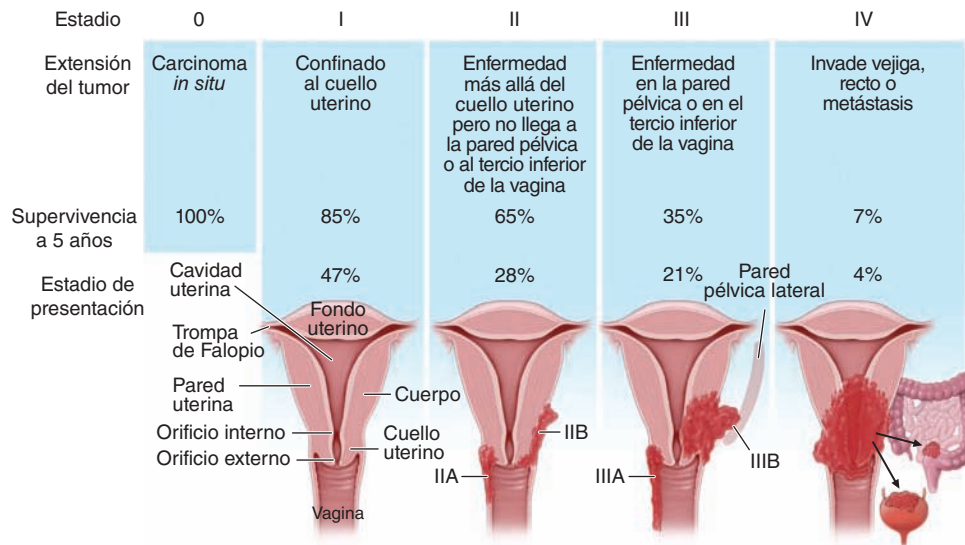
## CÁNCER UTERINO

### ■ EPIDEMIOLOGÍA

En el cuerpo uterino surgen varios tipos distintos de tumor. La mayor parte de los tumores surge en el revestimiento glandular y son adenocarcinomas endometriales. También pueden surgir tumores en el músculo liso; la mayor parte son benignos (leiomioma uterino), con una pequeña minoría de sarcomas. El subtipo histológico endometriode del cáncer endometrial es el tumor ginecológico más común en Estados Unidos. En 2010 fue diagnosticado en 43 470 mujeres y murieron 7 950 por esta enfermedad. El desarrollo de estos tumores es un proceso de etapas múltiples donde el estrógeno tiene una participación importante temprana al dirigir la proliferación de glándulas endometriales. La relativa sobreexposición a esta clase de hormonas es un factor de riesgo para el desarrollo subsecuente de tumores endometrioides. En contraste, los



## Estadios del cáncer cervicouterino



**Figura 97-1** Ilustración anatómica de los estadios del cáncer cervical definido por localización, extensión del tumor, frecuencia de presentación y supervivencia a cinco años.

progestágenos dirigen la maduración glandular y son protectores. Por tanto, las mujeres con elevada exposición a estrógenos endógenos o farmacológicos, especialmente sin oposición de progesterona, están en un gran riesgo de cáncer endometrial. Las mujeres obesas, las tratadas con estrógenos sin oposición o las que tienen tumores productores de estrógenos (como tumores de las células de la granulosa del ovario) encaran un riesgo más elevado de cáncer endometrial. Además, el tratamiento con tamoxifeno, que tiene efectos antiestrogénicos en el tejido mamario, pero estrogénicos en el epitelio uterino, está asociado con un riesgo elevado de cáncer endometrial. Es probable que sucesos secundarios, como la pérdida de PTEN o genes supresores del tumor de Cables, sirvan como acontecimientos secundarios en carcinogénesis. Se desconocen los sucesos moleculares que subyacen a los cánceres endometriales menos comunes como los tumores de cuerpo uterino de células claras y papilares serosos.

Las mujeres con mutación en uno de una serie de genes de reparación de los errores de apareamiento asociados con el síndrome de Lynch, también conocido como el síndrome de cáncer de colon hereditario no polipósico (HNPCC, *hereditary nonpolyposis colon cancer*), tienen un riesgo mayor de carcinoma endometrial endometriode. Estas mujeres tienen mutaciones en la línea germinal en *MSH2*, *MLH1* y en raros casos, *PMS1* y *PMS2*. Quienes portan estas mutaciones típicamente cuentan con una historia familiar de cáncer y tienen un marcado incremento en el riesgo de cáncer de colon y uno modesto en el de cáncer de ovario y una cierta variedad de otros tumores. Mujeres de mediana edad con HNPCC tienen un riesgo anual de 4% de cáncer de endometrio y un riesgo relativo general aproximadamente 200 veces mayor que el de mujeres de la misma edad sin HNPCC.

### ■ PATOLOGÍA

Aproximadamente 75 a 80% de los cánceres endometriales son adenocarcinomas. El pronóstico depende del estadio, grado histológico y profundidad de invasión en el miometrio. Aproximadamente 10% de los pacientes tiene tumores con áreas de diferenciación a carcinoma epidermoide. Cuando el tumor está bien diferenciado, se le llama *adenocantoma*; si está pobremente diferenciado, carcinoma *adenoescomoso*. Las histologías menos comunes incluyen al carcinoma mucinoso (5%) y al tumor papilar seroso (<10%) que se comporta como un cáncer de ovario.

### ■ PRESENTACIONES

La mayoría de las mujeres con tumores del cuerpo uterino se presenta con sangrado transvaginal posmenopáusico debido al desprendimiento

del revestimiento endometrial maligno. Las mujeres premenopáusicas a menudo se presentan con sangrado atípico entre ciclos menstruales normales. Estos signos habitualmente llevan a la mujer a buscar ayuda médica y, por tanto, la mayoría se presenta con enfermedad en estadio temprano, en donde el tumor está confinado al cuerpo uterino. El diagnóstico típicamente se establece con biopsia endometrial. Los tumores epiteliales pueden diseminarse a los linfonódulos pélvicos o paraaórticos. Las metástasis pulmonares pueden aparecer más tarde en la evolución natural de la enfermedad, pero son muy poco comunes en la presentación inicial. Los tumores serosos tienden a tener pautas de diseminación mucho más reminiscentes del cáncer de ovario, ya que muchas pacientes presentan enfermedad epiploica y a veces ascitis. Algunas mujeres con sarcomas uterinos se presentan con dolor pélvico. Las metástasis nodulares son poco comunes con los sarcomas, que a su vez tienen más probabilidad de presentarse con enfermedad intraabdominal o metástasis pulmonares.

### TRATAMIENTO Cáncer uterino

La mayoría de las mujeres con cáncer endometrial tiene enfermedad localizada en el útero (75% son estadio I, cuadro 97-1), y el tratamiento definitivo típicamente involucra histerectomía con extracción de los ovarios y trompas de Falopio. La resección de los linfonódulos no mejora el resultado pero provee información para el pronóstico. La participación nodular define la enfermedad estadio III, presente en 13% de las pacientes. El grado del tumor y la profundidad de invasión son dos variables de pronóstico clave en los tumores de fase temprana y se observan típicamente mujeres con tumores de bajo grado, mínimamente invasivos o ambos después del tratamiento quirúrgico definitivo. Las pacientes con tumores de alto grado o tumores que son muy invasivos (estadio IB, 13%) están en mayor riesgo de recurrencia pélvica o recurrencia en la cúpula vaginal, la cual tradicionalmente se previene con braquiterapia de la bóveda vaginal.

Las mujeres con metástasis regionales o enfermedad metastásica (3% de las pacientes) con tumores de bajo grado pueden ser tratadas con progesterona. Los tumores poco diferenciados típicamente son resistentes a la manipulación hormonal y, por tanto, son tratados con quimioterapia. La participación de la quimioterapia como

adyuvante está actualmente bajo investigación. La quimioterapia para enfermedad metastásica se administra como intento paliativo.

La supervivencia a cinco años es 89% para enfermedad estadio I, 73% para estadio II, 52% para estadio III, y 17% para estadio IV (cuadro 97-1).

## TUMORES TROFOBLÁSTICOS GESTACIONALES

### CONSIDERACIONES GLOBALES



Las enfermedades trofoblásticas gestacionales representan un espectro de neoplasia desde la mola hidatiforme benigna hasta el coriocarcinoma debido a la enfermedad trofoblástica persistente asociada más comúnmente con embarazo molar pero visto de forma ocasional después de la gestación normal. Las presentaciones más comunes de tumores trofoblásticos son embarazos molares parciales y completos. Éstos representan aproximadamente 1 en 1 500 concepciones en países occidentales desarrollados. La incidencia tiene una amplia variación mundial, con áreas en el sudeste de Asia con una prevalencia mucho mayor de embarazos molares. Las regiones con tasas elevadas de embarazos molares a menudo están asociadas con dietas bajas en caroteno y grasas animales.

### FACTORES DE RIESGO

Los tumores trofoblásticos resultan del crecimiento o persistencia del tejido placentario. Surgen más comúnmente en el útero pero también pueden originarse en otros sitios como las trompas de Falopio debido a embarazo ectópico. Los factores de riesgo incluyen factores dietéticos y ambientales pobremente definidos, así como concepciones en los extremos de la vida reproductiva, con una incidencia particularmente alta en mujeres menores de 16 y mayores de 50. En mujeres mayores, la incidencia del embarazo molar puede ser de hasta uno en tres, probablemente debido al incremento en el riesgo de fecundación anormal de huevos envejecidos. La mayoría de las neoplasias trofoblásticas están asociadas con molas completas, tumores diploides con todo el material genético del donador paterno (conocido como disomía uniparental). Se cree que esto ocurre cuando un solo espermatozoide fecunda un huevo enucleado que subsecuentemente duplica el DNA paterno. La proliferación trofoblástica ocurre con estroma vellosa exuberante. Si el pseudoembarazo se extiende más allá de la duodécima semana, se acumula líquido de forma progresiva dentro del estroma produciendo “cambios hidrópicos”. No hay desarrollo fetal en las molas completas.

Las molas parciales surgen de la fecundación de un huevo con dos espermatozoides; por tanto, dos tercios del material genético es paterno en estos tumores triploides. Los cambios hidrópicos son menos dramáticos, y el desarrollo fetal a menudo puede ocurrir durante el final del primer trimestre o temprano en el segundo trimestre, en cuyo punto el aborto espontáneo es común. Los hallazgos de laboratorio incluyen un nivel excesivamente alto de hCG y AFP elevada. El riesgo de enfermedad trofoblástica gestacional persistente después de una mola parcial es de aproximadamente 5%. Las molas completas y parciales pueden ser invasivas o no invasivas. La invasión al miometrio ocurre en no más de una en seis molas completas y en una porción menor de molas parciales.

### PRESENTACIÓN DE LA ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA INVASIVA

La presentación clínica del embarazo molar está cambiando en los países desarrollados debido a la detección temprana de embarazo con pruebas caseras de embarazo y el uso muy temprano de Doppler y ecografía para evaluar al feto y cavidad uterina en busca de evidencia de un feto viable. Así, en estos países, en la mayoría de las mujeres que se presentan con enfermedad trofoblástica, se detectan temprano sus molas y tienen los síntomas de embarazo temprano incluida náusea, amenorrea y dolor mamario. Con la evacuación uterina de las molas parciales y totales tempranas, la mayoría de las mujeres experimenta remisión espontánea de su enfermedad, según se detecta por niveles de hCG

seriados. Estas mujeres no requieren quimioterapia. Las pacientes con elevación persistente de hCG o elevación de hCG posevacuación tienen enfermedad trofoblástica gestacional persistente o creciendo activamente y requieren tratamiento. La mayoría de las series sugieren que entre 15 y 25% de las mujeres tendrá pruebas de enfermedad trofoblástica gestacional persistente después de la evacuación molar.

En mujeres que carecen del acceso a cuidados prenatales los síntomas de presentación pueden amenazar la vida, incluido el desarrollo de pre-eclampsia o aun eclampsia. También puede verse hipertiroidismo. La evacuación de grandes molas puede asociarse a complicaciones que amenazan la vida, incluyendo perforación uterina, pérdida de volumen, insuficiencia cardíaca de alto gasto y síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto (ARDS).

Para mujeres con pruebas de elevación de hCG o confirmación radiológica de enfermedad metastásica o regional persistente, el pronóstico puede ser estimado a través de una variedad de algoritmos de puntuación que identifican a las mujeres con riesgo bajo, intermedio y elevado que requieren quimioterapia de múltiples fármacos. En general, las mujeres con una enfermedad metastásica amplia no pulmonar, hCG muy elevada y antecedente de un embarazo a término normal se consideran de alto riesgo y típicamente requieren de múltiples fármacos para curarse.

## TRATAMIENTO Enfermedad trofoblástica invasiva

El manejo de hCG persistente o elevada después de la evacuación de un producto de concepción molar suele ser quimioterapia, a pesar de que la cirugía puede tener una participación importante para una enfermedad que está persistentemente aislada en el útero (sobre todo si ha satisfecho su reproducción) o para controlar la hemorragia. Para mujeres que desean mantener la fertilidad o con enfermedad metastásica, el tratamiento preferido es la quimioterapia. La quimioterapia se guía por el nivel de hCG, el cual típicamente cae a niveles indetectables con una terapia efectiva. El tratamiento de fármaco único con metotrexato o actinomicina D cura al 90% de las mujeres con enfermedad de bajo riesgo. Las pacientes con enfermedad de alto riesgo (niveles elevados de hCG, presentación mayor de cuatro meses de embarazo, metástasis en hígado o cerebro, fallo del tratamiento con metotrexato) se tratan normalmente con quimioterapia multifármaco [p. ej., etopósido, metotrexato y actinomicina D alternando con ciclofosfamida y vincristina (EMA-CO)], que típicamente es curativa aun en mujeres con enfermedad metastásica extensa. Cisplatino, bleomicina y etopósido o vincristina, también son combinaciones activas. La supervivencia con enfermedad de alto riesgo excede el 80%. Las mujeres curadas pueden embarazarse otra vez sin evidencia de incremento en las complicaciones maternas o fetales.

## LECTURAS ADICIONALES

- BERKOWITZ RS, GOLDSTEIN DP: Clinical practice. Molar pregnancy. *N Engl J Med* 360:1639, 2009
- CLARKE-PEARSON DL: Clinical practice. Screening for ovarian cancer. *N Engl J Med* 361:170, 2009
- JATOI I, ANDERSON WF: Management of women who have a genetic predisposition for breast cancer. *Surg Clin North Am* 88:845, 2008
- KAHN JA: HPV vaccination for the prevention of cervical intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 361:271, 2009
- LEDERMANN JA, KRISTELET RS: Optimal treatment for relapsing ovarian cancer. *Ann Oncol* 21 Suppl 7:vii218, 2010
- MOXLEY KM, McMEEKIN DS: Endometrial carcinoma: A review of chemotherapy, drug resistance, and the search for new agents. *Oncologist* 15:1026, 2010

# CAPÍTULO 98

## Sarcomas de los tejidos blandos y el hueso

Shreyaskumar R. Patel  
Robert S. Benjamin

Los sarcomas son neoplasias mesenquimatosas malignas poco frecuentes (menos del 1% de todas las neoplasias malignas) que se originan en el hueso y en los tejidos blandos. La mayor parte de estas neoplasias son de origen mesodérmico, aunque algunas proceden del neuroectodermo y su biología es distinta a la de las neoplasias malignas habituales de origen epitelial. Los sarcomas afectan a todos los grupos de edad: 15% se observan en niños menores de 15 años y 40% aparecen pasados los 55 años. Los sarcomas son uno de los tumores sólidos más comunes en la infancia y constituyen la quinta causa más frecuente de muerte por cáncer en niños. Los sarcomas pueden dividirse en dos grupos: los de origen óseo y los que se derivan de los tejidos blandos.

### SARCOMAS DE LOS TEJIDOS BLANDOS

Los tejidos blandos comprenden los músculos, tendones, grasa, tejido fibroso, tejido sinovial, vasos y nervios. Alrededor del 60% de los sarcomas de los tejidos blandos se origina en las extremidades, y son tres veces más frecuentes en las extremidades inferiores que en las superiores. En 30% de los casos se localizan en el tronco y en 40% son retroperitoneales. En el resto (10%) se trata de tumores de cabeza y cuello.

#### INCIDENCIA

En Estados Unidos en 2010 se registraron cerca de 11 000 casos nuevos de sarcomas de los tejidos blandos. La incidencia anual ajustada por edades es de 3.0 por 100 000 habitantes, pero esta cifra varía con la edad. Los sarcomas de los tejidos blandos constituyen 0.7% de todas las neoplasias malignas que aparecen en la población general y 6.5% de las que afectan a los niños.

#### EPIDEMIOLOGÍA

La transformación maligna de un tumor benigno de los tejidos blandos es muy rara, a excepción de las neoplasias malignas de las vainas de los nervios periféricos (neurofibrosarcoma, schwannoma maligno) que pueden formarse a partir de los neurofibromas que presentan los pacientes con neurofibromatosis. Se afirma que hay varios factores causales implicados en la génesis de los sarcomas de los tejidos blandos.

#### Factores ambientales

Casi nunca intervienen traumatismos o lesión previa, pero algunos sarcomas se forman en el tejido cicatrizal que queda de cirugía, quemadura, fractura o implantación de un cuerpo extraño ocurridas con anterioridad. También pueden intervenir en su patogenia los carcinógenos químicos, como hidrocarburos policíclicos, asbestos y dioxina.

#### Factores yatrógenos

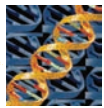
Los sarcomas óseos o de los tejidos blandos aparecen en los pacientes con cáncer sometidos a radioterapia. El tumor casi siempre se desarrolla en el campo irradiado. El riesgo aumenta con el tiempo.

#### Virus

El sarcoma de Kaposi (KS, *Kaposi's sarcoma*) vinculado con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tipo 1, el KS clásico y el KS en varones homosexuales VIH negativos son causados por el virus del herpes humano (HHV, *human herpes virus*) 8 (cap. 182). Ningún otro sarcoma guarda relación con virus.

#### Factores inmunitarios

La inmunodeficiencia congénita o adquirida, incluida la inmunodepresión causada por los tratamientos, aumenta el riesgo de sarcoma.



#### CONSIDERACIONES GENÉTICAS

El síndrome de Li-Fraumeni es un cáncer familiar en el que los individuos afectados tienen alteraciones del gen de supresión tumoral p53 en la línea de las células germinales y una mayor incidencia de sarcomas de los tejidos blandos y de otras neoplasias malignas, como cáncer de mama, osteosarcomas, tumores encefálicos, leucemias y carcinomas suprarrenales (cap. 83). La neurofibromatosis 1 (NF-1, forma periférica de la enfermedad de von Recklinghausen) se caracteriza por la existencia de abundantes neurofibromas y manchas café con leche. En ocasiones, los neurofibromas sufren degeneración maligna y se transforman en neoplasias malignas de las vainas de los nervios periféricos. El gen de la NF-1 está situado en la región pericentromérica del cromosoma 17 y codifica la neurofibromina, una proteína de supresión tumoral que posee capacidad para activar la guanosina trifosfatasa (GTPasa, *guanosine triphosphatase*), que inhibe la función Ras (cap. 379). La mutación del locus *Rb-1* (cromosoma 13q14) en la línea de células germinales de los pacientes con retinoblastoma hereditario se vincula con el desarrollo de osteosarcomas en los individuos con retinoblastoma que sobreviven a este tumor y también a la aparición de sarcomas de los tejidos blandos no relacionados con la radioterapia. Algunos otros tumores de los tejidos blandos, como los tumores desmoides, los lipomas, los leiomiomas, los neuroblastomas y los paragangliomas, también muestran de forma ocasional predisposición familiar.

Hasta 90% de los sarcomas sinoviales contiene una translocación cromosómica característica t(X;18)(p11;q11) que afecta a un factor nuclear de transcripción situado en el cromosoma 18 denominado SYT y dos puntos de rotura sobre X. Los pacientes con translocaciones sobre el segundo punto de rotura de X (SSX2) pueden tener una supervivencia más prolongada que aquellos en quienes las translocaciones afectan a SSX1.

Algunos sarcomas elaboran el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF, *insulin-like growth factor*) tipo II y se piensa que este factor actúa a la vez como factor de crecimiento autocrino y como factor de la motilidad capaz de favorecer la diseminación metastásica. El IGF-II estimula el crecimiento a través de los receptores de IGF-I pero sus efectos en la motilidad están mediados por receptores diferentes. Si se secreta en grandes cantidades, el IGF-II puede producir hipoglucemia (caps. 100 y 345).

#### CLASIFICACIÓN

Se conocen unas 20 clases distintas de sarcomas que se identifican por su patrón de diferenciación con el tejido normal. Por ejemplo, el rhabdomyosarcoma presenta los rasgos propios de las fibras de la musculatura esquelética con estriaciones entrecruzadas; los leiomiomas contienen fascículos entrelazados de células fusiformes que presentan los rasgos del músculo liso y los liposarcomas contienen adipocitos. Cuando resulta imposible identificar la variedad del tumor con exactitud, se habla de *sarcomas sin clasificar*. Todos los sarcomas primariamente óseos pueden formarse además en los tejidos blandos (p. ej., osteosarcoma extraesquelético). La entidad denominada *histiocitoma fibroso maligno* comprende gran número de tumores clasificados antes como fibrosarcomas o como variedades polimorfas de otros sarcomas, y se caracteriza por una mezcla de células fusiformes (fibrosas) y células redondas (histiocitarias) dispuestas en un patrón estoriforme, junto con abundantes células gigantes y zonas de polimorfismo. Como es posible observar un indicio inmunohistoquímico de diferenciación, en especial miógena, en un porcentaje significativo de estos pacientes, ahora muchos de estos tumores se clasifican como leiomiomas mal diferenciados, y los términos *sarcoma pleomórfico indiferenciado* y *mixofibrosarcoma* sustituyen al histiocitoma fibroso maligno y al histiocitoma fibroso maligno mixoide.

Para efectos del tratamiento, la mayor parte de los sarcomas de los tejidos blandos se puede considerar de manera conjunta; la elección terapéutica se basa sobre todo en el grado de extensión del tumor. Sin embargo, algunos tumores tienen características peculiares. Por ejemplo, el *liposarcoma* tiene una serie de comportamientos variable. Los liposarcomas polimorfos y los liposarcomas desdiferenciados se comportan igual que otros sarcomas de alta malignidad; en cambio, los liposarcomas



bien diferenciados (llamados mejor *tumores lipomatosos atípicos*) carecen de poder metastásico, y los liposarcomas mixoides casi nunca envían metástasis, pero cuando lo hacen tienen afinidad por sitios poco habituales que contienen grasa, como el retroperitoneo, el mediastino y el tejido subcutáneo. Los rhabdomyosarcomas, el sarcoma de Ewing y otros sarcomas de células pequeñas tienden a ser de mayor malignidad y responden mejor a la quimioterapia que los demás sarcomas de los tejidos blandos.

Los tumores de células del estroma gastrointestinal (GIST, *gastrointestinal stromal cell tumors*) que solían clasificarse como leiomyosarcomas gastrointestinales, se consideran ahora como una entidad diferente entre los sarcomas de partes blandas. Sus células de origen se asemejan a las intersticiales de Cajal, que controlan el peristaltismo. La mayor parte de los GIST malignos muestra mutaciones de activación del gen *c-kit*, que origina fosforilación independiente de ligando, y activación del receptor KIT de tirosina cinasa, lo cual culmina en carcinogénesis.

## ■ DIAGNÓSTICO

La manifestación más frecuente es la aparición de una tumoración asintomática. Puede haber síntomas mecánicos atribuibles a compresión, tracción o atrapamiento de nervios o músculos. Todo abultamiento nuevo que persiste o crece debe someterse a biopsia con aguja cortante (biopsia de aguja) o mediante una pequeña incisión practicada de tal forma que sea fácil abarcarla en la extirpación ulterior sin afectar la resección definitiva. Se producen metástasis en los ganglios linfáticos en 5%, excepto en los sarcomas sinoviales y epitelioides; en el sarcoma de células claras (melanoma de partes blandas); en los angiosarcomas y en el rhabdomyosarcoma, en los que en 17% de los casos se puede detectar diseminación ganglionar. El parénquima pulmonar es el lugar más frecuente de metástasis. Entre las excepciones están los GIST, que envían metástasis al hígado; los liposarcomas mixoides, que muestran avidez por el tejido graso, y los sarcomas de células claras, que pueden enviar metástasis a huesos. Son raras las metástasis del sistema nervioso central, excepto en el sarcoma alveolar de partes blandas.

## Estudio radiográfico

Las mejores imágenes se obtienen en las radiografías simples y con la resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) cuando el tumor primario está situado en las extremidades o en la cabeza o el cuello, mientras que la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) es preferible para los tumores del tórax, abdomen o cavidad retroperitoneal. Para descubrir las metástasis pulmonares son impor-

tantes una radiografía y una CT del tórax. A veces están indicados otros estudios de imagen según los síntomas, los signos o la histología.

## ■ ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO

El grado de malignidad histológica, la relación con los planos aponeuróticos y el tamaño del tumor primario son los factores de pronóstico más importantes. El **cuadro 98-1** muestra la clasificación actual de la *American Joint Commission on Cancer (AJCC)*. El pronóstico guarda relación con el estadio. La curación es frecuente si no hay metástasis, pero un pequeño número de pacientes con metástasis se puede curar. La mayoría de los pacientes del estadio IV fallece en 12 meses, pero la supervivencia varía mucho y hay pacientes que viven con un proceso de avance lento durante muchos años.

## TRATAMIENTO Sarcomas de tejido blando

Los pacientes en estadio I de la AJCC se tratan de manera adecuada con la cirugía sola. Los pacientes en estadio II necesitan radioterapia coadyuvante. Para aquellos en estadio III es conveniente la quimioterapia coadyuvante. Los pacientes en estadio IV se tratan sobre todo con quimioterapia, con las demás modalidades o sin ellas.

**CIRUGÍA** Los sarcomas de los tejidos blandos tienden a crecer a lo largo de los planos aponeuróticos buscando las líneas de menor resistencia. Por eso los tejidos blandos circundantes son comprimidos y forman una pseudocápsula que da al sarcoma el aspecto de una lesión bien encapsulada. Esto es algo engañoso, ya que la simple “enucleación” o la extirpación marginal de tales lesiones va seguida de recidiva local en 50 a 90% de los casos. La extirpación radical con bordes negativos, incluido el sitio de donde se tomó la biopsia, es la técnica quirúrgica de referencia en la enfermedad localizada. Si se aplica además radioterapia, con o sin quimioterapia adicional, aumenta la tasa de curaciones locales y permite realizar una intervención que respeta la extremidad con una tasa de control del proceso local de 85 a 90%, que es similar al logrado con las extirpaciones radicales y las amputaciones. La cirugía que respeta la extremidad está indicada excepto cuando no pueden obtenerse bordes negativos en la pieza de resección, cuando el riesgo de la radioterapia es inaceptable o si están afectadas las estructuras neurovasculares de tal modo que la resección tendrá graves consecuencias funcionales para la extremidad.

**CUADRO 98-1** Sistema de clasificación de los sarcomas de la AJCC

Grado histológico (G)	Tamaño tumoral (T)	Situación ganglionar (N)	Metástasis (M)
Bien diferenciado (G1)	≤5 cm (T1)	No afectados (N0)	Ausentes (M0)
Moderadamente diferenciado (G2)	>5 cm (T2)	Afectados (N1)	Presentes (M1)
Poco diferenciado (G3)	Afectación superficial de la fascia (Ta)		
Indiferenciado (G4)	Afectación profunda de la fascia (Tb)		
Estadio de la enfermedad	Supervivencia a los cinco años, %		
Estadio I	98.8		
A: G1,2; T1a,b; N0; M0			
B: G1,2; T2a; N0; M0			
Estadio II	81.8		
A: G1,2; T2b; N0; M0			
B: G3,4; T1; N0; M0			
C: G3,4; T2a; N0; M0			
Estadio III G3,4; T2b; N0; M0	51.7		
Estadio IV	<20		
A: cualquier G; cualquier T; N1; M0			
B: cualquier G; cualquier T; cualquier N; M1			

**RADIOTERAPIA** La radioterapia externa es un coadyuvante de la cirugía de conservación de la extremidad que permite controlar mejor el proceso circunscrito. Con la radiación preoperatoria se pueden emplear campos más pequeños y dosis menores de radiación, pero hay una tasa más alta de complicaciones de la herida. En la radioterapia posoperatoria, el campo irradiado tiene que ser más amplio ya que hay que abarcar todo el lecho quirúrgico y la dosis tiene que ser mayor para compensar la hipoxia del campo operatorio. Esto se traduce en una tasa más alta de complicaciones tardías. Se supone que la braquiterapia o el tratamiento intersticial, en los que la fuente de la radiación se coloca dentro del tumor, tienen una eficacia semejante (excepto en las lesiones de baja malignidad) y son menos lentos y costosos.

**QUIMIOTERAPIA COADYUVANTE** La quimioterapia es la piedra angular del tratamiento del sarcoma de Ewing y tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET, *primitive neuroectodermal tumors*) y el rhabdomyosarcoma. Un metaanálisis de 14 ensayos clínicos con asignación al azar reveló una importante mejoría del control local y de la supervivencia sin enfermedad con la quimioterapia de combinación a base de doxorubicina. La mejoría global de la supervivencia fue de 4% en todos los sitios y de 7% para sitios de las extremidades. Un metaanálisis actualizado que incluyó cuatro estudios más con combinaciones que incluían doxorubicina e ifosfamida publicó una ventaja del 6% con significación estadística en la supervivencia en favor de la quimioterapia. Un régimen quimioterapéutico a base de antraciclina e ifosfamida, junto con factor de crecimiento como elemento de apoyo, mejoró la supervivencia global en 19% en el caso de sarcomas de partes blandas de alto riesgo en las extremidades (alta malignidad, primario de 5 cm o mayor o recidiva local).

**ENFERMEDAD AVANZADA** Los sarcomas de tejidos blandos con metástasis son en su mayoría incurables, pero hasta 20% de los pacientes que presenta remisión completa logra supervivencias a largo plazo. Por tanto, los esfuerzos terapéuticos pretenden lograr una remisión completa con la quimioterapia (<10%), la cirugía, o con ambos recursos (30 a 40%). La resección quirúrgica de las metástasis, siempre que pueda hacerse, forma parte del tratamiento. Algunos pacientes mejoran tras repetidas extirpaciones de las metástasis. Los dos fármacos más eficaces son la doxorubicina y la ifosfamida. Los fármacos mencionados muestran una fuerte relación dosis-respuesta en el caso de los sarcomas. La gemcitabina con docetaxel o sin él se ha convertido en el esquema de segunda línea idóneo y es particularmente activo en individuos con leiomiomas. La dacarbazina también tiene una actividad moderada. Los taxanos presentan actividad selectiva contra los angiosarcomas y son eficaces vincristina, etopósido e irinotecán contra rhabdomyosarcomas y sarcoma de Ewing. El imatinib se dirige contra el KIT y la actividad de tirosina cinasa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), y es el tratamiento estándar para los GIST avanzados y metastásicos, y para los dermatofibrosarcomas protuberantes. Ahora, el imatinib también está indicado como tratamiento coadyuvante para GIST primarios extirpados por completo.

## SARCOMAS ÓSEOS

### INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

Los sarcomas óseos son más raros que los sarcomas de los tejidos blandos; representan sólo 0.2% de todas las neoplasias malignas y en Estados Unidos se observaron alrededor de 2 600 casos nuevos en 2010. Algunas lesiones óseas benignas pueden convertirse en malignas. Los encondromas y los osteocondromas pueden transformarse en condrosarcomas; y la displasia fibrosa, los infartos óseos y la enfermedad de Paget ósea pueden sufrir una transformación maligna y convertirse en histiocitomas fibrosos malignos o en osteosarcomas.

### CLASIFICACIÓN

#### Tumores benignos

Los tumores benignos habituales son: encondroma, osteocondroma, condroblastoma y fibroma condromixoide, todos ellos de origen cartilaginoso; osteoma osteoide y osteoblastoma, de origen óseo; fibroma y fibroma desmoplásico, que proceden del tejido fibroso; hemangioma, que es de origen vascular, y el tumor de células gigantes, cuyo origen es desconocido.

#### Tumores malignos

Los tumores malignos más comunes en el hueso son los tumores de células plasmáticas (cap. 111), y los cuatro tumores malignos más frecuentes no procedentes del tejido hematopoyético son el osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing e histiocitoma fibroso maligno. Otros tumores óseos malignos poco comunes son el cordoma (procedente de la notocorda), el tumor maligno de células gigantes y el adamantinoma (ambos de origen desconocido), y el hemangioendoteloma (de origen vascular).

#### Sistema de estadificación de la *Musculoskeletal Tumor Society*

Según este sistema, los sarcomas de hueso se clasifican en estadios, que se basan en el grado de malignidad y en la localización en distintos compartimientos. El grado de malignidad se indica con un número romano. Así, el estadio I comprende los tumores de baja malignidad; el estadio II los de alta malignidad, y el estadio III los tumores de cualquier grado de malignidad que han producido metástasis en los ganglios linfáticos o a distancia. Además, se les nombra con una letra que indica su localización compartimental. Así, los tumores designados por A están circunscritos a un solo compartimiento (es decir, el mismo en que se iniciaron) y los designados con B se salen del mismo (es decir, son aquellos que se extienden a los tejidos blandos del compartimiento vecino o al hueso). En el cuadro 98-2 se incluye el sistema de estadificación de tumor, ganglio y metástasis (*tumor, nodes, metastases*, TNM).

**CUADRO 98-2** Sistema de estadificación de sarcomas óseos

Tumor primario (T)	TX	No es posible valorar el tumor primario
	T0	No hay manifestaciones del tumor primario
	T1	El tumor tiene 8 cm o menos en su mayor dimensión
	T2	El tumor tiene >8 cm en su mayor dimensión
T3		Tumores discontinuos en el sitio óseo primario
Ganglios linfáticos regionales (N)	NX	No se identifican ganglios linfáticos regionales afectados
	N0	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales
Metástasis a distancia (M)	N1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales
	MX	No se identifican metástasis a distancia
	M0	No hay metástasis a distancia
Gradación histológica (G)	M1	Metástasis a distancia
	M1a	Pulmones
	M1b	Otros sitios distantes
	GX	No es posible establecer el estadio
G1		Tumor diferenciado: estadio bajo
	G2	Tumor con diferenciación moderada: estadio bajo
	G3	Tumor poco diferenciado: estadio alto
	G4	Tumor indiferenciado: estadio alto (el tumor de Ewing siempre se clasifica en G4)

#### Estadificación

Estadio IA	T1	N0	M0	G1,2 estadio bajo
Estadio IB	T2	N0	M0	G1,2 estadio bajo
Estadio IIA	T1	N0	M0	G3,4 estadio alto
Estadio IIB	T2	N0	M0	G3,4 estadio alto
Estadio III	T3	N0	M0	Cualquier grado G
Estadio IVA	Cualquier grado de T	N0	M1a	Cualquier grado G
Estadio IVB	Cualquier grado de T	N1	Cualquier grado de M	Cualquier grado G
	Cualquier grado de T	Cualquier grado de N	M1b	Cualquier grado G

## ■ OSTEOSARCOMA

El osteosarcoma compone casi 45% de todos los sarcomas óseos, y es una neoplasia de células fusiformes que produce matriz osteoide (hueso no mineralizado) o hueso. Alrededor del 60% de todos los osteosarcomas afecta a niños y adolescentes en el segundo decenio de la vida y 10% en el tercer decenio. Los osteosarcomas que surgen en los decenios quinto y sexto de la vida suelen ser secundarios a radioterapia o a la transformación de un proceso benigno preexistente, como la enfermedad de Paget. Los varones enferman con una frecuencia 1.5 a dos veces mayor que las mujeres. El osteosarcoma tiene predilección por las metáfisis de los huesos largos y se localiza preferentemente en la porción distal del fémur, y en la zona proximal de la tibia y del húmero. La clasificación de los osteosarcomas es complicada, pero 75% de ellos pertenece al grupo “clásico o convencional”, que comprende los osteosarcomas osteoblásticos, los condroblásticos y los fibroblásticos. En el resto (25%) se trata de “variantes” determinadas por: 1) rasgos clínicos, como en el osteosarcoma mandibular, el osteosarcoma posradiación o el osteosarcoma de Paget; 2) caracteres morfológicos, como en el caso del osteosarcoma telangiectásico, el osteosarcoma de células pequeñas o el osteosarcoma epiteloide, o 3) la ubicación, como en el osteosarcoma paraóseo o perióstico. El diagnóstico suele exigir una síntesis de los datos clínicos, radiológicos y anatomopatológicos. Lo habitual es que los pacientes consulten por dolor e inflamación de la zona afectada. Una radiografía simple descubre la existencia de una lesión destructiva de aspecto apolillado, una reacción perióstica en espículas (imagen de sol naciente) y un manguito de hueso neoformado de origen perióstico en el borde de la tumoración de los tejidos blandos (triángulo de Codman). La CT del tumor primario es la técnica que mejor define la destrucción ósea y el tipo de calcificación, mientras que la MRI es mejor para precisar la extensión intramedular y la afectación de los tejidos blandos. La radiografía de tórax y la CT sirven para descubrir las metástasis pulmonares. Las metástasis óseas deben buscarse mediante gammagrafía ósea o tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa. Casi todos los osteosarcomas están hipervascularizados. La angiografía no ayuda a establecer el diagnóstico, pero es el método más sensible para evaluar la respuesta a la quimioterapia preoperatoria. El diagnóstico anatomopatológico se confirma con una biopsia con aguja gruesa, si es posible, o biopsia a cielo abierto, a condición de practicar una incisión correcta que no comprometa la resección futura destinada a respetar la extremidad. La mayor parte de los osteosarcomas son tumores de alta malignidad. El factor pronóstico más importante para la supervivencia es la respuesta a la quimioterapia. Hoy en día el tratamiento habitual es quimioterapia con una intervención para conservar la extremidad (que puede llegar a practicarse en >80% de los pacientes) seguida de quimioterapia posoperatoria. Los fármacos más eficaces son: doxorubicina, ifosfamida, cisplatino y metotrexato en dosis altas junto con leucovorina para recuperar la médula ósea. Con distintas combinaciones de estos fármacos se ha obtenido una eficacia similar. Las tasas de supervivencia a largo plazo en los osteosarcomas de las extremidades son de entre 60 y 80%. El osteosarcoma es radiorresistente; la radioterapia, por tanto, no tiene ninguna función en el tratamiento habitual. Se considera que el histiocitoma fibroso maligno forma parte del espectro del osteosarcoma y su tratamiento es parecido.

## ■ CONDROSARCOMA

El condrosarcoma, que constituye entre 20 y 25% de los sarcomas óseos, es un tumor de adultos y ancianos cuya incidencia es máxima en los decenios cuarto a sexto de la vida. Tiene predilección por los huesos planos, en particular los de las cinturas escapular y pélvica, pero también puede afectar a las diáfisis de los huesos largos. Los condrosarcomas pueden aparecer *de novo* o por transformación maligna de un encondroma o, en ocasiones excepcionales, a partir de la cubierta cartilaginosa de un osteocondroma. La evolución de estos tumores es gradual y suele manifestarse por dolor e inflamación. En la radiografía, la lesión puede tener aspecto lobular con calcificaciones moteadas, puntiformes o anulares de la matriz cartilaginosa. Es difícil distinguir con la radiografía o el estudio histológico los condrosarcomas de baja malignidad de las lesiones benignas. Por tanto, el diagnóstico depende en parte de la historia clínica y la exploración física. La aparición de un dolor nuevo, de signos inflamatorios y el agrandamiento progresivo de la tumoración indican una neoplasia maligna. La clasificación histológica es compleja,

pero la mayor parte de los tumores pertenece al grupo clásico o convencional. Al igual que otros sarcomas óseos, los condrosarcomas muy malignos envían metástasis al pulmón. La mayor parte de estos tumores es resistente a la quimioterapia y el pilar básico del tratamiento es la resección quirúrgica tanto del tumor primario como de las recidivas, incluidas las metástasis pulmonares. Hay, sin embargo, dos variedades histológicas en las que esta regla no es válida. El condrosarcoma desdiferenciado es un tumor de baja malignidad que al desdiferenciarse se convierte en un osteosarcoma muy maligno o en un histiocitoma fibroso maligno, un tumor que responde a la quimioterapia. El condrosarcoma mesenquimatoso, una rara variedad formada por elementos celulares de pequeño tamaño, también responde a la quimioterapia por vía general y se trata de la misma forma que el sarcoma de Ewing.

## ■ SARCOMA DE EWING

El sarcoma de Ewing, que constituye entre 10 y 15% de todos los sarcomas óseos, es frecuente en la adolescencia y su incidencia es máxima en el segundo decenio de la vida. Por lo general afecta a la región diafisaria de los huesos largos y también tiene afinidad por los huesos planos. La radiografía simple puede mostrar una reacción perióstica característica en “capas de cebolla” junto con una abundante tumoración de tejido blando que se ve con más claridad en la CT o la MRI. Esta tumoración está formada por sábanas de células monótonas, redondas, pequeñas y azuladas, que pueden confundirse con las de un linfoma, un rhabdomyosarcoma embrionario y un carcinoma de células pequeñas. El p30/32, un producto del gen *mic-2* (circunscrito en la región pseudoautosómica de los cromosomas X y Y) es un marcador de la superficie de las células del sarcoma de Ewing [y de otros miembros de un grupo de tumores llamados tumores neuroectodérmicos primitivos periféricos (PNET)]. La mayor parte de los PNET se origina en los tejidos blandos; entre ellos se encuentran el neuroepitelioma periférico, el tumor de Askin (de la pared torácica) y el estesonuroblastoma. Otro rasgo característico del tumor de Ewing es el citoplasma celular lleno de glucógeno, demostrable con la tinción inmunohistoquímica del ácido peryódico de Schiff. La anomalía citogenética clásica vinculada con este tumor (y otros PNET) es la translocación recíproca de los brazos largos de los cromosomas 11 y 22, t(11;22), que origina un producto quimérico del gen, de función desconocida, que contiene elementos procedentes del gen *fli-1* del cromosoma 11 y del *ews* del cromosoma 22. Se trata de un tumor de alta malignidad y por ello se le considera una enfermedad generalizada. Las metástasis suelen aparecer en los pulmones, los huesos y la médula ósea. La quimioterapia sistémica es el tratamiento preferente y suele aplicarse antes que la cirugía. Hay varios antineoplásicos eficaces: doxorubicina, ciclofosfamida o ifosfamida, etopósido, vincristina y dactinomina. A menudo se usa topotecán o irinotecán combinado con un fármaco alquilante para pacientes con recaídas. El tratamiento dirigido con un anticuerpo contra los receptores de IGF1 parece prometedor en los casos resistentes. El tratamiento local del tumor primario consiste en resección quirúrgica, por lo general con conservación de la extremidad, o la radioterapia. Los pacientes con lesiones situadas por debajo del codo y por debajo de la porción media de la pantorrilla con un tratamiento eficaz tienen una supervivencia a cinco años de 80%. El sarcoma de Ewing es un tumor que puede curarse incluso cuando existen metástasis evidentes, en particular en los niños <11 años.

## METÁSTASIS ÓSEAS

El esqueleto es el lugar a donde con mayor frecuencia envían metástasis los carcinomas de próstata, mama, pulmón, riñón, vejiga y tiroides, así como los linfomas y los sarcomas. Los tumores primarios de próstata, mama y pulmón componen 80% de todas las metástasis óseas. Los tumores metastásicos del hueso son más frecuentes que los tumores óseos primarios. Lo habitual es que la propagación del tumor al hueso se haga por vía hematógena; pero también puede producirse una invasión por contigüidad a partir de tumoraciones situadas en los tejidos blandos adyacentes. En orden de frecuencia decreciente los lugares más afectados son: vértebras, parte proximal del fémur, pelvis, costillas, esternón, parte proximal del húmero y cráneo. Las metástasis óseas pueden ser asintomáticas o bien producir dolor, inflamación, manifestaciones de atrapamiento de las raíces nerviosas o de compresión de la médula espinal, fracturas patológicas o mieloptisis (sustitución de la médula hematopoyética). En los casos de destrucción ósea pueden verse síntomas de hipercalcemia.



El dolor es el síntoma más frecuente. Suele aparecer de manera paulatina a lo largo de semanas, en general es circunscrito y suele ser más intenso por la noche. Cuando los pacientes con lumbalgia presentan signos o síntomas neurológicos está indicado un estudio urgente en busca de compresión medular ([cap. 276](#)). Las metástasis óseas son una de las causas más importantes de deterioro de la calidad de la vida que soportan los pacientes con cáncer.

El cáncer óseo puede producir osteólisis, osteogénesis o ambas. Las lesiones osteolíticas aparecen cuando el tumor produce sustancias que pueden favorecer de manera directa la resorción del hueso (esteroides similares a la vitamina D, prostaglandinas o péptidos relacionados con la hormona paratiroidea) o citocinas que pueden inducir la formación de osteoclastos (interleucina-1 y factor de necrosis tumoral). Las lesiones osteoblásticas se deben a la producción por el tumor de citocinas que activan a los osteoblastos. En general, las lesiones osteolíticas puras se ven mejor en las radiografías simples, pero quizá no sean evidentes hasta que miden más de 1 cm. Estas lesiones se asocian con frecuencia a hipercalcemia y a la excreción de péptidos que contienen hidroxiprolina, lo que indica destrucción de la matriz ósea. Cuando hay actividad osteoblástica intensa, las lesiones se pueden descubrir de manera fácil mediante la gammagrafía ósea con radioisótopos (que es sensible a la neoformación ósea), y las imágenes radiográficas pueden mostrar aumento de la densidad o esclerosis ósea. Las lesiones osteoblásticas se vinculan con niveles séricos altos de fosfatasa alcalina y, si son extensas, pueden ocasionar hipocalcemia. Aunque algunos tumores producen por lo general lesiones osteolíticas (p. ej., el cáncer renal) y otros causan lesiones en mayor medida osteoblásticas (p. ej., el cáncer de próstata), la mayor parte de los focos metastásicos origina ambas clases de lesión y puede pasar por estadios en que predomina la una o la otra.

En los pacientes ancianos, en particular en las mujeres, a veces es necesario distinguir las lesiones metastásicas de la columna vertebral de la osteoporosis. En esta última, el hueso cortical está conservado, mientras que en el cáncer metastásico suele observarse destrucción del hueso cortical.

### TRATAMIENTO Metástasis óseas

El tratamiento de las metástasis óseas depende de la clase de neoplasia maligna subyacente y de los síntomas. Las metástasis óseas de algunos tumores pueden curarse (linfoma, enfermedad de Hodgkin) y otros se tratan con fines paliativos. El dolor puede aliviarse con

radioterapia local. Los tumores sensibles al tratamiento hormonal responden a la inhibición de hormonas (antiandrógenos en el cáncer de próstata, antiestrógenos en el cáncer de mama). El estroncio-89 y el samario-153 son radioisótopos con afinidad por el hueso que pueden ejercer efectos antitumorales y aliviar los síntomas. Los bisfosfonatos como el pamidronato pueden aliviar el dolor e inhibir la resorción de hueso y con ello conservar la densidad de minerales en dicha estructura y aminorar el peligro de fracturas en pacientes con metástasis osteolíticas por cáncer de mama y mieloma múltiple. Se recomienda la medición cuidadosa y seriada de electrolitos séricos y creatinina. La administración mensual impide los problemas clínicos propios de huesos y puede aminorar la incidencia de metástasis a tales órganos en mujeres con cáncer de mama. Cuando está amenazada la integridad de los huesos que soportan peso debido a una lesión metastásica expansiva que es resistente a la radioterapia, está indicado practicar una fijación interna profiláctica. La supervivencia total guarda relación con el pronóstico del tumor subyacente. Los dolores óseos son en especial frecuentes al final de la vida de estos enfermos, lo que exige un tratamiento que ofrezca un control suficiente del dolor con cantidades generosas de analgésicos narcóticos. El tratamiento de la hipercalcemia se estudia en el [capítulo 353](#).

### LECTURAS ADICIONALES

- BORDEN EC et al: Soft tissue sarcomas of adults: State of the translational science. *Clin Cancer Res* 9:1941, 2003
- DEMATTEO R et al: Adjuvant imatinib mesylate after resection of localized primary GIST: A randomized double blind placebo controlled trial. *Lancet* 373:1097, 2009
- HELMAN LJ, MELTZER P: Mechanisms of sarcoma development. *Nat Rev Cancer* 3:685, 2003
- MOCELLIN S et al: Adult soft tissue sarcomas: Conventional therapies and molecularly targeted approaches. *Cancer Treat Rev* 32:9, 2006
- PATEL SR, ZALCBERG J. Optimization of dose of Imatinib for the treatment of GIST—Lessons learned from the phase 3 trials. *Eur J Cancer* 44:501, 2008
- PISTERS PW et al: Evidence-based recommendations for local therapy for soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 25:1003, 2007
- SCURR M, JUDSON I: How to treat the Ewing's family of sarcomas in adult patients. *Oncologist* 11:65, 2006

## CAPÍTULO 99

# Carcinoma primario de origen desconocido

Gauri R. Varadhachary  
James L. Abbruzzese

El carcinoma primario de origen desconocido (CUP, *carcinoma of unknown primary*) es un cáncer demostrado mediante biopsia (principalmente epitelial) cuyo sitio de origen no se logra identificar después de una búsqueda intensiva. El CUP es una de las 10 neoplasias malignas diagnosticadas con mayor frecuencia y constituye casi 3 a 5% de todos los casos de cáncer. La mayoría de los investigadores no considera los linfomas, los melanomas metastásicos y los sarcomas metastásicos que se presentan sin un tumor primario conocido como CUP en virtud de que estas neoplasias malignas tienen tratamientos específicos con base en su etapa y características histológicas que sirven de guía para el tratamiento.

Conforme aumenta la disponibilidad de técnicas de imagen refinadas, técnicas diagnósticas con penetración corporal y surgen tratamientos específicos en diversas neoplasias malignas, es de gran importancia un algoritmo de tratamiento individualizado con impacto en la calidad de vida y supervivencia del paciente. Aún no se sabe la razón por la que los tumores se presentan como un CUP. Una hipótesis es que el tumor primario experimenta regresión después de la siembra de las metástasis o se mantiene tan pequeño que no se detecta. Es posible que un carcinoma primario de origen desconocido quede comprendido en la gama continua de presentaciones de cáncer en la que el tumor primario se ha contenido o eliminado gracias a las defensas naturales del organismo. Un CUP puede representar un fenómeno maligno específico que cause incremento en la diseminación metastásica o en la supervivencia en relación con el tumor primario. Aún no se establece si las metástasis de un CUP en realidad definen una clona que es genética y fenotípicamente singular para este diagnóstico.

### CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS DEL CUP

No se han identificado características que sean específicas del CUP en lo referente a metástasis de tumores primarios conocidos. Se han encontrado anomalías en los cromosomas 1 y 12 al igual que otras alteraciones completas. Se ha descrito una aneuploidía en 70% de los pacientes con CUP y adenocarcinoma metastásico o carcinoma indiferenciado. En

muestras del CUP se ha estudiado la sobreexpresión de diversos genes, entre los que se incluyen *Ras*, *bcl-2* (40%), *her-2* (11%) y *p53* (26 a 53%), pero al parecer no tienen algún efecto en la respuesta al tratamiento o en la supervivencia. Asimismo, se ha valorado la magnitud de la angiogénesis en el CUP con relación a la de las metástasis de tumores primarios conocidos, pero no han surgido datos uniformes.

## ■ VALORACIÓN CLÍNICA

En pacientes con CUP, se deben obtener en forma minuciosa los antecedentes personales patológicos, prestando particular atención a intervenciones quirúrgicas, lesiones reseadas y antecedentes familiares, a fin de valorar las posibles neoplasias malignas hereditarias. Se realiza exploración física, que incluye tacto rectal en varones y exámenes de mama y pélvico en mujeres. Es indispensable determinar el estado funcional del paciente, estado nutricional, enfermedades concomitantes y complicaciones provocadas por el cáncer ya que afectan la planificación del tratamiento.

### Utilidad de los marcadores tumorales séricos y de la citogenética

La mayor parte de los marcadores tumorales, entre los que se incluyen el antígeno carcinoembrionario (CEA, *carcinoembryonic antigen*), CA-125, CA 19-9 y CA 15-3, cuando están elevados, no son específicos ni son útiles para determinar el sitio del tumor primario. En los varones que presentan adenocarcinomas y metástasis osteoblásticas debe realizarse antígeno prostático específico (PSA, *prostatic-specific antigen*); aquellos con concentraciones elevadas de este antígeno se tratan como si fuera cáncer de próstata. En pacientes con carcinoma indiferenciado o mal diferenciado (sobre todo con un tumor en la línea media), la elevación de las concentraciones de gonadotropina coriónica humana  $\beta$  ( $\beta$ hCG,  *$\beta$ -human chorionic gonadotropin*) y de fetoproteína  $\alpha$  (AFP,  *$\alpha$ -fetoprotein*) sugieren la posibilidad de un tumor de células germinativas extragonadales (testicular). En el pasado, los estudios citogenéticos desempeñaron una función más importante, aunque su interpretación pudo ser difícil. En opinión de los autores, con la disponibilidad de las tinciones inmunohistoquímicas, los análisis de citogenética están indicados sólo en ocasiones. Se reservan para las neoplasias indiferenciadas con tinciones inmunohistoquímicas no concluyentes y en casos en los que se sospecha un linfoma.

### Utilidad de los estudios de imagen

En el CUP, sobre todo en caso de tumoraciones pequeñas, siempre se solicitan radiografías de tórax aunque a menudo son negativas. Se puede utilizar la CT de tórax, abdomen y pelvis en busca de la tumoración primaria, valoración de la magnitud de afección y selección del sitio más favorable para biopsia. Los estudios antiguos sugerían que el sitio del tumor primario se detectaba en 20 a 35% de los pacientes que se sometían a CT de abdomen y pelvis, si bien de acuerdo con la definición actual, estos pacientes no se considerarían como portadores de CUP. Estudios más antiguos también sugirieron una prevalencia de tumor primario latente de 20%; con los estudios de imágenes más refinados, en la actualidad esta prevalencia es  $\leq 5\%$ .

Se debe realizar mamografía en todas las mujeres que presentan adenocarcinoma metastásico, sobre todo en aquellas con adenocarcinoma y adenopatía axilar aislada. Las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) de la mama representan una modalidad de seguimiento reconocida en pacientes en quienes se sospecha carcinoma primario oculto de mama (tras datos negativos en la mamografía y la ecografía). Los resultados de dichas modalidades de imágenes influyen en el tratamiento quirúrgico; un resultado negativo en la MRI de mama permite predecir un bajo índice de diagnósticos positivos del tumor en la mastectomía.

Los estudios estándar para CUP del cuello (linfadenopatía cervical sin tumor primario conocido) incluyen CT o MRI y estudios con penetración corporal, que comprendan laringoscopia indirecta y directa, broncoscopia y endoscopia de la parte alta del aparato respiratorio. En pacientes con CUP del cuello se ha recomendado la amigdalectomía ipsilateral (o bilateral) (con estudio histopatológico). La gammagrafía con fluorodesoxiglucosa (FDG) y la tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) son útiles en este grupo de pacientes y guían la biopsia; determinan la magnitud de la afección;

facilitan el tratamiento apropiado, lo que incluye la planificación de los campos de radiación, y ayudan a la vigilancia de la enfermedad. El campo de radiación más pequeño que abarca el tumor primario (cuando se identifica) y la adenopatía metastásica disminuyen el riesgo de xerostomía crónica. Se ha valorado en diversos estudios la utilidad de PET en pacientes con CUP de cuello; éstos han incluido un número pequeño de individuos; se identificaron tumores primarios en 21 a 30% de los casos.

La contribución diagnóstica de PET a la valoración del CUP (fuera de la indicación de adenopatía) es controversial. La PET o la PET con CT son útiles en la detección de un tumor primario en 20 a 35% de los pacientes. La PET con CT es útil en pacientes elegibles para intervención quirúrgica por enfermedad metastásica solitaria en virtud de que la presentación de la neoplasia fuera del sitio primario afectará a la planificación quirúrgica.

Los estudios con penetración corporal, que incluyen endoscopia de la parte alta de las vías respiratorias, colonoscopia y broncoscopia, se limitarán a los pacientes sintomáticos o a aquellos con anomalías de laboratorio o patológicas que sugieran que tales técnicas permitirán detectar un gran número de tumores en busca del cáncer primario.

## ■ DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO DE CUP

En los casos de CUP es indispensable un examen anatomopatológico detallado de la muestra de tejido de biopsia más accesible. De forma típica, la valoración anatomopatológica consiste en tinciones de hematoxilina y eosina y estudios inmunohistoquímicos. El examen con microscopio electrónico y la citogenética rara vez son de utilidad.

### Valoración con microscopio de luz

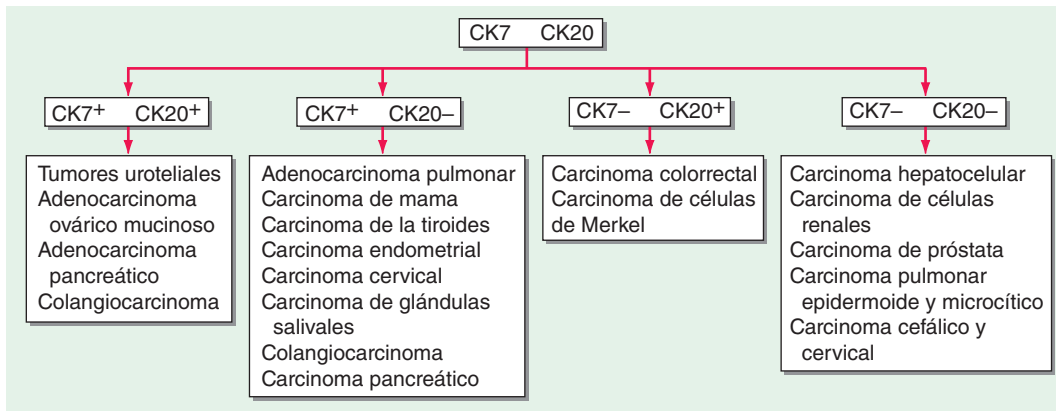
El tejido adecuado obtenido mediante aspiración con aguja fina o la biopsia con aguja debe teñirse primero con hematoxilina y eosina y someterse a examen con microscopio de luz. En dicho examen, 60 a 65% de los CUP resultan adenocarcinoma, y 5% son carcinoma de epidermoide. Treinta a 35% de las lesiones se diagnostican como adenocarcinoma mal diferenciado, carcinoma mal diferenciado o neoplasia mal diferenciada. Un pequeño porcentaje de las lesiones se diagnostica como neoplasias malignas neuroendocrinas (2%), tumores mixtos (carcinomas adenoescamosos o sarcomatoides) o neoplasias indiferenciadas (cuadro 99-1).

### Utilidad del análisis inmunohistoquímico

Las tinciones inmunohistoquímicas son anticuerpos marcados con peroxidasa contra antígenos de tumores específicos que se utilizan para definir el linaje del tumor. Cada vez es mayor el número de tinciones inmunohistoquímicas disponibles. Sin embargo, en los casos de CUP, más no necesariamente equivale a mejor, y las tinciones inmunohistoquímicas se utilizan de acuerdo al cuadro clínico del paciente y los estudios de imágenes como base para seleccionar el mejor tratamiento. Es indispensable la comunicación adecuada entre el clínico y el patólogo. Ninguna tinción es 100% específica y debe evitarse la sobreinterpretación. El PSA y los marcadores de tejido con tiroglobulina, que son positivos en próstata y en cáncer tiroideo, respectivamente, son el grupo de marcadores actuales más específicos. Sin embargo, estas neoplasias malignas raras veces se presentan como CUP, de manera que la tasa de diagnósticos positivos con estas pruebas es baja. En la figura 99-1 se bosqueja un algoritmo simple para la tinción inmunohistoquímica en los casos de CUP. En el cuadro 99-2 se enuncian pruebas adicionales que son útiles para definir mejor el linaje tumoral. Un algoritmo más completo mejora la precisión diagnóstica pero vuelve complejo el pro-

### CUADRO 99-1 Características histológicas principales del CUP

Características histológicas	Proporción, %
Adenocarcinoma bien a moderadamente diferenciado	60
Carcinoma epidermoide	5
Adenocarcinoma mal diferenciado, carcinoma mal diferenciado	30
Neuroendocrino	2
Cáncer indiferenciado	3



**Figura 99-1** Marcadores de citoqueratina (CK7 y CK20) que se utilizan en el carcinoma primario de origen desconocido (CUP).

ceso. Con el empleo de marcadores inmunohistoquímicos, raras veces es necesario el análisis con el microscopio electrónico, el cual consume tiempo y es costoso.

Existen más de 20 subtipos de filamentos intermedios de citoqueratina (CK, *cytokeratin*) con diferentes pesos moleculares y diversa expresión en distintos tipos de células y neoplasias malignas. Los anticuerpos monoclonales para subtipos específicos de CK se han utilizado a fin de clasificar tumores conforme a su sitio de origen; las tinciones de CK que suelen utilizarse en el CUP son CK7 y CK20. Se encuentra CK7 en tumores de pulmón, ovario, endometrio y mama, y no en los de la parte baja del tubo digestivo, en tanto que CK20 normalmente se expresa en el epitelio gastrointestinal, urotelio y células de Merkel. CK20+/CK7- son muy sugestivas de un tumor primario de colon; 75 a 95% de los tumores del colon muestra este tipo de tinción. CK20-/CK7+ sugieren cáncer de pulmón, mama, ovario, endometrio y del sistema pancreático biliar; algunos de éstos también son CK20+. El factor de transcripción nuclear CDX-2, que es el producto de un gen de homeosecuencia necesario para la organogénesis intestinal, suele utilizarse como ayuda para el diagnóstico de adenocarcinomas gastrointestinales.

El factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1, *thyroid transcription factor 1*) es una proteína nuclear de 38 kDa que contiene homeodominio y

es útil en la activación transcripcional durante la embriogénesis en tiroides, diencéfalo y epitelio respiratorio. La tinción nuclear con TTF-1 típicamente es positiva en neoplasias malignas de pulmón y de tiroides. Casi 68% de los adenocarcinomas y 25% de las neoplasias malignas pulmonares epidermoides tienen una tinción positiva para TTF-1, lo cual ayuda a distinguir a un tumor primario pulmonar de un adenocarcinoma metastásico en un derrame pleural, el mediastino o el parénquima pulmonar.

La diferenciación de un mesotelioma pleural del adenocarcinoma pulmonar puede representar un desafío. La calretinina, el gen-1 del tumor de Wilms (WT-1, *Wilms' tumor gen-1*) y la mesotelina se han sugerido como marcadores útiles de mesoteliomas.

La proteína fibrosa 15 de la enfermedad quística burda, una proteína monomérica de 15 kDa, es un marcador de la diferenciación apocrina que se detecta en 62 a 72% de los carcinomas de mama. La UROIII, la citoqueratina de peso molecular elevado, la trombomodulina y la CK20 son marcadores que se usan para diagnosticar lesiones de origen urotelial.

#### ■ UTILIDAD DE LA MICROMATRIZ DE DNA DE LA REACCIÓN EN CADENA DE POLIMERASA CON TRANSCRIPTASA INVERSA (RT-PCR) EN EL CUP

En ausencia de un tumor primario conocido, el desarrollo de estrategias de tratamiento representa un verdadero desafío. La tasa de diagnósticos positivos actual con los estudios de imágenes y de inmunohistoquímica es de casi 20 a 30% en pacientes con CUP. El empleo de estudios de expresión génica mantiene la promesa de incrementar en grado sustancial esta tasa de diagnósticos positivos. Los perfiles de expresión génica son generados más comúnmente utilizando reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR, *reverse transcriptase polymerase chain reaction*) cuantitativa o microdisposición de ácido desoxirribonucleico.

Se han desarrollado programas de redes neurales para desarrollar algoritmos predictivos a partir de perfiles de expresión génica. Por lo común se utiliza un conjunto de perfiles genéticos de cánceres conocidos (de preferencia de sitios metastásicos) para la preparación del programa. Así, el programa se puede utilizar para predecir el origen de un tumor de prueba, y supuestamente un CUP verdadero. Las bases de datos de expresión génica completas que se ha logrado obtener para los tumores malignos comunes también son de utilidad para el CUP. Los investigadores han utilizado datos de expresión de tejidos diferenciados normales para identificar perfiles de expresión conservada situados en el tejido maligno como una base para predecir el tejido de origen. Tales métodos han sido eficaces en estudios ciegos contra neoplasias malignas primarias conocidas y sus metástasis. Sin embargo, dado que por definición, el ciclo del tumor primario no es identificable en el CUP, la validación de la predicción del sitio en este contexto puede representar un reto, y cualquier predicción en la actualidad debe respaldarse con una correlación clínica y anatomopatológica. Hoy en día, se está valorando la utilidad de los estudios moleculares en el carcinoma primario de origen desconocido y su repercusión en el tratamiento, en estudios de validación prospectivos. Los primeros estudios clínicos sugieren que es posible utilizar un método de perfiles con muestras para biopsia obteni-

#### CUADRO 99-2 Tinciones inmunohistoquímicas adicionales de utilidad en el diagnóstico de CUP

Marcador histico	Diagnóstico
Receptores de estrógeno y progesterona	Cáncer de mama
BRST-1	Cáncer de mama
Proteína fibrosa de enfermedad quística burda 15	Cáncer de mama
Factor de transcripción tiroideo 1	Cáncer pulmonar y tiroideo
Tiroglobulina	Cáncer tiroideo
Cromogranina, sinaptofisina, enolasa específica de neurona	Cáncer neuroendocrino
CDX-2	Cáncer gastrointestinal
Calretinina, mesotelina	Mesotelioma
Antígeno leucocítico común	Linfoma
HMB-45, tirosinasa, Melan-A	Melanoma
URO-III, trombomodulina	Cáncer vesical
Fetoproteína $\alpha$	Cáncer hepatocelular, cáncer de células germinales
Gonadotropina coriónica humana $\beta$	Cáncer de células germinales
Antígeno específico prostático	Cáncer de próstata
Receptor de estrógenos WT-1	Cáncer ovárico mülleriano
RCC, CD 10	Carcinoma de células renales



das con aguja e incrustadas en parafina y fijadas con formol (FFPE, *formalin fixed paraffin embedded*). En la clínica, la RT-PCR cuantitativa en muestras obtenidas por aspiración con aguja fina es de gran utilidad. La información de algunos estudios sugiere que es posible atribuir un perfil primario en 80 a 85% de los casos. En la actualidad, la mejor confirmación de los estudios de perfiles moleculares en CUP es una validación indirecta basada en el cuadro clínico y evolución del paciente. Los estudios actuales están diseñados para investigar la precisión de las herramientas para establecer perfiles, su eficacia clínica y la manera como estos análisis complementan a la inmunohistoquímica y ayudan a guiar el tratamiento.

**TRATAMIENTO** Carcinoma primario de origen desconocido

**CONSIDERACIONES GENERALES** El tratamiento del CUP continúa evolucionando, aunque de manera lenta. La mediana de la tasa de supervivencia en la mayoría de los pacientes con CUP diseminado es de alrededor de seis a 10 meses. La quimioterapia sistémica constituye la principal modalidad de tratamiento en la mayor parte de los casos, pero en el tratamiento global de este trastorno son importantes la integración cuidadosa de la intervención quirúrgica, la radioterapia e incluso periodos de observación (figs. 99-2 y 99-3). Los factores relacionados con el pronóstico comprenden el estado funcional, el sitio y el número de metástasis, la respuesta a la quimioterapia y las concentraciones séricas de lactato deshidrogenasa (LDH, *lactate dehydrogenase*). Culine et al. desarrollaron un modelo de pronóstico en el que utilizan el estado funcional y las concentraciones séricas de LDH, que permiten la asignación de los pacientes a dos subgrupos con pronósticos divergentes. Son convenientes los estudios prospectivos futuros con el empleo de este modelo pronóstico. Desde el punto de vista clínico, varios diagnósticos de CUP encajan en un subgrupo de pronóstico favorable. Otros, entre los que se incluyen aquellos con un CUP diseminado, tienen un pronóstico más desfavorable.

**TRATAMIENTO DE SUBGRUPOS FAVORABLES DE CUP**

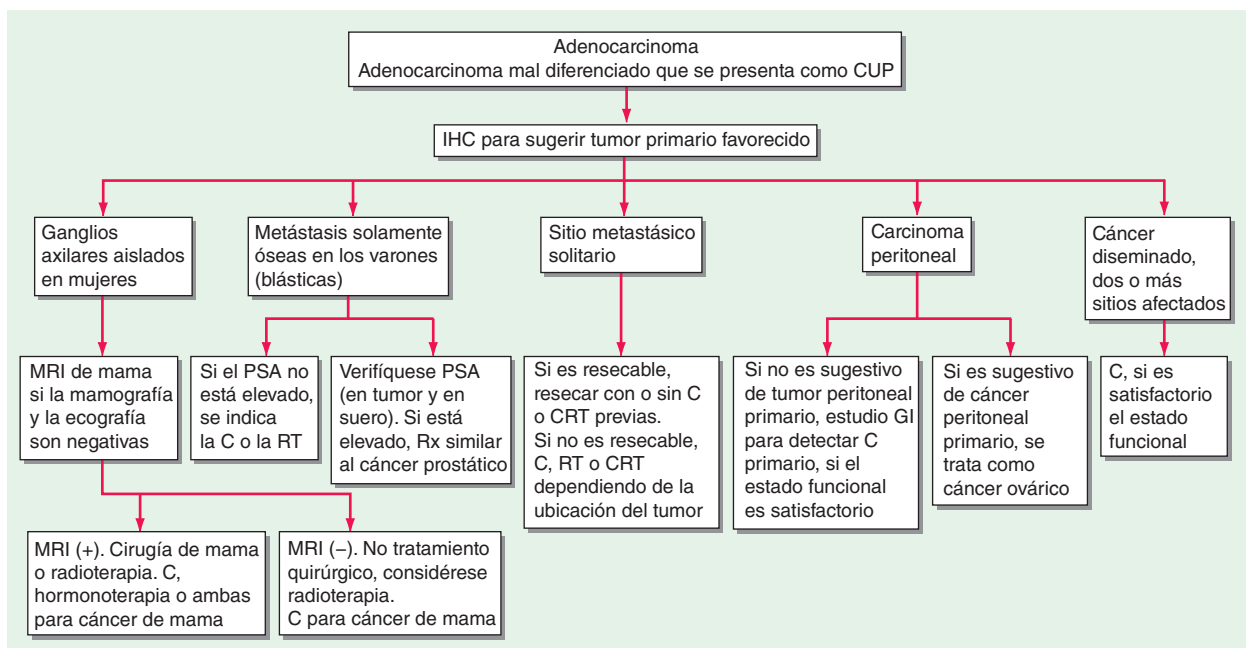
**Mujeres con adenopatía axilar aislada** Las mujeres con adenopatía axilar aislada con adenocarcinoma o carcinoma se deben tratar como cáncer de mama de etapa II o III. Estas pacientes deben someterse a MRI de la mama si la mamografía y la ecografía son negati-

vas. La radioterapia en la mama ipsolateral está indicada cuando la MRI de mama es positiva. La quimioterapia o la hormonoterapia, o ambas modalidades a la vez, están indicadas con base en la edad de la paciente (premenopáusica o posmenopáusica), la masa nodular afectada por la enfermedad y el estado de receptor a hormona (cap. 90). Es importante verificar que la patología corresponde a un perfil de cáncer mamario (morfología, marcadores inmunohistoquímicos incluidos HER-2, expresión genética) antes de iniciar un programa de tratamiento contra el cáncer mamario.

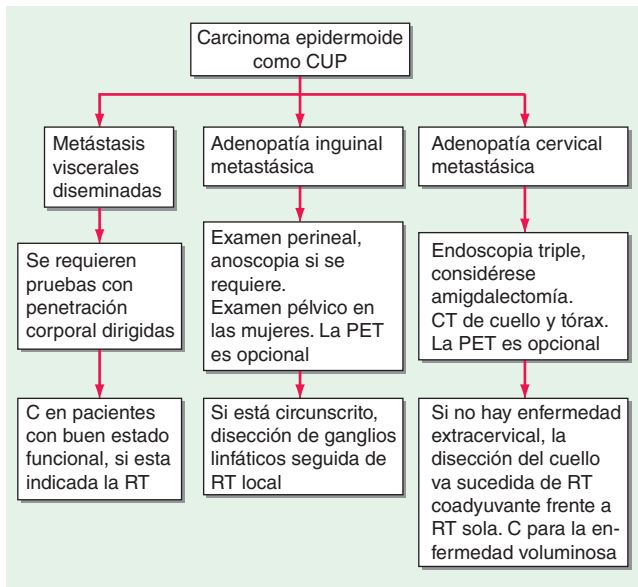
**Mujeres con carcinomatosis peritoneal** El término *carcinoma seroso papilar peritoneal primario* (PPSC, *primary peritoneal papillary serous carcinoma*) se ha utilizado para describir el CUP con carcinomatosis que tiene las características patológicas y de laboratorio de cáncer ovárico (antígeno CA-125 elevado) pero sin un tumor primario ovárico identificado en la ecografía transvaginal o en la laparotomía. Los estudios sugieren que el cáncer ovárico y el PPSC, que son de origen mülleriano, tienen características de expresión génica similares. Las pacientes con cáncer ovárico, al igual que las que tienen PPSC, son elegibles para cirugía citorreductora, seguida de taxano y quimioterapia basada en platino como complementos. En un estudio retrospectivo de 258 mujeres con carcinomatosis peritoneal que se habían sometido a cirugía citorreductora y quimioterapia, 22% de las pacientes tuvo una respuesta completa a la quimioterapia; la mediana de supervivencia fue 18 meses (intervalo de 11 a 24 meses).

Sin embargo, no todas las carcinomatosis peritoneales en mujeres corresponden a PPSC. La valoración patológica minuciosa ayuda a diagnosticar un perfil de cáncer de colon (CDX-2+, CK-20+, CK7-) o un cáncer pancreatobiliar.

**Carcinoma mal diferenciado con adenopatía en la línea media** Los varones con carcinoma mal diferenciado o indiferenciado que presentan adenopatía en la línea media deben estudiarse en busca de una neoplasia maligna de células germinales extragonadales. Si se diagnostica y se trata como tal, a menudo experimentan una respuesta satisfactoria al tratamiento con la quimioterapia combinada a base de platino. Se han observado tasas de respuesta >50%, y se han comunicado 10 a 15% de supervivientes a largo plazo. Los ancianos (en especial los fumadores) que acuden con adenopatía mediastínica tienen mayor probabilidad de presentar un perfil de cáncer pulmonar o de cabeza y cuello.



**Figura 99-2** Algoritmo para el tratamiento del adenocarcinoma y del adenocarcinoma mal diferenciado cuando se presentan como CUP. C, quimioterapia (*chemotherapy*); IHC, inmunohistoquímica (*immunohistochemistry*); GI, gastrointestinal; CRT, quimiorradioterapia (*chemoradiation*); RT, radioterapia; PSA, antígeno específico de próstata; MRI, imagen de resonancia magnética.



**Figura 99-3** Algoritmo de tratamiento del carcinoma epidermoide cuando se presenta como CUP. CT, tomografía computarizada; PET, tomografía por emisión de positrones; RT, radioterapia; C, quimioterapia.

**Carcinoma neuroendocrino** El carcinoma neuroendocrino bien diferenciado a menudo tiene una evolución indolente y las decisiones de tratamiento se basan en los síntomas y en la tumoración. Las concentraciones urinarias de ácido 5 hidroxil-indolacético (5-HIAA, *5-hydroxy indolacetic acid*) y la determinación de cromogranina en suero están elevadas y pueden valorarse periódicamente como marcadores. Los síntomas relacionados con hormonas (diarrea, rubefacción, náusea), por lo regular se tratan con análogos de la somatostatina. Los tratamientos locales específicos o el tratamiento de acción general están indicados sólo si el paciente tiene síntomas como dolor local consecutivo a un crecimiento importante de las metástasis o si los síntomas relacionados con las hormonas no se controlan con tratamiento endocrino. El carcinoma neuroendocrino de alta malignidad se trata como el carcinoma pulmonar microcítico y responde a la quimioterapia; 20 a 25% muestra respuesta completa y hasta 10% de los pacientes sobrevive más de cinco años.

**Carcinoma de epidermoide que se presenta como adenopatía cervical** Los pacientes con carcinoma de epidermoide en etapa incipiente que afecta a los ganglios linfáticos cervicales son elegibles para disección ganglionar y radioterapia, con lo cual puede lograrse la supervivencia a largo plazo. No se ha definido la utilidad de la quimioterapia en estos casos, aunque a menudo se utiliza quimioradioterapia o quimioterapia de inducción y resulta eficaz en la afección de ganglios linfáticos voluminosos etapa N2/N3.

**Sitio metastásico solitario** Los pacientes con metástasis solitarias también experimentan desenlaces de tratamiento satisfactorios. Algunos que presentan afección locoregional son aptos para el tratamiento intensivo con tres modalidades; es posible tanto un intervalo libre de enfermedad prolongado como en ocasiones la curación.

**Varones con metástasis esqueléticas blásticas y elevación del PSA** Las metástasis blásticas únicamente a tejido óseo representan una manifestación poco común, y la elevación en el PSA sérico o la tinción del tumor con PSA proporciona datos que confirman el cáncer prostático en tales pacientes. Los que tienen elevación en las concentraciones son elegibles para recibir hormonoterapia de cáncer prostático, si bien es importante descartar otros tumores primarios (el pulmonar es el más común).

**Tratamiento del CUP diseminado** Los pacientes que presentan enfermedad metastásica en hígado, cerebro y suprarrenales por lo

general tienen un pronóstico desfavorable. Además del carcinoma peritoneal primario, no es rara la carcinomatosis que se presenta como CUP. Es posible que se presenten tumores primarios gástricos, apendiculares, colónicos, pancreáticos y colangiocarcinoma, de manera que los estudios de imágenes, el examen endoscópico y los datos patológicos son útiles en la valoración.

De manera tradicional se han utilizado esquemas de quimioterapia combinada a base de platino para tratar a los pacientes con CUP. En un estudio de fase II realizado por Hainsworth et al., 55 pacientes que en su mayoría no habían recibido quimioterapia con anterioridad, fueron tratados con paclitaxel, carboplatino y etopósido oral cada tres semanas. La tasa de respuesta global fue de 47%, con una mediana de supervivencia global de 13.4 meses. Briasoulis et al. comunicaron tasas de respuesta y de supervivencia similares en 77 pacientes con CUP que se habían tratado con paclitaxel y carboplatino. En este estudio, los individuos con afección ganglionar o pleural y las mujeres con carcinomatosis peritoneal tuvieron mayores tasas de respuesta y su supervivencia global fue de 13 y 15 meses, respectivamente. Los estudios que incorporan fármacos más nuevos, entre los que se incluyen gemcitabina, irinotecán y medicamentos dirigidos a moléculas específicas, están mostrando tasas de respuesta más elevadas. En un estudio con asignación al azar de fase II, realizado por Culine et al., 80 pacientes fueron asignados al azar para recibir gemcitabina con cisplatino o irinotecán con cisplatino; 78 pacientes fueron valorados en cuanto a eficacia y toxicidad. Se observaron respuestas objetivas en 21 pacientes (55%) en el grupo que recibió gemcitabina y cisplatino y en 15 pacientes (38%) en el grupo que recibió irinotecán y cisplatino. La supervivencia media fue de ocho meses para la gemcitabina y el cisplatino y de seis meses para el irinotecán y el cisplatino.

No está bien definida la utilidad de la quimioterapia de segunda opción en el CUP. La gemcitabina como fármaco individual ha mostrado una tasa de respuesta parcial de 8%, y 25% de los pacientes tuvo respuestas menores o estabilización de la enfermedad, con mejoría en los síntomas. La quimioterapia combinada como tratamiento de segunda y de tercera opciones puede lograr una respuesta un poco mejor y las opciones terapéuticas deben tomarse con base en la patología y el estado funcional del paciente.

Hainsworth et al. estudiaron la combinación de bevacizumab y erlotinib en 51 pacientes; 25% nunca había recibido quimioterapia y tenían metástasis óseas o hepáticas avanzadas, en tanto que el resto se había tratado previamente con uno o dos esquemas de quimioterapia. Se observaron respuestas en cuatro pacientes (8%), y 30 (59%) experimentaron estabilidad en la enfermedad o una respuesta menor. La mediana de la supervivencia global fue de 8.9 meses y a un año 42% de los pacientes aún vivía.

Históricamente, los pacientes con CUP se han tratado con esquemas de amplio espectro que funcionan en diversas neoplasias malignas primarias. A medida que han mejorado las respuestas en el último decenio en las neoplasias malignas de tipo conocido, cabe prever mejores tasas de respuesta con los esquemas más recientes en algunos pacientes con CUP. Con un grupo inmunohistoquímico más robusto (enfoque dirigido) y las nuevas herramientas para la creación de perfiles moleculares, se podría crear un algoritmo más adaptado a los pacientes con carcinoma primario de origen desconocido.

## RESUMEN

Los pacientes con CUP deben someterse a una búsqueda diagnóstica dirigida del tumor primario con base en los datos clínicos y anatomopatológicos. Algunos subgrupos de pacientes tienen enfermedad favorable desde el punto de vista pronóstico, según se define por criterios clínicos o histológicos y pueden beneficiarse sustancialmente del tratamiento intensivo y tener una supervivencia prolongada. Sin embargo, en la mayor parte de los casos de CUP avanzado, el pronóstico es desfavorable, con la aparición incipiente de resistencia al tratamiento citotóxico disponible. El enfoque actual se ha alejado de los estudios clínicos empíricos sobre quimioterapia para comprender mejor el fenotipo metastático, el perfil ToO y valorar los objetivos moleculares en los pacientes con

CUP. En esta era de diagnóstico y tratamiento sofisticados nuestros conocimientos sobre dicha enfermedad tan desafiante crecen constantemente. La estrategia que integre la información del cuadro clínico del paciente incluidos los estudios imagenológicos y de patología con la inmunohistoquímica y el perfil molecular en determinados casos, nos ayudará a seleccionar el mejor tratamiento para nuestros pacientes.

### LECTURAS ADICIONALES

- ABBRUZZESE JL et al: The biology of unknown primary tumors. *Semin Oncol* 20:238, 1993
- BUGAT R et al: Summary of the standards, options and recommendations for the management of patients with carcinoma of unknown primary site. *Br J Cancer* 89:S59, 2003
- CULINE S et al: Cisplatin in combination with either gemcitabine or irinotecan in carcinomas of unknown primary site: Results of a randomized phase II study—trial for the French Study Group on Carcinomas of Unknown Primary (GEFCAPI 01). *J Clin Oncol* 21:3479, 2003
- DENNIS JL, OIEN KA: Hunting the primary: Novel strategies for defining the origin of tumours. *J Pathol* 205:236, 2005
- GRECO FA. Therapy of adenocarcinoma of unknown primary: Are we making progress? *J Natl Compr Cancer Netw* 2008 10:1061, 2008

- HAINSWORTH JD et al: Carcinoma of unknown primary site: Treatment with 1-hour paclitaxel, carboplatin, and extended-schedule etoposide. *J Clin Oncol* 15:2385, 1997
- KENDE AI et al: Expression of cytokeratins 7 and 20 in carcinomas of the gastrointestinal tract. *Histopathology* 42:137, 2003
- MONZON FA et al: Multicenter validation of a 1,550-gene expression profile for identification of tumor tissue of origin. *J Clin Oncol* 27:2503, 2009
- OLSON JA Jr et al: Magnetic resonance imaging facilitates breast conservation for occult breast cancer. *Ann Surg Oncol* 7:411, 2000
- ROH MS, HONG SH: Utility of thyroid transcription factor-1 and cytokeratin 20 in identifying the origin of metastatic carcinomas of cervical lymph nodes. *J Korean Med Sci* 17:512, 2002
- RUSTHOVEN KE et al: The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. *Cancer* 101:2641, 2004
- TOTHILL RW et al: An expression-based site of origin diagnostic method designed for clinical application to cancer of unknown origin. *Cancer Res* 65:4031, 2005
- VARADHACHARY GR et al: Molecular profiling of carcinoma of unknown primary and correlation with clinical evaluation. *J Clin Oncol* 26:4442, 2008

## CAPÍTULO 100

# Síndromes paraneoplásicos: endocrinológicos y hematológicos

J. Larry Jameson  
Dan L. Longo

Las células neoplásicas no sólo invaden y producen metástasis en los tejidos, también generan diversos péptidos que estimulan respuestas hormonales, hematológicas, dermatológicas o neurológicas. El término *síndromes paraneoplásicos* alude a los trastornos que acompañan a los tumores benignos o malignos pero que no están directamente relacionados con los efectos de masa o con la invasión. Los tumores de origen endocrino, como el carcinoma microcítico de pulmón (SCLC, *small cell lung carcinoma*) y los carcinoides producen hormonas peptídicas muy diversas y son causa frecuente de síndromes paraneoplásicos. Sin embargo, prácticamente todos estos cánceres son capaces de producir hormonas o citocinas o inducir respuestas inmunitarias. Los resultados de estudios cuidadosos de prevalencia de síndromes paraneoplásicos indican que son más frecuentes de lo que se pensaba. Dentro del contexto de un cáncer y su tratamiento, a veces los médicos no conceden suficiente importancia a los signos, los síntomas y las alteraciones metabólicas que caracterizan a las enfermedades paraneoplásicas. En consecuencia, cualquier manifestación clínica atípica en un paciente canceroso debe obligar a pensar en un síndrome paraneoplásico. Aquí se consideran los síndromes endocrinológicos y hematológicos más frecuentes que aparecen a causa de la neoplasia primaria.

### SÍNDROMES PARANEOPÁSICOS ENDOCRINOS

#### Etiología

Las hormonas pueden ser sintetizadas en zonas eutópicas o ectópicas. El término *eutópico* denota la expresión de una hormona desde su tejido de origen normal, en tanto que el vocablo *ectópico* se refiere a la producción de hormonas de un tejido atípico que la sintetiza. Por ejemplo, la hormona adrenocorticotrópica (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) se expresa eutópicamente por las células corticotropas de la adenohipofisis, pero lo es en forma ectópica en el SCLC. Tejidos muy diversos pueden producir muchas hormonas en cantidades pequeñas, además del mecanismo endocrino clásico. Por esa razón, la expresión ectópica suele ser una modificación cuantitativa y no un cambio absoluto en la expresión por los tejidos. A pesar de todo se ha arraigado firmemente el término *expresión ectópica*, que denota la función anormal que ejerce la producción hormonal por parte de la neoplasia. Además de las concentraciones altas de las hormonas, la expresión ectópica se caracteriza, en forma típica, por la regulación anormal de la producción de ellas (sería un control retroalimentario deficiente) y la modificación de péptidos (como resultado, surgen grandes precursores “no modificados”).

Se han sugerido mecanismos moleculares de muy diversos tipos como causa de la producción de hormonas ectópicas, aunque ese fenómeno no se conoce del todo. En casos raros, las predisposiciones genéticas explican la expresión hormonal aberrante. Por ejemplo, la translocación del gen de la *hormona paratiroides* (PTH, *parathyroid hormone*) originó concentraciones altas de expresión de dicha hormona en un carcinoma ovárico, tal vez porque esa redistribución coloca al gen de PTH bajo el control de elementos reguladores específicos de ovario. Un fenómeno similar ha sido perfectamente documentado en muchas formas de leucemia y linfoma en que las redistribuciones genéticas somáticas brindan una ventaja de crecimiento y alteran a menudo la diferenciación y la función celulares (cap. 110). Las redistribuciones genéticas pueden originar casos aislados de producción hormonal ectópica, pero dicho mecanismo podría no ser frecuente, dado que muchos tumores conllevan producción excesiva de una gran variedad de péptidos. La desdiferenciación celular probablemente subyace a la mayor parte de los casos de producción ectópica de hormonas. Muchos cánceres



res están mal diferenciados y algunos productos tumorales como la gonadotropina coriónica humana (hCG, *human chorionic gonadotropin*), la proteína vinculada con hormona paratiroidea (PTHrP, *parathyroid hormone-related protein*) y la fetoproteína alfa, son característicos de la expresión génica en las primeras etapas del desarrollo. Por otra parte, la propensión que tienen algunos cánceres a producir hormonas particulares (p. ej., los carcinomas epidermoides producen PTHrP) sugiere que la desdiferenciación es parcial o que hay desrepresión de algunas vías selectivas. Estos perfiles de expresión posiblemente sean activados por alteraciones en la replicación transcriptiva, los cambios en la metilación de DNA u otros factores que rigen la diferenciación celular.

En el carcinoma microcítico celular (SCLC) se ha logrado definir la vía de diferenciación. El fenotipo neuroendocrino es dictado en parte por el homólogo-1 aquetescuto (hASH-1, *human achaetescute homologue-1*) del factor humano de transcripción hélice básica-hélice en rizo (bHLH, *basic-helix-loop-helix*), expresado en cantidades anormalmente altas en el SCLC que muestra la producción ectópica de ACTH. La actividad de hASH-1 es inhibida por el intensificador “piloso” de las proteí-

nas split-1 (HES-1, *hairy enhancer of split-1*) y la llamada Notch, capaces también de inducir la detención del crecimiento. Por tanto, la expresión anormal de estos factores de desarrollo transcripcionales parece constituir un vínculo entre la proliferación y la diferenciación celulares.

La producción de hormonas ectópicas sería un simple epifenómeno que aparece con el cáncer, si en ocasiones no originara manifestaciones clínicas. La producción excesiva y no regulada de hormonas como la ACTH, la PTHrP o la vasopresina puede originar morbilidad notable y con ello complicar el tratamiento oncológico. Además, las endocrinopatías paraneoplásicas son a veces la manifestación inicial de un cáncer oculto y podrían constituir el elemento que obligue a buscarlo.

Se han señalado muy diversos síndromes endocrinos paraneoplásicos, que se relacionan con la producción excesiva de hormonas en algunos tipos específicos de tumores. Sin embargo, de este gran grupo emergen algunos síndromes recurrentes (cuadro 100-1). Los síndromes endocrinos paraneoplásicos más comunes son la hipercalcemia por producción excesiva de la PTHrP y de otros factores, la hiponatremia por exceso de vasopresina y el síndrome de Cushing por la ACTH ectópica.

### CUADRO 100-1 Síndromes paraneoplásicos por producción de hormona ectópica

Síndrome paraneoplásico	Hormona ectópica	Tipos típicos de tumores <sup>a</sup>
<b>Frecuente</b>		
Hipercalcemia del cáncer	Proteína vinculada con la hormona paratiroidea (PTHrP)	Epidermoide (de cabeza y cuello, pulmones o piel), de mamas, vías genitourinarias y gastrointestinales
	1,25-dihidroxitamina D	Linfomas
	Hormona paratiroidea (PTH) (rara)	Pulmonar, ovárico
	Prostaglandina E2 (PGE2) (rara)	Renal, pulmonar
Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)	Vasopresina	Pulmonar (epidermoide, microcítico), gastrointestinal, genitourinario, ovárico
Síndrome de Cushing	Hormona adrenocorticotrópica (ACTH)	Pulmonar (microcíticos, carcinoide bronquial, adenocarcinoma, epidermoide), de timo, islotes pancreáticos y carcinoma de médula tiroidea
	Hormona liberadora de corticotropina (CRH) (rara)	De islotes pancreáticos, carcinoide, de pulmones y próstata
	Expresión ectópica del péptido inhibidor gástrico, hormona luteinizante/gonadotropina coriónica humana y otros receptores acoplados a proteína G (raros)	Hiperplasia suprarrenal macronodular
<b>Formas poco comunes</b>		
Hipoglucemia que no depende de células de islotes	Factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-II)	Tumores mesenquimatosos, sarcomas, tumores de suprarrenales, hígado, vías gastrointestinales, riñones y próstata
	Insulina (rara)	Cuello uterino (carcinoma microcítico)
Feminización del varón	hCG <sup>b</sup>	Testículos (embrionario, seminoma), germinomas, coriocarcinoma, pulmonar, hígado, islotes pancreáticos
Diarrea o hipermotilidad intestinal	Calcitonina <sup>c</sup>	Pulmonar, colon, mamas, carcinoma de médula tiroidea
	Péptido intestinal vasoactivo	Páncreas, feocromocitoma, esófago
<b>Síndromes raros</b>		
Osteomalacia oncogena	Fosfatona [factor 23 de crecimiento fibroblástico (FGF23)]	Hemangiopericitomas, osteoblastomas, fibromas, sarcomas, tumores de células gigantes, próstata, pulmón
Acromegalia	Hormona liberadora de hormona de crecimiento	Islotes pancreáticos, carcinoides bronquiales y de otro tipo
	Hormona de crecimiento	Pulmonar, islote pancreático
Hipertiroidismo	Hormona estimulante de tiroides	Mola hidatidiforme, tumores embrionarios, <i>struma ovarii</i> (bocio ovárico)
Hipertensión	Renina	Tumores yuxtglomerulares, de riñones, pulmones, páncreas y ovario

<sup>a</sup> Se incluyen sólo los tipos de tumores más comunes. En el caso de muchos de los síndromes hormonales ectópicos se ha publicado una lista extensa de neoplasias que producen una o más hormonas.

<sup>b</sup> hCG producida ectópicamente por tumores trofoblásticos. Algunas neoplasias secretan cantidades desproporcionadas de subunidades  $\alpha$  o  $\beta$  de hCG. Las concentraciones altas de hCG rara vez causan hipertiroidismo, porque se ligan débilmente al receptor de hormona estimulante de tiroides.

<sup>c</sup> La calcitonina es producida en forma ectópica por el carcinoma de médula tiroidea y se utiliza como marcador tumoral.

## ■ HIPERCALCEMIA CAUSADA POR PRODUCCIÓN ECTÓPICA DE PTHrP (Véase también el cap. 353.)

### Etiología

La hipercalcemia humoral de los cánceres (HHM, *humoral hypercalcemia of malignancy*) se observa hasta en 20% de los pacientes cancerosos. La HHM es más frecuente en neoplasias de pulmones, mamas, cabeza y cuello, vías genitourinarias, esófago y piel y en el mieloma múltiple y los linfomas. La HHM tiene varias causas humorales, pero con mayor frecuencia depende de la producción excesiva de PTHrP. Además de actuar como un factor humoral circulante, muchas metástasis en huesos (cáncer de mama, mieloma múltiple) producen PTHrP, lo cual origina osteólisis local e hipercalcemia.

La PTHrP guarda relación estructural con la hormona paratiroidea (PTH) y se fija a su receptor, lo cual explica las manifestaciones bioquímicas similares de HHM y el hiperparatiroidismo. La PTHrP tiene una participación decisiva en el desarrollo del esqueleto y regula la proliferación y la diferenciación celulares en otros tejidos como piel, médula ósea, mamas y folículos pilosos. No se conoce en detalle el mecanismo de la inducción de PTHrP en los cánceres, pero es notable que los tejidos cancerosos más frecuentemente vinculados a HHM produzcan por lo regular PTHrP durante el desarrollo o la renovación celular. La expresión de PTHrP se estimula a través de la vía del puerco espín y de los factores de transcripción Gli que se activan en muchos cánceres. El factor transformador del crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) es producido por muchos tumores y también estimula a la PTHrP, en parte al activar la vía Gli. Las mutaciones de algunos oncogenes como *Ras* activan la expresión de la proteína vinculada con la hormona paratiroidea (PTHrP). En el linfoma de linfocitos T del adulto la proteína Tax transactivante producida por el virus linfotrópico I de linfocitos T humanos (HTLV-I, *human T-cell lymphotropic virus-I*) estimula la actividad del promotor de PTHrP. Se advierte una mayor facilidad de que las metástasis en huesos produzcan PTHrP en otros tejidos, lo cual sugiere que el hueso sintetiza factores que intensifican la producción de esa proteína o que las metástasis que la producen muestran una “ventaja selectiva de crecimiento” en los huesos. Sobre esa base, las mutaciones en los oncogenes, la expresión alterada de los factores de transcripción virales o celulares y factores de crecimiento locales estimulan la producción de la proteína vinculada con la hormona paratiroidea.

Otra causa relativamente frecuente de HHM es la producción excesiva de 1,25-dihidroxitamina D. A semejanza de los trastornos granulomatosos que conllevan hipercalcemia, los linfomas producen una enzima que transforma la 25-hidroxitamina D en su forma más activa, 1,25-dihidroxitamina D, lo cual intensifica la absorción de calcio desde las vías gastrointestinales. Otras causas de HHM son la producción (mediada por el tumor) de citocinas osteolíticas y mediadores de inflamación.

### Manifestaciones clínicas

El cuadro inicial típico de HHM consiste en el diagnóstico previo de cáncer, que en los estudios corrientes de laboratorio concurre con hipercalcemia. Con menor frecuencia este aumento del calcio es el primer signo de la presencia de la neoplasia. En particular cuando sobreviene un aumento extraordinario de las concentraciones de calcio [ $>3.5$  mmol/L ( $>14$  mg/100 ml)], el paciente puede mostrar fatiga, cambios del estado psíquico, deshidratación o síntomas de nefrolitiasis.

### Diagnóstico

Entre las manifestaciones que inclinan la balanza hacia la HHM, y que lo distinguen del hiperparatiroidismo primario, están la presencia de un cáncer diagnosticado, hipercalcemia de comienzo reciente y concentraciones muy elevadas de calcio en suero. A semejanza del hiperparatiroidismo, la hipercalcemia causada por PTHrP conlleva hipercalcemia y hipofosfatemia. Los pacientes con HHM suelen presentar alcalosis metabólica en lugar de acidosis hiperclorémica como suelen ser los casos de hiperparatiroidismo. Las mediciones de PTH son útiles para descartar hiperparatiroidismo primario; en el caso de HHM debe quedar suprimido el nivel de PTH. El aumento del nivel de PTHrP confirma el diagnóstico y se observa en alrededor de 80% de sujetos hipercalcémicos con cáncer. En los casos de linfoma pueden aumentar los valores de 1,25-dihidroxitamina D.

## TRATAMIENTO Hipercalcemia humoral por cáncer

El tratamiento de la HHM comienza con la eliminación del calcio excesivo en la dieta, los medicamentos o las soluciones intravenosas. Se administra fósforo oral (p. ej., 250 mg de Neutra-Phos tres a cuatro veces por día) hasta que las concentraciones séricas de fósforo sean  $>1.0$  mmol/L ( $>3$  mg/100 ml). Se utiliza la rehidratación con solución salina para diluir el calcio sérico y favorecer la calciuresis. La diuresis forzada con furosemida u otros diuréticos de asa aumentan la excreción de calcio pero son poco útiles excepto en la hipercalcemia potencialmente letal. Cuando se utilizan los diuréticos de asa deben administrarse sólo después de la rehidratación adecuada y con la vigilancia cuidadosa del equilibrio hídrico. Los bisfosfonatos como el pamidronato (60 a 90 mg IV), el zoledronato (4 a 8 mg IV) o el etidronato (7.5 mg/kg por día PO durante tres a siete días consecutivos) reducen las concentraciones séricas de calcio al cabo de uno a dos días y suprimen la liberación de calcio durante varias semanas. Las infusiones intravenosas de bisfosfonato pueden repetirse o se utilizan bisfosfonatos por vía oral para el tratamiento prolongado. La diálisis se considera en la hipercalcemia grave cuando no es posible la hidratación con solución salina y el tratamiento con bisfosfonato o el inicio de su acción es muy lento. Los fármacos utilizados en etapas anteriores como la calcitonina y la mitramicina son poco útiles ahora que se cuenta con los bisfosfonatos. Se debe pensar en la administración de calcitonina (2 a 8 U/kg por vía SC cada 6 a 12 h) si se necesita la corrección rápida de hipercalcemia intensa. La que surge con linfomas como mieloma múltiple o leucemia puede mejorar con la corticoterapia (como sería 40 a 100 mg de prednisona PO en cuatro fracciones).

## ■ VASOPRESINA ECTÓPICA: SIADH DE ORIGEN CANCEROSO

(Véase también el cap. 45.)

### Etiología

La vasopresina es una hormona antidiurética producida normalmente por la neurohipófisis. Su producción ectópica por parte de los tumores es causa frecuente del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH, *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone*) que se observa en cerca de 50% de los sujetos con SCLC. El SIADH puede ser causado por varias enfermedades no neoplásicas, lo que incluye traumatismos del sistema nervioso central (SNC), infecciones y fármacos (cap. 340). Las respuestas compensadoras a SIADH, como la disminución de la sed, pueden mitigar el desarrollo de hiponatremia. Sin embargo, con la producción prolongada de vasopresina excesiva, puede haber reajustes en el osmótico que controla la sed y la secreción de vasopresina por el hipotálamo. Además, el consumo de agua libre, ya sea por vía oral o intravenosa, puede empeorar con rapidez la hiponatremia por la disminución de la diuresis renal.

Las causas más frecuentes de la producción de vasopresina ectópica son las neoplasias con características neuroendocrinas como el SCLC y los carcinoides, pero también aparecen otras formas de cáncer pulmonar y en lesiones del sistema nervioso central (SNC), cánceres de cabeza y cuello, de vías genitourinarias, gastrointestinales y ovarios. Se desconoce el mecanismo de activación del gen de vasopresina en tales tumores, pero suele abarcar la expresión concomitante del gen vecino (que codifica la oxitocina), lo cual sugiere la desrepresión de dicho locus.

### Manifestaciones clínicas

Muchos de los sujetos con secreción de vasopresina ectópica se encuentran asintomáticos y se les identifica por la presencia de hiponatremia en los estudios bioquímicos habituales. Los síntomas comunes son debilidad, letargo, náusea, confusión, depresión del estado psíquico y convulsiones. La intensidad de los síntomas refleja la rapidez del comienzo y también la intensidad o extensión de la hiponatremia. En muchos casos, esta última surge en forma lenta, pero puede exacerbarse con la administración de soluciones intravenosas o el uso de fármacos nuevos. En forma típica queda suprimida la sed.

## Diagnóstico

Las manifestaciones diagnósticas de la producción de vasopresina ectópica son iguales a las observadas con otras causas de SIADH (caps. 45 y 340). La hiponatremia y la menor osmolalidad sérica aparecen dentro del marco de osmolalidad normal o inapropiadamente mayor en orina. Salvo que también haya depleción volumétrica, la excreción de sodio por orina es normal o aumenta. Hay que descartar otras causas de hiponatremia, como la insuficiencia renal, suprarrenal o tiroidea. Se tienen en mente, como causas posibles de hiponatremia, factores fisiológicos de estimulación de vasopresina (lesiones de SNC, neumopatías y náusea) y mecanismos de la circulación de tipo adaptativo (hipotensión, insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática) así como el uso de fármacos, incluidos muchos quimioterapéuticos. En general no se necesita medir la vasopresina para corroborar el diagnóstico.

## TRATAMIENTO Vasopresina ectópica: SIADH relacionado con tumor

La mayoría de los pacientes con producción ectópica de vasopresina presenta hiponatremia al cabo de varias semanas o meses. El trastorno debe corregirse en forma gradual a menos que se altere el estado mental o se corra el riesgo de convulsiones. El tratamiento del cáncer subyacente reduce la producción ectópica de vasopresina pero esta respuesta es lenta, si es que llega siquiera a presentarse. La restricción de líquido a un volumen menor que el del gasto urinario, más las pérdidas insensibles, suelen bastar para corregir parcialmente la hiponatremia. Sin embargo, es necesaria la vigilancia estricta de la cantidad y los tipos de líquido que se consumen o se administran por vía intravenosa para que la restricción de líquido resulte eficaz. Las tabletas de sal o la solución salina no son de utilidad a menos que también exista hipovolemia. Se puede utilizar demeclociclina (150 a 300 mg por vía oral tres a cuatro veces por día) para inhibir la acción de la vasopresina en el túbulo distal renal pero su inicio de acción es relativamente lento (una a dos semanas). El conivaptán, un antagonista no peptídico del receptor  $V_2$ , se puede administrar por vía oral (20 a 120 mg cada 12 h) o intravenosa (10 a 40 mg) y es muy eficaz cuando se emplea en combinación con la restricción de líquido en la hiponatremia euvolélica. La hiponatremia grave ( $Na < 115$  meq/L) o los cambios en el estado psíquico pueden obligar a la administración de solución salina normal o hipertónica (3%) en goteo intravenoso, junto con furosemida, para estimular la eliminación de agua libre. La corrección de sodio debe ser lenta (0.5 a 1 meq/L/h), para evitar los desplazamientos rápidos de líquidos y la aparición posible de mielinólisis protuberancial central.

## ■ SÍNDROME DE CUSHING CAUSADO POR LA PRODUCCIÓN ECTÓPICA DE ACTH

(Véase también el cap. 342.)

### Etiología

La producción ectópica de ACTH es la causa de 10 a 20% de los casos de síndrome de Cushing. Este síndrome es en particular frecuente al existir tumores neuroendocrinos. El SCLC (>50%) es, con mucho, la causa más común de la producción ectópica de ACTH, seguido en frecuencia por el carcinoma del timo (15%), los tumores de células insulares del páncreas (10%), el carcinóide bronquial (10%), otros carcinoides (5%) y los feocromocitomas (2%). La producción de ACTH ectópica se debe a una mayor expresión del gen de la proopiomelanocortina (POMC) que codifica ACTH, junto con la hormona melanocitoestimulante (MSH, *melanocyte-stimulating hormone*), la lipotropina  $\beta$  y otros péptidos. En muchos tumores abunda la expresión del gen de POMC, pero es aberrante, por acción de un promotor interno, en sentido proximal al tercer exón que codifica la ACTH. Sin embargo, dado que el producto en cuestión no posee la "secuencia" de señales necesaria para la preparación de proteínas, no es secretada. Aumenta la producción de ACTH en vez de haber una expresión de POMC menos abundante pero no regulada, del mismo sitio promotor utilizado en la hipófisis. Sin embargo, dado que los tumores no poseen muchas de las enzimas necesarias para "preparar" el polipéptido de POMC, es liberado por lo regular en fragmentos

grandes y múltiples biológicamente inactivos, junto con cantidades más o menos pequeñas de ACTH activa, totalmente procesada.

En raras ocasiones los tumores insulares pancreáticos, el SCLC, el cáncer de la médula de la tiroides, los carcinoides o el cáncer prostático producen hormona liberadora de corticotropina (CRH, *corticotropin-releasing hormone*). La concentración de esta hormona, si es muy alta, puede originar hiperplasia corticotrópica hipofisaria y síndrome de Cushing. Las neoplasias que originan CRH a veces también producen ACTH, lo cual plantea la posibilidad de un mecanismo paracrino en la producción de esta última hormona.

Un mecanismo peculiar del síndrome de Cushing independiente de ACTH comprende la expresión ectópica de diversos receptores acoplados a proteína G en los nódulos suprarrenales. La expresión ectópica del receptor de péptido inhibitorio gástrico (GIP, *gastric inhibitory peptide*) es el ejemplo mejor definido de este mecanismo. En tal caso, el consumo de alimentos indujo la secreción de GIP, lo que estimuló en forma inapropiada el crecimiento de las suprarrenales y la producción de glucocorticoides.

### Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la hipercortisolemia se detectan sólo en una proporción pequeña de pacientes con producción ectópica de ACTH. Los pacientes con síndrome de secreción ectópica de ACTH por lo general muestran un aumento de peso menos intenso y una redistribución centripeta de la grasa, probablemente porque la exposición al exceso de glucocorticoides es relativamente breve y en virtud de que la caquexia disminuye la propensión al aumento de peso y al depósito de grasa. El síndrome de secreción ectópica de ACTH conlleva manifestaciones clínicas que lo distinguen de otras causas del síndrome de Cushing (p. ej., adenomas hipofisarios, adenomas suprarrenales, exceso de glucocorticoide de origen iatrogénico). Entre las manifestaciones metabólicas del síndrome de secreción ectópica de ACTH predomina la retención de líquido y la hipertensión, hipopotasemia, alcalosis metabólica, intolerancia a la glucosa y, a menudo, psicosis por esteroides. La concentración tan elevada de ACTH suele originar hiperpigmentación y también aumenta la actividad de la hormona estimulante de melanotropos (MSH, *melanotrope-stimulating hormone*), derivada del péptido precursor de POMC. Las altas concentraciones de glucocorticoides en sujetos con producción ectópica de ACTH pueden originar intensa fragilidad en la piel y aparición fácil de equimosis. Además, la concentración alta de cortisol suele "superar" el nivel de la enzima de tipo II  $11\beta$  hidroxisteroides deshidrogenasa de riñones, que normalmente inactiva el cortisol e impide que se fije a los receptores de mineralocorticoides renales. En consecuencia, además de los mineralocorticoides producidos excesivamente por estimulación de la glándula suprarrenal por ACTH, la concentración alta de cortisol ejerce su actividad en los receptores de mineralocorticoides y ello origina hipopotasemia grave.

### Diagnóstico

El diagnóstico del síndrome de ACTH ectópico por lo común no es difícil si se ha diagnosticado algún cáncer. Las concentraciones de cortisol libre en la orina fluctúan, pero típicamente exceden de dos a cuatro tantos la cifra normal, y el nivel de ACTH plasmático suele ser  $>22$  pmol/L ( $>100$  pg/ml). La prueba de supresión de ACTH, con el señalamiento de un menor nivel, descarta la existencia de tal entidad e indica que el síndrome de Cushing proviene de algún factor independiente de ACTH (glucocorticoides suprarrenales o exógenos). A diferencia del origen hipofisario de la ACTH, casi todas las fuentes ectópicas de dicha hormona no reaccionan a la supresión con glucocorticoides. En consecuencia, una dosis alta de dexametasona (8 mg por vía oral) suprime la concentración de cortisol sérico a las 8:00 horas (disminución de 50% respecto del nivel basal) en prácticamente 80% de los adenomas hipofisarios productores de ACTH, pero no suprime la ACTH ectópica en cerca de 90% de los casos. Los carcinoides bronquiales y de otro tipo son excepciones corroboradas a las directrices generales señaladas, porque estas fuentes ectópicas de la hormona pueden mostrar regulación por retroalimentación prácticamente idéntica a la observada en adenomas hipofisarios, incluida la supresión con altas dosis de dexametasona y la reactividad de ACTH al bloqueo suprarrenal con metirapona. Si es necesario se debe recurrir al cateterismo para obtener sangre del seno petroso y valorar al sujeto con síndrome de Cushing que depende de ACTH, si no se define



el origen de dicha hormona. Después de estimulación con CRH, la razón de ACTH de 3:1 entre sangre del seno petroso y sangre periférica indica claramente que la hipófisis es el punto de origen de ACTH. Los estudios imagenológicos también son útiles en la valoración de lesiones carcinoides sospechadas y permiten la obtención de material para biopsia y la definición de la producción de hormona mediante el uso de técnicas especiales.

### TRATAMIENTO Disnea relacionada con síndrome de Cushing por producción ectópica de ACTH

Las complicaciones que surgen con el síndrome de ACTH ectópico pueden ser graves. El paciente presenta depresión o cambios de la personalidad por el exceso de cortisol. Las perturbaciones metabólicas, entre ellas diabetes mellitus e hipopotasemia, empeoran la fatiga. La lentitud en la cicatrización y la predisposición a infecciones complican el tratamiento quirúrgico de tumores, y a menudo las infecciones por oportunistas (p. ej., por *Pneumocystis carinii* y micosis) son la causa del fallecimiento en sujetos con producción de ACTH ectópica. De acuerdo con el pronóstico y tratamiento del cáncer primario u oculto suelen estar indicadas las medidas para disminuir los valores de cortisol. El tratamiento de esta forma de cáncer puede disminuir las concentraciones de ACTH, pero rara vez basta para normalizar las de cortisol. La suprarrenalectomía no es práctica en muchos de estos enfermos, pero hay que pensar en ella si no es extirpable el tumor primario y el pronóstico por lo demás es satisfactorio (p. ej., en el caso de carcinóide). Una de las estrategias más prácticas para tratar el hiper cortisolismo que surge con la producción de ACTH ectópica (cap. 339) es la administración de fármacos como cetoconazol (300 a 600 mg por vía oral dos veces al día), metirapona (250 a 500 mg por vía oral cada 6 h), mitotano (3 a 6 g por vía oral en cuatro dosis, que se disminuirán hasta conservar la producción baja de cortisol) o de otros fármacos que bloquean la síntesis o la acción de los corticoesteroides. Es importante reponer los glucocorticoides para evitar la insuficiencia suprarrenal. Por desgracia, al final muchos pacientes progresan pese al bloqueo médico.

### HIPOGLUCEMIA ONCOINDUCIDA POR PRODUCCIÓN EXCESIVA DE IGF-II

(Véase también el cap. 345.) Se afirma que los tumores del mesénquima, los hemangiopericitomas, las neoplasias hepatocelulares, los carcinomas suprarrenales y otros tumores grandes producen cantidades excesivas del precursor del factor de crecimiento de tipo II insulíniforme (IGF-II, *insulin-like growth factor type II*), que se fija débilmente a los receptores de insulina y con firmeza a los del IGF-I, lo cual origina acciones insulíniformes. El gen del IGF-II está en el locus del cromosoma 11p15, normalmente "predestinado" (es decir su expresión depende sólo de un alelo parental). Ocurre expresión bialélica del gen del IGF-II en un subgrupo de tumores, lo que sugiere pérdida de la metilación y del efecto "de expresión selectiva" como mecanismo de la inducción génica. Además de la mayor producción del IGF-II, su biodisponibilidad aumenta por alteraciones complejas en las proteínas fijadoras circulantes. El incremento del IGF-II suprime la hormona de crecimiento (GH, *growth hormone*) y la insulina, con lo cual disminuye la concentración de proteína 3 fijadora del IGF (*IGF binding protein-3*, IGFBP-3), IGF-I y la subunidad lábil a ácido (ALS, *acid-labile subunit*). La disminución de la concentración de ALS y IGFBP-3, que secuestran normalmente al IGF-II, produce su desplazamiento hasta un pequeño complejo circulante que tiene mayor acceso a tejidos en donde actúa la insulina. Por esa razón, quizá no aumenten en forma extraordinaria los valores del IGF-II a pesar de causar hipoglucemia. Además de la hipoglucemia mediada por IGF-II los tumores pueden ocupar un sitio y un volumen suficiente en el hígado como para disminuir la gluconeogénesis.

En casi todos los enfermos el tumor que origina hipoglucemia se manifiesta clínicamente, y esa disminución surge de la glucosa, con el ayuno. El diagnóstico se confirma al corroborar la disminución de glucosa en suero y la supresión de los valores de insulina, con los síntomas de la hipoglucemia. Las concentraciones séricas del IGF-II tal vez no

aumenten (las mediciones del IGF-II quizá no detecten a los precursores del IGF-II). La mayor expresión del mRNA del IGF-II se observa en casi todos estos tumores. Es necesario eliminar todos los fármacos que originen hipoglucemia. De ser posible, el tratamiento del cáncer primario puede disminuir la predisposición a la hipoglucemia. El consumo frecuente de raciones de alimentos y la administración intravenosa de glucosa, en particular durante el sueño o el ayuno son medidas necesarias para evitar la hipoglucemia. El glucagón y los glucocorticoides se han utilizado para intensificar la producción de glucosa.

### GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

La gonadotropina coriónica humana (hCG) está compuesta de subunidades  $\alpha$  y  $\beta$  y puede sintetizarse en forma de hormona intacta, que es biológicamente activa, o en la forma de subunidades aisladas, las cuales son biológicamente inertes. La producción ectópica de hCG intacta es más frecuente en tumores embrionarios testiculares y de células germinativas, germinomas extragonadales, cáncer de pulmón, hepatoma y tumores de los islotes pancreáticos. La producción eutópica de hCG se produce en casos de cánceres trofoblásticos. La producción de la subunidad  $\alpha$  de hCG es en particular frecuente en el cáncer de pulmón y el de los islotes pancreáticos. En los varones, la concentración alta de hCG estimula la esteroidogénesis y la actividad de aromatasa en las células de Leydig testiculares, con lo cual aumenta la producción de estrógenos y surge ginecomastia. La pubertad temprana en niños o la ginecomastia en varones debe motivar la cuantificación de hCG y considerar la posibilidad de un tumor testicular u otra causa de producción de hCG ectópica. Casi todas las mujeres son asintomáticas. La hCG se mide fácilmente. El tratamiento se orienta al cáncer primario.

### OSTEOMALACIA ONCÓGENA

La osteomalacia hipofosfatémica oncógena, también denominada osteomalacia provocada por tumor (TIO, *tumor-induced osteomalacia*), se caracteriza por una notable reducción en la concentración sérica de fósforo y por la eliminación renal de fosfato, lo cual origina debilidad muscular, ostalgia y osteomalacia. Las concentraciones de calcio y hormona paratiroidea (PTH) en suero son normales y disminuyen las de 1,25-dihidroxivitamina D. Esta enfermedad suele ser causada por tumores mesenquimatosos benignos, como hemangiopericitomas, fibromas o tumores de células gigantes, a menudo en las extremidades esqueléticas o la cabeza. También se ha observado en sarcomas y en sujetos con cánceres de próstata o pulmón. La resección del tumor revierte el trastorno y confirma su origen humoral. El factor fosfatúrico circulante recibe el nombre de *fosfatónina*, factor que inhibe la resorción de fosfato en los túbulos renales y la conversión de 25-hidroxivitamina D en 1,25-dihidroxivitamina D, por los riñones. Se ha identificado a la fosfatónina como el factor 23 de crecimiento de fibroblastos (FGF23, *fibroblast growth factor 23*). Las concentraciones del FGF23 aumentan sólo en algunos pacientes con osteomalacia osteógena. El cuadro anormal también incluye signos bioquímicos semejantes a los observados en las mutaciones desactivadoras del gen *PHEX*, que es la causa hereditaria de hipofosfatemia ligada al cromosoma X. Este gen codifica una proteasa que activa al FGF23. El tratamiento consiste en la extirpación del tumor en la medida de lo posible y la suplementación con fosfato y vitamina D. La administración de octreótido disminuye la pérdida de fosfato en algunos sujetos con tumores que expresan el receptor de subtipo 2 de somatostatina. A veces es útil la gammagrafía con octreótido para detectar dichos tumores.

### SÍNDROMES HEMATOLÓGICOS

La elevación de las concentraciones de granulocitos, plaquetas y eosinófilos que se observa en la mayoría de los pacientes con procesos mieloproliferativos es consecuencia de la proliferación de los elementos mieloides por la enfermedad subyacente más que por un síndrome paraneoplásico. Los síndromes paraneoplásicos hematológicos de los pacientes que tienen tumores sólidos no están tan bien caracterizados como los síndromes endocrinos, porque en la mayor parte de estos tumores no se ha identificado hormona ectópica o citocinas responsables (cuadro 100-2). La gravedad de los síndromes paraneoplásicos es paralela a la evolución del cáncer.

**CUADRO 100-2** Síndromes hematológicos paraneoplásicos

Síndrome	Proteínas	Cánceres habitualmente asociados al síndrome
Eritrocitosis	Eritropoyetina	Cáncer de riñón. Hepatocarcinoma. Hemangioblastomas cerebelosos.
Granulocitosis	G-CSF, GM-CSF, IL-6	Cáncer de pulmón. Cáncer digestivo. Cáncer de ovario. Cáncer genitourinario. Enfermedad de Hodgkin.
Trombocitosis	IL-6	Cáncer de pulmón. Cáncer digestivo. Cáncer de mama. Cáncer de ovario. Linfomas.
Eosinofilia	IL-5	Linfomas. Leucemias. Cáncer de pulmón.
Tromboflebitis	Desconocidas	Cáncer de pulmonar. Cáncer de páncreas. Cáncer gastrointestinal. Cáncer de mama. Cáncer genitourinario. Cáncer de ovario. Cáncer de próstata. Linfomas.

**Abreviaturas:** G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; IL, interleucina.

**ERITROCITOSIS**

La mayor parte de las eritrocitosis paraneoplásicas se deben a la producción ectópica de eritropoyetina por las células cancerosas. Esa eritropoyetina ectópica estimula la producción de eritrocitos en la médula ósea y hace que el hematócrito se eleve. Hay otras linfocinas y hormonas elaboradas por las células cancerosas que pueden estimular la liberación de eritropoyetina, pero no se ha probado que produzcan eritrocitosis.

En la mayoría de los pacientes con eritrocitosis existe un hematócrito alto (>52% en varones y >48% en mujeres) que se descubre en la biometría hemática sistemática. Cerca de 3% de los pacientes con carcinoma de células renales padece eritrocitosis, 10% de los afectados con hepatomas y 15% de los casos de hemangioblastomas cerebelosos. En la mayor parte de los casos, la eritrocitosis es asintomática.

En los pacientes con eritrocitosis ocasionada por un cáncer de células renales, hepatoma o un cáncer del sistema nervioso central debe hacerse una evaluación de la masa eritrocitaria. Si ésta es alta, debe medirse la concentración sérica de eritropoyetina. Los pacientes que tienen estos tipos de cáncer, concentraciones altas de eritropoyetina y ninguna otra explicación para su eritrocitosis (p. ej., una hemoglobinopatía causante de una mayor afinidad por el O<sub>2</sub>, **cap. 57**) padecen un síndrome paraneoplásico.

**TRATAMIENTO** Eritrocitosis

Si se extirpa con éxito el cáncer, la eritrocitosis desaparece. Si el tumor no puede researse ni tratarse de manera eficaz con la radiación o la quimioterapia, las flebotomías pueden controlar los síntomas relacionados con la eritrocitosis.

**GRANULOCITOSIS**

Casi 30% de los pacientes con tumores sólidos tiene granulocitosis (recuento >8 000 células/μl). En cerca de 50% de ellos se encuentra una causa no paraneoplásica de la granulocitosis (infección, necrosis tumoral, administración de glucocorticoides, etc.). Los demás pacientes tienen proteínas en suero y orina que estimulan la proliferación de las células hematopoyéticas. Se ha comprobado que algunos tumores y algunas líneas celulares tumorales de los pacientes con cáncer de pulmón, ovario y vejiga producen el factor estimulante de las colonias de

granulocitos (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*), el factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) y la interleucina 6 (IL-6) o estos dos últimos. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes no se conoce la causa de la granulocitosis.

Casi ningún paciente con granulocitosis presenta síntomas y la fórmula leucocitaria no indica desviación hacia las formas inmaduras de los neutrófilos. Presentan granulocitosis 40% de los pacientes con cáncer pulmonar y digestivo, 20% de las mujeres con cáncer de mama, 30% de los pacientes con tumores cerebrales y cáncer de ovario, 20% con enfermedad de Hodgkin y 10% de los pacientes con carcinoma renal. Es más frecuente observar granulocitosis en los pacientes que padecen un estadio avanzado del proceso tumoral que en las fases precoces de éste.

La granulocitosis paraneoplásica no requiere tratamiento, ya que la concentración de granulocitos se normaliza cuando se trata en forma eficaz el cáncer subyacente.

**TROMBOCITOSIS**

En 35% de pacientes con trombocitosis (recuento de plaquetas >400 000 células/μl) se ha diagnosticado cáncer como proceso fundamental. La IL-6, una molécula presuntamente causante de la trombocitosis paraneoplásica, estimula la formación de plaquetas tanto *in vitro* como *in vivo*. Algunos pacientes con cáncer y trombocitosis tienen concentraciones plasmáticas altas de IL-6. Otra molécula posiblemente causal es la trombopoyetina, una hormona peptídica que estimula la proliferación de los megacariocitos y la formación de plaquetas. En la mayor parte de los casos no se ha podido encontrar la causa de la trombocitosis.

Los pacientes con trombocitosis casi siempre son asintomáticos. No existe una relación clara entre la trombocitosis y la trombosis de los pacientes con cáncer. Se encuentra trombocitosis en 40% de los pacientes con cáncer pulmonar y digestivo, en 20% de los cánceres de mama, endometrio y ovario, y en 10% de los pacientes con linfomas. Es más probable que los enfermos con trombocitosis tengan una enfermedad avanzada y su pronóstico es peor que el de los que no la presentan. La trombocitosis paraneoplásica no requiere tratamiento.

**EOSINOFILIA**

Existe eosinofilia en cerca de 1% de los pacientes con cáncer. Los tumores y las líneas de linfocitos tumorales de los pacientes que padecen linfomas o leucemias pueden producir IL-5, que estimula la proliferación de los eosinófilos. La activación de la transcripción de IL-5 en los linfomas y las leucemias puede implicar una translocación del brazo largo del cromosoma 5, donde están mapeados los genes de la IL-5 y otras citocinas.

Normalmente, los pacientes con eosinofilia no presentan síntomas. Se encuentra eosinofilia en 10% de los pacientes con linfomas, 3% de los pacientes con cáncer de pulmón y ocasionalmente en cánceres digestivo, renal y de mama. Los pacientes con concentraciones muy altas de eosinófilos (>5 000 cél/μl) pueden tener disnea y sibilancias, y es posible que la radiografía de tórax revele la existencia de infiltrados pulmonares difusos originados por infiltración y activación eosinofílica en los pulmones.

**TRATAMIENTO** Eosinofilia

El tratamiento definitivo es el de la neoplasia subyacente: los tumores deben extirparse o tratarse con radiación o quimioterapia. Los síntomas de la mayoría de los pacientes que presentan disnea por eosinofilia desaparecen utilizando glucocorticoides por vía oral o inhalados.

**TROMBOFLEBITIS**

La trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar son las complicaciones trombóticas más frecuentes en los pacientes con cáncer. La trom-

boflebitis migratoria o recurrente puede ser la primera manifestación del cáncer. Alrededor de 15% de los pacientes que presentan trombosis venosa profunda o embolia pulmonar tiene diagnóstico de cáncer (cap. 117). La coexistencia de trombosis venosa periférica y un carcinoma visceral, en particular de un cáncer pancreático, se denomina *síndrome de Trousseau*.

### Patogenia

Los pacientes con cáncer están predispuestos a sufrir trombosis y embolias, ya que a menudo permanecen encamados o inmobilizados. Los catéteres intravenosos crónicos también predisponen a la coagulación. Además, la liberación de sustancias procoagulantes o citocinas por el tumor o las células inflamatorias vinculadas a éste, por un lado, o bien la adherencia y la agregación plaquetaria por otro, favorecen la coagulación. No se conocen las moléculas específicas que actúan produciendo el mayor riesgo de procesos tromboembólicos.

Además de que el cáncer produce trombosis secundaria, también las enfermedades trombofílicas primarias se relacionan con el mismo. Por ejemplo, el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos se acompaña de una amplia gama de manifestaciones patológicas (cap. 320). Alrededor de 20% de los pacientes con este síndrome tiene neoplasias malignas. De 35 a 45% de los enfermos con cáncer y anticuerpos antifosfolípido presentan trombosis.

### Manifestaciones clínicas

Los pacientes con cáncer que presentan trombosis venosa profunda suelen tener dolor o edema en la pierna, y la exploración física revela dolor a la palpación, hipertermia e hiperemia local. Cuando sobreviene la embolia pulmonar aparecen disnea, dolor precordial y síncope, y en la exploración física se aprecian taquicardia, cianosis e hipotensión. Alrededor de 5% de los pacientes sin antecedentes de cáncer que padecen trombosis venosa profunda o embolia pulmonar se diagnostican de cáncer en el plazo de un año. Los cánceres que más se vinculan con episodios de enfermedad tromboembólica son los de pulmón, páncreas, tubo digestivo, mama, ovario y tracto genitourinario, linfomas y tumores cerebrales. Los pacientes con cáncer a los que se realizan intervenciones quirúrgicas que requieren anestesia general tienen un riesgo de trombosis venosa profunda de 20 a 30%.

### Diagnóstico

En los pacientes con cáncer, el diagnóstico de trombosis venosa profunda se hace realizando una pletismografía de impedancia o ecografía con compresión en las venas de ambas piernas. Los pacientes con un segmento venoso no compresible tienen trombosis venosa profunda. Si la ecografía con compresión es normal y la sospecha clínica de trombosis venosa profunda es alta, se debe realizar una venografía en busca de defectos de repleción intraluminales. La elevación del dímero-D no predice tanto la trombosis venosa profunda en los pacientes con cáncer como en quienes no lo padecen; las elevaciones que se observan en personas mayores de 65 años de edad sin evidencia concomitante de trombosis, probablemente sean consecuencia del incremento del depósito de trombina y del recambio por el envejecimiento.

Cuando hay signos y síntomas que sugieren la existencia de una embolia pulmonar debe valorarse al paciente con radiografía de tórax, electrocardiograma, gasometría arterial y gammagrafía de ventilación-perfusión. Aquellos con defectos de perfusión segmentarios desproporcionados tienen embolia pulmonar. Si los datos de esa gammagrafía son ambiguos se debe valorar una trombosis venosa profunda eventual de las piernas, como se señaló antes. Si se detecta trombosis venosa profunda se requerirán anticoagulantes. Si no se detecta, debe considerarse la angiografía pulmonar.

Los pacientes sin un diagnóstico de cáncer que presentan un primer acceso de tromboflebitis o de embolia pulmonar no necesitan más pruebas en busca de un cáncer que una anamnesis y una exploración física cuidadosas. Como los posibles puntos de origen del tumor son muy diversos, las pruebas diagnósticas que pueden realizarse en pacientes asintomáticos son poco rentables. Sin embargo, si el trombo es resistente al tratamiento habitual, si se encuentra en un lugar insólito, o si existe una tromboflebitis migratoria o recidivante, sí está justificado tratar de encontrar algún cáncer subyacente.

## TRATAMIENTO Tromboflebitis

Los pacientes con cáncer diagnosticado y trombosis venosa profunda o embolia pulmonar deben tratarse en un principio con heparina intravenosa no fraccionada o heparina de bajo peso molecular por al menos cinco días, empezando el tratamiento con cumarínicos en uno o dos días. El tratamiento con cumarínicos se debe ajustar a la relación internacional normalizada (INR, *International Normalized Ratio*) de entre dos y tres. Cuando la trombosis venosa es proximal y existe una contraindicación relativa para el empleo de heparina (metástasis cerebrales o derrame pericárdico), está indicado colocar un filtro en la vena cava inferior (filtro de Greenfield) a fin de evitar la embolia pulmonar. Se administran cumarínicos por tres a seis meses. Un método alternativo consiste en usar heparina de bajo peso molecular por seis meses. Los pacientes con cáncer a los que se realiza una intervención quirúrgica importante son elegibles para el empleo profiláctico de heparina o de medias/pantalones neumáticos. En las pacientes con cáncer de mama con tratamiento de quimioterapia y en los pacientes con catéteres permanentes también se valora el tratamiento profiláctico: 1 mg/día de warfarina sódica.

Los síndromes paraneoplásicos cutáneos se exponen en el capítulo 53. Los síndromes neurológicos paraneoplásicos se describen en el capítulo 101.

### AGRADECIMIENTO

Los autores desean agradecer la contribución de Bruce E. Johnson a la versión previa de este capítulo.

### LECTURAS ADICIONALES

- AL-TOURAH AJ et al: Paraneoplastic erythropoietin-induced polycythemia associated with small lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol* 24:2388, 2006
- GOSDEN RG, FEINBERG AP: Genetics and epigenetics—nature's pen-and-pencil set. *N Engl J Med* 356:731, 2007
- MUNDY GR, EDWARDS JR: PTH-related peptide (PTHrP) in hypercalcemia. *J Am Soc Nephrol* 19:672, 2008
- PELOSOF LC, GERBER DE: Paraneoplastic syndromes: An approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 85:838, 2010
- RIKHOF B et al: The insulin-like growth factor system and sarcomas. *J Pathol* 217:469, 2009
- SHAIKH A et al: Regulation of phosphate homeostasis by the phosphatins and other novel mediators. *Pediatr Nephrol* 23:1203, 2008
- STEWART AF: Clinical practice: Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 352:373, 2005



# CAPÍTULO 101

## Síndromes neurológicos paraneoplásicos

Josep Dalmau  
Myrna R. Rosenfeld

Los trastornos neurológicos paraneoplásicos (PND, *paraneoplastic neurologic disorders*) son síndromes vinculados con cánceres que pueden afectar cualquier parte del sistema nervioso (cuadro 101-1). Constituyen efectos remotos de la neoplasia, causados por mecanismos diferentes de las metástasis o por cualesquiera de las complicaciones del cáncer como coagulopatías, apoplejía, cuadros metabólicos y nutricionales, infecciones y reacciones adversas al tratamiento antineoplásico. En 60% de los afectados, los síntomas neurológicos surgen antes de que se diagnostique el cáncer. En forma global, los PND clínicamente incapacitantes se observan en 0.5 a 1% de todos los pacientes con cáncer, pero pueden aparecer en 2 a 3% de quienes tienen un neuroblastoma o un cáncer pulmonar microcítico (SCLC, *small-cell lung cancer*) y en 30 a 50% de las personas con timoma o mieloma esclerótico.

### PATOGENIA

Casi todos los PND son mediados por respuestas inmunitarias desencadenadas por la expresión tumoral de proteínas neuronales (antígenos onconeuronales). En los PND del sistema nervioso central (SNC) se han identificado una diversidad de respuestas inmunitarias vinculadas con anticuerpos (cuadro 101-2). Estos últimos reaccionan con la neoplasia y su detección en el suero o el líquido cefalorraquídeo (LCR) permite pronosticar la presencia de cáncer. Cuando los antígenos son intracelulares, muchos síndromes se asocian a infiltrados extensos de linfocitos T CD4+ y CD8+, activación de la microglia, gliosis y pérdida neuronal

### CUADRO 101-1 Síndromes paraneoplásicos del sistema nervioso

Síndromes clásicos: por lo general acompañan a un cáncer	Síndromes no clásicos: no siempre acompañan a un cáncer
Encefalomielitis	Encefalitis del tronco del encéfalo
Encefalitis límbica	Síndrome de la persona rígida
Degeneración cerebelosa (adultos)	Mielopatía necrosante
Opsoclonio-mioclono	Síndrome de la neurona motora
Neuropatía sensitiva subaguda	Síndrome de Guillain-Barré
Paresia digestiva o pseudoobstrucción	Neuropatías sensitivomotoras mixtas subagudas y crónicas
Dermatomiositis (adultos)	Neuropatías por discrasias de células plasmáticas y linfoma
Síndrome miasténico de Lambert-Eaton	Vasculitis nerviosa
Cáncer o melanoma con retinopatía	Neuropatía autonómica pura
	Miopatía necrosante aguda
	Polimiositis
	Vasculitis muscular
	Neuropatía óptica
	BDUMP

**Abreviatura:** BDUMP, proliferación uveal melanocítica bilateral y difusa (*bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation*).

### CUADRO 101-2 Anticuerpos contra antígenos intracelulares, y síndromes y neoplasias malignas asociados

Anticuerpo	Síndromes neurológicos asociados	Neoplasias malignas asociadas
Anti-Hu	Encefalomielitis, neuronopatía sensitiva subaguda	SCLC
Anti-Yo	Degeneración del cerebelo	De ovario y mama
Anti-Ri	Degeneración del cerebelo, opsoclonio	De mama, ginecológica, SCLC
Anti-Tr	Degeneración del cerebelo	Linfoma de Hodgkin
Anti-CV <sub>2</sub> /CRMP5	Encefalomielitis, corea, neuritis óptica, uveítis, neuropatía periférica	SCLC, timoma, otras
Anti-proteínas Ma	Encefalitis límbica, hipotalámica, tronco del encéfalo	Testicular (Ma2), otras (Ma)
Anti-anfifisina	Síndrome de hombre rígido, encefalomielitis	De mama, SCLC
Recoverina, anticuerpos contra células bipolares, otros <sup>a</sup>	Retinopatía relacionada con cáncer (CAR) Retinopatía relacionada con melanoma (MAR)	SCLC (CAR), melanoma (MAR)
Anti-GAD	Síndrome de la persona rígida, síndrome cerebeloso	Pocas veces se relaciona con tumores (timoma)

<sup>a</sup> Se han identificado diversos antígenos destinatarios.

**Abreviaturas:** CRMP (*collapsing response-mediator protein*), proteína mediadora de la respuesta colapsante; SCLC (*small cell lung cancer*), cáncer pulmonar microcítico.

variable. Los linfocitos T infiltrantes suelen estar en contacto cercano con neuronas que terminarán por degenerar, lo cual sugiere una participación patogénica primaria. La citotoxicidad mediada por los linfocitos T podría contribuir de manera directa a la apoptosis mencionada. De todo lo expuesto se deduce que los mecanismos inmunitarios humoral y celular son importantes en la patogenia de muchos PND. Es posible que esta inmunopatogenia compleja explique la resistencia de muchos de estos trastornos al tratamiento.

A diferencia de las enfermedades asociadas a respuestas inmunitarias contra antígenos intracelulares, las producidas por anticuerpos contra antígenos expresados en la superficie de las neuronas del SNC o en las sinapsis neuromusculares responden mejor a la inmunoterapia (cuadro 101-3, fig. 101-1). Estas enfermedades no siempre se acompañan de cáncer y cada vez se demuestra más que son gobernadas por anticuerpos.

Es probable que otros PND sean mediados por mecanismos inmunitarios, aunque se desconocen sus antígenos; comprenden varios síndromes de neuropatías y de miopatías inflamatorias. Además, muchos individuos con síndromes de PND típicos no muestran anticuerpos en el suero.

En lo que toca a otros PND, no se conoce en absoluto su causa; incluyen, entre otros, algunas neuropatías que surgen en las fases terminales del cáncer y otras vinculadas con discrasias de célula plasmática o linfomas sin manifestaciones de infiltrados inflamatorios ni depósitos de inmunoglobulinas, crioglobulinas o amiloide.

**CUADRO 101-3** Anticuerpos contra antígenos expresados en la superficie celular o en la sinapsis, síndromes y tumores afines

Anticuerpo	Síndrome neurológico	Tipo de tumor afín
Anti-AChR (músculo) <sup>a</sup>	Miastenia grave	Timoma
Anti-AChR (neuronal) <sup>a</sup>	Neuropatía autónoma	SCLC
Proteínas tipo anti-VGKC <sup>b</sup> (LGI1, Caspr2)	Neuromiotonía, encefalitis límbica	Timoma, SCLC
Anti-VGCC <sup>c</sup>	LEMS, degeneración del cerebelo	SCLC
Anti-NMDAR <sup>d</sup>	Encefalitis por anti-NMDAR	Teratoma
Anti-AMPA <sup>d</sup>	Encefalitis límbica con recaídas	SCLC, timoma, mama
Anti-GABA <sub>B</sub> R <sup>d</sup>	Encefalitis límbica, convulsiones	SCLC, neuroendocrino
Receptor de glicina <sup>d</sup>	Encefalomielitis con rigidez, síndrome de la persona rígida	Cáncer pulmonar

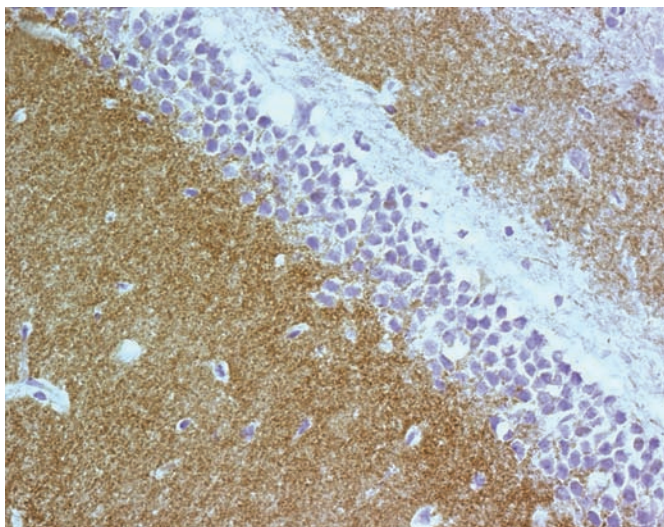
<sup>a</sup> Se ha demostrado la función patógena directa de estos anticuerpos.

<sup>b</sup> Las proteínas tipo anti-VGKC son patógenas para ciertos tipos de neuromiotonía.

<sup>c</sup> Los anticuerpos anti-VGCC son patógenos para LEMS.

<sup>d</sup> Se sospecha que estos anticuerpos son patógenos.

**Abreviaturas:** AChR, receptor de acetilcolina; AMPAR, receptor de  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metiloxazol-4 ácido propiónico; GABA<sub>B</sub>R, receptor de ácido aminobutírico  $\gamma$  B; GAD, ácido glutámico descarboxilasa; LEMS, síndrome miasténico de Lambert-Eaton; NMDAR, receptor de *N*-metil-D-aspartato; SCLC, cáncer pulmonar microcítico; VGCC, conductos de calcio operados por voltaje; VGKC, conductos de potasio operados por voltaje.



A

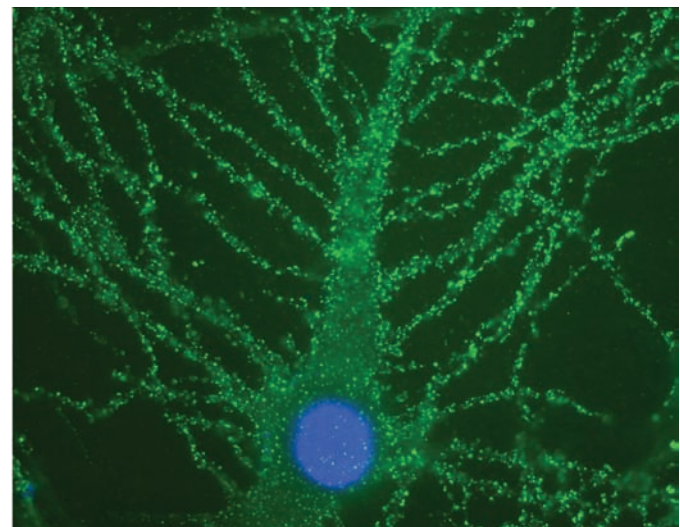
**Figura 101-1** Anticuerpos contra subunidades NR1/NR2 de los receptores de NMDA en una paciente con encefalitis paraneoplásica y teratoma ovárico. En la **fotografía A** se muestra un corte de la circunvolución dentada del hipocampo de una rata, con marcador inmunitario (tinción parda) con anticuerpos de la paciente. Predomina la reactividad en la capa molecular que está enriquecida en los procesos

Tres conceptos son importantes para el diagnóstico y tratamiento de los PND. En primer lugar, con frecuencia los síntomas aparecen antes de hallar un tumor. En segundo lugar, el síndrome neurológico avanza con rapidez y causa deficiencias pronunciadas en un periodo corto, y en tercer lugar, se ha demostrado que la contención inmediata del tumor mejora el resultado neurológico. Por lo tanto, el interés principal del médico sería identificar de inmediato un trastorno como paraneoplásico para detectar y combatir el tumor.

**PND DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y DE LOS GANGLIOS DE LAS RAÍCES DORSALES**

Cuando los síntomas afectan el encéfalo, la médula espinal o los ganglios de las raíces dorsales, la sospecha de PND suele basarse en una combinación de datos clínicos, radiológicos y en el LCR. En estos casos, suele ser difícil obtener un fragmento del tejido afectado para biopsia y, a pesar de que tal método ayuda a descartar otros trastornos (como metástasis o infección), los datos neuropatológicos no son específicos de PND. Además, no se cuenta con métodos radiológicos o electrofisiológicos específicos para diagnosticar un PND. La presencia de anticuerpos contra neuronas (cuadros 101-2 y 101-3) puede ser útil para el diagnóstico, pero sólo en 60 a 70% de los PND del SNC y en menos del 20% de los que afectan el sistema nervioso periférico se detectan anticuerpos neuronales o neuromusculares que sirvan de pruebas diagnósticas.

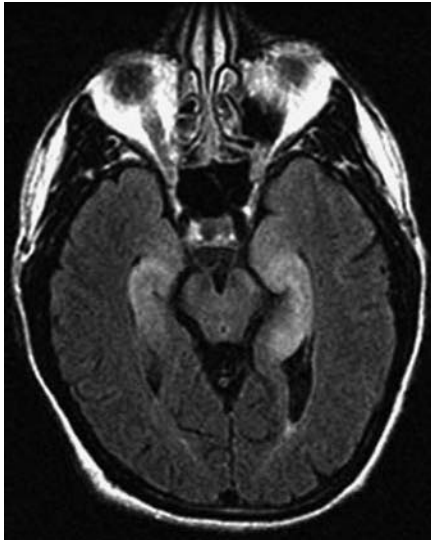
Las imágenes de resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) y los estudios de LCR son importantes para descartar complicaciones neurológicas causadas por la propagación directa del cáncer, en particular la enfermedad metastásica y leptomeníngea. En casi todos los PND, los datos en la MRI son inespecíficos. La encefalitis límbica paraneoplásica por lo común se relaciona con anomalías características en la MRI en el borde interno de los lóbulos temporales (véase más adelante en este capítulo), pero pueden observarse datos similares en otros trastornos [p. ej., encefalitis límbica no paraneoplásica y la encefalitis por herpesvirus humano tipo 6 (HHV-6, *human herpesvirus type 6*)] (fig. 101-2). De manera típica, el LCR de los sujetos con PND del SNC o de los ganglios de las raíces dorsales muestra pleocitosis leve o moderada (<200 mononucleares, sobre todo linfocíticos), incremento en la concentración de proteína, síntesis intrarraquídea de IgG y presencia variable de bandas oligoclonales.



B

dendríticos. La **fotografía B** muestra la reactividad de anticuerpos en cultivos de neuronas de hipocampo de rata; el color verdoso intenso con marcadores inmunitarios se debe a la presencia de anticuerpos contra las subunidades NR1 de los receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA).





**Figura 101-2** Secuencias de MRI de recuperación de inversión atenuada por líquido de un paciente con encefalitis límbica y anticuerpos contra LGI1. Obsérvese la hiperintensidad anormal que afecta las porciones internas de los lóbulos temporales.

**PND DE NERVIOS Y MÚSCULOS** Si los síntomas se localizan en nervios periféricos, unión neuromuscular o músculo, suele establecerse el diagnóstico de un PND específico sobre bases clínicas, electrofisiológicas y patológicas. Los datos de la anamnesis, los síntomas (como anorexia y pérdida de peso) y el tipo de síndrome son los elementos que rigen la selección de estudios de diagnóstico y los esfuerzos necesarios para demostrar la presencia de una neoplasia. Por ejemplo, el vínculo frecuente entre el síndrome miasténico de Lambert-Eaton (LEMS, *Lambert-Eaton myasthenic syndrome*) y el cáncer pulmonar microcítico (SCLC) debe conducir a la práctica de una tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) de tórax o de abdomen o a una tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) corporal total y, si sus resultados son negativos, se repetirán las pruebas de manera periódica en busca del tumor durante tres años, como mínimo, después del diagnóstico neurológico. Por el contrario, el vínculo poco frecuente de la polimiositis con el cáncer pone en tela de juicio la necesidad de repetir las exploraciones en tal situación. Hay que pensar en la práctica de estudios de inmunofijación en suero y orina en personas con neuropatía periférica de causa desconocida; la detección de una gammapatía monoclonal sugiere la necesidad de practicar más estudios para identificar un cáncer de linfocitos B o células plasmáticas. En las neuropatías paraneoplásicas, los anticuerpos antineuronales que son útiles para el diagnóstico son sólo los anti-CV<sub>2</sub>/CRMP5 y los anti-Hu.

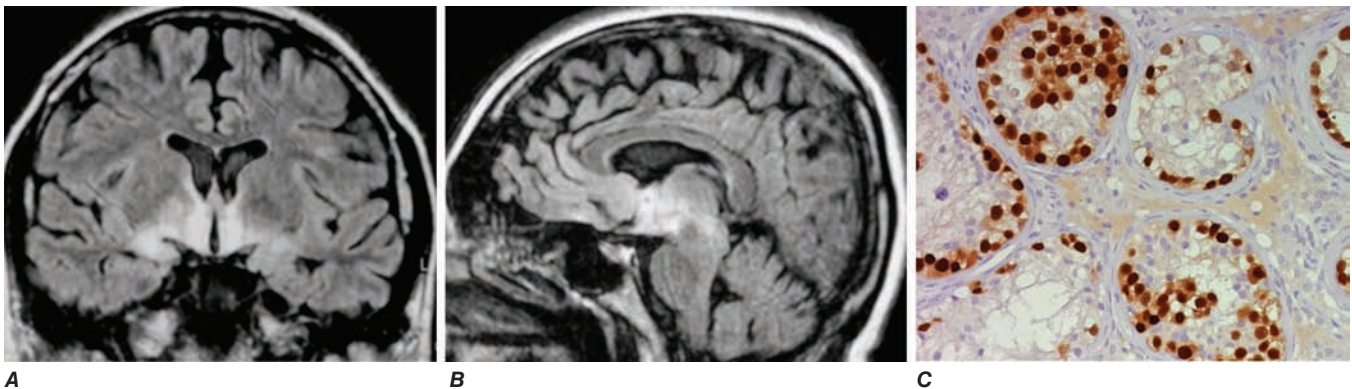
En lo que se refiere a todos los tipos de PND, si no se detectan anticuerpos antineuronales, el diagnóstico dependerá de la demostración del cáncer y de la exclusión de otros trastornos neurológicos vinculados con él o independientes. Las PET combinadas con CT suelen identificar tumores que no se habían detectado con otros métodos. Respecto de los tumores de células germinativas de testículo y los teratomas ováricos, la ecografía y la MRI revelan tumores que no se detectan por medio de PET.

## SÍNDROMES NEUROLÓGICOS PARANEOPLÁSICOS ESPECÍFICOS

### ENCEFALOMIELITIS PARANEOPLÁSICA Y ENCEFALITIS FOCAL

El término *encefalomielitis* describe un cuadro inflamatorio con ataque multifocal del sistema nervioso que comprende encéfalo, tronco del encéfalo, cerebelo y médula espinal. Suele acompañarse de disfunción de ganglios de las raíces dorsales y del sistema autónomo. En lo que toca a un paciente en particular, el cuadro clínico depende de la zona o zonas predominantemente afectadas, pero la arquitectura histopatológica casi siempre denota anomalías (infiltrados inflamatorios, pérdida de neuronas o gliosis) que rebasan las regiones sintomáticas. Varios síndromes clinicopatológicos surgen a veces solos o en combinación: 1) *encefalitis cortical*, cuyo cuadro inicial puede ser el de una “epilepsia parcial continua”; 2) *encefalitis límbica*, que se caracteriza por confusión, depresión, agitación, ansiedad, déficit intenso de la memoria a corto plazo, convulsiones complejas parciales y demencia; en la MRI, casi siempre se advierten anomalías unilaterales o bilaterales en la mitad interna del lóbulo temporal que se identifican mejor con la resonancia con tiempo de recuperación T2 y secuencias de atenuación de fluidos en recuperación de inversión, aunque a veces se pueden intensificar con gadolinio; 3) *encefalitis del tronco del encéfalo* que origina oftalmoplejías (nistagmo, opsoclono, paresia supranuclear o nuclear), paresias de pares craneales, disartria, disfagia y disfunción central del sistema autónomo; 4) *marcha cerebelosa y ataxia de extremidades*; 5) *mielitis*, que puede originar síntomas de motoneurona superior o inferior, mioclonos, rigidez muscular y espasmos, y 6) *disfunción del sistema autónomo*, por la afectación del neuraje en múltiples niveles, incluidos hipotálamo, tronco del encéfalo y nervios del sistema autónomo (véase neuropatía del sistema autónomo). Causas frecuentes de fallecimiento en individuos con encefalomielitis son arritmias cardíacas, hipotensión postural o hiperventilación central.

La encefalomielitis paraneoplásica y la encefalitis focal por lo común acompañan al SCLC, pero su presencia también se ha señalado con otras muchas neoplasias malignas. Los sujetos con SCLC y estos síndromes suelen tener anticuerpos contra Hu en el suero y en el LCR. Los anticuerpos contra CV<sub>2</sub>/CRMP5 por lo regular aparecen con menor frecuencia; algunos de estos pacientes presentarán al final corea, uveítis o neuritis óptica. Los anticuerpos contra proteínas Ma se asocian a encefalitis límbica, hipotalámica y del tronco del encéfalo y en ocasiones a síntomas cerebelosos (**fig. 101-3**); algunos pacientes padecen hipersom-



**Figura 101-3** MRI y tumor de un paciente con encefalitis asociada con anticuerpos contra Ma2. En las **fotografías A y B** las secuencias de atenuación de fluidos en recuperación de inversión muestran hiperintensidad anormal en las porciones internas de los lóbulos temporales, hipotálamo y porción superior del tronco del

encéfalo. La **fotografía C** corresponde a un corte de la orquiectomía del paciente que se incubó con marcadores específicos (Oct4) de un tumor de células germinativas. Las células positivas (pardas) corresponden a una neoplasia intratubular de células germinativas.



nia, cataplejía e hipocinesia grave. Las anomalías de MRI son frecuentes e incluyen las descritas en la encefalitis límbica y la afectación variable del hipotálamo, de los ganglios basales o de la porción superior del tronco del encéfalo. Las asociaciones oncológicas de estos anticuerpos se muestran en el cuadro 101-2.

## TRATAMIENTO Encefalitis y encefalomiелitis

La mayor parte de los tipos de encefalitis y encefalomiелitis paraneoplásicas responde mal al tratamiento. En ocasiones puede ocurrir estabilización de los síntomas o mejoría neurológica parcial, en particular si hay respuesta satisfactoria al tratamiento del tumor. No se ha establecido la utilidad del intercambio de plasma, administración de inmunoglobulina intravenosa (IVIg) e inmunodepresión. Cerca del 30% de los pacientes con encefalitis relacionada con anticuerpos contra Ma2 responde al tratamiento del tumor (por lo general neoplasias de células germinativas del testículo) así como inmunoterapia.

### ■ ENCEFALITIS CON ANTICUERPOS CONTRA LAS PROTEÍNAS DE LA SUPERFICIE CELULAR O LAS SINAPSIS (CUADRO 101-3)

Estas enfermedades son importantes por tres razones: 1) se presentan con tumores o sin ellos, 2) algunos síndromes predominan en personas jóvenes y niños y 3) a pesar de la magnitud de los síntomas, los pacientes por lo general responden al tratamiento del tumor, cuando se descubre, y a la inmunoterapia (glucocorticoides, plasmaféresis, IVIg, rituximab o ciclofosfamida).

La *encefalitis con anticuerpos contra proteínas de los conductos de potasio operados por voltaje* (VGKC, *voltage-gated potassium channels*) (*LGII*, *Caspr2*) predomina en los varones y a menudo se manifiesta por pérdida de la memoria y convulsiones (encefalopatía límbica), hiponatremia, así como disfunción autonómica y trastornos del sueño. Con menos frecuencia los pacientes presentan neuromiotonía (síndrome de Morvan). Cerca del 20% de los pacientes con anticuerpos contra proteínas relacionadas con VGKC tiene un tumor de fondo, casi siempre un SCLC o timoma.

La *encefalitis con anticuerpos contra receptores de N-metil-D-aspartato* (NMDA) (fig. 101-1) predomina en mujeres jóvenes y niños, aunque también se ha observado en varones y ancianos de ambos sexos. Los síntomas de esta enfermedad evolucionan de manera característica empezando con un periodo prodrómico que simula una virosis seguida varios días después de síntomas psiquiátricos acentuados, pérdida de la memoria, convulsiones, estado de alerta reducido, movimientos anormales (bucofaciales, extremidades, discinesias de tronco y posturas distónicas), inestabilidad autonómica e hipoventilación. El síndrome a menudo se confunde con encefalitis viral o idiopática, síndrome neuroléptico maligno o encefalitis letárgica y muchos pacientes al principio son valorados por psiquiatras al sospechar drogadicción o psicosis aguda. La detección de un teratoma ovárico asociado depende de la edad; 50% de las mujeres >18 años tiene un teratoma ovárico unilateral o bilateral, mientras que menos del 9% de las niñas <14 años tiene teratomas. En los varones rara vez se detecta este tipo de tumor.

La *encefalitis con anticuerpos contra receptores de  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metiloxazol-4-propionato* (AMPA) predomina en mujeres maduras, quienes manifiestan disfunción límbica aguda o, con menos frecuencia, síntomas psiquiátricos acentuados; 70% de las pacientes tiene un tumor de fondo en pulmones, glándula mamaria o timo. Las manifestaciones neurológicas responden al tratamiento del tumor y la inmunoterapia. Pueden ocurrir recaídas neurológicas que también responden a la inmunoterapia y no necesariamente significa que el tumor haya reaparecido.

La *encefalitis con anticuerpos contra receptores de ácido aminobutírico y tipo B* (GABA<sub>B</sub>) a menudo se acompaña de encefalitis límbica y convulsiones; 50% de los pacientes padece un SCLC o un tumor neuroendocrino en el pulmón. Los síntomas neurológicos responden a la inmunoterapia y al tratamiento del tumor siempre y cuando se descubra. Estos pacientes tienen anticuerpos adicionales contra el ácido glutámico-descarboxilasa (GAD), pero su importancia se desconoce. A

menudo se detectan otros anticuerpos contra proteínas no neuronales, al igual que en pacientes con anticuerpos contra los receptores de AMPA, lo que indica que hay cierta tendencia hacia la autoinmunidad.

### ■ DEGENERACIÓN CEREBELOSA PARANEOPLÁSICA

Este trastorno suele ser antecedido de un pródromo que incluye a veces mareo, oscilopsia, visión borrosa o doble, náusea y vómito. Días o semanas después aparecen disartria, ataxia de la marcha y de las extremidades y disfagia variable. En la exploración física, en general se detecta nistagmo descendente y, en raras ocasiones, opsoclonos. En ocasiones se observan, también, signos de disfunción, del tronco del encéfalo, signo de Babinski positivo o una neuropatía leve, pero con mayor frecuencia los síntomas y los signos provienen del cerebelo. En el comienzo de la evolución, los datos de la resonancia magnética suelen resultar normales. Más adelante, casi siempre se observa atrofia del cerebelo. El trastorno es consecuencia de la degeneración extensa de las células de Purkinje, con afectación variable de otras neuronas de la corteza cerebelosa, núcleos profundos del cerebelo y haces espinocerebelosos. Los tumores que con mayor frecuencia originan tal degeneración paraneoplásica son el SCLC, el cáncer de mama y ovario y el linfoma de Hodgkin.

Los dos tipos de anticuerpos paraneoplásicos que en forma típica aparecen en caso de degeneración cerebelosa notable o pura son los anti-Yo en mujeres con cáncer de mama y del aparato reproductor y anti-Tr en individuos con linfoma de Hodgkin. En algunos pacientes con SCLC y disfunción cerebelosa surgen anticuerpos anti-VGCC de tipo P/Q; sólo algunos de los enfermos terminan por mostrar LEMS. Prácticamente cualquier tipo de PND del SNC vinculado a anticuerpos conlleva un grado variable de disfunción cerebelosa (cuadro 101-2).

En varias publicaciones de casos aislados se ha descrito que los síntomas neurológicos mejoran con la extracción del tumor o con plasmaféresis, IVIg, ciclofosfamida, rituximab o glucocorticoides. Sin embargo, las series grandes de pacientes con degeneración cerebelosa paraneoplásica con anticuerpos demuestran que esta enfermedad rara vez mejora con algún tratamiento.

### ■ SÍNDROME PARANEOPLÁSICO DE OPSOCLONO-MIOCLONO

El *opsoclonos* es un trastorno del movimiento extraocular que se caracteriza por sacudidas caóticas involuntarias, que se producen en todas las direcciones de la mirada; suele acompañarse de mioclono y ataxia. La presencia de opsoclonos-mioclono puede relacionarse con un cáncer o ser idiopática. Cuando la causa es paraneoplásica, los tumores que la originan por lo común son los de pulmones y mamas en los adultos y el neuroblastoma en los niños. No se ha definido el sustrato anatomopatológico del opsoclonos-mioclono, pero hay estudios que sugieren que tiene que ver con la desinhibición del núcleo fastigial del cerebelo. La mayoría de las personas no tiene anticuerpos contra neuronas detectables. Un subgrupo pequeño de individuos con ataxia, opsoclonos y otros trastornos de los movimientos oculares terminan por desarrollar anticuerpos anti-Ri; en casos raros también se identifican rigidez muscular, disfunción del sistema autónomo y demencia. El tumor que con mayor frecuencia ocasiona el cuadro en los síndromes relacionados con anticuerpos anti-Ri es el cáncer de mama y de ovario. Si el tratamiento de la neoplasia no es satisfactorio, el síndrome paraneoplásico de opsoclonos-mioclono en los adultos suele evolucionar hasta la aparición de encefalopatía, coma y muerte. Además del tratamiento del tumor, los síntomas pueden mejorar con inmunoterapia (glucocorticoides, plasmaféresis, o IVIg).

Por lo menos 50% de los niños con opsoclonos-mioclono tiene un neuroblastoma primario. Síntomas frecuentes son hipotonía, ataxia, cambios conductuales e irritabilidad. Los síntomas neurológicos mejoran con el tratamiento del tumor y la administración de glucocorticoides, hormona adrenocorticotrófica (ACTH), plasmaféresis, IVIg y rituximab. Muchos pacientes sufren retraso psicomotor y conductual, así como problemas del sueño.

### ■ SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS DE LA MÉDULA ESPINAL

El número de informes de síndromes de este tipo, como la *neuronopatía motora subaguda* y la *mielopatía necrosante aguda*, ha descendido en años recientes. Esto podría representar una disminución verdadera de su incidencia porque las intervenciones neurológicas son mejores y más rápidas o quizá se deba a la identificación de causas no paraneoplásicas.

Algunos pacientes con cáncer terminan por mostrar *disfunción de la motoneurona superior*, inferior o ambas, que se asemeja a la esclerosis lateral amiotrófica. No es claro si los trastornos en cuestión tienen una causa paraneoplásica o sólo coinciden con la presencia de cáncer. Se han publicado algunos casos de pacientes con disfunción de motoneurona que mostraron mejoría neurológica después del tratamiento antineoplásico. Habrá que emprender la búsqueda de un linfoma en los individuos con un síndrome de motoneurona en quienes se identifique una proteína monoclonal en el suero o el LCR.

La *mielitis paraneoplásica* puede surgir al principio con síntomas de las motoneuronas superior o inferior, mioclono segmentario y rigidez y puede ser la primera manifestación de encefalomiелitis.

La mielopatía paraneoplásica también origina síndromes caracterizados por rigidez intensa e hipertónias musculares. Las diversas manifestaciones van desde síntomas focales en una o varias extremidades (*síndrome de extremidad o síndrome de persona rígida*), hasta un trastorno que también abarca el tronco del encéfalo (conocido como *encefalomiелitis con rigidez*) y posiblemente tienen patogenias diferentes. Algunos pacientes con encefalomiелitis y rigidez tienen anticuerpos contra los receptores de glicina.

### ■ SÍNDROME PARANEOPLÁSICO DEL HOMBRE RÍGIDO

Este trastorno se caracteriza por rigidez e hipertonia musculares progresivas y espasmos dolorosos desencadenados por estímulos auditivos, sensoriales o emocionales. La rigidez abarca en forma predominante la mitad inferior del tronco y las extremidades inferiores, pero también puede afectar las extremidades superiores y el cuello. Los síntomas mejoran con el sueño y los anestésicos generales. Estudios electrofisiológicos señalan actividad continua de la unidad motora. Los anticuerpos que surgen en el síndrome que se describe se dirigen a proteínas (GAD, anfifisina) que intervienen en la función de las sinapsis inhibitorias que utilizan ácido aminobutírico  $\gamma$  (GABA, *gamma aminobutyric acid*) o glicina como neurotransmisores. El síndrome paraneoplásico del hombre rígido y los anticuerpos contra anfifisina suelen depender del SCLC y del cáncer de mama. Por el contrario, los anticuerpos contra el ácido glutámico descarboxilasa se observan a veces en pacientes con cáncer, pero son mucho más frecuentes en el trastorno que no es paraneoplásico.

### TRATAMIENTO Síndrome de la persona rígida

El tratamiento óptimo del síndrome de la persona rígida obliga a combatir el tumor primario, a administrar glucocorticoides y al uso sintomático de fármacos que mejoren la transmisión GABAérgica (diazepam, baclofeno, valproato sódico, tiagabina y vigabatrina). En el caso del trastorno no paraneoplásico se ha demostrado beneficio del concentrado inmunoglobulínico (IVIg), pero tal situación no se ha confirmado en el caso del síndrome paraneoplásico.

### ■ NEURONOPATÍA SENSITIVA PARANEOPLÁSICA O GANGLIONOPATÍA DE LA RAÍZ DORSAL

Este síndrome se caracteriza por deficiencias sensoriales que pueden ser simétricas o asimétricas, disestesias dolorosas, dolor radicular e hiporreflexia o arreflexia. Pueden ser afectadas todas las modalidades de la sensibilidad y cualquier zona del cuerpo, incluidas la cara y el tronco. Los sentidos especializados, como el gusto y el oído también pueden resultar lesionados. Los estudios electrofisiológicos señalan disminución o ausencia de los potenciales de nervios sensoriales, aunque las velocidades de conducción motora son normales o casi normales. Los síntomas son consecuencia de un trastorno inflamatorio, tal vez mediado por mecanismos inmunitarios que afectan a los ganglios de las raíces dorsales, lo que origina pérdida neuronal, proliferación de células satelitales y degeneración secundaria de las columnas posteriores de la médula espinal. Las raíces de nervios dorsales y con menor frecuencia las raíces nerviosas anteriores y los nervios periféricos también pueden estar afectados. Esta enfermedad a menudo precede o se asocia a la encefalomiелitis y a la disfunción autónoma y se acompaña de las mismas características inmunológicas y oncológicas, es decir, anticuerpos anti-Hu y SCLC.

### TRATAMIENTO Neuropatía sensitiva

Como ocurre en la encefalomiелitis que conlleva anticuerpos anti-Hu, la estrategia terapéutica se orienta al tratamiento antineoplásico inmediato. Los glucocorticoides a veces producen estabilización clínica o mejoría. No se han corroborado los beneficios del IVIg y la plasmaféresis.

### ■ NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS PARANEOPLÁSICAS

Estos trastornos pueden surgir en cualquier momento de la evolución de una enfermedad neoplásica. Las neuropatías que aparecen en las etapas finales del cáncer o del linfoma por lo común causan déficit sensitivo-motores leves o moderados por degeneración axónica de origen desconocido. Las neuropatías mencionadas suelen ser disimuladas por los efectos neurotóxicos concomitantes de la quimioterapia y otros tratamientos antineoplásicos. En cambio, las neuropatías que aparecen en las etapas iniciales del cáncer suelen presentar una evolución rápida, a veces con un ciclo de recidivas y remisiones, y manifestaciones de infiltrados inflamatorios, así como pérdida axónica o desmielinización en los estudios anatomopatológicos. Si predominan los signos de desmielinización ([cap. 384](#)) podrán mejorar con IVIg o glucocorticoides. A veces se detectan anticuerpos anti CV<sub>2</sub>/CRMP5; la aparición de anticuerpos anti-Hu sugiere una ganglionitis simultánea de las raíces dorsales.

En ocasiones se han señalado, en personas con linfoma, el *síndrome de Guillain-Barré* y la *plexitis braquial*, pero no hay pruebas contundentes de un vínculo paraneoplásico.

Las *gammopatías monoclonales malignas* comprenden: 1) mieloma múltiple y mieloma esclerótico, que conlleva la presencia de proteínas monoclonales IgG o IgA y 2) macroglobulinemia de Waldenström, linfomas de células B y leucemia linfocítica crónica de células B, vinculados a proteínas monoclonales de tipo IgM. Los trastornos mencionados pueden originar neuropatía por diversos mecanismos, como compresión de raíces y plexos por metástasis en cuerpos vertebrales y pelvis; depósitos de amiloide en nervios periféricos y mecanismos paraneoplásicos. La variedad paraneoplásica posee diversas características propias. Cerca del 50% de personas con mieloma esclerótico termina por mostrar una neuropatía sensitivomotora en que predominan los déficit motores y que se asemeja a una neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica ([cap. 385](#)); algunos pacientes presentan elementos del síndrome POEMS (*polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y cambios en la piel [skin]*). El tratamiento del plasmocitoma o de las lesiones escleróticas suele mejorar la neuropatía. En cambio, rara vez mejora con el tratamiento la neuropatía sensitivomotora o sensitiva que surge junto con el mieloma múltiple. Se sabe que del 5 al 10% de sujetos con macroglobulinemia de Waldenström padece más adelante una neuropatía sensitivomotora simétrica distal en que predomina el daño de las fibras sensoriales grandes. Los pacientes en cuestión pueden tener en el suero anticuerpos IgM contra la glucoproteína vinculada a la mielina y diversos gangliósidos ([cap. 385](#)). Además de combatir la macroglobulinemia de Waldenström, otros tratamientos pueden mejorar la neuropatía, como son plasmaféresis, IVIg, clorambucilo, ciclofosfamida, fludarabina o rituximab.

La *vasculitis de nervios y músculos* origina una neuropatía sensitivomotora distal, simétrica o asimétrica y dolorosa, con debilidad proximal variable. Afecta de manera predominante a ancianos varones y conlleva un aumento de la velocidad de eritrosedimentación y una mayor concentración de proteínas en el LCR. Los tumores primarios que suelen ocasionarla son SCLC y linfomas. Los glucocorticoides y la ciclofosfamida suelen mejorar las manifestaciones neurológicas.

La *hiperexcitabilidad de nervios periféricos (neuromiotonía o síndrome de Isaacs)* se caracteriza por una actividad espontánea y continua de fibras musculares que surge de los nervios periféricos. Las manifestaciones clínicas consisten en calambres, contracciones musculares (fasciculaciones o mioquimia), rigidez, retraso de la relajación muscular (seudomiotonía) y espasmos carpianos o pédicos espontáneos o provocados. Los músculos afectados pueden estar hipertróficos y algunos pacientes terminan por mostrar parestesias e hiperhidrosis. A veces se observan disfunciones del SNC como cambios del ánimo, trastornos del

sueño o alucinaciones. En el electromiograma (EMG) se identifican fibrilaciones, fasciculaciones o descargas de una, dos, tres o más unidades (mioquímicas) que tienen una frecuencia alta dentro de cada andanada. Cerca del 20% de los pacientes tiene anticuerpos séricos contra proteínas relacionadas con Caspr2. El trastorno suele afectar a individuos sin cáncer; cuando es paraneoplásico, los tumores más frecuentes en estos casos son los timomas benignos y malignos y el SCLC. La difenilhidantoína, la carbamazepina y la plasmaféresis mejoran los síntomas.

La *neuropatía paraneoplásica del sistema autónomo* puede ocurrir como componente de otros trastornos, como el LEMS y la encefalomiéltis. Rara vez aparece como una neuropatía pura o predominante del sistema autónomo con disfunción adrenérgica o colinérgica en los niveles preganglionar o posganglionar. Los afectados pueden sufrir complicaciones a veces letales, como paresia gastrointestinal con pseudo-obstrucción, disritmias cardíacas e hipotensión postural. Otras manifestaciones clínicas son respuestas pupilares anormales, xerostomía, anhidrosis, disfunción eréctil y dificultad para controlar los esfínteres. Esta enfermedad ha surgido junto con algunos tumores como el SCLC, el cáncer de páncreas o testículos, neoplasias carcinoides y linfomas. Los síntomas del sistema autónomo pueden ser la manifestación inicial de la encefalomiéltis, razón por la cual hay que emprender estudios para identificar anticuerpos séricos anti-Hu y anti-CV<sub>2</sub>/CRMP5. Los anticuerpos contra los receptores de acetilcolina ganglionar (tipo alfa 3) neuronal constituyen la causa de la gangliopatía autónoma autoinmunitaria, enfermedad que a menudo aparece sin relación alguna con el cáncer (cap. 375).

#### ■ SÍNDROME MIASTÉNICO DE LAMBERT-EATON

El LEMS se expone en el capítulo 386.

#### ■ MIASTENIA GRAVE

Esta enfermedad se aborda en el capítulo 386.

#### ■ POLIMIOSITIS-DERMATOMIOSITIS

La polimiositis y la dermatomiositis se exponen en detalle en el capítulo 388.

#### ■ MIOPATÍA NECROSANTE AGUDA

Las personas con este síndrome manifiestan mialgias y debilidad de evolución rápida que abarca las extremidades y los músculos faríngeos y de la respiración, lo que suele culminar en la muerte. Se incrementan las concentraciones de enzimas musculares en suero y la biopsia de músculo indica necrosis extensa con mínima o nula inflamación y, a veces,

depósitos del complemento. El trastorno surge como manifestación paraneoplásica de neoplasias malignas de diverso tipo, como el SCLC y las de vías gastrointestinales, mamas, riñones y próstata, entre otras. Muy pocas veces el trastorno se controla con glucocorticoides o con el tratamiento dirigido al tumor primario.

#### ■ SÍNDROMES VISUALES PARANEOPLÁSICOS

Este grupo de trastornos afecta la retina y, con menor frecuencia, la úvea y los nervios ópticos. Se utiliza el término *retinopatía vinculada con cáncer* para describir la disfunción paraneoplásica de conos y bastones que se caracteriza por fotosensibilidad, pérdida progresiva de la vista y de la percepción del color, escotomas centrales o anulares, nictalopía y disminución de las respuestas fotópica y escotópica en el electroretinograma (ERG). El tumor que con mayor frecuencia ocasiona el síndrome es el carcinoma pulmonar microcítico. La retinopatía en casos de melanoma afecta a personas con melanoma cutáneo metastásico. El enfermo presenta un cuadro de comienzo agudo que incluye nictalopía y fopsias resplandecientes, con destellos repetitivos o pulsátiles, que suele evolucionar hasta la pérdida de la vista. En el ERG se advierte disminución de la amplitud de la onda b con onda a normal en la adaptación a la oscuridad. La neuritis óptica y la uveítis paraneoplásicas son poco frecuentes y aparecen junto con la encefalomiéltis. Algunos sujetos con uveítis paraneoplásica tienen anticuerpos contra CV<sub>2</sub>/CRMP5.

En algunas retinopatías paraneoplásicas aparecen anticuerpos séricos que reaccionan de manera específica con el subgrupo de células retinianas que mostrarán degeneración, lo que apoya la presencia de una patogenia mediada por mecanismos inmunitarios (cuadro 101-2). Estas retinopatías por lo común no mejoran con el tratamiento, aunque se ha informado de respuestas a glucocorticoides, plasmaféresis e IVIg.

#### LECTURAS ADICIONALES

ANTOINE JC, CAMDESSANCHÉ JP: Peripheral nervous system involvement in patients with cancer. *Lancet Neurol* 6:75, 2007

GRAUS F et al: Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol* 257:509, 2010

LAI M et al: Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: A case series. *Lancet Neurol* 9:776, 2010

ROSENFELD MR, DALMAU J: Update on paraneoplastic and autoimmune disorders of the central nervous system. *Semin Neurol* 30:320, 2010

TITULAER MJ et al: Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 18:19, 2011

## CAPÍTULO 102

# Consecuencias tardías del cáncer y su tratamiento

Carl E. Freter  
Dan L. Longo

Más de 10 millones de estadounidenses han sobrevivido al cáncer; la mayoría todavía tiene algún signo o marca de la neoplasia, su tratamiento o de ambos elementos y una gran proporción presentará las consecuencias tardías que incluyen problemas médicos, disfunción psicosocial, dificultades económicas, trastorno sexual y discriminación en el empleo y la adquisición de seguros. Muchos de estos problemas guardan relación directa con el tratamiento del cáncer (oncoterapia). Al

vivir cada vez más tiempo los pacientes con muchos tipos de cánceres, se han identificado con frecuencia cada vez mayor los estragos biológicos que imponen los tratamientos muy imperfectos, en cuanto a tasas de morbimortalidad. Tales consecuencias de las medidas terapéuticas cada día son afrontadas por pacientes, oncólogos e internistas generales. Aunque quienes han sobrevivido mucho tiempo después de una leucemia infantil, linfoma de Hodgkin y cáncer testicular tienen un conocimiento cada vez más amplio de las consecuencias de la oncoterapia, los investigadores y los médicos no siempre pueden transmitir la información a sus pacientes que viven más tiempo con los nuevos tratamientos.

Ha sido lento el ritmo al cual se han generado las medidas terapéuticas que mitigan las consecuencias propias del tratamiento. En parte, esto se debe a la aversión comprensible de modificar regímenes que son útiles y, por otro lado, porque no se cuenta con fármacos nuevos, eficaces, menos tóxicos y con “menos efectos adversos” que sustituyan a los medicamentos con efectos tóxicos identificados. Los tipos de daño que ocasiona la oncoterapia son variables. A menudo la vía final común es el daño irreparable del ácido desoxirribonucleico (DNA). La intervención quirúrgica a veces ocasiona disfunciones que incluyen asas intestinales ciegas, que culminan en problemas de absorción y pérdida de función



de las partes corporales extirpadas. La radiación puede dañar funciones de órganos terminales, como reducción de potencia sexual en varones con cáncer de próstata, fibrosis pulmonar, deficiencias neurocognitivas, aceleración de la aterosclerosis y un nuevo cáncer. Los antineoplásicos pueden actuar como carcinógenos y generan otros abundantes efectos tóxicos, como se expone en este capítulo. En el **cuadro 102-1**, se listan los efectos a largo plazo del tratamiento.

El primer objetivo del tratamiento es erradicar o controlar el cáncer. Las consecuencias finales del tratamiento son, de hecho, testimonio del creciente éxito de este tipo de medidas terapéuticas. La aparición súbita de aquéllas subraya la necesidad de crear más tratamientos eficaces que generen cada vez menor morbilidad y mortalidad a largo plazo. Al mismo tiempo, es necesario un sentido de perspectiva y riesgo relativo; el miedo a las complicaciones a largo plazo no debe impedir la aplicación del tratamiento eficaz contra el cáncer (en especial el curativo).

## DISFUNCIÓN DEL APARATO CARDIOVASCULAR

### ■ ANTINEOPLÁSICOS

Los efectos tóxicos que los antineoplásicos imponen al aparato cardiovascular incluyen arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva (CHF, *congestive heart failure*), cardiopatías pericárdicas y vasculopatías periféricas. Es difícil diferenciar tales efectos cardiotoxicos de aquéllos de la enfermedad que no guardan relación alguna con la oncooterapia, lo cual impone graves problemas para identificar las implicaciones causales claras de los antineoplásicos. Las complicaciones cardiovasculares que surgen en una situación clínica inesperada en individuos con tratamiento antineoplásico suelen ser importantes como para despertar sospechas. La toxicidad miocárdica dependiente de la dosis causada por las antraciclina, con pérdida característica de miofibrillas, es un dato patológico patognomónico en la biopsia de endomiocardio. La cardiotoxicidad de dicho antineoplásico se produce por un mecanismo de daño por parte de radicales libres. Los complejos de Fe(III)-doxorubicina dañan el DNA, las membranas nucleares y citoplásmicas y las mitocondrias. En promedio, 5% de los pacientes que reciben >450 a 550 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina terminará por manifestar CHF. La cardiotoxicidad en relación con la dosis de antraciclina no sigue una tendencia “escalonada”; en lugar de esto, constituye una función continua y algunos pacientes muestran la CHF, con dosis sustancialmente menores. Entre los factores coexistentes importantes en la génesis de CHF por antraciclina están senectud, otras cardiopatías simultáneas, hipertensión, diabetes y radioterapia torácica. Una vez aparecida la CHF por antraciclina, es difícil revertirla; la tasa de mortalidad alcanza 50%, de tal forma que es indispensable evitar que surja. Algunas antraciclina, como la mitoxantrona, ocasionan efectos cardiotoxicos menores y también hay cardiotoxicidad reducida con los regímenes de infusión continua o la doxorubicina encapsulada en liposomas. El dexrazoxano, un quelante intracelular de hierro, puede limitar la toxicidad por antraciclina, pero su uso ha sido frenado por disminuir la eficacia del antineoplásico. La búsqueda de efectos cardiotoxicos por medio de revisiones seriadas comprende de manera clásica la práctica de métodos, como la medición de la fracción de expulsión de reserva sanguínea cardíaca por angiografía con radio-núclidos (MUGA, *multi-gated acquisition scan*) o por ecocardiografía. Se han utilizado también las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) en el corazón, pero no constituyen un procedimiento estándar ni su uso es amplio. La práctica de estudios se torna más frecuente cuando son mayores las dosis acumuladas y se suman a ello más factores de riesgo, en particular cuando surgen como cuadros clínicos nuevos, CHF u otras manifestaciones de disfunción cardíaca.

Hoy en día, el fármaco cardiotoxicos más usado después de las antraciclina es el trastuzumab. Este medicamento suele utilizarse como tratamiento complementario o en el cáncer avanzado de mama con presencia de HER2 (positividad), a veces junto con antraciclina y, según se cree, origina toxicidad aditiva o posiblemente sinérgica. A diferencia de lo observado con las antraciclina, los efectos cardiotoxicos del trastuzumab no dependen de las dosis, suelen ser reversibles, no se acompañan de los cambios patológicos de las antraciclina en las miofibrillas cardíacas y surgen por un mecanismo bioquímico diferente que inhibe los fenómenos intrínsecos de reparación cardíaca. La búsqueda de efectos tóxicos se hace después de tres o cuatro dosis y se utilizan

## CUADRO 102-1 Efectos tardíos del tratamiento de cáncer

Método quirúrgico		Efecto
Amputación		Pérdida funcional
Diseción de ganglio linfático		Peligro de linfedema
Creación de un orificio artificial (ostomía)		Efecto psicosocial
Esplenectomía		Peligro de infecciones generalizadas
Adherencias		Peligro de obstrucciones
Anastomosis intestinales		Síndromes de malabsorción
Radioterapia		Efecto
Órgano		
Hueso		Interrupción prematura del crecimiento, osteonecrosis
Partes blandas		Atrofia, fibrosis
Cerebro		Déficit neuropsiquiátricos, disfunción cognitiva
Tiroides		Hipotiroidismo, enfermedad de Graves, cáncer
Glándulas salivales		Xerostomía, caries, disgeusia
Ojos		Cataratas
Corazón		Pericarditis, miocarditis, arteriopatía coronaria
Pulmones		Fibrosis pulmonar
Riñones		Disminución de la función, hipertensión
Hígado		Disminución de la función
Intestino		Malabsorción, estenosis
Gónadas		Infecundidad, menopausia prematura
Cualquier órgano		Segundo cáncer
Quimioterapia		Efecto
Órgano		
Fármaco		
Hueso	Glucocorticoides	Osteoporosis, necrosis avascular
Cerebro	Metotrexato, citarabina (Ara-C), y otros	Déficit neuropsiquiátricos, ¿deterioro cognitivo?
Nervios periféricos	Vincristina, platino, taxanos	Neuropatía, hipoacusia
Ojos	Glucocorticoides	Cataratas
Corazón	Antraciclina, trastuzumab	Miocardopatía
Pulmón	Bleomicina	Fibrosis pulmonar
	Metotrexato	Hipersensibilidad pulmonar
Riñones	Compuestos de platino y otros fármacos	Disminución de la función, hipomagnesemia
Hígado	Diversos fármacos	Alteraciones de la función
Gónadas	Agentes alquilantes y otros más	Infecundidad, menopausia prematura
Médula ósea	Varios	Aplasia, mielodisplasia, leucemia secundaria

métodos funcionales del corazón descritos en párrafos previos, en el caso de las antracilinas.

Otros fármacos cardiotoxicos incluyen lapatinib, mostazas de fosforamida (ciclofosfamida), ifosfamida, interleucina, imatinib y sunitinib.

### ■ RADIOTERAPIA

La radioterapia que abarque el corazón ocasionará fibrosis intersticial del miocardio, pericarditis aguda y crónica, valvulopatías y arteriopatía coronaria aterosclerótica prematura acelerada. Las dosis de radiación repetidas o grandes (>6 000 cGy) conllevan mayor riesgo y también que de manera concomitante o distante se usen antineoplásicos cardiotoxicos. Los síntomas de pericarditis aguda, que alcanzan su punto máximo después de nueve meses de tratamiento, incluyen disnea, dolor torácico y fiebre. La pericarditis constrictiva crónica puede surgir cinco a 10 años después de la radioterapia. Las valvulopatías cardiacas comprenden insuficiencia de la válvula aórtica por fibrosis y disfunción de músculos papilares, por lo cual surge insuficiencia mitral. La radiación en “manto” genera un riesgo tres veces mayor de infarto del miocardio letal, con aceleración de la arteriopatía coronaria. La radiación de carótidas también agrava el peligro de apoplejía por embolia.

### TRATAMIENTO Enfermedad cardiovascular inducida por antineoplásicos y radiación

El tratamiento de las enfermedades cardiovasculares originadas por antineoplásicos y radiación esencialmente es igual que el subsiguiente a trastornos no relacionados con la oncoterapia. El primer paso es interrumpir el paso del agente patógeno. Para combatir los síntomas agudos, son útiles la administración de diuréticos, la restricción de líquidos y sodio y el uso de antiarrítmicos. La disminución de la poscarga con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) o, en algunos casos, los antagonistas adrenérgicos  $\beta$  (carvedilol), a menudo brinda beneficios notables y también son útiles los digitálicos.

### DISFUNCIÓN PULMONAR

#### ■ ANTINEOPLÁSICOS

La bleomicina genera especies activadas de radicales libres del oxígeno y causa neumonitis con una imagen radiográfica o “en vidrio esmerilado” de tipo intersticial y difusa en ambos pulmones, a menudo peor en los lóbulos inferiores. El efecto tóxico mencionado depende de la dosis y a su vez ésta lo limita. Un índice sensible de efectos tóxicos en la recuperación es la capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono (DLCO, *diffusion capacity of the lungs for carbon dioxide*) y por lo común se practica una medición inicial para contar con cifras para comparaciones futuras, antes de administrar bleomicina. Entre los factores de riesgo aditivos y sinérgicos están la senectud, una neumopatía previa, el empleo concomitante de otros antineoplásicos junto con radiación del pulmón y concentraciones altas de oxígeno inspirado. Otros antineoplásicos que tienen como característica notable sus efectos tóxicos en pulmones incluyen mitomicina, nitrosoureas, doxorubicina con radiación y gemcitabina combinada con docetaxel, metotrexato y fludarabina aplicados cada semana. En receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas, se utilizan a menudo agentes alquilantes, ciclofosfamida y fosfami- da así como melfalán en dosis grandes, a menudo con radiación corporal total. Este tratamiento puede ocasionar notable fibrosis pulmonar, enfermedad venooclusiva pulmonar o ambos trastornos.

#### ■ RADIOTERAPIA

Los factores de riesgo de la neumonitis por radiación comprenden edad avanzada, estado funcional deficiente, disminución preexistente de la función pulmonar, cantidad de tejido radiado y dosis. Según expertos, los “límites” de dosis para que surja daño pulmonar son 5 a 20 Gy. En este sentido, aparecen de manera característica hipoxemia y disnea de esfuerzo. Un signo físico acompañante corresponde a “estertores sibilantes” finos de tono alto como si se rasparan superficies de “Velcro” y también otras manifestaciones frecuentes son fiebre, tos y dolor pleurítico. La DLCO es el índice más sensible que señala la deficiencia funcio-

nal pulmonar; los infiltrados en “vidrio esmerilado” suelen corresponder con los bordes relativamente nítidos del volumen radiado, si bien la neumonitis puede evolucionar y rebasar el campo de radiación y, a veces, abarcar el pulmón contralateral que no fue radiado.

### TRATAMIENTO Disfunción pulmonar

La neumonitis por antineoplásicos y la inducida por radiación casi siempre mejoran con glucocorticoides, salvo en el caso de las nitrosoureas. A menudo se utiliza prednisona a razón de 1 mg/kg para controlar los síntomas agudos y la disfunción pulmonar, dosis que por lo común se disminuye de manera progresiva. El tratamiento con glucocorticoides duradero obliga a emprender medidas de protección del tubo digestivo, con el uso de inhibidores de la bomba de protones, corrección de la hiperglucemia, tratamiento intensivo de infecciones y medidas para evitar o tratar la osteoporosis originada por los corticoesteroides. En el tratamiento de la neumonitis, quizá desempeñen una función importante los antibióticos, los broncodilatadores, el oxígeno (sólo en dosis necesarias) y los diuréticos; asimismo, habrá que referir al enfermo a un neumólogo de manera sistemática. Se ha estudiado la amifostina como radioprotector pulmonar, con resultados no concluyentes y su uso se acompaña de exantemas frecuentes, fatiga y náusea, razón por la cual no se le considera un fármaco “estándar” por el momento. Se piensa que el factor transformador del crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ , *transforming growth factor*  $\beta$ ) es un producto que induce de modo notable la fibrosis por radiación y constituye una sustancia terapéutica para crear tratamientos contra él. Por norma general, los individuos sujetos a radioterapia del tórax o que han sido tratados con bleomicina, deben recibir oxígeno complementario sólo cuando sea absolutamente necesario y cuando la fracción de oxígeno inspirado ( $FiO_2$ , *fraction of inspired oxygen*) sea la más baja posible.

### DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA

#### ■ ANTINEOPLÁSICOS

La incidencia y la intensidad de la disfunción neurológica generada por antineoplásicos y radiación ha aumentado como consecuencia de las mejores medidas de apoyo, lo cual ha permitido el uso de regímenes más “intensivos” y los enfermos viven más tiempo después de tener la neoplasia y así surge la posibilidad de que aparezcan efectos tóxicos tardíos. Se ha dicho que intervienen los efectos directos del antineoplásico en la mielina, la célula de neuroglia y las neuronas, y como mecanismo se ha planteado que surgen alteraciones en el citoesqueleto celular, el transporte axónico y el metabolismo de las células.

Los alcaloides de la vinca ocasionan una neuropatía característica en “media y guante”, en la cual hay insensibilidad y hormigueo que culminan en pérdida de la función motora, todo ello proveniente de dosis grandes de estas sustancias. La polineuropatía sensitiva motora distal afecta de modo predominante reflejos tendinosos profundos y en el comienzo se pierde la sensación de dolor y temperatura, a lo cual siguen las pérdidas propioceptiva y vibratoria; para detectar dichas pérdidas, se necesita que algún oncólogo experto lleve a cabo anamnesis y exploración física cuidadosas con el propósito de decidir si se necesita interrumpir el uso de antineoplásicos debido a sus efectos tóxicos. Si tales efectos son poco intensos, no es raro observar su involución lenta pero completa. Los alcaloides de la vinca se acompañan a veces de claudicación de los músculos maseteros (mandibular), neuropatía del sistema autónomo, ileo, parálisis de pares craneales y, en casos graves, encefalopatía, convulsiones y coma.

El uso del cisplatino ocasiona neuropatía sensitiva motora y anacusia, en especial con dosis >400 mg/m<sup>2</sup>, lo que obliga a practicar audiometría en individuos con hipoacusia preexistente. En tales casos, se cambia a carboplatino porque éste tiene menor efecto en la función auditiva.

Se ha descrito disfunción neurocognitiva en niños que han sobrevivido al tratamiento de la leucemia linfocítica aguda (ALL, *acute lymphocytic leukemia*), el cual incluye metotrexato o citarabina intratecal, junto con radiación craneal profiláctica. El metotrexato solo quizás ocasione leucoencefalopatía aguda que se caracteriza por somnolencia y confu-

sión, los cuales suelen ser reversibles. Los efectos tóxicos agudos dependen de la dosis, sobre todo si éstas son  $>3 \text{ g/m}^2$ ; las personas de menor edad están expuestas a un riesgo mayor. La toxicidad subaguda por dicho antineoplásico surge semanas después del tratamiento y suele ser aplacada por el tratamiento con glucocorticoides. Los efectos tóxicos crónicos de dicho antineoplásico (leucoencefalopatía) aparecen meses o años después del tratamiento y se caracterizan clínicamente por pérdida progresiva de la función cognitiva y signos neurológicos focales; estos últimos son irreversibles, los induce la radioterapia sincrónica o metacrónica y son más intensos cuanto menor edad tenga el paciente.

El deterioro neurocognitivo después de la sola quimioterapia aparece sobre todo en mujeres con cáncer de mama que reciben dicho tratamiento después de la intervención quirúrgica y tal deterioro se ha denominado “encefalopatía por quimioterapia”. Entre las manifestaciones clínicas que ocasiona están deficiencia de la memoria, el aprendizaje, la atención y la rapidez de “procesamiento” de información. Ha sido difícil valorar la magnitud del problema, a la luz del hecho de que un signo normal del envejecimiento es la afectación de las funciones cognitivas. De las mujeres que reciben quimioterapia después de intervención quirúrgica de cáncer mamario, no se sabe del todo cuáles mostrarán el deterioro más rápido en las funciones cognitivas en comparación con las mujeres de igual edad que sirven de testigo. Además, no se han identificado las causas ante la poca penetración de los antineoplásicos en el sistema nervioso central (SNC). No se han creado medidas de prevención ni terapéuticas; dicha entidad patológica ha atraído la atención de los investigadores.

Muchos cancerosos presentan trastorno debilitante o repetitivo en cuanto a la reaparición del cáncer después de que el tratamiento tuvo buenos resultados. Además, todos ellos pueden presentar dificultades laborales, de contratación de seguros, estrés, de relaciones, pecuniarias y sexuales. El médico debe preguntar y atender estos temas de manera explícita con los sobrevivientes y referirlos para orientación o uso de sistemas de apoyo apropiados. En pacientes con cáncer y en quienes sobrevivieron a él, hay menor incidencia de ideas suicidas y suicidio consumado.

## ■ RADIOTERAPIA

Los efectos tóxicos agudos de la radiación del SNC aparecen en semanas y se caracterizan por náusea, somnolencia, hipersomnia y ataxia, síntomas que muy a menudo desaparecen con el paso del tiempo. La toxicidad temprana-tardía aparece semanas a tres meses después del tratamiento, se acompaña de síntomas similares a los de la toxicidad aguda y se vincula en su fisiopatología con la desmielinización reversible. La lesión crónica y tardía por radiación aparece nueve meses a 10 años después de la radioterapia. Un signo patológico frecuente es la necrosis focal y pueden ser útiles los glucocorticoides. La lesión difusa ulterior a la radiación se acompaña de disfunción neurológica global y cambios difusos en la sustancia blanca que se detectan en CT o MRI. En lo que se refiere a la estructura histopatológica, los cambios de vasos finos son notables. Los glucocorticoides pueden ser útiles en la esfera sintomática, pero no modifican la evolución del trastorno. La forma más grave de daño por radiación es la encefalopatía necrosante y casi siempre se vincula con la quimioterapia y el uso particular del metotrexato.

La radiación craneal también puede ocasionar muy diversas anomalías endocrinas con trastornos graves de la función del eje hipófisis-hipotálamo. El médico debe sospechar decididamente la presencia del problema para su identificación y tratamiento.

La lesión de la médula espinal por radiación (mielopatía) depende netamente de la dosis y pocas veces surge con la radioterapia actual. Seis a 12 semanas después del tratamiento, se observa una modalidad temprana y que desaparece por sí sola en la que surgen sensaciones “eléctricas” en la columna vertebral con la flexión del cuello (signo de Lhermitte) y casi siempre muestra involución con el paso de las semanas. Los efectos tóxicos de los nervios periféricos son muy raros y ello se debe a su resistencia relativa a la radiación.

## DISFUNCIÓN HEPÁTICA

### ■ ANTINEOPLÁSICOS

Rara vez los regímenes antineoplásicos corrientes dañan el hígado por largo tiempo. Puede surgir enfermedad venooclusiva de dicha glándula por el empleo del metotrexato por largo tiempo o la sola quimioterapia con grandes dosis o junto con radioterapia (como serían los regímenes

para preparar al paciente para el trasplante de médula ósea). Tal complicación letal (en potencia) se manifiesta por los signos clásicos de ascitis anictérica, incremento de la concentración de fosfatasa alcalina y hepatoesplenomegalia. En la imagen histopatológica, se advierte congestión venosa, proliferación de células epiteliales y atrofia de hepatocitos que evoluciona y llega a la fibrosis evidente. Se necesita la vigilancia frecuente por medio de pruebas de función hepática durante cualquier tipo de quimioterapia, para evitar efectos tóxicos idiosincrásicos imprevistos. El ursodiol puede evitar la colestasis en el marco del tratamiento con grandes dosis antes del trasplante de médula ósea.

### ■ RADIOTERAPIA

El daño que causa la radiación hepática depende de la dosis usada, el volumen que abarca, las fracciones, alguna hepatopatía preexistente y la quimioterapia sincrónica o metacrónica. En general, las dosis de radiación al hígado  $>1\ 500 \text{ cGy}$  pueden originar disfunción de dicha glándula, que se expresa por una curva de dosis-lesión muy inclinada. La hepatopatía generada por radiación (RILD, *radiation-induced liver disease*) es muy semejante a la enfermedad venooclusiva hepática.

## DISFUNCIONES RENAL Y DE LA VEJIGA URINARIA

El cisplatino disminuye de manera reversible la función renal, pero también ocasiona efectos tóxicos irreversibles graves en presencia de alguna nefropatía y puede agravar los daños ulteriores en riñones. A veces se observa pérdida de magnesio e hipomagnesemia. La ciclofosfamida y la ifosfamida, por ser profármacos activados en el hígado, originan sustancias de desdoblamiento (acroleína) que pueden causar cistitis hemorrágica, complicación susceptible de impedir con el 2-mercaptoetanosulfonato (MESNA, *2-mercaptoethane sulfonate*), captador de radicales libres, necesario para la administración de ifosfamidas. La cistitis hemorrágica causada por los dos fármacos puede predisponer a los enfermos a la aparición de cáncer de vejiga ulteriormente.

## DISFUNCIONES ENDOCRINA Y DEL APARATO REPRODUCTOR

### ■ ANTINEOPLÁSICOS

Los agentes alquilantes ocasionan las tasas más altas de infertilidad en varones y mujeres, las cuales dependen de manera directa de la edad, la dosis y la duración del tratamiento. Un elemento determinante de los resultados en la fecundidad es la edad a la cual se inicia el tratamiento y la máxima tolerancia se observa en prepúberes. La insuficiencia ovárica depende de la edad y las mujeres que reanudan su menstruación después del tratamiento están expuestas a mayor riesgo de sufrir menopausia prematura. Los varones casi siempre muestran azoospermia reversible durante la quimioterapia con alquilantes de menor intensidad y la infertilidad a largo plazo depende de dosis totales de ciclofosfamida  $>9 \text{ g/m}^2$  y con tratamiento de alta intensidad, como se utiliza en el trasplante de células madre hematopoyéticas. Es importante orientar a los varones que se someterán a quimioterapias y que pueden quedar infértiles, a que acudan a los bancos de esperma. Sin embargo, algunos cánceres ocasionan trastornos de la espermatogénesis. Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*) están en fase experimental para conservar la función ovárica. En parejas infértiles a causa de los antineoplásicos, quizá sean útiles las técnicas de reproducción asistida.

### ■ RADIOTERAPIA

Los testículos y los ovarios de prepúberes son menos sensibles a la lesión por radiación; la espermatogénesis es afectada por dosis pequeñas de ella y la azoospermia completa se manifiesta con dosis de 600 a 700 cGy. A diferencia de esto, con menos de 2 000 cGy surge disfunción de células de Leydig; por esa causa, la función endocrina llega a niveles mínimos con dosis de radiación mucho mayores, en comparación con la espermatogénesis. Hay disfunción eréctil en 80% de los varones tratados mediante radiación con haz externo contra cáncer de próstata; para revertirla a veces es útil el sildenafil y fármacos similares. El daño de la función ovárica con la radiación depende de la edad y aparece con dosis de 150 a 500 cGy. La inducción prematura de la menopausia tiene graves secuelas médicas y psicológicas. A menudo, está contraindicado el tratamiento con reposición hormonal, como ocurre con el cáncer de mama que tiene receptores de estrógeno (positivo). Hay que prestar atención a



la conservación de la masa ósea, con complementos de calcio y vitamina D y la ingestión de bisfosfonatos, situación que se vigila por medio de mediciones de la densidad de huesos. La paroxetina, la clonidina, la pregabalina y otros fármacos pueden ser útiles para controlar los síntomas de los bochornos. En personas sin contraindicaciones, cabe utilizar estrógenos por periodos menores de cinco años y con la dosis mínima con que desaparezcan los síntomas.

Las personas que por largo tiempo viven después de cánceres de la infancia (p. ej., leucemia linfocítica aguda), que fueron objeto de radiación del cráneo, pueden mostrar alteraciones en las funciones biológicas de la leptina y deficiencia de la hormona del crecimiento, lo cual ocasiona obesidad y disminución de la fuerza, la tolerancia al ejercicio y la densidad ósea.

La radioterapia en el cuello, como en casos de linfoma de Hodgkin, puede culminar en hipotiroidismo, enfermedad de Graves, tiroiditis y cánceres de tiroides. En tales pacientes, es importante medir de forma sistemática la hormona estimulante de la tiroides (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) y suprimirla con levotiroxina sódica si aumenta su concentración, con el propósito de evitar el hipotiroidismo y eliminar la estimulación por TSH, que puede ocasionar cáncer tiroideo.

#### COMPLICACIONES OCULARES

Los glucocorticoides, según la duración del tratamiento y las dosis usadas, pueden causar cataratas; éstas también pueden generarse por uso de radioterapia y, en ocasiones, de tamoxifeno. La radiación de las órbitas puede ocasionar ceguera.

#### COMPLICACIONES BUCALES

La radioterapia ocasiona boca seca (xerostomía) con un incremento concomitante en la frecuencia de caries y deficiencias de la dentición. Puede haber supresión del sentido del gusto y el apetito. Los bisfosfonatos tal vez ocasionen osteonecrosis del maxilar inferior.

#### FENÓMENO DE RAYNAUD

Se sabe que incluso 40% de las personas tratadas con bleomicina quizá presente el fenómeno de Raynaud, por un mecanismo desconocido.

#### SEGUNDOS CÁNCERES

El segundo cáncer en un paciente curado de un tumor primario constituye una causa importante de muerte y es necesario vigilar ulteriormente a los cancerosos tratados, con el propósito de detectar la aparición de cualquier neoplasia. La inducción del segundo cáncer depende de la interrelación compleja de diversos factores, como edad, género, exposiciones ambientales, susceptibilidad genética y la propia oncoterapia. En diversas situaciones, los mismos factores que culminaron en la aparición del cáncer primario agravan el riesgo de que surja un nuevo cáncer. Los individuos con cáncer pulmonar están expuestos a mayor riesgo de padecer neoplasias esofágicas, de cabeza y cuello y, viceversa, porque comparten factores de riesgo, como sería el abuso de bebidas alcohólicas y tabaco. Por esa razón, en esos pacientes aumenta el peligro de presentar un segundo cáncer primario de cabeza y cuello, de esófago o de pulmón. Las mujeres con cáncer de mama están expuestas a mayor peligro de generar la neoplasia en la mama contraria. Los sujetos con linfoma de Hodgkin están en riesgo de manifestar linfomas no-Hodgkin. Ejemplos específicos de nuevos tipos de cáncer con base genética son los síndromes de Li-Fraumeni, Lynch, Cowden y Gardner. La propia oncoterapia al parecer no es la que causa el riesgo del segundo cáncer. La reparación deficiente de DNA incrementa en grado extraordinario la posibilidad de generar tumores por agentes que dañan el DNA, como ocurre en la ataxia-telangiectasia. Como dato importante, el riesgo de un segundo cáncer vinculado con el tratamiento, como mínimo, es aditivo y suele ser sinérgico con la acción de la quimioterapia combinada y la radioterapia; como consecuencia, en el caso de los tratamientos combinados es importante definir la necesidad de cada modalidad en el programa terapéutico. Todos los pacientes de ese grupo necesitan vigilancia especial o, en algunos casos, intervención quirúrgica profiláctica como parte del tratamiento y la vigilancia ulterior apropiada.

#### ANTINEOPLÁSICOS

La quimioterapia guarda un vínculo significativo con dos tipos de segundos cánceres letales: leucemia aguda y síndromes mielodisplásicos.

Se han descrito dos tipos de leucemia. En sujetos tratados con fármacos alquilantes, la leucemia mieloide aguda al parecer depende de los cromosomas 5 o 7. El riesgo permanente es de 1 a 5% y aumenta con la radioterapia y también con el envejecimiento. La incidencia de tales leucemias alcanza su punto máximo a los cuatro a seis años y el riesgo vuelve a las cifras basales a los 10 años. El otro tipo de leucemia mieloide aguda guarda relación con el uso de inhibidores de la topoisomerasa y depende de translocaciones del cromosoma 10q23, tiene una incidencia <1% y por lo regular aparece 1.5 a tres años después del tratamiento. Los dos tipos de leucemia aguda son resistentes al tratamiento y conllevan una tasa alta de mortalidad. La aparición de los síndromes mielodisplásicos aumenta después de la quimioterapia, en particular con la administración de un agente alquilante por largo tiempo y dichos síndromes suelen acompañarse de evolución leucémica con mal pronóstico.

#### RADIOTERAPIA

Los sujetos que reciben radiación muestran un riesgo mayor y permanente de generar un segundo cáncer, que es de 1 a 2% por año en el segundo decenio después del tratamiento, pero después de 25 años aumenta a un valor >25%. Las neoplasias en cuestión incluyen cánceres tiroideos y mamaros, sarcomas y los del SNC, que tienden a ser fuertemente malignos y conllevan un mal pronóstico. Un ejemplo del segundo cáncer inducido por radiación y que depende del órgano, la edad y el género es el de mama, en el cual el riesgo es pequeño con la aplicación de radiación antes de los 30 años de edad, pero aquél aumenta en promedio 20 veces en relación con la cifra basal en mujeres mayores de esa edad. La paciente de 25 años de edad que recibió radiación en "manto" por linfoma de Hodgkin, tiene un riesgo actuarial de 29% de presentar cáncer de mama a los 55 años de vida.

#### TRATAMIENTO HORMONAL

El tratamiento del cáncer de mama con tamoxifeno durante cinco años o más conlleva un riesgo de 1 a 2% de originar cáncer endometrial. Las visitas de vigilancia suelen ser eficaces para detectar los cánceres de ese tipo desde fase temprana. El riesgo de muerte por cáncer endometrial inducido por tamoxifeno es pequeño en comparación con el beneficio de dicho fármaco como tratamiento complementario después de intervención quirúrgica de cáncer de mama.

#### TRATAMIENTO INMUNODEPRESOR

Este tipo de tratamiento, como el que se usa en el alotrasplante de médula ósea, en particular con depleción de linfocitos T y con globulina antitimocítica u otros medios, agrava el peligro de que aparezca un trastorno linfoproliferativo de linfocitos B vinculado con el virus de Epstein-Barr. La incidencia 10 años después de la depleción mencionada es de 9 a 12%. La interrupción del tratamiento inmunodepresor, de ser posible, casi siempre permite la regresión completa de la enfermedad.

#### RECOMENDACIONES PARA LA VIGILANCIA ULTERIOR

Es importante vigilar por tiempo indefinido a todo paciente que tuvo cáncer, situación que más a menudo corresponde a los oncólogos, pero los cambios demográficos sugieren que deben recibir preparación los médicos familiares o de atención primaria, para vigilar a los cancerosos tratados y que están en fase de remisión. Los enfermos de ese tipo deben ser instruidos y orientados para detectar signos y síntomas de recurrencia y los posibles efectos secundarios propios del tratamiento. El dolor localizado o una anomalía palpable en un campo radiado deben ser razón suficiente para una valoración radiográfica inmediata. Los métodos de detección, en caso de contar con ellos y ser validados, se utilizan de forma sistemática y constante; por ejemplo, la mamografía y el frotis de Papanicolaou, en particular en personas que reciben radiación de órganos específicos. En un lapso que no exceda de 10 años de haber aplicado la radioterapia de mama, se comienza la práctica anual de mamografía. Las personas en quienes la radiación abarcó tejido tiroideo deben ser sometidas a pruebas tiroideas regulares y medición de TSH. En pacientes que recibieron agentes alquilantes o inhibidores de la topoisomerasa, se practica una biometría hemática completa cada seis a

**CUADRO 102-2 Efectos a largo plazo del tratamiento del cáncer según el tipo de tumor**

Tipo de cáncer	Efectos tardíos
<b>Cánceres en niños</b>	La mayoría de ellos tiene, como mínimo, un efecto tardío; en 30%, surgen problemas moderados a graves Aparato cardiovascular: radiación, antraciclinas Pulmones: radiación Anomalías óseas: radiación Trastornos psicológicos, cognitivos y sexuales Segundo cáncer como causa importante de muerte
Linfoma de Hodgkin	Disfunción tiroidea, radiación Arteriopatía coronaria prematura: radiación Disfunción gonadal: quimioterapia Septicemia después de esplenectomía Mielodisplasia Leucemia mieloide aguda Linfomas no-Hodgkin Cáncer de mama, de pulmón y melanoma Problemas de fatiga, neurológicos y sexuales Neuropatía periférica
Linfoma no-Hodgkin	Mielodisplasia Leucemia aguda Cáncer de vejiga urinaria Neuropatía periférica
Leucemia aguda	Segundo cáncer: hematológico o tumores sólidos Disfunción neuropsiquiátrica Crecimiento subnormal Anomalías tiroideas Infecundidad
Trasplante de células madre de médula ósea	Infecundidad Enfermedad de injerto contra hospedador (alo-trasplante) Disfunción psicosocial
Cáncer de cabeza y cuello	Deficiencia de la dentición, boca seca, nutrición inadecuada: radiación
Cáncer de mama	Tamoxifeno: cáncer de endometrio, coágulos sanguíneos Inhibidores de la aromatasa: osteoporosis, artritis Miocardiopatía: antraciclina ± radiación, trastuzumab Leucemia aguda Síntomas de deficiencia hormonal: bochornos, sequedad vaginal, dispareunia Disfunción psicosocial “Encefalopatía de la quimioterapia”
Cáncer testicular	Fenómeno de Raynaud Disfunción renal Disfunción pulmonar Eyaculación retrógrada: intervención quirúrgica Disfunción sexual en 15% de los pacientes
Cáncer de colon	El principal peligro es la aparición de un segundo cáncer en ese órgano Calidad de vida alta en los sobrevivientes
Cáncer de próstata	Impotencia Incontinencia urinaria (0-15%) Prostatitis crónica y cistitis: radiación

12 meses; asimismo, habrá que valorar citopenias, presencia de células anormales en extensiones periféricas o macrocitosis mediante la práctica de biopsia y aspiración de médula ósea y, si se consideran apropiados, estudios citogenéticos, citometría de flujo o hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH, *fluorescence in situ hybridization*).

Un dato que se identifica cada vez más es la supervivencia después de cáncer, porque la población vive más tiempo y se amplía. En Estados Unidos, el *Institute of Medicine* y el *National Research Council* de la *National Academy of Sciences* ha publicado la monografía llamada *From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition*. Allí se propone planear esquemas para que los clínicos aprendan con todo detalle a atender a los sobrevivientes del cáncer, en relación con los tratamientos previos, las complicaciones de éstos, los signos y los síntomas de efectos tardíos y las técnicas recomendadas de detección sistemática y vigilancia. En el **cuadro 102-2**, se describen los efectos del tratamiento a largo plazo, con base en el tipo de cáncer.

**PANORAMA**

Sin duda, los problemas en el futuro incluyen combinar quimioterapia, agentes bioespecíficos, tratamientos biológicos, radiación e intervención quirúrgica para generar mejores resultados y con menor toxicidad, incluidos los efectos tardíos de la oncoterapia. Lo anterior se plantea sin problemas, pero su realización no es tan fácil. A medida que el tratamiento se torna más eficaz en nuevas poblaciones de pacientes (p. ej., con cánceres de ovario, vejiga, ano y laringe), cabe esperar la identificación de nuevas poblaciones expuestas al peligro de mostrar efectos tardíos. Es importante vigilar con gran cuidado a dichas poblaciones para así identificar y tratar los efectos. Los sobrevivientes de cáncer constituyen un recurso poco utilizado en estudios profilácticos. Quienes viven después de haber tenido cáncer en la infancia en particular, muestran múltiples deficiencias crónicas de la salud. La incidencia de esas consecuencias terapéuticas tardías al parecer no sigue una evolución estable con el envejecimiento, lo cual destaca la necesidad impostergable de aplicar vigilancia minuciosa y tratamientos que generen menos consecuencias tardías.

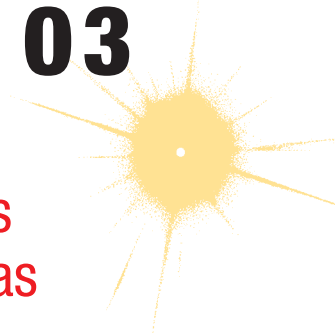
**LECTURAS ADICIONALES**

- AHLES T et al: Neuropsychiatric impact of standard-dose chemotherapy in long-term survivors of breast cancer and lymphoma. *J Clin Oncol* 20:485, 2002
- BOOKMAN MA et al: Late complications of curative treatment in Hodgkin's disease. *JAMA* 260:680, 1988
- BROWN LM et al: Risk of second non-hematologic malignancies among 376,825 breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 106:439, 2007
- HEWITT M et al (eds): *From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition*. Committee on Cancer Survivorship: Improving Care and Quality of Life. Washington, DC, National Academies Press, 2006
- LILES A et al: Monitoring pulmonary complications in long-term childhood cancer survivors for the primary care physician. *Cleve Clin J Med* 75:531, 2008
- : Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA* 270:1949, 1993
- MURPHY BA: Advances in quality of life and symptom management for head and neck cancer patients. *Curr Opin Oncol* 21:242, 2009
- NG AK et al: Secondary malignancies across the age spectrum. *Semin Radiat Oncol* 20:67, 2010
- STUBBLEFIELD MD, O'DELL MW (eds): *Cancer Rehabilitation: Principles and Practice*. New York, Demos Medical, 2009
- TRAVIS LB et al: Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 97:1428, 2005

## CAPÍTULO 103

Ferropenia  
y otras anemias  
hipoproliferativas

John W. Adamson



Las anemias que se asocian con eritrocitos normocíticos y normocrómicos y una respuesta de reticulocitos muy baja (índice reticulocítico <2.0 a 2.5) son las llamadas *anemias hipoproliferativas*. Esta categoría comprende la ferropenia temprana (antes de que se produzcan eritrocitos hipocrómicos microcíticos), la inflamación aguda y crónica (que comprende muchos tumores malignos), la insuficiencia renal, los estados hipometabólicos como la malnutrición proteínica y las deficiencias endocrinas y las anemias por lesión medular. **Las enfermedades por lesión de la médula ósea se tratan en el capítulo 107.**

Las anemias hipoproliferativas son las más frecuentes y de ellas, la más común es la anemia vinculada a inflamación aguda y crónica. Esta anemia, como la ferropenia, guarda relación en parte con un metabolismo anómalo del hierro. Las anemias que acompañan a la insuficiencia renal, la inflamación, el cáncer y los estados hipometabólicos se caracterizan por una respuesta anormal de la eritropoyetina a la anemia.

## METABOLISMO DEL HIERRO

El hierro es un elemento crucial en la función de todas las células, aunque las necesidades de cada tejido varían durante el desarrollo. Al mismo tiempo, el organismo tiene que defenderse a sí mismo del hierro libre que es muy tóxico, ya que participa en reacciones químicas que generan radicales libres como el  $O_2$  o el  $OH^-$ . En consecuencia, se han desarrollado refinados mecanismos para hacer que el hierro esté disponible para las funciones fisiológicas y manipulando al mismo tiempo este elemento de forma que se evite su toxicidad.

La principal función del hierro en los mamíferos es el transporte de  $O_2$  como parte de la hemoglobina. El  $O_2$  también se une a la mioglobina en el músculo. El hierro es, asimismo, un elemento esencial de las enzimas que contienen hierro, entre las cuales se encuentra el sistema de los citocromos mitocondriales. El **cuadro 103-1** muestra la distribución del hierro en el organismo. Sin él, las células pierden su capacidad de transporte electrónico y su metabolismo energético; en las células eritroides está perturbada la síntesis de hemoglobina, con las consecuencias de anemia y disminución del aporte de  $O_2$  a los tejidos.

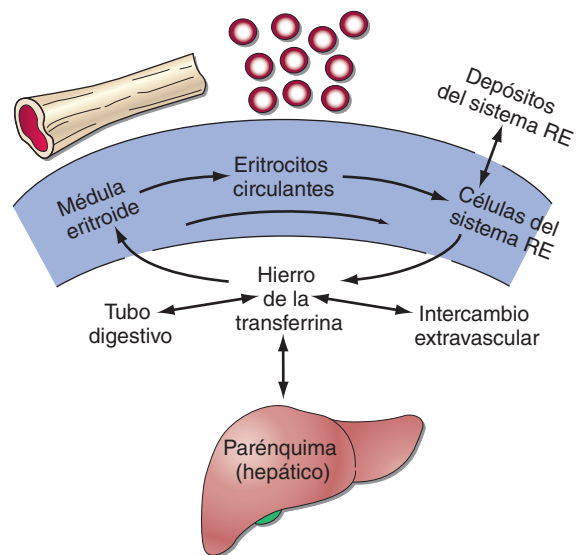
CUADRO 103-1 Distribución del hierro corporal

	Cantidad de hierro, mg	
	Varón adulto (80 kg)	Mujer adulta (60 kg)
Hemoglobina	2 500	1 700
Mioglobina/enzimas	500	300
Hierro de la transferrina	3	3
Depósitos de hierro	600–1 000	0–300

## CICLO DEL HIERRO EN LOS SERES HUMANOS

En la **figura 103-1** se esbozan las principales vías de intercambio interno del hierro en los seres humanos. Este metal, absorbido del alimento o liberado desde los depósitos, circula en el plasma unido a la *transferrina*, la proteína transportadora de hierro. La transferrina es una glucoproteína bilobulada con dos lugares de unión para el hierro. La transferrina que transporta el hierro se presenta en dos formas: *monoférrica* (un átomo de hierro) y *diférrica* (dos átomos de hierro). El recambio (tiempo de semieliminación) del hierro ligado a la transferrina es muy rápido, por lo común de 60 a 90 min. Dado que la inmensa mayoría del hierro que transporta la transferrina se entrega a la médula eritroide, lo que más afecta el tiempo de depuración del hierro unido a la transferrina de la circulación son las concentraciones plasmáticas de hierro y la actividad de la médula eritroide. Cuando la eritropoyesis está muy estimulada se incrementa el conjunto de células eritroides que necesitan hierro y disminuye el tiempo de depuración del hierro de la circulación. El tiempo de semieliminación del hierro en presencia de ferropenia es muy breve, de 10 a 15 min. Con la supresión de la médula eritroide la concentración plasmática de hierro suele aumentar, y el tiempo de semieliminación se prolonga hasta varias horas. En condiciones normales, el hierro unido a la transferrina cambia más de seis a ocho veces por día. Con una concentración plasmática de hierro normal, de 80 a 100  $\mu g/100$  ml, la cantidad de hierro que pasa por las reservas de transferrina es de 20 a 24 mg/día.

El complejo hierro-transferrina circula en el plasma hasta que la transferrina portadora de hierro interacciona con *receptores de transferrina* específicos situados en la superficie de las células eritroides de la médula. La transferrina diférrica tiene la máxima afinidad por los receptores de transferrina; la afinidad de la apotransferrina (transferrina que no transporta hierro) es muy baja. Aunque se encuentran receptores de transferrina sobre las células de muchos tejidos del cuerpo (y todas las células en algún momento de su desarrollo exhibirán receptores de



**Figura 103-1** Intercambio interno de hierro. En condiciones normales, cerca del 80% del hierro que pasa por las reservas de transferrina plasmática se recicla a partir de los eritrocitos destruidos. Se necesita una absorción de hierro de la alimentación de 1 mg/día en el varón y de 1.4 mg/día en la mujer, para mantener la homeostasia. Mientras la saturación de la transferrina se mantiene entre 20 y 60% y no aumenta la eritropoyesis, no es necesario utilizar los depósitos de hierro. Sin embargo, en caso de hemorragia, falta de hierro en la alimentación o absorción deficiente del mismo se pueden movilizar hasta 40 mg/día del hierro de los depósitos. RE, retículo endotelial.



transferrina) la célula que más receptores posee (300 000 a 400 000/célula) es el eritroblasto en desarrollo.

Producida la interacción de la transferrina portadora de hierro con su receptor, el complejo se interioriza a través de las fositas revestidas de clatrina y se transporta a un endosoma ácido, en cuyo interior, con pH bajo, se libera el hierro. Éste queda a disposición para la síntesis de hem, en tanto el complejo transferrina-receptor se recicla hacia la superficie de la célula, donde la inmensa mayoría de la transferrina se vuelve a liberar hacia la circulación y el receptor de transferrina se ancla de nuevo a la membrana celular. En este momento, puede pasar a la circulación un poco de la proteína del receptor de transferrina y se mide en la forma de proteína soluble del receptor de transferrina. En el interior de la célula eritroide, el hierro que excede la cantidad necesaria para la síntesis de hemoglobina se une a una proteína de almacenamiento, la *apoferritina*, para formar *ferritina*. Este mecanismo de intercambio de hierro también tiene lugar en otras células del cuerpo que expresan receptores de transferrina, sobre todo en las células parenquimatosas hepáticas, en las que el hierro se puede incorporar a las enzimas que contienen hem o almacenarse. El hierro incorporado a la hemoglobina entra después en la circulación cuando los nuevos eritrocitos se liberan de la médula ósea. Este hierro forma parte, entonces, de la masa eritrocítica y no vuelve a estar disponible para su reutilización hasta que muere el eritrocito.

En una persona normal, el promedio de vida del eritrocito es de 120 días. Por tanto, se recambia cada día entre 0.8 y 1% de los eritrocitos. Al final de su vida, el eritrocito es reconocido como envejecido por las células del *sistema reticuloendotelial* (RE), que lo fagocitan. Una vez en el interior de la célula del sistema RE, la hemoglobina del eritrocito ingerido se degrada, la globina y otras proteínas pasan a integrar las reservas de aminoácidos, y el hierro se devuelve a la superficie de la célula del RE, donde se presenta a la transferrina circulante. Es este reciclado eficaz y de gran conservación del hierro procedente de los eritrocitos viejos el que mantiene el equilibrio de la eritropoyesis (e incluso la eritropoyesis un poco acelerada).

Como cada mililitro de sangre contiene 1 mg de hierro elemental, la cantidad necesaria para sustituir los eritrocitos perdidos por envejecimiento asciende a 20 mg/día (con una masa eritrocítica de 2 L en el adulto). Cualquier cantidad de hierro adicional necesaria para la producción de eritrocitos procede de la dieta. En condiciones normales, un varón adulto debe absorber por lo menos 1 mg de hierro elemental diario para satisfacer sus necesidades, mientras las mujeres en edad de procreación necesitan 1.4 mg/día. Sin embargo, para lograr una respuesta proliferativa eritroide máxima a la anemia es preciso disponer de hierro adicional. Cuando la eritropoyesis está muy estimulada, las demandas de hierro pueden llegar a aumentar de seis a ocho veces. Con las anemias hemolíticas extravasculares aumenta la tasa de destrucción de los eritrocitos, pero el hierro recuperado de ellos se reutiliza de forma eficaz para la síntesis de hemoglobina. Por lo contrario, cuando hay anemia por hemorragia, la producción de eritrocitos está limitada por la cantidad de hierro que puede movilizarse de los depósitos. Lo habitual es que la tasa de movilización en estas circunstancias no mantenga una producción de eritrocitos mayor de 2.5 veces la normal. Si el aporte de hierro a la médula estimulada es inferior al óptimo, se reduce la respuesta proliferativa medular y se trastorna la síntesis normal de hemoglobina. El resultado es una médula hipoproliferativa acompañada de anemia microcítica e hipocrómica.

Si bien la hemorragia o la hemólisis genera una demanda de hierro que se debe suministrar a la médula ósea, otras situaciones, como la inflamación, interfieren en la liberación del hierro de los depósitos y pueden provocar un rápido descenso del hierro sérico (véase más adelante en este capítulo).

## ■ BALANCE DEL HIERRO NUTRICIONAL

El balance de hierro del organismo está muy bien controlado y diseñado para conservar el hierro con vistas a su reutilización. No hay una vía excretora del hierro y los únicos mecanismos de pérdida de hierro del cuerpo son la pérdida sanguínea (hemorragia de tubo digestivo, menstruación u otras formas de hemorragia) y la descamación de las células epidérmicas de la piel, el intestino y el aparato genitourinario. En condiciones normales, la única vía por la que accede hierro al organismo es la absorción a partir de los alimentos o del hierro medicinal tomado por vía oral. El hierro puede entrar también en el organismo por transfusio-

nes de eritrocitos o inyecciones de complejos de hierro. El margen entre el hierro disponible para la absorción y las necesidades de hierro de los lactantes en crecimiento y las mujeres es estrecho; ello explica la alta prevalencia de ferropenia en el mundo, que en la actualidad se estima en 500 millones de personas.

La cantidad de hierro que debe recibir el organismo procedente de los alimentos para reponer las pérdidas es de cerca del 10% del contenido de dicho mineral en el cuerpo por año en varones y 15% en mujeres en edad de procreación. El contenido de hierro alimentario se encuentra muy relacionado con el aporte calórico total (alrededor de 6 mg de hierro elemental por cada 1 000 calorías). La biodisponibilidad del hierro varía según la naturaleza del alimento y es el hierro en forma de hem (p. ej., de la carne roja) el que se absorbe con mayor facilidad. En Estados Unidos la ingestión media de hierro en un varón adulto es de 15 mg/día, con una absorción de 6%; en la mujer promedio, la ingestión diaria es de 11 mg/día, con 12% de absorción. Una persona con ferropenia puede aumentar la absorción de hierro hasta 20% del hierro presente en una dieta que contenga carne, pero con una dieta vegetariana sólo podría incrementarlo en 5 a 10%. El resultado es que casi 33% de la población femenina de Estados Unidos carece prácticamente de reservas de hierro. Los vegetarianos tienen una desventaja adicional porque algunos alimentos que contienen fitatos y fosfatos reducen en cerca del 50% la absorción de hierro. Cuando se administran sales de hierro ionizables junto con los alimentos, se reduce la cantidad de hierro absorbido. Cuando se compara el porcentaje de hierro absorbido de cada alimento con el porcentaje de una cantidad equivalente de sal ferrosa, el hierro de las verduras tiene una disponibilidad de la vigésima parte, el de los huevos de una octava parte, el del hígado de la mitad y el hierro del hem entre la mitad y dos terceras partes.

Los lactantes, los niños y los adolescentes pueden ser incapaces de mantener un balance de hierro normal por las demandas del crecimiento y el menor aporte alimentario. Durante los dos últimos trimestres del embarazo las necesidades diarias de hierro aumentan a 5 o 6 mg. Esta es la razón por la cual en los países desarrollados se prescriben complementos de hierro a las embarazadas de manera casi general.

La absorción de hierro se produce en gran medida en el intestino delgado proximal y es un proceso que se regula con sumo cuidado. Para su absorción, el hierro debe ser captado por las células de la luz intestinal. Este proceso se facilita por el contenido ácido del estómago, que mantiene el hierro en solución. En el borde en cepillo de la célula absorptiva, el hierro férrico se convierte en la forma ferrosa por una ferrireductasa. El transporte a través de la membrana lo realiza el transportador de metales divalentes 1 (*divalent metal transporter*, DMT-1), conocido también como proteína 2 de los macrófagos asociada a la resistencia natural [*Nramp 2*] o DCT-1). El DMT-1 es un transportador general de cationes. Dentro de la célula intestinal el hierro puede almacenarse en forma de ferritina o ser transportado a través de la célula para ser liberado en la superficie basolateral a la transferrina plasmática, a través del exportador de hierro presente en la membrana, ferroporina. La función de esta última es regulada por mecanismos negativos por la hepcidina, que es la principal hormona reguladora de hierro. En el proceso de liberación el hierro interactúa con otra ferroxidasa, la hefestina que lo oxida hasta la forma férrica para unirse a la transferrina. La hefestina es semejante a la ceruloplasmina, que es la proteína transportadora de cobre.

La absorción de hierro recibe la influencia de diversas situaciones fisiológicas. Por ejemplo, la hiperplasia eritroide estimula la absorción del mineral incluso si las reservas del mismo son normales o mayores y los niveles de hepcidina no alcanzan los niveles apropiados. Se desconoce el mecanismo molecular que explica dicha relación. Por eso, los individuos con anemias asociadas a eritropoyesis muy ineficaz, absorben cantidades excesivas del hierro de los alimentos. Con el paso del tiempo la situación anterior puede culminar en sobrecarga del mineral y daño hístico. En la ferropenia, los niveles de hepcidina son bajos y el hierro se absorbe con mayor eficacia de los alimentos. Sucede lo contrario en estados de sobrecarga secundaria de hierro. La persona normal puede reducir la absorción de hierro en situaciones de aporte excesivo o cuando recibe fármacos con hierro; sin embargo, a la vez que el porcentaje de hierro absorbido desciende, la cantidad absoluta se incrementa. Esto explica los cuadros de intoxicación aguda por hierro que se observan en ocasiones cuando los niños ingieren una gran cantidad de comprimidos de hierro. En estas circunstancias, la cantidad de hierro absorbido supe-

ra la capacidad de unión de la transferrina del plasma, lo que deja hierro libre que lesiona órganos cruciales como las células miocárdicas.

## ANEMIA FERROPÉNICA



La deficiencia de hierro (ferropenia) es una de las formas más prevalentes de malnutrición. En forma global, la mitad de los casos de anemia se atribuye a la deficiencia de hierro y ocasionan cerca de 841 000 fallecimientos cada año a nivel mundial. África y partes de Asia contribuyen con 71% de la mortalidad global. Estados Unidos aporta sólo 1.4% a tal cifra y a la letalidad vinculada con la ferropenia.

### ETAPAS DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO

La evolución hasta llegar a ella se divide en tres fases (fig. 103-2). La primera es de *balance negativo de hierro* en el cual las necesidades (o pérdidas) del mineral rebasan la capacidad del organismo para absorber hierro de los alimentos. La primera etapa es consecuencia de diversos mecanismos fisiológicos que incluyen hemorragia, embarazo (en el cual la necesidad de hierro para producir eritrocitos fetales rebasa la capacidad de la madre para suministrarlo), los lapsos de crecimiento rápido repentino de la adolescencia o la ingestión insuficiente de hierro en los alimentos. La pérdida hemática mayor de 10 a 20 ml de eritrocitos al día excede la cantidad de hierro que absorbe el intestino en una dieta normal. En este caso, la ferropenia debe ser compensada por la movilización de hierro desde sitios del retículo endoplásmico en que está almacenado. En ese lapso disminuyen las reservas del mineral, lo cual se refleja en el nivel de ferritina sérica o en la aparición de hierro "teñible" en extendidos de médula ósea obtenida por aspiración. Mientras existan depósitos de hierro y puedan movilizarse, el hierro sérico, la capacidad total de fijación de hierro (TIBC, *total iron binding capacity*) y la concentración de protoporfirina eritrocítica se mantienen dentro de los límites establecidos. En esta etapa, la morfología y los índices eritrocíticos son normales.

Cuando se agotan los depósitos de hierro, el hierro sérico empieza a descender. La TIBC aumenta de manera gradual, al igual que las con-

centraciones de protoporfirina eritrocítica. Por definición, no existen depósitos de hierro cuando la concentración sérica de ferritina es <15 µg/L. Mientras el hierro sérico permanezca dentro de los límites normales, la síntesis de hemoglobina no se afectará, a pesar de la reducción de los depósitos de hierro. Una vez que la saturación de la transferrina desciende a 15 a 20%, se altera la síntesis de hemoglobina. Se trata de un periodo de *eritropoyesis ferropénica*. El examen cuidadoso del frotis de sangre periférica revela que aparecen por primera vez células microcíticas y, si la tecnología del laboratorio lo permite, se observan en la circulación reticulocitos hipocrómicos. La hemoglobina y el hematocrito empiezan a disminuir en forma gradual, lo que refleja la *anemia ferropénica*. En este momento la saturación de la transferrina es de 10 a 15 por ciento.

Cuando la anemia es moderada (hemoglobina 10 a 13 g/100 ml), la médula ósea permanece hipoproliferativa. Si la anemia es más intensa (hemoglobina 7 a 8 g/100 ml), la hipocromía y la microcitosis se hacen más acentuadas, aparecen en el frotis sanguíneo eritrocitos en forma anormal, de puro o de lápiz (poiquilocitos) y dianocitos, y la médula eritroide es cada vez más ineficaz. En consecuencia, con una anemia ferropénica grave prolongada, en lugar de hipoproliferación en la médula ósea se observa hiperplasia eritroide.

### CAUSAS DE LA FERROPENIA

Las situaciones que aumentan la demanda de hierro, incrementan su pérdida o disminuyen su ingestión, absorción o utilización pueden producir ferropenia (cuadro 103-2).

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA FERROPENIA

Ciertas situaciones clínicas aumentan la probabilidad de ferropenia. El embarazo, la adolescencia, los periodos de crecimiento rápido y los antecedentes de hemorragia intermitente de cualquier tipo deben alertar al médico respecto de una posible ferropenia. Una regla fundamental es que la aparición de ferropenia en un varón adulto indica una hemorragia de tubo digestivo mientras no se demuestre lo contrario. Los signos relacionados con la ferropenia dependen de la gravedad y la cronicidad de la anemia, aparte de los signos habituales de la anemia (fatiga, palidez, disminución de la capacidad de ejercicio). La *queilosis* (fisuras en las comisuras de los labios) y la *coiloniquia* (uñas en cuchara) son signos de ferropenia hística avanzada. El diagnóstico de la ferropenia se suele basar en los datos de laboratorio.

	Normal	Balance negativo de hierro	Eritropoyesis con déficit de hierro	Anemia ferropénica
Depósitos de hierro				
Hierro de los eritrocitos				
Hierro depositado en la médula ósea	1-3+	0-1+	0	0
Ferritina sérica (µg/L)	50-200	<20	<15	<15
TIBC (µg/100 ml)	300-360	>360	>380	>400
SI (µg/100 ml)	50-150	NL	<50	<30
Saturación (%)	30-50	NL	<20	<10
Sideroblastos en médula (%)	40-60	NL	<10	<10
Protoporfirina eritrocítica (µg/100 ml)	30-50	NL	>100	>200
Morfología de los eritrocitos	NL	NL	NL	Microcítico/hipocrómico

**Figura 103-2** Estudios de laboratorio en la evolución de la ferropenia. Las mediciones de los depósitos de hierro de la médula, la ferritina sérica y la capacidad total de fijación de hierro (TIBC) son sensibles al agotamiento temprano de los depósitos de hierro. La eritropoyesis ferropénica se detecta por otras anomalías del hierro sérico (SI, *serum iron*), del porcentaje de saturación de la transferrina, del patrón de los sideroblastos de la médula y de la concentración de protoporfirina eritrocítica. Los pacientes con anemia ferropénica presentan todas las mismas anomalías más una anemia microcítica e hipocrómica. (De Hillman y Finch, con autorización.)

### CUADRO 103-2 Causas de ferropenia

#### Aumento de la demanda de hierro

- Crecimiento rápido en la infancia o la adolescencia
- Embarazo
- Tratamiento con eritropoyetina

#### Aumento de las pérdidas de hierro

- Hemorragia crónica
- Menstruación
- Hemorragia aguda
- Donación de sangre
- Sangría como tratamiento de la policitemia verdadera

#### Disminución de la ingestión o la absorción del hierro

- Alimentación deficiente
- Malabsorción por patología (esprue, enfermedad de Crohn)
- Malabsorción por cirugía (posgastrectomía)
- Inflamación aguda o crónica

## ESTUDIOS DE LABORATORIO DEL HIERRO

### Hierro sérico y capacidad total de fijación de hierro

El hierro sérico (sideremia) representa la cantidad de hierro circulante unido a la transferrina. La TIBC es una medida indirecta de la transferrina circulante. Los límites normales del hierro sérico oscilan entre 50 y 150  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ; la TIBC normal es de 300 a 360  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ . La saturación de la transferrina, que en condiciones normales es de 25 a 50%, se obtiene mediante la siguiente fórmula: sideremia  $\times$  100  $\div$  TIBC. Los estados de ferropenia se vinculan con valores de saturación inferiores a 20%.

El hierro sérico sufre variaciones diurnas. Una saturación de la transferrina  $>50\%$  indica que se está suministrando a los tejidos no eritroides una cantidad desproporcionada del hierro unido a la transferrina. Si esta situación se prolonga puede producirse una sobrecarga de hierro en los tejidos.

### Ferritina sérica

El hierro libre es tóxico para las células, y el organismo ha establecido un elaborado conjunto de mecanismos de protección para ligar el hierro en diversos compartimientos hísticos. En el interior de las células, el hierro se almacena formando complejos con proteínas en forma de ferritina o hemosiderina. La apoferritina se une al hierro ferroso libre y lo almacena en estado férrico. A medida que se acumula ferritina en el seno de las células del sistema RE, se forman agregados de proteína en forma de hemosiderina. El hierro de la ferritina o de la hemosiderina puede extraerse para su liberación por las células RE, si bien la hemosiderina no está tan disponible. En condiciones de estado estable, las concentraciones séricas de ferritina guardan relación con los depósitos totales de hierro corporales; por tanto, la concentración sérica de ferritina es la prueba de laboratorio más cómoda para estimar los depósitos de hierro. El valor normal de la ferritina varía con la edad y el género de la persona (fig. 103-3). Los varones adultos tienen valores séricos de ferritina cercanos a 100  $\mu\text{g}/\text{L}$ , mientras que las concentraciones de las mujeres adultas son de cerca de 30  $\mu\text{g}/\text{L}$ . A medida que se agotan los depósitos de hierro, la ferritina sérica desciende a  $<15\ \mu\text{g}/\text{L}$ . Estas concentraciones son diagnósticas de ausencia de depósitos de hierro corporal.

### Evaluación de los depósitos de hierro de la médula ósea

Aunque también se pueden estimar los depósitos de hierro de la célula reticuloendotelial (RE) mediante la tinción de un aspirado o una biopsia de la médula ósea, la medición de la ferritina sérica ha sustituido en gran medida a los aspirados de médula ósea para evaluar los depósitos de hierro (cuadro 103-3). La concentración sérica de ferritina es un indicador más eficaz de la sobrecarga de hierro que la tinción de la médula ósea para el hierro. Sin embargo, aparte del hierro de los depó-

### CUADRO 103-3 Parámetros de los depósitos de hierro

Depósitos de hierro	Tinción del hierro medular (0-4+)	Ferritina sérica, $\mu\text{g}/\text{L}$
0	0	$<15$
1–300 mg	Indicios a 1+	15–30
300–800 mg	2+	30–60
800–1 000 mg	3+	60–150
1–2 g	4+	$>150$
Sobrecarga de hierro	—	$>500$ –1 000

sitos, la tinción de la médula ósea proporciona información sobre el suministro real de hierro a los eritroblastos en desarrollo. En condiciones normales, cuando el frotis de médula ósea se tiñe para detección de hierro, entre 20 y 40% de los eritroblastos en desarrollo, denominados *sideroblastos*, tendrá granos de ferritina visibles en su citoplasma. Esto significa que el hierro es más del necesario para la síntesis de hemoglobina. En los estados en los que está bloqueada la liberación del hierro de los depósitos, será detectable el hierro en el RE, pero los sideroblastos serán escasos o faltarán por completo. En los síndromes mielodisplásicos existe una disfunción mitocondrial y la acumulación de hierro en las mitocondrias se presenta en forma de collar en torno al núcleo del eritroblasto. Estas células se denominan *sideroblastos en anillo*.

### Concentración de protoporfirina eritrocítica

La protoporfirina es un intermediario en la vía de síntesis del hem. En situaciones en las que aumenta la síntesis del hem se acumula protoporfirina en el eritrocito, lo cual puede ser un reflejo de un suministro deficiente de hierro a los precursores eritroides para mantener la síntesis de hemoglobina. Los valores normales son  $<30\ \mu\text{g}/100\text{ ml}$  de eritrocitos. En la ferropenia se observan valores superiores a 100  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ . Las causas más frecuentes de aumento de la protoporfirina eritrocítica son la ferropenia absoluta o relativa y la intoxicación por plomo.

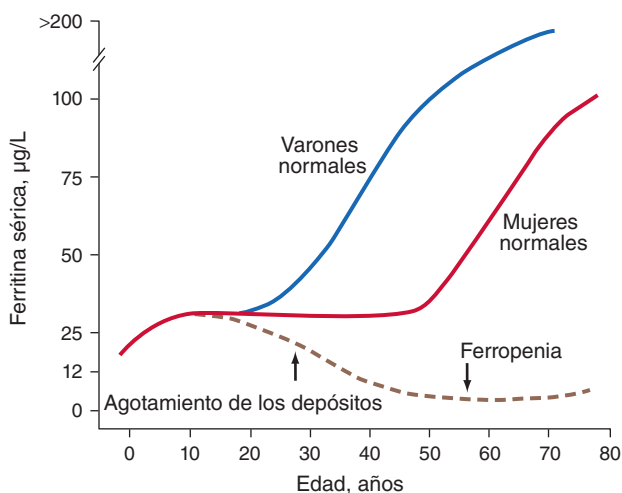
### Concentraciones séricas de la proteína receptora de la transferrina

Como las células eritroides son las que más receptores de transferrina poseen en su superficie de entre todas las células del organismo y dado que se libera la proteína receptora de la transferrina (TRP, *transferrin receptor protein*) de las células a la circulación, las concentraciones séricas de la TRP reflejan la masa eritroide medular total. Otra situación en la que se incrementan las concentraciones de TRP es la ferropenia absoluta. Los valores normales determinados mediante inmunoanálisis son de 4 a 9  $\mu\text{g}/\text{L}$ . Esta prueba de laboratorio se halla cada vez más disponible y, junto con la ferritina sérica, se usa para distinguir entre la deficiencia de hierro y la anemia de la inflamación crónica (véase más adelante).

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el diagnóstico diferencial de una anemia microcítica hipocrómica sólo es necesario considerar tres trastornos aparte de la ferropenia (cuadro 103-4). El primero son los defectos hereditarios de la síntesis de las cadenas de globina: las talasemias. Se diferencian con facilidad de la ferropenia por las concentraciones séricas de hierro, porque en las talasemias es característico que los valores de sideremia y saturación de transferrina sean por lo menos normales, si no altos. Además, la amplitud de la distribución del volumen eritrocítico (RDW, *red blood cell distribution width*) es pequeña en la talasemia y elevada en la ferropenia.

El segundo trastorno es la enfermedad inflamatoria crónica con un suministro deficiente de hierro a la médula eritroide. La diferenciación entre la verdadera anemia ferropénica y la anemia vinculada con los estados inflamatorios crónicos se encuentra entre los problemas diagnósticos más frecuentes a los que se enfrentan los médicos (véase más adelante en este capítulo). En general, la anemia de los trastornos crónicos es normocítica y normocrómica. Son los valores de hierro los que suelen esclarecer el diagnóstico diferencial, porque la ferritina es normal o alta y el porcentaje de saturación de transferrina y la TIBC suelen ser inferiores a lo normal.



**Figura 103-3** Concentraciones de ferritina sérica en función del género y la edad. El agotamiento de los depósitos de hierro y la ferropenia conllevan un descenso de la concentración sérica hasta menos de 20  $\mu\text{g}/\text{L}$ . (De Hillman et al, con autorización.)



**CUADRO 103-4** Diagnóstico de la anemia microcítica

Pruebas	Ferropenia	Inflamación	Talasemia	Anemia sideroblástica
Frotis	Micro/hipo	Normal micro/hipo	Micro/hipo con dianocitos	Variable
Sideremia	<30	<50	Normal a alta	Normal a alta
TIBC	>360	<300	Normal	Normal
Saturación (%)	<10	10–20	30–80	30–80
Ferritina (μg/L)	<15	30–200	50–300	50–300
Clase de hemoglobina	Normal	Normal	Anormal con talasemia β; puede ser normal con talasemia α	Normal

**Abreviatura:** TIBC, capacidad total de fijación de hierro.

Por último, los síndromes mielodisplásicos son el tercer trastorno. Algunos pacientes con mielodisplasia padecen una alteración de la síntesis de hemoglobina con disfunción mitocondrial que tiene como consecuencia una interferencia en la incorporación del hierro al hem. También en este caso los valores de hierro revelan la presencia de depósitos normales y un suministro más que suficiente a la médula, a pesar de la microcitosis y la hipocromía.

**TRATAMIENTO** Anemia ferropénica

La gravedad y la causa de la anemia ferropénica definirán la estrategia de tratamiento. Como ejemplo, los ancianos sintomáticos con ferropenia intensa e inestabilidad cardiovascular necesitarán transfusiones de eritrocitos. Las personas jóvenes con una anemia compensada pueden tratarse de forma más conservadora con sustitución de hierro. La cuestión más importante en este último caso es la identificación precisa de la causa de la ferropenia.

En la mayor parte de los casos de ferropenia (embarazadas, niños y adolescentes en crecimiento, pacientes con episodios infrecuentes de hemorragia y quienes tienen una ingestión alimentaria deficiente de hierro) bastará el tratamiento con hierro oral. En los pacientes con hemorragias de causa infrecuente o malabsorción son prioritarias las pruebas diagnósticas específicas y el tratamiento apropiado. Una vez realizado el diagnóstico de anemia ferropénica y de su causa, hay tres modalidades terapéuticas fundamentales.

**TRANSFUSIÓN DE ERITROCITOS** La transfusión de eritrocitos se reserva para las personas con anemia sintomática, inestabilidad cardiovascular, pérdida de sangre continua y excesiva, cualquiera que sea su origen, y aquéllos que necesitan una cirugía inmediata. El tratamiento de estos pacientes está menos relacionado con la ferropenia que con las consecuencias de la anemia grave. Las transfusiones no sólo corrigen la anemia de forma aguda, sino que los eritrocitos transfundidos proporcionan una fuente de hierro para su reutilización, asumiendo que no se pierden por una hemorragia continua. La transfusión estabiliza al paciente mientras se revisan las otras opciones.

**TRATAMIENTO CON HIERRO ORAL** En un paciente asintomático con anemia ferropénica establecida, suele ser suficiente el tratamiento con hierro por vía oral. Se cuenta con múltiples preparados, que van desde sales de hierro simples hasta compuestos complejos de hierro diseñados para su liberación sostenida a lo largo de todo el intestino delgado (**cuadro 103-5**). Aunque los diversos preparados contienen cantidades distintas de hierro, en general se absorben bien y son eficaces en el tratamiento. Algunos contienen otros compuestos orientados a favorecer la absorción del hierro, como el ácido cítrico. No está claro que los beneficios de estos compuestos justifiquen su costo. En el tratamiento de sustitución de hierro se acostumbra administrar hasta 300 mg de hierro elemental al día,

normalmente como tres o cuatro comprimidos de hierro (cada uno con un contenido de 50 a 65 mg de hierro elemental) administrados en el transcurso del día. Lo más conveniente es tomar los preparados de hierro con el estómago vacío, porque los alimentos pueden inhibir la absorción de hierro. Algunos pacientes con patología gástrica o cirugía gástrica previa necesitan un tratamiento especial con soluciones de hierro, porque la capacidad de retención del estómago puede estar reducida. La capacidad de retención es necesaria para disolver la cubierta del comprimido de hierro antes de la liberación de éste. Una dosis de 200 a 300 mg de hierro elemental por día debe dar lugar a la absorción de hasta 50 mg de hierro/día. Esto sostiene una producción de eritrocitos el doble o el triple de la normal en una persona cuya médula funciona bien y con un estímulo apropiado de eritropoyetina. Sin embargo, a medida que aumenta la concentración de hemoglobina decrece la estimulación por la eritropoyetina y disminuye la cantidad de hierro absorbida. El objetivo del tratamiento en las personas con una anemia ferropénica no es sólo resolver la anemia, sino también proporcionar depósitos de por lo menos 0.5 a 1 g de hierro. Para lograrlo será necesario mantener el tratamiento durante un periodo de seis a 12 meses después de la corrección de la anemia.

De las complicaciones del tratamiento con hierro administrado por vía oral las más frecuentes son las molestias digestivas, que se dan en 15 a 20% de los pacientes. En estos casos, es frecuente que el dolor abdominal, las náuseas, los vómitos o el estreñimiento provoquen el incumplimiento del tratamiento. Si bien puede ayudar en algo emplear dosis bajas de hierro o preparados de liberación sostenida, en cierto número de enfermos los efectos digestivos secundarios son un obstáculo importante para un tratamiento eficaz.

La respuesta al tratamiento con hierro varía según el estímulo de la eritropoyetina y la tasa de absorción. El recuento reticulocítico debe empezar a aumentar en cuatro a siete días posteriores al inicio del tratamiento y alcanza un máximo a la semana y media. La ausen-

**CUADRO 103-5** Preparados orales de hierro

Nombre genérico	Comprimido (contenido en hierro), mg	Jarabe (contenido en hierro), mg en 5 ml
Sulfato ferroso	325 (65)	300 (60)
	195 (39)	90 (18)
De liberación prolongada	525 (105)	
Fumarato ferroso	325 (107)	
	195 (64)	100 (33)
Gluconato ferroso	325 (39)	300 (35)
Hierro-polisacáridos	150 (150)	100 (100)
	50 (50)	

cia de respuesta puede deberse a una mala absorción, al incumplimiento terapéutico (frecuente) o a un diagnóstico confuso. Un método clínico útil para conocer la capacidad de absorción de hierro del enfermo es la llamada *prueba de tolerancia de hierro*. Se suministran al paciente (con el estómago vacío), dos comprimidos de hierro y se mide en forma seriada el hierro sérico en las 2 h siguientes. La absorción normal hará que el nivel de hierro sérico aumente a 100 µg/100 ml, como mínimo. Si persiste la ferropenia a pesar del tratamiento adecuado, será necesario cambiar a la administración parenteral del hierro.

**TRATAMIENTO PARENTERAL CON HIERRO** Se puede administrar hierro por vía intravenosa a aquellos pacientes incapaces de tolerar el hierro por vía oral, cuyas necesidades son relativamente agudas o que necesitan hierro en forma continua, en general por una hemorragia de tubo digestivo persistente. El uso de hierro por vía parenteral se ha incrementado mucho en los últimos años, porque se ha reconocido que la eritropoyetina recombinante induce una gran demanda de hierro, la cual a menudo no es posible satisfacer mediante la liberación fisiológica de hierro de origen reticuloendotelial. Ha sido motivo de preocupación la seguridad del hierro parenteral y en particular de hierro-dextrano. La tasa de reacciones adversas graves al hierro-dextrano intravenoso es de 0.7%. Por fortuna, en Estados Unidos se distribuyen ya nuevos complejos con hierro como el gluconato férrico sódico y el hierro sacarosa que tienen un índice mucho menor de efectos secundarios.

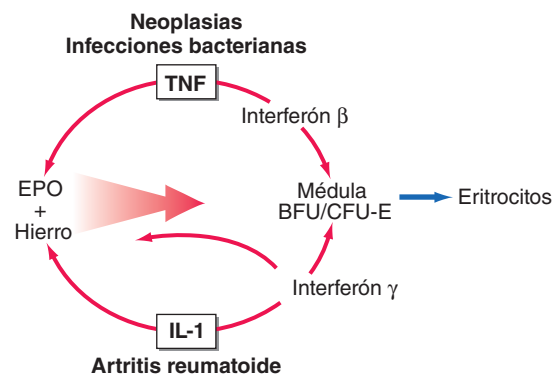
Hay dos maneras de emplear el hierro parenteral: una consiste en administrar la dosis total de hierro necesaria para corregir el déficit de hemoglobina y proporcionar al paciente depósitos de por lo menos 500 mg; la segunda es repetir dosis pequeñas de hierro parenteral a lo largo de un periodo prolongado. Esta última opción es frecuente en los centros de diálisis, en los que no es raro que se administren 100 mg de hierro elemental a la semana durante 10 semanas para aumentar la respuesta eritropoyética al tratamiento con eritropoyetina recombinante. La cantidad de hierro que necesita un determinado paciente se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{Peso corporal (kg)} \times 2.3 \times (15 - \text{hemoglobina del paciente, g/100 ml}) + 500 \text{ o } 1\,000 \text{ mg (para los depósitos).}$$

Al administrar por vía intravenosa el hierro-dextrano, uno de los aspectos que deben cuidarse es la aparición de reacciones anafilactoides; casi nunca surge esta última con los nuevos preparados. Los factores que se han relacionado con una reacción de tipo anafiláctico grave son los antecedentes de alergias múltiples o una reacción alérgica previa al dextrano (en el caso del hierro-dextrano). Varios días después de la infusión de una dosis alta de hierro aparecen los síntomas generalizados entre los que están artralgias, erupción cutánea y febrícula. Éstos pueden estar relacionados con la dosis, pero no impiden el uso posterior del hierro parenteral en el paciente. Hasta la fecha, los pacientes con sensibilidad al hierro-dextrano han podido tratarse sin peligro con gluconato de hierro. Si se va a administrar una dosis alta de hierro-dextrano (>100 mg), el preparado debe diluirse en glucosa al 5% en agua o solución salina a 0.9%. La solución de hierro se puede administrar en el transcurso de 60 a 90 min (en el caso de las dosis altas) o a una velocidad de infusión que resulte cómoda para la enfermera o el médico que la realiza. Aunque se recomienda una dosis de prueba (25 mg) de hierro parenteral, en realidad la infusión lenta de una dosis mayor de solución de hierro parenteral proporcionará el mismo tipo de señal de alarma temprana que una dosis de prueba independiente. Si al principio de la infusión de hierro aparecen dolor precordial, sibilancias, disminución de la presión arterial u otras manifestaciones generales, la infusión de hierro, sea con una solución de dosis alta o con una dosis de prueba, debe suspenderse de inmediato.

## OTRAS ANEMIAS HIPOPROLIFERATIVAS

Además de la anemia ferropénica ligera o moderada, las anemias hipoproliferativas se pueden dividir en cuatro categorías: 1) inflamación crónica; 2) nefropatía; 3) deficiencias endocrinas y nutricionales (estados



**Figura 103-4** Supresión de la eritropoyesis por parte de las citocinas inflamatorias. Por medio de la liberación del factor de necrosis tumoral (TNF) y del interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), las neoplasias y las infecciones bacterianas suprimen la producción de eritropoyetina (EPO), la liberación del hierro procedente de las reservas reticuloendoteliales y la proliferación de los eritoblastos [unidades formadoras de colonias eritroaceleradoras y unidades formadoras de colonias eritroides (*burst-forming units and erythroid colony-forming units*, BFU/CFU-E)]. Los mediadores en individuos con vasculitis y artritis reumatoide son interleucina 1 (IL-1) e IFN- $\gamma$ . Las flechas rojas indican los sitios donde se ejercen los efectos inhibitorios de la citocina inflamatoria.

hipometabólicos), y 4) lesión medular ([cap. 107](#)). Con la inflamación crónica, la nefropatía o el hipometabolismo, la producción de eritropoyetina endógena es deficiente para el grado de anemia observado. En el caso de la anemia de la inflamación crónica (anemia de los procesos crónicos), la médula eritroide responde además de forma deficiente a la estimulación, en parte a causa de defectos de la *reutilización del hierro*. Dada la falta de estimulación adecuada por la eritropoyetina, el examen del frotis de sangre periférica sólo mostrará algún reticulocito policromatófilo (de desplazamiento). En casos de ferropenia o de lesión de la médula ósea es frecuente observar elevaciones adecuadas de las concentraciones de eritropoyetina endógena, y en el frotis de sangre periférica aparecerán reticulocitos de desplazamiento.

## ■ ANEMIA DE LA INFLAMACIÓN O INFECCIÓN AGUDA Y CRÓNICA (ANEMIA DE LA INFLAMACIÓN)

La anemia de la inflamación (que comprende inflamación, infección, lesión hística y trastornos vinculados a la liberación de citocinas proinflamatorias [p. ej., cáncer]) es una de las formas más frecuentes de anemia que se encuentran en la clínica y probablemente la más importante en el diagnóstico diferencial de la ferropenia, porque muchas de las características de la anemia obedecen a un suministro deficiente de hierro a la médula, a pesar de la presencia de depósitos de hierro normales o aumentados. Esto se refleja en un hierro sérico bajo, una saturación de transferrina de 15 a 20% y una ferritina sérica normal o aumentada. Las concentraciones séricas de ferritina suelen ser la característica diferencial más importante entre la verdadera anemia ferropénica y la eritropoyesis ferropénica vinculada a la inflamación. Es frecuente que las concentraciones de ferritina se incrementen tres veces por encima de las basales en presencia de inflamación. Todos estos cambios se deben a los efectos de las citocinas inflamatorias y la hepcidina, la hormona esencial para la regulación del hierro, a distintos niveles de la eritropoyesis ([fig. 103-4](#)).

La interleucina 1 (IL-1) disminuye en forma directa la producción de eritropoyetina en respuesta a la anemia. La IL-1, mediante la liberación de interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) por células accesorias, suprime la respuesta de la médula eritroide a la eritropoyetina, un efecto que se puede vencer con la administración de más eritropoyetina *in vitro* e *in vivo*. Además, el factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*), al actuar por medio de la liberación de IFN- $\gamma$  por parte de células del estroma de médula ósea, suprime también la respuesta a la eritropoyetina. La hepcidina, elaborada por el hígado, aumenta en casos de inflamación y suprime la absorción de hierro y su liberación de los sitios de almacena-

miento. El resultado global es la anemia hipoproliferativa crónica con cambios clásicos en el metabolismo del hierro. La anemia se agrava todavía más por el acortamiento leve o moderado de la supervivencia de los eritrocitos.

En la inflamación crónica, es la enfermedad subyacente la que determina la gravedad y las características de la anemia. Por ejemplo, muchos enfermos de cáncer padecen también anemia, que suele ser normocítica y normocrómica. Por el contrario, los pacientes con artritis reumatoide activa de larga evolución o con infecciones crónicas, como la tuberculosis, tendrán una anemia microcítica e hipocrómica. En ambos casos la médula ósea es hipoproliferativa, pero las diferencias en los índices eritrocíticos son el reflejo de las existentes en la disponibilidad de hierro para la síntesis de hemoglobina. En ocasiones los trastornos que se vinculan con inflamación crónica conllevan también hemorragias crónicas. En estas circunstancias puede necesitarse una tinción para hierro del aspirado de la médula ósea a fin de excluir una ferropenia absoluta. Sin embargo, la administración de hierro en estos casos corregirá el componente de ferropenia de la anemia, sin modificar el componente inflamatorio.

La anemia vinculada a la inflamación o la infección aguda suele ser leve, pero con el tiempo se hace más pronunciada. La infección aguda produce un descenso de la concentración de hemoglobina de 2 o 3 g/100 ml en uno o dos días; esto suele estar relacionado en gran parte con la hemólisis de los eritrocitos próximos al final de su ciclo de vida natural. La fiebre y las citocinas liberadas ejercen una presión selectiva contra aquellas células que tienen más limitada su capacidad de mantener la membrana eritrocítica. En la mayoría de las personas esta anemia leve se tolera razonablemente bien, y si existen síntomas, se deben a la enfermedad subyacente. De forma ocasional, en los pacientes con cardiopatía preexistente, una anemia moderada (hemoglobina 10 a 11 g/100 ml) puede acompañarse de angina, intolerancia al ejercicio y disnea. En el **cuadro 103-6** se presenta el perfil eritropoyético que diferencia la anemia de la inflamación de las otras causas de anemias hipoproliferativas.

### ■ ANEMIA DE NEFROPATÍA CRÓNICA

La nefropatía crónica progresiva suele acompañarse de anemia hipoproliferativa moderada o pronunciada; el grado de anemia guarda relación con la fase de la nefropatía crónica. Los eritrocitos suelen ser normocíticos y normocrómicos. La concentración de reticulocitos es baja. La anemia se debe sobre todo a la incapacidad de producir cantidades suficientes de eritropoyetina y a un acortamiento de la supervivencia de los eritrocitos. En ciertas formas de insuficiencia renal aguda, la correlación entre la anemia y la función renal es más débil. Los pacientes con el síndrome hemolítico-urémico aumentan la eritropoyesis por reacción a la hemólisis, a pesar de una insuficiencia renal que hace necesaria la diálisis. La poliquistosis renal también tiene un grado menor de deficiencia de eritropoyetina en relación con el nivel de insuficiencia renal. Por el contrario, los diabéticos tienen un déficit de eritropoyetina más intenso con respecto al nivel de insuficiencia renal.

La valoración del hierro proporciona información que permite distinguir la anemia de la nefropatía crónica de otras formas de anemia hipoproliferativa (cuadro 103-6) y orientar el tratamiento. Los pacientes con anemia de origen renal suelen tener concentraciones séricas normales de hierro, TIBC y ferritina. Sin embargo, aquéllos sometidos a hemodiálisis crónica pueden presentar una ferropenia a causa de la pérdida de sangre por el procedimiento de diálisis. En estos pacientes es necesario sustituir el hierro para lograr una respuesta adecuada al tratamiento con eritropoyetina (véase más adelante en el presente capítulo).

### ■ ANEMIA EN LOS ESTADOS HIPOMETABÓLICOS

Los pacientes privados de comida, en especial de proteínas y quienes sufren diversos trastornos endocrinos que disminuyen el índice metabólico, pueden presentar una anemia hipoproliferativa ligera o moderada. La liberación de eritropoyetina por el riñón es sensible a las necesidades de O<sub>2</sub>, no sólo a la concentración de O<sub>2</sub>. Por tanto, en situaciones patológicas (como el hipotiroidismo y el ayuno) la producción de eritropoyetina se desencadena a niveles más bajos de presión de O<sub>2</sub>, donde la actividad metabólica y la demanda de O<sub>2</sub> disminuyen.

#### Deficiencias endocrinas

La diferencia de la concentración de hemoglobina entre los varones y las mujeres tiene relación con los efectos de los andrógenos y los estrógenos sobre la eritropoyesis. La testosterona y los esteroides anabolizantes aumentan la eritropoyesis; la castración y la administración de estrógenos a los varones disminuye la eritropoyesis. Los hipotiroideos y quienes sufren un déficit de hormonas hipofisarias pueden presentar también una anemia ligera. La patogenia puede complicarse por otras deficiencias nutricionales ya que la absorción de hierro y de ácido fólico también puede estar afectada por estos trastornos. La anemia suele revertirse con la corrección del déficit hormonal.

La anemia puede ser más grave en la enfermedad de Addison, según el nivel de la disfunción tiroidea y andrógena; sin embargo, la anemia llega a ser encubierta por la disminución del volumen plasmático. Una vez que se administra cortisol y se sustituye el volumen en estos pacientes, la concentración de hemoglobina puede disminuir con rapidez. La anemia moderada que aparece como complicación del hiperparatiroidismo suele deberse a una menor producción renal de eritropoyetina a causa de los efectos renales de la hipercalcemia o por un trastorno de la proliferación de los progenitores eritroides.

#### Malnutrición proteínica

La disminución del aporte de proteínas en los alimentos puede ocasionar una anemia hipoproliferativa leve o moderada; la prevalencia de esta forma de anemia llega a ser alta en los ancianos. Puede ser más grave en los pacientes en quienes la desnutrición es mayor. En el marasmo, en donde los pacientes tienen carencias tanto de proteínas como de

**CUADRO 103-6** Diagnóstico de las anemias hipoproliferativas

Pruebas	Ferropenia	Inflamación	Nefropatía	Estados hipometabólicos
Anemia	Leve a intensa	Leve	Leve a intensa	Leve
MCV (fl)	60-90	80-90	90	90
Morfología	Normo-microcítica	Normocítica	Normocítica	Normocítica
Sideremia	<30	<50	Normal	Normal
TIBC	>360	<300	Normal	Normal
Saturación (%)	<10	10-20	Normal	Normal
Ferritina sérica (µg/L)	<15	30-200	115-150	Normal
Depósitos de hierro	0	2-4+	1-4+	Normal

**Abreviaturas:** MCV, volumen corpuscular medio (*mean corpuscular volume*); TIBC, capacidad total de fijación de hierro.



calorías, la liberación de eritropoyetina se altera en proporción a la reducción del índice metabólico; sin embargo, el grado de anemia puede verse encubierto por la disminución del volumen y se hace evidente con la realimentación. Las carencias de otros nutrientes (hierro, folato) pueden también complicar el cuadro clínico, pero no ser evidentes en el momento del diagnóstico. Las variaciones de los índices eritrocíticos con la realimentación deben propiciar un estudio de la situación del hierro, el folato y la vitamina B<sub>12</sub>.

### Anemia en las hepatopatías

En los pacientes con hepatopatía crónica de casi cualquier origen puede aparecer una anemia hipoproliferativa leve. El frotis de sangre periférica puede mostrar equinocitos y estomatocitos por la acumulación de un exceso de colesterol en la membrana, a causa de la carencia de la lecitina colesterol aciltransferasa. La supervivencia de los eritrocitos se abrevia y la producción de eritropoyetina no basta para compensarla. En la hepatopatía alcohólica pueden complicar el tratamiento otras deficiencias nutricionales. La deficiencia de folato por un aporte insuficiente en la alimentación y la ferropenia por hemorragia y un consumo alimentario insuficiente pueden modificar los índices eritrocíticos.

## TRATAMIENTO Anemias hipoproliferativas

Muchos pacientes con anemias hipoproliferativas recuperan la concentración normal de hemoglobina cuando se trata de manera adecuada la enfermedad subyacente. En aquellos casos en los que no es posible hacerlo, como sucede en los pacientes con insuficiencia renal terminal, cáncer y enfermedades inflamatorias crónicas, es indispensable administrar tratamiento para la anemia sintomática. Las dos formas más importantes de tratamiento son las transfusiones y la eritropoyetina.

**TRANSFUSIONES** Los umbrales de transfusión se deben modificar con base en los síntomas del paciente. En general, los individuos sin enfermedades cardiovasculares o pulmonares graves pueden tolerar concentraciones de hemoglobina superiores a 8 g/100 ml y no necesitan intervención hasta que la hemoglobina disminuye por debajo de esa concentración. Algunos pacientes en situación fisiológica más delicada necesitan que se mantenga su concentración de hemoglobina por encima de 11 g/100 ml. Una unidad típica de concentrado de eritrocitos aumenta la concentración de hemoglobina 1 g/100 ml. Las transfusiones conllevan ciertos riesgos infecciosos ([cap. 113](#)) y las transfusiones crónicas pueden producir sobrecarga de hierro. Como dato importante, el empleo generoso de sangre se ha vinculado con aumento de la morbilidad y la mortalidad, en particular en unidades de cuidados intensivos. Por tal razón, si no se confirma hipoxia histórica, es preferible seguir una estrategia conservadora en el empleo de transfusiones eritrocíticas.

**ERITROPOYETINA (EPO)** La eritropoyetina tiene una utilidad particular en las anemias en donde las concentraciones de eritropoyetina

endógena son inadecuadamente bajas, como en la nefropatía crónica o la anemia de la inflamación crónica. Se debe estudiar el estado del hierro y completarlo, con el fin de lograr un efecto óptimo de la eritropoyetina. En los pacientes con nefropatía crónica la dosis habitual de EPO es de 50 a 150 U/kg tres veces a la semana por vía intravenosa (IV). Si las concentraciones de hierro son adecuadas se suelen alcanzar niveles de hemoglobina de 10 a 12 g/100 ml en cuatro a seis semanas; 90% de estos pacientes reacciona al tratamiento. Una vez que se ha logrado el objetivo de la hemoglobina se puede disminuir la dosis de eritropoyetina. La caída de la concentración de hemoglobina en el transcurso de un tratamiento con eritropoyetina suele indicar la presencia de una infección o del agotamiento del hierro. La toxicidad del aluminio y el hiperparatiroidismo pueden modificar también la respuesta a la eritropoyetina. Cuando existe una infección intercurrente es preferible interrumpir el tratamiento con eritropoyetina y corregir la anemia con transfusiones hasta que la infección esté tratada en forma adecuada. La dosis que se necesita para corregir la anemia en los pacientes con cáncer es mayor y llega a 300 U/kg de peso tres veces por semana, y con ella reacciona sólo 60% de los enfermos. Se ha demostrado que la administración de EPO ocasiona la progresión del tumor, por lo que es importante ponderar con sumo cuidado los riesgos y beneficios de la EPO en los individuos con anemia inducida por quimioterapia, y la hemoglobina debe mantenerse de modo que no se necesiten transfusiones.

Los preparados de EPO de acción prolongada disminuyen la frecuencia con que deben aplicarse inyecciones. La darbepoyetina  $\alpha$ , una EPO con modificación molecular y carbohidratos adicionales, muestra una semivida en la circulación tres a cuatro veces mayor que la EPO humana recombinada, lo que permite administrarla cada semana o cada 15 días.

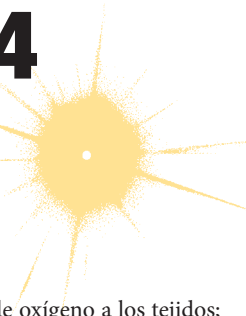
### LECTURAS ADICIONALES

- ANDREWS, NC. Forging a field: The golden age of iron biology. *Blood* 112:219, 2008
- BAILIE GR et al: Parenteral iron use in the management of anemia in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 35:1, 2000
- BRUGNARA C: Iron deficiency and erythropoiesis: New diagnostic approaches. *Clin Chem* 49:1573, 2003
- FERRUCCI L et al: Proinflammatory state, hepcidin, and anemia in older persons. *Blood* 115:3810, 2010
- GANZ T: Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of inflammation. *Blood* 102:783, 2003
- HILLMAN RS et al: *Hematology in Clinical Practice*, 5th ed, New York, McGraw-Hill, 2010
- STOLTZFUS RF: Iron deficiency: Global prevalence and consequences. *Food Nutr Bull* 24:S99, 2003
- THOMAS C et al: The diagnostic plot: A concept for identifying different states of iron deficiency and monitoring the response to epoetin therapy. *Med Oncol* 23:23, 2006

# CAPÍTULO 104

## Hemoglobinopatías

Edward J. Benz, Jr.



La hemoglobina es vital para el aporte normal de oxígeno a los tejidos; también está presente en los eritrocitos en concentraciones tan altas que pueden modificar la forma, la capacidad de deformarse y la viscosidad de éstos. Las hemoglobinopatías son trastornos que afectan la estructura, la función o la producción de hemoglobina. Suelen ser hereditarias y su gravedad va desde constituir un dato anormal en una prueba de laboratorio en una persona asintomática, hasta provocar la muerte fetal intrauterina. Las distintas formas en que se pueden presentar incluyen anemia hemolítica, eritrocitosis, cianosis o estigmas vasooclusivos.

### PROPIEDADES DE LAS HEMOGLOBINAS HUMANAS

#### ■ ESTRUCTURA DE LA HEMOGLOBINA

Durante la vida embrionaria, fetal y adulta se producen diferentes hemoglobinas (fig. 104-1). Cada una de ellas consta de un tetrámero de cadenas polipeptídicas de globina: un par de cadenas similares a  $\alpha$  de 141 aminoácidos de longitud y un par de cadenas similares a  $\beta$  de 146 aminoácidos. La principal hemoglobina del adulto, HbA, tiene la estructura  $\alpha_2\beta_2$ . La hemoglobina fetal HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ ) predomina durante la mayor parte del embarazo, y la HbA<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ) es una hemoglobina menor del adulto. No es necesario considerar aquí las hemoglobinas embrionarias.

Cada cadena de globina envuelve entre sus pliegues un solo anillo hem, que consiste en un anillo de protoporfirina IX que forma un complejo con un único átomo de hierro en estado ferroso ( $Fe^{2+}$ ). Cada fracción hem puede unir una única molécula de oxígeno, de modo que cada molécula de hemoglobina puede transportar hasta cuatro moléculas de oxígeno.

Las secuencias de aminoácidos de las diferentes globinas son muy semejantes entre sí. Cada una tiene una *estructura secundaria* muy helicoidal. Sus *estructuras terciarias* globulares motivan que las superficies externas tengan abundantes aminoácidos polares (hidrófilos) que facilitan la solubilidad y que el interior esté revestido de grupos no polares, que forman una “bolsa” hidrófoba en la que se inserta el hem. La *estructura tetramérica cuaternaria* de la hemoglobina contiene dos dímeros  $\alpha\beta$ . Múltiples interacciones estrechas (es decir, contactos  $\alpha_1\beta_1$ ) mantienen juntas las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$ . El tetrámero completo se conserva unido por interfases (es decir, contactos  $\alpha_1\beta_2$ ) entre la cadena similar a  $\alpha$  de un dímero y la cadena distinta de  $\alpha$ , del otro dímero.

El tetrámero de hemoglobina es muy soluble, pero las cadenas individuales de globina son insolubles. La globina sola (“sin pareja”) se preci-

pit y forma inclusiones (cuerpos de Heinz) que dañan a la célula. La síntesis normal de cadenas de globina está equilibrada, de forma tal que cada nueva cadena  $\alpha$  o diferente a  $\alpha$  sintetizada, encontrará una pareja a la que unirse para formar la hemoglobina.

Las propiedades principales que se alteran en las hemoglobinopatías son la solubilidad y la unión reversible del oxígeno. Ambas dependen sobre todo de los aminoácidos hidrófilos de la superficie, de los aminoácidos hidrófobos que revisten la bolsa de hem, de una histidina clave en la hélice F y de los aminoácidos que forman las superficies de contacto  $\alpha_1\beta_1$  y  $\alpha_1\beta_2$ . Las mutaciones en estas regiones estratégicas tienden a ser las que modifican la afinidad o solubilidad del oxígeno.

#### ■ FUNCIÓN DE LA HEMOGLOBINA

Para mantener el transporte de oxígeno, la hemoglobina se tiene que unir de forma eficaz al  $O_2$ , a la presión parcial de oxígeno ( $PO_2$ ) del alvéolo, retenerlo y liberarlo a los tejidos a la  $PO_2$  de los lechos capilares hísticos. La captación y liberación de oxígeno en un espectro relativamente estrecho de presiones de ese gas depende de una propiedad inherente de la disposición tetramérica de las subunidades de hem y de globina en el seno de la molécula de hemoglobina, que se denomina *cooperatividad* o *interacción hem-hem*.

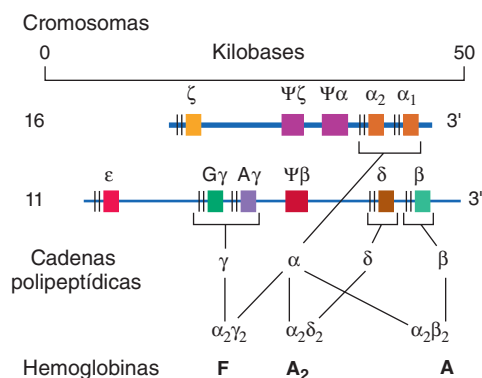
A presiones de oxígeno bajas, el tetrámero de hemoglobina está por completo desoxigenado (fig. 104-2). El oxígeno empieza a unirse con lentitud a medida que aumenta la presión de  $O_2$ . Sin embargo, apenas se une al tetrámero un poco del gas, tiene lugar un rápido enderezamiento de la pendiente de la curva. Por consiguiente, las moléculas de hemoglobina que han unido parte del oxígeno aumentan su afinidad por el mismo, y así incrementa su capacidad de combinarse con más gas. Esta curva de equilibrio del oxígeno en forma de S (sigmoide) (fig. 104-2), a lo largo de la cual se pueden producir grandes cargas y descargas de ese gas en un espectro estrecho de presiones, tiene más utilidad fisiológica que la curva hiperbólica de alta afinidad de los monómeros individuales.

La afinidad por el oxígeno es modulada por diversos factores. El efecto de Bohr es la capacidad de la hemoglobina para descargar más oxígeno a los tejidos a un pH bajo. Se debe a la acción estabilizadora de los protones sobre la desoxihemoglobina, la cual fija protones con más facilidad con la oxihemoglobina porque ésta es más débil (fig. 104-2). Por consiguiente, la hemoglobina tiene menos afinidad por el oxígeno a un pH bajo. La principal molécula pequeña que modifica la afinidad por el oxígeno en los seres humanos es el 2,3-bisfosfoglicerato (2,3-BPG, 2,3-bisphosphoglycerate, antes denominado 2,3-DPG), que reduce la afinidad por el oxígeno cuando se une a la hemoglobina. La HbA tiene una afinidad razonablemente alta por el 2,3-BPG. La hemoglobina se fija también en forma reversible al ácido nítrico; esta interacción modifica el tono vascular, pero su importancia clínica es aún motivo de controversia.

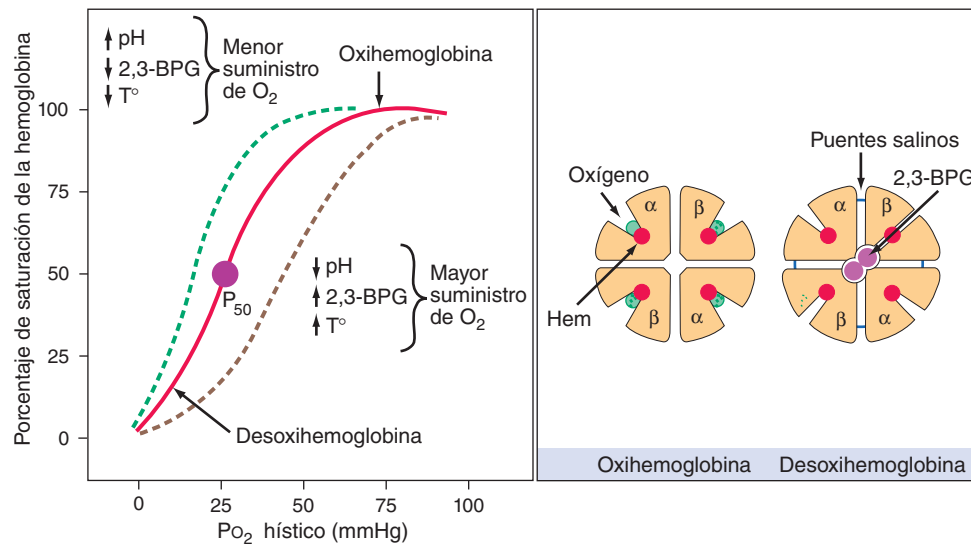
El transporte correcto de oxígeno depende de la estructura tetramérica de las proteínas, la disposición ordenada de los aminoácidos con carga y la interacción con protones o 2,3-BPG.

#### ■ BIOEMBRIOLOGÍA DE LAS HEMOGLOBINAS HUMANAS

Los eritrocitos aparecen unas seis semanas después de la concepción y contienen las hemoglobinas embrionarias Hb Portland ( $\zeta_2\gamma_2$ ), Hb Gower I ( $\zeta_2\varepsilon_2$ ) y Hb Gower II ( $\alpha_2\varepsilon_2$ ). Entre las semanas 10 y 11 predomina la hemoglobina fetal (HbF;  $\alpha_2\gamma_2$ ). El cambio a la síntesis casi exclusiva de hemoglobina de adulto (HbA;  $\alpha_2\beta_2$ ) se produce a las 38 semanas (fig. 104-1). Por lo tanto, los fetos y recién nacidos necesitan globina  $\alpha$  pero no globina  $\beta$  para una gestación normal. Uno de los avances principales en la comprensión de la transición de HbF a HbA es la posibilidad de demostrar que el factor de transcripción Bcl11a tiene una importancia fundamental en su regulación. Durante la vida posnatal se produce una pequeña cantidad de HbF. Unos cuantos clones de eritrocitos llamados *células F* son descendencia de un pequeño conjunto de precursores eritroides inmaduros (BFU-e) que conservan la capacidad para producir HbF. Las tensiones intensas a las que es sometida la serie eritroide, como las anemias hemolíticas pronunciadas, el trasplante de médula ósea o la quimioterapia contra el cáncer provocan el reclutamiento de más BFU-e potentes. Por eso, en algunos pacientes con drepanocitosis o talasemia la concentración de HbF tiende a aumentar. Es



**Figura 104-1 Genes de la globina.** Los genes tipo  $\alpha$  ( $\alpha$ ,  $\zeta$ ) están codificados en el cromosoma 16; los genes de tipo  $\beta$  ( $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\varepsilon$ ) están codificados en el cromosoma 11. Los genes  $\zeta$  y  $\varepsilon$  codifican globinas embrionarias.



**Figura 104-2** Curva de disociación oxígeno-hemoglobina. El tetramero hemoglobínico puede unir cuatro átomos de oxígeno en los puntos de las moléculas del hem en los que se encuentra el hierro. Cuando se une el oxígeno se liberan el 2,3-BPG y el  $\text{CO}_2$ . Los puentes salinos se rompen y cada molécula de globina cambia su conformación para facilitar la unión del oxígeno. La liberación del oxígeno a los tejidos es el proceso inverso: se forman puentes salinos y se unen el 2,3-BPG y el  $\text{CO}_2$ . La

probable que este fenómeno explique el potencial de la hidroxiurea para incrementar la HbF en los adultos. Asimismo, ciertos fármacos como el butirato y los inhibidores de la histona desacetilasa también activan en forma parcial los genes de la globina fetal después del nacimiento.

#### ASPECTOS GENÉTICOS Y BIOSÍNTESIS DE LA HEMOGLOBINA HUMANA

Las hemoglobinas humanas están codificadas en dos complejos de genes con un vínculo muy cercano; los genes de globina similar a  $\alpha$  están agrupados en el cromosoma 16, y los genes similares a  $\beta$  en el cromosoma 11 (fig. 104-1). El complejo similar a  $\alpha$  consiste en dos genes de globina  $\alpha$  y una sola copia del gen  $\zeta$ . El cúmulo distinto de  $\alpha$  consiste en un único gen  $\epsilon$ , los genes de globina fetal  $\gamma$  y  $A\gamma$ , y los genes adultos  $\delta$  y  $\beta$ .

Cada gen está flanqueado por importantes secuencias reguladoras. Inmediatamente en dirección 5' están los elementos promotores típicos necesarios para el ensamblado del complejo inductor de la transcripción. Las secuencias de la región colindante 5' de los genes  $\gamma$  y  $\beta$  parecen ser cruciales para la regulación correcta de estos genes en el desarrollo, mientras que los elementos que funcionan como facilitadores y silenciadores clásicos están situados en las regiones colindantes 3'. Los elementos de la región de control del locus (LCR, *locus control region*) localizados lejos en dirección 5' parecen controlar el nivel global de expresión de cada complejo. Estos elementos logran sus efectos reguladores porque interactúan con factores de transcripción transactivos. Algunos de estos factores están en todas partes (p. ej., Sp1 y YY1), mientras que otros están más o menos restringidos a las células eritroides o hematopoyéticas (p. ej., GATA-1, NFE-2 y EKLf). El LCR que controla el complejo del gen de globina  $\alpha$  es modulado por una proteína similar a SWI/SNF llamada *ATRX*; ésta, al parecer, influye en la remodelación de cromatina y en la metilación de DNA. El cuadro compuesto de talasemia  $\alpha$ , retraso mental y mielodisplasia observado en algunas familias parece depender de mutaciones en la vía controlada por *ATRX*. Esta vía metabólica también modula genes expresados de manera específica durante la eritropoyesis, como los que codifican la síntesis de las enzimas para la biosíntesis del hem. La diferenciación normal de los eritrocitos necesita la expresión coordinada de los genes de la globina con los genes que intervienen en el metabolismo del hem y del hierro. Los precursores del eritrocito contienen una proteína, la proteína estabilizadora de la hemoglobina  $\alpha$  (AHSP,  *$\alpha$ -hemoglobin stabilizing protein*), la cual intensifica el plegamiento y la solubilidad de la globina  $\alpha$ , que por lo demás se desnaturaliza con facilidad, lo que origina precipitados insolu-

desoxihemoglobina no liga bien el oxígeno hasta que el eritrocito recupera un pH más alto, ya que el pH es el modulador más importante de la afinidad por el  $\text{O}_2$  (efecto Bohr). Cuando en los tejidos se producen ácidos, la curva de disociación se desvía hacia la derecha, y se facilita así la cesión de oxígeno y la unión del  $\text{CO}_2$ . La alcalosis tiene el efecto opuesto y disminuye el suministro de oxígeno a los tejidos.

bles. Estos precipitados son importantes en los síndromes de talasemia y en determinados trastornos que cursan con hemoglobina inestable. La variación polimórfica en la cantidad o en la capacidad funcional de la AHSP explica en parte las variaciones clínicas observadas en los pacientes que heredan mutaciones idénticas de talasemia.

#### CLASIFICACIÓN DE LAS HEMOGLOBINOPATÍAS

Hay cinco clases principales de hemoglobinopatías (cuadro 104-1). Las *hemoglobinopatías estructurales* se producen cuando las mutaciones modifican la secuencia de aminoácidos de una cadena de globina y con ello alteran las propiedades fisiológicas de las variantes de hemoglobina y provocan las manifestaciones clínicas características. Las variantes de hemoglobina de mayor importancia clínica se polimerizan de forma anormal, como sucede en la drepanocitosis o muestran solubilidad o afinidad alterada por el oxígeno. Los *síndromes talasémicos* surgen a partir de mutaciones que disminuyen la producción o la traducción del mRNA de la globina, lo que lleva a una biosíntesis deficiente de la cadena de globina. Las alteraciones clínicas son atribuibles al suministro insuficiente de hemoglobina y al desequilibrio en la producción de las distintas cadenas, lo que origina la destrucción prematura de eritroblastos y eritrocitos. Las *variantes de hemoglobina talasémicas* combinan las características de la talasemia (p. ej., la biosíntesis anormal de globina) y de las hemoglobinopatías estructurales (p. ej., una secuencia de aminoácidos anormal). La *persistencia hereditaria de hemoglobina fetal* (HPFH, *hereditary persistence of fetal hemoglobin*) se caracteriza por la síntesis de grandes cantidades de hemoglobina fetal en la vida adulta. Las *hemoglobinopatías adquiridas* consisten en modificaciones de la molécula de hemoglobina por medio de toxinas (p. ej., metahemoglobinemia adquirida) y anomalías clonales en la síntesis de hemoglobina (es decir, concentración alta de HbF en preleucemia y talasemia  $\alpha$  en las enfermedades mieloproliferativas).

#### EPIDEMIOLOGÍA

Las hemoglobinopatías son muy frecuentes en las zonas geográficas en las que el paludismo es endémico. Se supone que este grupo de hemoglobinopatías refleja una ventaja selectiva de supervivencia para los eritrocitos anómalos, que al parecer ofrecen un entorno menos hospitalario para albergar a las fases intraeritrocíticas del ciclo vital del parásito. Los niños muy pequeños con talasemia  $\alpha$  son más susceptibles a la infección por *Plasmodium vivax*, un parásito no letal. Entonces, es posible que la talasemia favorezca una protección natural contra la infección por *P. falciparum*, de mortalidad mayor.



**CUADRO 104-1** Clasificación de las hemoglobinopatías

- I. Hemoglobinopatías estructurales: hemoglobinas con alteraciones de la secuencia de aminoácidos que causan alteraciones de la función o de las propiedades físicas o químicas
  - A. Polimerización anómala de la hemoglobina: HbS, drepanogénesis de la hemoglobina
  - B. Alteración de la afinidad por el oxígeno
    1. Alta afinidad: policitemia
    2. Baja afinidad: cianosis, pseudoanemia
  - C. Hemoglobinas que se oxidan con facilidad
    1. Hemoglobinas inestables: anemia hemolítica, ictericia
    2. Hemoglobinas M: metahemoglobinemia, cianosis
- II. Talasemias: biosíntesis deficiente de las cadenas de globina
  - A. Talasemias  $\alpha$
  - B. Talasemias  $\beta$
  - C. Talasemias  $\delta\beta$ ,  $\gamma\delta\beta$ ,  $\alpha\beta$
- III. Variantes de la hemoglobina talasémica: Hb con estructura anormal vinculada con la herencia de un fenotipo talasémico
  - A. HbE
  - B. Hb constant spring
  - C. Hb Lepore
- IV. Persistencia hereditaria de hemoglobina fetal, persistencia en adultos de concentraciones altas de HbF
- V. Hemoglobinopatías adquiridas
  - A. Metahemoglobina debida a exposición a tóxicos
  - B. Sulfohemoglobina debida a exposición a tóxicos
  - C. Carboxihemoglobina
  - D. HbH en eritroleucemia
  - E. HbF alta en estados de estrés eritroide y displasia de la médula ósea

Las talasemias son los trastornos genéticos más frecuentes en el mundo, y afectan a casi 200 millones de personas. Alrededor del 15% de los individuos de raza negra es portador asintomático de una talasemia  $\alpha$ ; el rasgo talasémico  $\alpha$  (menor) se detecta en 3% de los de raza negra y en 1 a 15% de los de ascendencia mediterránea. La incidencia de talasemia  $\beta$  es de 10 a 15% en las personas de origen mediterráneo y del sudeste asiático, y de 0.8% en los de raza negra. El número de casos graves de talasemia en Estados Unidos es de cerca de 1 000. La drepanocitosis es la hemoglobinopatía estructural más frecuente; su forma heterocigota afecta a cerca del 8% de los de raza negra y la forma homocigota a uno de cada 400. Entre 2 y 3% de los estadounidenses de raza negra es portador de un alelo de hemoglobina C.

**HERENCIA Y ONTOGENIA**

Las hemoglobinopatías son rasgos autosómicos codominantes, es decir, los heterocigotos compuestos que heredan un alelo mutante anormal diferente de cada progenitor presentan características combinadas. Por ejemplo, los pacientes que heredan drepanocitosis talasémica  $\beta$  presentan rasgos de talasemia  $\beta$  y de drepanocitosis. La cadena  $\alpha$  está presente en HbA, HbA<sub>2</sub> y HbF; por lo tanto, las mutaciones de la cadena  $\alpha$  ocasionan anomalías en las tres. Las hemoglobinopatías de la globina  $\alpha$  son sintomáticas en la vida uterina y después del nacimiento, porque es necesario el funcionamiento normal del gen de la globina  $\alpha$  durante toda la gestación y en la vida adulta. Por el contrario, los lactantes con hemoglobinopatías de la globina  $\beta$  tienden a estar asintomáticos hasta los tres a nueve meses de edad, cuando la HbA ha sustituido en forma amplia a la hemoglobina F. Por lo tanto, la prevención o reversión parcial de esta sustitución debe ser un tratamiento eficaz de las hemoglobinopatías de cadena  $\beta$ .

**DETECCIÓN Y DESCRIPCIÓN DE LAS HEMOGLOBINOPATÍAS. MÉTODOS GENERALES**

La electroforesis se utiliza de manera generalizada para analizar la hemoglobina. La electroforesis a un pH de 8.6 en membranas de acetato de celulosa es muy sencilla, económica y confiable como estudio inicial de detección. La electroforesis en gel agar a un pH de 6.1 con citrato como amortiguador se utiliza a menudo como método complementario porque cada técnica permite detectar distintas variedades. Algunas de las variedades más importantes no son detectables en la electroforesis. Estas hemoglobinas mutantes por lo general se pueden identificar con técnicas más especializadas como el enfoque isoeléctrico o la cromatografía líquida de alta presión (HPLC, *high pressure liquid chromatography*), que están sustituyendo con rapidez a la electroforesis como análisis inicial.

A menudo es conveniente obtener el perfil de la hemoglobina. En el rasgo de talasemia  $\beta$ , la HbA<sub>2</sub> a menudo se incrementa, pero en la ferropenia disminuye. La HbF se incrementa en la persistencia hereditaria de hemoglobina fetal, algunas talasemias  $\beta$  y durante ciertos periodos de tensión de la serie eritroide o displasia medular. También es necesario medir cada hemoglobina para clasificar el rasgo drepanocítico, los síndromes de talasemia drepanocítica o la enfermedad por células germinativas hematopoyéticas (HbSC) y para vigilar el avance de la exsanguinotransfusión para reducir el porcentaje de HbS circulante. En la mayor parte de los laboratorios éstas se miden sólo cuando se solicita en forma específica. En varios laboratorios de referencia se realiza una caracterización completa, incluida la secuenciación de los aminoácidos o la genotecnología y la secuenciación génicas.

Como algunas variantes pueden migrar con la HbA o la HbS (hemoglobina falciforme), la valoración electroforética debe considerarse siempre incompleta a menos que se realicen también pruebas funcionales en busca de mutación falciforme de la hemoglobina, solubilidad de ella o afinidad por el oxígeno, según esté indicado por el cuadro clínico inicial. La mejor estrategia para saber si hay mutación falciforme consiste en medir el grado en que la hemoglobina se vuelve insoluble, o en forma de gel, cuando se desoxigena (es decir, prueba de solubilidad de "falciformación"). Las hemoglobinas inestables se detectan por su precipitación en isopropanol o después de calentar a 50°C. Las variantes de alta afinidad y de baja afinidad por el O<sub>2</sub> se detectan cuantificando P<sub>50</sub>, la presión parcial de O<sub>2</sub> a la que la muestra de hemoglobina se satura a 50% con dicho gas. En casi todos los laboratorios clínicos se suelen practicar como técnicas de urgencia, las mediciones directas de los porcentajes de carboxihemoglobina y metahemoglobina, empleando métodos espectrofotométricos.

La evaluación con pruebas de laboratorio es un complemento y no el elemento diagnóstico primario. El diagnóstico se define mejor si se identifican datos característicos de la anamnesis, signos físicos, morfología en el frotis de sangre periférica y anomalías en la biometría hemática completa (p. ej., microcitosis profunda con anemia mínima, en el rasgo talasémico).

**HEMOGLOBINAS CON ESTRUCTURAS ANORMALES****SÍNDROMES DREPANOCÍTICOS**

Los síndromes drepanocíticos (falciformes) se producen por una mutación del gen de la globina  $\beta$  que sustituye por valina el sexto aminoácido, el ácido glutámico. La HbS ( $\alpha_2\beta_2^{6 \text{ Glu} \rightarrow \text{Val}}$ ) se polimeriza de forma reversible cuando se desoxigena para formar una red gelatinosa de polímeros fibrosos que incrementa la rigidez de la membrana del eritrocito, aumenta la viscosidad y produce deshidratación por escape de potasio y entrada de calcio (fig. 104-3). Estos cambios producen también la forma de hoz característica. Los drepanocitos pierden la flexibilidad necesaria para atravesar los capilares finos. Poseen membranas "pegajosas" que se adhieren de manera anormal al endotelio de las vénulas pequeñas. Estas anomalías provocan episodios impredecibles de vasooclusión microvascular y destrucción prematura de los eritrocitos (anemia hemolítica). La hemólisis se produce porque el bazo destruye los eritrocitos anormales. Las células rígidas y adherentes obstruyen también los capilares y las vénulas pequeñas y con ello desencadenan isquemia hística, dolor agudo y lesión gradual de los órganos terminales. Este componente venooclusivo suele dominar la evolución clínica. Entre las manifestaciones más importantes están los accesos de dolor isquémico (es decir, crisis

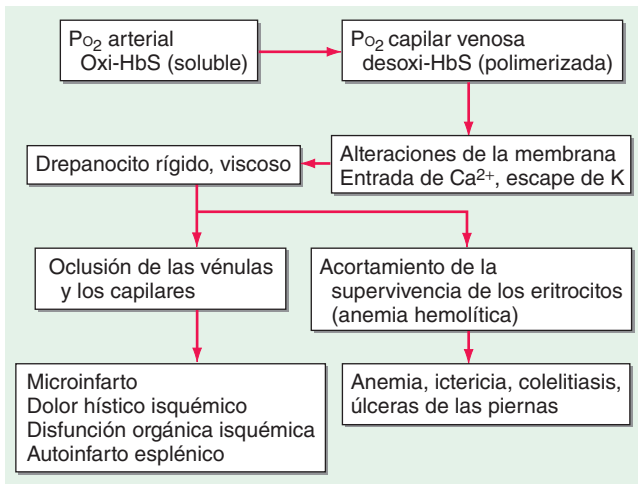


Figura 104-3 Fisiopatología de la crisis drepanocítica.

dolorosas) y la disfunción isquémica o infarto franco del bazo, sistema nervioso central, huesos, hígado, riñones y pulmones (fig. 104-3).

Algunos síndromes drepanocíticos se producen por la herencia de HbS de un progenitor y de otra hemoglobinopatía, como la talasemia  $\beta$  o HbC ( $\alpha_2\beta_2^{6\text{Glu}\rightarrow\text{Lys}}$ ) del otro. La drepanocitosis, que es la enfermedad prototípica, es el estado homocigoto respecto de HbS (cuadro 104-2).

#### Manifestaciones clínicas de la drepanocitosis

La mayoría de los pacientes con síndromes drepanocíticos padece anemia hemolítica, con valores del hematócrito de 15 a 30% y reticulocitosis importante. Se pensó alguna vez que la anemia ejercía efectos protectores contra la vasooclusión, al disminuir la viscosidad sanguínea. Sin embargo, la evolución natural y los ensayos de tratamiento farmacológico sugieren que un aumento del hematócrito con inhibición de la reticulocitosis por retroacción, puede resultar beneficioso, incluso a pesar del incremento de la viscosidad sanguínea. La participación de los reticulocitos adherentes en la vasooclusión puede ser la explicación de estos efectos paradójicos.

La granulocitosis es común. El recuento leucocítico puede fluctuar de forma sustancial e impredecible en las crisis dolorosas, las infecciones o las enfermedades intercurrentes, o entre los intervalos entre ellas.

La vasooclusión causa manifestaciones diversas; los episodios intermitentes en las estructuras conjuntivas y locomotoras producen isquemia dolorosa que se manifiesta en forma de dolor espontáneo y a la palpación agudo, fiebre, taquicardia y ansiedad. Estos episodios recurrentes, denominados *crisis dolorosas*, son la manifestación clínica más común. Su frecuencia y gravedad son muy variables. El dolor puede apa-

recer en casi cualquier lugar del cuerpo y durar pocas horas a dos semanas. Las crisis repetidas que obligan al ingreso hospitalario (>3 por año) guardan relación con una menor supervivencia en la vida adulta, lo que sugiere que estos episodios conllevan acumulación de daños en los órganos afectados en forma crónica. Entre los factores que las producen se cuentan la infección, la fiebre, el ejercicio excesivo, la ansiedad, las variaciones repentinas de la temperatura, la hipoxia o los medios de contraste hipertónicos.

Los microinfartos repetidos destruyen tejidos que tienen lechos microvasculares con tendencia a formar drepanocitos. Por eso, es frecuente que el bazo se infarte en los primeros 18 a 36 meses de vida, lo que origina susceptibilidad a las infecciones, en particular a las neumocócicas. La obstrucción venosa aguda del bazo (*crisis de secuestro esplénico*), un hecho poco frecuente en la niñez temprana, puede obligar a la práctica de transfusión, esplenectomía o ambas, de forma urgente, para evitar el atrapamiento de todo el gasto arterial en el bazo obstruido. La oclusión de los vasos de la retina puede ocasionar hemorragia, neovascularización y, al final, desprendimientos. De manera invariable, la necrosis papilar renal produce isostenuria. La necrosis renal más extensa culmina en la insuficiencia renal en los adultos, una causa tardía frecuente de muerte. La isquemia ósea y articular puede causar necrosis aséptica (en especial de la cabeza del fémur o del húmero), artropatía crónica e inusitada propensión a la osteomielitis, que puede deberse a microorganismos como *Salmonella*, que rara vez se identifican en otros contextos. El *síndrome de mano-pie* se debe a infartos dolorosos de los dedos y dactilitis. La apoplejía es en especial frecuente en los niños, un pequeño grupo de los cuales sufre episodios repetidos; la apoplejía es menos común en los adultos y suele ser hemorrágica. Una complicación muy dolorosa en los varones es el priapismo, debido al infarto del drenaje venoso peniano y la consecuencia frecuente es la impotencia permanente. Es probable que las úlceras crónicas de las extremidades inferiores surjan por isquemia e infección sobreañadida de la circulación distal.

El *síndrome torácico agudo* es una manifestación peculiar que se caracteriza por dolor precordial, taquipnea, fiebre, tos y desaturación arterial de oxígeno. Puede simular cuadros como neumonía, embolia pulmonar, infarto y embolia de la médula ósea, isquemia miocárdica o un infarto pulmonar *in situ*. Se piensa que el síndrome torácico agudo refleja drepanogénesis en el propio pulmón, lo que produce dolor y disfunción pulmonar transitorios. Puede resultar difícil o imposible diferenciar el síndrome torácico agudo, de otras entidades. Los trastornos subyacentes o concomitantes más frecuentes con este síndrome son el infarto pulmonar y la neumonía. Los episodios repetidos de dolor precordial agudo guardan relación con una menor supervivencia. En la fase aguda, la disminución de la saturación arterial de oxígeno es especialmente ominosa, porque estimula la drepanogénesis masiva. Los episodios repetidos de crisis pulmonares crónicas, agudas o subagudas causan hipertensión pulmonar y corazón pulmonar, una causa cada vez más frecuente de muerte a medida que los pacientes sobreviven más.

Hay mucha controversia en relación con la posible participación de la HbS plasmática en el NO<sub>2</sub> antioxidante, lo que aumenta el tono vascular pulmonar. Los estudios clínicos del sildenafil para restablecer la concentración de NO<sub>2</sub> fueron interrumpidos por sus efectos secundarios.

Los síndromes drepanocíticos generan interés por su heterogeneidad clínica. Algunos pacientes permanecen prácticamente asintomáticos hasta la edad adulta o incluso durante toda ella, mientras que otros sufren desde la niñez temprana crisis repetidas que obligan a la hospitalización. Los individuos con talasemia drepanocítica y drepanocitosis-HbE tienden a mostrar síntomas similares, un poco más leves, quizá por el efecto de mejoramiento que tiene la producción de otras hemoglobinas en el interior del eritrocito. La enfermedad por hemoglobina SC, una de las variantes más frecuentes de drepanocitosis, a menudo se caracteriza por

#### CUADRO 104-2 Manifestaciones clínicas de las hemoglobinopatías drepanocíticas

Trastorno	Manifestaciones clínicas	Concentración de hemoglobina, g/L (g/100 ml)	Volumen corpuscular medio, fl	Electroforesis de las hemoglobinas
Rasgo drepanocítico	Ninguna; hematuria indolora infrecuente	Normal	Normal	Hb S/A:40/60
Drepanocitosis	Crisis vasooclusivas con infartos del bazo, encéfalo, médula, riñón, pulmón; necrosis óseas asépticas; litiasis biliar; priapismo; úlceras de las piernas	70–100 (7–10)	80–100	Hb S/A:100/0 Hb F: 2–25%
Talasemia S/ $\beta^0$	Crisis vasooclusivas; necrosis óseas asépticas	70–100 (7–10)	60–80	Hb S/A:100/0 Hb F: 1–10%
Talasemia S/ $\beta^+$	Crisis y necrosis asépticas raras	100–140 (10–14)	70–80	Hb S/A:60/40
Hemoglobina SC	Crisis y necrosis asépticas raras; hematuria indolora	100–140 (10–14)	80–100	Hb S/A:50/0 Hb C:50%

menor intensidad de anemia hemolítica y una mayor propensión a desarrollar retinopatía y necrosis aséptica de los huesos. Sin embargo, en la mayor parte de los aspectos las manifestaciones clínicas son similares a las de la drepanocitosis. Algunas variantes raras de la hemoglobina empeoran la drepanogénesis.

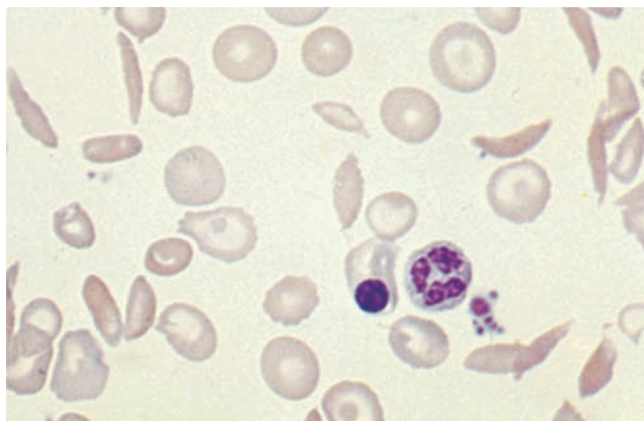
La variabilidad clínica en los pacientes que heredan la misma mutación patógena (hemoglobina drepanocítica) ha convertido la drepanocitosis en el centro de los esfuerzos para identificar polimorfismos genéticos modificadores en otros genes que pudieran explicar la heterogeneidad. La complejidad de los datos obtenidos hasta el momento disminuye la expectativa de que el análisis amplio del genoma revele perfiles individualizados que permitan predecir la evolución clínica de un paciente. No obstante, de estos análisis de genes modificadores han surgido una serie de pautas interesantes. Por ejemplo, los genes que afectan la respuesta inflamatoria o la expresión de las citocinas al parecer son modificadores potenciales. Es posible que los genes que afectan la regulación transcripcional de linfocitos tengan una función. En consecuencia, es probable que los cambios polimórficos fundamentales en la respuesta inflamatoria del paciente a las lesiones provocadas por los drepanocitos o en respuesta a infecciones crónicas o recidivantes resulten importantes para pronosticar la gravedad clínica de la enfermedad.

### Manifestaciones clínicas del rasgo drepanocítico

El rasgo drepanocítico suele ser asintomático. La anemia y las crisis dolorosas son muy raras. Un síntoma infrecuente, pero muy característico, es la hematuria asintomática, que a menudo se observa en varones adolescentes y que probablemente se debe a la necrosis papilar. La isostenuria es una manifestación más común del mismo trastorno. Se ha descrito el esfacelo de las papilas con obstrucción ureteral, al igual que casos aislados de drepanogénesis masiva o muerte repentina a causa de la exposición a grandes altitudes o grados extremos de ejercicio y deshidratación. Se recomienda evitar la deshidratación o el ejercicio físico extremo.

### Diagnóstico

Es fácil sospechar la existencia de los síndromes drepanocíticos con base en la anemia hemolítica característica, la morfología de los eritrocitos (fig. 104-4) y los episodios intermitentes de dolor isquémico. El diagnóstico se confirma por medio de la electroforesis de hemoglobina y las pruebas de drepanogénesis descritas. Es importante la definición detallada del perfil exacto de la hemoglobina del paciente, porque la talasemia drepanocítica y la enfermedad por hemoglobina SC tienen pronóstico y características clínicas diferentes. El diagnóstico se suele corroborar en la niñez, pero de forma ocasional algunos pacientes, en particular los que presentan estados heterocigotos compuestos, no tienen síntomas hasta el inicio de la pubertad, el embarazo o la edad adulta temprana. Es importante la obtención del genotipo de los miembros de la familia y las posibles parejas progenitoras, para el asesoramiento genético. Los detalles de los antecedentes de la niñez ayudan a confir-



**Figura 104-4** Drepanocitosis. Los eritrocitos elongados y semilunares que se identifican en este frotis representan células circulantes, con la deformación drepanocítica irreversible. También se observan células en diana y eritrocitos nucleados.

mar el pronóstico y a seleccionar a los individuos aptos para los tratamientos experimentales o enérgicos. Los factores que conllevan mayor morbilidad y mortalidad son: más de tres crisis por año que obligan a la hospitalización, neutrofilia crónica, antecedentes de secuestro esplénico o síndrome de mano-pie y segundos episodios de síndrome torácico agudo. Los pacientes con antecedente de accidente vascular cerebral tienen mayor riesgo de sufrir episodios repetidos y necesitan exsanguinotransfusiones parciales, así como una vigilancia muy escrupulosa con mediciones del flujo carotídeo con Doppler. Los pacientes con crisis graves o repetidas del síndrome torácico agudo necesitan apoyo de por vida mediante transfusiones y, de ser posible, se utilizan exsanguinotransfusiones parciales.

## TRATAMIENTO Síndromes drepanocíticos

Los pacientes con síndromes drepanocíticos necesitan siempre cuidados ininterrumpidos. El mejor elemento que protege del exceso de visitas al servicio de urgencias, la hospitalización y la habituación a los analgésicos narcóticos, es estar familiarizado con la identidad de los síntomas. Otras medidas preventivas son las exploraciones repetidas con lámpara de hendidura para vigilar la aparición de retinopatía; la profilaxis antibiótica apropiada para los pacientes sin bazo durante las manipulaciones dentales u otros procedimientos con penetración corporal; la hidratación energética por vía oral antes o durante los periodos de ejercicio extremo, la exposición al calor o al frío, la tensión emocional o la infección. Las vacunas con neumococos y *Haemophilus influenzae* son menos eficaces en individuos a los que se ha extirpado el bazo; por tal razón, hay que aplicarlas en fecha temprana de la vida a los individuos con drepanocitosis.

El tratamiento de una crisis dolorosa aguda consiste en hidratación vigorosa, valoración minuciosa en busca de las causas primarias (como la infección) y la analgesia intensiva con el uso inmediato de analgésicos, la analgesia regulada por el paciente (PCA, *patient-controlled analgesia*) o ambas técnicas. Para controlar el dolor intenso se administrará morfina (0.1 a 0.15 mg/kg cada 3 a 4 h). El dolor óseo puede mejorar también con ceterolaco (30 a 60 mg como dosis inicial y seguir con 15 a 30 mg cada 6 a 8 h). Con la inhalación de óxido nítrico se puede obtener analgesia a corto plazo, pero hay que tener cuidado de evitar la hipoxia y la depresión respiratoria. El óxido nítrico también incrementa la afinidad por el O<sub>2</sub> y aminora el aporte de este gas a los tejidos. Debe ser utilizado sólo por expertos. Muchas crisis pueden tratarse en el domicilio con hidratación y analgesia, ambas por vía oral. Recurrir al servicio de urgencias se debe reservar para los síntomas muy intensos y para las circunstancias en las cuales se sospechan otros cuadros como infecciones. El oxígeno por vía nasal se utilizará según se considere apropiado para conservar la saturación arterial. Una gran parte de las crisis muestra resolución entre uno y siete días. La transfusión de sangre se debe reservar para los casos extremos; la transfusión no acorta la crisis.

No hay ningún estudio definitivo para diagnosticar una crisis dolorosa aguda. Para un tratamiento apropiado es fundamental una estrategia que reconozca que la mayoría de los pacientes que describen los síntomas de una crisis realmente la tienen o padecen otro problema médico de importancia. Es indispensable la valoración diagnóstica diligente en busca de causas subyacentes, aunque pocas veces se les identifique. En los adultos hay que pensar en la posibilidad de necrosis aséptica o artropatía drepanocítica, sobre todo si el dolor y la inmovilidad se repiten o se vuelven crónicos en una única localización. Los antiinflamatorios no esteroideos suelen ser eficaces en la artropatía drepanocítica.

El síndrome torácico agudo es una urgencia médica que debe tratarse en una unidad de cuidados intensivos. Se vigilará con cuidado la hidratación para no desencadenar edema pulmonar, y la oxigenoterapia debe ser en especial enérgica para proteger la saturación arterial. La valoración diagnóstica en busca de neumonía o embolia pulmonar debe ser meticulosa, porque puede presentarse con síntomas atípicos. Es crucial la práctica de transfusiones con el fin de mantener el hematócrito >30 y de la exsanguinotransfusión



de urgencia si la saturación arterial disminuye a <90%. A medida que los pacientes con síndromes drepanocíticos viven cada vez más y llegan al quinto y sexto decenios de vida, la insuficiencia renal terminal y la hipertensión pulmonar se están convirtiendo en las causas destacadas de morbilidad, en la fase terminal. Una miocardiopatía drepanocítica o una coronariopatía prematura puede deteriorar la función cardíaca en los últimos años. Algunos pacientes con drepanocitosis han recibido trasplantes renales, pero a menudo experimentan aumento de la frecuencia y gravedad de las crisis, tal vez debido a la frecuencia mayor de infecciones a causa de la inmunodepresión.

El avance más importante en el tratamiento de la drepanocitosis ha sido la introducción de la hidroxiurea como piedra angular del tratamiento de los pacientes con síntomas graves. La hidroxiurea (10 a 30 mg/kg/día) aumenta el nivel de la hemoglobina fetal y puede ejercer también efectos beneficiosos en la hidratación de los eritrocitos, la adhesión a la pared vascular y la supresión del número de granulocitos y reticulocitos; de hecho, la dosis se ajusta para mantener un recuento leucocítico de entre 5 000 y 8 000/μl. Los leucocitos y los reticulocitos pueden desempeñar una función importante en la patogenia de las crisis drepanocíticas y su supresión puede constituir un beneficio sustancial del tratamiento con hidroxiurea.

Se debe considerar el empleo de hidroxiurea en los pacientes que experimentan episodios repetidos de síndrome torácico agudo o más de tres crisis al año que obliguen a la hospitalización. Se está estudiando la utilidad de este fármaco para reducir la incidencia de otras complicaciones (p. ej., priapismo, retinopatía), así como sus efectos secundarios a largo plazo. La hidroxiurea ofrece amplios beneficios a la mayoría de los pacientes cuya enfermedad es tan grave que altera su estado funcional y mejora la tasa de supervivencia. En la mayoría de los enfermos las concentraciones de HbF aumentan a los pocos meses.

La 5-azacitidina, fármaco antitumoral, fue el primer fármaco que aumentó los niveles de HbF. Nunca fue de uso difundido porque se temía que tuviera efectos tóxicos agudos y fuera carcinógeno. Sin embargo, las dosis pequeñas del fármaco similar 5-desoxiazacitidina (decitabina) aumentan el nivel de HbF, con reacciones tóxicas más aceptables.

El trasplante de médula ósea puede lograr curación definitiva, pero sólo se sabe que resulta eficaz y seguro en los niños. Es probable que los esquemas de preparación por medio de mieloablación parcial ("mini" trasplantes) permitan utilizar de manera más generalizada este método. Los datos pronósticos que justifican el trasplante de médula ósea son la presencia de crisis repetidas en edades tempranas, un recuento leucocítico alto o la aparición del síndrome de mano-pie. Con el empleo de las técnicas de ecografía con sistema Doppler se debe identificar a los niños en riesgo de sufrir apoplejía. La exsanguinotransfusión profiláctica parece reducir de manera sustancial el riesgo de dicho accidente en esa población. Los niños que sí sufren un accidente vascular cerebral deben ser sometidos por lo menos durante tres a cinco años a un programa de exsanguinotransfusión energética, porque el riesgo de nuevos accidentes de ese tipo es en extremo alto.

Está en fase de investigación intensiva el tratamiento génico contra la drepanocitosis, pero aún no existen medidas seguras. Los fármacos que bloquean la deshidratación o la adhesión de eritrocitos a los vasos como el clotrimazol o el magnesio pudieran resultar útiles como complemento en el tratamiento con hidroxiurea, aunque para usarlos se necesita que se terminen las investigaciones que están en marcha. Se valoran combinaciones de clotrimazol y magnesio.

## ■ HEMOGLOBINAS INESTABLES

Las sustituciones de aminoácidos que reducen la solubilidad o aumentan la predisposición a la oxidación producen hemoglobinas "inestables" que se precipitan y forman cuerpos de inclusión que resultan lesivos para la membrana del eritrocito. Las mutaciones representativas son las que interfieren en los puntos de contacto entre las subunidades

**CUADRO 104-3** Algunas hemoglobinas anormales con alteraciones de la síntesis o la función

Denominación	Mutación	Población	Principales consecuencias clínicas <sup>a</sup>
S (drepanocítica)	β <sup>6</sup> Glu→Val	Africana	Anemia, infartos isquémicos
C	β <sup>6</sup> Glu→Lys	Africana	Anemia leve; interacción con HbS
E	β <sup>26</sup> Glu→Lys	Sudeste asiático	Anemia microcítica, esplenomegalia, fenotipo talasémico
Köln	β <sup>98</sup> Val→Met	Esporádica	Anemia hemolítica, cuerpos de Heinz tras la esplenectomía
Yakima	β <sup>99</sup> Asp→His	Esporádica	Policitemia
Kansas	β <sup>102</sup> Asn→Lys	Esporádica	Anemia leve
M. Iwata	α <sup>87</sup> His→Tyr	Esporádica	Metahemoglobinemia

<sup>a</sup> Véanse detalles en el texto.

α y β [p. ej., Hb Philly (β<sup>35</sup>Tyr→Phe)], alteran los segmentos helicoidales [p. ej., Hb Génova (β<sup>28</sup>Leu→Pro) o alteran las interacciones de las bolsas hidrófobas de las subunidades de globina con el hem [p. ej., Hb Köln (β<sup>98</sup>Val→Met)] (cuadro 104-3). Las inclusiones, llamadas *cuerpos de Heinz*, se detectan con colorantes supravitales como violeta de genciana. La eliminación de estas inclusiones por el bazo da lugar a células "pico-teadas", rígidas, de supervivencia corta, lo que produce anemia hemolítica de gravedad variable y que a veces requiere transfusiones por largo tiempo como tratamiento de apoyo. Para corregir la anemia a veces se necesita la esplenectomía. Estigmas frecuentes son las úlceras en las piernas y la vesiculopatía prematura, esta última consecuencia del alto recambio de la bilirrubina.

Las hemoglobinas inestables aparecen de forma esporádica, a menudo por mutaciones nuevas espontáneas. Los heterocigotos a menudo son sintomáticos porque se pueden producir cantidades importantes de cuerpos de Heinz, aun cuando la variante inestable comprende una parte de la hemoglobina total. Las hemoglobinas inestables sintomáticas tienden a ser variantes de la globina β, porque las mutaciones esporádicas que afectan sólo a una de las cuatro globinas α generan sólo 20 a 30% de la hemoglobina anormal.

## ■ HEMOGLOBINAS CON LA AFINIDAD POR EL OXÍGENO MODIFICADA

Las *hemoglobinas de alta afinidad* [p. ej., Hb Yakima (β<sup>99</sup>Asp→His)] se unen al oxígeno con mayor facilidad, pero liberan menos O<sub>2</sub> a los tejidos, con los niveles normales de P<sub>O<sub>2</sub></sub> de los capilares (fig. 104-2). Ello conlleva una leve hipoxia hística, que estimula la eritropoyesis y la eritrocitosis (cuadro 104-3). En casos extremos puede aumentar el valor hematocrito hasta 60 a 65%, con lo que aumenta la viscosidad sanguínea y aparecen síntomas típicos (cefalea, somnolencia o mareo). En algunas ocasiones se necesita la flebotomía. Las mutaciones típicas alteran las interacciones dentro de la bolsa del hem, trastornan el efecto Bohr o el lugar de unión salino. Las mutaciones que disminuyen la interacción de la HbA con el 2,3-BPG pueden aumentar la afinidad por el O<sub>2</sub> porque la unión con el 2,3-BPG disminuye la afinidad por el oxígeno.

Las *hemoglobinas de baja afinidad* [p. ej., Hb Kansas (β<sup>102</sup>Asn→Lys)] se unen a suficiente oxígeno en los pulmones, a pesar de su baja afinidad por ese gas, hasta lograr una saturación casi completa. A las presiones de oxígeno de los capilares, liberan cantidades suficientes de oxígeno como para mantener la homeostasia con un valor hematocrito bajo (fig. 104-2) (*seudoanemia*). La desaturación capilar de la hemoglobina puede bastar para producir cianosis visible. A pesar de estos datos, los pacientes no suelen necesitar tratamiento específico.

## ■ METAHEMOGLOBINEMIAS

La metahemoglobina se genera por la oxidación de las fracciones hem al estado férrico, lo que origina un color azulado-pardo, lodoso, similar a

la cianosis. La metahemoglobina tiene una afinidad tan alta por el oxígeno que prácticamente no libera nada a los tejidos. Las concentraciones >50 a 60% suelen ser letales.

La metahemoglobinemia congénita es consecuencia de mutaciones de la globina que estabilizan el hierro en estado férrico [HbM Iwata ( $\alpha^{87\text{His}\rightarrow\text{Tyr}}$ ), cuadro 104-3], o por mutaciones que merman las enzimas que reducen la metahemoglobina a hemoglobina (p. ej., metahemoglobina reductasa, NADP diaforasa). La metahemoglobinemia adquirida es producida por toxinas que oxidan el hierro hem, principalmente el nitrato y los compuestos que contienen nitritos, como los fármacos que se utilizan en cardiología y anestesiología.

### ■ DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON HEMOGLOBINAS INESTABLES, HEMOGLOBINAS DE ALTA AFINIDAD Y METAHEMOGLOBINEMIA

Se debe sospechar la presencia de las *variantes inestables de hemoglobina* en los pacientes con anemia hemolítica no inmunitaria, ictericia, esplenomegalia o trastornos prematuros de las vías biliares. La hemólisis grave suele presentarse por primera vez durante la lactancia en forma de ictericia o anemia neonatal. Los casos más leves pueden aparecer por vez primera en el adulto con anemia o sólo como reticulocitosis no explicada, hepatoesplenomegalia, trastornos prematuros de las vías biliares o úlceras en las piernas. Como la mutación espontánea es frecuente, no siempre hay antecedentes familiares de anemia. El frotis de sangre periférica a menudo muestra anisocitosis, abundantes células con inclusiones puntiformes y formas irregulares (es decir, poiquilocitosis).

Las dos mejores pruebas para el diagnóstico de las hemoglobinas inestables son la preparación de los cuerpos de Heinz y la prueba del isopropanol o de la estabilidad térmica. Muchas variantes inestables de la Hb no son detectables en la electroforesis, pero los resultados normales no descartan el diagnóstico.

Algunos pacientes muy afectados necesitan el apoyo de transfusiones durante los primeros tres años de edad, porque la esplenectomía antes de esta edad conlleva un déficit inmunitario mucho mayor. La esplenectomía suele ser eficaz después, pero algunos pacientes necesitan transfusiones de por vida. Después de la esplenectomía, muchos pacientes sufren colelitiasis y úlceras de las extremidades inferiores, hipercoagulación y tendencia a padecer infecciones graves. Es importante evitar o diferir la esplenectomía, a menos que constituya la única opción. La precipitación de hemoglobinas inestables se agrava con la tensión oxidativa, por ejemplo, infecciones y antipalúdicos, que se deben evitar siempre que sea posible.

En los pacientes con eritrocitosis se sospechará la presencia de las *variantes de hemoglobina de alta afinidad por el O<sub>2</sub>*. La mejor prueba de confirmación es la cuantificación de la P<sub>50</sub>. Las hemoglobinas de alta afinidad por el O<sub>2</sub> originan una desviación importante hacia la izquierda (es decir, un valor numérico más bajo de la P<sub>50</sub>); también hay situaciones desorientadoras, por ejemplo, el fumar tabaco o la exposición a monóxido de carbono, que puede disminuir la P<sub>50</sub>.

Los pacientes con hemoglobina de alta afinidad a menudo están asintomáticos; el rubor o la plétora pueden ser los signos reveladores. Cuando el valor hematocrito alcanza 55 a 60% puede haber síntomas de hiperviscosidad y flujo lento (cefalea, letargo, mareo, etc.). El cuadro anterior mejora con la práctica prudente de sangrías. La eritrocitosis representa un intento apropiado de compensar el menor suministro de oxígeno por la variante anormal. Las sangrías excesivas pueden estimular el incremento de la eritropoyesis o empeorar los síntomas y anular este mecanismo de compensación. El principio que guíe la decisión de practicar la flebotomía debe ser mejorar el transporte de oxígeno por la reducción de la viscosidad y el aumento del flujo y no por la restauración del valor hematocrito normal. Una ligera ferropenia puede ayudar al control.

Se debe considerar la existencia de *hemoglobinas de baja afinidad* en los pacientes con cianosis o un valor hematocrito bajo, en los que no se observa otra causa después de una valoración meticolosa. La prueba de la P<sub>50</sub> confirma el diagnóstico. Las intervenciones de preferencia son asesorar y tranquilizar al paciente.

En los individuos con síntomas de hipoxia y aspecto cianótico, pero con PaO<sub>2</sub> suficientemente alta como para que la hemoglobina estuviera saturada por completo de oxígeno, se debe sospechar *metahemoglobine-*

*mia*. No siempre se identifica el antecedente de ingestión de nitrato u otro oxidante; es posible que algunos pacientes no se hayan percatado de algunas exposiciones, y en otros casos puede tratarse de intentos de suicidio. El aspecto “sucio” de la sangre recién extraída puede ser un indicio decisivo. La prueba diagnóstica más adecuada es la medición del contenido de metahemoglobina, que suele realizarse como recurso de urgencia.

La metahemoglobinemia con frecuencia causa síntomas de isquemia cerebral si la metahemoglobina está en concentraciones >15%; las concentraciones >60% suelen ser letales. La inyección intravenosa de 1 mg de azul de metileno/kg de peso, es un tratamiento de urgencia eficaz. En los casos más leves y en el seguimiento de los graves es posible el tratamiento por vía oral con azul de metileno (60 mg tres o cuatro veces al día) o ácido ascórbico (300 a 600 mg/día).

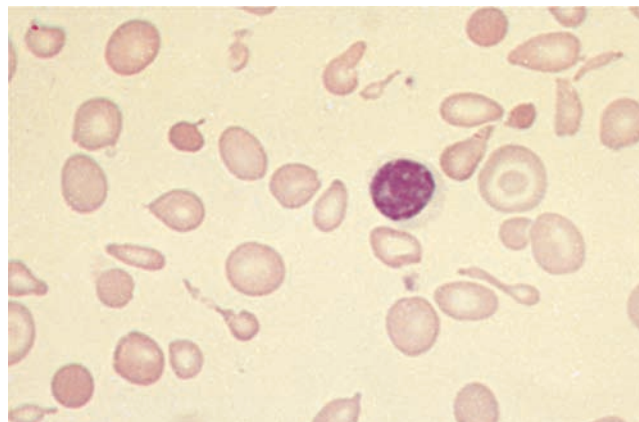
### SÍNDROMES TALASÉMICOS

Los síndromes talasémicos son trastornos hereditarios de la biosíntesis de las globinas  $\alpha$  o  $\beta$ . La disponibilidad reducida de globina disminuye la producción de tetrámeros de hemoglobina, lo que da lugar a hipocromía y microcitosis. Se produce una acumulación desequilibrada de subunidad  $\alpha$  o  $\beta$  porque la síntesis de las globinas no afectadas continúa a velocidad normal. La acumulación desequilibrada de cadenas domina el fenotipo clínico. La gravedad clínica varía mucho de acuerdo con el grado de trastorno de la síntesis de la globina afectada, de la síntesis alterada de otras cadenas de globina y de la herencia simultánea de otros alelos anormales de globina.

### ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LOS SÍNDROMES TALASÉMICOS $\beta$

Las mutaciones que produce la talasemia pueden afectar a cualquier paso en la vía de la expresión de los genes de globina: transcripción, procesamiento del precursor del mRNA, traducción y metabolismo posterior a la traducción de la cadena polipeptídica de globina  $\beta$ . Las formas más comunes surgen de las mutaciones que alteran el corte y empalme del mRNA precursor o terminan de forma prematura la traducción del RNA mensajero.

La hipocromía y la microcitosis caracterizan a todas las formas de talasemia  $\beta$ , ante la menor cantidad de tetrámeros de hemoglobina (fig. 104-5). En los heterocigotos (rasgo de talasemia  $\beta$ ) es la única anomalía que se detecta. La anemia es mínima. En estados homocigotos más graves, la acumulación de globinas  $\alpha$  y  $\beta$  no equilibrada hace que se acumulen cadenas  $\alpha$  impares muy insolubles. Estas cadenas forman cuerpos de inclusión tóxicos que destruirán los eritroblastos en desarrollo en la médula. Sobrevivirán pocos de los proeritroblastos que comienzan su maduración eritroide. Los eritrocitos que sobreviven contienen cuerpos de inclusión que se detectan en el bazo, lo que acorta su vida y genera anemia hemolítica pronunciada. La anemia profunda resultante estimu-



**Figura 104-5** Talasemia  $\beta$  intermedia. Se identifican eritrocitos microcíticos e hipocromáticos que se asemejan a los eritrocitos observados en la anemia ferropénica grave. También se aprecian muchos eritrocitos elípticos y dacriocitos.

la liberación de eritropoyetina y la hiperplasia diploide compensatoria, pero la respuesta de la médula es saboteada por la eritropoyesis ineficaz. La anemia persiste. La hiperplasia eritroide puede tornarse profusa y producir masas de tejido eritropoyético extramedular en el hígado y el bazo.

La expansión masiva de la médula ósea altera el crecimiento y el desarrollo. Los niños presentan la facies característica de “ardilla” por hiperplasia de la médula ósea maxilar y abombamiento frontal. Puede ocurrir pérdida de peso y fractura patológica de los huesos largos y las vértebras por invasión cortical de elementos eritroides y un retraso del crecimiento importante. La anemia hemolítica origina hepatoesplenomegalia, úlceras en las piernas, cálculos biliares e insuficiencia cardiaca de gasto alto. El consumo de los recursos calóricos para apoyar a la eritropoyesis lleva a la inanición, propensión a las infecciones, disfunción endocrina y, en los casos más graves, a la muerte en el transcurso del primer decenio de vida. Las transfusiones de eritrocitos hechas por largo tiempo mejoran el suministro de oxígeno, suprimen la eritropoyesis ineficaz y prolongan la vida, pero los efectos secundarios inevitables, en especial la sobrecarga de hierro, suelen ser letales hacia los 30 años de edad.

La gravedad es muy variable. Son factores moduladores conocidos los que disminuyen el número (carga) de inclusiones de globina  $\alpha$  impar. Los alelos que ocasionan defectos más leves de la síntesis y la herencia simultánea de un rasgo de talasemia  $\alpha$  reducen la gravedad clínica y con ello disminuyen la acumulación del exceso de globina  $\alpha$ . En las talasemias  $\beta$  la HbF persiste en grados diversos.

Los genes de la globina  $\gamma$  pueden reemplazar a las cadenas  $\beta$ , lo que genera más hemoglobina y disminuye la carga de inclusiones de globina  $\alpha$ . Para reflejar esta heterogeneidad clínica se emplean los términos de *talasemia  $\beta$  mayor* y *talasemia  $\beta$  intermedia*. Los pacientes con talasemia  $\beta$  mayor necesitan apoyo transfusional intensivo para vivir. Los afectados por talasemia  $\beta$  intermedia tienen un fenotipo más leve y pueden sobrevivir sin transfusión. Los términos *talasemia  $\beta$  menor* y *rasgo talasémico  $\beta$*  describen a los heterocigotos asintomáticos de talasemia  $\beta$ .

## ■ SÍNDROMES TALASÉMICOS

Las cuatro talasemias  $\alpha$  clásicas, más frecuentes en asiáticos, son el rasgo 2 talasémico  $\alpha$ , en el que existe delección de uno de los cuatro loci de la globina  $\alpha$ ; el rasgo de 1 talasemia  $\alpha$ , en el que hay pérdidas en dos loci; la enfermedad por HbH, en la que tres loci presentan delección, y la hidropesía fetal con Hb Barts, en la que la pérdida afecta a los cuatro loci (cuadro 104-4). También existen formas de talasemia  $\alpha$  sin pérdida.

El rasgo de 2 talasemia  $\alpha$  es un estado asintomático de portador silencioso. El rasgo de 1 talasemia  $\alpha$  es similar a la talasemia  $\beta$ . Los descendientes doble heterocigotos para la 1 talasemia  $\alpha$  y la 2 talasemia  $\alpha$  presentan un fenotipo más grave, que se denomina *enfermedad por*

*HbH*. El carácter heterocigoto para una delección que elimina los dos genes del mismo cromosoma (delección *cis*) es frecuente en las personas asiáticas y mediterráneas, al igual que la homocigosidad para la 2 talasemia  $\alpha$  (delección *trans*). Ambas producen hipocromía y microcitosis asintomáticas.

En la *enfermedad por HbH*, la producción de HbA es sólo entre 25 a 30% mayor que la normal. Los fetos acumulan algunas cadenas  $\gamma$  impares (Hb Barts; tetrámeros de cadena  $\gamma$ ). En los adultos, las cadenas  $\beta$  sin pareja se acumulan y son lo bastante solubles como para formar tetrámeros  $\beta_4$ , denominados HbH. La HbH forma pocas inclusiones en los eritroblastos, pero no se precipita en los eritrocitos circulantes. Los sujetos con la enfermedad por HbH padecen una talasemia intermedia caracterizada por anemia hemolítica de intensidad moderada, pero eritropoyesis ineficaz más leve. Es frecuente la supervivencia hasta la etapa media de la edad adulta, sin transfusiones.

El estado homocigoto respecto de la delección *cis* de la 1 talasemia  $\alpha$  (hidropesía fetal) origina una ausencia total de síntesis de globina  $\alpha$ . Después del periodo embrionario no se produce hemoglobina útil en términos fisiológicos. El exceso de globina  $\gamma$  forma tetrámeros denominados *Hb Barts* ( $\gamma_4$ ) de una extraordinaria afinidad por el oxígeno; casi no suministra  $O_2$  a los tejidos fetales y con ello produce asfixia, edema hístico (hidropesía fetal), insuficiencia cardiaca congestiva y muerte intrauterina. El rasgo 2 talasémico  $\alpha$  es frecuente (15 a 20%) en las personas de ascendencia africana. Sin embargo, es muy rara la delección *cis* de 1 talasemia  $\alpha$ . Por tanto, la 2 talasemia  $\alpha$  y la forma *trans* de la 1 talasemia  $\alpha$  son muy frecuentes, pero la enfermedad por HbH y la hidropesía fetal no se detectan casi nunca.

Desde hace algún tiempo se sabe que algunos sujetos con mielodisplasia o eritroleucemia producen clonas eritrocíticas que contienen HbH. Al parecer el fenómeno se debe a mutaciones en la vía de ATRX que afectan el LCR del complejo génico de globina  $\alpha$ .

## ■ DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS TALASEMIAS

El diagnóstico de talasemia mayor  $\beta$  se hace con facilidad durante la niñez, por la presencia de anemia profunda acompañada de los signos característicos de eritropoyesis ineficaz masiva: hepatoesplenomegalia, microcitosis profunda, una imagen característica del frotis de sangre (fig. 104-5) y mayores niveles de HbF, HbA<sub>2</sub>, o ambas. Muchos pacientes necesitan hipertransfusión por largo tiempo para mantener un hematócrito de por lo menos 27 a 30%, de modo que se suprima la eritropoyesis. Se precisa esplenectomía cuando las necesidades anuales de transfusión (volumen de eritrocitos por kilogramo de peso corporal por año) aumentan >50%. Pueden resultar útiles los complementos de ácido fólico. Se recomienda la vacunación contra neumococo, en previsión de una posible esplenectomía, al igual que la vigilancia rigurosa en busca de infecciones, úlceras en las piernas y trastornos de las vías biliares. Muchos pacientes presentan deficiencias endocrinas a causa de la sobrecarga de hierro. Es necesaria una valoración endocrinológica temprana en busca de intolerancia a la glucosa, disfunción tiroidea y retraso puberal o de los caracteres sexuales secundarios.

Los pacientes con talasemia  $\beta$  intermedia presentan estigmas semejantes, pero pueden sobrevivir sin hipertransfusiones de largo plazo. El tratamiento es en especial problemático debido a que varios factores pueden agravar la anemia, entre los que están las infecciones, el comienzo de la pubertad y la presencia de esplenomegalia e hiperesplenismo. Algunos pacientes se benefician en última instancia de la esplenectomía. La eritrona aumentada puede producir absorción excesiva del hierro de alimentos y hemosiderosis, aun sin transfusión.

La talasemia  $\beta$  menor (es decir, rasgo talasémico) suele manifestarse por microcitosis profunda e hipocromía con dianocitos, pero la anemia es sólo mínima o leve. El volumen cor-

**CUADRO 104-4** Las talasemias  $\alpha$

Proceso	Hemoglobina A, %	Hemoglobina H ( $\beta_4$ ) (%)	Concentración de hemoglobina, g/L (g/100 ml)	Volumen corpuscular medio, fl
Normal	97	0	150 (15)	90
Talasemia asintomática: $-\alpha/\alpha\alpha$	98–100	0	150 (15)	90
Rasgo talasémico: $-\alpha/-\alpha$ tal-2 homocigota $\alpha^a$ o $-\alpha/\alpha$ tal-1 heterocigota $\alpha^a$	85–95	Inclusiones infrecuentes en los eritrocitos	120–130 (12–13)	70–80
Enfermedad de la hemoglobina H: $-\alpha/-\alpha$ tal-1/ $\alpha$ -tal-2 heterocigota $\alpha$	70–95	5–30	60–100 (6–10)	60–70
Hidropesía fetal: $-\alpha/-\alpha$ tal-1 homocigota $\alpha$	0	5–10 <sup>b</sup>	Muerte intrauterina o en el parto	

<sup>a</sup> Si los dos alelos  $\alpha$  están en un cromosoma que ha sufrido delección, el locus se llama  $\alpha$ -tal-1; cuando la delección afecta a un solo alelo  $\alpha$ , el locus se llama  $\alpha$ -tal-2.

<sup>b</sup> El 90 a 95% de la hemoglobina es hemoglobina Barts (tetrámeros de cadenas  $\gamma$ ).



puscular medio rara vez supera los 75 fl; el hematocrito pocas veces es <30 a 33%. El análisis de la hemoglobina revela HbA<sub>2</sub> alta (3.5 a 7.5%), pero algunas variedades se acompañan de HbA normal y HbF normal o elevada. Son fundamentales el asesoramiento genético y la educación del paciente. Se debe advertir a los individuos con rasgo talasémico β que su cuadro hematológico puede parecerse al de una ferropenia y que puede ser diagnosticado en forma errónea. Deben evitarse los complementos sistemáticos de hierro, en el entendido de que puede producirse ferropenia que necesite complementos de hierro, como en otras personas, durante el embarazo o como consecuencia de hemorragia crónica.

Las personas con rasgo talasémico α suelen tener hipocromía ligera y microcitosis, habitualmente sin anemia. Las concentraciones de HbA<sub>2</sub> y HbF son normales. Las personas afectadas sólo necesitan asesoramiento genético. La enfermedad por HbH es similar a la talasemia β intermedia, con la complicación añadida de que la molécula de HbH se comporta como una hemoglobina moderadamente inestable. A los sujetos con enfermedad por HbH se les debe realizar esplenectomía, si surge anemia excesiva o la necesidad de transfusiones. Se debe evitar el uso de fármacos oxidantes. En los pacientes más afectados puede producirse la muerte por sobrecarga de hierro.

### ■ PREVENCIÓN

En la actualidad, muchos laboratorios realizan el diagnóstico prenatal de los síndromes talasémicos. El diagnóstico por medio del análisis del DNA se basa en la amplificación del DNA fetal mediante la reacción en cadena de la polimerasa, obtenido por medio de amniocentesis o biopsia de las vellosidades coriónicas seguidas de hibridización con sondas de oligonucleótidos específicos para determinado alelo o secuencia directa de DNA.

### VARIANTES TALASÉMICAS ESTRUCTURALES

Las variantes talasémicas estructurales se caracterizan por una síntesis defectuosa y una estructura anormal.

### ■ HEMOGLOBINA LEPORE

La Hb Lepore [ $\alpha_2(\delta\beta)_2$ ] se origina por un entrecruzamiento y recombinación desiguales que fusionan el extremo proximal del gen δ con el extremo distal del gen β. Es frecuente en la cuenca del Mediterráneo. El cromosoma resultante contiene sólo el gen δβ fusionado. La globina Lepore (δβ) se sintetiza de manera escasa porque el gen fusionado está bajo el control del promotor débil de la globina δ. Los alelos de Hb Lepore tienen un fenotipo similar a la talasemia β, excepto por la presencia añadida de 2 a 20% de Hb Lepore. Los heterocigotos compuestos de Hb Lepore y un alelo clásico de talasemia β también pueden sufrir talasemia grave.

### ■ HEMOGLOBINA E



La HbE (es decir,  $\alpha_2\beta_2^{26\text{Glu}\rightarrow\text{Lys}}$ ) es un extremo frecuente en Camboya, Tailandia y Vietnam. El gen ha aumentado su prevalencia en Estados Unidos a causa de la migración de personas de origen asiático, en especial en California, donde la HbE es la variante que se detecta con mayor frecuencia. La HbE es un poco inestable, pero no lo suficiente como para acortar de manera significativa la vida de los eritrocitos. Los heterocigotos son similares a los que tienen un rasgo talasémico β. Los homocigotos presentan anomalías algo más intensas, pero son asintomáticos. Los heterocigotos compuestos de HbE y un gen de talasemia β pueden tener talasemia β intermedia o talasemia β mayor, lo que depende de la gravedad del gen talasémico heredado en forma simultánea.

El alelo β<sup>E</sup> contiene sólo un cambio de base, en el codón 26, que produce la sustitución del aminoácido. Sin embargo, esta mutación activa un lugar crítico de corte y empalme del RNA, con lo que se genera un mRNA de globina con estructura anómala que no es posible traducir a partir de más o menos 50% de la molécula inicial de pre-mRNA. La proporción restante de 40 a 50%, que se corta y empalma de manera normal, genera un mRNA funcional que se traduce en globina β<sup>E</sup> porque el mRNA maduro es portador del cambio de base que modifica el codón 26.

El asesoramiento genético de los individuos con posible HbE se debe centrar en la interacción de la HbE con la talasemia β y no en la homocigosidad HbE, trastorno asociado a microcitosis asintomática, hipocromía y una concentración de hemoglobina que rara vez es <100 g/L (<10 g/100 ml).

### ■ PERSISTENCIA HEREDITARIA DE HEMOGLOBINA FETAL (HPFH)

La HPFH se caracteriza por la síntesis ininterrumpida de concentraciones altas de HbF en la edad adulta. No son detectables efectos nocivos, incluso cuando toda la hemoglobina producida es HbF. Estos casos excepcionales demuestran, de forma convincente, que la prevención o la reversión del cambio de la hemoglobina fetal a la adulta constituirían un tratamiento eficaz de la drepanocitosis y la talasemia β.

### ■ HEMOGLOBINOPATÍAS ADQUIRIDAS

Las dos hemoglobinopatías adquiridas más importantes son la intoxicación por monóxido de carbono y la metahemoglobinemia (véase antes en este capítulo). El monóxido de carbono tiene mayor afinidad por la hemoglobina que el oxígeno; puede sustituir a este último y disminuir su aporte. El incremento constante de la concentración de carboxihemoglobina hasta 10 a 15%, como sucede en los fumadores, puede causar policitemia secundaria. La carboxihemoglobina tiene un color rojo cereza y disminuye la cianosis que normalmente acompaña al suministro deficiente de O<sub>2</sub> a los tejidos.

También se han descrito anomalías en la biosíntesis de la hemoglobina en las discrasias sanguíneas. En algunos pacientes con mielodisplasia, eritroleucemia o trastornos mieloproliferativos también se observa HbF alta o una variedad leve de enfermedad por HbH. Estas anomalías no son lo suficientemente graves como para alterar la evolución de la enfermedad de fondo.

### TRATAMIENTO Hemosiderosis transfusional

Las transfusiones de sangre practicadas por largo tiempo pueden originar infecciones hematógenas, aloimmunización, reacciones febriles y sobrecarga letal de hierro (cap. 113). Una unidad de concentrado de eritrocitos contiene de 250 a 300 mg de hierro (1 mg/ml). El hierro asimilado por una sola transfusión de dos unidades de concentrado de eritrocitos equivale a la ingestión de hierro de uno a dos años. El hierro se acumula en las personas que reciben transfusiones por mucho tiempo porque no existe ningún mecanismo que aumente la eliminación de hierro; la eritrona aumentada causa una sobrecarga muy rápida de hierro, porque la eritropoyesis acelerada estimula la absorción excesiva de hierro de los alimentos. No se deben administrar complementos de vitamina C porque generan radicales libres en estados de exceso de hierro.

Los pacientes que reciben >100 U de concentrado de eritrocitos suelen presentar hemosiderosis. La concentración de ferritina aumenta y va seguida de disfunción endocrina temprana (intolerancia a la glucosa y retraso de la pubertad), cirrosis y miocardiopatía. La biopsia hepática pone de manifiesto la presencia de hierro parenquimatoso y también reticuloendotelial. El aparato de interferencia cuántica superconductor (SQUID, *superconducting quantum-interference device*) es exacto para medir el hierro hepático, pero no se cuenta con él en muchas partes. Los efectos tóxicos en corazón suelen ser graduales. La aparición temprana de pericarditis va seguida de disritmias e insuficiencia contráctil (falla de bomba). El comienzo de la insuficiencia es un signo ominoso, porque suele presagiar que se producirá la muerte antes de 12 meses (cap. 357).

La decisión de iniciar el apoyo transfusional a largo plazo debe obligar al médico a emprender la administración de fármacos que quelan hierro. La desferoxamina se usa por vía parenteral. Por su cinética de unión al hierro se necesita una infusión lenta y duradera a través de una bomba medidora. La presencia constante del fármaco mejora la eficacia quelante y protege a los tejidos de las liberaciones ocasionales de la fracción más tóxica del hierro, el hierro de bajo

peso molecular, que tal vez no sea secuestrado por las proteínas protectoras.

La desferoxamina es relativamente atóxica. De forma ocasional aparecen cataratas, hipoacusia y reacciones de irritación cutánea locales, en especial urticaria. Las reacciones cutáneas se suelen tratar con antihistamínicos. Se puede lograr un balance negativo de hierro, incluso cuando las necesidades de transfusión sean altas, pero esto por sí solo no evita la morbilidad ni la mortalidad a largo plazo de los pacientes que reciben transfusiones durante un tiempo prolongado. Se produce un deterioro irreversible de los órganos con niveles relativamente moderados de sobrecarga de hierro, aun cuando no aparezcan síntomas durante muchos años. Para obtener una ventaja clara en cuanto a la supervivencia en casos de talasemia  $\beta$  mayor, el tratamiento quelante debe empezar antes de los cinco a ocho años de edad.

El deferasirox es un quelante que se administra por vía oral. La administración de una sola dosis diaria de 20 a 30 mg/kg de deferasirox redujo la concentración hepática de hierro en la misma proporción que la desferoxamina en adultos que recibieron una transfusión por tiempo prolongado y en pacientes pediátricos. El deferasirox produce algunos aumentos de las enzimas hepáticas e incrementos leves pero persistentes de la creatinina sérica, sin consecuencias clínicas evidentes. Otros efectos tóxicos son similares a los de la desferoxamina. Su perfil de toxicidad es aceptable, si bien todavía se están valorando los efectos a largo plazo.

## TRATAMIENTOS EXPERIMENTALES

### ■ TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA, TRATAMIENTO GÉNICO Y MANIPULACIÓN DE HbF

El trasplante de médula ósea proporciona células progenitoras capaces de expresar la hemoglobina normal; se ha empleado en un gran número de pacientes con talasemia  $\beta$  y en una cifra menor de individuos con drepanocitosis. Al principio en la evolución de la enfermedad, antes de que se produzca daño de los órganos, el trasplante es curativo en 80 a 90% de los casos. En los centros con mucha experiencia, la mortalidad relacionada con el tratamiento es <10%. Con el tratamiento habitual es posible la supervivencia hasta la edad adulta, por lo que es mejor tomar la decisión de trasplantar en consulta con centros especializados.

El tratamiento génico de la talasemia y la drepanocitosis ha sido una meta difícil de alcanzar. La captación de los vectores génicos por las células progenitoras hematopoyéticas que no se dividen ha resultado ineficaz. Este problema podría resolverse con vectores del tipo de los lentivirus, capaces de transducir células que no se dividen.

Los síntomas de las hemoglobinopatías por una cadena  $\beta$  anormal mejoran cuando se restablece la síntesis de abundante hemoglobina fetal. Los citotóxicos como hidroxiurea y citarabina estimulan la síntesis de abundante HbF, quizá porque inducen la proliferación de la población de células progenitoras productoras de HbF (es decir, progenitoras de células F). Por desgracia, este esquema todavía no surte efecto en la talasemia  $\beta$ . Los butiratos estimulan la producción de HbF, pero sólo de manera transitoria. Se ha observado que la administración pulsada o intermitente mantiene la inducción de HbF en la mayoría de los pacien-

tes con drepanocitosis. No se sabe si los butiratos tendrán un efecto similar en los individuos con talasemia  $\beta$ .

## CRISIS APLÁSICAS E HIPOPLÁSICAS EN LOS PACIENTES CON HEMOGLOBINOPATÍAS

Los pacientes con anemia hemolítica algunas veces experimentan un descenso alarmante del valor hematocrito durante las enfermedades agudas, e inmediatamente después de éstas. En el transcurso de las enfermedades inflamatorias agudas en casi todas las personas se produce supresión de la médula ósea. En individuos que tienen una vida breve de los eritrocitos, la supresión también afecta en grado mucho mayor el recuento de tales células. Estas crisis hipoplásicas suelen ser transitorias y ceden por sí solas antes de ser necesaria alguna intervención.

La *crisis aplásica* alude al cese profundo de la actividad eritroide en los pacientes con anemia hemolítica crónica. Se acompaña de disminución rápida del hematocrito. Los episodios suelen mostrar resolución espontánea. Las crisis aplásicas se deben a la infección por una cepa concreta de parvovirus B19A. Los niños infectados por este virus suelen presentar inmunidad permanente. No es frecuente que las crisis aplásicas recurran y muy pocas veces se observan en los adultos. Para el tratamiento es indispensable vigilar de manera rigurosa el hematocrito y el recuento de reticulocitos. Si la anemia se torna sintomática, se emprenderán las transfusiones como terapéutica de apoyo. Una gran parte de las crisis se resuelven de forma espontánea en una o dos semanas.

## LECTURAS ADICIONALES

- ATAGA KI, ORRINGA EP: Hypercoagulability in sickle cell disease: A curious paradox. *Am J Med* 115:721, 2003
- DESIMONE J et al: Maintenance of elevated fetal hemoglobin levels by decitabine during dose interval treatment of sickle cell anemia. *Blood* 99:3905, 2002
- NEUFELD EJ: Oral chelators deferasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major: New data, new questions. *Blood* 107:3436, 2006
- PRABHAKAR H et al: Sickle cell disease in the United States: Looking back and forward at 100 years of progress in management and survival. *Am J Hematol* 85:346, 2010
- QUEK L, THEIN SL: Molecular therapies in beta-thalassaemia. *Br J Haematol* 136:353, 2007
- SMIERS FJ et al: Hematopoietic stem cell transplantation for hemoglobinopathies: Current practice and emerging trends. *Pediatr Clin North Am* 57:181, 2010
- STEINBERG MH: Pathophysiologically based drug treatment of sickle cell disease. *Trends Pharmacol Sci* 27:204, 2006
- SWITZER JA et al: Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: Present and future. *Lancet Neurol* 5:501, 2006
- WARE RE et al: Predictors of fetal hemoglobin response in children with sickle cell anemia receiving hydroxyurea therapy. *Blood* 99:10, 2002
- WEATHERALL DJ: The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood* 115:4331, 2010

# CAPÍTULO 105

## Anemias megaloblásticas

A. Victor Hoffbrand

Las anemias megaloblásticas constituyen un grupo de trastornos caracterizados por aspectos morfológicos propios de los eritrocitos que se encuentran en fase de desarrollo en la médula ósea. La médula suele ser celular y la anemia se basa en una eritropoyesis ineficaz. La causa suele ser una deficiencia de cobalamina (vitamina B<sub>12</sub>) o folato, pero en ocasiones es producida por anomalías genéticas o adquiridas que alteran el metabolismo de estas vitaminas o por defectos en la síntesis de DNA que son independientes de la cobalamina o el folato (cuadro 105-1). A continuación se describe la absorción y el metabolismo de la cobalamina y el folato y luego se indican los fundamentos bioquímicos, las manifestaciones clínicas y los resultados de los análisis, las causas y el tratamiento de la anemia megaloblástica.

### COBALAMINA

Hay diversas formas químicas de cobalamina (vitamina B<sub>12</sub>), pero todas poseen un átomo de cobalto en el centro de un anillo de corrina. En la naturaleza, la vitamina se encuentra sobre todo en la forma de 2-desoxiadenosil (ado), situado en las mitocondrias. Es el cofactor para la enzima metilmalonil-CoA mutasa. La otra cobalamina natural importante es la metilcobalamina, que es la forma localizada en el plasma humano y el citoplasma celular. Es el cofactor para la metionina sintasa. También existen cantidades menores de hidroxocobalamina, que es en lo que se convierten con rapidez la metilcobalamina y adocobalamina al exponerse a la luz solar.

### Fuentes alimenticias y necesidades

La cobalamina es sintetizada sólo por microorganismos. Los rumiantes obtienen la cobalamina del intestino anterior, pero la única fuente para el ser humano son los alimentos de origen animal como carne, pescado y productos lácteos. Las verduras, frutas y otros alimentos que no son de origen animal carecen de cobalamina, a menos que estén contaminados con bacterias. La alimentación occidental regular proporciona entre 5 y 30 µg diarios de cobalamina. La eliminación diaria de esta vitamina en los adultos (sobre todo en la orina y las heces) fluctúa entre 1 y 3 µg (cerca del 0.1% de las reservas del organismo) y, dado que el organismo no tiene la capacidad para degradar cobalamina, las necesidades diarias también son de alrededor de 1 a 3 µg. Las reservas corporales son del

### CUADRO 105-1 Causas de anemia megaloblástica

Deficiencia de cobalamina o anomalías en el metabolismo de la cobalamina (cuadros 105-3 y 105-4)

Deficiencia de folato o anomalías en el metabolismo del folato (cuadro 105-5)

Tratamiento con fármacos antifolato (p. ej., metotrexato)

Independiente de la deficiencia de cobalamina o de folato y de la resistencia al tratamiento con cobalamina y folato:

Algunos casos de leucemia mieloide aguda, mielodisplasia

Tratamiento con fármacos que interfieren en la síntesis de DNA [p. ej., arabinósido de citosina, hidroxiurea, 6-mercaptopurina, azidotimidina (AZT)]

Aciduria orótica (responde a la uridina)

Con respuesta a la tiamina

orden de 2 a 3 mg, suficientes para tres a cuatro años si se interrumpe por completo el aporte.

### Absorción

Hay dos mecanismos para la absorción de cobalamina. Uno es pasivo, que ocurre por igual a través de las mucosas bucal, duodenal e ileal; es rápido pero en extremo ineficaz y permite absorber <1% de una dosis oral. El mecanismo fisiológico habitual es activo; se lleva a cabo a través del íleon, es eficaz para dosis orales pequeñas (de algunos microgramos) de cobalamina y es gobernado por el factor intrínseco (IF, *intrinsic factor*) gástrico. La cobalamina de los alimentos es liberada de complejos proteínicos por enzimas dispuestas en el estómago, duodeno y yeyuno; se combinan de manera rápida con una glucoproteína salival que pertenece a la familia de las proteínas de unión a cobalamina que se conocen como haptocorrinas (HC). En el intestino la haptocorrina es digerida por la tripsina pancreática y la cobalamina es transferida al factor intrínseco.

El IF (gen en el cromosoma 11q13 que codifica 9 exones) se produce en las células parietales gástricas del fondo y cuerpo gástricos y su secreción es paralela a la del ácido clorhídrico. En condiciones normales la producción de IF es abundante. El complejo IF-cobalamina pasa al íleon, donde el IF se adhiere a un receptor específico (cubilina) ubicado en la membrana de la microvellosidad de los enterocitos. La cubilina también existe en el saco vitelino y el epitelio de los túbulos proximales de los riñones. Al parecer transita por medio de la AMN (*amnionless*), proteína del receptor endocítico que dirige la ubicación y endocitosis de la cubilina con su ligando complejo IF cobalamina. El complejo cobalamina-IF penetra en la célula ileal donde se destruye el IF. Después de un retraso de unas 6 h, la cobalamina aparece en la sangre de la vena porta unida a la transcobalamina (TC) II.

Todos los días ingresan a la bilis entre 0.5 y 5.0 µg de cobalamina. Su molécula se une al IF y normalmente una parte importante de la cobalamina biliar se reabsorbe al mismo tiempo que la porción derivada de las células intestinales esfaceladas. Gracias a la gran cantidad de cobalamina que viaja en la circulación enterohepática, su deficiencia aparece con más rapidez en las personas con una absorción deficiente de cobalamina que en los vegetarianos, en quienes la reabsorción biliar del compuesto se encuentra intacta.

### Transporte

El plasma humano contiene dos proteínas principales que transportan cobalamina; ambas se unen a esta vitamina molécula a molécula. Existe una haptocorrina conocida como TC I que guarda una relación cercana con otras haptocorrinas de unión a cobalamina que se encuentran en la leche, el jugo gástrico, la saliva y otros líquidos. El gen *TCNL* se ubica en el cromosoma 11q11-q12.3 y posee nueve exones. La única diferencia entre estas haptocorrinas es la fracción de carbohidrato de la molécula. La TC I se deriva principalmente de gránulos específicos en los neutrófilos. En general, 66% se encuentra saturado con cobalamina, que se une con fuerza. La TC I no estimula la penetración de cobalamina en los tejidos. Los receptores de glucoproteínas en las células hepáticas ayudan a extraer TC I del plasma y la TC I es muy importante en el transporte de los análogos de cobalamina (a los que fija con mayor eficacia que el IF) hacia el hígado para su excreción hepática en la bilis.

La otra proteína importante para transportar cobalamina en el plasma es TC II. Su gen se ubica en el cromosoma 22q11-q13.1. Al igual que el IF y la haptocorrina, posee nueve exones. Es probable que las tres proteínas tengan un origen ancestral común. La TC II es sintetizada por el hígado y otros tejidos, en especial macrófagos, íleon y endotelio vascular. Lo normal es que transporte sólo 20 a 60 ng de cobalamina/L de plasma y la libera con facilidad hacia la médula, placenta y otros tejidos, donde penetra por medio de endocitosis mediada por receptores en la que participan el receptor de TC II y la megalina (codificada por el gen *LRP-2*). El complejo TC II-cobalamina es fagocitado por endocitosis a través de grietas revestidas con clatrina; el complejo se degrada, pero es probable que el receptor sea reciclado hacia la membrana celular como sucede con la transferrina. La cobalamina "libre" se exporta a través de un transportador de fármacos tipo casete de unión a ATP llamado también proteína I de resistencia a múltiples fármacos.



## FOLATO

## Folato alimentario

El ácido fólico (pteroilglutámico) es una sustancia amarillenta, cristalina e hidrosoluble. Es el compuesto original de una gran familia de compuestos naturales de folato que difieren de éste en tres aspectos: 1) son parcial o completamente reducidos a derivados de dihidrofolato o tetrahidrofolato (THF); 2) por lo general contienen una sola unidad de carbono (cuadro 105-2), y 3) de 70 a 90% de los folatos naturales corresponde a poliglutamatos de folato.

La mayor parte de los alimentos contienen algo de folato. Sin embargo, los que contienen mayores concentraciones son el hígado, la levadura, la espinaca, otros vegetales verdes y los granos (>100 µg/100 g). El contenido total de folato de la alimentación occidental promedio es de unos 250 µg/día, pero la cantidad varía con el tipo de alimento que se consume y el método de cocción. El folato se destruye fácilmente por el calentamiento, en especial con agua abundante. El folato total del organismo en el adulto es de alrededor de 10 mg y el hígado es el órgano que contiene la reserva más abundante. Las necesidades diarias de folato en el adulto son de cerca de 100 µg, de manera que las reservas bastan sólo para tres o cuatro meses en los adultos sanos antes de que ocurra una deficiencia rápida y grave.

## Absorción

Los folatos se absorben con rapidez en la porción superior del intestino delgado. La absorción de poliglutamatos de folato es menos eficaz que la de monoglutamatos; en promedio se absorbe cerca del 50% del folato de los alimentos. Los poliglutamatos son hidrolizados hasta formar derivados de monoglutamato, ya sea en la luz intestinal o en la mucosa. Todos los folatos de los alimentos son convertidos en 5-metilTHF (5-MTHF) en la mucosa del intestino delgado antes de entrar en el plasma de la circulación portal. Los monoglutamatos viajan por transporte activo a través del enterocito por medio de un mecanismo gobernado por un transportador. Las dosis mayores de 400 µg de ácido pteroilglutámico se absorben casi sin cambios y se convierten en folato natural en el hígado. Las dosis menores son convertidas en 5-MTHF durante su absorción intestinal.

Todos los días entran a la bilis alrededor de 60 a 90 µg de folato, que son excretados hacia el intestino delgado. La eliminación de este folato, junto con el de las células intestinales esfaceladas, acelera la rapidez con la cual sobreviene deficiencia de folato en los trastornos que se acompañan de una absorción deficiente.

## Transporte

El folato se transporta en el plasma; alrededor de un tercio se une con debilidad a la albúmina y dos tercios se encuentran libres. En los líquidos corporales (plasma, líquido cefalorraquídeo, leche, bilis) casi todo el folato consta de 5-MTHF en forma de monoglutamato. Dos tipos de proteínas fijadoras de folato intervienen en la entrada del MTHF en las células. Un receptor de folato unido a protones con gran afinidad (PCFT/HCP1) transporta el folato hasta las células por medio de endocitosis y es fagocitado por grietas cubiertas por clatrina o en una vesícula (cavéola) que luego se acidifica y libera folato. Esto explica la mayor parte de la absorción de folato. A continuación los transportadores de membrana de folato lo llevan hasta el citoplasma. El receptor de gran afinidad se une a la superficie externa de la membrana celular por medio de enlaces de glucosilfosfatidilinositol. Es probable que también participe en el transporte de los folatos oxidados y los productos de degradación del folato hacia el hígado para su excreción en la bilis. De igual manera, un transportador de folato con menor afinidad controla la captación celular de folatos fisiológicos, pero también regula la captación de metotrexato.

## Funciones bioquímicas

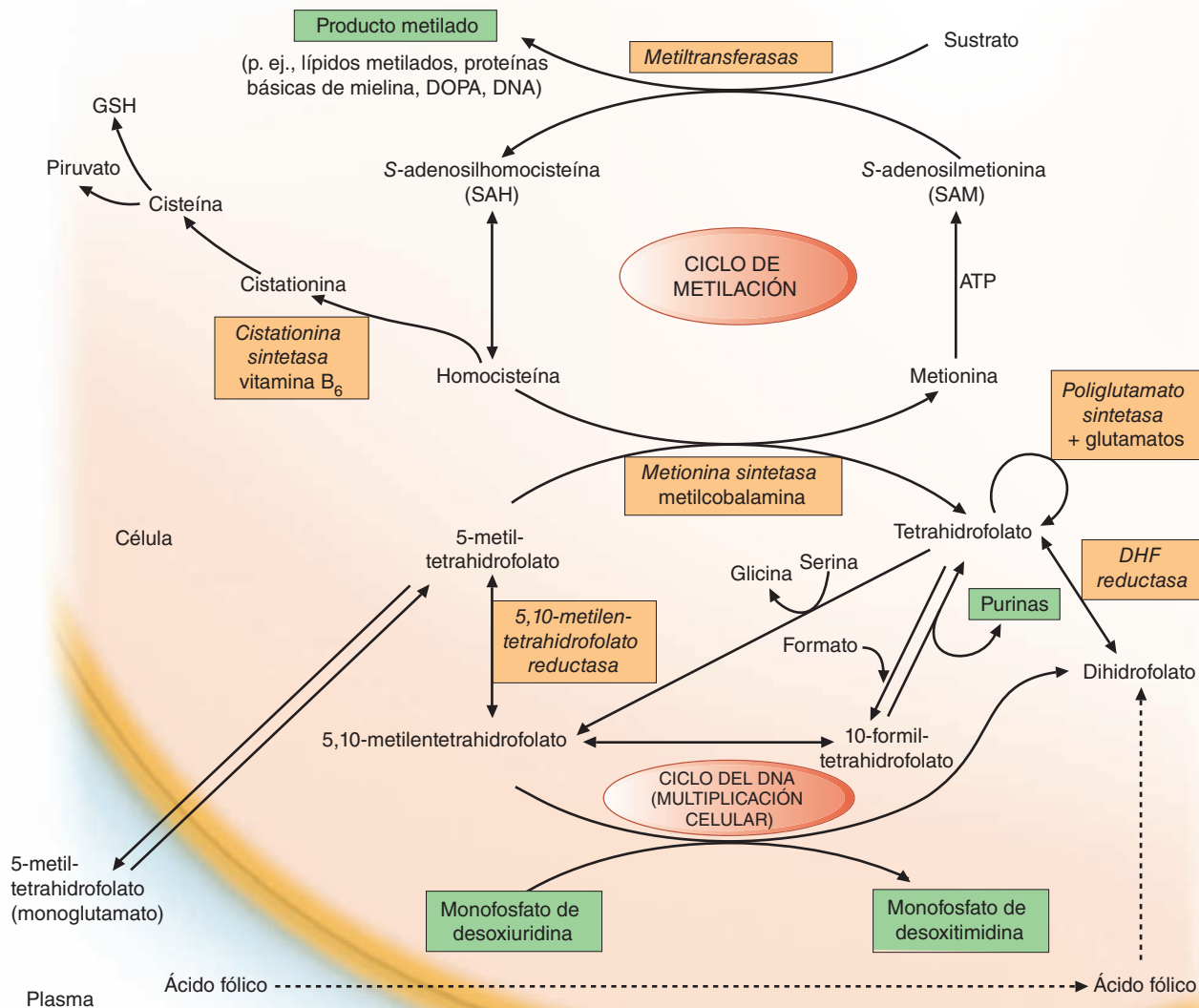
Los folatos (como los derivados intracelulares de poliglutamato) actúan como coenzimas en la transferencia de unidades de un solo carbono (fig. 105-1 y cuadro 105-2). Dos de estas reacciones intervienen en la síntesis de purina y una en la síntesis de pirimidina necesaria para la replicación de DNA y RNA. El folato también es una coenzima que interviene en la síntesis de metionina, en la cual también participa la metilcobalamina y en la que se regenera THF. El THF es el aceptor de unidades simples de carbono que acaban de ingresar al conjunto activo a través de la conversión de serina en glicina. La metionina, otro producto de la reacción con la metionina sintasa, es el precursor de la S-adenosilmetionina (SAM), el donador general de metilo que interviene en más de 100 reacciones de la metiltransferasa (fig. 105-1).

Durante la síntesis de timidilato, el 5,10-metileno-THF es oxidado para formar DHF (dihidrofolato). La enzima dihidrofolato reductasa convierte a éste en THF. Los fármacos metotrexato, pirimetamina y (principalmente en las bacterias) trimetoprim, inhiben la DHF reductasa de manera que impiden la formación de coenzimas de THF activas a partir del DHF. Una pequeña fracción de la coenzima de folato no se recicla durante la síntesis de timidilato sino más bien se degrada.

CUADRO 105-2 Reacciones bioquímicas de las coenzimas del folato

Reacción	Tipo de coenzima del folato implicada	Unidad de carbono simple transferida	Importancia
<i>Activación de formato</i>	THF	-CHO	Generación de 10-formil-THF
<i>Síntesis de purinas</i>			
Formación de ribonucleótidos de glicinamida	5,10-metilenoTHF	-CHO	Formación de purinas necesarias para la síntesis de DNA y RNA, pero las reacciones probablemente no limitan la velocidad de la reacción
Formilación de ribonucleótido de carboxamida de aminoimidazol (AICAR)	10-formil(CHO)THF		
<i>Síntesis de pirimidinas</i>			
Metilación de monofosfato de desoxiuridina (dUMP) a monofosfato de timidina (dTMP)	5,10-metilenoTHF	-CH <sub>3</sub>	Limitación de la velocidad para la síntesis de DNA Oxida THF a DHF Cierta degradación del folato en el enlace C-9-N-10
<i>Interconversión de aminoácido</i>			
Interconversión de serina-glicina	THF	=CH <sub>2</sub>	Ingreso de unidades de carbono simples en el conjunto activo
Homocisteína a metionina	5-metil(M)THF	-CH <sub>3</sub>	Desmetilación de 5-MTHF a THF; también necesita cobalamina, dinucleótido de flavina y adenina, trifosfato de adenosina y adenosilmetionina
Ácido forminoglutámico a ácido glutámico en el catabolismo de la histidina	THF	-HN-CH=	

Abreviaturas: DHF, dihidrofolato; THF, tetrahidrofolato.



**Figura 105-1** Importancia de los folatos en la síntesis del DNA y en la formación de S-adenosilmetionina (SAM), que interviene en múltiples reacciones de metilación. [Reimpresa de Hoffbrand AV et al (eds), *Postgraduate Haematology*, 5th ed, Blackwell Publishing, Oxford, UK 2005; con autorización.]

**BASES BIOQUÍMICAS DE LA ANEMIA MEGALOBLÁSTICA**

El rasgo común de todas las anemias megaloblásticas es un defecto en la síntesis de DNA que altera con rapidez a las células que se encuentran dividiéndose en la médula ósea. Todos los trastornos que provocan cambios megaloblásticos tienen en común una disparidad en la velocidad con que se sintetiza o dispone de los cuatro precursores inmediatos del DNA: desoxirribonucleótidos trifosfatos (dNTP)—dA(adenina)TP y dG(guanina)TP (purinas), dT(timina)TP y dC(citosina)TP (pirimidinas). En las deficiencias de folato o en las de cobalamina es imposible convertir monofosfato de desoxiuridina (dUMP, *deoxyuridine monophosphate*) en monofosfato de desoxitimidina (dTMP, *deoxythymidine monophosphate*), que es el precursor de la dTTP (fig. 105-1). Esto se debe a que se necesita folato como la coenzima 5,10-metilen-THF poliglutamato para la conversión de dUMP en dTMP; en la deficiencia de cobalamina o de folato, se dispone de poco 5,10-metilen-THF. Otra teoría que explica la anemia megaloblástica en la deficiencia de cobalamina o de folato es la incorporación errónea de uracilo en el DNA por la acumulación de trifosfato de desoxiuridina (dUTP, *deoxyuridine triphosphate*) en la horquilla de replicación de DNA a consecuencia del bloqueo en la conversión de monofosfato de desoxiuridina en monofosfato de desoxitimidina.

**Relaciones cobalamina-folato**

El folato es necesario para muchas reacciones que ocurren en los tejidos de los mamíferos. Sólo se conocen dos reacciones en el organismo que necesitan cobalamina. La isomerización de metilmalonil CoA, la cual requiere adocobalamina, y la metilación de homocisteína en metionina, que necesita tanto metilcobalamina como 5-MTHF (fig. 105-1). Esta reacción es el primer paso en la vía por medio de la cual el 5-MTHF, que entra en la médula ósea y en otras células del plasma, es convertido en todas las coenzimas intracelulares de folato. Las coenzimas son poliglutamadas (el mayor tamaño ayuda a su retención intracelular), pero la enzima poliglutamato de folato sintasa sólo puede utilizar THF, no MTHF, como sustrato. En la deficiencia de cobalamina, el MTHF se acumula en el plasma, en tanto que las concentraciones intracelulares de folato descienden por la incapacidad para formar THF, el sustrato sobre el cual se forman los poliglutamatos de folato. A esto se le ha denominado *inanición de THF* o *trampa de metilfolato*.

Esta teoría explica las anomalías en el metabolismo del folato que ocurren durante la deficiencia de cobalamina [folato sérico elevado, folato celular reducido, excreción del precursor de purina ribonucleótido de carboxamida de aminoimidazol (AICAR, *aminoimidazole carboxamide ribonucleotide*); cuadro 105-2] y también por qué la anemia por deficiencia de cobalamina responde a las dosis altas de ácido fólico.

Muchos pacientes asintomáticos se detectan al encontrar un volumen corpuscular medio (MCV, *mean corpuscular volume*) elevado en la biometría hemática sistemática. Las principales manifestaciones clínicas en los casos más graves son las de la anemia. La anorexia suele ser notable y puede haber pérdida de peso, diarrea o estreñimiento. La deficiencia de folato o cobalamina se acompaña de glositis, queilosis comisural, febrícula en los pacientes con anemia más pronunciada, ictericia (a expensas de la bilirrubina no conjugada) e hiperpigmentación reversible de la piel con melanina. La trombocitopenia a veces origina equimosis que se agrava con la deficiencia de vitamina C o el consumo de alcohol en los pacientes desnutridos. La anemia y el recuento leucocítico bajo predisponen a las infecciones, en particular de los aparatos respiratorio y urinario. La deficiencia de cobalamina se ha vinculado con alteraciones de la función bactericida de los fagocitos.

### Efectos generales de las deficiencias de cobalamina y folato en los tejidos

**Superficies epiteliales** Después de la médula, los tejidos que se dañan con más frecuencia son las superficies epiteliales de la boca, el estómago, el intestino delgado y los aparatos respiratorio, urinario y genital femenino. Las células muestran macrocitosis, con un incremento del número de células multinucleadas y moribundas. Las deficiencias ocasionan anomalías en el frotis del cuello uterino.

**Complicaciones durante el embarazo** También se dañan las gónadas y es común la infertilidad tanto en varones como en mujeres con deficiencia de folato o cobalamina. La deficiencia de folato en la madre es una causa de premadurez y la deficiencia de folato y cobalamina provoca abortos recidivantes y defectos del tubo neural, según se describe más adelante en este capítulo.

**Defectos del tubo neural** La administración de complementos de ácido fólico al momento de la concepción y en las primeras 12 semanas del embarazo reduce casi 70% la frecuencia de defectos en el tubo neural (NTD, *neural tube defects*) (anencefalia, mielomeningocele, encefalocele y espina bífida) en el feto.

La mayor parte de este efecto protector se obtiene con 0.4 mg/día de ácido fólico desde el momento de la fecundación.

La frecuencia de labio y paladar hendidos también disminuye con la administración profiláctica de ácido fólico. No hay una relación simple y clara entre la cantidad de folato en la madre y estas anomalías fetales, pero en general cuanto más bajo es el folato materno mayor es el riesgo para el feto. Los NTD también son causados por los fármacos antifolato y los anticonvulsivos.

Por otro lado, se ha postulado una anomalía metabólica subyacente del folato en la madre. Se identificó una anomalía: la actividad reducida de la enzima 5,10-metileno-THF reductasa (MTHFR) (fig. 105-1) a causa de un polimorfismo C677T común en el gen *MTHFR*. En un estudio se observó que la prevalencia de este polimorfismo es mayor en los padres de fetos con NTD y en los fetos mismos: la homocigosidad para la mutación TT se observó en 13%, frente a 5% de los sujetos testigo. El polimorfismo codifica una variedad termolábil de *MTHFR*. En los homocigotos, la concentración media sérica y eritrocítica de folato es menor que en los testigos y la concentración sérica de homocisteína, bastante más alta. Los análisis en busca de mutaciones en otras enzimas que podrían asociarse a defectos del tubo neural, por ejemplo, metionina sintetasa y serina-glicina hidroximetilasa, han sido negativos. Se dice que los autoanticuerpos contra los receptores de folato son más frecuentes en las madres de hijos con defectos del tubo neural, pero no se ha comprobado.

**Enfermedades cardiovasculares** Los niños con homocistinuria pronunciada (concentración sanguínea  $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ ) por deficiencia de una de tres enzimas, metionina sintetasa, *MTHFR* o cistationina sintetasa (fig. 105-1) sufren vasculopatías, es decir, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral o embolias pulmonares durante la adolescencia o al comienzo de la vida adulta. Se ha observado que la concentración sérica menos elevada de homocisteína y folato, así como las mutaciones hereditarias homocigotas de *MTHFR* se acompañan de enfermedad

vascular cerebral, vasculopatía periférica y cardiopatía coronaria con trombosis venosa profunda. En estudios clínicos prospectivos con asignación al azar en los que se redujo la homocisteína con complementos de ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub> y vitamina B<sub>6</sub> o placebo en el transcurso de cinco años en pacientes con vasculopatía o diabetes, no se demostró, sin embargo, que disminuyeran los episodios cardiovasculares mayores ni tampoco el riesgo de padecer recurrencias después de un infarto agudo del miocardio. Quizá estos estudios clínicos no tuvieron la potencia suficiente como para detectar un beneficio mínimo (p. ej., de 10%) o bien existe algún otro factor subyacente que provoca el daño vascular y el incremento de la homocisteína. Por otro lado, los beneficios generados al reducir la homocisteína fueron contrarrestados en estos estudios clínicos por las vitaminas que estimulan la proliferación de células endoteliales. Un metaanálisis sugiere que el ácido fólico complementario reduce 18% el riesgo de padecer apoplejía. Es necesario obtener resultados de estudios clínicos más grandes y prolongados para resolver estas incertidumbres.

**Neoplasias malignas** En algunos estudios se ha observado que el ácido fólico profiláctico durante el embarazo reduce la frecuencia ulterior de leucemia linfoblástica aguda (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) durante la infancia. También se ha observado una relación negativa significativa con el polimorfismo *MTHFR* C677T y las leucemias con translocaciones de leucemia de líneas celulares mixtas, pero una relación positiva con hiperdiploidía en lactantes con ALL o leucemia mieloide aguda o con ALL infantil. Otro polimorfismo en el gen *MTHFR*, A1298C, está muy vinculado con la leucemia hiperdiploide. También se han observado diversas asociaciones tanto positivas como negativas entre polimorfismos de las enzimas dependientes de folato y la incidencia de leucemia linfoblástica aguda del adulto. Se cree que el polimorfismo C677T induce el incremento de las reservas de timidina y una síntesis de DNA de "mejor calidad" al desviar los grupos con carbono 1 hacia la síntesis de timidina y purina. Este fenómeno explicaría la relación que se ha observado con un menor riesgo de padecer cáncer colorectal. La mayor parte de los estudios indica que el ácido fólico profiláctico también protege contra los adenomas de colon. Otros tumores, como linfomas foliculares, cáncer de mama y cáncer gástrico, se han asociado a polimorfismos de folato o a las concentraciones de éste. En vista de que es probable que el ácido fólico "alimente" a los tumores, quizá se deba evitar en los individuos con tumores establecidos, a menos que se acompañen de anemia megaloblástica pronunciada por deficiencia de folato.

**Manifestaciones neurológicas** La deficiencia de cobalamina provoca neuropatía periférica bilateral o degeneración (desmielinización) de las vías piramidales y posteriores de la médula espinal y, con menos frecuencia, atrofia óptica o síntomas cerebrales.

El paciente, por lo general de género masculino, manifiesta parestias, debilidad muscular o dificultad para caminar y algunas veces demencia, trastornos psicóticos o visión defectuosa. La deficiencia prolongada de cobalamina en la alimentación durante la infancia entorpece el desarrollo del encéfalo y provoca deficiencia intelectual. También se dice que la deficiencia de folato ocasiona una neuropatía orgánica, pero no se ha comprobado, aunque el metotrexato inyectado en el LCR daña el encéfalo o la médula espinal.

Un problema clínico importante es el paciente no anémico con trastornos neurológicos o psiquiátricos y una concentración sérica de cobalamina reducida o en el límite de la normalidad. En ellos es necesario establecer si la deficiencia de cobalamina es significativa, por ejemplo con un frotis de sangre, un análisis para medir la gastrina sérica y anticuerpos contra IF o células parietales, además de medir el ácido metilmalónico (MMA, *methylmalonic acid*) sérico cuando es posible. En general, también es necesario intentar un tratamiento con cobalamina cuando menos durante tres meses para determinar si los síntomas mejoran.

La base bioquímica de la neuropatía por cobalamina aún se desconoce. Su presencia en ausencia de aciduria metilmalónica en la deficiencia de TC II sugiere que la neuropatía es secundaria al defecto en la conversión de homocisteína en metionina. Se ha sugerido la acumulación de S-adenosilhomocisteína en el encéfalo, lo cual inhibe las reacciones de transmetilación.



En la deficiencia tanto de folato como de cobalamina con frecuencia se observan trastornos psiquiátricos. Éstos, al igual que la neuropatía, se atribuyen a la síntesis deficiente de SAM, necesaria para la metilación de las aminas biogénicas (p. ej., dopamina) y para la de las proteínas, fosfolípidos y neurotransmisores en el encéfalo (fig. 105-1). Se ha informado de relaciones de las concentraciones séricas más bajas de folato o cobalamina y las concentraciones más altas de homocisteína con el deterioro cognitivo y la demencia de la enfermedad de Alzheimer. En un estudio clínico comparativo, con asignación al azar y doble ciego, realizado en el transcurso de dos años en el que participaron personas sanas mayores de 65 años de edad que recibieron folato, cobalamina y vitamina B<sub>6</sub>, no se demostró beneficio cognitivo alguno, pero en otro estudio de tres años (FACIT) sí se observó un efecto favorecedor.

## DATOS HEMATOLÓGICOS

### Sangre periférica

La característica principal es la presencia de macrocitos ovalados, en general con anisocitosis considerable y poiquilocitosis (fig. 105-2A). El MCV por lo general es >100 fl, a menos que exista alguna causa de microcitosis (p. ej., deficiencia de hierro o rasgo de talasemia). Algunos neutrófilos son hipersegmentados (más de cinco lóbulos nucleares). En ocasiones hay leucopenia por reducción de los granulocitos y linfocitos, si bien suele ser  $>1.5 \times 10^9/L$ ; el recuento de plaquetas es moderadamente reducido, raras veces  $<40 \times 10^9/L$ . La gravedad de todos estos cambios es paralela al grado de la anemia. En el paciente sin anemia, el único signo del trastorno de fondo es la presencia de algunos macrocitos y neutrófilos hipersegmentados en la sangre periférica.

### Médula ósea

En el paciente con anemia grave, la médula es hipercelular con acumulación de células primitivas a causa de la muerte selectiva por apoptosis de las formas más maduras. El núcleo del eritoblasto conserva su aspecto primitivo pese a la maduración y hemoglobinización del citoplasma. Las células son más grandes que los normoblastos y en ocasiones aparece un mayor número de células con núcleos lobulados excéntricos o fragmentos nucleares (fig. 105-2B). Son característicos los metamielocitos gigantes y de formas anormales y los megacariocitos hiperpoliploides gigantes. En los pacientes menos anémicos, los cambios en la médula son difíciles de reconocer. Se han utilizado los térmi-

nos *intermedio, leve e incipiente*. El término megaloblastoide no significa levemente megaloblástico. Se utiliza para describir a las células con núcleos de aspecto inmaduro y hemoglobinización defectuosa que por lo general se observan en la mielodisplasia.

## Cromosomas

Las células de la médula ósea, los linfocitos transformados y otras células del organismo que se encuentran en proceso de proliferación, exhiben diversos cambios como roturas fortuitas, contracción reducida, diseminación del centrómero y constricciones cromosómicas secundarias excesivas y satélites prominentes. Los antimetabolitos (p. ej., arabinósido de citosina, hidroxiurea y metotrexato), que interfieren en la multiplicación del DNA o el metabolismo del folato y que también causan aspectos megaloblásticos, originan alteraciones similares.

## Hematopoyesis ineficaz

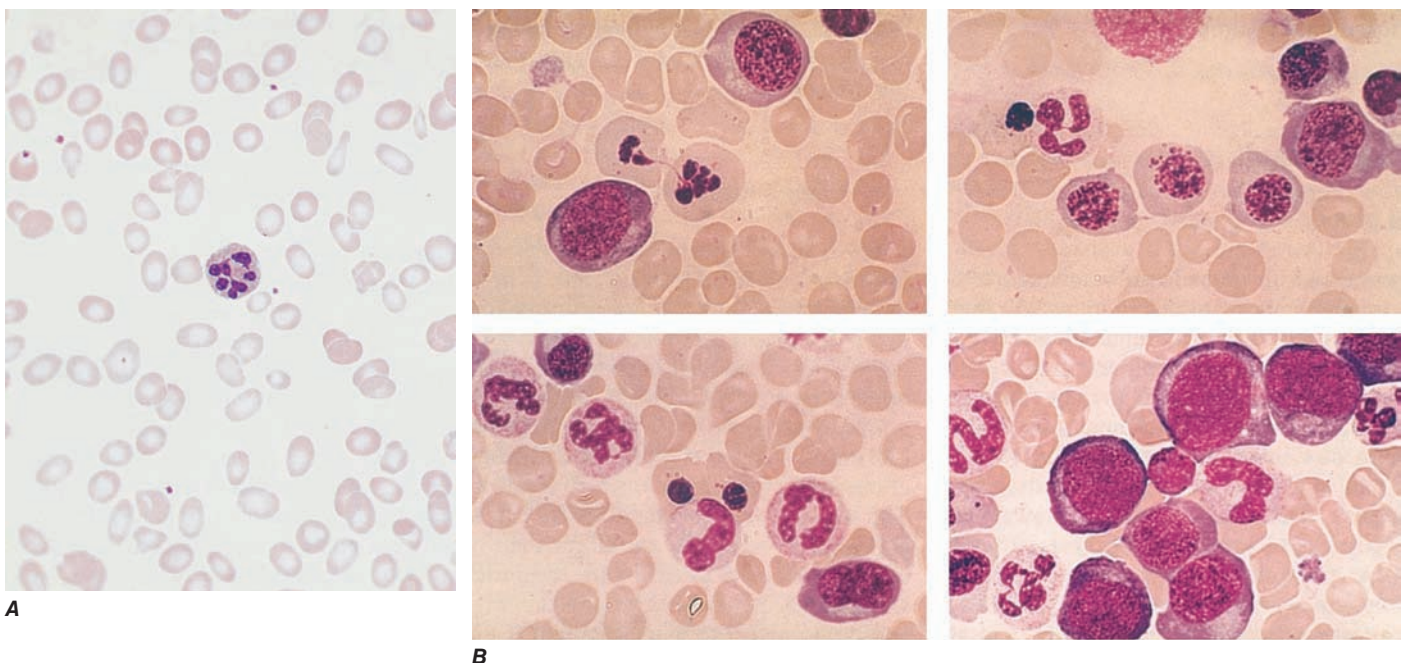
Se acompaña de acumulación de bilirrubina no conjugada en el plasma por la muerte de los eritrocitos nucleados en la médula (eritropoyesis ineficaz). Otros datos son incremento del urobilinógeno urinario, haptoglobinas reducidas y hemosiderina urinaria positiva, así como aumento de la concentración de lactato deshidrogenasa. El resultado débilmente positivo en la prueba de antiglobulina directa a causa del complemento puede llevar a un diagnóstico falso de anemia hemolítica autoinmunitaria.

## CAUSAS DE DEFICIENCIA DE COBALAMINA

La deficiencia de cobalamina suele deberse a la absorción deficiente. La única otra causa es el aporte insuficiente en la alimentación.

### Aporte insuficiente en la alimentación

**Adultos** La deficiencia alimenticia de cobalamina es característica de los vegetarianos que evitan el consumo de carne, pescado, huevos, quesos y otros productos animales. El grupo más grande del mundo es el de los naturales de la India y quizá muchos millones de ellos corren el riesgo de sufrir deficiencia de cobalamina de origen alimenticio. Hasta en 50% de los vegetarianos adultos y jóvenes de la India seleccionados al azar se observa una concentración sérica reducida de cobalamina, pero la deficiencia no suele degenerar en anemia megaloblástica gracias a que



**Figura 105-2** A. Sangre periférica en la anemia megaloblástica grave. B. Médula ósea en la anemia megaloblástica grave. [Reimpresión con autorización de Hoffbrand AV et al (eds). *Postgraduate Haematology*. 5th ed, Blackwell Publishing, Oxford, UK 2005.]

la alimentación de la mayoría de los vegetarianos no carece por completo de cobalamina y a que la circulación enterohepática de cobalamina se encuentra intacta. También existe deficiencia alimenticia de la misma en individuos que no son vegetarianos pero que se alimentan de manera inadecuada a causa de la pobreza o algún trastorno psiquiátrico.

**Lactantes** Se ha descrito deficiencia de cobalamina en lactantes nacidos de madres con carencia grave de cobalamina. Estos lactantes manifiestan una anemia megaloblástica alrededor de los tres a seis meses de edad puesto que nacen con una reserva reducida de cobalamina y son alimentados con leche materna que contiene poca cobalamina. También se ha demostrado en estos lactantes retraso del crecimiento, alteraciones del desarrollo psicomotor y otras secuelas neurológicas.

#### Causas gástricas de absorción deficiente de cobalamina

Véanse los cuadros 105-3 y 105-4.

**Anemia perniciosa** La anemia perniciosa se define como la ausencia de factor intrínseco a consecuencia de atrofia gástrica. Es una enfermedad común en originarios del norte de Europa, pero ocurre en todos los países y grupos étnicos. La incidencia general es de casi 120 por 100 000 habitantes en el Reino Unido. La proporción de la incidencia entre varones y mujeres caucásicos es de ~1:1.6, y la edad máxima de inicio es de 60 años; sólo 10% de los pacientes tiene <40 años de edad. Sin embargo, en algunos grupos étnicos, en especial los de raza negra y latinoamericanos, la edad de inicio es menor. La enfermedad es más frecuente en familiares cercanos y personas con otras alteraciones autoinmunitarias de órganos específicos, por ejemplo, enfermedades de la tiroides, vitiligo, hipoparatiroidismo y enfermedad de Addison. También se vincula con la hipogammaglobulinemia, el encañecimiento prematuro, los ojos azules y el grupo sanguíneo A. En algunas series se ha observado cierta relación con el antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) 3 y con HLA-B8, -B12 y -BW15 en los pacientes con alguna endocrinopatía. En las mujeres, la esperanza de vida es normal una vez que comienzan el tratamiento con regularidad; en los varones es un poco menor por la mayor frecuencia de carcinoma gástrico. La secreción gástrica de ácido clorhídrico, pepsina y factor intrínseco disminuye en forma considerable. La concentración sérica de gastrina se incrementa y la de pepsinógeno I disminuye.

**Biopsia gástrica** Ésta suele mostrar atrofia de todas las capas del cuerpo y el fondo del estómago, con pérdida de los elementos glandulares, ausencia de células parietales y principales y sustitución por células de la mucosa, un infiltrado de células inflamatorias mixtas y en ocasiones metaplasia intestinal. El infiltrado de plasmocitos y linfocitos contiene un exceso de linfocitos CD4. La mucosa del antro se conserva bien. La anemia perniciosa rara vez se acompaña de infección por *Helicobacter*

#### CUADRO 105-4 Los trastornos siguientes se acompañan de absorción deficiente de cobalamina que no suele ser lo suficientemente grave como para causar anemia megaloblástica

Causas gástricas	
Gastritis atrófica simple (absorción deficiente de cobalamina de los alimentos)	
Síndrome de Zollinger-Ellison	
Derivación gástrica quirúrgica	
Uso de inhibidores de la bomba de protones	
Causas intestinales	
Enteropatía por gluten	
Pancreatitis grave	
Infección por VIH	
Radioterapia	
Enfermedad de injerto contra hospedador	
Deficiencia de cobalamina, folato, proteína riboflavina? ¿ácido nicotínico?	
Tratamiento con colchicina, paraaminosalicilato, neomicina, cloruro de potasio de liberación lenta, anticonvulsivos, metformina, fenformina, fármacos citotóxicos	
Alcohol	

*pylori*, pero se dice que la gastritis atrófica incipiente se asocia a gastritis por *H. pylori* y se manifiesta en los jóvenes en forma de anemia ferropénica, pero en los ancianos como anemia perniciosa. También se dice que *H. pylori* induce una reacción autoinmunitaria contra las células parietales, donde la infección por *H. pylori* es sustituida de manera gradual, en algunas personas, por un proceso autoinmunitario.

**Anticuerpos séricos** El suero de los pacientes con anemia perniciosa contiene dos tipos de inmunoglobulina G contra el factor intrínseco. Un anticuerpo, el “bloqueador” o tipo I, impide la combinación de factor intrínseco con cobalamina, en tanto que el anticuerpo “de unión” o tipo II impide la unión del factor intrínseco con la mucosa ileal. El tipo I aparece en 55% de los pacientes, en tanto que el tipo II lo hace en 35%. Los anticuerpos contra factor intrínseco cruzan la placenta y ocasionan deficiencia transitoria del factor intrínseco en el recién nacido. Los pacientes con anemia perniciosa también exhiben inmunidad celular contra el factor intrínseco. En raras ocasiones se ha detectado anticuerpo tipo I en el suero de los pacientes sin anemia perniciosa pero con tirotoxicosis, mixedema, enfermedad de Hashimoto o diabetes mellitus y en los familiares de los pacientes con anemia perniciosa. Asimismo, se ha detectado anticuerpo contra factor intrínseco en el jugo gástrico de cerca del 80% de los individuos con anemia perniciosa. Estos anticuerpos gástricos reducen la absorción de la cobalamina de los alimentos al combinarse con pequeñas cantidades del factor intrínseco restante.

El anticuerpo contra las células parietales aparece en casi el 90% de los pacientes adultos con anemia perniciosa, pero a menudo se detecta en otros individuos. De esta manera, aparece hasta en 16% de las mujeres mayores de 60 años de edad seleccionadas al azar. El anticuerpo contra células parietales se dirige contra las subunidades  $\alpha$  y  $\beta$  de la bomba gástrica de protones ( $H^+, K^+$ -ATPasa [adenosina trifosfatasa, *adenosine triphosphatase*]).

#### Anemia perniciosa juvenil

Suele ocurrir en niños de mayor edad y simula una anemia perniciosa de los adultos. Se acompaña de atrofia gástrica, aclorhidria y anticuerpos contra factor intrínseco en el suero, aunque no suelen aparecer anticuerpos contra células parietales. Alrededor de la mitad de estos pacientes padece alguna endocrinopatía concomitante como tiroiditis autoinmunitaria, enfermedad de Addison o hipoparatiroidismo; en algunos se acompaña de candidosis mucocutánea.

#### CUADRO 105-3 Causas de deficiencias de cobalamina tan graves que producen anemia megaloblástica

Nutricionales	Vegetarianos
Absorción deficiente	Anemia perniciosa
Causas gástricas	Agenesia congénita de factor intrínseco o alteración funcional Gastrectomía total o parcial
Causas intestinales	Síndrome de asa intestinal con estancamiento: diverticulosis yeyunal, fistula ileocólica, asa ciega anatómica, estenosis intestinal, etc. Resección ileal y enfermedad de Crohn Absorción deficiente selectiva con proteinuria Esprue tropical Deficiencia de transcobalamina II Infección por tenia del pescado

### Deficiencia congénita de factor intrínseco o anomalías funcionales

El niño enfermo por lo general manifiesta anemia megaloblástica durante el primer año de vida; algunos despliegan su cuadro clínico hasta el segundo decenio de la vida. El niño carece de factor intrínseco demostrable, pero tanto su mucosa gástrica como su secreción de ácido son normales. La herencia es autosómica recesiva. No se observan anticuerpos contra células parietales ni factor intrínseco. Se han descrito variantes en las que el niño nace con factor intrínseco que se detecta por métodos inmunológicos, pero es inestable o inactivo en términos funcionales, incapaz de unir cobalamina o de facilitar su captación por medio de los receptores ileales.

### Gastrectomía

Después de la gastrectomía total es inevitable la deficiencia de cobalamina, por lo que después de la cirugía se instituye de inmediato el tratamiento profiláctico con esta vitamina. Asimismo, entre 10 y 15% de los pacientes sometidos a una gastrectomía parcial manifiesta también esta deficiencia. La frecuencia exacta y el momento de inicio dependen básicamente de la magnitud de la resección y de los depósitos previos de cobalamina en el organismo.

### Absorción deficiente de la cobalamina alimenticia

Se cree que la causa de este trastorno es la falta de liberación de cobalamina de las proteínas de unión en los alimentos, lo que es más frecuente en los ancianos. Se acompaña de una concentración sérica reducida de cobalamina, con o sin aumento de la concentración sérica de MMA y homocisteína. La absorción de cobalamina es típicamente normal, según la cobalamina cristalina, pero exhibe una absorción deficiente cuando se utiliza un análisis modificado con la cobalamina unida al alimento. Todavía no se sabe con qué frecuencia degenera en deficiencia grave de cobalamina ni las razones por las que lo hace.

### Causas intestinales de absorción deficiente de cobalamina

**Síndrome del asa intestinal con estancamiento** La absorción deficiente de cobalamina acompaña a diversas lesiones intestinales en las que los microorganismos fecales colonizan la parte superior del intestino delgado. Esto ocurre en pacientes con diverticulosis yeyunal, enteroanastomosis, estenosis, fístula intestinal o con un asa intestinal anatómica por enfermedad de Crohn, tuberculosis o una cirugía.

**Resección ileal** La resección  $\geq 1.2$  m de íleon terminal suele ocasionar malabsorción de cobalamina. En algunos pacientes sometidos a una resección ileal, sobre todo en caso de insuficiencia de la válvula ileocecal, las bacterias del colon contribuyen aún más a la instauración de la deficiencia de cobalamina.

**Absorción deficiente selectiva de cobalamina con proteinuria (síndrome de Imlerslund: síndrome de Imlerslund-Gräsbeck; absorción deficiente congénita de cobalamina; anemia megaloblástica autosómica recesiva, MGA1)** Esta enfermedad autosómica recesiva es la causa más frecuente de anemia megaloblástica consecutiva a deficiencia de cobalamina en la lactancia en los países occidentales. Se han publicado más de 200 casos, con grupos familiares en Finlandia, Noruega, Medio Oriente y el norte de África. Los pacientes secretan cantidades normales de factor intrínseco y ácido gástrico, pero no pueden absorber cobalamina. En Finlandia se ha observado deficiencia de la síntesis, la transformación o el enlace de la cubilina al ligando a consecuencia de las mutaciones hereditarias. En Noruega se ha publicado una mutación del gen para AMN. Las demás pruebas de la absorción intestinal son normales. Más del 90% de los pacientes exhibe proteinuria inespecífica, pero el funcionamiento renal por lo demás es normal y la biopsia renal no ha demostrado defectos renales uniformes. Algunos pacientes padecen aminoaciduria y anomalías renales congénitas, como duplicación de la pelvis renal.

**Esprue tropical** Casi todos los pacientes con esprue tropical agudo y subagudo sufren absorción deficiente de cobalamina; ésta persiste como la principal alteración en la variedad crónica de la enfermedad, en la que el enfermo manifiesta anemia megaloblástica o neuropatía a consecuencia de la deficiencia de cobalamina. La absorción de cobalamina por lo general mejora tras la antibioticoterapia y, en las primeras etapas, con tratamiento a base de ácido fólico.

**Infestación por la tenia del pescado** La tenia del pescado (*Diphyllobothrium latum*) habita en el intestino delgado del ser humano y acumula cobalamina proveniente de los alimentos, lo que impide su absorción. Los pacientes adquieren el parásito al comer pescado crudo o parcialmente cocido. La infestación es común alrededor de los lagos de Escandinavia, Alemania, Japón, Norteamérica y Rusia. Sólo las personas con una infestación grave padecen anemia megaloblástica o neuropatía por cobalamina.

**Enteropatía por gluten** Alrededor del 30% de los pacientes que no reciben tratamiento sufre absorción deficiente de cobalamina (al parecer, aquellos en quienes la enfermedad se extiende hasta el íleon). La deficiencia de cobalamina no suele ser grave y se corrige con una alimentación sin gluten.

**Pancreatitis crónica grave** En este trastorno se considera que la falta de tripsina obstaculiza la disponibilidad de la cobalamina adherida al fijador gástrico que no es factor intrínseco (R) para su absorción. Se ha propuesto que en la pancreatitis la concentración de los iones de calcio del íleon desciende por debajo del nivel necesario para mantener normal la absorción de cobalamina.

**Infección por VIH** En los pacientes con VIH la concentración sérica de cobalamina tiende a descender y es subnormal en 10 a 35% de los individuos con sida. En algunos enfermos con concentraciones séricas subnormales de cobalamina se ha demostrado absorción deficiente de cobalamina que no se corrige con factor intrínseco. Rara vez la deficiencia de cobalamina es tan grave como para originar anemia megaloblástica o neuropatía.

**Síndrome de Zollinger-Ellison** En el síndrome de Zollinger-Ellison se ha observado absorción deficiente de cobalamina. Se cree que no se libera cobalamina de la proteína fijadora de R a consecuencia de la inactivación de la tripsina pancreática por la gran acidez y por la interferencia con la unión de la cobalamina al factor intrínseco.

**Radioterapia** Tanto la radiación de cuerpo completo como la radioterapia circunscrita al íleon (p. ej., como complicación de la radioterapia pélvica por un carcinoma uterino) provoca en ocasiones absorción deficiente de cobalamina.

**Enfermedad de injerto contra hospedador** Predomina en el intestino delgado. La absorción deficiente de cobalamina por una flora intestinal anormal o por una lesión de la mucosa ileal es bastante frecuente.

**Fármacos** En el cuadro 105-4 se enumeran los fármacos que provocan absorción deficiente de cobalamina, de acuerdo con algunas publicaciones. Sin embargo, la anemia megaloblástica por estos fármacos es poco frecuente.

### Anomalías en el metabolismo de la cobalamina

**Deficiencia o anomalía congénita de la transcobalamina II** Los lactantes con deficiencia de TC II por lo general manifiestan anemia megaloblástica a las pocas semanas de nacimiento. La concentración sérica de cobalamina y folato es normal, pero la anemia responde a las inyecciones masivas (p. ej., 1 mg tres veces por semana) de cobalamina. En ocasiones la proteína existe pero es funcionalmente inerte. Las anomalías genéticas identificadas comprenden mutaciones de un sitio de empalme intraexónico desconocido, deleción considerable, deleción de un solo nucleótido, mutación finalizadora y un defecto en la edición del RNA. En todos los casos la absorción de cobalamina es deficiente y por lo general las inmunoglobulinas séricas son reducidas. Si no se instaura un tratamiento adecuado con cobalamina o ácido fólico, el paciente puede sufrir una lesión neurológica.

**Acidemia y aciduria metilmalónica congénita** Los lactantes con este trastorno están enfermos desde el nacimiento y manifiestan vómito, retraso del crecimiento, acidosis metabólica grave, cetosis y retraso mental. La anemia, cuando existe, es normocítica y normoblástica. La causa de esta enfermedad es un defecto funcional de la metilmaloniol CoA mutasa mitocondrial o de su cofactor adocobalamina. Las mutaciones de la metilmaloniol CoA mutasa no responden al tratamiento o lo hacen en forma parcial a la administración de cobalamina. Una parte de los lactantes que no sintetizan adocobalamina responde a las dosis altas de



cobalamina. Algunos niños padecen aciduria metilmalónica y homocistinuria combinada por la formación defectuosa de las dos coenzimas de la cobalamina. Esto suele ocurrir durante el primer año de vida y se caracteriza por dificultad para alimentarse, retraso del desarrollo, microcefalia, convulsiones, hipotonía y anemia megaloblástica.

**Anomalías adquiridas del metabolismo de la cobalamina: inhalación de óxido nitroso** El óxido nitroso oxida en forma irreversible a la metilcobalamina para convertirla en un precursor inactivo, lo que desactiva a la metionina sintasa. Se ha observado anemia megaloblástica en los pacientes sometidos a anestesia prolongada con N<sub>2</sub>O (p. ej., en las unidades de cuidados intensivos). También se ha descrito una neuropatía que simula la neuropatía por cobalamina en los dentistas y anestesiólogos que tienen contacto repetido con el N<sub>2</sub>O. Cuando el N<sub>2</sub>O no desactiva a la adocobalamina no aparece aciduria metilmalónica.

## CAUSAS DE DEFICIENCIA DE FOLATO

(Cuadro 105-5.)

### Nutricional

La deficiencia alimenticia de folato es bastante frecuente. De hecho, en la mayoría de los pacientes con deficiencia de folato existe un elemento

### CUADRO 105-5 Causas de deficiencia de folato

Alimenticias <sup>a</sup>
Sobre todo en: ancianos, lactantes, indigentes, alcoholismo, inválidos crónicos y personas con trastornos psiquiátricos; en ocasiones acompaña al escorbuto o kwashiorkor
Absorción deficiente
Causas principales de deficiencia
Esprue tropical, enteropatía por gluten en niños y adultos y acompañada de dermatitis herpetiforme, absorción deficiente específica de folato, megaloblastosis intestinal por deficiencia grave de cobalamina o de folato
Causas menores de deficiencia
Resección yeyunal considerable, enfermedad de Crohn, gastrectomía parcial, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad de Whipple, esclerodermia, amiloide, enteropatía diabética, infección bacteriana generalizada, linfoma y salazopirina
Aprovechamiento o pérdida excesivos
Fisiológica
Embarazo y lactancia, premadurez
Patológica
Enfermedades hematológicas: anemias hemolíticas crónicas, drepanocitosis, talasemia mayor, mielofibrosis
Neoplasias malignas: carcinoma, linfoma, leucemia, mieloma
Enfermedades inflamatorias: tuberculosis, enfermedad de Crohn, psoriasis, dermatitis exfoliativa, paludismo
Enfermedades metabólicas: homocistinuria
Eliminación urinaria excesiva: insuficiencia cardíaca congestiva, hepatopatía activa
Hemodiálisis, diálisis peritoneal
Fármacos antifolato <sup>b</sup>
Anticonvulsivos (difenilhidantoinato, primidona, barbitúricos), sulfasalazina
Nitrofurantoína, tetraciclinas, antifímicos (menos documentados)
Causas mixtas
Hepatopatías, alcoholismo, unidades de cuidados intensivos

<sup>a</sup> En los pacientes con causas distintas de las que se mencionan bajo el apartado de "Alimenticias", a menudo el aporte alimenticio es insuficiente.

<sup>b</sup> Los fármacos que inhiben la dihidrofolato reductasa se describen en el texto.

nutricional. La alimentación de algunas personas contiene cantidades insuficientes de folato (cuadro 105-5). En Estados Unidos y otros países donde los alimentos se fortifican con ácido fólico, la prevalencia de la deficiencia de folato ha descendido en forma considerable y en la actualidad está limitada a grupos de riesgo elevado con mayores necesidades de folato. La deficiencia nutricional de folato ocurre en el síndrome de kwashiorkor y el escorbuto, lo mismo que en lactantes con infecciones repetidas o que son alimentados sólo con leche de cabra, la cual contiene poco folato.

### Absorción deficiente

Tanto el esprue tropical como la enteropatía por gluten se acompañan de absorción deficiente del folato alimenticio. En el síndrome congénito infrecuente de absorción deficiente selectiva de folato por la mutación del transportador de folato acoplado a proteínas (PCFT, *protein coupled folate transporter*), existe un defecto en el transporte de folato hacia el LCR y, estos pacientes tienen anemia megaloblástica que responde a dosis fisiológicas de ácido fólico por vía parenteral pero no por vía oral. También exhiben retraso mental, convulsiones y otras anomalías del SNC. Después de la resección yeyunal o la gastrectomía parcial, en la enfermedad de Crohn y en infecciones generales, la absorción de folato es un poco deficiente y, cuando es grave, por lo general se debe a una nutrición incompleta. Se ha descrito absorción deficiente de folato en los pacientes que reciben salazopirina, colestiramina y triamtereno.

### Aprovechamiento o pérdida excesiva

**Embarazo** Las necesidades de folato aumentan de 200 a 300 µg hasta cerca de 400 µg/día durante el embarazo normal, en parte por la transferencia de la vitamina al feto, pero sobre todo por el incremento en el catabolismo de folato a causa del desdoblamiento de coenzimas de folato en los tejidos que proliferan con rapidez. La anemia megaloblástica por esta deficiencia se previene por medio del tratamiento profiláctico con ácido fólico. Antes de que se administrara la profilaxis con ácido fólico ocurría en 0.5% de los embarazos en el Reino Unido y otros países occidentales, pero la frecuencia es mucho más alta en aquellos con deficiencias nutricionales.

**Premadurez** El recién nacido, ya sea de término o prematuro, posee una mayor concentración sérica y eritrocítica de folato que el adulto. Sin embargo, se calcula que la demanda de folato en el recién nacido es hasta 10 veces mayor que la del adulto con base en el peso, y la concentración de folato en los neonatos desciende con rapidez a los valores mínimos alrededor de las seis semanas de edad. Estos descensos son más pronunciados y tienden a alcanzar niveles más subnormales en los prematuros, algunos de los cuales manifiestan anemia megaloblástica que responde al ácido fólico más o menos a las cuatro o seis semanas de edad. Esto ocurre sobre todo en los lactantes más pequeños (<1 500 g de peso al nacer) y en aquellos que tienen dificultades para alimentarse o infecciones o que se han sometido a múltiples exsanguinotransfusiones. En estos lactantes se debe administrar ácido fólico profilácticamente.

**Trastornos hematológicos** La deficiencia de folato a menudo acompaña a la anemia hemolítica crónica, sobre todo a la drepanocitosis, la anemia hemolítica autoinmunitaria y la esferocitosis congénita. En éstas y en otras enfermedades que se acompañan de un mayor recambio celular (p. ej., mielofibrosis, neoplasias malignas) la deficiencia de folato es consecuencia de una reutilización insuficiente después de realizar sus funciones como coenzima.

**Trastornos inflamatorios** Las enfermedades inflamatorias crónicas, como tuberculosis, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, psoriasis, dermatitis exfoliativa, endocarditis bacteriana e infecciones bacterianas crónicas, ocasionan deficiencia al reducir el apetito e incrementar la demanda de folato. Las infecciones generalizadas también provocan absorción deficiente de folato. La deficiencia grave se limita prácticamente a los pacientes con una infección más activa y la alimentación más deficiente.

**Homocistinuria** Es un defecto metabólico raro en la conversión de homocisteína en cistationina. La deficiencia de folato que la acompaña en la mayoría de estos pacientes es causada por el aprovechamiento

excesivo debido a una mayor conversión compensadora de homocisteína en metionina.

**Diálisis prolongada** Puesto que el folato se une en forma débil a las proteínas plasmáticas, es eliminado con facilidad del plasma por medio de diálisis. En los pacientes con anorexia, vómito, infecciones o hemólisis, las reservas de folato tienden a agotarse. En la actualidad se administra profilaxis sistemática con folato.

**Insuficiencia cardíaca congestiva y hepatopatías** Algunos de estos pacientes eliminan un exceso de folato mayor de 100 µg/día por vía urinaria. Al parecer la causa es la liberación de folato por los hepatocitos lesionados.

### Fármacos antifolato

Muchos de los epilépticos que reciben un tratamiento prolongado con difenilhidantoína o primidona, con o sin barbitúricos, exhiben una concentración sérica y eritrocítica reducida de folato. No se ha esclarecido el mecanismo exacto. El alcohol también es un antagonista del folato, ya que los pacientes que consumen bebidas alcohólicas padecen anemia megaloblástica que responde a las cantidades normales de folato de la alimentación o a dosis fisiológicas de ácido fólico pero sólo cuando se retira el alcohol. La macrocitosis eritrocítica guarda una relación directa con el consumo prolongado de alcohol aun cuando las concentraciones de folato sean normales. El aporte insuficiente de folato es el principal factor causal de la deficiencia en los alcohólicos activos. En algunos países la cerveza contiene una cantidad relativamente considerable de folato, lo cual depende de la técnica utilizada para su elaboración.

Los fármacos que inhiben la DHF reductasa son metotrexato, pirimetamina y trimetoprim. El metotrexato tiene la acción más potente contra la enzima humana, en tanto que el trimetoprim es muy activo contra la enzima bacteriana y es probable que cause anemia megaloblástica cuando se administra con sulfametoxazol en pacientes con deficiencia preexistente de folato o cobalamina. La actividad de la pirimetamina es intermedia. El antídoto para estos fármacos es el ácido fólico (5-formil-THF).

### Anomalías congénitas en el metabolismo del folato

Algunos lactantes con defectos congénitos en las enzimas del folato (p. ej., ciclohidrolasa o metionina sintasa) padecen anemia megaloblástica.

## DIAGNÓSTICO DE LAS DEFICIENCIAS DE COBALAMINA Y FOLATO

En general, el diagnóstico de la deficiencia de cobalamina o folato se establece al identificar las anomalías correspondientes en la sangre periférica y al analizar la concentración sanguínea de las vitaminas.

### Cobalamina sérica

Se mide por medio de prueba de inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*). La concentración sérica normal fluctúa desde 118 y 148 pmol/L (160 a 200 ng/L) hasta cerca de 738 pmol/L (1 000 ng/L). En los pacientes con anemia megaloblástica por deficiencia de cobalamina, la concentración suele ser <74 pmol/L (100 ng/L). En general, cuanto más grave es la deficiencia, más reducida es la concentración sérica de cobalamina. En los pacientes con lesión medular por deficiencia, la concentración es muy reducida incluso en ausencia de anemia. Los valores de 74 a 148 pmol/L (100 y 200 ng/L) se consideran en el límite de la normalidad. Estas cifras aparecen por ejemplo durante el embarazo en pacientes con anemia megaloblástica por deficiencia de folato. También pueden deberse a mutaciones heterocigotas, homocigotas o heterocigotas compuestas del gen *TCN1* que codifica la haptocorrina (transcobalamina I). No hay anomalías clínicas ni reumatológicas. La concentración sérica de cobalamina permite descartar de un modo confiable, rentable y conveniente la deficiencia de cobalamina en la gran mayoría de los pacientes con sospecha de este problema.

### Metilmalonato y homocisteína en suero

En los pacientes con una deficiencia de cobalamina tal que provoca anemia o neuropatía, la concentración sérica de MMA es alta. Se han ideado métodos sensibles para medir el MMA y la homocisteína en suero y se han recomendado para el diagnóstico de la deficiencia de cobalamina

en las primeras etapas, aun cuando no existan anomalías hematológicas o concentraciones subnormales de cobalamina en suero. Sin embargo, las concentraciones séricas de MMA fluctúan en los pacientes con insuficiencia renal. El MMA y la homocisteína se incrementan un poco hasta en 30% de los voluntarios en apariencia sanos, con una concentración sérica hasta de 258 pmol/L (350 ng/L) y una concentración sérica de folato normal; asimismo, 15% de los ancianos exhibe este tipo de elevación, incluso con concentraciones de cobalamina >258 pmol/L (>350 ng/L). Estos datos cuestionan los valores exactos del umbral de la concentración normal de MMA y homocisteína. Tampoco se ha esclarecido si estas concentraciones un poco altas tienen consecuencias clínicas.

La homocisteína sérica se incrementa tanto en la deficiencia de cobalamina como en la de folato en las primeras etapas, pero también aumenta en otros trastornos como nefropatía crónica, alcoholismo, tabaquismo, deficiencia de piridoxina, hipotiroidismo, y con el tratamiento con esteroides, ciclosporina y otros fármacos. La concentración también es un poco más elevada en el suero que en el plasma, en los varones que en las premenopáusicas, en las mujeres que reciben tratamiento de sustitución hormonal o en quienes utilizan anticonceptivos orales, lo mismo que en ancianos y pacientes con diversas metabolopatías congénitas que afectan a las enzimas en las vías de transulfuración en el metabolismo de homocisteína. En consecuencia, la concentración de homocisteína no se utiliza para diagnosticar deficiencia de cobalamina o de folato.

### Otras pruebas

Antes se utilizaban en forma generalizada los estudios de absorción de cobalamina, pero la dificultad para obtener cobalamina radiactiva y asegurar que las preparaciones de IF carecieran de virus, han provocado que estas pruebas sean obsoletas. Las pruebas para diagnosticar anemia perniciosa comprenden gastrina sérica, que se incrementa, y pepsinógeno I sérico, que disminuye (90 a 92%), aunque también sucede en otras enfermedades. Asimismo, se utilizan los análisis de IF y anticuerpos contra células parietales, así como pruebas para diagnosticar cada enfermedad intestinal.

### Folato sérico

Se mide por medio de la técnica de ELISA. En la mayor parte de los laboratorios, la cifra normal es de 11 nmol/L (2.0 µg/L) a cerca de 82 nmol/L (15 µg/L). La concentración sérica se reduce en todos los pacientes con deficiencia de folato. También refleja la alimentación reciente. Es por esta razón que el folato sérico puede encontrarse reducido antes de que aparezcan los datos hematológicos o bioquímicos de deficiencia. El folato sérico se incrementa en la deficiencia grave de cobalamina por el bloqueo en la conversión de MTHF a THF en el interior de las células; asimismo, se han publicado concentraciones altas en el síndrome de asa intestinal con estancamiento a causa de la absorción del folato sintetizado por las bacterias.

### Folato eritrocítico

El análisis del folato eritrocítico es un estudio valioso para medir las reservas de folato en el organismo. Varía menos que el análisis del suero con la alimentación reciente y los rastros de hemólisis. En los adultos sanos, la concentración fluctúa entre 880 y 3 520 µmol/L (160 a 640 µg/L) de eritrocitos. En los pacientes con anemia megaloblástica por deficiencia de folato la concentración es subnormal, pero también lo es en casi dos tercios de los pacientes con deficiencia pronunciada de cobalamina. Pueden observarse resultados falsos normales cuando el enfermo con deficiencia de folato ha recibido una transfusión sanguínea reciente o padece reticulocitosis.

## TRATAMIENTO Anemia megaloblástica

Por lo general es posible identificar cuál deficiencia vitamínica es la que causa la anemia, folato o cobalamina, y administrar sólo la vitamina apropiada. Sin embargo, en los pacientes que ingresan al hospital muy graves, en ocasiones es necesario administrar dosis altas de ambas vitaminas una vez que se han obtenido muestras de

sangre para medir la cantidad de cobalamina y folato y una vez que se ha realizado una biopsia de médula ósea (si se consideró necesaria). La transfusión por lo general es innecesaria e inconveniente. Cuando es indispensable se administra poco a poco en forma de paquete eritrocítico, sólo una o dos unidades, con el tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca en caso necesario. Se recomienda administrar complementos de potasio para anular el peligro de hipopotasemia, pero en realidad no es necesario. Algunas veces las plaquetas se incrementan en exceso entre una y dos semanas después de iniciado el tratamiento. Cuando las plaquetas se elevan  $>800 \times 10^9/L$ , se administra tratamiento antiplaquetario, por ejemplo, ácido acetilsalicílico.

**DEFICIENCIA DE COBALAMINA** Los pacientes que han sufrido deficiencia de cobalamina casi siempre deben recibir tratamiento durante el resto de la vida por medio de inyecciones. En el Reino Unido, se utiliza la hidroxicobalamina; en Estados Unidos se utiliza la cianocobalamina. En algunos casos es posible corregir en forma permanente la causa de fondo, por ejemplo, tenia del pescado, esprue tropical o asa intestinal con estancamiento que puede resolverse por medios quirúrgicos. Las indicaciones para empezar el tratamiento con cobalamina comprenden una anemia megaloblástica demostrada u otras anomalías hematológicas, así como neuropatía secundaria a la deficiencia. Los pacientes con una concentración sérica de cobalamina en el límite de la normalidad sin anomalías hematológicas ni de otro tipo se vigilan para cerciorarse que la deficiencia no avance (véase más adelante). Cuando se ha demostrado absorción deficiente de cobalamina o incremento del MMA sérico, los pacientes deben recibir tratamiento de mantenimiento. La cobalamina se administra en forma sistemática a todo paciente sometido a una gastrectomía total o resección ileal. Los sujetos sometidos a una reducción gástrica por obesidad o que reciben tratamiento prolongado con inhibidores de la bomba de protones se vigilan y, si es necesario, se les administra cobalamina.

Los depósitos del organismo casi siempre se sustituyen con seis inyecciones intramusculares de 1 000  $\mu g$  de hidroxicobalamina a intervalos de tres a siete días. En los pacientes con neuropatía por cobalamina las dosis son más frecuentes, pero no se ha demostrado que la respuesta mejore. Es raro observar reacciones alérgicas, pero algunas veces es necesario desensibilizar o administrar antihistamínicos o glucocorticoides. Para el tratamiento de mantenimiento, basta con 1 000  $\mu g$  de hidroxicobalamina por vía intramuscular cada tres meses. La retención de cianocobalamina es menor, por lo que se administran dosis mayores y más frecuentes, por ejemplo, 1 000  $\mu g$  intramusculares cada mes, para el tratamiento de mantenimiento.

Una pequeña fracción de cobalamina se absorbe en forma pasiva a través de las mucosas, incluso cuando falla por completo la absorción fisiológica dependiente del IF, por lo que en la anemia perniciosa se utilizan grandes dosis orales de cianocobalamina (1 000 a 2 000  $\mu g$ ) como sustitución y mantenimiento de cobalamina, por ejemplo, en la absorción deficiente alimenticia de cobalamina. También se ha propuesto el tratamiento sublingual cuando las inyecciones son difíciles por tendencia hemorrágica y en los individuos que no toleran el tratamiento oral. Cuando se utiliza la vía oral, es importante vigilar el cumplimiento, sobre todo en los ancianos y olvidadizos.

Para el tratamiento de los pacientes con una concentración sérica subnormal de vitamina B<sub>12</sub>, MCV normal y sin hipersegmentación de neutrófilos, los resultados negativos de la prueba de anticuerpos contra IF en ausencia de una prueba de absorción de vitamina B<sub>12</sub> plantea algunos problemas. Algunos casos (quizá 15%) son secundarios a deficiencia de TC I (HC). El análisis de homocisteína o MMA ayuda en ciertos casos, pero en ausencia de estas pruebas y una función digestiva normal, se debe repetir el análisis de vitamina B<sub>12</sub> sérica entre seis y 12 meses después para decidir si es necesario empezar el tratamiento con cobalamina.

**DEFICIENCIA DE FOLATO** Una dosis diaria de 5 a 15 mg de ácido fólico por vía oral es satisfactoria, puesto que se absorbe suficiente folato incluso en los pacientes con muy mala absorción. La duración del tratamiento depende de la enfermedad de fondo. Se acostumbra

prolongarlo durante unos cuatro meses, cuando ya se han eliminado los eritrocitos con deficiencia de folato y han sido sustituidos por poblaciones nuevas con abundante folato.

Antes de administrar grandes dosis de ácido fólico es necesario excluir la posibilidad de deficiencia de cobalamina y, si la hay, corregirla; de lo contrario el paciente manifestará neuropatía por cobalamina pese a que la anemia por deficiencia de cobalamina responda al tratamiento con folato. Sin embargo, los estudios en Estados Unidos sugieren que la proporción de individuos con cobalamina sérica reducida sin anemia no aumenta desde que los alimentos han sido enriquecidos con ácido fólico, pero no se sabe si se ha producido algún cambio en la incidencia de neuropatía por cobalamina.

Cuando la causa subyacente de la deficiencia de ácido fólico no se puede corregir y es probable que recurra, por ejemplo, en caso de diálisis crónica o anemias hemolíticas, es necesario administrar tratamiento prolongado con ácido fólico. Lo mismo sucede en la enteropatía por gluten que no responde a la eliminación del mismo de la alimentación. En los casos de deficiencia leve pero crónica de folato, es preferible animar al paciente a que mejore su consumo de esta sustancia en la alimentación después de corregir la deficiencia con un régimen corto de ácido fólico. En cualquier paciente que recibe tratamiento prolongado con ácido fólico es importante medir la concentración sérica de cobalamina a intervalos regulares (p. ej., una vez al año) para excluir la posibilidad de una deficiencia simultánea de cobalamina.

**Ácido folínico (5-formil-THF)** Esta es una forma estable de folato completamente reducido. Se administra por vía oral o parenteral para superar los efectos secundarios del metotrexato o de otros inhibidores de la dihidrofolato reductasa.

**ÁCIDO FÓLICO PROFILÁCTICO** En muchos países los alimentos son fortificados con ácido fólico (en grano o harina) para prevenir los defectos del tubo neural. También se utilizan en los pacientes sometidos a diálisis crónica y en los alimentos parenterales. Se ha utilizado ácido fólico profiláctico para reducir la concentración de homocisteína a fin de prevenir enfermedades cardiovasculares, pero se necesitan más datos para valorar sus beneficios en esta circunstancia y en la función cognitiva de los ancianos.

**Embarazo** Se deben administrar 400  $\mu g$ /día de ácido fólico como un complemento antes y durante todo el embarazo. En las mujeres que han tenido un feto con un defecto en el tubo neural se recomienda administrar 5 mg/día cuando se contempla la posibilidad de embarazo y durante toda la gestación subsiguiente.

**Lactancia e infancia** La frecuencia de deficiencia de folato es tan alta en los prematuros más pequeños durante las primeras seis semanas de vida que se debe administrar ácido fólico en forma sistemática (p. ej., 1 mg/día) a quienes pesan  $<1\ 500$  g al nacer y a los prematuros de mayor peso que necesitan exsanguinotransfusiones o que manifiestan dificultades para la alimentación, infecciones o vómito y diarrea.

La Organización Mundial de la Salud en la actualidad recomienda complementar en forma sistemática con hierro y ácido fólico la alimentación de los niños en los países donde la deficiencia de hierro es común y es alta la mortalidad infantil, en gran parte por infecciones. Sin embargo, algunos estudios sugieren que donde las tasas de paludismo son elevadas, este método puede aumentar la frecuencia de enfermedades graves y defunción. Incluso en las regiones donde el paludismo es poco frecuente no se han observado beneficios en cuanto a la supervivencia.

#### ANEMIA MEGALOBLÁSTICA INDEPENDIENTE DE LA DEFICIENCIA DE COBALAMINA O DE FOLATO O DE ALTERACIONES EN SU METABOLISMO

Este tipo de anemia aparece con muchos fármacos antimetabólicos (p. ej., hidroxiurea, arabinósido de citosina, 6-mercaptopurina) que inhiben la replicación del DNA. Los antivirales análogos de nucleósidos que se utilizan en el tratamiento de la infección por VIH también ocasionan macrocitosis y cambios megaloblásticos en la médula ósea. En la enfer-



medad rara denominada aciduria orótica, existe un defecto de dos enzimas consecutivas en la síntesis de las purinas. Esta enfermedad responde al tratamiento con uridina, la cual se desvía del bloqueo. En la anemia megaloblástica con respuesta a la tiamina, existe un defecto genético en el gen para el transporte de tiamina de gran afinidad (*SLC19A2*). Esto produce un defecto en la síntesis de ribosa del RNA por las alteraciones en la actividad de la transcetolasa, enzima del ciclo de las pentosas que depende de la tiamina, lo cual provoca una disminución en la producción de ácido nucleico. Algunas veces se acompaña de diabetes mellitus, hipoacusia y la presencia de numerosos sideroblastos anulares en la médula. No se ha determinado aún la causa de los cambios megaloblásticos en la médula ósea en algunos pacientes con leucemia mieloide aguda y mielodisplasia.

**LECTURAS ADICIONALES**

ALBERT CM et al: Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: A randomized trial. *JAMA* 299:2027, 2008

CARMEL R: How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood* 12:2214, 2008

DALI-YOUCEF N et al: An update on cobalamin deficiency in adults. *Q J Med* 102:17, 2009

DURGA J et al: Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: A randomized double-blind, controlled trial. *Lancet* 369:208, 2007

LONN E et al: Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 354:1567, 2006

MCMAHON JA et al: A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance. *N Engl J Med* 354:2764, 2006

MORRIS MS et al: Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. *Am J Clin Nutr* 85:193, 2007

QUADROS EV: Advances in the understanding of cobalamin assimilation and metabolism. *Br J Haematol* 148:195, 2010

— et al: The protein and the gene encoding the receptor for the cellular uptake of transcobalamin-bound cobalamin. *Blood* 113:186, 2008

ULRICH CM: Folate and cancer prevention—where to next? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17:2226, 2008

# CAPÍTULO 106

## Anemias hemolíticas y anemia consecutiva a hemorragia aguda

Lucio Luzzatto

**DEFINICIONES**

El tiempo limitado que viven los eritrocitos es una de sus características distintivas. De ahí que una clasificación lógica y tradicional de las anemias comprende tres grupos: disminución de la producción de eritrocitos, aumento de la destrucción de estas células y hemorragia aguda. La disminución de la producción se aborda en los capítulos 103, 105 y 107; en este capítulo se describen el aumento de la destrucción y la hemorragia aguda.

Todos los pacientes con anemia por destrucción excesiva o hemorragia aguda tienen dos elementos importantes en común: la anemia es resultado del consumo excesivo de eritrocitos procedentes de la sangre periférica, aunque el abastecimiento de células de la médula ósea (en ausencia de patología medular concomitante) suele aumentar, lo que se refleja en la reticulocitosis. Por otro lado, la eliminación de eritrocitos de la sangre (que, en la mayor parte de los casos, también significa eliminación del organismo) difiere de manera fundamental de la destrucción de eritrocitos en el interior del organismo. Por lo tanto, los aspectos clínicos y la fisiopatología de la anemia en estos dos grupos de pacientes son muy distintos y se les abordará por separado.

**ANEMIAS HEMOLÍTICAS**

Respecto de su causa primaria, las anemias que se deben a un incremento de la destrucción de eritrocitos, conocidas como anemias hemolíticas (HA, *hemolytic anemias*) pueden ser hereditarias o adquiridas (cuadro 106-1). En términos médicos, pueden ser más agudas o más crónicas, leves o muy graves y el sitio de la hemólisis puede ser sobre todo intravascular o extravascular. Respecto de los mecanismos, las anemias hemolíticas pueden ser secundarias a causas intracorpúsculares o extra-

corpúsculares. Sin embargo, antes de describir cada anemia hemolítica es conveniente describir lo que comparten.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO GENERALES**

La sintomatología de un paciente con anemia está sujeta en gran medida y en primer lugar a las características de su inicio, si es brusco o gradual, y la anemia hemolítica no es una excepción. Un paciente con una anemia hemolítica autoinmunitaria o con fabismo puede ser una urgencia médica, en tanto que un enfermo con una esferocitosis hereditaria leve o con crioaglutinemia puede diagnosticarse después de años. Esto se debe en gran medida a la notable capacidad del organismo de adaptarse a la anemia cuando es de evolución lenta (cap. 57).

Lo que distingue a la anemia hemolítica de otras anemias es que el paciente tiene signos y síntomas que se originan en forma directa por la

**CUADRO 106-1** Clasificación de las anemias hemolíticas\*

	Defectos intracorpúsculares	Factores extracorpúsculares
Hereditarias	Hemoglobinopatías Enfermedades enzimáticas Defectos de membrana y citoesqueleto	Síndrome hemolítico urémico familiar (atípico)
Adquiridas	Hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH)	Destrucción mecánica (microangiopática) Sustancias tóxicas Fármacos Infecciosos Autoinmunitarios

\* Las causas hereditarias guardan relación con defectos intracorpúsculares porque estos defectos se deben a mutaciones genéticas. La única excepción es la PNH, ya que el defecto es secundario a una mutación somática adquirida. De la misma forma, las causas adquiridas guardan relación con factores extracorpúsculares porque la mayor parte de estos factores es de naturaleza exógena. La única excepción es el síndrome hemolítico urémico familiar (HUS), a menudo conocido como HUS atípico, ya que la anomalía hereditaria permite una activación excesiva del complemento, con episodios en los que se forman complejos de ataque de la membrana que destruyen los eritrocitos sanos.

## CUADRO 106-2 Manifestaciones generales de los trastornos hemolíticos

Examen general	Ictericia, palidez
Otros datos físicos	Puede haber esplenomegalia y abombamiento del cráneo en los casos congénitos graves
Concentración de hemoglobina	De normal a gravemente reducida
MCV, MCH	Por lo general aumentados
Reticulocitos	Aumentados
Bilirrubina	Aumentada (sobre todo la no conjugada)
LDH	Aumentada (hasta 10 veces lo normal con hemólisis intravascular)
Haptoglobina	Reducida o ausente (cuando la hemólisis es en parte intravascular)

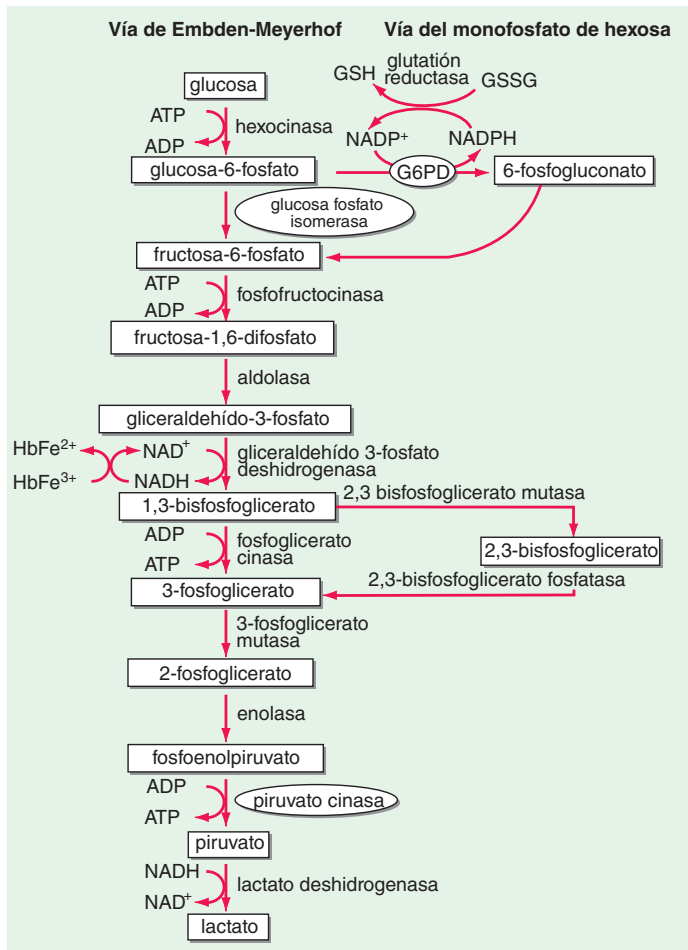
**Abreviaturas:** LDH, lactato deshidrogenasa; MCH, hemoglobina corpuscular media; MCV, volumen corpuscular medio.

hemólisis (cuadro 106-2). A nivel clínico, el principal signo es *ictericia*; además, el paciente puede referir pigmentación de la orina. En muchos casos de anemia hemolítica, el bazo aumenta de tamaño debido a que es el sitio preferencial de la hemólisis; algunas veces también hay hepatomegalia. En todas las formas congénitas graves de anemia hemolítica se advierten cambios esqueléticos a consecuencia de la hiperactividad de la médula ósea (aunque nunca son tan graves como la talasemia).

Los datos de laboratorio en la anemia hemolítica están relacionados con la hemólisis en sí y con la respuesta eritropoyética de la médula ósea. La hemólisis por lo general provoca en el suero un incremento de la bilirrubina no conjugada y de la aspartato transaminasa (AST); el urobilinógeno aumenta tanto en orina como en heces fecales. Cuando la hemólisis es en su mayor parte intravascular, el signo principal es hemoglobinuria (a menudo acompañada de hemosiderinuria); en el suero aumentan la hemoglobina y la lactato deshidrogenasa (LDH) y disminuye la haptoglobina. Por el contrario, la concentración de bilirrubina es normal o un poco alta. El signo principal de la respuesta eritropoyética de la médula ósea es la reticulocitosis (cuadro 106-2); es una prueba que muy a menudo se olvida durante los estudios diagnósticos iniciales del paciente con anemia. En general, el incremento se refleja tanto en el porcentaje de reticulocitos (que es la cifra que se cita con más frecuencia) y el recuento absoluto de reticulocitos (que es el parámetro más definitivo). La reticulocitosis se acompaña de incremento del volumen corpuscular medio (MCV, *mean corpuscular volume*) en la biometría hemática. En el frotis sanguíneo, se refleja por la presencia de macrocitos; también aparece policromasia y algunas veces eritrocitos nucleados. Casi nunca es necesario aspirar médula ósea durante los estudios diagnósticos pero, si se necesita, exhibe hiperplasia eritroide. En la práctica, una vez que se sospecha anemia hemolítica será necesario realizar pruebas específicas para llegar al diagnóstico definitivo del tipo específico de anemia hemolítica.

## FISIOPATOLOGÍA GENERAL

El eritrocito maduro es el producto de una vía de desarrollo que lleva a un extremo el fenómeno de la diferenciación. Una serie de fenómenos ordenados produce cambios sincrónicos mediante los cuales la acumulación gradual de una enorme cantidad de hemoglobina en el citoplasma (hasta una concentración final de 340 g/L, es decir, unos 5 mM) se acompaña de la pérdida gradual de organelos celulares y de las capacidades de biosíntesis. Al final, la célula eritroide experimenta un proceso que tiene las características de la apoptosis, lo que incluye picnosis nuclear y una verdadera pérdida del núcleo. Sin embargo, el resultado final es más altruista que suicida; el cuerpo citoplásmico, en vez de desintegrarse ahora puede aportar oxígeno a toda la célula en el organismo humano durante los 120 días restantes de la "vida" del eritrocito.



**Figura 106-1 Metabolismo del eritrocito.** La vía de Embden-Meyerhof (glucólisis) genera ATP para energía y mantenimiento de la membrana. La generación de NADPH mantiene la hemoglobina en un estado reducido. La vía metabólica del monofosfato de hexosa genera NADPH que se utiliza para reducir glutatión, el cual protege al eritrocito del estrés oxidativo. La regulación de las concentraciones de 2,3-bisfosfoglicerato es un factor decisivo que determina la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. Los estados de deficiencia enzimática en orden de prevalencia: glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) > piruvato cinasa > glucosa-6-fosfato isomerasa > deficiencias raras de otras enzimas en la vía metabólica. Las deficiencias enzimáticas más frecuentes se encierran en un círculo.

Como resultado de este proceso singular de diferenciación y maduración, el metabolismo intermedio disminuye de manera drástica en los eritrocitos maduros (fig. 106-1); por ejemplo, la fosforilación oxidativa mediada por citocromos se pierde junto con las mitocondrias (mediante un proceso de autofagia fisiológica); por lo tanto, no existe respaldo de la glucólisis anaerobia para la producción de adenosina trifosfato (ATP). Asimismo, se ha perdido la capacidad de sintetizar proteína con la pérdida de los ribosomas. Esto hace que el aparato metabólico limitado de la célula quede en riesgo ya que si se deteriora algún componente proteínico, no puede ser reemplazado como en gran parte de las demás células y, de hecho, la actividad de la mayor parte de las enzimas disminuye de manera gradual conforme envejecen los eritrocitos. Otra consecuencia de la simplicidad relativa de los eritrocitos es que tienen una serie muy limitada de formas de manifestar sufrimiento ante la adversidad: en esencia, todo tipo de insuficiencia metabólica tarde o temprano lleva a lesiones estructurales de la membrana o a la incapacidad de la bomba de cationes. En cualquier caso se reduce el tiempo que vive el eritrocito, que es la definición de un *trastorno hemolítico*. Si la velocidad de hemólisis sobrepasa la capacidad de la médula ósea para producir más eritrocitos, el trastorno hemolítico se manifestará como *anemia hemolítica*.

Por consiguiente, el proceso fisiopatológico esencial común en todas las anemias hemolíticas es un aumento del recambio de eritrocitos. La norma de referencia para demostrar que está reducido el tiempo de vida

de los eritrocitos (en comparación con el valor normal de unos 120 días) es un estudio de la *supervivencia del eritrocito*, que puede realizarse mediante la marcación de los eritrocitos con <sup>51</sup>Cr y cuantificación de la radiactividad residual a los varios días o semanas; sin embargo, en la actualidad este estudio típico está disponible en muy pocos centros y raras veces es necesario. Si el episodio hemolítico es transitorio, no genera consecuencias de largo plazo con excepción de una mayor necesidad de factores eritropoyéticos, en especial ácido fólico. Sin embargo, cuando la hemólisis es recurrente o persistente, la mayor producción de bilirrubinas favorece la formación de cálculos biliares. Cuando una proporción considerable de la hemólisis se lleva a cabo en el bazo, como suele suceder, la esplenomegalia puede ser una manifestación cada vez más frecuente, y en ocasiones surge hiperesplenismo con neutropenia o trombocitopenia resultantes.

El aumento del recambio eritrocítico también tiene consecuencias metabólicas. En los sujetos normales, el hierro de los eritrocitos agotados es reciclado con gran eficiencia por el organismo; sin embargo, con la hemólisis intravascular crónica la hemoglobinuria persistente ocasionará una pérdida considerable de hierro, al grado de ser necesaria la sustitución. Cuando ocurre hemólisis extravascular crónica, es más frecuente el problema opuesto, es decir, la sobrecarga de hierro, sobre todo si el paciente necesita transfusiones sanguíneas frecuentes. La sobrecarga crónica de hierro ocasiona hemocromatosis secundaria; esto resulta en lesión, sobre todo en el hígado, lo que tarde o temprano ocasiona cirrosis, y en el músculo cardíaco, lo cual acaba por ocasionar insuficiencia cardíaca.

### Hemólisis compensada frente a anemia hemolítica

La destrucción de los eritrocitos es un estímulo potente para la eritropoyesis, que es regulada por la eritropoyetina (EPO) que produce el riñón. Este mecanismo es tan eficaz que en muchos casos el aumento de la producción de eritrocitos por la médula ósea puede equilibrar por completo una mayor destrucción de eritrocitos. En estas circunstancias, se dice que la hemólisis está *compensada*. La fisiopatología de la hemólisis compensada es similar a la descrita, excepto que no hay anemia. Esta noción es importante para el diagnóstico, porque un paciente con un trastorno hemolítico, incluso uno hereditario, puede no presentar anemia. También es importante para el tratamiento, puesto que la hemólisis compensada se puede “descompensar” (es decir, la anemia aparece de manera repentina) en determinadas circunstancias, por ejemplo, embarazo, deficiencia de folato o insuficiencia renal, que interfieren en la producción satisfactoria de EPO. Otra característica general de las anemias hemolíticas crónicas es la que se observa cuando se acompaña de otras enfermedades, por ejemplo, una infección aguda, que deprimen la eri-

tropoyesis. Cuando esto sucede, en vista de que se incrementa el recambio eritrocítico, sin duda el efecto será mucho más acentuado que en una persona sin hemólisis. El ejemplo más notorio es la infección por el parvovirus B19, que provoca descenso repentino de la hemoglobina; este fenómeno se denomina en ocasiones crisis aplásica.

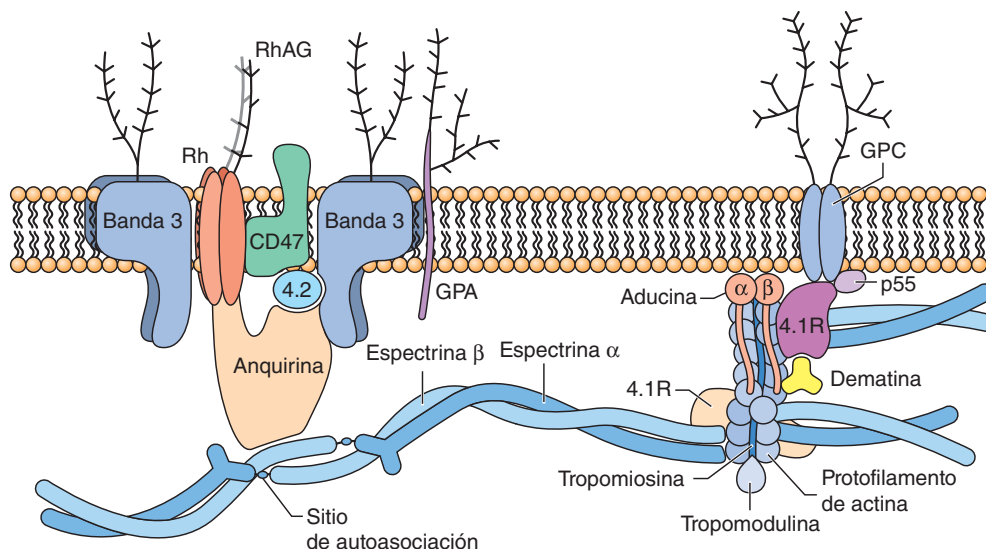
### ANEMIAS HEMOLÍTICAS HEREDITARIAS

El eritrocito posee tres componentes fundamentales: 1) hemoglobina, 2) complejo membrana-citoesqueleto y 3) la maquinaria metabólica necesaria para conservar el orden de funcionamiento de (1) y (2). En el capítulo 104 se describen las enfermedades causadas por anomalías de la hemoglobina o hemoglobinopatías. Aquí se describirán las anomalías de los otros dos componentes.

#### Anemias hemolíticas causadas por anomalías del complejo membrana-citoesqueleto

La estructura detallada de la membrana eritrocítica es compleja, pero su diseño básico es relativamente simple (fig. 106-2). La doble capa de lípidos, que incorpora fosfolípidos y colesterol, está conectada por una serie de proteínas que tienen dominios transmembrana hidrófobos embebidos en la membrana. Una gran parte de estas proteínas tiene dominios hidrófilos que se extienden tanto hacia el exterior como al interior de las células. Otras proteínas están fijas en la membrana a través de un ancla de glucosilfosfatidilinositol (GPI, *glycosylphosphatidylinositol*) y sólo tienen un dominio extracelular. Estas proteínas están dispuestas más o menos en forma perpendicular a la membrana o yacen en sentido transversal respecto de la misma; asimismo, incluyen conductos de iones, receptores para componentes del complemento, receptores para otros ligandos y algunos de función desconocida. Las más abundantes de estas proteínas son las glucoforinas y la llamada banda 3, un transportador de aniones. Los dominios extracelulares de muchas de estas proteínas están muy glucosilados y transportan determinantes antigénicos que corresponden a grupos sanguíneos. Por debajo de la membrana y en sentido tangencial a la misma, se encuentra una red de otras proteínas que constituyen el citoesqueleto. La principal proteína citoesquelética es la espectrina, la unidad básica de la cual es un dímero de espectrina  $\alpha$  y espectrina  $\beta$ . La membrana se une en forma física con el citoesqueleto a través de un tercer grupo de proteínas (en especial la anquirina y las llamadas bandas 4.1 y 4.2), que hacen que ambas estructuras estén conectadas de una manera muy cercana.

El complejo membrana-citoesqueleto de hecho está tan integrado que no es de sorprender que cualquier anomalía de alguno de sus componentes produzca alteraciones y ocasione deficiencias estructurales que



**Figura 106-2** Esquema de la membrana y el citoesqueleto del eritrocito. (Véase la explicación en el texto.) (Reproducida de N Young et al: *Clinical Hematology*. Copyright Elsevier 2006; reproducida con autorización.)



finalmente den por resultado hemólisis. Estas anomalías casi siempre son mutaciones hereditarias y, por tanto, las enfermedades del complejo membrana-citoesqueleto corresponden a la categoría de las anemias hemolíticas hereditarias. Antes de la lisis de los eritrocitos, éstos a menudo muestran cambios morfológicos más o menos específicos que alteran la forma de disco bicóncavo normal. En consecuencia, la mayor parte de las enfermedades en este grupo se han conocido por más de un siglo como *esferocitosis hereditaria* (HS, *hereditary spherocytosis*) y *eliptocitosis hereditaria* (HE, *hereditary elliptocytosis*).

**Esferocitosis hereditaria** Ésta es un tipo de anemia hemolítica relativamente común y se estima una frecuencia de por lo menos uno en 5 000. Su identificación se atribuye a Minkowsky y Chauffard, quienes a finales del siglo XIX informaron sobre familias en quienes la esferocitosis hereditaria se heredó como un trastorno autosómico dominante (fig. 106-3A). A partir de este trabajo original, la HS llegó a definirse como una forma hereditaria de anemia hemolítica asociada a la presencia de esferocitosis en la sangre periférica. Además, los estudios *in vitro* revelaron que los eritrocitos eran anormalmente susceptibles a la lisis en medios hipotónicos; de hecho, la existencia de una *fragilidad osmótica* se convirtió en la principal prueba diagnóstica de la esferocitosis hereditaria. En la actualidad se sabe que esta enfermedad, definida de esta manera, es genéticamente heterogénea, es decir, puede originarse por diversas mutaciones en uno de varios genes (cuadro 106-3). Si bien el patrón habitual de herencia de la esferocitosis hereditaria es autosómico dominante (y los pacientes son heterocigotos), algunas variantes graves son más bien autosómicas recesivas (el paciente es homocigoto).

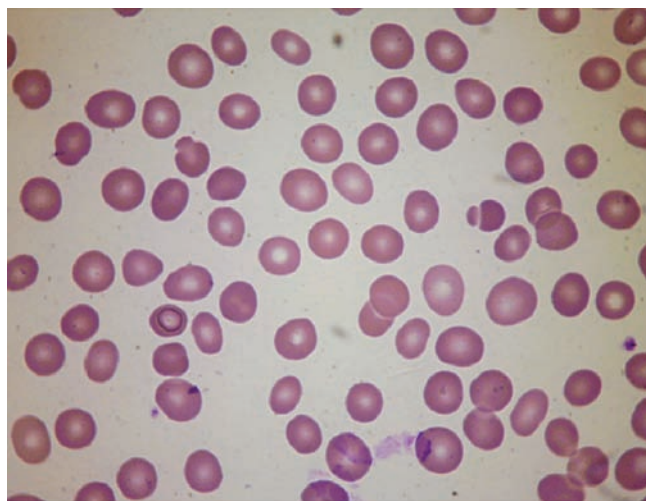
**Cuadro clínico y diagnóstico** La gravedad clínica de la esferocitosis hereditaria varía mucho. Los casos graves pueden presentarse en la lactancia con anemia grave, en tanto que los casos leves pueden presentarse en adultos jóvenes o incluso a edad más avanzada. En las mujeres, la esferocitosis hereditaria a veces se diagnostica por primera vez cuando se investiga la anemia durante el embarazo. Los signos clínicos principales son ictericia, esplenomegalia y a menudo cálculos biliares; de hecho, el hallazgo de cálculos biliares en una persona joven es lo que propicia los estudios diagnósticos.

Las manifestaciones clínicas variables observadas en los pacientes con HS se deben, en parte, a las diferentes lesiones moleculares subyacentes (cuadro 106-3). No sólo participan mutaciones de diversos genes, sino que mutaciones individuales del mismo gen también pueden originar manifestaciones clínicas muy distintas. En los casos más leves, la hemólisis suele ser compensada (véase antes), lo que ocasiona variaciones en el tiempo, incluso en el mismo paciente, puesto que las enfermedades concomitantes (p. ej., infecciones) causan descompensación. La anemia casi siempre es normocítica con la morfología característica que confiere su nombre a esta enfermedad.

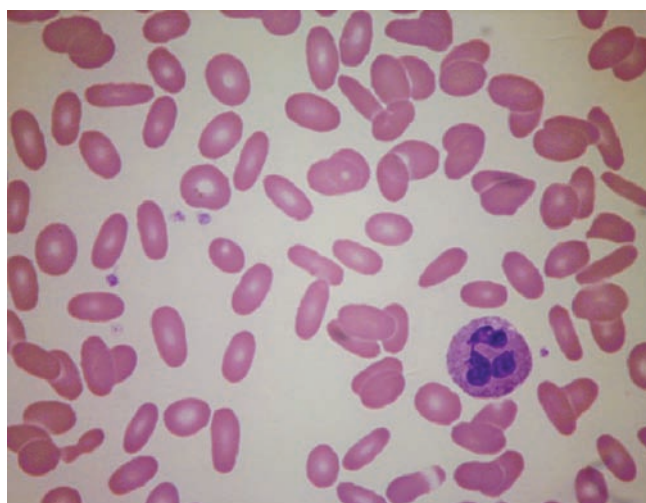
Una de las principales características es el incremento de la concentración media de hemoglobina corpuscular (MCHC, *mean corpuscular hemoglobin concentration*); esta es casi la única enfermedad en la que se observa aumento de la MCHC.

Cuando hay antecedentes heredofamiliares (fig. 106-3A), es fácil sospechar el diagnóstico, pero esto no siempre sucede cuando menos por dos razones. 1) El paciente posee una mutación nueva, es decir, una mutación que tuvo lugar en una célula germinativa de uno de sus progenitores o poco después de la formación del cigoto. 2) El paciente padece de HS recesiva (cuadro 106-3).

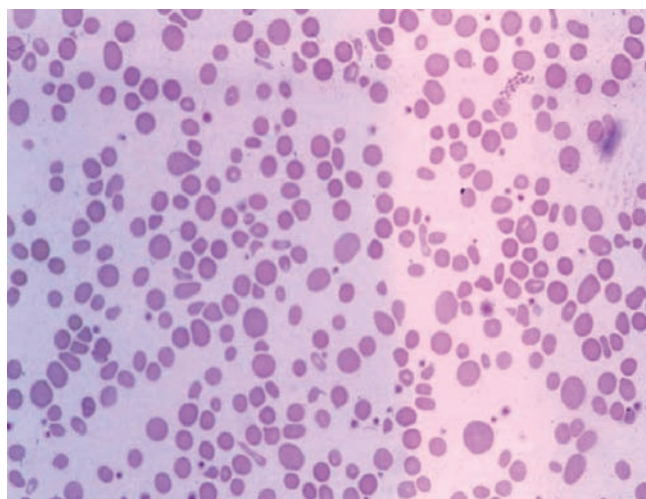
En la mayor parte de los casos, el diagnóstico se establece con base en la morfología de los eritrocitos y con una prueba de fragilidad osmótica, versión modificada de lo que se denomina la “prueba rosa”. En algunos casos, la única manera de establecer el diagnóstico definitivo es por medio de estudios moleculares que demuestren una mutación en alguno de los genes y que sea la causa de la HS. Esta prueba se lleva a cabo en laboratorios especializados.



A



B



C

**Figura 106-3** Frotis sanguíneo periférico de pacientes con anomalías en la membrana y el citoesqueleto. A. Esferocitosis hereditaria. B. Eliptocitosis hereditaria, heterocigoto. C. Eliptocitosis, con mutación de ambos alelos del gen para la espectrina  $\alpha$ .

## TRATAMIENTO Esferocitosis hereditaria

No hay un tratamiento causal de la HS, es decir, aún no se ha encontrado la manera de corregir el defecto básico en la estructura mem-

brana-citoesqueleto. Sin embargo, desde hace tiempo se sabe que el bazo tiene una función activa en esta enfermedad por un mecanismo doble. Por un lado, al igual que en muchas otras anemias hemo-

**CUADRO 106-3** Enfermedades hereditarias de la membrana y el citoesqueleto del eritrocito

Gen	Ubicación cromosómica	Proteína producida	Enfermedad(es) con determinadas mutaciones (herencia)	Comentarios
<i>SPTA1</i>	1q22-q23	Espectrina alfa	HS (recesiva) HE (dominante)	Rara Las mutaciones de este gen contribuyen a cerca del 65% de los casos de HE. Las formas más graves pueden deberse a la presentación concomitante de un alelo mutante por lo demás inerte
<i>SPTB</i>	14q23-q24.1	Espectrina β	HS (dominante) HE (dominante)	Rara Las mutaciones de este gen contribuyen a cerca del 30% de los casos de HE, incluidas algunas formas graves
<i>ANK1</i>	8p11.2	Anquirina	HS (dominante)	Contribuye a la mayor parte de los casos de HS
<i>SLC4A1</i>	17q21	Banda 3 (conducto aniónico)	HS (dominante) Ovalocitosis del sureste asiático (dominante) Estomatocitosis	Las mutaciones de este gen contribuyen a cerca del 25% de los casos de HS Mutación polimorfa (deleción de 9 aminoácidos); clínicamente asintomática; protección contra <i>Plasmodium falciparum</i> Ciertas mutaciones no codificantes, específicas, que modifican la función proteínica de intercambiador de aniones a conductancia de cationes
<i>EPB41</i>	1p33-p34.2	Banda 4.1	HE (dominante)	Las mutaciones de este gen contribuyen a cerca del 5% de los casos de HE, sobre todo con morfología prominente pero sin hemólisis en heterocigotos; hemólisis grave en homocigotos
<i>EPB42</i>	15q15-q21	Banda 4.2	HS (recesiva)	Las mutaciones de este gen contribuyen a cerca del 3% de los casos de HS
<i>RHAG</i>	6p21.1-p11	Antígeno Rhesus	Anemia hemolítica no esferocítica crónica	Muy raro; se asocia a pérdida total de todos los antígenos de Rh

**Abreviaturas:** HE, eliptocitosis hereditaria; HS, esferocitosis hereditaria.

líticas, el bazo mismo constituye una zona de destrucción; por otro, el tránsito por la circulación esplénica incrementa la esferocitosis de los eritrocitos y, por lo tanto, acelera su muerte, aun cuando la lisis tenga lugar en otra parte. Es por estas razones que durante mucho tiempo se ha considerado que la esplenectomía es una de las principales medidas terapéuticas en la HS. Por lo tanto, los lineamientos actuales (no basados en evidencias) son los siguientes: 1) evitar la esplenectomía en los casos leves; 2) diferir la esplenectomía cuando menos hasta los cuatro años de edad, después de que el riesgo de septicemia grave ha alcanzado su punto máximo; 3) es necesario administrar vacuna antineumocócica antes de la esplenectomía, en tanto que la profilaxis con penicilina después de la esplenectomía es motivo de controversia, y 4) es indudable que los pacientes con HS a menudo necesitan una colecistectomía, en cuyo caso se acostumbra realizar la esplenectomía de manera simultánea. En la actualidad, la realización de esta cirugía combinada no debe considerarse como una decisión automática: la colecistectomía suele llevarse a cabo por vía laparoscópica y la esplenectomía se realiza sólo si está indicado por la clínica.

**Eliptocitosis hereditaria (HE, hereditary elliptocytosis)** La HE es cuando menos tan heterogénea como la HS, ambas en términos genéticos (cuadro 106-3) y clínicos. De nuevo, la enfermedad recibe su nombre por la forma de los eritrocitos, pero no hay una correlación directa entre la morfología eliptocítica y la gravedad clínica. De hecho, algunos casos leves e incluso asintomáticos muestran casi 100% de eliptocitos, mientras que en casos graves predominan toda clase de poiquilocitos anómalos. Las manifestaciones clínicas y el tratamiento recomendado son similares a los que se describieron para la HS. Si bien el bazo no siempre interviene de manera tan específica como en la HS, en los casos graves la esplenectomía es favorable. La prevalencia de HE sintomática es similar a la de la HS. Sin embargo, hay una variedad asintomática, denominada *ovalocitosis del sureste asiático*, que tiene una frecuencia hasta de 7% en determinadas poblaciones, al parecer como resultado del paludismo.

### Alteración del transporte de cationes

Son padecimientos excepcionales con herencia autosómica dominante que se caracterizan por incremento del sodio intracelular en los eritrocitos con reducción concomitante del potasio; en la práctica, algunas veces se descubren de manera accidental al observar  $K^+$  sérico alto (*seudohiperpotasemia*) en una prueba hematológica. En algunas familias esta anomalía se asocia a un aumento del agua y como resultado los eritrocitos se sobrehidratan (MCHC reducida) y en el frotis sanguíneo la palidez central redonda es sustituida por una palidez central lineal, lo que confiere a esta enfermedad el nombre de *estomatocitosis*. En otras familias los eritrocitos se encuentran, por el contrario, deshidratados (MCHC elevada) y su rigidez ulterior confiere a esta enfermedad el nombre de *xerocitosis*. En estos trastornos se esperaría observar el defecto primario en un transportador de cationes. En la mayor parte de los casos esto no se ha demostrado todavía, pero resulta interesante que ciertas mutaciones finalizadoras del gen *SLC4A1* que codifica la banda 3 (cuadro 106-3) generen estomatocitosis. La hemólisis varía de relativamente leve a bastante pronunciada. En términos prácticos, es importante saber que la esplenectomía está contraindicada, porque en la mayor parte de los casos va seguida de complicaciones tromboembólicas graves.

### Anomalías enzimáticas

Cuando hay un defecto importante en la membrana o en el citoesqueleto, la hemólisis es una consecuencia directa de la estructura anormal del eritrocito. En cambio, cuando una de las enzimas es defectuosa, las consecuencias dependerán de la función precisa que desempeña la enzima en el aparato metabólico del eritrocito, el cual, en términos generales, tiene dos funciones importantes: 1) proporcionar energía en forma de ATP y 2) prevenir la lesión oxidativa a la hemoglobina y a otras proteínas.

**Anomalías en la vía glucolítica** Debido a que los eritrocitos durante la evolución de su diferenciación han sacrificado no sólo su núcleo y sus ribosomas sino también sus mitocondrias, dependen en forma exclusiva

**CUADRO 106-4** Anomalías de enzimas eritrocíticas que producen hemólisis

	Enzima (acrónimo)	Ubicación cromosómica	Prevalencia de deficiencia de la enzima (orden)	Manifestaciones clínicas extraeritrocíticas	Comentarios
Vía glucolítica	Hexocinasa (HK)	10q22	Muy rara		Otras isoenzimas conocidas
	Glucosa-6 fosfatoisomerasa (G6PI)	19q31.1	Rara (4)*	NM, SNC	
	Fosfofructocinasa (PFK)	12q13	Muy rara	Miopatía	
	Aldolasa	16q22-24	Muy rara		
	Triosa fosfato isomerasa (TPI)	12p13	Muy rara	SNC (grave), NM	
	Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPD)	12p13.31-p13.1	Muy rara	Miopatía	
	Difosfoglicerato mutasa (DPGM)	7q31-q34	Muy rara		Eritrocitosis más que hemólisis
	Fosfoglicerato cinasa (PGK)	Xq13	Muy rara	SNC, NM	Pueden beneficiarse con la esplenectomía
Redox	Piruvato cinasa (PK)	1q21	Rara (2)*		Pueden beneficiarse con la esplenectomía
	Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)	Xq28	Común (1)*	Muy raras veces granulocitos	En casi todos los casos sólo AHA por factores exógenos desencadenantes
	Glutatió sintasa	20q11.2	Muy rara	SNC	
	$\gamma$ -Glutamilcisteína sintasa	6p12	Muy rara	SNC	
Metabolismo de nucleótido	Citocromo B5 reductasa	22q13.31-qter	Rara	SNC	Metahemoglobinemia más que hemólisis
	Adenilato cinasa (AK)	9q34.1	Muy rara	SNC	
	Pirimidina 5'-nucleotidasa (P5N)	3q11-q12	Rara (3)*		Puede beneficiarse de esplenectomía

\*Los números del (1) al (4) indican el lugar que ocupan estas enzimopatías en términos de frecuencia

**Abreviaturas:** AHA, anemia hemolítica adquirida; SNC, sistema nervioso central; NM, neuromusculares.

de la porción anaerobia de la vía glucolítica para producir energía en forma de ATP. La mayor parte del ATP que necesita el eritrocito es para el transporte de cationes contra un gradiente de concentración a través de la membrana. Si esto fracasa, debido a un defecto de alguna de las enzimas de la vía glucolítica, el resultado será una enfermedad hemolítica (cuadro 106-4).

**Deficiencia de piruvato cinasa** Las anomalías en la vía glucolítica son todas hereditarias y raras. Entre ellas, la deficiencia de piruvato cinasa (PK, *pyruvate kinase*) es la menos rara y tiene una prevalencia estimada de 1:10 000.

El cuadro clínico es el de una anemia hemolítica que a menudo se presenta en el recién nacido con ictericia neonatal; la ictericia persiste y suele asociarse a una reticulocitosis muy elevada. La anemia es de gravedad variable; a veces es tan grave que son indispensables transfusiones sanguíneas con regularidad; en ocasiones es leve, y consiste en un trastorno hemolítico casi compensado. Como resultado, el diagnóstico puede retrasarse y en algunos casos se establece en adultos jóvenes, por ejemplo, en una mujer durante su primer embarazo, cuando la anemia puede agravarse. En parte, el retraso en el diagnóstico se debe al hecho de que la anemia es muy bien tolerada debido a que el bloqueo metabólico en el último paso de la glucólisis produce un aumento del bisfosfoglicerato (o DPG), un efector importante de la curva de disociación de hemoglobina y oxígeno. Por consiguiente, aumenta el suministro de oxígeno a los tejidos.

#### TRATAMIENTO Deficiencia de piruvato cinasa

El tratamiento de la deficiencia de piruvato cinasa consiste en su mayor parte de apoyo. En vista del notable incremento en el recambio eritrocítico, se deben administrar en forma constante complementos orales de ácido fólico. Se utilizan transfusiones sanguíneas cuando es necesario y es posible que tenga que añadirse quelación de hierro cuando las necesidades transfusionales son tan considerables que producen una sobrecarga de hierro.

En estos pacientes que tienen una enfermedad más grave, puede resultar conveniente la esplenectomía. Hay un solo caso publicado en el que se logró curar la deficiencia de piruvato cinasa con un trasplante de médula ósea proveniente de un hermano con antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) idéntico y con piruvato cinasa normal. Al parecer, ésta constituye una opción viable en los casos graves siempre y cuando haya un hermano donante.

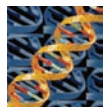
**Otras anomalías en las enzimas glucolíticas** Todos estos defectos son raros o muy raros (cuadro 106-4) y todos producen anemia hemolítica de gravedad variable. No es extraño que la sintomatología se encubra como una ictericia neonatal grave, la cual exige exsanguinotransfusión; cuando la anemia es menos grave puede presentarse en una etapa ulte-



rior o incluso mantenerse asintomática o detectarse en forma incidental cuando se realiza una biometría hemática por razones no relacionadas. Suele haber esplenomegalia. Cuando ocurren otras manifestaciones generales, afectan al SNC, algunas veces con retraso mental grave (sobre todo en el caso de deficiencia de la triosa fosfato isomerasa), o al sistema neuromuscular, o ambos. En general, el diagnóstico de HA no es difícil, gracias a la tríada consistente en anemia normomacroscítica, reticulocitosis e hiperbilirrubinemia. Las enfermedades enzimáticas habrán de considerarse en el diagnóstico diferencial de cualquier HA crónica con Coombs negativo. En la mayor parte de los casos de enzimopatías glucolíticas, destacan por su ausencia las anomalías morfológicas de los eritrocitos que son características en los desórdenes de la membrana. El diagnóstico definitivo se establece cuando se demuestra la deficiencia de una enzima por medio de análisis cuantitativos que sólo se llevan a cabo en determinados laboratorios especializados. Cuando se sabe que hay una anomalía molecular en la familia, se realiza de manera directa una prueba de DNA, con lo que se evita la necesidad de realizar exámenes enzimáticos.

**Anomalías del metabolismo de oxidación-reducción**

**Deficiencia de G6PD** La glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD, *glucosa-6 phosphate dehydrogenase*) es una enzima de mantenimiento fundamental para el metabolismo de oxidación-reducción en las células aerobias (fig. 106-1). En los eritrocitos su función es aún más importante, puesto que constituye la única fuente de NADPH que defiende en forma directa a estas células a través del glutatión (GSH) contra la lesión oxidativa. La deficiencia de G6PD es uno de los principales ejemplos de HA debida a la interacción entre una causa intracorpúscular y otra extracorpúscular, porque en la mayor parte de los casos la hemólisis es desencadenada por un elemento exógeno. Si bien se observa que en los individuos con deficiencia de G6PD disminuye la actividad de esta enzima en casi todos los tejidos, este fenómeno es menos pronunciado que en los eritrocitos y al parecer no tiene repercusiones clínicas.



**CONSIDERACIONES GENÉTICAS**

El gen de G6PD está ligado a X y esto tiene importantes consecuencias. En primer lugar, dado que los varones sólo tienen un gen para G6PD (es decir, son hemicigotos para este gen), deben ser normales o tener deficiencia de G6PD. En cambio, las mujeres, que tienen dos genes para G6PD, pueden ser normales, deficientes (homocigotas) o intermedias (heterocigotas). Como resultado del fenómeno de la inactivación del cromosoma X, las mujeres heterocigotas son mosaicos genéticos, con un cociente muy variable de células normales en G6PD y deficientes en G6PD, y un grado igualmente variable de expresión clínica; algunas heterocigotas pueden ser afectadas igual que los varones hemicigotos. La forma enzimáticamente activa de G6PD es un dímero o un tetramero de una sola subunidad de proteína de 514 aminoácidos. Se ha observado que los sujetos con deficiencia de G6PD invariablemente tienen mutaciones en la región de codificación del gen para G6PD (fig. 106-4). Casi todas las 150 diferentes mutaciones

conocidas son mutaciones puntuales de aminoácidos, que comprenden sustituciones de un solo aminoácido en la proteína de G6PD. En la mayor parte de los casos, estas mutaciones provocan deficiencia de G6PD al reducir la estabilidad *in vivo* de la proteína; por lo tanto, se acelera en gran medida el deterioro fisiológico en la actividad de G6PD que tiene lugar mientras envejecen los eritrocitos. En algunos casos la sustitución de aminoácidos repercute también en la función catalítica de la enzima.

Entre estas mutaciones, un grupo definido es el que causa *anemia hemolítica no esferocítica crónica* (CNSHA, *chronic nonspherocytic hemolytic anemia*; véase “Manifestaciones clínicas” más adelante). Este fenotipo clínico mucho más grave se puede atribuir en algunos casos a cambios cualitativos adversos (p. ej., una menor afinidad por el sustrato, glucosa-6-fosfato) o tan sólo al hecho de que la deficiencia enzimática es más exagerada porque la inestabilidad de las enzimas es más pronunciada. Por ejemplo, un grupo de mutaciones localizadas dentro o cerca de la interfase del dímero, evidentemente comprometen en forma grave la formación del dímero.

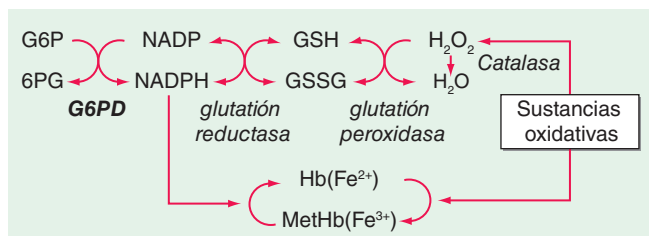


**Epidemiología** La deficiencia de G6PD está distribuida en forma extensa en regiones tropicales y subtropicales del mundo (África, sur de Europa, Medio Oriente, sureste de Asia y Oceanía) (fig. 106-5) y donde sea que las personas de estas regiones hayan emigrado; un cálculo conservador es que por lo menos 400 millones de personas tienen un gen para la deficiencia de G6PD. En varias de estas zonas, la frecuencia de un gen de deficiencia de G6PD puede alcanzar hasta 20% o más. Sería muy extraordinario que un rasgo que produce alteraciones patológicas importantes se difundiera de manera amplia y alcanzara una frecuencia alta en muchas poblaciones sin conferir alguna ventaja biológica. De hecho, la G6PD es uno de los ejemplos mejor descritos de polimorfismos genéticos en la especie humana. Los estudios clínicos y los experimentos *in vitro* apoyan fuertemente la percepción de que la deficiencia de G6PD ha sido elegida por el parásito del paludismo, *Plasmodium falciparum*, en virtud de que confiere una resistencia relativa contra esta infección, que es muy letal.

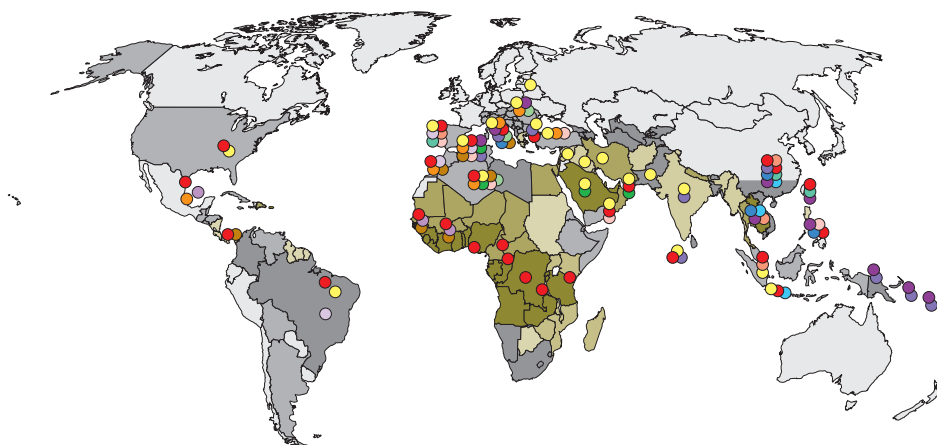
Todavía no se ha esclarecido si este efecto protector es ejercido sobre todo en varones hemicigotos o en mujeres heterocigotas para la deficiencia de G6PD. Diversas variantes de G6PD subyacen a la deficiencia de G6PD en diferentes partes del mundo. Algunas de las variantes más generalizadas son G6PD mediterránea en las orillas del mar Mediterráneo, en el Medio Oriente y en la India; G6PD A en África y en el sur de Europa; G6PD Vianchan y G6PD Mahidol en el sureste de Asia; G6PD Cantón en China, y G6PD Unión en todo el mundo. La heterogeneidad de las variantes polimórficas de G6PD es prueba de su origen independiente y apoya la noción de que han sido seleccionadas por una sustancia ambiental común, en congruencia con el concepto de la evolución convergente (fig. 106-5).

**Manifestaciones clínicas** La mayoría de las personas con deficiencia de G6PD se mantienen clínicamente asintomáticas durante toda su vida. Sin embargo, todas ellas tienen un mayor riesgo de presentar ictericia neonatal (NNJ, *neonatal jaundice*) y el riesgo de sufrir anemia hemolítica aguda cuando se les administran diversas sustancias oxidativas. La NNJ relacionada con deficiencia de G6PD raras veces se presenta al nacimiento: la incidencia máxima de instauración clínica es entre los días dos y tres y en la mayor parte de los casos la anemia no es grave. En algunos lactantes con deficiencia de G6PD la ictericia neonatal es pronunciada, en especial cuando se acompaña de premadurez, infección o factores ambientales (como el uso de bolitas de naftaleno-alcanfor en la ropa y ropa de cama del bebé) y el riesgo de ictericia neonatal también aumenta cuando existe con una mutación monoalélica o bialélica en el gen de la uridiltransferasa (*UGT1A1*); estas mismas mutaciones se acompañan de síndrome de Gilbert. Si el tratamiento es incorrecto, la ictericia neonatal que acompaña a la deficiencia de G6PD genera kernícterus y daño neurológico permanente.

La anemia hemolítica aguda es resultado de tres tipos de factores desencadenantes: 1) habas, 2) infecciones y 3) fármacos (cuadro 106-5). Lo habitual es que la crisis hemolítica comience con malestar general, debilidad y dolor abdominal o lumbar. Después de varias horas hasta dos o tres días, el paciente manifiesta ictericia y a menudo coloración oscura de la orina por hemoglobinuria. El principio en ocasiones es muy repen-



**Figura 106-4** Esquema del metabolismo redox en el eritrocito. G6P, glucosa 6-fosfato (*glucose 6-phosphate*); 6PG, 6-fosfogluconato (*6-phosphogluconate*); G6PD, glucosa 6-fosfato deshidrogenasa; GSH, glutatión reducido; GSSG, glutatión oxidado; Hb, hemoglobina; MetHb, metahemoglobina; NADP, fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina; NADPH, fosfato de dinucleótido de nicotinamida adenina reducido.



**Figura 106-5** Epidemiología de la deficiencia de G6PD en todo el mundo. Los diferentes sombreados indican niveles progresivamente más altos de prevalencia, hasta cerca del 20%; los símbolos de diferente color señalan variantes genéticas

individuales de G6PD y cada una tiene una mutación diferente. [Reproducida de L. Luzzatto et al en C Scriver et al (eds): *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*; 8th edition. New York, McGraw-Hill, 2001.]

tino, sobre todo en los casos de favismo infantil. La anemia es de moderada a exagerada. Por lo general es normocítica y normocrómica y es secundaria en parte a hemólisis intravascular. Por lo tanto se acompaña de hemoglobinemia, hemoglobinuria, LDH alta y haptoglobina plasmática reducida o ausente. El frotis sanguíneo muestra anisocitosis, policromasia y esferocitos (fig. 106-6). La característica más frecuente es la presencia de poiquilocitos aberrantes con eritrocitos que parecen tener una distribución irregular de la hemoglobina (hemifantasma) y eritrocitos que parecen tener partes mordidas (células mordidas o células vacuoladas). Una prueba clásica, que en la actualidad rara vez se lleva a cabo, es la tinción supravital con violeta de metilo, la cual, si se realiza de inmediato, revela la presencia de cuerpos de Heinz, que constan de precipitados de hemoglobina desnaturalizada y se consideran como una rúbrica de la lesión oxidativa en los eritrocitos (excepto por la rara presentación de una hemoglobina inestable). La LDH se incrementa al igual que la bilirrubina no conjugada, lo que indica que también hay hemólisis extravascular. La amenaza más grave de la anemia hemolítica aguda en los adultos es la aparición de insuficiencia renal aguda

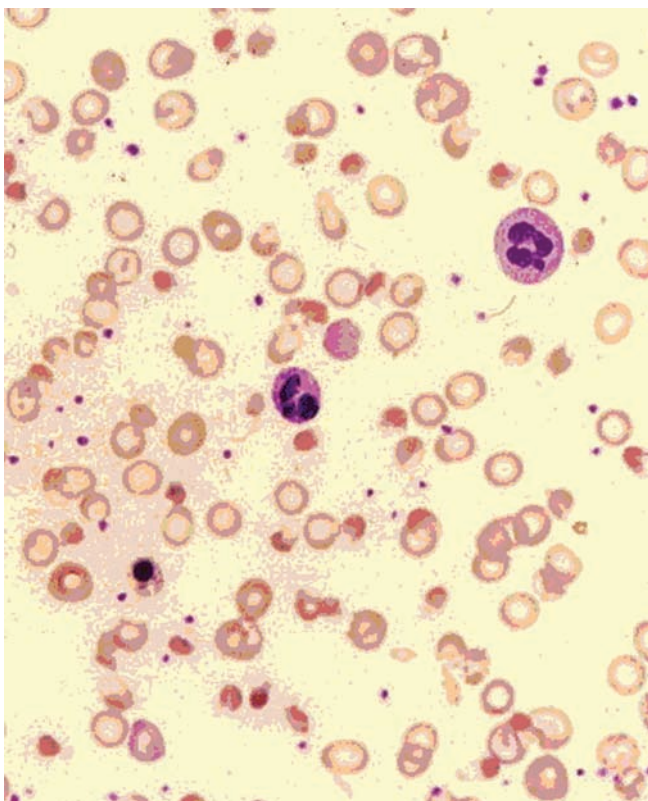
(extraordinariamente rara en los niños). Una vez que se supera la amenaza de la anemia aguda y cuando no hay trastornos concomitantes, la recuperación completa después de la anemia hemolítica aguda asociada a la deficiencia de G6PD es la regla.

Una pequeña minoría de los sujetos con deficiencia de G6PD tiene CNSHA de gravedad variable. El paciente siempre es varón, por lo general con antecedente de ictericia neonatal, que puede presentar anemia, ictericia inexplicable o a causa de cálculos biliares a una edad más avanzada. Puede haber esplenomegalia. La gravedad de la anemia fluctúa desde indeterminada hasta dependiente de la transfusión. La anemia suele ser normocítica o macrocítica, con reticulocitosis. Hay un aumento de la bilirrubina y de la LDH. Aunque la hemólisis, por definición, es crónica en estos pacientes, también son vulnerables a la lesión oxidativa aguda y, por tanto, las mismas sustancias que pueden ocasionar anemia hemolítica aguda en las personas con el tipo ordinario de deficiencia de G6PD producirán exacerbaciones graves en individuos con la variante grave de la deficiencia de G6PD. En algunos casos de CNSHA, la deficiencia de G6PD es tan grave en los granulocitos que limita la tasa de su

**CUADRO 106-5** Fármacos que conllevan riesgo de hemólisis clínica en personas con deficiencia de G6PD

	Riesgo definido	Posible riesgo	Riesgo dudoso
Antipalúdicos	Primaquina Dapsona/cloroproguanil*	Cloroquina	Quinina
Sulfonamidas/sulfonas	Sulfametoxazol Otros Dapsona	Sulfasalazina Sulfadimidina	Sulfisoxazol Sulfadiazina
Antibacterianos/antibióticos	Cotrimoxazol Ácido nalidixico Nitrofurantoína Niridazol	Ciprofloxacina Norfloxacina	Cloranfenicol Ácido <i>p</i> -aminosalicílico
Antipiréticos/analgésicos	Acetnilida Fenazopiridina	Ácido acetilsalicílico en dosis altas (>3 g/día)	Ácido acetilsalicílico (<3 g/día) Paracetamol Fenacetina
Otros	Naftaleno Azul de metileno	Análogos de la vitamina K Ácido ascórbico >1 g Rasburicasa	Doxorrubicina Probenecid

\*Comercializado como Lapdap del 2003 al 2008.



**Figura 106-6** Frotis de sangre periférica de un niño de cinco años de edad con deficiencia de G6PD y con falciparum agudo.

estallido oxidativo, con el consecutivo aumento en la susceptibilidad a las infecciones bacterianas.

**Diagnóstico de laboratorio** La sospecha de deficiencia de G6PD se confirma con los métodos semicuantitativos conocidos como estudios de detección sistemática, que son apropiados para aplicarse en la población y que permiten clasificar de manera correcta a los varones, en estado de equilibrio, como normales para G6PD o con deficiencia de G6PD. Sin embargo, en la práctica, suele necesitarse un estudio diagnóstico cuando el paciente ha tenido un ataque hemolítico: esto implica que se han destruido selectivamente eritrocitos más viejos y más deficientes en G6PD y que los eritrocitos jóvenes, al tener una mayor actividad de G6PD, se están liberando a la circulación sanguínea. En estas circunstancias, sólo un estudio cuantitativo permite dar un resultado definitivo. En los varones, esta prueba permitirá identificar hemicígotos normales y hemicígotos con deficiencia de G6PD; entre las mujeres se pasará por alto a algunas heterocígotas, pero se identificará a las que tienen más riesgo de hemólisis.

## TRATAMIENTO Deficiencia de G6PD

La anemia hemolítica aguda en la deficiencia de G6PD en gran parte es prevenible si se evita la exposición a factores desencadenantes en sujetos detectados con anterioridad. Desde luego, la aplicabilidad y la rentabilidad de la detección sistemática dependen de la prevalencia de deficiencia de G6PD en cada comunidad. En los individuos con deficiencia de G6PD, el falciparum se previene si se evita el consumo de habas. La hemólisis farmacológica se previene mediante la realización de pruebas para detectar deficiencia de G6PD antes de prescribir medicamentos. En la mayor parte de los casos es posible utilizar otro fármaco. Ante un caso de anemia hemolítica aguda y una vez que se diagnostica su causa, no suele ser necesario administrar tratamiento específico, pero algunas anemias pronunciadas constituyen urgencias médicas, sobre todo en los niños, y es indispensable emprender acciones inmediatas, incluidas transfusiones

sanguíneas. Éste fue el caso con la combinación de fármacos antipalúdicos que contienen dapsona (llamado Lapdap, introducido apenas en el año 2003) que causó episodios hemolíticos agudos graves en niños con paludismo en varios países de África; después de unos años se retiró del mercado. En caso de insuficiencia renal aguda se realiza una hemodiálisis, pero en ausencia de nefropatía previa el paciente casi siempre se recupera. El tratamiento de la ictericia neonatal que acompaña a la deficiencia de G6PD es el mismo que el de la ictericia neonatal por cualquier otra causa.

En los casos de CNSHA, si la anemia no es grave, basta con los complementos de ácido fólico administrados en forma periódica y la vigilancia hematológica con regularidad. Es importante evitar la exposición a fármacos potencialmente hemolíticos y está indicada la transfusión sanguínea cuando ocurren exacerbaciones, sobre todo en forma concomitante a infecciones intercurrentes. En ocasiones se necesitan transfusiones sanguíneas periódicas y se instaura la quelación de hierro apropiada en estos casos. A diferencia de la esferocitosis hereditaria, no hay datos de destrucción selectiva de eritrocitos en el bazo; sin embargo, en la práctica la esplenectomía ha resultado beneficiosa en los casos graves.

**Otras anomalías en el sistema redox** Como se mencionó, la GSH es importante en la defensa frente al estrés oxidativo. Los defectos hereditarios en el metabolismo de la GSH son muy raros, pero cualquiera da origen a anemia hemolítica crónica (cuadro 106-4). Una anemia hemolítica grave rara y peculiar, que por lo general cede en forma espontánea y que ocurre en el primer mes de vida, denominada *poiquilocitosis infantil*, se asocia a deficiencia de glutatión peroxidasa (GSHPx) debido no a una anomalía hereditaria sino a una deficiencia nutricional transitoria de selenio, un elemento esencial para la actividad de la glutatión peroxidasa.

**Deficiencia de pirimidina 5'-nucleotidasa (P5N)** La P5N es una enzima fundamental para el catabolismo de los nucleótidos que se forman por la degradación de ácidos nucleicos durante las últimas fases de la maduración de las células eritroides. Se desconoce la manera exacta como esta deficiencia provoca anemia hemolítica, pero una de sus características más distintivas es la anomalía morfológica de los eritrocitos conocida como *punteado basófilo*. Este fenómeno es raro, pero ocupa quizá el tercer lugar en frecuencia entre los defectos enzimáticos de los eritrocitos (después de la deficiencia de G6PD y PK). La anemia perdura durante toda la vida, su gravedad es variable y algunas veces responde a la esplenectomía.

## Síndrome hemolítico urémico familiar (atípico) (aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome)

Esta frase se utiliza para referirse a un grupo de enfermedades infrecuentes, sobre todo en niños, que se caracterizan por anemia hemolítica microangiopática con eritrocitos fragmentados en el frotis de sangre periférica, trombocitopenia (casi siempre leve) e insuficiencia renal aguda. (La palabra *atípica* forma parte de la frase porque el síndrome hemolítico urémico típico es el que es producido por la infección con *Escherichia coli* productora de toxina Shiga.) Hace poco se descubrió la base genética del aHUS. Al estudiar a más de 100 familias se observó que los miembros que padecían HUS tenían mutaciones en varios genes que codifican proteínas reguladoras del complemento: factor H del complemento (CFH), CD46 o proteína cofactor de membrana (MCP), factor I del complemento (CFI), componente C3 del complemento, factor B del complemento (CFB) y trombomodulina. Por lo tanto, mientras las demás anemias hemolíticas hereditarias son causadas por anomalías intrínsecas de los eritrocitos, en este grupo la hemólisis es resultado de un defecto hereditario extrínseco a los eritrocitos (cuadro 106-1). La regulación de la secuencia del complemento se repite en forma considerable, por lo que en un estado estable es posible tolerar cualquiera de las anomalías antes descritas. No obstante, cuando una infección simultánea o algún otro factor desencadenante activa el complemento a través de la vía alterna, la deficiencia de alguno de los reguladores del complemento se vuelve trascendental. Las células endoteliales se lesionan, sobre todo en el riñón, y al mismo tiempo y en parte como resultado de



este fenómeno, se produce una hemólisis rápida [de ahí que el HUS por toxina Shiga ([cap. 149](#)) se considere como fenocopia del aHUS]. El HUS atípico es una enfermedad grave con una mortalidad que alcanza 15% durante la fase aguda y de hasta 50% en los casos que degeneran en nefropatía terminal. El HUS atípico a menudo se resuelve en forma espontánea y el mejor tratamiento comprobado es la plasmaféresis, que abastece el regulador del complemento deficiente. Puesto que la base del aHUS es una anomalía hereditaria, es evidente que el contacto con el factor desencadenante correspondiente provoca recurrencias y, cuando lo hace, el pronóstico es grave. Se han llevado a cabo algunos trasplantes de pulmón (e hígado) pero su utilidad es motivo de controversia.

## ■ ANEMIA HEMOLÍTICA ADQUIRIDA

### Destrucción mecánica de los eritrocitos

Los eritrocitos se caracterizan por su gran elasticidad que les permite ajustarse al interior de los capilares que son miles de veces más pequeños que ellos mismos; sin embargo, existen cuando menos dos situaciones en las que se laceran o desgastan. El resultado es una hemólisis intravascular que genera hemoglobinuria. Una situación es aguda y provocada, la *hemoglobinuria de la marcha*. No se conoce la razón por la que un corredor de maratón padece esta complicación en una ocasión y en otra no lo hace (quizá debe cambiar su calzado). Existe otro síndrome similar que aparece después de bailar descalzo durante un tiempo prolongado. La otra situación es crónica y yatrógena (se le denomina *anemia hemolítica microangiopática*); se observa en pacientes con prótesis valvulares cardíacas, en especial en caso de insuficiencia previa a la cirugía. Si la hemólisis ulterior al traumatismo mecánico de los eritrocitos es leve y el suministro de hierro es suficiente, la anemia se compensa en gran parte. Cuando la anemia es más pronunciada, muchas veces es necesario operar de nuevo para corregir la insuficiencia.

### Sustancias tóxicas y fármacos

Una serie de sustancias químicas con potencial oxidativo, sean medicinales o no lo sean, pueden ocasionar hemólisis, incluso en personas que no tienen deficiencia de G6PD (véase antes en este capítulo). Los ejemplos son el oxígeno hiperbárico (u oxígeno a 100%), nitratos, cloratos, azul de metileno, dapsona, cisplatino y múltiples compuestos aromáticos (cíclicos). Otras sustancias químicas pueden ser hemolíticas a través de mecanismos oxidativos, en gran parte desconocidos; son ejemplos, arsina, estibina, cobre y plomo. La anemia hemolítica debida a la intoxicación por plomo se caracteriza por el puntillito basofílico: es de hecho una fenocopia de la que se observa en la deficiencia de P5N (véase antes en este capítulo), lo que sugiere que es mediada por lo menos en parte por el plomo que inhibe a esta enzima.

En estos casos, la hemólisis al parecer es regulada por una acción química directa sobre los eritrocitos. Ambos fármacos ocasionan hemólisis a través de por lo menos otros dos mecanismos. 1) Un fármaco puede comportarse como un hapteno e inducir la producción de anticuerpos. Raras veces ocurre esto, por ejemplo, con la penicilina. Tras una administración posterior, los eritrocitos son atrapados como espectadores inocentes en la reacción entre la penicilina y los anticuerpos antipenicilina. La hemólisis cederá en cuanto se suspenda la administración de penicilina. 2) Un fármaco puede desencadenar, tal vez a través de un mimetismo, la producción de un anticuerpo frente a un antígeno eritrocítico. El ejemplo mejor conocido es la metildopa, un antihipertensivo que ya no se utiliza, el cual en una pequeña fracción de los pacientes estimulaba la producción de anticuerpo anti-e del mono Rhesus. En los pacientes que tienen este antígeno, el anti-e es un verdadero autoanticuerpo, que causaría entonces una anemia hemolítica autoinmunitaria (véase más adelante en este capítulo). Por lo general la anemia hemolítica desaparece de manera gradual una vez que se suspende la metildopa.

La hemólisis intravascular grave puede ser causada por el veneno de algunas serpientes (cobras y víboras) y la anemia hemolítica presentarse tras picaduras de araña.

### Infecciones

Con mucho, la causa infecciosa más frecuente de anemia hemolítica en zonas endémicas es el paludismo ([cap. 210](#)). En otras partes del mundo,

es probable que la causa más frecuente sea *Escherichia coli* O157:H7 productora de toxina Shiga, que en la actualidad se reconoce como la principal causa del HUS, más común en niños que en adultos ([cap. 149](#)). La hemólisis intravascular grave producida por una toxina con actividad de lecitinasas, tiene lugar con la septicemia por *Clostridium perfringens*, sobre todo después de una herida abierta, aborto séptico o como un accidente catastrófico por la administración de una unidad de sangre contaminada. En ocasiones se observa anemia hemolítica, sobre todo en los niños, con septicemia o endocarditis por diversos microorganismos.

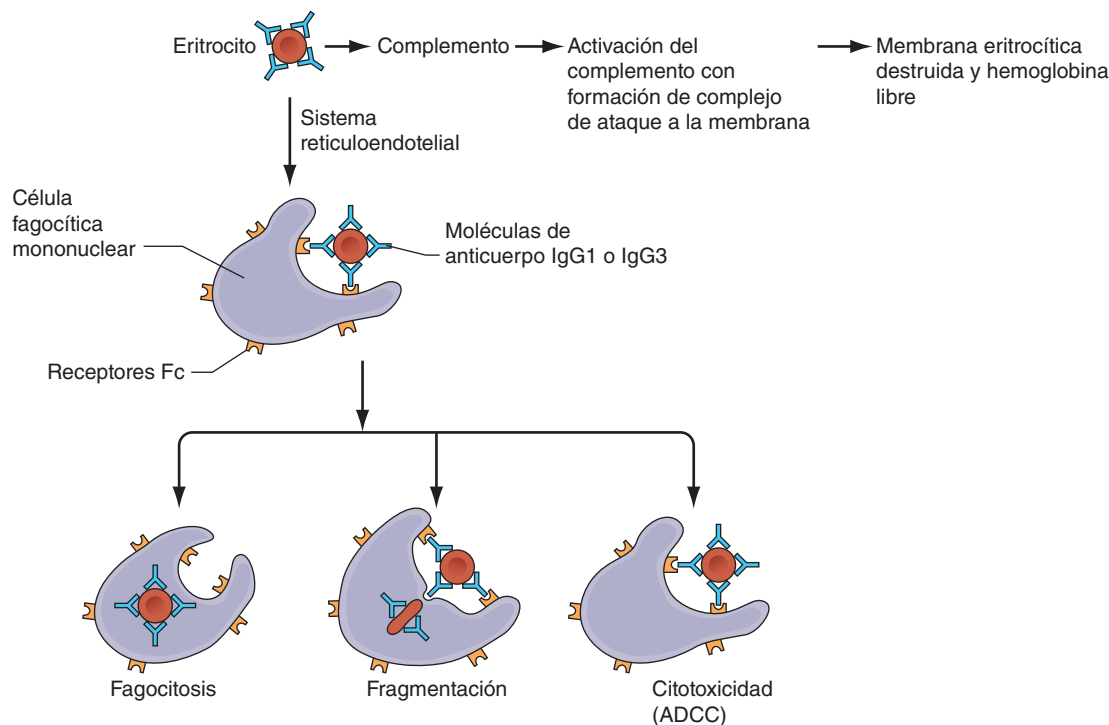
### Anemia hemolítica autoinmunitaria

Con excepción de los países donde el paludismo es endémico, la anemia hemolítica autoinmunitaria (AIHA, *autoimmune hemolytic anemia*) es la forma más frecuente de *anemia hemolítica adquirida*. De hecho, no es apropiado que los dos términos a veces se utilicen como si fueran sinónimos.

**Fisiopatología** La AIHA es causada por un autoanticuerpo dirigido contra un antígeno eritrocítico, es decir, una molécula presente en la superficie de los eritrocitos. El autoanticuerpo se une a los eritrocitos. Una vez que un eritrocito es recubierto por anticuerpo, será destruido por uno o más mecanismos. En la mayor parte de los casos, la porción Fc del anticuerpo es reconocida por el receptor Fc de los macrófagos y esto desencadena eritrofagocitosis ([fig. 106-7](#)). En consecuencia, la destrucción de los eritrocitos ocurre en cualquier sitio donde los macrófagos sean abundantes, es decir, en bazo, hígado y médula ósea. Debido a la anatomía especial del bazo, este órgano es muy eficiente para atrapar eritrocitos recubiertos de anticuerpos y a menudo éste es el sitio predominante de destrucción de los eritrocitos. Si bien en los casos graves incluso los monocitos circulantes participan en este proceso, la mayor parte de la destrucción eritrocítica mediada por fagocitosis se lleva a cabo en los órganos antes mencionados y, por lo tanto, se le denomina *hemólisis extravascular*. En determinadas circunstancias la naturaleza del anticuerpo (casi siempre IgM) es tal que el complejo antígeno-anticuerpo en la superficie de los eritrocitos activa al complemento (C). En consecuencia, se forma gran cantidad de complejo de ataque de membrana y los eritrocitos se destruyen directamente; esto se conoce como *hemólisis intravascular*.

**Manifestaciones clínicas** El comienzo de la AIHA a menudo es repentino y manifiesto. La concentración de hemoglobina desciende en un lapso de varios días hasta 4 g/100 ml; la eliminación masiva de eritrocitos provoca ictericia y algunas veces se acompaña de esplenomegalia. Ante esta tríada, se sospecha fuertemente de AIHA. Cuando la hemólisis es (en parte) intravascular, el signo característico será hemoglobinuria, que el paciente refiere o el médico debe averiguar. La prueba diagnóstica para AIHA es el análisis de la antiglobulina, creado en 1945 por R. R. A. Coombs y conocido desde entonces por su nombre. La ventaja de esta prueba es que detecta en forma directa al mediador patogénico de la enfermedad, es decir, la presencia del anticuerpo en los propios eritrocitos. Cuando la prueba es positiva, confirma el diagnóstico y cuando es negativa el diagnóstico es poco probable. Sin embargo, la sensibilidad de la prueba de Coombs varía con la tecnología utilizada y en los casos dudosos vale la pena repetir el análisis en un laboratorio especializado; el término "AIHA con prueba de Coombs negativa" es el último recurso. En algunos casos el autoanticuerpo tiene una identidad definida: puede ser específico para un antígeno que pertenezca al sistema Rhesus (a menudo es anti-e). En muchos casos se le considera "inespecífico" porque reacciona con casi todos los tipos de eritrocitos.

Al igual que las enfermedades autoinmunitarias en general, la verdadera causa de la AIHA aún no se ha determinado. Sin embargo, en términos clínicos, una característica importante es que la AIHA puede aparecer en forma independiente o presentarse como parte de una enfermedad autoinmunitaria más general, en particular, el lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic lupus erythematosus*), el cual en ocasiones representa la primera manifestación. Por tanto, cuando se diagnostica AIHA, es indispensable una detección completa de enfermedad autoinmunitaria. En algunos casos, durante la primera presentación o después, la AIHA se asocia a trombocitopenia autoinmunitaria (síndrome de Evans).



**Figura 106-7** Mecanismo de destrucción inmunitaria de los eritrocitos mediada por anticuerpos. (Tomada de N Young et al.: *Clinical Hematology*, Philadelphia, Elsevier, 2006; con autorización.)

## TRATAMIENTO Anemia hemolítica autoinmunitaria

La AIHA aguda grave es una urgencia médica. El tratamiento inmediato casi siempre incluye transfusión de eritrocitos. Esto plantea un problema especial debido a que si el anticuerpo que interviene es “inespecífico”, todas las unidades de sangre que se sometan a pruebas de compatibilidad cruzada serán incompatibles. En estos casos, a menudo es correcto, paradójicamente, aplicar transfusión de sangre incompatible y la justificación es que los eritrocitos administrados por transfusión serán destruidos igual que los propios eritrocitos del paciente y, mientras tanto, el paciente se mantiene vivo. Desde luego, esta situación bastante singular exige una buena coordinación y entendimiento entre la unidad clínica que trata al paciente y el laboratorio de transfusión sanguínea y serología. Además de la transfusión sanguínea de urgencia, el tratamiento de primera línea de la AIHA es la administración de corticoesteroides. Cuando menos en 50% de los casos la prednisona (1 mg/kg/día) induce una remisión inmediata. Algunos pacientes al parecer se curan, pero las recaídas son frecuentes. Por desgracia la mayor parte del tratamiento de la AIHA no se basa en evidencias y para los pacientes que no responden o que han recaído (o que necesitan más de 15 mg/día de prednisona para prevenir las recaídas) se recomienda de manera enérgica considerar una segunda línea de tratamiento, que podría consistir en esplenectomía o rituximab (anti-CD20). La esplenectomía no cura la enfermedad, pero puede ofrecer un enorme beneficio al eliminar uno de los principales sitios de hemólisis, con lo que mejora la anemia o disminuye la necesidad de utilizar otros tratamientos (p. ej., prednisona). El rituximab se ha convertido en una opción importante a la esplenectomía porque causa remisiones hasta en 80% de los pacientes y se puede administrar en ocasiones repetidas, aunque un efecto secundario temido es la leucoencefalopatía multifocal progresiva. Desde la introducción de rituximab, se convirtieron en fármacos de tercera línea azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina e inmunoglobulina IV. En los casos resistentes y graves se han realizado alotrasplantes o autotrasplantes de células madre hematopoyéticas, algunas veces con éxito.

AIHA que se presenta sobre todo en los niños, en general desencadenada por una infección viral, que casi siempre cede en forma espontánea y se caracteriza por la implicación del llamado anticuerpo de Donath-Landsteiner. Este anticuerpo *in vitro* tiene características serológicas singulares: tiene especificidad anti-P y se une a los eritrocitos sólo a una baja temperatura (la óptima es de 4°C), pero cuando la temperatura se eleva a 37°C, ocurre hemólisis en presencia de complemento. En consecuencia, *in vivo* ocurre una hemólisis intravascular que produce hemoglobinuria. En términos clínicos, el diagnóstico diferencial debe incluir otras causas de hemoglobinuria (**cuadro 106-6**), pero la presencia del anticuerpo Donath-Landsteiner demostrará PCH. Se necesita tratamiento de apoyo activo, en especial transfusión sanguínea, para controlar la anemia; después, la recuperación es la regla.

**Crioaglutinemia** Este término se utiliza para una forma de AIHA crónica que suele afectar a los ancianos y que tiene características clínicas y patológicas especiales. En primer lugar, el término *crio* alude al hecho de que el autoanticuerpo que interviene reacciona mal o no reacciona siquiera con los eritrocitos a temperaturas de 37°C, pero su reacción es intensa a temperaturas más bajas.<sup>1</sup> En consecuencia, la hemólisis es más notable cuanto más se exponga el cuerpo al frío. El anticuerpo suele ser una IgM, por lo general tiene una especificidad anti-I (el antígeno I se presenta en los eritrocitos de casi todas las personas) y puede tener un título muy elevado (se ha observado 1:100 000 o más). En segundo lugar, el anticuerpo es producido por un clon expandido de linfocitos B y en ocasiones su concentración plasmática es tan alta que se manifiesta como una espiga en la electroforesis de proteína plasmática, es decir, como una gammapatía monoclonal. En tercer lugar, puesto que el anticuerpo es IgM, la crioaglutinemia (CAD, *cold agglutinin disease*) guarda relación con la macroglobulinemia de Waldenström ([WM, *Waldenström macroglobulinemia*]; **cap. 111**), aunque en gran parte de los casos no se presentan las demás manifestaciones clínicas de esta enfermedad. Por tanto, la CAD debe considerarse como una forma de WM, es decir, un linfoma de linfocito B maduro de baja malignidad que se manifiesta en una etapa anterior debido a que las propiedades biológicas singulares de la IgM que produce originan el cuadro clínico de la HA crónica.

<sup>1</sup>Antes, a este tipo de anticuerpos se les denominaba crioanticuerpos; en tanto que a los anticuerpos que producen la forma más común de AIHA se les denominaba anticuerpos tibios.

**Criohemoglobinuria paroxística** La criohemoglobinuria paroxística (PCH, *paroxysmal cold hemoglobinuria*) es una forma bastante rara de

**CUADRO 106-6** Enfermedades/situaciones clínicas con hemólisis predominantemente intravascular

	Inicio/evolución	Principal mecanismo	Procedimiento diagnóstico apropiado	Comentarios
Transfusión de sangre incompatible	Brusco	Casi siempre incompatibilidad ABO	Se repite el estudio de compatibilidad cruzada	
Hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH)	Crónica con exacerbaciones agudas	Dstrucción de eritrocitos CD59(-) mediada por complemento (C)	Citometría de flujo para descubrir una población eritrocítica CD59(-)	Exacerbaciones debidas a la activación del complemento a través de cualquier vía
Criohemoglobinuria paroxística	Aguda	Lisis inmunitaria de eritrocitos normales	Prueba de anticuerpo de Donath-Landsteiner	A menudo desencadenada por la infección vírica
Septicemia	Muy aguda	Exotoxinas producidas por <i>Clostridium perfringens</i>	Hemocultivos	Otros microorganismos pueden ser la causa
Microangiopática	Aguda o crónica	Fragmentación eritrocítica	Morfología eritrocítica en el frotis sanguíneo	Diferentes causas que fluctúan desde la lesión endotelial hasta el hemangioma y la válvula cardiaca protésica con filtración
Hemoglobinuria por marcha	Brusco	Dstrucción mecánica	Obtención de antecedentes específicos	
Favismo	Agudo	Dstrucción de fracción más antigua de eritrocitos deficientes en G6PD	Análisis de G6PD	Desencadenada por la ingestión de un plato grande de habas, pero el factor desencadenante puede ser alguna infección o algún fármaco

En las formas leves de CAD, el evitar la exposición al frío puede ser todo lo que se necesite para que el paciente tenga una calidad de vida razonablemente cómoda, pero en las formas más graves el tratamiento de la CAD no es fácil. La transfusión sanguínea no es muy eficaz porque los eritrocitos de donador son I-positivos y se eliminarán con rapidez. El tratamiento inmunodepresor/citotóxico con azatioprina o ciclofosfamida reduce la concentración de anticuerpos, pero su eficacia clínica es limitada y, en vista de la naturaleza crónica de esta enfermedad, los efectos secundarios llegan a ser inaceptables. A diferencia de la AIHA, la prednisona y la esplenectomía no surten efecto. En teoría, la plasmaféresis es una opción razonable, pero es laboriosa y se debe realizar a intervalos frecuentes para obtener beneficios. Desde el advenimiento del rituximab, el panorama ha cambiado mucho para 60% de los pacientes con CAD que responden a este fármaco. Puesto que la evolución clínica de la CAD es prolongada, aún se desconoce la periodicidad con la que se debe administrar el rituximab.

### Hemoglobinuria paroxística nocturna

Se trata de una anemia hemolítica crónica adquirida caracterizada por hemólisis intravascular persistente (cuadro 106-6) sujeta a exacerbaciones recurrentes. Además de hemólisis, a menudo se acompaña de pancitopenia y clara tendencia hacia la formación de trombosis venosas. Esta tríada convierte a la hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH, *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*) en un trastorno clínico singular; sin embargo, cuando no se manifiestan estas tres características al inicio del cuadro clínico, el diagnóstico suele retrasarse, aunque casi siempre se establece mediante los estudios de laboratorio apropiados (véase más adelante en este capítulo).



La PNH tiene más o menos la misma frecuencia en varones que en mujeres y se encuentra en todas las poblaciones del mundo, pero es una enfermedad rara; su prevalencia es de uno a cinco por millón (puede ser un poco menos rara en el sureste asiático y en el Lejano Oriente). No hay datos de susceptibilidad hereditaria. Nunca se ha comunicado la PNH como una enfermedad congénita, pero puede presentarse en niños pequeños o en personas que se encuentran en su séptimo decenio de vida, aunque la mayoría de los pacientes son adultos jóvenes.

**Manifestaciones clínicas** El paciente puede buscar atención médica debido a que por la mañana ha expulsado “sangre en vez de orina” (fig. 106-8). Este episodio perturbador o temible se considera el cuadro clásico, pero muy a menudo este síntoma pasa desapercibido o se oculta.



**Figura 106-8** Muestras consecutivas de orina de un paciente con hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH). Es probable que la variación en la gravedad de la hemoglobinuria a las pocas horas sea específica de este trastorno.

De hecho, muy a menudo el problema es el diagnóstico diferencial de la anemia, ya sea sintomática o descubierta en forma accidental. Algunas veces, la anemia se acompaña desde el principio de neutropenia, trombocitopenia o ambas, lo que indica la presencia de insuficiencia medular (véase más adelante). Otros enfermos manifiestan crisis recurrentes de dolor abdominal intenso, lo que dificulta el establecimiento de un diagnóstico específico y al final se descubre que es secundario a trombosis. Cuando la trombosis afecta las venas hepáticas puede ocasionar hepatomegalia aguda y ascitis, es decir, un síndrome de Budd-Chiari desarrollado, el cual, cuando no se acompaña de una hepatopatía, hará pensar en la posibilidad de una hemoglobinuria paroxística nocturna.

La *evolución natural* de la PNH puede prolongarse por décadas. Sin tratamiento, la sobrevida media es de unos ocho a 10 años; la causa más común de defunción es la trombosis venosa seguida de infección secundaria a neutropenia grave y hemorragia consecutiva a trombocitopenia grave. La PNH puede evolucionar hacia la anemia aplásica (AA) y la propia PNH puede manifestarse en pacientes que con anterioridad tenían AA. Raras veces (cerca del 1 al 2% de los casos), la PNH termina en una leucemia mieloide aguda. Por otra parte, está bien documentada la recuperación espontánea completa después de la PNH, aunque raras veces ocurre.



**Estudios de laboratorio y diagnóstico** El dato más constante en el análisis sanguíneo es la anemia, que puede fluctuar de leve o moderada a muy grave. La anemia suele ser normomacroscítica, con morfología eritrocítica normal y sin mayores datos; si el MCV está elevado, suele deberse en gran medida a la reticulocitosis, que puede ser muy intensa (hasta 20% o hasta 400 000/μl). La anemia puede volverse microscítica si se le permite al paciente caer en ferropenia como resultado de la hematuria crónica (hemoglobinuria). La bilirrubina no conjugada está leve o moderadamente alta, la LDH casi siempre está muy elevada (son comunes valores del orden de millares) y la haptoglobina no suele ser detectable. Todos estos datos permiten el diagnóstico de HA. La hemoglobinuria es el signo característico de la hemólisis intravascular (cuadro 106-6) y muchas veces se observa en una muestra aleatoria de orina. De lo contrario, vale la pena obtener varias muestras de orina porque la hemoglobinuria cambia de forma sorprendente de un día a otro, incluso de una hora a otra (fig. 106-8). Por lo general la médula ósea es celular, con hiperplasia eritroide pronunciada o masiva, a menudo con características diseritropoyéticas leves o moderadas (esto no justifica confundir PNH con síndrome mielodisplásico. En alguna etapa de la enfermedad, la médula puede volverse hipocelular o incluso definitivamente aplásica (véase más adelante).

El diagnóstico definitivo de PNH debe basarse en la demostración de una proporción sustancial de los eritrocitos del paciente con una mayor susceptibilidad al complemento (C), debido a la deficiencia de proteínas en su superficie (en particular CD59 y CD55) que en condiciones normales protegen a los eritrocitos del complemento activado. La prueba de hemólisis con sacarosa no es fiable y la prueba del suero acidificado (Ham) se lleva a cabo en pocos laboratorios. La norma de referencia en la actualidad es la citometría de flujo, que puede realizarse en granulocitos lo mismo que en eritrocitos. Una distribución bimodal de las células, con una población definida que es CD59-, CD55-, es diagnóstico de PNH. En general, esta población representa por lo menos 5% del total en el caso de los eritrocitos y un mínimo de 20% del total en lo referente a los granulocitos.

**Fisiopatología** La hemólisis en la PNH se debe a una anomalía intrínseca del eritrocito, que lo vuelve muy sensible al complemento activado, sea activado por medio de la vía alternativa o a través de una reacción antígeno-anticuerpo (fig. 106-9). El mecanismo anterior interviene sobre todo en la hemólisis intravascular en la PNH. Este último mecanismo explica por qué la hemólisis puede exacerbarse bastante durante el curso de una infección viral o bacteriana. La hipersusceptibilidad al complemento se debe a la deficiencia de varias proteínas de membrana protectoras, de las cuales CD59 es la más importante ya que dificulta la inserción de polímeros de C9 en la membrana. El fundamento molecular de la deficiencia de estas proteínas se ha atribuido no a un defecto en alguno de los genes respectivos, sino más bien a la escasez de una molécula de glucolípido singular, glucosilfosfatidilinositol (GPI), la cual, a través de un enlace peptídico fija estas proteínas a la membrana superficial de las células. La escasez de GPI se debe, a su vez, a una mutación en un gen ligado a X, el denominado *PIG-A*, que se necesita en un paso inicial en la biosíntesis de GPI. Casi en todos los pacientes la mutación de *PIG-A* es diferente. Esto no es sorprendente porque estas mutaciones no son hereditarias: por el contrario, cada una tiene lugar en una célula madre hematopoyética (es decir, son mutaciones somáticas). Como resultado, la médula del paciente es un mosaico de células mutantes y no mutantes y la sangre periférica siempre contiene células tanto de PNH como normales (no de PNH). Una de las complicaciones de la PNH que pone en peligro la vida en forma más inmediata es la trombosis, pero su patogenia aún se desconoce. Quizá la deficiencia de CD59 en la plaqueta de la PNH ocasiona la activación incorrecta de las plaquetas; sin embargo, puede haber otros mecanismos.

**Insuficiencia de médula ósea y relación entre PNH y anemia aplásica** No es raro que los pacientes con PNH establecida tengan antecedente de anemia aplásica demostrada. Por otro lado, algunos individuos con PNH exhiben menos hemólisis y más pancitopenia y al final el cuadro se diagnostica como anemia aplásica. Puesto que es probable que esta última sea una enfermedad autoinmunitaria específica de ciertos órganos, donde los linfocitos T dañan a las células madre hematopoyéticas, quizá sucede lo mismo con la PNH, con la salvedad específica de que la lesión pasa por alto a las células madre de PNH. Si se mira de reojo el reperto-

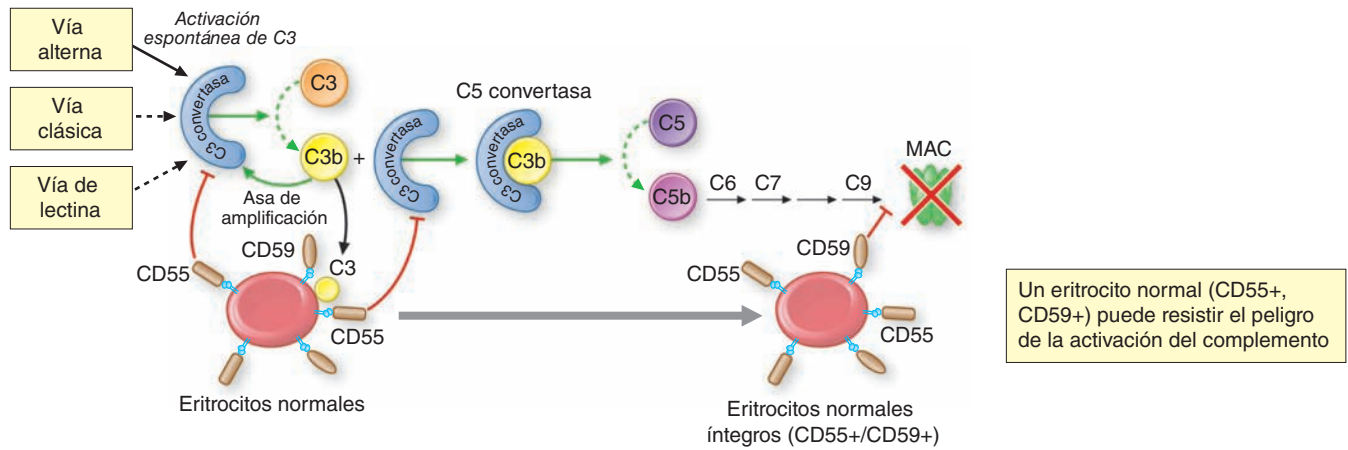
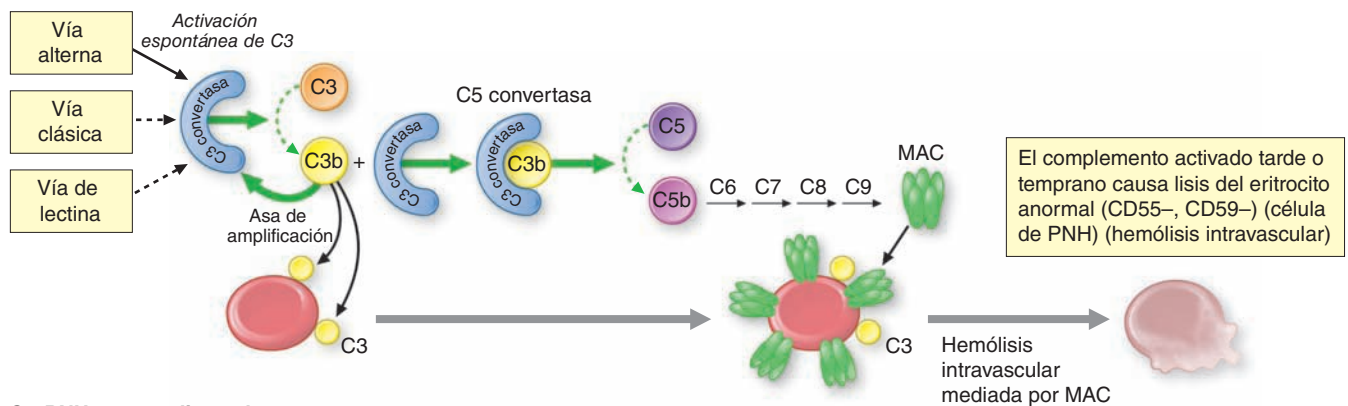
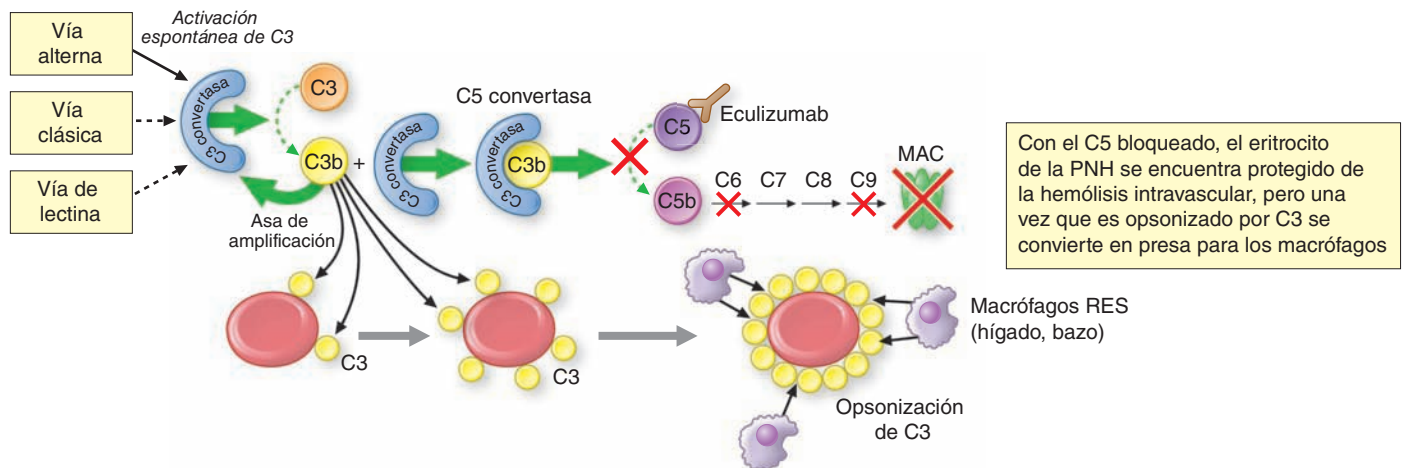
rio de linfocitos T en los pacientes con PNH, es posible encontrar algunos argumentos que respalden esta postura. Además, hay datos en modelos de ratón que demuestran que las células madre de la PNH no se expanden cuando el resto de la médula ósea es normal, y con la tecnología de citometría de flujo de gran sensibilidad se puede demostrar en ocasiones excepcionales la presencia de células de PNH que albergan mutaciones *PIG-A* en las personas sanas. En vista de estos datos, al parecer un elemento de insuficiencia de médula ósea en la PNH es la regla más que la excepción. Una opinión extrema es que la PNH es un tipo de anemia aplásica en la que la insuficiencia de médula ósea se encubre por la expansión amplia del clon de PNH que ocupa la médula ósea del paciente. Aún no se conoce el mecanismo por el cual las células madre de PNH escapan al daño que sufren las células madre que no son de PNH.

## TRATAMIENTO Hemoglobinuria paroxística nocturna

A diferencia de otras anemias hemolíticas adquiridas, la PNH puede ser un trastorno de toda la vida; antes el tratamiento era sólo paliativo y consistía en transfusiones de eritrocitos<sup>2</sup> filtrados siempre que se necesitaba, lo que, para algunos pacientes era muy frecuente. Los complementos de ácido fólico (cuando menos 3 mg/día) son indispensables, y es importante medir en forma periódica el hierro sérico y administrar complementos del mismo cuando se necesitan. Los glucocorticoides durante un tiempo prolongado no están indicados porque no se ha demostrado que repercutan en la hemólisis crónica: de hecho, están contraindicados por sus numerosos efectos secundarios peligrosos. Un adelanto importante en el tratamiento de la PNH es la creación de un anticuerpo monoclonal humanizado, eculizumab, contra el componente C5 del complemento. En un ensayo clínico comparativo, con asignación al azar, multicéntrico e internacional se estudió a 87 pacientes (hasta ahora es el único estudio clínico terapéutico comparativo sobre PNH) que fueron seleccionados por padecer hemólisis grave que los obligaba a recibir transfusiones. Se demostró que el eculizumab era eficaz y se concedió su autorización de venta en el año 2007 (fig. 106-10). Al bloquear la cascada del complemento corriente adelante de C5, el eculizumab anula la hemólisis intravascular dependiente del complemento en los pacientes con PNH, lo que mejora su calidad de vida. Es de esperarse, en consecuencia, que también se anulara la necesidad de administrar transfusiones sanguíneas, lo cual sucede en 50% de los casos, en muchos de los cuales también se incrementa la hemoglobina. En los demás, la anemia sigue siendo tan pronunciada que son necesarias las transfusiones, al parecer por una hemólisis extravascular constante de los eritrocitos opsonizados por fragmentos de complemento (C3). Con base en su semivida, el eculizumab se administra por vía intravenosa cada 14 días. El único tipo de tratamiento que cura en forma definitiva la PNH es el alografto de médula ósea. Si se tiene un hermano con HLA idéntico, se debe ofrecer a cualquier paciente joven con PNH grave; es probable que el eculizumab haya reducido en forma considerable la cantidad de individuos que recurren a esta opción.

Para los pacientes con el síndrome de hemoglobinuria paroxística nocturna-anemia aplásica, está indicado el tratamiento inmunosupresor con globulina antilinfocítica (ALG o ATG) y ciclosporina A. No se ha realizado ningún estudio clínico formal, pero este método ha ayudado a reducir la trombocitopenia y la neutropenia cuando éstos son los problemas principales. Por el contrario, tiene poco efecto inmediato sobre la hemólisis. Cualquier paciente que ha padecido trombosis venosa o trombofilia genética, además de PNH, debe recibir profilaxis con anticoagulantes.

<sup>2</sup>Ahora que se utilizan de manera sistemática los filtros con excelente depuración de leucocitos, ya no se considera necesario sino más bien un desperdicio, el lavado tradicional de eritrocitos, que tenía por objetivo evitar reacciones leucocíticas que desencadenaran hemólisis.

**A Normal, estado estable****B PNH, estado estable****C PNH, con eculizumab**

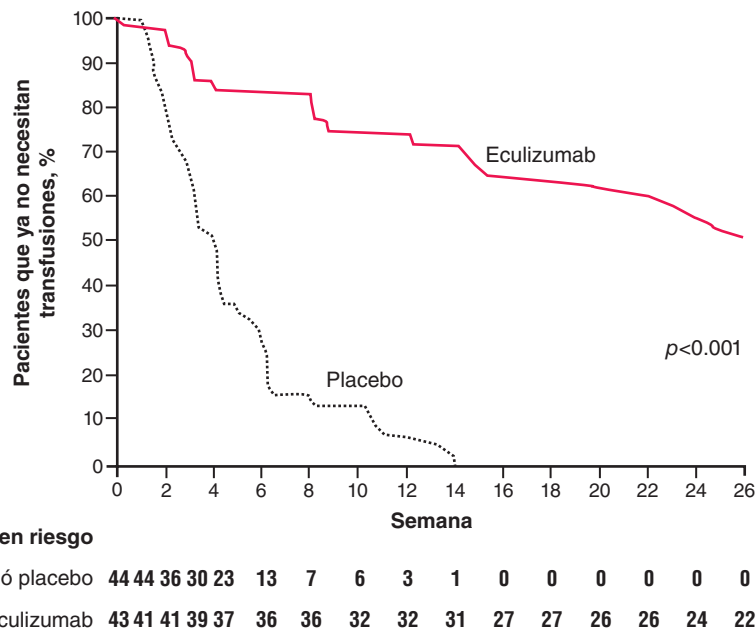
**Figura 106-9** Cascada del complemento y destino de los eritrocitos. **A.** Los eritrocitos sanos se encuentran protegidos contra la activación del complemento y la hemólisis posterior por CD55 y CD59. Estas dos proteínas, por estar vinculadas a GPI, faltan en la superficie de los eritrocitos de la PNH a consecuencia de una mutación somática del gen *PIG-A* ligado a X que codifica una proteína indispensable para uno de los primeros pasos de la biosíntesis de la molécula de GPI. **B.** En un estado estable, los eritrocitos de la PNH sufren activación espontánea del complemento, con

hemólisis intravascular posterior por la formación de complejos de ataque a la membrana (MAC, *membrane attack complex*); cuando se activa más complemento por la vía clásica, se exagera la hemólisis. **C.** Al administrar eculizumab, los eritrocitos de la PNH se protegen de la hemólisis gracias a que se inhibe la fragmentación de C5; sin embargo, la activación del complemento en dirección 5' provoca opsonización de C3 y quizá hemólisis extracapsular. GPI, glucosilfosfatidilinositol; PNH, hemoglobinuria paroxística nocturna. (Tomada de Luzzatto et al.: *Haematologica* 95:523, 2010.)

**ANEMIA POR HEMORRAGIA AGUDA**

La hemorragia provoca anemia por dos mecanismos principales. En primer lugar, por la eliminación inmediata de eritrocitos y, en segundo lugar, por agotamiento de los depósitos de hierro cuando la hemorragia es prolongada, lo que termina por generar ferropenia. La anemia ferropénica se describe en el capítulo 103. Aquí se describirá el primer tipo, es decir, la *anemia poshemorrágica* después de una hemorragia aguda. Puede ser *externa* (como sucede después de un traumatismo o hemorra-

gia obstétrica) o *interna* (p. ej., por hemorragia de tubo digestivo, rotura de bazo, rotura de un embarazo ectópico, hemorragia subaracnoidea). En cualesquiera de estos casos, es decir, después de una hemorragia repentina abundante, hay tres etapas clínicas/fisiopatológicas. En primer lugar, la característica predominante es la hipovolemia, que constituye un peligro en especial para los órganos con irrigación abundante, como encéfalo y riñones; por consiguiente, los peligros principales son síncope e insuficiencia renal aguda. Es importante advertir que durante esta etapa la biometría hemática no muestra anemia porque la concen-



**Figura 106-10** Eficacia terapéutica de un anticuerpo anti-C5 en la anemia de la hemoglobinuria paroxística nocturna. (Reproducida de P Hillmen et al: *New Engl J Med* 355:1233, 2006; reproducida con autorización.)

tración de hemoglobina no se modifica. En segundo lugar, como respuesta de urgencia, los barorreceptores y receptores de estiramiento causan la liberación de vasopresina y otros péptidos y el líquido se desplaza del compartimiento extravascular al intravascular, lo que genera hemodilución; por eso, la hipovolemia se convierte de manera gradual en anemia. El grado de anemia refleja la magnitud de la hemorragia: si tres días después la hemoglobina es de unos 7 g/100 ml, significa que se ha perdido cerca del 50% de la sangre total. En tercer lugar, siempre y cuando la hemorragia se detenga, la respuesta de la médula ósea mejora en forma gradual la anemia.

El diagnóstico de anemia poshemorrágica aguda (APHA, *acute post-hemorrhagic anemia*) suele ser sencillo; sin embargo, algunos episodios de hemorragia interna, como después de un traumatismo u otra lesión, no se manifiestan de inmediato, ni siquiera los abundantes. Cuando se observa un descenso repentino de la hemoglobina, sin importar los antecedentes que ofrezca el paciente, se debe sospechar APHA: la información complementaria se obtendrá con las preguntas correctas y los estudios correspondientes (p. ej., una ecografía o endoscopia).

### TRATAMIENTO Anemia por hemorragia aguda

Respecto del tratamiento, el método que debe seguirse consta de dos partes. 1) En muchos casos es necesario sustituir de inmediato la sangre perdida. A diferencia de muchas anemias crónicas, en las que la prioridad es encontrar y corregir la causa de la anemia, y no siempre es necesario administrar una transfusión porque el organismo se adapta a la anemia, con la anemia aguda sucede lo contrario; es decir, puesto que el cuerpo no se adapta a la anemia, la prioridad es administrar una transfusión. 2) Mientras se resuelve la urgencia, es fundamental detener la hemorragia y eliminar su origen.

Un tipo especial de APHA, la hemorragia que surge durante una cirugía e inmediatamente después, puede ser muy abundante (p. ej., hasta 2 L en el caso de una prostatectomía radical). Sin duda, con la cirugía programada puede disponerse de sangre almacenada del paciente (por medio de una donación autóloga preoperatoria) y en cualquier caso se vigila la hemorragia en forma escrupulosa. Puesto que esta hemorragia es yatrógena, siempre se debe hacer el mayor esfuerzo posible por manejar en forma óptima las transfusiones.

Un objetivo muy anhelado de la medicina de urgencias ha sido durante mucho tiempo el de contar con un sustituto de la sangre del

que pudiera disponerse en todo el mundo, adecuado para cualquier receptor, fácil de almacenar y transportar, inocuo y tan eficaz como la sangre misma. Se han investigado dos vías principales: 1) las sustancias químicas sintéticas a base de fluorocarburo que fijan oxígeno en forma reversible y 2) las hemoglobinas modificadas en forma artificial, conocidas como transportadores de oxígeno basados en hemoglobina (HBOC, *hemoglobin-based oxygen carriers*). Si bien hay numerosos informes anecdóticos sobre la aplicación de ambos métodos en seres humanos, y aunque los HBOC ya llegaron a la etapa de los estudios clínicos fases II-III, todavía no hay un “sustituto de la sangre” que se haya convertido en el tratamiento de referencia.

### LECTURAS ADICIONALES

CHEN JY et al: A review of blood substitutes: Examining the history, clinical trial results, and ethics of hemoglobin-based oxygen carriers. *Clinics (Sao Paulo)* 64:803, 2009

DACIE J: *The Haemolytic Anaemias*. London, Churchill Livingstone, 1985-1995

GRACE RF, LUX SE: Disorders of the red cell membrane, in *Nathan & Oski's Hematology of Infancy and Childhood*, 7th ed, S Orkin et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2009, pp. 659-837

HEIER HE et al: Transfusion vs. alternative treatment modalities in acute bleeding: A systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 50:20, 2006

HILLMEN P et al: The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 355:1233, 2006

KAUSHANSKY K et al (eds): *Williams Hematology*, 8th ed. New York, McGraw Hill, 2010

LECHNER K, JAGER U: How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood* 116:1831, 2010

LUZZATTO L: The rise and fall of the antimalarial Lapdap: A lesson in pharmacogenetics. *Lancet* 376:739, 2010

LUZZATTO L, ARATEN D: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, in *Clinical Hematology*, NS Young et al (eds). Philadelphia, Mosby, 2006, pp. 326-339

NORIS M, REMUZZI G: Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 361:1676, 2009



# CAPÍTULO 107

## Anemia aplásica, mielodisplasias y síndromes relacionados con insuficiencia de médula ósea

Neal S. Young

Las anemias hipoproliferativas pueden ser normocrómicas, normocíticas o macrocíticas y se caracterizan por un recuento bajo de reticulocitos. La producción deficiente de eritrocitos se presenta en caso de lesión y disfunción de la médula ósea, las cuales pueden ser consecutivas a infección, inflamación o cáncer. La anemia hipoproliferativa también es una característica destacada de las enfermedades hematológicas que se describen como estados de insuficiencia de la médula ósea; éstas incluyen anemia aplásica, síndromes mielodisplásicos (MDS, *myelodysplastic syndrome*), aplasia eritrocítica pura (PRCA, *pure red cell aplasia*) y mieloptosis. La anemia en estos trastornos no suele ser solitaria ni siquiera el principal dato hematológico. En la insuficiencia de la médula ósea es más frecuente la pancitopenia: anemia, leucopenia y trombocitopenia. Las biometrías hemáticas con valores bajos en las enfermedades que cursan con insuficiencia de médula ósea se deben a deficiencia en la hematopoyesis, la cual se distingue por una depresión de la biometría hemática a consecuencia de la destrucción periférica de eritrocitos (anemias hemolíticas), plaquetas (púrpura trombocitopénica idiopática o la debida a esplenomegalia) y granulocitos (como en las leucopenias inmunitarias). Los síndromes de insuficiencia hematopoyética se clasifican por las características morfológicas dominantes de la médula ósea (cuadro 107-1). Si bien está clara la distinción práctica entre estos síndromes, pueden presentarse como consecuencia de otras enfermedades y algunos procesos están tan relacionados que resulta difícil el diagnóstico. Los pacientes parecen sufrir al mismo tiempo dos o tres enfermedades relacionadas o un diagnóstico puede evolucionar a otro. Muchos de estos síndromes comparten un mecanismo de destrucción de la médula mediada por factores inmunitarios y algún elemento de inestabilidad genómica que produce una tasa de transformación maligna más alta.

Es importante que el internista y el médico general reconozcan los síndromes de insuficiencia de la médula ósea porque el pronóstico puede ser sombrío si el paciente no recibe tratamiento; hay tratamientos eficaces, pero su elección y administración son tan complejas que se necesita la atención de un hematólogo o un oncólogo.

### ANEMIA APLÁSICA

#### DEFINICIÓN

La anemia aplásica es una pancitopenia vinculada a hipocelularidad de la médula ósea. La anemia aplásica adquirida es distinta de la aplasia medular yatrógena, es decir, de la médula hipocelular que aparece con frecuencia después de la quimioterapia citotóxica intensa para combatir las neoplasias malignas. La anemia aplásica también puede ser inespecífica: así ocurre en la forma genética de la anemia de Fanconi, que si bien suele asociarse a anomalías físicas características y a la aparición de pancitopenia en las primeras fases de la vida, también puede manifestarse como una insuficiencia de la médula ósea en adultos jóvenes que eran sanos. Con frecuencia la anemia aplásica adquirida ofrece manifestaciones muy estereotipadas: comienza de manera súbita con recuentos celulares bajos en un adulto joven previamente sano y puede ir precedida de una hepatitis seronegativa o de un ciclo terapéutico con algún fármaco al que se considera el factor causal. El diagnóstico en estas circunstan-

### CUADRO 107-1 Diagnóstico diferencial de la pancitopenia

#### Pancitopenia con hipocelularidad de la médula ósea

Anemia aplásica adquirida  
Anemia aplásica hereditaria (anemia de Fanconi, disqueratosis congénita)  
Algunas mielodisplasias  
Leucemias aleucémicas raras  
Algunas leucemias linfoides agudas  
Algunos linfomas de la médula ósea

#### Pancitopenia con celularidad de la médula ósea

Enfermedades primarias de la médula ósea	Secundarias a enfermedades generales
Síndromes mielodisplásicos	Lupus eritematoso sistémico
Hemoglobinuria paroxística nocturna	Hiperesplenismo
Mielofibrosis	Déficit de B <sub>12</sub> , o de folato
Algunas leucemias aleucémicas	Infecciones fulminantes
Mieloptosis	Alcohol
Linfoma de la médula ósea	Brucelosis
Tricoleucemia	Sarcoidosis
	Tuberculosis
	Leishmaniosis

#### Hipocelularidad de la médula ósea ± citopenia

Fiebre Q  
Enfermedad de los legionarios  
Anorexia nerviosa, inanición  
Micobacterias

cias suele ser sencillo. A veces, las concentraciones en la biometría hemática son un poco bajas o incompletas, y se manifiestan por alguna combinación de anemia, leucopenia y trombocitopenia. La anemia aplásica guarda relación con la hemoglobinuria paroxística nocturna ([PNH, *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*]; cap. 106) y con los MDS y en ocasiones resulta imposible distinguir con claridad estos procesos.

#### EPIDEMIOLOGÍA

En Europa e Israel, la incidencia de anemia aplásica adquirida es de dos casos por millón de habitantes por año. En Tailandia y China se han registrado cinco a siete casos por millón. En general, afecta por igual a ambos sexos, pero la distribución es bifásica con respecto a la edad: hay un nivel máximo en los adolescentes y personas en el segundo decenio de vida y un segundo aumento en los ancianos.

#### ETIOLOGÍA

Los orígenes de la anemia aplásica se han deducido a partir de varias asociaciones clínicas que se repiten una y otra vez (cuadro 107-2); por desgracia, esas coincidencias no son confiables en cada uno de los pacientes, ni tampoco necesariamente causales en un determinado enfermo. Además, si bien la mayor parte de los casos de anemia aplásica son idiopáticos, poco más que los antecedentes permiten distinguir estos casos de aquellos otros en los que se supone una causa concreta, como la exposición a un fármaco.

#### Radiación

La aplasia medular es una grave secuela aguda de la radiación. Las radiaciones lesionan el DNA; los tejidos caracterizados por sus abundantes mitosis celulares son muy sensibles. Los accidentes nucleares pueden afectar no sólo al personal de una planta de energía, sino también a los empleados de hospitales, laboratorios e industrias (esterilización de ali-

**CUADRO 107-2** Clasificación de la anemia aplásica y de las citopenias

Adquiridas	Hereditarias
<b>Anemia aplásica</b>	
Secundaria	Anemia de Fanconi
Radiación	Disqueratosis congénita
Fármacos y sustancias químicas	Síndrome de Shwachman-Diamond
Efectos habituales	Disgenesia reticular
Reacciones idiosincrásicas	Trombocitopenia amegacariocítica
Virus	Anemias aplásicas familiares
De Epstein-Barr (mononucleosis infecciosa)	Preleucemia (monosomía 7, etc.)
Hepatitis (virus no A, no B, no C)	Síndromes no hematológicos (de Down, Dubowitz, Seckel)
Parvovirus B19 (crisis aplásicas transitorias, PRCA)	
VIH-1 (sida)	
Enfermedades inmunitarias	
Fascitis eosinófila	
Hiperinmunoglobulinemia	
Timoma/carcinoma del timo	
Enfermedad de injerto contra hospedador en inmunodeficiencias	
Hemoglobinuria paroxística nocturna	
Embarazo	
Idiopática	
<b>Citopenias</b>	
PRCA (cuadro 107-4)	PRCA congénita (anemia de Diamond-Blackfan)
Neutropenia/agranulocitosis	
Idiopática	Síndrome de Kostmann
Fármacos, sustancias tóxicas	Síndrome de Shwachman-Diamond
Aplasia leucocítica pura	Disgenesia reticular
Trombocitopenia	
Fármacos, sustancias tóxicas	Trombocitopenia amegacariocítica
Amegacariocítica idiopática	Trombocitopenia con ausencia del radio

**Abreviatura:** PRCA, aplasia eritrocítica pura.

mentos, radiografía de metales, etc.), así como a muchas personas inocentes que han tenido contacto con alguna fuente de radiación robada, desplazada o malversada. Las dosis de radiación recibidas se pueden calcular de manera aproximada por la rapidez e intensidad con que descienden los recuentos sanguíneos, pero la dosimetría obtenida por reconstrucción de la exposición puede ayudar a evaluar el pronóstico del paciente y a evitar también que el personal médico se ponga en contacto con los tejidos y las excreciones radiactivos. Los efectos tardíos de la radiación son los síndromes mielodisplásicos y las leucemias, pero probablemente no lo es la anemia aplásica.

**Sustancias químicas**

El benceno es una causa importante de insuficiencia de la médula ósea. Hay muchos datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio que señalan las relaciones del benceno con la anemia aplásica, la leucemia aguda y las alteraciones de la sangre y la médula ósea. La aparición de leucemias tiene una relación con la exposición repetida a esta sustancia, pero la vulnerabilidad individual también debe tenerse en cuenta, ya que sólo una minoría de los operarios que han sufrido incluso una fuerte exposición presenta signos mielotóxicos a causa del benceno. Los antecedentes

laborales son importantes, en particular en las industrias donde el benceno se utiliza para fines secundarios, por ejemplo, como disolvente. Las hemopatías relacionadas con el benceno han disminuido desde que se establecieron normas para regular los contactos industriales con este producto. Aunque el benceno ya no se utiliza como disolvente en el ámbito doméstico, hay contactos con sus metabolitos en las dietas normales y en el ambiente. Hay mucho menos pruebas de un vínculo entre insuficiencia de la médula ósea y otras sustancias químicas.

**Fármacos**

(Cuadro 107-3.) El principal efecto tóxico de muchos fármacos anti-neoplásicos es la depresión medular; estos efectos dependen de la dosis, así que aparecerán en todos los pacientes. En cambio, las reacciones idiosincrásicas provocadas por un amplio y variado grupo de fármacos pueden producir anemia aplásica sin que sea evidente la relación dosis-respuesta. Estas asociaciones se basaban en gran medida en casos clínicos de anemia aplásica recopilados y archivados, hasta que en un estudio internacional muy grande realizado en Europa en los años de 1980 se evaluó en términos cuantitativos la relación de este proceso con ciertos fármacos, en especial con los analgésicos no esteroideos, las sulfamidas, los antitiroideos, algunos psicofármacos, la penicilamina, el alopurinol y el oro. No todas las asociaciones indican siempre una relación causal; es posible que un fármaco se haya usado para tratar los primeros síntomas de una insuficiencia de médula ósea (antibióticos para la fiebre o

**CUADRO 107-3** Algunos fármacos y sustancias químicas que se vinculan con anemia aplásica

Sustancias cuyo principal efecto tóxico suele ser la depresión medular con las dosis habituales o tras una exposición normal:

Fármacos citotóxicos empleados en la quimioterapia antineoplásica: *alquilantes, antimetabolitos, antimitóticos*, algunos antibióticos

Sustancias que producen a menudo, pero no siempre, aplasia medular:

*Benceno*

Sustancias con probabilidades escasas de producir anemia aplásica:

*Cloranfenicol*

Insecticidas

Antiprotozoarios: *quinacrina* y cloroquina, mepacrina

Antiinflamatorios no esteroideos (como *fenilbutazona*, indometacina, ibuprofeno, sulindaco, ácido acetilsalicílico)

Anticonvulsivos (*hidantoínas, carbamazepina*, fenacemida, felbamato)

Metales pesados (*oro*, arsénico, bismuto, mercurio)

Sulfamidas, algunos antibióticos, antitiroideos (metimazol, metiltiouracilo, propiltiouracilo), anti diabéticos (tolbutamida, cloropropamida), inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida y metazolamida)

Antihistamínicos (*cimetidina*, clorfeniramina)

*D*-Penicilamina

Estrógenos (durante el embarazo y en dosis altas en los animales)

Sustancias cuya vinculación a la anemia aplásica es menos segura:

Otros antibióticos (estreptomina, tetraciclina, meticilina, mebendazol, trimetoprim-sulfametoxazol, flucitosina)

Sedantes y tranquilizantes (clorpromazina, procloroperazina, piperacetazina, clordiazepóxido, meprobamato, metiprilon)

Alopurinol

Metildopa

Quinidina

Litio

Guanidina

Perclorato potásico

Tiocianato

Carbimazol

**Nota:** Los términos en cursivas son los que más se vinculan con la anemia aplásica.

para la enfermedad viral previa) o que haya provocado el primer síntoma de una enfermedad anterior (las petequias por antiinflamatorios no esteroideos administrados a un paciente con trombocitopenia). Si se tiene en cuenta el consumo total que se hace de ciertos fármacos, las reacciones idiosincrásicas son fenómenos excepcionales (aunque devastadores a nivel individual). Los riesgos suelen ser menores cuando los cálculos están basados en estudios de la población; también así se vuelve más evidente que el riesgo absoluto es bajo: incluso un incremento en 10 a 20 veces del riesgo se traduce en unos cuantos casos de anemia aplásica que haya sido inducida por un fármaco de entre los cientos de miles de pacientes que se expusieron a los efectos de ese fármaco.

### Infecciones

La hepatitis es la infección previa más frecuente y la insuficiencia de médula ósea poshepatitis representa alrededor de 5% de los casos de esta relación causal en la mayor parte de las series. En general, se trata de varones jóvenes que se han recuperado de un brote de inflamación hepática leve uno o dos meses antes; la pancitopenia ulterior es muy grave. La hepatitis es casi siempre seronegativa (no A, no B, no C) y al parecer debida a un virus nuevo, todavía sin descubrir. En los niños, la hepatitis seronegativa puede ir seguida de insuficiencia hepática fulminante, y en estos pacientes se observa también insuficiencia de médula ósea con gran frecuencia. En raras ocasiones aparece anemia aplásica después de una mononucleosis infecciosa. El parvovirus B19, microorganismo causal de las crisis aplásicas transitorias de las anemias hemolíticas y de algunas aplasias eritrocíticas puras (véase más adelante en el presente capítulo) no suele provocar insuficiencia generalizada de la médula ósea. A menudo se observa un descenso leve de los recuentos celulares sanguíneos en la evolución de muchas infecciones bacterianas y virales, pero se resuelven al curar la infección.

### Enfermedades inmunitarias

La aplasia es la principal complicación y la causa inevitable de la muerte en la *enfermedad de injerto contra hospedador* (GVHD, *graft versus host disease*) vinculada a transfusión, que puede aparecer después de inyectar hemoderivados sin irradiar a un receptor inmunodeprimido. La anemia aplásica se relaciona muy a menudo con un síndrome vascular de la colágena llamado *fascitis eosinófila*, que se caracteriza por induración dolorosa del tejido subcutáneo (cap. 323). También se observa pancitopenia con hipoplasia medular en el lupus eritematoso sistémico.

### Embarazo

La anemia aplásica aparece y reaparece muy rara vez durante el embarazo y desaparece con el parto o con el aborto espontáneo o provocado.

### Hemoglobinuria paroxística nocturna

Para que aparezca la hemoglobinuria paroxística nocturna es necesario que exista una mutación adquirida del gen *PIG-A* en una célula madre hematopoyética, pero es probable que por lo común se produzcan mutaciones del *PIG-A* en los individuos normales. Si prolifera la célula madre con el *PIG-A* mutante, se obtendrá un clon formado por una progenie de células deficientes en las proteínas de la membrana celular unidas al glucosilfosfatidilinositol (cap. 106). Es posible detectar clones pequeñas de células con deficiencias mediante pruebas sensibles de citometría de flujo en cerca de la mitad de los pacientes en el momento del diagnóstico de la anemia aplásica [y también se observan células de hemoglobinuria paroxística nocturna en síndromes mielodisplásicos (véase más adelante)]. Además, si se estudia la función de la médula ósea de los pacientes con PNH, incluso de los que tienen principalmente manifestaciones hemolíticas, se observan signos evidentes de hematopoyesis defectuosa. Los pacientes diagnosticados al principio de la PNH, ante todo si son jóvenes, pueden evolucionar más adelante hacia una aplasia medular manifiesta con pancitopenia, y los casos con un diagnóstico inicial de anemia aplásica pueden padecer una PNH hemolítica años después de recuperar los recuentos sanguíneos normales.

### Trastornos congénitos

La anemia de Fanconi, enfermedad recesiva autosómica, se manifiesta por anomalías congénitas del desarrollo, pancitopenia progresiva y una

mayor predisposición al cáncer. Los cromosomas en dicha forma de anemia son muy susceptibles a sustancias que establecen enlaces cruzados con DNA, lo que constituye el fundamento de un estudio diagnóstico. El paciente típico con anemia de Fanconi es de corta estatura, tiene manchas café con leche y anomalías que afectan el pulgar, el radio y el aparato genitourinario. Se han definido por lo menos 12 defectos genéticos diferentes (en que se ha identificado un gen, excepto en uno); el más común, la anemia de Fanconi tipo A, se debe a una mutación en el gen *FANCA*. La mayor parte de los productos del gen de la anemia de Fanconi forman un complejo proteínico que activa *FANCD2* mediante monoubicuitinación para intervenir en la respuesta celular a la lesión de DNA y en especial el enlace cruzado entre las cadenas.

La disqueratosis congénita se caracteriza por leucoplasia en membranas mucosas, uñas distróficas, hiperpigmentación reticular y aparición de anemia aplásica durante la niñez. La disqueratosis se debe a las mutaciones de los genes del complejo de reparación del telómero, cuya acción es mantener la longitud de esta estructura en las células que se replican: la variedad ligada al cromosoma X se debe a mutaciones del gen *DKC1* (*disquerina*); el tipo autosómico dominante más raro se debe a la mutación del gen *TERC*, que codifica un templete de RNA, y del *TERT*, que codifica la transcriptasa inversa catalítica denominada telomerasa. Las mutaciones que afectan a *TNF2*, un componente de la shelterina, proteínas que se unen al DNA del telómero, también ocurren en la disqueratosis.

En el síndrome de Schwachman-Diamond, se observa insuficiencia de la médula ósea aunada a insuficiencia pancreática y malabsorción; la mayoría de los pacientes presenta mutaciones heterocigóticas del *SBDS*, que pueden afectar la función del estroma de la médula.

Las mutaciones de los genes *TERT*, *TERC*, *TNF2* y *SBDS* también pueden presentarse en individuos con anemia aplásica al parecer adquirida (las mutaciones de los genes *TERT* y *TERC* también guardan una relación etiológica con la fibrosis pulmonar familiar y algunos casos de cirrosis hepática).

### FISIOPATOLOGÍA

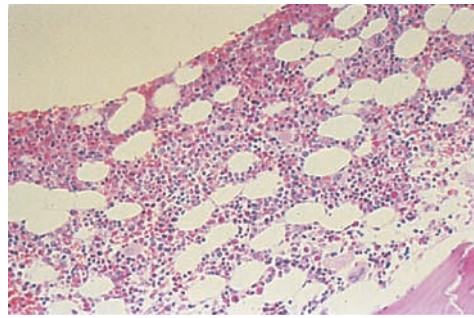
La insuficiencia de la médula ósea se debe a un daño grave en el compartimiento de células hematopoyéticas. En la anemia aplásica, es posible observar una morfología de sustitución de la médula ósea por tejido graso en la muestra de biopsia (fig. 107-1), así como en las imágenes de resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) de la columna vertebral. Las células que contienen el antígeno CD34, un marcador de las células hematopoyéticas jóvenes, suelen ser muy escasas, y en los estudios funcionales casi no se observan células progenitoras comprometidas y primitivas; los estudios *in vitro* sugieren que la reserva de células madre se encuentra hasta en  $\leq 1\%$  de lo normal en la enfermedad grave en el momento del diagnóstico.

En las anemias aplásicas constitucionales existe un defecto intrínseco de las células madre. Las células que se obtienen de pacientes con anemia de Fanconi muestran daño cromosómico y mueren cuando se les expone a ciertas sustancias químicas. Los telómeros son cortos en algunos pacientes con anemia aplásica debido a mutaciones heterocigóticas en los genes del complejo de reparación del telómero. La penetrancia variable implica que las mutaciones de los genes *TERT* y *TERC* constituyen factores de riesgo para insuficiencia de la médula ósea, porque los parientes con las mismas mutaciones pueden tener datos hematológicos normales o anomalías muy leves, pero evidencia más sutil de insuficiencia hematopoyética (compensada).

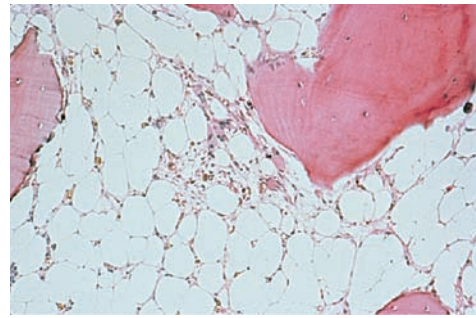
### Daño por fármacos

El daño extrínseco de la médula casi siempre se deriva de traumatismos o por dosis altas de radioterapia o sustancias químicas tóxicas. Se ha pensado que la alteración del metabolismo de los fármacos es el mecanismo probable de la reacción a dosis moderadas de medicamentos. Las vías metabólicas de muchos fármacos y sustancias químicas, en especial si son polares y tienen solubilidad limitada, comprenden la degradación enzimática hasta compuestos electrofílicos muy reactivos; estos productos intermedios son tóxicos por su propensión a unirse a macromoléculas celulares. Por ejemplo, los derivados hidroquinonas y quinolonas son los causantes del daño hístico inducido por benceno. La generación extensa de productos intermedios tóxicos o la imposibilidad de eliminar los productos intermedios pueden estar determinadas genéticamente y

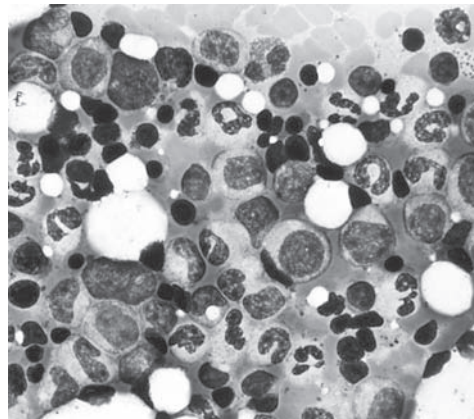




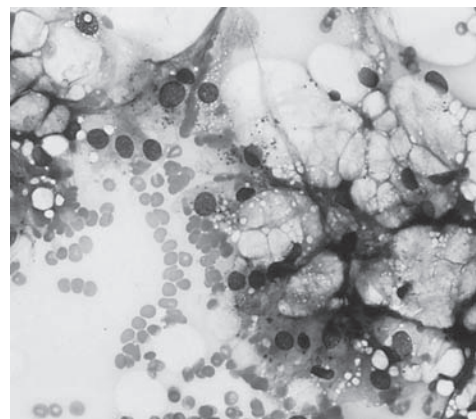
A



C



B



D

**Figura 107-1** A. Biopsia de médula ósea normal. B. Frotis de aspirado de médula ósea normal. La médula normalmente tiene una celularidad de 30 a 70% y hay una mezcla heterogénea de células mieloides, eritroides y linfoides. C. Biopsia en una

anemia aplásica. D. Frotis de médula en la anemia aplásica. La médula muestra reemplazo del tejido hematopoyético con grasa y sólo células del estroma y linfoides residuales.

manifestarse sólo con estímulos farmacológicos específicos; en la complejidad y especificidad de las vías metabólicas tienen que ver muchos loci de susceptibilidad que podrían explicar la poca frecuencia de las reacciones idiosincrásicas a los fármacos.

### Lesiones de mecanismo inmunitario

La recuperación de la función medular que gracias a la globulina anti-linfocitos (ALO, *antilymphocyte globulin*) experimentan algunos pacientes preparados para someterse a un trasplante de médula ósea sugiere, en principio, que la anemia aplásica podría tener una patogenia de base inmunitaria. En respaldo de esta hipótesis está el fracaso frecuente del trasplante simple de médula ósea procedente de un gemelo singénico, sin previa preparación con la quimioterapia citotóxica, lo cual es también un argumento *contra* de la simple ausencia de células madre como factor causal de la aplasia y *a favor* de que existe en el hospedador alguna causa capaz de provocar la insuficiencia de médula ósea. Los datos de laboratorio apoyan la idea de que el sistema inmunitario desempeña una función importante en la anemia aplásica. Las células sanguíneas y de la médula ósea de los pacientes pueden inhibir el crecimiento de las células progenitoras hematopoyéticas normales, y cuando en una anemia aplásica se elimina a los linfocitos T de la médula ósea aumenta la formación de colonias *in vitro*. Los pacientes con anemia aplásica tienen un incremento del número de clones de linfocitos T citotóxicos activados y ese número suele disminuir cuando se aplica un tratamiento inmunodepresor eficaz; los análisis que permiten medir las citocinas indican un predominio de la respuesta inmunitaria  $T_H1$  [interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) y factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*)]. El interferón y el factor de necrosis tumoral inducen la expresión del Fas en las células que contienen el antígeno CD34, lo que provoca la muerte celular por apoptosis; el hecho de que los linfocitos T activados se localicen en la médula ósea y produzcan allí sus factores solubles es, tal vez, un factor importante para que tenga lugar la destrucción de las células madre.

No se conocen en detalle los primeros trastornos que aparecen en el sistema inmunitario en la anemia aplásica. Una respuesta, oligoclonal, de linfocitos T implica un estímulo antigénico. Al parecer, innumerables

antígenos exógenos pueden desencadenar una respuesta inmunitaria patológica, pero por lo menos algunas de esas células pueden reconocer a autoantígenos auténticos. La rareza de la anemia aplásica pese a los efectos de sustancias nocivas comunes (fármacos, hepatitis seronegativa) sugiere que las características genéticamente determinadas de la respuesta inmunitaria convierten una respuesta funcional normal en un proceso autoinmunitario anormal resistente, lo que incluye polimorfismos en los antígenos de histocompatibilidad, genes de la citocina y genes que regulan la polarización del linfocito T y la función efectora.

## ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### Antecedentes

La anemia aplásica puede aparecer de una forma al parecer súbita o tener un comienzo más gradual. Las hemorragias suelen ser el primer síntoma; el paciente viene notando en los días o semanas anteriores un sangrado fácil con los roces, hemorragias gingivales, epistaxis, periodos menstruales abundantes y petequias. En la trombocitopenia son raras las hemorragias masivas, pero las pequeñas extravasaciones de sangre en el sistema nervioso central (SNC) pueden provocar hemorragias retinianas o intracraneales catastróficas. También son frecuentes los síntomas derivados de la anemia, como lasitud, debilidad, disnea y una sensación de martilleo en los oídos. Pocas veces el primer síntoma de la anemia aplásica es una infección (a diferencia de la agranulocitosis, donde aparecen muy pronto faringitis, infecciones anorrectales o una verdadera septicemia). Un dato a destacar de la anemia aplásica es que sus manifestaciones se circunscriben al sistema hematológico y que muchas veces los pacientes se sienten y se ven bastante bien a pesar de que los recuentos sanguíneos estén muy disminuidos. Cuando hay síntomas generales y pérdida de peso se deben sospechar otras causas de pancitopenia, en cuyo caso es frecuente encontrar, si se repite el interrogatorio, un antecedente de consumo de fármacos, de contactos con sustancias químicas o de alguna enfermedad viral anterior. El antecedente familiar de enfermedades hematológicas o anomalías de la sangre y de fibrosis pulmonar o hepática puede denotar que la insuficiencia medular tiene una causa constitucional.

## Exploración física

Es habitual el dato de petequias y equimosis, y puede haber hemorragias retinianas. El tacto rectal y la exploración ginecológica deben realizarse con gran suavidad para evitar cualquier traumatismo; con frecuencia se observa hemorragia del orificio cervicouterino y sangre oculta en heces. Suele observarse palidez de piel y mucosas, salvo en los casos más agudos o en los que ya han sido transfundidos. Al principio son raras las infecciones, pero pueden existir si el paciente lleva ya varias semanas con síntomas. Las adenopatías y la esplenomegalia son datos muy atípicos en la anemia aplásica. Las manchas café con leche y la estatura baja deben hacer sospechar una anemia de Fanconi y las uñas características permiten pensar en una disqueratosis congénita.

## ■ DATOS DE LABORATORIO

### Sangre periférica

Los frotis muestran eritrocitos grandes con plaquetas y granulocitos escasos. El volumen corpuscular medio (MCV, *mean corpuscular volume*) suele estar aumentado. Se encuentran pocos o ningún reticulocito y el número de linfocitos puede resultar normal o bajo. Cuando aparecen formas mieloides inmaduras hay que sospechar una leucemia o un síndrome mielodisplásico. Los eritrocitos nucleados sugieren una fibrosis medular o una invasión neoplásica de la médula ósea; las plaquetas anormales indican la destrucción periférica de las mismas o una mielodisplasia.

### Médula ósea

La médula ósea se obtiene con facilidad por aspiración, pero tiene un aspecto diluido en el frotis y las muestras de biopsia que contienen grasa a simple vista pueden tener un aspecto pálido en el momento de obtenerlas; una “punción blanca” sugiere fibrosis o mieloptisis. En la aplasia grave, los frotis de la muestra aspirada ofrecen sólo eritrocitos, linfocitos residuales y células del estroma; para estudiar la celularidad es mejor la biopsia, que debe tener >1 cm de largo, y el examen microscópico muestra que está formada principalmente por grasa, mientras que las células hematopoyéticas ocupan <25% del espacio medular. En los casos más graves, la biopsia está constituida por grasa casi en 100%. No es absoluta la correlación entre la celularidad medular y la gravedad de la enfermedad, en parte porque la celularidad medular declina fisiológicamente con el envejecimiento. Además, hay pacientes con formas de gravedad moderada, según los recuentos sanguíneos, en los que las biopsias de la cresta iliaca muestran una médula vacía, mientras que en casos más graves se encuentran “focos activos” de hematopoyesis. Si la biopsia de la cresta iliaca es insuficiente hay que extraer, por aspiración, más células medulares con una punción esternal. Las células hematopoyéticas extraídas deben tener una forma normal, salvo en la eritropoyesis ligeramente megaloblástica; los megacariocitos son siempre muy escasos y lo habitual es no encontrarlos. La presencia de granulomas puede indicar una causa infecciosa de la insuficiencia de médula ósea.

### Estudios auxiliares

Deben llevarse a cabo estudios de rotura cromosómica en sangre periférica mediante diepoxibutano o mitomicina C en niños y adultos jóvenes para excluir la anemia de Fanconi. Una longitud muy reducida del telómero (que puede determinarse con una prueba disponible en el mercado) es un indicio franco de la presencia de una mutación de la telomerasa o la shelterina, a la cual puede darse seguimiento mediante estudios de la familia y secuenciación de nucleótidos. Los estudios cromosómicos de las células de la médula ósea con frecuencia son reveladores en el síndrome mielodisplásico y deben ser negativos en la anemia aplásica típica. La citometría de flujo constituye una prueba diagnóstica sensible para la detección de la hemoglobinuria paroxística nocturna. Los estudios serológicos pueden revelar datos de infección viral, como la causada por el virus de Epstein-Barr y el VIH. Los resultados serológicos en la anemia aplásica posterior a hepatitis son negativos. Las dimensiones del bazo deben determinarse mediante tomografía computarizada o ecografía si la exploración física del abdomen no resulta suficiente. La MRI puede ayudar a determinar el contenido graso de algunas vértebras con el objetivo de distinguir la aplasia del síndrome mielodisplásico.

## ■ DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de anemia aplásica suele ser fácil de establecer y se basa en la combinación de pancitopenia y una médula ósea con grasa. La anemia

aplásica es una enfermedad de personas jóvenes, y es el primer proceso que debe sospecharse en un adolescente o adulto joven que presente pancitopenia. Cuando la pancitopenia es secundaria, el diagnóstico principal suele descubrirse con facilidad por los antecedentes o la exploración física; por ejemplo, esplenomegalia extensa de la cirrosis alcohólica, antecedentes de cáncer metastásico o de lupus eritematoso sistémico o tuberculosis miliar evidente en la radiografía de tórax (cuadro 107-1).

Los problemas diagnósticos pueden surgir cuando es preciso excluir otras enfermedades hematológicas afines y cuando las manifestaciones son atípicas. La pancitopenia es el signo más frecuente, pero algunos pacientes con una médula hipocelular sólo tienen disminuidas una o dos de las tres líneas celulares sanguíneas, y esos casos pueden evolucionar más adelante hacia una anemia aplásica más completa y fácil de identificar. La médula ósea de la anemia aplásica constitucional es morfológicamente indistinguible de la que se obtiene en las aplasias adquiridas. El diagnóstico se puede sospechar por los antecedentes familiares, por los recuentos sanguíneos anormales desde la niñez o por la presencia de anomalías anatómicas asociadas. La anemia aplásica puede ser difícil de distinguir de la variedad hipocelular del síndrome mielodisplásico. Este último es más probable si se encuentran alteraciones morfológicas, sobre todo en los megacariocitos y en las células precursoras de la estirpe mieloides, además de las alteraciones citogenéticas típicas de ese proceso (véase más adelante en el presente capítulo).

## ■ PRONÓSTICO

La evolución natural de la anemia aplásica grave es el empeoramiento rápido de la enfermedad seguido de la muerte. El aporte de eritrocitos al principio y de transfusiones de plaquetas más adelante, así como de antibióticos apropiados, tienen cierta eficacia, pero pocos pacientes se recuperan de manera espontánea. El principal factor determinante del pronóstico es el recuento sanguíneo; las formas graves se caracterizan por la coexistencia de dos de estos tres parámetros: recuento absoluto de neutrófilos <500/μl, recuento de plaquetas <20 000/μl y cifras corregidas de reticulocitos <1% (o número absoluto de reticulocitos <60 000/μl). En esta época de tratamientos inmunodepresores eficaces, los recuentos absolutos de reticulocitos (>25 000/μl) y linfocitos (>1 000/μl) pueden constituir un factor de predicción más apropiado de la respuesta al tratamiento y la evolución a largo plazo.

## TRATAMIENTO Anemia aplásica

La anemia aplásica adquirida grave puede curarse con la sustitución de las células hematopoyéticas ausentes (y del sistema inmunitario) mediante un trasplante de células madre, o bien puede mejorarse con la supresión del sistema inmunitario para permitir la recuperación de la función residual de la médula ósea del paciente. Los factores de crecimiento hematopoyéticos ofrecen una utilidad limitada, y los glucocorticoides no proporcionan ningún beneficio. Debe suspenderse toda exposición sospechosa a fármacos o sustancias químicas; sin embargo, la recuperación espontánea muy pocas veces sucede cuando hay depresión intensa del recuento hemático, y podría no ser recomendable un periodo de espera antes de comenzar el tratamiento, a menos que el recuento hemático sólo muestre depresión modesta.

**TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS** Se trata del mejor tratamiento para el paciente joven que cuenta con un hermano donador con histocompatibilidad total (cap. 114). Debe solicitarse una tipificación del antígeno leucocitario humano (HLA, *human leucocyte antigen*) en cuanto se establece el diagnóstico de anemia aplásica en un niño o un adulto joven. En los pacientes elegibles para trasplante debe evitarse la transfusión de sangre obtenida de algún miembro de la familia para prevenir la sensibilización contra los antígenos de histocompatibilidad, no obstante es posible que la administración de un número limitado de hemoderivados no afecte en gran medida la evolución. En el caso del alotrasplante que se obtiene de hermanos con compatibilidad total, las tasas de supervivencia a largo plazo en niños se aproximan a 90%. La morbilidad y la mortalidad por el trasplante se incrementan en los adultos, sobre todo por el riesgo más alto de GVHD crónica e infecciones graves.



La mayoría de los pacientes no cuenta con un hermano donador adecuado. En ocasiones es posible encontrar una correspondencia fenotípica completa al interior de la familia que también resulte de utilidad. Es mucho mayor la disponibilidad de otros donadores, ya sea que se trate de voluntarios sin ningún parentesco pero con histocompatibilidad, o miembros de la familia con una compatibilidad cercana pero no perfecta. Los estudios de alta resolución para definir la compatibilidad del HLA, así como los regímenes para acondicionamiento más eficaces y la profilaxia contra la GVHD, han permitido mejorar las tasas de supervivencia en los individuos en quienes se procede al trasplante de donadores alternativos, y en algunas series sus resultados se aproximan a los que se obtienen en hermanos donadores convencionales. Estos individuos tienen el riesgo de sufrir complicaciones tardías, en especial una tasa más alta de cáncer, si se utiliza radioterapia como parte del acondicionamiento.

**INMUNODEPRESIÓN** El régimen estándar de globulina antitimocito (ATG, *antithymocyte globulin*) en combinación con ciclosporina induce la recuperación hematológica (con independencia de la transfusión y un recuento leucocítico suficiente para prevenir la infección) en 60 a 70% de los pacientes. Los niños tienen una evolución en especial adecuada, en tanto los ancianos muchas veces sufren complicaciones por la presencia de enfermedades concomitantes. Una buena respuesta hematológica temprana guarda relación con la supervivencia a largo plazo. El incremento del número de granulocitos suele hacerse evidente en el transcurso de dos meses de tratamiento. En la mayoría de los pacientes que se recupera se mantiene cierto grado de depresión del recuento hemático, persiste el incremento del MCV y la celularidad de la médula ósea vuelve a la normalidad con mucha lentitud, si es que lo logra. Es frecuente la recaída (pancitopenia recurrente), en muchas ocasiones una vez que se suspende la ciclosporina; la mayoría de los pacientes, mas no todos, responde al reinicio del régimen inmunodepresor, pero en algunos individuos que presentaron respuesta surge dependencia de la administración continua de ciclosporina. El síndrome mielodisplásico con anomalías morfológicas o citogenéticas típicas en la médula ósea afecta a cerca del 15% de los pacientes tratados y casi siempre, mas no en todos los casos, guarda relación con la reincidencia de la pancitopenia, y algunos enfermos presentan leucemia. Por lo general es posible establecer un diagnóstico de laboratorio de PNH en el momento de la presentación de la anemia aplásica mediante citometría de flujo; los individuos que se recuperan pueden sufrir hemólisis franca si la clona de PNH se expande. Deben llevarse a cabo análisis de la médula ósea si se observa un cambio desfavorable en la biometría hemática.

La globulina antitimocito equina y la globulina antilinfocítica (ALG, *antilymphocyte globulin*) de conejo se administran mediante infusión intravenosa en el transcurso de cuatro y cinco días, respectivamente.

La ATG se fija a las células de la sangre periférica y, por tanto, las cifras de plaquetas y granulocitos pueden descender todavía más mientras se realiza el tratamiento. Es frecuente que unos 10 días después de emprender el tratamiento aparezca la enfermedad del suero, un proceso similar a una gripe que produce artralgias y una erupción cutánea característica. La metilprednisolona, en dosis de 1 mg/kg por día durante dos semanas, mitiga las consecuencias inmunitarias de la infusión de proteína heteróloga. El empleo excesivo o prolongado de glucocorticoides conlleva necrosis avasculares articulares. La ciclosporina se administra por vía oral en dosis altas, dosis que después se corrige según las concentraciones sanguíneas que se determinan cada dos semanas. Deben alcanzarse niveles mínimos de 150 y 200 ng/ml. Los efectos secundarios más importantes del tratamiento prolongado con ciclosporina son nefrotoxicosis, hipertensión arterial, convulsiones e infecciones oportunistas, en particular por *Pneumocystis carinii*, por lo que se aconseja el empleo profiláctico mensual de pentamidina inhalada. La mayoría de los pacientes con anemia aplásica no tiene donador apropiado para el trasplante de médula ósea y, en esos casos, el tratamiento idóneo son los inmunodepresores. La supervivencia global es la misma con ambas pautas terapéuticas. Ahora bien, un trasplante eficaz consigue la curación de la insuficiencia medular, mientras que los pacientes que recuperan un recuento hemático normal gracias a los inmunodepresores siguen expuestos a recidivas y a una evolu-

ción maligna. Dados los resultados excelentes que se obtienen con el alotrasplante en los niños, se debe elegir siempre esta opción terapéutica en la población infantil si el paciente tiene un hermano donador apropiado. En los adultos que tienen como donador a un familiar histocompatible, los factores más importantes que deben ponderarse para elegir entre el trasplante o la inmunodepresión son la edad avanzada del paciente y la intensidad de la neutropenia; los ancianos evolucionan mejor si se tratan con ATG y ciclosporina, mientras que el trasplante es preferible si existe granulocitopenia intensa. Algunos pacientes prefieren inmunodepresores; el trasplante se usa si los recuentos sanguíneos no se normalizan o si aparecen complicaciones tardías. El pronóstico de los pacientes sometidos a ambos tratamientos, el trasplante y la inmunodepresión, ha mejorado con el tiempo. Se ha publicado que la ciclofosfamida en dosis altas, sin recuperación de las células madre, consigue recuperaciones hematológicas duraderas, sin recidivas ni evolución hacia un síndrome mielodisplásico, pero este tratamiento produce una neutropenia intensa y sostenida y es frecuente que la mejoría tome tiempo.

**OTROS TRATAMIENTOS** La eficacia de los andrógenos no ha sido comprobada en los ensayos comparativos, pero algunos pacientes mejoran o tienen recuentos sanguíneos que indican dependencia del tratamiento continuo con estos fármacos. Las hormonas sexuales inducen una regulación positiva sobre la actividad del gen de la telomerasa *in vitro*, que quizá también sea su mecanismo de acción para mejorar la función de la médula ósea. Está indicado probarlos durante tres o cuatro meses en aquellos pacientes con formas de gravedad moderada, o cuando hay pancitopenia intensa resistente a los inmunodepresores. En la anemia aplásica grave no se recomienda emprender el tratamiento con factores del crecimiento hematopoyético (HGF, *hematopoietic growth factors*), ya que ni siquiera se conoce bien su función como coadyuvantes de los inmunodepresores.

**MEDIDAS DE SOSTÉN** Es indispensable una asistencia médica minuciosa para que el paciente sobreviva y obtenga las ventajas del tratamiento definitivo, o si éste fracasa, para mantener una vida de calidad razonable frente a la persistencia de la pancitopenia. Lo primero y más importante es que, cuando existe una neutropenia intensa, las infecciones deben tratarse de manera enérgica y pronto con antibióticos de amplio espectro por vía parenteral. Por lo común se administra ceftazidima, o la combinación de un aminoglucoído con una cefalosporina y una penicilina semisintética; esta pauta es empírica y se aplica mientras se espera el resultado de los cultivos, aunque algunos focos infecciosos específicos deben diagnosticarse con la exploración física y los estudios radiográficos; es el caso de los abscesos bucofaringeos o anorrectales, las neumonías, las sinusitis y la tiflitis (colitis necrosante). La contaminación de los catéteres permanentes de plástico obliga a añadir vancomicina a la pauta anterior. Si la fiebre persiste o reaparece, hay que sospechar una micosis; las más frecuentes son las causadas por *Candida* o *Aspergillus*, ante todo después de varios ciclos de antibióticos antibacterianos. Una razón importante del mejoramiento del pronóstico en la anemia aplásica es el desarrollo de fármacos antimicóticos más adecuados y la institución oportuna de este tipo de tratamiento cuando se sospecha infección. En las infecciones fulminantes o resistentes al tratamiento han sido eficaces las transfusiones de granulocitos en las que se utiliza sangre periférica activada con G-CSF. El lavado de manos es la medida más eficaz para evitar la diseminación de las infecciones, pero sigue siendo una práctica poco frecuente. Los antibióticos no absorbibles, utilizados para la descontaminación intestinal, se toleran mal y no está comprobada su eficacia. El tratamiento en unidades de aislamiento absoluto no disminuye de manera relevante la mortalidad de las infecciones.

Las cifras de plaquetas y de eritrocitos se pueden mantener si se recurre a las transfusiones. La aloinmunización disminuye la utilidad de las transfusiones de plaquetas, pero ese inconveniente se puede reducir o evitar con algunas artimañas, como el empleo de un solo donador (que aminora la exposición) y de algunos métodos físicos o químicos (que disminuyen el número de leucocitos que lleva el producto); las plaquetas HLA-compatibles suelen ser eficaces en los pacientes resistentes a los productos obtenidos de donadores elegidos



al azar. No está demostrado que los inhibidores de la fibrinólisis, como el ácido aminocaproico, alivien las sufusiones hemorrágicas de las mucosas ni que los glucocorticoides en dosis bajas favorezcan la “estabilidad vascular” y, por tanto, no se recomienda su uso. No se sabe con claridad si es mejor usar las plaquetas de manera profiláctica o sólo cuando son necesarias. Cualquier pauta profiláctica racional obliga a realizar transfusiones una a dos veces por semana con el fin de mantener la cifra de plaquetas >10 000/ $\mu$ l (las hemorragias en capa del intestino y al parecer también las de otros lechos vasculares, aumentan de manera súbita cuando los recuentos son <5 000/ $\mu$ l). Hay que suprimir la menstruación, bien con estrógenos orales o con antagonistas de las hormonas foliculoestimulantes/hormonas luteinizantes ([FSH, *follicle-stimulating hormone*]/[LH, *luteinizing hormone*]) administrados por vía nasal. Debe evitarse el ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos que inhiban la función de las plaquetas.

Es preciso transfundir eritrocitos para mantener un nivel normal de actividad, y deben obtenerse niveles de hemoglobina de 70 g/L (90 g/L si hay alguna enfermedad respiratoria o cardíaca subyacente); para reponer las pérdidas normales de un paciente cuya médula ósea no funciona bien es necesario administrar 2 U de sangre cada dos semanas. En la anemia crónica se debe añadir un quelante del hierro (deferroxamina o desferroxamina) cuando se ha realizado la quincuagésima transfusión, con el fin de evitar la hemocromatosis secundaria.

## APLASIA ERITROCÍTICA PURA

Hay formas más restringidas de insuficiencia medular que afectan a una sola clase de las células que circulan con la sangre y en las que la médula ósea muestra ausencia o disminución de las correspondientes células precursoras: anemia arregenerativa como en la aplasia eritrocítica pura (véase más adelante), la trombocitopenia en la amegacariocitosis (cap. 115) y la neutropenia con una médula sin células mieloides en la agranulocitosis (cap. 60). En general, y a diferencia de la anemia aplásica y el síndrome mielodisplásico, las estirpes celulares no afectadas parecen ser cualitativa y cuantitativamente normales. La agranulocitosis, que es el más frecuente de estos síndromes, suele ser la complicación del consumo de algún fármaco (parecido a los que causan anemia aplásica), bien por acción tóxica directa o bien por mecanismo inmunitario. La incidencia de la agranulocitosis es similar a la de la anemia aplásica, pero es muy frecuente en los ancianos y en las mujeres. Este proceso debe desaparecer al interrumpir el fármaco desencadenante, pero la neutropenia de los ancianos y de muchos pacientes previamente enfermos se vincula con una mortalidad considerable. Tanto la aplasia leucocítica pura (agranulocitosis sin fármaco causal) como la trombocitopenia amegacariocítica son formas en extremo infrecuentes y, lo mismo que la PRCA, parecen deberse a anticuerpos o a linfocitos destructivos; por eso pueden mejorar con la administración de inmunodepresores. En todos los procesos que conllevan insuficiencia de una sola línea celular es poco frecuente el empeoramiento progresivo hacia una pancitopenia o una leucemia.

### DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La aplasia eritrocítica pura (PRCA) se caracteriza por anemia, reticulocitopenia y ausencia o número escaso de células precursoras eritroides en la médula ósea. La clasificación de la PRCA se muestra en el cuadro 107-4. En los adultos, la PRCA es adquirida. Es posible que se presente un síndrome general inespecífico idéntico: la anemia de Diamond-Blackfan o PRCA congénita se diagnostica en el momento del nacimiento o durante la niñez temprana, y con frecuencia responde al tratamiento con glucocorticoides; su etiología la constituyen las mutaciones de los genes de procesamiento del RNA ribosómico. Se presenta insuficiencia temporal de eritrocitos en las crisis aplásicas transitorias de las anemias hemolíticas secundarias a la infección aguda por parvovirus (cap. 184) y en la eritroblastopenia transitoria de la niñez, que afecta a niños normales.

### ASOCIACIONES CLÍNICAS Y ETIOLOGÍA

La PRCA muestra asociaciones importantes con las enfermedades del sistema inmunitario. En un pequeño número de casos se observa la existencia de un timoma. Con mayor frecuencia, la aplasia eritrocítica puede ser la principal manifestación de una linfocitosis con granulocitos grandes o puede aparecer en el curso de una leucemia linfocítica

## CUADRO 107-4 Clasificación de la aplasia eritrocítica pura

### De curación espontánea

Eritroblastopenia transitoria de los niños

Crisis aplásicas transitorias de la hemólisis (infección por parvovirus B19)

### Aplasia eritrocítica fetal

Eritroblastosis fetal congénita (infección intrauterina por parvovirus B19)

### Aplasia eritrocítica hereditaria pura

Aplasia eritrocítica congénita (síndrome de Diamond-Blackfan)

### Aplasia eritrocítica adquirida pura

Timomas y neoplasias malignas

Timoma

Neoplasias linfoides malignas (y otras enfermedades hematológicas menos frecuentes)

Tumores sólidos paraneoplásicos

Enfermedades del tejido conjuntivo con alteraciones inmunitarias

Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide juvenil, artritis reumatoide

Insuficiencia de muchas glándulas endocrinas

Virus

Parvovirus B19, virus de la hepatitis, virus de la leucemia de linfocitos T del adulto, virus de Epstein-Barr

Embarazo

Fármacos

En especial difenilhidantoinato, azatioprina, cloranfenicol, procainamida, isoniazida

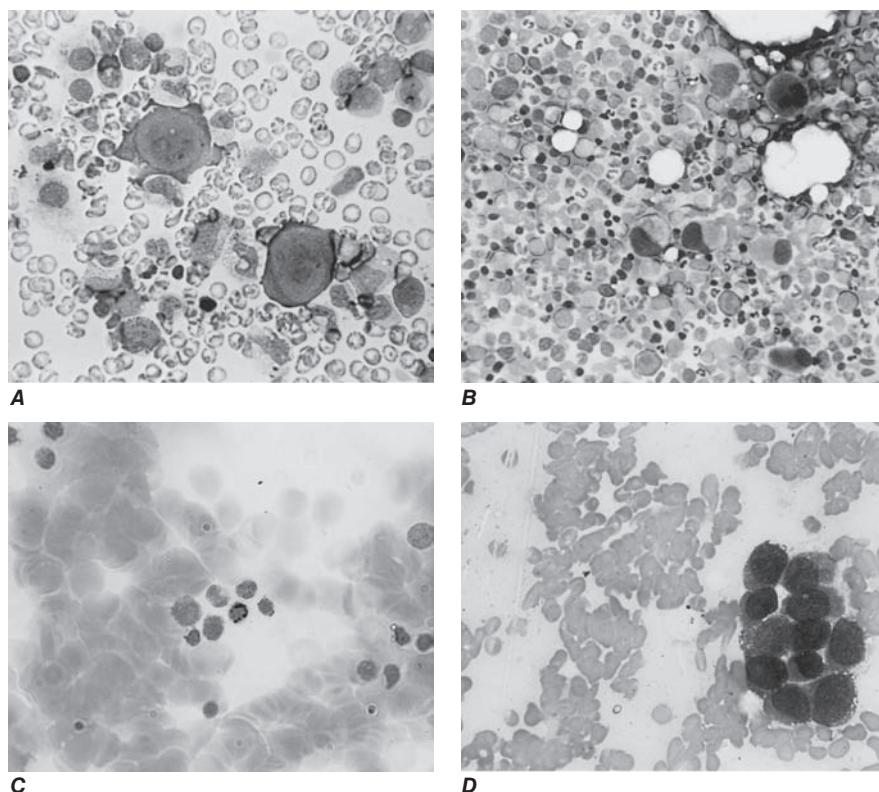
Eritropoyetina

Idiopática

crónica. Algunos pacientes tienen hipogammaglobulinemia. De manera poco frecuente (en comparación con la agranulocitosis), la PRCA puede ser secundaria a una reacción idiosincrásica a algún fármaco. La administración subcutánea de eritropoyetina puede desencadenar aplasia eritrocítica pura mediada por anticuerpos neutralizantes. Al igual que ocurre en la anemia aplásica, la PRCA se produce a través de varios mecanismos. En la sangre se encuentran muchas veces anticuerpos dirigidos contra los elementos precursores de los eritrocitos, pero el mecanismo inmunitario más común es probablemente una inhibición de la eritropoyesis causada por los linfocitos T. En casos concretos muy bien estudiados, se ha demostrado que existe una actividad citotóxica de los linfocitos restringida por el locus de histocompatibilidad, o que reside de manera específica en las células infectadas por el virus I de leucemia y linfoma de linfocitos T humanos, así como una actividad inhibidora de la eritropoyesis por parte de los linfocitos citolíticos naturales.

### INFECCIÓN PERSISTENTE POR EL PARVOVIRUS B19

La infección crónica por parvovirus es una causa importante de PRCA que se puede combatir. Este virus habitual produce en los niños un exantema benigno (quinta enfermedad) y un síndrome de poliartralgias en los adultos. En los pacientes con hemólisis subyacente (o con cualquier proceso que aumente las demandas para la formación de eritrocitos), la infección por parvovirus puede provocar una crisis aplásica transitoria y un empeoramiento brusco, aunque pasajero, de la anemia debido a la falta de eritropoyesis. En las personas normales, la infección aguda desaparece después de formarse los anticuerpos neutralizantes contra el virus, pero en el ámbito de una inmunodeficiencia congénita, adquirida o yatrógena, la infección viral puede persistir. La médula ósea muestra aplasia eritrocítica y la aparición de normoblastos gigantes (fig. 107-2), un signo citopático de la infección por el parvovirus B19. El tropismo del virus por los progenitores eritroides del ser humano se debe a que este virus utiliza el antígeno eritrocítico P como receptor celular para penetrar en los eritrocitos. La toxicidad directa del virus si hay una demanda alta de eritrocitos produce anemia; en las personas normales, el cese transitorio de la eritropoyesis no se manifiesta en términos clínicos, y los síntomas cutáneos y articulares están mediados por el depósito de inmunocomplejos.



**Figura 107-2** Células patognomónicas de los síndromes de insuficiencia medular. **A.** Pronormoblasto gigante resultante del efecto citopático de la infección de los progenitores eritroides por el parvovirus B19. **B.** Megacariocito con un solo núcleo y precursores eritroides microblásticos, típicos del síndrome mielodisplásico

5q-. **C.** Sideroblastos anulares con granulaciones perinucleares de hierro. **D.** Células tumorales observadas en un frotis elaborado con la biopsia de médula ósea de un paciente con metástasis de un carcinoma.

### TRATAMIENTO Aplasia eritrocítica pura

Los antecedentes, la exploración física y los datos habituales de laboratorio a veces permiten descubrir una enfermedad subyacente o sospechar la exposición a algún fármaco. Hay que buscar un timoma en la radiografía porque está indicado extirpar ese tumor, aunque la anemia no siempre mejora con la intervención. Para el diagnóstico de la infección por parvovirus es necesario identificar las secuencias del DNA viral en la sangre (no suele haber anticuerpos IgG e IgM). En la PRCA idiopática se considera que cuando hay colonias eritroides se puede prever una respuesta favorable a los inmunodepresores.

En la aplasia eritrocítica se puede lograr una supervivencia prolongada con sólo cuidados de sostén: transfusiones de eritrocitos y quelantes del hierro. En la infección persistente por el parvovirus B19 casi todos los pacientes responden a la administración de inmunoglobulina intravenosa (p. ej., 0.4 g/kg/día durante cinco días), aunque hay que esperar recidivas que obligan a repetir el tratamiento, en particular en los enfermos de sida. La mayoría de los pacientes con PRCA responde de manera favorable a los inmunodepresores. Casi todos reciben un esquema a base de glucocorticoides. También son eficaces la ciclosporina, ATG, azatioprina, ciclofosfamida y el anticuerpo monoclonal daclizumab, un anticuerpo contra el receptor IL-2 de gran afinidad. La aplasia eritrocítica pura que se presenta mientras el paciente recibe tratamiento con eritropoyetina se tratará mediante inmunodepresión e interrupción de la eritropoyetina.

### MIELODISPLASIA

#### DEFINICIÓN

Las mielodisplasias o los síndromes mielodisplásicos constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades hematológicas que en general se caracterizan por “citopenias” que resultan de estados dismórficos (o de aspecto anormal), por lo común de las células de la médula ósea y que son consecuencia de una producción ineficaz de células sanguíneas. En

1983, el *French-American-British Cooperative Group* elaboró por primera vez un esquema nosológico de dichas entidades útil en términos clínicos. Definió cinco entidades: cuatro tipos de anemias: resistente al tratamiento (RA, *refractory anemia*); resistente con sideroblastos anulares (RARS, *refractory anemia with ringed sideroblasts*); resistente al tratamiento con exceso de blastos (RAEB, *refractory anemia with excess blasts*); resistente al tratamiento con exceso de blastos en transformación (RAEB-t, *refractory anemia with excess blasts in transformation*), y leucemia mielomonocítica crónica (CMML, *chronic myelomonocytic leukemia*). La clasificación (2002) de la Organización Mundial de la Salud acepta que la distinción entre RAEB-t y leucemia mielóide aguda es arbitraria y agrupa ambas entidades bajo el rubro de leucemia aguda, que la CMML se comporta como una enfermedad mieloproliferativa y separó las anemias resistentes al tratamiento con cambios dismórficos limitados a las líneas eritroides, de las que poseen cambios en múltiples líneas celulares. En una revisión, se agregaron categorías específicas para las displasias de una sola línea celular ([cuadro 107-5](#)).

El diagnóstico de MDS puede ser difícil porque en ocasiones deben distinguirse características clínicas y patológicas sutiles en un paciente que suele ser un adulto mayor de 70 años con enfermedades concomitantes; además, la clasificación diagnóstica precisa exige la participación de un hematopatólogo que conozca el esquema de clasificación más reciente. A pesar de esto, resulta importante que el internista y el médico de atención primaria estén bien familiarizados con el síndrome mielodisplásico para agilizar la referencia al hematólogo, tanto porque en la actualidad se dispone de muchos tratamientos nuevos que permiten mejorar la función hematopoyética como porque el uso acertado de la atención de apoyo puede mejorar la calidad de vida del paciente.

#### EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome mielodisplásico idiopático es una enfermedad del anciano; la edad promedio al inicio supera los 70 años. Existe un predominio ligero en varones. El MDS es una variante más común de insuficiencia de la médula ósea, con tasas de incidencia informadas de 35 a >100 casos/millón de personas en la población general, y de 120 a >500/millón de ancianos. El MDS es raro en niños, pero puede observarse en ellos leuce-

**CUADRO 107-5** Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de los síndromes y las neoplasias mielodisplásicas

Nombre	Proporción de pacientes con MDS calculada por la OMS	Sangre periférica: características esenciales	Médula ósea: características esenciales
<i>Citopenias resistentes con displasia de una sola línea celular:</i>			
Anemia resistente al tratamiento	10-20%	Anemia <1% de blastos	Displasia eritroide de una sola línea celular (en ≥10% de las células) <5% de blastos
Neutropenia resistente al tratamiento	<1%	Neutropenia <1% de blastos	Displasia granulocítica de una sola línea celular <5% de blastos
Trombocitopenia resistente al tratamiento	<1%	Trombocitopenia <1% blastos	Displasia megacariocítica de una sola línea celular <5% blastos
Anemia resistente con sideroblastos anulares	3-11%	Anemia Sin blastos	Displasia eritroide de una sola línea celular, ≥15% de precursores eritroides son sideroblastos anulares <5% blastos
Citopenias resistentes con displasia de múltiples líneas celulares	30%	Citopenia(s) <1% blastos Sin cuerpos de Auer	Displasia de linajes múltiples ± sideroblastos anulares <5% blastos Sin cuerpos de Auer
Anemia resistente al tratamiento con exceso de blastos, tipo 1 (RAEB-1)	40%	Citopenia(s) <5% blastos Sin cuerpos de Auer	Displasia de una sola línea o de múltiples líneas celulares
Anemia resistente al tratamiento con exceso de blastos, tipo 2 (RAEB-2)		Citopenia(s) 5-19% de blastos ± cuerpos de Auer	Displasia de una sola línea o de múltiples líneas celulares 10-19% de blastos ± cuerpos de Auer
MDS asociado a Del(5q) aislada	Infrecuente	Anemia Recuento plaquetario normal o alto <1% blastos	Delección cromosómica aislada 5q31 Anemia; megacariocitos hipobulados <5% blastos
MDS de la niñez, que incluye citopenia resistente de la niñez ( <i>provisional</i> ) (RCC)	<1%	Pancitopenia	<5% blastos en médula ósea en la RCC La médula ósea suele mostrar hipocelularidad
MDS, no clasificable	?	Citopenia ≤1% blastos	No coincide con otras categorías Displasia <5% blastos Si no hay displasia, cariotipo asociado a MDS

**Nota:** si los blastos en sangre periférica son de 2 a 4%, el diagnóstico es de RAEB-1 incluso si los blastos en la médula ósea son menores de 5%. Si hay cuerpos de Auer, la OMS considera el diagnóstico de RAEB-2 si el porcentaje de blastos es menor de 20% (incluso menor de 10%), y de AML si existen por lo menos 20% de blastos. Para todos los subtipos, los monocitos en sangre periférica son menos de  $1 \times 10^9/L$ . La bicitopenia puede observarse en los subtipos de citopenias resistentes con displasia de una sola línea celular, pero la pancitopenia con displasia de la médula ósea de una sola línea celular debe clasificarse como MDS no clasificable. El MDS relacionado con el tratamiento, ya sea que se deba a agentes alquilantes, topoisomerasa II (t-MDS/t-AML) en la clasificación de la OMS de la AML y lesiones precursoras. El listado que contiene este cuadro excluye las categorías sobrepuestas de MDS/neoplasia mieloproliferativa, como la leucemia mielomonocítica crónica, la leucemia mielomonocítica juvenil y la entidad provisional de anemia refractaria con sideroblastos anulares con trombocitosis.

**Abreviatura:** MDS, síndrome mielodisplásico (*myelodysplastic syndrome*).

mia monocítica. El MDS secundario o asociado a fármacos no guarda relación con la edad. Las tasas de MDS van en aumento, ya que los médicos identifican el síndrome y al envejecimiento de la población.

## ■ ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La mielodisplasia se debe a exposiciones ambientales como la radiación y el benceno; también se han descrito otros factores de riesgo más discutibles. El síndrome mielodisplásico secundario parece tratarse de un efecto tóxico estereotipado y tardío de los tratamientos antineoplásicos en los que por lo común se emplean a la vez la radioterapia y los alquilantes radiomiméticos, como el busulfán, las nitrosoureas o la procarbina (con una latencia de cinco a siete años), o los inhibidores de la topoisomerasa del DNA (dos años). Tanto la anemia aplásica adquirida que aparece después de un tratamiento inmunodepresor como la anemia de Fanconi pueden evolucionar hacia una mielodisplasia.

El síndrome mielodisplásico es un trastorno clonal de las células madre hematopoyéticas que provoca una alteración de la proliferación y la diferenciación celulares. Existen alteraciones citogenéticas en cerca de la mitad de los pacientes y también se observan algunas de las mismas lesiones específicas en las leucemias manifestadas; la aneuploidía es más frecuente que las translocaciones. Tanto las manifestaciones hematológicas iniciales como las que aparecen durante la evolución se deben a la acumulación de muchas lesiones genéticas, a la pérdida de los genes de supresión tumoral, a mutaciones que activan a los oncogenes o a otras alteraciones

nocivas. Las alteraciones citogenéticas no son aleatorias (pérdida de una parte o de todo el cromosoma 5, 7 y 20, trisomía 8) y pueden estar relacionadas con la causa (11q23 después de usar inhibidores de la topoisomerasa II); la CMML suele asociarse a una t(5;12) que forma un gen quimérico: *tel-PDGFβ*. La clase y el número de alteraciones citogenéticas guardan relación con las probabilidades de la transformación leucémica y con la supervivencia. En algunos pacientes se han descrito mutaciones del *N-ras* (un oncogén), del *p53* y del *IRF-1* (genes de supresión tumoral), del *Bcl-2* (un gen antiapoptótico) y de otros genes, pero a lo largo del proceso, que acaba en la transformación leucémica, su aparición puede ser bastante tardía. En el síndrome mielodisplásico hay un aumento de la apoptosis de las células de la médula ósea, debido tal vez a esas alteraciones genéticas adquiridas o quizá a una respuesta inmunitaria sobreañadida. Se ha sugerido un mecanismo fisiopatológico inmunitario para la mielodisplasia por trisomía 8, la cual a menudo responde clínicamente al tratamiento inmunodepresor. Estos pacientes tienen actividad del linfocito T dirigida contra la clona citogenéticamente anómala. La anemia sideroblástica puede estar relacionada con mutaciones de los genes mitocondriales. Las consecuencias fisiopatológicas de las alteraciones genéticas son la eritropoyesis ineficaz y las alteraciones del metabolismo del hierro.

## ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En las primeras fases predomina la anemia. La mayoría de los pacientes se queja de cansancio, debilidad, disnea y palidez de aparición gradual,



pero la mitad por lo menos de ellos no tiene síntomas y la mielodisplasia se descubre en forma casual en un análisis sistemático de sangre. Es importante el antecedente de una exposición a la radiación o a la quimioterapia antineoplásica. Si hay fiebre y pérdida de peso debe sospecharse un proceso mieloproliferativo más que mielodisplásico. Los niños con síndrome de Down están expuestos a la mielodisplasia, y si hay antecedentes familiares se debe pensar en una forma hereditaria de la anemia sideroblástica o en la anemia de Fanconi.

En la exploración física destacan signos de anemia; en ~20% de los casos hay esplenomegalia. La mielodisplasia se ha aunado a algunas lesiones cutáneas poco comunes, como el síndrome de Sweet (dermatosis neutrofilica febril). No son infrecuentes los síndromes autoinmunitarios.

## ■ DATOS DE LABORATORIO

### Sangre

En la mayor parte de los casos hay anemia, sola o como parte de una bicitopenia o pancitopenia; son más raras la neutropenia y la trombocitopenia aisladas. A menudo hay macrocitosis, y el frotis puede mostrar dos poblaciones de eritrocitos, una de ellas muy característica por su gran tamaño. Las plaquetas son grandes y carecen de granulaciones. En los estudios funcionales, las plaquetas muestran muchas alteraciones, y los pacientes pueden tener fenómenos hemorrágicos aunque en apariencia la cifra de plaquetas sea suficiente. Los neutrófilos contienen pocas granulaciones, poseen cuerpos de Döhle y núcleos en anillo con segmentación escasa o anormal y su función es deficiente. Hay mieloblastos circulantes cuyo número es paralelo al de los blastos que se encuentran en la médula ósea y es importante contarlos para establecer el pronóstico. El recuento leucocítico suele resultar normal o bajo, salvo en la leucemia mielomonocítica crónica. La mielodisplasia se puede asociar, igual que la anemia aplásica, a una población clonal de células de la hemoglobinuria paroxística nocturna.

### Médula ósea

La celularidad de la médula ósea suele resultar normal o abundante, pero en 20% de los casos es lo bastante hipocelular para confundirla con la de una aplasia. No existe dato morfológico alguno de los elementos medulares que sea característico y sirva para distinguir la mielodisplasia, pero es frecuente observar los siguientes rasgos: cambios diseritropoyéticos (en particular núcleos anormales) y sideroblastos anulares en la línea eritroide; granulaciones escasas e hiposegmentación de los precursores granulocíticos, junto con un aumento de los mieloblastos y megacariocitos con escaso número de núcleos desorganizados. Es frecuente observar núcleos megaloblásticos junto con hemoglobinización deficiente en la línea eritroide. El pronóstico guarda una relación directa con la proporción de blastos de la médula ósea. Por medio del análisis citogenético y la hibridación *in situ* con fluorescencia es posible identificar anomalías cromosómicas.

## ■ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las deficiencias de vitamina B<sub>12</sub> o de folato deben sospecharse por los antecedentes y hay que excluirlas con las pruebas sanguíneas adecuadas;

el déficit de vitamina B<sub>6</sub> se puede analizar con un ensayo terapéutico con piridoxina si en la médula ósea se encuentran sideroblastos anulares. A veces se observa displasia de la médula ósea en las infecciones virales agudas, en las reacciones a fármacos o en las intoxicaciones por sustancias químicas, pero estos casos suelen ser transitorios. Más difícil (y arbitrario) es distinguir entre la mielodisplasia con médula hipocelular y la aplasia medular, o entre una anemia resistente al tratamiento con exceso de blastos y una leucemia aguda en fase inicial. La Organización Mundial de la Salud considera que la presencia de 20% de blastos en la médula es el criterio que permite diferenciar la leucemia mielode aguda del síndrome mielodisplásico.

## ■ PRONÓSTICO

La mediana de supervivencia varía mucho, desde años, en el caso de personas con la anemia 5q- o sideroblástica, hasta meses en el de la anemia resistente al tratamiento con exceso de blastos o la pancitopenia intensa que se manifiesta por la monosomía 7; para el pronóstico es útil el Sistema Internacional de Calificación Pronóstica (IPSS) (cuadro 107-6). Casi todos los pacientes fallecen a causa de las complicaciones de la pancitopenia, y no por la transformación leucémica; es probable que un tercio muera debido a otras enfermedades ajenas al síndrome mielodisplásico. El empeoramiento brusco de la pancitopenia, la aparición de nuevas alteraciones cromosómicas mientras se realizan los análisis citogenéticos seriados, la mielofibrosis y el aumento del número de blastos son, todos ellos, signos de mal pronóstico. En la mielodisplasia secundaria a un tratamiento quimioterapéutico el pronóstico es muy desfavorable, sin importar el tipo, y la mayoría de los pacientes evoluciona en pocos meses hacia una leucemia mielode aguda resistente.

## ▶ TRATAMIENTO Mielodisplasia

El tratamiento de las mielodisplasias suele ser insatisfactorio. Sólo el trasplante de células madre ofrece curación; se han señalado tasas de supervivencia de 50% a los tres años, pero entre los ancianos hay mayor mortalidad y morbilidad en relación con los tratamientos. Los resultados del trasplante de donadores histocompatibles no emparentados son similares, aunque todas las series contienen casos de personas jóvenes y altamente seleccionadas. Sin embargo, se han autorizado muchos fármacos nuevos para el tratamiento del síndrome mielodisplásico. Varios regímenes parecen no sólo mejorar el recuento hemático, sino retrasar la aparición de la leucemia e incrementar la supervivencia. La elección de los fármacos y la administración del tratamiento son complejos y exigen la experiencia de un hematólogo.

El síndrome mielodisplásico se ha considerado en especial resistente a la quimioterapia citotóxica, pero quizá no sea más resistente a un tratamiento eficaz que la AML en el anciano, en quien la toxicidad por fármacos muchas veces es letal y las remisiones, si se alcanzan, son breves.

Se han administrado dosis bajas de fármacos citotóxicos para aprovechar su potencial de "diferenciación", y a partir de esta expe-

**CUADRO 107-6** Sistema Internacional de Calificación Pronóstica (IPSS)

Variables del pronóstico	Valor de la puntuación				
	0	0.5	1	1.5	2
Blastos en médula ósea (%)	<5%	5–10%		11–20%	21–30%
Cariotipo <sup>a</sup>	Bueno	Intermedio	Malo		
Citopenia <sup>b</sup> (líneas afectadas)	0 o 1	2 o 3			
<b>Puntuaciones según los grupos de riesgo</b>	<b>Puntuación</b>				
Bajo	0				
Intermedio 1	0.5–1				
Intermedio 2	1.5–2				
Alto	≥2.5				

<sup>a</sup> Bueno, normal, -Y, del(5q), del(20q); malo, complejo (tres o más alteraciones) o siete anomalías cromosómicas; intermedio, todas las demás alteraciones.

<sup>b</sup> Citopenias definidas por Hb <100 g/L, recuento de plaquetas <100 000/μl, cifra absoluta de neutrófilos <1 500/μl.

riencia surgieron farmacoterapias que se basan en el uso de análogos de la pirimidina. La azacitidina produce citotoxicidad directa, pero también inhibe la metilación del DNA, con lo que modifica la expresión génica; sin embargo, el estado de desmetilación no guarda una relación cercana con sus efectos clínicos. La azacitidina mejora el recuento hemático y también la supervivencia en una minoría de pacientes con síndrome mielodisplásico, en comparación con los cuidados de apoyo más apropiados. La azacitidina se administra por vía subcutánea cada 24 h durante siete días, a intervalos de cuatro semanas y por lo menos durante cuatro ciclos antes de determinar la respuesta. La decitabina guarda relación cercana con la azacitidina y es más potente. Al igual que con la azacitidina, 20% de los pacientes muestra respuesta del recuento hemático, la cual dura cerca de un año. Su actividad puede ser más intensa en los subtipos más avanzados de mielodisplasia. La decitabina se administra mediante infusión IV continua cada 8 h durante tres días, en ciclos que se repiten. Las dosis óptimas tanto de la azacitidina como de la decitabina aún se están definiendo en protocolos de investigación clínica. La toxicidad más importante tanto de la azacitidina como de la decitabina es la mielosupresión, que conduce al empeoramiento del recuento hemático. Aparecen con frecuencia otros síntomas que se relacionan con la quimioterapia contra el cáncer.

La lenalidomida, un derivado de la talidomida con un perfil de toxicidad más favorable, es muy eficaz para revertir la anemia en los pacientes con mielodisplasia que presentan síndrome 5q; no sólo una buena parte de estos pacientes deja de depender de las transfusiones y tiene concentraciones normales o casi normales de hemoglobina, sino que su citogenética también se normaliza. El fármaco tiene muchos efectos biológicos, y no está claro cuál de ellos resulta esencial para su eficacia clínica. La lenalidomida se administra por vía oral. La mayoría de los pacientes mejora a los tres meses del inicio del tratamiento. Entre sus efectos tóxicos se encuentran la mielosupresión (con intensificación de la trombocitopenia y la neutropenia, por lo que es indispensable la biometría hemática de vigilancia), y el aumento del riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

La ATG y la ciclosporina, como se utilizan en la anemia aplásica, también pueden hacer que el paciente deje de depender de las transfusiones y mejorar la supervivencia. La inmunodepresión con ATG o, en estudios más recientes, con el anticuerpo monoclonal contra CD52, es en especial eficaz en pacientes más jóvenes con mielodisplasia (menores de 60 años de edad) que presentan calificaciones IPSS más favorables y que cuentan con el antígeno de histocompatibilidad HLA-DR15.

Los HGF pueden mejorar el recuento hemático, pero al igual que en otras enfermedades en que hay insuficiencia de la médula ósea, aportan un beneficio mayor en los pacientes con pancitopenia menos intensa. El tratamiento aislado con G-CSF no logró mejorar la supervivencia en un estudio clínico controlado. El uso de EPO, sola o combinada con G-CSF, puede mejorar las concentraciones de hemoglobina, pero sobre todo en individuos con concentraciones séricas bajas de EPO que no necesitan transfusiones o las necesitan en forma moderada, y los análisis retrospectivos sugieren que la supervivencia mejora con su administración.

Se aplican los mismos principios de la asistencia de apoyo para la anemia aplásica que para la mielodisplasia. Pese a las mejoras en la farmacoterapia, muchos pacientes padecerán anemia por años. El apoyo con transfusión de eritrocitos deberá acompañarse de sustancias que produzcan quelación del hierro a fin de prevenir la hemocromatosis secundaria.

## ANEMIAS MIELOPTÍSICAS

La fibrosis de la médula ósea (fig. 103-2), por lo general aunada a signos característicos de la llamada *leucoeritroblastosis* en el frotis sanguíneo, puede ser una enfermedad hematológica primaria, denominada *mielofibrosis* o *metaplasia mieloide* (cap. 108), o bien ser un proceso secundario llamado *mieloptisis*. La mieloptisis, o mielofibrosis secundaria, es un proceso reactivo. La fibrosis puede ser una reacción a la invasión de la médula por células tumorales, casi siempre de un cáncer epitelial de

glándula mamaria, pulmón y próstata o de un neuroblastoma. También puede aparecer fibrosis medular en las infecciones por micobacterias (*Mycobacterium tuberculosis* y *M. avium*), por hongos o por el VIH y en la sarcoidosis. El depósito de lípidos dentro de las células en la enfermedad de Gaucher y la desaparición del espacio medular consecutiva a la ausencia de remodelación osteoclastica en la osteopetrosis congénita también pueden producir fibrosis. La mielofibrosis secundaria es una secuela tardía de la radioterapia o del empleo de fármacos radiomiméticos. Por lo común, los procesos infecciosos o malignos subyacentes son evidentes. La fibrosis medular también puede ser un dato en diversos procesos hematológicos, en particular en la leucemia mieloide crónica, el mieloma múltiple, los linfomas, el mieloma y la tricoleucemia.

La fisiopatología comprende tres manifestaciones características: proliferación de los fibroblastos en el espacio medular (mielofibrosis); ocupación de las diáfisis de los huesos largos por tejido hematopoyético y más específicamente en localizaciones extramedulares, como el bazo, el hígado y los ganglios linfáticos (metaplasia mieloide), y eritropoyesis ineficaz. La causa de la fibrosis se desconoce, pero lo más probable es que consista en una producción de factores del crecimiento que ha escapado a su regulación normal: se ha implicado al factor del crecimiento obtenido de las plaquetas y al factor de crecimiento transformador  $\beta$ . La regulación anormal de otras hematopoyetinas podría determinar que las células productoras de los eritrocitos se localizaran en los tejidos no hematopoyéticos y se desligaran de los procesos por lo común equilibrados de la proliferación y diferenciación de las células madre. En la mielofibrosis destaca en particular la pancitopenia, a pesar del número extraordinariamente alto de células progenitoras hematopoyéticas que circulan con la sangre.

En la mielofibrosis secundaria predomina la anemia, que suele ser normocítica y normocrómica. El diagnóstico se sospecha al descubrirse en el frotis la leucoeritroblastosis característica (fig. 108-1). La forma de los eritrocitos es muy anormal; se observan en la sangre periférica eritrocitos nucleados, eritrocitos en lágrima y con otras deformidades. Suele haber leucocitosis que a veces simula una reacción leucemoide, con aparición de mielocitos, promielocitos y mieloblastos circulantes. Las plaquetas pueden ser abundantes y con frecuencia su tamaño es gigante. La imposibilidad de aspirar la médula ósea, la típica “punción blanca”, a veces permite sospechar el diagnóstico antes de descalcificar la biopsia.

La evolución de la mielofibrosis secundaria depende de su causa, que suele ser un tumor metastásico o un proceso hematológico maligno en fase avanzada. Hay que excluir las causas tratables, en particular la tuberculosis y los hongos. Las transfusiones de sostén pueden aliviar los síntomas.

## LECTURAS ADICIONALES

- ADES L ET AL: Efficacy and safety of lenalidomide in intermediate-2 or high-risk myelodysplastic syndromes with 5q deletion: Results of a phase 2 study. *Blood* 113:3947, 2009
- BAGBY GC, ALTER BP: Fanconi anemia. *Semin Hematol* 43:147, 2006
- CALADO RT, YOUNG NS: Telomere diseases. *N Engl J Med* 361:2353, 2009
- ESTEY E et al: Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older patients. *J Clin Oncol* 25:1908, 2007
- FENAUX P et al: Efficacy of azacitidine compared with that of standard care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: A randomized, open-label, phase III trial. *Lancet Oncol* 10:223, 2009
- FLYGARE J, KARLSSON S: Diamond-Blackfan anemia: Erythropoiesis lost in translation. *Blood* 109:3152, 2007
- JADERSTEN M et al: Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 26:3607, 2008
- MA X et al: Myelodysplastic syndromes: Incidence and survival in the United States. *Cancer* 109:1536, 2007
- YOUNG NS, BROWN KE: Parvovirus B19. *N Engl J Med* 350:586, 2004
- et al: Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood* 108:2509, 2006

# CAPÍTULO 108

## Policitemia vera y otros trastornos mieloproliferativos

Jerry L. Spivak

PARTE 7

Oncología y hematología

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de los trastornos mieloproliferativos (MPD crónicos, *chronic myeloproliferative diseases*) incluye ocho enfermedades, de las cuales algunas son raras y están mal descritas (cuadro 108-1), no obstante todas comparten su origen de una célula madre hematopoyética multipotencial, la sobreproducción de uno o más elementos formes de la sangre sin displasia significativa, la predilección por la hematopoyesis extramedular, la mielofibrosis y una tasa variable de transformación en leucemia aguda. Sin embargo, al interior de esta clasificación general hay una importante heterogeneidad de los fenotipos. Algunas enfermedades, como la leucemia mielógena crónica (CML, *chronic myelogenous leukemia*), la leucemia crónica neutrófila (CNL, *chronic neutrophilic leukemia*) y la leucemia crónica eosinófila (CEL, *chronic eosinophilic leukemia*), expresan sobre todo un fenotipo mieloide, en tanto en otras, como la policitemia vera (PV, *polycythemia vera*), la mielofibrosis primaria (PMF, *primary myelofibrosis*) y la trombocitosis esencial (ET, *essential thrombocytosis*), predomina la hiperplasia eritroide o megacariocítica. Los últimos tres trastornos, a diferencia de los tres primeros, también parecen poder transformarse entre sí.

Esta heterogeneidad fenotípica tiene una base genética; la CML es consecuencia de una translocación balanceada entre los cromosomas 9 y 22 [t(9;22)(q34;11)]; la CNL se relaciona con una translocación t(15;19); la CEL ocurre por delección o translocaciones balanceadas que afectan al gen *PDGFR $\alpha$* . Por el contrario, en mayor o menor grado, PV, PMF y ET se caracterizan por la expresión de una mutación del *JAK2*, V617F, que produce la activación constitutiva de esta tirosina cinasa esencial para la función de los receptores de eritropoyetina y trombopoyetina, pero no del receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos. Esta diferencia esencial también se refleja en la evolución natural de CML, CNL y CEL, que suele medirse en años, y su tasa alta de transformación en leucemia aguda. Por el contrario, la evolución natural de PV, PMF y ET suele medirse en décadas, y su transformación en leucemia aguda es rara en ausencia de exposición a sustancias mutágenas. Por eso, este capítulo se centra sólo en policitemia vera (*polycythemia vera*, PV), PMF y ET, porque su sobreposición clínica es sustancial pero su evolución clínica muestra diferencias evidentes.

Otros trastornos mieloproliferativos crónicos se analizan en el capítulo 109.

### CUADRO 108-1 Clasificación de la OMS de los trastornos mieloproliferativos crónicos

Leucemia mielógena crónica, positiva a bcr-abl
Leucemia neutrófila crónica
Leucemia eosinófila crónica, sin otra especificación
Policitemia vera
Mielofibrosis primaria
Trombocitosis esencial
Mastocitosis
Neoplasias mieloproliferativas, no clasificables

### POLICITEMIA VERA

La PV es un trastorno clonal que afecta a una célula progenitora hematopoyética multipotencial, y en el cual se acumulan eritrocitos, granulocitos y plaquetas con fenotipo normal en ausencia de un estímulo fisiológico reconocible. El más frecuente de los trastornos mieloproliferativos crónicos, la PV, se presenta en dos de cada 100 000 personas, afecta a adultos de cualquier edad y se incrementa con la edad hasta alcanzar tasas de 18 por 100 000 personas. Hay transmisión familiar, pero es infrecuente, y los casos esporádicos predominan en mujeres.

### ■ ETIOLOGÍA

La etiología de la PV se desconoce. Aunque hasta en 30% de los pacientes con PV sin tratamiento se documentan anomalías cromosómicas no aleatorias tales como las que afectan al 20q y las trisomías 8 y 9, no hay una anomalía citogenética que se haya relacionado en forma constante con el trastorno, a diferencia de la CML. Sin embargo, al parecer una mutación del dominio de autoinhibición de pseudocinasa de la tirosina cinasa *JAK2* (que causa la sustitución de valina por fenilalanina [V617F]) y produce la activación constitutiva de la cinasa) desempeña una función central en la patogénesis de la PV.

La *JAK2* es miembro de una familia de tirosinas cinasas que carecen de receptor, con conservación evolutiva intensa, y que funge como la tirosina cinasa relacionada para los receptores de eritropoyetina y trombopoyetina. También se desempeña como chaperona obligada de estos receptores en el aparato de Golgi y se encarga de su expresión en la superficie celular. El cambio de conformación que inducen la eritropoyetina y la trombopoyetina al unirse con sus receptores específicos desencadena la autofosforilación de la *JAK2*, la fosforilación del receptor y la fosforilación de las proteínas que participan en la proliferación, diferenciación y resistencia de la célula a la apoptosis. Los animales transgénicos que carecen de *JAK2* mueren en la fase embrionaria por anemia intensa. La activación constitutiva de la *JAK2* puede explicar la formación de colonias eritroides sin dependencia de eritropoyetina, así como la hipersensibilidad de las células progenitoras eritroides a la eritropoyetina y otros factores de crecimiento hematopoyéticos en la PV, su resistencia *in vitro* a la apoptosis en ausencia de eritropoyetina, su diferenciación terminal rápida y su expresión intensa de Bcl-X<sub>L</sub>, todas las cuales son características de la PV.

Es importante mencionar que el gen *JAK2* se ubica en el brazo corto del cromosoma 9 y que la pérdida de la heterocigosis del 9p, por efecto de recombinación mitótica, es la anomalía citogenética más frecuente en la PV. El segmento de 9p afectado contiene el locus de *JAK2*; la pérdida de la heterocigosis de esta región conduce a la homocigosis del gen *JAK2* V617F mutante. Más del 90% de los pacientes con PV expresa esta mutación, así como cerca del 50% de quienes padecen PMF y ET. El estado homocigótico para la mutación se detecta en alrededor del 30% de los pacientes con PV y en 60% de aquéllos con PMF; es rara la homocigosis en la ET. Al pasar el tiempo, una proporción de las personas con PV con heterocigosis *JAK2* V617F adquiere homocigosis por recombinación mitótica, pero por lo general no después de 10 años de evolución. Los pacientes con PV que no expresan *JAK2* V617F no muestran diferencias clínicas de quienes sí la expresan, ni los heterocigotos para *JAK2* V617F difieren desde la perspectiva clínica de los homocigotos. Es interesante que al parecer la predisposición a adquirir mutaciones del *JAK2* guarda relación con un haplotipo *JAK2* específico, GGCC. *JAK2* V617F constituye la base de muchas de las características fenotípicas y bioquímicas de la PV, como el incremento de la actividad de la fosfatasa alcalina leucocítica (LAP, *leukocyte alkaline phosphatase*); sin embargo, no puede explicar en su totalidad el fenotipo completo de la PV y quizá no sea la lesión desencadenante en estos tres MPD. En primer lugar, algunos pacientes con PV con el mismo fenotipo y enfermedad clonal documentada carecen de esta mutación. En segundo lugar, los pacientes con ET y PMF cuentan con la misma mutación, pero tienen fenotipo clínico distinto. En tercer lugar, la PV familiar puede desarrollarse sin la mutación, incluso cuando otros miembros de la misma familia la expresan. Debe mencionarse en cuarto lugar que no todas las células de la clona maligna expresan *JAK2* V617F. Un quinto aspecto es que se ha



observado *JAK2 V617F* en pacientes con eritrocitosis idiopática de larga duración. Sexto, al parecer en algunos pacientes el *JAK2 V617F* se adquiere después de otra mutación. Por último, en algunos pacientes con PV o ET positiva a *JAK2 V617F*, puede generarse leucemia aguda a partir de una célula progenitora que no cuenta con la mutación. Sin embargo, si bien la *JAK2 V617F* sola podría no ser suficiente para desencadenar la PV, resulta esencial para la transformación de la ET en PV, aunque no lo es para su transformación en PMF.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Si bien la esplenomegalia puede ser el signo de presentación de la PV, es más frecuente que el trastorno se reconozca por la detección incidental de un incremento de la hemoglobina o el hematócrito. A excepción del prurito acuagénico, no hay síntomas que distingan a la PV de la eritrocitosis de otra etiología.

La eritrocitosis descontrolada produce hiperviscosidad, que desencadena síntomas neurológicos como vértigo, acúfenos, cefalea, trastornos visuales e isquemia cerebral transitoria (TIA, *transient ischemic attacks*). La hipertensión sistólica también constituye una manifestación del aumento de la masa eritrocítica. En algunos pacientes, la manifestación de presentación de la PV es la trombosis venosa o arterial. Puede distribuirse en cualquier vaso; sin embargo, los cerebrales, cardíacos y mesentéricos son los que se afectan con más frecuencia. La trombosis venosa intraabdominal es en especial frecuente en mujeres jóvenes y puede resultar catastrófica si ocurre una obstrucción súbita y completa de la vena hepática. De hecho, la PV debe sospecharse en cualquier paciente que desarrolle trombosis de la vena hepática. Isquemia digital, tendencia a la formación de equimosis, epistaxis, enfermedad ácido péptica o hemorragia de tubo digestivo pueden ocurrir a consecuencia de la estasia vascular o la trombocitosis. Eritema, ardor y dolor en extremidades definen un complejo sintomático conocido como eritromelalgia, otra complicación de la trombocitosis de la PV por efecto del aumento de la agregación plaquetaria. Dada la tasa alta de recambio de células hematopoyéticas, el trastorno también puede complicarse por hiperuricemia con gota secundaria, litiasis de ácido úrico y síntomas ocasionados por el hipermetabolismo.

## DIAGNÓSTICO

Cuando la PV se manifiesta por eritrocitosis combinada con leucocitosis, trombocitosis o ambas, el diagnóstico se hace evidente. Sin embargo, cuando los pacientes cursan sólo con incremento de la hemoglobina o el hematócrito, o sólo con trombocitosis, la valoración diagnóstica se complica debido a la gran cantidad de posibilidades diagnósticas (**cuadro 108-2**). Por otra parte, a menos que la concentración de hemoglobina sea  $\geq 20$  g/100 ml (hematócrito,  $\geq 60\%$ ), no es posible distinguir una eritrocitosis verdadera de trastornos que producen contracción del volumen plasmático. Una característica peculiar de la PV, a diferencia de las demás causas de eritrocitosis verdadera, es que la expansión del volumen plasmático puede enmascarar el aumento de la masa eritrocítica; por eso, resulta obligada la cuantificación tanto de la masa eritrocítica como del volumen plasmático para determinar la presencia de eritrocitosis absoluta y diferenciarla de la relativa, que deriva de una reducción aislada del volumen plasmático (que también se conoce como *eritrocitosis por estrés o spuria*, o *síndrome de Gaisböck*). Esto es cierto incluso ante el hallazgo de la mutación *JAK2 V617F*, porque no todos los pacientes con PV la expresan, en tanto individuos sin PV sí pueden hacerlo. La **figura 57-18** ilustra un algoritmo diagnóstico para la valoración del paciente con sospecha de eritrocitosis.

Una vez que se determina la existencia de eritrocitosis absoluta, debe identificarse su causa. La concentración alta de eritropoyetina en plasma sugiere ya sea una causa hipóxica de eritrocitosis o la producción autónoma de eritropoyetina, en cuyo caso resulta apropiado analizar la función pulmonar y solicitar una tomografía computarizada del abdomen para valorar la anatomía renal y hepática. A pesar de esto, una concentración normal de eritropoyetina no excluye una causa secundaria de eritrocitosis o PV. En la PV, a diferencia de la eritrocitosis hipóxica, la saturación arterial de oxígeno es normal. Sin embargo, una saturación normal de oxígeno no excluye la existencia de una hemoglobina con

## CUADRO 108-2 Causas de eritrocitosis

### Eritrocitosis relativa

Hemoconcentración secundaria a deshidratación, diuréticos, consumo de etanol, andrógenos o tabaquismo

### Eritrocitosis absoluta

<b>Hipoxia</b>	<b>Tumores</b>
Intoxicación por monóxido de carbono	Hipernefroma
Hemoglobina con afinidad alta por el oxígeno	Hematoma
Gran altitud	Hemangioblastoma cerebeloso
Neuropatía	Miomas uterinos
Cortocircuitos cardíacos derecha-izquierda o vasculares	Tumores suprarrenales
Síndrome de apnea del sueño	Meningioma
Síndrome hepatopulmonar	Feocromocitoma
<b>Nefropatía</b>	<b>Fármacos</b>
Estenosis de la arteria renal	Andrógenos
Glomerulonefritis esclerosante focal o membranosa	Eritropoyetina recombinante
Condición posterior al trasplante renal	<b>Familiares (con función normal de la hemoglobina)</b>
Quistes renales	Mutación del receptor de la eritropoyetina
Síndrome de Bartter	Mutaciones VHL (policitemia de Chuvash)
	Mutación 2,3-DPG
	<b>Policitemia vera</b>

**Abreviaturas:** 2,3-DPG, 2,3-difosfoglicerato; VHL, von Hippel-Lindau.

afinidad alta como causa de eritrocitosis; en este sentido resultan importantes la documentación de las concentraciones previas de hemoglobina y el estudio de la familia.

Otras pruebas de laboratorio que son de ayuda para el diagnóstico incluyen el recuento eritrocítico, el volumen corpuscular medio y la amplitud de la distribución del volumen eritrocítico (RDW, *red cell distribution width*). Sólo hay tres situaciones que producen eritrocitosis microcítica: rasgo de talasemia  $\beta$ , eritrocitosis hipóxica y PV. En el rasgo de talasemia  $\beta$ , la RDW es normal, en tanto en la eritrocitosis hipóxica y la PV, suele ser más amplia a consecuencia de la deficiencia de hierro. En la actualidad, el ensayo para la detección de *JAK2 V617F* desplaza a otros estudios para establecer el diagnóstico de PV. Por supuesto, en pacientes con enfermedad ácido péptica asociada, una hemorragia de tubo digestivo oculta podría generar un cuadro de anemia hipocrómica microcítica, y enmascarar la presencia de PV.

El aspirado y la biopsia de la médula ósea no aportan información diagnóstica específica, porque ésta puede ser normal o indistinguible de la ET o la PMF, y a menos que exista necesidad de excluir otro trastorno no es necesario realizar estos procedimientos. Aunque la presencia de una anomalía citogenética como la trisomía 8 o 9, o la deleción 20q- en presencia de aumento de la masa eritrocítica respalda una etiología clonal, no hay alguna anomalía citogenética específica que se relacione con la PV, y la ausencia de un marcador citogenético no excluye el diagnóstico.

## COMPLICACIONES

Muchas de las complicaciones clínicas de la PV guardan relación directa con el aumento de la viscosidad sanguínea que se asocia al incremento de la masa eritrocítica, y de manera indirecta con la intensificación del recambio de eritrocitos, leucocitos y plaquetas aunado al incremento secundario de la producción de ácido úrico y citocinas. Esto último parece explicar los síntomas generales, en tanto la enfermedad ulcerosa péptica puede deberse a *Helicobacter pylori*, y el prurito que se relaciona con el trastorno puede ser consecuencia de la activación de los basófilos por efecto de la mutación *JAK2 V617F*. La esplenomegalia súbita puede

asociarse al infarto esplénico. La mielofibrosis parece ser parte de la evolución natural de la enfermedad, no obstante es un proceso reactivo reversible que en sí mismo no impide la hematopoyesis y carece de importancia pronóstica. Sin embargo, en algunos pacientes la mielofibrosis se acompaña de hematopoyesis extramedular importante, hepatoesplenomegalia y anemia dependiente de transfusión, que son manifestaciones de la insuficiencia de células madre. La organomegalia puede producir malestar mecánico importante, hipertensión portal y caquexia progresiva. A pesar de que la incidencia de leucemia aguda no linfocítica aumenta en la PV, su incidencia en pacientes que no están expuestos a quimioterapia o radiación es baja y su aparición guarda relación con el desarrollo de la hematopoyesis extramedular, la hepatoesplenomegalia y la anemia dependiente de transfusiones o la exposición a la quimioterapia. Resulta importante que la quimioterapia sola, incluida la hidroxiurea, se vincula con leucemia aguda que se desarrolla a partir de células madre negativas a *JAK2 V617F*. La *eritromelalgia* es un síndrome curioso de etiología desconocida que se asocia a la trombocitosis, que afecta en particular a las extremidades inferiores y suele manifestarse por eritema, calor y dolor en la extremidad afectada y, en ocasiones, infarto digital. Ocurre con frecuencia variable en pacientes con MPD y suele responder al uso de salicilatos. Algunos de los síntomas neurológicos centrales que se observan en pacientes con PV, como la migraña ocular, parecen corresponder a una variante de eritromelalgia.

Si no se controla, la eritrocitosis puede desencadenar trombosis que afecte órganos vitales como hígado, corazón, encéfalo o pulmones. Los pacientes con esplenomegalia masiva muestran tendencia peculiar a los episodios trombóticos, debido a que el aumento simultáneo del volumen plasmático enmascara el grado verdadero de incremento de la masa eritrocítica si se calcula a partir de la concentración del hematócrito o la hemoglobina. Un hematócrito o una concentración de hemoglobina “normales” en un paciente con PV y esplenomegalia masiva deben considerarse indicadores de aumento de la masa eritrocítica, hasta que se compruebe lo contrario.

## TRATAMIENTO Policitemia vera

La PV suele ser un trastorno poco activo cuyo curso clínico es de décadas, y su manejo debe corresponder a ese ritmo. La trombosis debida a la eritrocitosis es la complicación más importante, y resulta obligado el mantenimiento de una concentración de hemoglobina  $\leq 140$  g/L (14 g/100 ml; hematócrito,  $<45\%$ ) en varones, y  $\leq 120$  g/L (12 g/100 ml; hematócrito,  $<42\%$ ) en mujeres, para evitar las complicaciones trombóticas. La flebotomía sirve al inicio para reducir la hiperviscosidad al llevar la masa eritrocítica hasta un intervalo normal. La flebotomía periódica consecutiva sirve para mantener la masa eritrocítica dentro de los límites normales e inducir un estado de deficiencia de hierro que impida la reexpansión acelerada de la misma. En casi todos los pacientes con PV, una vez que se alcanza un estado con deficiencia de hierro sólo suele necesitarse flebotomía a intervalos de tres meses. Ni la flebotomía ni la deficiencia de hierro incrementan el recuento plaquetario que deriva de la enfermedad misma, y la trombocitosis en la PV no guarda correlación con la trombosis, a diferencia de la correlación importante entre la eritrocitosis y la trombosis en esta enfermedad. El uso de salicilatos como tónico contra la trombosis en individuos con PV no sólo tiene potencial lesivo si la masa eritrocítica no se controla mediante flebotomía, sino que constituye un remedio de eficacia no comprobada. Los anticoagulantes sólo están indicados cuando ocurre un cuadro de trombosis y su vigilancia podría complicarse por el desequilibrio artificial que genera el anticoagulante del tubo de precipitado respecto del plasma, que tiene lugar cuando la sangre de estos pacientes se analiza para determinar el tiempo de protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina si hay un incremento sustancial de la masa eritrocítica. La hiperuricemia ( $<10$  mg/100 ml) asintomática no necesita tratamiento, pero debe administrarse alopurinol para evitar un aumento adicional del ácido úrico si se utiliza quimioterapia para reducir la esplenomegalia o la leucocitosis, o para tratar el

prurito. El prurito generalizado resistente a los antihistamínicos o antidepressivos, como la doxepina, puede constituir un problema importante en la PV; otras opciones para paliación son el interferón alfa ( $IFN-\alpha$ ), los psoralenos con luz ultravioleta tipo A (PUVA, *psoralen with ultraviolet A light*) y la hidroxiurea. La trombocitosis asintomática no necesita tratamiento, a menos que el recuento plaquetario se eleve en grado suficiente para producir una variante adquirida de enfermedad de von Willebrand a causa de la adsorción y la proteólisis de los multímeros de peso molecular alto del factor de von Willebrand (vWF) a consecuencia del incremento de la masa plaquetaria. La esplenomegalia sintomática puede manejarse con  $IFN-\alpha$ , no obstante el medicamento puede relacionarse con efectos secundarios importantes cuando su uso es prolongado. El  $IFN-\alpha$  pegilado produce remisiones completas en pacientes con PV, y su utilidad en este trastorno pudiera ir en aumento. La anagrelida, un inhibidor de la fosfodiesterasa, puede disminuir el recuento plaquetario y, si se tolera, es preferible a la hidroxiurea debido a que carece de toxicidad sobre la médula ósea y de hecho protege contra la trombosis venosa. A veces es necesario reducir el número de plaquetas para manejar la eritromelalgia o la migraña ocular en caso de que los salicilatos no sean eficaces o que el número de plaquetas sea suficiente para causar una diátesis hemorrágica, pero sólo hasta el grado en que se alivien los síntomas. Las sustancias alquilantes y el fosfato de sodio radiactivo ( $^{32}P$ ) son leucemógenos en la PV, y su uso debe evitarse. Si es necesario utilizar un fármaco citotóxico, se prefiere la hidroxiurea, pero este medicamento no previene la trombosis o la mielofibrosis en este trastorno en sí mismo leucemógeno, por lo que sólo debe administrarse por el periodo más breve posible. En algunos pacientes, la esplenomegalia masiva que no responde al tratamiento de reducción y se relaciona con pérdida de peso incoercible hace necesaria la esplenectomía. En algunos individuos con enfermedad en fase terminal puede surgir hipertensión pulmonar por efecto de la fibrosis y de la hematopoyesis extramedular. El alotrasplante de médula ósea puede tener efecto curativo en pacientes jóvenes. Varios inhibidores de *JAK2* se encuentran en estudio clínico; en la actualidad, está comprobado que estos fármacos alivian los síntomas generales y reducen con rapidez el tamaño del bazo sin tener efecto importante sobre la biometría hemática o la carga del alelo *JAK2 V617F* en los neutrófilos, lo que sugiere que por lo menos podrían desempeñar una función paliativa importante.

La mayoría de los pacientes con PV puede tener una vida prolongada sin un deterioro funcional si su masa eritrocítica se controla de manera eficaz con la sola flebotomía. La quimioterapia nunca está indicada para controlar la masa eritrocítica, a menos que no se cuente con un acceso venoso adecuado.

## MIELOFIBROSIS PRIMARIA

La PMF crónica (que también se denomina mielofibrosis idiopática, *metaplasia mieloide agnogénica* o *mielofibrosis con metaplasia mieloide*) es un trastorno por clonación de una célula progenitora hematopoyética multipotencial, que tiene etiología desconocida y se caracteriza por fibrosis de la médula ósea, hematopoyesis extramedular y esplenomegalia. La PMF es el trastorno mieloproliferativo crónico menos frecuente, y es difícil establecer este diagnóstico en ausencia de un marcador clonal específico debido a que la mielofibrosis y la esplenomegalia también son características tanto de la PV como de la CML. Por otra parte, la mielofibrosis y la esplenomegalia también se presentan en distintos trastornos benignos y malignos (cuadro 108-3), muchos de los cuales son sensibles a tratamientos específicos que no son eficaces en la PMF. A diferencia de otros trastornos mieloproliferativos crónicos y la denominada mielofibrosis aguda o maligna, que puede presentarse a cualquier edad, la PMF afecta en especial a varones en el sexto decenio de la vida o más.

## ■ ETIOLOGÍA

La etiología de la PMF se desconoce. Son comunes anomalías cromosómicas no aleatorias tales como 9p-, 20q-, 13q-, trisomía 8 o 9, o trisomía



### CUADRO 108-3 Trastornos que producen mielofibrosis

Malignos	No malignos
Leucemia aguda (linfocítica, mielógena, megacariocítica)	Infección por VIH
Leucemia mielógena aguda	Hiperparatiroidismo
Leucemia de células pilosas	Osteodistrofia renal
Enfermedad de Hodgkin	Lupus eritematoso sistémico
Mielofibrosis idiopática	Tuberculosis
Linfoma	Deficiencia de vitamina D
Mieloma múltiple	Exposición al bióxido de torio
Mielodisplasia	Síndrome de plaquetas grises
Carcinoma metastásico	
Policitemia vera	
Mastocitosis sistémica	

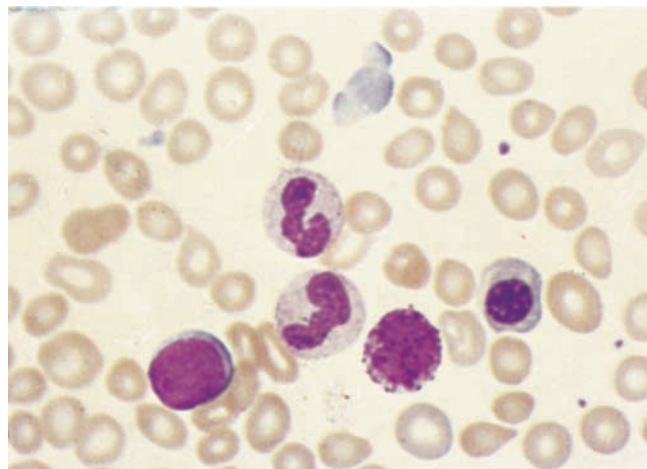
parcial 1q, pero no se ha identificado alguna anomalía citogenética específica para la enfermedad. En alrededor del 50% de los pacientes con PMF existe la mutación *JAK2* V617F, y las mutaciones del gen *Mpl* del receptor de trombopoyetina ocurren en cerca del 5%. La intensidad de la mielofibrosis y el grado de hematopoyesis extramedular tampoco guardan relación. La fibrosis en este trastorno se asocia a la sobreproducción del factor  $\beta$  de crecimiento transformador y de inhibidores histicos de las metaloproteinasas, en tanto la osteoesclerosis se relaciona con sobreproducción de osteoprotegerina, un inhibidor de osteoclastos. La angiogénesis medular se debe al aumento de la producción del factor vascular de crecimiento endotelial. Es importante mencionar que los fibroblastos en la PMF son de origen policlonal y no forman parte de la clona neoplásica.

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

No hay signos o síntomas específicos en la PMF. Muchos pacientes se encuentran asintomáticos en el momento de la presentación, y la enfermedad suele detectarse por la identificación de esplenomegalia, resultados anormales en la biometría hemática o ambos, durante una valoración de rutina. Sin embargo, a diferencia de sus MPD asociados, algunos malestares de presentación frecuentes son sudoración nocturna, fatiga y pérdida de peso. Un frotis sanguíneo revela las características clásicas de la hematopoyesis extramedular: eritrocitos en forma de gota, eritrocitos nucleados, mielocitos y promielocitos; también podrían observarse mieloblastos (fig. 108-1). La regla es la anemia, por lo general leve al inicio, al tiempo que los recuentos de leucocitos y plaquetas pueden ser normales o altos, pero también pueden estar deprimidos. La hepatomegalia leve puede acompañar a la esplenomegalia, pero es inusual en ausencia de ésta; la linfadenopatía sola debe sugerir otro diagnóstico. Las concentraciones séricas de lactato deshidrogenasa y fosfatasa alcalina pueden ser altas. La actividad de la LAP puede ser baja, normal o alta. Muchas veces la aspiración de la médula ósea no es posible por la mielofibrosis (fig. 108-2), y las radiografías óseas podrían revelar osteoesclerosis. La hematopoyesis extramedular excesiva puede desencadenar ascitis, hipertensión portal, pulmonar o intracraneal, obstrucción intestinal o ureteral, taponamiento pericárdico, compresión medular o nódulos cutáneos. El crecimiento esplénico puede presentarse con rapidez suficiente para inducir un infarto del órgano, que se acompaña de fiebre y dolor torácico pleurítico. Pueden desencadenarse hiperuricemia y gota secundaria.

#### DIAGNÓSTICO

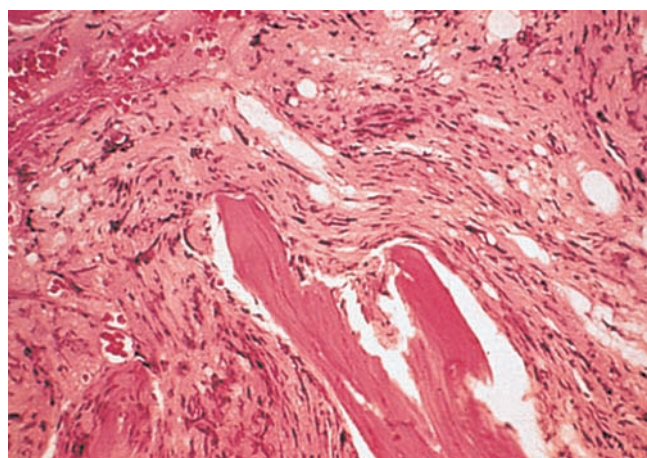
Mientras que el cuadro clínico que se describe es característico de la PMF, todas las manifestaciones descritas pueden observarse también en



**Figura 108-1** Eritrocitos en forma de gota que revelan daño a la membrana debido a su paso por el bazo, que se observan junto con un eritrocito nucleado y células mieloides inmaduras que revelan hematopoyesis extramedular. Este frotis de sangre periférica podría relacionarse con la hematopoyesis extramedular de cualquier etiología.

la PV o la CML. La esplenomegalia masiva con frecuencia enmascara la eritrocitosis en la PV, y es muy probable que los informes de trombosis intraabdominal en pacientes con PMF correspondan en realidad a casos de PV no diagnosticada. En algunos pacientes con PMF, surge eritrocitosis en la evolución de la enfermedad. Por otra parte, puesto que muchos otros trastornos tienen características que se yuxtaponen a la PMF pero responden de manera diferencial a otros tratamientos, el diagnóstico de PMF es de exclusión y es indispensable descartar los trastornos que se listan en el cuadro 108-3. Se propuso un algoritmo diagnóstico, pero no permite distinguir las distintas enfermedades que generan metaplasia mieloides.

La presencia de eritrocitos en forma de gota, eritrocitos nucleados, mielocitos y promielocitos determina la presencia de hematopoyesis extramedular, en tanto la existencia de leucocitosis, trombocitosis con plaquetas grandes y anormales, y mielocitos circulantes sugiere la existencia de un MPD y no una variante de mielofibrosis (cuadro 108-3). Muchas veces la médula ósea no puede aspirarse por el incremento de la reticulina medular, pero la biopsia revela hiper celularidad con hiperplasia de las tres líneas celulares y, en particular, aumento del número de megacariocitos, que aparecen en cúmulos y muestran núcleos displá-



**Figura 108-2** Sección de médula ósea que muestra el espacio medular sustituido por tejido fibroso, compuesto de fibras de reticulina y colágena. Cuando la fibrosis se debe a un proceso hematológico primario, se denomina mielofibrosis. Cuando es secundaria a un tumor o a un proceso granulomatoso, se denomina *mieloptosis*.



cos grandes. A pesar de esto, no hay anomalías morfológicas características en la médula ósea que permitan distinguir la PMF de otros MPD crónicos. La esplenomegalia secundaria a la hematopoyesis extramedular puede ser masiva, y tener grado suficiente para inducir hipertensión portal y formación de varices. En algunos pacientes, la hematopoyesis extramedular abundante puede dominar el cuadro clínico. Una característica interesante de la PMF son las anomalías autoinmunitarias tales como los complejos inmunitarios, los anticuerpos antinucleares, el factor reumatoide o los resultados positivos en la prueba de Coombs. Se desconoce si representan una reacción del hospedador ante el trastorno o participan en la patogénesis. El análisis citogenético de la sangre ayuda a excluir CML y también cumple propósitos pronósticos, debido a que las anomalías complejas del cariotipo anuncian un pronóstico malo en la PMF. Por razones que se desconocen, el número de células CD34+ circulantes se incrementa en forma marcada en la PMF (>15 000 células/ $\mu$ l), en comparación con otros MPD crónicos, a menos que en ellos también se desarrolle metaplasia mieloide.

Es importante que en cerca del 50% de los pacientes con PMF, al igual que en los individuos con los trastornos mieloproliferativos acompañantes PV y ET, se expresa la mutación *JAK2* V617F, con frecuencia como variante homocigótica. Este tipo de pacientes tuvo una supervivencia menor en un estudio retrospectivo, pero no en otro, en los que se observó que tenían mayor edad y contaban con un hematocrito más alto que el de quienes carecían de *JAK2* V617F. Los sujetos con una mutación del *Mpl* tienden a padecer anemia más intensa que quienes carecen de ella.

#### ■ COMPLICACIONES

La supervivencia en la PMF varía con las manifestaciones clínicas específicas (cuadro 108-4) pero es menor que en los pacientes con PV o ET. La evolución natural de la PMF se caracteriza por insuficiencia progresiva de la médula ósea, con anemia dependiente de transfusión y organomegalia creciente por efecto de la hematopoyesis extramedular. Al igual que la CML, la PMF puede evolucionar de una fase crónica a una fase acelerada con síntomas generales y agravamiento de la insuficiencia medular. Cerca del 10% de los pacientes muestra transformación espontánea en una variante agresiva de leucemia aguda para la que suele ser ineficaz el tratamiento. Entre los factores importantes que pronostican la aceleración de la enfermedad están anemia, leucocitosis, trombocitopenia, presencia de mieloblastos circulantes, edad mayor, anomalías citogenéticas complejas y síntomas generales como fiebre inexplicable, sudoración nocturna o pérdida de peso.

**CUADRO 108-4** Estratificación del riesgo en la mielofibrosis primaria

Factores de riesgo	Frecuencia (%)
Edad >65 años	45
Síntomas generales	26
Hemoglobina <10 g/100 ml	35
Leucocitos >25 $\times 10^9$ /L	10
Blastos en sangre >10%	36

Grupos de riesgo	Número de factores	Proporción de pacientes (%)	Mediana de supervivencia (años)
Bajo	0	22	11
Intermedio 1	1	29	8
Intermedio 2	2	28	4
Alto	$\geq 3$	21	2

Fuente: F Cervantes et al: Blood 113:2895, 2009.

## TRATAMIENTO Mielofibrosis primaria

No hay un tratamiento específico para la PMF. La anemia puede deberse a una hemorragia de tubo digestivo, puede exacerbarse por deficiencia de ácido fólico y, en casos excepcionales, la piridoxina puede resultar eficaz. Sin embargo, la anemia se debe las más de las veces a una eritropoyesis ineficaz que no compensa la hematopoyesis extramedular que ocurre en el bazo y el hígado. Ni la eritropoyetina recombinante ni los andrógenos como el danazol muestran eficacia constante como tratamiento para la anemia. La eritropoyetina puede agravar la esplenomegalia y es ineficaz si la concentración sérica de eritropoyetina es >125 mU/L. Un estudio para detectar el secuestro esplénico de eritrocitos puede confirmar el hiperesplenismo, caso en el cual está indicada la esplenectomía. La esplenectomía también puede ser necesaria si la esplenomegalia afecta la alimentación, y debe realizarse antes de que se desencadene caquexia. En estos casos, la esplenectomía no debe evitarse ante la posibilidad de desencadenar trombocitosis de rebote, pérdida de capacidad hematopoyética o hepatomegalia compensadora. Sin embargo, por causas inexplicables, la esplenectomía aumenta el riesgo de transformación blástica. La radiación esplénica es, en el mejor de los casos, una medida paliativa temporal, y se relaciona con un riesgo importante de neutropenia, infección y hemorragia quirúrgica. El alopurinol permite manejar la hiperuricemia intensa, y se comprobó que la hidroxurea ayuda a controlar la organomegalia en algunos casos. La utilidad del IFN- $\alpha$  aún no se define; sus efectos secundarios son más pronunciados en los ancianos a los que suele afectar este trastorno, y debe utilizarse en dosis más bajas. Se han administrado glucocorticoides para controlar los síntomas generales y las complicaciones autoinmunitarias, y podrían mejorar la anemia si se administran solos o combinados con talidomida en dosis baja (50 a 100 mg/día); este tratamiento también podría paliar la esplenomegalia. El alotrasplante de médula ósea es el único tratamiento curativo y debe considerarse en los pacientes más jóvenes; los regímenes de acondicionamiento menos intensos pueden permitir el trasplante de células hematopoyéticas en individuos de mayor edad. Los inhibidores del *JAK2* permiten aliviar los síntomas generales y la esplenomegalia en la PMF, y en la actualidad se encuentran en estudio clínico de fase III. Si bien sus efectos son reversibles, estos fármacos podrían constituir un medio menos tóxico y más eficaz para la paliación en este trastorno.

#### TROMBOCITOSIS ESENCIAL (ET)

La ET (que también se designa como *trombocitemia esencial*, *trombocitosis idiopática*, *trombocitosis primaria* y *trombocitemia hemorrágica*) es un trastorno clonal de etiología desconocida que involucra a una célula progenitora hematopoyética multipotencial y se manifiesta por una sobreproducción de plaquetas sin causa identificable. La ET es un trastorno infrecuente y su incidencia es de una a dos personas por 100 000 habitantes, con predominio bien definido en mujeres. No se dispone de algún marcador clonal para distinguir de manera constante la ET de otras variantes no clonales reactivas y más frecuentes de trombocitosis (cuadro 108-5), lo que dificulta su diagnóstico. Una vez considerada enfermedad de los ancianos y responsable de morbilidad significativa por hemorragia o trombosis, con el uso generalizado de equipos electrónicos para recuento celular queda claro que la ET puede presentarse a cualquier edad en el adulto, muchas veces sin síntomas o trastornos de la hemostasia. Hay un predominio inexplicable en la mujer a diferencia de la PMF o las variantes reactivas de trombocitosis, en las que no existe diferencia entre sexos. Debido a que no se dispone de un marcador clonal específico, se propusieron criterios clínicos para distinguir la ET de otros MPD crónicos, que también pudieran presentarse con trombocitosis pero cuyo pronóstico y tratamiento difiere (cuadro 108-5). Estos criterios no determinan el origen clonal; por ende, en realidad sólo son útiles para identificar trastornos como CML, PV o mielodisplasia, que pueden simular una ET, y no definen en realidad la presencia de ET. Por otra parte, al igual que en el caso de la eritrocitosis “idiopática”, hay

**CUADRO 108-5** Causas de trombocitosis

Inflamación hística: enfermedad de la colágena vascular, enfermedad intestinal inflamatoria	Hemorragia
Enfermedad maligna	Anemia ferropénica
Infección	Cirugía
Trastornos mieloproliferativos: policitemia vera, mielofibrosis primaria, trombocitosis esencial, leucemia mielógena crónica	Rebote: corrección de la deficiencia de vitamina B <sub>12</sub> o folato, posterior al consumo excesivo de etanol
Trastornos mielodisplásicos: síndrome 5q-, anemia sideroblástica idiopática resistente	Hemólisis
Condición posterior a la esplenectomía o hipoesplenismo	Familiares: sobreproducción de trombopoyetina, activación constitutiva de Mpl

variantes benignas no clonales de trombocitosis (tales como la sobreproducción hereditaria de trombopoyetina), que no se conocen en muchas ocasiones debido a que aún no existen recursos diagnósticos apropiados. Alrededor del 50% de los pacientes con EP porta la mutación *JAK2* V617F, pero su ausencia no excluye el trastorno.

**■ ETIOLOGÍA**

La megacariocitopoyesis y la producción de plaquetas dependen de la trombopoyetina y de su receptor *Mpl*. Como en el caso de las células progenitoras eritroides y mieloides tempranas, los progenitores megacariocíticos tempranos necesitan la presencia de interleucina 3 (IL-3) y de factores de células troncales para una proliferación óptima, además de la trombopoyetina. Su desarrollo subsecuente también se favorece en presencia de la quimiocina factor 1 derivado de células del estroma (*SDF-1*, *stromal cell-derived factor 1*). No obstante, los megacariocitos necesitan trombopoyetina para madurar.

Los megacariocitos son únicos entre las células progenitoras hematopoyéticas debido a que la reduplicación de su genoma es endomitótica y no mitótica. En ausencia de trombopoyetina se altera la reduplicación endomitótica de los megacariocitos y, por extensión, el desarrollo citoplásmico necesario para la producción de plaquetas. Al igual que la eritropoyetina, la trombopoyetina se produce tanto en el hígado como en los riñones, y hay una correlación inversa entre el recuento plaquetario y la actividad plasmática trombopoyética. Al igual que las concentraciones de eritropoyetina, las cifras plasmáticas de trombopoyetina se controlan en gran medida por efecto de la dimensión de la reserva de células progenitoras. A diferencia de la eritropoyetina, pero de manera similar a sus contrapartes mieloides, los factores estimulantes de colonias de granulocitos y granulocitos-macrófagos, la trombopoyetina no sólo estimula la proliferación de sus células blanco sino potencia la reactividad de su producto final, la plaqueta. En adición a su función en la trombopoyesis, la trombopoyetina también favorece la supervivencia de las células madre hematopoyéticas multipotenciales.

La naturaleza clonal de la ET se identificó mediante el análisis de la expresión de la isoenzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en pacientes con hemocigosis de este gen, mediante análisis de polimorfismos de DNA ligados al X en mujeres de quienes pudo derivarse información, y mediante la expresión en pacientes con anomalías citogenéticas no aleatorias, pero sí variables. Aunque la trombocitosis es una manifestación central, en la ET está involucrada una célula progenitora hematopoyética multipotencial, al igual que en los otros MPD crónicos. Por otra parte, se describen varias familias en las que la ET es hereditaria, en un caso como rasgo autosómico dominante. Además de ET, también se han observado PMF y PV en algunas familias afectadas.

**■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

En términos clínicos, la ET se identifica casi siempre de manera incidental cuando se cuantifican las plaquetas para una valoración de rutina. En ocasiones, la revisión de los registros previos de la biometría hemática revela que ya existía incremento del número de plaquetas pero se había pasado por alto durante años. No hay síntomas o signos específicos en la ET, pero estos pacientes pueden tener tendencias hemorrágicas y trombóticas que se manifiestan en el primer caso como facilidad para la formación de equimosis, y en el segundo, como oclusiones microvasculares como la eritromelalgia, la migraña ocular o las isquemias cerebrales transitorias. En la exploración física casi nunca se observan hallazgos importantes, excepto por la detección ocasional de esplenomegalia discreta. La esplenomegalia masiva indica la existencia de otro MPD, en particular PV, PMF o CML.

La anemia es inusual, pero no lo es la leucocitosis neutrófila leve. El frotis sanguíneo es más llamativo por el número de plaquetas existentes, algunas de las cuales pueden ser muy grandes. La gran masa de plaquetas circulantes puede impedir la cuantificación exacta del potasio sérico por la liberación de este elemento desde las plaquetas en el momento de la coagulación. Este tipo de hiperpotasemia constituye un artefacto de laboratorio y no se relaciona con anomalías electrocardiográficas. De manera similar, la cuantificación del oxígeno arterial puede ser imprecisa, a menos que la sangre con trombocitemia se conserve en hielo. Los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina son normales y pueden detectarse anomalías de la función plaquetaria, como prolongación del tiempo de sangrado y alteración de la agregación plaquetaria. Sin embargo, a pesar de su estudio intenso, no hay una anomalía de la función plaquetaria que caracterice a la ET, y ninguna prueba de función plaquetaria predice un riesgo clínico relevante de hemorragia o trombotosis.

El aumento del recuento plaquetario puede impedir la aspiración de la médula ósea, no obstante su biopsia suele revelar hiperplasia e hipertrofia de megacariocitos, así como un incremento general de la celularidad. Si aumenta la reticulina medular, debe descartarse otro diagnóstico. La ausencia de hierro sensible de tinción demanda una explicación, toda vez que la deficiencia aislada de este elemento puede inducir trombocitosis y que la ausencia de hierro en la médula en presencia de hiper celularidad medular es una característica de la PV.

En la ET se presentan anomalías citogenéticas no aleatorias, pero son raras, y no hay alguna anomalía específica o constante notoria, ni siquiera aquéllas que afectan a los cromosomas 3 y 1, en los que se localizan los genes de la trombopoyetina y de su receptor *Mpl*, respectivamente.

**■ DIAGNÓSTICO**

La trombocitosis se detecta en una variedad amplia de trastornos clínicos (cuadro 108-5), en muchos de los cuales hay aumento de la producción de citocinas. La cifra absoluta de plaquetas no es un auxiliar diagnóstico útil para distinguir entre las etiologías benignas y clonales de trombocitosis. Alrededor del 50% los pacientes con ET expresa la mutación *JAK2* V617F. Cuando esta mutación está ausente, resulta obligada la valoración citogenética para determinar si la trombosis se debe a CML o a un trastorno mielodisplásico como el síndrome 5q-. Debido a que puede existir translocación bcr-abl en ausencia de cromosoma Filadelfia (Ph), y debido a que la reacción en cadena de la polimerasa que recurre a transcripción inversa de bcr-abl se relaciona con resultados positivos falsos, para detectar la translocación se prefiere el ensayo de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) en los pacientes con trombocitosis en quienes el estudio genético no detecta cromosoma Ph. La anemia y los sideroblastos en anillo no son característicos de la ET, pero sí de la anemia sideroblástica idiopática resistente, y en algunos de estos pacientes existe trombocitosis asociada a expresión de *JAK2* V617F. La esplenomegalia masiva debe sugerir la presencia de otro MPD, y en ese caso debe determinarse la masa eritrocítica puesto que la esplenomegalia podría enmascarar la presencia de eritrocitosis. Es importante mencionar que lo que puede parecer una ET pudiera transformarse en PV o PMF tras un periodo de muchos años, y revelar así la naturaleza real del MPD subyacente. Existe sobreposición suficiente de la carga del alelo *JAK2* V617F en los neutrófilos de la ET y la PV, de manera que no puede utilizarse como caracte-

rística diagnóstica específica; sólo la cuantificación de la masa eritrocítica y el volumen plasmático permiten distinguir entre la PV y la ET, y en este sentido es relevante que una vez que se determinan la masa eritrocítica y el volumen plasmático se observa que 64% de los pacientes con diagnóstico de ET y positividad para *JAK2* V617F en realidad cursa con PV.

## ■ COMPLICACIONES

Es posible que no haya otro trastorno en la medicina clínica que haya hecho que médicos, por lo demás diestros, hayan realizado intervenciones equivocadas con más frecuencia que en la trombocitosis, en particular si el recuento plaquetario es  $>1 \times 10^6$  células/ $\mu$ l. Muchas veces se considera que un recuento plaquetario alto genera estasis vascular y trombosis; sin embargo, ningún estudio clínico controlado ha comprobado esta asociación y en los pacientes menores de 60 años la incidencia de trombosis no es mayor si cursan con trombocitosis, en comparación con controles ajustados según la edad.

Por el contrario, las cifras plaquetarias muy altas se relacionan en especial con hemorragia secundaria a enfermedad de von Willebrand adquirida. No se pretende que esto implique que un recuento plaquetario alto no pueda producir síntomas en un paciente con ET, sino más bien que la atención debe centrarse en el paciente y no en el recuento plaquetario. Por ejemplo, algunos de los problemas neurológicos más dramáticos en la ET se relacionan con la migraña y sólo responden a la reducción del recuento plaquetario, en tanto otros síntomas como la eritromelalgia se solucionan con rapidez con inhibidores de la ciclooxigenasa 1 de las plaquetas, como el ácido acetilsalicílico o el ibuprofeno, sin reducir el número de plaquetas. Otros más podrían presentar manifestaciones que pudieran derivar de una interacción entre el sistema vascular con aterosclerosis y el recuento plaquetario alto, o bien carecer de relación con el recuento plaquetario. El reconocimiento de que la PV puede presentarse con la trombocitosis sola y el descubrimiento de causas de hipercoagulabilidad antes no reconocidas (cap. 117) hacen que no sea posible confiar en las publicaciones antiguas sobre las complicaciones de la trombocitosis.

## TRATAMIENTO Trombocitosis esencial

La supervivencia de pacientes con ET no difiere de la de la población general. El incremento del recuento plaquetario en un paciente asintomático que carece de factores de riesgo cardiovasculares no necesita tratamiento. De hecho, antes de que se inicie cualquier tratamiento en un paciente con trombocitosis debe comprobarse que la causa de los síntomas es la trombocitosis. Cuando el recuento plaquetario supera las  $1 \times 10^6$  células/ $\mu$ l, se extrae de la circulación una cantidad sustancial de multímeros de peso molecular alto del factor de von Willebrand y la masa plaquetaria aumentada los destruye, lo que genera una variante adquirida de la enfermedad de von Willebrand. Esto puede identificarse por la disminución de la actividad del cofactor ristocetina. En esta situación, el ácido acetilsalicílico podría facilitar la hemorragia. En estos casos, la hemorragia suele responder al ácido  $\epsilon$ -aminocaproico, que puede administrarse de manera profiláctica antes y después de una cirugía programada. En el mejor de los casos, la trombocitoféresis es un remedio temporal e

ineficaz que rara vez se necesita. Es importante mencionar que los pacientes con ET que reciben  $^{32}\text{P}$  o sustancias alquilantes se encuentran en riesgo de padecer leucemia aguda sin que exista prueba de que aporten beneficio; la combinación de cualquiera de estos dos fármacos con hidroxiurea intensifica el riesgo. Si se considera necesario reducir el número de plaquetas porque los síntomas son resistentes al solo uso de salicilatos, es posible utilizar IFN- $\alpha$ , anagrelida (un derivado de la quinazolina) o hidroxiurea para reducir el número de plaquetas, pero ninguno de estos fármacos presenta eficacia uniforme o carece de efectos secundarios importantes. La combinación de hidroxiurea y ácido acetilsalicílico es más eficaz que la de anagrelida y ácido acetilsalicílico para la prevención de las isquemias cerebrales transitorias, pero no es más eficaz contra otros tipos de trombosis arterial, y de hecho lo es menos para la trombosis venosa. La eficacia de la hidroxiurea para prevenir las isquemias cerebrales transitorias se debe a que es un donador de NO. La normalización del recuento plaquetario tampoco impide la trombosis arterial o la venosa. El riesgo de hemorragia de tubo digestivo también es mayor cuando se combinan ácido acetilsalicílico y anagrelida.

Al tiempo que se acumula más experiencia clínica, la ET parece ser más benigna que lo que se pensaba antes. Su transformación en leucemia aguda tiene más probabilidad de ser una consecuencia del tratamiento que de la enfermedad misma. En el manejo del paciente con trombocitosis, la primera obligación del médico es no causar daño.

## LECTURAS ADICIONALES

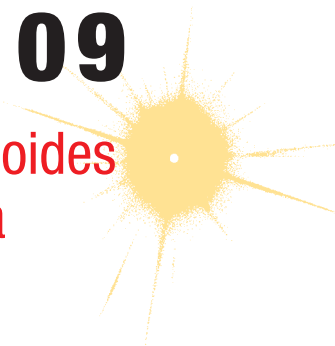
- ALCHALBY H et al: Impact of *JAK2*V617F mutation status, allele burden, and clearance after allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Blood* 116:3572, 2010
- BUSS DH et al: The incidence of thrombotic and hemorrhagic disorders in association with extreme thrombocytosis: An analysis of 129 cases. *Am J Hematol* 20:365, 1985
- CASSINAT B et al: Classification of myeloproliferative disorders in the *JAK2* era: Is there a role for red cell mass? *Leukemia* 22:452, 2002
- CERVANTES F et al: New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 113:2895, 2009
- JONES AV et al: *JAK2* haplotype is a major risk factor for the development of myeloproliferative neoplasms. *Nat Genet* 41:446, 2009
- KILADJIAN JJ et al: Pegylated interferon- $\alpha$ -2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood* 112:3065, 2008
- REILLY JT: Idiopathic myelofibrosis: Pathogenesis to treatment. *Hematol Oncol* 24:56, 2006
- SPIVAK JL: Polycythemia vera: Myths, mechanisms, and management. *Blood* 100:4272, 2002
- : Narrative review: Thrombocytosis, polycythemia vera, and *JAK2* mutations: The phenotypic mimicry of chronic myeloproliferation. *Ann Intern Med* 152:300, 2010
- VERSTOVSEK S et al: Safety and efficacy of INCB018424, a *JAK1* and *JAK2* inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med* 363:1117, 2010



# CAPÍTULO 109

## Leucemias mieloides aguda y crónica

Meir Wetzler  
Guido Marcucci  
Clara D. Bloomfield



Las leucemias mieloides son un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por infiltración de la sangre, la médula ósea y otros tejidos por células neoplásicas del sistema hematopoyético. En 2010, la cifra calculada de los casos nuevos de leucemia mieloide en EUA fue de 17 200. Estas leucemias comprenden una serie de neoplasias malignas que, de tratarse, pueden crecer con lentitud o seguir un curso letal rápido. Con base en esta evolución sin tratamiento, las leucemias mieloides se clasifican de manera tradicional como agudas o crónicas.

### LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

#### ■ INCIDENCIA

La incidencia de la leucemia mieloide aguda (AML, *acute myeloid leukemia*) se aproxima a 3.5 casos por 100 000 habitantes cada año, y su incidencia ajustada según la edad es mayor en varones que en mujeres (4.3 contra 2.9). La incidencia de la AML se incrementa con la edad; es de 1.7 en individuos <65 años y de 15.9 en quienes son mayores. La edad promedio en el momento del diagnóstico es de 67 años.

#### ■ ETIOLOGÍA

En el desarrollo de la AML interviene la herencia, la radiación, las exposiciones químicas o laborales de otros tipos y los fármacos. No existe evidencia directa que sugiera alguna etiología viral.

#### Herencia

Ciertos síndromes en que existen aneuploidías de los cromosomas de las células somáticas, como la trisomía 21 propia del síndrome de Down, se relacionan con incremento de la incidencia de AML. Los trastornos hereditarios en que hay reparación inapropiada del DNA, como la anemia de Fanconi, el síndrome de Bloom y la ataxia-telangiectasia, también se relacionan con la AML. La neutropenia congénita (síndrome de Kostmann) es una enfermedad en la que hay mutaciones del receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) y, con frecuencia, de la elastasa de los neutrófilos, y puede evolucionar hacia AML. Los síndromes mieloproliferativos también pueden transformarse en AML (cap. 108). Las mutaciones en líneas germinales de los genes de la proteína  $\alpha$  de unión al CCAAT del potenciador (CCAAT/*enhancer-binding protein*  $\alpha$ , CEBPA), del factor 1 de transcripción relacionado con el gen *runt* (RUNX1, *runt-related transcription factor*) y de la proteína tumoral p53 (TP53, *tumor protein p53*) también se vinculan con una predisposición mayor al desarrollo de AML en algunas series.

#### Radiación

La radiación en dosis altas, como la que experimentaron los sobrevivientes de los bombardeos atómicos en Japón o los accidentes de reactores nucleares, incrementan el riesgo de leucemia mieloide, mismo que alcanza su máximo entre cinco y siete años después de la exposición. La sola radiación terapéutica parece generar un riesgo bajo de AML, pero puede incrementarlo en personas también expuestas a sustancias alquilantes.

#### Exposiciones químicas y de otros tipos

La exposición al benceno, el solvente que se utiliza en las industrias químicas, plásticas, huleras y farmacéuticas, se relaciona con aumento de la incidencia de AML. El tabaquismo y la exposición a los productos del petróleo,

la pintura, los líquidos para embalsamamiento, el óxido de etileno, los herbicidas y los pesticidas, también se asocian a un riesgo más alto de AML.

#### Fármacos

Los fármacos anticancerosos son la causa principal de AML relacionada con tratamientos médicos. Las leucemias asociadas a alquilantes surgen cuatro a seis años después de la exposición, y los individuos afectados presentan aberraciones en los cromosomas 5 y 7. Las leucemias vinculadas con el inhibidor de la topoisomerasa II aparecen entre uno y tres años después de la exposición, y los individuos afectados muchas veces presentan anomalías que afectan el locus 11q23. Cloranfenicol, fenilbutazona y, con menos frecuencia, cloroquina y metoxiporaleno pueden inducir insuficiencia de la médula ósea que evolucione hacia AML.

#### ■ CLASIFICACIÓN

La clasificación actual de la AML corresponde a la propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS; cuadro 109-1), que incluye distintos grupos biológicos con base en las características clínicas y citogenéticas, así como en las anomalías moleculares aunadas a la morfología. A diferencia del sistema Francés-Americano-Británico (FAB) que se usaba antes, la clasificación de la OMS muestra reservas respecto de la citoquímica. Puesto que algunas de las publicaciones recientes y ciertos estudios que se están realizando recurren a la clasificación FAB, también se incluye una descripción de este sistema en el cuadro 109-1. Una diferencia importante entre los sistemas de la OMS y el FAB es la cifra de referencia para blastos que se utiliza para el diagnóstico de la AML, en oposición al síndrome mielodisplásico (MDS, *myelodysplastic syndrome*); de acuerdo con la clasificación de la OMS, corresponde a 20%, pero es de 30% en el FAB. De acuerdo con la definición de la OMS, en la AML con 20 a 30% de blastos son convenientes tratamientos propios del MDS (como la decitabina o la 5-azacitidina), autorizados por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos con base en estudios clínicos que utilizaron los criterios FAB. Algunos componentes específicos de la clasificación de la OMS se resaltan más adelante.

#### Imunofenotipo y relevancia para la clasificación de la OMS

El inmunofenotipo de las células leucémicas humanas puede estudiarse mediante citometría de flujo con parámetros múltiples una vez que las células se marcan con anticuerpos monoclonales contra antígenos de superficie. Esto puede ser importante para diferenciar la AML de la leucemia linfoblástica aguda (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) e identificar algunos tipos de AML. Por ejemplo, la AML con diferenciación mínima que se caracteriza por morfología inmadura y que no presenta reacciones citoquímicas específicas de linaje puede diagnosticarse a partir de la identificación de la designación de grupo (CD, *cluster designation*) 13 o 117 de los antígenos mieloides específicos mediante citometría de flujo. De manera similar, la leucemia megacarioblástica aguda puede diferenciarse con frecuencia sólo por la expresión de los antígenos CD41, CD61 o ambos, específicos de las plaquetas. Si bien la citometría de flujo es útil, tiene uso amplio y en ciertos casos resulta esencial para el diagnóstico de la AML, su función es sólo de respaldo en la definición de los distintos subtipos de AML cuando se utiliza la clasificación de la OMS.

#### Características clínicas y su relevancia para la clasificación de la OMS

La clasificación de la OMS toma en consideración las características clínicas para subdividir la AML. Por ejemplo, identifica a la AML relacionada con el tratamiento como una entidad distinta que se desarrolla tras un régimen terapéutico previo (p. ej., sustancias alquilantes, inhibidores de la topoisomerasa II, radiación ionizante). También identifica a la AML con cambios relacionados con mielodisplasia en parte por una historia clínica con antecedente de MDS o neoplasia mielodisplásica o mieloproliferativa. Es probable que las manifestaciones clínicas contribuyan al pronóstico de la AML, y por ende se incluyen en esa clasificación.

#### Hallazgos genéticos y su relevancia para la clasificación de la OMS

La clasificación de la OMS es la primera clasificación de la AML que incorpora información genética (cromosómica y molecular). De hecho,

## CUADRO 109-1 Sistemas de clasificación de la AML

### Clasificación de la Organización Mundial de la Salud<sup>a</sup>

#### AML con anomalías genéticas recurrentes

- AML con t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*<sup>b</sup>
- AML con inv(16)(p13.1;q22) o t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*<sup>b</sup>
- Leucemia promielocítica aguda con t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*<sup>b</sup>
- AML con t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-MLL*
- AML con t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*
- AML con inv(3)(q21;q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1-EVI1*
- AML (megacarioblástica) con t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKL1*
- Entidad provisional: AML con mutación del *NPM1*
- Entidad provisional: AML con mutación del *CEBPA*

#### AML con cambios relacionados con la mielodisplasia

#### Neoplasias mieloides relacionadas con el tratamiento

#### AML sin otra especificación

- AML con diferenciación mínima
- AML sin maduración
- AML con maduración
- Leucemia mielomonocítica aguda
- Leucemia monoblástica y monocítica aguda
- Leucemia eritroide aguda
- Leucemia megacarioblástica aguda
- Leucemia basofílica aguda
- Panmielosis con mielofibrosis aguda

#### Sarcoma mieloides

#### Proliferaciones mieloides relacionadas con síndrome de Down

- Mielopoyesis anómala transitoria
- Leucemia mieloides relacionada con síndrome de Down

#### Neoplasia blástica plasmacitoide de células dendríticas

#### Leucemia aguda de linaje ambiguo

- Leucemia indiferenciada aguda
- Leucemia aguda con fenotipo mixto con t(9;22)(q34;q11.20); *BCR-ABL1*
- Leucemia aguda con fenotipo mixto con t(v;11q23); *MLL* con reacomodo
- Leucemia aguda con fenotipo mixto, B/mieloides, NOS
- Leucemia aguda con fenotipo mixto, T/mieloides, NOS
- Entidad provisional: leucemia linfoblástica de linfocitos citolíticos naturales (NK)/linfoma

#### Clasificación Francesa-Americana-Británica (FAB)<sup>c</sup>

- M0: leucemia con diferenciación mínima
- M1: leucemia mieloblástica sin maduración
- M2: leucemia mieloblástica con maduración
- M3: leucemia promielocítica hipergranular
- M4: leucemia mielomonocítica
- M4Eo: variante: incremento anómalo de eosinófilos en médula ósea
- M5: leucemia monocítica
- M6: eritroleucemia (enfermedad de DiGuglielmo)
- M7: leucemia megacarioblástica

<sup>a</sup> De SH Swerdlow et al (eds): *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, IARC Press, 2008.

<sup>b</sup> El diagnóstico es de AML de manera independiente al número de blastos.

<sup>c</sup> De JM Bennett et al: *Ann Intern Med* 103:620, 1985.

**Abreviatura:** AML, leucemia mieloides aguda.

la AML se subdivide primero con base en la presencia o la ausencia de anomalías genéticas recurrentes específicas. Por ejemplo, la AML FAB M3 se denomina en la actualidad *leucemia promielocítica aguda* (APL, *acute promyelocytic leukemia*) con base en la presencia del reacomodo citogenético t(15;17)(q22;q12), o el producto de fusión *PML-RARA* de la translocación. Una estrategia similar se adopta en relación con la AML con factor de unión central (CBF, *core binding factor*), que ahora se designa a partir de la presencia de t(8;21)(q22;q22) o inv(16)(p13;q22) o los productos de fusión respectivos, *RUNX1-RUNX1T1* y *CBFB-MYH11*. Por eso, la clasificación de la OMS separa los tipos citogenéticos o moleculares recurrentes de la AML, y obliga al médico a seguir los pasos apropiados para identificar en forma adecuada la entidad y hacer los ajustes correspondientes al tratamiento.

**Análisis cromosómicos** Los análisis cromosómicos de la célula leucémica aportan la información pronóstica más importante previa al tratamiento en la AML. La clasificación de la OMS incorpora la citogenética en el caso de la AML, al reconocer una categoría con anomalías genéticas recurrentes y otra con cambios relacionados con la mielodisplasia (cuadro 109-1). Esta última categoría se diagnostica en parte por un cuadro de AML con anomalías citogenéticas específicas relacionadas con la mielodisplasia (p. ej., cariotipos complejos y cambios desbalanceados y balanceados que incluyen, entre otros, a los cromosomas 5, 7 y 11). Sólo hay una anomalía citogenética relacionada invariablemente con características morfológicas específicas: t(15;17)(q22;q12), que se asocia con la APL. Otras anomalías cromosómicas se vinculan en especial con un grupo morfológico o inmunofenotípico, entre otras la inv(16)(p13;q22) con la AML con eosinófilos anormales en médula

ósea, la t(8;21)(q22;q22) con cuerpos de Auer delgados, expresión de CD19 y aumento de los eosinófilos normales, y la t(9;11)(p22;q23), a la vez que otras translocaciones que implican a 11q23, con características monocíticas. Las anomalías cromosómicas recurrentes en la AML también pueden asociarse a manifestaciones clínicas específicas. Las que se relacionan más a menudo con edad menor son t(8;21) y t(15;17), y con la edad avanzada, del(5q) y del(7q). Los sarcomas mieloides (véase más adelante) se asocian a t(8;21), en tanto la coagulación intravascular diseminada (DIC, *disseminated intravascular coagulation*) a t(15;17).

#### Clasificación molecular

El estudio molecular de muchas anomalías citogenéticas recurrentes ha identificado los genes que pudieran estar implicados en la leucemogénesis; esta información se incorpora cada vez más a la clasificación de la OMS. Por ejemplo, t(15;17) tiene como consecuencia la formación del gen de fusión *PML-RARA*, que codifica una proteína quimérica, el receptor  $\alpha$  del ácido retinoico ( $Rar\alpha$ ) de la leucemia promielocítica (Pml), que se forma por la fusión del gen del receptor  $\alpha$  del ácido retinoico (*RARA*) ubicado en el cromosoma 17, con el gen de la leucemia promielocítica (*PML*) del cromosoma 15. El gen *RARA* codifica un miembro de la familia de los receptores nucleares de hormonas para factores de transcripción. Después de unirse al ácido retinoico, el gen *RARA* puede favorecer la expresión de distintos genes. La translocación que ocurre entre el cromosoma 15 y el 17 yuxtapone al *PML* con el *RARA*, en una configuración cabeza a cola, que se halla bajo el control de transcripción del *PML*. Tres valores críticos distintos en el gen *PML* generan diversas isoformas de la proteína de fusión. La proteína de

fusión Pml-Rar $\alpha$  tiende a suprimir la transcripción genética y bloquea la diferenciación de las células. Las dosis farmacológicas del ligando del Rar $\alpha$ , el ácido retinoico todo-*trans* (tretinoína), solucionan el bloqueo y facilitan la diferenciación de las células hematopoyéticas (véase más adelante). Algunos ejemplos similares de subtipos moleculares de la enfermedad, que se incluyen en la categoría de AML con anomalías genéticas recurrentes, son los que se caracterizan por los genes de fusión leucemógenos *RUNX1-RUNX1T1*, *CBFB-MYH11*, *MLLT3-MLL* y *DEK-NUP214*, que se generan, respectivamente, de t(8;21), inv(16), t(9;11) y t(6;9)(p23;q34).

Dos entidades provisionales nuevas que se definen por la presencia de mutaciones genéticas, más que anomalías cromosómicas macroscópicas, se agregaron en fecha reciente a la categoría de la AML con anomalías genéticas recurrentes: AML con mutación del gen de la nucleofosmina (*NPM1*, *nucleophosmin*) y AML con mutación del gen *CEBPA*. La AML con mutaciones del gen de la tirosina cinasa 3 relacionada con *fms* (*FLT3*) no se considera una entidad independiente, no obstante la OMS recomienda determinar la presencia de este tipo de mutaciones en pacientes con AML con citogenética normal (CN-AML, *cytogenetically normal AML*), toda vez que esta duplicación en tándem interna (ITD, *internal tandem duplication*) del *FLT3* conlleva un pronóstico negativo y, por ende, tiene relevancia clínica (cuadro 109-2). El *FLT3* codifica un receptor de la tirosina cinasa importante para el desarrollo de los linajes mielóide y linfóide. Las mutaciones de activación del *FLT3* se detectan en cerca del 30% de los pacientes adultos con AML, y se deben a una ITD en el dominio yuxtamembrana o a mutaciones en el asa de activación de la cinasa. La activación continua de la proteína codificada por el *FLT3* determina un aumento de la proliferación y de las señales inhibitorias de la apoptosis para la célula progenitora mielóide. La *FLT3*-ITD, la mutación más frecuente de las que afectan al *FLT3*, ocurre de manera preferencial en personas con CN-AML. La importancia de identificar la *FLT3*-ITD para el diagnóstico guarda relación con el hecho de que no sólo es útil para el pronóstico, sino también permite predecir la respuesta a un tratamiento específico, como el uso de inhibidores de la tirosina cinasa que se están analizando en estudios clínicos.

Otros factores pronósticos moleculares (cuadro 109-2) en la AML incluyen las mutaciones del homólogo del oncogén viral del sarcoma felino v-kit Hardy-Zuckerman 4 (*v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog*, *KIT*) que se detectan en 25 a 30% de los individuos con t(8;21) o inv(16). Otros incluyen las mutaciones del gen del tumor de Wilms 1 (*WT1*, *Wilms' tumor 1*) que se observan en 10 a 13% de los casos de CN-AML, y la sobreexpresión de *BAALC* (*brain and acute leukemia, cytoplasmic*), homólogo del oncogén (aviar) del virus E26 de la eritroblastosis ets (*ets erythroblastosis virus E26 oncogene homologue [avian]*, *ERG*), del meningioma 1 (*MN1*) modificado por translocación balanceada, y del locus del complejo MDS1 y *EV11*

(*MDS1 and EV11 complex locus*, *MECOM* o *EV11*), que predicen un desenlace sombrío en la CN-AML. La posibilidad de aplicar un programa de detección sistemática de estas aberraciones moleculares para la clasificación de la AML y la práctica clínica se encuentra en análisis.

Ante el progreso de la tecnología genómica, en especial la investigación de todo el genoma para la detección de mutaciones en genes y niveles de expresión, se están descubriendo otras aberraciones que ponen en relieve la heterogeneidad molecular de la AML. La posibilidad de aplicar la identificación del perfil de expresión genética para establecer el diagnóstico y predecir la evolución de subgrupos citogenéticos y moleculares de pacientes con AML, y para su manejo clínico, se encuentra en investigación activa. Se demostró que los microRNA, RNA no codificadores que se presentan en forma natural, regulan la expresión de proteínas que participan en la diferenciación hematopoyética y las vías de supervivencia por medio de la degradación o la inhibición de la transducción de RNA codificadores blanco. Se observó que la expresión no regulada de microRNA guarda relación con subgrupos citogenéticos y moleculares específicos de AML y predice la evolución en caso de CN-AML. Por último, la secuenciación masiva en paralelo de todo el genoma, realizada en blastos de pacientes con AML, está revelando mutaciones antes no reconocidas en genes implicados en vías metabólicas que se pensaba no estaban afectadas en la AML, como en el caso de las mutaciones de los genes isocitrato deshidrogenasa 1 (NADP+), soluble (*IDH1*, *isocitrate dehydrogenase 1 [NADP+]*, *soluble*) e isocitrato deshidrogenasa 2 (NADP+), mitocondrial (*IDH2*, *isocitrate dehydrogenase 2 [NADP+]*, *mitochondrial*).

Es probable que una vez que se comprenda la importancia biológica y clínica de estas aberraciones genéticas que se están descubriendo, la clasificación de la AML sea primordialmente molecular, con el objetivo de definir entidades específicas y estratificar a los pacientes para que reciban el tratamiento óptimo correspondiente.

## ■ PRESENTACIÓN CLÍNICA

### Síntomas

Los pacientes con AML casi siempre se presentan con síntomas inespecíficos que inician de forma gradual o abrupta, y que son consecuencia de anemia, leucocitosis, leucopenia o disfunción leucocítica, o bien trombocitopenia. Casi la mitad refiere sintomatología con duración de  $\leq 3$  meses antes de que se establezca el diagnóstico de leucemia.

La mitad de los individuos menciona la fatiga como primer síntoma, pero la mayoría refiere fatiga o debilidad en el momento del diagnóstico. La anorexia y la pérdida de peso son frecuentes. La fiebre con o sin infección identificable constituye el síntoma inicial en cerca del 10% de los pacientes. En 5% se observan signos de hemostasia anormal (hemorragia, equimosis). En ocasiones, el síntoma de presentación lo constituyen dolor óseo, linfadenopatía, tos inespecífica, cefalea o diaforesis.

Muy pocas veces, los individuos se presentan con síntomas secundarios a un sarcoma mielóide, que es una tumoración conformada por blastos mieloides que se desarrolla en sitios anatómicos distintos a la médula ósea. Los sitios afectados son con más frecuencia piel, ganglios linfáticos, tubo digestivo, tejidos blandos y testículos. Esta presentación infrecuente, que muchas veces se caracteriza por aberraciones cromosómicas [p. ej., monosomía 7, trisomía 8, reacomodo del *MLL*, inv(16), trisomía 4, t(8;21)] puede preceder o coincidir con la AML.

### Hallazgos físicos

Fiebre, esplenomegalia, hepatomegalia, linfadenopatía, hipersensibilidad a la palpación del esternón, y datos de infección y hemorragia, se detectan con frecuencia en el momento del diagnóstico. La hemorragia abundante de tubo digestivo y la hemorragia intrapulmonar o intracraniana, se presentan con más frecuencia en la APL. La hemorragia que se relaciona con coagulopatía también puede presentarse en la AML monocítica, así como con grados extremos de leucocitosis o trombocitopenia en otros subtipos morfológicos. En 15% de los individuos se detectan hemorragias retinianas. La infiltración del tejido gingival, la piel, los tejidos blandos o las meninges por blastos leucémicos en el momento del diagnóstico es característica de subtipos monocíticos, y de personas con anomalías cromosómicas del 11q23.

**CUADRO 109-2** Marcadores moleculares pronósticos en la AML

Marcador	Ubicación del marcador	Impacto pronóstico
Mutación del <i>NPM1</i>	5q35	Favorable
Mutación del <i>CEBPA</i>	19q13.1	Favorable
<i>FLT3</i> -ITD	13q12	Adverso
Mutación del <i>WT1</i>	11p13	Adverso
Mutación del <i>KIT</i>	4q11-q12	Adverso
Sobreexpresión <i>BAALC</i>	8q22.3	Adverso
Sobreexpresión <i>ERG</i>	21q22.3	Adverso
Sobreexpresión <i>MN1</i>	22q12.1	Adverso
Sobreexpresión <i>EV11</i>	3q26	Adverso

**Abreviaturas:** AML, leucemia mielóide aguda; ITD, duplicación interna en tándem.



**Hallazgos hematológicos**

Suele haber anemia en el momento del diagnóstico, y puede ser intensa. Su grado varía mucho sin importar los demás hallazgos hematológicos, la esplenomegalia o la duración de los síntomas. La anemia suele ser normocítica normocrómica. La disminución de la eritropoyesis muchas veces se debe a una reducción del número de reticulocitos, y la vida de los eritrocitos disminuye por efecto de su destrucción acelerada. La hemorragia activa también contribuye a la anemia.

La mediana del recuento leucocítico en el momento de la presentación se ubica en torno a 15 000 células/μl. Entre 25 y 40% de los individuos presenta recuentos <5 000 células/μl, y 20% muestra >100 000 células/μl. Menos del 5% de las personas carece de células leucémicas detectables en sangre. La morfología de la célula maligna varía entre los distintos subgrupos. En la AML, el citoplasma contiene con frecuencia gránulos primarios (inespecíficos), en tanto el núcleo muestra cromatina fina con asas y uno o más nucléolos característicos de las células inmaduras. Los gránulos anormales en forma de bastón que se denominan cuerpos de Auer no se identifican en todos los casos, pero cuando existen es casi cierto un linaje mielóide (fig. 109-1). Es posible observar mal funcionamiento de los neutrófilos por la existencia de anomalías de la fagocitosis y la migración, así como alteraciones morfológicas, como la lobulación anormal y granulación deficiente.

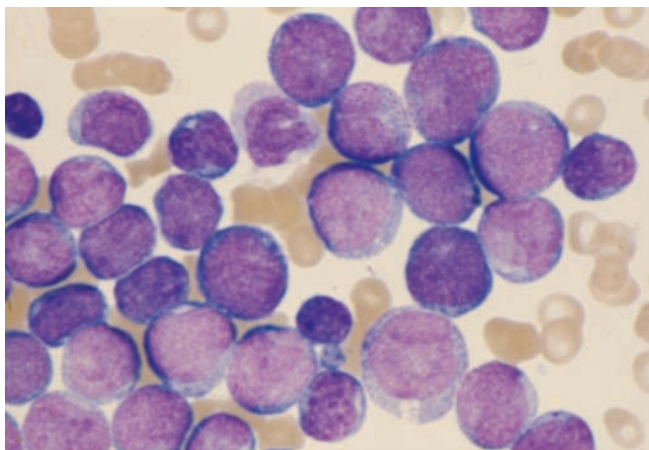
En el momento del diagnóstico se observan recuentos plaquetarios <100 000 plaquetas/μl en alrededor del 75% de los individuos, y cerca del 25% tiene recuentos <25 000 plaquetas/μl. Es posible observar tanto anomalías morfológicas como funcionales en las plaquetas, en especial un mayor tamaño y configuraciones atípicas con granulación anormal, e incapacidad plaquetaria para agregarse o adherirse entre sí con normalidad.

**Valoración previa al tratamiento**

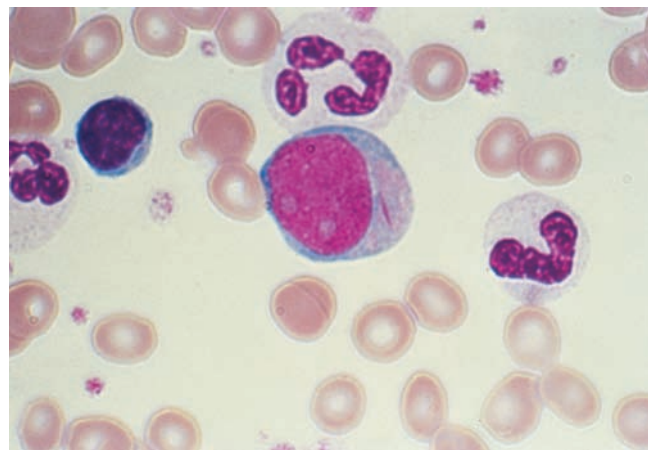
Una vez que se sospecha el diagnóstico de AML, debe llevarse a cabo una valoración rápida e iniciar el tratamiento apropiado (cuadro 109-3). Además de identificar el subtipo específico de leucemia, los estudios iniciales deben valorar la integridad funcional general de los sistemas orgánicos principales, en especial los sistemas cardiovascular, pulmonar, hepático y renal. Los factores que tienen importancia pronóstica, ya sea para lograr una remisión completa (CR, *complete remission*) o para predecir la duración de la CR, también deben determinarse antes de iniciar el tratamiento, lo que incluye la identificación de la citogenética y los marcadores moleculares (por lo menos, mutaciones de *NMP1* y *CEBPA*, y *FLT3-ITD* en la CN-AML). Deben obtenerse células leucémicas de todos los pacientes y criopreservarse para poder utilizarlas después, cuando se disponga de pruebas nuevas y otros tratamientos. En todos los pacientes debe descartarse la infección.

La mayoría de los enfermos cursa con anemia y trombocitopenia en el momento de la presentación. De ser necesaria, la sustitución de los componentes hemáticos apropiados debe iniciarse con prontitud. Puesto que la disfunción cualitativa de las plaquetas o la presencia de alguna infección podría incrementar el riesgo de hemorragia, la evidencia de hemorragia justifica la administración inmediata de una transfusión plaquetaria, incluso si el número de trombocitos sólo presenta reducción moderada.

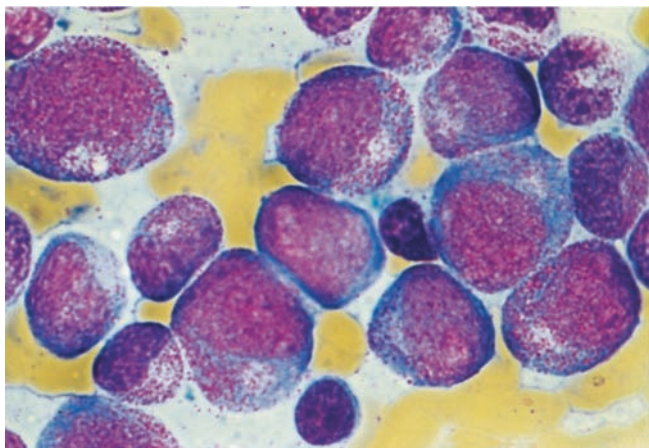
Cerca del 50% de los pacientes muestra un incremento leve o moderado del ácido úrico en suero en el momento de la presentación. Sólo 10% tiene un aumento marcado, pero la precipitación del ácido úrico en las vías urinarias y la nefropatía subsecuente constituyen una complicación grave, pero infrecuente. El inicio de la quimioterapia puede intensificar la hiperuricemia, y suele iniciarse de inmediato la administración de alo-



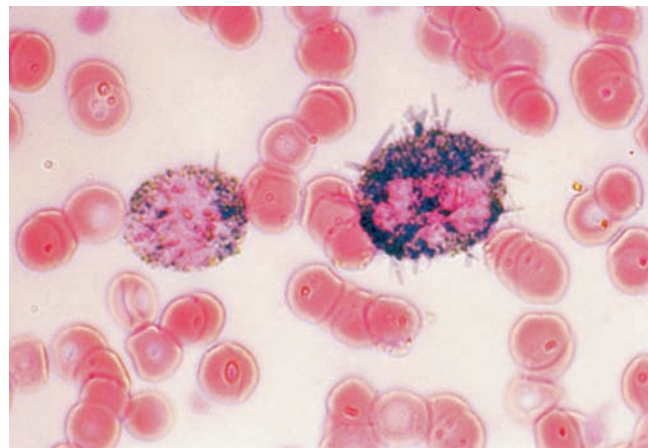
A



B



C



D

**Figura 109-1** Morfología de las células en la AML. **A.** Población uniforme de mieloblastos primitivos con cromatina inmadura, nucléolos en algunas células y gránulos citoplásmicos primarios. **B.** Mieloblasto leucémico que contiene un cuerpo

de Auer. **C.** Células de la leucemia promielocítica con gránulos citoplásmicos primarios prominentes. **D.** Tinción para peroxidasa que muestra el color azul oscuro característico de la enzima dentro de los gránulos en la AML.

**CUADRO 109-3** Valoración diagnóstica inicial y manejo de los pacientes adultos con AML**Antecedentes**

Aumento de la fatiga o disminución de la tolerancia al ejercicio (anemia)  
 Hemorragia excesiva o hemorragia procedente de sitios inusuales (DIC, trombocitopenia)  
 Fiebre o infección recurrente (granulocitopenia)  
 Cefalea, cambios de la visión, anomalías neurológicas no focales (leucemia o hemorragia en SNC)  
 Saciedad temprana (esplenomegalia)  
 Antecedente familiar de AML (síndromes de Fanconi, Bloom o Kostmann o ataxia-telangiectasia)  
 Antecedente de cáncer (exposición a sustancias alquilantes, radiación, inhibidores de la topoisomerasa II)  
 Exposiciones laborales (radiación, benceno, productos del petróleo, pintura, tabaquismo, pesticidas)

**Exploración física**

Estado general (factor pronóstico)  
 Equimosis y hemorragia en capa en sitios de punción IV (DIC, posible leucemia promielocítica aguda)  
 Fiebre y taquicardia (datos de infección)  
 Papiledema, infiltrados retinianos, anomalías de pares craneales (leucemia en SNC)  
 Condición dental deficiente, abscesos dentales  
 Hipertrofia gingival (infiltración leucémica, más frecuente en la leucemia monocítica)  
 Infiltración cutánea o nódulos (infiltración leucémica, más frecuente en la leucemia monocítica)  
 Linfadenopatía, esplenomegalia, hepatomegalia  
 Lumbalgia, debilidad en extremidades inferiores [sarcoma granulocítico en columna vertebral, más probable en pacientes con t(8;21)]

**Estudios de laboratorio y gabinete**

CBC con recuento diferencial manual  
 Química clínica (electrolitos, creatinina, BUN, calcio, fósforo, ácido úrico, enzimas hepáticas, bilirrubina, LDH, amilasa, lipasa)  
 Estudios de coagulación (tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, fibrinógeno, dímero D)  
 Serología viral (CMV, HSV-1, varicela-zoster)  
 Recuento eritrocítico (tipo y distribución)  
 Tipificación del HLA para un HSCT alogénico potencial  
 Aspiración y biopsia de médula ósea (morfología, citogenética, citometría de flujo, estudios moleculares para mutaciones de *NPM1* y *CEBPA*, y *FLT3-ITD*)  
 Crioconservación de células leucémicas viables  
 Ecocardiografía o ecografía cardíaca  
 Radiografías de tórax PA y lateral  
 Colocación de equipo para acceso venoso central

**Intervenciones en pacientes específicos**

Valoración odontológica (en personas con condición dental deficiente)  
 Punción lumbar (en individuos con síntomas de afectación del SNC)  
 MRI de detección de columna vertebral (en pacientes con dorsalgia, debilidad en extremidades inferiores, parestesias)  
 Referencia a trabajo social para provisión de apoyo psicosocial al paciente y su familia

**Asesoría para todos los pacientes**

Aportar al paciente información relativa a su enfermedad, asesoría financiera y contactos para grupos de apoyo

**Abreviaturas:** AML, leucemia mieloides aguda; BUN, nitrógeno ureico sanguíneo; CBC, biometría hemática completa; CMV, citomegalovirus; SNC, sistema nervioso central; DIC, coagulación intravascular diseminada; HLA, antígeno leucocitario humano; HSCT, trasplante de células madre hematopoyéticas; HSV, herpesvirus simple; LDH, deshidrogenasa láctica; PA, posteroanterior.

purinol y la hiperhidratación en el momento del diagnóstico. La rasburicasa (oxidasa úrica recombinante) también es útil para el tratamiento de la nefropatía por ácido úrico, y suele permitir la normalización de la concentración sérica de este ácido pocas horas después de administrar

una sola dosis. La presencia de concentraciones altas de lisozima, un marcador de la diferenciación de los monocitos, puede revelar la etiología en caso de disfunción tubular renal, que puede agravar otros problemas renales que se generan durante las fases iniciales del tratamiento.

## FACTORES PRONÓSTICOS

Muchos factores influyen sobre la probabilidad de alcanzar una remisión completa, la duración de ésta y la posibilidad de que la AML tenga curación. La remisión completa se define después del análisis tanto de la sangre como de la médula ósea. El recuento de neutrófilos en sangre debe ser  $\geq 1\ 000$  células/ $\mu\text{l}$ , y el recuento plaquetario,  $\geq 100\ 000$  plaquetas/ $\mu\text{l}$ . La concentración de hemoglobina no se toma en consideración para definir la remisión completa. No debe haber blastos circulantes. Si bien es posible detectar blastos aislados en la sangre durante la regeneración de la médula ósea, deben desaparecer en los análisis sucesivos. La médula ósea debe contener  $<5\%$  de blastos y no deben identificarse cuerpos de Auer. No debe haber leucemia extramedular.

Para los pacientes en remisión completa morfológica, se están investigando en la actualidad la inmunofenotipificación para la detección de poblaciones minúsculas de blastos, la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, *reverse transcriptase polymerase chain reaction*) para detectar anomalías moleculares relacionadas con la AML, y ya sea la citogenética de la metafase o de la interfase mediante hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) para detectar las aberraciones citogenéticas relacionadas con la AML, todas las cuales tienen el objetivo de determinar si existe enfermedad residual de importancia clínica tras el tratamiento. La detección de enfermedad residual mínima puede convertirse en un elemento de discriminación confiable entre los pacientes con remisión completa que necesitan un tratamiento adicional o distinto. En la APL, la detección del producto de la transcripción del gen de fusión *PML-RARA* mediante RT-PCR en médula ósea o sangre durante la remisión completa permite predecir la recaída, y este ensayo se está utilizando de rutina en la clínica para anticipar la recurrencia e iniciar de manera oportuna el tratamiento de rescate. En otros tipos de AML, se necesitan más investigaciones para conocer la importancia clínica que tiene la enfermedad residual mínima.

La edad en el momento del diagnóstico se encuentra entre los factores de riesgo más importantes. La edad avanzada se vincula con un pronóstico más sombrío, en parte debido a su influencia sobre la posibilidad de que el paciente sobreviva al tratamiento de inducción. La edad también influye sobre la evolución, puesto que la AML en ancianos difiere en el sentido biológico. Las células leucémicas en pacientes ancianos expresan con más frecuencia la bomba de expulsión de resistencia a fármacos múltiples 1 (*multidrug resistance 1*, MDR1), que confiere resistencia a fármacos derivados de productos naturales, como las antraciclinas (véase más adelante). Con cada decenio adicional de edad, aumenta el número de individuos que muestra enfermedad más resistente. Las afectaciones crónicas e intercurrentes alteran la tolerancia al tratamiento riguroso; los problemas médicos agudos en el momento del diagnóstico reducen la posibilidad de supervivencia. Su estado general, de manera independiente a la edad, también influye sobre la posibilidad de sobrevivir al tratamiento de inducción, y por ende, de responder al tratamiento.

Otra característica clínica previa al tratamiento que se relaciona con una tasa más baja de remisión completa y un periodo de supervivencia más corto, corresponde a un intervalo sintomático prolongado con citopenias que precede al diagnóstico, o el antecedente de algún trastorno hematológico. La tasa de remisión completa es más baja en personas que cursaron antes del diagnóstico de AML con anemia, leucopenia, trombocitopenia o todas ellas durante más de tres meses, en comparación con individuos que carecen de ese antecedente. La respuesta a la quimioterapia disminuye cuando la duración de los trastornos previos es mayor. Es difícil obtener buenos resultados en el tratamiento de la AML cuando ésta se desarrolla después de la administración de fármacos citotóxicos para el manejo de otras neoplasias.

En algunas series, el recuento leucocítico alto en el momento de la presentación constituye un factor pronóstico independiente para alcanzar la remisión completa. Entre los pacientes con hiperleucocitosis ( $>100\ 000$  células/ $\mu\text{l}$ ), la hemorragia temprana en el sistema nervioso central (SNC) y la leucostasis pulmonar contribuyen a un desenlace sombrío con el tratamiento inicial.

Los hallazgos cromosómicos en el momento del diagnóstico constituyen en la actualidad el factor pronóstico independiente más importante. Los pacientes con  $t(15;17)$  tienen un pronóstico muy bueno (curación en cerca del 85%), aquéllos con  $t(8;21)$  e  $inv(16)$  tienen un pronóstico bueno (curación en cerca del 55%), pero los individuos sin anomalía

genética tienen posibilidad de evolución favorable moderada (curación en casi el 40%). Las personas con cariotipo complejo,  $t(6;9)$ ,  $inv(3)$  o deleciones del cromosoma 7 tienen un pronóstico muy malo.

En individuos que carecen de anomalías citogenéticas pronósticas, como aquéllos con CN-AML, para predecir el resultado se utiliza la identificación de anomalías genéticas moleculares. Se demostró que las mutaciones del *NPM1* sin presencia concomitante de *FLT3-ITD*, y las mutaciones del *CEBPA*, en especial si coinciden en dos alelos, predicen una evolución favorable, en tanto la presencia de mutación *FLT3-ITD* anuncia una evolución mala. Dada la importancia pronóstica de las mutaciones de los genes *NPM1* y *CEBPA*, y la *FLT3-ITD*, se incorporó la valoración molecular de estos genes en el momento del diagnóstico en las guías para el manejo de la AML de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) y la *European Leukemia Net* (ELN). Es probable que en el futuro se utilicen otras aberraciones moleculares (cuadro 109-2) para establecer el pronóstico.

Además de las variables previas al tratamiento, como la edad, el recuento leucocítico, y las aberraciones de la citogenética o de la genética molecular, varios factores terapéuticos guardan relación con el pronóstico en la AML, entre los que se encuentra y tiene la mayor importancia, el logro de la remisión completa. Además, en los pacientes que alcanzan la remisión completa tras un ciclo de inducción, ésta tiene duración mayor que en quienes necesitan ciclos múltiples.

## TRATAMIENTO Leucemia mieloide aguda

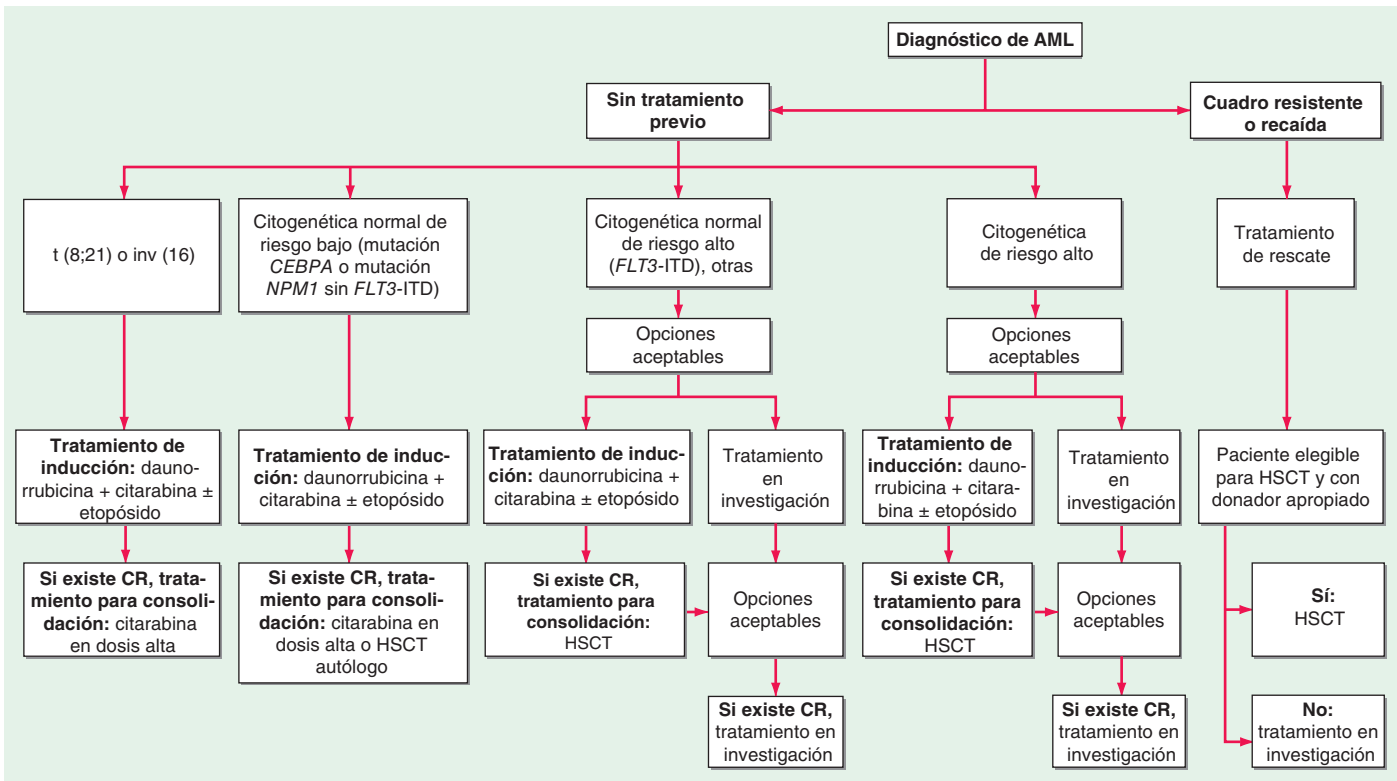
El tratamiento del paciente con diagnóstico reciente de AML suele dividirse en dos fases, la de inducción y la posterior a la remisión (fig. 109-2). La meta inicial es inducir la remisión completa con rapidez. Una vez que se logra, debe administrarse tratamiento adicional para prolongar la supervivencia y lograr la curación. El tratamiento inicial para inducción y el posterior a la remisión con frecuencia se eligen de acuerdo con la edad del paciente. La potenciación del tratamiento con antineoplásicos tradicionales como la citarabina y las antraciclinas en pacientes más jóvenes ( $<60$  años) parece incrementar la tasa de curación de la AML. En pacientes de más edad el beneficio del tratamiento intensivo es motivo de controversia; se están buscando nuevas opciones.

**QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN** Los regímenes para inducción de la remisión completa que se usan con más frecuencia (para individuos que no cursan con APL) consisten en una quimioterapia combinada de citarabina y una antraciclina. La citarabina es un antimetabolito específico contra la fase S del ciclo celular, que se fosforila dentro de la célula para alcanzar su forma activa de trifosfato, que interfiere en la síntesis del DNA. Las antraciclinas se intercalan en el DNA. Se piensa que su mecanismo de acción principal es la inhibición de la topoisomerasa II, que induce roturas del DNA. La citarabina suele administrarse mediante infusión intravenosa continua durante siete días. El tratamiento con antraciclinas por lo general consiste en la administración intravenosa de daunorrubicina los días 1, 2 y 3 (el régimen 7 y 3). El tratamiento con idarrubicina durante tres días junto con citarabina mediante infusión continua de siete días es por lo menos tan eficaz como el de daunorrubicina en pacientes más jóvenes. La adición de etopósido puede aumentar la duración de la remisión completa. Cuando se usa en un régimen combinado 7 y 3 con citarabina, una dosis más alta de la antraciclina (p. ej., daunorrubicina,  $90\ \text{mg}/\text{m}^2$ ) mejora la evolución en comparación con una dosis menor (p. ej., daunorrubicina,  $45\ \text{mg}/\text{m}^2$ ).

Después de la quimioterapia de inducción y si se confirma la persistencia de la leucemia, el paciente suele volver a recibir tratamiento con citarabina y una antraciclina en dosis similares a las que se administraron al inicio, pero durante cinco y dos días, respectivamente. Sin embargo, la recomendación de los autores es que se considere el cambio de tratamiento en estos casos.

Con el régimen 7 y 3 de citarabina con daunorrubicina que se detalla antes, entre 65 y 75% de los pacientes adultos con AML *de novo* menores de 60 años logra la remisión completa. Dos terceras partes logran la remisión completa después de un solo ciclo de tratamiento, y una tercera parte necesita dos ciclos. Cerca de 50% de





**Figura 109-2** Diagrama de flujo de la terapia de la leucemia mieloide aguda de diagnóstico reciente. Para todas las formas de AML, excepto la leucemia promielocítica aguda (APL), la terapia estándar incluye una infusión continua de citarabina (100 a 200 mg/m<sup>2</sup>/día) durante siete días, y un ciclo de tres días de daunorrubicina (60 a 90 mg/m<sup>2</sup>/día), con o sin tres días de etopósido (sólo con 60 mg/m<sup>2</sup>/día de daunorrubicina), o terapias nuevas que varían según el riesgo esperado de recaída (es decir, terapia con base en la estratificación del riesgo). Puede usarse idarrubicina (12 a 13 mg/m<sup>2</sup>/día) en lugar de la daunorrubicina (no se muestra). Los pacientes que alcanzan una remisión completa se someten a tratamiento de

consolidación, lo que incluye ciclos sucesivos de citarabina en dosis alta, alotrasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) autólogo o alogénico, o tratamientos nuevos, según el riesgo esperado de recaída (es decir, tratamiento con base en la estratificación del riesgo). Los pacientes con APL (vea el manejo en el texto) suelen recibir tretinoína junto con quimioterapia con base en antraciclinas para la inducción de la remisión, y luego trióxido de arsénico, seguido por quimioterapia con base en antraciclinas para la consolidación y quizá mantenimiento con tretinoína. La función de la citarabina para la inducción y la consolidación en la APL es motivo de controversia.

quienes no logran la remisión completa cursa con leucemia resistente a fármacos, y 50% no la alcanza por efecto de complicaciones letales como aplasia de médula ósea o recuperación inapropiada de las células madre normales. Se observa una tasa más alta de mortalidad relacionada con el tratamiento de inducción y frecuencia más alta de enfermedad resistente al avanzar la edad y en individuos con trastornos hematológicos previos (MDS o síndromes mieloproliferativos), o que recibieron quimioterapia por otra neoplasia.

Las personas que no logran la remisión completa después de dos ciclos de inducción deben recibir un alotrasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT, *hematopoietic stem cell transplant*), si se cuenta con un donador apropiado. Es motivo de controversia si en un individuo con enfermedad resistente tras dos ciclos de inducción deba intentarse una citorreducción para limitar la carga de enfermedad por medio de un tratamiento de rescate antes de que pueda someterse a un HSCT.

Los regímenes que se basan en dosis altas de citarabina tienen tasas de remisión completa altas tras un solo ciclo de tratamiento. Cuando se administra en dosis altas, una cantidad mayor de citarabina puede ingresar a las células, saturar las enzimas que inactivan al fármaco e incrementar la concentración intracelular de trifosfato de 1-β-D-arabinofuranilcitosina, el metabolito activo que se incorpora al DNA. Por eso, es posible que las dosis más altas de citarabina incrementen la inhibición de la síntesis del DNA y con ello superen la resistencia a la citarabina en dosis estándar. En los estudios con asignación al azar, la citarabina en dosis alta aunada a una antraciclina permitió obtener tasas de remisión completa similares a las que se logran con regímenes 7 y 3 estandarizados. Sin embargo, la duración de dicha remisión fue mayor tras el uso de una dosis alta de citarabina que después de utilizar una dosis estándar.

La toxicidad hematológica de los regímenes de inducción que se basan en dosis alta de citarabina ha sido de manera característica más intensa que la que se vincula con los regímenes 7 y 3. La toxicidad por dosis alta de citarabina incluye mielosupresión, toxicidad pulmonar, y toxicidad cerebelosa importante y en ocasiones irreversible. Todos los pacientes que reciben citarabina en dosis alta deben vigilarse en forma rigurosa para descartar la toxicidad cerebelosa. Es necesario llevar a cabo una exploración cerebelosa completa antes de la administración de cada dosis, y no deben administrarse más dosis altas de citarabina si hay evidencia de toxicidad cerebelosa. Esta toxicidad es más frecuente en personas con disfunción renal y en mayores de 60 años. El aumento de la toxicidad que se observa con el uso de citarabina en dosis alta restringe la administración de este tratamiento en pacientes ancianos con AML.

Debido al impacto negativo de la edad sobre la evolución cuando se administra una quimioterapia convencional, los estudios clínicos en este grupo de pacientes se centran en el uso de fármacos nuevos o estrategias alternativas, tales como el alotrasplante de células madre hematopoyéticas de intensidad reducida. Entre otras, un fármaco promisorio es la decitabina, un análogo nucleósido que inhibe la DNA metiltransferasa, revierte la metilación aberrante del DNA e induce subsecuentemente la transcripción de genes supresores tumorales por lo demás silentes en las células de la AML. Es interesante que este efecto de inhibición de la DNA metiltransferasa se induzca con una dosis mucho menor que aquella con la que este fármaco se utilizaba antes para inducir un efecto citotóxico en la AML. La decitabina en dosis baja permite obtener respuestas completas en pacientes mayores con AML, incluyendo aquéllos con cariotipos desfavorables. Otros fármacos con perfiles de toxicidad favorables, como clofarabina, tienen actividad en pacientes mayores con AML.

**TRATAMIENTO DE APOYO** Las medidas que se dirigen a dar apoyo a los pacientes durante las varias semanas de granulocitopenia y trombocitopenia resultan determinantes para los buenos resultados de la AML. Los pacientes con AML deben atenderse en centros expertos en la aplicación de medidas de apoyo.

Es necesario insertar catéteres con lúmenes múltiples en la aurícula derecha en cuanto los individuos con diagnóstico reciente de AML se estabilizan. Deben utilizarse a partir de ese momento para la administración de fármacos intravenosos y transfusiones, así como para la toma de muestras hemáticas.

El respaldo rápido y adecuado del banco de sangre es crucial en el tratamiento de la AML. Deben administrarse transfusiones plaquetarias según se necesiten, para mantener un recuento  $\geq 10\,000$  plaquetas/ $\mu\text{l}$ . El recuento plaquetario debe mantenerse alto en pacientes febriles y durante los cuadros de hemorragia activa o DIC. Los pacientes con pocos incrementos del recuento plaquetario tras la transfusión pueden beneficiarse con la administración de plaquetas de donadores con compatibilidad al antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*). Las transfusiones de eritrocitos deben utilizarse para mantener una concentración de hemoglobina  $>80$  g/L (8 g/100 ml) en ausencia de hemorragia activa, DIC o insuficiencia cardíaca congestiva, que necesiten concentraciones más altas de hemoglobina. Los hemoderivados con depleción leucocítica mediante filtración deben utilizarse para evitar o retrasar la aloinmunización, así como las reacciones febriles. Los hemoderivados también deben radiarse para prevenir la enfermedad de injerto contra hospedador (GVHD, *graft-versus-host disease*) relacionada. Los hemoderivados negativos a citomegalovirus (CMV) deben utilizarse para pacientes seronegativos a este virus, que son candidatos potenciales a un alotrasplante de células madre hematopoyéticas. Los hemoderivados con depleción leucocítica también son eficaces para estos pacientes, si no se dispone de productos negativos a CMV.

Las complicaciones infecciosas siguen siendo la causa principal de morbilidad y muerte durante la quimioterapia de inducción y posterior a la remisión en la AML. Es probable que la profilaxis antibacteriana (p. ej., quinolonas) y la antimicótica (p. ej., fluconazol, posaconazol) sea conveniente en ausencia de fiebre. En los pacientes con seropositividad a los herpesvirus simple o de la varicela-zoster, debe iniciarse profilaxis antiviral.

En la mayoría de los pacientes con AML surge fiebre, pero las infecciones sólo se confirman en la mitad de los individuos febriles. El inicio temprano de fármacos antibacterianos de amplio espectro y antimicóticos en forma empírica ha reducido en forma significativa el número de pacientes que muere por complicaciones infecciosas (cap. 86). Debe instituirse un régimen antibiótico apropiado contra microorganismos gramnegativos en el momento de la detección de la fiebre en individuos con granulocitopenia tras realizar valoración clínica, que debe incluir exploración física detallada con inspección del sitio de inserción del catéter permanente y también una exploración perirrectal, a la vez que la obtención de cultivos y radiografías con el objetivo de identificar el origen de la fiebre. Los regímenes antibióticos específicos deben basarse en los datos sobre sensibilidad a antibióticos de la institución en la que el paciente recibe tratamiento. Algunos regímenes aceptables para el tratamiento antibiótico empírico incluyen la monoterapia con imipenem/cilastatina, meropenem, piperacilina/tazobactam o alguna cefalosporina con espectro extendido contra *seudomonas* (cefepima o ceftazidima), o bien un aminoglucósido combinado con una penicilina con actividad contra *seudomonas* (p. ej., piperacilina), un aminoglucósido combinado con una cefalosporina de espectro extendido con actividad contra *seudomonas*, o ciprofloxacina combinada con una penicilina con actividad contra *seudomonas*. Los aminoglucósidos deben evitarse de ser posible en personas con insuficiencia renal. El régimen empírico con vancomicina debe iniciarse en pacientes neutropénicos con infecciones relacionadas con el catéter, hemocultivos positivos para bacterias grampositivas antes de su identificación definitiva y las pruebas de sensibilidad, hipotensión o choque, y aumento del riesgo de bacteriemia por estreptococos del grupo *viridans*.

La caspofungina (o una equinocandina similar) o la anfotericina B liposómica debe valorarse como tratamiento antimicótico si la fiebre

persiste entre cuatro y siete días tras el inicio del tratamiento antibiótico empírico en un paciente que recibió profilaxis con cetoconazol. El voriconazol también ha demostrado una eficacia similar y es menos tóxico que la anfotericina B. Los antibióticos antibacterianos y antimicóticos deben continuarse hasta que los enfermos superan la neutropenia, aunque no se identifique una fuente específica de la fiebre.

Los factores de crecimiento hematopoyéticos recombinantes se han incorporado a los estudios clínicos sobre AML. Éstos se diseñaron para reducir la tasa de infección tras la quimioterapia. Tanto el G-CSF como el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) reducen la mediana de tiempo para la recuperación de los neutrófilos. Sin embargo, esta tasa acelerada de recuperación de neutrófilos no siempre se traduce en disminuciones significativas de las tasas de infección o acortamiento de las hospitalizaciones. En la mayor parte de los estudios con asignación al azar, ni el G-CSF ni el GM-CSF consiguieron mejorar la tasa de remisión completa, la supervivencia libre de enfermedad o la supervivencia general. Aunque los receptores tanto para G-CSF como para GM-CSF existen en todos los blastos de la AML, la eficacia terapéutica no se potencia o inhibe con estos fármacos. El uso de factores de crecimiento como tratamiento de apoyo en pacientes con AML es motivo de controversia. Los autores recomiendan su uso en pacientes ancianos con evolución complicada, individuos que están recibiendo regímenes intensivos posteriores a la remisión, personas con infecciones no controladas y sujetos que participan en estudios clínicos.

**TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA** La tretinoína es un fármaco oral que induce la diferenciación de las células leucémicas que portan la  $t(15;17)$ . La APL responde a la citarabina y a la daunorubicina, pero cerca del 10% de los pacientes que recibe estos fármacos muere por DIC inducida por la liberación de los componentes de los gránulos de las células tumorales que se destruyen. La tretinoína no induce DIC, pero genera otra complicación que se conoce como síndrome de diferenciación de la APL. Surge en el transcurso de las primeras tres semanas del tratamiento y se caracteriza por fiebre, retención hídrica, disnea, dolor torácico, infiltrados pulmonares, derrames pleurales y pericárdicos e hipoxemia. El síndrome guarda relación con la adhesión de las células neoplásicas diferenciadas al endotelio de la vasculatura pulmonar. Glucocorticoides, quimioterapia, medidas de apoyo o todos ellos, pueden resultar eficaces para el manejo del síndrome de diferenciación de la APL. La suspensión temporal de la tretinoína es necesaria en caso de síndrome de diferenciación de la APL grave (es decir, individuos que desarrollan insuficiencia renal o necesitan ingresar a la unidad de cuidados intensivos como consecuencia de la dificultad respiratoria). La tasa de mortalidad de este síndrome se acerca al 10 por ciento.

La tretinoína (45 mg/m<sup>2</sup>/día por vía oral hasta que se confirma la remisión) aunada a una quimioterapia con antraciclinas concurrente parece encontrarse entre los tratamientos más eficaces para la APL, y genera tasas de remisión completa de 90 a 95%. La adición de citarabina al parecer disminuye el riesgo de recaída, aunque no se ha demostrado que incremente la tasa de remisión completa. Una vez que se alcanza la remisión completa, los pacientes deben recibir por lo menos dos ciclos de quimioterapia con base en antraciclinas.

Dado el progreso logrado en la APL y que permite alcanzar tasas de curación altas, las metas son identificar a los individuos con riesgo muy bajo de recaída, entre quienes se están haciendo esfuerzos para limitar el tratamiento que se administra, y también identificar aquéllos con el riesgo más alto de recaída para desarrollar estrategias nuevas que incrementen la curación.

El trióxido de arsénico tiene actividad antileucémica significativa y se está explorando como parte del tratamiento inicial en estudios clínicos sobre APL. En un estudio con asignación al azar, el trióxido de arsénico mejoró la evolución al administrarse una vez lograda la remisión completa y antes de aplicar la quimioterapia de consolidación con base en antraciclinas. Además, se están realizando estudios en que se combinan trióxido de arsénico y tretinoína en ausencia de quimioterapia, y sus resultados preliminares son promisorios en individuos “no aptos” para recibir quimioterapia. Por otra parte, las

combinaciones de trióxido de arsénico, tretinoína, quimioterapia o todas ellas, con o sin gentuzumab ozogamicina, un anticuerpo monoclonal CD33 vinculado con el citotóxico caliqueamicina, generaron respuestas favorables en pacientes con APL de riesgo alto (es decir, los que presentan un recuento leucocítico  $\geq 10\,000$  células/ $\mu\text{l}$ ) en el momento del diagnóstico. Las personas que reciben trióxido de arsénico se encuentran en riesgo de síndrome de diferenciación de la APL, en especial cuando se administra durante el tratamiento de inducción o rescate tras la recaída de la enfermedad. Además, el trióxido de arsénico puede prolongar el intervalo QT, lo que aumenta el riesgo de arritmias.

La valoración de la enfermedad residual mediante la amplificación con RT-PCR del producto del gen quimérico *PML-RARA* t(15;17) tras el último ciclo de quimioterapia constituye un paso importante para el manejo de los pacientes con APL. La desaparición de la señal se relaciona con supervivencia a largo plazo sin enfermedad; su persistencia en dos pruebas consecutivas realizadas con dos semanas de diferencia de manera invariable predice la recaída. La vigilancia secuencial con una RT-PCR de t(15;17) se considera en la actualidad un estándar de atención tras la remisión de la APL.

Los pacientes que se mantienen en remisión molecular pueden beneficiarse con un tratamiento de mantenimiento con tretinoína. Los individuos con recaída molecular, citogenética o clínica deben recibir tratamiento de rescate con trióxido de arsénico; éste induce respuestas significativas hasta en 85% de los individuos, y puede ir seguido del HSCT.

**TRATAMIENTO POSTERIOR A LA REMISIÓN.** La inducción de una primera remisión completa duradera resulta determinante para la supervivencia a largo plazo sin enfermedad en la AML. Sin embargo, casi todos los pacientes experimentan una recaída si no reciben tratamiento adicional. Una vez que se presenta la recaída, en general la AML sólo se cura con HSCT.

El tratamiento posterior a la remisión está diseñado para erradicar las células leucémicas residuales, con el objetivo de prevenir la recaída y prolongar la supervivencia. El tratamiento posterior a la remisión en la AML suele variar con la edad (personas menores de 55 a 65 años, y mayores de 55 a 65 años). Para los pacientes más jóvenes, la mayor parte de los estudios incluye la quimioterapia intensiva y el alotrasplante o autotrasplante de células madre hematopoyéticas. La citarabina en dosis alta es más eficaz que la citarabina en dosis estándar. Por ejemplo, el *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) comparó la duración de la remisión completa en pacientes que se asignaron al azar tras la remisión a recibir cuatro ciclos de citarabina en dosis alta (3 g/m<sup>2</sup> cada 12 h los días 1, 3 y 5), intermedia (400 mg/m<sup>2</sup> durante cinco días mediante infusión continua) o estándar (100 mg/m<sup>2</sup>/día durante cinco días mediante infusión continua). Se demostró un efecto dosis-respuesta a la citarabina en individuos con AML  $\leq 60$  años de edad. La citarabina en dosis alta prolongó en grado significativo la remisión completa e incrementó la fracción que logró la curación entre individuos con citogenética favorable [t(8;21) e inv(16)] y normal, pero no tuvo efecto significativo en personas con otros cariotipos anormales. En los individuos mayores se encuentra en exploración el tratamiento intensivo atenuado, que incluye ya sea quimioterapia o alotrasplante de células madre hematopoyéticas de intensidad reducida. El tratamiento posterior a la remisión es un ámbito en que es posible la introducción de fármacos nuevos (cuadro 109-4).

El alotrasplante de células madre hematopoyéticas se utiliza en pacientes  $<70$  a 75 años de edad que cuentan con un donador con HLA compatible y presentan citogenética de riesgo alto. En pacientes con CN-AML y características moleculares de riesgo alto tales como *FLT3*-ITD, el alotrasplante alcanza su aplicación más adecuada en el contexto de los estudios clínicos, puesto que el efecto del tratamiento energético sobre la evolución se desconoce. La recaída tras un alotrasplante sólo ocurre en una pequeña proporción de pacientes, pero la toxicidad relacionada con este tratamiento es bastante intensa; entre sus complicaciones se encuentran la enfermedad venooclusiva, la GVHD y las infecciones. El autotrasplante de células madre hematopoyéticas puede suministrarse a pacientes jóvenes

#### CUADRO 109-4 Fármacos nuevos específicos que se encuentran en estudio para el tratamiento de adultos con AML

Tipo de fármacos	Ejemplos de fármacos
Inhibidores de la tirosina cinasa	PKC412, MLN518, SU11248, CHIR-258, imatinib (STI571); dasatinib, AMN107
Agentes desmetiladores	Decitabina, 5-azacitidina
Inhibidores de la desacetilasa de histonas	Ácido hidroxámico suberoilánilídico (SAHA), MS275, LBH589, ácido valproico
Metales pesados	Trióxido de arsénico
Inhibidores de la farnesiltransferasa	R115777, SCH66336
Antagonistas de HSP-90	17-ailaminogeldanamicina (17-AAG), DMAG o sus derivados
Inhibidores del ciclo celular	Flavopiridol, CYC202 (R-roscovitina), SNS-032
Análogos nucleósidos	Clofarabina, troxacitabina
Anticuerpos humanizados	Anti-CD33 (SGN33), anti-KIR
Anticuerpos conjugados a toxinas	Gemtuzumab ozogamicina
Inhibidores del proteasoma	Bortezomib
Inhibidores aurora	AZD1152, MLN-8237, AT9283
Inmunomoduladores	Lenalidomida, IL-2, diclorhidrato de histamina

**Abreviaturas:** AML, leucemia mieloide aguda; IL-2, interleucina 2.

y ancianos, y recurre a los mismos regímenes para la preparación. Los individuos reciben de manera subsecuente sus propias células madre, obtenidas durante la remisión. La toxicidad es relativamente baja en caso de autotrasplante (tasa de mortalidad de 5%), pero la tasa de recaída es mayor que cuando se recurre a un alotrasplante, por efecto de la ausencia del efecto injerto contra leucemia (GVL, *graft-versus-leukemia*) que se observa en el alotrasplante y por la contaminación potencial de las células madre autólogas con células tumorales residuales. La eliminación del tumor a partir de células madre autólogas no reduce la tasa de recaída en el autotrasplante.

Los estudios con asignación al azar en que se comparan la quimioterapia intensiva y los alotrasplantes o autotrasplantes de células madre hematopoyéticas revelan un aumento de la duración de la remisión con el alotrasplante en comparación con el autotrasplante o la quimioterapia aislada. Sin embargo, la supervivencia general no suele diferir; el mejoramiento del control de la enfermedad con el alotrasplante de células madre hematopoyéticas se anula ante el incremento de la toxicidad letal. Si bien antes las células madre se cosechaban a partir de la médula ósea, en casi todos los casos actuales se les obtiene a partir de la sangre tras la administración de regímenes para movilización. Los factores pronósticos pueden ayudar a seleccionar a los pacientes en una primera remisión completa en quienes el trasplante puede resultar más eficaz.

La estrategia de los autores incluye la realización de un alotrasplante de células madre hematopoyéticas de ser posible en la primera remisión completa en los pacientes con cariotipos de riesgo alto (fig. 109-2). Los pacientes con CN-AML que presentan otros factores de riesgo (p. ej., antecedente de trastorno hematológico o incapacidad para alcanzar la remisión con un solo ciclo de inducción) y los individuos que carecen de un genotipo favorable (p. ej., personas que no presentan mutaciones *CEPBA* o mutaciones *NPM1* sin *FLT3*-ITD) también son candidatos potenciales. Si no existe un donador con HLA compatible, se valoran estrategias terapéuticas en investigación. Puesto que es posible utilizar como blanco a la *FLT3*-ITD con los inhibidores de diseño reciente, las personas con esta anomalía molecular deben ser valoradas para participar en estudios clínicos con estos fármacos, siempre que sea posible. Se están explorando estrategias nuevas para trasplante, que incluyen el HSCT de intensidad reducida, para lograr la consolidación en pacientes con AML de riesgo alto (cap. 114). Los individuos con t(8;21) e inv(16) se manejan con dosis repetidas de citarabina en dosis alta, que ofre-



ce la curación frecuente sin la morbilidad del trasplante. Entre los individuos con AML que presentan t(8;21) e inv(16), quienes presentan mutaciones del *KIT*, que tienen un pronóstico peor, pueden ser valorados para ingresar a estudios nuevos de investigación.

El autotrasplante suele realizarse en pacientes con AML sólo en el contexto de un estudio clínico o cuando el riesgo de la quimioterapia intensiva de repetición es mayor que el que implica recibir un autotrasplante (como en los individuos con aloinmunización grave contra plaquetas).

**RECAÍDA** Una vez que se presenta una recaída, los pacientes rara vez se curan con la administración de quimioterapia adicional en dosis estándar. Los pacientes que son elegibles para recibir un alotrasplante de células madre hematopoyéticas deben someterse al mismo de manera expedita en cuanto se presente el primer signo de recaída. La supervivencia a largo plazo sin enfermedad es casi la misma (30 a 50%) con un alotrasplante en primera recaída o en una segunda remisión. El autotrasplante rescata a cerca del 20% de los individuos con recaída de AML que presenta enfermedad quimiosensible. Los factores más importantes para predecir la respuesta durante la recaída son la duración de la remisión completa previa, el hecho de que la remisión completa se alcanzara con uno o dos ciclos de quimioterapia y el tipo de tratamiento posterior a la remisión.

Debido al desenlace sombrío de los individuos con una primera recaída temprana (<12 meses), se justifica (en personas sin donadores con HLA compatible) explorar estrategias innovadoras, tales como la administración de fármacos nuevos o inmunoterapias (cuadro 109-4). Los pacientes con una primera CR más larga (>12 meses) suelen recaer con enfermedad sensible a fármacos, y tienen una oportunidad mayor de lograr la remisión completa. Sin embargo, la curación es infrecuente y debe valorarse el tratamiento con estrategias nuevas si no es posible un alotrasplante. Se necesitan fármacos nuevos con actividad clínica en la AML, y se están analizando muchos en estudios clínicos (cuadro 109-4).

En los ancianos (>60 años), para quienes no se dispone de estudios clínicos, el gemtuzumab ozogamicina ofrece otra alternativa. La tasa de remisión completa con este fármaco se aproxima al 30%. Sin embargo, su eficacia en la recaída temprana (<6 meses) o en pacientes con AML resistente es limitada, quizá debido a que la caliqueamicina es un sustrato potente de la MDRI. Es posible observar toxicidad con el gemtuzumab ozogamicina, que incluye mielosupresión, toxicidad durante la infusión y enfermedad venooclusiva. La premedicación con glucocorticoides puede reducir muchas de las reacciones relacionadas con la infusión. Algunos estudios están analizando este tratamiento en combinación con la quimioterapia, tanto para pacientes jóvenes como ancianos con AML sin tratamiento previo. Este fármaco se retiró del mercado estadounidense bajo solicitud de la *Food and Drug Administration* debido a la existencia de inquietudes en cuanto a la seguridad y el beneficio clínico del producto, que se basaron en estudios clínicos subsecuentes a los que llevaron a su autorización acelerada.

## LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

### INCIDENCIA

La incidencia de la leucemia mieloide crónica (CML, *chronic myeloid leukemia*) es de 1.5 por 100 000 personas por año, y la incidencia ajustada según la edad es mayor en varones que en mujeres (1.9 contra 1.1). La incidencia de la CML aumenta con lentitud al avanzar la edad hasta que se alcanzan los 45 años, periodo en que comienza a aumentar con rapidez. La incidencia de la CML en mujeres disminuyó discretamente (1.8%) entre 1994 y 2006 en comparación con la detectada entre 1975 y 1994.

### DEFINICIÓN

El diagnóstico de la CML se establece cuando se identifica una expansión clónica de una célula madre hematopoyética que cuenta con una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22. Esta translocación genera una fusión cabeza-cola en la zona de conglomerados del sitio de rotura (*BCR*, *breakpoint cluster region*) que se ubica en el locus 22q11, con el gen *ABL1* (que recibe su nombre por el virus de la leucemia murina de Abel-

son) que se ubica en el locus 9q34. Si no recibe tratamiento, la enfermedad se caracteriza por una transición inevitable de una fase crónica a una acelerada, a la que sigue una crisis blástica en una mediana de cuatro años.

### ETIOLOGÍA

No se ha identificado una relación clara con la exposición a fármacos citotóxicos, y no existe evidencia que sugiera alguna etiología viral. En la era previa al uso de imatinib, el consumo de tabaco aceleraba la progresión hacia la crisis blástica y por ende afectaba en forma negativa la supervivencia en la CML. Los supervivientes de bombardeos atómicos presentaban aumento de la incidencia; necesitaban 6.3 años para el desarrollo de una masa de células de CML de 10 000 células/ $\mu$ l. No se observó incremento de la incidencia de CML en los supervivientes del accidente de Chernobil, lo que sugiere que sólo las dosis altas de radiación tienen capacidad para inducir leucemia mieloide aguda.

### FISIOPATOLOGÍA

El producto del gen de fusión que se genera a partir de la t(9;22) desempeña una función central en el desarrollo de la CML. Este gen quimérico se transcribe para constituir un mRNA híbrido *BCR-ABL1*, en el cual el exón 1 del *ABL1* se sustituye por un número variable de exones 5' del *BCR*. Se producen proteínas de fusión Bcr-Abl, p210<sup>*BCR-ABL1*</sup>, que contienen dominios terminales NH<sub>2</sub> de la Bcr y dominios terminales COOH de la Abl. Un sitio de fractura infrecuente, que se ubica en la región 3' del gen *BCR*, genera una proteína de fusión de 230 kDa, p230<sup>*BCR-ABL1*</sup>. Las proteínas de fusión Bcr-Abl pueden transformar a las células progenitoras hematopoyéticas *in vitro*. Por otra parte, la reconstitución de ratones sometidos a radiación en dosis letal con células de la médula ósea infectadas con un retrovirus portador del gen que codifica las p210<sup>*BCR-ABL1*</sup> desencadena el desarrollo de un síndrome mieloproliferativo que se asemeja a la CML en 50% de los animales. Los oligómeros de contrasentido específicos para la región de unión del *BCR-ABL1* inhiben el crecimiento de células leucémicas positivas a t(9;22), sin afectar la formación de colonias normales.

Los mecanismos por los cuales la p210<sup>*BCR-ABL1*</sup> facilita la transición desde un estado benigno hasta uno con características malignas completas aún no se aclaran. En ocasiones es posible detectar RNA mensajero del *BCR-ABL1* en individuos normales. Sin embargo, la unión de las secuencias del *BCR* al *ABL1* trae consigo tres cambios funcionales determinantes: 1) la proteína Abl desarrolla activación constitutiva como tirosina cinasa (TK) y activa a las cinasas distales que impiden la apoptosis, 2) la actividad de unión a proteínas del DNA de la Abl se atenúa, y 3) la unión de la Abl a los microfilamentos de actina del citoesqueleto se incrementa.

### Progresión de la enfermedad

Los episodios que se vinculan con la transición hacia la fase aguda, un fenómeno frecuente en la era previa al uso del imatinib, se estudiaron en forma extensa. La inestabilidad cromosómica de la clona maligna que permitía, por ejemplo, la adquisición de una t(9;22) adicional, trisomía 8 o deleción 17p (pérdida del gen *TP53*), constituye una característica básica de la CML. El desarrollo de estas anomalías genéticas o moleculares adicionales resulta crucial para la transformación del fenotipo. Las alteraciones estructurales heterogéneas del gen *TP53*, así como las alteraciones estructurales y la carencia de producción de la proteína del gen del retinoblastoma 1 (*RBI*) y el componente catalítico de la telomerasa, se relacionan con progresión de la enfermedad en un subgrupo de pacientes. Algunos individuos aislados muestran alteraciones del homólogo del oncogén del sarcoma viral murino (*RAS*). Algunos informes esporádicos también documentaron la presencia de un gen modificado del homólogo del oncogén v-myc de la mielocitomatosis viral aviar (*MYC*). La metilación *de novo* progresiva del DNA en el locus del *BCR-ABL1* y la hipometilación del promotor del retrotransposón *LINE-1* anuncian la transformación blástica. Por otra parte, es posible que la interleucina 1 $\beta$  participe en la progresión de la CML hacia la fase blástica. Además, podría ser necesaria la inactivación funcional de la fosfatasa A<sub>2</sub> de la proteína supresora de tumores para la transformación plástica. Por último, la CML que desarrolla resistencia al imatinib muestra aumento del riesgo de evolución hacia la fase acelerada o una crisis blástica. Existen vías múltiples para la transformación de la enfermedad, pero se desconocen el momento preciso de aparición y la relevancia que tiene cada una.

## ■ PRESENTACIÓN CLÍNICA

### Síntomas

El inicio clínico de la fase crónica suele ser gradual. En concordancia, a algunos pacientes se les diagnóstica mientras se mantienen asintomáticos durante la realización de pruebas para detección; otros individuos manifiestan fatiga, malestar general y pérdida de peso, o cursan con síntomas debidos a esplenomegalia, tales como saciedad temprana y dolor o presencia de tumoración en el cuadrante superior izquierdo del abdomen. Son menos frecuentes las manifestaciones relacionadas con la disfunción de granulocitos o plaquetas, como infecciones, trombosis o hemorragia. En ocasiones, las personas se presentan con manifestaciones de leucostasis por efecto de leucocitosis o trombocitosis intensas, como enfermedad vasooclusiva, accidentes cerebrovasculares, infarto del miocardio, trombosis venosa, priapismo, trastornos visuales e insuficiencia pulmonar. Los pacientes con CML positiva a p230<sup>BCR-ABL1</sup> tienen una evolución más gradual.

La progresión de la CML se relaciona con el agravamiento de los síntomas. La existencia de fiebre de origen desconocido, pérdida de peso significativa, incremento de las necesidades de fármacos para el control de la enfermedad, dolor óseo y articular, hemorragia, trombosis e infecciones sugieren la transformación hacia la fase acelerada o blástica. Menos del 10 al 15% de los pacientes con diagnóstico reciente se presenta con enfermedad en fase acelerada o con una CML *de novo* en fase blástica.

### Hallazgos físicos

La esplenomegalia mínima o moderada es el hallazgo físico más frecuente; en ocasiones se detecta hepatomegalia leve. La esplenomegalia que persiste a pesar de la continuación del tratamiento es un signo de aceleración de la enfermedad. La linfadenopatía y los sarcomas mieloides son inusuales, excepto en una fase tardía de la evolución; cuando existen, el pronóstico es malo.

### Hallazgos hematológicos

En el momento del diagnóstico hay un aumento del recuento leucocítico e incremento de las formas granulocíticas inmaduras y maduras. Por lo general, se detecta menos del 5% de blastos circulantes y menos del 10% de blastos y promielocitos, al tiempo que casi todas las células son mielocitos, metamielocitos y formas en banda. Es posible observar ciclos en el recuento en pacientes a los que se da seguimiento sin recibir tratamiento. Los recuentos plaquetarios casi siempre se encuentran altos en el momento del diagnóstico, y también existe un grado moderado de anemia normocítica normocrómica. La fosfatasa alcalina leucocítica es baja en las células de la CML. Las funciones fagocíticas suelen ser normales en el momento del diagnóstico y se conservan normales durante la fase crónica. La producción de histamina en respuesta a la basofilia se incrementa en fases posteriores, e induce prurito, diarrea y fenómenos vasomotores.

En el momento del diagnóstico, la celularidad de la médula ósea se encuentra incrementada, con un aumento de la proporción entre células mieloides y eritroides. El porcentaje de blastos en la médula suele ser normal o un poco alto. Pueden existir basofilia, eosinofilia y monocitosis en la médula o la sangre. Mientras que la fibrosis colágena en la médula es inusual en el momento de la presentación, se observan grados importantes de fibrosis cuantificada con tinciones para reticulina en cerca de la mitad de los casos.

La *aceleración de la enfermedad* se define por la aparición de anemia progresiva que no puede explicarse por alguna hemorragia o por el tratamiento; la evolución citogenética de clonas; o la existencia de un porcentaje de 10 a 20% de blastos en la sangre o la médula, 20% o más de basófilos en sangre o médula, o recuento plaquetario <100 000 plaquetas/ $\mu$ l. Una *crisis blástica* se define como una leucemia aguda con 20% o más blastos en la sangre o la médula. Es posible que se observen neutrófilos con hiposegmentación (anomalía de Pelger-Huët). Las células blásticas pueden clasificarse como mieloides, linfoides, eritroides o indiferenciadas, con base en sus características morfológicas, citoquímicas o inmunológicas. La presentación de una crisis blástica *de novo* o tras la administración de imatinib es rara.

### Hallazgos cromosómicos

El marco citogenético de la CML, que se encuentra en 90 a 95% de los pacientes, es la t(9;22)(q34;q11.2). De origen, se reconoció por la presen-

cia de un cromosoma 22 acortado (22q-), que se designó *cromosoma Filadelfia*, que deriva de una t(9;22) recíproca. Algunos pacientes presentan translocaciones complejas (que se designan *translocaciones variables*) que afectan a tres, cuatro o cinco cromosomas (entre los cuales casi siempre se encuentran los cromosomas 9 y 22). Sin embargo, las consecuencias moleculares de estos cambios son similares a las que se generan a partir de la t(9;22) típica. Con el objetivo de establecer el diagnóstico de CML, todos los pacientes deben contar con evidencia de la translocación, ya sea mediante técnicas moleculares, citogenéticas o FISH.

## ■ FACTORES PRONÓSTICOS

La evolución clínica de los pacientes con CML es variable. Antes de que se contara con el mesilato de imatinib, se esperaba que 10% de los pacientes muriera en el transcurso de dos años, y 20% cada año a partir de entonces, con una mediana de supervivencia cercana a cuatro años. De esta manera, se desarrollaron varios modelos pronósticos que identificaban a distintos grupos de riesgo en las CML. Los sistemas de estadije de uso más frecuente provienen de análisis multivariados de los factores pronósticos. El *índice Sokal* identifica al porcentaje de blastos circulantes, el tamaño del bazo, el recuento plaquetario, la edad y la evolución citogenética de las clonas como los indicadores pronósticos más importantes. Este sistema se desarrolló con base en pacientes tratados con quimioterapia. El *sistema Hasford* se creó a partir de pacientes tratados con interferón alfa (IFN- $\alpha$ ). Identifica al porcentaje de blastos circulantes, el tamaño del bazo, el recuento plaquetario, la edad, y el porcentaje de eosinófilos y basófilos como los indicadores pronósticos más importantes. Este sistema difiere del índice Sokal al ignorar la evolución de las clonas e incorporar el porcentaje de eosinófilos y basófilos. Al aplicarse a una serie de datos obtenidos de 272 pacientes tratados con IFN- $\alpha$ , el sistema Hasford fue más preciso que el índice Sokal para predecir el tiempo de supervivencia; identificó un número mayor de pacientes con riesgo bajo pero dejó un número bajo de casos dentro del grupo de riesgo alto. Los resultados preliminares sugieren que tanto los sistemas Sokal como Hasford pueden aplicarse en enfermos tratados con imatinib.

## TRATAMIENTO Leucemia mieloides crónica

El tratamiento de la CML se está modificando con rapidez debido a que se cuenta con un tratamiento curativo comprobado (alotrasplante) que genera toxicidad significativa, y un tratamiento dirigido nuevo (imatinib) que permite una evolución sobresaliente de acuerdo con los datos de seguimiento de ocho años. Los autores recomiendan comenzar con la administración de inhibidores de la TK y reservar el alotrasplante para los individuos que desarrollan resistencia al imatinib.

En la actualidad, la meta del tratamiento de la CML es lograr una hematopoyesis prolongada, duradera y que carezca de características neoplásicas y clonales, lo que implica la erradicación de cualquier célula residual que contenga el producto de transcripción del *BCR-ABL1*. Por ende, la meta es lograr la remisión molecular completa y la curación. En el [cuadro 109-5](#) se muestra un algoritmo terapéutico que se propone para el manejo del paciente con diagnóstico reciente de CML.

**MESILATO DE IMATINIB** El mesilato de imatinib actúa a través de la inhibición competitiva del sitio de unión del ATP en la Abl cinasa que se encuentra en su conformación inactiva, la cual conduce al bloqueo de la fosforilación de los residuos de tirosina en las proteínas que participan en la transducción de señales Bcr-Abl. Muestra especificidad para Bcr-Abl, para el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas y para la Kit TK. El imatinib induce la apoptosis en las células que expresan Bcr-Abl.

En la CML de diagnóstico reciente, el imatinib (400 mg/día) resulta más eficaz que el IFN- $\alpha$  y la citarabina. La tasa de remisión hematológica completa en pacientes que reciben imatinib es de 95%, en comparación con 56% en individuos que reciben IFN- $\alpha$  y citarabina. De manera similar, la tasa de remisión citogenética completa a los 18 meses fue de 76% con imatinib en comparación con 15% con IFN- $\alpha$  y citarabina. La tasa de remisión citogenética completa en los pacientes que reciben imatinib difirió con base en la

**CUADRO 109-5 Metas del tratamiento con imatinib en los pacientes con diagnóstico reciente de leucemia mieloide crónica**

Tiempo en meses	NCCN <sup>a</sup>		ELN <sup>b</sup>	
	Esperada <sup>c</sup>	Falla <sup>d</sup>	Subóptima <sup>e</sup>	Falla <sup>d</sup>
3	Remisión hematológica completa <sup>f</sup>	Sin remisión hematológica completa	Remisión citogenética menor	Sin remisión citogenética; mutaciones nuevas
6	Cualquier grado de remisión citogenética	Sin remisión citogenética	Remisión citogenética parcial	Remisión citogenética mínima; <sup>g</sup> mutaciones nuevas
12	Remisión citogenética completa <sup>h</sup> o parcial <sup>i</sup>	Remisión citogenética menor <sup>j</sup> o nula	Respuesta molecular inferior a la mayor	Remisión citogenética inferior a la parcial; mutaciones nuevas
18	Remisión citogenética completa	Remisión citogenética parcial, menor o nula		
En cualquier momento	Pérdida de la remisión hematológica, citogenética o molecular alcanzada; mutaciones nuevas <sup>d</sup>			

<sup>a</sup> National Comprehensive Cancer Network.

<sup>b</sup> European Leukemia Net.

<sup>c</sup> Denota que al alcanzar la meta indicada el paciente debe mantenerse con la misma dosis.

<sup>d</sup> Denota que cuando los pacientes que reciben 400 mg/día alcanzan las metas indicadas, es posible incrementar la dosis hasta un máximo de 600 a 800 mg, según se tolere, o quizá cambiar por otro inhibidor de la TK.

<sup>e</sup> Denota que los pacientes aún pueden derivar un beneficio sustancial a largo plazo de la continuación del tratamiento específico, pero las posibilidades son bajas y por ende estos individuos pueden ser elegibles para recibir tratamientos alternativos.

<sup>f</sup> Remisión hematológica completa: recuento leucocítico <100 000 células/μl, morfología, hemoglobina y recuento plaquetario normales, y resolución de la esplenomegalia.

<sup>g</sup> Remisión citogenética mínima: entre 66 y 95% de metafases en médula ósea con t(9;22).

<sup>h</sup> Remisión citogenética completa: sin metafases en médula ósea con t(9;22).

<sup>i</sup> Remisión citogenética parcial: 1 a 35% de metafases en médula ósea con t(9;22).

<sup>j</sup> Remisión citogenética menor: 36 a 85% de metafases en médula ósea con t(9;22).

calificación de Sokal: la tasa en individuos con enfermedad de riesgo bajo fue de 89%, en comparación con 82% en aquéllos con enfermedad de riesgo intermedio y 69% en caso de enfermedad de riesgo elevado.

Todos los pacientes que recibieron tratamiento con imatinib y alcanzaron una remisión molecular mayor (26%), que se define como una reducción  $\geq 3$  log o más de la concentración del producto de transcripción del *BCR-ABL1* tras 18 meses, respecto de su concentración previa al tratamiento, no habían tenido progresión después de cinco años. La supervivencia sin progresión de la enfermedad (PFS, *progression-free survival*) a cinco años en pacientes que alcanzan una remisión citogenética completa pero una remisión molecular menos pronunciada es de 98%. La PFS a cinco años en individuos que no alcanzan una remisión citogenética completa a 18 meses fue de 87%. Estos resultados condujeron a integrar un consenso que indica que las respuestas moleculares pueden aplicarse como meta terapéutica en la CML. Se crearon metas específicas para los pacientes con CML en la fase crónica (cuadro 109-5). Difieren entre los organismos estadounidense (NCCN) y europeo (ELN); este último tiene metas mucho más estrictas. Por ejemplo, de acuerdo con las metas de la NCCN, a los pacientes con CML en fase crónica que no alcanzan la remisión citogenética tras seis meses de manejo con imatinib se les deben ofrecer otras estrategias terapéuticas, en tanto de acuerdo con las metas de la ELN, esa misma recomendación puede aplicarse después de tres meses con tratamiento con imatinib. Los autores prefieren la estrategia de la ELN, y esperan que las recomendaciones de la NCCN se modifiquen para coincidir con aquéllas en un futuro muy cercano.

Se observó progresión hacia las fases acelerada o blástica de la enfermedad en 3% de los pacientes que fueron tratados con imatinib, en comparación con 8.5% de los individuos que recibieron IFN- $\alpha$  y citarabina durante el primer año. Al transcurrir el tiempo, la incidencia anual de progresión de la enfermedad que se maneja con imatinib se reduce en forma gradual hasta menos del 1% durante el cuarto año y después, y ningún paciente que logra una respuesta molecular importante a los 12 meses evoluciona hacia las fases acelerada o blástica de la enfermedad.

En la actualidad se recomienda el tratamiento de por vida a menos que las personas participen en algún estudio clínico en que se analice alguna interrogante específica respecto de la suspensión del tratamiento. Uno de los primeros estudios clínicos que evaluaron el

efecto de la suspensión del imatinib después de por lo menos dos años de remisión molecular completa reveló la incidencia de recaída molecular en seis de 12 pacientes. Resulta interesante que seis de los 10 pacientes que habían recibido tratamiento con IFN- $\alpha$  antes del imatinib mantuvieron la remisión molecular, en tanto los dos pacientes que no se habían expuesto al IFN- $\alpha$  recayeron. Estos resultados permitieron generar la hipótesis de que el IFN- $\alpha$  pudiera tener algún efecto protector contra la recaída, quizá al erradicar a las células que dan inicio a la leucemia. Esta hipótesis recibe respaldo del estudio clínico con asignación al azar en que se comparó imatinib con imatinib más IFN- $\alpha$ ; los resultados preliminares de este estudio revelan que se logra una respuesta molecular importante más adecuada con la combinación, aunque un número significativo de pacientes suspende el tratamiento con IFN- $\alpha$  durante el primer año debido a su toxicidad. Por último, un estudio reciente sobre mantenimiento con IFN- $\alpha$  tras la suspensión del imatinib demostró el mantenimiento de la remisión molecular en 15 (75%) de 20 pacientes. El mecanismo de acción del IFN en estos casos se desconoce.

El imatinib se administra por vía oral. Sus efectos secundarios principales son retención hídrica, náusea, calambres, diarrea y exantema. El manejo de estos efectos secundarios suele ser de apoyo. La mielosupresión es el efecto hematológico colateral más frecuente. La mielosupresión, si bien es rara, podría hacer necesario diferir la administración del fármaco, reforzar el manejo con factor de crecimiento o ambos. Al parecer, las dosis menores de 300 mg/día no son eficaces y pueden inducir desarrollo de resistencia.

Hasta la fecha se han descrito cuatro mecanismos de resistencia al imatinib. Se trata de: 1) amplificación de genes, 2) mutaciones en el sitio de la cinasa, 3) intensificación de la expresión de proteínas exportadoras de fármacos múltiples y 4) vías alternativas de señalización que generan compensación funcional de los mecanismos sensibles al imatinib. Los cuatro mecanismos se están utilizando como blanco en estudios clínicos.

La amplificación del gen *BCR-ABL1* y la disminución de las concentraciones intracelulares de imatinib son el objetivo al intensificar el tratamiento con dosis más altas de este fármaco (hasta 800 mg/día). Hasta el momento se han publicado tres estudios clínicos con asignación al azar. El primero comparó el uso de 400 y 800 mg/día en pacientes con diagnóstico reciente de CML, y reveló respuestas moleculares importantes mejoradas a los tres, seis y nueve meses, pero resultados similares a los 12 meses. Un estudio semejante que



comparó las dosis de 600 y 800 mg/día demostró un beneficio incierto con la dosis mayor de acuerdo con las respuestas citogenética y molecular importante a los 12 meses, en tanto un tercer estudio en que sólo se concentró a pacientes con riesgo alto (Sokal) no pudo demostrar alguna diferencia significativa entre el uso de 400 y 800 mg/día a los 12 meses. Todos estos estudios tienen un seguimiento demasiado corto para valorar el efecto de la dosis en la supervivencia.

Las mutaciones en el dominio de la cinasa se presentan en casi la mitad de los casos en fase crónica con resistencia al imatinib, e incluso con más frecuencia en fases más avanzadas de la enfermedad. Estas mutaciones son el blanco de los inhibidores nuevos de la TK, que tienen una conformación distinta al imatinib, y tienen actividad contra la mayor parte de las mutaciones con resistencia a este último fármaco. El nilotinib, al igual que el imatinib, se une al dominio de la cinasa en su conformación inactiva. El dasatinib se une al dominio de la cinasa cuando se encuentra en conformación abierta y también inhibe a la familia de cinasas (sarcoma), con lo que altera el último mecanismo de resistencia. La CML con mutación T315I muestra resistencia a imatinib, nilotinib y dasatinib. Además, el nilotinib también es resistente a las mutaciones E255K/V y Y253F/H, en tanto el dasatinib también lo es a las mutaciones X299L y F317L.

El dasatinib se encuentra autorizado por la FDA para uso en dosis de 100 mg/día para el tratamiento de la CML en cualquier fase, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, lo que incluye al imatinib. El nilotinib está autorizado por la FDA para uso en dosis de 400 mg dos veces por día para el manejo de la CML en fase crónica y acelerada, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, lo que incluye al imatinib. Ambos son fármacos orales, y el dasatinib se administra una vez al día en tanto el nilotinib dos veces por día, con restricciones de consumo dietético antes y después de la administración. Sus perfiles de toxicidad se asemejan al del imatinib, con diferencias ligeras pero relevantes. El dasatinib induce derrame pleural en 22% de los individuos, y 7% desarrolla toxicidad de grado 3 a 4. El nilotinib se relacionó con muerte súbita de seis entre casi 550 pacientes con CML. Se refirió la sospecha de relación con el nilotinib en dos de estos casos, lo que condujo a la indicación de vigilancia cardíaca adicional durante el periodo de uso del fármaco. Un estudio con asignación al azar en pacientes con CML en fase crónica con resistencia al imatinib demostró que era preferible cambiar el fármaco por dasatinib a incrementar la dosis del primero a 800 mg/día. Por último, algunos estudios clínicos con asignación al azar demostraron que el nilotinib o el dasatinib son más eficaces que el imatinib como tratamiento de primera línea en pacientes con CML en fase crónica de diagnóstico reciente que se encuentran a tiempo para completar la remisión hematológica y citogenética, al igual que una respuesta molecular mayor, a un año, lo que condujo a su aprobación para uso como fármacos de primera línea. Es posible que se obtengan resultados similares con el bosutinib, otro inhibidor de las cinasas Src y TK Abl. Estos estudios están aumentando el armamentario disponible para los pacientes con CML de diagnóstico reciente.

Estos fármacos nuevos ya modificaron el algoritmo terapéutico de la CML. Por ejemplo, a los pacientes que no alcanzan remisión citogenética alguna a los seis meses (o a los tres meses según la ELN) con imatinib se les ofrecen ahora dasatinib, nilotinib o HSCT. La FDA autorizó el uso del IFN- $\alpha$  para la CML, pero sólo se ofrece una vez que las otras opciones fallan.

Los resultados prometedores con el imatinib condujeron a los médicos a ofrecerlo como tratamiento de primera línea a los individuos con diagnóstico reciente de CML, lo que incluye a quienes de otra manera se habrían beneficiado con un trasplante (p. ej., pacientes jóvenes con un hermano donador compatible). La exposición previa al imatinib no modifica la evolución del trasplante. También se describieron datos similares en series más pequeñas para tratamiento con dasatinib o nilotinib previo al HSCT. Sin embargo, el retraso del HSCT en pacientes con riesgo alto (criterios de Sokal o Hasford) podría permitir la progresión de la enfermedad. El HSCT después de la progresión de la enfermedad se relaciona con un resultado menos alentador. Por ende, se recomienda la vigilancia estricta de la respuesta a los inhibidores de la TK en estos individuos.

### CUADRO 109-6 Fármacos nuevos para pacientes con BCR-ABL con mutación T315I y aquéllos con resistencia a todos los inhibidores de la TK disponibles

Fármaco	Mecanismo de acción
Omacetaxina (conocida antes como homoharringtonina)	Inhibidor de la transducción de proteínas
XL228	Inhibidor dual Src/Abl con potencial de actuar con la mutación T315I
FTY720 (también conocido como fingolimod)	Activación de la fosfatasa 2A de proteínas es esencial para la leucemogénesis mediada por <i>ABL1</i>
AP24534	Inhibidor Pan-Bcr-Abl con actividad en mutación T315I
DCC-2036	Inhibición no competitiva del ATP, evita a la incompatibilidad estérica por la mutación T315I
PH-739358	Inhibidor de la cinasa aurora, que también tiene actividad en caso de mutación T315I
Sorafenib	Inhibidor de la cinasa Raf, que ejerce regulación negativa sobre los blancos distales de Bcr-Abl

**FÁRMACOS NUEVOS** Se están desarrollando varios fármacos nuevos para la CML con mutación T315I y para pacientes que no responden a alguno de los inhibidores de la TK disponibles en la actualidad. Entre estos medicamentos se encuentran omacetaxina, XL228, FTY720, AP24534, DCC-2036, PH-739358 y sorafenib (cuadro 109-6).

**ALOTRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS** Este alotrasplante se complica con mortalidad temprana secundaria al procedimiento de trasplante. La evolución del HSCT depende de factores múltiples, que incluyen: 1) los propios del paciente (p. ej., edad y fase de la enfermedad), 2) tipo de donador [p. ej., singénico (gemelos monocigóticos) o alogénico con HLA compatible, de donador relacionado o no relacionado], 3) el régimen de preparación (mieloablativo o de intensidad reducida), 4) GVHD, y 5) tratamiento posterior al trasplante.

**Tratamiento posterior al trasplante** La concentración del producto de transcripción del *BCR-ABL1* después del trasplante se utiliza como un factor de predicción temprana de recaída hematológica tras el HSCT. Podría facilitar las estrategias adaptadas según el riesgo mediante inmunosupresión o inhibición de la TK, o una combinación de ambas. Las infusiones de leucocitos del donador (sin quimioterapia de preparación o profilaxia contra GVHD) pueden inducir remisiones hematológicas y citogenéticas en pacientes con CML con recaída tras el alotrasplante, pero conllevan el riesgo de GVHD grave.

El imatinib puede controlar la CML que recurre tras un alotrasplante, pero en ocasiones se vincula con mielosupresión y recurrencia de una GVHD grave. El imatinib tras el alotrasplante de células madre hematopoyéticas se está estudiando para prevenir la recaída en pacientes con enfermedad avanzada en el momento del trasplante (es decir, pacientes con riesgo alto de recaída), individuos que se someten a trasplantes con intensidad reducida, o personas con reducción lenta del mensaje del *BCR-ABL1* tras el trasplante. El imatinib también se ha combinado con linfocitos del donador para inducir una remisión molecular rápida en pacientes con CML y recaída tras el alotrasplante. Son de interés los estudios en que se utilizan inhibidores nuevos de la TK tras el trasplante por CML resistente al imatinib.

**INTERFERÓN** Antes del imatinib, cuando el alotrasplante de células madre hematopoyéticas no era posible, el tratamiento con IFN- $\alpha$  era el recurso de elección. Sólo el seguimiento más prolongado de

los pacientes que reciben imatinib permitirá probar si el IFN- $\alpha$  aún tiene algún lugar en el tratamiento de la CML. Su mecanismo de acción en esta enfermedad todavía se desconoce.

**QUIMIOTERAPIA** El manejo inicial de los pacientes con quimioterapia se reserva en la actualidad para reducir con rapidez el recuento leucocítico, disminuir los síntomas y revertir la esplenomegalia sintomática. La hidroxiurea, un inhibidor de la reductasa de ribonucleótidos, induce un control rápido de la enfermedad. La dosis inicial es de 1 a 4 g por día; debe dividirse a la mitad cada vez que se presenta una reducción de 50% del recuento leucocítico. Por desgracia, las remisiones citogenéticas con la hidroxiurea son raras. El busulfán, un alquilante que actúa sobre las células progenitoras tempranas, tiene un efecto más prolongado. Sin embargo, los autores no recomiendan su uso debido a sus efectos secundarios graves, entre los que se encuentran la mielosupresión inesperada y en ocasiones letal, que afecta a entre 5 y 10% de los pacientes, la fibrosis pulmonar, endocrítica y de la médula ósea, y un síndrome de desgaste similar al de Addison.

**AUTOTRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS** Este autotrasplante tendría potencial de curar por completo la CML si las células se cosecharan en el momento de la remisión molecular completa. Sin embargo, puesto que los pacientes que alcanzan este grado de respuesta no recaen, la mayor parte de los grupos abandonó esta modalidad terapéutica.

**LEUCOFÉRESIS Y ESPLENECTOMÍA** La leucoféresis intensiva puede controlar el recuento hemático en la CML en fase crónica; sin embargo, es costosa y complicada. Resulta útil en urgencias en las que existe riesgo de complicaciones relacionadas con la leucostasis, tales como la insuficiencia pulmonar o los accidentes cerebrovasculares. También puede desempeñar alguna función en el tratamiento de las embarazadas, en quienes es importante evitar los fármacos con potencial teratogénico.

La esplenectomía se utilizaba en la CML debido a que se había sugerido que la evolución hacia la fase aguda pudiera desencadenarse en el bazo. Sin embargo, esto no parece ser así y la esplenectomía se reserva ahora para el alivio sintomático de la esplenomegalia dolorosa que no responde al imatinib o a la quimioterapia, o en caso de anemia o trombocitopenia intensa relacionada con el hiperespleno. La radiación esplénica se utiliza en casos aislados para reducir el tamaño del bazo.

**ENFERMEDAD RESIDUAL MÍNIMA** La cinética de eliminación del producto de transcripción del *BCR-ABL1* está sustituyendo en la actualidad a la detección cualitativa del mensaje del *BCR-ABL1* como índice de carga tumoral, a pesar de la carencia de una metodología estandarizada aceptable. Un panel de consenso propuso opciones para armonizar los distintos métodos y utilizar un factor de conversión, de tal manera que cada laboratorio sea capaz de informar las concentraciones del producto de transcripción del *BCR-ABL1* en una escala acordada.

La reducción lenta de la concentración del producto de transcripción del *BCR-ABL1* tras el HSCT guarda relación con una posibilidad de recaída hematológica. Sin embargo, la definición de "reducción lenta" depende del régimen de preparación (intensidad reducida o procedimiento mieloablato) y la selección de los puntos temporales de referencia para cuantificar las concentraciones del producto. Mientras en el pasado se consideraba que la persistencia de resultados positivos con RT-PCR a seis meses constituía una indicación para administrar tratamiento adicional, los estudios actuales utilizan periodos que corren entre la fecha de realización del injerto y el día 100 para valorar la tasa de depuración del producto de transcripción del *BCR-ABL1*, y recomiendan tratamientos adicionales. Se necesitan estudios clínicos más grandes, con seguimiento más prolongado, para establecer lineamientos que se acepten de manera general.

El estudio con asignación al azar de imatinib contra IFN- $\alpha$  y citarabina (IRIS) fue el primero en establecer el concepto de reducción  $\log_{10}$  del producto de transcripción del *BCR-ABL1* a partir de una cifra basal estandarizada para los pacientes no tratados. Esta unidad de medición se desarrolló para tomar el lugar tanto de las cifras del

producto de transcripción que se expresaban en microgramos de RNA leucocítico, como la proporción entre el *BCR-ABL1* con un gen constitutivo en una escala logarítmica. En este estudio con asignación al azar, los pacientes que lograron una reducción de 3 log o más del mensaje del *BCR-ABL1* mostraron una probabilidad en extremo baja de recaída, con una mediana de seguimiento de 96 meses.

Estos estudios también determinaron el valor y la conveniencia de utilizar sangre periférica en vez de médula ósea para las pruebas, como medio para identificar el estado de la enfermedad en los pacientes que alcanzan respuestas citogenéticas completas. Sin embargo, aún es necesario tomar en consideración el seguimiento de los pacientes con CML que se encuentran en remisión citogenética completa y por lo menos una remisión molecular mayor, mediante análisis ocasionales de tipo citogenético en médula ósea. Esto debe llevarse a cabo si surgen citopenias en una fase tardía de la evolución terapéutica, como en los individuos con riesgo de tener aberraciones citogenéticas, en especial monosomía 7, en caso de existir células negativas a t(9;22) y en individuos con MDS/AML secundarios. Otras aberraciones en las células negativas a t(9;22) son con frecuencia transitorias, y su importancia clínica no está definida. El desarrollo secundario de MDS/AML es raro.

**TRATAMIENTO DE LA CRISIS BLÁSTICA** Los tratamientos para una crisis blástica primaria suelen ser ineficaces, lo que incluye al imatinib. Sólo 52% de los individuos que reciben imatinib logra una remisión hematológica (remisión hematológica completa, 21%), y la mediana de supervivencia general es de 6.6 meses. Los enfermos que alcanzan una remisión hematológica completa o cuya enfermedad retorna a una segunda fase crónica deben ser valorados para recibir un alotrasplante de células madre hematopoyéticas. Otras estrategias incluyen la quimioterapia de inducción ajustada según el fenotipo de la célula blástica después del uso de inhibidores de la TK, con o sin quimioterapia adicional y alotrasplante de células madre hematopoyéticas. La crisis blástica tras el tratamiento inicial con imatinib conlleva un pronóstico pésimo, aun si se maneja con dasatinib o nilotinib.

## LECTURAS ADICIONALES

### AML

DÖHNER H et al: Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: Recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia Net. *Blood* 115:453, 2010

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK: Acute myeloid leukemia. *Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 2*. 2010. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/cml.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cml.pdf)

SANZ MA et al: Management of acute promyelocytic leukemia: Recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net. *Blood* 113:1875, 2009

VARDIMAN JW et al: The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: Rationale and important changes. *Blood* 114:937, 2009

### CML

BACCARANI M et al: Chronic myeloid leukemia: An update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net. *J Clin Oncol* 27:6041, 2009

IRVINE DA et al: Optimising chronic myeloid leukaemia therapy in the face of resistance to tyrosine kinase inhibitors—a synthesis of clinical and laboratory data. *Blood Rev* 24:1, 2010

KANTARJIAN H et al: Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 362:2260, 2010

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK: Chronic myelogenous leukemia. *Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 2*. 2010. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/cml.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cml.pdf)

SAGLIO G et al: Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 362:2251, 2010

# CAPÍTULO 110

## Neoplasias malignas de las células linfoides

Dan L. Longo

Las neoplasias malignas de las células linfoides son enfermedades que engloban desde los procesos de muy escasa malignidad hasta las neoplasias más invasoras del ser humano. Estos cánceres se originan en las células del sistema inmunitario que se encuentran en distintas etapas de diferenciación, lo que da lugar a una gran variedad de datos morfológicos e inmunitarios y de manifestaciones clínicas. El avance de los conocimientos sobre el sistema inmunitario normal ha permitido conocer mejor estos procesos que han sido, a veces, confusos.

Algunas neoplasias malignas de las células linfoides se manifiestan siempre como una leucemia (es decir, afectan sobre todo la sangre y la médula ósea), mientras que otras se presentan siempre como linfomas (es decir, tumores sólidos del sistema inmunitario). Pero hay otras neoplasias linfoides que se presentan como leucemias unas veces y como linfomas otras. Además, la forma clínica puede cambiar durante la evolución de la enfermedad. Este cambio se observa con mayor frecuencia en pacientes que parecen tener un linfoma y que más tarde, en el curso de la enfermedad, muestran las manifestaciones de una leucemia.

### BIOLOGÍA DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES MALIGNAS: CONCEPTOS DE LA CLASIFICACIÓN DE LA OMS DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES MALIGNAS

La clasificación de las neoplasias linfoides malignas sufrió cambios constantes a lo largo del siglo xx. Al principio se distinguió entre leucemias y linfomas y se elaboró una clasificación independiente de cada uno de ellos. Las leucemias se dividieron primero en agudas y crónicas de acuerdo con la supervivencia media. Luego fue fácil dividir las leucemias crónicas según su origen linfoide o mieloides por los rasgos morfológicos. Sin embargo, en los últimos años se ha comprobado que existen varias enfermedades dentro de lo que al principio se llamó *leucemia linfoide crónica* (cuadro 110-1). Las leucemias agudas solían ser procesos malignos formados por células blásticas con pocos rasgos distintivos que permitieran su identificación. Cuando se emplearon las tinciones citoquímicas, las leucemias agudas mieloides pudieron distinguirse de las leucemias agudas de células linfoides. A su vez, las leucemias agudas linfoides se subdividieron de acuerdo con los rasgos precisados por el grupo Francés-Americano-Británico (*French-American-British*, FAB) (cuadro 110-2). Con esta clasificación, las neoplasias linfoides malignas de blastos uniformes pequeños (p. ej., la típica leucemia linfoblástica

### CUADRO 110-1 Procesos linfoides que pueden manifestarse como una “leucemia crónica” y confundirse con la leucemia linfática crónica clásica de linfocitos B

Linfoma folicular	Leucemia prolinfocítica (de linfocitos B o de linfocitos T)
Linfoma esplénico de la zona marginal	Linfoma linfoplasmocítico
Linfoma ganglionar de la zona marginal	Síndrome de Sézary
Linfoma de células del manto	Leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto de actividad latente
Leucemia de células pilosas	

### CUADRO 110-2 Clasificación de la leucemia linfocítica aguda (ALL)

Variiedad inmunitaria	Casos (%)	Variiedad de FAB	Alteraciones citogenéticas
ALL pre-B	75	L1, L2	t(9;22), t(4;11), t(1;19)
ALL de linfocitos T	20	L1, L2	14q11 o 7q34
ALL de linfocitos B	5	L3	t(8;14), t(8;22), t(2;8)

**Abreviatura:** FAB, clasificación Francesa-Americana-Británica.

aguda de los niños) se denominó L1, las neoplasias linfoides de células de tamaño mayor y más variable recibieron el nombre de L2 y las neoplasias linfoides de células homogéneas de citoplasma basófilo y, a veces, con vacuolas se denominaron L3 (p. ej., las células del clásico linfoma de Burkitt). Las leucemias agudas de células linfoides se han clasificado también según las anomalías inmunitarias (es decir, de linfocitos T o B) y citogenéticas (cuadro 110-2). Las principales variedades citogenéticas son la t(9;22) (p. ej., la leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo) y la t(8;14) que se encuentra en la L3 o leucemia de Burkitt.

Los linfomas no Hodgkin se separaron de la enfermedad de Hodgkin cuando se descubrieron, a comienzos del siglo xx, las células de Sternberg-Reed. Esta clasificación histológica de los linfomas no Hodgkin ha sido uno de los aspectos más controvertidos en oncología. Los sistemas morfológicos imperfectos se sustituyeron por otros de tipo inmunitario también imperfectos, y la escasa duplicabilidad del diagnóstico ha entorpecido el avance. En 1999, la Organización Mundial de la Salud (OMS) creó la clasificación de neoplasias malignas linfoides por un consenso entre expertos internacionales en hematopatología y oncología clínica. La clasificación tomó en consideración la información morfológica, clínica, inmunitaria y genética e intentó clasificar los linfomas no Hodgkin y otras neoplasias linfoides malignas en entidades clinicopatológicas de importancia clínica y terapéutica. En el cuadro 110-3 se presenta esa clasificación. Esta nueva clasificación tiene trascendencia clínica y goza de un alto grado de certeza diagnóstica en comparación con las clasificaciones anteriores. Hay muchas maneras de clasificar a las neoplasias linfoides. Sin embargo, en el cuadro 110-3 se presentan en negritas las neoplasias malignas que aparecen en por lo menos 1% de los pacientes.

A continuación se abordarán en mayor detalle las distintas variedades de linfomas. **Los linfomas vinculados con infección por VIH se exponen en el capítulo 189.**

### ASPECTOS GENERALES DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES MALIGNAS

#### CAUSAS Y ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

En la figura 110-1 se incluye la frecuencia relativa de diversas neoplasias linfoides malignas. La leucemia linfoide crónica (CLL, *chronic lymphoid leukemia*) es la forma de leucemia más prevalente en los países occidentales. Aparece ante todo en ancianos y es muy rara en los niños. En Estados Unidos se diagnosticaron 14 990 casos nuevos en 2010, pero debido a la gran supervivencia de este proceso, la prevalencia total es mucho mayor. La CLL es más frecuente en los varones que en las mujeres y se observa con mayor frecuencia en la raza blanca que en la negra; en Asia es poco frecuente. Se desconocen los factores causales de la leucemia linfoide crónica.

A diferencia de la CLL, las leucemias linfoides agudas (ALL, *acute lymphoid leukemias*) predominan en los niños y adultos jóvenes. La L3 o leucemia de Burkitt, que aparece en los niños de los países en vías de desarrollo, parece estar vinculada a la infección por el virus de Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) durante la infancia. Pero es mucho menos segura la explicación etiológica de otras variedades más frecuentes de la ALL. La ALL infantil aparece con mayor frecuencia en grupos de población de nivel socioeconómico alto. Los niños con trisomía 21 (síndrome



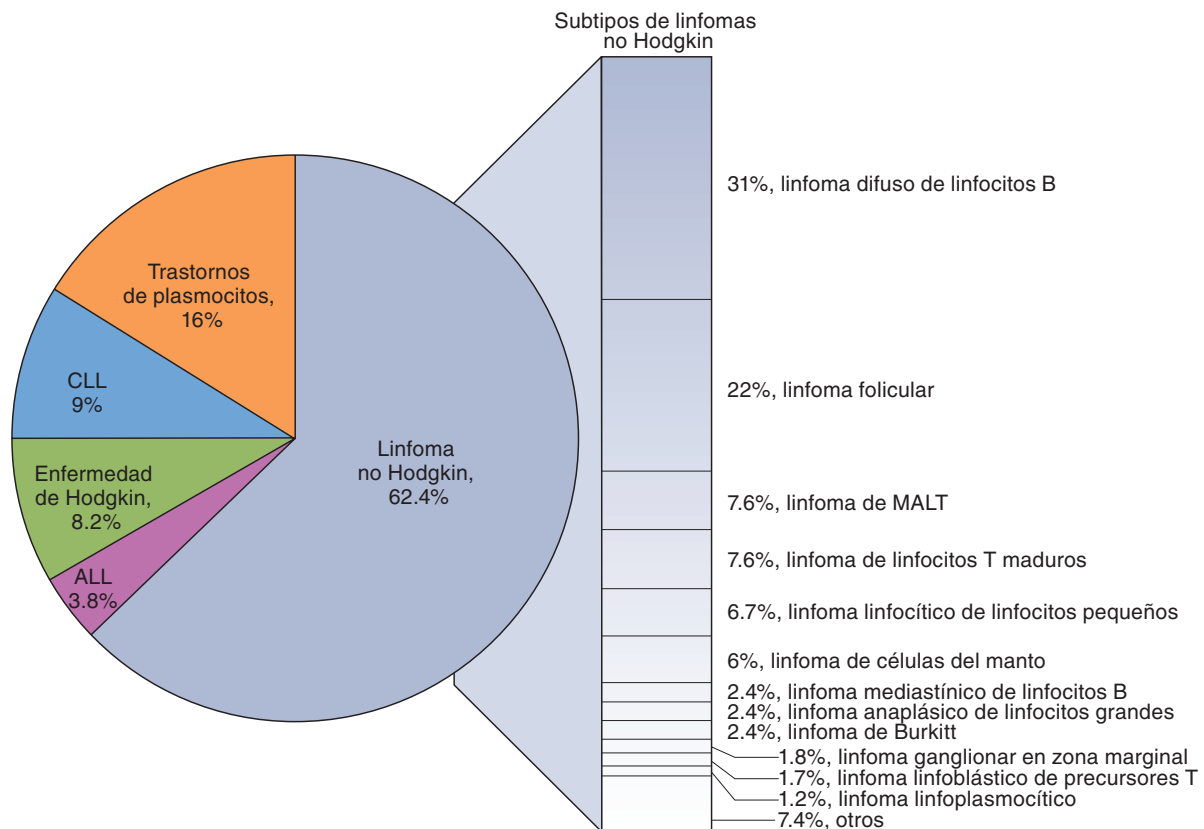
**CUADRO 110-3** Clasificación de la OMS de las neoplasias linfoides malignas

De linfocitos B	De linfocitos T	Enfermedad de Hodgkin
Neoplasia de precursores de los linfocitos B <b>Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores de linfocitos B (leucemia linfoblástica aguda de precursores de linfocitos B)</b>	Neoplasia de precursores de los linfocitos T <b>Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores de los linfocitos T (leucemia linfocítica aguda de precursores de linfocitos T)</b>	Enfermedad de Hodgkin nodular de predominio linfocítico
Neoplasias de linfocitos B maduros (periféricos) <b>Leucemia linfocítica crónica de linfocitos B/linfoma linfocítico de linfocitos pequeños</b> Leucemia prolinfocítica de linfocitos B	Neoplasias de linfocitos B maduros (periféricos) Leucemia prolinfocítica de linfocitos T Leucemia linfocítica de linfocitos T granulosa	Enfermedad de Hodgkin clásica Enfermedad de Hodgkin (esclerosis nodular) Enfermedad de Hodgkin clásica rica en linfocitos
Linfoma linfoplasmocitario	Leucemia de linfocitos NK	Enfermedad de Hodgkin de celularidad mixta
Linfoma esplénico de la zona marginal de linfocitos B (linfocitos ± pilosos) Linfoma de células pilosas	Linfoma/leucemia del adulto de linfocitos T (HTLV-I+) Linfoma extraganglionar de linfocitos NK/T, de tipo nasal	Enfermedad de Hodgkin de disminución linfocítica
<b>Mieloma/plasmocitoma (células plasmáticas)</b> <b>Linfoma extraganglionar de la zona marginal de linfocitos T de tipo MALT</b> <b>Linfoma de células del manto</b>	Linfoma enteropático de linfocitos T Linfoma hepatoesplénico de linfocitos T $\gamma\delta$  Linfoma de linfocitos T similar a la paniculitis subcutánea	
<b>Linfoma folicular</b> Linfoma ganglionar de la zona marginal de linfocitos B (linfocitos B $\pm$ monocitoides) <b>Linfoma difuso de linfocitos B grandes</b> <b>Linfoma de Burkitt/leucemia de células de Burkitt</b>	<b>Micosis fungoide o síndrome de Sézary</b> Linfoma anaplásico de linfocitos grandes, de tipo cutáneo primario <b>Linfoma periférico de linfocitos T, sin otra especificación</b> <b>Linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T</b> <b>Linfoma anaplásico de linfocitos grandes, de tipo primario sistémico</b>	

*Nota:* Las neoplasias malignas señaladas en negritas aparecen cuando menos en 1% de los casos.

*Abreviaturas:* HTLV, virus linfotrópico de linfocitos T humanos; MALT, tejido linfoide asociado a la mucosa; NK, linfocito citolítico natural; OMS, Organización Mundial de la Salud.

*Fuente:* Adaptado de Harris et al.



**Figura 110-1** Frecuencia relativa de las neoplasias linfoides malignas. ALL, leucemia linfoide aguda; CLL, leucemia linfoide crónica; MALT, tejido linfoide asociado a la mucosa.

de Down) están más expuestos a padecer la leucemia linfoblástica aguda infantil y la leucemia mieloide aguda. En los niños pequeños expuestos a las radiaciones de alta energía aumenta el riesgo de aparición de una leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T.

También es dudosa la causa de la ALL en los adultos. Esta leucemia es poco frecuente en los adultos de mediana edad, pero su incidencia es mayor en los ancianos. Sin embargo, todavía es más frecuente en estos pacientes la leucemia mieloide aguda. La exposición a sustancias ambientales de origen industrial y a los productos químicos que se emplean en la agricultura y el hábito de fumar podrían aumentar el riesgo de aparición de la ALL en la edad adulta. En 2010 en Estados Unidos se hizo el diagnóstico de ALL en 5 330 personas y de leucemia mielocítica aguda (AML, *acute myelocytic leukemia*) en 12 330 sujetos.

El predominio de las pruebas sugiere que la enfermedad de Hodgkin proviene de linfocitos B. Su incidencia parece ser bastante estable y en 2010 en Estados Unidos se diagnosticaron alrededor de 8 490 casos nuevos. La enfermedad de Hodgkin es más frecuente en la raza blanca que en la negra y afecta más a los varones que a las mujeres. Se ha observado una distribución bimodal con respecto a la edad en el momento del diagnóstico, con un pico de incidencia máxima en el tercer decenio de la vida y otro en el noveno decenio. Parte del incremento en edades tardías se puede atribuir a la confusión en entidades que tienen un aspecto similar, como el linfoma anaplásico de células grandes y el linfoma de linfocitos B con abundantes linfocitos T. Los pacientes más jóvenes que se diagnostican en Estados Unidos padecen, sobre todo, la variedad de esclerosis nodular de la enfermedad de Hodgkin, en cambio, los ancianos, los pacientes infectados por el VIH y quienes residen en los países del tercer mundo suelen presentar las formas de celularidad mixta o de disminución linfocitaria de la enfermedad de Hodgkin. La infección por el VIH es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad de Hodgkin. Además, se ha sugerido un vínculo entre la infección por el EBV y la enfermedad de Hodgkin. El dato de una proliferación monoclonal u oligoclonal de células infectadas por el EBV en 20 a 40% de los pacientes con enfermedad de Hodgkin ha convertido a este virus en una de las posibles causas de la enfermedad de Hodgkin, aunque se trata de un aspecto que todavía no está probado en forma definitiva.

Por razones desconocidas, la frecuencia de los linfomas no Hodgkin aumentó a una velocidad de 4% anual en Estados Unidos y de 2 a 8% anual en todo el mundo entre 1950 y finales de 1990. En los últimos años parece haber disminuido la tasa de incremento. En 2010 se diagnosticaron en ese país unos 65 540 casos nuevos de linfoma no Hodgkin y alrededor de 360 000 nuevos casos en el mundo entero. Estos linfomas son más frecuentes en los ancianos y en el sexo masculino. Los pacientes con estados de inmunodeficiencia primaria y secundaria están predispuestos a padecer linfomas no Hodgkin. Éstos son los pacientes infectados por el VIH, quienes se han sometido a un trasplante de órganos y los que padecen deficiencias inmunitarias hereditarias, síndrome seco y artritis reumatoide.

Hay diferencias geográficas con respecto a la incidencia de los linfomas no Hodgkin y de la forma de expresar sus distintas variedades. Los linfomas de linfocitos T son más frecuentes en Asia que en los países occidentales, mientras que ciertas variedades de linfomas de linfocitos B, como el linfoma folicular, aparecen con mayor frecuencia en los países occidentales. Hay una variedad especial de linfoma no Hodgkin, llamada linfoma angiocéntrico de linfocitos T nasales/citolíticos naturales (NK, *natural killer*) que tiene una curiosa distribución geográfica, ya que es más frecuente en el sudeste asiático y en algunas partes de Hispanoamérica. Otra clase de linfomas no Hodgkin que se vincula con la infección por el virus linfotrópico de linfocitos T humanos (HTLV, *human T cell lymphotropic virus*) I se observa en especial al sur de Japón y en el Caribe (cap. 188).

La aparición de los linfomas no Hodgkin se ha atribuido a varios factores ambientales, como agentes infecciosos, contacto con productos químicos y los fármacos. En varios estudios se ha demostrado que el contacto con las sustancias químicas usadas en la agricultura se vincula con una incidencia más alta de linfomas no Hodgkin. Los pacientes que han sido tratados de una enfermedad de Hodgkin pueden enfermar de linfomas no Hodgkin y no está claro si esto es una consecuencia de la enfermedad de Hodgkin o de su tratamiento. Sin embargo, diversos linfomas no Hodgkin están vinculados con microorganismos infecciosos

#### CUADRO 110-4 Agentes infecciosos que se vinculan con la aparición de neoplasias linfoides malignas

Agente infeccioso	Neoplasias linfoides malignas
Virus de Epstein-Barr	Linfoma de Burkitt Linfoma postrasplante de órganos Linfoma difuso primario del SNC de linfocitos B grandes Enfermedad de Hodgkin Linfoma extraganglionar de linfocitos T/NK, de tipo nasal
HTLV-I	Leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto
VIH	Linfoma difuso de linfocitos B grandes Linfoma de Burkitt
Virus de la hepatitis C	Linfoma linfoplasmocitario
<i>Helicobacter pylori</i>	Linfoma gástrico MALT
Herpesvirus humano 8	Linfoma primario con derrames Enfermedad de Castleman multicéntrica

**Abreviaturas:** SNC, sistema nervioso central; HTLV, virus linfotrópico de linfocitos T humanos; MALT, tejido linfoide asociado a las mucosas; NK, linfocito citolítico natural; VIH, virus de inmunodeficiencia humana.

(cuadro 110-4). El HTLV-I infecta a los linfocitos T y provoca de manera directa el desarrollo del linfoma de linfocitos T del adulto (ATL, *adult T cell lymphoma*) en un pequeño porcentaje de los pacientes infectados. El riesgo que se acumula durante toda la vida para la aparición del linfoma en un paciente infectado es de 2.5%. El virus es transmitido por los linfocitos infectados que ingieren los lactantes de sus madres infectadas, a través de la sangre o por transmisión sexual. La edad promedio de las personas que padecen un ATL es de ~56 años, es decir, que existe un largo periodo de latencia. El HTLV-1 también es causa de paraparesia espástica tropical, trastorno neurológico cuya frecuencia es un poco mayor que la del linfoma; tiene un lapso de latencia más breve y por lo general depende de un virus transmitido en transfusiones (cap. 188).

El EBV se ha vinculado con la aparición de linfoma de Burkitt en África central y de linfomas no Hodgkin de gran malignidad en pacientes inmunodeprimidos en países del hemisferio occidental. La mayor parte de los linfomas primarios en el sistema nervioso central (SNC) se ha observado con la infección por EBV. La infección por el EBV muestra un vínculo cercano con la aparición de linfomas extraganglionares nasales de linfocitos T/linfocitos NK en Asia y en Sudamérica. La infección por el VIH predispone a la aparición de linfomas no Hodgkin de linfocitos B de gran malignidad. El mecanismo de esta predisposición puede consistir en una sobreexpresión de la interleucina 6 por parte de los macrófagos infectados. La infección del estómago por la bacteria *Helicobacter pylori* favorece el desarrollo de linfomas MALT (tejido linfoide asociado a las mucosas [*mucosa-associated lymphoid tissue*]) del estómago. Esta asociación se basa en el hecho de que los pacientes tratados con antibióticos para erradicar *H. pylori* experimentan un retroceso de su linfoma MALT. Para provocar el linfoma, la bacteria no induce la transformación maligna de los linfocitos, sino que despierta una reacción inmunitaria enérgica contra esta bacteria, y esa estimulación antigénica crónica es la que da lugar a la neoplasia. Los linfomas cutáneos MALT pueden guardar relación con infecciones por especies de *Borrelia*, las de los ojos por *Chlamydia psittaci* y las del intestino delgado por *Campylobacter jejuni*.

La infección crónica por el virus de la hepatitis C se ha asociado a la aparición de linfomas linfoplasmocitarios. El virus herpético humano 8 se vincula con linfomas difusos primarios en las personas infectadas por el VIH y con la enfermedad de Castleman multicéntrica, una linfadenopatía difusa acompañada de ciertos síntomas generales como fiebre, malestar y pérdida de peso.

Aparte de los agentes infecciosos, hay otras enfermedades o contactos que pueden predisponer al desarrollo de los linfomas (cuadro 110-5).

**CUADRO 110-5** Enfermedades o exposiciones que aumentan el riesgo de aparición de linfomas malignos

Imunodeficiencias hereditarias	Enfermedades autoinmunitarias
Síndrome de Klinefelter	Síndrome de Sjögren
Síndrome de Chédiak-Higashi	Esprue celiaco
Síndrome de ataxia-telangiectasia	Artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Exposición a sustancias químicas o fármacos
Imunodeficiencia común variable	
Imunodeficiencias adquiridas	
Imunodepresión yatrógena	Difenilhidantoinato
Infección por VIH-1	Dioxinas, fenoxiherbicidas
Hipogammaglobulinemia adquirida	Radiación
	Quimioterapia y radioterapia anteriores

**INMUNOLOGÍA**

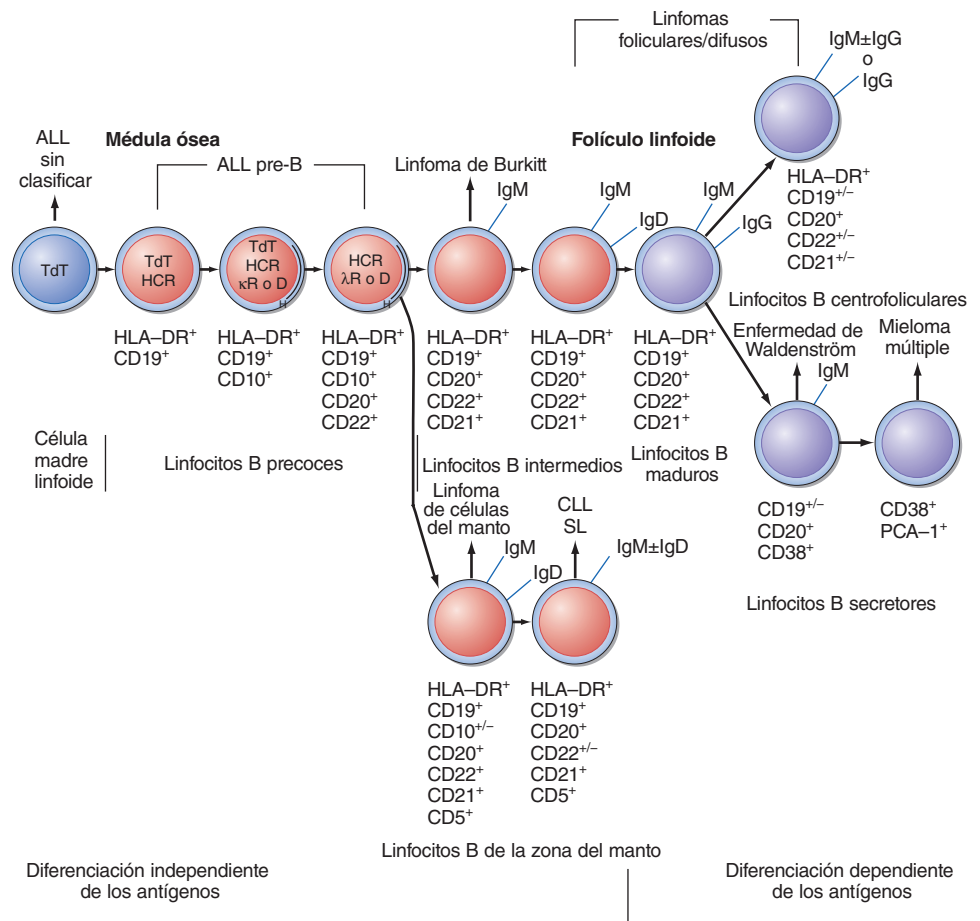
Todas las células linfoides proceden de un mismo progenitor hematopoyético que genera las líneas celulares linfoides, mieloide, eritroide, monocítica y megacariocítica. A través de una activación ordenada y sucesiva de varios factores de transcripción, las células evolucionan en primer lugar hacia la línea linfoides y luego producen los linfocitos B y T. Alrededor del 75% de todas las leucemias linfoides y 90% de todos los linfomas proceden de los linfocitos B. Una célula linfoides inicia su desarrollo y diferenciación en linfocito B cuando comienza a reordenar sus genes productores de inmunoglobulinas. En la **figura 110-2** se ofrece la secuencia de los cambios celulares, incluidos los del fenotipo de la superficie celular, que caracterizan la aparición de un linfocito B normal. Una célula linfoides queda comprometida a diferenciarse en linfocito T cuando emigra al timo y reordena los genes de los receptores de los antígenos propios del linfocito T. En la **figura 110-3** se describe la secuencia de los fenómenos que caracterizan el desarrollo del linfocito T.

Aunque las neoplasias linfoides malignas conservan con frecuencia el fenotipo de superficie celular propio de las células linfoides en determinadas etapas de su diferenciación, este dato tiene pocas consecuencias. El llamado estadio de diferenciación de un linfoma maligno no permite pronosticar su evolución natural. Por ejemplo, la leucemia linfoides más maligna en términos clínicos es la leucemia de Burkitt, cuyo fenotipo corresponde al de un linfocito B maduro centrofoliolar portador de IgM. Las leucemias que llevan el fenotipo inmunitario de superficie celular correspondiente a las células más primitivas (p. ej., la ALL pre-B, CD10+) son menos invasoras y más sensibles al tratamiento curativo que las células de la leucemia de Burkitt aparentemente “más maduras”. Además, el estadio de diferenciación que al parecer ofrece la célula maligna

no guarda relación con el estadio en que se produjeron las lesiones genéticas que provocaron la transformación maligna. Por ejemplo, el linfoma foliolar posee el fenotipo de superficie celular propio de una célula centrofoliolar, pero su translocación cromosómica característica, la t(14;18), que consiste en la yuxtaposición de un gen *bcl-2* antiapoptótico al gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (véase más adelante en este capítulo), debió producirse en las primeras fases de la ontogenia a causa de un error en el proceso del reordenamiento de los genes de las inmunoglobulinas. Se ignora por qué los pasos siguientes que causaron la transformación maligna se manifestaron en la diferenciación de una célula del centro del folículo.

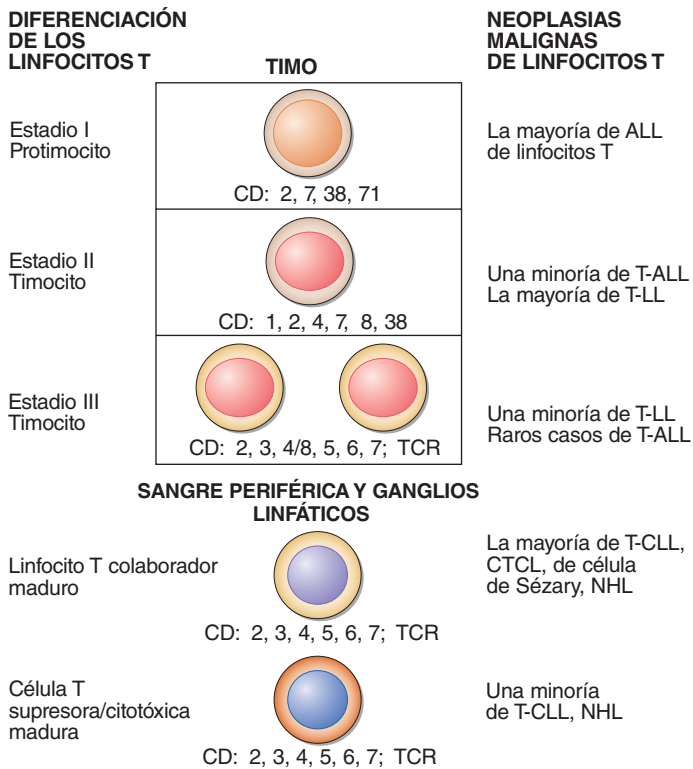
El principal valor que tiene la identificación del fenotipo de la superficie celular es que ayuda a establecer el diagnóstico diferencial de los tumores linfoides que tienen aspecto semejante en el examen con el microscopio óptico. Por ejemplo, la hiperplasia foliolar benigna puede parecerse al linfoma foliolar; sin embargo, la demostración de que todas las células son portadoras del mismo isotipo de cadenas ligeras de las inmunoglobulinas indica que se trata de una proliferación clonal y no de una respuesta policlonal a estímulos exógenos.

Las neoplasias malignas de células linfoides se asocian a anomalías genéticas recurrentes. Aunque no se han identificado, se supone que cada clase de neoplasia linfoides tiene anomalías genéticas específicas. Las anomalías genéticas que se conocen pueden identificarse a distintos niveles; por ejemplo, hay cambios cromosómicos muy visibles (es decir, translocaciones, aumentos o pérdidas de material genético); reordenamientos de ciertos genes que pueden detectarse o no por medio de estudios citogenéticos, y sobreexpresiones, subexpresiones o mutaciones de determinados genes. Reviste especial importancia la alteración de la mutación o de la expresión de ciertas proteínas. En muchos linfomas



**Figura 110-2** Pasos de la diferenciación de los linfocitos B normales y su relación con los linfomas de linfocitos B. Los marcadores celulares que se utilizan para distinguir los estadios del desarrollo son: HLA-DR, CD10, CD19, CD20, CD21, CD22, CD5 y CD38. La transferasa terminal (TdT) es una enzima celular. El reordenamiento del gen de las cadenas pesadas (HCR, *heavy chain gene rearrangement*) y el reordenamiento o la delección de las cadenas ligeras (κR o D, λR o D) de las inmunoglobulinas se producen en las primeras fases del desarrollo de los linfocitos B. Se muestra el estadio normal aproximado de diferenciación que se asocia a un determinado linfoma. ALL, leucemia linfoides aguda; CLL, leucemia linfoides crónica; SL, linfoma linfocítico de linfocitos pequeños (*small lymphocytic lymphoma*).





**Figura 110-3** Pasos de la diferenciación de los linfocitos T normales y su relación con los linfomas de linfocitos T. Los marcadores celulares que se utilizan para distinguir los estadios del desarrollo son CD1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD6, CD7, CD8, CD38 y CD71. Los receptores de antígenos de los linfocitos T (TCR, *T cell antigen receptor*) se reordenan en el timo y los linfocitos T maduros emigran a los ganglios y a la sangre periférica. ALL, leucemia linfocítica aguda; T-ALL, ALL de linfocitos T; T-LL, linfoma linfoblástico de linfocitos T; T-CLL, leucemia linfocítica crónica de linfocitos T; CTCL, linfoma cutáneo de linfocitos T (*cutaneous T cell lymphoma*); NHL, linfoma no Hodgkin.

hay ciertas translocaciones cromosómicas equilibradas que afectan a los genes de los receptores de los antígenos; a los genes de las inmunoglobulinas situados en los cromosomas 2, 14 y 22 de los linfocitos B; y a los genes de los receptores de los antígenos de los linfocitos T que se encuentran en los cromosomas 7 y 14 de los linfocitos T. El reordenamiento de los segmentos cromosómicos que permite la aparición de receptores maduros de los antígenos tiene que generar un sitio vulnerable a la recombinación anómala. Los linfocitos B son todavía más sensibles a la adquisición de mutaciones cuando están madurando en los centros germinales; la formación de anticuerpos de mayor afinidad exige que las mutaciones ocurran en los genes de la región variable que están en los centros germinales. También pueden aparecer mutaciones de otros genes de las inmunoglobulinas, por ejemplo, del *bcl-6*.

En el caso del linfoma difuso de linfocitos B grandes, la translocación t(14;18) aparece en cerca del 30% de los pacientes y provoca la sobreexpresión del gen *bcl-2* situado en el cromosoma 18. Hay otros individuos que no tienen esa translocación y que sobreexpresan también la proteína BCL-2. Esta proteína participa en la inhibición de la apoptosis, es decir, en el mecanismo de la muerte celular que suelen inducir los fármacos de la quimioterapia citotóxica. Se ha observado que los pacientes cuyos tumores sobreexpresan la proteína BCL-2 sufren mayor número de recidivas y que esto no ocurre en los enfermos cuyos linfomas tienen sólo la translocación. Por tanto, ciertos mecanismos genéticos tienen repercusiones clínicas.

En el **cuadro 110-6** se muestran las translocaciones y los oncogenes asociados que mejor se han demostrado en varias clases de neoplasias linfoides malignas. En algunos casos, como en la asociación de la t(14;18) al linfoma folicular, de la t(2;5) al linfoma anaplásico de linfocitos T grandes/células nulas, de la t(8;14) al linfoma de Burkitt, y de la t(11;14) al linfoma de células del manto, la inmensa mayoría de los pacientes muestra esas alteraciones. En otros tipos de linfomas donde

**CUADRO 110-6** Translocación citogenética y oncogenes asociados que suelen observarse en las neoplasias linfoides malignas

Enfermedad	Anomalia citogenética	Oncógen
CLL/linfoma linfocítico de linfocitos pequeños	t(14;15)(q32;q13)	—
Linfoma MALT	t(11;18)(q21;q21)	API2/MALT, BCL-10
Leucemia linfocítica aguda de precursores de los linfocitos B	t(9;22)(q34;q11) o sus variedades t(4;11)(q21;q23)	BCR/ABL AF4, ALL1
Leucemia linfocítica aguda de células precursoras	t(9;22) t(1;19) t(17;19) t(5;14)	BCR, ABL E2A, PBX HLF, E2A HOX11L2, CTIP2
Linfoma de células del manto	t(11;14)(q13;q32)	BCL-1, IgH
Linfoma folicular	t(14;18)(q32;q21)	BCL-2, IgH
Linfoma difuso de linfocitos grandes	t(3;-(q27;-) <sup>a</sup> t(17;-(p13;-)	BCL-6 p53
Linfoma de Burkitt, leucemia de Burkitt	t(8;-(q24;-) <sup>a</sup>	C-MYC
Linfoma anaplásico de linfocitos grandes CD30+	t(2;5)(p23;q35)	ALK
Linfoma linfoplasmocitoide	t(9;14)(p13;q32)	PAX5, IgH

<sup>a</sup> En estos genes, las translocaciones pueden estar circunscritas en muchos sitios.

**Abreviaturas:** CLL, leucemia linfocítica crónica; IgH, cadena pesada de inmunoglobulina (*immunoglobulin heavy chain*); MALT, tejido linfocítico asociado a las mucosas.

sólo una minoría de los enfermos padece tumores que expresan unas alteraciones genéticas específicas, esos defectos pueden tener valor pronóstico. No se conoce alguna alteración genética específica de la enfermedad de Hodgkin aparte de la aneuploidía.

En la CLL típica de linfocitos B, la trisomía del 12 indica peor pronóstico. Los defectos genéticos de la ALL de adultos y niños tienen importante valor pronóstico. Los pacientes cuyos tumores muestran la t(9;22) y translocaciones que afectan al gen MLL en el cromosoma 11q23 tienen un pronóstico mucho peor que quienes no tienen esa translocación.

Otras alteraciones genéticas que suelen aparecer en los adultos con ALL son la t(4;11) y la t(8;14). La t(4;11) se asocia a edades más jóvenes, al predominio en mujeres, a recuentos leucocíticos más altos y a la morfología L1. La t(8;14) se vincula con edades más avanzadas, al predominio en varones, a la afectación frecuente del SNC y a la morfología L3. Ambas tienen mal pronóstico. En la ALL de los niños se ha comprobado que la hiperdiploidía tiene un pronóstico favorable.

El perfil genético obtenido con el empleo de tecnología de configuraciones permite la valoración simultánea de la expresión de millares de genes. Esta técnica genera la posibilidad de identificar nuevos genes de importancia patológica en linfomas; la detección de perfiles de expresión génica con importancia diagnóstica o pronóstica y la definición de nuevos objetivos terapéuticos. La identificación de perfiles de expresión génica es una tarea difícil y obliga a usar técnicas matemáticas complejas. Los resultados satisfactorios iniciales con esta técnica en los linfomas incluyeron la identificación de subtipos que no habían sido reconocidos, del linfoma difuso de linfocitos B grandes cuyos perfiles de expresión génica se asemejan a los de los linfocitos B foliculares centrales o los linfocitos B activados de sangre periférica. Los individuos con un linfoma que tiene un perfil de linfocitos B de expresión génica propia de centro germinativo tienen un pronóstico mucho mejor que aquellos cuyo linfoma sigue un perfil que se asemeja al observado en los linfoci-

tos B activados de sangre periférica. Este pronóstico mejor no depende de otros factores de pronóstico identificados. Se ha generado información similar en el caso del linfoma folicular y el de células del manto. El objetivo aún no alcanzado sigue siendo el de obtener información con estas técnicas en un tiempo clínicamente útil.

#### ESTUDIO DEL PACIENTE

### Neoplasias malignas de células linfoides

Sin importar el tipo de neoplasia linfóide maligna, el estudio que debe iniciarse en el paciente comprende una anamnesis detallada y una exploración física minuciosa. Esto ayudará a confirmar el diagnóstico, a identificar aquellas manifestaciones de la enfermedad a las que hay que prestar mayor atención y a seleccionar los estudios complementarios que van a caracterizar mejor el estado del paciente para, luego, poder elegir el tratamiento idóneo. Es superfluo insistir en la importancia de una anamnesis y una exploración bien hechas. Los datos que se obtienen con ellas ayudan a reconsiderar el diagnóstico, a encontrar pistas sobre la causa, a precisar el estadio de la enfermedad y a lograr una compenetración entre el médico y el paciente que ayude a elaborar y a poner en marcha un plan terapéutico.

La valoración de los pacientes de ALL concluye después de una biometría hemática completa, análisis bioquímicos que reflejen el estado funcional de los principales órganos, una biopsia de la médula ósea con estudios genéticos e inmunitarios y una punción lumbar. Esto último es necesario para descartar una afectación oculta del SNC. Con esto, la mayoría de los pacientes ya está en condiciones de iniciar el tratamiento. En la ALL, el pronóstico depende de las características genéticas del tumor, de la edad del paciente, del recuento de leucocitos, de la situación funcional de los principales órganos y del estado clínico general del enfermo.

La valoración del paciente con una CLL comprende biometría hemática completa, análisis bioquímicos que indiquen el estado funcional de los principales órganos, electroforesis de las proteínas plasmáticas y biopsia de médula ósea. Sin embargo, algunos médicos creen que no siempre se necesita dicha biopsia para el diagnóstico. A menudo se realizan estudios de imagen del tórax y el abdomen para descubrir adenopatías patológicas. Los pacientes con CLL típica de linfocitos B pueden dividirse por el pronóstico en tres grandes grupos. Los individuos cuya leucemia afecta sólo a la sangre y la médula ósea, pero que no tienen adenopatías, organomegalias ni signos de insuficiencia de médula ósea son los que tienen mejor pronóstico. Aquellos con adenopatías y organomegalias tienen un pronóstico intermedio, menos favorable, y los pacientes con insuficiencia de médula ósea, definida por una hemoglobina <100 g/L (10 g/100 ml) o con una cifra de plaquetas <100 000/ $\mu$ l son los que tienen el peor pronóstico. Conviene aclarar la patogenia de la anemia y la trombocitopenia. El pronóstico empeora cuando cualquiera de esas dos alteraciones se debe a infiltración progresiva de la médula ósea y a la desaparición de una médula productiva. Ahora bien, cualquiera de ellas puede deberse a fenómenos autoinmunitarios o al hiperesplenismo que puede desarrollarse en el curso de la enfermedad. Estos mecanismos de destrucción medular suelen ser por completo reversibles (glucocorticoides en los procesos autoinmunitarios; esplenectomía en el hiperesplenismo) y no influyen en el pronóstico de la enfermedad.

Se han ideado dos métodos de estadificación, que están muy difundidos y que coinciden con estos grupos pronósticos (cuadro 110-7). Los pacientes con una CLL típica de linfocitos B pueden tener complicaciones durante la evolución de su proceso a causa de alteraciones inmunitarias como anemia hemolítica autoinmunitaria, trombocitopenia autoinmunitaria e hipogammaglobulinemia. Los pacientes con hipogammaglobulinemia mejoran cuando se les administra gammaglobulina en forma periódica (cada mes). Por su precio, la gammaglobulina no se emplea hasta que el paciente sufre una infección importante. Estas anomalías no tienen una importancia pronóstica clara y no deben utilizarse para estadificar al paciente.

**CUADRO 110-7** Estadificación de la leucemia linfóide típica de linfocitos B

Estadio	Manifestaciones clínicas	Supervivencia media, años
<b>Sistema RAI</b>		
0: riesgo bajo	Linfocitosis sólo en sangre y médula ósea	>10
I: riesgo intermedio	linfocitosis + linfadenopatía	7
II: riesgo intermedio	linfocitosis + linfadenopatía + esplenomegalia $\pm$ hepatomegalia	
III: riesgo alto	Linfocitosis + anemia	1.5
IV: riesgo alto	Linfocitosis + trombocitopenia	
<b>Sistema de Binet</b>		
A	Adenopatías palpables en menos de tres zonas; sin anemia ni trombocitopenia	>10
B	Tres o más zonas ganglionares afectadas; sin anemia ni trombocitopenia	7
C	Hemoglobina $\leq$ 10 g/100 ml, o plaquetas <100 000/ $\mu$ l	2

Es posible utilizar otras dos manifestaciones para valorar el pronóstico en la CLL de linfocitos B, pero no han sido incorporadas en la clasificación de estadificación. Se han identificado como mínimo dos subgrupos de CLL con base en la expresión citoplásmica de ZAP-70; la expresión de esta proteína, que suele expresarse en linfocitos T, identifica el subgrupo con el peor pronóstico. Un medio menos importante para la subclasificación es la expresión de CD38, y los tumores que poseen esta proteína tienden a mostrar un peor pronóstico que los que no la tienen.

La valoración inicial de los pacientes con enfermedad de Hodgkin o con linfomas no Hodgkin es parecida. En ambos casos, la identificación exacta del estadio anatómico es una parte importante de la valoración. El sistema de estadificación que se utiliza es la clasificación de Ann Arbor, que en un principio se creó para separar las variedades de la enfermedad de Hodgkin (cuadro 110-8).

La valoración de los pacientes con enfermedad de Hodgkin comprende en general una biometría hemática completa, velocidad de eritrosedimentación, análisis bioquímicos que indiquen el estado funcional de los órganos más importantes, una tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) del tórax, del abdomen y pelvis y biopsia de la médula ósea. No se necesita en absoluto la tomografía de emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) ni la gammagrafía con galio para la estadificación primaria, pero la que se efectúa al terminar el tratamiento permite valorar anomalías radiográficas persistentes, en particular en el mediastino. Saber que la PET o la gammagrafía de galio tienen signos anormales desde antes del tratamiento puede resultar útil en esa valoración. En casi todos los casos, estos estudios permitirán la asignación del estadio anatómico y la elaboración de un plan terapéutico.

En los pacientes con linfomas no Hodgkin se suele efectuar la misma valoración que se ha descrito en los individuos con enfermedad de Hodgkin. Además, en esa valoración suelen estar incluidas las concentraciones séricas de lactato deshidrogenasa (LDH, *lactate dehydrogenase*) y de microglobulina  $\beta_2$  y la electroforesis de las proteínas plasmáticas. El estadio anatómico se asigna de la misma manera que en la enfermedad de Hodgkin. Sin embargo, el pronóstico de los pacientes con linfomas no Hodgkin se determina mejor con el *International Prognostic Index* (Índice Pronóstico

**CUADRO 110-8** Sistema de estadificación de Ann Arbor para la enfermedad de Hodgkin

Estadio	Definición
I	Afectación de una sola región ganglionar o estructura linfóidea (p. ej., bazo, timo, anillo de Waldeyer)
II	Afectación de dos o más regiones ganglionares a un mismo lado del diafragma (el mediastino se considera un solo sitio; los ganglios hiliares se consideran "lateralizaciones" y la afectación de ambos lados corresponde al estadio II de la enfermedad)
III	Afectación de regiones ganglionares o de estructuras linfóideas a ambos lados del diafragma
III <sub>1</sub>	Afectación subdiafragmática circunscrita al bazo, ganglios del hilio esplénico, ganglios celiacos o ganglios porta
III <sub>2</sub>	Afectación subdiafragmática extendida a los ganglios paraaórticos, iliacos o mesentéricos, más las estructuras afectadas en III <sub>1</sub>
IV	Afectación de zona(s) extraganglionar(es) que rebasan las llamadas "E"
	Más de una afectación extraganglionar en cualquier sitio
	Cualquier afectación del hígado o de la médula ósea
A	Sin síntomas
B	Pérdida inexplicable >10% del peso corporal en los últimos 6 meses antes de efectuar la estadificación Fiebre inexplicable, persistente o recidivante con temperaturas >38°C en el mes anterior Diaforesis profusa nocturna y recidivante en el mes anterior
E	Una sola afectación, confinada a tejidos extralinfáticos, salvo el hígado y la médula ósea

**CUADRO 110-9** Índice Pronóstico Internacional (IPI) correspondiente a linfoma no Hodgkin**Cinco factores de riesgo clínico:**

- Tener 60 años o más
- Incremento de los valores de lactato deshidrogenasa en suero
- Estado general  $\geq 2$  puntos (ECOG) o  $\leq 70$  (Karnofsky)
- Estadio III o IV de la clasificación de Ann Arbor
- Más de un sitio de afectación extraganglionar

Se asigna a los pacientes una cifra por cada factor de riesgo que muestran. Los pacientes se asignan a un grupo diferente según el tipo de linfoma.

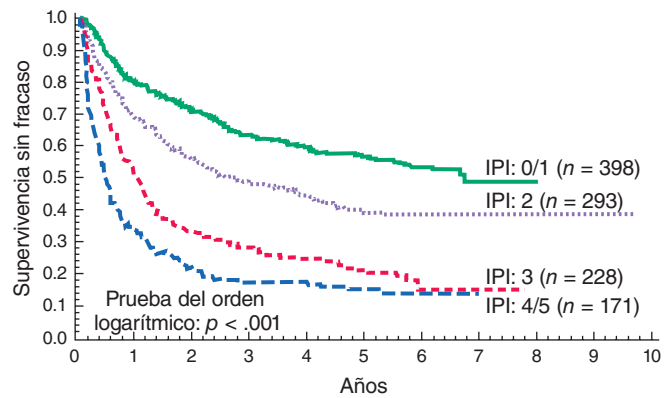
**En el caso del linfoma de linfocitos B difuso:**

0 y 1 factor = riesgo reducido:	35% de casos; supervivencia a 5 años, 73%
2 factores = riesgo reducido-intermedio.	27% de casos; supervivencia a 5 años, 51%
3 factores = riesgo alto-intermedio.	22% de casos; supervivencia a 5 años, 43%
4, 5 factores = riesgo alto	16% de casos; supervivencia a 5 años, 26%

**En el caso de linfomas de linfocitos B y difuso tratado con la R-CHOP:**

0 factores = muy satisfactorio	10% de casos; supervivencia a 5 años, 94%
1 y 2 factores = satisfactorio	45% de casos; supervivencia a 5 años, 79%
3, 4 y 5 factores = insatisfactorio	45% de casos; supervivencia a 5 años, 55%

**Abreviaturas:** ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; R-CHOP, rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona.



**Figura 110-4** Relación del *International Prognostic Index* (Índice Pronóstico Internacional, IPI) con la supervivencia. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia de 1 300 pacientes afectados por varias clases de linfomas estratificados de acuerdo con el Índice Pronóstico Internacional.

Internacional, IPI) (cuadro 110-9). Se trata de un buen factor de predicción de todas las variedades del linfoma no Hodgkin. La puntuación del IPI se asigna a cada paciente según existan o no cinco factores negativos para el pronóstico, y pueden observarse desde cinco hasta ninguno de esos factores. En la figura 110-4 se ofrece el significado pronóstico de esta puntuación en 1 300 pacientes con todas las formas de linfomas no Hodgkin. Gracias a la adición del rituximab a CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), los resultados del tratamiento han mejorado y el IPI original ha perdido parte de su poder de discriminación. Se ha planteado revisar el IPI para predecir mejor los resultados de los programas a base de rituximab más quimioterapia (cuadro 110-9). La tomografía computarizada se utiliza de manera sistemática en la valoración de personas con todos los subtipos del linfoma no Hodgkin, pero son mucho más útiles la PET y la gammagrafía de galio en subtipos de mayor malignidad, como el linfoma difuso de linfocitos B grandes, que en subtipos más o menos malignos como el linfoma folicular o el de linfocitos pequeños. Si bien el IPI divide a los sujetos con linfoma folicular en subgrupos con pronósticos particulares, la distribución de estos pacientes queda "viciada" por un sesgo hacia categorías de menor riesgo. Se ha planteado un IPI específico de linfoma folicular (FLIPI) que sustituya al estado funcional con la concentración de hemoglobina [ $<120$  g/L ( $<12$  g/100 ml)] y diversos sitios extraganglionares, con el número de sitios de ataque ganglionar (más de cuatro). Se asignó el nivel de riesgo bajo (cero o un factor) a 36% de los pacientes; riesgo intermedio (dos factores) a 37% y riesgo insatisfactorio (más de dos factores) a 27% de los pacientes.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DE LAS DISTINTAS NEOPLASIAS LINFÓIDES MALIGNAS

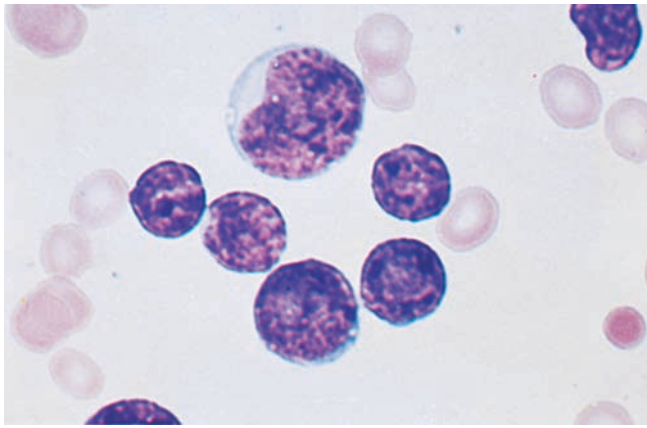
### NEOPLASIAS DE LOS PRECURSORES DE LOS LINFOCITOS B

#### Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores de los linfocitos B

El cáncer más frecuente de los niños es la leucemia linfoblástica aguda (ALL) de linfocitos B. Este proceso puede manifestarse también como un linfoma en los adultos o los niños, pero es bastante rara esa forma de presentación.

Las células malignas de los pacientes con leucemia linfoblástica de precursores de los linfocitos B se forman casi siempre a partir de las células pre-B. Por lo general, los pacientes presentan signos de insuficiencia de la médula ósea, como palidez, cansancio, hemorragias, fiebre e infecciones relacionadas con las citopenias hematoperiféricas. Los recuentos sanguíneos muestran constantemente anemia y trombocitopenia, pero también puede haber leucopenia, cifras normales de leucocitos o leucocitosis, dependiendo ante todo del número de células malignas circulantes (fig. 110-5). Los pacientes que presentan leucemia





**Figura 110-5** Leucemia linfoblástica aguda. El tamaño de las células es heterogéneo; tienen núcleos redondos o contorneados, proporción núcleo/citoplasma alta y no muestran gránulos citoplásmicos.

suelen tener localizaciones extraganglionares del proceso que pueden manifestarse por adenopatías, hepatoesplenomegalia o esplenomegalia, afectación del SNC, aumento del tamaño de los testículos e infiltración cutánea.

El diagnóstico suele establecerse por biopsia de médula ósea al apreciarse una infiltración de linfoblastos malignos y se confirma al demostrar el inmunofenotipo de célula pre-B (fig. 110-2) y muchas veces también las anomalías citogenéticas características (cuadro 110-6). Los pacientes con ALL de precursores de los linfocitos B tienen mal pronóstico cuando el recuento leucocítico es muy alto, cuando hay síntomas de afectación del SNC o cuando se encuentran anomalías citogenéticas desfavorables. Por ejemplo, en los adultos con leucemia linfoblástica de linfocitos B se detecta con frecuencia la t(9;22), un signo de muy mal pronóstico. Los inhibidores de cinasa de bcr/abl han mejorado el pronóstico.

## TRATAMIENTO Leucemia linfoblástica de precursores de los linfocitos B

El tratamiento de los pacientes con leucemia linfoblástica de precursores de los linfocitos B comprende la inducción de una remisión con un esquema de quimioterapia combinada, una fase de consolidación que consiste en la administración general de fármacos en dosis altas y de un tratamiento para erradicar la afectación del SNC y al final, un periodo de tratamiento continuo para evitar las recidivas y conseguir la curación. En los niños, el porcentaje total de curaciones es de 90%, mientras que alrededor del 50% de los adultos sobrevive un periodo prolongado sin signos de la enfermedad. Esto último es consecuencia del gran porcentaje de anomalías citogenéticas desfavorables que presentan los adultos con ALL de células pre-B.

El linfoma linfoblástico de precursores de linfocitos B es una forma rara de manifestarse las neoplasias linfoblásticas de precursores de los linfocitos B. Estos pacientes muestran una transformación rápida a la leucemia y deben ser tratados como si desde el comienzo la hubieran tenido. Los pocos enfermos que en el comienzo tienen la enfermedad circunscrita a ganglios linfáticos tienen una tasa alta de curación.

## ■ NEOPLASIAS DE LINFOCITOS B MADUROS (PERIFÉRICOS)

### Linfoma linfocítico de linfocitos pequeños/leucemia linfocítica crónica de linfocitos B

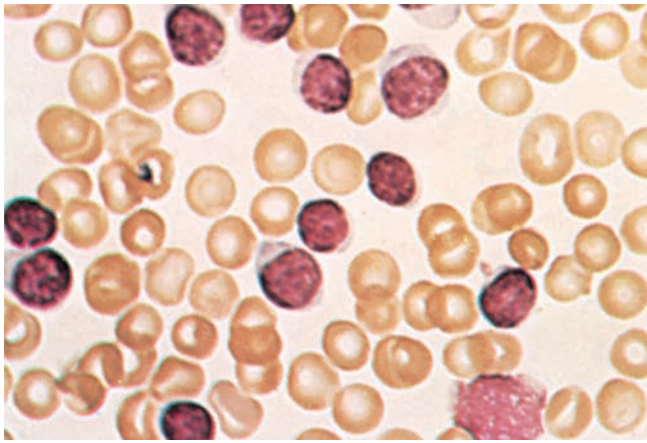
El linfoma linfocítico de linfocitos pequeños/CLL de linfocitos B es, con mucho, el tipo más frecuente de leucemia linfocítica y las formas que se manifiestan por linfoma representan cerca del 7% de los linfomas no Hodgkin. Puede presentarse en forma de leucemia o de linfoma. En el cuadro 110-10 se ofrecen los principales datos clínicos de la leucemia linfocítica de linfocitos pequeños/CLL de linfocitos B.

El diagnóstico de la CLL de linfocitos B típicos se establece cuando se observa un gran número de linfocitos circulantes (es decir,  $>4 \times 10^9/L$ , y a menudo,  $>10 \times 10^9/L$ ) (fig. 110-6) que son linfocitos B monoclonales que poseen el antígeno CD5. El diagnóstico se confirma al detectar una

**CUADRO 110-10** Datos clínicos de los pacientes con tipos frecuentes de linfomas no Hodgkin (NHL)

Enfermedad	Mediana de edad, años	Frecuencia en niños	Varones, %	Estadios I/II frente a III/IV, %	Síntomas B, %	Afectación de médula ósea, %	Afectación del tubo digestivo, %	Supervivencia a los 5 años, %
Leucemia linfocítica crónica de linfocitos B/linfoma linfocítico de linfocitos pequeños	65	Rara	53	9 frente a 91	33	72	3	51
Linfoma de células del manto	63	Raro	74	20 frente a 80	28	64	9	27
Linfoma extraganglionar de la zona marginal de linfocitos B de tipo MALT	60	Raro	48	67 frente a 33	19	14	50	74
Linfoma folicular	59	Raro	42	33 frente a 67	28	42	4	72
Linfoma difuso de linfocitos B grandes	64	Cerca del 25% de los NHL en niños	55	54 frente a 46	33	16	18	46
Linfoma de Burkitt	31	Cerca del 30% de los NHL en niños	89	62 frente a 38	22	33	11	45
Linfoma linfoblástico de precursores de linfocitos T	28	Cerca del 40% de los NHL en niños	64	11 frente a 89	21	50	4	26
Linfoma anaplásico de linfocitos T grandes/células nulas	34	Frecuente	69	51 frente a 49	53	13	9	77
Linfoma no Hodgkin de linfocitos T periféricos	61	Cerca del 5% de los NHL en niños	55	20 frente a 80	50	36	15	25

**Abreviatura:** MALT, tejido linfocítico asociado a las mucosas.



**Figura 110-6** Leucemia linfocítica crónica. El número de leucocitos en sangre periférica es abundante y se debe a una mayor cantidad de linfocitos pequeños, diferenciados y de aspecto normal. Los linfocitos en la leucemia son frágiles y un número importante de ellos están rotos y “sucios” en el frotis de sangre.

infiltración de la médula ósea por esas mismas células. Los frotis de sangre periférica de estos pacientes suelen revelar muchas sombras o “manchas nucleares” (en “cesto”), que son restos nucleares de las células que han quedado dañadas por las fuerzas de cizallamiento que se emplean para obtener los frotis sanguíneos. Si se realizan estudios citogenéticos se encuentra la trisomía del 12 en 25 a 30% de los pacientes. También se observan alteraciones del cromosoma 13.

Si la primera manifestación es una adenopatía y se realiza una biopsia ganglionar, los anatomopatólogos suelen tener pocas dificultades para establecer el diagnóstico de linfoma linfocítico de linfocitos pequeños con base en los datos morfológicos y en el inmunofenotipo. Pero en 70 a 75% de estos pacientes la médula ósea estará infiltrada y a menudo habrá linfocitos B monoclonales circulantes en la sangre periférica.

El diagnóstico diferencial de la CLL de linfocitos B típicos es muy amplio (cuadro 110-1). Con la inmunofenotipificación se pueden descartar las neoplasias de los linfocitos T y a menudo, también, otros procesos malignos de los linfocitos B. Por ejemplo, sólo el linfoma de células del manto y la CLL de linfocitos B típicos suelen ser CD5-positivas. El linfoma linfocítico de linfocitos B pequeños típicos puede confundirse con otros procesos de los linfocitos B, incluido el linfoma linfoplasmocitario (es decir, la manifestación hística de la macroglobulinemia de Waldenström), el linfoma de linfocitos B de la zona marginal ganglionar y el linfoma de células del manto. Además, algunos linfomas linfocíticos de linfocitos pequeños tienen zonas pobladas por linfocitos grandes que pueden confundirse con los de un linfoma difuso de linfocitos B grandes. Resulta esencial que un hematólogo experto distinga estos procesos.

La CLL de linfocitos B típicos suele descubrirse de manera fortuita cuando se obtiene una biometría hemática completa por alguna otra razón. Sin embargo, las molestias que podrían llevar al diagnóstico son cansancio, infecciones frecuentes y aparición de adenopatías. Se debe pensar en una CLL de linfocitos B típicos en los pacientes que presentan anemia hemolítica o por trombocitopenia autoinmunitaria. También se ha observado la vinculación de la CLL de linfocitos B con la aplasia eritrocítica. Cuando este proceso se manifiesta por un linfoma, el dato más frecuente es el de adenopatías asintomáticas de aparición reciente, acompañadas o no de esplenomegalia. Los sistemas de estadificación permiten prever el pronóstico en sujetos con CLL de linfocitos B típicos (cuadro 110-7). La valoración de un nuevo enfermo con el linfoma típico CLL/microlinfocítico incluirá muchos de los estudios (cuadro 110-11) que se utilizan en sujetos con otros linfomas no Hodgkin. Además, hay que prestar atención especial a la detección de anomalías inmunitarias, como anemia hemolítica autoinmunitaria, trombocitopenia autoinmunitaria, hipogammaglobulinemia y aplasia eritrocítica. El análisis molecular de la secuencia del gen de inmunoglobulina en CLL ha demostrado que cerca del 50% de los enfermos tiene tumores que expresan tales genes, pero mutados, y la otra mitad tiene neoplasias que expresan secuencias de inmunoglobulina no mutada o de línea germi-

### CUADRO 110-11 Estudios a realizar para la estadificación de los linfomas no Hodgkin

Exploración física
Comprobación de los síntomas B
Estudios de laboratorio
Biometría hemática completa
Pruebas de función hepática
Ácido úrico
Calcio
Electroforesis de las proteínas séricas
Microglobulina $\beta_2$ sérica
Radiografía de tórax
CT de abdomen, pelvis y, por lo general, del tórax
Biopsia de médula ósea
Punción lumbar en los linfomas linfoblásticos de Burkitt y difuso de linfocitos B grandes cuando la biopsia de médula ósea es positiva
Gammagrafía con galio (SPECT) o PET en el linfoma de linfocitos grandes

**Abreviaturas:** PET, tomografía por emisión de positrones; SPECT, tomografía computarizada por emisión de fotón único.

nativa. Los sujetos con inmunoglobulinas no mutadas tienden a seguir una evolución clínica más agresiva y reaccionan menos al tratamiento. Por desgracia, no siempre es posible obtener la secuenciación del gen de inmunoglobulina. Se piensa que la expresión de CD38 es pequeña en personas con mejor pronóstico que expresan la inmunoglobulina mutada y es grande en quienes tienen peor pronóstico y que expresan la forma no mutada. Sin embargo, este estudio no ha sido un medio fiable para diferenciar entre los dos grupos. La expresión de ZAP-70 tiene relación con la presencia de genes de inmunoglobulina no mutados, pero esta técnica no se ha estandarizado ni se practica de manera generalizada.

### TRATAMIENTO Leucemia linfocítica crónica de linfocitos B/linfoma linfocítico de linfocitos pequeños

Los pacientes que llegan al médico con una CLL de linfocitos B típicos sin ninguna otra manifestación del proceso salvo la afectación de la médula ósea y la linfocitosis (es decir, en el estadio 0 de Rai y el estadio A de Binet; cuadro 110-7) pueden seguir sin recibir ningún tratamiento de la neoplasia maligna. Estos enfermos tienen una supervivencia media >10 años y algunos nunca necesitan tratamiento. Si hay un número suficiente de leucocitos normales circulantes y no hay síntomas, muchos médicos no empiezan a tratar a esos pacientes que se hallan en un estadio intermedio del proceso y que se manifiesta por adenopatías y esplenomegalia. Sin embargo, la supervivencia media de estos enfermos es de unos siete años y la mayoría tendrá que tratarse pocos años después de iniciar el seguimiento. Los pacientes que presentan insuficiencia de médula ósea (es decir, el estadio III o IV de Rai, o el estadio C de Binet) tendrán que empezar a tratarse en casi todos los casos. Estos individuos padecen un proceso grave y su supervivencia media es sólo de 1.5 años. Debe recordarse que hay que combatir las manifestaciones inmunitarias de la CLL de linfocitos B típicos independientemente del tratamiento antileucémico específico. Por ejemplo, el tratamiento de las citopenias autoinmunitarias con glucocorticoides y de la hipogammaglobulinemia con gammaglobulina debe aplicarse sin importar si se está administrando o no tratamiento contra la leucemia.

Los pacientes cuya primera manifestación es un linfoma y cuya puntuación del IPI es baja tienen una supervivencia a los cinco años cercana al 75%, pero cuando la puntuación del IPI es alta, la supervivencia es <40% a los cinco años y es más probable que necesiten tratamiento muy pronto.

Los esquemas que con mayor frecuencia se han empleado para tratar a los pacientes con linfomas linfocíticos de linfocitos pequeños/CLL de linfocitos B típicos son clorambucilo o fludarabina,

solos o combinados. El clorambucilo puede administrarse por vía oral con pocos efectos secundarios inmediatos, mientras que la fludarabina se inyecta por vía intravenosa y produce una inmunodepresión importante. Sin embargo, la fludarabina es el fármaco más activo y el único que se vincula con una incidencia relevante de remisiones completas. Con la combinación de rituximab (375 a 500 mg/m<sup>2</sup> el primer día), fludarabina (25 mg/m<sup>2</sup> los días dos o cuatro en el primer ciclo y uno a tres en nuevos ciclos) y ciclofosfamida (250 mg/m<sup>2</sup> con fludarabina) se logran respuestas completas en 69% de los pacientes y en la mitad de los casos estas reacciones se han acompañado de remisiones a nivel molecular. Hasta 50% de los enfermos presenta neutropenia de grado III o IV. En el caso de sujetos jóvenes cuya sintomatología inicial es de leucemia que necesita tratamiento, la estrategia más indicada hoy en día son los regímenes que contienen fludarabina. Se trata de un fármaco eficaz de segunda línea en personas con tumores que no reaccionan al clorambucilo y es por ello que este último suele escogerse en ancianos que necesitan tratamiento. La bendamustina, alquilante con estructura análoga a la de la mostaza nitrogenada, es muy eficaz y compite con la fludarabina como tratamiento primario de elección. Los pacientes con linfoma (en lugar de leucemia) también responden a la bendamustina y algunos reciben una quimioterapia combinada que se utiliza en otros linfomas, como CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona) o CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) más rituximab. Otro anticuerpo que es activo contra la enfermedad es el alemtuzimab (anti-CD52), pero destruye los linfocitos B y T y se acompaña de un deterioro inmunitario más intenso que el rituximab. Los jóvenes con la enfermedad pueden ser elegibles para el trasplante de médula ósea. El alotrasplante de médula puede ser curativo, pero conlleva una cifra importante de fallecimientos por el tratamiento. Está en estudio el uso de minitrasplantes con dosis inmunodepresoras y no mieloablativas de fármacos preparatorios (cap. 114). No ha sido alentador el alotrasplante en sujetos con esta enfermedad.

### Linfoma extraganglionar de la zona marginal de linfocitos B de tipo MALT

El linfoma extraganglionar de la zona marginal de linfocitos B de tipo MALT representa cerca del 8% de los linfomas no Hodgkin. Este linfoma de linfocitos pequeños aparece en zonas extraganglionares. Al principio se consideró como un linfoma linfocítico de linfocitos pequeños o, a veces, como un pseudolinfoma. El descubrimiento de que el desarrollo de este linfoma en el estómago se vinculaba con la infección por *H. pylori* fue un paso importante para que se reconociera como una entidad distinta. Las características clínicas del linfoma extraganglionar de linfocitos B de la zona marginal de tipo MALT se presentan en el cuadro 110-10.

Un hematólogo experto puede diagnosticar con exactitud este tipo de linfoma por el patrón de distribución característico de los pequeños linfocitos que son linfocitos B monoclonales CD5-negativos. En algunos casos, el proceso se transforma en un linfoma difuso de linfocitos B grandes y a veces se diagnostican ambos procesos en la misma muestra de biopsia. El diagnóstico diferencial debe hacerse con la infiltración linfocítica benigna de órganos extraganglionares y con otros linfomas de linfocitos B pequeños.

El linfoma MALT puede aparecer en estómago, órbita, intestino, pulmones, glándula tiroidea, glándulas salivales, piel, tejidos blandos, vejiga, riñones y SNC. Puede manifestarse como una tumoración de aparición reciente, descubrirse al realizar estudios de imágenes o producir síntomas locales, como molestias en la parte superior del abdomen cuando se trata de un linfoma gástrico. Gran parte de los linfomas MALT tienen origen gástrico. Existen, como mínimo, dos formas genéticas de MALT del estómago: una (que compone alrededor del 50% de los casos) se caracteriza por t(11;18)(q21;q21) que yuxtapone la terminación amino del gen *API2* con la terminación carboxi del gen *MALT1* y así crea un producto de fusión *API2/MALT1* y la otra caracterizada por sitios múltiples de inestabilidad genética, que incluye trisomías de los cromosomas 3, 7, 12 y 18. Alrededor del 95% de los linfomas gástricos del tipo MALT se acompaña de infección por *H. pylori*, y los que no,

por lo general expresan t(11;18). Esta última variante suele activar factor nuclear kappa B (NF-κB, *nuclear factor κB*) que actúa como factor de supervivencia de las células. Los linfomas con translocaciones en t(11;18) son genéticamente estables y no evolucionan hasta transformarse en linfomas de linfocitos B. En cambio, los linfomas MALT que no tienen translocación en t(11;18) suelen adquirir mutaciones en *BCL6* y evolucionan hasta tornarse linfomas histológicamente agresivos. En ~40% de los casos, los linfomas MALT se localizan en el órgano de origen; y en ~30% de los pacientes se localizan en ese órgano y en ganglios linfáticos regionales. Sin embargo, estos linfomas pueden dar metástasis a distancia, en particular si se transforman en un linfoma difuso de linfocitos B grandes. Muchos sujetos en quienes aparece el linfoma tendrán una enfermedad autoinmunitaria o inflamatoria, como el síndrome de Sjögren (MALT de glándulas salivales); tiroiditis de Hashimoto (MALT de tiroides), gastritis por *Helicobacter* (MALT gástrico); conjuntivitis por *C. psittaci* (MALT ocular) o infecciones cutáneas por *Borrelia* (MALT cutánea).

La valoración de los pacientes con un linfoma extraganglionar de linfocitos B de la zona marginal de tipo MALT se efectúa según el modelo (cuadro 110-11) para estadificar a los pacientes con linfomas no Hodgkin. En particular, los enfermos con un linfoma gástrico deben someterse a pruebas dirigidas a comprobar la presencia o ausencia de infección por *H. pylori*. La endoscopia y la ecografía pueden servir para precisar el grado de extensión del proceso gástrico. La mayoría de los pacientes con un linfoma extraganglionar de linfocitos B de la zona marginal de tipo MALT tiene buen pronóstico, con una supervivencia cercana al 75% a los cinco años. En los pacientes con una puntuación baja del IPI, la supervivencia a cinco años es de casi el 90%, cifra que desciende cerca del 40% cuando la puntuación del IPI es alta.

### TRATAMIENTO Linfoma de tejido linfoide asociado a las mucosas

El linfoma tipo MALT suele estar circunscrito. Cerca del 80% de los pacientes con linfoma gástrico MALT que padece además infección por *H. pylori* obtiene la remisión al erradicar la infección. Estas remisiones en ocasiones son prolongadas, pero no es infrecuente la evidencia molecular de neoplasia persistente. Después de erradicar *H. pylori*, los síntomas mejoran con rapidez, pero los datos moleculares de la enfermedad pueden persistir durante 12 a 18 meses. No está indicado administrar otros tratamientos a menos que se demuestre que la enfermedad avanza. Los individuos con una neoplasia más extensa o progresiva por lo general reciben quimioterapia con un solo fármaco, como clorambucilo. Los regímenes combinados que incluyen rituximab también son muy eficaces. Si coexiste un linfoma difuso de linfocitos B grandes debe tratarse con quimioterapia combinada (véase más adelante en este capítulo). Las demás mutaciones adquiridas que regulan el empeoramiento histológico también transmiten la independencia para el crecimiento de *Helicobacter*.

### Linfomas de células del manto

El linfoma de células del manto compone alrededor del 6% de todos los linfomas no Hodgkin. Antes, este linfoma formaba parte de otras variedades. Su identificación se confirmó al saber que estos linfomas tienen una translocación cromosómica característica: la t(11;14) entre el gen de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas situado en el cromosoma 14 y el gen *bcl-1* del cromosoma 11 y por lo general muestra una sobreexpresión de la proteína BCL-1, también llamada ciclina D1. En el cuadro 110-10 se ofrecen las características clínicas del linfoma de células del manto.

Un hematopatólogo experto puede establecer con exactitud el diagnóstico del linfoma de células del manto. Al igual que en otras clases de linfoma es importante disponer de una muestra de biopsia suficiente. El diagnóstico diferencial de este linfoma debe hacerse con las demás variedades de linfomas de linfocitos B pequeños. En particular, el linfoma de células del manto y el linfoma linfocítico de linfocitos pequeños expresan característicamente el antígeno CD5. Las células del linfoma de células del manto suelen tener un núcleo un poco hendido.



Las manifestaciones más frecuentes del linfoma de células del manto son las adenopatías palpables acompañadas a menudo de síntomas generales. La edad promedio es de 63 años y los varones la padecen con una frecuencia cuatro veces mayor que las mujeres. Alrededor del 70% de los pacientes está en el estadio IV del proceso cuando son diagnosticados y suelen tener afectación de la médula ósea y de la sangre periférica; de los órganos posiblemente invadidos reviste especial importancia descubrir la posible afectación del tubo digestivo. Los pacientes que presentan poliposis linfomatosa del intestino grueso suelen tener un linfoma de células del manto. Para la valoración de los enfermos con este linfoma se sigue el esquema que aparece en el cuadro 110-11 para estadiar a los pacientes con linfomas no Hodgkin. Los pacientes con localizaciones en el tubo digestivo suelen tener afectado el anillo de Waldeyer y viceversa. La supervivencia a cinco años de los individuos con linfoma de células del manto es de cerca del 25% para todo el grupo; y sólo sobrevive cinco años algún enfermo con puntuación alta del IPI y cerca del 50% de los pacientes con puntuación baja.

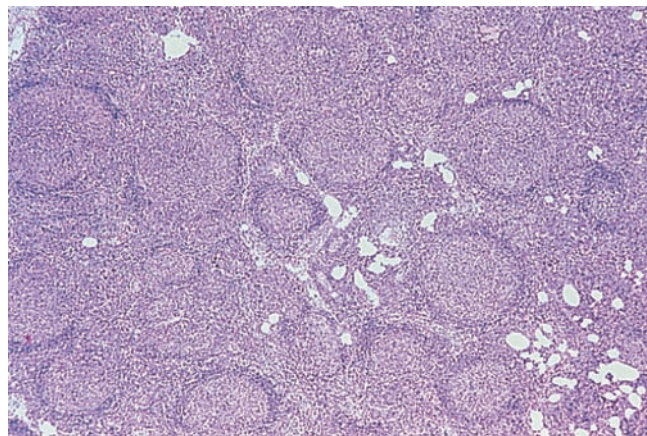
## TRATAMIENTO Linfoma de células del manto

El tratamiento actual de los linfomas de células del manto está en proceso de evolución. Cuando la enfermedad está confinada, los pacientes podrían tratarse con quimioterapia antineoplásica combinada seguida de radioterapia; pero para las formas diseminadas de la enfermedad, los tratamientos habituales de los linfomas no son eficaces y sólo una minoría de pacientes logra una remisión completa. Es frecuente que se proponga a los enfermos más jóvenes el empleo de algún esquema de quimioterapia combinada enérgica seguido de un autotrasplante o alogotrasplante de la médula ósea. En los escasos ancianos que están asintomáticos, la pauta más práctica podría ser la observación seguida de quimioterapia a base de un solo antineoplásico. La quimioterapia por combinación de índole intensiva que fue utilizada en un principio para combatir la leucemia aguda, modalidad llamada HyperC-VAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona, citarabina y metotrexato) en combinación con rituximab, al parecer originó mejores tasas de respuesta, sobre todo en sujetos más jóvenes. Si se alternan dos regímenes, HyperC-VAD con rituximab (R-HyperC-VAD) y rituximab con dosis altas de metotrexato y citarabina, se obtiene una respuesta completa en más del 80% de los pacientes y una supervivencia a ocho años de 56%, similar a lo que se obtiene con los regímenes de dosis altas y autotrasplante de células madre hematopoyéticas. Tanto el bortezomib como el temsirolimús y la bendamustina son fármacos que inducen respuestas parciales transitorias en unos cuantos pacientes y se están agregando a las combinaciones principales.

### Linfoma folicular

El linfoma folicular representa 22% de los linfomas no Hodgkin en todo el mundo y por lo menos 30% de los linfomas no Hodgkin que se diagnostican en Estados Unidos. Este tipo de linfoma se puede diagnosticar con seguridad basándose sólo en sus características morfológicas y tiempo atrás era el proceso que padecía la mayoría de los pacientes que se sometían a ensayos terapéuticos para combatir los linfomas “de escasa” malignidad. En el cuadro 110-10 se presentan las características clínicas del linfoma folicular.

El examen de una biopsia adecuada por un hematólogo experto es suficiente para establecer el diagnóstico de linfoma folicular. El tumor está formado por un porcentaje variable de linfocitos pequeños hendidos y de linfocitos grandes, cuyo crecimiento sigue un patrón de aspecto folicular (fig. 110-7). Confirman el diagnóstico el inmunofenotipo de linfocitos B y la presencia de la t(14;18), así como la expresión anormal de la proteína BCL-2. El principal diagnóstico diferencial es con la hiperplasia folicular reactiva. Debe recordarse la posible coexistencia de un linfoma difuso de linfocitos B grandes. Los pacientes con linfoma folicular se dividen a menudo en tres grupos, dependiendo si predominan los linfocitos pequeños, que haya una mezcla de linfocitos grandes y pequeños, o que predominen los linfocitos grandes. Aunque esta dis-



**Figura 110-7 Linfoma folicular.** La arquitectura normal del ganglio es “borrada” por las expansiones ganglionares de las células tumorales. Los ganglios varían en tamaño y contienen de manera predominante linfocitos pequeños con núcleos segmentados y un número variable de células de mayor tamaño con cromatina vesicular y nucléolos prominentes.

tinción no puede hacerse con facilidad ni es segura, esa clasificación tiene significado pronóstico. En los pacientes con linfoma folicular donde predominan los linfocitos grandes, la fracción de proliferación es mayor, el empeoramiento es más rápido y su supervivencia total es más breve cuando se administran esquemas de quimioterapia sencillos.

La manifestación más frecuente del linfoma folicular son las adenopatías indoloras de aparición reciente. Es típica la participación de muchas zonas ganglionares y a veces la afectación de sitios poco frecuentes, como la región epitrocLEAR. Sin embargo, casi cualquier órgano puede resultar afectado y el linfoma también suele manifestarse en zonas extraganglionares. La mayoría de los pacientes no tiene fiebre, diaforesis ni pérdida de peso y cerca del 50% de los pacientes tiene una puntuación del IPI de cero a uno. Los enfermos con puntuación alta en el IPI (p. ej., de cuatro o cinco) no llegan a 10%. Para evaluar la estadiación de los pacientes con linfoma folicular hay que realizar las exploraciones que se detallan en el cuadro 110-11.

## TRATAMIENTO Linfoma folicular

El linfoma folicular es una de las neoplasias malignas que mejor responden a la quimioterapia antineoplásica y a la radioterapia. Además, 25% de los casos experimenta una regresión espontánea (por lo general transitoria) si se dejan sin tratar. En los pacientes asintomáticos es posible que una buena conducta terapéutica sea la espera vigilante sin ningún tratamiento y quizá sea lo más conveniente en los ancianos en una etapa avanzada de la enfermedad. Cuando es necesario iniciar un tratamiento, los fármacos que más se emplean son el clorambucilo solo, la ciclofosfamida sola o la quimioterapia combinada con CVP o con CHOP. Si se aplica un tratamiento apropiado, 50 a 75% de los pacientes logra una remisión completa. Aunque la mayoría de los enfermos sufre recidivas (la duración de la mejoría tiene una mediana de unos dos años), por lo menos 20% de los que obtienen una respuesta completa seguirá en remisión durante >10 años. En el caso del paciente ocasional (15%) con el linfoma folicular localizado, la radioterapia de la región afectada produce una supervivencia sin enfermedad a largo plazo, en la mayor parte de los casos.

Se ha comprobado que existen nuevos recursos terapéuticos eficaces para combatir el linfoma folicular. Entre ellos están citotóxicos como la fludarabina y sustancias biológicas como interferón  $\alpha$ , anticuerpos monoclonales marcados o no con radioisótopos y vacunas para el linfoma. La supervivencia de los enfermos tratados con quimioterapia combinada que contiene doxorubicina y que están en remisión completa parece que aumenta cuando se les administra

interferón  $\alpha$ . El anticuerpo monoclonal rituximab puede conseguir mejorías objetivas en 35 a 50% de los pacientes que han sufrido recidivas de un linfoma folicular, y los anticuerpos marcados con isótopos radiactivos parecen obtener mejorías superiores al 50%. La adición de rituximab a CHOP y otros programas de quimioterapia combinada eficaz, está comenzando a mostrar prolongación de la supervivencia global y disminución del riesgo de progresión histológica. Es posible observar una remisión completa en 85% o más de los pacientes que reciben R-CHOP y su remisión promedio dura más de seis o siete años. El tratamiento intermitente de mantenimiento con rituximab prolonga las remisiones incluso más, aunque no se sabe si la supervivencia global también se prolongue. Algunos estudios clínicos con vacunas antitumorales han sido alentadores. Tanto el autotrasplante como el alotrasplante de células madre hematopoyéticas producen tasas altas de respuesta completa en los pacientes con recaída de un linfoma folicular, y puede haber remisiones de largo plazo en más del 40% de los casos.

La supervivencia de los enfermos con un linfoma folicular donde predominan los linfocitos grandes es menor cuando se tratan con un solo antineoplásico, pero parece que mejoran al administrarles un esquema de quimioterapia antineoplásica con alguna antraciclina más rituximab. Si la enfermedad se trata de manera radical, la supervivencia total de estos individuos no es inferior a la de quienes padecen otros linfomas foliculares, y la supervivencia sin signos de alteración funcional es más prolongada.

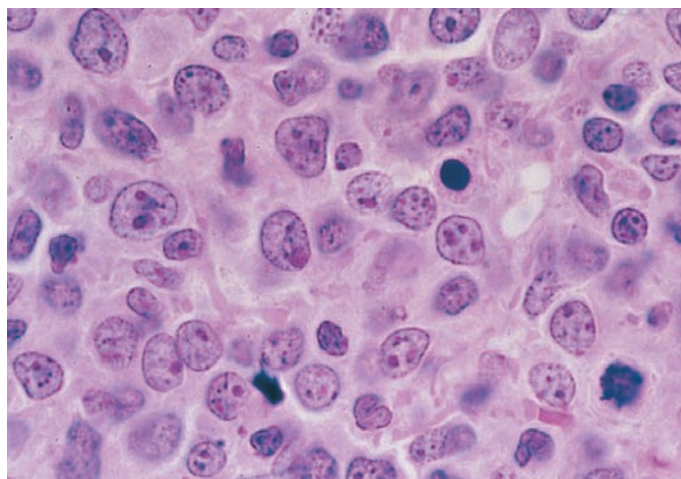
La transformación histológica del linfoma folicular en un linfoma difuso de linfocitos B grandes ocurre con gran frecuencia (5 a 7% anual). Esto se descubre en cerca del 40% de los casos cuando se repiten las biopsias en el curso de la enfermedad y en la necropsia de casi todos los pacientes. Esta transformación va precedida de un crecimiento rápido de los ganglios linfáticos (casi siempre circunscritos) y de la aparición de síntomas generales, como fiebre, diaforesis y pérdida de peso. Aunque estos enfermos tienen mal pronóstico, los esquemas intensivos de quimioterapia antineoplásica combinada consiguen a veces remisiones completas del linfoma difuso de linfocitos B grandes, y dejan por lo general al paciente con un linfoma folicular persistente. Con el uso cada vez más frecuente de R-CHOP en el tratamiento de los linfomas foliculares en el momento del diagnóstico, la tasa de progresión histológica está disminuyendo.

### Linfoma difuso de linfocitos B grandes

El linfoma difuso de linfocitos B grandes es la variedad más frecuente de linfoma no Hodgkin y representa cerca del 33% de los casos. Este linfoma compone la mayor parte de los casos de linfomas agresivos o de “grado intermedio de malignidad” de los estudios clínicos anteriores. En el cuadro 110-10 se ofrecen las manifestaciones clínicas de los linfomas difusos de linfocitos B grandes.

El diagnóstico de este linfoma puede ser establecido con seguridad por un hematopatólogo experto (fig. 110-8). No se necesitan estudios citogenéticos ni moleculares para el diagnóstico, pero se han reunido algunas pruebas que indican que aquellos que sobreexpresan la proteína BCL-2 pueden tener más recidivas. A veces, cuando se diagnostica a enfermos que tienen una afectación mediastínica muy notable, se les estudia en un grupo aparte: el de un linfoma difuso de linfocitos B grandes, con ubicación prominente en el mediastino. Este grupo de pacientes tiene una mediana de edad menor (de 37 años) y predomina en las mujeres (66%). Entre las variedades del linfoma difuso de linfocitos B grandes están la forma inmunoblástica y los tumores con abundante fibrosis bien conocidos por los anatomopatólogos, pero que no parecen tener una importancia pronóstica independiente.

El linfoma difuso de linfocitos B grandes puede aparecer como un proceso primario de los ganglios linfáticos o bien como un linfoma extraganglionar. Más del 50% de los pacientes tiene alguna afectación extraganglionar en el momento del diagnóstico; las zonas afectadas con mayor frecuencia son el tubo digestivo y la médula ósea, y cada una de ellas produce infiltraciones en 15 a 20% de los casos. Casi todos los órganos pueden resultar afectados, lo que obliga a realizar el diagnóstico por biopsia. Por ejemplo, el linfoma difuso de linfocitos B grandes del



**Figura 110-8** Linfoma difuso de linfocitos B grandes. Las células neoplásicas son heterogéneas, pero predominantemente son grandes, con cromatina vesicular y nucléolos prominentes.

páncreas tiene un pronóstico mucho mejor que el carcinoma de páncreas, pero podría pasar inadvertido sin una biopsia. El linfoma difuso de linfocitos B grandes primario del encéfalo se está diagnosticando cada vez con mayor frecuencia. Ha sido difícil el diagnóstico de otros tipos poco comunes del linfoma difuso de linfocitos B grandes, como el linfoma con derrame pleural y el intravascular, y conllevan un pronóstico muy sombrío.

El cuadro 110-11 muestra la valoración inicial de sujetos con linfoma difuso de linfocitos B grandes. Después de una cuidadosa estadificación se comprobará que cerca del 50% de los pacientes se encuentra en el estadio I o II de la enfermedad y alrededor del 50% tiene un linfoma muy diseminado. La biopsia suele estar afectada por el linfoma en cerca del 15% de los casos, y es más frecuente la infiltración medular por linfocitos pequeños que por linfocitos grandes.

### TRATAMIENTO Linfoma difuso de linfocitos B grandes

El tratamiento inicial de todos los pacientes con un linfoma difuso de linfocitos B grandes debe consistir en un esquema de quimioterapia antineoplásica combinada. La más difundida en Estados Unidos es la CHOP más rituximab, aunque al parecer otros esquemas de quimioterapia que contienen antraciclina tienen la misma eficacia. Los pacientes en estadio I o en estadio II sin tumoraciones pueden tratarse eficazmente con tres o cuatro ciclos de quimioterapia antineoplásica combinada seguida, en ocasiones, de radioterapia sobre el área afectada. No se ha definido la necesidad de la radioterapia. Se pueden esperar cifras de curación de 70 a 80% en la enfermedad en estadio II y de 85 a 90% en la de estadio I.

Si la enfermedad en estadio II, III o IV afecta tejido abundante, por lo general se aplican seis a ocho ciclos de CHOP y además rituximab. En un gran estudio con asignación al azar se advirtió la superioridad de esta última combinación, en comparación con CHOP sola, en los ancianos. Una práctica frecuente es administrar cuatro ciclos de tratamiento y luego valorar de nuevo al paciente. Si se ha logrado la remisión completa después de los cuatro ciclos, se pueden dar otros dos ciclos más y luego suspender el tratamiento. Con este método se espera que 70 a 80% de los pacientes obtenga una remisión completa y que 50 a 70% de ellos se cure. El IPI permite pronosticar la probabilidad de que exista una respuesta favorable al tratamiento. De hecho, se elaboró el IPI con base en los resultados de sujetos con linfoma de linfocitos B grandes difuso, tratados con regímenes similares a CHOP. Para 35% de los individuos con una puntuación de cero a uno en el IPI, la supervivencia a cinco años es >70%, en tanto que la supervivencia a cinco años se



acerca al 20% en pacientes con una puntuación IPI de cuatro a cinco. La adición de rituximab a CHOP ha mejorado las cifras anteriores en cerca del 15%. Hay otros factores que influyen en el pronóstico, como las características moleculares del tumor, las concentraciones de receptores solubles y de citocinas circulantes y otros marcadores de segundo orden; pero no están verificados de manera tan estricta como en el IPI y no han encontrado siempre aplicación a la clínica.

Debido al gran número de pacientes afectados por el linfoma difuso de linfocitos B grandes que desde el primer momento son resistentes al tratamiento o que sufren recidivas después de una quimioterapia antineoplásica en apariencia eficaz, 30 a 40% de ellos son elegibles en este momento para un tratamiento de último recurso. Hay otros esquemas de quimioterapia combinada que pueden inducir una remisión completa hasta en 50% de estos enfermos, pero sólo se obtiene una supervivencia a largo plazo sin signos de enfermedad en  $\leq 10\%$ .

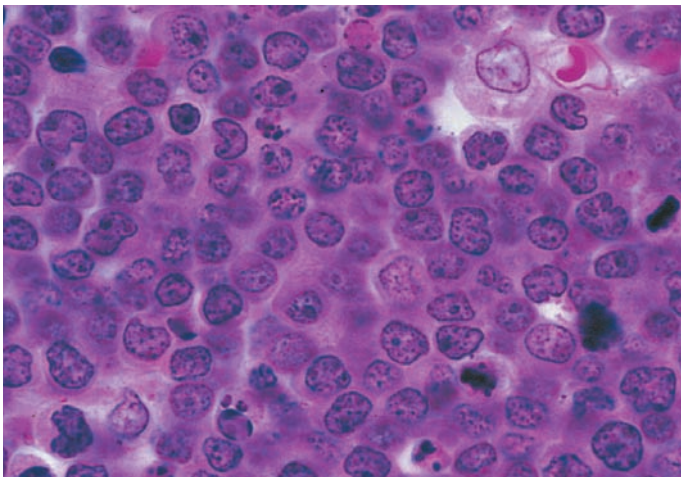
Se ha comprobado que el autotrasplante de médula ósea es mejor que la quimioterapia de último recurso en las dosis habituales y logra una supervivencia prolongada sin signos de enfermedad en cerca del 40% de los pacientes cuyos linfomas siguen siendo sensibles a la quimioterapia después de la recidiva.

### Linfoma/leucemia de Burkitt

El linfoma o leucemia de Burkitt es una enfermedad infrecuente en Estados Unidos, donde representa  $<1\%$  de los linfomas no Hodgkin, pero constituye cerca del 30% de los linfomas no Hodgkin de los niños. La leucemia de Burkitt, o ALL L3, constituye un pequeño porcentaje de las leucemias agudas de los niños y los adultos. El cuadro 110-10 indica las características clínicas del linfoma de Burkitt.

Un hematopatólogo experto puede diagnosticar con mucha certeza el linfoma de Burkitt por los datos morfológicos. Las células son de tamaño y forma homogéneos (fig. 110-9). El diagnóstico se confirma cuando se demuestra una fracción proliferativa muy numerosa y la presencia de la t(8;14) o de alguna de sus variedades, de la t(2;8)(c-*myc* y del gen de la cadena ligera lambda), o de la t(8;22)(c-*myc* y del gen de la cadena ligera kappa). La leucemia de células de Burkitt se diagnostica gracias al típico tamaño mediano de sus células con sus núcleos redondos, abundantes nucléolos y un citoplasma basófilo con vacuolas. Este diagnóstico se confirma cuando se demuestra el inmunofenotipo de linfocito B y alguna de las anomalías citogenéticas citadas antes.

Las tres formas clínicas que se conocen del linfoma de Burkitt son la endémica, la esporádica y la vinculada a inmunodeficiencias. Las dos primeras aparecen con frecuencia en los niños de África y la forma



**Figura 110-9** Linfoma de Burkitt. Las células neoplásicas son linfocitos B homogéneos de tamaño medio, con figuras mitóticas frecuentes, correlación morfológica de una fracción de proliferación grande. Los macrófagos reactivos están dispersos en el tumor y su citoplasma pálido contra un fondo de células tumorales azules da al tumor el aspecto de "cielo estrellado".

esporádica también se observa en los países occidentales. El linfoma de Burkitt aunado a inmunodeficiencias se observa en pacientes con infección por el VIH.

Los anatomopatólogos tienen a veces dificultades para distinguir el linfoma de Burkitt del linfoma difuso de linfocitos B grandes. Antes, se reconocía un grupo distinto de linfomas no Hodgkin que era intermedio entre estos dos, pero cuando se buscaron pruebas, este grupo intermedio no pudo diagnosticarse con seguridad. En ocasiones es posible distinguir entre las dos clases principales de linfomas no Hodgkin de linfocitos B de alta malignidad por la fracción proliferativa mucho muy alta (es decir, casi el 100% de las células tumorales han entrado en el ciclo celular) que muestran los individuos con un linfoma de Burkitt y que se debe a la falta de regulación causada por el c-*myc*.

En Estados Unidos, la mayoría de los pacientes con un linfoma de Burkitt presenta adenopatías periféricas o una tumoración intraabdominal. En condiciones normales, este proceso empeora pronto y tiende a enviar metástasis al SNC. El estudio inicial del paciente comprende siempre un análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para excluir las metástasis, además de las otras exploraciones que exija la estadificación y que se especifican en el cuadro 110-11. En cuanto se sospeche un linfoma de Burkitt hay que diagnosticarlo y la estadificación debe ser expedita, porque se trata del tumor que progresa con rapidez y cualquier demora terapéutica puede influir de modo negativo en el pronóstico del paciente.

### TRATAMIENTO Linfoma de Burkitt

El tratamiento del linfoma de Burkitt de los niños y los adultos debe comenzar en el transcurso de las 48 h que siguen al diagnóstico y consiste en el uso de esquemas intensivos de quimioterapia antineoplásica combinada que contienen dosis altas de ciclofosfamida. Es indispensable la profilaxis de la afectación del SNC. El linfoma de Burkitt fue una de las primeras neoplasias malignas donde pudo demostrarse que la quimioterapia antineoplásica conseguía la curación. En la actualidad se puede esperar 70 a 80% de curaciones en los niños y los adultos jóvenes cuando reciben un tratamiento eficaz y preciso.

Los esquemas de último recurso han sido casi siempre ineficaces en los enfermos donde ha fracasado el tratamiento inicial, lo cual subraya la importancia del método terapéutico inicial.

### Otras neoplasias linfoides malignas de linfocitos B

La *leucemia prolinfocítica de linfocitos B* consiste en una infiltración de la sangre y la médula ósea por linfocitos grandes con nucléolos prominentes. Los pacientes tienen por lo general leucocitosis, esplenomegalia y mínimas adenopatías. Hay pocas posibilidades de obtener una remisión completa con el tratamiento.

La *leucemia de células pilosas* (tricoleucemia) es una enfermedad rara que predomina en los varones ancianos. En general se manifiesta por una pancitopenia, aunque algunos pacientes muestran manifestaciones leucémicas. Suele haber esplenomegalia. Las células malignas parecen tener prolongaciones "pilosas" tanto con el microscopio óptico como con el microscopio electrónico y muestran una tinción característica de la fosfatasa ácida resistente al tartrato. Por lo general no se consigue obtener médula ósea por aspiración y en la biopsia de médula ósea se observa una imagen de fibrosis junto con la infiltración difusa de las células malignas. Los individuos afectados están predispuestos a sufrir infecciones poco frecuentes, como la causada por *Mycobacterium avium intracellulare* y a crisis de vasculitis. La leucemia de células pilosas mejora con quimioterapia a base de interferón  $\alpha$ , pentostatina o cladribina, y esta última es el fármaco preferente. La mayoría de los enfermos tratados con cladribina obtiene remisiones clínicas completas y es frecuente que sobrevivan un tiempo prolongado sin signos de la enfermedad.

El *linfoma esplénico de la zona marginal* es una infiltración de la pulpa blanca del bazo por linfocitos B monoclonales de tamaño pequeño. Es una enfermedad rara que puede manifestarse como una leucemia y como un linfoma. Con frecuencia el diagnóstico definitivo se obtiene



con la esplenectomía, que también es una medida terapéutica eficaz. Este proceso es muy gradual, pero cuando exige el uso de la quimioterapia antineoplásica, el fármaco más utilizado ha sido el clorambucilo.

El *linfoma linfoplasmocítico* es la manifestación hística de la macroglobulinemia de Waldenström (cap. 111). Este tipo de linfoma se ha observado en asociación a la infección crónica por el virus de la hepatitis C y se ha sugerido esa relación causal. En general, estos pacientes presentan adenopatías, esplenomegalia, afectación de la médula ósea y en ocasiones también de la sangre periférica. Las células tumorales no expresan el antígeno CD5. Muchos enfermos tienen una proteína IgM monoclonal, cuyas concentraciones altas pueden influir en el cuadro clínico y producir importantes síntomas de hiperviscosidad. El tratamiento del linfoma linfoplasmocítico puede dirigirse sobre todo a reducir la concentración de la proteína anormal, si está elevada, pero por lo general se basa en el empleo de la quimioterapia antineoplásica. Se han utilizado clorambucilo, fludarabina y cladribina. La mediana de supervivencia de estos pacientes a los cinco años es cercana a 60%.

El *linfoma de la zona ganglionar marginal*, denominado también *linfoma monocitoide de linfocitos B*, representa alrededor del 1% de los linfomas no Hodgkin. Este linfoma predomina un poco en las mujeres y adopta formas diseminadas (es decir, el estadio III o IV) en 75% de los pacientes. En cerca del 33% de los casos está afectada la médula ósea y en ocasiones se manifiesta por una leucemia. Los estudios para efectuar la estadificación y el tratamiento deben seguir el mismo esquema utilizado en los pacientes con linfoma folicular. Alrededor del 60% de los enfermos con linfomas de la zona marginal ganglionar vive cinco años después del diagnóstico.

## ■ NEOPLASIAS MALIGNAS DE PRECURSORES DE LOS LINFOCITOS T

### Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores de los linfocitos T

Las neoplasias malignas de los precursores de los linfocitos T pueden manifestarse como una ALL o como un linfoma de alta malignidad. Estas neoplasias malignas son más frecuentes en niños y adultos jóvenes y predominan en los varones.

La ALL de precursores de los linfocitos T se manifiesta por insuficiencia de médula ósea, aunque la intensidad de la anemia, neutropenia y trombocitopenia es menor casi siempre que en la ALL de precursores de los linfocitos B. Algunas veces, estos pacientes tienen cifras de leucocitos muy altas, una tumoración mediastínica, adenopatías y hepatoesplenomegalia. El linfoma linfoblástico de precursores de los linfocitos T se observa ante todo en varones jóvenes que presentan una gran tumoración mediastínica y derrames pleurales. En ambos casos hay tendencia a la aparición de metástasis en el SNC y es frecuente que el SNC ya esté afectado en el momento del diagnóstico.

### TRATAMIENTO Tratamiento leucemia/linfoma linfoblástico de precursores de linfocitos T

Al parecer, los niños con una ALL de precursores de linfocitos T mejoran con esquemas de remisión y de consolidación muy enérgicos. La mayoría de los pacientes tratados de esta manera se puede curar. Los niños mayores y los adultos jóvenes con linfoma linfoblástico de precursores de los linfocitos T también suelen tratarse con esquemas de "tipo leucemia". Los pacientes que consultan con formas circunscritas de la enfermedad tienen un pronóstico excelente. Sin embargo, la edad avanzada es un factor desfavorable. A los adultos con un linfoma linfoblástico de precursores de los linfocitos T y con valores altos de LDH o con afectación de la médula ósea o del SNC se les propone con frecuencia un trasplante de médula ósea como parte de su tratamiento inicial.

## ■ TRASTORNOS DE LOS LINFOCITOS T MADUROS (PERIFÉRICOS)

### Micosis fungoide

La micosis fungoide se conoce también como *linfoma cutáneo de linfocitos T*. Los dermatólogos ven este linfoma con mayor frecuencia que los internistas. La mediana de edad de aparición de esta enfermedad se

sitúa hacia la mitad del sexto decenio de la vida y es una enfermedad más frecuente en los varones y en la raza negra. La micosis fungoide es un linfoma de aparición gradual propio de individuos que durante varios años han tenido lesiones eccematosas o de dermatitis antes de confirmarse el diagnóstico. Las lesiones cutáneas evolucionan de manera progresiva desde una fase de máculas a otra de placas y al final a otra de tumoraciones cutáneas. Al principio de la enfermedad, las biopsias suelen ser difíciles de interpretar y a veces el diagnóstico sólo se descubre después de observar al paciente durante algún tiempo. En las fases avanzadas, el linfoma puede enviar metástasis a los ganglios linfáticos y a los órganos viscerales. Las personas con este linfoma pueden presentar eritrodermia generalizada y células tumorales circulantes, el llamado *síndrome de Sézary*.

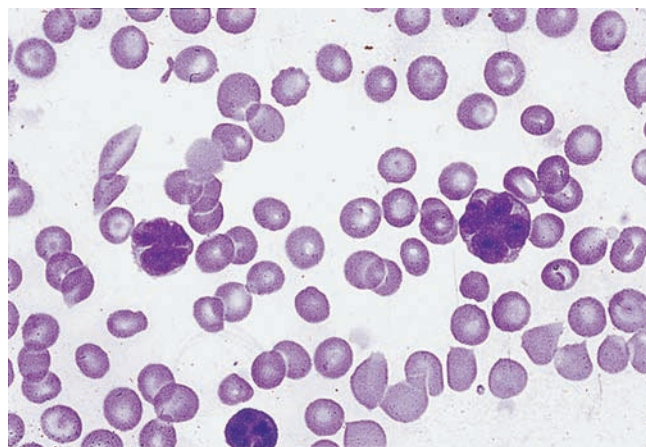
En raros casos, los enfermos con micosis fungoide circunscrita en fase precoz se pueden curar con radioterapia, muchas veces irradiando toda la piel. Los casos más avanzados se han tratado con glucocorticoides tópicos, mostaza nitrogenada tópica, fototerapia, psoraleno con luz ultravioleta A (PUVA), fotoféresis extracorporeal, retinoides (bexaroteno), radiaciones con haces de electrones, interferón, anticuerpos, toxinas obtenidas por fusión, inhibidores de la histona desacetilasa y tratamiento citotóxico generalizado. Por desgracia, estos tratamientos son paliativos.

### Leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto

La leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto es una manifestación de la infección por el retrovirus HTLV-I. Los pacientes se pueden infectar por vía placentaria, por una transfusión sanguínea o por transmisión sexual del virus. Los pacientes que se contagian a través de la leche materna tienen más probabilidades de enfermar del linfoma, pero este riesgo sigue siendo de sólo 2.5% y el promedio de la latencia es de 55 años. En teoría, la detección de anticuerpos contra HTLV-1 en Estados Unidos y la práctica intensiva de medidas de salud pública, favorecerían la desaparición del linfoma o leucemia de linfocitos T del adulto. La paraparesia espástica tropical es otra manifestación de la infección por el HTLV-I (cap. 188), aparece después de una latencia más breve (uno a tres años) y es más frecuente en las personas que adquieren el virus en la edad adulta, a través de una transfusión o por contagio sexual.

El diagnóstico de linfoma/leucemia de linfocitos T del adulto se detecta cuando un hematopatólogo experto descubre la imagen morfológica típica, un inmunofenotipo de linfocito T (es decir, CD4 positivo) y la presencia en el suero de anticuerpos contra el HTLV-I. En el examen de la sangre periférica suelen observarse células polimorfas anormales CD4-positivas, que son características, con núcleos hendidos y que han recibido el nombre de células "floridas" (fig. 110-10).

Existe un subgrupo de pacientes que tienen una evolución clínica lenta y una supervivencia prolongada, pero la mayoría sufre una enfermedad de alta malignidad que se manifiesta por adenopatías, hepatoesplenomegalia, infiltración de la piel, hipercalcemia, lesiones osteolíticas



**Figura 110-10** Leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto. Frotis de sangre periférica que muestra células de leucemia con el típico núcleo "en forma de flor".

y concentraciones altas de LDH. Las lesiones cutáneas pueden ser pápulas, placas, tumores y úlceras. Las lesiones pulmonares pueden provenir de un tumor o de infección por microorganismos oportunistas, dentro del marco de la inmunodeficiencia primaria en la enfermedad. La afectación de la médula ósea es poco extensa y en general no suelen destacar la anemia ni la trombocitopenia. Aunque el tratamiento con esquemas de quimioterapia antineoplásica combinada puede obtener mejorías objetivas, las verdaderas remisiones completas son raras y los pacientes tienen una mediana de supervivencia de unos siete meses. Un estudio clínico pequeño en fase 2 informó haber obtenido una tasa alta de respuesta con interferón, zidovudina y trióxido de arsénico.

### Linfoma anaplásico de linfocitos T grandes o células nulas

Antes, el linfoma anaplásico de linfocitos T grandes o células nulas solía diagnosticarse como un carcinoma indiferenciado o una histiocitosis maligna. El dato del antígeno CD30, o Ki-1 y el hecho de que algunos pacientes con procesos malignos no clasificados con anterioridad poseían este antígeno permitió el reconocimiento de este nuevo tipo de linfoma. Después se pudo confirmar la existencia de esta entidad al descubrirse la t(2;5) y la consiguiente sobreexpresión frecuente de la proteína cinasa del linfoma anaplásico (ALK, *anaplastic lymphoma kinase*). Este linfoma representa cerca del 2% de todos los linfomas no Hodgkin; sus manifestaciones clínicas se muestran en el cuadro 110-10.

El diagnóstico del linfoma anaplásico de linfocitos T grandes/células nulas se establece cuando un hematopatólogo experto reconoce la imagen morfológica típica y se demuestra un inmunofenotipo de linfocito T o de célula nula junto con la positividad del CD30. El diagnóstico se confirma cuando se comprueba la t(2;5) y la sobreexpresión de la proteína ALK. Algunos linfomas difusos de linfocitos B grandes tienen también aspecto anaplásico, pero su evolución clínica o su respuesta al tratamiento son las mismas que las de otros linfomas difusos de linfocitos B grandes.

Los pacientes con linfoma anaplásico de linfocitos T grandes/células nulas suelen ser varones (alrededor del 70%) y jóvenes (mediana de edad, 33 años). Alrededor del 50% de los casos consulta al médico en el estadio I/II y el resto tiene formas más extensas de la enfermedad. Hasta 50% de los pacientes tiene síntomas generales y valores altos de LDH. Es raro que esté afectada la médula ósea o el tubo digestivo, pero la participación de la piel es frecuente. Algunos pacientes con lesiones circunscritas a la piel tienen un proceso distinto y más gradual que se ha denominado *linfoma cutáneo anaplásico de linfocitos T grandes/células nulas*, que podría estar relacionado con la papulosis linfomatoide.

### TRATAMIENTO Linfoma anaplásico de linfocitos T grandes/células nulas

Los regímenes terapéuticos adecuados con otros linfomas agresivos como el linfoma difuso de linfocitos B grandes, deben utilizarse en personas con linfoma anaplásico de linfocitos T grandes/células nulas, con la excepción de que se omite el rituximab, un anticuerpo específico contra linfocitos B. Es sorprendente que este proceso, dado su aspecto anaplásico, se vincule con mayor supervivencia que ningún otro linfoma de alta malignidad; la supervivencia a los cinco años es >75%. Aunque los factores pronóstico tradicionales, como el IPI, permiten anticipar los resultados del tratamiento, otro factor pronóstico importante es la sobreexpresión de la proteína ALK, ya que los pacientes que sobreexpresan esa proteína mejoran más con el tratamiento. Al parecer, el inhibidor de ALK, crizotinib, también es muy activo.

### Linfoma de linfocitos T periféricos

El linfoma de linfocitos T periféricos constituye un grupo morfológico heterogéneo de neoplasias malignas que tienen en común un inmunofenotipo de linfocito T maduro. Representan alrededor del 7% de todos los casos de linfomas no Hodgkin. Dentro de este grupo de trastornos se observan varios síndromes clínicos distintos. En el cuadro 110-10 se ofrecen las características clínicas del linfoma de linfocitos T periféricos.

El diagnóstico del linfoma de linfocitos T periféricos o de cualquiera de sus variedades, exige un hematopatólogo experto, una biopsia suficiente y una técnica de inmunofenotipificación. Gran parte de los linfomas de linfocitos T periféricos son CD4+, pero algunos son CD8+, CD4+ y CD8+ o tienen un inmunofenotipo de linfocito NK. No se conoce todavía ninguna anomalía genética característica de este proceso, pero se pueden detectar translocaciones que afectan a los genes de los receptores de antígenos de los linfocitos T situados en los cromosomas 7 o 14. El diagnóstico diferencial de los pacientes con un presunto linfoma de linfocitos T periféricos debe hacerse con los procesos reactivos que producen infiltración de linfocitos T. En algunos casos, para obtener el diagnóstico será preciso demostrar una población monoclonal de linfocitos T por medio de estudios de reordenamiento del gen de los receptores de los linfocitos T.

La valoración inicial de los pacientes con un linfoma de linfocitos T periféricos debe incluir los datos que se indican en el cuadro 110-11 para estadificar a los individuos con linfomas no Hodgkin. Por desgracia, los enfermos con linfomas de linfocitos T periféricos suelen acudir al médico cuando ya tienen signos pronósticos desfavorables: >80% tiene una puntuación de dos o más en el IPI y >30% tiene una puntuación del IPI de cuatro o más. Como es de esperarse, los linfomas de linfocitos T periféricos tienen mal pronóstico y sólo 25% de los pacientes sobreviven cinco años después del diagnóstico. Los esquemas terapéuticos son los mismos que se utilizan para los linfomas difusos de linfocitos B grandes (omitiendo rituximab), pero los individuos con linfomas de linfocitos T periféricos responden peor al tratamiento. Debido a ello, con frecuencia se propone muy pronto el trasplante de células madre hematopoyéticas a los pacientes jóvenes.

Se ha observado que los linfomas de linfocitos T periféricos producen varios cuadros clínicos específicos. El *linfoma angioinmunooblástico de linfocitos T* es una de las variedades más frecuentes y representa cerca del 20% de los linfomas de linfocitos T. Por lo general, estos pacientes presentan adenopatías generalizadas, fiebre, pérdida de peso, erupciones cutáneas e hipogammaglobulinemia policlonal. En algunos casos es difícil distinguir a los enfermos que tienen un proceso reactivo de los que padecen un verdadero linfoma.

El *linfoma extraganglionar de linfocitos T/NK de tipo nasal*, denominado también *linfoma angiocéntrico*, se conocía antes como *granuloma letal de la línea media*. Este proceso es más frecuente en Asia y Sudamérica que en Estados Unidos y Europa. Se piensa que el EBV tiene una intervención causal. Aunque afecta sobre todo las vías respiratorias superiores, puede localizarse en otros órganos. La evolución es agresiva y es frecuente que los pacientes presenten síntomas de hemofagocitosis. Cuando participan la médula ósea y la sangre puede ser difícil distinguir esta enfermedad de una leucemia. Algunos enfermos mejoran con esquemas enérgicos de quimioterapia antineoplásica combinada, pero en general el pronóstico es desfavorable.

El *linfoma de linfocitos T intestinal de tipo enteropatía* es un trastorno raro propio de los pacientes que padecen una enteropatía sensible al gluten y que no ha sido tratada. A menudo hay consunción y, a veces, perforación intestinal. Su pronóstico es adverso. El *linfoma hepatoesplénico de linfocitos T  $\gamma\delta$*  es una enfermedad sistémica que se manifiesta por una infiltración de linfocitos T malignos de los sinusoides hepáticos, esplénicos y de la médula ósea. No suele haber tumoraciones. Esta enfermedad se acompaña de síntomas generales y suele ser difícil de diagnosticar. Los resultados del tratamiento son decepcionantes. El *linfoma de linfocitos T del tipo de la paniculitis subcutánea* es otro proceso raro que, a menudo, se confunde con una paniculitis. Los pacientes presentan múltiples nódulos subcutáneos que empeoran y pueden acabar ulcerándose. Es frecuente el síndrome de la hemato-fagocitosis. La respuesta al tratamiento es mala. La aparición de hemato-fagocitosis (anemia intensa, fagocitosis de los eritrocitos por los monocitos y los macrófagos) en el curso de cualquier linfoma de linfocitos T periféricos suele asociarse a un pronóstico letal.

## ■ ENFERMEDAD DE HODGKIN

### Enfermedad de Hodgkin clásica

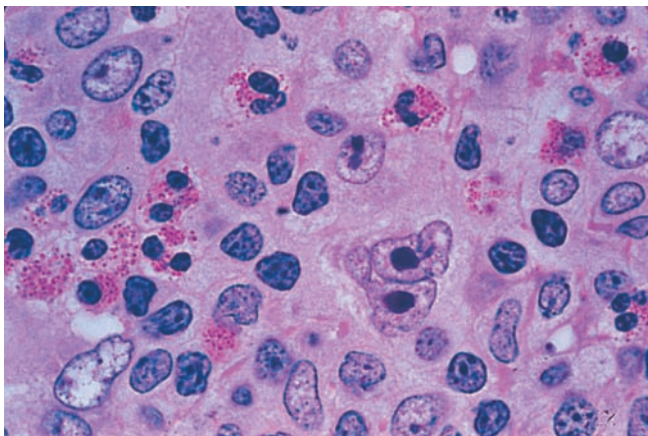
En Estados Unidos aparecen cada año unos 8 000 pacientes con enfermedad de Hodgkin y no parece que esa frecuencia esté aumentando.



Casi siempre hay adenopatías palpables e indoloras; en la mayor parte de los casos, estos ganglios se localizan en el cuello, la región supraclavicular y las axilas. Más del 50% de los pacientes tiene adenopatías mediastínicas en el momento del diagnóstico, que a veces son la primera manifestación del proceso. No es frecuente que la enfermedad de Hodgkin comience a dar síntomas originados por una localización subdiafragmática, salvo en los varones ancianos. Cerca del 33% de los enfermos presenta fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso: son los denominados síntomas B de la clasificación por estadios de Ann Arbor (cuadro 110-8). En ocasiones, la enfermedad de Hodgkin puede producir fiebre de origen desconocido. Esta forma de manifestarse es más frecuente en los pacientes geriátricos con enfermedad de Hodgkin de celularidad mixta de localización abdominal. En casos excepcionales, la fiebre dura días o semanas y, después de un intervalo afebril, vuelve a aparecer. Este curso se denomina *fiebre de Pel-Ebstein*. En ocasiones, la enfermedad de Hodgkin produce manifestaciones poco frecuentes, como ardor intenso e inexplicable, lesiones cutáneas como eritema nudoso y atrofia ictiosiforme, degeneración cerebelosa paraneoplásica y otros efectos paraneoplásicos en el SNC, síndrome nefrótico, anemia hemolítica y trombocitopenia de mecanismo inmunitario, hipercalcemia y dolor en los ganglios linfáticos al consumir alcohol.

El diagnóstico de enfermedad de Hodgkin se confirma cuando un hematopatólogo experto estudia una muestra de biopsia suficiente. En Estados Unidos se puede afirmar que la mayoría de los pacientes padece la forma de enfermedad de Hodgkin denominada esclerosis nodular y que una minoría tiene la variedad llamada de celularidad mixta. Son raras las formas de predominio linfocítico y de reducción linfocítica de la enfermedad de Hodgkin. Por otro lado, las formas de celularidad mixta o de reducción linfocítica de la enfermedad de Hodgkin se observan con mayor frecuencia en los pacientes infectados por el VIH (fig. 110-11). La enfermedad de Hodgkin es un tumor que se caracteriza por la presencia de células neoplásicas raras que se originan en los linfocitos B (genes de inmunoglobulina que se reacomodan pero no se expresan) en una tumoración que es, en su mayor parte, un infiltrado inflamatorio policlonal, quizá una reacción hacia las citocinas producidas por las células tumorales. El diagnóstico diferencial de una biopsia ganglionar sospechosa de enfermedad de Hodgkin comprende procesos inflamatorios, mononucleosis infecciosa, linfomas no Hodgkin, adenopatías inducidas por difenilhidantoinato y neoplasias malignas no linfomatosas.

A fin de valorar la extensión de la enfermedad de Hodgkin de un paciente hay que hacer una anamnesis y exploración física exhaustivas y obtener una biometría hemática completa, con velocidad de eritrosedimentación; análisis de bioquímica sérica, incluida la LDH; radiografía de tórax; CT de tórax, abdomen y pelvis; y una biopsia de la médula ósea. En muchos casos también se efectúa PET o una gammagrafía con galio. La linfangiografía de ambos pies, a pesar de que pocas veces se utiliza, puede resultar útil. Los dos estudios mencionados también son



**Figura 110-11** Enfermedad de Hodgkin con celularidad mixta. Cerca del centro del campo está una célula de Reed-Sternberg, que es grande, con núcleo bilobulado y alvéolos prominentes, que le dan aspecto de "ojo de búho". La mayor parte de las células son linfocitos, neutrófilos y eosinófilos normales que forman un infiltrado celular pleiomórfico.

muy útiles al terminar el tratamiento para corroborar la remisión. Alguna vez tuvieron gran aceptación las laparotomías para estadificación en gran parte de los sujetos con enfermedad de Hodgkin, pero en la actualidad rara vez se efectúan, porque se ha dependido cada vez más de tratamientos generalizados y no locales.

## TRATAMIENTO Enfermedad de Hodgkin clásica

Los pacientes que tienen una enfermedad de Hodgkin circunscrita se curan >90% de las veces. Cuando hay factores de pronóstico favorable, la radioterapia de campos ampliados consigue una tasa alta de curaciones. Cada vez más pacientes con enfermedad de Hodgkin, en cualesquiera de sus estadios, se tratan primero con quimioterapia antineoplásica. Cuando la enfermedad está circunscrita o tiene buen pronóstico, los pacientes reciben un breve ciclo de quimioterapia seguido de radiación de los sitios donde hay ganglios afectados. Los individuos con formas más extensas de la enfermedad o los que presentan síntomas B se tratan con un ciclo completo de quimioterapia. Los esquemas de quimioterapia antineoplásica que más se utilizan en la enfermedad de Hodgkin son los que contienen doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina (ABVD), y mecloretamina, vincristina, procarbazona y prednisona (MOPP), o bien, mezclas de los fármacos de estos dos esquemas. En la actualidad, casi todos los enfermos estadounidenses son sometidos al régimen ABVD, pero ha tenido aceptación creciente la quimioterapia semanal realizada durante 12 semanas, denominada *Stanford V*, aunque incluye radioterapia, que se ha vinculado con reacciones tóxicas tardías que pueden ser letales como la coronariopatía prematura y segundas neoplasias sólidas. En Europa ha tenido aceptación un régimen a base de altas dosis llamado *BEACOPP* que incorpora fármacos alquilantes y con él quizá se tenga una mejor respuesta en sujetos con riesgo muy alto. Es factible obtener supervivencia a largo plazo sin enfermedad en personas en la fase avanzada del trastorno, en más del 75% de quienes no tienen síntomas generales y en 60 a 70% de quienes los tienen.

A menudo, los pacientes que han recaído después de un primer tratamiento de la enfermedad de Hodgkin todavía pueden curarse. Un enfermo que ha sufrido una recidiva después de tratarse sólo con radioterapia tiene un pronóstico excelente cuando se trata con quimioterapia. En general, los enfermos que recaen después de un esquema de quimioterapia antineoplásica eficaz no se curan con otro ciclo de quimioterapia administrado en las dosis habituales, pero los casos que logran una remisión inicial prolongada pueden ser una excepción a esta regla. Cuando los esquemas de quimioterapia antineoplásica fracasan, el paciente puede curarse con un auto-trasplante de médula ósea.

Debido al alto porcentaje de curaciones que se obtienen hoy en día en los individuos con enfermedad de Hodgkin, el principal objetivo de la investigación clínica son las complicaciones a largo plazo de esta enfermedad. En realidad, en algunas series donde los pacientes estaban en las primeras fases del proceso, la mayor parte de los fallecimientos se debió a las complicaciones tardías del tratamiento y no a la propia enfermedad de Hodgkin. Esto es en especial cierto en los pacientes con formas circunscritas de la enfermedad. Los efectos secundarios tardíos más graves son las segundas neoplasias malignas y las lesiones cardíacas. En los 10 primeros años que siguen a la administración de un esquema de quimioterapia combinada con fármacos alquilantes y radioterapia, los pacientes están expuestos a enfermarse de leucemia aguda. Y este riesgo parece ser mayor con los esquemas de tipo MOPP que con los de ABVD. El riesgo de que surja leucemia aguda después de tratar enfermedad de Hodgkin también depende del número de exposiciones a sustancias con potencial leucemógeno (como serían múltiples tratamientos después de la recidiva) y de la edad del sujeto tratado, y están expuestos a un riesgo particularmente alto quienes tienen >60 años de edad. Otra complicación del tratamiento de la enfermedad de Hodgkin que se ha convertido en un problema importante es el desarrollo de carcinomas. Estos tumores suelen aparecer  $\geq 10$  años



después del tratamiento y se asocian más a la radioterapia que a la quimioterapia. Por ello, las mujeres que se someten a radiación del tórax para tratar la enfermedad de Hodgkin deben hacerse mamografías de detección cinco a 10 años después del tratamiento y a todos los pacientes de enfermedad de Hodgkin que reciben radioterapia del tórax hay que aconsejarles que dejen de fumar. La radiación del tórax acelera también las coronariopatías y hay que recomendar a los enfermos que reduzcan al mínimo los factores de riesgo coronario, como el hábito de fumar y las concentraciones altas de colesterol. La radioterapia de la columna cervical aumenta el riesgo de aterosclerosis carotídea y apoplejía.

Además hay otros efectos tardíos consecutivos al tratamiento de la enfermedad de Hodgkin. La radioterapia del tórax supone un alto riesgo para el desarrollo de hipotiroidismo y hay que vigilar a los enfermos por si aparece esta complicación; debe medirse de manera periódica la tirotrópina para diagnosticar el proceso antes de que comience a dar síntomas. El síndrome de Lhermitte se observa en cerca del 15% de los pacientes que se han sometido a radiación del tórax. Este síndrome se manifiesta porque la flexión del cuello produce una sensación de "descarga eléctrica" en los miembros inferiores. La esterilidad es un tema que preocupa a todos los pacientes que se someten al tratamiento de la enfermedad de Hodgkin. Tanto en la mujer como en el varón, el riesgo de esterilidad permanente depende de la edad, y los pacientes jóvenes son quienes tienen más probabilidades de recuperar la fecundidad. Además, con el esquema ABVD hay mayor probabilidad de conservar la fecundidad que con el MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazona y prednisona).

### Enfermedad de Hodgkin nodular de predominio linfocítico

Esta variedad de la enfermedad de Hodgkin se considera hoy en día como una entidad distinta de la enfermedad de Hodgkin clásica. En las clasificaciones anteriores se señalaba que las biopsias de un subgrupo de pacientes diagnosticados de enfermedad de Hodgkin mostraban un predominio de los linfocitos pequeños y era raro encontrar células de Reed-Sternberg (fig. 110-11). Un subgrupo de estos enfermos tiene neoplasias con un perfil de proliferación nodular y una evolución clínica que ha variado en relación con la observada en personas con la clásica enfermedad de Hodgkin. Constituye una entidad clínica poco común y compone menos del 5% de los casos de enfermedad de Hodgkin.

La enfermedad de Hodgkin nodular de predominio linfocítico posee varios rasgos que sugieren la existencia de una posible relación con los linfomas de Hodgkin. Éstos son una proliferación clonal de linfocitos B y un inmunofenotipo característico; las células tumorales expresan la cadena J y muestran el CD45 y el antígeno de membrana epitelial (EMA, *epithelial membrane antigen*), pero no expresan dos marcadores que suelen observarse en las células de Reed-Sternberg, el CD30 y el CD15. Este linfoma tiene tendencia a seguir una evolución recidivante crónica y a veces se transforma en un linfoma difuso de linfocitos B grandes.

El tratamiento de la enfermedad de Hodgkin nodular de predominio linfocítico es un tema polémico. Algunos médicos creen que estos enfermos no deben tratarse, sino someterse tan sólo a una estrecha vigilancia; pero en Estados Unidos, casi todos los médicos tratan las formas circunscritas de esta enfermedad con radioterapia, y las formas diseminadas, con los esquemas que se emplean en los pacientes de la enfermedad de Hodgkin clásica. Independientemente del tratamiento que se aplique, en la mayor parte de las series publicadas se cita una supervivencia a largo plazo de más de 80%.

### TRASTORNOS AFINES A LOS LINFOMAS

El padecimiento más frecuente que los anatomopatólogos y los médicos pueden confundir con un linfoma es la hiperplasia linfoide reactiva atípica. Estos pacientes pueden tener adenopatías circunscritas o generalizadas y también los síntomas generales de los linfomas. Las causas subyacentes de la hiperplasia linfoide reactiva son una reacción al dife-

nilhidantoinato o a la carbamazepina. Hay procesos inmunitarios que pueden producir adenopatías, como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico, ciertas infecciones virales como el citomegalovirus y el EBV, y algunas infecciones bacterianas como la enfermedad por arañazo de gato (cap. 59). Si no se logra un diagnóstico concluyente después de una primera biopsia, la vigilancia sucesiva, la realización de nuevas pruebas diagnósticas y la repetición de la biopsia, si es necesario, son los pasos que marcan la conducta adecuada en estos casos y no la aplicación de un tratamiento.

Algunos trastornos específicos que pueden confundirse con un linfoma incluyen la *enfermedad de Castleman*, que puede manifestarse por adenopatías localizadas o diseminadas; algunos pacientes tienen síntomas generales. La forma diseminada suele acompañarse de anemia y de hipergammaglobulinemia policlonal y el proceso parece estar relacionado con la sobreproducción de interleucina 6, elaborada tal vez por el virus herpético 8. En los pacientes que presentan formas circunscritas de la enfermedad, el tratamiento local puede ser eficaz, mientras que aquellos con formas diseminadas suelen tratarse al principio con glucocorticoides administrados por vía general. Se está preparando un tratamiento dirigido contra IL-6.

La *histiocitosis sinusal con adenopatías masivas (enfermedad de Rosai-Dorfman)* suele afectar a niños y adultos jóvenes y se manifiesta por adenopatías voluminosas. Por lo general, este trastorno no es progresivo y cura en forma espontánea, pero los pacientes pueden presentar anemia hemolítica autoinmunitaria.

La *papulosis linfomatoide* es un proceso linfoproliferativo cutáneo que en muchas ocasiones se confunde con un linfoma anaplásico de linfocitos grandes que afecta la piel. Las células de la papulosis linfomatoide son similares a las observadas en los linfomas y se tiñen con los colorantes del CD30 y algunas veces se observan reordenamientos del gen de los receptores de los linfocitos T. Sin embargo, este proceso se caracteriza por lesiones cutáneas que aparecen y desaparecen una y otra vez y que muchas veces curan y dejan pequeñas cicatrices. Si no hay una comunicación eficaz entre el médico y el anatomopatólogo sobre la evolución clínica del paciente, se puede llegar a un diagnóstico erróneo. Como en general el cuadro clínico suele ser benigno, la confusión diagnóstica implica un grave error.

### AGRADECIMIENTO

El Dr. James Armitage fue el coautor de este capítulo en las ediciones anteriores y mucho de ese material forma parte de esta edición.

### LECTURAS ADICIONALES

- ANSEL SM, ARMITAGE JO: Management of Hodgkin lymphoma. *Mayo Clin Proc* 81:419, 2006
- ARMITAGE JO: Early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 363:653, 2010
- BREPOELS L et al: PET and PET/CT for response evaluation in lymphoma: Current practice and developments. *Leuk Lymphoma* 48:270, 2007
- CABANILLAS F: Front-line therapy of diffuse large B-cell lymphoma. *Curr Opin Oncol* 22:642, 2010
- HARRIS NL et al: World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. *J Clin Oncol* 17:3835, 1999
- LONGO DL (ed): Hodgkin's lymphoma. *Cancer J* 15:114, 2009
- SEHN LH et al: The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 109:1857, 2007
- STATHIS A et al: Treatment of gastric marginal zone lymphoma of MALT type. *Expert Opin Pharmacother* 11:2141, 2010

## Trastornos de las células plasmáticas

Nikhil C. Munshi  
Dan L. Longo  
Kenneth C. Anderson

Los trastornos de las células plasmáticas son neoplasias monoclonales relacionadas entre sí debido a que proceden de progenitores comunes pertenecientes a la línea celular de los linfocitos B. El mieloma múltiple, la macroglobulinemia de Waldenström, la amiloidosis primaria (cap. 112) y las enfermedades de las cadenas pesadas son los procesos que integran este grupo, y que se conocen por varios sinónimos como *gammopatías monoclonales*, *paraproteinemias*, *discrasias de células plasmáticas* y *disproteinemias*. Los linfocitos B maduros destinados a elaborar la IgG presentan en su superficie moléculas de inmunoglobulina de los isotipos de cadenas pesadas M y G, isotipos que tienen idénticos idiotipos (regiones variables). En condiciones normales, la maduración de las células plasmáticas secretoras de anticuerpos es estimulada por la exposición al antígeno para el que la inmunoglobulina de superficie posee especificidad; sin embargo, en los trastornos de las células plasmáticas se pierde el control de este proceso. Las manifestaciones clínicas de todos los trastornos de las células plasmáticas están relacionadas con la expansión de las células neoplásicas, con la secreción de productos celulares (moléculas o subunidades de inmunoglobulinas, linfocinas) y, hasta cierto punto, con la respuesta del hospedador al tumor. **El desarrollo normal de los linfocitos B se expone en el capítulo 314.**

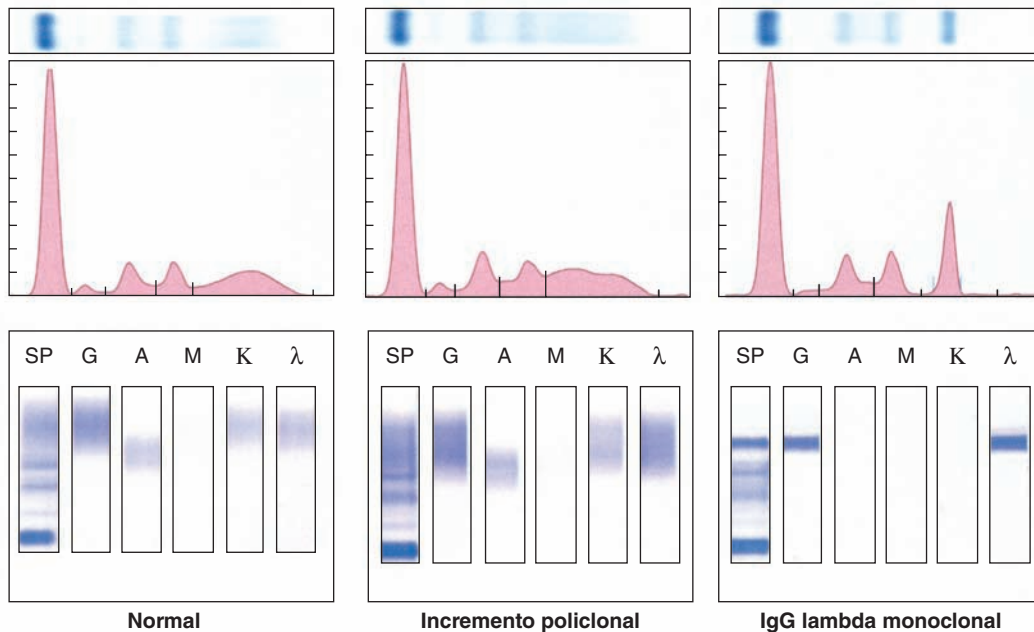
Las moléculas de inmunoglobulinas que forman los determinantes antigénicos tienen tres categorías de variaciones estructurales que se utilizan para clasificar las inmunoglobulinas (cap. 314). Los *isotipos* son los determinantes que distinguen las principales clases de anticuerpos de una determinada especie y son iguales en todos los individuos normales de esa especie. Por tanto, los determinantes isotípicos son, por definición, reconocidos por los anticuerpos de una especie distinta (sueros heterólogos), pero no por los anticuerpos de la misma especie (sueros homólogos). Hay cinco isotipos de cadenas pesadas (M, G, A, D, E) y dos isotipos de cadenas ligeras ( $\kappa$ ,  $\lambda$ ). Los *alotipos* son determinantes específicos que reflejan las pequeñas diferencias constantes que presentan los individuos de la misma especie en las secuencias de aminoácidos de las inmunoglobulinas, por lo demás similares. Esas diferencias están determinadas por genes alélicos y, por definición, son detectadas por los anticuerpos formados por la misma especie. Los *idiotipos* son el tercer grupo de determinantes antigénicos. Son exclusivos de las moléculas elaboradas por un determinado clon de células productoras de anticuerpos. Los idiotipos están constituidos por la estructura exclusiva de la porción de la molécula que se une al antígeno.

Las moléculas de anticuerpos (fig. 314-8) están formadas por dos cadenas pesadas (peso molecular de cerca de 50 000) y dos cadenas ligeras (peso molecular de alrededor de 25 000). Cada cadena consta de una porción constante (variabilidad limitada en la secuencia de aminoácidos) y una región variable (gran variabilidad de esas secuencias). Las cadenas pesadas y ligeras están unidas por puentes disulfuro y alineadas de tal forma que sus regiones variables están adosadas. La región variable constituye el sitio de reconocimiento antigénico de la molécula del anticuerpo; sus peculiares rasgos estructurales forman un conjunto especial de determinantes, o idiotipos, que son marcadores confiables de un determinado clon de células, porque cada anticuerpo es elaborado y secretado por un solo clon. Cada cadena es especificada por distintos genes, sintetizada por separado y ensamblada para formar una molécula de anticuerpo intacta después de su traducción. Dada la mecánica de los reordenamientos genéticos que se necesitan para codificar las regiones

variables de las inmunoglobulinas (unión VDJ en las cadenas pesadas, unión VJ en las cadenas ligeras), un determinado clon sólo reordena uno de los dos cromosomas para producir una molécula de inmunoglobulina que posee un solo isotipo de cadena ligera y un solo alotipo (exclusión alélica). Después de la exposición al antígeno, la región variable se puede asociar al isotipo de una nueva cadena pesada (cambio de clase). Cada clon de células efectúa estos reordenamientos genéticos secuenciales de un modo exclusivo. Esto determina que cada clon produzca una sola clase de moléculas de inmunoglobulinas. La mayor parte de las células sintetiza un leve exceso de cadenas ligeras, que son secretadas como cadenas libres por las células plasmáticas y eliminadas por el riñón, aunque cada día se excretan <10 mg de esas cadenas ligeras.

El análisis electroforético permite separar los componentes de las proteínas séricas (fig. 111-1). Las inmunoglobulinas se desplazan de manera heterogénea en un campo eléctrico y forman un pico ancho en la región gamma. La región del patrón electroforético correspondiente a la gammaglobulina suele aumentar en el suero de los pacientes y animales afectados por tumores de células plasmáticas. Aparece entonces en esa región un pico agudo llamado *componente M* (M, de monoclonal). Con menos frecuencia, el pico M aparece en las regiones  $\beta_2$  o  $\alpha_2$  de las globulinas. Para que puedan detectarse con este método tiene que haber una concentración mínima de anticuerpos de 5 g/L (0.5 g/100 ml), cifra que corresponde a cerca de  $10^9$  células productoras del anticuerpo. Para confirmar que dicho componente M es en realidad monoclonal e investigar el tipo de inmunoglobulina, se realiza una inmunolectroforesis, que revela una sola cadena ligera o pesada. Así pues, la inmunolectroforesis y la electroforesis permiten realizar una valoración cualitativa y cuantitativa, respectivamente, del componente M. Una vez confirmada la existencia del componente M, la electroforesis es la técnica que ofrece una información más práctica para tratar a los pacientes con gammopatías monoclonales. La cantidad de inmunoglobulinas que contiene el suero de un determinado enfermo es una medida fiel de la masa tumoral; por tanto, el componente M es un excelente marcador tumoral, aunque no es lo bastante específico como para servir de prueba de detección sistemática en pacientes asintomáticos. Aparte de los trastornos de las células plasmáticas, también pueden detectarse componentes M en otras neoplasias linfoides, como la leucemia linfocítica crónica y los linfomas de linfocitos B o T; en neoplasias no linfoides, como la leucemia mieloide crónica, el cáncer de mama o de colon; en enfermedades no tumorales diversas como la sarcoidosis, las enfermedades parasitarias, la enfermedad de Gaucher y la piodermia gangrenosa, y en una serie de procesos autoinmunitarios como la artritis reumatoide, la miastenia grave y la enfermedad por crioglobulinas. Cuando menos dos dermatosis muy raras como son el liquen mixodematoso (o mucinosis papulosa) y el xantogranuloma necrobiótico, se asocian a una gammapatía monoclonal. En la mucinosis papulosa se deposita IgG fuertemente catiónica en la dermis de los pacientes; es posible que dicha especificidad por un órgano refleje la especificidad que posee el anticuerpo por algún componente antigénico de la dermis. El xantogranuloma necrobiótico es una infiltración histiocítica de la piel, por lo común de la cara, que origina nódulos rojos o amarillos que a veces se agrandan y adoptan la forma de placas. Cerca del 10% evoluciona hasta producir mieloma. Cerca del 5% de los pacientes con neuropatía sensitivomotora posee proteína monoclonal.

En los trastornos de las células plasmáticas, la naturaleza del componente M es variable. Puede ser una molécula de anticuerpo intacta de cualquier subclase de cadena pesada, o bien ser un anticuerpo alterado o un fragmento del mismo. Pueden formarse sólo cadenas ligeras o cadenas pesadas. En algunos tumores de células plasmáticas, como los plasmocitomas extramedulares u óseos solitarios, el componente M aparece sólo en menos de un tercio de los pacientes. En alrededor del 20% de mielomas se producen sólo cadenas ligeras que casi siempre se excretan por la orina como proteína de Bence Jones. La frecuencia de los mielomas con una determinada clase de cadena pesada es, en términos generales, proporcional a la concentración de esa cadena en el suero y, por tanto, los mielomas IgG son más frecuentes que los mielomas IgA e IgD. En cerca del 1% de los pacientes con mieloma se observa gammapatía biclonal o triclonal.



**Figura 111-1** Patrones representativos de la electroforesis sérica e inmunofijación. Los recuadros de la parte superior representan gel de agarosa, los de la porción media corresponden al trazo densitométrico del gel y los de la parte inferior son patrones de inmunofijación. El recuadro del lado izquierdo ilustra el patrón normal de las proteínas séricas en la electroforesis. Puesto que existen numerosas inmunoglobulinas en el suero, su motilidad diversa en un campo eléctrico produce una espiga ancha. En las enfermedades que se acompañan de aumento de inmunoglobulinas policlonales, la espiga ancha es más prominente (recuadro del medio). En las

gammopatías monoclonales, el predominio de un producto de una sola célula produce una espiga similar a una “torre de iglesia”, casi siempre en la región de la globulina  $\gamma$  (recuadro del lado derecho). La inmunofijación (recuadro inferior) identifica el tipo de inmunoglobulina. Por ejemplo, el incremento normal y policlonal de inmunoglobulinas no produce bandas distintas; sin embargo, el recuadro del lado derecho muestra bandas definidas en los carriles de la IgG y la proteína lambda, lo que confirma la presencia de proteína monoclonal IgG lambda. (Por cortesía del Dr. Neal I Lindeman, con autorización.)

## MIELOMA MÚLTIPLE

### DEFINICIÓN

El mieloma múltiple constituye una proliferación maligna de las células plasmáticas derivadas de un solo clon. El tumor, sus productos y la respuesta del hospedador a ellos ocasionan diversos trastornos funcionales orgánicos y síntomas como dolores óseos o fracturas, insuficiencia renal, predisposición a infecciones, anemia, hipercalcemia y, en ocasiones, trastornos de la coagulación, síntomas neurológicos y manifestaciones vasculares de hiperviscosidad.

### ETIOLOGÍA

Se desconoce la causa del mieloma. Este tumor aparece con mayor frecuencia en los individuos que estuvieron expuestos a la radiación de las ojivas nucleares durante la Segunda Guerra Mundial, después de 20 años de latencia. El mieloma se ha observado con más frecuencia de la esperada entre campesinos, carpinteros, curtidores de piel y los que tienen contacto con productos del petróleo. En los individuos con mieloma se han observado diversas alteraciones cromosómicas que tienen importancia pronóstica; deleciones de 13q14, deleciones de 17p13 y translocaciones  $t(11;14)(q13;q32)$  y  $t(4;14)(p16;q32)$ ; además, existe evidencia contundente que demuestra que los errores en la recombinación del cambio de clases (que es el mecanismo genético para cambiar el isotipo de cadena pesada del anticuerpo) tienen que ver en el proceso de transformación. Sin embargo, todavía no se conoce la vía patogénica molecular común. Es probable que el episodio neoplásico en el mieloma tenga que ver con células que están en una etapa anterior de diferenciación de linfocitos B que la célula plasmática. Es posible que la interleucina (IL)-6 impulse la proliferación de células de mieloma. Sigue siendo difícil distinguir entre células plasmáticas benignas y malignas con base en criterios morfológicos, salvo en algunos casos (fig. 111-2).

### INCIDENCIA Y PREVALENCIA

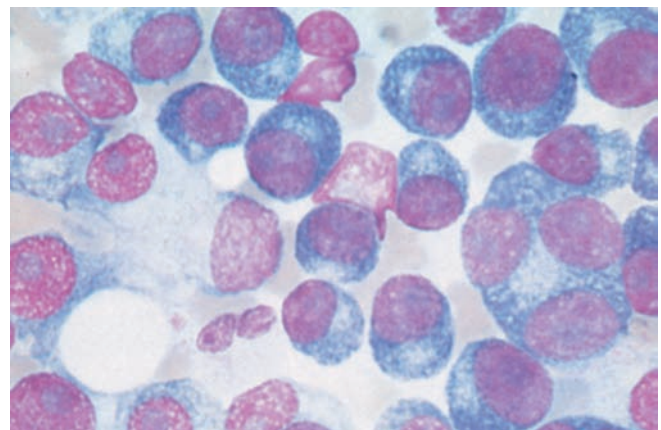
En el año 2010 se diagnosticaron en Estados Unidos unos 20 180 casos de mieloma, y 10 650 personas fallecieron a consecuencia de esta enfermedad. La incidencia del mieloma aumenta con la edad. La mediana de edad

en el momento del diagnóstico es de 70 años. Es un proceso infrecuente por debajo de los 40 años. Afecta un poco más a varones que a mujeres, e incide dos veces más en personas de raza negra que de raza blanca. El mieloma representa alrededor del 1% de todas las neoplasias en la raza blanca y de 2% en la raza negra, 13% de todos los cánceres hematológicos en personas de raza blanca y 33% en personas de raza negra.

### CONSIDERACIONES GLOBALES



La incidencia del mieloma alcanza su máximo en los estadounidenses de raza negra y habitantes de las islas del Pacífico; la cifra es intermedia en europeos y sujetos de raza blanca estadounidenses y mínima en países en desarrollo, incluidos los de Asia. La mayor incidencia en países más desarrollados puede ser consecuencia de una



**Figura 111-2** Mieloma múltiple (médula). Las células muestran las características morfológicas típicas de las células plasmáticas, que son células redondas u ovoides con un núcleo excéntrico compuesto de cromatina muy agrupada, un citoplasma densamente basófilo y una zona perinuclear clara que contiene el aparato de Golgi. Se observan células plasmáticas malignas binucleadas y multinucleadas.



combinación de esperanza más larga de vida y vigilancia médica más frecuente. La incidencia de mieloma múltiple en otros grupos étnicos, como hawaianos, latinos, mujeres de origen hispano, indios estadounidenses de Nuevo México y nativos de Alaska es mayor en comparación con estadounidenses de raza blanca en la misma área geográfica. Las poblaciones china y japonesa tienen mayor incidencia que las de raza blanca. En la región del Mediterráneo prevalece la enfermedad inmuno-proliferativa de intestino delgado, con enfermedad de cadenas pesadas  $\alpha$ . A pesar de las diferencias en la prevalencia, las características, la respuesta al tratamiento y el pronóstico del mieloma son similares en todo el mundo.

### ■ PATOGENIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS (CUADRO 111-1)

Las células del mieloma múltiple (MM) se unen por medio de moléculas de adhesión en la superficie, a células de estroma de médula ósea (BMSC, *bone marrow stromal cell*) y a la matriz extracelular (ECM, *extracellular matrix*), o que incita la proliferación de células de MM y su supervivencia, resistencia a fármacos y migración en el entorno de la médula ósea (fig. 111-3). Estos efectos son causados por la unión directa con células MM y BMSC y la inducción de algunas citocinas como IL-6 y los factores de crecimiento tipo insulina I (IGF-I, *insulin-like growth factor-I*), endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) y el derivado de células de estroma (SDF, *stromal cell-derived growth factor*)-1 $\alpha$ . El crecimiento, la resistencia a fármacos y la migración son mediados por la proteína cinasa mediada por Ras/Raf/mitógeno, por fosfatidilinositol 3-cinasa (*phosphatidylinositol 3-kinase*, PI3-K)/Akt y la proteína cinasa C que envía señales para iniciar cascadas, respectivamente.

Los dolores óseos son el síntoma más frecuente del mieloma y aparecen en cerca del 70% de los casos. En general el dolor abarca la espalda

y las costillas y, a diferencia de los dolores de las metástasis carcinomatosas, que suelen empeorar por la noche, el dolor del mieloma se desencadena con los movimientos. Un dolor localizado y persistente en un paciente con mieloma suele indicar una fractura patológica. Las lesiones óseas del mieloma las ocasiona la proliferación de las células tumorales y la activación de los osteoclastos que destruyen el hueso. Los osteoclastos reaccionan a la administración de los llamados factores activadores de osteoclastos (OAF, *osteoclast activating factors*) que son sintetizados por las células de mieloma (la actividad de dichos factores puede ser mediada por algunas citocinas, como IL-1, linfotóxina, VEGF, ligando del activador del receptor del NF- $\kappa$ B [RANK, *receptor activator of NF- $\kappa$ B*], factor inhibidor macrofágico [MIP, *macrophage inhibitory factor*]-1 $\alpha$  y factor de necrosis tumoral [TNF, *tumor necrosis factor*]). Las lesiones óseas son de naturaleza lítica y rara vez se acompañan de formación osteoblástica de hueso nuevo debido a que es suprimida por la proteína de dickhoff-1 (DKK-1) producida por las células de mieloma. Por lo tanto, la gammagrafía ósea tiene menos valor diagnóstico que las radiografías simples. La osteólisis provoca una cuantiosa movilización del calcio óseo, y el cuadro clínico puede estar dominado por las graves complicaciones de la hipercalcemia aguda y crónica (véase más adelante en este capítulo). Las lesiones óseas localizadas pueden aumentar de tamaño hasta el punto de aparecer tumoraciones palpables, en especial en el cráneo (fig. 111-4), las clavículas y el esternón; los colapsos vertebrales pueden causar síntomas de compresión de la médula espinal.

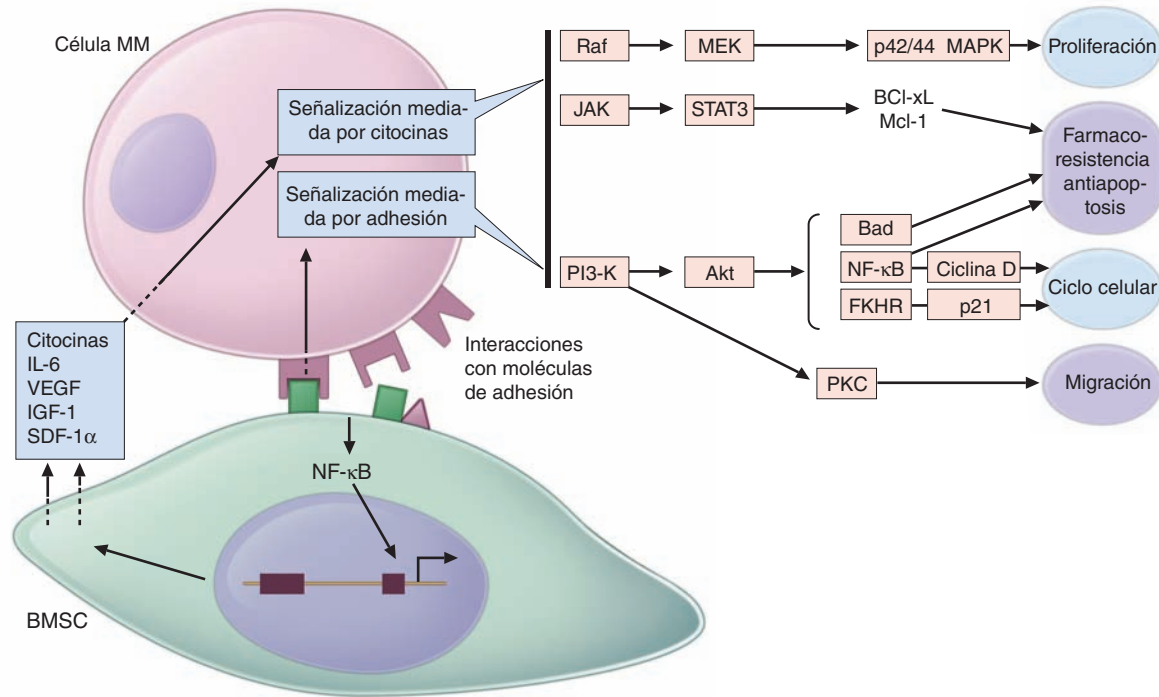
El siguiente problema clínico que se observa con más frecuencia en los pacientes con mieloma es la predisposición a las infecciones bacterianas. Las más habituales son la neumonía y la pielonefritis, y los microorganismos patógenos más habituales son *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella pneumoniae* en los pulmones, y *Escherichia coli* y otras bacterias gramnegativas en el aparato urinario. En cerca del 25% de los pacientes, las primeras manifestaciones son las infecciones recidivantes, y más del 75% de los sujetos padece una infección grave en algún momento de la evolución de la enfermedad. Los factores que favorecen la predisposición a las infecciones son diversos: en primer lugar, los pacientes con mieloma tienen hipogammaglobulinemia difusa si se excluye el componente M. La hipogammaglobulinemia está relacionada con la menor producción y la mayor destrucción de los anticuerpos normales. Además, algunos pacientes generan una población de células reguladoras circulantes en respuesta al mieloma que son capaces de suprimir la síntesis de los anticuerpos normales. En el caso del mieloma IgG, los anticuerpos IgG normales se destruyen con más rapidez de la normal porque el catabolismo de los anticuerpos IgG varía directamente con su concentración sérica. El gran componente M da lugar a tasas catabólicas fraccionadas de 8 a 16% en lugar del 2% normal. Estos pacientes tienen respuestas de anticuerpos muy insuficientes, en especial frente a los antígenos de tipo polisacárido, como los que existen en las paredes de las células bacterianas. La mayor parte de las pruebas utilizadas para medir la función de los linfocitos T son normales en el mieloma, pero puede haber un descenso de un subgrupo de linfocitos CD4+. Los granulocitos contienen poca lisozima, y la emigración leucocítica es más lenta de lo normal en los individuos con mieloma, quizá como resultado de algún producto del tumor. También hay varias anomalías en las funciones del complemento en los pacientes con mieloma. Todos estos factores contribuyen a la deficiencia inmunitaria de estos enfermos. Algunos fármacos de uso común como la dexametasona, suprimen las respuestas inmunitarias e incrementan la susceptibilidad a la infección.

Aparece insuficiencia renal en 25% de los individuos con mieloma, y en más de la mitad se descubre alguna afectación renal. Hay muchos factores que la favorecen. La hipercalcemia es la causa más frecuente de insuficiencia renal, pero también contribuyen el depósito de sustancia amiloide en los glomérulos, la hiperuricemia, las infecciones repetidas, uso frecuente de antiinflamatorios no esteroideos para aliviar el dolor, uso de medios de contraste yodados para estudios de imágenes, bisfosfonatos y, en ocasiones, la infiltración del riñón por las células mielomatosas. Sin embargo, son casi constantes las lesiones tubulares asociadas a la excreción de cadenas ligeras. En condiciones normales, las cadenas ligeras filtradas por los glomérulos se reabsorben en los túbulos y se catabolizan en ellos. Si la oferta de cadenas ligeras a los túbulos aumenta, la sobrecarga de estas proteínas produce lesiones de las células tubu-

**CUADRO 111-1 Manifestaciones clínicas del mieloma múltiple**

Signo clínico	Causa primaria y mecanismo patógeno
Hipercalcemia, osteoporosis, fracturas patológicas, lesiones osteolíticas, dolor óseo	Expansión tumoral, producción de factores activadores de osteoclastos por parte de células tumorales; factores inhibidores de osteoblastos
Insuficiencia renal	Hipercalcemia, depósito de cadenas ligeras, amiloidosis, nefropatía por uratos, efectos tóxicos de fármacos (antiinflamatorios no esteroideos, bisfosfonatos), material de contraste radiográfico
Fatiga fácil: anemia	Infiltración de médula ósea, producción de factores inhibidores, hemólisis, menor producción de eritrocitos y disminución de los niveles de eritropoyetina
Infecciones recurrentes	Hipogammaglobulinemia, disminución del número de linfocitos CD4 y una menor migración de neutrófilos
Síntomas neurológicos	Hiperviscosidad, crioglobulinemia, depósitos amiloides, hipercalcemia, compresión de nervios, anticuerpos antineuronales, síndrome POEMS, toxicidad vinculada con el tratamiento
Náusea y vómito	Insuficiencia renal, hipercalcemia
Hemorragia/trastorno de la coagulación	Interferencia con factores de coagulación; anticuerpos contra factores de coagulación, daño amiloide del endotelio, disfunción plaquetaria, recubrimiento total de plaquetas con anticuerpos, efectos de hipercoagulación causados por el tratamiento

**Abreviatura:** POEMS, polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, mieloma múltiple y cambios de la piel.



**Figura 111-3 Patogénesis del mieloma múltiple.** Las células del mieloma múltiple interactúan con las células del estroma de la médula ósea y las proteínas de la matriz extracelular por medio de moléculas de adhesión, lo que desencadena la señalización

mediada por la adhesión, así como la producción de citocinas. Este fenómeno desencadena la señalización mediada por citocinas que tienen efectos de crecimiento, supervivencia y antiapoptóticos, además de la aparición de farmacoresistencia.

lares, ya sea por acción tóxica directa de las cadenas ligeras o, en forma indirecta, por la liberación de enzimas lisosómicas intracelulares. La primera manifestación de esta lesión tubular es el síndrome de Fanconi del adulto (una acidosis tubular proximal renal de tipo 2) que cursa con aumento de las pérdidas urinarias de glucosa y aminoácidos, más un defecto de la capacidad del riñón para acidificar y concentrar la orina. La proteinuria no se acompaña de hipertensión y casi todas las proteínas son cadenas ligeras. En general, la orina contiene poca albúmina, porque la función glomerular suele ser normal. Cuando hay lesiones glomerulares, también se observa proteinuria no selectiva. Los individuos con mieloma tienen también un menor desequilibrio aniónico [es decir,  $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$ ] porque el componente M es catiónico e induce la

retención de cloruro. Esto suele acompañarse de una hiponatremia que se considera de naturaleza artificial (seudohiponatremia) porque cada volumen de suero contiene menos agua como consecuencia de la mayor cantidad de proteínas. La disfunción renal causada por la enfermedad de depósito de cadenas ligeras, la nefropatía por cilindros de las mismas cadenas y la amiloidosis, son en parte reversibles con tratamiento eficaz. Los individuos con mielomas, si se deshidratan, son susceptibles a presentar insuficiencia renal aguda.

Cerca del 80% de los pacientes con mieloma padece anemia normocítica y normocrómica. Por lo general es secundaria a la sustitución de la médula sana por las células neoplásicas cada vez más abundantes, a la inhibición de la hematopoyesis por factores elaborados por el tumor y a la reducción de la producción renal de eritropoyetina. Además, puede haber ligera hemólisis que contribuye a la anemia. Un porcentaje de pacientes mayor del esperado tiene anemia megaloblástica por déficit de folatos o por déficit de vitamina B<sub>12</sub>. Tanto la granulocitopenia como la trombocitopenia son muy infrecuentes, con excepción de los casos en que son inducidas por el tratamiento. Pueden verse trastornos de la coagulación por falta de funcionamiento correcto de las plaquetas recubiertas de anticuerpos o por la interacción del componente M con los factores de la coagulación I, II, V, VII u VIII. También se observa trombosis venosa profunda con el uso de talidomida o lenalidomida en combinación con dexametasona. Si el componente M forma crioglobulinas, pueden aparecer alteraciones circulatorias y el fenómeno de Raynaud, y de acuerdo con las propiedades físicas del componente M (sobre todo con las paraproteínas IgM, IgG3 e IgA) pueden aparecer síndromes de hiperviscosidad. La hiperviscosidad se define en función de la viscosidad relativa del suero en comparación con la del agua. Normalmente, la viscosidad relativa del suero es de 1.8 (es decir, el suero es casi dos veces más viscoso que el agua). Los síntomas de la hiperviscosidad aparecen cuando la concentración es mayor de 4 centipoise (cP), que casi siempre se alcanza cuando la concentración de paraproteína es de casi 40 g/L (4 g/100 ml) para IgM, 50 g/L (5 g/100 ml) para IgG3 y 70 g/L (7 g/100 ml) para IgA.

Si bien los síntomas neurológicos aparecen en una minoría de pacientes, sus causas son numerosas. La hipercalcemia produce letargo, debilidad, depresión y confusión mental. La hiperviscosidad puede originar



**Figura 111-4 Lesiones óseas del mieloma múltiple.** El cráneo muestra las lesiones en sacabocados características del mieloma múltiple. Las imágenes corresponden a lesiones osteolíticas puras con escasa o nula actividad osteoblástica. (Cortesía de la Dra. Geraldine Schechter, con autorización.)

cefalea, fatiga, trastornos visuales y retinopatía. Las lesiones y colapsos óseos producen a veces compresión de la médula espinal, dolores radicales y pérdida del control esfinteriano del ano y la vejiga. La infiltración de los nervios periféricos por la sustancia amiloide puede causar el síndrome del túnel del carpo y otras mononeuropatías y polineuropatías sensitivomotoras. La neuropatía de la gammapatía monoclonal de importancia incierta (MGUS, *monoclonal gammopathy of undetermined significance*) y el mieloma son con más frecuencia sensitivos que motores y se acompañan de IgM más que de otros isotipos. Asimismo, la neuropatía sensitiva es un efecto secundario de la talidomida y el bortezomib.

Gran parte de las manifestaciones clínicas del mieloma, como la compresión medular, las fracturas patológicas, la hiperviscosidad, la septicemia y la hipercalcemia, pueden dar lugar a cuadros de urgencia médica. A pesar de la amplia distribución de las células plasmáticas en el organismo, la expansión del tumor predomina en el hueso y la médula ósea y por razones desconocidas raras veces causa un aumento de tamaño del tejido linfático del bazo, los ganglios linfáticos y el intestino.

## ■ DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

La tríada clásica del mieloma incluye plasmocitosis medular (>10%), lesiones osteolíticas y un componente M en el suero, la orina, o ambos. Los plasmocitos de médula ósea son CD138+ y monoclonales. Los diagnósticos diferenciales principales en los pacientes con mieloma son MGUS y mieloma múltiple latente (SMM, *smoldering multiple myeloma*). Estas últimas son mucho más frecuentes que el mieloma; afectan a 1% de la población mayor de 50 años e incluso a 10% de individuos mayores de 75 años. En el cuadro 111-2 se describen criterios diagnósticos para MGUS, mieloma latente y mieloma. Cuando se exponen las células de médula ósea a timidina radiactiva para cuantificar las que se dividen, las personas con MGUS siempre tienen un índice de marcado <1%; los sujetos con mieloma tienen un índice de marcado >1%. Si bien cerca del 1% anual de los pacientes con MGUS finalmente padece mieloma, todos los mielomas son precedidos por MGUS. Factores que se acompañan de una mayor incidencia de progresión de MGUS hasta llegar al mieloma son pertenecer a un subtipo diferente de IgG, razón anormal de cadena ligera libre lambda/kappa, y M sérica >15 g/L (1.5 g/100 ml). Las características que aumentan el riesgo de que un mieloma latente degeneren en MM son plasmocitosis de médula ósea >30%, proporción anormal de cadenas ligeras libres kappa/lambda y proteína M sérica >30 g/L (3 g/100 ml). Por lo general los pacientes con MGUS y mieloma latente no necesitan tratamiento. Hay dos variantes importantes del mieloma, el plasmocitoma óseo solitario y el plasmocitoma extramedular. Ambas se acompañan de un componente M en <30% de los casos, pueden afectar a individuos más jóvenes y tienen una mediana de supervivencia ≥10 años. El plasmocitoma óseo solitario es una lesión osteolítica única sin plasmocitosis medular. Los plasmocitomas extramedulares suelen afectar al tejido linfoide submucoso de la nasofaringe o los senos paranasales sin que exista plasmocitosis medular. Ambas formas del tumor son muy sensibles a la radioterapia local. Si hay un componente M, debe desaparecer después del tratamiento. Los plasmocitomas óseos solitarios pueden reaparecer en otros sitios del esqueleto o evolucionar hacia un mieloma. Es raro que los plasmocitomas extramedulares reincidan o progresen hacia este cuadro.

La valoración clínica de los pacientes con mieloma incluye una exploración física cuidadosa en busca de dolor óseo a la palpación y tumores. Las radiografías de tórax y huesos pueden indicar la presencia de lesiones líticas u osteopenia difusa. Las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) son un método sensible para corroborar la compresión de médula o raíces nerviosas en individuos con síndromes dolorosos. En las biometrías hemáticas completas puede encontrarse anemia, y la velocidad de eritrosedimentación está elevada. Un número muy escaso (cerca del 2%) de pacientes tiene leucemia de células plasmáticas, con >2 000 células/μl. Esto ocurre con una frecuencia desproporcionadamente alta en los mielomas IgD (12%) e IgE (25%). Puede haber concentraciones séricas altas de calcio, nitrógeno ureico, creatinina y ácido úrico. La electroforesis de las proteínas y la medición de las inmunoglobulinas séricas sirven para detectar y caracterizar los picos M, junto con la inmunoelectroforesis, que es muy sensible para identificar las concentraciones bajas de los componentes M que no se

## CUADRO 111-2 Criterios diagnósticos del mieloma múltiple, variantes de mieloma y gammapatía monoclonal de importancia incierta

### Gammapatía monoclonal de importancia incierta (MGUS)

Proteína M en suero <30 g/L  
Células plasmáticas clonales en médula ósea <10%  
No hay manifestaciones de otros trastornos proliferativos de linfocitos B  
No hay deterioro de órganos o tejidos vinculados con mieloma (no hay daño de órgano terminal, ni lesiones óseas)<sup>a</sup>

### Mieloma asintomático (mieloma latente)

Proteína M en suero ≥30 g/L y/o  
Plasmocitos clonales de médula ósea ≥10%  
No hay lesión de órganos o tejidos por el mieloma (no hay daño de órgano terminal, ni lesiones óseas)<sup>a</sup> o síntomas

### Mieloma múltiple sintomático

Proteína M en suero, orina o ambos líquidos  
Plasmocitos<sup>b</sup> o plasmocitoma (clonales) de médula ósea  
Deterioro de órganos o tejidos por mieloma (daño de órgano terminal, incluidas lesiones óseas)

### Mieloma no secretor

No hay proteína M en suero, en orina o en ambos líquidos, con la inmunofijación  
Plasmocitosis clonal de médula ósea ≥10% o plasmocitoma  
Lesión de órganos o tejidos por mieloma (daño de órgano terminal, incluidas lesiones óseas)<sup>a</sup>

### Plasmocitoma solitario de hueso

No hay proteína M en suero, orina o ambos líquidos<sup>c</sup>  
Área circunscrita de destrucción de hueso por plasmocitos clonales  
Médula ósea no compatible con mieloma múltiple  
Resultados normales en estudios de esqueleto (e MRI de la columna y la pelvis, si se realizan)  
No hay daño de órganos o tejidos (o no hay daño de órgano terminal salvo la lesión solitaria de hueso)<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Daño de órgano o tejido por mieloma (daño de órgano terminal) (ROT): aumentos de los niveles de calcio: calcio sérico >0.25 mmol/L por arriba del límite superior de lo normal o >2.75 mmol/L; insuficiencia renal; creatinina >173 μmol/L; anemia: hemoglobina 2 g/100 ml por debajo del límite inferior de lo normal, o hemoglobina <10 g/100 ml; lesiones óseas, lesiones osteolíticas u osteoporosis con fracturas por compresión (MRI o tomografía computarizada pueden esclarecer el problema); otros aspectos sintomáticos incluyen hiperviscosidad, amiloidosis, infección bacteriana recurrente (más de dos episodios en 12 meses).

<sup>b</sup> Si se practica citometría de flujo, muchas de las células plasmáticas (>90%) mostrarán un fenotipo "neoplásico".

<sup>c</sup> A veces está presente un componente M pequeño.

descubren con la electroforesis de las proteínas. Es necesario analizar una muestra de orina de 24 h para medir la excreción de proteínas Bence Jones. La fosfatasa alcalina sérica suele ser normal a pesar de la extensa afectación ósea, debido a la falta de actividad osteoblástica. También es importante cuantificar la microglobulina β<sub>2</sub> sérica (véase más adelante en este capítulo).

El componente M del suero es IgG en 53% de los casos, IgA en 25% e IgD en 1% de los casos; 20% de los pacientes sólo tiene cadenas ligeras en el suero y la orina. Las tiras reactivas para detectar la proteinuria no sirven para identificar las cadenas ligeras, y la prueba del calor para detectar la proteína de Bence Jones arroja resultados falsos negativos en cerca del 50% de los enfermos con mieloma de cadenas ligeras. En menos del 1% de los casos no se encuentra componente M; suelen ser pacientes con mielomas de cadenas ligeras, pero sin que haya excreción



de esas cadenas en la orina por haberse catabolizado en el riñón. En la mayoría de estos pacientes, ahora es posible detectar las cadenas ligeras libres por medio de un análisis en suero. El mieloma IgD también puede manifestarse como un mieloma de cadenas ligeras. Hay dos tercios de pacientes con componente M en el suero que tienen también cadenas ligeras en la orina. El isotipo de las cadenas ligeras puede influir en la supervivencia del paciente. Los enfermos que secretan cadenas ligeras lambda tienen una supervivencia total mucho más breve que quienes secretan cadenas ligeras kappa. No se sabe si esto se debe a algún determinante de la proliferación celular importante en términos genéticos o a que las cadenas ligeras lambda producen tal vez lesiones renales y sustancia amiloide con más frecuencia que las cadenas ligeras kappa. No se sabe si la causa es algún factor genético importante que determina la proliferación celular o que las cadenas ligeras lambda son más propensas a causar daño renal y formar amiloide que las cadenas ligeras kappa. El isotipo de las cadenas pesadas puede influir también en el tratamiento del paciente. Alrededor del 50% de los casos con paraproteína IgM tiene hiperviscosidad, algo que sólo ocurre en 2 a 4% de los pacientes con componentes M de tipo IgA e IgG. Entre los mielomas IgG, la variedad IgG3 es la que tiene más tendencia a formar agregados dependientes de concentración y temperatura, motivo por el cual produce hiperviscosidad y crioaglutinación con concentraciones séricas menores.

Los sistemas de estadificación de sujetos con mieloma (cuadro 111-3) son funcionales y permiten predecir la supervivencia y se basan en diversos estudios clínicos y de laboratorio, a diferencia de los sistemas anatómicos que se usan en tumores sólidos. Ahora se sabe que el sistema antiguo de Durie-Salmon no define el pronóstico después del tratamiento con dosis altas o con las novedosas farmacoterapias dirigidas.

La microglobulina  $\beta_2$  sérica es el factor de predicción más poderoso para pronosticar la supervivencia y sustituye a la estadificación. La microglobulina  $\beta_2$  es una proteína con peso molecular de 11 000 y homologías con la región constante de inmunoglobulinas que corresponde a la cadena ligera de los antígenos mayores de histocompatibilidad de la clase I (HLA-A, B, C) sobre la superficie de cada célula. Los pacientes con una concentración de microglobulina  $\beta_2$  <0.004 g/L tienen una supervivencia promedio de 43 meses y cuando la concentración es >0.004 g/L, ésta se reduce a sólo 12 meses. Las concentraciones séricas de microglobulina  $\beta_2$  y albúmina constituyen la base del *International Staging System* (ISS) en tres estadios (cuadro 111-3). También se cree que una vez que el diagnóstico de mieloma es firme, la presencia histológica de atipia también influyen en el pronóstico. Otros dos factores que anuncian un pronóstico sombrío son el índice de marcado alto y la concentración alta de lactato deshidrogenasa.

Otros elementos que influyen en el pronóstico son la presencia y número de anomalías citogenéticas, hipodiploidía, deleción del cromosoma 13q y 17p, translocaciones t(4;14) y t(14;16); células plasmáticas circulantes; estado general, y concentración sérica de receptor soluble de IL-6, proteína C reactiva, factor de crecimiento de hepatocitos, telopeptido C terminal con enlaces cruzados de colágeno I, factor transformador del crecimiento (TGF)- $\beta$  y sindecano 1. Los datos de perfiles de micromatriz multigénica y de hibridación genómica comparativa han constituido las bases para los sistemas de estadificación pronóstica basados en RNA y DNA, respectivamente. El sistema ISS es el más utilizado para valorar el pronóstico (cuadro 111-3).

**CUADRO 111-3 Sistema Internacional de Estadificación**

	Estadio	Mediana de supervivencia, meses
$\beta_2M < 3.5$ , alb $\geq 3.5$	I (28%)	62
$\beta_2M < 3.5$ , alb < 3.5 o $\beta_2M = 3.5-5.5$	II (39%)	44
$\beta_2M > 5.5$	III (33%)	29

**Nota:** Los números de porcentajes entre paréntesis corresponden a pacientes que se presentan en cada etapa

**Abreviaturas:**  $\beta_2M$ , microglobulina  $\beta_2$  sérica en mg/L; alb, albúmina sérica en g/100 ml.

## TRATAMIENTO Mieloma múltiple

Cerca del 10% de los pacientes con mieloma evoluciona en forma gradual (mieloma latente) y la enfermedad avanza con lentitud en el transcurso de varios años. Estos individuos necesitan tratamiento antitumoral sólo cuando manifiestan síntomas y padecen anemia, hipercalcemia, osteólisis progresiva, disfunción renal, incremento progresivo de la proteína de mieloma en suero o proteinuria de Bence Jones o infecciones recurrentes. En los pacientes con mieloma óseo solitario existe una incidencia baja de afectación oculta de la médula ósea. En general, a estos pacientes se les diagnostica porque su componente M desciende poco a poco o desaparece al principio para volver a elevarse pocos meses después. En ellos se observa una buena respuesta a la quimioterapia generalizada.

Las personas con mieloma sintomático, progresivo o con ambas características, necesitan intervenciones terapéuticas. En términos generales, este tratamiento es de dos clases: tratamiento sistemático para controlar la progresión del mieloma y medios de apoyo sintomáticos para evitar complicaciones graves por la enfermedad. El tratamiento puede prolongar en forma significativa la supervivencia y mejorar la calidad de vida en los individuos con mieloma.

El tratamiento inicial habitual para el mieloma recién diagnosticado depende del hecho de que el paciente sea o no elegible para quimioterapia en dosis altas con un autotrasplante de células madre.

En individuos que son elegibles para el trasplante es mejor no usar fármacos alquilantes como el melfalán, porque dañarán las células madre, lo que disminuirá la posibilidad de obtenerlas para el autotrasplante. En la actualidad, el tratamiento de inducción tradicional en los individuos recién diagnosticados es la administración de los fármacos más recientes combinados con glucocorticoides pulsados. En los estudios de fase II se combinó talidomida con dexametasona como tratamiento inicial del mieloma múltiple recién diagnosticado en enfermos elegibles para recibir un trasplante y se notificaron respuestas rápidas en 66% de los casos, lo que permitió cosechar satisfactoriamente las células madre de la sangre periférica para el trasplante. En un estudio clínico con asignación al azar de fase III se observaron tasas de respuesta mucho mayores con talidomida (200 mg orales diarios) y dexametasona (40 mg durante cuatro días cada dos semanas) frente a dexametasona sola, lo que constituyó la base para utilizar esta combinación como tratamiento habitual en los pacientes recién diagnosticados. Es importante señalar que otros fármacos nuevos como bortezomib, inhibidor del proteasoma, y lenalidomida, derivado inmunomodulador de la talidomida, se han combinado en forma similar con dexametasona y se han obtenido tasas de respuesta altas (>80%) sin alterar la cosecha de células madre para el trasplante. Puesto que producen menos efectos secundarios y su eficacia es mayor, se han convertido en los fármacos preferidos para el tratamiento de inducción. Uno de los esfuerzos por aumentar la proporción de pacientes que responde y el grado de respuesta consiste en agregar fármacos al esquema de tratamiento. La combinación de lenalidomida, bortezomib y dexametasona tiene una tasa de respuesta cercana al 100%, y otras combinaciones similares de tres fármacos (bortezomib, talidomida y dexametasona o bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona) alcanzan una tasa de respuesta >90%. El tratamiento inicial se prolonga hasta lograr la máxima citorreducción.

En los individuos que no son elegibles para recibir un trasplante, además de las opciones disponibles para los que sí son elegibles, se ha utilizado el tratamiento a base de pulsos intermitentes de un alquilante, melfalán con prednisona. Las dosis habituales de melfalán/prednisona (MP) son de 0.25 mg/kg/día de melfalán y 1 mg/kg/día de prednisona, durante cuatro días. Es necesario ajustar las dosis por su absorción impredecible y según la tolerancia de la médula ósea. Sin embargo, en varios estudios se combinaron fármacos nuevos con la combinación MP y se observó una respuesta mejor y una supervivencia mayor. En los individuos >65 años de edad, con la combinación de talidomida y MP (MPT) se obtiene una mayor tasa de respuesta y una mejor supervivencia global que si se administra sólo MP. Asimismo, se observó una respuesta mejor (71 frente a

35%) y supervivencia global más prolongada (supervivencia a tres años de 72 frente a 59%) con la combinación de bortezomib y MP que con la combinación MP sola. La adición de lenalidomida a MP seguida de mantenimiento con lenalidomida también prolonga más la supervivencia sin mieloma que la combinación MP sola. Estas combinaciones de fármacos nuevos con MP también han generado tasas altas de respuesta completa (MPT ~15%; MPV ~30%; MPR ~20% y MP ~2 a 4%). Por lo general, los pacientes que responden al tratamiento experimentan una reducción inmediata y gratificante del dolor óseo, la hipercalcemia y la anemia y a menudo padecen menos infecciones. A veces, el componente M sérico mejora después que los síntomas. El descenso del componente M depende de la velocidad con que se aniquila el tumor y la velocidad catabólica fraccionada de la inmunoglobulina, que a su vez depende de la concentración sérica (para IgG). La excreción de cadenas ligeras, con una semivida funcional de unas 6 h, desciende durante la primera semana del tratamiento. Puesto que la concentración urinaria de cadenas ligeras guarda relación con la función tubular renal, no constituye una medida confiable de la destrucción de células tumorales; sin embargo, la concentración de cadenas ligeras séricas libres mejora antes. Si bien no todos los enfermos logran una remisión completa, la respuesta clínica suele ser prolongada. Lo importante en cuanto a la concentración de proteína M es la velocidad con que aumenta después del tratamiento, no la magnitud ni la velocidad con la que desciende.

Los datos de estudios con asignación al azar en que se comparó el tratamiento en dosis habituales, con melfalán en dosis altas (HDT, *high-dose melphalan therapy*) y apoyo con células madre hematopoyéticas, indican que con HDT se logran tasas de respuesta global grandes y supervivencia prolongada, sin progresión y de tipo global; sin embargo, son pocos los individuos que se curan (si los hay). Las respuestas completas son raras (<5%) con la quimioterapia en dosis estándar, pero con HDT se logran 25 a 40% de respuestas completas. En estudios con asignación al azar, el HDT produjo en cuatro de cinco estudios una mediana de supervivencia sin problemas más larga; una tasa de respuesta completa mayor en la misma proporción de estudios, y una supervivencia global más prolongada en tres de los cinco estudios. En un estudio con asignación al azar no fue posible demostrar diferencias significativas en cuanto a la supervivencia global cuando el trasplante se realiza poco después del tratamiento de inducción o después en una recaída. Esta información ofrece la opción de diferir el trasplante, sobre todo ahora que se dispone de más fármacos y combinaciones. Dos HDT sucesivos (trasplantes en tándem) fueron más eficaces que un solo HDT en el subgrupo de pacientes en los que no se logró una respuesta completa o parcial muy satisfactoria con el primer trasplante. Los alotrasplantes también pueden originar tasas altas de respuesta, pero la mortalidad vinculada con el tratamiento podría llegar a 40%. El alotrasplante no mieloablato está en evaluación para aplacar los efectos tóxicos y al mismo tiempo permitir un efecto del injerto inmunitario contra el mieloma.

El tratamiento de mantenimiento con prednisona oral fue eficaz en un solo estudio clínico después de administrar quimioterapia con dosis tradicionales. El tratamiento de mantenimiento con dosis tradicionales y con HDT prolonga las remisiones. La talidomida administrada después del HDT prolonga la supervivencia sin recaídas. En los estudios de fase III se ha demostrado que el resultado es mejor en los individuos que reciben lenalidomida que en los que reciben placebo o tratamiento de mantenimiento después del HDT, y en otro estudio de fase III se observó una supervivencia prolongada sin que la enfermedad avanzara después de administrar MP lenalidomida y tratamiento de mantenimiento con lenalidomida en los individuos que no son elegibles para recibir un trasplante.

El mieloma recidivante puede ser tratado con fármacos nuevos como lenalidomida, bortezomib o ambos. Los dos tienen como sitio de acción no sólo la célula tumoral, sino la interacción de médula ósea/célula tumoral y el entorno de la médula ósea. Con los medicamentos anteriores en combinación con la dexametasona se puede obtener incluso 60% de respuestas parciales y 10 a 15% de respuestas completas en quienes la enfermedad reaparece. La combinación

de bortezomib y doxorubicina en liposomas muestra actividad en el mieloma recidivante. Con la talidomida, si no se le utilizó como tratamiento inicial, es posible obtener respuestas en casos resistentes. El melfalán en dosis altas y el trasplante de células madre, si no se utilizó antes, han tenido actividad en individuos con enfermedad resistente.

La mediana de supervivencia global de personas con mielomas es de siete a ocho años, y algunos subgrupos de pacientes viven en promedio 10 años. Las causas principales de muerte son mieloma progresivo, insuficiencia renal, septicemia o leucemia aguda o mielodisplasia por el tratamiento. Cerca del 25% de los enfermos muere de infarto del miocardio, neumopatía crónica, diabetes o apoplejía, todas enfermedades intercurrentes vinculadas más con la edad del grupo de pacientes que con el tumor.

Los cuidados de sostén centrados a combatir las complicaciones previsibles de la enfermedad pueden ser tan importantes como las medidas antitumorales. La hipercalcemia responde en general a los glucocorticoides, la hidratación y la natriuresis. La calcitonina puede sumarse al efecto inhibidor de los esteroides sobre la resorción ósea. Los bisfosfonatos (p. ej., pamidronato, 90 mg, o zoledronato, 4 mg una vez al mes) disminuyen la resorción ósea osteoclástica y mantienen el estado funcional y la calidad de vida del paciente, reducen las complicaciones óseas y tal vez ejerzan un efecto antitumoral. En unos cuantos casos se observa osteonecrosis mandibular y disfunción renal. Se ha sugerido el empleo de fármacos dirigidos a fortalecer el esqueleto, como los fluoruros, el calcio y la vitamina D, con o sin andrógenos, pero su eficacia no está probada. El empeoramiento yatrógeno de la función renal puede impedirse con una ingestión abundante de líquidos para impedir la deshidratación y ayudar a la eliminación de las cadenas ligeras y del calcio. En caso de insuficiencia renal aguda, la plasmáféresis es unas 10 veces más eficaz para eliminar cadenas ligeras que la diálisis peritoneal; sin embargo, no hay consenso en cuanto a su utilidad para revertir la insuficiencia renal. Como dato importante, se puede obtener mejoría funcional si se disminuye la carga proteínica por medio de tratamiento antitumoral eficaz con fármacos como el bortezomib. Es importante identificar y tratar en forma oportuna las infecciones de vías urinarias. La plasmáféresis puede ser el tratamiento más indicado contra síndromes de hiperviscosidad. El neumococo es el patógeno temible en sujetos con mieloma, pero es posible que las vacunas a base de polisacáridos de dicho germen no desencadenen una respuesta de anticuerpos. La administración profiláctica de gammaglobulina intravenosa se utiliza en caso de infecciones graves repetitivas. Quizá no esté justificada la profilaxis con antibióticos orales por largo tiempo. Los individuos en quienes aparecen síntomas neurológicos en extremidades pélvicas, dorsalgia localizada intensa o problemas con el control anal y vesical necesitan MRI de urgencia y radioterapia para la compresión de la espina. Muchas de las lesiones óseas mejoran con analgésicos y antineoplásicos, pero algunas que son dolorosas pueden mejorar más rápido con la radiación localizada. La anemia que surge con el mieloma puede mejorar con eritropoyetina junto con hematínicos (hierro, ácido fólico, cobalamina). Es importante identificar la patogenia de la anemia y administrar, en la medida de lo posible, el tratamiento específico.

### MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM

En 1948, Waldenström describió una neoplasia maligna de células linfoplasmocitoides que secretaban IgM. A diferencia del mieloma, esta enfermedad se asociaba a adenopatías y esplenomegalia, pero la principal manifestación clínica era el síndrome de hiperviscosidad. Este trastorno se parece a otras enfermedades afines, como la leucemia linfocítica crónica, el mieloma y el linfoma linfocítico. Proviene del centro posgerminal de linfocitos B, que ha experimentado mutaciones somáticas y selección antigénica en el folículo linfoide y posee las características de un linfocito B de memoria que tiene en su superficie IgM. La macroglobulinemia de Waldenström y el mieloma IgM siguen una evolución clínica similar, aunque las opciones terapéuticas son diferentes. El diagnóstico de mieloma de IgM por lo común se reserva para personas con lesiones osteolíticas e infiltrados predominantes a base de

plasmocitos CD138+ en la médula ósea. Estos enfermos están expuestos a un mayor riesgo de fracturas patológicas que aquellos que tienen macroglobulinemia de Waldenström.

Se desconoce la causa de la macroglobulinemia. Esta enfermedad se parece al mieloma en que es un poco más frecuente en los varones y en que su incidencia aumenta con la edad (mediana de 64 años). En ciertos artículos se ha descrito que la IgM de algunos pacientes con macroglobulinemia puede tener especificidad para la glucoproteína asociada a la mielina (MAG, *myelin-associated glycoprotein*), proteína que está asociada a los procesos desmielinizantes del sistema nervioso periférico y que puede perderse más pronto y en mayor cuantía que otra proteína mejor conocida, la proteína básica de la mielina, en los pacientes afectados por la esclerosis múltiple. Algunos pacientes con macroglobulinemia padecen neuropatía periférica y 50% de ellos exhibe anticuerpo anti-MAG. Muchas veces la neuropatía precede a la neoplasia. Se especula acerca de la posibilidad de que todo el proceso comience por una infección viral capaz de despertar la formación de unos anticuerpos que presentan reactividad cruzada con algún componente de los tejidos normales.

Al igual que el mieloma, la enfermedad afecta a la médula ósea, pero a diferencia de aquél, no produce lesiones óseas ni hipercalcemia. La médula ósea muestra una infiltración >10% con células linfoplasmocíticas (IgM+ de superficie, CD19+, CD20+ y CD22+, rara vez CD5+ pero CD10- y CD23-) y mayor número de mastocitos. Existe, como en el mieloma, un componente M en el suero de más de 30 g/L (3 g/100 ml) pero, a diferencia del mieloma, la paraproteína IgM no se excreta por el riñón debido a su elevado peso molecular, y sólo cerca del 20% de pacientes excreta cadenas ligeras. Por tanto, no es frecuente la nefropatía asociada. El isotipo de las cadenas ligeras es kappa en 80% de los casos. Los pacientes presentan debilidad, fatiga e infecciones recurrentes, como los enfermos con mieloma, pero otros síntomas como epistaxis, trastornos visuales y síntomas neurológicos del tipo de la neuropatía periférica, mareos, cefalea y parestias transitorias son mucho más frecuentes en la macroglobulinemia. La exploración física revela adenopatías y esplenomegalia; en la oftalmoscopia se descubren segmentaciones vasculares con dilatación de las venas retinianas, signos característicos de los estados de hiperviscosidad. Los pacientes pueden tener una anemia normocrómica normocítica, pero la presencia de eritrocitos en pilas de monedas (*rouleaux*) y la positividad de la prueba de Coombs son mucho más frecuentes que en el mieloma. En la sangre periférica suelen observarse los linfocitos malignos. Alrededor del 10% de las macroglobulinas son crioglobulinas. Éstas son componentes M puros, no las crioglobulinas mixtas que se observan en la artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunitarias. Las crioglobulinas mixtas están formadas por complejos de IgM o de IgA con IgG, para los cuales son específicas. En ambos casos puede aparecer fenómeno de Raynaud y síntomas vasculares graves desencadenados por el frío, pero las crioglobulinas mixtas no suelen asociarse a neoplasias malignas. Cuando se sospecha por la anamnesis y la exploración física que un paciente tiene crioglobulinas se debe extraer sangre en una jeringa templada y llevarla al laboratorio en un recipiente con agua caliente para evitar errores en la determinación de la crioglobulina.

## TRATAMIENTO Macroglobulinemia de Waldenström

Las manifestaciones graves de hiperviscosidad, como las alteraciones de la conciencia o las parestias, se pueden contrarrestar con rapidez mediante la plasmaféresis, debido a que 80% de la paraproteína IgM es intravascular. La mediana de supervivencia es de unos 50 meses, similar a la observada en el mieloma múltiple. Sin embargo, muchas personas con la macroglobulinemia de Waldenström tienen una enfermedad de evolución lenta, y no necesitan tratamiento. Los parámetros previos al tratamiento, como edad avanzada, género masculino, síntomas generales y citopenias, son los que definen a la población de riesgo. La fludarabina (25 mg/m<sup>2</sup>/día durante cinco días cada cuatro semanas) o la cladribina (0.1 mg/kg/día durante siete días cada cuatro semanas) son muy eficaces en monoterapia. Alrededor del 80% de los pacientes mejora con la quimioterapia y tiene una mediana de supervivencia de más de tres

años. Se logran respuestas con rituximab solo (anti-CD20) o combinado con quimioterapia. Al igual que en el mieloma múltiple, la introducción de fármacos nuevos como bortezomib, bendamustina y lenalidomida ha mejorado el resultado de estos pacientes.

## SÍNDROME POEMS

Las manifestaciones de este síndrome son *polineuropatía, organomegalias, endocrinopatías, mieloma múltiple* y lesiones cutáneas (*skin changes*). Los pacientes suelen presentar una neuropatía sensitivomotora grave y progresiva asociada a lesiones osteoescleróticas mielomatosas. La polineuropatía se observa en alrededor del 1.4% de los mielomas, pero el síndrome POEMS es sólo una rara variedad de ese grupo. A diferencia del mieloma típico, hay hepatomegalia en cerca de dos tercios de los pacientes y se observa esplenomegalia en un tercio. Con frecuencia, las adenopatías se parecen histológicamente a las de la enfermedad de Castleman, un trastorno relacionado con la sobreproducción de IL-6. Las manifestaciones endocrinas consisten en amenorrea en la mujer e impotencia y ginecomastia en el varón. La hiperprolactinemia debida a pérdida del control inhibitor normal ejercido por el hipotálamo puede asociarse a otras manifestaciones del sistema nervioso central (SNC), como el edema de papila y el aumento de presión y del contenido de proteínas del líquido cefalorraquídeo (LCR). Se observa diabetes mellitus tipo 2 en un tercio de los pacientes. En ocasiones se advierten signos de hipotiroidismo y de insuficiencia suprarrenal. Los cambios cutáneos son variados: hiperpigmentación, hipertrichosis, engrosamiento de la piel y dedos en palillo de tambor. Otras manifestaciones consisten en edema periférico, ascitis, derrames pleurales, fiebre y trombocitosis. No todos los componentes del síndrome de POEMS se manifiestan desde el principio.

La patogenia de la enfermedad no está clara, pero se ha comprobado la existencia de niveles altos de citocinas proinflamatorias en la circulación, como IL-1, IL-6, VEGF y TNF, mientras que las concentraciones de la citocina inhibidora TGF- $\beta$  (factor transformador del crecimiento beta) son menores de lo esperado. El tratamiento del mieloma puede ir seguido de mejoría de las otras manifestaciones de la enfermedad.

Los enfermos suelen recibir el mismo tratamiento que los que tienen mielomas. Al parecer la plasmaféresis no es beneficiosa en el síndrome POEMS. En muchos enfermos con lesiones escleróticas aisladas, los síntomas neuropáticos desaparecen después del tratamiento local del plasmocitoma con radioterapia. Igual que con el mieloma múltiple, en algunos pacientes se han utilizado los fármacos más novedosos y auto-trasplantes de células madre, con los que se ha obtenido una supervivencia prolongada sin que avance la enfermedad.

## ENFERMEDADES POR CADENAS PESADAS

Las enfermedades por cadenas pesadas son neoplasias linfoplasmocíticas raras. Sus manifestaciones clínicas varían con el isotipo de la cadena pesada. En estos pacientes no existen cadenas ligeras, pero sí secretan una cadena pesada defectuosa con un fragmento Fc íntegro y supresión en la región Fd.

Se han descrito enfermedades de las cadenas pesadas gamma, alfa y mu, pero no ha aparecido ninguna descripción sobre enfermedades de las cadenas pesadas delta ni épsilon. El análisis de biología molecular de estos tumores ha puesto de manifiesto la existencia de defectos estructurales genéticos que pueden explicar la secreción de cadenas anómalas.

## ENFERMEDAD POR CADENAS PESADAS GAMMA (ENFERMEDAD DE FRANKLIN)

Este trastorno afecta a personas de muy diversos grupos de edad y países. Se caracteriza por adenopatías, fiebre, anemia, malestar, hepatoesplenomegalia y debilidad. A menudo se acompaña de enfermedades autoinmunitarias, en especial artritis reumatoide. El síntoma más característico es el edema del paladar, debido a la afectación ganglionar del anillo de Waldeyer, y cuyo empeoramiento puede afectar la respiración. El diagnóstico depende de que se demuestre un componente M anómalo en el suero [a menudo <20 g/L (<2 g/100 ml)] que reacciona con un anticuerpo anti-IgG, pero no con los reactivos anticadenas ligeras. El



componente M se encuentra de manera característica en el suero y la orina. La mayor parte de las paraproteínas detectadas es de tipo  $\gamma_1$ , pero también se han observado de otros tipos. Algunos pacientes padecen trombocitopenia, eosinofilia y médula ósea no diagnóstica con linfocitosis o células plasmáticas que no se tiñen para cadenas ligeras. La evolución es rápida y los enfermos mueren por alguna infección; sin embargo, muchos han sobrevivido cinco años con quimioterapia. El tratamiento está indicado cuando la enfermedad es sintomática y consiste en combinaciones de los fármacos utilizados en el linfoma de baja malignidad. También se ha informado que el rituximab es eficaz.

#### ■ ENFERMEDAD POR CADENAS PESADAS ALFA (ENFERMEDAD DE SELIGMANN)

Es la enfermedad de cadenas pesadas más frecuente. Está relacionada muy de cerca con una neoplasia maligna conocida como *linfoma mediterráneo*, una enfermedad que afecta a personas jóvenes residentes de la región del Mediterráneo, Asia y Sudamérica, donde abundan los parásitos intestinales. Este proceso se caracteriza por una infiltración de la lámina propia del intestino delgado constituida por células linfoplasmocitoides que secretan fragmentos de cadenas  $\alpha$ . Es difícil demostrar las cadenas  $\alpha$  por su tendencia a polimerizarse y a formar más bien una capa fina que un pico en el perfil electroforético. A pesar de la polimerización, la hiperviscosidad no es un problema frecuente de la enfermedad de cadenas pesadas  $\alpha$ . Sin la dimerización facilitada por las cadenas J, la viscosidad no aumenta demasiado. Tampoco hay cadenas ligeras en suero ni orina. Los pacientes presentan diarrea crónica, pérdida de peso y malabsorción, así como extensas adenopatías mesentéricas y paraaórticas. Rara vez se afectan las vías respiratorias. La evolución clínica puede variar mucho de un paciente a otro. Algunos casos presentan el cuadro histológico agresivo y difuso de un linfoma maligno. La quimioterapia consigue a veces remisiones prolongadas. Unos cuantos pacientes han mejorado con la administración de antibióticos, lo que plantea la interrogante de si una estimulación antigénica provocada por alguna infección intestinal crónica tiene una función causal. La administración conjunta de antibióticos y quimioterapia puede ser más eficaz que la quimioterapia sola. La enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado (IPSID, *immunoproliferative small-intestine disease*) es un linfoma del ser humano secundario a una infección que se ha vinculado con *Campylobacter jejuni*. Abarca sobre todo el tercio proximal del intestino delgado y provoca malabsorción, diarrea y dolor abdominal. La IPSID se acompaña de diferenciación excesiva de células plasmáticas y produce proteínas de cadenas pesadas  $\alpha$  truncadas que carecen de cadenas ligeras y del primer dominio constante. En su fase inicial, la IPSID mejora con antibióticos (30 a 70% de remisión completa). Muchos sujetos con IPSID no tratados evolucionan hasta mostrar linfoma linfoplasmocítico e inmunoblástico.

#### ■ ENFERMEDAD POR CADENAS PESADAS MU

La secreción exclusiva de cadenas pesadas mu en el suero parece ocurrir en un subgrupo muy raro de pacientes con leucemia linfocítica crónica.

Las únicas manifestaciones que permiten distinguir a los pacientes con enfermedad de cadenas pesadas mu son la existencia de vacuolas en los linfocitos malignos y la excreción de cadenas ligeras kappa por la orina. Para el diagnóstico es preciso acudir a la ultracentrifugación o a la filtración en gel, confirmando de ese modo la ausencia de reactividad de la paraproteína con los reactivos de las cadenas ligeras, debida a que algunas macroglobulinas intactas no reaccionan con esos sueros. Las células tumorales parecen tener algún defecto para ensamblar las cadenas ligeras y las cadenas pesadas, ya que en su citoplasma se encuentran ambas clases de cadenas. No existen pruebas de que haya que tratar a estos pacientes en forma distinta a quienes padecen una leucemia linfocítica crónica (cap. 110).

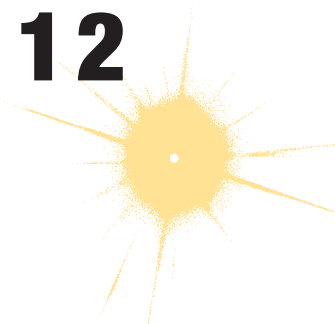
#### LECTURAS ADICIONALES

- DIMOPOULOS M et al: Consensus recommendations for standard investigative workup: Report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood* 117:4701, 2011
- FACON T et al: Frontline treatment in elderly patients with multiple myeloma. *Semin Hematol* 46:133, 2009
- HAROUSSEAU JL, MOREAU P: Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 360:2645, 2009
- HIDESHIMA T et al: Understanding multiple myeloma pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets. *Nat Rev Cancer* 7:585, 2007
- THE INTERNATIONAL MYELOMA WORKING GROUP: Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 121:749, 2003
- JAGANNATH S et al: The current status and future of multiple myeloma in the clinic. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 10:28, 2010
- KYLE RA et al: Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 354:1362, 2006
- et al: Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med* 356:2582, 2007
- MUNSHI NC et al: Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: Report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. *Blood* 117:4696, 2011
- RAJKUMAR SV et al: Front-line treatment in younger patients with multiple myeloma. *Semin Hematol* 46:118, 2009
- TREON SP: How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 114:2375, 2009
- et al: Advances in the biology and treatment of Waldenström's macroglobulinemia: A report from the 5th International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia, Stockholm, Sweden. *Clin Lymphoma Myeloma* 9:10, 2009
- WAHNER-ROEDLER DL et al: Gamma-heavy chain disease: Review of 23 cases. *Medicine* 82:236, 2003

# CAPÍTULO 112

## Amiloidosis

David C. Seldin  
Martha Skinner



### PRINCIPIOS GENERALES

*Amiloidosis* es el término que se aplica a enfermedades causadas por el depósito extracelular de fibrillas de proteína polimérica insolubles en tejidos y órganos. Las enfermedades de este tipo constituyen un subgrupo de un conjunto cada vez mayor de enfermedades atribuidas al plegamiento erróneo de proteínas; entre ellas están la enfermedad de Alzheimer y otros cuadros neurodegenerativos, las enfermedades por priones transmisibles y trastornos genéticos causados por mutaciones que culminan en el plegamiento erróneo, la agregación y la pérdida de función de proteínas, como ocurre en algunas mutaciones de la fibrosis quística. Las fibrillas de amiloide comparten una conformación estructural común de láminas con plegamiento  $\beta$  que les confieren propiedades peculiares en la tinción. Rudolf Virchow, por el año de 1854, fue el patólogo que acuñó el término *amiloide*, pues pensaba que en el estudio microscópico los depósitos en cuestión tenían semejanza con la celulosa.

Las enfermedades por amiloide se definen con base en la naturaleza bioquímica de la proteína en los depósitos de las fibrillas, y se clasifican conforme a si son sistemáticos o localizados, adquiridos o hereditarios y por sus manifestaciones clínicas (cuadro 112-1). La nomenclatura aceptada es AX, en que A señala a la amiloidosis y X, la proteína en la fibrilla.

AL es el amiloide compuesto de cadenas ligeras (LC, *light chain*) inmunoglobulínicas, y ha recibido el nombre de *amiloidosis sistémica primaria*; proviene de un trastorno en la célula B clonal y puede aparecer con el mieloma o el linfoma. Las iniciales AF denotan al grupo de las *amiloidosis familiares* que suelen provenir de mutaciones en la transtiretina, la proteína de transporte de la hormona tiroidea y la proteína que se liga a retinol. El amiloide AA está compuesto de la proteína A de amiloide, con reactivo de fase aguda, y aparece en el marco de enfermedades inflamatorias o infecciosas crónicas, razón por la cual se le ha denominado *amiloidosis secundaria*.  $A\beta_2M$  es el amiloide compuesto de la microglobulina  $\beta_2$  y aparece en sujetos con nefropatía en etapa terminal (ESRD, *end-stage renal disease*) de larga duración. La forma más frecuente de amiloidosis localizada se señala con la sigla A $\beta$ ; este amiloide se deposita en el encéfalo en la enfermedad de Alzheimer y proviene del procesamiento proteolítico anormal de la proteína precursora de amiloide (APP, *amyloid precursor protein*).

El diagnóstico y el tratamiento de las amiloidosis dependen del diagnóstico patológico de los depósitos de amiloide y de la identificación inmunohistoquímica o bioquímica de ese tipo de material (fig. 112-1). En las amiloidosis de índole general o sistémica se pueden obtener fragmentos de los órganos afectados, pero los depósitos pueden aparecer en cualquier tejido corporal. En los comienzos se estudiaban los vasos sanguíneos de las encías o de la mucosa rectal, pero la grasa es el tejido más accesible y muestra positividad en más de 80% de los sujetos con amiloidosis sistémica. Después de la anestesia local, la grasa de la pared abdominal obtenida por aspiración con aguja se coloca en una laminilla y se tiñe y se busca evitar incluso el método quirúrgico más pequeño. Si no se advierte amiloide en el material (negativo) cabe pensar en la obtención de fragmentos de riñones, corazón, hígado o tubo digestivo, para biopsia. La estructura laminar  $\beta$  regular de los depósitos de amiloide genera una birrefringencia verde característica, con la microscopía con luz polarizada, cuando se tiñen con rojo Congo, pero es posible

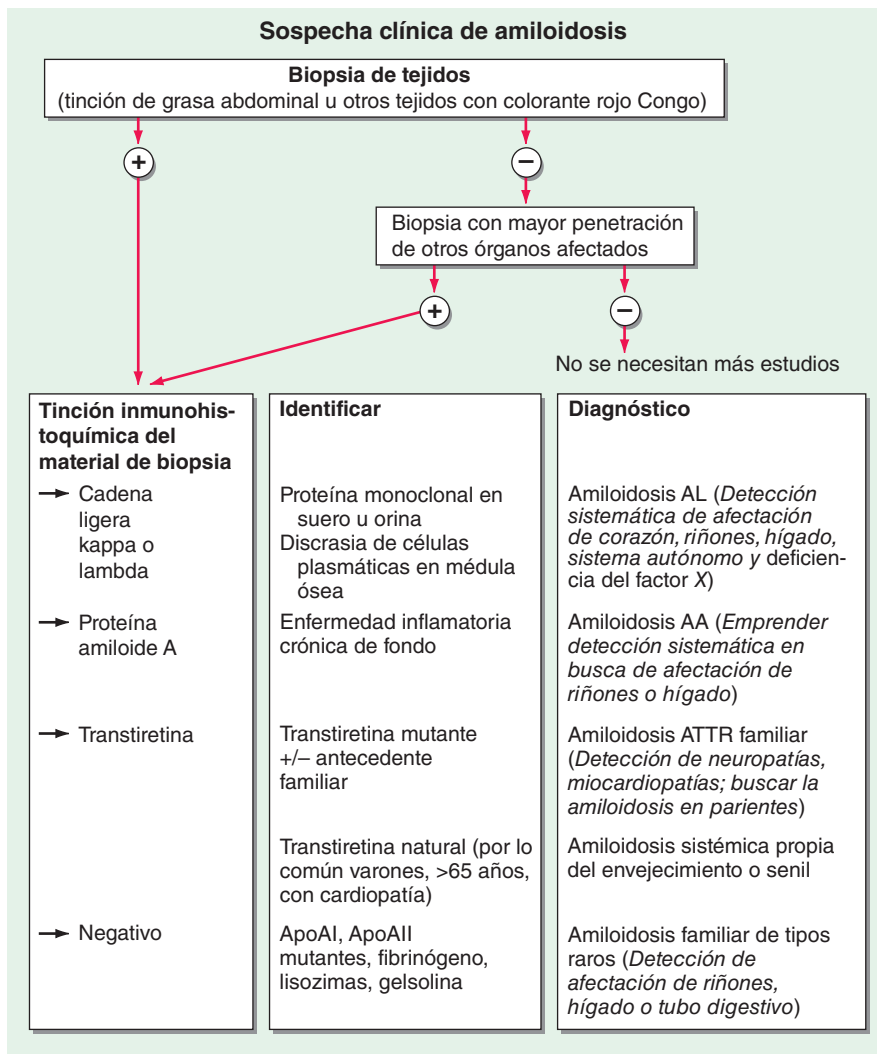
**CUADRO 112-1** Proteínas de las fibrillas de amiloide y los síndromes clínicos que ocasionan

Denominación	Precusores	Síndrome clínico	Afectación clínica
<b>Amiloidosis sistémicas</b>			
AL	Cadena ligera de inmunoglobulina	Primario o vinculado con mieloma <sup>a</sup>	Cualquier órgano
AH	Cadena pesada de inmunoglobulina	Primario o vinculado con mieloma (raro)	Cualquier órgano
AA	Proteína A de amiloide sérico	Secundario; reactivo <sup>b</sup>	Riñones, cualquier órgano
$A\beta_2M$	Microglobulina $\beta_2$	Vinculado con hemodiálisis	Membrana sinovial, huesos
ATTR	Transtiretina	Familiar (mutante) Sistémico senil (tipo salvaje)	Corazón, nervios periféricos y del sistema autónomo
AApoAI	Apolipoproteína AI	Familiar	Hígado, riñones
AApoAII	Apolipoproteína AII	Familiar	Riñones
AGel	Gelsolina	Familiar	Córneas, pares craneales, riñones
AFib	Fibrinógeno A $\alpha$	Familiar	Riñones
ALys	Lisozima	Familiar	Riñones
ALECT2	Factor 2 quimiotáctico leucocítico	?	Riñones
<b>Amiloidosis localizadas</b>			
A $\beta$	Proteína $\beta$ de amiloide	Enfermedad de Alzheimer; síndrome de Down	SNC
ACys	Cistatina C	Angiopatia cerebral por amiloide	SNC, vasos
APrP	Proteína de priones	Encefalopatías espongiiformes	SNC
AIAPP	Polipéptido amiloide de islotes (amili-na)	Vinculado con diabetes	Páncreas
ACal	Calcitonina	Carcinoma medular del tiroides	Tiroides
AANF	Factor natriurético auricular	Vinculado con el envejecimiento	Aurículas del corazón
APro	Prolactina	Endocrinopatía	Hipófisis

<sup>a</sup> Pueden aparecer depósitos localizados en la piel, las conjuntivas, la vejiga y el árbol traqueobronquial.

<sup>b</sup> Consecuencia de inflamación o infección crónica o de un síndrome febril periódico hereditario como la fiebre mediterránea familiar (poliserositis recurrente).

**Abreviatura:** SNC = sistema nervioso central.



**Figura 112-1** Algoritmo para el diagnóstico de amiloidosis e identificación del tipo: Sospecha clínica: nefropatía inexplicable, miocardiopatía, neuropatía, enteropatía, artropatía y macroglósia. ApoAI, apolipoproteína AI; ApoAII, apolipoproteína AII; GI, aparato digestivo.

identificar por microscopia electrónica fibrillas de 10 nm de diámetro en un tejido fijado en paraformaldehído. Una vez identificado el amiloide, habrá que conocer el tipo de proteína, y para ello se utilizan métodos como inmunohistoquímica, microscopia inmunoelectrónica o por extracción y análisis bioquímico por medio de espectrometría de masas u otra técnica. Se pueden obtener datos útiles sobre el tipo de amiloide si se realiza la valoración cuidadosa de los antecedentes del enfermo, signos físicos y cuadro clínico inicial, incluidos edad y origen étnico, afectación de órganos y sistemas, enfermedades de fondo o primarias y antecedentes familiares.

No hay consenso en cuanto a los mecanismos por los cuales se forman las fibrillas y ejercen efectos tóxicos en los tejidos. Los factores que contribuyen a la fibrillogénesis incluyen estructura variable o inestable de proteínas; conformación extensa de hojas β de la proteína precursora; modificación proteolítica de la proteína precursora, vínculo con componentes de la matriz sérica o extracelular (como el componente P de amiloide; apolipoproteína E o glucosaminoglucano) y propiedades físicas locales que incluyen pH de tejido. Al parecer las proteínas monómeras pasan por una fase de agregación oligomérica para formar polímeros de orden más alto. Una vez que estos últimos alcanzan un tamaño “crítico”, se tornan insolubles y se depositan en el tejido extracelular en la forma de fibrillas. Dichos depósitos macromoleculares grandes interfieren en la función de órganos, y ante el hecho de que las células captan los precursores amiloides oligoméricos pueden ocasionar efectos tóxicos en algunas células blanco.

Los síndromes clínicos de las amiloidosis dependen de las alteraciones relativamente inespecíficas detectadas en los métodos habituales de laboratorio. Los resultados de las biometrías hemáticas suelen ser nor-

males, aunque a menudo aumenta la velocidad de eritrosedimentación. En general, las personas con afectación de riñones muestran proteinuria que puede llegar incluso a 30 g/día y con ello surgir hipoalbuminuria que puede ser profunda. En pacientes con cardiopatía a menudo se advierte incremento de los niveles del péptido natriurético cerebral (BNP, *brain natriuretic peptide*), su precursor (pro-BNP) y la troponina. Las sustancias anteriores ayudan a vigilar en forma seriada la actividad de la enfermedad y se les ha propuesto como factores pronósticos; puede mostrar incremento falso en presencia de insuficiencia renal. Los individuos con hepatopatía, incluso en fase avanzada, a veces terminan por mostrar colestasis con incremento de la fosfatasa alcalina, pero con aumento mínimo de las transaminasas y conservación de la función sintética. En la amiloidosis AL pueden surgir endocrinopatías, y los estudios de laboratorio señalarán hipotiroidismo, hiposuprarrenalismo o incluso hipopituitarismo. Ninguna de las alteraciones anteriores es específica de la amiloidosis. Por esa razón, para diagnosticar la enfermedad hay que depender de la biopsia de tejidos, y en la tinción con rojo Congo se advierte la birrefringencia en “manzana verde” en el microscopio polarizado.

## AMILOIDOSIS AL

### ■ ETIOLOGÍA E INCIDENCIA

La amiloidosis AL suele ser causada por la expansión clonal de plasmocitos en la médula ósea que secretan una inmunoglobulina LC monoclonal que se deposita en la forma de fibrillas de amiloide en tejidos; puede ser un acto totalmente fortuito el hecho de que los plasmocitos clonales produzcan una LC que se pliega de manera errónea y que origina la amiloidosis AL o que se pliegue de manera apropiada para que las células se expandan inexorablemente con el paso del tiempo y terminen por generar el mieloma múltiple (cap. 111). Es posible también que los dos fenómenos tengan diferentes causas moleculares. La amiloidosis AL aparece con el mieloma múltiple o con otras enfermedades linfoproliferativas B, que comprenden el linfoma no Hodgkin (cap. 110) y la macroglobulinemia de Waldenström (cap. 111). El tipo de amiloidosis sistémica más frecuente en Estados Unidos es la AL; se ha calculado que su incidencia es de 4.5 casos por 100 000 personas; sin embargo, sigue siendo inadecuada su identificación precisa, pues su incidencia real podría ser mucho mayor. La amiloidosis AL, a semejanza de otras enfermedades de plasmocitos, suele aparecer después de los 40 años, y sin tratamiento muestra una evolución rápida que culmina en la muerte.

### ■ CUADRO PATOLÓGICO Y CLÍNICO DE LA AMILOIDOSIS AL

En la amiloidosis AL hay distribución amplia de los depósitos de amiloide y puede aparecer en el plano intersticial de cualquier órgano fuera del sistema nervioso central (SNC). Los depósitos de fibrillas de amiloide están compuestos de LC de Ig monoclonal intacta de 23 kDa, o fragmentos de 11 a 18 kDa de tamaño, lo cual representa la región variable (V) sola o la región V y una parte de la región constante (C). En las fibrillas de amiloide AL se han identificado los subtipos kappa y lambda de LC, pero predominan los subtipos lambda. El subtipo lambda 6 al parecer posee propiedades estructurales peculiares que lo predisponen a la formación de fibrillas, a menudo en los riñones.

La amiloidosis AL suele ser una enfermedad de evolución rápida cuyo cuadro inicial es un conjunto pleiotrópico de síndromes clínicos, cuya identificación es el elemento fundamental para emprender las investigaciones diagnósticas apropiadas. Con frecuencia surgen síntomas inespe-



cíficos como fatiga y pérdida de peso; sin embargo, rara vez se piensa en la enfermedad hasta que surgen los síntomas atribuibles a un órgano específico. Los riñones son los órganos afectados con mayor frecuencia, en 70 a 80% de los pacientes. La amiloidosis renal suele manifestarse por proteinuria, a menudo en los límites nefróticos, y se acompaña de hipoalbuminemia significativa, hipercolesterolemia secundaria y edema o anasarca. En algunos enfermos, el depósito de amiloide en túbulos y no en glomérulos origina hiperazoemia sin proteinuria significativa. Le sigue en frecuencia la cardiopatía, que muestra dicho cuadro en 50 a 60% de los pacientes y constituye la causa principal de mortalidad. En los comienzos en el electrocardiograma se pueden identificar ondas de bajo voltaje en las derivaciones de las extremidades, con un trazo de seudoinfarto. Al final, con esa técnica se advertirán engrosamiento concéntrico de los ventrículos y disfunción diastólica, lo cual origina miocardiopatía restrictiva; se conserva la función sistólica hasta etapas últimas de la enfermedad. Por lo común no se identifica una imagen “centelleante” por medio de la ecocardiografía actual de alta resolución. La MRI del corazón puede indicar aumento del espesor de su pared y un contraste característico en plano subendocárdico, con el gadolinio. Entre los síntomas del sistema nervioso están neuropatía sensitiva periférica, disfunción del sistema autónomo con perturbaciones de la motilidad del tubo digestivo o ambos trastornos (saciedad temprana, diarrea o estreñimiento), e hipotensión ortostática. Un signo patognomónico de la amiloidosis AL es la macroglosia, que es el agrandamiento de la lengua con indentaciones o inmovilidad de ese órgano, pero se le detecta en cerca del 10% de los pacientes. La hepatopatía origina colestasis y hepatomegalia. A menudo hay ataque del bazo y puede haber hipoesplenismo funcional en ausencia de esplenomegalia notable. Muchos individuos muestran “propensión a sufrir equimosis” por los depósitos de amiloide en los capilares o por una deficiencia del factor X de la coagulación que se une a las fibrillas de amiloide; surgen equimosis cutáneas, en particular en zonas periorbitales, por lo cual aparece el llamado signo de “ojos de mapache”. Otros signos incluyen distrofia de uñas, alopecia y artropatía por amiloide, con engrosamiento de las membranas sinoviales de muñecas y hombros (fig. 112-2). La presencia de un cuadro con afectación de múltiples órganos y sistemas o la fatiga general, junto con cualquiera de los síndromes clínicos comentados, debe obligar al médico a emprender estudios diagnósticos en busca de amiloidosis.

### ■ DIAGNÓSTICO

El elemento esencial en el diagnóstico de la amiloidosis AL es identificar el fenómeno linfoproliferativo B primario y LC clonal. Si se sospecha la amiloidosis mencionada, NO son útiles como métodos de detección la electroforesis de proteínas séricas (SPEP, *serum protein electrophoresis*) ni la electroforesis de proteínas en la orina (UPEP, *urine protein electrophoresis*), porque a diferencia de lo observado en el mieloma múltiple, LC clonal o la inmunoglobulina en su totalidad a menudo no aparecen en cantidades suficientes en el suero para generar un “pico M” monoclonal o en la orina para causar proteinuria LC (de Bence Jones). Sin embargo, más del 90% de los pacientes mostrará LC monoclonal o inmunoglobulina completa en suero u orina que se detectan por electroforesis de inmunofijación en el suero (SIFE, *serum immunofixation electrophoresis*) o en orina (UIFE, *urine immunofixation electrophoresis*)

(fig. 112-3A). En la cuantificación de LC inmunoglobulínicas libres en el suero, no fijadas a las cadenas pesadas, por medio del nefelómetro comercial, se advierte incremento de dichas cadenas y una proporción anormal kappa libre:lambda en más del 75% de los pacientes. Es esencial analizar dicha proporción y también la cantidad absoluta, porque en la insuficiencia renal disminuye la eliminación de LC y aumentarán así ambos tipos de LC. Además, en 90% de los enfermos se detecta un mayor porcentaje de plasmocitos en la médula ósea, casi siempre 5 a 30% de células nucleadas. La clonalidad kappa o lambda se demuestra por citometría de flujo, tinción inmunohistoquímica o por hibridación *in situ* en busca del mRNA de cadenas ligeras (fig. 112-3B).

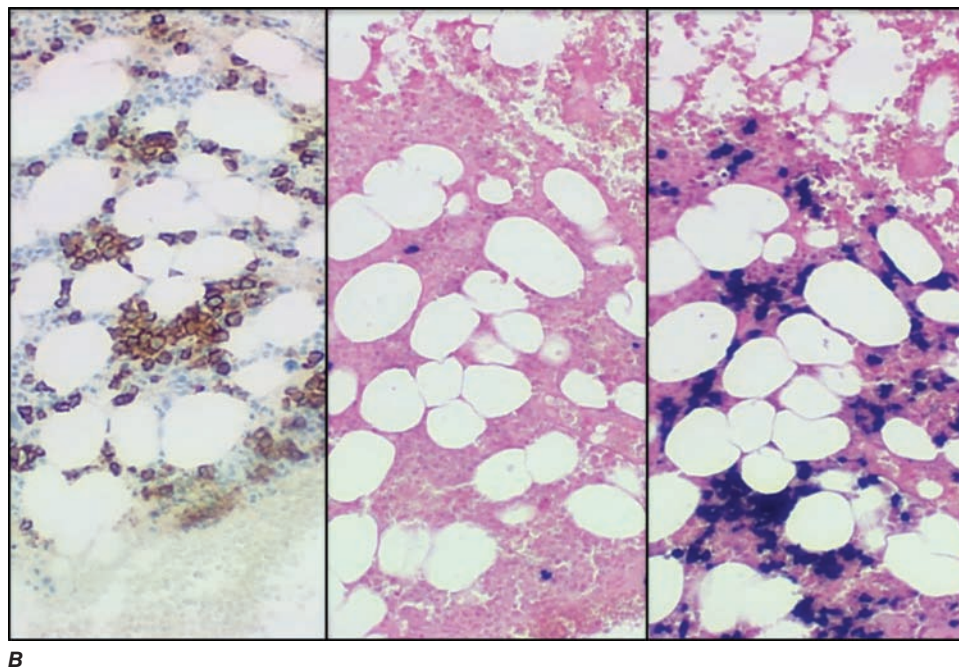
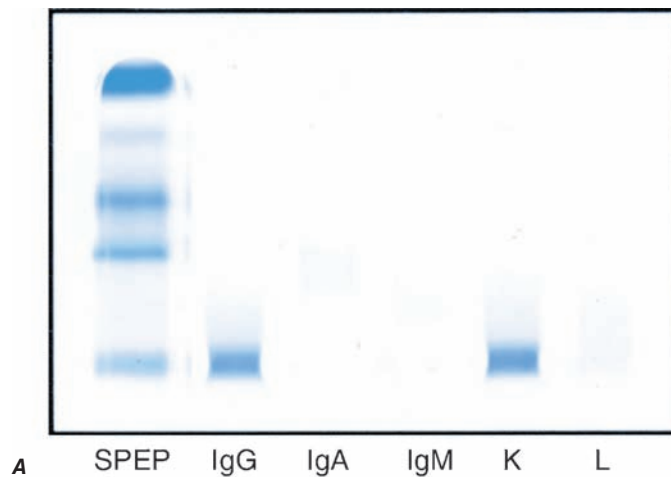
La presencia de una proteína monoclonal en suero por sí misma no confirma el diagnóstico de amiloidosis porque en ancianos surgen con frecuencia gammopatías monoclonales de importancia no precisada (MGUS, *monoclonal gammopathy of uncertain significance*) (cap. 111). Sin embargo, si se detecta dicha gammopatía en individuos con amiloidosis corroborada por biopsia, hay que sospechar decididamente que se trata del tipo AL. En forma similar, algunos pacientes que al parecer tienen un “mieloma latente” porque muestran un incremento pequeño en los plasmocitos de médula ósea, deben ser sometidos a métodos de detección sistemática en busca de amiloidosis AL si presentan signos de disfunción de órganos. La tipificación exacta es esencial para el tratamiento apropiado. Es útil la tinción inmunohistoquímica de los depósitos de amiloide si se unen a un anticuerpo de cadena ligera en vez de hacerlo a otro; algunos depósitos de AL se ligan de manera inespecífica a muchos antisueros. La microscopia inmunoelectrónica es una técnica más fiable y también se pueden practicar las microsecuencias basadas en espectrometría de masas, de cantidades pequeñas de proteínas extraídas de los depósitos de fibrillas. En casos ambiguos habrá que descartar con sumo cuidado otras formas de amiloidosis mediante los estudios genéticos y de otro tipo, apropiados.

### TRATAMIENTO Amiloidosis AL

La amiloidosis AL se caracteriza por la afectación extensa de múltiples órganos y sistemas; sin tratamiento, la mediana de supervivencia es de uno a dos años a partir de la fecha del diagnóstico. Los tratamientos actuales se orientan a los plasmocitos clonales de médula ósea y para ese fin se valen de las técnicas utilizadas contra el mieloma múltiple. El tratamiento con el melfalán y la prednisona orales en forma cíclica disminuye el número de plasmocitos, pero sólo en un porcentaje pequeño de pacientes logra la remisión hematológica completa y hay respuestas y mejoría mínimas en órganos y en la supervivencia (mediana, dos años), por lo que tal esquema ya no se usa. La sustitución de prednisona por dexametasona genera un índice mayor de respuesta y remisiones más duraderas, si bien este último esteroide no siempre es tolerado de manera adecuada por pacientes con edema o cardiopatía graves. Con la administración intravenosa de melfalán en dosis altas, para seguir con el alograsplante de células madre (HDM/SCT, *high-dose melphalan/stem cell transplantation*), se logran respuestas hematológicas completas en cerca del 40% de los pacientes tratados, hecho cuantificable por



Figura 112-2 Signos clínicos de la amiloidosis AL. A. Macroglosia. B. Equimosis periorbitarias. C. Distrofia de uñas de dedos.



**B**

**Figura 112-3 Datos de laboratorio de amiloidosis AL.** **A.** En la electroforesis por inmunofijación sérica se detecta una proteína monoclonal IgG $\kappa$ , en este ejemplo; los resultados de la electroforesis proteínica sérica suelen ser normales. **B.** Los cortes de biopsia de médula ósea obtenidos de otro paciente fueron teñidos con anticuerpos contra CD138 (sindecano expresado en forma abundante en plasmocitos) por medio

de inmunohistoquímica (conjunto izquierdo). Las imágenes del centro y de la derecha se tiñeron con hibridación *in situ* con el empleo de sondas marcadas con fluoresceína (Ventana Medical Systems) que se unen respectivamente a mRNA  $\kappa$  y  $\lambda$  en plasmocitos. (Microfotografía con autorización de C. O'Hara.)

la desaparición completa (CR, *complete loss*) de plasmocitos clonales en la médula ósea y desaparición de LC monoclonal por medio de electroforesis de inmunofijación (IFE) y la cuantificación de LC libre. En los seis a 12 meses que siguen a las respuestas hematológicas puede haber mejoría de la función de órganos y buena calidad de vida. La desaparición de plasmocitos clonales después de HDM/SCT al parecer dura más tiempo que la que se observa en el mieloma múltiple, y las remisiones continúan en algunos sujetos después de 15 años incluso sin tratamiento adicional. Por desgracia, sólo cerca de la mitad de los pacientes de amiloidosis AL es elegible para el tratamiento intensivo de ese tipo e incluso en centros especializados la mortalidad en fechas anteriores y ulteriores al trasplante es mayor que en el caso de otras enfermedades hematológicas, por la deficiente función de órganos. Factores que contribuyen al exceso de morbilidad y mortalidad son la miocardiopatía por amiloide, el deficiente estado nutricional, el deterioro del estado funcional y la enfermedad de múltiples órganos. También es un factor que conlleva gran mortalidad durante el tratamiento mielosupresor la diátesis hemorrágica por adsorción del factor X de coagulación a las fibrillas de amiloide; sin embargo, este síndrome afecta sólo a un porcentaje

muy pequeño de pacientes. En el único estudio multicéntrico con asignación al azar en que se compararon el melfalán y la dexametasona orales, con HDM/SCT, hasta la fecha, no se demostró un beneficio del tratamiento con dosis intensivas, aunque en la investigación fue muy grande la cifra de mortalidad vinculada con el trasplante.

En el caso de sujetos con deficiencias de la función cardíaca o arritmias por afectación que impone el amiloide al miocardio, la mediana de supervivencia sin tratamiento es sólo de seis meses y son peligrosas la movilización de células madre y la quimioterapia con grandes dosis. En estos pacientes puede realizarse trasplante de corazón, pero debe ser seguido del tratamiento con HDM/SCT para evitar el depósito de amiloide en el corazón trasplantado o en otros órganos.

En fecha reciente se han estudiado fármacos nuevos para tratar las enfermedades de plasmocitos. Muestran actividad los inmunomoduladores talidomida y lenalidomida; esta última se tolera muy bien en dosis menores que las utilizadas en el mieloma, y en combinación con la dexametasona logra remisiones hematológicas completas y mejoría en la función de órganos. Según se ha observado, el



bortezomib, inhibidor de proteasomas, es eficaz, según datos de investigaciones monocéntricas o multicéntricas. En la actualidad están en investigación tratamientos combinados y algunos estudios exploran la importancia aún no probada de la inducción y el tratamiento de sostén. En esta rara enfermedad son esenciales los datos de estudios clínicos para mejorar los tratamientos.

Las medidas de sostén son importantes para personas con cualquier tipo de amiloidosis. En el caso del síndrome nefrótico, el edema puede mejorar con diuréticos y medias elásticas o de compresión. Habrá que utilizar con gran cautela los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y no se ha demostrado que retrasen la evolución de la nefropatía. La insuficiencia cardíaca congestiva por miocardiopatía por amiloide se trata mejor con diuréticos; es importante destacar que están relativamente contraindicados productos como los digitálicos, los antagonistas de los conductos de calcio y los bloqueadores  $\beta$ , porque interactúan con fibrillas de amiloide y pueden ocasionar bloqueo cardíaco y empeoramiento de la insuficiencia de dicho órgano. La amiodarona ha sido usada contra las arritmias auriculares y ventriculares. Los desfibriladores implantables automáticos tienen poca eficacia a causa del espesor del miocardio, pero pueden producir beneficio en algunos pacientes. La ablación auricular es una técnica eficaz contra la fibrilación de aurículas. En el caso de anomalías de conducción puede estar indicada la estimulación ventricular exógena. La disfunción contráctil auricular es frecuente en la miocardiopatía por amiloide y constituye una indicación para usar anticoagulantes, incluso si no surge fibrilación auricular. La neuropatía del sistema autónomo se trata con agonistas  $\alpha$  como la midodrina para apoyar la presión arterial; la disfunción gastrointestinal puede mejorar con fármacos estimulantes de la motilidad o hidrófilos. También son importantes los complementos nutricionales por vía oral o parenteral.

En el caso de AL localizada es posible que surjan los depósitos de amiloide por la infiltración de sitios locales en las vías respiratorias, vejiga, piel o ganglios linfáticos por plasmocitos clonales (cuadro 112-1). Los depósitos pueden mejorar con intervención quirúrgica o radioterapia y por lo común no conviene el tratamiento sistémico. Será mejor enviar a los pacientes a un centro con experiencia en el tratamiento de estas manifestaciones raras de la amiloidosis.

## AMILOIDOSIS AA

### ■ ETIOLOGÍA E INCIDENCIA

La amiloidosis AA puede surgir junto con cualquier estado inflamatorio crónico (como artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, fiebre mediterránea familiar [poliserositis familiar recurrente] [cap. 330] u otros síndromes febriles periódicos), o infecciones crónicas como la tuberculosis o la endocarditis bacteriana subaguda. En Estados Unidos y en Europa, la amiloidosis AA ha disminuido en frecuencia y ataca sólo <2% de sujetos con las enfermedades comentadas, tal vez por los progresos en los tratamientos antiinflamatorios y antimicrobianos. Se le ha descrito en coexistencia con la enfermedad de Castleman, y en los individuos con dicha forma de amiloidosis AA será conveniente practicar tomografía computarizada para identificar los tumores de ese tipo y también practicar estudios serológicos y microbiológicos. La amiloidosis AA también puede surgir sin algún cuadro de fondo identificable. Es el único tipo de amiloidosis sistémica que aparece en niños.

### ■ PATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los depósitos son más limitados en la amiloidosis AA que en la variedad AL; por lo común comienzan en los riñones. Conforme avanza la enfermedad también pueden aparecer hepatomegalia, esplenomegalia y neuropatía del sistema autónomo; sin embargo, pocas veces surge miocardiopatía. A pesar de ello, es difícil diferenciar con certeza los signos y los síntomas de los que corresponden a la amiloidosis AL. Las fibrillas de amiloide AA por lo común están compuestas de una porción N-terminal de 76 aminoácidos y 8 kDa, de una proteína precursora de 12 kDa, el amiloide sérico A (SAA, *serum amyloid A*). Se trata de una apoproteína de fase aguda sintetizada en el hígado y transportada por HDL3, lipoproteína de alta densidad, en el plasma. Años después de padecer alguna enfermedad inflamatoria de fondo aumentará en forma

crónica el SAA y es la etapa anterior a la formación de fibrillas, aunque las infecciones pueden ocasionar el depósito de AA con mayor rapidez.

## TRATAMIENTO Amiloidosis AA

El tratamiento primario en esta forma de amiloidosis consiste en la corrección de las enfermedades inflamatorias o infecciosas de fondo. El tratamiento que suprime o elimina la inflamación o la infección también disminuye la concentración de proteína SAA. En el caso de la fiebre mediterránea familiar (poliserositis familiar recurrente), la colchicina en dosis de 1.2 a 1.8 mg/día es el fármaco más adecuado; en la amiloidosis AA de otras causas o en otros tipos de amiloidosis no es útil dicho antigitoso. También han sido eficaces los antagonistas del TNF y de IL-1 en síndromes que se acompañan de incremento del nivel de citocinas; en dicha enfermedad, se ha identificado un agente específico de fibrillas. El eprodisato se creó para interferir en la interacción de la proteína amiloide AA con los glucosaminoglucanos en tejidos y con ello evitar o interrumpir la formación de fibrillas. El fármaco en cuestión es tolerado de modo satisfactorio y frena la evolución de la nefropatía de tipo AA, sea cual sea el cuadro inflamatorio de fondo. En Estados Unidos la FDA no ha aprobado el uso de eprodisato.

## AMILOIDOSIS AF

Las amiloidosis familiares son trastornos dominantes autosómicos en los que la proteína plasmática variante forma depósitos de amiloide, hecho que comienza en la etapa media de la vida. Las enfermedades de esta categoría son raras y su incidencia estimada o calculada es <1 caso por 100 000 personas, aunque en algunas zonas aisladas de Portugal, Suecia y Japón se detectaron efectos “fundadores” que ocasionaron una incidencia mucho mayor de la enfermedad. La forma más común de AF es causada por mutación de la proteína plasmática abundante transtiretina (TTR, conocida también con *prealbúmina*). Se conocen más de 100 mutaciones de TTR y muchas de ellas están vinculadas con la amiloidosis ATTR. Una variante, V122I, tiene una frecuencia de portador que puede llegar a 4% de la población estadounidense de raza negra y se acompaña de amiloidosis cardíaca tardía. La incidencia y penetrancia reales de la enfermedad en esta población de Estados Unidos es el tema de investigaciones que aún no terminan, pero sería prudente incluir tal entidad en el diagnóstico diferencial de pacientes estadounidenses de raza negra cuyo cuadro inicial es de hipertrofia cardíaca concéntrica y manifestaciones de disfunción diastólica, sobre todo en ausencia del antecedente de hipertensión. Incluso la TTR de tipo natural forma fibrillas y de ello surge la llamada amiloidosis sistémica senil (SSA, *senile systemic amyloidosis*) en ancianos. En personas mayores de 80 años se les detecta incluso en 25% de quienes son estudiados en necropsia y puede ocasionar un síndrome clínico de miocardiopatía por amiloide similar al que afecta a sujetos de menor edad que poseen TTR mutante. Sólo en algunas familias a nivel mundial se ha notificado la aparición de otras amiloidosis de tipo familiar, causada por variantes de apolipoproteínas AI o AII, gelsolina, fibrinógeno A $\alpha$  o lisozima. De manera periódica se identifican nuevas proteínas amiloidógenas, como en fecha reciente el factor quimiotáctico leucocítico LECT2.

En ATTR y en otras formas de la amiloidosis familiar, el factor indispensable en la formación de fibrillas es la estructura variante de la proteína precursora. No hay certeza en cuanto a la participación del envejecimiento, porque los individuos que nacen con las proteínas variantes no presentan enfermedad clínicamente manifiesta antes de la etapa media de la vida, a pesar de la presencia permanente de la proteína anormal. La aparición de SSA en el anciano, causada por el depósito de fibrillas provenientes de TTR normal, es otra prueba de la participación de un “elemento desencadenante” propio del envejecimiento.

### ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La amiloidosis AF tiene un cuadro inicial variable, pero suele ser compatible y constante dentro de grupos familiares afectados que poseen la misma proteína mutante. El antecedente familiar hace que AF sea más probable, pero innumerables pacientes tienen nuevas mutaciones espó-



rádicas. La ATTR suele manifestarse como un síndrome de polineuropatía amiloidótica familiar o miocardiopatía del mismo tipo. La neuropatía periférica por lo común comienza en la forma de una neuropatía sensitiva y motora en extremidades pélvicas y evoluciona hasta abarcar las escapulares. La neuropatía del sistema autónomo se manifiesta por síntomas gastrointestinales como diarrea y pérdida de peso, e hipotensión ortostática. Los individuos con la mutación TTR V30M, que es la más común, muestran ecocardiografías normales, pero tienen defectos de conducción y necesitan un marcapaso. Las personas con mutaciones TTR T60A y otras más muestran engrosamiento del miocardio semejante al causado por la amiloidosis AL, aunque es menos frecuente la insuficiencia cardíaca y es mejor el pronóstico. Las opacidades en el vítreo causadas por depósito de amiloide son patognomónicas de la amiloidosis ATTR.

Entre los síntomas típicos vinculados con otras formas de AF están la amiloidosis renal con fibrinógeno mutante, lisozimas o apolipoproteínas o la amiloidosis hepática con apolipoproteína AI y la amiloidosis de pares craneales y córnea, con la participación de la gelsolina.

El cuadro inicial de sujetos con amiloidosis AF incluye síndromes clínicos muy parecidos a los de los pacientes con AL, y los portadores de AF pueden terminar por presentar AL o, por lo contrario, los individuos con AF pueden tener finalmente una gammapatía monoclonal de importancia no determinada. Por todo lo comentado, es de gran trascendencia emprender métodos de detección sistemática de trastornos de plasmocitos y buscar mutaciones en algunos enfermos de amiloidosis. En general se detectan las proteínas variantes de TTR por enfocado isoelectrónico, pero el establecimiento de secuencias de DNA es un método estándar para el diagnóstico de ATTR y otras mutaciones de AF.

#### TRATAMIENTO Amiloidosis ATTR

Sin alguna intervención terapéutica la supervivencia después de comenzar la enfermedad ATTR va de cinco a 15 años. Por medio del trasplante ortotópico de hígado se elimina la fuente principal de TTR variante y se la sustituye por otra que genera TTR normal; también frena la evolución de la enfermedad y permite obtener mejoría de la neuropatía del sistema autónomo y de tipo periférico en algunos pacientes. La miocardiopatía a menudo no mejora y en algunos pacientes puede empeorar después del trasplante de hígado, tal vez debido a depósito de TTR de tipo natural como se observa en SSA. Se han identificado compuestos que estabilizan la TTR en la conformación tetrámera no patógena *in vitro* y están en fase de estudio clínico en investigaciones multicéntricas.

#### AMILOIDOSIS A $\beta_2$ M

Esta amiloidosis está compuesta de microglobulina  $\beta_2$ , la cadena no variable de los antígenos leucocitos humanos de clase I y genera manifestaciones reumatológicas en pacientes sometidos a hemodiálisis por largo tiempo. La microglobulina  $\beta_2$  es excretada por los riñones y en nefropatía en etapa terminal aumentan sus niveles. La masa molecular de  $\beta_2$ M es de 11.8 kDa, arriba del límite superior que muestran algunas

membranas de diálisis. Al parecer está disminuyendo la incidencia de la enfermedad gracias a nuevas técnicas de diálisis de alto flujo.

El cuadro inicial de la amiloidosis A $\beta_2$ M es el del síndrome del túnel carpiano, derrames articulares persistentes, espondiloartropatía o lesiones quísticas de hueso. El síndrome del túnel carpiano suele ser la primera manifestación patológica. Antes, incluso en la mitad de los enfermos sometidos a diálisis por más de 12 años, surgían derrames articulares persistentes acompañados de molestias leves. Las articulaciones más afectadas son las grandes (hombros, rodillas, muñecas y cadera) en ambos lados. El líquido sinovial no es inflamatorio y se identifica amiloide  $\beta_2$ M si se tiñe el sedimento con rojo Congo. Los depósitos de amiloide viscerales de tipos  $\beta_2$ M, aunque menos frecuentes, aparecen a veces en el tubo digestivo, corazón, tendones y tejidos subcutáneos de los glúteos. No se cuenta con tratamiento específico de la amiloidosis A $\beta_2$ M, pero la interrupción de la diálisis después del alotrasplante de riñón puede originar mejoría sintomática.

#### RESUMEN

El médico debe pensar en la posibilidad de amiloidosis en sujetos con cuadros no explicables como nefropatías, miocardiopatías (en particular con disfunción diastólica), neuropatía (periférica o del sistema autónomo), enteropatía y signos patognomónicos de partes blandas, de macroglosia o equimosis periorbitarias. Es posible la identificación histopatológica de las fibrillas de amiloide por medio de la tinción con rojo Congo de grasa abdominal aspirada o un fragmento de biopsia del órgano afectado. Es esencial la definición exacta de los tipos y utilizar una combinación de métodos inmunológicos, bioquímicos y genéticos para seleccionar el tratamiento apropiado (algoritmo de investigación, fig. 112-1). En centros especializados de tercer nivel se practican técnicas diagnósticas particulares y se tiene acceso a estudios clínicos en que participan pacientes con estas enfermedades raras.

#### LECTURAS ADICIONALES

- BENSON MD et al: Leukocyte chemotactic factor 2: A novel renal amyloid protein. *Kidney Int* 74:218, 2008
- CONNORS L et al: Cardiac amyloidosis in African Americans: Comparison of clinical and laboratory features of transthyretin V122I amyloidosis and immunoglobulin light chain amyloidosis. *Am Heart J* 158:607, 2009
- DEMBER L et al: Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *N Engl J Med* 356:2349, 2007
- DEY BR et al: Cardiac transplantation followed by dose-intensive melphalan and autologous stem-cell transplantation for light chain amyloidosis and heart failure. *Transplantation* 90:905, 2010
- MERLINI G, BELLOTTI V: Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 349:583, 2003
- SANCHORAWALA V et al: Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem-cell transplantation. *Blood* 110:3561, 2007
- SKINNER M et al: High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: An 8-year study. *Ann Intern Med* 140:85, 2004

# CAPÍTULO 113

## Biología de la transfusión y tratamiento transfusional

Jeffery S. Dzieczkowski  
Kenneth C. Anderson

### ANTÍGENOS Y ANTICUERPOS DE LOS GRUPOS SANGÜÍNEOS

El estudio de los antígenos y anticuerpos eritrocíticos constituye el fundamento de la medicina transfusional. Al principio, estos antígenos se caracterizaron mediante estudios serológicos, pero actualmente se conoce la composición molecular y estructura de muchos de ellos. Estos antígenos, tanto carbohidratos como proteínas, se asignan a un sistema de grupo sanguíneo en función de la estructura y semejanza de los epítomos determinantes. Hay otros elementos celulares de la sangre y proteínas del plasma que también son antigénicos y que pueden dar lugar a una *aloimmunización*, es decir, a la producción de anticuerpos dirigidos contra los antígenos del grupo sanguíneo de otra persona. Estos anticuerpos se denominan *aloanticuerpos*.

Los anticuerpos dirigidos contra los antígenos eritrocíticos pueden aparecer como consecuencia de una exposición “natural”, especialmente a los carbohidratos que se asemejan a algunos antígenos de los grupos sanguíneos. Estos anticuerpos inducidos por estímulos naturales suelen formarse a través de una respuesta independiente de las células T (por tanto, sin generar memoria) y pertenecen al isotipo IgM. Los *autoanticuerpos* (anticuerpos dirigidos contra antígenos de grupo sanguíneo autógeno) se forman espontáneamente o son la secuela de una infección (p. ej., por *Mycoplasma pneumoniae*) y también suelen ser anticuerpos IgM. Estos anticuerpos con frecuencia carecen de importancia clínica dada su escasa afinidad por el antígeno a la temperatura corporal. Sin embargo, los anticuerpos IgM pueden activar la cascada del complemento y provocar hemólisis. Los anticuerpos que se forman como consecuencia de una exposición alogénica, como durante una transfusión o un embarazo, suelen ser IgG. Habitualmente, los anticuerpos IgG se unen al antígeno a temperaturas más elevadas y pueden provocar hemólisis de los eritrocitos. A diferencia de los anticuerpos IgM, los anticuerpos IgG atraviesan la placenta, se unen a los eritrocitos fetales que llevan el antígeno correspondiente y provocan la enfermedad hemolítica del recién nacido o *hidropesía fetal*.

La aloimmunización frente a leucocitos, plaquetas y proteínas plasmáticas también puede dar lugar a complicaciones por una transfusión, como fiebre y urticaria, pero no suele dar lugar a hemólisis. Estos aloanticuerpos no se analizan de manera sistemática, pero se pueden detectar mediante análisis especiales.

### ■ ANTÍGENOS Y ANTICUERPOS DEL SISTEMA ABO

El primer sistema de antígenos de los grupos sanguíneos, identificado en el año 1900, fue el llamado ABO, el más importante en la medicina de las transfusiones. Los principales grupos sanguíneos de este sistema son: A, B, AB y O. Los eritrocitos del tipo O carecen de los antígenos A o B. Estos antígenos son carbohidratos fijados a un armazón precursor, se pueden encontrar en la membrana celular bien como glucoesfingolípidos o como glucoproteínas y se secretan al plasma y los líquidos corporales en forma de glucoproteínas. La sustancia H es el precursor inmediato al que se unen los antígenos A y B. La sustancia H está formada por la unión de fucosa a un armazón básico de glucolípido o glucoproteína. La adición sucesiva de *N*-acetilgalactosamina da lugar al antígeno A, mientras que la adición de galactosa produce el antígeno B.

Los genes que determinan los fenotipos A y B se encuentran en el cromosoma 9p y se expresan en forma mendeliana codominante. Los productos de estos genes son glucosiltransferasas que confieren capacidad enzimática para unirse al carbohidrato antigénico específico. Las

personas que carecen de las transferasas “A” y “B” corresponden al fenotipo “O”, mientras que quienes heredan ambas transferasas pertenecen al grupo “AB”. Son raras las personas que carecen del gen H que codifica a la fucosa transferasa y que no pueden formar la sustancia H. Estas personas son homocigotas para el alelo silencioso h (hh) y tienen el fenotipo Bombay ( $O_h$ ).

El grupo sanguíneo ABO es importante porque prácticamente todas las personas producen anticuerpos contra el carbohidrato antigénico ABH del que carecen. Los anticuerpos anti-A y anti-B que aparecen de forma natural se denominan *isoaglutininas*. Así, las personas del grupo A producen anti-B, mientras que las personas del grupo B producen anti-A. Las personas del grupo AB no forman ninguna clase de isoaglutininas, mientras que las del grupo O producen ambas clases, anti-A y anti-B. Por este motivo, las personas del grupo AB son “receptores universales”, ya que no poseen ningún anticuerpo contra el fenotipo ABO, mientras que las personas del grupo O pueden donar su sangre prácticamente a cualquier receptor, puesto que sus eritrocitos no son reconocidos por ninguna de las aglutininas del sistema ABO. Las personas del fenotipo Bombay, bastante raro, producen anticuerpos contra la sustancia H (que se encuentra en todos los eritrocitos salvo en los del fenotipo hh) y contra los antígenos A y B; por lo tanto son compatibles únicamente con otros donantes hh.

En la mayoría de las personas, los antígenos A y B son secretados por las células y se encuentran en la circulación. Las personas no secretoras son susceptibles a diversas infecciones (p. ej., por *Candida albicans*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) debido a que muchos microorganismos tienen la capacidad de unirse a los polisacáridos de la superficie de las células; los antígenos solubles de los grupos sanguíneos pueden bloquear esa unión.

### ■ SISTEMA RH

El sistema de grupos sanguíneos Rh ocupa el segundo lugar por orden de importancia en las pruebas que se realizan antes de una transfusión. Los antígenos Rh se ubican en una proteína de membrana eritrocítica de 30 a 32 kDa que carece de una función definida. Aunque se han descrito más de 40 antígenos distintos en el sistema Rh, son cinco los factores determinantes que representan la inmensa mayoría de los fenotipos. El antígeno D confiere el Rh positivo, mientras que las personas que carecen del antígeno D son Rh-negativas. Asimismo, en la proteína Rh se han observado dos pares de alelos antigénicos, E/e y C/c. Los tres genes del Rh: E/e, D y C/c están dispuestos en forma de hilera en el cromosoma 1 y se heredan como un haplotipo, es decir, cDE o Cde. Dos haplotipos pueden dar lugar a la expresión fenotípica de dos a cinco antígenos Rh.

El antígeno D es un potente aloantígeno. Alrededor de 15% de las personas carece de este antígeno. El contacto de la sangre Rh-negativa incluso con un pequeño número de células Rh-positivas, ya sea por una transfusión o un embarazo, puede dar lugar a la formación de aloanticuerpos anti-D.

### ■ OTROS SISTEMAS DE GRUPOS SANGÜÍNEOS Y ALOANTICUERPOS

Se conocen más de 100 sistemas de grupos sanguíneos, formados por más de 500 antígenos. La presencia o ausencia de algunos de ellos se ha asociado a diversas enfermedades y anomalías; los antígenos actúan además como receptores de los microorganismos infecciosos. En el **cuadro 113-1** se citan los aloanticuerpos más importantes en la práctica clínica habitual.

Los anticuerpos frente a los antígenos tipo carbohidrato del sistema Lewis son la causa más frecuente de incompatibilidad en las pruebas de rutina que se realizan antes de la transfusión. El producto del gen Lewis es una fucosiltransferasa situada en el cromosoma 19. El antígeno no forma parte integrante de la membrana, sino que es absorbido desde el plasma por la membrana de los eritrocitos. Los anticuerpos frente a los antígenos Lewis suelen ser tipo IgM y no atraviesan la placenta. Estos antígenos pueden ser absorbidos por las células tumorales y actuar como destinatarios.

### CUADRO 113-1 Sistemas de grupos sanguíneos de los eritrocitos y sus aloantígenos

Sistema del grupo	Antígeno	Aloanticuerpo	Importancia clínica
Rh (D, C/c, E/e)	Proteína eritrocítica	IgG	HTR, HDN
Lewis (Le <sup>a</sup> , Le <sup>b</sup> )	Oligosacárido	IgM/IgG	Rara HTR
Kell (K/k)	Proteína eritrocítica	IgG	HTR, HDN
Duffy (Fy <sup>a</sup> /Fy <sup>b</sup> )	Proteína eritrocítica	IgG	HTR, HDN
Kidd (Jk <sup>a</sup> /Jk <sup>b</sup> )	Proteína eritrocítica	IgG	HTR (a menudo tardía), HDN (leve)
I/i	Carbohidratos	IgM	Ninguna
MNSsU	Proteína eritrocítica	IgM/IgG	HDN rara anti-M; HDN anti-S, anti-s y anti-U; HTR

**Abreviaturas:** HTR, reacción transfusional hemolítica (*hemolytic transfusion reaction*); HDN, enfermedad hemolítica del recién nacido (*hemolytic disease of the newborn*).

Los antígenos del sistema I son también oligosacáridos relacionados con los antígenos H, A, B y Le. Los antígenos I e i no son pares de alelos, sino antígenos tipo carbohidratos que solamente se distinguen por su grado de ramificación. El antígeno i es una cadena no ramificada que se convierte por acción del producto del gen I, una glucosiltransferasa, en una cadena ramificada. El proceso de la ramificación afecta a todos los antígenos ABH, que se ramifican cada vez más durante los dos primeros años de la vida. Algunos pacientes que padecen linfomas o enfermedad por crioglobulinas pueden formar autoanticuerpos anti-I que provocan la destrucción de los eritrocitos. En ocasiones, un paciente con mononucleosis o con neumonía por *Mycoplasma* produce crioglobulinas con especificidad anti-I o anti-i. La mayoría de los adultos no expresa i; por tanto, no es difícil encontrar un donante para los pacientes anti-i. Aunque la mayoría de los adultos expresa el antígeno I, la unión suele ser débil a la temperatura corporal. Por este motivo, la administración de sangre templada evita la isoaglutinación.

El sistema P es otro grupo de antígenos tipo carbohidratos que es regulado por glucosiltransferasas específicas. Tiene importancia clínica en los raros casos de sífilis e infecciones virales que dan lugar a criohe-moglobulinuria paroxística. En esos pacientes se forma un raro autoanticuerpo contra el antígeno P que se adhiere a los eritrocitos en frío y fija el complemento al calentarse. Los anticuerpos que poseen estas propiedades bifásicas se llaman *anticuerpos de Donath-Landsteiner*. El antígeno P es el receptor celular del parvovirus B19 y también puede serlo de *Escherichia coli* que se fija a las células endoteliales de las vías urinarias.

El sistema MNSsU es regulado por genes ubicados en el cromosoma 4. Los factores determinantes de la glucoforina A (proteína de la membrana de los hematíes) son M y N, y los factores determinantes de la glucoforina B son S y s. En el curso de un embarazo o una transfusión pueden formarse anticuerpos IgG anti-S y anti-s que den lugar a hemólisis. Los anticuerpos anti-U son poco frecuentes, pero generan una situación en la que prácticamente todos los donantes son incompatibles, ya que casi todas las personas expresan U.

La proteína Kell es de gran tamaño (720 aminoácidos) y su estructura secundaria contiene muchos epítopos antigénicos distintos. La inmunogenicidad del sistema Kell es la tercera por orden de importancia, después de los sistemas ABO y Rh. La ausencia de proteína precursora del antígeno Kell (regulada por un gen situado en el cromosoma X) se acompaña de acantocitosis, acortamiento de la vida de los eritrocitos y una forma progresiva de distrofia muscular que se acompaña de defectos cardíacos. Este proceso poco frecuente se conoce como *fenotipo McLeod*. El gen K<sub>x</sub> está unido a la forma reducida de dinucleótido de nicotinamida adenina fosfato (NADPH) oxidasa, un componente de 91 kDa situado en el cromosoma X cuya pérdida o mutación causa 60% de los casos de granulomatosis crónica.

Los antígenos Duffy son alelos codominantes: Fy<sup>a</sup> y Fy<sup>b</sup>, y funcionan también como receptores de *Plasmodium vivax*. Más de 70% de las personas que habitan en áreas de paludismo endémico carece de estos antígenos, probablemente por influencias de la selección natural ante la infección de la población.

Los antígenos Kidd, Jk<sup>a</sup> y Jk<sup>b</sup>, también estimulan transitoriamente la producción de anticuerpos. Cuando aparece una reacción tardía de hemólisis postransfusional después de demostrarse compatibilidad en las pruebas previas, la causa más frecuente es la aparición tardía de anticuerpos anti-Jk<sup>a</sup>.

### PRUEBAS PREVIAS A LA TRANSFUSIÓN

Las pruebas que se efectúan al posible receptor de una transfusión consisten en la determinación del grupo sanguíneo y en la detección sistemática. El "grupo sanguíneo directo" permite conocer el fenotipo ABO y Rh del receptor y se practica con antiseros que reaccionan con los antígenos A, B y D. El "grupo sanguíneo inverso" sirve para detectar las isoaglutininas que existen en el suero del paciente, y debe corresponderse con el fenotipo ABO o grupo directo.

La detección sistemática de aloanticuerpos permite averiguar si existen anticuerpos dirigidos contra otros antígenos de los eritrocitos. Se lleva a cabo mezclando suero del paciente con eritrocitos del grupo O que contienen los antígenos principales de la mayor parte de los sistemas de grupos sanguíneos y cuyo fenotipo ampliado ya se conoce. La especificidad del aloanticuerpo se identifica correlacionando la presencia o ausencia del antígeno con los resultados de la aglutinación.

Las pruebas cruzadas se realizan cuando es probable que el paciente necesite una transfusión de concentrado de eritrocitos (PRBC, *packed red blood cell*). La sangre seleccionada para las pruebas cruzadas debe ser compatible dentro del sistema ABO y debe carecer de antígenos que puedan reaccionar con los principales aloanticuerpos del paciente. Cuando no se produce esa reacción en las pruebas cruzadas queda confirmada la ausencia de cualquier incompatibilidad importante y la unidad de sangre se guarda para usarla en el paciente.

En los pacientes Rh-negativos se pondrán todos los medios posibles para conseguir hemoderivados Rh-negativos que impidan la aloinmunización al antígeno D. Ante un caso urgente, se puede transfundir sangre Rh-positiva sin riesgos a un paciente Rh-negativo que carece de anticuerpos anti-D; sin embargo, el receptor adquiere desde entonces el riesgo de quedar aloinmunizado al haber formado anticuerpos anti-D. Las mujeres Rh-negativas en edad de procrear a las que se han transfundido indebidamente productos que contienen eritrocitos Rh-positivos deben recibir una inmunización pasiva con anticuerpos anti-D para disminuir o impedir la sensibilización.

### HEMODERIVADOS

Los hemoderivados destinados a la transfusión se recogen habitualmente como sangre entera (450 ml) con diversos anticoagulantes. La mayor parte de la sangre donada se separa en sus hemoderivados: concentrado de eritrocitos (PRBC), plaquetas y plasma fresco congelado (FFP, *fresh-frozen plasma*) o crioprecipitado (cuadro 113-2). Por centrifugación lenta de la sangre entera se obtienen dos productos: PRBC y plasma rico en plaquetas. A continuación, el plasma rico en plaquetas se centrifuga a gran velocidad para obtener una unidad de plaquetas de donante aleatorio (RD, *random donor*) y una unidad de FFP. El crioprecipitado se obtiene a partir del FFP después de su descongelación lenta para precipitar las proteínas del plasma, las cuales se separan por centrifugación.

Las técnicas de aféresis se emplean para obtener varias unidades de plaquetas a partir de un solo donante. Estas plaquetas obtenidas por aféresis a partir de un solo donante (SDAP, *single-donor apheresis platelets*) equivalen como mínimo a seis unidades de RD y suelen estar menos contaminadas por los leucocitos que las plaquetas de donante aleatorio.

El plasma también puede recogerse por aféresis. A partir de los fondos comunes de grandes cantidades de plasma se obtienen varios derivados como albúmina, inmunoglobulinas para uso intravenoso, antitrombina y concentrados de los factores de la coagulación, que se tratan para eliminar los microorganismos.



**CUADRO 113-2** Características de los distintos hemoderivados

Componente	Volumen, ml	Contenido	Respuesta clínica
PRBC	180–200	Eritrocitos con un número variable de leucocitos y pequeñas cantidades de plasma	Aumento de hemoglobina 10 g/L y de 3% del hematocrito
Plaquetas	50–70	$5.5 \times 10^{10}$ /U de RD	Aumento del número de plaquetas: 5 000 a 10 000/ $\mu$ l
	200–400	$\geq 3 \times 10^{11}$ /producto de SDAP	CCI $\geq 10 \times 10^9$ /L en 1 h y $\geq 7.5 \times 10^9$ /L en las 24 h postransfusión
FFP	200–250	Proteínas plasmáticas: factores de la coagulación, proteínas C y S, antitrombina	Aumento aproximado de 2% de los factores de la coagulación
Crioprecipitados	10–15	Proteínas plasmáticas insolubles en frío, fibrinógeno, factor VIII y vWF	Derivado adhesivo de fibrina y 80 UI de factor VIII

**Abreviaturas:** PRBC, concentrado de eritrocitos; RD, donante aleatorio; SDAP, plaquetas obtenidas por aféresis a partir de un solo donante; CCI, incremento del recuento corregido; FFP, plasma fresco congelado; vWF, factor de von Willebrand.

**■ SANGRE ENTERA**

La sangre entera sirve para aumentar la capacidad de transporte del oxígeno y para expandir el volumen. Es el producto ideal para los pacientes que han sufrido una hemorragia aguda con pérdida de 25% o más del volumen sanguíneo. La sangre entera se conserva a 4°C para mantener viables los eritrocitos, pero esto produce disfunción plaquetaria y degradación de algunos factores de la coagulación. Además, la concentración de 2,3-bisfosfoglicerato desciende con el tiempo, causando una mayor afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y una menor capacidad para ceder el oxígeno a los tejidos, problema constante con todos los eritrocitos conservados. Con sangre entera fresca se evitan estos problemas, pero casi siempre se usa sólo en situaciones de urgencia (o sea, militares). No es fácil disponer de sangre entera, dado su procesamiento habitual en sus diversos hemoderivados.

**■ CONCENTRADO DE ERITROCITOS**

Este producto aumenta la capacidad de transporte de oxígeno en los pacientes anémicos. Se puede mantener una oxigenación suficiente cuando la cantidad de hemoglobina es de 70 g/L y el paciente es normovolémico y no presenta cardiopatía; sin embargo, la presencia de otros factores patológicos obliga a que la transfusión se realice a un umbral superior. La decisión de transfundir depende de la situación clínica y no de una determinada cifra de laboratorio. En los cuadros agudos, la aplicación liberal de transfusiones para mantener la concentración de hemoglobina dentro de la normalidad puede dar lugar a efectos negativos e inesperados sobre la supervivencia. En la mayoría de los pacientes que requieren transfusiones, una concentración de hemoglobina de 100 g/L es suficiente para mantener el aporte de oxígeno por encima del nivel crítico.

Los concentrados de eritrocitos (paquete globular) (PRBC) pueden ser modificados para evitar algunas reacciones adversas. Cada vez es más frecuente la “reducción” leucocítica en los hemoderivados celulares y se ha recomendado unánimemente emplearla antes del almacenamiento. La filtración antes de almacenar los productos al parecer es mejor que la que se hace en forma directa en el enfermo, dado que en el producto almacenado se genera una cantidad menor de citocinas. Cada unidad de PRBC contiene  $<5 \times 10^6$  leucocitos del donante y su uso aminora la frecuencia de fiebre postransfusional, de infecciones por citomegalovirus (CMV) y de aloinmunización. Otros beneficios teóricos comprenden una menor inmunosupresión en el receptor y menor riesgo

de infecciones. El plasma (que puede causar reacciones alérgicas) puede ser eliminado de los componentes celulares de la sangre por medio de lavado.

**■ PLAQUETAS**

La trombocitopenia es un factor de riesgo para sufrir una hemorragia y se ha comprobado que la transfusión de plaquetas reduce la frecuencia de hemorragias. El umbral para la transfusión profiláctica de plaquetas es de 10 000 células/ $\mu$ l. En los pacientes sin fiebre ni infecciones, 5 000 plaquetas/ $\mu$ l son suficientes para impedir las hemorragias espontáneas. Sin embargo, cuando hay que realizar algún procedimiento cruento normalmente se acepta un umbral mínimo de 50 000/ $\mu$ l.

Las plaquetas se preparan a partir de cinco a ocho RD de los fondos comunes recogidos o bien de las SDAP de un solo donante. En los pacientes sin sensibilizar que no exhiben un mayor consumo de plaquetas [esplenomegalia, fiebre, coagulación intravascular diseminada (DIC, *disseminated intravascular coagulation*)], se prevé que la transfusión de 2 unidades de RD/ $m^2$  de superficie corporal (BSA) aumenta las plaquetas en cerca de 10 000/ $\mu$ l. Los pacientes que han recibido varias transfusiones pueden estar aloinmunizados frente a numerosos antígenos leucocíticos humanos (HLA, *human leukocyte antigen*) y antígenos plaquetarios específicos y no muestran un mayor número de plaquetas tras la transfusión. Cuando se prevé que un paciente va a necesitar numerosas transfusiones, es preferible utilizar SDAP y hemoderivados con pocos leucocitos para disminuir el riesgo de aloinmunización.

La insensibilidad a la transfusión de plaquetas se puede evaluar utilizando el incremento corregido en el recuento de plaquetas (CCI, *corrected count increment*):

$$CCI = \frac{\text{recuento postransfusional}/\mu\text{l} - \text{recuento pretransfusional}/\mu\text{l}}{\text{número de plaquetas transfundidas} \times 10^{-11}} \times BSA(m^2)$$

donde BSA es el área de superficie corporal (*body surface area*) en metros cuadrados. El recuento postransfusional se realiza 1 h después de la transfusión y se considera aceptable si el CCI es  $10 \times 10^9$ /ml, y al cabo de 18 a 24 h se espera un incremento de  $7.5 \times 10^9$ /ml. Cuando se obtienen respuestas inferiores a lo esperado es probable que el paciente haya recibido numerosas transfusiones y tenga anticuerpos dirigidos contra los antígenos HLA de la clase I. Se puede estudiar la insensibilidad detectando los anticuerpos anti-HLA en el suero del receptor. Con frecuencia, los pacientes que están sensibilizados reaccionan con 100% de los linfocitos que se utilizan en las pruebas de detección sistemática de los anticuerpos anti-HLA, por lo que deben considerarse las SDAP compatibles con los HLA para los pacientes que precisan una transfusión. Las SDAP HLA-compatibles del mismo grupo ABO son las que tienen más probabilidades de elevar el recuento de plaquetas, pero es difícil encontrar esta clase de productos, ya que la compatibilidad de plaquetas sólo se realiza en algunos centros. Otras patologías que originan CCI bajos de plaquetas son: fiebre, hemorragias, esplenomegalia, DIC o consumo de medicamentos por el receptor.

**■ PLASMA FRESCO CONGELADO (FFP)**

El FFP contiene factores procoagulantes y proteínas plasmáticas que se mantienen estables: fibrinógeno, antitrombina, albúmina, así como proteínas C y S. Las indicaciones para transfundir FFP son: corregir las coagulopatías, como la inversión inmediata del efecto cumarínico; aportar proteínas plasmáticas deficientes, y como tratamiento de la púrpura trombótica trombocitopénica. El FFP no se debe utilizar de forma sistemática como expansor del volumen sanguíneo. El FFP es un producto desprovisto de células y por lo tanto no transmite microorganismos intracelulares, como citomegalovirus. Los pacientes con deficiencia de IgA que necesitan plasma deben recibir FFP obtenido de donantes con deficiencia de IgA para prevenir la anafilaxia (véase después en este capítulo).

**■ CRIOPRECIPITADOS**

Los crioprecipitados contienen fibrinógeno, factor VIII y factor de von Willebrand (vWF, *von Willebrand factor*). Son ideales para aportar fibrinógeno a los pacientes sensibles a la hipervolemia. Cuando no se dispone de

concentrados de factor VIII se pueden usar crioprecipitados, ya que cada unidad contiene aproximadamente 80 U de factor VIII. También se pueden suministrar crioprecipitados como fuente de vWF a los pacientes con enfermedad de von Willebrand disfuncional (tipo II) o ausente (tipo III).

### ■ DERIVADOS DEL PLASMA

Se puede formar un fondo común con el plasma de miles de donantes para obtener concentrados de determinadas proteínas como albúmina, inmunoglobulina intravenosa, antitrombina y factores de la coagulación. Además, los donantes con una concentración elevada de anticuerpos frente a ciertos agentes o antígenos proporcionan globulinas hiperinmunitarias como la anti-D (RhoGam, WinRho) y antisueros contra el virus de la hepatitis B (HBV, *hepatitis B virus*), varicela-zoster, CMV y otros microorganismos.

### REACCIONES SECUNDARIAS A LA TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA

A pesar de las múltiples pruebas, inspecciones y controles en ocasiones surgen reacciones adversas durante la transfusión de hemoderivados. Afortunadamente, las reacciones más frecuentes no ponen en peligro la vida del paciente, si bien algunas reacciones graves se manifiestan con síntomas y signos leves. Muchas reacciones se pueden evitar o atenuar usando hemoderivados manipulados (filtrados, lavados o irradiados). Cuando se sospecha de una reacción adversa, la transfusión se debe interrumpir y hay que informar al banco de sangre para que la estudie.

Las reacciones transfusionales son consecuencia de mecanismos inmunitarios o no inmunitarios. Las reacciones de tipo inmunitario suelen deberse a anticuerpos preformados en el donante o el receptor; sin embargo, los elementos celulares también pueden producir efectos adversos. Las causas no inmunitarias de las reacciones son las propiedades físicas o químicas de los hemoderivados almacenados y sus aditivos.

Cada vez son más raras las infecciones virales transmitidas por medio de los productos de una transfusión gracias a que han mejorado la selección de donantes y las pruebas de detección. Conforme se ha reducido el peligro de infección viral se ha incrementado el riesgo relativo de otras reacciones como las hemolíticas y la septicemia por componentes contaminados con bacterias. Actualmente se están haciendo más esfuerzos por mejorar la calidad antes de la transfusión y así lograr una mayor seguridad con este tipo de tratamiento. Es importante notificar a los encargados del banco de sangre sobre cualquier infección o reacción adversa a la transfusión para que éstos emprendan las investigaciones correspondientes (cuadro 113-3).

### ■ REACCIONES DE TIPO INMUNITARIO

#### Reacciones hemolíticas agudas

La hemólisis de tipo inmunitario aparece cuando el receptor posee anticuerpos preformados que destruyen los eritrocitos del donante. Las isoaglutininas ABO son las encargadas de la mayor parte de estas reacciones, aunque en ocasiones son los aloanticuerpos dirigidos contra otros antígenos eritrocíticos, es decir, de los grupos Rh, Kell y Duffy, los que provocan la hemólisis.

Las reacciones hemolíticas agudas se manifiestan por hipotensión, taquipnea, taquicardia, fiebre, escalofríos, hemoglobinemia, hemoglobinuria, dolor torácico o de costado y molestias circunscritas al sitio de administración. Es importante mantener vigiladas las constantes vitales del paciente antes y durante la transfusión para identificar estas reacciones inmediatamente. Cuando se sospecha de una hemólisis aguda hay que interrumpir de inmediato la transfusión, mantener permeable una vía intravenosa e informar al banco de sangre. Una muestra postransfusional de la sangre del paciente y otra muestra de la sangre aún no transfundida (debidamente etiquetadas ambas) se envían al banco de sangre para su estudio. El estudio de la hemólisis en el laboratorio consiste en medir la concentración de haptoglobina, lactato deshidrogenasa (LDH, *lactate dehydrogenase*) y bilirrubina indirecta en el suero del receptor.

Los inmunocomplejos que dan lugar a la lisis de los hematíes dañan en ocasiones la función renal y causan insuficiencia renal. Es importante estimular la diuresis con furosemida o manitol y administrar líquidos intravenosos. Los factores hísticos liberados por los eritrocitos destruidos pueden poner en marcha una DIC. Los estudios de coagulación que se deben vigilar en los pacientes que han sufrido una reacción hemolítica por una transfusión son: tiempo de protrombina (PT, *prothrombin*

### CUADRO 113-3 Riesgo de complicaciones de la transfusión

Frecuencia, episodios: unidad	
<b>Reacciones</b>	
Febriles (FNHTR)	• 1-4:100
Alérgicas	• 1-4:100
Hemolíticas tardías	• 1:1 000
TRALI	• 1:5 000
Hemolíticas agudas	• 1:12 000
Hemolíticas fatales	• 1:100 000
Anafilácticas	• 1:150 000
<b>Infecciones<sup>a</sup></b>	
Hepatitis B	• 1:220 000
Hepatitis C	• 1:1 800 000
VIH-1, 2	• 1:2 300 000
HTLV-I y II	• 1:2 993 000
Paludismo	• 1:4 000 000
<b>Otras complicaciones</b>	
Alo sensibilización a los eritrocitos	• 1:100
Alo sensibilización HLA	• 1:10
Enfermedad del injerto contra hospedador	Rara

<sup>a</sup> Los microorganismos que se transmiten por transfusiones en raras ocasiones, teóricamente o con riesgo que se desconoce, son: virus del Nilo occidental, virus de hepatitis A, parvovirus B-19, *Babesia microti* (babesiosis), *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme), *Anaplasma phagocytophilum* (erliquiosis granulocítica en el ser humano), *Trypanosoma cruzi* (enfermedad de Chagas), *Treponema pallidum* y herpesvirus humano-8.

**Abreviaturas:** FNHTR, reacción transfusional febril no hemolítica; VIH, virus de inmunodeficiencia humana; HTLV, virus linfotrópico de células T humanas; TRALI, lesión pulmonar aguda por transfusión (*transfusion-related acute lung injury*).

*time*), tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT, *activated partial thromboplastin time*), fibrinógeno y recuento de plaquetas.

La mayor parte de estas reacciones se debe a errores a la cabecera del paciente, como el etiquetado erróneo de las muestras o la transfusión a un paciente equivocado. El estudio de estas reacciones en el banco de sangre consiste en examinar las muestras previas y posteriores a la transfusión en busca de hemólisis; repetir el grupo sanguíneo del paciente; realizar la prueba directa de antiglobulinas (DAT, *direct antiglobulin test*), denominada también *prueba de Coombs directa*, con la sangre postransfusional; repetir las pruebas cruzadas de los hemoderivados, e inspeccionar todos los datos escritos en busca de errores de etiquetado. La DAT permite averiguar si existen anticuerpos o complemento unidos a los eritrocitos *in vivo*.

#### Reacciones transfusionales hemolíticas y serológicas tardías

Las reacciones transfusionales hemolíticas tardías (DHTR, *delayed hemolytic transfusion reactions*) no se pueden prevenir por completo. Aparecen en los pacientes previamente sensibilizados a los aloantígenos eritrocíticos con un estudio de aloanticuerpos negativo a causa de la escasa concentración sérica de esos anticuerpos. Cuando el paciente recibe una transfusión de sangre positiva al antígeno, se produce una respuesta anamnésica que da lugar a la producción precoz de aloanticuerpos que se unen a los eritrocitos del donante. El aloanticuerpo se identifica una o dos semanas después de la transfusión y la DAT postransfusional se torna positiva puesto que los eritrocitos circulantes del donante están recubiertos de anticuerpos o de complemento. Los eritrocitos rodeados por aloanticuerpos que se administran en una transfusión son eliminados por el sistema reticuloendotelial extravascular. Estas reacciones casi siempre se descubren en el banco de sangre cuando se analiza una muestra sucesiva del paciente que a menudo ha sido enviada para repetir las pruebas cruzadas advirtiendo que el estudio de aloanticuerpos es positivo, o bien aparece un nuevo aloanticuerpo en un receptor recientemente transfundido.

No es preciso ningún tratamiento especial, aunque en algunos casos se necesitan otras transfusiones de eritrocitos. Las reacciones postrans-

fusionales de tipo serológico tardío son similares a las DHTR, ya que la DAT es positiva y se detectan aloanticuerpos; sin embargo, la depuración eritrocítica no aumenta.

### Reacciones transfusionales febriles no hemolíticas

La reacción más frecuente por una transfusión de elementos formes de la sangre es la reacción transfusional febril no hemolítica (FNHTR, *febrile nonhemolytic transfusion reaction*), que se caracteriza por escalofríos y una elevación térmica de 1°C o más. Dado que el diagnóstico de la FNHTR se realiza principalmente por exclusión, es importante descartar otras causas de fiebre en el paciente sometido a una transfusión. Los anticuerpos dirigidos contra los leucocitos del donante y los antígenos HLA actúan como mediadores de estas reacciones, por lo que se supone que los pacientes politransfundidos y las mujeres multíparas tienen mayor riesgo de desarrollarlas. Aunque a veces se pueden demostrar los anticuerpos en el suero del receptor, esto no se realiza habitualmente dado el carácter leve de la mayoría de las FNHTR. El empleo de hemoderivados leucorreducidos evita o retrasa la sensibilización a los antígenos leucocíticos y reduce por tanto la frecuencia de estos episodios febriles. Las citocinas liberadas por los elementos celulares de la sangre almacenada son mediadoras de la FNHTR, lo que subraya la conveniencia de recurrir a la leucorreducción antes de almacenar la sangre para evitar estas reacciones.

### Reacciones alérgicas

Las reacciones acompañadas de urticaria son producidas por las proteínas del plasma transfundido. Las reacciones leves se resuelven con tratamiento sintomático, deteniendo temporalmente la transfusión y administrando antihistamínicos (difenhidramina, 50 mg por vía oral o intramuscular). Una vez que desaparecen los signos y síntomas se puede reanudar la transfusión. Cuando el paciente tiene antecedentes de reacciones alérgicas a las transfusiones se le debe administrar antes un antihistamínico. Si se trata de pacientes extraordinariamente sensibilizados se pueden lavar las células sanguíneas para eliminar el plasma restante.

### Reacción anafiláctica

Esta reacción es grave y aparece después de transfundir unos cuantos mililitros del hemoderivado. Los síntomas y signos comprenden dificultad para respirar, tos, náusea y vómito, hipotensión, broncoespasmo, paro respiratorio, choque y pérdida del conocimiento. El tratamiento consiste en suspender la transfusión, mantener una vía intravenosa permeable y administrar adrenalina (0.5 a 1 ml de una solución al 1:1 000 por vía subcutánea). En los casos más graves es necesario administrar glucocorticoides.

Algunos pacientes con deficiencia de IgA (<1% de la población) están sensibilizados a esta clase de Ig y pueden sufrir reacciones anafilácticas cuando reciben una transfusión de plasma. Por lo tanto, las personas con deficiencia grave de IgA deben recibir únicamente plasma sin IgA o células sanguíneas lavadas. Cualquier paciente con reacciones alérgicas o anafilácticas repetidas a los hemoderivados debe ser estudiado para descartar la posibilidad de una deficiencia de inmunoglobulina A.

### Enfermedad del injerto contra el hospedador

La enfermedad del injerto contra el hospedador (GVHD, *graft-versus-host disease*) es una complicación frecuente del trasplante medular alogénico, en la que atacan los linfocitos viables procedentes de la médula del donante y no pueden ser destruidos por un hospedador que padece inmunodeficiencia. La GVHD que acompaña a la transfusión está mediada por los linfocitos T del donante, los cuales reconocen como extraños a los antígenos HLA del hospedador y ponen en marcha una respuesta inmunitaria que se manifiesta clínicamente por fiebre, una erupción cutánea característica, diarrea y alteraciones funcionales hepáticas. La GVHD también aparece cuando los hemoderivados que contienen linfocitos T viables se transfunden a receptores inmunodeficientes o a receptores inmunocompetentes que tienen antígenos HLA comunes con el donante (p. ej., en el caso de familiares). Además de las manifestaciones clínicas citadas, la GVHD por una transfusión (TA-GVHD, *transfusion-associated GVHD*) se caracteriza por aplasia medular y pancitopenia. A diferencia de la GVHD que aparece en el caso de un trasplante de médula alogénica, la TA-GVHD es notoriamente resistente al tratamiento con inmunosupresores como glucocorticoides, ciclosporina,

globulina antitímocito y al tratamiento ablativo seguido del trasplante alogénico de médula ósea. Las manifestaciones clínicas aparecen entre ocho y 10 días después de la transfusión y la muerte sobreviene entre tres y cuatro semanas más tarde.

La TA-GVHD se puede evitar irradiando los elementos celulares (mínimo, 2 500 cGy) antes de transfundirlos a los pacientes predispuestos. Hasta ahora, pertenecen a este grupo los fetos que han recibido transfusiones intrauterinas, los receptores inmunodeprimidos o inmunocompetentes seleccionados (p. ej., pacientes con linfomas), los receptores de unidades procedentes de un pariente consanguíneo y los receptores que han recibido un trasplante de médula. Se deben desaconsejar las donaciones procedentes de familiares directos (es falso que tengan menos probabilidades de transmitir infecciones); a falta de otras alternativas hay que irradiar siempre los hemoderivados obtenidos de los familiares.

### Lesión pulmonar aguda por una transfusión

La lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI, *transfusion-related acute lung injury*) se presenta como dificultad respiratoria aguda durante o en las 6 h siguientes a la transfusión. El receptor manifiesta síntomas de daño respiratorio y signos de edema pulmonar no cardiogénico, como infiltrados intersticiales bilaterales visibles en la radiografía de tórax. Su tratamiento consiste en aplicar medidas generales y los pacientes suelen recuperarse sin secuelas. Por lo general, la TRALI se debe a la transfusión de plasma de donante que contiene concentraciones altas de anticuerpos contra HLA que se unen con los leucocitos del receptor. Los leucocitos se agregan en la vasculatura pulmonar y liberan mediadores que aumentan la permeabilidad capilar. El diagnóstico se confirma buscando en el plasma del donante los anticuerpos anti-HLA. Los donantes implicados son muchas veces mujeres multíparas y es importante evitar el empleo de sus componentes plasmáticos para realizar una transfusión.

### Púrpura postransfusional

Esta reacción se manifiesta por trombocitopenia entre siete y 10 días después de una transfusión de plaquetas y se observa preferentemente en mujeres. En el suero del receptor se identifican anticuerpos antiplaquetarios específicos y el antígeno que más a menudo se reconoce es HPA-1a, ubicado en el receptor plaquetario de la glucoproteína IIIa. La trombocitopenia tardía se debe a la formación de anticuerpos que reaccionan tanto con las plaquetas del donante como con las del receptor. Una nueva transfusión de plaquetas puede empeorar la trombocitopenia y, por tanto, debe evitarse. Cuando es necesario tratar esta complicación, la inmunoglobulina intravenosa neutraliza a los anticuerpos nocivos y la plasmaféresis elimina los anticuerpos.

### Aloinmunización

Las células sanguíneas y las proteínas plasmáticas poseen varios antígenos frente a los que el receptor puede quedar aloinmunizado. Los aloanticuerpos contra los antígenos eritrocíticos se detectan al realizar las pruebas previas a la transfusión y su presencia puede retrasar el hallazgo de productos compatibles sin antígeno para la transfusión. Las mujeres en edad de procrear, sensibilizadas a ciertos antígenos eritrocíticos (p. ej., D, c, E, Kell o Duffy) corren el riesgo de que su hijo sufra la enfermedad hemolítica del recién nacido. La compatibilidad para el antígeno D es la única prueba selectiva previa a la transfusión para evitar la aloinmunización de los eritrocitos.

La aloinmunización frente a los antígenos de los leucocitos y las plaquetas causa en ocasiones insensibilidad a las transfusiones de plaquetas. Una vez ocurrida la aloinmunización, es difícil encontrar plaquetas con compatibilidad HLA obtenidas de donantes con antígenos parecidos a los del receptor. Por lo tanto, la conducta más prudente al realizar transfusiones es evitar la sensibilización utilizando componentes celulares sometidos a leucorreducción, así como limitar la exposición a los antígenos mediante el uso juicioso de las transfusiones y de plaquetas obtenidas por aféresis a partir de un solo donante.

## ■ REACCIONES NO INMUNITARIAS

### Sobrecarga de líquidos

Los hemoderivados son excelentes expansores de la volemia y una transfusión puede inducir rápidamente una sobrecarga de volumen.



Este problema se reduce regulando la velocidad y el volumen de la transfusión, además de utilizar diuréticos.

### Hipotermia

Los hemoderivados que se conservan refrigerados (4°C) o congelados (-18°C o menos) pueden causar hipotermia si se administran rápidamente. Cuando el nódulo sinoauricular queda expuesto a un líquido frío pueden aparecer arritmias cardíacas. Esta complicación se evita intercalando un calentador.

### Efectos tóxicos de los electrólitos

La merma de eritrocitos durante su almacenamiento aumenta la concentración de potasio en el plasma de la unidad. Los recién nacidos y los pacientes con insuficiencia renal tienden a sufrir hiperpotasemia. En las transfusiones de los recién nacidos están justificadas las medidas preventivas, como el empleo de eritrocitos recientes o eritrocitos lavados, ya que esta complicación puede ser letal.

El citrato, que suele usarse como anticoagulante en los hemoderivados, provoca quelación del calcio y por ese mecanismo inhibe la cascada de la coagulación. Después de varias transfusiones rápidas en ocasiones aparece hipocalcemia, que se manifiesta por entumecimiento peribucal y sensación de hormigueo en los dedos de las manos y los pies. Puesto que el citrato se metaboliza rápidamente para formar bicarbonato, rara vez es necesario administrar suplementos de calcio en esta situación. Si se necesita a la vez un goteo intravenoso de calcio y de alguna otra sustancia se deben administrar por separado, en distintas venas o en goteos independientes.

### Sobrecarga de hierro

Cada unidad de eritrocitos contiene entre 200 y 250 mg de hierro. Cuando se han transfundido 100 U de eritrocitos (hierro corporal total de 20 g) suelen aparecer síntomas y signos de sobrecarga de hierro perjudicando a las funciones endocrina, hepática y cardíaca. Es preferible y más rentable evitar esta complicación utilizando otros recursos terapéuticos (p. ej., eritropoyetina) y usando con prudencia las transfusiones. También es posible recurrir a la deferoxamina y otros quelantes, pero la respuesta es inferior a lo deseable.

### Reacciones de hipotensión

En los pacientes transfundidos que toman inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) se observan en ocasiones reacciones transitorias de hipotensión. Puesto que los hemoderivados contienen bradicinina, que normalmente es degradada por la ACE, en los pacientes que toman inhibidores de la ACE la concentración de bradicinina se eleva con la consiguiente hipotensión. La presión arterial se normaliza sin ninguna intervención.

### Inmunomodulación

La transfusión de sangre alogénica es inmunosupresora. Las personas trasplantadas de riñón que reciben múltiples transfusiones tienen menos posibilidades de rechazarlo y las transfusiones pueden generar resultados adversos en los pacientes cancerosos y aumentar el riesgo de infecciones. Se piensa que la inmunomodulación por transfusión es mediada por los leucocitos transfundidos. Los hemoderivados sin leucocitos pueden originar inmunosupresión menor, aunque no se han obtenido datos de estudios comparativos y es poco probable que se obtengan a medida que todo el suministro de sangre carezca de leucocitos.

## ■ COMPLICACIONES INFECCIOSAS

La detección inicial del suministro sanguíneo se realiza mediante la selección de donantes sanos sin estilos de vida riesgosos, enfermedades médicas ni exposición a patógenos transmisibles, como el consumo de drogas intravenosas o viajes a regiones en las que el paludismo es endémico. La aplicación de múltiples pruebas a la sangre donada para detectar la presencia de agentes infecciosos mediante prueba de amplificación de ácido nucleico (NAT), o evidencia de infecciones previas mediante análisis de anticuerpos contra los patógenos reducen todavía más el riesgo de infecciones adquiridas por transfusión.

## Infecciones virales

**Virus de hepatitis C** La sangre donada es estudiada en busca de anticuerpos contra HCV y su RNA. El peligro de la transmisión de HCV por transfusión, según cálculos actuales, es de un caso en dos millones de unidades de sangre. La infección por HCV puede ser asintomática u ocasionar hepatitis crónica activa, cirrosis e insuficiencia hepática.

**Virus de inmunodeficiencia humana tipo 1** La sangre donada se estudia en busca de anticuerpos contra VIH-1, antígeno p24 de VIH y RNA de VIH por medio de NAT. Se ha demostrado que, aproximadamente, una docena de donantes seronegativos son portadores de RNA de VIH. El peligro de infección por VIH-1 por episodios transfusionales es de un caso en dos millones. En la sangre donada también se miden los anticuerpos contra VIH-2. Desde 1992 no se han comunicado en Estados Unidos casos de infección por virus de inmunodeficiencia humana tipo 2.

**Virus de hepatitis B** La sangre donada se estudia en busca de virus de hepatitis B (HBV), para lo cual se utilizan técnicas de detección del antígeno de superficie de hepatitis B (HbsAg, *hepatitis B surface antigen*). El método NAT es impráctico, porque la réplica viral es lenta y la viremia no es abundante. El riesgo de infección transfusional por HBV es varias veces mayor que con el HCV. La vacunación de las personas que necesitan transfusiones por largo tiempo ayuda a evitar esta complicación.

**Otros virus de hepatitis** El virus de hepatitis A rara vez es transmitido por transfusiones y esta enfermedad es asintomática y no culmina en infección crónica. Otros virus transmitidos por la sangre transfundida como TTV, SEN-V y GBV-C no causan hepatitis crónica ni otros cuadros patológicos. Al parecer no están justificados los métodos sistemáticos.

**Virus del Nilo occidental (WNV)** En 2002 se corroboró la aparición de infecciones por WNV transmitidas por transfusiones. Dicho virus de RNA se puede detectar por medio de NAT, cuyo uso sistemático comenzó en 2003. La gravedad de las infecciones por WNV varía desde un cuadro asintomático hasta la forma fatal, a la que están más expuestos los ancianos.

**Citomegalovirus** Este virus tiene una distribución muy extensa e infecta a 50% o más de la población general. Se transmite por medio de leucocitos “pasajeros” infectados que se encuentran en los hemoderivados de las transfusiones o componentes plaquetarios. Los componentes celulares en que se ha hecho eliminación de leucocitos muestran un menor peligro de transmitir CMV, sea cual sea el estado serológico del donante. Entre los grupos en peligro de mostrar infecciones por CMV están los pacientes inmunosuprimidos, los receptores de trasplantes seronegativos en cuanto a CMV, y los neonatos; estos pacientes deben recibir hemoderivados sin leucocitos o productos seronegativos respecto a citomegalovirus.

**Virus linfotrópico de células T humanas (HTLV) tipo I** En el momento presente se realizan pruebas para detectar la presencia de virus linfotrópico de células T humanas tipos I (HTLV-I, *human T lymphotropic virus type I*) y II en toda la sangre donada. El HTLV-I se asocia a la leucemia y linfoma de células T del adulto y a la paraparesia espástica tropical en un pequeño porcentaje de las personas infectadas (cap. 188). Se ha observado que el riesgo de infección por HTLV-I a través de la transfusión es de un caso por cada 641 000 transfusiones. El HTLV-II no está asociado con claridad a alguna enfermedad.

**Parvovirus B-19** Los hemoderivados y los productos derivados de la mezcla de plasmas pueden transmitir este virus, que es el microorganismo causal del eritema infeccioso también denominado quinta enfermedad en los niños. El parvovirus B-19 tiene afinidad por los precursores eritroides e inhibe tanto la producción como la maduración de los eritrocitos. La aplasia eritrocítica pura, que se manifiesta como una crisis aplásica aguda o una anemia crónica con reducción de la vida de los eritrocitos, puede aparecer en las personas que padecen un proceso hematológico de fondo, como drepanocitosis o talasemia (cap. 107). El feto de una mujer seronegativa está expuesto a padecer hidropesía fetal si resulta infectada por este virus.

### Contaminación bacteriana

El riesgo relativo de transmitir una infección bacteriana a través de una transfusión ha aumentado conforme ha disminuido notablemente el riesgo absoluto de infecciones virales.

Muchas de las bacterias no proliferan satisfactoriamente en el frío; de este modo, PRBC y FFP no constituyen fuentes frecuentes de contaminación bacteriana. A pesar de ello, algunas bacterias gramnegativas proliferan entre 1 y 6°C. Las especies de *Yersinia*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Acinetobacter* y *Escherichia*, según ciertos autores, provocan algunas de las infecciones que se transmiten por transfusiones de PRBC. Es posible que los concentrados plaquetarios almacenados a temperatura ambiental contengan contaminantes de la piel como microorganismos grampositivos, incluidos estafilococos coagulasa-negativos. Se calcula que uno de cada 1 000 a 2 000 componentes plaquetarios está contaminado con bacterias. Según los cálculos, el peligro de muerte por septicemia secundaria a una transfusión es de un caso en 17 000 cuando se utiliza una sola unidad de plaquetas (400 ml) obtenida de sangre completa donada y uno en 61 000 si se utilizan productos de aféresis. Desde 2004 los bancos de sangre han utilizado métodos para detectar componentes plaquetarios contaminados.

Quienes reciben transfusiones contaminadas con bacterias manifiestan fiebre y escalofríos, que a veces se agravan hasta terminar en choque séptico y DIC. Estas reacciones pueden aparecer bruscamente, a los pocos minutos de iniciar la transfusión o al cabo de varias horas. Lo característico es que el comienzo de los signos y síntomas sea brusco e incluso fulminante, lo cual ayuda a distinguirlo de una contaminación bacteriana por FNHTR. Las reacciones, especialmente a los contaminantes gramnegativos, se deben a las endotoxinas transfundidas que se han formado en el componente contaminado y almacenado. Si se sospecha de una de las reacciones mencionadas hay que interrumpir inmediatamente la transfusión. La finalidad de las medidas terapéuticas es invertir todos los signos de choque y administrar antibióticos de amplio espectro. Es importante avisar al banco de sangre para identificar cualquier error administrativo o serológico. La bolsa con el componente hematológico se envía para cultivo y tinción de Gram.

#### Otros microorganismos

Algunos parásitos, incluidos los que causan paludismo, babesiosis y enfermedad de Chagas, se transmiten en transfusiones de sangre. La migración geográfica y los viajes que realizan los donantes han cambiado la incidencia de estas infecciones raras. Otros microorganismos que son transmitidos por transfusiones son los virus del dengue y de Chikungunya y los de las variantes de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Anaplasma phagocytophilum*, y la vacuna de la fiebre amarilla se agregan a la lista que seguirá creciendo. Las pruebas para algunos patógenos están disponibles, tales como *trypanosoma cruzi*, aunque no son universalmente requeridos. Estas infecciones se deben sospechar en cualquier persona que recibe una transfusión en un medio clínico propicio.

#### ALTERNATIVAS DE LA TRANSFUSIÓN

Las alternativas de las transfusiones sanguíneas alogénicas para evitar la exposición de los donantes homólogos con los consiguientes riesgos

inmunitarios e infecciosos, son muy atractivas. La sangre autóloga constituye la mejor opción cuando se prevé una transfusión. No obstante, la rentabilidad económica de la transfusión autóloga es baja. Ninguna transfusión tiene un riesgo de cero; los errores de identificación de las muestras y la contaminación bacteriana constituyen complicaciones potenciales incluso en las situaciones de transfusión autóloga. Otros métodos de transfusión autóloga en el paciente quirúrgico son la hemodilución prequirúrgica, la recuperación de la sangre vertida en zonas quirúrgicas estériles y la recogida del drenaje sanguíneo posquirúrgico. La donación programada de familiares o amigos del receptor potencial no ha demostrado ser más segura que la transfusión de donantes anónimos. Estas donaciones programadas pueden, en realidad, aumentar el riesgo de complicaciones como la GVHD y la aloinmunización.

Los factores estimulantes de colonias de granulocitos y de granulocitos-macrófagos son útiles en la clínica para facilitar la recuperación leucocítica en los pacientes con leucopenia secundaria a dosis elevadas de quimioterapia. La eritropoyetina estimula la producción de eritrocitos en pacientes con anemia por insuficiencia renal crónica u otros procesos, lo que evita o reduce la necesidad de utilizar transfusiones. Esta hormona también estimula la eritropoyesis en donantes autólogos para permitir más donaciones.

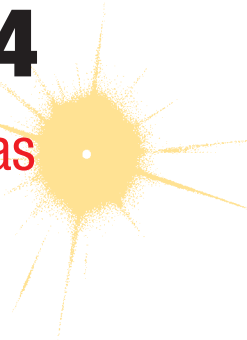
#### LECTURAS ADICIONALES

- BRECHER ME, HAY SN: Bacterial contamination of blood components. *Clin Microbiol Rev* 18:195, 2005
- CHAIWAT O, LANG JD: Early packed red blood cell transfusion and acute respiratory distress syndrome after trauma. *Anesthesiology* 110:351, 2009
- GERBER DR: Transfusion of packed red blood cells in patient with ischemic heart disease. *Crit Care Med* 36:1068, 2008
- HENDRICKSON JE, HILLYER CD: Noninfectious serious hazards for transfusion. *Anesth Analg* 108:759, 2009
- LANG MM et al: Leucocyte depletion of perioperative blood transfusion does not affect long-term survival and recurrence in patients with gastrointestinal cancer. *Br J Surg* 96:734, 2009
- PETERSEN LR, BUSCH MP: Transfusion-transmitted arboviruses. *Vox Sang* 98:495, 2010
- SLICHTER SJ, KAUFMAN RM: Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med* 362:600, 2010
- TRIULZI DJ: Transfusion-related acute lung injury: current concepts for the clinician. *Anesth Analg* 108:770, 2009
- VAMVAKAS EC, BLAJCHMAN MA: Transfusion-related mortality: The ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood* 113:3406, 2009
- et al: *The Technical Manual*, 16th ed. Arlington, VA, American Association of Blood Banks, 2008

# CAPÍTULO 114

## Trasplante de células hematopoyéticas

Frederick R. Appelbaum



Aunque *trasplante de médula ósea* fue el nombre que se dio originalmente a la obtención y trasplante de células madre hematopoyéticas, la demostración reciente de que las células madre pueden obtenerse de sangre periférica y del cordón umbilical ha llevado a dar a este método el nombre genérico de *trasplante de células hematopoyéticas*. Habitualmente, el procedimiento se lleva a cabo con alguno de los dos objetivos siguientes: 1) sustituir un sistema linfhematopoyético enfermo pero benigno por uno de un donante sano, o bien 2) tratar un cáncer con dosis de terapia mielosupresora mucho mayores de lo que sería posible de otra manera. El trasplante de médula ósea se lleva a cabo cada vez con mayor frecuencia gracias a su eficacia demostrada en enfermedades concretas y por la creciente disponibilidad de donantes. Según los datos del *International Bone Marrow Transplant Registry* (<http://www.cibmtr.org>), cada año se realizan en Estados Unidos alrededor de 65 000 trasplantes.

### CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

Las células madre hematopoyéticas poseen una serie de características que facilitan su trasplante, como su gran potencial regenerativo, su capacidad para alojarse en el espacio medular tras su inyección intravenosa y la posibilidad de criopreservación (cap. 66). El trasplante de una sola célula madre puede reemplazar a todo el sistema linfhematopoyético en el ratón adulto. En el ser humano, el trasplante de un pequeño porcentaje del volumen medular del donante permite la sustitución completa y sostenida del sistema linfhematopoyético del receptor, incluidos eritrocitos, granulocitos, linfocitos B y T, y plaquetas, al igual que células que constituyen la población fija de macrófagos como las células de Kupffer en el hígado, los macrófagos alveolares pulmonares, los osteoclastos, las células de Langerhans de la piel y las células de la microglia del cerebro. La capacidad de las células madre hematopoyéticas de alojarse en la médula ósea tras su inyección intravenosa obedece, al menos en parte, a la interacción entre el factor 1 derivado de células del estroma (SDF1, *stromal cell-derived factor 1*) producido por las células del estroma medulares, y el receptor para quimiocina  $\alpha$  CXCR4, que está en las células madre. La capacidad para alojarse en la médula también depende de la interacción de moléculas celulares específicas denominadas *selectinas*, que existen en las células endoteliales medulares, con sus ligandos exclusivos denominados *integrinas* ubicados en las células hematopoyéticas más primitivas. Las células madre hematopoyéticas del ser humano pueden sobrevivir a la congelación y descongelación con pocas alteraciones o ninguna, lo que hace posible extraer y almacenar parte de la médula ósea del propio paciente para utilizarla más adelante una vez que haya recibido un tratamiento mielotóxico a dosis elevadas.

### CATEGORÍAS DE TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS

El trasplante de células hematopoyéticas se puede describir según la relación que existe entre el paciente y el donante y también según el origen anatómico de las células madre. Aproximadamente en 1% de los casos los pacientes tienen un hermano gemelo idéntico que puede servir como donante. Gracias a los donantes singénicos, no existe riesgo de enfermedad del injerto contra hospedador (GVHD, *graft-versus-host disease*) (enfermedad por reacción inversa) y, a diferencia de las situaciones en las que se utiliza médula autóloga, no existe riesgo de que células madre aparezcan contaminadas con células tumorales.

El *alotrasplante* se realiza entre un donante y un receptor que no son idénticos desde el punto de vista inmunitario. Tras el alotrasplante, las células inmunitarias trasplantadas con el tejido medular o que se originan a partir del mismo pueden reaccionar frente a antígenos del pacien-

te, causando una GVHD. De manera alternativa, si el tratamiento inmunosupresor utilizado para tratar al paciente antes del trasplante no es el adecuado, las células inmunocompetentes del propio paciente pueden dar lugar al rechazo del injerto. Los riesgos de estas complicaciones dependen en gran parte del grado de identidad entre el donante y el receptor en relación con los antígenos codificados por los genes del complejo principal de histocompatibilidad.

Las moléculas del sistema de antígenos leucocíticos humanos (HLA, *human leukocyte antigen*) son las encargadas de unirse a las proteínas antigénicas y presentarlas a las células T. Los antígenos presentados por las moléculas HLA pueden tener una procedencia exógena (p. ej., durante las infecciones activas) o bien pueden ser proteínas endógenas producidas por la célula. Cuando el donante y el receptor son incompatibles respecto a las moléculas HLA, las células T de uno de ellos reaccionan intensamente con las moléculas HLA no compatibles, o "antígenos principales" del otro. Incluso en las situaciones en las que existe compatibilidad HLA, las células T del donante pueden reaccionar frente a los antígenos endógenos, o "antígenos menores", presentados por las moléculas HLA del receptor. Las reacciones frente a los antígenos menores suelen ser menos intensas. Los genes de mayor relevancia en el trasplante son los HLA-A, B, C y D; están muy relacionados entre sí; por tanto, se suelen heredar como haplotipos y los entrecruzamientos entre ellos son raros. Así, la probabilidad de que un hermano de un paciente manifieste la enfermedad es de 0.25, y la de que el paciente tenga un hermano idéntico según HLA es de  $1 - (0.75)^n$ , donde  $n$  representa el número de hermanos.

Con las técnicas actuales, tras el trasplante entre hermanos con HLA idéntico, el riesgo de rechazo es de 1 a 3%, y el riesgo de GVHD aguda, grave y posiblemente letal es de cerca de 15%. La frecuencia de rechazo del injerto y de GVHD aumentan en forma directamente proporcional al uso de donaciones de familiares no idénticos respecto a uno, dos o tres antígenos. Aunque la supervivencia tras el trasplante no idéntico para un antígeno no se modifica de manera sustancial, cuando el trasplante consta de un tejido en el que existe falta de identidad de dos o tres antígenos la supervivencia disminuye significativamente y estos trasplantes sólo se deben realizar en el contexto de estudios clínicos.

La constitución del *National Marrow Donor Program* ha permitido identificar donantes con HLA idénticos sin relación familiar con los receptores. Los genes que codifican los antígenos HLA son polimórficos y, por tanto, la probabilidad de que dos personas que no son familiares posean un HLA idéntico es muy reducida, menor de 1:10 000. Sin embargo, mediante la identificación y tipificación de más de siete millones de donantes voluntarios, en la actualidad es posible encontrar donantes con HLA idéntico aproximadamente para 50% de los pacientes en los que se realiza esta búsqueda. La búsqueda, la programación y el comienzo de un trasplante de un donante no emparentado suele completarse en tres a cuatro meses. Con las mejoras en la tipificación HLA y las medidas de atención de apoyo, la supervivencia después de trasplante de donante compatible no relacionado es la misma que la obtenida entre hermanos con HLA compatibles.

El *trasplante autólogo* (o autotrasplante) consiste en recoger y almacenar las propias células madre del paciente para reintroducirlas una vez que el propio paciente haya recibido tratamiento mielosupresor a dosis elevadas. A diferencia del alotrasplante, no existe riesgo de GVHD ni de rechazo del injerto. Tampoco se acompaña de un efecto de injerto contra tumor (GVT, *graft-versus-tumor*) y las células madre autólogas pueden contaminarse con células tumorales con posibilidad de recidiva del tumor. Se han desarrollado varias técnicas para eliminar las células tumorales de los productos autólogos. En algunas de ellas se usan anticuerpos dirigidos contra los antígenos del tumor más el complemento, anticuerpos unidos a toxinas o anticuerpos conjugados con partículas inmunomagnéticas. La incubación *in vitro* con algunos fármacos utilizados en la quimioterapia como 4-hidroperoxiciclofosfamida y el cultivo prolongado son técnicas que también han permitido reducir el número de células tumorales en los preparados de células madre. Otra técnica es la selección positiva de células madre mediante anticuerpos frente a CD34, con la aplicación posterior de procedimientos de adherencia en columna o técnicas de flujo para seleccionar las células madre normales, dejando aparte a las células tumorales. Todas estas técnicas permiten



reducir el número de células tumorales entre 1 000 y 10 000 veces, y son factibles desde el punto de vista clínico; pero, hasta el momento no se han realizado estudios clínicos aleatorizados en los que se haya demostrado que alguno de estos abordajes reduzca el índice de recidivas o prolongue la supervivencia sin enfermedad o la supervivencia global.

La médula ósea obtenida por aspiración de las caras posterior y anterior de las crestas ilíacas ha constituido tradicionalmente el origen de las células madre hematopoyéticas para el trasplante. De manera característica, para el alotrasplante se recogen entre  $1.5$  y  $5 \times 10^8$  células medulares nucleadas por kilogramo de peso corporal. En varios estudios se ha observado que la supervivencia aumenta cuando se trasplantan más células de la médula ósea tanto en trasplantes entre hermanos compatibles como entre personas sin relación familiar.

Las células madre hematopoyéticas circulan en la sangre periférica, pero en concentraciones muy bajas. Tras la administración de diversos factores de crecimiento hematopoyéticos, como factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) o factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) y también durante la fase de recuperación tras una quimioterapia intensiva, la concentración de células madre hematopoyéticas aumenta considerablemente en la sangre (se miden según el número de unidades formadoras de colonias o mediante la expresión del antígeno CD34). Este hecho permite recoger un número suficiente de células madre para el trasplante a partir de la sangre periférica. Habitualmente, los donantes se tratan durante cuatro o cinco días con un factor de crecimiento hematopoyético, tras lo cual se recogen las células madre en una o dos sesiones de aféresis de 4 h. En el contexto autólogo, el trasplante  $>2.5 \times 10^6$  células CD34/kg de peso, que es un número que se recoge fácilmente en la mayor parte de las circunstancias, da lugar a un injerto rápido y sostenido en la totalidad de los casos. En 10 a 20% de los pacientes en quienes no hay suficiente movilización de células CD34+ con un factor de crecimiento por sí solo, la adición de plerixafor, un antagonista de CXCR4 puede ser útil. Comparadas con la médula autóloga, las células madre de sangre periférica permiten una recuperación hematopoyética más rápida, de modo que los granulocitos alcanzan  $\sim 500/\mu\text{l}$  hacia el día 12 y las plaquetas llegan  $\sim 20\,000/\mu\text{l}$  hacia el día 14. Aunque esta recuperación acelerada reduce la morbilidad del trasplante, en ninguno de los estudios efectuados se ha demostrado una supervivencia más prolongada.

Las dudas que se plantearon sobre el uso de células madre de sangre periférica en el alotrasplante se debieron a que los productos de tales células en sangre periférica contienen un número de células T hasta diez veces mayor que el contenido en las recogidas medulares típicas; en modelos animales, la frecuencia de GVHD es directamente proporcional al número de células T trasplantadas. Sin embargo, en estudios clínicos se ha demostrado que la utilización de células madre de sangre periférica movilizadas mediante factor de crecimiento y procedentes de personas con HLA idénticos y con una relación familiar con el receptor permite un injerto más rápido sin un aumento de la incidencia de GVHD aguda. La GVHD crónica puede presentar una mayor incidencia cuando se utilizan células madre de sangre periférica, pero en los estudios clínicos hechos hasta el momento este efecto ha quedado más que contrarrestado por las reducciones de las tasas de recidiva y de la mortalidad independiente de la recidiva; además, al usar células madre de sangre periférica se ha obtenido una mayor supervivencia global. Ahora, los estudios aleatorizados evalúan el uso de sangre periférica frente a médula ósea para el trasplante con donante compatible no relacionado.

La sangre del cordón umbilical contiene una elevada concentración de células madre hematopoyéticas, lo que permite su uso como fuente de ellas para trasplante. El trasplante de sangre del cordón procedente de personas relacionadas familiarmente con el donante se ha estudiado en situaciones en las que la inmediata necesidad del trasplante impide la espera de aproximadamente nueve meses que suele ser necesaria para que el recién nacido tenga una maduración suficiente que le permita donar tejido medular. En estos contextos, el uso de sangre del cordón umbilical da lugar a un injerto más lento del que se consigue con la médula, pero con una incidencia baja de GVHD, lo que quizá refleja el escaso número de células T en la sangre del cordón umbilical. Más recientemente se han organizado bancos para recoger y almacenar sangre del cordón para su posible trasplante a personas sin relación familiar con el donante, a partir de un material que de otra manera hubiera sido

dechado. En un análisis de los 562 primeros trasplantes efectuados con células madre de sangre de cordón umbilical a personas sin relación familiar con los donantes, realizado en el *New York Blood Center*, se observó supervivencia del injerto en aproximadamente 85% de los pacientes, aunque con una velocidad menor que la observada con la médula. Cerca de 23% de los pacientes presentó GVHD grave. El riesgo de fracaso del injerto estuvo en relación con la cantidad de células transfundidas por kilogramo de peso corporal, lo que limita la aplicación de un trasplante único de sangre del cordón para el tratamiento de adolescentes mayores y pacientes adultos. Los estudios subsiguientes sugieren que el uso de trasplantes dobles de sangre del cordón disminuye el riesgo de fracaso del injerto y la mortalidad temprana, aunque al final sólo se acepta uno de los trasplantes.

## TRATAMIENTO DE PREPARACIÓN PARA EL TRASPLANTE

El tratamiento que se administra a los pacientes inmediatamente antes del trasplante persigue el objetivo de erradicar la enfermedad de fondo del paciente y, en el contexto del alotrasplante, conseguir una inmunosupresión suficiente del paciente para impedir el rechazo de la médula trasplantada. Por tanto, el tratamiento adecuado depende de la enfermedad de fondo y del origen del tejido medular. Por ejemplo, cuando el trasplante se realiza como tratamiento de la inmunodeficiencia combinada grave y el donante es un hermano histocompatible, no es necesario ningún tratamiento debido a que no hace falta erradicar células del hospedador y a que el paciente ya es suficientemente inmunocompetente como para rechazar el tejido medular trasplantado. En lo que se refiere a la médula aplásica, no es necesario eliminar una gran población celular, por lo que la dosis elevada de ciclofosfamida más globulina antitumoral constituye un tratamiento suficiente para inmunosuprimir adecuadamente al paciente que va a recibir el injerto de tejido medular. En el contexto de la talasemia y la anemia drepanocítica, a menudo se añaden dosis elevadas de busulfán a la ciclofosfamida para erradicar la hematopoyesis hiperplásica del hospedador. Para el tratamiento de los cánceres se han diseñado diferentes esquemas terapéuticos. La mayor parte incluyen fármacos activos frente al tumor en cuestión a dosis convencionales, y su principal efecto tóxico que limita la dosis es la mielosupresión. Por tanto, en estos esquemas se usan habitualmente busulfán, ciclofosfamida, melfalán, tiotepa, carmustina, etopósido e irradiación corporal total, en diversas combinaciones.

Típicamente se han usado esquemas a base de altas dosis de fármacos en los procedimientos de trasplante, pero dado que gran parte del efecto antineoplásico de esta técnica proviene de una respuesta GVT mediada por mecanismos inmunológicos, los investigadores se han preguntado si esquemas menos intensivos no mieloablativos serían eficaces y más tolerables. Los datos del efecto de GVT provienen de estudios que demostraron que las tasas de recidiva postrasplante son menores en los sujetos que presentaron GVHD aguda y crónica, mayores que los observados sin que apareciera GVHD y aún mayores en quienes recibieron médula alogénica o singénica de la que se habían eliminado los linfocitos T. La demostración de que es posible lograr remisiones completas en muchos enfermos que recaen después del trasplante con la simple administración de linfocitos viables obtenidos del donante original, fue un punto que reforzó el argumento de un potente efecto GVT. Sobre esta base se han estudiado diversos esquemas no mieloablativos menos intensivos, cuya intensidad varió desde el mínimo necesario para lograr la aceptación del injerto (como fludarabina y 200 cGy de radiación de todo el cuerpo) hasta esquemas de mayor intensidad inmediata (como fludarabina y melfalán). Los estudios corroboraron que es fácil lograr la aceptación del injerto, con reacciones tóxicas menores que las observadas con el trasplante convencional. Además, al parecer disminuyó la intensidad de la GVHD puesto que las dosis menores de fármacos en el tratamiento preparatorio originaron menor daño histico. En muchos enfermos se han corroborado respuestas completas y sostenidas, particularmente en aquéllos con los cánceres de crecimiento más lento de la sangre. Sin embargo, no se ha definido con certeza la utilidad exacta de los trasplantes no mieloablativos en todas las enfermedades.

## TÉCNICA DEL TRASPLANTE

Habitualmente la médula se obtiene de la cresta iliaca posterior y en ocasiones de la cara anterior, bajo anestesia general o epidural. Se aspi-

ran entre 10 y 15 ml/kg de médula que se colocan en un medio con heparina y se pasan a través de filtros de 0.3 o 0.2 mm para eliminar el tejido adiposo y las partículas óseas.

Más tarde, la médula obtenida se manipula según la situación clínica, eliminando los eritrocitos para evitar la hemólisis en los trasplantes con incompatibilidad ABO, eliminación de las células T del donante para evitar la GVHD, e intento de eliminar las posibles células tumorales contaminantes en los trasplantes autólogos. La donación de médula es un procedimiento seguro en el que rara vez se observan complicaciones.

Las células madre de sangre periférica se obtienen por medio de leucoféresis después de administrar al donante factores de crecimiento hematopoyético o bien, en el contexto del trasplante autólogo, tras el tratamiento con una combinación de quimioterapia y factores de crecimiento. Generalmente, las células madre destinadas al trasplante se introducen a través de un catéter venoso central de gran calibre. Estas soluciones suelen tolerarse bien, aunque algunos pacientes presentan fiebre, tos o disnea. Lo habitual es que estos síntomas desaparezcan al disminuir la velocidad de la administración. Cuando el preparado de células madre se ha crioconservado con dimetilsulfóxido, los pacientes presentan más a menudo náuseas o vómitos de corta duración a causa del olor y sabor del crioprotector.

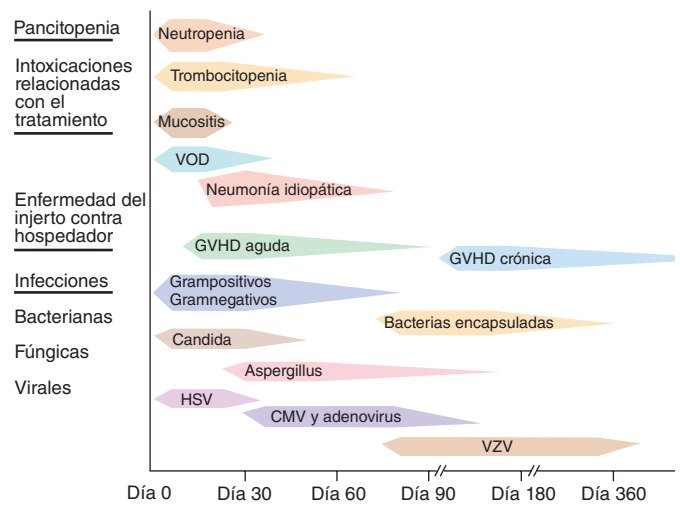
## ■ INJERTO

Por lo general los recuentos de sangre periférica alcanzan su nivel más bajo al cabo de varios días o una semana después del trasplante, como consecuencia del tratamiento de preparación; más tarde, empiezan a aparecer en sangre periférica las células producidas por las células madre trasplantadas. La velocidad de recuperación depende del origen de las células madre, del uso de factores de crecimiento después del trasplante y del tipo de profilaxis utilizada frente a la GVHD. Cuando el origen de las células madre es la médula se recuperan hasta 100 granulocitos/ $\mu$ l hacia el día 16 y hasta 500/ $\mu$ l hacia el día 22. El uso de las células madre de la sangre periférica movilizadas por medio de G-CSF acelera la recuperación alrededor de una semana, contra el trasplante de médula, mientras que el injerto después del trasplante de sangre del cordón casi siempre se retrasa cerca de una semana en comparación con el de la médula. El uso de factores de crecimiento mieloides (G-CSF o GM-CSF) después del trasplante acelera la recuperación entre tres y cinco días más, mientras que la administración de metotrexato para prevenir la GVHD retrasa el injerto un periodo similar. Cuando se realiza un alotrasplante, el injerto se puede documentar mediante hibridación fluorescente *in situ* de los cromosomas sexuales si el donante y el receptor son de sexo diferente, mediante tipificación de HLA si no son HLA idénticos, o mediante análisis de polimorfismos de longitud de los fragmentos de restricción cuando son del mismo sexo y antígeno leucocítico humano.

## ■ COMPLICACIONES TRAS EL TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

### Quimiorradiotoxicidad directa precoz

Los esquemas de preparación para el trasplante que se utilizan con mayor frecuencia dan lugar a un espectro de efectos secundarios agudos que son resultado del tratamiento específico utilizado y que a menudo incluye náuseas, vómitos y eritema cutáneo leve (fig. 114-1). Los esquemas que contienen dosis elevadas de ciclofosfamida originan una cistitis hemorrágica, que se puede evitar irrigando la vejiga o administrando el compuesto sulfhidrido mercaptoetanosulfonato (MESNA); en raras ocasiones se observa una carditis hemorrágica aguda. La mayor parte de los tratamientos de preparación origina una mucositis bucal que aparece característicamente entre cinco y siete días después del trasplante y que a menudo requiere de analgesia con opiáceos. La bomba analgésica controlada por el propio paciente es bastante satisfactoria para el mismo y permite reducir la dosis acumulada de estos fármacos. El factor de crecimiento de queratinocitos (palifermina) puede acortar varios días la duración de la mucositis después de un trasplante autólogo. Los pacientes comienzan a perder el pelo entre cinco y seis días después del trasplante, y al cabo de una semana suelen presentar una pancitopenia intensa.



**Figura 114-1** Principales síndromes que aparecen como complicación del trasplante de médula ósea. VOD, enfermedad venooclusiva (*venoocclusive disease*); GVHD, enfermedad del injerto contra hospedador; HSV, virus de herpes simple (*herpes simplex virus*); CMV, citomegalovirus; VZV, virus de varicela zoster (*varicella-zoster virus*). El tamaño del área sombreada refleja el riesgo de la complicación en líneas generales.

Según la intensidad del régimen de acondicionamiento, 3 a 10% de los pacientes desarrolla síndrome de obstrucción sinusoidal hepática, un síndrome causado por la lesión citotóxica directa del endotelio de las vénulas y sinusoides hepáticos, con depósito subsiguiente de fibrina y desarrollo de un estado de hipercoagulabilidad local. Esta cadena de acontecimientos acaba produciendo hepatomegalia dolorosa, ascitis, ictericia y retención de líquidos. Estos síntomas aparecen en cualquier momento durante el primer mes tras el trasplante, aunque alcanzan su frecuencia máxima alrededor del día 16. Algunos factores predisponentes son la exposición previa a quimioterapia intensiva, la hepatitis previa al trasplante (de cualquier causa) y el uso de esquemas de preparación más intensos. La mortalidad por obstrucción venosa hepática es de aproximadamente 30%, y en estos casos la insuficiencia hepática progresiva finaliza en un cuadro hepatorenal terminal. Para su tratamiento se han valorado los fármacos trombolíticos y los antitrombóticos, como el activador hístico del plasminógeno, la heparina y la prostaglandina E, pero ninguno de ellos ha dado lugar a resultados uniformes en estudios clínicos comparativos y todos ellos se acompañan de efectos secundarios importantes. Los primeros resultados obtenidos con defibrótido, un polidesoxirribonucleótido, parecen alentadores.

Aunque la mayor parte de los cuadros de neumonía que se observan después del trasplante se deben a microorganismos infecciosos, aproximadamente en 5% de los pacientes aparece una neumonía intersticial difusa al parecer causada por los efectos tóxicos directos del tratamiento de preparación. En el lavado broncoalveolar se observa hemorragia alveolar y las biopsias se caracterizan por una lesión alveolar difusa, aunque en algunos casos la pauta intersticial es más clara. A menudo se utilizan como tratamiento dosis elevadas de glucocorticoides, aunque no se han realizado estudios clínicos aleatorizados para comprobar su utilidad.

### Quimiorradiotoxicidad directa tardía

Las complicaciones tardías del tratamiento de preparación son la disminución de la velocidad de crecimiento en los niños y el retraso del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. Estas complicaciones se alivian parcialmente con el tratamiento sustitutivo adecuado a base de hormona de crecimiento y hormonas sexuales. La mayoría de los varones presenta azoospermia y en la mayoría de las mujeres en edad fértil aparece insuficiencia ovárica, que debe tratarse. En ocasiones se observa disfunción tiroidea, habitualmente bien compensada. Entre 10 y 20% de los pacientes manifiesta cataratas, que son más frecuentes en los pacientes que reciben radioterapia de todo el cuerpo y en aquellos que reciben glucocorticoides después del trasplante como tratamiento de la GVHD.

Se observa necrosis aséptica de la cabeza femoral en 10% de los pacientes y esta complicación es especialmente frecuente en los que reciben tratamiento crónico con glucocorticoides. La toxicidad aguda y tardía por quimiorradiación (excepto la causada por glucocorticoides) es mucho menos frecuente entre los receptores de regímenes preparatorios con dosis reducidas que con dosis altas.

### Enfermedad del injerto contra hospedador

La GVHD es el resultado de la acción de las células T alogénicas que se transfirieron con el inóculo de células madre del donante o que se desarrollaron a partir del mismo, y que reaccionan con antígenos de las células hospedador. La GVHD que aparece durante los tres primeros meses después del trasplante se denomina *GVHD aguda*, mientras que la que aparece luego de este periodo o persiste más allá de los tres meses posteriores al trasplante se denomina *GVHD crónica*. La GVHD aguda suele iniciarse entre dos y cuatro semanas después del trasplante y se caracteriza por una erupción cutánea maculopapular eritematosa; anorexia o diarrea persistentes, y hepatopatía con aumento de las concentraciones séricas de bilirrubina, alanina, aspartato aminotransferasa y fosfatasa alcalina. Puesto que existen múltiples enfermedades que pueden simular una GVHD aguda, el diagnóstico requiere de una biopsia cutánea, hepática o endoscópica para su confirmación. En todos estos órganos se observa una lesión endotelial e infiltrados linfocíticos. En la piel aparece una lesión de la epidermis y los folículos pilosos; en el hígado, los conductillos biliares muestran alteraciones de carácter segmentario y en el intestino se puede observar destrucción de las criptas y úlceras de la mucosa. En el [cuadro 114-1](#) aparece un sistema de valoración de la GVHD aguda que se usa con frecuencia. La GVHD de grado I suele tener poca importancia clínica, no influye en la supervivencia y no requiere de tratamiento. Por el contrario, los cuadros de GVHD de grados II a IV se acompañan de síntomas pronunciados, acortamiento de la supervivencia, y requieren un tratamiento activo. La frecuencia de GVHD aguda es mayor en los receptores de células madre procedentes de donantes no idénticos o sin lazos familiares, y también en los pacientes de edad avanzada y en aquellos en los que no es posible administrar las dosis necesarias de los fármacos utilizados para evitar la enfermedad.

Un método general para prevenir la GVHD es administrar fármacos inmunosupresores inmediatamente tras el trasplante. Los esquemas más eficaces y más utilizados son diversas combinaciones de metotrexato y ciclosporina o tacrolímus. También se han utilizado o están en fase de estudio diversas combinaciones de prednisona, anticuerpos contra las células T, mofetilo de micofenolato y otros inmunosupresores. Otro

método para prevenir la GVHD es eliminar las células T en el inóculo de las células madre. Aunque esta medida es eficaz en la prevención de la GVHD, la eliminación de las células T se acompaña de una mayor frecuencia de fracaso del injerto y de recidiva tumoral tras el trasplante; hasta el momento, existen pocos datos indicando que este método mejore las tasas de curación en cualquier contexto específico.

A pesar de la profilaxis, la GVHD aguda aparece aproximadamente en 30% de los receptores de células madre procedentes de hermanos idénticos, y hasta en 60% de los pacientes que reciben células madre de donantes sin lazos familiares. Generalmente la enfermedad se trata con glucocorticoides, globulina antitimocito o anticuerpos monoclonales dirigidos contra las células T o diversos subgrupos de las mismas.

Entre 20 y 50% de los pacientes con una supervivencia mayor de seis meses tras el alotrasplante manifiesta GVHD. La enfermedad es más frecuente en los pacientes de edad avanzada, en los receptores de células madre procedentes de donantes no idénticos o que no tienen relación familiar y en aquellos pacientes que han presentado un episodio anterior de GVHD aguda. El cuadro es similar al de un trastorno autoinmunitario con eritema facial, síndrome seco, artritis, bronquiolitis obliterante y degeneración de los conductillos biliares con colestasis. En el momento actual el tratamiento habitual es la administración de prednisona o ciclosporina como fármaco único, aunque se están realizando estudios clínicos con otros fármacos. En la mayoría de los pacientes, la GVHD crónica llega a desaparecer, pero en ocasiones requiere de un tratamiento inmunosupresor durante uno a tres años antes de que sea posible interrumpir estos fármacos sin que reaparezca la enfermedad. Puesto que los pacientes con GVHD crónica son susceptibles a las infecciones graves, deben recibir trimetoprim-sulfametoxazol de manera profiláctica, y siempre que se sospeche de una infección se debe estudiar y tratar de manera activa.

### Fracaso del injerto

Después del trasplante por lo general el injerto es completo y sostenido, pero a veces la función de la médula no se recupera o bien, tras un breve periodo, se pierde el injerto. El fracaso del injerto tras el trasplante autólogo puede deberse al número insuficiente de células madre trasplantadas, a la lesión de las mismas durante el tratamiento *ex vivo* o durante su almacenamiento, o bien a la exposición del paciente a fármacos mielotóxicos después del trasplante. La pérdida de la función medular también se ha asociado a infecciones por citomegalovirus o virus de herpes humano tipo 6. El fracaso del injerto tras un alotrasplante también puede deberse al rechazo inmunológico del injerto por células inmuno-

competentes del hospedador. El rechazo del injerto por causa inmunológica es más común cuando se usan esquemas de preparación de carácter menos inmunosupresor, en los receptores de preparados de células madre en quienes se han eliminado las células T, y en pacientes que reciben un injerto procedente de donantes HLA no idénticos.

El tratamiento del fracaso del injerto supone por lo general la eliminación de todos los fármacos potencialmente mielotóxicos del tratamiento del paciente y la administración de un ciclo corto de factor de crecimiento mielóide. La persistencia de linfocitos del hospedador en los receptores de alotrasplante con fracaso del injerto indica un rechazo inmunológico. En estos pacientes, la nueva administración de células madre del donante no suele tener éxito a menos que vaya precedida de un segundo tratamiento inmunosupresor de preparación. Por lo general los esquemas de preparación convencionales se toleran mal cuando se administran durante los 100 primeros días tras el primer trasplante a causa de los efectos tóxicos acumulados. Sin embargo, en algunos casos han sido eficaces esquemas combinados como anticuerpos contra CD3 con glucocorticoides en dosis altas; fludarabina y radioterapia corporal total en dosis bajas o ciclofosfamida y globulina antitimocítica.

**CUADRO 114-1** Estadio y grado clínicos de la enfermedad aguda del injerto contra hospedador

Estadio clínico	Piel	Hígado-bilirrubina, $\mu\text{mol/L}$ (mg/100 ml)	Intestino
1	Eritema <25% superficie corporal	34–51 (2–3)	Diarrea, 500–1 000 ml/día
2	Eritema 25-50% superficie corporal	51–103 (3–6)	Diarrea, 1 000–1 500 ml/día
3	Eritrodermia generalizada	103–257 (6–15)	Diarrea, >1 500 ml/día
4	Descamación y ampollas	>257 (>15)	Íleo
Grado clínico global	Estadio cutáneo	Estadio hepático	Estadio intestinal
I	1–2	0	0
II	1–3	1	1
III	1–3	2–3	2–3
IV	2–4	2–4	2–4



## Infección

Los pacientes que han recibido un trasplante, especialmente en lo que se refiere al alotrasplante, requieren de un enfoque terapéutico individualizado para el problema de la infección. Al poco tiempo del trasplante, estos pacientes manifiestan una neutropenia pronunciada y, en vista de que el riesgo de infección bacteriana es tan elevado, en la mayor parte de los centros se inicia el tratamiento antibiótico cuando el recuento de granulocitos disminuye por debajo de 500/ $\mu$ l. La profilaxis con fluconazol en dosis de 200 a 400 mg/kg/día reduce el riesgo de infecciones candidósicas. Los pacientes seropositivos para herpes simple deben recibir profilaxis con aciclovir. En el **cuadro 114-2** se recoge una de las posibilidades de profilaxis frente a los distintos tipos de infección. A pesar de estas medidas profilácticas, la mayoría de los pacientes presenta fiebre y signos de infección después del trasplante. El tratamiento de los pacientes febriles a pesar de la profilaxis antibacteriana y antimicótica constituye un problema difícil y está guiado por los aspectos individuales del paciente y por la experiencia que exista en la institución.

El problema general de la infección en el paciente inmunodeficiente se trata en el capítulo 132.

Una vez que ha prendido el injerto, la incidencia de infección bacteriana disminuye; no obstante, los pacientes siguen presentando un riesgo importante de infección, especialmente los receptores de un alotrasplante. Durante el periodo que va desde el prendimiento hasta aproximadamente tres meses después del trasplante, las causas más frecuentes de infección son las bacterias grampositivas, los hongos (particularmente, *Aspergillus*) y los virus como el citomegalovirus (CMV). La infección por CMV, que en épocas anteriores era frecuente y a menudo letal, se puede evitar en los pacientes seronegativos mediante el uso de hemoderivados seronegativos o productos en los que se eliminaron los leucocitos. En pacientes seropositivos o en los receptores de trasplantes de donantes seropositivos, el uso de ganciclovir puede reducir mucho el riesgo de enfermedad por CMV, ya sea como profiláctico desde el momento del injerto o si se inicia por reactivación de CMV demostrada por el desarrollo de antigenemia o viremia. El foscarnet es eficaz en algunos enfermos que terminan por mostrar antigenemia de CMV o infección, a pesar del empleo de ganciclovir o que no toleran el fármaco.

La neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, que antiguamente se observaba en 5 a 10% de los pacientes, se evita administrando trimetoprim-sulfametoxazol por vía oral durante una semana antes del trasplante, retomando este tratamiento una vez que ha prendido el injerto.

**CUADRO 114-2** Estrategia terapéutica profiláctica de la infección en los receptores de un alotrasplante

Microorganismo	Fármaco	Enfoque terapéutico
Bacterias	Levofloxacina	750 mg VO o IV al día
Hongos	Fluconazol	400 mg PO al día hasta el día 75 postrasplante
<i>Pneumocystis carinii</i>	Trimetoprim-sulfametoxazol	Un comprimido reforzado dos veces al día PO dos días a la semana hasta el día 180 o hasta que se suspenda la inmunosupresión
Virus		
Herpes simple	Aciclovir	800 mg PO dos veces al día hasta el día 30
Varicela zoster	Aciclovir	800 mg PO dos veces al día hasta el día 365
Citomegalovirus	Ganciclovir	5 mg/kg IV dos veces al día durante siete días, después 5 mg/kg/día, cinco días/semana hasta el día 100

El riesgo de infección disminuye considerablemente después de transcurridos tres meses del trasplante, a menos que aparezca una GVHD crónica que requiera de inmunosupresión continua. En la mayor parte de los centros en los que se realizan trasplantes se recomienda prolongar la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol mientras los pacientes reciben cualquier fármaco inmunosupresor, y también se recomienda el seguimiento cuidadoso por la posible reactivación tardía del CMV. Además, en la mayor parte de estos centros también se recomienda la profilaxis frente a la varicela zoster mediante aciclovir hasta transcurrido un año del trasplante. Los pacientes deben vacunarse de nuevo contra tétanos, difteria, *Haemophilus influenzae*, polio y neumonía neumocócica desde los 12 meses después del trasplante, y contra sarampión, parotiditis y rubéola a los 24 meses.

## TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES ESPECÍFICAS EN LAS QUE SE UTILIZA EL TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS

### TRATAMIENTO Enfermedades no malignas

**INMUNODEFICIENCIAS** Al sustituir las células madre patológicas por células procedentes de un donante sano, el trasplante medular logra la curación de los pacientes con diversos cuadros de inmunodeficiencia, como inmunodeficiencia combinada intensa, síndrome de Wiskott-Aldrich y síndrome de Chédiak-Higashi. La inmunodeficiencia combinada grave es la enfermedad en la que existe mayor experiencia y se obtienen tasas de curación de 90% cuando el donante es HLA idéntico, así como buenos resultados en 50 a 70% si el donante es uno de los progenitores con haplotipo no idéntico (**cuadro 114-3**).

**ANEMIA APLÁSICA** El trasplante procedente de un hermano idéntico tras la administración de un tratamiento de preparación con ciclofosfamida en dosis altas y globulina antitímocito permite la curación de hasta 90% de los pacientes menores de 40 años de edad con anemia aplásica grave. Los resultados obtenidos en los pacientes de mayor edad y en los receptores de tejido medular procedente de un familiar no idéntico o de una persona sin relación familiar son menos favorables; por ello, generalmente se recomienda un ciclo de tratamiento inmunosupresor en estos pacientes, antes de considerar el trasplante. El trasplante es eficaz en todas las formas de anemia aplásica incluyendo, por ejemplo, los síndromes asociados a la hemoglobinuria paroxística nocturna y a la anemia de Fanconi. Los pacientes con anemia de Fanconi presentan sensibilidad anómala frente a los efectos tóxicos de los alquilantes, por lo que en su tratamiento se deben utilizar esquemas de preparación menos intensivos (**cap. 107**).

**HEMOGLOBINOPATÍAS** El trasplante medular cuando el donante es un hermano HLA idéntico y tras un tratamiento de preparación con busulfán y ciclofosfamida, permite la curación en 70 a 90% de los pacientes con talasemia mayor. Los mejores resultados se obtienen cuando los pacientes reciben el trasplante antes de que se produzca hepatomegalia o fibrosis portal, y cuando han recibido un tratamiento adecuado de quelación del hierro. En estos pacientes, las probabilidades de supervivencia a cinco años y de supervivencia sin la enfermedad también a cinco años son de 95 y 90%, respectivamente. Si bien la quelación activa permite una supervivencia prolongada, el único tratamiento curativo de la talasemia es el trasplante. El trasplante también se está estudiando para curar a los pacientes con anemia drepanocítica. Se han observado tasas de supervivencia y de supervivencia sin enfermedad a los dos años de 90 y 80%, respectivamente, en el trasplante procedente de hermano con HLA idéntico. Las decisiones relativas a la selección de los pacientes y al momento más adecuado para efectuar el trasplante son difíciles, pero el trasplante parece constituir una opción razonable en los pacientes más jóvenes que sufren crisis repetidas u otras complicaciones importantes y que no han respondido a otras acciones (**cap. 104**).

**CUADRO 114-3** Tasas de supervivencia estimadas a los cinco años tras el trasplante<sup>a</sup>

Enfermedad	Alogénico %	Autólogo %
Inmunodeficiencia combinada grave	90	N/A
Anemia aplásica	90	N/A
Talasemias	90	N/A
Leucemia mieloide aguda		
Primera remisión	55–60	50
Segunda remisión	40	30
Leucemia linfoblástica aguda		
Primera remisión	50	40
Segunda remisión	40	30
Leucemia mieloide crónica		
Fase crónica	70	ID
Fase acelerada	40	ID
Crisis blástica	15	ID
Leucemia linfocítica crónica	50	ID
Mielodisplasia	45	ID
Mieloma múltiple	30	35
Linfoma no Hodgkin		
Primera recidiva/segunda remisión	40	40
Enfermedad de Hodgkin		
Primera recidiva/segunda remisión	40	50
Cáncer de mama		
Estadio II de alto riesgo	N/A	70
Estadio IV	N/A	15

<sup>a</sup> Estos cálculos se basan en los datos publicados por el *International Bone Marrow Transplant Registry*. El análisis no ha sido revisado por el *Advisory Committee*.

**Abreviaturas:** NA, no aplicable; ID, datos insuficientes (*insufficient data*).

**OTRAS ENFERMEDADES NO MALIGNAS** Teóricamente, el trasplante de células hematopoyéticas podría facilitar la curación de cualquier enfermedad debida a un error innato del sistema linfohematopoyético. El trasplante se ha utilizado con buenos resultados en el tratamiento de trastornos congénitos de los leucocitos como síndrome de Kostmann, enfermedad granulomatosa crónica y adherencia leucocítica deficiente. Las anemias congénitas como la de Blackfan-Diamond también se pueden curar con el trasplante. La osteopetrosis infantil maligna se debe a la incapacidad del osteoclasto para resorber el hueso y, puesto que los osteoclastos proceden de la médula, el trasplante puede curar esta enfermedad hereditaria poco frecuente.

El trasplante medular se ha utilizado en el tratamiento de diversas enfermedades por almacenamiento secundarias a deficiencia enzimática como enfermedad de Gaucher, síndrome de Hurler, síndrome de Hunter y leucodistrofia metacromática infantil. En estas enfermedades, el trasplante no ha obtenido buenos resultados en todos los casos, pero cuando se realiza en las fases iniciales, antes de

que aparezcan lesiones irreversibles en órganos extramedulares, las posibilidades de éxito aumentan.

Se está estudiando el trasplante como posibilidad terapéutica en trastornos autoinmunitarios adquiridos graves. Los estudios clínicos están fundamentados en los estudios en los que se demuestra que el trasplante puede revertir los trastornos autoinmunitarios en modelos animales, y también en la observación de que algunos pacientes con trastornos autoinmunitarios y neoplasias hematológicas se han curado de ambas enfermedades con el trasplante.

## TRATAMIENTO Neoplasias malignas

**LEUCEMIA AGUDA** El alotrasplante de médula permite la curación en 15 a 20% de los pacientes que no obtienen una respuesta completa con la quimioterapia de inducción en la leucemia mieloide aguda (AML, *acute myeloid leukemia*) y constituye la única opción terapéutica curativa en estos pacientes. Si los pacientes son trasplantados en la segunda remisión o en la primera recidiva, las tasas de curación son de 30 a 35%. Los mejores resultados con el alotrasplante se alcanzan cuando se realiza durante la primera remisión, con tasas de supervivencia sin enfermedad de 55 a 60%. Los metaanálisis de estudios que comparan el trasplante de donante compatible con la quimioterapia en pacientes adultos con AML <60 años, muestran una ventaja en la supervivencia con el trasplante. Esta ventaja es mayor para aquéllos con AML con perfil de riesgo desfavorable y se pierde entre los que tienen enfermedad con riesgo favorable. La participación del trasplante autólogo en el tratamiento de la AML no está bien definido.

Las tasas de recidiva de la enfermedad con el trasplante autólogo son mayores que las que se observan con el alotrasplante, y las tasas de curación son generalmente un poco menores.

De la misma forma que en los pacientes con AML, entre 15 y 20% de los adultos con leucemia linfoblástica aguda que no alcanzan una respuesta completa con la quimioterapia de inducción pueden curarse cuando se realiza un trasplante medular inmediato. Las tasas de curación mejoran hasta 30 a 50% durante la segunda remisión y, por tanto, el trasplante se recomienda en los adultos con leucemia persistente tras la quimioterapia de inducción y también en quienes se presenta recidiva subsiguiente. El trasplante durante la primera remisión tiene una tasa de curación aproximada de 55%. El trasplante parece ser una mejor opción que la quimioterapia en los pacientes con una leucemia de riesgo elevado, como los que presentan cromosoma Filadelfia positivo. Todavía se debate si los adultos con enfermedad de riesgo convencional deben trasplantarse durante la primera remisión o si el trasplante se debe reservar hasta la recidiva. El trasplante autólogo tiene un mayor índice de recidivas, pero su riesgo de mortalidad independiente de la recidiva es ligeramente menor que en el alotrasplante. El trasplante autólogo no tiene una participación evidente en la ALL durante la primera remisión y en pacientes en segunda remisión la mayoría de los expertos recomienda el uso de células madre alogénicas si existe un donante apropiado.

**LEUCEMIA CRÓNICA** El alotrasplante de células hematopoyéticas es el único tratamiento que cura a una proporción importante de enfermos de leucemia mieloide crónica (CML, *chronic myeloid leukemia*). Los índices quinquenales de supervivencia sin enfermedad son de 15 a 20% en sujetos que han recibido trasplantes contra una crisis blástica; de 25 a 50% para quienes están en la fase acelerada y de 60 a 70% para personas en fase crónica, y en algunos centros en particular los índices de curación han llegado a 80%. Sin embargo, con la disponibilidad del mesilato de imatinib, fármaco relativamente tóxico muy eficaz, que se administra por vía oral, muchos médicos se inclinan por reservar el trasplante para los sujetos que no obtienen una respuesta citogenética completa, cuando hay recidiva después de usar una dosis inicial o cuando el individuo no tolera el producto (cap. 109).

El alotrasplante se ha realizado de manera limitada en los casos de leucemia linfocítica crónica, debido en gran parte a la naturaleza crónica de esta enfermedad y también por la edad de los pacientes. En los casos en los que se estudió, se logró la remisión completa en la mayoría de los pacientes, con tasas de supervivencia sin enfermedad ~50% a tres años, a pesar del avanzado estadio de la neoplasia en el momento del trasplante. Los efectos antitumorales intensos dieron lugar a un mayor uso y estudio del alotrasplante con acondicionamiento de baja intensidad para el tratamiento de la CLL.

**MIELODISPLASIA** Entre 40 y 50% de los pacientes con mielodisplasia logran la curación con el alotrasplante de médula ósea. Los resultados son mejores en los pacientes jóvenes y en aquellos que presentan un estadio menos avanzado de la enfermedad. No obstante, algunos pacientes con mielodisplasia tienen una supervivencia prolongada sin intervención terapéutica, de manera que el trasplante sólo se recomienda en aquellos casos de riesgo intermedio I o mayor según el *International Prognostic Scoring System* (cap. 107).

**LINFOMA** Los pacientes con linfoma no Hodgkin diseminado de grado intermedio o alto que no han alcanzado la remisión con quimioterapia de primera línea y a los que se trasplanta en su primera recidiva o en la segunda remisión, alcanzan una tasa de curación de 40 a 50%. Este resultado es claramente mejor que el obtenido con la quimioterapia de rescate. No se ha establecido si los pacientes con enfermedad de alto riesgo deben recibir el trasplante durante la primera remisión. La mayoría de los expertos prefieren el trasplante autólogo más que el alogénico en los pacientes con linfoma no Hodgkin puesto que tiene menos complicaciones y la supervivencia es similar. En el caso de personas con linfoma no Hodgkin insidioso, diseminado y recurrente, el autotrasplante origina índices más elevados de respuesta y una mayor supervivencia sin progresión que la quimioterapia de rescate. Sin embargo, después del trasplante aparecen algunas recidivas tardías. Actualmente se está estudiando la utilidad del trasplante de tejido autólogo en el tratamiento inicial de los pacientes. Los regímenes de acondicionamiento de baja intensidad seguidos por alotrasplante obtienen tasas elevadas de respuesta en personas con linfomas de crecimiento lento, pero aún está por definirse el papel exacto de esta estrategia.

El cometido que desempeña el trasplante en la enfermedad de Hodgkin es similar al que representa en los linfomas no Hodgkin de grado intermedio y alto. Con el trasplante, la supervivencia sin enfermedad a los cinco años oscila entre 20 y 30% en los pacientes que no alcanzan una primera remisión con la quimioterapia estándar, y llega hasta 70% en los pacientes que reciben el trasplante durante la segunda remisión. El trasplante no tiene ningún cometido definido en la primera remisión de los pacientes con enfermedad de Hodgkin.

**MIELOMA** Los pacientes con mieloma que han recibido tratamiento de primera línea pueden conseguir buenos resultados con el alotrasplante o trasplante autólogo. El trasplante autólogo se ha estudiado como parte del tratamiento inicial de estos pacientes, y en estudios clínicos aleatorizados se ha observado un aumento de la supervivencia sin enfermedad y de la supervivencia global mediante este enfoque terapéutico. Se han obtenido resultados alentadores con el trasplante autólogo, seguido del trasplante alógeno no mieloablato.

**TUMORES SÓLIDOS** En las mujeres con cáncer de mama metastásico se han obtenido tasas de supervivencia sin enfermedad a los tres años de 15 a 20%, y los mejores resultados se observan en pacientes

más jóvenes que han presentado respuesta completa frente al tratamiento con dosis convencionales antes del trasplante. En estudios clínicos aleatorizados no se ha demostrado una mayor supervivencia en las pacientes con enfermedad metastásica tratadas mediante quimioterapia en dosis altas y trasplante de células madre. Los estudios aleatorizados en los que se evaluó el trasplante como tratamiento del cáncer mamario primario han originado resultados ambiguos. Para tratar el cáncer de mama no se ha definido la utilidad del trasplante autólogo.

Se ha tratado con trasplante autólogo a pacientes con cáncer testicular en los que ha fracasado la quimioterapia de primera línea. Diez a 20% de estos pacientes cura con este método terapéutico.

La administración de quimioterapia en dosis altas junto con la realización de autotrasplante autólogo de células madre está siendo estudiada en otros tumores sólidos como el cáncer ovárico, el carcinoma pulmonar microcítico, el neuroblastoma y los sarcomas pediátricos. Como ocurre en casi todos los demás casos, los mejores resultados se han obtenido en los pacientes con una enfermedad de evolución limitada y en aquellos en los que el tumor restante retiene la sensibilidad frente a la quimioterapia con dosis convencionales. Sólo han finalizado unos pocos estudios clínicos con asignación al azar relativos al trasplante en estas enfermedades.

Se han señalado respuestas parciales y completas después de alotrasplante no mieloablato en el caso de algunos tumores sólidos, predominantemente carcinoma de células renales. El efecto de GVT, perfectamente corroborado en el tratamiento de cánceres de la sangre, se observaría también en ciertos tumores sólidos en circunstancias propicias.

**RECIDIVA POSTRASPLANTE** Los pacientes que presentan recaída después del trasplante autólogo responden en ocasiones a un nuevo ciclo de quimioterapia, especialmente si la remisión tras el trasplante fue prolongada. Son mayores las opciones en los pacientes que recaen tras un alotrasplante. Tiene un interés particular la tasa de respuesta que se observa tras la infusión de linfocitos del donante no irradiados. Se han señalado tasas de respuesta completa de hasta 75% en los pacientes con leucemia mieloide crónica, 40% en la mielodisplasia, 25% en la AML y 15% en el mieloma. Las principales complicaciones de la infusión de linfocitos del donante son la mielosupresión transitoria y la aparición de GVHD. Las complicaciones mencionadas al parecer dependen del número de linfocitos del donante administrados y el plan cronológico de las venoclisis, y con esquemas fraccionados de menores dosis se observa una menor frecuencia de enfermedad de injerto contra hospedador.

#### LECTURAS ADICIONALES

- APPELBAUM FR: Hematopoietic-cell transplantation at 50. *N Engl J Med* 357:1472, 2007
- GYURKOCZA B et al: Allogeneic hematopoietic cell transplantation: The state of the art. *Expert Rev Hematol* 3:285, 2010
- KORETH J et al: Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: A systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA* 301(22):2349, 2009
- LEE SJ et al: High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 110:4576, 2007
- TOMBLYN M et al: Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: A global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 15:1143, 2009



## CAPÍTULO 115

## Trastornos de las plaquetas y de la pared vascular

Barbara Konkle

La hemostasia es un proceso dinámico en el cual intervienen de manera importante las plaquetas y la pared de los vasos sanguíneos. Las plaquetas se activan al adherirse al factor de von Willebrand (vWF, *von Willebrand factor*) y el colágeno en el subendotelio expuesto después de una lesión. La activación de las plaquetas también es mediada por las fuerzas de corte que conlleva el flujo sanguíneo en sí, sobre todo en zonas donde está lesionada la pared vascular y también es afectada por el estado inflamatorio del endotelio. La superficie de la plaqueta activada constituye el principal sitio fisiológico para la activación de factores de la coagulación, lo cual origina la activación adicional de plaquetas y la formación de fibrina. Factores genéticos y adquiridos influyen en la plaqueta y la pared vascular, así como en los sistemas de la coagulación y fibrinolítico y determinan si ocurrirá una hemostasia normal o hemorragia o síntomas de coagulación.

## ■ PLAQUETAS

Las plaquetas son liberadas a partir de los megacariocitos, posiblemente bajo la influencia del flujo en los senos capilares. Su cantidad normal en la sangre es de 150 000 a 450 000/μl. El principal factor que regula su producción es la trombopoyetina (TPO) hormonal, la cual es sintetizada en el hígado. La síntesis aumenta con la inflamación y específicamente por la acción de la interleucina 6. La hormona trombopoyetina se une a su receptor en las plaquetas y los megacariocitos, mediante lo cual es retirada de la circulación. Por consiguiente, una disminución en la masa plaquetaria y megacariocítica incrementa las concentraciones de trombopoyetina, la cual estimula la producción de plaquetas. Éstas circulan durante un promedio de siete a 10 días. Alrededor de un tercio de las plaquetas reside en el bazo y este número se incrementa en proporción al tamaño de este órgano, si bien el recuento de plaquetas raras veces disminuye a <40 000/μl, a medida que aumenta de tamaño el bazo. Las plaquetas son muy activas desde el punto de vista funcional, pero no tienen núcleos y por consiguiente es limitada su capacidad para sintetizar nuevas proteínas.

El endotelio vascular normal contribuye a prevenir la trombosis al inhibir la función plaquetaria (cap. 58). Cuando es lesionado el endotelio vascular, se contrarrestan estos efectos inhibidores y las plaquetas se adhieren a la superficie de la íntima expuesta, principalmente a través del vWF, una proteína multimérica de gran tamaño que se encuentra tanto en el plasma como en la matriz extracelular de la pared subendotelial del bazo. La adhesión de plaquetas origina la generación de señales intracelulares que llevan a la activación del receptor a la glucoproteína plaquetaria (Gp) IIb/IIIa ( $\alpha_{IIb}\beta_3$ ) y a la agregación consecutiva de plaquetas.

Las plaquetas activadas experimentan liberación de su contenido de gránulos, que incluyen nucleótidos, proteínas adhesivas, factores de crecimiento y procoagulantes que favorecen la agregación plaquetaria y la formación de coágulo sanguíneo y también influyen en el medio del coágulo en formación. Durante la agregación plaquetaria, plaquetas adicionales son reclutadas al sitio de la lesión, lo cual lleva a la formación de un trombo plaquetario obstructivo. El tapón plaquetario es estabilizado por la malla de fibrina que se forma simultáneamente como producto de la cascada de la coagulación.

## ■ PARED VASCULAR

Las células endoteliales revisten la superficie de todo el árbol circulatorio y ascienden a un total de  $1 \text{ a } 6 \times 10^{13}$  células, suficientes para cubrir un área de superficie equivalente a casi seis canchas de tenis. El endotelio tiene actividad fisiológica y controla la permeabilidad vascular, el flujo de moléculas biológicamente activas y nutrientes, las interacciones de las células sanguíneas con la pared vascular, la respuesta inflamatoria y la angiogénesis.

El endotelio normalmente presenta una superficie antitrombótica (cap. 58) pero se torna protrombótico con rapidez cuando es estimulado, lo cual favorece la coagulación, inhibe la fibrinólisis y activa las plaquetas. En muchos casos, los vasodilatadores derivados del endotelio también inhiben las plaquetas (p. ej., el óxido nítrico) y, a la inversa, los vasoconstrictores derivados del endotelio (p. ej., endotelina) también pueden activar las plaquetas. El efecto neto de la vasodilatación y la inhibición de la función plaquetaria es favorecer la fluidez de la sangre, en tanto que el efecto neto de la vasoconstricción y la activación de las plaquetas es fomentar la hemostasia. En consecuencia, la fluidez de la sangre y la hemostasia son reguladas por el equilibrio de las propiedades antitrombóticas/protrombóticas y vasodilatadoras/vasoconstrictoras de las células endoteliales.

## TRASTORNOS DE LAS PLAQUETAS

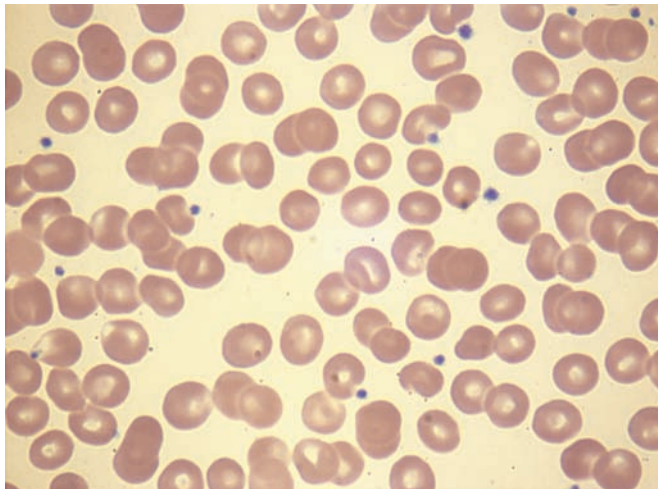
## ■ TROMBOCITOPENIA

La trombocitopenia es resultado de uno o más de tres procesos; a saber: 1) disminución de la producción por la médula ósea; 2) secuestro, por lo general en un bazo agrandado, y 3) destrucción plaquetaria incrementada. Los trastornos de la producción pueden ser elevados o adquiridos. Al valorar a un paciente trombocitopénico, un paso fundamental radica en analizar el frotis sanguíneo periférico y descartar primero la “seudotrombocitopenia”, sobre todo en un paciente sin una causa manifiesta de la trombocitopenia. La pseudotrombocitopenia (fig. 115-1B) es un artefacto *in vitro* causado por la aglutinación de las plaquetas mediada por los anticuerpos (en general IgG, pero también IgM e IgA) cuando disminuye el contenido de calcio por la recolección de sangre en un medio con etilendiaminotetraacético (EDTA), el anticoagulante que se encuentra en los tubos (de tapón púrpura) que se utilizan para recolectar la sangre con objeto de realizar biometrías hemáticas (*complete blood count*, CBC). Si se obtiene un recuento plaquetario bajo en una sangre anticoagulada con EDTA, se puede valorar un frotis hemático y determinar un recuento plaquetario en sangre recolectada en un tubo con citrato de sodio (tubo de tapón azul) o heparina (tubo de tapón verde) o, en condiciones ideales, un frotis de sangre no anticoagulada obtenida en fresco, por ejemplo, mediante una punción del dedo.

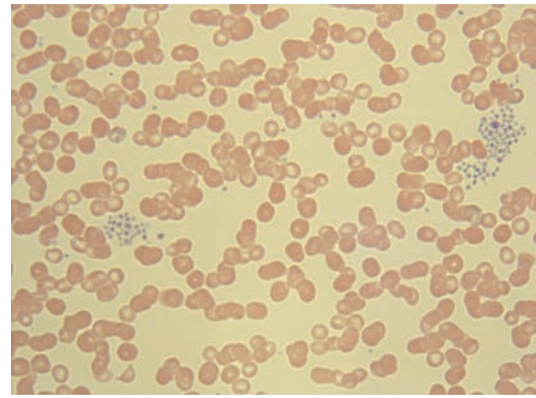
## ESTUDIO DEL PACIENTE

## Trombocitopenia

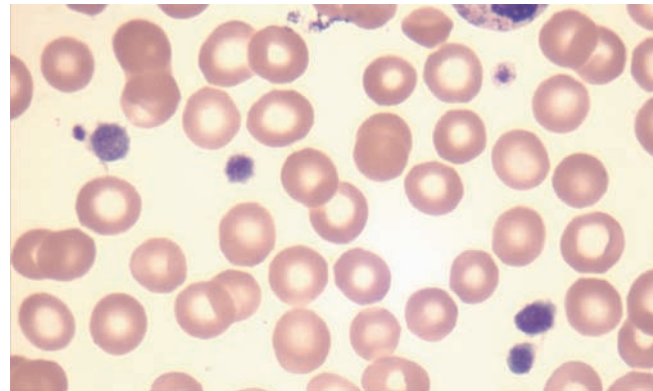
Los antecedentes y la exploración física, resultados de la biometría hemática y el análisis del frotis de sangre periférica son todos componentes decisivos en la valoración inicial de los pacientes trombocitopénicos (fig. 115-2). El estado de salud general del individuo y si está recibiendo farmacoterapia influirán en el diagnóstico diferencial. Un adulto joven y sano con trombocitopenia tendrá un diagnóstico diferencial mucho más limitado que un enfermo hospitalizado que está recibiendo múltiples medicamentos. Excepto en los trastornos hereditarios raros, la disminución en la producción de plaquetas por lo general se debe a trastornos de la médula ósea que también afectan la producción de eritrocitos (RBC, *red blood cell*) o de leucocitos (WBC, *white blood cell*) o de ambos ele-



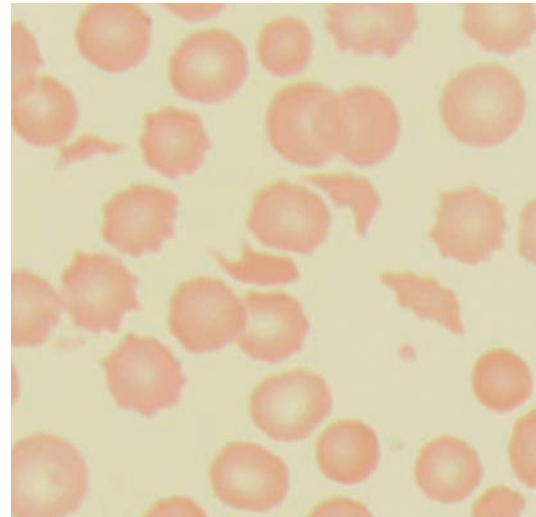
A



B

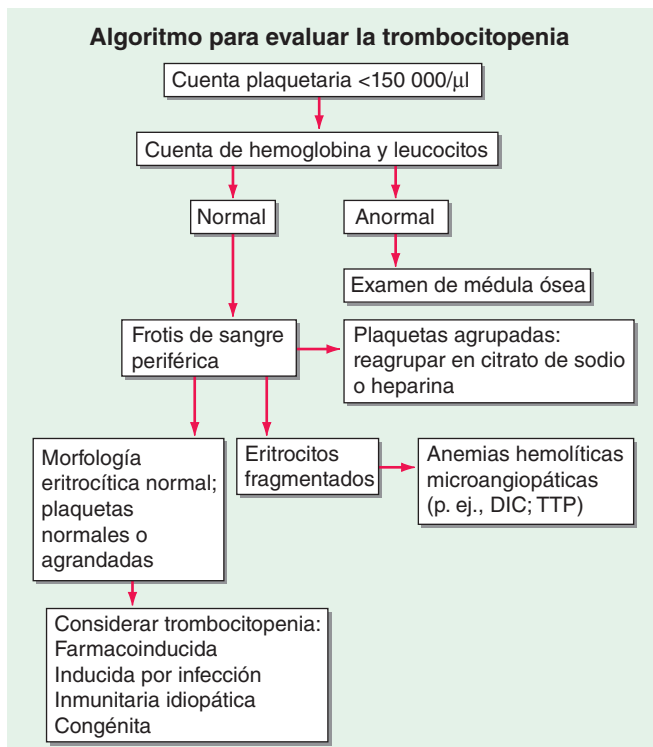


C



D

**Figura 115-1** Fotomicrografía de frotis en sangre periférica: **A.** Sangre periférica normal. **B.** Aglutinación plaquetaria en seudotrombocitopenia. **C.** Plaqueta anormal de gran tamaño en la microtrombocitopenia dominante autosómica. **D.** Esquistocitos y merma plaquetaria en la anemia hemolítica microangiopática.



**Figura 115-2** Algoritmo para evaluar al paciente trombocitopénico.

mentos sanguíneos a la vez. Dado que la mielodisplasia puede presentarse con trombocitopenia aislada se analizará la médula ósea en los pacientes que presentan trombocitopenia aislada y que tienen más de 60 años de edad. Si bien la trombocitopenia hereditaria es rara, se investigarán los valores de los recuentos plaquetarios previos y también un antecedente familiar relacionado con trombocitopenia. Asimismo, se investigará con cuidado la ingestión de algún medicamento, incluidos aquellos de venta libre y remedios herbolarios, ya que los fármacos son la principal causa de trombocitopenia.

Mediante la exploración física se puede documentar esplenomegalia, datos de hepatopatía crónica y otros trastornos subyacentes. La esplenomegalia leve a moderada es difícil de evaluar en muchos individuos debido al hábito corporal o a la obesidad o a ambos factores a la vez, pero se puede valorar fácilmente mediante ecografía abdominal. Se requiere un recuento plaquetario de cerca de 5 000 a 10 000 para mantener la integridad vascular en la microcirculación. Cuando está muy reducido el recuento plaquetario, aparecen inicialmente petequias en zonas de aumento en la presión venosa, los tobillos y los pies en un paciente ambulatorio. Las petequias son hemorragias puntiformes, que no palidecen con la presión y por lo general representan un signo de plaquetopenia y no de disfunción plaquetaria. Se considera que las vesículas de sangre de la púrpura húmeda, que se forman en la mucosa oral, denotan un mayor riesgo de hemorragia potencialmente letal en el paciente trombocitopénico. Las equimosis excesivas se observan en trastornos tanto en el número como en la función de las plaquetas.

### Trombocitopenia provocada por infecciones

Muchas infecciones virales y bacterianas ocasionan trombocitopenia y constituyen la causa no yatrogénica más común de este trastorno. Esto no siempre se acompaña de datos de laboratorio de coagulación intravascular diseminada (DIC, *disseminated intravascular coagulation*), que se presenta con más frecuencia en pacientes con infecciones multiorgánicas con bacterias gramnegativas. Las infecciones pueden afectar tanto la producción como la supervivencia de la plaqueta. Además, pueden operar mecanismos inmunitarios, como en el caso de la mononucleosis infecciosa y primeras etapas de la infección por VIH. En las fases más avanzadas de la infección por VIH es más común la pancitopenia y la disminución y displasia en la producción de plaquetas. La trombocitopenia mediada por factores inmunitarios en los niños por lo general es consecutiva a una infección viral y casi siempre se resuelve de manera espontánea. Esta relación de la infección con la trombocitopenia inmunitaria resulta menos evidente en los adultos.

A menudo se solicita un examen de la médula ósea para valorar infecciones ocultas. Un estudio en el que se evaluó la importancia del examen de la médula ósea en la fiebre de origen desconocido en pacientes infectados con VIH demostró que en 86% de los casos se documentaba el mismo diagnóstico mediante técnicas menos cruentas, en especial el hemocultivo. Sin embargo, en algunos casos el diagnóstico puede establecerse antes; por tanto, se recomienda un examen y cultivo de la médula ósea cuando se requiere urgentemente el diagnóstico o cuando otros métodos menos cruentos no han dado resultado.

### Trombocitopenia provocada por fármacos

Muchos fármacos se acompañan de trombocitopenia. Ocurre una disminución previsible en el recuento plaquetario tras el tratamiento con múltiples quimioterápicos y esto se debe a supresión de la médula ósea (cap. 85). En el cuadro 115-1 se enumeran otros medicamentos de uso común que producen únicamente trombocitopenia, pero se sospechará de todos los fármacos en un paciente con trombocitopenia sin una causa ostensible y habrán de suspenderse o reemplazarse, en la medida de lo posible. Un sitio web de utilidad, *Platelets on the Internet* (<http://www.ouhsc.edu/platelets/index.html>), enumera los fármacos y complementos que han producido trombocitopenia según los estudios publicados y el grado de prueba que apoya la relación. Aunque no están tan bien estudiados, los preparados herbolarios y los de venta libre también ocasionan trombocitopenia y habrán de suspenderse en trombocitopénicos.

Los anticuerpos típicos dependientes de fármacos son anticuerpos que reaccionan con antígenos específicos de la superficie plaquetaria y producen trombocitopenia únicamente cuando se encuentra el medicamento. Muchos fármacos pueden desencadenar estos anticuerpos, pero por alguna razón son más comunes con la quinina y las sulfonamidas. Se puede demostrar mediante análisis de laboratorio la unión de anticuerpo dependiente de medicamento que muestra la fijación de anticuerpo cuando el fármaco se encuentra en el análisis. La trombocitopenia típicamente se presenta tras un periodo de exposición inicial (una mediana de duración de 21 días) o con la exposición repetida y por lo general se resuelve en un lapso de siete a 10 días después de retirar el medicamento. La trombocitopenia causada por sustancias inhibitorias de plaquetas GpIIb/IIIa, como el abciximab, difiere por cuanto ocurre en las primeras 24 h después de la exposición inicial. Al parecer esto se debe a la presencia de anticuerpos naturales que experimentan reacción cruzada con el medicamento unido a la plaqueta.

### Trombocitopenia provocada por heparina

La trombocitopenia provocada por fármacos como la heparina difiere de la observada con otros medicamentos en dos aspectos principales: 1) la trombocitopenia no suele ser grave y los recuentos en su punto más bajo raras veces son  $<20\,000/\mu\text{l}$ ; 2) la trombocitopenia inducida por heparina (HIT, *heparin-induced thrombocytopenia*) no se acompaña de hemorragia y, de hecho, aumenta notablemente el riesgo de trombosis. La HIT es resultado de la formación de anticuerpo a un complejo del factor plaquetario 4 (PF4, *platelet factor 4*) de proteína específica de la plaqueta y la heparina. El anticuerpo antiheparina/PF4 puede activar las plaquetas a través del receptor Fc $\gamma$ RIIa y también tal vez activa las células endoteliales. Muchos pacientes expuestos a la heparina desa-

**CUADRO 115-1** Fármacos que se informan como causa probable o definitiva de trombocitopenia aislada\*

Abciximab	Hidroclorotiazida
Ácido aminosalicílico	Ibuprofeno
Ácido nalidíxico	Imipenem/cilastatina
Ácido valproico	Levamisol
Ácido yopanoico	Linezolid
Aminoglutetimida	Meclofenamato
Amiodarona	Meglumina de diatrizoato
Ampicilina	Meticilina
Anfotericina B	Metildopa
Captoprilo	Naproxeno
Carbamazepina	Oro
Cimetidina	Oxifenbutazona
Clorpropamida	Paracetamol
Danazol	Piperacilina
Diclofenaco	Procainamida
Digoxina	Quinidina
Dipiridamol	Quinina
Eptifibatida	Rifampicina
Etambutol	Simvastatina
Famotidina	Tamoxifeno
Fármacos con sulfa	Tirofibán
Fenitoína	Trimetoprim/sulfametoxazol
Fluconazol	Vancomicina
Furosemida	
Gliburida	

\* Informado en  $\geq 2$  pacientes.

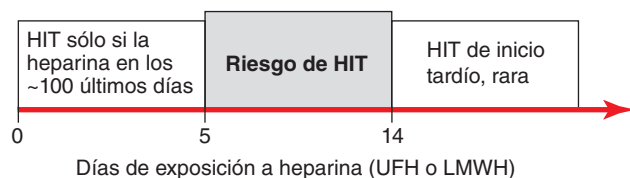
Fuente: Datos de <http://www.ouhsc.edu/platelets/index.html>

rollan anticuerpos contra el complejo heparina/PF4, pero no parecen tener consecuencias adversas. Una fracción de los que desarrollan anticuerpos presentará trombocitopenia, en tanto que una porción de ellos (hasta 50%) manifestará trombocitopenia inducida por heparina y trombosis (HITT, *HIT and thrombosis*).

La trombocitopenia provocada por heparina puede presentarse tras la administración de heparina de bajo peso molecular (LMWH, *low-molecular-weight heparin*), así como de heparina no fraccionada (UFH *unfractionated heparin*), si bien es casi 10 veces más común con la última. La mayoría de los pacientes presenta trombocitopenia provocada por la heparina tras recibir heparina durante cinco a 10 días (fig. 115-3). Ocurre antes de los cinco días únicamente en los pacientes que estuvieron expuestos a la heparina en las semanas o meses previos (menos de ~100 días) y tienen en la circulación anticuerpos contra el complejo heparina/PF4. Raras veces la trombocitopenia y la trombosis comienzan varios días después que se ha suspendido la heparina (a lo cual se denomina *trombocitopenia por heparina de comienzo tardío*). Se ha recomendado el empleo de las cuatro "T" como un algoritmo diagnóstico para la trombocitopenia provocada por la heparina: trombocitopenia, tiempo en que ocurrió el descenso en el recuento plaquetario, trombosis y otras secuelas como reacciones cutáneas circunscritas y otras causas de trombocitopenia no manifiestas. Un nuevo modelo de calificación basado en opiniones de expertos (*HIT Expert Probability [HEP] Score*) ha mejorado las características de operación y debe proveer un sistema de calificación más útil.

**Pruebas de laboratorio para HIT** Los anticuerpos de HIT (antiheparina/PF4) pueden detectarse con dos tipos de pruebas. La más accesible es





**Figura 115-3** Cronometría del desarrollo de la trombocitopenia inducida por heparina (HIT) después de la exposición a la heparina. El tiempo de desarrollo después de la exposición a la heparina es un factor nodal que determina la probabilidad de HIT en un paciente. Se presenta ésta pronto después de exponerse a heparina en presencia de anticuerpos de factor 4 (PF4) heparínicos y plaquetarios preexistentes, los cuales desaparecen de la circulación por alrededor de 100 días posteriores a una exposición previa. Raras veces la HIT puede suceder más tarde luego de la exposición a heparina (lo que se llama HIT de inicio tardío). En este ajuste, la prueba de anticuerpo de heparina y PF4 por lo general es notoriamente positiva. La HIT puede presentarse luego de exposición tanto a heparina no fraccionada (UFH) como a heparina de bajo peso molecular (LMWH).

una prueba de inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) con complejo PF4/polianión como antígeno. Dado que muchos pacientes desarrollan anticuerpos, pero no presentan HIT clínica, la prueba tiene baja especificidad para el diagnóstico de HIT. Esto es válido sobre todo en pacientes que se sometieron a una operación con circulación extracorpórea, en las que casi 50% de los pacientes desarrolla anticuerpos después del procedimiento. Las pruebas ELISA específicas para IgG aumentan la especificidad, pero disminuyen la sensibilidad. La otra prueba es el ensayo de activación plaquetaria, el cual mide la capacidad del suero del paciente para activar plaquetas en presencia de heparina en forma dependiente de la concentración. Esta prueba tiene menor sensibilidad, pero mayor especificidad que ELISA. Sin embargo, la HIT aún es un diagnóstico clínico.

### TRATAMIENTO Trombocitopenia inducida por heparina

La identificación temprana es clave en el tratamiento de la HIT, con suspensión rápida de la heparina y el uso de anticoagulantes alternativos. La trombosis es una complicación frecuente de la HIT, incluso después de suspender la heparina, y puede ocurrir en el sistema venoso o el arterial. Los pacientes con títulos más altos de anticuerpo contra heparina/PF4 tienen el riesgo más alto de trombosis. En personas con diagnóstico de HIT se recomiendan estudios de imágenes para descartar trombosis (al menos Doppler doble en las extremidades inferiores). Los individuos que requieren anticoagulación deben cambiar de heparina a un fármaco alternativo. Los inhibidores directos de la trombina (DTI, *direct thrombin inhibitors*) argatrobán y lepirudina son efectivos en la HIT. El DTI bivalirudina y el pentasacárido de unión con antitrombina fondaparinux también son efectivos, pero aún no tienen la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) para esta indicación. El danaparoido, una mezcla de glucosaminoglucanos con actividad anti-Xa, se ha usado mucho en el tratamiento de la HIT; ya no está disponible en Estados Unidos, pero sí en otros países. Los anticuerpos de la HIT tienen reacción cruzada con LMWH; estas preparaciones no deben usarse en el tratamiento de la trombocitopenia inducida por heparina.

Debido a la tasa elevada de trombosis en pacientes con HIT, debe considerarse la anticoagulación con seriedad, incluso en ausencia de trombosis. En personas con trombosis, puede hacerse el cambio a warfarina, casi siempre por tratamiento durante tres a seis meses. En pacientes sin trombosis no está definida la duración del tratamiento anticoagulante. El riesgo de trombosis se mantiene alto al menos durante un mes después del diagnóstico, pero la mayor parte de los casos ocurre temprano; no se sabe si la trombosis ocurre más tarde cuando los pacientes reciben anticoagulación temprana. Las opciones incluyen continuar la anticoagulación unos cuantos días

después de la recuperación plaquetaria o durante un mes. La introducción de warfarina sola en presencia de HIT o HITT podría desencadenar la trombosis, sobre todo gangrena venosa, tal vez por activación de la coagulación y descenso grave de las proteínas C y S. Si se inicia el tratamiento con warfarina, debe superponerse con un DTI o fondaparinux, e iniciarse cuando se resuelva la trombocitopenia y se reduzca el estado que favorece la trombosis.

### Púrpura trombocitopénica inmunitaria

La púrpura trombocitopénica inmunitaria (ITP, *immune thrombocytopenic purpura*), también llamada *púrpura trombocitopénica idiopática*, es un trastorno en el que hay destrucción de las plaquetas mediada por mecanismos inmunitarios y tal vez inhibición de la liberación de plaquetas a partir de los megacariocitos. En los niños casi siempre es una enfermedad aguda, muy a menudo después de una infección, y se limita por sí sola. En los adultos por lo general tiene una evolución más crónica. La ITP se llama *secundaria* si se relaciona con algún trastorno subyacente; las causas frecuentes son trastornos autoinmunitarios, sobre todo lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic lupus erythematosus*), e infecciones, como VIH y hepatitis C. No está clara la relación de ITP con la infección por *Helicobacter pylori*.

La ITP se caracteriza por hemorragia mucocutánea y recuento plaquetario bajo, a menudo muy bajo, y por lo demás, el resto de las células y el frotis de sangre periférica son normales. Por lo general, los pacientes se presentan con equimosis y petequias, o con trombocitopenia identificada de manera incidental en una CBC de rutina. Puede haber hemorragia mucocutánea, como la que se observa en la mucosa bucal, tubo digestivo o por hemorragia menstrual intensa. En casos raros hay hemorragia que pone en peligro la vida, incluso en el sistema nervioso central. La púrpura húmeda (vesículas hemorrágicas en la boca) y las hemorragias retinianas pueden anunciar una hemorragia que amenaza la vida.

**Pruebas de laboratorio en la ITP** Las pruebas de laboratorio para anticuerpos (pruebas serológicas) casi nunca son útiles por la baja sensibilidad y especificidad de las pruebas actuales. El examen de la médula ósea puede reservarse para adultos mayores (por lo general >60 años de edad); sujetos con otros signos o resultados anómalos de laboratorio no explicados por la ITP; y pacientes que no responden al tratamiento inicial. El frotis de sangre periférica puede mostrar plaquetas grandes con morfología normal. Según los antecedentes hemorrágicos, puede haber anemia por deficiencia de hierro.

El estudio de laboratorio se enfoca en buscar causas de ITP secundaria y deben incluir pruebas para infección por VIH y hepatitis C (otras infecciones, si está indicado); pruebas serológicas para SLE; electroforesis de proteínas séricas y concentración de inmunoglobulina para detectar la posible hipogammaglobulinemia; pruebas selectivas para deficiencia de IgA o gammapatías, y en caso de anemia, prueba de antiglobulina directa (prueba de Coombs) a fin de descartar anemia hemolítica autoinmunitaria combinada con ITP (síndrome de Evans).

### TRATAMIENTO Púrpura trombocitopénica inmunitaria

El tratamiento de la ITP emplea fármacos que reducen la captación reticuloendotelial de las plaquetas unidas con anticuerpos. El diagnóstico de ITP no siempre obliga al tratamiento. Las personas con cifras de plaquetas mayores de 30 000/ $\mu$ l no parecen tener mayor mortalidad relacionada con la trombocitopenia.

La terapéutica inicial en pacientes sin síntomas hemorrágicos significativos, trombocitopenia grave (<5 000/ $\mu$ l) o signos de hemorragia inminente (como hemorragia retiniana o hemorragias grandes en la mucosa bucal) puede instituirse como régimen ambulatorio con un solo fármaco. Por lo general, con prednisona en dosis de 1 mg/kg, aunque en estas situaciones también se usa la inmunoglobulina Rh<sub>0</sub>(D) en dosis de 50 a 75  $\mu$ g/kg. La inmunoglobulina Rh<sub>0</sub>(D)

debe usarse sólo en pacientes Rh-positivos, dado que el mecanismo de acción es la producción de hemólisis limitada con células cubiertas con anticuerpos que “saturan” los receptores Fc, lo que inhibe la función de este receptor. Ahora, la FDA recomienda la vigilancia de los pacientes durante 8 h después de la infusión por la rara complicación de hemólisis intravascular grave. La gammaglobulina intravenosa (IVIgG), constituida por anticuerpos acumulados, sobre todo de tipo IgG, también bloquea el sistema del receptor Fc, pero parece actuar por mecanismos distintos. La IVIgG es más eficaz que el anti-Rh<sub>0</sub>(D) en pacientes sometidos a esplenectomía. La dosis de IVIgG es 2 g/kg en total, dividida en dosis durante dos a cinco días. Los efectos colaterales casi siempre se relacionan con el volumen de infusión y a menudo incluyen meningitis aséptica e insuficiencia renal. Todas las preparaciones de inmunoglobulina provienen de plasma humano y se tratan para desactivar cualquier virus.

Los pacientes con ITP grave o síntomas de hemorragia se hospitalizan y reciben tratamiento combinado con dosis altas de glucocorticoides e IVIgG o anti-Rh<sub>0</sub>(D); cuando es necesario, se utilizan fármacos inmunosupresores. El rituximab, un anticuerpo contra CD20 (células B) ha resultado eficaz en el tratamiento de la ITP resistente.

La esplenectomía se ha usado en el tratamiento de pacientes que recaen después de la reducción gradual de glucocorticoides; esta operación se conserva como una opción terapéutica importante. Sin embargo, más pacientes entran en remisión que antes, después de cierto tiempo. Si el recuento de plaquetas es lo bastante alto, la observación o el tratamiento intermitente con anti-Rh<sub>0</sub>(D) o IVIgG pueden ser estrategias razonables en espera de ver si la ITP se resuelve. Se recomienda la vacunación contra bacterias encapsuladas (sobre todo neumococos, aunque también meningococo y *Haemophilus influenzae*, según la edad del paciente y exposición potencial) antes de la esplenectomía. La presencia de bazo accesorio es una causa muy rara de recidiva.

Ahora se cuenta con agonistas del receptor para trombopoyetina para el tratamiento de ITP. Esta estrategia deriva del hallazgo de que muchos pacientes con esta enfermedad no tienen concentraciones altas de TPO, como se suponía antes. La concentración de TPO refleja la masa de megacariocitos, que casi siempre es normal en la ITP. La TPO no aumenta en presencia de destrucción plaquetaria. Dos fármacos, uno administrado por vía subcutánea (romiplostim) y otro por vía oral (eltrombopag), inducen respuesta en muchos enfermos con ITP resistentes. Aún no se definen del todo los sitios de estos fármacos en el tratamiento de la ITP, por lo general se reservan para sujetos con enfermedad resistente al tratamiento.

### Trombocitopenia hereditaria

La trombocitopenia raras veces es hereditaria, ya sea como dato aislado o como parte de un síndrome y puede heredarse en una forma dominante autosómica, recesiva autosómica o ligada a X. En la actualidad se sabe que muchas formas de trombocitopenia autosómica dominante están relacionadas con mutaciones en el gen de la cadena pesada de miosina no muscular *MYH9*. Resulta interesante que éstas incluyen la anomalía de May-Hegglin y los síndromes de Sebastian, Epstein y Fechtner, todos los cuales tienen características distintivas. Una característica común de estos trastornos son las plaquetas de gran tamaño (fig. 115-1C). Los trastornos autosómicos recesivos incluyen trombocitopenia amegacariocítica congénita, trombocitopenia con agenesia de radios y síndrome de Bernard Soulier. Este último es más que nada un trastorno funcional de las plaquetas a consecuencia de la falta de GPIb-IX-V, el receptor de adhesión de vWF. Entre los trastornos ligados a X están el síndrome de Wiskott-Aldrich y un síndrome dishematopoyético que se debe a una mutación en el gen *GATA-1*, un regulador importante de la transcripción para la hematopoyesis.

## ■ PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA Y SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO

Las microangiopatías trombocitopénicas trombóticas representan un grupo de trastornos que se caracterizan por trombocitopenia, una ane-

mia hemolítica microangiopática que se pone de manifiesto por la fragmentación de los eritrocitos (fig. 115-1D) y datos de hemólisis en los estudios de laboratorio, al igual que trombosis microvasculares. Esto incluye púrpura trombocitopénica trombótica (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*) y síndrome urémico hemolítico (HUS, *hemolytic uremic syndrome*), lo mismo que síndromes que complican al trasplante de la médula ósea, determinados medicamentos e infecciones, embarazo y vasculitis. En la coagulación intravascular diseminada, si bien se observa trombocitopenia y microangiopatía, predomina una coagulopatía con consumo de los factores de la coagulación y del fibrinógeno, lo cual da por resultado una elevación en el tiempo de protrombina (PT, *prothrombin time*) y a menudo activación del tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT, *activated partial thromboplastin time*). El PT y el aPTT son normales en la púrpura trombocitopénica trombótica y en el síndrome urémico hemolítico.

### Púrpura trombocitopénica trombótica (TTP)

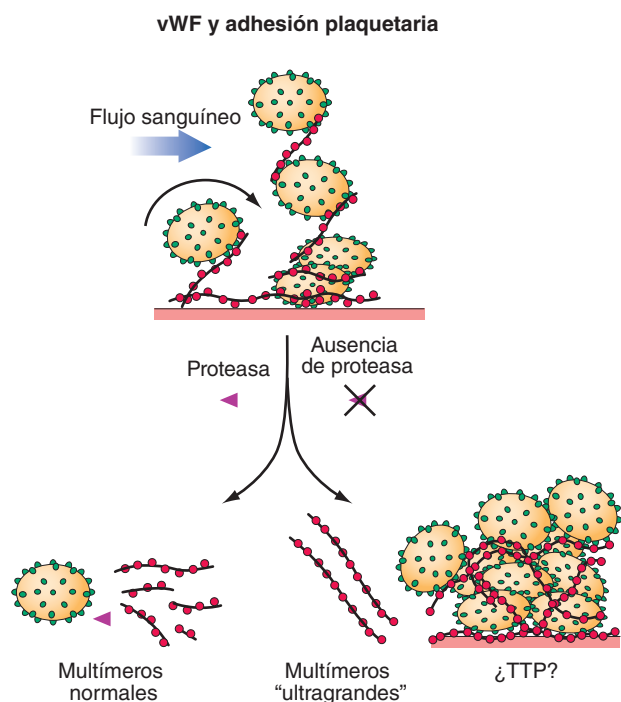
La púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome urémico hemolítico anteriormente se consideraban como entidades superpuestas. Sin embargo, en los últimos años se ha llegado a comprender mejor la fisiopatología de la púrpura trombocitopénica trombótica hereditaria y la idiopática y claramente son diferentes al síndrome urémico hemolítico. La púrpura trombocitopénica trombótica fue descrita inicialmente en 1924 por Eli Moschcowitz y se caracteriza por una pentada de datos que incluyen anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, insuficiencia renal, datos neurológicos y fiebre. El síndrome completamente declarado es menos frecuente en la actualidad, tal vez a causa de un diagnóstico más oportuno. El advenimiento del tratamiento con plasmáferesis notablemente mejoró el pronóstico en los pacientes y disminuyó la mortalidad desde 85 a 100% hasta 10 a 30%.

La patogenia de la púrpura trombocitopénica trombótica hereditaria (síndrome de Upshaw-Schulman) e idiopática tiene relación con la deficiencia de la metaloproteasa ADAMTS13, que desdobra al vWF. El vWF casi siempre es secretado mediante multímeros ultragrandes, los cuales luego son desdoblados por ADAMTS13. Se considera que la persistencia de las moléculas ultragrandes del vWF contribuye a la adhesión y agregación anormales de las plaquetas (fig. 115-4). Sin embargo, este defecto por sí mismo no basta para producir púrpura trombocitopénica trombótica ya que los individuos con falta de ADAMTS13 presentan púrpura trombocitopénica trombótica sólo en forma episódica. No se han definido otros factores desencadenantes. En la actualidad el grado de actividad de ADAMTS13 se puede detectar mediante análisis de laboratorio, lo mismo que de anticuerpos. Sin embargo, todavía no se han definido análisis con suficiente sensibilidad y especificidad que sirvan de guía para el tratamiento clínico.

Parece que la TTP es más frecuente en mujeres. No se ha definido una distribución geográfica o racial. La TTP es más frecuente en personas infectadas con VIH y en embarazadas. La TTP en el embarazo no tiene una relación clara con ADAMTS13. La anemia hemolítica microangiopática causada por fármacos podría ser secundaria a la formación de anticuerpos (ticlopidina y tal vez clopidogrel) o a la toxicidad endotelial directa (ciclosporina, mitomicina C, tacrolímus, quinina), aunque esto no siempre queda claro y el temor a la suspensión del tratamiento, así como la falta de otra alternativa terapéutica conduce al uso difundido del intercambio plasmático. No obstante, la suspensión o reducción de la dosis de fármacos tóxicos endoteliales casi siempre disminuye la microangiopatía.

### TRATAMIENTO Púrpura trombocitopénica trombótica

La púrpura trombocitopénica trombótica es una enfermedad devastadora si no se diagnostica y trata con rapidez. En los pacientes que presentan una trombocitopenia nueva, con o sin datos de insuficiencia renal y otros elementos de púrpura trombocitopénica trombótica típica, deben obtenerse los datos de laboratorio para descartar coagulación intravascular diseminada y evaluar datos de anemia



**Figura 115-4** Patogenia de la púrpura trombocitopénica trombótica (TTP). Normalmente los multímeros de peso molecular ultraelevado del factor de von Willebrand (vWF), producidos por las células endoteliales, son procesados en multímeros más pequeños por una metaloproteína del plasma, denominada ADAMTS13. En la TTP la actividad de la proteasa es inhibida y los multímeros de vWF de peso molecular ultraelevado inician la agregación plaquetaria y la trombosis.

hemolítica microangiopática. Los datos que apoyan el diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica incluyen aumento en la deshidrogenasa láctica y en la bilirrubina indirecta, disminución de la haptoglobina y aumento en el recuento de reticulocitos, con una prueba de antiglobulina directa negativa. Se analizará el frotis de sangre periférica para buscar datos de esquistocitos (fig. 115-1D). La policromasia también suele presentarse debido a un mayor número de eritrocitos jóvenes y a menudo se observan eritrocitos nucleados, los cuales se consideran originados por la infección en el sistema microcirculatorio de la médula ósea.

La plasmaféresis sigue siendo la parte fundamental del tratamiento de la púrpura trombocitopénica trombótica. La púrpura trombocitopénica trombótica mediada por anticuerpo a ADAMTS13 (TTP idiopática) al parecer responde mejor a la plasmaféresis, la cual se continúa hasta que el recuento plaquetario sea normal y se resuelvan los signos de hemólisis durante por lo menos dos días. Si bien nunca se ha evaluado en un ensayo clínico, el empleo de glucocorticoides al parecer es un enfoque razonable, pero sólo se utilizará como un complemento de la plasmaféresis. Además, se ha comunicado que otros tratamientos inmunomoduladores son eficaces en la púrpura trombocitopénica trombótica resistente o recidivante, entre los cuales se incluyen rituximab, vincristina, ciclofosfamida y esplenectomía. Aún no se ha definido la utilidad del rituximab en el tratamiento de este trastorno. Se observa una tasa de recidiva importante: 25 a 45% en los primeros 30 días de la "remisión" inicial y 12 a 40% en las recaídas tardías. Las recaídas son más frecuentes en pacientes con deficiencia grave de ADAMTS13 al inicio del cuadro clínico.

### Síndrome urémico hemolítico

Es un síndrome que se caracteriza por insuficiencia renal aguda, anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia. Se observa sobre todo en niños y en la mayor parte de los casos va precedido de un episodio de

diarrea, a menudo de carácter hemorrágico. *Escherichia coli* O157:H7 es el serotipo etiológico más frecuente, aunque no es el único. El síndrome urémico hemolítico que no se acompaña de diarrea (denominado DHUS) tiene una presentación y una evolución más heterogéneas. Algunos niños que presentan este último han resultado con mutaciones en los genes que codifican la síntesis de factor H, un regulador soluble del complemento y una proteína que es cofactor de membrana y que se expresa principalmente en el riñón.

### TRATAMIENTO Síndrome urémico hemolítico

El tratamiento del síndrome urémico hemolítico es principalmente de apoyo. En el D<sup>+</sup>HUS muchos niños (aproximadamente 40%) requieren por lo menos un periodo de apoyo con diálisis; sin embargo, la tasa de mortalidad global es <5%. En el D<sup>-</sup>HUS, la mortalidad es más alta, aproximadamente de 26%. La infusión de plasma o la plasmaféresis no han alterado la evolución global. En general se ha comunicado que las concentraciones de ADAMTS13 son normales en el síndrome urémico hemolítico, aunque en ocasiones se ha informado que están reducidas. A medida que mejoren los análisis de ADAMTS13 serán de utilidad para definir un subgrupo que mejor encaje en un diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica y que responda a la plasmaféresis.

### TROMBOCITOSIS

La trombocitosis casi siempre es debido a: 1) deficiencia de hierro; 2) inflamación, cáncer o infección (trombosis reactiva), o 3) un proceso mieloproliferativo subyacente [trombocitemia idiopática o policitemia verdadera (cap. 108)] o, raras veces, el proceso mielodisplásico de 5q (cap. 107). A los pacientes que presentan una elevación del número de plaquetas se les evaluará por inflamación o cáncer subyacente y se les descartará deficiencia de hierro. La trombocitosis en respuesta a la inflamación aguda o crónica no se ha relacionado con un aumento en el riesgo de trombosis. De hecho, los enfermos con elevación notable de la cuenta de plaquetas (>1.5 millones), que por lo general se les atiende a causa de un trastorno mieloproliferativo, tienen un mayor riesgo de hemorragia. Esto al parecer se debe, al menos en parte, a enfermedad de von Willebrand (vWD, *von Willebrand disease*) adquirida por adhesión y eliminación de vWF plaquetario.

### TRASTORNOS CUALITATIVOS EN LA FUNCIÓN PLAQUETARIA

#### Trastornos hereditarios de la función plaquetaria

Se considera que los trastornos hereditarios de la función plaquetaria son relativamente raros, si bien no se ha esclarecido la prevalencia de los trastornos leves en la función de las plaquetas, lo cual en parte se debe a que no son óptimos los análisis de estos trastornos. Los trastornos cualitativos raros incluyen los autosómicos recesivos, trombastenia de Glanzmann (falta de receptor de plaquetas GpIIb/IIIa) y el síndrome de Bernard Soulier (falta de receptor plaquetario GpIb-IX-V). Ambos se heredan de una manera recesiva autosómica y se manifiestan por síntomas de hemorragia en la infancia. El trastorno por defecto del almacenamiento plaquetario (SPD, *storage pool disorder*) es el típico trastorno dominante autosómico cualitativo de las plaquetas. Se debe a anomalías en la formación de gránulos plaquetarios. También se observa como parte de trastornos hereditarios en la formación de gránulos, tales como el síndrome de Hermansky-Pudlak. Los síntomas hemorrágicos en el SPD son variables pero a menudo leves. Los trastornos hereditarios más comunes de la función plaquetaria son trastornos que impiden la secreción normal del contenido de gránulos. Algunas de las anomalías se han analizado a nivel molecular, pero probablemente se deben a múltiples alteraciones. Por lo general se describen como defectos en la secreción. Los síntomas hemorrágicos suelen ser de carácter leve.



## TRATAMIENTO

## Trastornos hereditarios de la función plaquetaria

Los síntomas hemorrágicos o la prevención de la hemorragia en pacientes con disfunción grave a menudo requieren transfusiones de plaquetas. Se tiene cuidado en limitar el riesgo de la aloinmunización limitando la exposición y utilizando plaquetas desprovistas de leucocitos antes del almacenamiento para la transfusión. Los trastornos plaquetarios que se acompañan de síntomas hemorrágicos más leves a menudo responden a la desmopresina [1-desamino-8-D-arginina vasopresina (DDAVP)]. La DDAVP aumenta las concentraciones plasmáticas de vWF y FVIII; también puede tener un efecto directo sobre la función plaquetaria. En particular para los síntomas de hemorragia de las mucosas, se utiliza el tratamiento antifibrinolítico (ácido aminocaproico épsilon o ácido tranexámico) solo o combinado con DDAVP o tratamiento con plaquetas.

## Trastornos adquiridos en la función plaquetaria

La disfunción plaquetaria adquirida en común, por lo general se debe a medicamentos, administrados en forma intencional, como en el caso del tratamiento antiplaquetario o en forma no intencional, como ante dosis elevadas de penicilinas. La disfunción plaquetaria adquirida se presenta en la uremia. Es probablemente multifactorial, pero el efecto resultante es la adhesión y activación defectuosas. El defecto en las plaquetas mejora en su mayor parte con la diálisis, pero también incrementando el hematocrito a 27 a 32%, con la administración de DDAVP (0.3 µg/kg) o utilizando estrógenos conjugados. La disfunción plaquetaria también ocurre posterior a la derivación cardiopulmonar debido al efecto del circuito artificial sobre las plaquetas y los síntomas hemorrágicos responden a la transfusión de plaquetas. La disfunción plaquetaria que se observa con los trastornos hematológicos subyacentes puede deberse a la interferencia no específica por las paraproteínas de la circulación o defectos intrínsecos de las plaquetas en los síndromes mieloproliferativos o mielodisplásicos.

## ■ ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

La enfermedad de von Willebrand es el trastorno hemorrágico hereditario más frecuente. Cálculos derivados de datos de laboratorio sugieren una prevalencia de aproximadamente 1%, pero datos basados en individuos sintomáticos sugieren que es más cercana a 0.1% de la población. El factor de von Willebrand desempeña dos funciones: 1) como la principal molécula de adhesión que fija la plaqueta al subendotelio expuesto, y 2) como la proteína fijadora para el factor VIII, lo cual trae consigo una prolongación importante de la semivida del factor VIII en la circulación sanguínea. La función de adhesividad de la plaqueta del factor de von Willebrand depende en grado crítico de la presencia de grandes multímeros de este factor, no así la fijación del factor VIII. La mayor parte de los síntomas de la enfermedad de von Willebrand son "plaquetoides" excepto en los casos más graves en los que el factor VIII está tan bajo que ocasiona síntomas similares a los que se encuentran en la deficiencia del factor VIII (hemofilia A).

La enfermedad de von Willebrand se ha clasificado en tres tipos principales y cuatro subtipos del tipo 2 (cuadro 115-2; fig. 115-5). Con mucho el tipo más frecuente de enfermedad de von Willebrand es el tipo 1, con una disminución paralela en la proteína de este factor, en la función de este factor y en las concentraciones del factor VIII, lo que contribuye por lo menos a 80% de los casos. Los pacientes tienen sobre todo síntomas de hemorragias de las mucosas, aunque también se observa hemorragia posoperatoria. Los síntomas hemorrágicos son muy raros en la lactancia y por lo general se manifiestan en etapas más avanzadas de la infancia y consisten en equimosis excesiva y epistaxis. Puesto que estos síntomas ocurren comúnmente en la infancia, se pondrá especial atención a las equimosis en sitios poco probables de ser traumatizados o en casos de epistaxis prolongada que requiere atención médica o en ambas situaciones a la vez. La menorragia es una manifestación común de la enfermedad de von Willebrand. La hemorragia menstrual que produce anemia requiere una valoración para determinar si existe enfermedad de von Willebrand y, si es negativa, trastornos funcionales de las plaquetas. A menudo, la enfermedad de von Wille-

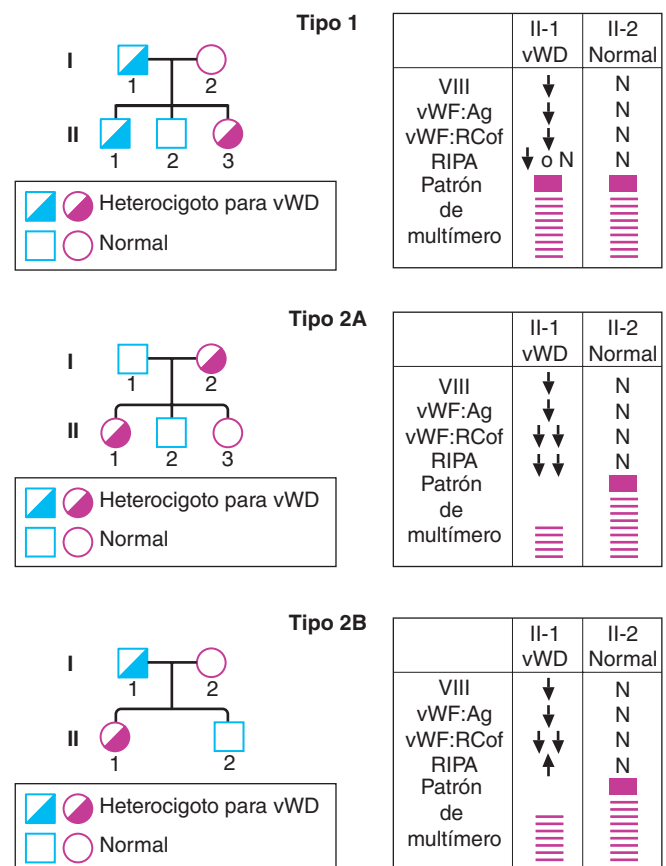
## CUADRO 115-2 Diagnóstico de laboratorio de enfermedad de von Willebrand

Tipo	aPTT	Antígeno del vWF	Actividad del vWF	Actividad del FVIII	Multímero
1	NI o ↑	↓	↓	↓	Distribución normal, disminución cuantitativa
2A	NI o ↑	↓	↓↓	↓	Pérdida de multímeros MW elevados e intermedios
2B <sup>a</sup>	NI o ↑	↓	↓↓	↓	Pérdida de multímeros MW elevados
2M	NI o ↑	↓	↓↓	↓	Distribución normal, disminución cuantitativa
2N	↑↑	NI o ↓ <sup>b</sup>	NI o ↓ <sup>b</sup>	↓↓	Distribución normal
3	↑↑	↓↓	↓↓	↓↓	Ausente

<sup>a</sup> Por lo general también está disminuida la cuenta plaquetaria.

<sup>b</sup> Para el tipo 2N, en estado homocigótico, el FVIII es muy bajo; en estado heterocigótico, sólo se observa en conjunción con la vWD tipo 1.

**Abreviaturas:** aPTT, tiempo de tromboplastina parcial activado; F, factor; MW, peso molecular, NI, normal; vWF, factor de von Willebrand.



**Figura 115-5** Patrón de herencia y hallazgos de laboratorio en enfermedad de von Willebrand. Las pruebas de la función plaquetaria incluyen un ensayo de coagulación del factor VIII unido y portado por el factor de von Willebrand (vWF), abreviado como VIII; inmunoanálisis de la proteína vWF total (vWF:Ag); bioanálisis de la capacidad del plasma del paciente para mantener la aglutinación de plaquetas normales inducida por ristocetina (vWF:RCof), y agregación de plaquetas del sujeto inducida por ristocetina, abreviada RIPA. El tipo de multímero ilustra las bandas de proteína presentes cuando el plasma se somete a electroforesis en un gel de poli-acrilamida. Las columnas II-1 y II-2 se refieren a los fenotipos de los descendientes de la segunda generación.

brand leve tipo 1 se manifiesta inicialmente durante las extracciones dentales, sobre todo de la muela del juicio o con la amigdalectomía.

No todos los pacientes con bajas concentraciones del factor de von Willebrand tienen síntomas de hemorragia. El que sangren o no dependerá del equilibrio hemostático global que hayan heredado, aunado a las influencias ambientales y el tipo de problemas hemostáticos que experimentan. Si bien la herencia en la enfermedad de von Willebrand es autosómica, muchos factores influyen tanto en las concentraciones de vWF, como en los síntomas de hemorragia. No se han definido todos, pero incluyen tipo sanguíneo, estado hormonal tiroideo, raza, estrés, ejercicio e influencias hormonales (endógenas y exógenas). Los pacientes con sangre tipo O tienen concentraciones de proteína del factor de von Willebrand de alrededor de la mitad que los pacientes con tipo sanguíneo AB. De hecho, el intervalo normal para los pacientes con sangre tipo O se superpone al que suele considerarse diagnóstico para la enfermedad de von Willebrand. Una concentración levemente reducida del factor de von Willebrand tal vez se considere más como un factor de riesgo de hemorragia que como una enfermedad efectiva.

Los pacientes con enfermedad de von Willebrand tipo 2 tienen defectos funcionales; por consiguiente, la determinación del antígeno del vWF es significativamente más alta que el análisis de la función. En los tipos 2A, 2B y 2M, está reducida la actividad del factor de von Willebrand, según se determina por la actividad del cofactor de ristocetina o la unión a colágeno. En la enfermedad de von Willebrand tipo 2A, la alteración en la función se debe a un aumento en la susceptibilidad al desdoblamiento por ADAMTS13, lo cual origina una pérdida de multímeros de peso molecular intermedio o elevado, o una menor secreción de estos multímeros por la célula. La enfermedad de von Willebrand tipo 2B se debe a mutaciones con ganancia de función que originan una mayor fijación espontánea del factor a las plaquetas en la circulación sanguínea, con la depuración subsiguiente de este complejo por el sistema reticuloendotelial. El factor de von Willebrand resultante en el plasma de los pacientes carece de los multímeros de peso molecular más alto y la cuenta plaquetaria suele reducirse en grado leve. La enfermedad tipo 2M se debe a un grupo de mutaciones que ocasionan disfunción de la molécula, pero que no afectan la estructura del multímero.

La vWD tipo 2N se debe a mutaciones en el vWF que impiden la unión con FVIII. Como el FVIII se estabiliza mediante la unión con el vWF, el FVIII de los pacientes con este tipo de enfermedad tiene una semivida muy corta y su concentración es muy baja. En ocasiones a este trastorno se le llama *hemofilia autosómica*. La vWD tipo 3, o vWD grave, describe a los pacientes sin proteína vWF y concentraciones de FVIII <10%. Los enfermos presentan síntomas posoperatorios mucosos y articulares, así como otros síntomas hemorrágicos. Algunas personas con vWD tipo 3, sobre todo las que tienen delecciones en el gen de vWF, tienen riesgo de desarrollar anticuerpos contra el vWF administrado.

La vWD es un trastorno raro, casi siempre se ve en pacientes con trastornos linfoproliferativos subyacentes, como gammopatías monoclonales de significado indeterminado (MGUS, *monoclonal gammopathies of undetermined significance*), mieloma múltiple y macroglobulinemia de Waldenström. Se presenta más a menudo en la MGUS y debe sospecharse en enfermos, sobre todo ancianos, con síntomas nuevos de hemorragia mucosa. Existe evidencia de laboratorio de la vWD en algunos pacientes con valvulopatía aórtica. El síndrome de Heyde (estenosis aórtica con hemorragia gastrointestinal) se atribuye a la presencia de angiodisplasia del tubo digestivo en personas con estenosis aórtica. Sin embargo, las fuerzas en cizalla de la sangre que pasa por la válvula aórtica estrecha parecen producir un cambio en el vWF que lo vuelve susceptible a las proteasas séricas. Por consiguiente, se pierden las grandes formas multiméricas, lo que genera la vWD tipo 2, pero se recupera cuando se reemplaza la válvula estrecha.

## TRATAMIENTO Enfermedad de von Willebrand

La parte fundamental del tratamiento de la enfermedad de von Willebrand tipo 1 es la administración de 1-desamino-8-D-arginina vasopresina (DDAVP o desmopresina), que produce liberación de los factores de von Willebrand y VIII desde las reservas endoteliales. Se puede administrar DDAVP por vía intravenosa o mediante una

atomización intranasal (1.5 mg/ml). La actividad máxima cuando se administra por vía intravenosa es de aproximadamente 30 min, en tanto que es de 2 h cuando se administra por vía intranasal. La dosis habitual es de 0.3 µg/kg por vía intravenosa o dos atomizaciones (una en cada fosa nasal) en pacientes >50 kg (una atomización para los que tienen <50 kg de peso). Es recomendable que los individuos con enfermedad de von Willebrand sean sometidos a prueba terapéutica con DDAVP para valorar la respuesta antes de utilizarla. En el caso de una respuesta adecuada (incremento en los valores de dos a cuatro tantos) se puede utilizar en procedimientos con riesgo de hemorragia leve a moderada. Dependiendo del procedimiento pueden requerirse dosis adicionales; por lo general se administran cada 12 a 24 h. Las dosificaciones menos frecuentes pueden causar menos taquifilaxia, la cual ocurre cuando la síntesis no puede compensar las reservas liberadas. El principal defecto secundario de la DDAVP es la hipopotasemia debida a una disminución en la depuración de agua libre. Esto ocurre con más frecuencia en el paciente muy joven y en el muy anciano, pero se recomendará la restricción de líquidos a todos los enfermos durante las 24 h subsiguientes a cada dosis.

Algunos pacientes con enfermedad de von Willebrand tipos 2A y 2M responden a la DDAVP, de manera que puede utilizarse para procedimientos cruentos menores. En los otros subtipos, para la enfermedad tipo 3 y para procedimientos cruentos mayores que requieren periodos más prolongados de hemostasia normal, se puede restituir el factor de von Willebrand. Se considera que los concentrados que contienen factor de von Willebrand activado con virus son más seguros que el crioprecipitado como producto de restitución.

El tratamiento antifibrinolítico, a base de ácido aminocaproico épsilon o ácido tranexámico es un tratamiento importante, aunque sea solo o como complemento, para la prevención o el tratamiento de la hemorragia de las mucosas. Estos fármacos son de gran utilidad en la profilaxis de procedimientos dentales y se utiliza DDAVP en las extracciones dentales y en amigdalectomía, menorragia y procedimientos prostáticos. Está contraindicado en caso de hemorragia urinaria alta debido al riesgo de obstrucción ureteral.

## TRASTORNOS DE LA PARED VASCULAR

La pared vascular es una parte integral de la hemostasia y la separación de una fase líquida es artificial, en particular en trastornos como púrpura trombocitopénica trombótica o trombocitopenia provocada por heparina que claramente también afecta al endotelio. La inflamación circunscrita a la pared vascular, como la vasculitis o los trastornos hereditarios del tejido conjuntivo son anomalías inherentes a la pared vascular.

## TRASTORNOS METABÓLICOS E INFLAMATORIOS

Las enfermedades febriles agudas pueden ocasionar lesión vascular, la cual puede deberse a los complejos inmunitarios que contienen antígenos virales o a los virus propiamente dichos. Determinados microorganismos patógenos, como las rickettsias que producen rickettsiosis exantemática americana, se reproducen en las células endoteliales y las lesionan. Puede ocurrir púrpura vascular en pacientes con gammopatías policlonales, pero es más común en aquellos con gammopatías monoclonales, entre las que se incluyen macroglobulinemia de Waldenström, mieloma múltiple y crioglobulinemia. Los pacientes con crioglobulinemia mixta presentan un exantema maculopapular más difuso a consecuencia de la lesión inmunitaria de la pared vascular mediada por complejos inmunitarios.

Los pacientes con escorbuto (deficiencia de vitamina C) desarrollan episodios dolorosos de hemorragia cutánea perifolicular, lo mismo que síntomas de hemorragia más generales. Se requiere vitamina C para la síntesis de hidroxiprolina, un componente esencial del colágeno. Los pacientes con el síndrome de Cushing o que están recibiendo tratamiento crónico con glucocorticoides presentan hemorragias cutáneas y tendencia a la equimosis debido a la atrofia del tejido conjuntivo de soporte. Se observa un fenómeno similar con el envejecimiento, en el cual, después de traumatismos menores, la sangre se difunde superficialmente bajo la epidermis. A esto se le ha denominado *púrpura senil* y es más común en la piel que previamente ha sido lesionada por la exposición a los rayos solares.

La púrpura de Henoch-Schönlein o anafiloide es un tipo de vasculitis distintiva que cede espontáneamente y que se presenta en niños y adultos jóvenes. Los pacientes tienen una reacción inflamatoria aguda con IgA y componentes del complemento en capilares, tejidos del mesangio y pequeñas arteriolas, lo cual lleva a un aumento en la permeabilidad vascular y hemorragia circunscrita. Este síndrome suele ir precedido de una infección de vías respiratorias altas, comúnmente con faringitis estreptocócica o es desencadenado por alergias a medicamentos o alimentos. Los enfermos presentan un exantema purpúrico en las superficies extensoras de los brazos y las piernas, que por lo general se acompañan de poliartalgias o artritis, dolor abdominal y hematuria por glomerulonefritis focal. Todas las pruebas de coagulación son normales, pero pueden ocurrir alteraciones renales. Los glucocorticoides brindan alivio sintomático pero no alteran la evolución de la enfermedad.

## ■ TRASTORNOS HEREDITARIOS DE LA PARED VASCULAR

Los pacientes con trastornos hereditarios de la matriz del tejido conjuntivo, como síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos y pseudoanemia elástica, a menudo tienen tendencia a las equimosis. Las anomalías vasculares hereditarias pueden ocasionar una tendencia a la hemorragia. Esto se observa notablemente en la telangiectasia hemorrágica hereditaria ([HHT, *hereditary hemorrhagic telangiectasia*] o enfermedad de Osler-Weber-Rendu), un trastorno en el que los capilares telangiectásicos anormales producen episodios frecuentes de hemorragia, principalmente por la nariz y el sistema gastrointestinal. También pueden ocurrir malformaciones arteriovenosas (*arteriovenous malformation*, AVM) en pulmón, cerebro e hígado en la telangiectasia hemorrágica hereditaria. La telangiectasia a menudo se visualiza en la mucosa oral y nasal. Con el tiempo aparecen los signos y síntomas. En promedio, la epistaxis comienza a los 12 años de edad y ocurre en más del 95% de los pacientes de edad madura. Dos genes que intervienen en la patogenia son *eng* (endogлина) en el cromosoma 9q33-34 (la llamada

telangiectasia hemorrágica hereditaria tipo 1), que se acompaña de malformaciones arteriovenosas pulmonares en 40% de los casos, y *alk1* (cinasa 1 semejante al receptor de activina [*activin-receptor like kinase 1*]) en el cromosoma 12q13, que se acompaña de mucho menor riesgo de malformaciones arteriovenosas pulmonares.

### AGRADECIMIENTO

Robert Handin, MD, colaboró en este capítulo de la edición anterior y en la actual se incluyen algunos materiales de ese capítulo.

### LECTURAS ADICIONALES

- AREPALLY GM, ORTEL TL: Heparin-induced thrombocytopenia. *Annu Rev Med* 61:77, 2010
- ASTER RH et al: Drug-induced immune thrombocytopenia: Pathogenesis, diagnosis and management. *J Thromb Haemost* 7:911, 2009
- BUSSEL JB: Traditional and new approaches to the management of immune thrombocytopenia: Issues of when and who to treat. *Hematol Oncol Clin North Am* 23:1329, 2009
- Diagnosis, Evaluation and Management of von Willebrand Disease*. NIH Publication #08-5832. National Heart, Lung and Blood Institute, 2007, [www.nhlbi.nih.gov](http://www.nhlbi.nih.gov)
- HAYWARD CPM: Diagnostic approach to platelet function disorders. *Trans Apher Sci* 38:65, 2008
- ISRAELS SJ et al: Inherited disorders of platelet function and challenges to diagnosis of mucocutaneous bleeding. *Haemophilia* 16:152, 2010
- KREMER HOVINGA JA et al: Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 115:1500, 2010
- RICE TW, WHEELER AP: Coagulopathy in critically ill patients. *Chest* 136:1622, 2009

# CAPÍTULO 116

## Trastornos de la coagulación

Valder R. Arruda  
Katherine A. High

Durante siglos se han reconocido las deficiencias en los factores de la coagulación. Los pacientes con deficiencias genéticas de los factores de la coagulación del plasma presentan episodios de hemorragia recidivantes de por vida en articulaciones, músculos y espacios cerrados, ya sea en forma espontánea o después de algún traumatismo. Las deficiencias de factores hereditarios más comunes son las hemofilias y las enfermedades ligadas a X causadas por deficiencia de factor (F) VIII (hemofilia A) o factor IX (FIX, hemofilia B). Los trastornos hemorrágicos congénitos raros debidos a deficiencias de otros factores, como FII (protrombina), FV, FVII, FX, FXI, FXIII y fibrinógeno, por lo general se heredan en forma autosómica recesiva (**cuadro 116-1**). Los avances en la caracterización de las bases moleculares de las deficiencias de factores de la coagulación han contribuido a una mejor comprensión de los fenotipos de enfermedades y permiten enfoques terapéuticos de objetivos más específicos gracias al desarrollo de pequeñas moléculas, proteínas recombinantes o tratamientos basados en células y genes.

Las pruebas de hemostasia que comúnmente se utilizan, permiten la detección sistemática inicial de la actividad de los factores de la coagulación (**fig. 116-1**) y el fenotipo en la enfermedad a menudo se correlaciona con el grado de actividad coagulante. Un tiempo de protrombina (PT, *prothrombin time*) anormal como dato aislado sugiere deficiencia de factor VII, en tanto que un tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT, *activated partial thromboplastin time*) prolongado indica frecuentemente hemofilia o deficiencia de FXI (**fig. 116-1**). La prolongación tanto del PT

como del aPTT sugiere deficiencia de FV, FX, FII o anomalía del fibrinógeno. La adición del factor faltante al plasma del individuo en diversas dosis corregirá los tiempos de coagulación anormales; el resultado se expresa como porcentaje de la actividad observada en sujetos normales.

Las deficiencias adquiridas de la coagulación plasmática son más frecuentes que los trastornos congénitos; los trastornos más comunes incluyen diátesis hemorrágica por enfermedades hepáticas, coagulación intravascular diseminada (DIC, *disseminated intravascular coagulation*) y deficiencia de vitamina K. En estos trastornos, la coagulación sanguínea es alterada por la deficiencia de más de un factor de la coagulación, los episodios de hemorragia son resultado de la perturbación de la hemostasia primaria (coagulación) y secundaria (p. ej., interacciones de las plaquetas con la pared vascular).

El desarrollo de anticuerpos contra proteínas plasmáticas que intervienen en la coagulación, clínicamente denominados *inhibidores*, es un problema relativamente raro que afecta con más frecuencia a los pacientes con hemofilia A o B o con deficiencia del FXI y que reciben dosis repetidas de la proteína faltante para controlar los episodios hemorrágicos. Los inhibidores también ocurren en sujetos que no tienen una deficiencia genética de factores de la coagulación, por ejemplo, en el puerperio, como una manifestación de enfermedades autoinmunitarias o neoplásicas subyacentes o en forma idiopática. Se han comunicado casos raros de inhibidores de la trombina o del FV en pacientes que reciben preparados de trombina bovina tópicos como hemostático local en operaciones complejas. El diagnóstico de inhibidores se basa en las mismas pruebas que las utilizadas para diagnosticar deficiencias hereditarias de factor de la coagulación plasmática. Sin embargo, la adición de la proteína faltante al plasma de un sujeto con un inhibidor no corrige las anomalías del aPTT o del PT. Ésta es la principal diferencia de laboratorio entre las deficiencias y los inhibidores. Se requieren pruebas adicionales para medir la especificidad del inhibidor y su concentración.

El tratamiento de estos trastornos hemorrágicos a menudo requiere reemplazo de la proteína deficiente por medio de productos recombinantes o derivados de plasma purificado o plasma fresco congelado



**CUADRO 116-1** Características genéticas y de laboratorio de trastornos hereditarios de la coagulación

Deficiencia de factores de coagulación	Herencia	Prevalencia en la población general	Anomalia de laboratorio <sup>a</sup>				Tratamiento	Semivida plasmática
			aPTT	PT	TT	MHL		
Fibrinógeno	AR	1 en 1 000 000	+	+	+	100 mg/100 ml	Crioprecipitado	2-4 días
Protrombina	AR	1 en 2 000 000	+	+	-	20-30%	FFP/PCC	3-4 días
Factor V	AR	1 en 1 000 000	+/-	+/-	-	15-20%	FFP	36 h
Factor VII	AR	1 en 500 000	-	+	-	15-20%	FFP/PCC	4-6 h
Factor VIII	Ligada a X	1 en 5 000	+	-	-	30%	Concentrados de FVIII	8-12 h
Factor IX	Ligada a X	1 en 30 000	+	-	-	30%	Concentrados de FIX	18-24 h
Factor X	AR	1 en 1 000 000	+/-	+/-	-	15-20%	FFP/PCC	40-60 h
Factor XI	AR	1 en 1 000 000	+	-	-	15-20%	FFP	40-70 h
Factor XII	AR	ND	+	-	-	<i>b</i>	<i>b</i>	60 h
HK	AR	ND	+	-	-	<i>b</i>	<i>b</i>	150 h
Precalicroína	AR	ND	+	-	-	<i>b</i>	<i>b</i>	35 h
Factor XIII	AR	1 en 2 000 000	-	-	+/-	2-5%	Crioprecipitado	11-14 días

<sup>a</sup> Valores dentro del intervalo normal (-) o prolongado (+).

<sup>b</sup> No hay riesgo de hemorragia, no está indicado el tratamiento.

**Abreviaturas:** HK, cininógeno de alto peso molecular (*high-molecular weight kininogen*); AR, recesiva autosómica; aPTT, tiempo de tromboplastina parcial activado; PT, tiempo de protrombina; TT, tiempo de trombina; ND, no determinado; FFP, plasma fresco congelado; PCC, concentrados de complejo de protrombina; MHL, concentraciones hemostáticas mínimas.

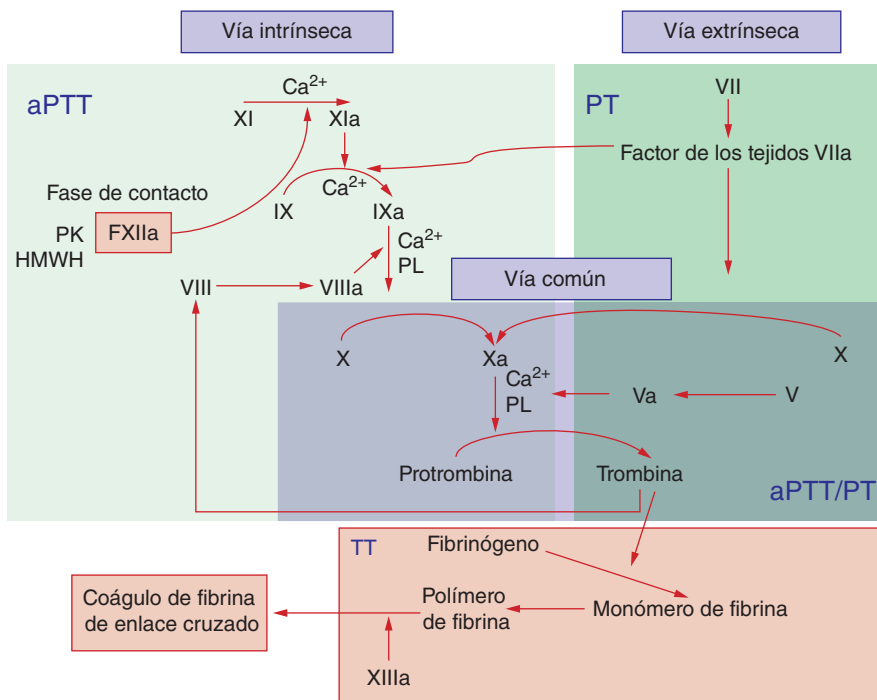
(FFP, *fresh-frozen plasma*). Por tanto, es indispensable llegar a un diagnóstico apropiado para optimizar la atención del paciente sin la exposición innecesaria a un tratamiento subóptimo y a los riesgos de una enfermedad de transmisión hemática.

**HEMOFILIA**

**■ PATOGENIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

La hemofilia es una enfermedad hemorrágica recesiva ligada a X producida por mutaciones en el gen *F8* (hemofilia A o hemofilia clásica) o el gen *F9* (hemofilia B). La enfermedad afecta a uno de cada 10 000 varones en todo el mundo, en todos los grupos étnicos; la hemofilia A representa 80% de todos los casos. Los varones son los afectados clínicamente porque las mujeres, que son portadoras de un solo gen mutado, por lo general son asintomáticas. En cerca de 30% de los casos no existen antecedentes familiares de la enfermedad. En ellos, 80% de las madres son portadoras del alelo mutado *de novo*. Se han identificado más de 500 mutaciones diferentes en los genes *F8* o *F9* de pacientes con hemofilia A o B, respectivamente. Una de las mutaciones de la hemofilia A más común se debe a una inversión en la secuencia del intrón 22, que se presenta en 40% de los casos de hemofilia A grave. Los avances en el diagnóstico molecular en la actualidad permiten identificar con precisión las mutaciones y restablecer un diagnóstico preciso de las mujeres portadoras del gen de la hemofilia en las familias afectadas.

Desde el punto de vista clínico, la hemofilia A y la hemofilia B son indistinguibles. El fenotipo de una enfermedad se correlaciona con la actividad residual del FVIII o el FIX y se clasifica como grave (<1%), moderada (1 a 5%) o leve (6 a 30%). En las formas grave y moderada, la enfermedad se caracteriza por episodios hemorrágicos en las articulaciones (hemartrosis), las partes blandas y los músculos después de un traumatismo menor o incluso en forma espontánea.



**Figura 116-1** Cascada de la coagulación y valoración de laboratorio de la deficiencia de factor de la coagulación por medio del tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT), el tiempo de protrombina (PT) y el tiempo de trombina (TT).

nea. Los pacientes con enfermedad leve experimentan hemorragias poco frecuentes que por lo general son consecutivas a traumatismos. Entre aquellos con actividad residual de FVIII o FIX de más de 25% de lo normal, la enfermedad se descubre únicamente por la hemorragia que se presenta tras un traumatismo importante o durante las pruebas de laboratorio sistemáticas que por lo general se realizan antes de una intervención quirúrgica. Típicamente, las pruebas globales de la coagulación muestran sólo una prolongación aislada del aPTT. Los pacientes con hemofilia tienen tiempos de sangrado y recuentos plaquetarios normales. El diagnóstico se establece después de la determinación específica de la actividad coagulante de FVIII o FIX.

A temprana edad, la hemorragia se presenta después de la circuncisión o raras veces como hemorragia intracraneal. Es más evidente cuando los niños comienzan a caminar o a gatear. En la forma grave, las manifestaciones hemorrágicas más comunes son las hemartrosis recidivantes, que pueden afectar a toda la articulación pero que afectan principalmente a rodillas, codos, tobillos, hombros y caderas. Las hemartrosis agudas son dolorosas, los signos clínicos consisten en edema local y eritema. Para evitar el dolor, el paciente adopta una posición fija, lo que tarde o temprano desencadena contracturas musculares. Los niños muy pequeños que no pueden comunicarse verbalmente muestran irritabilidad e inmovilidad de la articulación afectada. Las hemartrosis crónicas son debilitantes y se presenta engrosamiento de la sinovia y sinovitis en respuesta a la sangre intraarticular. Después de que se ha lesionado una articulación, los episodios de hemorragia recidivante originan la "articulación diana" clínicamente reconocida, que luego establece un ciclo vicioso de hemorragia, la cual produce una deformidad articular progresiva que en los casos críticos requiere tratamiento quirúrgico como única opción terapéutica. Los hematomas que se producen en los músculos de las partes distales de las extremidades originan compresión externa de arterias, venas o nervios, que puede evolucionar a un síndrome compartimental.

La hemorragia en el espacio orofaríngeo, sistema nervioso central o retroperitoneo es potencialmente letal y requiere tratamiento inmediato. Las hemorragias retroperitoneales pueden acumular grandes cantidades de sangre junto con la formación de tumoraciones con calcificación y reacción de tejido inflamatorio (síndrome de pseudotumor); también pueden lesionar el nervio femoral. Asimismo se pueden formar pseudotumores en los huesos, sobre todo en los huesos largos de las extremidades inferiores. La hematuria es frecuente en pacientes con hemofilia, aun cuando no haya trastornos genitourinarios. A menudo cede espontáneamente y no requiere un tratamiento específico.

## TRATAMIENTO Hemofilia

Sin tratamiento, los pacientes con hemofilia grave tienen una esperanza de vida limitada. Los avances en la industria del fraccionamiento de la sangre durante la Segunda Guerra Mundial dieron lugar a la posibilidad de utilizar el plasma para tratar la hemofilia, pero los volúmenes requeridos para lograr la elevación incluso moderada de las concentraciones de factor en la circulación limita la utilidad de la infusión de plasma como un método para el tratamiento de la enfermedad. El descubrimiento en el decenio de 1960 de que la fracción crioprecipitada del plasma estaba enriquecida con factor VIII, además de la purificación final de FVIII y FIX del plasma, llevó al advenimiento del tratamiento de infusión en el hogar con concentrados de factor en el decenio de 1970. La disponibilidad de concentrados de factor originó una mejoría espectacular en la esperanza y en la calidad de vida para las personas con hemofilia grave. Sin embargo, la contaminación de los suministros de sangre por el virus de la hepatitis y posteriormente por el VIH, dio lugar a la transmisión de estas infecciones hematógenas en pacientes hemofílicos; las complicaciones de infección por VIH y hepatitis C son en la actualidad las principales causas de defunción en adultos estadounidenses con hemofilia grave. La introducción de los pasos de inactivación viral en la preparación de productos derivados de plasma a mediados del decenio de 1980 redujo considerablemente el riesgo de VIH y hepatitis, y los riesgos se redujeron aún más por la

producción satisfactoria de proteínas de FVIII y FIX recombinantes, ambas aprobadas en el decenio de 1990. Es raro que los pacientes hemofílicos nacidos después de 1985 hayan contraído hepatitis o VIH y en estos individuos la esperanza de vida es de 65 años.

El tratamiento reconstitutivo de factor en la hemofilia puede administrarse después de un episodio hemorrágico o de manera profiláctica. La profilaxis primaria se define como un método para mantener el factor de la coagulación faltante en concentraciones de aproximadamente 1% o más con regularidad a fin de evitar hemorragias, sobre todo el inicio de hemartrosis. Los niños hemofílicos que reciben infusiones periódicas de FVIII (tres días/semana) o FIX (dos días/semana) pueden llegar a la pubertad sin presentar anomalías articulares detectables.

La profilaxis se ha vuelto cada vez más frecuente en los pacientes jóvenes. Los *Centers for Disease Control and Prevention* publicaron que 51% de los niños con hemofilia grave menores de seis años recibe profilaxis, lo que representa un aumento considerable desde el 33% en 1995. Aunque es muy recomendable, hay factores limitantes considerables en muchos pacientes, como el costo elevado y las dificultades para establecer el acceso en las venas periféricas de pacientes jóvenes, además de los riesgos de infecciones y trombosis que conllevan los catéteres venosos centrales permanentes.

Las consideraciones generales en relación al tratamiento de las hemorragias en la hemofilia incluyen: 1) la necesidad de iniciar el tratamiento lo más pronto posible debido a que los síntomas suelen preceder a datos objetivos de hemorragia; debido a la eficacia superior de la intervención terapéutica precoz, síntomas típicos de hemorragia articular en un paciente fiable, cefalea o accidentes automovilísticos o de otro tipo, requieren la restitución rápida y más estudios de laboratorio, y 2) la necesidad de evitar fármacos que dificulten la función plaquetaria como ácido acetilsalicílico o medicamentos que lo contienen; para controlar el dolor, son preferibles el ibuprofeno o el propoxifeno.

Los factores VIII y IX se dosifican en unidades. Se define una unidad (U) como la cantidad de factor VIII (100 ng/ml) o FIX (5 µg/ml) en 1 ml de plasma normal. Una unidad de FVIII por kilogramo de peso corporal aumenta la concentración plasmática de FVIII en 2%. Se puede calcular la dosis necesaria para aumentar las presentaciones de FVIII al 100% en un paciente con hemofilia grave de 70 kg (<1%) utilizando la fórmula sencilla que se presenta adelante. Por consiguiente, 3 500 U de FVIII aumentarán la concentración en la circulación a 100%.

$$\text{Dosis de FVIII (UI)} = \text{concentraciones de FVIII diana} - \text{concentraciones iniciales de FVIII} \times \text{peso corporal (kg)} \times 0.5 \text{ U/kg}$$

Las dosis para el reemplazo de FIX son diferentes a las de FVIII, en virtud de que la recuperación de FIX respecto a la infusión suele ser de solamente 50% el valor previsto. Por tanto, la fórmula para el reemplazo de FIX es:

$$\text{Dosis de FIX (UI)} = \text{concentraciones de FIX diana} - \text{concentraciones iniciales de FIX} \times \text{peso corporal (kg)} \times 1.0 \text{ U/kg}$$

Debido a la semivida de 8 a 12 h del FVIII se requieren inyecciones dos veces por día para mantener las concentraciones terapéuticas, en tanto que la semivida del FIX es más prolongada, aproximadamente 24 h, de manera que basta con una inyección una vez al día. En situaciones específicas, como después de intervenciones quirúrgicas, es conveniente la infusión continua de factor en virtud de su seguridad para lograr concentraciones persistentes de factor a un costo total más bajo.

El crioprecipitado está enriquecido con proteína de factor VIII (cada bolsa contiene en promedio 80 UI de FVIII) y se utilizó comúnmente para el tratamiento de la hemofilia A desde hace decenios; todavía se utiliza en algunos países en vías de desarrollo, pero debido al riesgo de enfermedades hematógenas, este producto debe evitarse en pacientes hemofílicos cuando se dispone de concentrados de factor.

Las hemorragias leves como las hemartrosis no complicadas o los hematomas superficiales requieren tratamiento inicial con concentraciones de factor de 30 a 50%. Las dosis adicionales para mantener

concentraciones de 15 a 25% durante dos o tres días están indicadas en las hemartrosis graves, sobre todo cuando estos episodios afectan a la “articulación diana”. Los hematomas de gran tamaño o las hemorragias hacia los músculos profundos requieren concentraciones de factor de 50% o incluso más altas cuando no mejoran los síntomas clínicos y puede requerirse la restitución del factor durante una semana o más. Para controlar hemorragias importantes, incluidas las que afectan los espacios orofaríngeos, el sistema nervioso central y el retroperitoneo, se requieren concentraciones de proteína persistentes de 50 a 100% durante siete a 10 días. El reemplazo profiláctico para intervenciones quirúrgicas tiene por objeto lograr concentraciones de factor normales (100%) durante un periodo de siete a 10 días; el reemplazo puede entonces reducirse gradualmente dependiendo de la magnitud de las heridas quirúrgicas. Los procedimientos de cirugía bucal conllevan lesión considerable de tejidos, que por lo general requieren reemplazo de factor durante uno a tres días junto con la administración de antifibrinolíticos orales.

#### TRATAMIENTO NO TRANSFUSIONAL DE LA HEMOFILIA

**DDAVP (1-desamino-8-D-arginina vasopresina)** La DDAVP es un análogo sintético de la vasopresina que produce un aumento transitorio del factor VIII y del factor de von Willebrand (vWF, *von Willebrand factor*), pero no en el factor IX, a través de un mecanismo que implica la liberación por las células endoteliales. A los pacientes con hemofilia A moderada o leve se les hará una prueba con DDAVP, para ver si responden, antes de realizar una aplicación terapéutica. Es de esperar que la DDAVP en dosis de 0.3 µg/kg de peso corporal administrada por medio de infusión durante un periodo de 20 min aumente las concentraciones de FVIII de dos a tres veces respecto del valor inicial, alcanzando un máximo entre los 30 y los 60 min después de la infusión. La DDAVP no mejora las concentraciones de FVIII en pacientes con hemofilia A grave ya que no hay reservas para liberar. Las dosis repetidas de DDAVP producen taquifilaxia debido a que el mecanismo es un aumento de la liberación más que de la síntesis *de novo* de FVIII y vWF. Más de tres dosis consecutivas resultan ineficaces y si es necesario el tratamiento adicional, se requiere el reemplazo de FVIII para lograr la hemostasia.

**Antifibrinolíticos** La hemorragia en las encías, en el aparato digestivo y durante los procedimientos de cirugía bucal requieren el empleo de antifibrinolíticos orales como el ácido aminocaproico épsilon (EACA, *ε-aminocaproic acid*) o ácido tranexámico para controlar la hemostasia local. La duración del tratamiento dependiendo de la indicación clínica es de una semana o más. El ácido tranexámico se administra a dosis de 25 mg/kg tres a cuatro veces al día. El tratamiento con EACA requiere una dosis de carga de 200 mg/kg (máximo de 10 g) seguida de 100 mg/kg por dosis (máximo de 30 g/día) cada 6 h. Estos fármacos no están indicados para controlar la hematuria debido al riesgo de formación de un cuadro obstructivo en la luz de las estructuras del aparato genitourinario.

#### COMPLICACIONES

**Formación de inhibidor** La formación de aloanticuerpos para FVIII o FIX en la actualidad representa la principal complicación del tratamiento de la hemofilia. Se estima que la prevalencia de inhibidores al FVIII es de 5 a 10% de todos los casos y de casi 20% en los pacientes con hemofilia A grave. Sólo se detectan inhibidores de FIX en 3 a 5% de todos los pacientes con hemofilia B. El grupo con riesgo elevado de formar inhibidores incluye deficiencia grave (>80% de todos los casos de inhibidores), antecedente familiar de inhibidores, ascendencia africana, mutaciones en el gen de FVIII o FIX que producen delección de grandes regiones de codificación o redistribuciones burdas de genes. Los inhibidores suelen presentarse en las primeras etapas de la vida, con una mediana a los dos años de edad y después de una exposición acumulada de 10 días. Sin embargo, el tratamiento intensivo de reemplazo, como en caso de cirugía mayor, hemorragia intracraneal o traumatismo, aumenta el riesgo de formación de inhibidores en pacientes de todas las edades que

requieren vigilancia estrecha de laboratorio durante las semanas siguientes.

Se sospecha el diagnóstico clínico de inhibidor cuando los pacientes no responden a restitución de factor a dosis terapéuticas. Los inhibidores aumentan tanto la morbilidad como la mortalidad en la hemofilia. Dado que la detección oportuna de un inhibidor es decisiva para una corrección satisfactoria de la hemorragia o para erradicar el anticuerpo, la mayor parte de los centros de hemofilia llevan a cabo una detección sistemática anual de los inhibidores. La prueba de laboratorio que se requiere para confirmar la presencia de un inhibidor es un aPTT mezclado con plasma normal. En la mayoría de los pacientes hemofílicos, una mezcla de 1:1 con plasma normal corrige por completo el aPTT. En los pacientes con inhibidor, el aPTT en una mezcla de 1:1 está anormalmente prolongado, debido a que el inhibidor neutraliza la actividad de coagulación del factor VIII del plasma normal. El análisis de Bethesda utiliza un principio similar y define la especificidad del inhibidor y su concentración. Los resultados se expresan en unidades Bethesda (UB), en la cual 1 UB es la cantidad de anticuerpo que neutraliza 50% del FVIII o FIX presente en el plasma normal después de 2 h de incubación a una temperatura de 37°C. Desde el punto de vista clínico, los pacientes con inhibidor se clasifican como reactivos bajos o reactivos altos, lo cual proporciona directrices para el tratamiento óptimo. El tratamiento de los pacientes con inhibidor tiene dos metas: el control de los episodios hemorrágicos agudos y la erradicación del inhibidor. Para el control de los episodios de hemorragia, los reactivos bajos, aquellos con concentraciones <5 UB, responden bien a las dosis elevadas de FVIII humano o porcino (50 a 100 U/kg) con un incremento mínimo o nulo en las concentraciones de inhibidor. Sin embargo, los pacientes con respuesta alta, aquellos con una concentración de inhibidor inicial >10 UB o una respuesta anamnésica en el título de anticuerpo a >10 UB incluso si la concentración es baja al principio, no responden a los concentrados de FVIII o FIX. El control de los episodios hemorrágicos en pacientes con alta respuesta se logra utilizando concentrados enriquecidos con protrombina, FVII, FIX, FX [concentrados de complejo de protrombina (PCC, *prothrombin complex concentrates*) o PCC activado (aPCC)] y con más frecuencia por medio de factor VII activado recombinante (FVIIa) (fig. 116-1). Las tasas de éxito terapéutico han sido más altas para el FVIIa que para los PCC o el aPCC. Para la erradicación del anticuerpo inhibidor, la inmunosupresión no es eficaz. La estrategia más eficaz es la inducción de la tolerancia inmunitaria (ITI, *immune tolerance induction*) basada en la infusión diaria de la proteína faltante hasta que el inhibidor desaparece, requiriéndose típicamente periodos más prolongados que un año, con tasas de éxito del 60%. El tratamiento de los pacientes con hemofilia A grave e inhibidores resistentes a ITI es difícil. Se consideró efectivo el uso de anticuerpos monoclonales contra CD20 (rituximab) combinado con FVIII. Aunque este tratamiento puede reducir las concentraciones del inhibidor, pocas veces se logra la erradicación sostenida y puede requerir de dos o tres infusiones a la semana de concentrados de FVIII.

**Enfermedades infecciosas** La infección por el virus de hepatitis C (HCV) es la principal causa de morbilidad y la segunda causa de muerte en hemofílicos expuestos a concentrados de factor de coagulación antiguos. Casi todos los enfermos jóvenes tratados con productos derivados del plasma entre 1970 y 1985 se infectaron con HCV. Se calcula que más del 80% de los pacientes mayores de 20 años era positivo para anticuerpos contra HCV hacia el año 2006. La morbilidad hepática concomitante en sujetos hemofílicos queda clara cuando estas personas necesitan procedimientos con penetración corporal; es probable que sea necesaria la corrección de las deficiencias genéticas y adquiridas (secundarias a enfermedad hepática). La infección con VIH también diezmo la población de enfermos que recibieron concentrados derivados de plasma hace 20 años. La infección concurrente con HCV y VIH, presente en casi 50% de los sujetos hemofílicos, es un factor agravante para la evolución de la enfermedad hepática. La respuesta al tratamiento antiviral para HCV en la hemofilia se limita a <30% de los pacientes y es incluso



menor entre los infectados con HCV y VIH. En la hepatopatía en etapa terminal que requiere trasplante puede lograrse la curación de la enfermedad hepática y de la hemofilia.

**Problemas clínicos emergentes en hemofílicos que envejecen** Se ha logrado una mejoría continua en el tratamiento de la hemofilia desde el aumento de la población adulta que vive hasta pasada la madurez en los países pobres. La esperanza de vida de un paciente con hemofilia grave es sólo ~10 años menor que la de la población masculina general. En personas con hemofilia leve o moderada, la esperanza de vida se aproxima a la de la población masculina sin coagulopatía. Los hemofílicos ancianos tienen problemas diferentes a los de la generación más joven; tienen artropatía más grave y dolor crónico por tratamiento inferior al óptimo, además de tasas elevadas de infecciones con HCV y VIH.

Los datos iniciales indican que la mortalidad por enfermedad coronaria es menor en los hemofílicos que en la población masculina general. Es probable que el estado hipocoagulable subyacente tenga un efecto protector contra la formación de trombos, pero no previene la aterogénesis. Como ocurre en la población general, estos pacientes están expuestos a factores de riesgo cardiovascular como la edad, obesidad y tabaquismo. Además, la inactividad física, hipertensión y nefropatía crónica son frecuentes en los pacientes hemofílicos. En los enfermos con VIH que reciben tratamiento antirretroviral combinado, puede haber un aumento adicional del riesgo de enfermedad cardiovascular. Por lo tanto, debe considerarse con cuidado la aplicación de estrategias preventivas y terapéuticas en estas personas a fin de minimizar el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Debe evitarse el tratamiento de restitución excesivo y es prudente infundir despacio los concentrados de factor. La infusión continua del factor de coagulación es preferible a las dosis en bolos en pacientes con factores de riesgo cardiovascular que se someten a procedimientos con penetración corporal. El tratamiento de un episodio isquémico agudo y la revascularización coronaria deben incluir la colaboración de hematólogos e internistas. La suposición temprana de que la hemofilia protege contra la enfermedad vascular oclusiva podría cambiar en esta población que envejece.

El cáncer es la causa más frecuente de mortalidad en los pacientes ancianos con hemofilia, ya que tienen riesgo de neoplasias malignas vinculadas con HCV y VIH. El carcinoma hepatocelular (HCC, *hepatocellular carcinoma*) es el tumor maligno hepático más frecuente y causa constante de muerte en pacientes sin VIH. Las recomendaciones para la detección precoz del cáncer en la población general deben ser las mismas que para los hemofílicos de la edad correspondiente. Entre los sujetos con HCV de alto riesgo, se recomienda ecografía anual o semestral y cuantificación de fetoproteína  $\alpha$  para HCC. La detección de tumores urogenitales en presencia de hematuria o de hematoquezia podría retrasarse debido a la enfermedad hemorrágica subyacente, lo que impide la intervención temprana. La atención multidisciplinaria debe facilitar los intentos para asegurar las recomendaciones preventivas y terapéuticas para el cáncer en los pacientes hemofílicos.

**Tratamiento de portadores de hemofilia** Por lo general, los portadores de hemofilia, con concentraciones de factor ~50% de lo normal, no se consideran con riesgo de hemorragia. Sin embargo, hay informes de un amplio intervalo de valores (22 a 116%) debido a la desactivación aleatoria del cromosoma X (*lionización*). Por lo tanto, es importante medir la concentración del factor en los portadores para identificar a los que tienen riesgo hemorrágico y optimizar el tratamiento preoperatorio y posoperatorio. Durante el embarazo, las concentraciones de FVIII y FIX aumentan en forma gradual hasta el parto. La concentración de FVIII aumenta al doble o triple en comparación con las mujeres no embarazadas, pero el aumento de FIX es menos pronunciado. Después del parto se observa un rápido descenso de las cifras gestacionales de factores de coagulación. Esto representa un riesgo inminente de hemorragia que puede prevenirse con la infusión de concentrado del factor hasta alcanzar concentraciones de 50 a 70% de lo normal durante tres días en caso de parto vaginal, y hasta cinco días después de una cesárea. En los casos leves, se recomienda el uso de DDAVP y fármacos antifibrinolíticos.

## ■ DEFICIENCIA DE FACTOR XI

El factor XI es un zimógeno de una proteasa de serina activa (FXIa) en la vía intrínseca de la coagulación sanguínea que activa al FIX (fig. 116-1). Hay dos vías para la formación de FXIa. En un análisis basado en el aPTT, la proteasa es el resultado de la activación por el FXIIa junto con un cininógeno de alto peso molecular y calicreína. La trombina al parecer es el activador funcional del FXI. La generación de trombina por la vía del factor histórico/factor VIIa activa al FXI en la superficie de la plaqueta, lo cual contribuye a la generación adicional de trombina después de formado el coágulo y por tanto aumenta la resistencia a la fibrinólisis a través de un inhibidor fibrinolítico activado por trombina (TAFI, *thrombin-activated fibrinolytic inhibitor*).

La deficiencia de factor XI es un trastorno hemorrágico raro que se presenta en la población general con una frecuencia de uno en un millón. Sin embargo, la enfermedad tiene gran prevalencia entre la población de judíos asquenazíes e iraquíes, alcanzando una frecuencia de 6% como heterocigotos y de 0.1 a 0.3% como homocigotos. Se han comunicado más de 65 mutaciones en el gen de FXI, en tanto que se encontraron dos a tres mutaciones en poblaciones judías afectadas.

Las concentraciones normales de actividad coagulante del FXI fluctúan entre 70 y 150 U/100 ml. En pacientes heterocigotos con deficiencia moderada, el FXI fluctúa entre 20 y 70 U/100 ml, en tanto que en pacientes homocigotos o heterocigotos dobles, las concentraciones de FXI son <1 a 20 U/100 ml. Los pacientes con concentraciones de FXI <10% de lo normal tienen un riesgo elevado de hemorragia, pero el fenotipo de la enfermedad no siempre se correlaciona con la actividad coagulante residual del FXI. Un antecedente familiar indica riesgo de hemorragia en el probando. Clínicamente, es común la presencia de hemorragias mucocutáneas como equimosis, hemorragia gingival, epistaxis, hematuria y menorragia, sobre todo después de traumatismos. Este fenotipo hemorrágico sugiere que los tejidos ricos en actividad fibrinolítica son más susceptibles a la deficiencia de FXI. La hemorragia posoperatoria es común pero no siempre se presenta, incluso en pacientes con concentraciones muy bajas de factor XI.

El reemplazo de FXI está indicado en pacientes con enfermedad grave que deben someterse a un procedimiento quirúrgico. El antecedente negativo de complicaciones hemorrágicas después de procedimientos penetrantes no descarta la posibilidad de un riesgo hemorrágico alto.

## TRATAMIENTO Deficiencia de factor XI

El tratamiento de la deficiencia del factor XI se basa en la infusión de FFP en dosis de 15 a 20 ml/kg para mantener concentraciones mínimas entre 10 y 20%. Como la semivida del FXI es de 40 a 70 h, el tratamiento de restitución puede administrarse en días alternos. El uso de antifibrinolíticos es provechoso para controlar las hemorragias, salvo la hematuria o hemorragia vesical. Se observó la aparición de un inhibidor del factor XI en 10% de los pacientes con deficiencia grave de FXI que recibieron tratamiento de restitución. Las personas con deficiencia grave de este factor y que desarrollan inhibidores casi nunca tienen hemorragias espontáneas. Sin embargo, la hemorragia después de un procedimiento quirúrgico o traumatismo puede ser intensa. En estos enfermos deben evitarse el FFP y los concentrados de FXI. El uso de PCC/aPCC o FVII activado recombinante ha sido efectivo.

## TRASTORNOS HEMORRÁGICOS POCO COMUNES

En conjunto, los trastornos hereditarios debidos a deficiencias en los factores de la coagulación diferentes a FVIII, FIX y FXI (cuadro 116-1) representan un grupo de enfermedades hemorrágicas raras. Los síntomas hemorrágicos en estos pacientes varían desde asintomáticos (disfibrinogenemia o deficiencia de FVII) hasta potencialmente fatales (deficiencia de FX o FXIII). No hay manifestación clínica patognomónica que indique una enfermedad específica, pero en general, en contraste con la hemofilia, la hemartrosis es una complicación rara y la hemorragia en mucosas o después del pinzamiento del cordón umbilical es común. Los individuos heterocigotos para las deficiencias en la coagulación plasmática a menudo no presentan síntomas. La valoración de

laboratorio del factor deficiente específico después de la detección sistemática con pruebas de coagulación generales (cuadro 116-1) permitirá documentar el diagnóstico.

El tratamiento reconstitutivo utilizando FFP o PCC (que contiene protrombina, FVII, FIX y FX) proporciona hemostasia adecuada en respuesta a las hemorragias o como tratamiento profiláctico. El empleo de PCC habrá de vigilarse cuidadosamente y evitarse en pacientes con hepatopatía subyacente o en aquellos con riesgo elevado de trombosis a causa del riesgo de coagulación intravascular diseminada.

**DEFICIENCIAS MÚLTIPLES DE LA COAGULACIÓN DE ORIGEN FAMILIAR**

Existen diversos trastornos hemorrágicos que se caracterizan por la deficiencia hereditaria de más de un factor de la coagulación plasmática. Hasta el momento se han caracterizado los defectos genéticos en dos de estas enfermedades y aclaran nuevos aspectos de la regulación de la hemostasia por genes que codifican proteínas que no participan en la coagulación sanguínea.

**Deficiencia combinada de FV y FVIII**

Los pacientes con deficiencia combinada de FV y FVIII muestran una actividad de coagulación residual de aproximadamente 5% de cada factor. Es interesante que el fenotipo de la enfermedad sea una tendencia hemorrágica leve, a menudo después de un traumatismo. Se ha identificado una mutación fundamental en el gen del compartimiento intermedio de retículo endoplásmico/Golgi (*ERGIC-53, endoplasmic reticulum/Golgi intermediate compartment*), una proteína fijadora de manosa situada en el aparato de Golgi que funciona como acompañante tanto para FV como para FVIII.

En otras familias se han definido mutaciones en el gen para la deficiencia de factor de la coagulación múltiple 2 (*MCFD2, multiple coagulation factor deficiency 2*); este gen codifica una proteína que forma un complejo dependiente de Ca<sup>2+</sup> en complejo con *ERGIC-53* y proporciona actividad de cofactor en la movilización intracelular tanto de FV como de FVIII.

**Deficiencias múltiples de factores de la coagulación dependiente de la vitamina K**

Dos enzimas que intervienen en el metabolismo de la vitamina K se han relacionado con las deficiencias combinadas de todas las proteínas dependientes de vitamina K, incluidas las procoagulantes protrombina, VII, IX y X, y los anticoagulantes proteína C y proteína S. La vitamina K

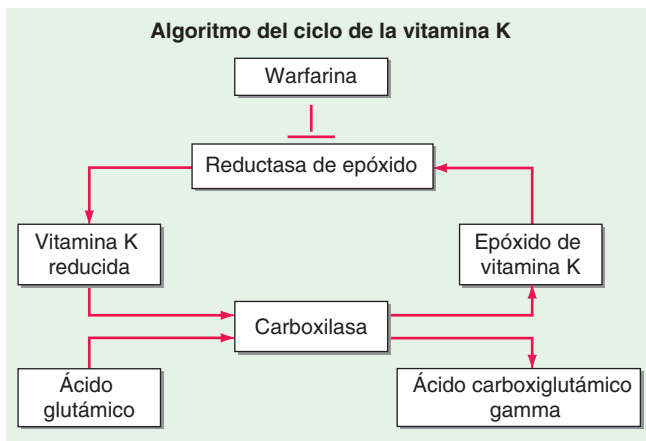
es una vitamina liposoluble que es cofactor para la carboxilación del carbono gamma de los residuos de ácido glutámico en los factores dependientes de vitamina K, un paso decisivo para la fijación de calcio y fosfolípido de estas proteínas (fig. 116-2). Las enzimas glutamilcarboxilasa gamma y reductasa de epóxido son decisivas para el metabolismo y la regeneración de la vitamina K. Las mutaciones en los genes que codifican la síntesis de carboxilasa gamma (*GGCX*) o complejo 1 de reductasa de epóxido y vitamina K (*VKORC1, vitamin K epoxide reductase complex 1*) producen enzimas defectuosas y por tanto factores dependientes de vitamina K con una actividad reducida, que varía desde 1 hasta 30% de lo normal. El fenotipo de la enfermedad se caracteriza por episodios hemorrágicos leves a graves que se presentan desde el nacimiento. Algunos pacientes responden a dosis elevadas de vitamina K. En la hemorragia grave es necesario el tratamiento reconstitutivo con FFP o PCC para lograr el control completo de la hemostasia.

**COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA**

La coagulación intravascular diseminada (DIC) es un síndrome clínico-patológico caracterizado por la formación generalizada de fibrina intravascular en respuesta a una actividad excesiva de la proteasa sanguínea que supera los mecanismos anticoagulantes naturales. La DIC se presenta en diversos trastornos (cuadro 116-2).

**CUADRO 116-2** Causas clínicas comunes de coagulación intravascular diseminada

<p><b>Septicemia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bacteriana                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Estafilococos, estreptococos, neumococos, meningococos, bacilos gramnegativos</li> </ul> </li> <li>Viral</li> <li>Micótica</li> <li>Parasitaria</li> <li>Por rickettsias</li> </ul>	<p><b>Trastornos inmunitarios</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Reacción transfusional aguda hemolítica</li> <li>Rechazo de trasplante de órgano o de tejido</li> <li>Enfermedad injerto contra hospedador</li> </ul>
<p><b>Traumatismo y lesiones de tejidos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lesion cerebral (por bala)</li> <li>Quemaduras extensas</li> <li>Embolia grasa</li> <li>Rabdomiólisis</li> </ul>	<p><b>Fármacos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Agentes fibrinolíticos</li> <li>Aprotinina</li> <li>Warfarina (sobre todo en neonatos con deficiencia de proteína C)</li> <li>Concentrados de complejo de protrombina</li> <li>Drogas recreativas (anfetaminas)</li> </ul>
<p><b>Trastornos vasculares</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hemangiomas gigantes (síndrome de Kasabach-Merritt)</li> <li>Aneurismas de grandes vasos (p. ej., aorta)</li> </ul>	<p><b>Envenenamiento</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Serpientes</li> <li>Insectos</li> </ul>
<p><b>Complicaciones obstétricas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Desprendimiento prematuro de placenta</li> <li>Embolia de líquido amniótico</li> <li>Síndrome de muerte fetal intrauterina</li> <li>Aborto séptico</li> </ul>	<p><b>Enfermedades hepáticas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Insuficiencia hepática fulminante</li> <li>Cirrosis</li> <li>Esteatosis hepática del embarazo</li> </ul>
<p><b>Cáncer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Adenocarcinoma (próstata, páncreas, etc.)</li> <li>Neoplasias malignas hematológicas (leucemia promielocítica aguda)</li> </ul>	<p><b>Diversas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Choque</li> <li>Síndrome de dificultad respiratoria</li> <li>Transfusión masiva</li> </ul>



**Figura 116-2** Ciclo de la vitamina K. La vitamina K es un cofactor para la formación de residuos de ácido carboxi-glutámico gamma en las proteínas de la coagulación. La glutamilcarboxilasa gamma dependiente de la vitamina K, la enzima que cataliza la reductasa de epóxido de vitamina K, regenera una menor cantidad de vitamina K. La warfarina bloquea la acción de la reductasa e inhibe en forma competitiva los efectos de la vitamina K.

Las causas más comunes son septicemia bacteriana, trastornos malignos como tumores sólidos o leucemia promielocítica aguda (APL, *acute promyelocytic leukemia*) y causas obstétricas. La DIC se diagnostica en casi la mitad de las mujeres embarazadas con desprendimiento prematuro de la placenta o con embolia de líquido amniótico. El traumatismo, sobre todo cerebral, también causa DIC. La exposición de la sangre a fosfolípidos derivados de tejido lesionado, hemólisis y daño endotelial son factores que contribuyen al desarrollo de este trastorno en esas circunstancias. La púrpura fulminante es una forma grave de DIC debida a trombosis de zonas extensas de la piel; afecta predominantemente a niños pequeños después de infecciones virales o bacterianas, en particular aquellos con una hipercoagulabilidad hereditaria o adquirida a consecuencia de deficiencias de los componentes de la vía de la proteína C. Los neonatos homocigotos para deficiencia de vitamina C también presentan un alto riesgo de púrpura fulminante, con o sin trombosis de grandes vasos.

El mecanismo central de la DIC es la generación incontrolada de trombina por la exposición de la sangre a concentraciones patológicas de factor de los tejidos (fig. 116-3). La supresión simultánea del mecanismo anticoagulante fisiológico y la fibrinólisis anormal aceleran más el proceso. En conjunto, estas anomalías contribuyen al depósito general de fibrina en vasos de pequeño y mediano calibres. La duración y la intensidad del depósito de fibrina alteran el riego sanguíneo de muchos órganos, sobre todo pulmón, riñones, hígado y cerebro, con el fallo orgánico consecutivo. La activación mantenida de la coagulación origina un consumo de factores de coagulación y plaquetas, lo que a su vez lleva a hemorragia sistémica. Esto se agrava más por la hiperfibrinólisis secundaria. Estudios realizados en animales demuestran que el sistema fibrinolítico de hecho es suprimido cuando se alcanza la activación máxima de la coagulación. Es interesante que en pacientes con APL, a menudo ocurre un estado hiperfibrinolítico grave además de la activación de la coagulación. La liberación de varias citocinas proinflamatorias, como interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa, desempeñan funciones centrales regulando los efectos de la coagulación en la DIC y los síntomas que acompañan al síndrome de respuesta inflamatoria general.

Las manifestaciones clínicas de la coagulación intravascular diseminada están relacionadas con la magnitud del desequilibrio en la hemostasia, con las enfermedades subyacentes o con ambos problemas a la vez. Los datos más comunes son hemorragia que fluctúa desde la exudación en sitios de venopunción, petequias y equimosis hasta la hemorragia grave del aparato digestivo o del pulmón o hacia el sistema nervioso central. En la DIC crónica, los síntomas de hemorragia son definidos y

restringidos a la piel o a las mucosas. La hipercoagulabilidad de la DIC se manifiesta como la oclusión de los vasos en la microcirculación y el fallo orgánico resultante. También puede presentarse trombosis de grandes vasos y embolia cerebral.

Son comunes las complicaciones hemodinámicas y el choque en los pacientes con DIC. La mortalidad fluctúa entre 30 y más de 80%, lo que depende de la causa fundamental, la gravedad de la DIC y la edad del paciente.

El diagnóstico de la DIC clínicamente importante se basa en la presencia de trombocitopenia o de anomalías clínicas analíticas de la coagulación. El diagnóstico por laboratorio será motivo para iniciar una búsqueda de la enfermedad fundamental si es que no es ya evidente. Ningún análisis único permite establecer su diagnóstico. Los análisis de laboratorio deben incluir pruebas de coagulación [aPTT, PT, tiempo de trombina (TT, *thrombin time*)] y marcadores de productos de la degradación de la fibrina (FDP, *fibrin degradation products*), además de los recuentos plaquetarios y eritrocíticos y del análisis del frotis sanguíneo.

Estos análisis deben repetirse en un periodo de 6 a 8 h en virtud de que una anomalía al principio leve puede modificarse considerablemente en pacientes con DIC.

Los datos comunes incluyen la prolongación del PT o del aPTT o de ambos a la vez; recuentos plaquetarios  $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$  o una disminución rápida del número de plaquetas; la presentación de esquistocitos (eritrocitos fragmentados) en el frotis sanguíneo y la elevación en las concentraciones de FDP. La prueba más sensible para la DIC es la concentración de FDP. La DIC es un diagnóstico improbable cuando son normales los valores de FDP. La prueba del dímero D es más específica para detectar productos de degradación de la fibrina (pero no fibrinógeno) e indica que la plasmina ha digerido la fibrina de enlace cruzado. Dado que el fibrinógeno tiene una semivida prolongada, las concentraciones plasmáticas disminuyen en la etapa aguda, únicamente en casos graves de DIC. La DIC avanzada también se acompaña de concentraciones de actividad de antitrombina III o de plasminógeno  $<60\%$  de lo normal.

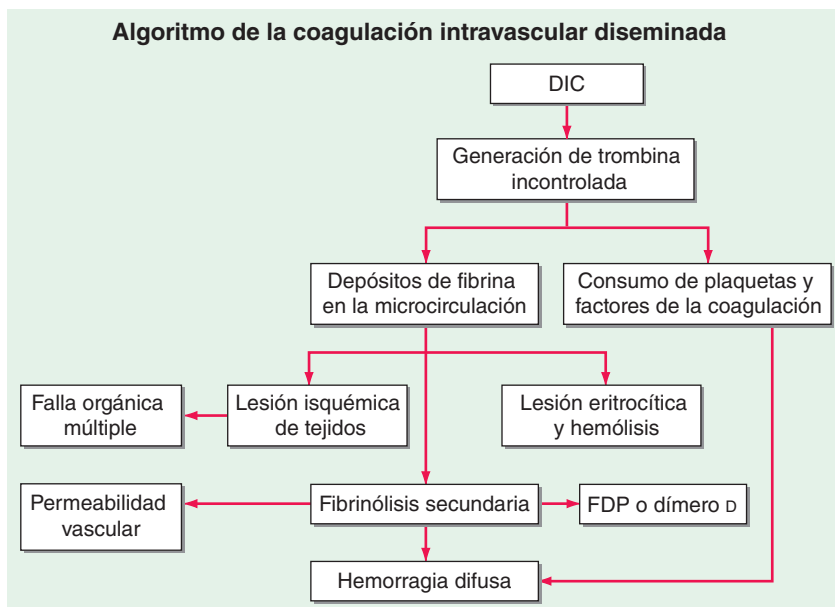
### DIC crónica

La DIC compensada leve puede presentarse en algunas situaciones clínicas, por ejemplo, hemangioma gigante, carcinoma metastásico o el síndrome de muerte fetal intrauterina. Las concentraciones plasmáticas de FDP o de dímeros D están elevadas, los valores de aPTT, PT y fibrinógeno se encuentran dentro del intervalo normal o están elevados. La trombocitopenia leve o los recuentos plaquetarios normales también son datos comunes. A menudo se detecta fragmentación de eritrocitos pero en un menor grado que en la DIC aguda.

### Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial entre la DIC y la hepatopatía grave es arduo y requiere determinaciones serias de las variables de laboratorio en la DIC. Los pacientes con hepatopatía grave corren riesgo de sangrar y presentan datos de laboratorio que incluyen trombocitopenia (debido al secuestro de plaquetas, hipertensión portal o hipersplenismo), disminución de la síntesis de factores de la coagulación y anticoagulantes naturales, al igual que aumento en las concentraciones de FDP a consecuencia del aclaramiento hepático reducido. Sin embargo, en contraste con la DIC, estas variables de laboratorio en la hepatopatía no se modifican con rapidez. Otros datos diferenciales importantes son la presentación de hipertensión portal u otros datos clínicos o de laboratorio respecto a la hepatopatía subyacente.

Los trastornos microangiopáticos como la púrpura trombocitopénica trombótica se manifiestan por una enfermedad de inicio clínico agudo que se acompaña de trombocitopenia, fragmentación de eritrocitos y falla orgánica múltiple. Sin embargo, no hay consumo de factores de la coagulación o hiperfibrinólisis.



**Figura 116-3** Fisiopatología de la coagulación intravascular diseminada (DIC). Las interacciones entre las vías de la coagulación y fibrinolíticas producen hemorragia y trombosis en la microcirculación de pacientes con DIC.



**TRATAMIENTO** Coagulación intravascular diseminada

La morbilidad y la mortalidad inherentes a la DIC están relacionadas principalmente con la enfermedad subyacente más que con las complicaciones de la DIC. Por tanto, el control o la eliminación de la causa fundamental será la preocupación principal. Los pacientes con DIC grave requieren control de las variables hemodinámicas, apoyo respiratorio y en ocasiones procedimientos quirúrgicos cruentos. Los intentos por tratar la DIC sin un tratamiento concomitante de la enfermedad causal probablemente fracasarán.

**TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS HEMORRÁGICOS** El control de la hemorragia en los pacientes con DIC y trombocitopenia intensa (recuentos plaquetarios <10 000 a 20 000/ $\mu$ l) y bajas concentraciones de factores de la coagulación requerirán tratamiento reconstitutivo. El PT (>1.5 veces lo normal) constituye un buen indicador de la gravedad del consumo de factores de la coagulación. El reemplazo con FFP está indicado (1 U de FFP aumenta la mayor parte de los factores de la coagulación en 3% en un adulto sin DIC). Las bajas concentraciones de fibrinógeno (<100 mg/100 ml) o la hiperfibrinólisis intensa requerirán infusión de crioprecipitado (fracción plasmática enriquecida con fibrinógeno, FVIII y vWF). La restitución de 10 U de crioprecipitado por cada 2 a 3 U de FFP basta para corregir la hemostasia. El esquema de transfusión debe ajustarse conforme a la evolución clínica y analítica del paciente. Los concentrados de plaquetas a una dosis de 1 a 2 U/10 kg de peso corporal son suficientes en la mayoría de los pacientes con DIC que tienen trombocitopenia grave.

No se recomienda el uso de concentrados de factores de la coagulación para controlar la hemorragia en la DIC debido a la eficacia limitada que brinda la restitución de factores individuales (concentrados de factor VIII o IX) y el riesgo elevado de productos que contienen huellas de proteasas sanguíneas activadas (aPCC) lo cual agrava más la enfermedad.

**REEMPLAZO DE LOS INHIBIDORES DE LA COAGULACIÓN O FIBRINOLISIS** Se ha intentado el uso de fármacos para controlar la coagulación, como la heparina, los concentrados de antitrombina III (ATIII) o los antifibrinolíticos, en el tratamiento de la DIC. La infusión continua de heparina a dosis bajas (5 a 10 U/kg/h) es eficaz en pacientes con DIC leve asociada a un tumor sólido o leucemia promielocítica aguda o en trombosis reconocida. La heparina también está indicada para tratar la púrpura fulminante, durante la resección quirúrgica de hemangiomas gigantes y durante la extracción de un feto muerto. En la coagulación intravascular diseminada aguda es probable que la heparina agrave la hemorragia. Hasta la fecha, el empleo de la heparina en pacientes con DIC graves no tiene beneficio demostrado en la supervivencia.

El empleo de antifibrinolíticos, EACA o ácido tranexámico para prevenir la degradación de fibrina por la plasmina, produce los episodios de hemorragia en pacientes con DIC e hiperfibrinólisis confirmada. Sin embargo, estos fármacos aumentan el riesgo de trombosis y está indicado el empleo concomitante de heparina. Los pacientes con APL o aquellos con DIC crónica asociada a hemangiomas gigantes son algunos de los que se benefician con este tratamiento.

El empleo de concentrados de proteína C para tratar la púrpura fulminante asociada a deficiencia de proteína C adquirida o meningococemia ha resultado eficaz. Los resultados para reemplazar ATIII en los estudios de fases iniciales son promisorios pero requieren más estudios.

**DEFICIENCIA DE VITAMINA K**

Las proteínas dependientes de la vitamina K son un grupo heterogéneo que incluye proteínas del factor de la coagulación y también proteínas que se hallan en hueso, pulmón, riñón y placenta. La vitamina K media la modificación postraduccional de residuos de glutamato a carboxilglutamato gamma, un paso decisivo para la actividad de las proteínas dependientes de vitamina K en la fijación del calcio y el ensamble

apropiado a las membranas de fosfolípido (fig. 116-2). La deficiencia hereditaria de la actividad funcional de la enzima que interviene en el metabolismo de la vitamina K, notablemente la GGCX o la VKORC1 (véase antes en este capítulo), origina trastornos hemorrágicos. La cantidad de vitamina K en la dieta a menudo limita la reacción de carboxilación y por tanto es indispensable el reciclamiento de la vitamina K para mantener las concentraciones normales de proteínas dependientes de vitamina K. En los adultos, la ingestión alimentaria escasa, por sí sola raras veces causa una deficiencia grave de la vitamina K pero puede volverse común con el empleo de antibióticos de amplio espectro. Las enfermedades o las intervenciones quirúrgicas que afectan la capacidad del aparato digestivo para absorber vitamina K, ya sea a través de alteraciones anatómicas o modificando el contenido de grasa de las sales biliares y los conductos pancreáticos en la parte proximal del intestino delgado, pueden ocasionar una reducción importante en las concentraciones de vitamina K. Las hepatopatías crónicas como la cirrosis biliar primaria también producen agotamiento de las reservas de vitamina K. La deficiencia neonatal de vitamina K y la enfermedad hemorrágica resultante del recién nacido se han eliminado casi por completo por medio de la administración sistemática de vitamina K a todos los neonatos. La prolongación de los valores del PT es el dato más común y precoz en los pacientes con deficiencia de vitamina K debida a reducción en las concentraciones de protrombina, FVII, FIX y FX. El FVII tiene la semivida más breve entre estos factores, los cuales pueden prolongar el PT antes que ocurran cambios en el aPTT. La administración parenteral de vitamina K a una dosis total de 10 mg basta para restablecer las concentraciones normales de factor de la coagulación al cabo de 8 a 10 h. Cuando existe una hemorragia persistente o la necesidad de una corrección inmediata antes de un procedimiento cruento, se requiere reemplazo con FFP o PCC. Se evitará esta última en los pacientes con trastornos hepáticos subyacentes graves a consecuencia del riesgo elevado de trombosis. La reversión del tratamiento anticoagulante excesivo con warfarina o fármacos semejantes a ella puede lograrse por medio de dosis mínimas de vitamina K (1 mg por vía oral o por medio de inyección intravenosa) en los pacientes asintomáticos. Esta estrategia disminuye el riesgo de hemorragia y a la vez mantiene la anticoagulación terapéutica para un estado protrombótico subyacente.

En pacientes con hemorragias que ponen en peligro su vida, el uso de factor VIIa recombinante en personas no hemofílicas con tratamiento anticoagulante es efectivo, restaura la hemostasia con rapidez y permite la intervención quirúrgica de urgencia. Sin embargo, los pacientes con enfermedad vascular subyacente, traumatismo vascular y otros trastornos concurrentes tienen riesgo de complicaciones tromboembólicas que afectan a los sistemas arterial y venoso. Por tanto, el uso del factor VIIa en estas situaciones se limita a la administración de dosis bajas sólo en un número limitado de inyecciones. Es necesaria la vigilancia estrecha para detectar complicaciones vasculares.

**TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN RELACIONADOS CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA**

El hígado es fundamental para la hemostasia en virtud de que es el sitio donde se sintetiza y se depura la mayor parte de las proteínas procoagulantes y anticoagulantes naturales y los componentes esenciales del sistema fibrinolítico. La insuficiencia hepática conlleva un riesgo elevado de hemorragia debido a la síntesis deficiente de factores procoagulantes y un aumento en la fibrinólisis. La trombocitopenia es común en pacientes con hepatopatía y puede deberse a esplenomegalia congestiva (hiperesplenismo) o longevidad reducida de las plaquetas mediada por factores inmunitarios (cirrosis biliar primaria). Además, varias anomalías anatómicas consecutivas a hepatopatías subyacentes favorecen más la aparición de hemorragias (cuadro 116-3). La disfibrinogenemia es un dato relativamente común en pacientes con hepatopatía debido a las alteraciones en la polimerización de fibrina. La aparición de DIC concomitante a hepatopatías crónicas no es rara y puede favorecer el riesgo de hemorragia. Es indispensable la valoración de laboratorio para una estrategia terapéutica óptima, ya sea para controlar la hemorragia persistente o preparar a los pacientes con hepatopatía para procedimientos cruentos. Es típico que estos pacientes presenten prolongación del PT, aPTT y TT, lo cual depende del grado de lesión hepática, trombocitopenia e incremento normal o leve en la FDP. Las concentraciones de fibri-

**CUADRO 116-3** Trastornos de la coagulación y la hemostasia en enfermedades hepáticas**Hemorragia**

Hipertensión portal
Varices esofágicas
Trombocitopenia
Esplenomegalia
DIC crónica o aguda
Disminución en la síntesis de factores de la coagulación
Insuficiencia hepaticótica
Deficiencia de vitamina K
Fibrinólisis general
DIC
Disfibrinogenemia

**Trombosis**

Disminución en la síntesis de inhibidores de la coagulación: proteína C, proteína S, antitrombina
Insuficiencia hepaticótica
Deficiencia de vitamina K (proteína C, proteína S)
Incapacidad para eliminar proteínas de la coagulación activadas (DIC)
Disfibrinogenemia
Yatrogénica: transfusión de concentrados complejos de protrombina
Antifibrinolíticos: ácido aminocaproico épsilon (EACA), ácido tranexámico

**Abreviaciones:** DIC, coagulación intravascular diseminada; EACA (*ε*-aminocaproic acid), ácido aminocaproico épsilon.

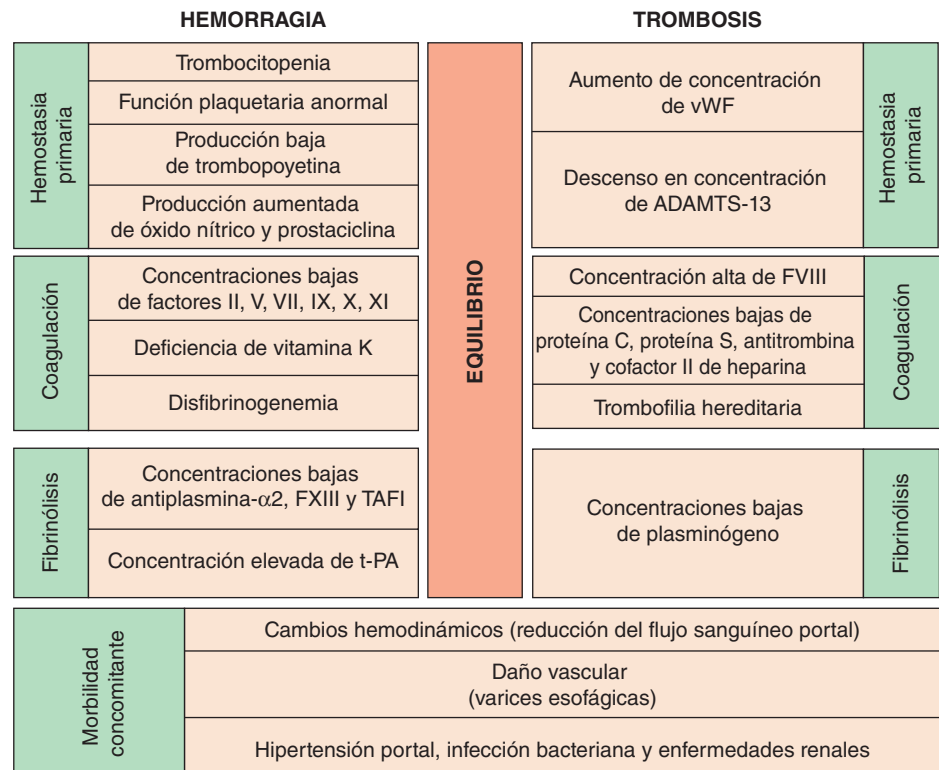
nógeno están disminuidas únicamente en la hepatitis fulminante, la cirrosis descompensada o la hepatopatía avanzada o en caso de DIC. La presencia de TT prolongado, fibrinógeno normal y concentraciones de FDP normales sugieren disfibrinogenemia. Las concentraciones de FVIII a menudo son normales o están elevadas en pacientes con insuficiencia hepática y las concentraciones reducidas sugieren DIC superpuesta. Dado que el FV solamente se sintetiza en el hepatocito y no es una proteína dependiente de la vitamina K, las concentraciones reducidas de FV son un indicador de insuficiencia hepaticótica. Las concentraciones normales de FV y bajas de FVII sugieren deficiencia de vitamina K. Las concentraciones de vitamina K están reducidas en pacientes con insuficiencia hepática debido a alteraciones en el almacenamiento en pacientes con enfermedad hepaticótica, cambios en los ácidos biliares o colestasis que puede reducir la absorción de vitamina K. Es conveniente el reemplazo de vitamina K (10 mg administrados por medio de inyección intravenosa lenta) para mejorar la hemostasia.

El tratamiento con FFP es la forma más eficaz de corregir la hemostasia en pacientes con insuficiencia hepática. La infusión de FFP (5 a 10 ml/kg; cada bolsa contiene

aproximadamente 200 ml) basta para asegurar 10 a 20% de las concentraciones normales de los factores de la coagulación pero sin corrección del PT o del aPTT. Aun con dosis de FFP elevadas (20 ml/kg) no se corrigen los tiempos de coagulación en todos los pacientes. La vigilancia de los síntomas clínicos y de los tiempos de coagulación determinarán si se requieren dosis repetidas 8 a 12 h después de la primera infusión. Los concentrados de plaquetas están indicados cuando el recuento plaquetario es <10 000 a 20 000/μl para controlar una hemorragia persistente o inmediatamente antes de un procedimiento cruento cuando la cuenta está por debajo de 50 000/μl. El crioprecipitado está indicado únicamente cuando las concentraciones de fibrinógeno son <100 mg/ml; la dosis es de seis bolsas para un paciente de 70 kg de peso/día. Como se mencionó con anterioridad, la infusión de PCC en individuos con insuficiencia hepática debe evitarse debido al riesgo elevado de complicaciones trombóticas. No está bien definida la seguridad de los antifibrinolíticos para controlar la hemorragia en pacientes con insuficiencia hepática y debe evitarse.

**Enfermedad hepática y tromboembolia**

El fenotipo clínico hemorrágico de hemostasia en pacientes con enfermedad hepática estable a menudo es leve, incluso asintomático. Sin embargo, conforme la enfermedad progresa, el equilibrio hemostático se vuelve menos estable y más fácil de alterar que en personas sanas. Además, el equilibrio hemostático se afecta por complicaciones concurrentes, como infecciones e insuficiencia renal (fig. 116-4). Con base en las complicaciones hemorrágicas clínicas de pacientes con cirrosis y demostración en laboratorio de coagulación disminuida, como prolongación del PT/aPTT, desde hace mucho se asume que estas personas están protegidas contra la enfermedad trombótica. No obstante, cada vez hay más evidencia de que estos pacientes tienen riesgo de trombosis, sobre todo los que tienen hepatopatía avanzada. Aunque la hipercoagulabilidad podría explicar la presencia de trombosis venosa, según la tríada de Virchow, los cambios hemodinámicos y el daño vascular también podrían ser factores contribuyentes y es posible que ambos procesos ocurran en personas con enfermedad hepática. La trombosis relacionada con enfermedad hepática, en especial la trombosis de las venas porta y mesentérica, es frecuente en pacientes con cirrosis avanzada. Los cam-



**Figura 116-4** Equilibrio de la hemostasia en la enfermedad hepática. TAFI, inhibidor fibrinolítico activado por trombina; t-PA, activador histico del plasminógeno; vWF, factor de von Willebrand.

bios hemodinámicos como el descenso del flujo portal, y la evidencia de que la trombofilia hereditaria podría aumentar el riesgo de trombosis de la vena porta en personas con cirrosis, sugieren que el aumento de la coagulabilidad también es un factor participante. Los sujetos con enfermedad hepática tienen tasas apreciables de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar (varían entre 0.5 y 1.9%). La implicación de estos hallazgos es relevante para la exclusión errónea de la trombosis en pacientes con hepatopatía avanzada, incluso en presencia de los tiempos de coagulación habituales; se recomienda cautela para evitar la corrección excesiva de estas anomalías de laboratorio.

### ■ INHIBIDORES ADQUIRIDOS DE LOS FACTORES DE COAGULACIÓN

Un inhibidor adquirido es un trastorno mediado por factores inmunitarios caracterizado por la presencia de autoanticuerpos contra un factor de coagulación específico. El FVIII es la diana más frecuente de formación de anticuerpos, pero también hay informes de inhibidores de protrombina, FV, FIX, FX y FXI. La enfermedad ocurre sobre todo en adultos mayores (mediana de edad 60 años), aunque en ocasiones se observa en mujeres embarazadas o púerperas sin antecedente de hemorragia. En 50% de las personas con inhibidores no se identifica una enfermedad subyacente al momento del diagnóstico. En el resto, las causas incluyen enfermedades autoinmunitarias, neoplasias malignas (linfomas, cáncer prostático), enfermedades dermatológicas y embarazo. Es frecuente que los episodios hemorrágicos ocurran en los tejidos blandos, tubo digestivo, vías urinarias y piel. En contraste con la hemofilia, la hemartrosis es rara en estas personas. Las hemorragias retroperitoneales y otras hemorragias que ponen en peligro la vida pueden presentarse en forma súbita. La mortalidad general sin tratamiento varía entre 8 y 22%, y la mayor parte de los decesos ocurre en las primeras semanas después de la presentación. El diagnóstico se basa en la prolongación del aPTT, con PT y TT normales. El aPTT permanece prolongado después de mezclar el plasma de prueba con cantidades iguales de plasma normal acumulado durante 2 h a 37°C. El diagnóstico se confirma con el ensayo de Bethesda con plasma deficiente en FVIII, como se realiza para detectar un inhibidor en la hemofilia. La hemorragia mayor se trata con dosis altas de FVIII humano o porcino, PCC/PCCa o FVIIa recombinante. Hay informes de que las dosis altas de gammaglobulina intravenosa y el anticuerpo monoclonal anti-CD20 son efectivos en pacientes con autoanticuerpos contra FVIII. En contraste con la hemofilia, los inhibidores en pacientes no hemofílicos a veces responden a la prednisona sola o combinada con tratamiento citotóxico (p. ej., ciclofosfamida).

Las trombinas derivadas de plasma bovino y humano de uso tópico se usan a menudo en Estados Unidos y en todo el mundo. Estos selladores hemostáticos efectivos se emplean durante operaciones mayores, incluidos procedimientos cardiovasculares, torácicos, neurológicos, pélvicos y traumatológicos, además de utilizarse en quemaduras extensas. El desarrollo de anticuerpos contra el xenoantígeno o su contaminante (proteína de coagulación bovina) genera la posibilidad de reactividad cruzada con los factores de coagulación humanos, lo que podría disminuir su función e inducir hemorragia.

Los efectos clínicos de estos anticuerpos incluyen hemorragia por un defecto hemostático primario o coagulopatía que a veces pone en peligro la vida. El diagnóstico clínico de estas coagulopatías adquiridas a menudo se complica por el hecho de que los episodios hemorrágicos pueden ser detectables durante o precisamente después de una operación mayor, por lo que podría asumirse que se debe al procedimiento mismo.

Un dato notable es que el riesgo de esta complicación aumenta aún más con la exposición repetida a preparaciones tópicas de trombina. Por

lo tanto, el interrogatorio cuidadoso sobre intervenciones quirúrgicas previas, incluso decenios antes, es crucial para valorar el riesgo.

Las alteraciones analíticas se reflejan en la prolongación combinada del aPTT y PT, que muchas veces no mejoran con la transfusión de FFP y vitamina K. Los resultados anormales de laboratorio no pueden corregirse al mezclar la muestra en partes iguales con plasma normal, lo que denota la presencia de anticuerpos inhibidores. El diagnóstico de un anticuerpo específico se hace por determinación de la actividad residual del FV humano u otro factor de coagulación humano sospechoso. No existen ensayos comerciales específicos para la coagulopatía por trombina bovina.

No hay directrices terapéuticas establecidas. Las transfusiones plquetarias se han usado como recurso para reponer el FV en pacientes con inhibidores contra este factor. Las inyecciones frecuentes de FFP y vitamina K complementaria pueden funcionar como coadyuvantes, en lugar de ser un tratamiento efectivo de la coagulopatía misma. La experiencia con FVIIa recombinante como agente alternativo es limitada y en general, los resultados han sido malos. Existen reportes esporádicos de tratamientos específicos para erradicar los anticuerpos basados en inmunosupresión con esteroides, inmunoglobulina intravenosa o plasmáferesis repetida. Debe advertirse a los pacientes que eviten cualquier sellador tópico de trombina en el futuro.

En fecha reciente la FDA aprobó preparaciones nuevas de trombina humana derivada de plasma y recombinante. Estas preparaciones tienen eficacia hemostática demostrada con menor capacidad inmunógena en comparación con la primera generación de productos de trombina bovina.

La detección de anticoagulante lúpico puede relacionarse con diversas enfermedades trombóticas venosas o arteriales. Sin embargo, la hemorragia también se ha notificado en pacientes con anticoagulante lúpico; se debe a la presentación de anticuerpos a la protrombina, lo que origina hipoprotrombinemia. Los dos trastornos muestran un PTT prolongado que no se corrige con la mezcla. Para distinguir los inhibidores adquiridos del anticoagulante lúpico, la prueba del veneno de víbora de Russell diluido y la prueba de fosfolípidos de fase hexagonal son negativas en pacientes con un inhibidor adquirido y positivas en enfermos con anticoagulantes lúpicos. Asimismo, el anticoagulante lúpico interfiere en la actividad coagulante de muchos factores (FVIII, FIX, FXII, FXI), mientras que los inhibidores adquiridos son específicos de un solo factor.

### LECTURAS ADICIONALES

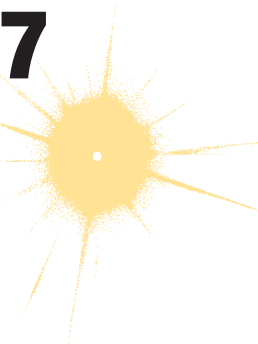
- CALDWELL SH et al: Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: Pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology* 44:1039, 2006
- FRANCHINI M, MANNUCCI PM: Co-morbidities and quality of life in elderly persons with haemophilia. *Br J Haematol* 148:522, 2010
- HOYER LW: Hemophilia A. *N Engl J Med* 330:39, 1994
- KEY NS, NEGRIER C: Coagulation factor concentrates: Past, present, and future. *Lancet* 370:439, 2007
- KESSLER CM, ORTEL TL: Recent developments in topical thrombins. *Thromb Haemost* 101:15, 2009
- LEVI M, OPAL SM: Coagulation abnormalities in critically ill patients. *Critical Care* 10:222, 2006
- MANNUCCI PM et al: Recessively inherited coagulation disorders. *Blood* 104:1243, 2004
- STAFFORD DW: The vitamin K cycle. *J Thromb Haemost* 3:1873, 2005



# CAPÍTULO 117

## Trombosis arterial y venosa

Jane E. Freedman  
Joseph Loscalzo



### GENERALIDADES DE LAS TROMBOSIS

#### ■ PANORAMA GENERAL

Se define la trombosis como la “hemostasia en el lugar equivocado”,<sup>1</sup> y representa una causa importante de morbilidad y mortalidad en una amplia gama de enfermedades arteriales y venosas y poblaciones de pacientes. En 2009 en Estados Unidos se estimó que unas 785 000 personas tuvieron un nuevo episodio trombótico coronario y alrededor de 470 000 sufrieron un episodio isquémico recidivante. Cada año ~ 795 000 personas presentan apoplejía nueva o recurrente. Asimismo, cada año se detectan más de 200 000 casos nuevos de tromboembolia venosa; 30% de estas personas fallece al cabo de 30 días y una quinta parte de ellas presenta muerte súbita a consecuencia de embolia pulmonar.

En el estado fisiológico la hemostasia refleja una interacción delicada entre factores que favorecen e inhiben la coagulación sanguínea, a favor de la primera. Esta respuesta es decisiva pues evita la hemorragia incontrolada y el desangramiento después de lesiones. En circunstancias específicas, los mismos procesos que regulan la hemostasia normal pueden causar trombosis patológica que desencadene obstrucción arterial o venosa. Es importante que muchas intervenciones terapéuticas frecuentes también modifican de manera adversa el equilibrio trombótico-hemostático.

La hemostasia y la trombosis conllevan principalmente la interacción de tres factores: la pared vascular, las proteínas de la coagulación y las plaquetas. Muchas enfermedades vasculares agudas frecuentes se deben a la formación de un trombo en un vaso, entre ellas, infarto de miocardio, episodios cerebrovasculares trombóticos y trombosis venosa. Si bien el resultado final es la obstrucción vascular y la isquemia de los tejidos, los fenómenos fisiopatológicos que determinan estas anomalías tienen similitudes, así como diferencias distintivas. Aunque muchas de las vías que regulan la formación del trombo son similares a las que regulan la hemostasia, son diferentes los procesos que desencadenan la trombosis y a menudo perpetúan el trombo. En la trombosis venosa, los estados de hipercoagulación primaria que reflejan defectos en las proteínas que rigen la coagulación o la fibrinólisis o los estados de hipercoagulabilidad secundaria que entrañan anomalías de los vasos sanguíneos y del flujo sanguíneo dan por resultado trombosis. En cambio, la trombosis arterial depende en alto grado del estado de la pared vascular, las plaquetas y los factores relacionados con el flujo sanguíneo.

### TROMBOSIS ARTERIAL

#### ■ GENERALIDADES DE LA TROMBOSIS ARTERIAL

En la trombosis arterial, las plaquetas y las anomalías de la pared vascular suelen participar de manera decisiva en la obstrucción vascular. El trombo arterial se forma a través de una serie de pasos sucesivos en los cuales las plaquetas se adhieren a la pared vascular, se incorporan plaquetas adicionales y se activa la trombina. Se describirá a continuación la regulación de la adhesión, la activación, la agregación y el alistamiento de las plaquetas. Además, aunque la función principal de las plaquetas es regular la hemostasia, siguen avanzando los conocimientos de sus funciones en otros procesos, como la inmunidad y la inflamación.

#### ■ TROMBOSIS ARTERIAL Y ENFERMEDADES VASCULARES

La trombosis arterial es una causa principal de morbilidad y mortalidad tanto en Estados Unidos como, cada vez con más frecuencia, en todo el mundo. Se estima que la cardiopatía coronaria es causa de casi una de cada cinco muertes en tal país. Además de los 785 000 estadounidenses que tendrán un nuevo episodio coronario se calcula que cada año ocurren otros 195 000 primeros episodios asintomáticos de infarto de miocardio. Cada año, alrededor de 795 000 personas presentan un ictus nuevo o recurrente, aunque no todos son causados por la obstrucción trombótica del vaso. Cerca de 610 000 accidentes cerebrovasculares representan episodios iniciales y 185 000 son recidivantes; se calcula que una de cada 18 muertes en Estados Unidos se debe a un ictus.

#### ■ PLAQUETAS

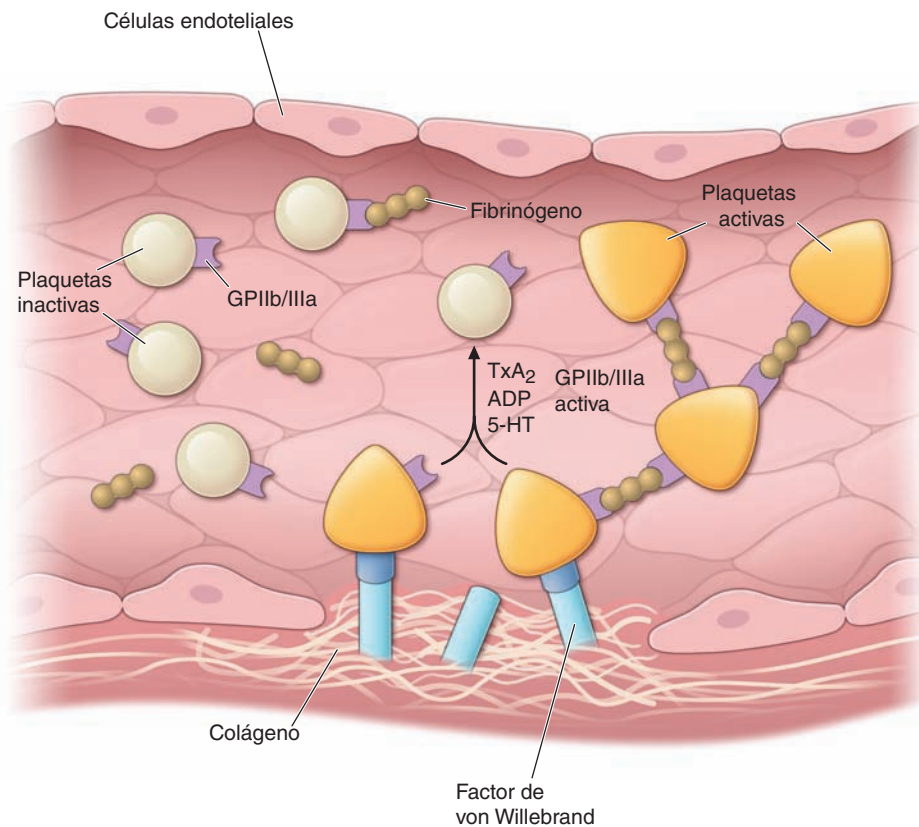
Muchos procesos en las plaquetas tienen paralelismos con otros tipos de células, por ejemplo, la participación de receptores específicos y vías de señalización; sin embargo, a diferencia de casi todas las células, las plaquetas carecen de un núcleo y no pueden adaptarse a circunstancias biológicas cambiantes mediante la alteración de la transcripción génica. Las plaquetas mantienen una capacidad de síntesis proteica limitada a partir del mRNA derivado del megacariocito. Casi todas las moléculas necesarias para responder a diversos estímulos, no obstante, se mantienen en gránulos de almacenamiento y compartimientos de membrana.

Las plaquetas son células anucleadas de forma de disco, muy pequeñas (1 a 5  $\mu\text{m}$  de diámetro) que circulan en la sangre en concentraciones de 200 000 a 400 000/ $\mu\text{l}$ , con una vida promedio de siete a 10 días. Derivan de los megacariocitos, células hematopoyéticas poliploideas que se encuentran en la médula ósea. El principal regulador de la formación de plaquetas es la trombopoyetina (TPO, *thrombopoietin*). No se ha esclarecido el mecanismo exacto mediante el cual los megacariocitos producen y liberan plaquetas completamente formadas, pero es posible que el proceso conlleve la formación de proplaquetas, estructurasseudópoda generadas por la evaginación del citoplasma del cual se desprenden las plaquetas. Los gránulos de plaquetas son sintetizados en megacariocitos antes de la trombopoyesis y contienen una serie de mediadores pro-trombóticos, proinflamatorios y antimicrobianos. Los dos tipos principales de gránulos de plaquetas, alfa y densos, se distinguen por su tamaño, abundancia y contenido. Los gránulos alfa contienen proteínas de la coagulación solubles, moléculas de adhesión, factores de crecimiento, integrinas, citocinas y moduladores inflamatorios. Los gránulos densos de las plaquetas son más pequeños que los gránulos alfa y menos abundantes. Si bien los gránulos alfa contienen proteínas que pueden ser más importantes en la respuesta inflamatoria, los gránulos densos contienen las concentraciones de moléculas pequeñas, como difosfato de adenosina (ADP) y serotonina, que influyen en la agregación de las plaquetas.

#### Adhesión plaquetaria

(Véase fig. 117-1.) La formación de un trombo se inicia por la adherencia de las plaquetas a la pared vascular lesionada. El daño expone a los componentes subendoteliales que intervienen desencadenando la reactividad plaquetaria, como el colágeno, el factor de von Willebrand, la fibronectina y otras proteínas adhesivas, como la vitronectina y la trombospodina. La respuesta hemostática puede variar, lo que depende de la magnitud del daño, las proteínas específicas expuestas, así como las condiciones del flujo sanguíneo. Determinadas proteínas se expresan en la superficie plaquetaria que después regula la adhesión plaquetaria provocada por el colágeno, sobre todo bajo condiciones de flujo y comprenden glucoproteína (GP) IV, GPVI y la integrina  $\alpha_2\beta_1$ . El receptor adhesivo del complejo GPIb-IX-V de la plaqueta es central tanto para la adherencia de la plaqueta como para el inicio de su activación. El daño a la pared del vaso sanguíneo expone factor de von Willebrand subendotelial y colágeno a la sangre circulante. El complejo GPIb-IX-V se une al factor de von Willebrand expuesto, haciendo que las plaquetas se adhieran (fig. 117-1). Además, la interacción del complejo GPIb-IX-V con ligando activa las vías de señalización que dan por resultado la activación de la plaqueta, el GPIb-IX-V unido a factor de von Willebrand

<sup>1</sup> Macfarlane RG. Haemostasis: Introduction. Brit Med Bull 33:183, 1977.



**Figura 117-1 Activación de las plaquetas y trombosis.** Las plaquetas circulan en una forma inactiva en los vasos. La lesión al endotelio o los estímulos externos activan las plaquetas que se adhieren al factor de von Willebrand y al colágeno subendotelial expuesto. Esta adhesión lleva a la activación de la plaqueta, cambio de

su forma y síntesis y liberación de  $\text{TxA}_2$ , 5-HT y ADP. Los estímulos de la plaqueta producen cambios en la configuración del receptor de glucoproteína IIb/IIIa de integrina plaquetaria lo cual desencadena la fijación de fibrinógeno de gran afinidad y la formación de un trombo de plaqueta estable ( $\text{TxA}_2$ , tromboxano; 5-HT, serotonina).

favorece el cambio en la configuración dependiente del calcio en el receptor GPIIb/IIIa, transformándolo de un estado inactivo de escasa afinidad en un receptor activo de gran afinidad por el fibrinógeno.

### Activación plaquetaria

La activación de las plaquetas es controlada por diversos receptores de superficie que regulan múltiples funciones en el proceso de activación. Los receptores de la plaqueta son estimulados por una amplia gama de agonistas y proteínas adhesivas que dan por resultado grados variables de activación. En términos generales, la estimulación de los receptores desencadena dos procesos específicos: 1) la activación de las vías de señalización interna que conduce a la activación adicional de las plaquetas y la liberación de gránulos y 2) la capacidad de la plaqueta para unirse a otras proteínas adhesivas y plaquetas. Estos dos procesos contribuyen a la formación de un trombo.

Las plaquetas contienen muchas familias y subfamilias de receptores que les regulan diversas funciones. Comprenden la familia con siete dominios transmembranarios, que es la principal familia de receptores estimulados por agonistas. En las plaquetas se identifican varios de ellos, incluidos los receptores de ADP, de prostaglandina, de lípidos y de quimiocina. Los receptores para la trombina comprenden los principales receptores con siete dominios transmembranarios que se identifican en las plaquetas. Entre el último grupo, el primero identificado fue el de activación de proteasa 1 (PAR1, *protease activation receptor 1*). La clase de receptores PAR tiene un mecanismo de activación distintivo que conlleva el desdoblamiento específico del N-terminal de la trombina, el que, a su vez, hace las veces de un ligando para el receptor. Otros receptores PAR están presentes en las plaquetas, como el PAR2 (no activado por trombina) y el PAR4. Los de adenosina intervienen en la transducción de fenómenos de señalización provocados por ADP, los cuales son iniciados por la unión de ADP a los receptores purinérgicos en la superficie plaquetaria. Existen varios receptores de ADP diferentes, clasificados como  $\text{P2X}_1$ ,  $\text{P2Y}_2$  y  $\text{P2Y}_{12}$  (fig. 117-2). La activación de los receptores

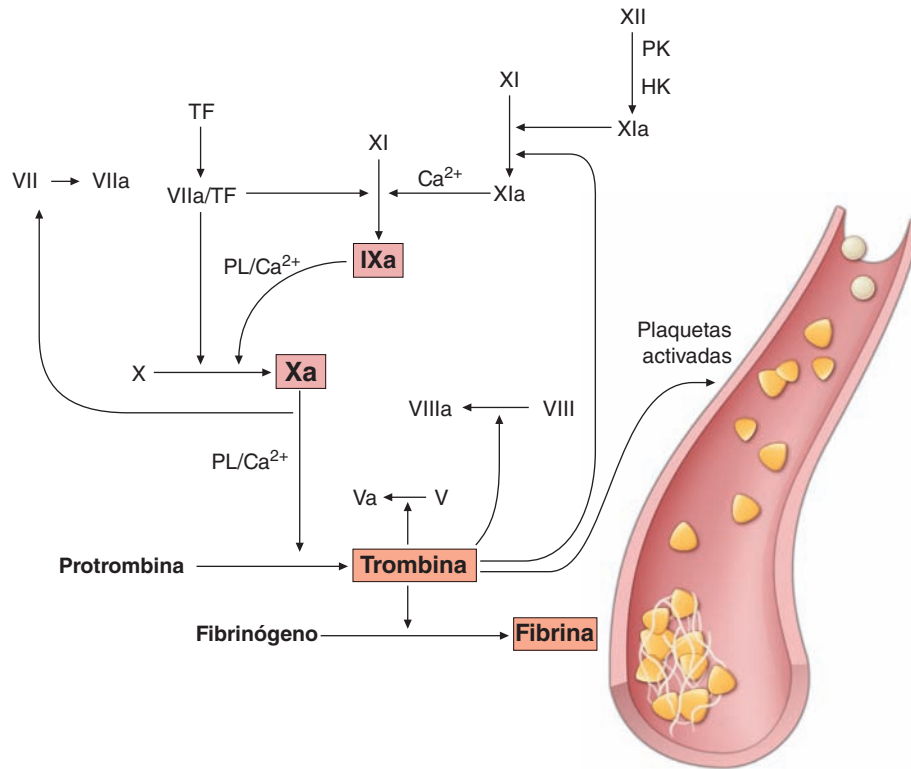
$\text{P2Y}_{12}$  y  $\text{P2Y}_1$  es esencial para la agregación plaquetaria provocada por ADP. Los derivados de tienopiridina, clopidogrel y prasugrel son inhibidores de la agregación plaquetaria provocada por ADP de utilidad clínica.

### Agregación plaquetaria

La activación de las plaquetas da por resultado una serie rápida de fenómenos de transducción de señal que comprenden activación de tirosina cinasa, de serina/treonina cinasa y lípido cinasa. En las plaquetas no estimuladas, la principal integrina plaquetaria GPIIb/IIIa se mantiene en una configuración inactiva y funciona como un receptor de adhesión de escasa afinidad para el fibrinógeno. Esta integrina es singular, pues sólo se expresa en las plaquetas. Después de la estimulación, la interacción entre fibrinógeno y GPIIb/IIIa forma conexiones intercelulares entre las plaquetas que dan por resultado la formación de un agregado plaquetario (fig. 117-1). Un cambio en la configuración sensible al calcio en el dominio extracelular de GPIIb/IIIa posibilita la unión de gran afinidad del fibrinógeno soluble del plasma como consecuencia de una red compleja de fenómenos de señalización de adentro hacia afuera. El receptor de GPIIb/IIIa hace las veces de un conducto bidireccional y la señalización mediada por GPIIb/IIIa (de afuera hacia adentro) ocurre inmediatamente después de la fijación de fibrinógeno. Esto da por resultado una señalización intracelular adicional que estabiliza más el agregado plaquetario y transforma la agregación plaquetaria de un proceso irreversible en uno reversible (de adentro hacia afuera).

### ■ PARTICIPACIÓN DE LAS PLAQUETAS Y LA TROMBOSIS EN LA INFLAMACIÓN

La inflamación tiene una participación importante durante la fase trombótica aguda de los síndromes coronarios agudos. Los pacientes con síndrome coronario agudo no sólo tienen un incremento de las interac-



**Figura 117-2** Resumen de las vías de la coagulación. Los factores de coagulación específicos ("a" señala la forma activada) intervienen en la conversión del fibrinógeno soluble del plasma en fibrina insoluble. Este proceso ocurre a través de una serie de reacciones vinculadas en las cuales el producto enzimáticamente activo

convierte después a la proteína inactiva corriente abajo en una proteasa de serina activa. Además, la activación de trombina da lugar a la estimulación de las plaquetas. HK, cininógeno de alto peso molecular; PK, precalicreína; TF, factor de los tejidos.

ciones entre las plaquetas (agregados homotípicos), sino también un aumento de las interacciones entre las plaquetas y los leucocitos (agregados heterotípicos) detectables en la sangre circulante. Estos últimos agregados se forman cuando las plaquetas son activadas y se adhieren a los leucocitos circulantes. Las plaquetas se unen al receptor leucocítico, el ligando de glucoproteína P-selectina 1 (PSGL-1, *P-selectin glycoprotein ligand 1*) a través de la P-selectina (CD62P) expresada en la superficie de las plaquetas activadas. Esta asociación da por resultado un aumento de la expresión de CD11b/CD18 (Mac-1) en los leucocitos, lo cual en sí respalda las interacciones con las plaquetas en parte a través del fibrinógeno bivalente que vincula esta integrina con su contraparte en la superficie plaquetaria, GPIIb/IIIa. La selectina P de la superficie de la plaqueta también activa la expresión del factor de los tejidos en los monocitos, lo cual favorece la formación de fibrina.

Además de los agregados de plaquetas-monocitos, el inmunomodulador, ligando soluble de CD40 (CD40L o CD154), también refleja un vínculo entre la trombosis y la inflamación. El ligando de CD40 es una proteína transmembranaria trimérica de la familia del factor de necrosis tumoral y, con su receptor CD40, contribuye de manera importante al proceso inflamatorio que origina tanto trombosis como aterosclerosis. Aunque se ha descubierto que muchas células inmunitarias y vasculares expresan en las plaquetas CD40 o ligando de CD40, o ambos, este último rápidamente experimenta translocación a la superficie después de la estimulación y experimenta regulación por incremento en el trombo recién formado. El ligando de CD40 expresado en la superficie es desdoblado de la plaqueta para generar un fragmento soluble (ligando de CD40 soluble).

Se han documentado relaciones entre plaquetas, infección, inmunidad e inflamación. Las infecciones bacterianas se relacionan con un incremento transitorio del riesgo de episodios trombóticos agudos, como infarto de miocardio agudo y apoplejía. Además, las plaquetas contribuyen en grado notable a la fisiopatología y las altas tasas de mortalidad por infecciones. Se ha establecido en las plaquetas la expresión, la funcionalidad y las vías de señalización de los receptores de tipo peaje (TLR, *toll-like receptors*).

La estimulación de TLR2 de las plaquetas activa directamente las respuestas trombóticas e inflamatorias de éstas y las bacterias vivientes inducen a una respuesta proinflamatoria en las plaquetas de una manera que depende de TLR2, lo que indica un mecanismo por el cual bacterias específicas y componentes bacterianos pueden activar directamente la trombosis dependiente de las plaquetas.

#### ■ GENÉTICA DE LA TROMBOSIS ARTERIAL

Algunos estudios han relacionado la trombosis arterial con ciertas variantes genéticas (**cuadro 117-2A**); sin embargo, en el campo de la variabilidad genética y la función plaquetaria, los estudios se han enfocado principalmente en la farmacogenética, el campo de la farmacología que estudia la variabilidad interindividual de la respuesta a los fármacos con base en las determinantes genéticas (**cuadro 117-1**). Este enfoque se

**CUADRO 117-1** Variación genética y respuestas farmacogenéticas a los inhibidores de las plaquetas

Possible gen alterado	Clase terapéutica elegida como objetivo	Fármaco específico
<i>P2Y1</i> y <i>P2Y12</i> <i>CYP2C19</i> , <i>CYP3A4</i> , <i>CYP3A5</i>	Inhibidores del receptor de ADP	Clopidogrel, prasugrel
<i>COX1</i> , <i>COX2</i>	Inhibidores de ciclooxigenasa	Ácido acetilsalicílico
<i>PIA1/A2</i>	Inhibidores de receptor	Abciximab, eptifibatida, tirofiban
<i>INTB3</i> , <i>GPIbA</i>	Inhibidores de receptor de glucoproteína IIb/IIIa	



ha visto favorecido por la amplia variabilidad de la respuesta a los fármacos antitrombóticos en los individuos y la falta de una explicación común de tal varianza. El mejor descrito es el problema de la “resistencia al ácido acetilsalicílico”, aunque también se ha analizado la heterogeneidad de otros antitrombóticos (p. ej., clopidogrel). Se han definido determinantes genéticos dependientes de las plaquetas principalmente a nivel del: a) efecto, b) cumplimiento y c) metabolismo de un fármaco. Se han estudiado muchos genes de plaquetas putativos para valorar su interacción con los inhibidores de la función plaquetaria y los antitrombóticos.

Muchos pacientes tienen una respuesta inadecuada a los efectos inhibidores del ácido acetilsalicílico. Los factores hereditarios contribuyen a la variabilidad; sin embargo, las pruebas *ex vivo* de la reactividad desigual de las plaquetas después de la administración de ácido acetilsalicílico no ha proporcionado pruebas convincentes de una interacción farmacogenética entre el ácido acetilsalicílico y *COX1* u otros receptores de plaquetas pertinentes. Por consiguiente, en la actualidad no hay indicaciones clínicas para la determinación del genotipo que permita optimizar la deficiencia antiplaquetaria del ácido acetilsalicílico. En el caso del clopidogrel, inhibidor de receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub>, datos adicionales indican que los factores genéticos pueden afectar a la reactividad al fármaco y su utilidad. La variante genética causante al parecer no es el receptor de P2Y<sub>12</sub> esperado, sino una enzima que interviene en el metabolismo del fármaco. Clopidogrel es un profármaco y es necesario el metabolismo hepático por enzimas específicas del citocromo P450 para su activación.

Los genes que codifican los pasos oxidativos dependientes de CYP son polimorfos y los portadores de alelos específicos de loci de CYP2C19 y CYP3A4 han incrementado la agregación plaquetaria. El incremento de la actividad de las plaquetas también se ha relacionado específicamente con el alelo CYP2C19\*2, el cual produce pérdida de la función plaquetaria en algunos pacientes. Puesto que estas son variantes genéticas frecuentes, en estudios a gran escala se ha demostrado que esta observación es clínicamente pertinente.

## TROMBOSIS VENOSA

### ■ GENERALIDADES DE LA TROMBOSIS VENOSA

La coagulación es el proceso mediante el cual se activa la trombina y el fibrinógeno plasmático soluble es convertido en fibrina insoluble. Estos pasos contribuyen tanto a la hemostasia normal como a los procesos fisiopatológicos que influyen en la aparición de trombosis venosa. Las principales formas de trombosis venosa son la trombosis de venas profundas (DVT, *deep-vein thrombosis*) en las extremidades y la embolización subsiguiente a los pulmones (embolia pulmonar), que en conjunto se designa como enfermedad tromboembólica venosa. La trombosis venosa ocurre debido a causas hereditarias (**cuadro 117-2B**) y adquiridas (**cuadro 117-3**).

### ■ TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y EMBOLIA PULMONAR

Cada año más de 200 000 personas presentan tromboembolia venosa, de las cuales 30% fallece al cabo de 30 días y una quinta parte sufre muerte súbita a causa de embolia pulmonar; 30% evoluciona a tromboembolia venosa recidivante al cabo de 10 años. Los datos del estudio ARIC revelaron una tasa de mortalidad a 28 días de 9% por trombosis venosa profunda y de 15% por embolia pulmonar. La embolia pulmonar en los pacientes con neoplasias malignas representa una mortalidad de 25 por ciento.

La incidencia media de la primera DVT en la población general es 5 por 10 000 años-persona; la prevalencia es similar en varones y mujeres y aumenta considerablemente con la edad desde 2 a 3 por 10 000 años-persona a los 30-49 años hasta 20 por 10 000 años-persona a los 70-79 años.

### ■ GENERALIDADES DE LA CASCADA DE LA COAGULACIÓN Y SU PARTICIPACIÓN EN LA TROMBOSIS VENOSA

Se define la coagulación como la formación de fibrina por una serie de reacciones enzimáticas vinculadas, en las cuales cada producto de la reac-

## CUADRO 117-2 Causas hereditarias de trombosis arterial y venosa

### A. Trombosis arterial

#### *Receptores de plaquetas*

Integrinas β3 o α2  
Polimorfismo de P<sub>1</sub>A2  
Fc(γ)RIIA  
Polimorfismo GPIV T13254C  
GPIb  
PAR-1-5061 receptor de trombina → D

#### *Enzimas redox*

Glutatió peroxidasa del plasma  
Haplótipo de promotor H2  
Sintasa de óxido nítrico endotelial  
-786T/C, -922A/G, -1468T/A  
Paroxonasa  
-Alelo 107T, alelo 192R

#### *Homocisteína*

Cistationina β-sintasa 833T → C  
5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) 677C → T

### B. Trombosis venosa

#### *Proteínas procoagulantes*

Fibrinógeno  
-455G/A, -854G/A  
Protrombina (20210G → A)

#### *Vía anticoagulante de proteína C*

Factor V de Leiden: 1691G → A (Arg506Gln)  
Trombomodulina 1481G → T (Ala455Val)

#### *Proteínas fibrinolíticas con polimorfismos conocidos*

Activador de plasminógeno de los tejidos (tPA)  
7351C/T, 20 099T/C, en exón 6, 27 445T/A en intrón 10  
Inhibidor de activador de plasminógeno (PAI-1)  
Polimorfismo de inserción/delección de 4G/5G en posición -675

#### *Homocisteína*

Cistationina β-sintasa 833T → C  
5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) 677C → T

ción convierte el zimógeno inactivo subsiguiente en una serina proteasa activa (fig. 117-2). Esta secuencia coordinada se denomina cascada de la coagulación y es un mecanismo clave para regular la hemostasia. El principio de la amplificación es central al funcionamiento de la cascada de la coagulación; debido a una serie de reacciones enzimáticas vinculadas, un estímulo pequeño puede dar por resultado cantidades mucho más considerables de fibrina, el producto terminal que evita la hemorragia en el lugar de la lesión vascular.

La cascada de la coagulación es iniciada principalmente por la lesión vascular que expone el factor de los tejidos a los hemoderivados (fig. 117-2). El factor de los tejidos también puede detectarse en micropartículas derivadas de células presentes en la sangre y, en circunstancias fisiopatológicas, en leucocitos o plaquetas. El factor VII (FVII) del plasma es el ligando para el factor de los tejidos y es activado (FVIIa) mediante la unión a este factor expuesto en el lugar del daño vascular. La unión de FVII/VIIa al factor de los tejidos activa la conversión corriente abajo del factor X (FX) en FX activo (FXa). En una reacción alterna, el complejo FVII/FVIIa-factor de los tejidos convierte inicialmente FIX en

**CUADRO 117-3 Causas adquiridas de trombosis venosa***Intervenciones quirúrgicas*

- Neurocirugía
- Operación abdominal mayor

*Neoplasias malignas*

- Síndrome antifosfolípido

*Otras*

- Traumatismo
- Embarazo
- Viajes prolongados
- Obesidad
- Anticonceptivos orales/hormonoterapia
- Trastornos mieloproliferativos
- Policitemia verdadera

FIXa, el cual luego activa FX junto con su cofactor factor VIII (FVIIIa). El factor Xa con su cofactor FVa convierte protrombina en trombina, la cual luego convierte en fibrina insoluble el fibrinógeno soluble en plasma, lo que da por resultado la formación de un coágulo o trombo. La trombina también activa FXIII a FXIIIa, una transglutaminasa que tiene enlaces cruzados covalentes y que estabiliza el coágulo de fibrina.

Hay varios factores antitrombóticos que también regulan la coagulación. Estos son antitrombina, inhibidor de la vía del factor de los tejidos (TFPI, *tissue factor pathway inhibitor*), cofactor de heparina II y proteína C/proteína F. En condiciones normales, estos factores limitan la producción de trombosis para evitar la persistencia de la coagulación y la formación de trombo. Es característico que después que el coágulo ha producido obstrucción en el lugar de la lesión y comienza a expandirse hacia los segmentos adyacentes no lesionados del vaso, las reacciones anticoagulantes determinadas por el endotelio normal se vuelvan fundamentales para limitar la magnitud de este coágulo hemostáticamente protector.

**FACTORES DE RIESGO PARA LA TROMBOSIS VENOSA**

Los factores de riesgo de trombosis venosa se relacionan principalmente con la hipercoagulabilidad, la cual puede ser genética (cuadro 117-2) o adquirida, o bien deberse a la inmovilización y la estasis venosa. Los factores independientes que pronostican la recaída son edad avanzada, obesidad, neoplasias malignas y parálisis aguda de las extremidades. A menudo se presentan múltiples factores de riesgo en un solo individuo. Hay un riesgo importante con las intervenciones quirúrgicas ortopédicas, abdominales o neurológicas mayores. El riesgo moderado es favorecido por el reposo en cama prolongado, algunos tipos de neoplasia maligna, embarazo, hormonoterapia reproductiva o uso de anticonceptivos orales, al igual que por otros estados sedentarios como los viajes de larga distancia en aeronaves. Se ha comunicado que el riesgo de presentar un fenómeno tromboembólico venoso se duplica tras un viaje aéreo de cuatro horas, a pesar de ello el riesgo absoluto sigue siendo bajo (1 en 6 000). El riesgo relativo de la tromboembolia venosa en mujeres embarazadas o puérperas es 4.3 y la frecuencia global (riesgo absoluto) es  $199.7 \times 100\,000$  años-mujer.

**GENÉTICA DE LA TROMBOSIS VENOSA**

(Véase el cuadro 17-2.) Causas menos frecuentes de trombosis venosa son las debidas a las variantes genéticas. Estas anomalías comprenden mutaciones con pérdida de la función de anticoagulantes endógenos, así como mutaciones con ganancia de función de proteínas procoagulantes. La deficiencia de antitrombina heterocigótica y la homocigosidad de la mutación del factor V de Leiden incrementan notablemente el riesgo de trombosis venosa. Si bien la proteína C homocigótica o las deficiencias de proteína S son infrecuentes y pueden originar púrpura fulminante

fatal, las deficiencias heterocigóticas se relacionan con un riesgo moderado de trombosis. La proteína C activada altera la coagulación mediante la degradación proteolítica de FVa. Los pacientes resistentes a la actividad de la proteína C activada pueden tener una mutación puntual en el gen de FV situado en el cromosoma 1, un factor V de Leiden designado mutante. El incremento leve del riesgo se ha atribuido al aumento de las concentraciones de factores procoagulantes, así como a las bajas concentraciones del inhibidor de la vía del factor de los tejidos. Se ha demostrado que los polimorfismos de la tetrahidrofolato reductasa de metileno, así como la hiperhomocisteinemia, son factores de riesgo independiente para la trombosis venosa, al igual que para la arteriopatía; sin embargo, muchas de las descripciones iniciales de las variantes genéticas y sus relaciones con la tromboembolia se están cuestionando en estudios más actuales a mayor escala.

**FIBRINÓLISIS Y TROMBOSIS**

Las anomalías específicas del sistema fibrinolítico se han relacionado con un aumento de la trombosis. Factores como la elevación de las concentraciones del activador de plasminógeno de los tejidos (tPA) y el inhibidor de activador del plasminógeno de tipo 1 (PAI-1) se han relacionado con una reducción de la actividad fibrinolítica y un aumento del riesgo de trombosis arterial. Variantes genéticas específicas se han asociado a una disminución de la actividad fibrinolítica, lo que comprende polimorfismo de inserción/deleción de 4G/5G en el gen de PAI-1 (activador del plasminógeno de tipo 1). Además, la inserción/deleción 311-bp Alu en el intrón de tPA se ha relacionado con un aumento de la trombosis; aunque las anomalías genéticas no se han relacionado invariablemente con alteraciones de la función o con las concentraciones de tPA, lo cual ha planteado dudas en torno al mecanismo fisiopatológico pertinente. El inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI, *thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor*) es una carboxipeptidasa que regula la fibrinólisis; el incremento de las concentraciones plasmáticas de TAFI se ha relacionado con un aumento del riesgo de trombosis venosa profunda y de enfermedad cardiovascular.

El síndrome metabólico también se acompaña de alteraciones de la actividad fibrinolítica. Comprende tejido adiposo abdominal (obesidad central), alteración del metabolismo de la glucosa y la insulina, dislipidemia e hipertensión; se ha relacionado con aterotrombosis. El mecanismo de la intensificación de la trombosis al parecer se debe a la alteración de la función de las plaquetas al igual que a un estado procoagulante e hipofibrinolítico. Una de las anomalías protrombóticas más a menudo documentadas en este síndrome es un incremento de las concentraciones plasmáticas de PAI-1.

**DIFERENCIACIÓN ENTRE TROMBOSIS ARTERIAL Y VENOSA**

Aunque hay una imbricación, la trombosis venosa y la arterial comienzan en forma diferente y la formación del coágulo avanza por vías un poco distintas. En el contexto de la estasis o de un estado de hipercoagulabilidad, la trombosis venosa se activa con el inicio de la cascada de la coagulación principalmente debido a la exposición del factor hístico; esto da por resultado la formación de trombina y la conversión subsiguiente de fibrinógeno en fibrina. En las arterias, también ocurre formación de trombina pero la trombosis es favorecida principalmente por la adhesión de las plaquetas a un vaso lesionado y estimulada por la matriz extracelular expuesta (figs. 117-1 y 117-2). Hay una amplia variación en las respuestas individuales a la lesión vascular, un factor importante que determina cuál es la predisposición que un individuo tiene a la trombosis arterial o la venosa. Este concepto se ha respaldado de manera indirecta en modelos animales protrombóticos en los cuales hay una correlación deficiente entre la propensión a presentar trombosis venosa o arterial.

Pese a los considerables avances para comprender la participación de los estados hipercoagulables en la enfermedad tromboembólica venosa, se conoce mucho menos la contribución de la hipercoagulabilidad a la arteriopatía. Si bien trastornos trombófilos específicos, como el factor V de Leiden y la mutación G20210A de la protrombina son factores de riesgo para la DVT, la embolia pulmonar y otros fenómenos tromboembólicos venosos, su contribución a la trombosis arterial no está tan bien definida. De hecho, por el contrario, se ha observado que muchos de

estos factores trombofílicos son factores de riesgo clínicamente importantes para los fenómenos tromboticos arteriales, como el síndrome coronario agudo.

Aunque clínicamente la fisiopatología es diferente, la trombosis arterial y la venosa tienen factores de riesgo en común, entre ellos edad, obesidad, tabaquismo de cigarrillos, diabetes mellitus, hipertensión arterial, hiperlipidemia y síndrome metabólico. Algunas variantes genéticas, como las del gen de la glutatión peroxidasa, también se han asociado a enfermedad tromboobstructiva arterial y venosa. Es importante que la trombosis arterial y la venosa puedan ser desencadenadas por estímulos fisiopatológicos que intervienen en la activación de las vías inflamatorias y oxidativas.

En el capítulo 243 se describe el diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica. En el capítulo 275 se describe el diagnóstico y tratamiento de apoplejía. En el capítulo 262 se describe el diagnóstico y tratamiento de la trombosis venosa y la embolia pulmonar.

#### AGRADECIMIENTO

Los autores desean agradecer a Hannah Iafrati por su ayuda con las figuras.

## CAPÍTULO 118

# Antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y fibrinolíticos

Jeffrey I. Weitz

Las trombosis arteriales y venosas son causas importantes de morbilidad y mortalidad. La trombosis arterial es la causa más frecuente de infarto agudo del miocardio (MI, *myocardial infarction*), ictus y gangrena de las extremidades, en tanto que la trombosis venosa profunda (DVT, *deep-vein thrombosis*) desencadena embolia pulmonar (PE, *pulmonary embolism*), que puede ser letal, y síndrome posflebitico. La mayor parte de los trombos arteriales se superpone a placas ateroscleróticas rotas en virtud de que la fractura de la placa expone material trombogénico en el centro de la placa a la sangre. Este material desencadena la agregación plaquetaria y la formación de fibrina, lo que origina un trombo rico en plaquetas que obstruye la irrigación de manera temporal o permanente. En contraste con los trombos arteriales, los trombos venosos rara vez se forman en sitios de rotura vascular evidente. Aunque pueden aparecer después de un traumatismo quirúrgico en las venas o consecutivos a un catéter venoso permanente, los trombos venosos por lo general se originan en las cúspides de las válvulas de las venas profundas de la pantorrilla o en los senos venosos musculares, donde son producidos por la estasis. La lentitud de la circulación en estas venas reduce el aporte de oxígeno a las cúspides avasculares de las válvulas. Las células endoteliales que revisten a estas cúspides valvulares se activan y expresan moléculas de adhesión en su superficie. Los leucocitos portadores de factores hésticos y las micropartículas se adhieren a estas células activadas y desencadenan la coagulación. La formación local de trombos es exacerbada por un menor aclaramiento de los factores de la coagulación activados a consecuencia de una circulación lenta. Cuando los trombos se extienden hacia las venas más proximales de la pierna, pueden desplazarse fragmentos del trombo, trasladarse a los pulmones y producir una embolia pulmonar.

Los trombos arteriales y venosos constan de plaquetas y fibrina, pero sus proporciones varían. Los trombos arteriales son ricos en plaquetas en virtud del intenso efecto de cizallamiento dentro de las arterias lesio-

#### LECTURAS ADICIONALES

- ALEXANDER K, PETERSON ED: Managing the risks of antithrombotics and platelet inhibitors. *Circulation* 121:1960, 2010
- DAVÍ G, PATRONO C: Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 13;357:2482, 2007
- FREEDMAN JE: Translational therapeutics at the platelet vascular interface: oxidative stress and platelets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:s11, 2008
- FURIE B, FURIE BC: Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med* 28;359:938, 2008
- GURBEL PA, TANTRY US: Combination antithrombotic therapies. *Circulation* 121:569, 2010
- LLOYD-JONES D et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 119:e21, 2009
- TAPSON VF: Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 6;358:1037, 2008

nadas. En cambio los trombos venosos, que se forman en sitios donde el efecto de corte es poco intenso, contienen relativamente pocas plaquetas y constan por lo regular de fibrinas y eritrocitos atrapados. A causa del predominio de plaquetas, los trombos arteriales tienen un aspecto blanquecino, en tanto que los trombos venosos son de color rojo y reflejan la cantidad de eritrocitos atrapados.

Los antitrombóticos se utilizan para prevenir y corregir la trombosis. Estos fármacos están dirigidos específicamente a los componentes de los trombos e incluyen: 1) antiagregantes plaquetarios, 2) anticoagulantes y 3) fibrinolíticos (fig. 118-1). Con el predominio de las plaquetas en los trombos arteriales, las estrategias para inhibir o tratar la trombosis arterial se enfocan principalmente a los antiagregantes plaquetarios, aunque en condiciones agudas, a menudo incluyen fármacos anticoagulantes y fibrinolíticos. Los anticoagulantes representan la parte fundamental de la prevención en el tratamiento de la tromboembolia venosa en virtud de que la fibrina es el componente predominante de los trombos venosos. Los antiagregantes plaquetarios son menos eficaces que los anticoagulantes en estas circunstancias por el escaso contenido de plaquetas en los trombos venosos. El tratamiento fibrinolítico se utiliza en algunos pacientes con tromboembolia venosa. Por ejemplo, los pacientes con embolia pulmonar masiva o submasiva mejoran con el tratamiento fibrinolítico corriente o dirigido por medio de un catéter. Este último también se utiliza como un auxiliar de los anticoagulantes para tratar a los pacientes con trombosis venosa difusa iliofemoral.

#### ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

#### ■ PARTICIPACIÓN DE LAS PLAQUETAS EN LA TROMBOSIS ARTERIAL

En los vasos sanos las plaquetas circulantes permanecen inactivas gracias al óxido nítrico (NO, *nitric oxide*) y la prostaciclina liberada por las células endoteliales que revisten los vasos sanguíneos. Además, las células endoteliales expresan en su superficie CD39, que es una ectoadenosina

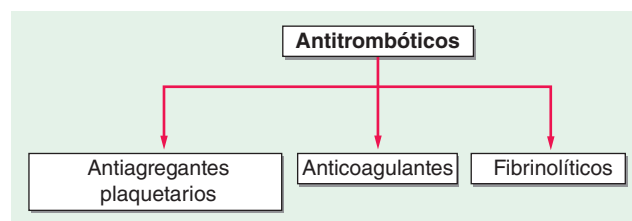
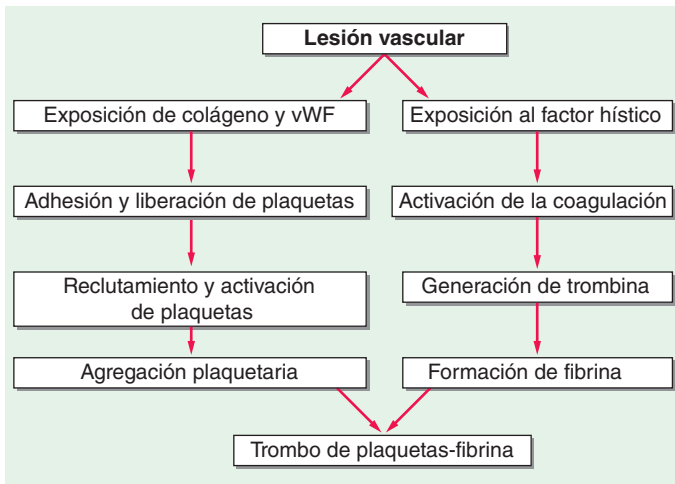


Figura 118-1 Clasificación de los antitrombóticos.





**Figura 118-2** Función coordinada de las plaquetas y del sistema de coagulación en la trombogénesis. La lesión vascular simultáneamente detona la activación y agregación plaquetarias y la activación del sistema de coagulación. La activación plaquetaria es iniciada por la exposición del colágeno subendotelial y el factor de von Willebrand (vWF), al cual se adhieren las plaquetas. Las plaquetas adheridas se activan y liberan ADP y tromboxano  $A_2$ , agonistas de plaquetas que activan las plaquetas del ambiente y las atraen hacia el sitio de lesión. Cuando se activan las plaquetas, la glucoproteína IIb/IIIa en su superficie experimenta un cambio de configuración que les permite ligar fibrinógeno y mediar la agregación plaquetaria. La coagulación es desencadenada por el factor hístico expuesto en el sitio de lesión. El factor hístico desencadena la generación de trombina. Como agonista potente de las plaquetas, la trombina amplifica la atracción de las plaquetas hacia el sitio de la lesión. La trombina también convierte fibrinógeno en fibrina, y los filamentos de fibrina entrelazan luego los agregados de plaquetas y los unen para formar un trombo de plaqueta/fibrina.

difosfatasa (ADPasa) de la membrana que disminuye la liberación de ADP a partir de las plaquetas activadas. Cuando la pared vascular se lesiona, la liberación de estas sustancias cambia y se expone la matriz subendotelial. Las plaquetas se adhieren al colágeno expuesto por medio de  $\alpha_2\beta_1$  y glucoproteína (GP)V1 y al factor de von Willebrand (vWF) por medio de GPIIb $\alpha$  y GPIIb/IIIa ( $\alpha_{IIb}\beta_3$ ): receptores que se expresan desde el punto de vista constitutivo en la superficie plaquetaria. Las plaquetas adherentes sufren un cambio de forma, secretan ADP desde sus gránulos densos y sintetizan y liberan tromboxano  $A_2$ . El ADP y tromboxano  $A_2$  liberados, que son agonistas plaquetarios, activan a las plaquetas del entorno y las atraen hasta el sitio de la lesión vascular (fig. 118-2).

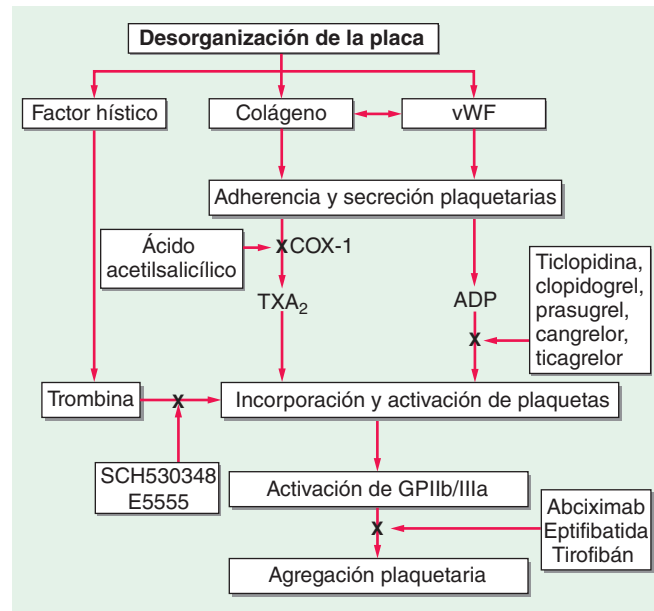
La lesión vascular expone también a las células que expresan factores hísticos hacia la sangre. El factor hístico desencadena la coagulación. Las plaquetas activadas fomentan la coagulación al fijar factores de la coagulación y favorecer el ensamblaje de complejos de activación que facilitan la generación de trombina. Además de convertir fibrinógeno en fibrina, la trombina sirve también como agonista plaquetario potente y atrae a más plaquetas hasta el sitio de la lesión vascular.

Una vez que se activan las plaquetas GPIIb/IIIa, que es el receptor más abundante en la superficie plaquetaria, sufre un cambio de conformación que le permite fijar fibrinógeno y, en circunstancias constantes, vWF. Las moléculas divalentes de fibrinógeno o multivalentes de vWF forman puentes para unir a las plaquetas adyacentes formando agregados plaquetarios. Los filamentos de fibrina, generados por acción de la trombina, entretienen estos agregados para formar una red de plaquetas/fibrina.

Los antiagregantes plaquetarios están dirigidos a diversos pasos en este proceso. Los fármacos más utilizados son ácido acetilsalicílico, tienopiridina (clopidogrel y ticlopidina), dipiridamol y antagonistas de glucoproteína IIb/IIIa.

## ■ ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

El antiagregante plaquetario que más se utiliza en todo el mundo es el ácido acetilsalicílico. Es un antiplaquetario económico y eficaz que sirve de base para la mayor parte de las estrategias antiplaquetarias.



**Figura 118-3** Sitio de acción de los antiagregantes plaquetarios. El ácido acetilsalicílico inhibe la síntesis de tromboxano  $A_2$  (TXA $_2$ ) por medio de la acetilación irreversible de la ciclooxigenasa 1 (COX-1). La liberación reducida de TXA $_2$  atenúa la activación plaquetaria y su atracción hacia el sitio de la lesión vascular. La ticlopidina, el clopidogrel y el prasugrel bloquean de manera irreversible a P2Y $_{12}$ , receptor fundamental de ADP en la superficie plaquetaria; el cangrelor y ticagrelor son inhibidores reversibles de P2Y $_{12}$ . El abciximab, eptifibatida y tirofiban inhiben la vía final común de la agregación plaquetaria bloqueando al fibrinógeno y la unión del factor de von Willebrand con la glucoproteína activada (GP) IIb/IIIa. SCH530348 y E5555 inhiben la activación plaquetaria gobernada por trombina al dirigirse contra el receptor 1 activado por proteasa (PAR-1), que es el receptor principal de trombina en las plaquetas del ser humano.

**Mecanismo de acción** El efecto antitrombótico del ácido acetilsalicílico consiste en la acetilación irreversible e inhibición de la ciclooxigenasa plaquetaria (COX)-1 (fig. 118-3), enzima crucial para la biosíntesis de tromboxano  $A_2$ . A dosis elevadas (aproximadamente 1 g/día), el ácido acetilsalicílico también inhibe la COX-2, una isoforma de la COX inducible que se encuentra en las células endoteliales e inflamatorias. En las células endoteliales, la COX-2 inicia la síntesis de prostaciclina, un vasodilatador potente e inhibidor de la agregación plaquetaria.

**Indicaciones** El ácido acetilsalicílico se utiliza ampliamente para la prevención secundaria de las complicaciones cardiovasculares en los pacientes con arteriopatía coronaria, alteraciones vasculares cerebrales o vasculopatías periféricas. Si se compara con un placebo, el ácido acetilsalicílico reduce 25% más el riesgo de defunción por causas cardiovasculares, infarto del miocardio o apoplejía. El ácido acetilsalicílico también se usa para la prevención primaria en los pacientes cuyo riesgo anual estimado de infarto del miocardio es >1%, un punto donde sus ventajas posiblemente superan sus riesgos. Esto incluye a pacientes mayores de 40 años de edad con dos o más factores de riesgo significativos para enfermedades cardiovasculares o a aquellos mayores de 50 años con uno o más de estos factores de riesgo. El ácido acetilsalicílico es tan eficaz en varones como en mujeres. En los varones, reduce principalmente el riesgo de infarto del miocardio, en tanto que en las mujeres disminuye el riesgo de apoplejía.

**Dosis** Suele administrarse en dosis de 75 a 325 mg diarios en una sola toma. Las dosis mayores no son más eficaces y los resultados de varios estudios sugieren que la eficacia disminuye conforme aumenta la dosis. Puesto que los efectos secundarios del ácido acetilsalicílico dependen de la dosis, se recomienda utilizar entre 75 y 100 mg diarios para la mayor parte de las indicaciones. Cuando es necesario inhibir rápidamente las plaquetas, se administra una dosis inicial mínima de 160 mg.

**Efectos secundarios** Los efectos secundarios más comunes se observan en el aparato digestivo y varían desde dispepsia hasta gastritis erosiva o

úlceras pépticas con hemorragia y perforación. Estos efectos secundarios son directamente proporcionales a la dosis. El uso de ácido acetilsalicílico con recubrimiento entérico o amortiguado en lugar de la presentación simple no elimina el riesgo de padecer efectos secundarios del aparato digestivo. El riesgo global de padecer una hemorragia abundante con el ácido acetilsalicílico es de 1 a 3% por año. El riesgo hemorrágico aumenta cuando se administra con anticoagulantes como warfarina. Cuando se administra un tratamiento doble la dosis se reduce (75 a 100 mg/día). La erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* y la administración de inhibidores de la bomba de protones reduce el riesgo de hemorragia digestiva por ácido acetilsalicílico en pacientes con úlcera péptica.

No se debe administrar ácido acetilsalicílico a los pacientes con antecedentes de alergia a este fármaco caracterizados por broncoespasmo. Este problema ocurre aproximadamente en 0.3% de la población general, pero es más común en aquellos con urticaria crónica o asma, sobre todo en individuos con pólipos nasales o rinitis crónica. La sobredosis de ácido acetilsalicílico es hepatotóxica y nefrotóxica.

**Resistencia al ácido acetilsalicílico** La resistencia clínica al ácido acetilsalicílico se define como su imposibilidad de proteger a los pacientes contra las complicaciones vasculares isquémicas. Esta no es una definición útil una vez que ocurre el episodio. Tampoco es realista esperar que el ácido acetilsalicílico, que sólo bloquea la activación plaquetaria desencadenada por tromboxano A<sub>2</sub>, prevenga todas las complicaciones vasculares.

La resistencia al ácido acetilsalicílico también se ha descrito desde el punto de vista bioquímico como la imposibilidad del fármaco para producir sus efectos inhibidores esperados en las pruebas de la función plaquetaria, como la síntesis de tromboxano A<sub>2</sub> o la agregación plaquetaria provocada por ácido araquidónico. Sin embargo, las pruebas del funcionamiento plaquetario que se utilizan para el diagnóstico de la resistencia bioquímica al ácido acetilsalicílico no se han estandarizado. Además, no se ha demostrado que estas pruebas identifiquen a los pacientes con riesgo de padecer complicaciones vasculares recidivantes. Por otra parte, la resistencia no se invierte administrando dosis más elevadas o agregando otros antiagregantes plaquetarios. Por consiguiente, las pruebas para la resistencia al ácido acetilsalicílico siguen siendo una herramienta de investigación.

## ■ TIENOPIRIDINAS

Las tienopiridinas comprenden a la ticlopidina, clopidogrel y prasugrel, fármacos cuyo destinatario es P2Y<sub>12</sub>, receptor fundamental de ADP en las plaquetas.

**Mecanismo de acción** Las tienopiridinas son fármacos afines desde el punto de vista estructural que inhiben de manera selectiva la agregación plaquetaria inducida por ADP al bloquear en forma irreversible a P2Y<sub>12</sub> (fig. 118-3). La ticlopidina y el clopidogrel son profármacos que se activan cuando son metabolizados por el sistema enzimático hepático del citocromo P450 (CYP). Por lo tanto, cuando se administran a las dosis habituales, su acción empieza varios días después. El prasugrel también es un profármaco que requiere de activación metabólica, su acción empieza más rápidamente que la de la ticlopidina o clopidogrel y además inhibe más y en forma más predecible la agregación plaquetaria inducida por ADP. Estas características reflejan la absorción rápida y completa del prasugrel desde el intestino y sus vías de activación más eficaces. Si bien casi todo el prasugrel absorbido sufre activación metabólica en el hígado, sólo 15% del clopidogrel absorbido se activa; el resto es desactivado por estererasas.

**Indicaciones** Al igual que el ácido acetilsalicílico, la ticlopidina es más eficaz que el placebo para reducir el riesgo de defunción por causas cardiovasculares, infarto del miocardio y apoplejía en los pacientes con aterosclerosis. Puesto que su acción es de inicio tardío, no es recomendable administrar ticlopidina a pacientes con IM agudo. La ticlopidina se utilizó en forma sistemática como tratamiento complementario del ácido acetilsalicílico después de colocar endoprótesis coronarias y como sustitutivo del ácido acetilsalicílico en los pacientes que no toleran este fármaco. El clopidogrel es más potente que la ticlopidina y posee mejores características de seguridad, de manera que la ha reemplazado por completo.

Si se compara con el ácido acetilsalicílico en pacientes con apoplejía isquémica reciente, infarto del miocardio o arteriopatía periférica, el clopidogrel reduce 8.7% el riesgo de defunción por causas cardiovasculares, infarto del miocardio y apoplejía. Por lo tanto, el clopidogrel es más eficaz que el ácido acetilsalicílico pero es más costoso. En algunos pacientes el clopidogrel y el ácido acetilsalicílico se combinan para reforzar su potencial para bloquear las vías complementarias de la activación de las plaquetas. Por ejemplo, se recomienda combinar ácido acetilsalicílico con clopidogrel por lo menos durante cuatro semanas después de colocar una endoprótesis metálica en una arteria coronaria y durante más tiempo en pacientes con una endoprótesis que libera fármacos. La trombosis tardía en la endoprótesis que libera fármacos ha llevado a algunos expertos a recomendar la combinación de clopidogrel con ácido acetilsalicílico a largo plazo para esta indicación.

La combinación de clopidogrel con ácido acetilsalicílico también es eficaz en los pacientes con angina de pecho inestable. Por tal motivo, en 12 562 de estos pacientes el riesgo de defunción por causas cardiovasculares, infarto del miocardio o apoplejía fue de 9.3% en los que recibieron al azar la combinación de clopidogrel con ácido acetilsalicílico y de 11.4% en los que recibieron únicamente ácido acetilsalicílico. Esta reducción de 20% en el riesgo relativo con el tratamiento combinado tiene gran importancia estadística. Sin embargo, el hecho de combinar clopidogrel con ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de hemorragia a casi 2% por año. Este riesgo persiste aun cuando la dosis diaria de ácido acetilsalicílico sea ≤100 mg. Por lo tanto, la combinación de clopidogrel con ácido acetilsalicílico sólo se utiliza cuando existe un beneficio evidente. Por ejemplo, esta combinación no ha resultado mejor que el clopidogrel aislado en los pacientes con accidentes vasculares cerebrales isquémicos agudos o que el ácido acetilsalicílico aislado para la prevención primaria en los pacientes con riesgo de padecer complicaciones cardiovasculares.

Se comparó el prasugrel con el clopidogrel en 13 608 pacientes con síndromes coronarios agudos programados para intervenciones coronarias percutáneas. La frecuencia del criterio de valoración primario de eficacia, una mezcla de muerte cardiovascular, infarto del miocardio y apoplejía, fue mucho menor con prasugrel que con clopidogrel (9.9 frente a 12.1%, respectivamente), lo que refleja sobre todo la menor frecuencia de infarto del miocardio no fatal. Asimismo, la frecuencia de trombosis de la endoprótesis fue mucho menor con prasugrel que con clopidogrel (1.1 y 2.4%, respectivamente). Sin embargo, estas ventajas ocurrieron a expensas de una frecuencia mucho mayor de hemorragia letal (0.4 y 0.1%, respectivamente) y hemorragia peligrosa (1.4 y 0.9%, respectivamente) con prasugrel. Los pacientes mayores de 75 años y los que tienen antecedente de apoplejía o isquemia transitoria tienen un riesgo hemorrágico especialmente elevado, por lo que se recomienda evitar el prasugrel en los ancianos y está contraindicado en aquellos con antecedente de enfermedad cerebrovascular. También es importante tener cuidado en los pacientes que pesan menos de 60 kg y en los que padecen insuficiencia renal.

**Dosis** La ticlopidina se administra a dosis de 250 mg cada 12 h. El clopidogrel, que es más potente, se administra una sola vez al día a dosis de 75 mg. Cuando se desea bloquear rápidamente el receptor ADP, se administra una dosis de carga de clopidogrel. Por ejemplo, en los pacientes que recibirán una endoprótesis coronaria se administra una dosis de carga de 300 mg, que ayuda a inhibir la agregación plaquetaria inducida por ADP en unas 6 h. La dosis de carga de 600 o 900 mg tiene un efecto incluso más rápido. Después de una dosis de carga de 60 mg se administra prasugrel una sola vez al día a dosis de 10 mg. Los pacientes mayores de 75 años de edad o aquellos que pesan menos de 60 kg reciben una dosis diaria de prasugrel de 5 mg.

**Efectos secundarios** Los principales efectos secundarios de la ticlopidina son de tipo digestivo. Los más graves son los hematológicos, que comprenden neutropenia, trombocitopenia y púrpura trombocitopénica trombótica. Por lo general estos efectos secundarios ocurren en los primeros meses después de iniciado el tratamiento. Por lo tanto, es importante vigilar la biometría hemática al principio del tratamiento con ticlopidina. Tanto el clopidogrel como el prasugrel producen muy pocos efectos tanto digestivos como hematológicos.

**Resistencia a las tienopiridinas** El potencial del clopidogrel para inhibir la agregación plaquetaria inducida por ADP varía según la persona. Esta

variabilidad refleja, cuando menos parcialmente, los polimorfismos genéticos de las isoenzimas CYP que participan en la activación metabólica del clopidogrel. La más importante es *CYP2C19*. Los pacientes que reciben clopidogrel y han perdido la función del alelo *CYP2C19\*2* exhiben una menor inhibición plaquetaria que los que poseen el alelo *CYP2C19\*1* natural y experimentan una mayor frecuencia de acontecimientos cardiovasculares. Esto es importante puesto que se calcula que hasta 25% de los individuos caucásicos, 30% de los afroamericanos y 50% de los asiáticos es portador del alelo de pérdida de la función, lo que les confiere resistencia al clopidogrel. Incluso los pacientes con una función reducida de los alelos *CYP2C19\*3*, \*4 o \*5 obtienen menos beneficios con clopidogrel que los que poseen el alelo *CYP2C19\*1* funcional. La administración concomitante de clopidogrel e inhibidores de la bomba de protones, que inhiben la función del *CYP2C19*, reduce ligeramente los efectos inhibidores del clopidogrel sobre la agregación plaquetaria inducida por ADP. La magnitud con la que esta interacción aumenta el riesgo de acontecimientos cardiovasculares es controvertida.

A diferencia de su efecto sobre la activación metabólica del clopidogrel, los polimorfismos de *CYP2C19* al parecer son menos importantes para la activación del prasugrel. Por lo tanto, no se detectó relación alguna entre el alelo de pérdida de la función y la inhibición plaquetaria reducida o el mayor riesgo de padecer alguna cardiopatía con prasugrel. La observación de que los polimorfismos genéticos que repercuten en la absorción o metabolismo del clopidogrel influyen en el resultado clínico despierta la posibilidad de utilizar los perfiles farmacogenéticos para identificar a los pacientes que son resistentes al clopidogrel y que probablemente la valoración del grado de inhibición plaquetaria inducida por clopidogrel en el centro de atención ayude a detectar a los pacientes con mayor riesgo de padecer acontecimientos cardiovasculares ulteriores. No se sabe si la administración de dosis mayores de clopidogrel permitirá vencer esta resistencia. En su lugar, el prasugrel o los inhibidores más modernos de  $P2Y_{12}$  quizá constituyen una mejor opción en estos casos.

### ■ DIPIRIDAMOL

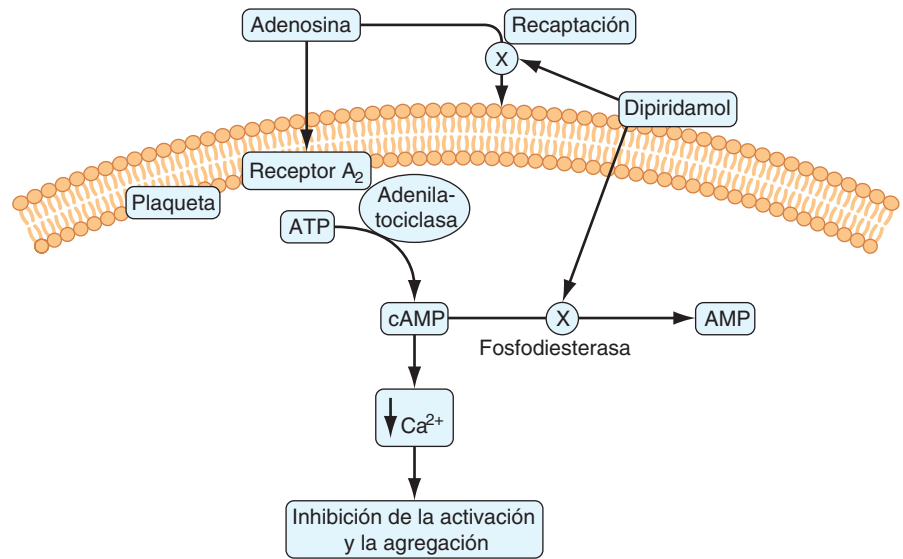
El dipiridamol es un antiplaquetario relativamente débil por sí solo, pero existe una presentación comercial de liberación prolongada combinada con una dosis reducida de ácido acetilsalicílico, que es útil para reducir la apoplejía en los pacientes con isquemia transitoria.

**Mecanismo de acción** El dipiridamol bloquea la degradación de AMP cíclico inhibiendo a la fosfodiesterasa. La más grande concentración de AMP cíclico reduce el calcio intracelular e inhibe la activación plaquetaria. Además, el dipiridamol también bloquea la captación de adenosina por las plaquetas y otras células. El resultado es un aumento en la concentración local de AMP cíclico plaquetario, puesto que los receptores de adenosina  $A_2$  se fijan a la adenilato ciclasa (fig. 118-4).

**Dosis** La presentación combinada se administra cada 12 h. Cada cápsula contiene 200 mg de dipiridamol de liberación prolongada y 25 mg de ácido acetilsalicílico.

**Efectos secundarios** El dipiridamol tiene efectos vasodilatadores, por lo que se utiliza con cautela en los pacientes con angiopatía coronaria. Algunas veces produce molestias digestivas, cefalea, rubor facial, mareo e hipotensión. Estos síntomas desaparecen con su uso prolongado.

**Indicaciones** En un estudio se comparó la combinación de dipiridamol y ácido acetilsalicílico frente al ácido acetilsalicílico o dipiridamol aislados o bien frente a placebo en pacientes con apoplejía isquémica o isquemia transitoria. La combinación redujo 22.1% más el riesgo de apoplejía que el ácido acetilsalicílico y 24.4% más que el dipiridamol. En



**Figura 118-4** Mecanismo de acción del dipiridamol. El dipiridamol incrementa las concentraciones de AMP cíclico en las plaquetas al: 1) bloquear la recaptación de adenosina y 2) inhibir la degradación de AMP cíclico gobernada por fosfodiesterasa. Al favorecer la captación de calcio, el AMP cíclico reduce las concentraciones intracelulares de calcio. Esto, a su vez, inhibe la activación y agregación de las plaquetas.

otro estudio clínico se comparó la combinación de dipiridamol y ácido acetilsalicílico frente a este último aislado para la prevención secundaria en pacientes con apoplejía isquémica. Cerca de 13% de los pacientes que recibieron la combinación sufrieron muerte vascular, apoplejía o infarto del miocardio, lo que sucedió en 16% de los que recibieron únicamente ácido acetilsalicílico. Con base en estos resultados, la presentación combinada se utilizaba a menudo para prevenir la apoplejía. En otro estudio clínico aleatorizado de 20 332 pacientes con apoplejía isquémica no cardioembólica, se administró la presentación combinada o clopidogrel. El criterio de valoración primario de la eficacia (apoplejía recurrente) ocurrió en 9.0% de los que recibieron la presentación combinada (Aggrenox) y en 8.8% de los que recibieron clopidogrel. Esta diferencia carece de importancia estadística, pero el estudio no conformó el margen preespecificado lo suficiente para poder afirmar que la presentación combinada es mejor que el clopidogrel. Estos resultados han reducido el entusiasmo por el fármaco.

El Aggrenox no se debe utilizar para prevenir la apoplejía en los pacientes con arteriopatía coronaria sintomática por los efectos vasodilatadores y por la escasez de información apoyando el efecto del dipiridamol. En estos casos se recomienda más el clopidogrel.

### ■ ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES GPIIb/IIIa

Como grupo farmacoterapéutico, los antagonistas parenterales de los receptores de GPIIb/IIIa tienen una función establecida en los pacientes con síndrome coronario agudo. Los tres fármacos de este tipo son abciximab, eptifibatida y tirofiban.

**Mecanismo de acción** Un miembro de la familia de la integrina de receptores de adherencia, la GPIIb/IIIa, yace en la superficie de las plaquetas y megacariocitos. Cada plaqueta posee alrededor de 80 000 réplicas, de manera que éstos son los más abundantes. La GPIIb/IIIa, que consta de un heterodímero sin enlaces covalentes, es inactiva en las plaquetas que se encuentran en estado de reposo. Cuando las plaquetas son activadas, las vías de transducción de señal hacia el interior y exterior activan la configuración del receptor. Una vez activada, la GPIIb/IIIa se une a las moléculas adherentes, como el fibrinógeno y, cuando existen fuerzas de cizallamiento, al vWF. Esta unión es mediada por la secuencia Arg-Gly-Asp (RGD) de las cadenas alfa de fibrinógeno y vWF, al igual que por la secuencia Lys-Gly-Asp (KGD) situada en el dominio del dodecapéptido singular en las cadenas gamma del fibrinógeno. Una vez fijados, el fibrinógeno, el factor vWF o ambos a la vez conectan plaquetas adyacentes para desencadenar la agregación plaquetaria.



**CUADRO 118-1** Características de los antagonistas GPIIb/IIIa

Características	Abciximab	Eptifibatida	Tirofiban
Descripción	Fragmento Fab de anticuerpo monoclonal de ratón humanizado	Heptapéptido que contiene KGD cíclico	Mimético no peptídico de RGD
Específico de GPIIb/IIIa	No	Sí	Sí
Semivida plasmática	Breve (minutos)	Larga (2.5 h)	Larga (2.0 h)
Semivida unida a las plaquetas	Larga (días)	Corta(seg)	Corta(seg)
Depuración renal	No	Sí	Sí

Si bien abciximab, eptifibatida y tirofiban se dirigen específicamente contra el receptor GPIIb/IIIa, difieren desde el punto de vista estructural y farmacológico (cuadro 118-1). El abciximab es un fragmento Fab del anticuerpo monoclonal de murino humanizado dirigido contra la forma activa de GPIIb/IIIa. Abciximab se une al receptor activado con gran afinidad y bloquea la fijación de las moléculas adherentes. En contraste con abciximab, la eptifibatida y el tirofiban son pequeñas moléculas sintéticas.

La eptifibatida es un heptapéptido cíclico que fija GPIIb/IIIa gracias a que incorpora el motivo KGD, en tanto que el tirofiban es un derivado no peptídico de la tirosina que actúa como mimético del RGD. El abciximab tiene una semivida prolongada y se puede detectar en la superficie de las plaquetas hasta por dos semanas. La eptifibatida y el tirofiban tienen semividas más breves.

Además de dirigirse específicamente hacia el receptor GPIIb/IIIa, abciximab también inhibe a los receptores íntimamente relacionados  $\alpha_v\beta_3$ , que se une a la vitronectina y  $\alpha_M\beta_2$ , una integrina leucocítica. En contraste, la eptifibatida y el tirofiban son específicos para GPIIb/IIIa. La inhibición de  $\alpha_v\beta_3$  y  $\alpha_M\beta_2$  confiere al abciximab propiedades antiinflamatorias, antiproliferativas o de ambos tipos a la vez, que van más allá de la inhibición de la plaqueta.

**Dosis** Los antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa se administran en forma de bolo intravenoso seguido de una venoclisis. Puesto que se eliminan por vía renal, en los pacientes con insuficiencia renal es necesario reducir la dosis de eptifibatida y tirofiban.

**Efectos secundarios** Además de hemorragia, la trombocitopenia es la complicación más importante. La trombocitopenia es mediada por factores inmunitarios y generada por anticuerpos dirigidos contra neoantígenos en el receptor GPIIb/IIIa que son expuestos cuando ocurre la unión con el antagonista. En el caso del abciximab, la trombocitopenia tiene una frecuencia hasta de 5% de los pacientes. Es grave aproximadamente en 1% de estos individuos y su frecuencia es menor con los otros dos antagonistas (1% de los pacientes).

**Indicaciones** Se utilizan abciximab y eptifibatida en los pacientes sometidos a intervenciones coronarias percutáneas, en particular aquellos con infarto agudo del miocardio. El tirofiban se utiliza en los pacientes con riesgo elevado y angina de pecho inestable. También se puede utilizar eptifibatida para esta indicación.

### ■ ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS NUEVOS

Los fármacos más nuevos que se encuentran en fases avanzadas de investigación son el cangrelor y ticagrelor, antagonistas directos reversibles de P2Y<sub>12</sub>, SCH530348 (vorapaxar) y E5555 (atopaxar), inhibidores activos por vía oral del receptor 1 activado por proteasa (PAR-1), que es el principal receptor de trombina en las plaquetas (fig. 118-3). El cangrelor es un análogo de la adenosina que se fija de manera reversible a P2Y<sub>12</sub> e inhibe su actividad. Su semivida es de 3 a 6 min y se administra por vía intravenosa en forma de bolo seguido de una perfusión. Cuando

se interrumpe, la función plaquetaria se restablece en 60 min. Los estudios clínicos en los que se ha comparado el cangrelor con placebo durante las intervenciones coronarias percutáneas o el cangrelor con el clopidogrel después de estos procedimientos, no se encontraron ventajas por parte del cangrelor. Por lo tanto, es necesario realizar más estudios para identificar la función del cangrelor.

El ticagrelor es un inhibidor reversible de P2Y<sub>12</sub> que es activo por vía oral. Se administra cada 12 h, su inicio y final de acción son más rápidos que el del clopidogrel e inhibe más y de manera más predecible la agregación plaquetaria inducida por ADP que este fármaco. Frente al clopidogrel en pacientes con síndromes coronarios agudos, el ticagrelor reduce más el criterio de valoración primario de la eficacia, que es una combinación de muerte cardiovascular, infarto del miocardio y apoplejía a un año (9.8 y 11.7%, respectivamente;  $p = 0.001$ ). Esta diferencia refleja una reducción considerablemente mayor de la muerte cardiovascular (4.0 y 5.1%, respectivamente;  $p = 0.001$ ) e infarto del miocardio (5.8 y 6.9%, respectivamente;  $p = 0.005$ ) con ticagrelor que con clopidogrel. Los índices de apoplejía fueron similares con ticagrelor y clopidogrel (1.5 y 1.3%, respectivamente) y no se observaron diferencias en cuanto a la frecuencia de hemorragia abundante. Sin embargo, al agregar la hemorragia leve a los resultados de hemorragia abundante, el ticagrelor demostró un aumento frente al clopidogrel (16.1 y 14.6%, respectivamente;  $p = 0.008$ ). Asimismo, el ticagrelor fue superior al clopidogrel en los pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a intervenciones coronarias o revascularización aortocoronaria. Aunque aún no se ha autorizado, el ticagrelor es el primer antiplaquetario nuevo que ha demostrado reducir la muerte cardiovascular más que el clopidogrel en pacientes con síndromes coronarios agudos.

El SCH530348 es un inhibidor de PAR-1 con actividad por vía oral que se está investigando como tratamiento complementario del ácido acetilsalicílico o la combinación de ácido acetilsalicílico y clopidogrel. Se están llevando a cabo dos grandes estudios de fase III. El E5555, otro antagonista de PAR-1 activo por vía oral, se encuentra en una fase aún más incipiente de investigación.

### ANTICOAGULANTES

Existen anticoagulantes tanto parenterales como orales. Los parenterales que existen en la actualidad son heparina, heparina de bajo peso molecular (LMWH, *low-molecular weight heparin*) y fondaparinux, un pentasacárido sintético. Los anticoagulantes orales son los antagonistas de la vitamina K, de los cuales la warfarina es el que más se utiliza en Norteamérica.

El etexilato de dabigatrán es un inhibidor de la trombina que se administra por vía oral y el rivaroxabán es un inhibidor del factor Xa que también se administra por vía oral; ambos están autorizados en Europa y Canadá para la tromboprolifaxis de corto plazo después de una sustitución quirúrgica de cadera o rodilla. El etexilato de dabigatrán fue aprobado en Estados Unidos y Canadá como alternativa de la warfarina para prevenir la apoplejía en los pacientes con fibrilación auricular.

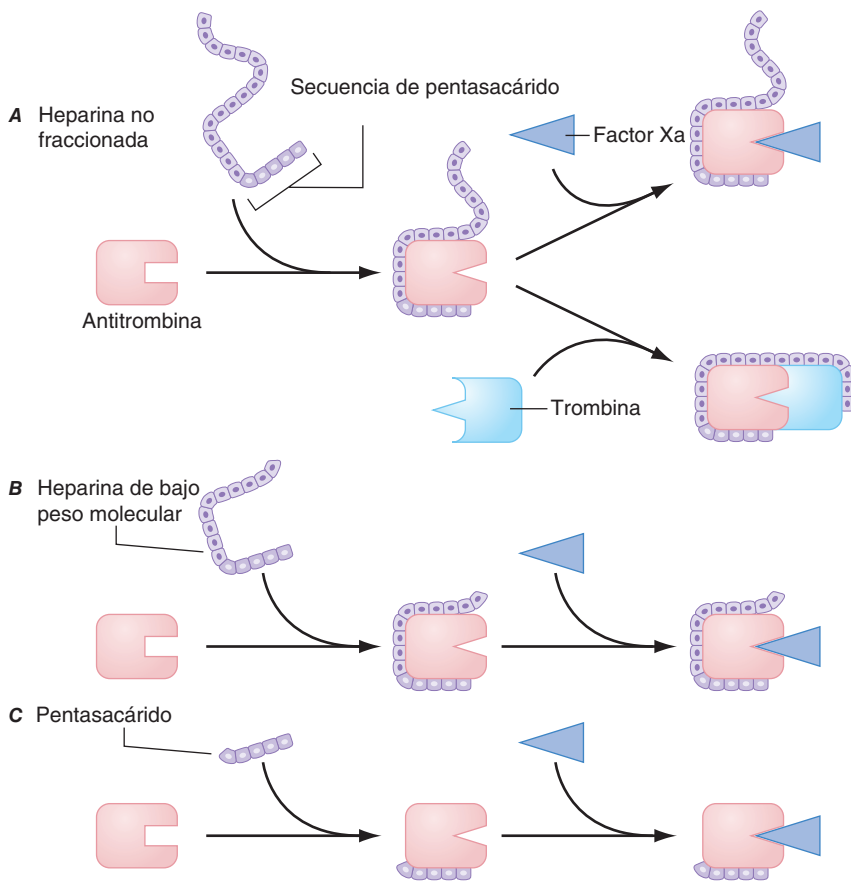
### ■ ANTIAGREGANTES PARENTERALES

#### Heparina

La heparina es un polisacárido sulfatado y se aísla de tejidos de mamíferos ricos en mastocitos. La mayor parte de la heparina comercial se deriva de mucosa intestinal de porcino y es un polímero de ácido D-glucurónico y residuos de N-acetil-D-glucosamina alternados.

**Mecanismo de acción** La heparina es un anticoagulante que activa a la antitrombina (anteriormente conocida como antitrombina III) y que acelera la rapidez con la cual la antitrombina inhibe las enzimas de la coagulación, en particular la trombina y el factor Xa. La antitrombina, el cofactor plasmático obligatorio para la heparina, es un miembro de la superfamilia del inhibidor de la proteasa de serina (serpina). La antitrombina que se sintetiza en el hígado y que circula en el plasma a una concentración de  $2.6 \pm 0.4 \mu\text{M}$  hace las veces de un sustrato suicida para sus enzimas destinatarias.

Para activar la antitrombina, la heparina se une a la serpina por medio de una secuencia de pentasacárido singular que se encuentra en 33% de



**Figura 118-5** Mecanismo de acción de la heparina, heparina de bajo peso molecular (LMWH) y el fondaparinux, un pentasacárido sintético. **A.** La heparina se une a la antitrombina a través de su secuencia de pentasacárido. Esto desencadena un cambio en el asa central reactiva de la antitrombina que acelera su interacción con el factor Xa. Para potenciar la inhibición de la trombina, la heparina debe fijarse simultáneamente a la antitrombina y a la trombina. Sólo las cadenas de heparina que constan de por lo menos 18 U de sacáridos, que corresponde a un peso molecular de 5 400, tienen suficiente longitud para llevar a cabo esta función de puente. Con un peso molecular medio de 15 000, todas las cadenas de heparina son lo suficientemente largas para hacer esto. **B.** La LMWH tiene mayor capacidad para potenciar la inhibición del factor Xa mediante la antitrombina que mediante la trombina en virtud de que, con un peso molecular medio de 4 500 a 5 000, cuando menos la mitad de las cadenas de LMWH son demasiado cortas para conectar antitrombina con trombina. **C.** El pentasacárido tan sólo acelera la inhibición del factor Xa por la antitrombina, en virtud de que el pentasacárido es demasiado corto para conectar antitrombina con trombina.

las cadenas de heparina comercial (fig. 118-5). El resto de las cadenas de heparina que carecen de esta secuencia de pentasacárido tienen escasa o nula actividad anticoagulante. Una vez unida a la antitrombina, la heparina desencadena un cambio en la configuración del asa del centro reactivo de la antitrombina que la vuelve más accesible a sus proteasas destinatarias. Este cambio de configuración aumenta la rapidez con la cual la antitrombina inhibe al factor Xa por lo menos dos veces, pero tiene un mínimo efecto sobre la rapidez de la inhibición de la trombina por la antitrombina.

Para catalizar la inhibición de la trombina, la heparina sirve de template que se une a la antitrombina y a la trombina simultáneamente. La formación de este complejo ternario, lleva a la enzima muy cerca del inhibidor, favoreciendo de esta manera la formación de un complejo trombina-antitrombina covalente que es estable.

Solamente las cadenas de heparina que contienen pentasacárido y que constan de por lo menos 18 U de sacáridos (lo que corresponde a un peso molecular de 5 400) tienen la longitud suficiente para unir trombina y antitrombina. Con un peso molecular medio de 15 000 y un intervalo de 5 000 a 30 000, casi todas las cadenas de heparina no fraccionadas son tan largas que realizan esta función conectora. En consecuencia, por definición, la heparina posee el mismo potencial para fomentar la inhibición de la trombina y el factor Xa a través de la antitrombina y se le asigna un cociente de antifactor Xa a antifactor IIa (trombina) de 1:1.

La heparina provoca la liberación del inhibidor de la vía del factor histico (TFPI, *tissue factor pathway inhibitor*) del endotelio. Un inhibidor del factor VIIa unido al factor histico supeditado al factor Xa, el TFPI, contribuye a la actividad antitrombótica de la heparina. Las cadenas de heparina más largas inducen la liberación de más cadenas de TFPI que de cadenas cortas.

**Farmacología** La heparina se debe administrar por vía parenteral. Por lo general se administra por vía subcutánea (SC) o por venoclisis (IV). Cuando se utiliza con fines terapéuticos se prefiere la vía intravenosa. Si se administra heparina por vía subcutánea para el tratamiento de la trombosis, la dosis debe ser tal que supere la biodisponibilidad limitada inherente a su método de administración.

En la circulación, la heparina se une al endotelio y a las proteínas plasmáticas, excepto a la antitrombina. La unión de la heparina y las células endoteliales explica su eliminación supeditada a la dosis. A dosis bajas, la semivida de la heparina es breve pero se une con rapidez al endotelio. A dosis más altas, la semivida es más prolongada puesto que la heparina se elimina con más lentitud una vez que se satura el endotelio. La eliminación es principalmente extrarenal; la heparina se une a los macrófagos, los cuales fagocitan y despolimerizan las cadenas largas de heparina y secretan de nuevo cadenas más cortas hacia la circulación. Por su mecanismo de eliminación supeditada a la dosis, la semivida plasmática de la heparina fluctúa entre 30 y 60 min con una dosis de carga intravenosa de 25 y 100 U/kg, respectivamente.

Una vez que la heparina entra en la circulación, se une a otras proteínas plasmáticas excepto a la antitrombina, fenómeno que reduce su actividad anticoagulante. Algunas de las proteínas fijadoras de heparina que se encuentran en el plasma reaccionan durante la fase aguda y su concentración se eleva en todos los enfermos. Otras, como los multímeros de alto peso molecular del vWF son liberadas por las plaquetas o células endoteliales activadas. Las plaquetas activadas también liberan factor plaquetario 4 (PF4, *platelet factor 4*), proteína muy catiónica que se une a la heparina con gran afinidad. La gran cantidad de PF4 que rodea a los

trombos arteriales ricos en plaquetas neutraliza la actividad anticoagulante de la heparina. Este fenómeno atenúa el potencial de la heparina para suprimir el crecimiento del trombo. Dado que la concentración de proteínas fijadoras de heparina en el plasma varía de una persona a otra, la respuesta anticoagulante a una dosis fija o ajustada según el peso de heparina es imprevisible. En consecuencia, es indispensable vigilar la coagulación para garantizar una respuesta terapéutica. Esto es especialmente importante cuando se administra heparina como tratamiento de una trombosis documentada puesto que la respuesta subterapéutica al anticoagulante aumenta el riesgo de trombosis recidivante, en tanto que la anticoagulación excesiva aumenta el riesgo de hemorragia.

**Vigilancia del efecto anticoagulante** El tratamiento con heparina se vigila utilizando el tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT, *activated partial thromboplastin time*) o la concentración de antifactor Xa. Si bien el aPTT es el estudio que más se utiliza para este fin, su análisis conlleva problemas. La sensibilidad de los reactivos del aPTT a la heparina varía y el tipo de coagulómetro que se utiliza para el estudio puede influir en los resultados. En consecuencia, los laboratorios deben establecer un intervalo terapéutico del aPTT con cada combinación de reactivo-coagulómetro al medir el aPTT y la concentración de antifactor Xa en muestras de plasma obtenidas de pacientes tratados con heparina. Para la mayor parte de los reactivos del aPTT y coagulómetros

utilizados en la actualidad, la concentración terapéutica de heparina se logra prolongando el aPTT entre dos y tres veces.

La concentración de antifactor Xa también se utiliza para vigilar el tratamiento con heparina. Con esta prueba, la concentración terapéutica de heparina fluctúa entre 0.3 y 0.7 U/ml. Si bien este estudio está difundiendo cada vez más, aún no se han estandarizado los análisis de antifactor Xa y los resultados varían entre los laboratorios.

Hasta 25% de los pacientes tratados con heparina y que tienen tromboembolia venosa requieren más que 35 000 U/día para alcanzar un aPTT terapéutico. Estos pacientes se consideran resistentes a la heparina. Es útil determinar las concentraciones de antifactor Xa en pacientes resistentes a la heparina, puesto que muchos tendrán una concentración terapéutica del antifactor Xa pese a un aPTT subterapéutico. Esta disociación en los resultados del análisis se debe a la elevación en las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno y factor VIII, los cuales son proteínas de fase aguda, abrevian el aPTT pero no tienen efecto sobre las concentraciones de antifactor Xa. El tratamiento con heparina en los pacientes con este trastorno se vigila mejor utilizando las concentraciones de antifactor Xa en vez del aPTT. Los pacientes con deficiencia congénita o adquirida de antitrombina y aquellos con elevación en las concentraciones de proteínas fijadoras de heparina también requieren dosis elevadas de heparina para alcanzar un aPTT terapéutico o una concentración de antifactor Xa. Si existe una buena correlación entre el aPTT y las concentraciones de antifactor Xa, se puede utilizar cualquiera de las dos pruebas para vigilar el tratamiento con heparina.

**Dosis** Para la profilaxis, suele administrarse heparina en dosis fijas de 5 000 U SC dos o tres veces al día. Con estas dosis bajas es innecesaria la vigilancia de la coagulación. En cambio, la vigilancia es esencial cuando se administra el fármaco en dosis terapéuticas. Se utilizan nomogramas para heparina de dosis fija o basados en el peso del paciente para estandarizar la dosis de heparina y abreviar el tiempo que se requiere para alcanzar una respuesta terapéutica al anticoagulante. Se han validado por lo menos dos nomogramas de la heparina en pacientes con tromboembolia venosa y reducen el tiempo que se requiere para alcanzar un aPTT terapéutico. También se han valorado nomogramas de la heparina ajustados al peso en pacientes con síndrome coronario agudo. Después de un bolo intravenoso de heparina de 5 000 U o 70 U/kg, suele administrarse una venoclisis con heparina a dosis de 12 a 15 U/kg/h. En cambio, los nomogramas de heparina ajustados al peso en pacientes con tromboembolia venosa, utilizan una carga inicial de 5 000 U u 80 U/kg, seguidas de un goteo continuo de 18 U/kg/h. Por consiguiente, los pacientes con tromboembolia venosa al parecer requieren dosis más altas de heparina para lograr un aPTT terapéutico que aquellos pacientes con síndrome coronario agudo. Esto refleja diferencias en la carga trombótica. La heparina se une a la fibrina y el contenido de fibrina en trombos de venas profundos extensos es mayor que el de pequeños trombos coronarios.

Los fabricantes de heparina en Norteamérica miden su potencia en unidades USP y una unidad se define como la concentración de heparina que evita la coagulación de 1 ml de plasma de oveja durante 1 h después de agregar calcio. Por el contrario, los fabricantes en Europa miden la potencia de la heparina por medio del análisis anti-Xa utilizando un estándar internacional de heparina para fines de comparación. En vista de los problemas originados por la contaminación de la heparina con sulfato de condroitina sobresulfatada, que el sistema de análisis de USP no detecta, ahora los fabricantes estadounidenses de heparina utilizan el análisis anti-Xa para valorar la potencia de la heparina. Este cambio redujo 10% la dosis de heparina, pero es poco probable que afecte al cuidado de los pacientes puesto que la dosis de la heparina se realiza en unidades internacionales en Europa desde hace muchos años. Además, la vigilancia de la heparina asegura una respuesta anticoagulante terapéutica en las situaciones de alto riesgo, como son la revascularización cardiopulmonar quirúrgica o las intervenciones coronarias percutáneas.

**Limitaciones** La heparina tiene limitaciones farmacocinéticas y biofísicas (cuadro 118-2). Las farmacocinéticas reflejan la propensión de la heparina a unirse de una manera independiente del pentasacárido a células y proteínas plasmáticas. La unión de la heparina a las células endoteliales explica su eliminación dependiente de la dosis, mientras que la unión a las proteínas plasmáticas produce una respuesta anticoagulante variable y puede desencadenar resistencia a ella.

**CUADRO 118-2** Limitaciones farmacocinéticas y biofísicas de la heparina

Limitaciones	Mecanismo
Deficiente biodisponibilidad a dosis bajas	Se une a proteínas en sitios de depósito subcutáneo
Depuración dependiente de la dosis	Se une a macrófagos
Respuesta anticoagulante variable	Se une a proteínas plasmáticas cuyas concentraciones varían de un paciente a otro
Menor actividad en la cercanía de trombos ricos en plaquetas	Neutralizada por factor plaquetario 4 liberado por las plaquetas activadas
Actividad limitada contra factor Xa incorporada en el complejo de protrombina y trombina unida a la fibrina	Menor capacidad de complejo heparina-antitrombina para inhibir al factor Xa unido a las plaquetas activadas y a la trombina unida a la fibrina

Las limitaciones biofísicas de la heparina reflejan la imposibilidad del complejo heparina-antitrombina para: 1) inhibir al factor Xa cuando se incorpora en el complejo de protrombina, el complejo que convierte la protrombina en trombina, y 2) inhibir a la trombina unida a la fibrina. En consecuencia, el factor Xa unido a las plaquetas activadas dentro de los trombos ricos en plaquetas puede generar trombina, aun en presencia de heparina. Una vez que esta trombina se une a la fibrina, también es protegida de la inhibición por el complejo heparina-antitrombina. La trombina relacionada con coágulos puede entonces desencadenar el crecimiento del trombo al activar localmente las plaquetas y amplificar su propia generación a través de la retroactivación de los factores V, VIII y XI. Se complica más el problema por la posibilidad de que se neutralice la heparina a consecuencia de las altas concentraciones de PF4 liberado por las plaquetas activadas en el trombo rico en plaquetas.

**Efectos secundarios** El efecto secundario más común de la heparina es la hemorragia. Otras complicaciones incluyen trombocitopenia, osteoporosis y elevación en las concentraciones de transaminasas.

**Hemorragia** El riesgo de hemorragia desencadenada por la heparina aumenta conforme son más elevadas las dosis de heparina. La administración concomitante de fármacos que afectan la hemostasia, como los antiagregantes plaquetarios o fibrinolíticos, incrementa el riesgo de hemorragia, lo mismo que los procedimientos quirúrgicos recientes o el traumatismo. Los pacientes con hemorragia importante tratados con heparina pueden recibir sulfato de protamina para neutralizar la heparina. El sulfato de protamina, una mezcla de polipéptidos básicos aislados del semen de salmón, se une a la heparina con gran afinidad y entonces se depuran los complejos de protamina-heparina resultantes. Típicamente, 1 mg de sulfato de protamina neutraliza 100 U de heparina; se administra por vía intravenosa. Pueden presentarse reacciones anafilactoides, y se recomienda su administración mediante infusión intravenosa lenta para disminuir el riesgo.

**Trombocitopenia** La heparina puede causar trombocitopenia. La trombocitopenia inducida por la heparina (HIT, *heparin-induced thrombocytopenia*) es un proceso mediado por anticuerpos desencadenado por anticuerpos dirigidos contra neoantígenos en PF4 que quedan expuestos cuando la heparina se une a esta proteína. Tales anticuerpos, que por lo general son de isotipo IgG, se unen simultáneamente al complejo de heparina-PF4 y a los receptores de Fc plaquetarios. Dicha fijación activa las plaquetas y genera micropartículas plaquetarias. Las micropartículas en la circulación son protrombóticas en virtud de que expresan fosfolípidos aniónicos en su superficie y pueden unirse a los factores de la coagulación y favorecer la generación de trombina.

Las manifestaciones clínicas de la HIT se ilustran en el cuadro 118-3. Típicamente, la trombocitopenia provocada por la heparina ocurre cinco a 14 días después de comenzar el tratamiento con heparina, pero puede manifestarse antes si el paciente ha recibido heparina en los últi-



**CUADRO 118-3** Características de la trombocitopenia provocada por la heparina

Característica	Detalles
Trombocitopenia	Recuento plaquetario $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$ o una disminución en el recuento plaquetario $\geq 50\%$
Cronología	El recuento plaquetario desciende 5-10 días después de comenzar con heparina
Tipo de heparina	Más común con la heparina no fraccionada que con la LMWH
Tipo de pacientes	Más común en pacientes quirúrgicos que con enfermedades médicas; más en mujeres que en varones
Trombosis	Trombosis venosa más común que la trombosis arterial

mos tres meses. Es raro que el recuento plaquetario descienda a menos de  $100\ 000/\mu\text{l}$  en pacientes con trombocitopenia provocada por la heparina e incluso una reducción de 50% respecto del valor previo al tratamiento despertará la sospecha de HIT por la heparina en quienes reciben este fármaco. La HIT es más común en pacientes quirúrgicos que en los que sufren enfermedades médicas y, al igual que muchos trastornos autoinmunitarios, ocurre con más frecuencia en mujeres que en varones.

La trombocitopenia provocada por la heparina puede acompañarse de trombosis, arterial o venosa. La última, que se manifiesta como trombosis venosa profunda (DVT, *deep venous thrombosis*), embolia pulmonar, o ambos problemas a la vez, es más común que la trombosis arterial. Ésta se manifiesta como una apoplejía isquémica o un MI agudo. Raras veces, los trombos ricos en plaquetas en la porción distal de la aorta o en las arterias ilíacas pueden ocasionar isquemia crítica de las extremidades.

El diagnóstico de trombocitopenia provocada por la heparina se establece utilizando análisis inmunosorbentes para detectar anticuerpos contra complejos de heparina-PF4 o con análisis de activación de las plaquetas. Los inmunoanálisis enzimáticos son sensibles pero positivos aun cuando no haya signos clínicos de trombocitopenia provocada por la heparina. El estudio diagnóstico más específico es el análisis de liberación de serotonina. Este estudio se llevó a cabo cuantificando la liberación de serotonina cuando las plaquetas depuradas cargadas con serotonina marcada son expuestas al suero del paciente independientemente de las concentraciones de heparina. Si el suero del paciente contiene anticuerpo de trombocitopenia provocada por la heparina, el añadir heparina desencadena la activación de las plaquetas y la liberación de serotonina.

En el **cuadro 118-4** se presenta el tratamiento de la HIT. Se interrumpirá la heparina en pacientes con sospecha o confirmación de HIT, y se administrará un anticoagulante alternativo para prevenir o tratar la trombosis. Los fármacos más a menudo utilizados para esta indicación son los inhibidores de la trombina directa administrados por vía parenteral, como la lepirudina, el argatrobán o la bivalirudina, o los inhibidores del factor Xa, como el fondaparinux.

**CUADRO 118-4** Tratamiento de la trombocitopenia provocada por heparina

Se suspende toda heparina
Se administra un anticoagulante alternativo, como lepirudina, argatrobán, bivalirudina, o fondaparinux
No se administran transfusiones de plaquetas
No se administra warfarina hasta que el recuento plaquetario vuelva a sus concentraciones iniciales; si se administra warfarina se aplica vitamina K para normalizar la INR
Se valora posible trombosis, sobre todo de venas profundas

**Abreviatura:** INR, Razón Internacional Normalizada.

Los pacientes con trombocitopenia provocada por heparina, sobre todo aquellos con trombosis concomitante, a menudo presentan signos de un incremento en la generación de trombina que puede desencadenar el consumo de proteína C. Si estos enfermos reciben warfarina sin un anticoagulante parenteral concomitante para inhibir la trombina o la generación de trombina, la reducción adicional en las concentraciones de proteína C inducidas por el antagonista de la vitamina K puede desencadenar necrosis cutánea. Para evitar esto, a los pacientes con HIT se les tratará con un inhibidor de la trombina directa o fondaparinux hasta que el recuento plaquetario se normalice. En este momento se introduce el tratamiento con warfarina en dosis bajas, y se podrá suspender el inhibidor de la trombina cuando la respuesta anticoagulante a la warfarina haya tenido un efecto terapéutico durante por lo menos dos días.

**Osteoporosis** El tratamiento con dosis terapéuticas de heparina durante más de un mes puede causar una reducción en la densidad ósea. Se ha comunicado esta complicación hasta en 30% de los pacientes que reciben tratamiento con heparina a largo plazo, y las fracturas vertebrales sintomáticas se presentan en 2 a 3% de estos individuos. La heparina produce osteólisis al reducir la formación de hueso y aumentar la resorción del mismo. Por consiguiente, la heparina afecta la actividad tanto de osteoblastos como de osteoclastos.

**Elevación en las concentraciones de transaminasas** Las dosis terapéuticas de heparina a menudo producen una elevación moderada de las concentraciones séricas de las transaminasas hepáticas, sin un incremento concomitante de la concentración de bilirrubina. Las concentraciones de transaminasa rápidamente se normalizan cuando se retira el fármaco. Se desconoce el mecanismo de este fenómeno.

**Heparina de bajo peso molecular (LMWH)**

La heparina de bajo peso molecular, que consiste en fragmentos de heparina más pequeños, se prepara a partir de heparina no fraccionada mediante despolimerización enzimática o química controlada. La media del peso molecular de esta heparina es 5 000, un tercio de la media del peso molecular de la heparina no fraccionada. La LMWH ofrece algunas ventajas respecto de la heparina (**cuadro 118-5**) y ha reemplazado a la heparina para la mayor parte de las indicaciones.

**Mecanismo de acción** Al igual que la heparina, la LMWH ejerce su actividad anticoagulante activando la antitrombina. Con un peso molecular medio de 5 000, que corresponde a unas 17 U de sacárido, por lo menos la mitad de las cadenas de LMWH que contienen pentasacáridos son demasiado cortas para unir trombina a antitrombina (fig. 118-5). Sin embargo, estas cadenas conservan la capacidad para acelerar la inhibición del factor Xa por la antitrombina en virtud de que esta actividad en gran parte es resultado de los cambios de la configuración de la antitrombina desencadenada por la unión a pentasacárido. En consecuencia, la LMWH cataliza la inhibición del factor Xa por la antitrombina más que inhibición de la trombina. Dependiendo de sus distribuciones

**CUADRO 118-5** Ventajas de la LMWH respecto de la heparina

Ventaja	Consecuencia
Mejor biodisponibilidad y semivida más prolongada después de la inyección subcutánea	Se puede administrar por vía subcutánea una o dos veces al día tanto para la profilaxis como para el tratamiento
Depuración independiente de la dosis	Dosificación simplificada
Respuesta anticoagulante previsible	Es innecesaria la vigilancia de la coagulación en la mayoría de los pacientes
Menor riesgo de trombocitopenia provocada por la heparina	Es más segura que la heparina para la administración a corto o a largo plazo
Menor riesgo de osteoporosis	Más segura que la heparina para la administración prolongada

**Abreviatura:** LMWH, heparina de bajo peso molecular.

de peso molecular únicas, los preparados de LMWH tienen cocientes de antifactor Xa a antifactor IIa que fluctúan entre 2:1 y 4:1.

**Características farmacológicas** Aunque por lo general se administra por vía subcutánea, la LMWH también se administra por vía intravenosa cuando se requiere una rápida respuesta anticoagulante. La LMWH tiene ventajas farmacocinéticas respecto a la heparina. Estas ventajas reflejan el hecho de que las cadenas de heparina más cortas se unen con menos avidéz a las células endoteliales, los macrófagos y las proteínas plasmáticas fijadoras de heparina. La disminución de la unión a las células endoteliales y los macrófagos elimina el mecanismo de depuración rápido, dependiente de dosis y saturable, que es una característica de la heparina no fraccionada. En cambio, la depuración de la LMWH es independiente de la dosis y su semivida plasmática es más prolongada. Con base en la determinación de las concentraciones de antifactor Xa, la LMWH tiene una semivida plasmática de casi 4 h. Es depurada casi exclusivamente por los riñones, y se puede acumular en los pacientes que padecen insuficiencia renal.

La LMWH muestra una biodisponibilidad de casi 90% después de la inyección subcutánea. Dado que se une con menos avidéz a las proteínas plasmáticas fijadoras de heparina que la heparina misma, la LMWH produce una respuesta a la dosis más previsible y es rara la resistencia a la LMWH. Con una semivida más prolongada y una respuesta a anticoagulante más previsible, se puede administrar LMWH por vía subcutánea una o dos veces al día sin vigilancia de la coagulación, aun cuando el fármaco se administre a dosis terapéuticas. Estas propiedades hacen que la LMWH sea más cómoda que la heparina no fraccionada. Aprovechando esta característica, los estudios realizados en pacientes con tromboembolia venosa han demostrado que el tratamiento con heparinas de bajo peso molecular en el hogar tiene la misma eficacia y seguridad que el tratamiento intrahospitalario con infusiones intravenosas continuas del fármaco. El tratamiento ambulatorio con LMWH simplifica la atención, reduce los costos de atención sanitaria e incrementa la satisfacción del paciente.

**Vigilancia** En la mayoría de los pacientes, la LMWH no requiere vigilancia de la coagulación. Si ésta es necesaria, se determinarán las concentraciones de antifactor Xa debido a que la mayor parte de los preparados de LMWH ejercen poco efecto sobre el aPTT. Las concentraciones terapéuticas de antifactor Xa con la LMWH oscilan entre 0.5 y 1.2 U/ml cuando se determinan 3 a 4 h después de la administración del fármaco. Si se administra la LMWH a dosis profilácticas, son convenientes concentraciones máximas de antifactor Xa de 0.2 a 0.5 U/ml. Las indicaciones para la vigilancia de la LMWH son insuficiencia renal y obesidad. Es aconsejable la vigilancia del fármaco en pacientes con una depuración de creatinina  $\leq 50$  ml/min, para garantizar que no se acumule el fármaco. Aunque el ajuste de la dosis de LMWH según el peso parece producir concentraciones terapéuticas de antifactor Xa en pacientes con sobrepeso, este método no se ha valorado ampliamente en aquellos pacientes con obesidad mórbida. Asimismo, es recomendable vigilar la actividad anticoagulante de la LMWH durante el embarazo en virtud de que puede cambiar la dosis necesaria, sobre todo en el tercer trimestre. También se considerará la vigilancia en circunstancias de riesgo alto, como en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas que reciben LMWH para la prevención de la trombosis valvular, y cuando se utiliza LMWH en dosis de tratamiento en lactantes o niños.

**Dosis** Las dosis de LMWH recomendadas para la profilaxis y el tratamiento varían con el preparado de LMWH. Para la profilaxis, suelen utilizarse dosis subcutáneas de 4 000 a 5 000 U una vez al día, en tanto que se administran dosis de 2 500 a 3 000 U cuando se aplica el fármaco dos veces al día. En el tratamiento de la tromboembolia venosa se aplica una dosis de 150 a 200 U/kg si se administra el fármaco una vez al día. De utilizarse el esquema de dos veces al día se aplica una dosis de 100 U/kg. En los pacientes con angina de pecho inestable se administra LMWH por vía subcutánea dos veces al día a una dosis de 100 a 120 U/kg.

**Efectos secundarios** La principal complicación de la LMWH es la hemorragia. Los metaanálisis sugieren que el riesgo de hemorragia importante es menor con las LMWH que con la heparina no fraccionada. La trombocitopenia provocada por la heparina y la osteoporosis son menos comunes con la LMWH que con la heparina no fraccionada.

**Hemorragia** Al igual que en la situación con la heparina, la hemorragia con LMWH es más común en pacientes que reciben tratamiento concomitante con antiagregantes plaquetarios o fibrinolíticos. Operaciones recientes, traumatismos o defectos hemostáticos subyacentes también incrementan el riesgo de hemorragia con la LMWH.

Si bien se puede utilizar el sulfato de protamina como antídoto de la LMWH, el sulfato de protamina neutraliza parcialmente la actividad anticoagulante de la LMWH porque sólo se une a sus cadenas más largas. Dado que las cadenas más largas son las que intervienen en la catálisis de la inhibición de la trombina por la antitrombina, el sulfato de protamina revierte por completo la actividad antifactor IIa de la LMWH. En cambio, el sulfato de protamina sólo revierte parcialmente la actividad antifactor Xa de la LMWH debido a que las cadenas más cortas que contienen pentasacáridos de la LMWH no se unen al sulfato de protamina. En consecuencia, se puede tratar a los pacientes con elevado riesgo de hemorragia con más seguridad mediante heparina no fraccionada por vía intravenosa continua que con LMWH por vía subcutánea.

**Trombocitopenia** El riesgo de HIT es casi cinco veces menor con LMWH que con heparina. La LMWH se une con menos avidéz a las plaquetas y produce menos liberación de PF4. Asimismo, dado que tiene una menor afinidad por PF4 que la heparina, la LMWH tiene menos probabilidades de desencadenar cambios en la configuración de PF4 que detonen la formación de anticuerpos de trombocitopenia desencadenada por la heparina. No debe utilizarse LMWH para tratar a pacientes con HIT en virtud de que la mayor parte de los anticuerpos de HIT muestran reactividad cruzada con LMWH. Esta reactividad cruzada *in vitro* no es simplemente un fenómeno de laboratorio en virtud de que hay informes de casos de trombosis en los que se trata a pacientes con HIT mediante LMWH.

**Osteoporosis** El riesgo de osteoporosis es menor con la LMWH a largo plazo que con la heparina. Por tanto, para el tratamiento prolongado, la LMWH es una mejor opción que la heparina debido al menor riesgo de osteoporosis y de trombocitopenia inducida por heparina.

### Fondaparinux

El fondaparinux es un análogo sintético de la secuencia de pentasacáridos de fijación a la antitrombina que difiere de la LMWH en varios aspectos (cuadro 118-6). El fondaparinux está autorizado para la tromboprofilaxis en pacientes médicos o quirúrgicos en general y en pacientes ortopédicos con riesgo elevado y como alternativa a la heparina o a la LMWH para el tratamiento inicial de pacientes con tromboembolia venosa establecida. Es probable que el fondaparinux también se autorice para el tratamiento de pacientes con síndromes coronarios agudos.

**Mecanismo de acción** Como análogo sintético de la secuencia de pentasacárido fijadora de antitrombina que se encuentra en la heparina y en la LMWH, el fondaparinux tiene un peso molecular de 1 728. Se une

**CUADRO 118-6** Comparación de LMWH y fondaparinux

Características	LMWH	Fondaparinux
Número de unidades de sacáridos	15–17	5
Inhibición de la catálisis del factor Xa	Sí	Sí
Inhibición de la catálisis de trombina	Sí	No
Biodisponibilidad después de la administración subcutánea (%)	90	100
Semivida plasmática (h)	4	17
Excreción renal	Sí	Sí
Induce a la liberación del inhibidor de la vía del factor histico	Sí	No
Neutralizado por sulfato de protamina	Parcialmente	No

únicamente a la antitrombina (fig. 118-5) y es demasiado corto para unir trombina a la antitrombina. En consecuencia, el fondaparinux cataliza la inhibición del factor Xa por la antitrombina y no aumenta la velocidad de inhibición de la trombina.

**Características farmacológicas** El fondaparinux muestra una biodisponibilidad completa tras la inyección subcutánea. Al no unirse a células endoteliales o proteínas plasmáticas, el aclaramiento de fondaparinux es independiente de la dosis y su semivida plasmática es de 17 h. El fármaco se administra por vía subcutánea una vez al día. Dado que es depurado sin cambio a través de los riñones, está contraindicado en los pacientes con una depuración de creatinina <30 ml/min y habrá de utilizarse con precaución en las personas con una depuración de creatinina <50 ml/min.

El fondaparinux produce una respuesta anticoagulante previsible tras la aplicación en dosis fijas, ya que no se une a las proteínas plasmáticas. Se administra a una dosis de 2.5 mg una vez al día para prevenir la tromboembolia venosa. En el tratamiento inicial de la tromboembolia venosa establecida se administra fondaparinux a una dosis de 7.5 mg una vez al día. Se puede reducir a 5 mg una vez al día en quienes pesan menos de 50 kg y se aumenta a 10 mg en las personas de más de 100 kg. Cuando se administra a esas dosis, fondaparinux tiene la misma eficacia que la heparina o que la LMWH para tratamiento inicial de los pacientes con trombosis venosa profunda o embolia pulmonar y produce tasas de hemorragia similares.

El fondaparinux se utiliza a una dosis de 2.5 mg una vez al día en pacientes con síndrome coronario agudo. Cuando se comparó esta dosis profiláctica con dosis terapéuticas de enoxaparina en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, no se observó diferencia en la frecuencia de defunciones por causas cardiovasculares, infarto del miocardio o apoplejía a los nueve días. Sin embargo, la rapidez de la hemorragia importante fue 50% menor con fondaparinux que con enoxaparina, una diferencia que probablemente refleja el hecho de que la dosis de fondaparinux fue más baja que la de la enoxaparina. En los pacientes con síndrome coronario agudo que requieren intervenciones coronarias percutáneas hay el riesgo de trombosis del catéter con el fondaparinux, a menos que se administre heparina complementaria.

**Efectos secundarios** Fondaparinux no produce trombocitopenia provocada por la heparina en virtud de que no se une a PF4. En contraste con la LMWH, no manifiesta reactividad cruzada con los anticuerpos de HIT. En consecuencia, al parecer es eficaz para tratar a los pacientes con trombocitopenia provocada por heparina, si bien se carece de ensayos clínicos a gran escala que respalden su uso.

El principal efecto secundario del fondaparinux es la hemorragia. No se cuenta con un antídoto para el fármaco. El sulfato de protamina no tiene ningún efecto sobre la actividad anticoagulante de fondaparinux debido a que no se une al fármaco. El factor VII activado recombinante invierte los efectos anticoagulantes de fondaparinux en voluntarios, pero se desconoce si controlará la hemorragia que provoca.

### Inhibidores directos de la trombina por vía parenteral

La heparina y la LMWH son inhibidores indirectos de la trombina debido a que su actividad es mediada por la antitrombina. En cambio, los inhibidores directos de la trombina no requieren de un cofactor en el plasma; más bien, estos fármacos se unen directamente a la trombina y bloquean su interacción con sus sustratos. Entre los inhibidores directos de la trombina autorizados para administración parenteral se encuentran lepirudina, argatrobán y bivalirudina (cuadro 118-7). La lepirudina y el argatrobán están autorizados para tratar a pacientes con trombocitopenia provocada por heparina, en tanto que la bivalirudina lo está como una alternativa a la heparina en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea, incluidos aquellos con trombocitopenia provocada por heparina.

**Lepirudina** Una forma recombinante de la hirudina, la lepirudina, es un inhibidor directo y bivalente de la trombina que interacciona con el sitio activo y con el exosítio 1, el sitio de unión a sustrato, en la trombina. Para la anticoagulación rápida se administra lepirudina mediante infusión intravenosa continua, pero el fármaco puede administrarse por vía subcutánea para la tromboprolifaxis. La lepirudina tiene una semivida

**CUADRO 118-7** Comparación de las propiedades de la lepirudina, la bivalirudina y el argatrobán

	Lepirudina	Bivalirudina	Argatrobán
Masa molecular	7 000	1 980	527
Sitio(s) de interacción con la trombina	Sitio activo y exosítio 1	Sitio activo y exosítio 1	Sitio activo
Depuración renal	Sí	No	No
Metabolismo hepático	No	No	Sí
Semivida plasmática (min)	60	25	45

plasmática de 60 minutos después de la infusión IV y es eliminada por los riñones. En consecuencia, la lepirudina se acumula en pacientes con insuficiencia renal. Una proporción elevada de pacientes tratados con lepirudina presenta anticuerpos contra el fármaco. Si bien estos anticuerpos raras veces ocasionan problemas, en un pequeño subgrupo de pacientes puede retardar la depuración de lepirudina y aumentar su actividad anticoagulante. En algunos de estos pacientes se han comunicado casos de hemorragia importante.

La lepirudina suele vigilarse utilizando el aPTT, y la dosis se ajusta para mantener un aPTT que es 1.5 a 2.5 tantos mayor que el testigo. El aPTT es una prueba ideal para vigilar el tratamiento con lepirudina en virtud de que el tiempo de coagulación experimenta una meseta a concentraciones de fármacos más elevados. Si bien el tiempo de coagulación de heparina constituye un mejor índice de la dosis de lepirudina que el aPTT, aún no se ha estandarizado el tiempo de coagulación de heparina.

**Argatrobán** El argatrobán es un inhibidor univalente dirigido específicamente al sitio activo de la trombina y es metabolizado por el hígado. En consecuencia, este fármaco debió utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. El argatrobán no es depurado a través de los riñones, de manera que este fármaco es más seguro que la lepirudina en pacientes con trombocitopenia provocada por heparina que tienen insuficiencia renal.

El argatrobán se administra mediante infusión intravenosa continua y tiene una semivida plasmática de aproximadamente 45 minutos. Se utiliza el aPTT para vigilar su efecto anticoagulante, y la dosis se ajusta para alcanzar un aPTT de 1.5 a tres veces el valor de referencia, pero sin sobrepasar 100 s. El argatrobán también prolonga la Razón Internacional Normalizada (INR, *international normalized ratio*), una característica que puede complicar la transición de los pacientes al tratamiento con warfarina. Este problema se supera utilizando las concentraciones del factor X para vigilar la warfarina en vez del índice internacional normalizado. Como alternativa, se puede interrumpir el argatrobán durante 2 a 3 h antes de determinar tal índice.

**Bivalirudina** Un análogo sintético de 20 aminoácidos de la hirudina, la bivalirudina, es un inhibidor divalente de la trombina. Por consiguiente, la porción N-terminal de la bivalirudina interacciona con el sitio activo de la trombina, en tanto que su extremo C-terminal se une al exosítio 1, el dominio de unión al sustrato en la trombina. La bivalirudina tiene una semivida plasmática de 25 min, la semivida más breve de todos los inhibidores directos de la trombina para uso parenteral. Es degradada por peptidasas y parcialmente excretada a través de los riñones. Cuando se administra en dosis elevadas en el laboratorio del cateterismo cardíaco, la actividad anticoagulante de la bivalirudina se vigila utilizando el tiempo de coagulación activado. A dosis más bajas, su actividad se valora empleando el tiempo de tromboplastina parcial activada.

Estudios en los que se compara la bivalirudina con la heparina sugieren que la bivalirudina produce menos hemorragia. Esta característica más su semivida breve la convierten en una alternativa atractiva respecto a la heparina en pacientes sometidos a intervenciones coronarias percutáneas. La bivalirudina también se ha utilizado con resultados satisfactorios en pacientes con trombocitopenia provocada por la heparina que requieren intervenciones coronarias percutáneas.



## ■ ANTICOAGULANTES ORALES

El procedimiento actual de tratamiento con anticoagulantes orales se remonta a hace casi 60 años; surgió por el tiempo en que se descubrieron los antagonistas de la vitamina K como resultado de investigaciones sobre la causa de la enfermedad hemorrágica en el ganado. Este trastorno, caracterizado por una disminución en las concentraciones de protrombina, se debe a la ingestión de heno que contenía trébol dulce echado a perder. La hidroxycumarina, que se aisló de los contaminantes bacterianos del heno, interfiere en el metabolismo de la vitamina K y de esta manera produce un síndrome muy parecido al de la deficiencia de vitamina K. El descubrimiento de este compuesto proporcionó el impulso para el desarrollo de otros antagonistas de la vitamina K, incluida la warfarina.

### Warfarina

Un antagonista de la vitamina K hidrosoluble desarrollado al principio como raticida, la warfarina, es el derivado de la cumarina que más se prescribe en Norteamérica. Al igual que otros antagonistas de la vitamina K, la warfarina interviene en la síntesis de proteínas de la coagulación dependientes de la vitamina K, que incluyen protrombina (factor II) y factores VII, IX y X. La síntesis de proteínas anticoagulantes dependientes de la vitamina K, las proteínas C y S, también es reducida por los antagonistas de la referida vitamina.

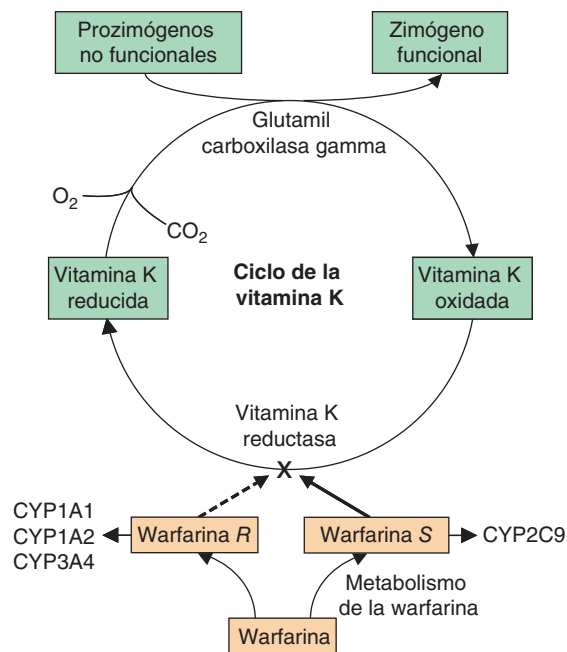
**Mecanismo de acción** Todos los factores de la coagulación dependientes de vitamina K poseen residuos de ácido glutámico en sus terminales N. Una modificación postraduccional añade un grupo carboxilo al carbono gamma de estos residuos para generar ácido carboxiglutámico gamma. Dicha modificación es esencial para la expresión de la actividad de estos factores de la coagulación por cuanto permite la unión calcio-dependiente a las superficies de fosfolípido de carga negativa. El proceso de carboxilación gamma es catalizado por la carboxilasa dependiente de vitamina K. En consecuencia, la vitamina K de la dieta se reduce a hidroquinona de vitamina K por la reductasa de la vitamina K (fig. 118-6). La hidroquinona de la vitamina K hace las veces de cofactor para la enzima carboxilasa, que en presencia de dióxido de carbono reemplaza al hidrógeno en el carbono gamma de los residuos de ácido glutámico con un grupo carboxilo. Durante este proceso, la hidroquinona de la vitamina es oxidada a su epóxido, que luego se reduce a vitamina K mediante la epoxidorreductasa de la misma.

La warfarina inhibe a la epoxidorreductasa de vitamina K (VKOR, *vitamin K epoxide reductase*), bloqueando así el proceso de carboxilación gamma. Esto origina la síntesis de proteínas de la coagulación dependientes de la vitamina K que sólo son parcialmente carboxiladas gamma. La warfarina tiene la acción de un anticoagulante en virtud de que estas proteínas en parte carboxiladas gamma tienen una actividad biológica reducida o nula. El inicio de la acción de la warfarina se retarda hasta que los factores de la coagulación sintetizados de nuevo con actividad reducida reemplazan gradualmente sus contrapartes por completo activas.

El proceso antitrombótico de la warfarina depende de una reducción en las concentraciones funcionales de factor X y protrombina, factores de la coagulación que tienen semividas de 24 y 72 h, respectivamente. Debido al retardo para lograr un efecto antitrombótico, el tratamiento inicial con warfarina es respaldado por la administración concomitante de un anticoagulante parenteral de acción rápida, como la heparina, la LMWH o el fondaparinux, en pacientes con trombosis documentada o con alto riesgo de trombosis.

**Características farmacológicas** La warfarina es una mezcla racémica de isómeros R y S. Es absorbida con rapidez y casi por completo en el tubo digestivo. Sus concentraciones en sangre alcanzan un máximo alrededor de los 90 min después de la administración del fármaco. La warfarina racémica tiene una semivida plasmática de 36 a 42 h, y más de 97% de la warfarina en la circulación está unida a la albúmina. Solamente la fracción pequeña de la warfarina libre tiene actividad biológica.

La warfarina se acumula en el hígado donde los dos isómeros son metabolizados a través de vías distintas. *CYP2C9* gobierna el metabolismo oxidativo del isómero S más activo (fig. 118-6). Existen dos variedades relativamente comunes, *CYP2C9\*2* y *CYP2C9\*3* que codifican una



**Figura 118-6** Mecanismo de acción de la warfarina. La warfarina S es una mezcla racémica de enantiómeros S y R y es la más activa. Bloquea a la epoxidorreductasa de vitamina K, por lo que inhibe la conversión de vitamina K oxidada en su variedad reducida. De esta manera, inhibe la carboxilación gamma sujeta a la vitamina K de los factores II, VII, IX y X, puesto que la vitamina K reducida sirve como cofactor para la glutamilcarboxilasa gamma que cataliza la carboxilación gamma, convirtiendo a los prozímógenos en zimógenos capaces de fijar calcio e interactuar con los fosfolípidos aniónicos de la superficie. La warfarina S es metabolizada por *CYP2C9*. Ciertos polimorfismos genéticos comunes en esta enzima afectan el metabolismo de la warfarina. Los polimorfismos en la subunidad C1 de la vitamina K reductasa (VKORC1) también afectan la sensibilidad enzimática inducida por warfarina, modificando de esta forma la dosis necesaria de warfarina.

enzima con actividad reducida. Los pacientes con estas variantes necesitan una dosis menor de mantenimiento de warfarina. Cerca de 25% de las personas caucásicas posee cuando menos un alelo variante de *CYP2C9\*2* o *CYP2C9\*3*, mientras que estos alelos variantes son menos frecuentes entre los afroamericanos y asiáticos (cuadro 118-8). La heterocigosidad para *CYP2C9\*2* o *CYP2C9\*3* reduce la dosis necesaria de warfarina entre 20 y 30% frente a la necesaria en los sujetos con los alelos naturales de *CYP2C9\*1/\*1*, mientras que la homocigosidad para los alelos *CYP2C9\*2* o *CYP2C9\*3* reduce la dosis necesaria de warfarina entre 50 y 70%.

Conforme a su necesidad de una menor dosis de warfarina, los individuos que poseen cuando menos un alelo variante de *CYP2C9* tienen mayor riesgo hemorrágico. Frente a los individuos sin alelos variantes, el riesgo relativo de la hemorragia por warfarina en los portadores de *CYP2C9\*2* o *CYP2C9\*3* es de 1.91 y 1.77, respectivamente.

Los polimorfismos en *VKORC1* también repercuten en la respuesta anticoagulante a la warfarina. Diversas variaciones genéticas de *VKORC1* se encuentran en desequilibrio de ligamiento y se les denomina haplotipos no A. Las variantes de *VKORC1* son más comunes que las variantes de *CYP2C9*. Los asiáticos son los que tienen mayor prevalencia de variantes de *VKORC1*, seguidos por los caucásicos y afroamericanos (cuadro 118-8). Los polimorfismos en *VKORC1* explican el 30% de variabilidad en los requerimientos de las dosis de warfarina. En comparación con los homocigotos no A/no A de *VKORC1*, la necesidad de warfarina disminuye entre 25 y 50% en los heterocigotos haplotipo A y homocigotos, respectivamente. Estos hallazgos obligaron a la *Food and Drug Administration* a corregir la información para prescribir warfarina, indicando la necesidad de administrar una dosis inicial menor a los pacientes con variaciones genéticas de *CYP2C9* y *VKORC1*. Además de la información sobre el genotipo, se ha incorporado otro tipo de información del paciente. Si bien estos algoritmos ayudan a pronosticar una

**CUADRO 118-8** Frecuencia de los genotipos *CYP2C9* y haplotipos *VKORC1* en distintas poblaciones y sus consecuencias sobre las dosis necesarias de warfarina

Genotipo/ haplotipo	Frecuencia (%)			Reducción de la dosis frente a la variedad natural
	Caucásicos	Afroamericanos (A/A)	Asiáticos (A)	
<b><i>CYP2C9</i></b>				
*1/*1	70	90	95	–
*1/*2	17	2	0	22
*1/*3	9	3	4	34
*2/*2	2	0	0	43
*2/*3	1	0	0	53
*3/*3	0	0	1	76
<b><i>VKORC1</i></b>				
No A/no A	37	82	7	–
No A/A	45	12	30	26
A/A	18	6	63	50

dosis adecuada de warfarina, todavía no se sabe si el hecho de identificar una dosis superior mejora el resultado del paciente en cuanto a menos complicaciones hemorrágicas o acontecimientos tromboembólicos recurrentes.

Además de los factores genéticos, el efecto anticoagulante de la warfarina está sujeto a la influencia de dieta, fármacos y diversos estados patológicos. Las fluctuaciones en el consumo alimentario de vitamina K afectan a la actividad de la warfarina. Una amplia gama de fármacos modifica la absorción, el aclaramiento o el metabolismo de la warfarina. Dada la variabilidad en la respuesta anticoagulante a la warfarina, es indispensable la vigilancia de la coagulación para garantizar que se obtenga una respuesta terapéutica.

**Vigilancia** El tratamiento con warfarina muy a menudo se vigila utilizando el tiempo de protrombina, un análisis sensible a las reducciones en las concentraciones de protrombina y factores VII y X. El estudio se lleva a cabo añadiendo tromboplastina, un reactivo que contiene factor hístico, fosfolípido y calcio, a plasmas citratados y determinando el tiempo necesario para la formación del coágulo. Las tromboplastinas tienen una sensibilidad variable a las reducciones en las concentraciones de factores de la coagulación dependientes de la vitamina K. Por consiguiente, tromboplastinas menos sensibles provocarán la administración de dosis más altas de warfarina para lograr un tiempo de protrombina establecido como objetivo. Esto es un gran problema en virtud de que las dosis más altas de warfarina incrementan el riesgo de hemorragia.

La INR fue ideada para soslayar muchos de los problemas relacionados con el tiempo de protrombina. Para calcular la INR se divide el tiempo de protrombina del paciente entre la media del tiempo de protrombina normal y este índice es multiplicado luego por la razón internacional de sensibilidad (ISI, *international sensitivity index*), una razón de la sensibilidad de la tromboplastina utilizado para determinar el tiempo de protrombina en relación con las reducciones en las concentraciones de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K. Las tromboplastinas muy sensibles tienen una ISI de 1.0. La mayor parte de las actuales tienen valores de ISI que fluctúan entre 1.0 y 1.4.

Si bien la INR ha ayudado a estandarizar el procedimiento de anticoagulantes, persisten problemas. La precisión de la determinación de la INR varía con las combinaciones de reactivos-coagulómetros. Esto lleva a la

variabilidad en los resultados de la INR. Otra complicación de la determinación de la INR es la notificación no fiable de la ISI por los laboratorios fabricantes de tromboplastina. Asimismo, todo laboratorio debe establecer una media de tiempo de protrombina normal con cada nuevo lote de reactivo de tromboplastina. Para lograr esto se debe determinar el tiempo de protrombina en muestras de plasma fresco de por lo menos 20 voluntarios sanos utilizando el mismo coagulómetro que se emplea para las muestras en pacientes.

Para la mayor parte de las indicaciones, la warfarina se administra en dosis que producen una INR diana de 2.0 a 3.0. Una excepción son los pacientes con válvulas cardíacas mecánicas, en quienes se recomienda una INR diana de 2.5 a 3.5. Estudios realizados en pacientes con fibrilación auricular demuestran un mayor riesgo de apoplejía cardioembólica cuando la INR desciende a <1.7 y un incremento en la presentación de hemorragia con valores de INR >4.5. Estos datos resaltan la importancia del hecho de que los antagonistas de la vitamina K tienen una ventana terapéutica estrecha. En apoyo de este concepto, un estudio realizado en pacientes que recibieron tratamiento con warfarina a largo plazo por tromboembolia venosa no provocada, demostró una mayor tasa de tromboembolia venosa recidivante con una INR diana de 1.5 a 1.9 en comparación con una INR diana de 2.0 a 3.0.

**Dosis** Por lo general la dosis inicial de warfarina es de 5 a 10 mg. En los pacientes con polimorfismos de *CYP2C9* o *VKORC1* se administran dosis menores, puesto que estos fenómenos repercuten en la farmacodinamia o farmacocinética del fármaco y los pacientes son más sensibles. A continuación la dosis se ajusta según la INR. Debido a su inicio

de acción tardío, los pacientes con trombosis documentada o aquellos con un alto riesgo de trombosis, reciben tratamiento concomitante con un anticoagulante parenteral de acción rápida, como heparina, LMWH o fondaparinux. La prolongación inicial de la INR refleja la reducción de las concentraciones funcionales del factor VII. En consecuencia, el tratamiento concomitante con el anticoagulante parenteral habrá de continuarse hasta que la INR haya tenido un efecto terapéutico durante por lo menos dos días consecutivos. Se recomienda un esquema mínimo de cinco días de tratamiento anticoagulante parenteral para garantizar que se hayan reducido las concentraciones de protrombina hacia el intervalo terapéutico con la warfarina.

Dado que la warfarina tiene una ventana terapéutica estrecha, es indispensable la vigilancia frecuente de la coagulación para asegurarse de obtener una respuesta anticoagulante terapéutica. Aun en los pacientes con requerimientos estables en su dosis, se determinará la INR cada dos a tres semanas. Se requiere una vigilancia más frecuente cuando se introducen nuevos medicamentos en virtud que muchos fármacos intensifican o reducen los efectos anticoagulantes de la warfarina.

**Efectos secundarios** Al igual que todos los anticoagulantes, el principal efecto secundario de la warfarina es la hemorragia. Una complicación rara es la necrosis cutánea. La warfarina atraviesa la placenta y puede causar anomalías fetales; en consecuencia, no se debe utilizar durante el embarazo.

**Hemorragia** Por lo menos la mitad de las complicaciones hemorrágicas con warfarina se presenta cuando la INR sobrepasa el intervalo terapéutico. Las complicaciones hemorrágicas son leves, como epistaxis o hematuria o más graves, como hemorragia retroperitoneal o gastrointestinal. También se presenta hemorragia intracranial potencialmente letal.

Para minimizar el riesgo de hemorragia, la INR se mantendrá en el intervalo terapéutico. En los pacientes asintomáticos cuya INR fluctúa entre 3.5 y 4.5, no se administrará warfarina hasta que la INR vuelva al intervalo terapéutico. Si la INR tiene cifras >4.5 se puede lograr una INR terapéutica con más rapidez mediante la administración de dosis bajas de vitamina K por vía sublingual. Una dosis de vitamina K de 1 mg por lo general es adecuada en los pacientes con una INR de entre 4.9 y 9, en

tanto que se pueden utilizar 2 a 3 mg en los pacientes con una INR >9. Se pueden administrar dosis más altas de vitamina K y se requiere una reversión más rápida de la INR o si la INR es excesivamente elevada. La administración de vitamina K reduce mucho más rápidamente la INR que la interrupción de la warfarina, pero no se ha demostrado que la administración de vitamina K reduzca el riesgo hemorrágico.

Los pacientes con hemorragia importante necesitan un tratamiento más intensivo. Estos pacientes recibirán 10 mg de vitamina K mediante una infusión intravenosa lenta. Se administrará vitamina K adicional hasta que la INR se encuentre en el intervalo normal. El tratamiento con vitamina K se complementará con plasma fresco congelado como fuente de proteínas de la coagulación dependientes de vitamina K. En las hemorragias potencialmente letales, o cuando los pacientes no pueden tolerar la carga de volumen, se pueden utilizar concentrados complejos de protrombina.

Los pacientes tratados con warfarina que experimentan hemorragia cuando su INR se encuentra en el intervalo terapéutico requieren que se investigue la causa de la hemorragia. Los que presentan hemorragia gastrointestinal a menudo tienen una úlcera péptica subyacente o un tumor. Asimismo, los estudios sobre hematuria y hemorragia uterina en pacientes con una INR terapéutica pueden descubrir un tumor del aparato genitourinario.

**Necrosis cutánea** La necrosis cutánea es una complicación rara de la warfarina y se presenta dos a cinco días después de iniciar el tratamiento. Se forman lesiones eritematosas bien delimitadas en muslos, nalgas, manos o dedos de los pies. Por lo regular el centro de la lesión se vuelve progresivamente necrótico. El examen de las biopsias cutáneas obtenidas del borde de estas lesiones revela trombos en la microvasculatura.

La necrosis cutánea desencadenada por la warfarina se observa en pacientes con deficiencias congénitas o adquiridas de proteína C o proteína S. El inicio del tratamiento con warfarina en estos pacientes produce un desplome de las concentraciones plasmáticas de proteínas C y S, eliminando así esta importante vía anticoagulante antes que la warfarina ejerza un efecto antitrombótico a través de la reducción en las concentraciones funcionales del factor X y protrombina. El estado procoagulante subsiguiente desencadena trombosis. No se ha esclarecido por qué la trombosis está circunscrita a la microvasculatura de los tejidos adiposos.

El tratamiento implica suspender la warfarina y revertir su efecto con vitamina K si es necesario. Un anticoagulante alternativo, como la heparina o la LMWH, habrá de administrarse a pacientes con trombosis. Los concentrados de proteína C o la proteína C activada recombinante pueden administrarse a pacientes con deficiencia de proteína C para acelerar la cicatrización de las lesiones cutáneas; el plasma fresco congelado es de utilidad en pacientes con deficiencia de proteína S. En ocasiones, la aplicación de injerto cutáneo es necesaria cuando hay una pérdida considerable de tejido.

Debido a la posibilidad de necrosis cutánea, los pacientes con deficiencia de proteína C o S comprobada requieren tratamiento simultáneo con un anticoagulante parenteral al iniciar el tratamiento con warfarina. Se inicia la warfarina a dosis bajas en estos casos, y se suspenderá el anticoagulante parenteral hasta que la INR sea terapéutica durante por lo menos dos o tres días consecutivos.

**Embarazo** La warfarina atraviesa la placenta y puede ocasionar anomalías fetales o hemorragia. Las anomalías en cuestión consisten en una embriopatía característica: hipoplasia nasal o epífisis punteadas. El riesgo de embriopatía es mayor cuando se administra warfarina durante el primer semestre del embarazo. También se presentan anomalías del sistema nervioso central con la exposición a las cumarinas en cualquier momento durante el embarazo. Por último, la administración de warfarina a la madre produce un efecto anticoagulante en el feto que puede ocasionar hemorragia. Esto es de particular interés en el parto cuando el traumatismo craneal durante el paso a través del canal del parto causa hemorragia intracraneal. Debido a estos posibles problemas, la warfarina está contraindicada en el embarazo, sobre todo durante el primer y el tercer trimestres. En cambio, puede administrarse heparina, LMWH o fondaparinux durante el embarazo para prevenir o tratar trombosis. La warfarina no pasa a la leche materna. En consecuencia se puede administrar con seguridad a las madres en fase de lactación.

**Problemas especiales** Los pacientes con un anticoagulante lúpico o aquellos que necesitan cirugía urgente o electiva plantean dificultades especiales. Si bien los estudios de observación sugirieron que los pacientes con trombosis como complicación del síndrome de anticuerpo antifosfolípido requerían pautas de warfarina de mayor intensidad para prevenir las complicaciones tromboembólicas recidivantes, dos ensayos aleatorizados demostraron que el establecer como objetivo una INR de 2.0 a 3.0 tiene la misma eficacia que el tratamiento de mayor intensidad y produce menos hemorragia. La vigilancia del tratamiento con warfarina es problemática en pacientes con síndrome de anticuerpo antifosfolípido y el anticoagulante lúpico prolonga la INR de referencia.

Cuando los pacientes que reciben tratamiento con warfarina a largo plazo requieren un procedimiento cruento electivo, se suspende la warfarina cinco días antes del procedimiento para permitir la normalización de la INR. Los pacientes con riesgo elevado de trombosis recidivante pueden recibir tratamiento de transición con inyecciones subcutáneas de LMWH una o dos veces al día cuando la INR desciende a <2.0. La última dosis de LMWH se administrará 12 a 24 h antes del procedimiento, lo que depende de si se administra la LMWH dos veces o una vez al día. Después del procedimiento se puede restablecer el tratamiento con warfarina.

### Anticoagulantes orales nuevos

Se están elaborando anticoagulantes orales nuevos cuyos destinatarios son la trombina o el factor Xa. Estos fármacos tienen un inicio de acción rápido y una semivida que permite administrarlos una o dos veces al día. Están diseñados para producir un nivel predecible de anticoagulación, de manera que se administran a dosis fijas sin vigilar de forma sistemática la coagulación. Por lo tanto, son más fáciles de administrar que la warfarina.

Tanto el etexilato de dabigatrán, que es un inhibidor oral de la trombina, como el rivaroxabán, han sido autorizados en Europa y Canadá para la trombopprofilaxis de corto plazo después de la sustitución electiva de cadera o rodilla. Los estudios clínicos de fase III con apixabán, otro inhibidor oral del factor Xa, ya han concluido en pacientes sometidos a cirugías ortopédicas mayores (cuadro 118-9).

El estudio clínico RE-LY demuestra que estos fármacos nuevos son prometedores para diversas indicaciones de largo plazo. En este estudio clínico se compararon dos dosis de etexilato de dabigatrán (110 mg o 150 mg cada 12 h) frente a warfarina (dosis ajustada para lograr una INR entre 2 y 3) para prevenir la apoplejía en 18 113 pacientes con fibrilación auricular no valvular. Los índices anuales del resultado primario de apoplejía o embolia generalizada fueron de 1.7% con warfarina, 1.5% con dosis reducidas de dabigatrán y 1.1% con una dosis mayor. Por lo tanto, el régimen con una dosis menor de dabigatrán no fue inferior al

**CUADRO 118-9** Comparación de las características de los anticoagulantes orales nuevos en una fase avanzada de su producción

Características	Rivaroxabán	Apixabán	Etexilato de dabigatrán
Destinatario	Xa	Xa	Ila
Peso molecular	436	460	628
Profármaco	No	No	Sí
Biodisponibilidad (%)	80	50	6
Intervalo hasta el punto máximo (h)	3	3	2
Semivida (h)	9	9–14	12–17
Excreción renal (%)	65	25	80
Antídoto	Ninguno	Ninguno	Ninguno



de la warfarina, pero el régimen de dosis más elevada fue superior. Los índices anuales de hemorragia grave fueron de 3.4% con warfarina frente a 2.7 y 3.1% con dabigatrán en dosis reducida y elevada, respectivamente. De esta manera, el dabigatrán en dosis reducida produjo muchas menos hemorragias graves que la warfarina, mientras que el índice de hemorragias graves con dosis mayores fue similar al de la warfarina. Los índices de hemorragia intracerebral fueron mucho menores con ambas dosis de dabigatrán que con warfarina, al igual que los índices de hemorragia peligrosa. No se observó evidencia de efectos hepatotóxicos con dabigatrán.

Con base en los resultados del estudio clínico RE-LY, el exilato de dabigatrán fue aprobado en Estados Unidos y Canadá para prevenir apoplejía en pacientes con fibrilación auricular. En la mayor parte de los casos se recomienda una dosis de 150 mg cada 12 h de dabigatrán. En Estados Unidos se utilizan 75 mg cada 12 h para los pacientes con una eliminación de creatinina de 30 a 50 ml/min, mientras que en Canadá se prefieren 110 mg cada 12 h para los mayores de 80 años o pacientes con riesgo hemorrágico elevado. Este fármaco está contraindicado en los pacientes con una eliminación de creatinina menor de 15 ml/min.

El etexilato de dabigatrán también se comparó con warfarina en 2 539 pacientes con tromboembolia venosa aguda. Al principio estos pacientes recibieron heparina o LMWH y posteriormente se les dividió de forma aleatoria para que recibieran un régimen de seis meses de dabigatrán (150 mg cada 12 h) o warfarina, cuya dosis se ajustó para obtener una INR de 2 a 3. El criterio de valoración primario, una combinación de tromboembolia venosa recurrente o embolia pulmonar fatal, ocurrió en 2.4 % de los pacientes que recibieron dabigatrán y en 2.1% de quienes recibieron warfarina. Se observaron hemorragias importantes en 1.6 y 1.9% de los enfermos que recibieron dabigatrán y warfarina, respectivamente. Con base en los resultados de este estudio clínico, la dosis fija sin vigilancia de dabigatrán no es inferior a la de warfarina para el tratamiento de los pacientes con tromboembolia venosa. Junto con los resultados del estudio clínico RE-LY estos hallazgos sugieren que los anticoagulantes nuevos sustituirán gradualmente a la warfarina.

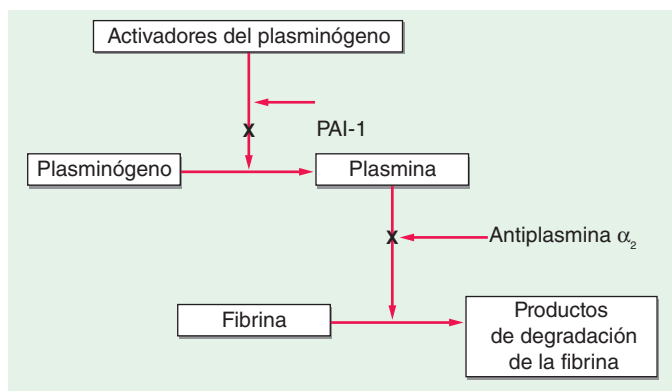
## FIBRINOLÍTICOS

### UTILIDAD DEL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO

Se pueden utilizar fibrinolíticos para degradar trombos y se administran por vía parenteral o bien a través de catéteres directamente en la sustancia del trombo. Se emplea la administración parenteral para tratar infarto agudo del miocardio, apoplejía isquémica aguda y la mayor parte de los casos de embolia pulmonar masiva. La meta del tratamiento es producir una disolución rápida del trombo, restaurando de esta manera el flujo sanguíneo anterógrado. En la circulación coronaria, el restablecimiento del flujo sanguíneo reduce la morbilidad y la mortalidad al limitar la lesión miocárdica, en tanto que en la circulación cerebral, la disolución rápida del trombo disminuye la muerte neuronal y el infarto cerebral que produce lesión cerebral irreversible. En pacientes con embolia pulmonar masiva, el objetivo del tratamiento trombolítico es restablecer la perfusión de la arteria pulmonar. Los trombos de las arterias periféricas y de las venas profundas en la parte proximal de la pierna muy a menudo se tratan con trombolítico dirigido mediante catéter. Los catéteres con múltiples orificios laterales se usan para intensificar la administración del fármaco. En algunos casos se emplean dispositivos intravasculares que fragmentan y extraen el trombo para acelerar el tratamiento. Estos dispositivos se pueden utilizar solos o con fibrinolíticos.

### MECANISMO DE ACCIÓN

Los fibrinolíticos actualmente aprobados incluyen estreptocinasa; complejo activador de estreptocinasa de plasminógeno acilado (anistreplasa); urocinasa; activador del plasminógeno tipo histórico recombinante (rt-PA, *recombinant tissue plasminogen activator*), que también se conoce como alteplasa o activasa, y dos derivados recombinantes del rt-PA, la tenecteplasa y la reteplasa. Todos estos fármacos ejercen su acción convirtiendo la proenzima, el plasminógeno, en plasmina, la enzima activa (fig. 118-7). La plasmina degrada luego la matriz de fibrina de los trombos y produce productos de degradación de fibrina solubles.



**Figura 118-7 El sistema fibrinolítico y su regulación.** Los activadores de plasminógeno convierten plasminógeno en plasmina. La plasmina luego degrada fibrina en productos de degradación de la fibrina solubles. El sistema es regulado en dos niveles. El inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) regula los activadores de plasminógeno, en tanto que la antiplasmina  $\alpha_2$  representa el principal inhibidor de la plasmina.

La fibrinólisis endógena es regulada en dos niveles. Los inhibidores de activador del plasminógeno, en particular la forma tipo 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor 1*), impide la activación excesiva del plasminógeno al regular la actividad de t-PA y del activador del plasminógeno tipo urocinasa (u-PA). Una vez generada la plasmina, es regulada por sus inhibidores, de los cuales el más importante es la antiplasmina  $\alpha_2$ . La concentración plasmática del plasminógeno es dos veces mayor que la de la antiplasmina  $\alpha_2$ . En consecuencia, a dosis farmacológicas de activadores del plasminógeno, la concentración de plasmina que se genera puede sobrepasar a la de la antiplasmina  $\alpha_2$ .

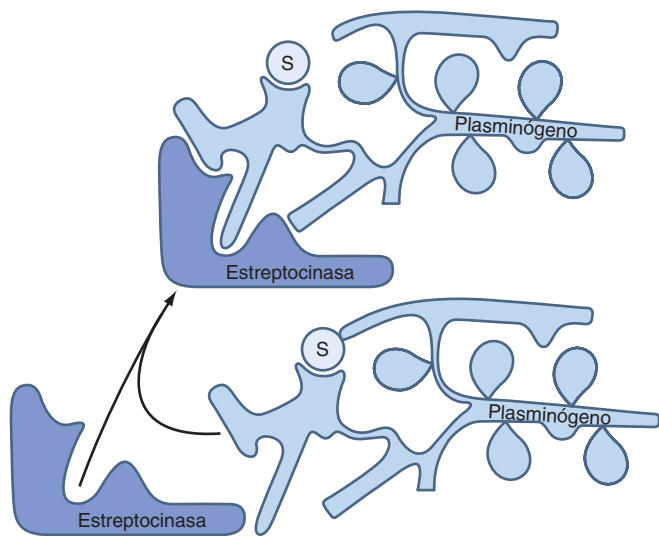
Además de degradar la fibrina, la plasmina no regulada también degrada fibrinógeno y otros factores de la coagulación. Este proceso, que se conoce como el *estado lítico general*, reduce el potencial hemostático de la sangre e incrementa el riesgo de hemorragia.

El sistema fibrinolítico endógeno está equipado para localizar la generación de plasmina en la superficie de fibrina. Tanto el plasminógeno como el t-PA se unen a la fibrina para formar un complejo ternario que favorece la activación eficiente del plasminógeno. En contraste con la plasmina libre, la plasmina generada en la superficie de fibrina está relativamente protegida de la inactivación por la antiplasmina  $\alpha_2$ , una característica que favorece la disolución de la fibrina. Asimismo, los residuos de lisina C-terminales expuestos a medida que la plasmina degrada fibrina, sirven de sitios de fijación para moléculas adicionales de plasminógeno y t-PA. Esto crea una retroalimentación positiva que favorece la generación de plasmina. Cuando se utilizan con fines farmacológicos, los diversos activadores del plasminógeno aprovechan estos mecanismos en mayor o menor grado.

Los activadores del plasminógeno que activan preferentemente el plasminógeno unido a la fibrina, se consideran específicos de la fibrina. En contraste, los activadores inespecíficos del plasminógeno no distinguen entre el plasminógeno unido a la fibrina y el que se encuentra libre en la circulación sanguínea. La activación del plasminógeno circulante produce la generación de plasmina sin oposición que puede desencadenar el sistema lítico general. La alteplasa y sus derivados son activadores del plasminógeno específicos de fibrina, en tanto que la estreptocinasa, la anistreplasa y la urocinasa son fármacos no específicos.

### ESTREPTOCINASA

A diferencia de otros activadores del plasminógeno, la estreptocinasa no es una enzima y no convierte directamente plasminógeno en plasmina. Más bien, la estreptocinasa forma un complejo estoiquiométrico con el plasminógeno en una proporción de 1:1. La formación de este complejo induce a un cambio en la configuración del plasminógeno que expone su sitio activo (fig. 118-8). Este plasminógeno con una configuración modificada convierte luego moléculas de plasminógeno adicional en plasmina.



**Figura 118-8 Mecanismo de acción de la estreptocinasa.** La estreptocinasa se une al plasminógeno y desencadena un cambio de configuración en el plasminógeno que expone su sitio activo. El complejo estreptocinasa/plasminógeno sirve entonces como activador de las moléculas adicionales de plasminógeno.

La estreptocinasa no tiene afinidad por la fibrina y el complejo estreptocinasa-plasminógeno activa al plasminógeno tanto libre como unido a la fibrina. La activación del plasminógeno en la circulación genera suficientes cantidades de plasmina para superar a la antiplasmina  $\alpha_2$ . La plasmina sin oposición no sólo degrada fibrina en el trombo oclusivo sino también induce a un estado lítico general.

Cuando se administra por vía parenteral a pacientes con MI agudo, la estreptocinasa reduce la mortalidad. Para esta indicación, el fármaco suele administrarse en una infusión intravenosa a una dosis de 1.5 millones de U durante 30 a 60 min. Los pacientes que reciben estreptocinasa presentan anticuerpos contra el fármaco, lo mismo que los pacientes con infección estreptocócica previa. Estos anticuerpos reducen la eficacia de la estreptocinasa.

Se presentan reacciones alérgicas en aproximadamente 5% de los pacientes tratados con estreptocinasa. Se manifiestan como exantemas, fiebre, escalofríos y temblores. Aunque pueden presentarse reacciones anafilácticas, éstas son raras. La hipotensión transitoria es común con la estreptocinasa y se ha atribuido a la liberación de bradicinina mediada por plasmina a partir de la calicreína. La hipotensión suele responder a la elevación de las piernas y la administración de líquidos intravenosos, así como a las dosis bajas de vasopresores, como la dopamina o la noradrenalina.

**ANISTREPLASA**

Para generar este fármaco se combina la estreptocinasa con cantidades equimolares de Lys-plasminógeno, una forma de plasminógeno que es una plasmina desdoblada con un decido Lys en su término N. El sitio activo del plasminógeno Lys que queda expuesto tras la combinación con estreptocinasa es cubierto luego con un grupo anisoilo. Tras la infusión intravenosa, el grupo anisoilo es retirado lentamente mediante desacilación, lo que le confiere al complejo una semivida de aproximadamente 100 min. Esto permite la administración del fármaco a través de la infusión de una sola carga.

Si bien es más cómoda de administrar, la anistreplasa ofrece pocas ventajas mecanicistas respecto de la estreptocinasa. Al igual que la estreptocinasa, la anistreplasa no distingue entre el plasminógeno ligado a fibrina y el que se encuentra libre en la circulación. En consecuencia, también produce un estado lítico general. Asimismo, las reacciones alérgicas y la hipotensión se producen con la misma frecuencia con anistreplasa que con estreptocinasa.

Cuando la anistreplasa se comparó con alteplasa en pacientes con MI agudo, se obtuvo el restablecimiento del riego sanguíneo con más rapidez mediante alteplasa que mediante anistreplasa. El mejoramiento en

el restablecimiento de la irrigación se acompañó de una tendencia hacia mejores desenlaces clínicos y menor mortalidad con la alteplasa. Estos resultados y el costo elevado de la anistreplasa han mitigado el entusiasmo por utilizarlo.

**UROCINASA**

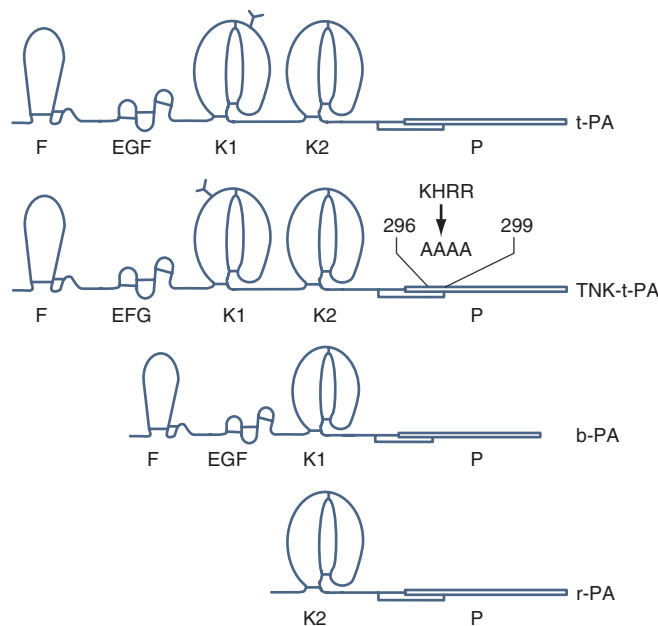
La urocinasa es una proteasa de serina de dos cadenas derivada de células de riñón fetal cultivadas con un peso molecular de 34 000. La urocinasa convierte el plasminógeno en plasmina directamente desdoblado el enlace Arg560-Val561. A diferencia de la estreptocinasa, la urocinasa no es inmunógena y las reacciones alérgicas son raras. La urocinasa produce un estado lítico general en virtud de que no distingue entre el plasminógeno unido a la fibrina y el que se encuentra libre en la circulación sanguínea.

A pesar de muchos años de uso, la urocinasa nunca se ha valorado sistemáticamente para la trombólisis coronaria. Más bien, suele utilizarse para la trombólisis dirigida por catéter en las venas profundas o en arterias periféricas. Debido a problemas de producción, la disponibilidad de la urocinasa es limitada.

**ALTEPLASA**

La alteplasa es una forma recombinante de un t-PA de cadena simple y tiene un peso molecular de 68 000. Rápidamente es convertida en su forma de doble cadena por la plasmina. Si bien las formas de una y dos cadenas del t-PA tienen actividad equivalente en la potencia de fibrina, en su ausencia, el t-PA de una sola cadena tiene una actividad 10 tantos menor.

La alteplasa consta de cinco dominios definidos (fig. 118-9); la cadena A N-terminal de la alteplasa bicatenaria contiene cuatro de estos dominios. Los residuos 4 a 50 constituyen el dominio en dedo, una región que semeja al dominio en dedo de la fibronectina; los residuos 50 a 87 son homólogos al factor de crecimiento epidérmico, en tanto que los residuos 92 a 173 y 180 a 261, que tienen homología con los dominios en rosquilla del plasminógeno, están designados como la primera y la segunda rosquilla, respectivamente. El quinto dominio de alteplasa es



**Figura 118-9 Estructuras de dominio de alteplasa (t-PA), tenecteplasa (TNK-t-PA), desmoteplasa (b-PA) y reteplasa (r-PA).** Se ilustran los dominios en dedo (F, *finger*), factor de crecimiento epidérmico (EGF, *epidermal growth factor*), primera y segunda rosquillas ([*kringles*] K1 y K2, respectivamente) y de proteasa (P). Se ha reubicado el sitio de glucosilación (Y) en K1 en la tenecteplasa para dotarlo de una semivida más prolongada. Además, una sustitución de tetraalanina en el dominio de proteasa vuelve a la tenecteplasa resistente a la inhibición por la PAI-1. La desmoteplasa difiere de la alteplasa y la tenecteplasa en que carece de un dominio K2. La reteplasa es una variante truncada que carece de dominios F, EGF y K1.

el de la proteasa; está situado en la cadena B C-terminal de la alteplasa bicatenaria.

La interacción de la alteplasa con fibrina es mediada por el dominio en dedo y, en menor grado, por el segundo dominio en rosquilla. La afinidad de la alteplasa por la fibrina es considerablemente más alta que para el fibrinógeno. En consecuencia, la eficiencia catalítica de la activación del plasminógeno por la alteplasa es dos a tres veces mayor en la presencia de fibrina que en la presencia de fibrinógeno. Este fenómeno ayuda a ubicar la generación de plasmina en la superficie de fibrina.

Si bien la alteplasa activa preferentemente al plasminógeno en la presencia de fibrina, no es un fármaco selectivo de la fibrina como inicialmente se había predicho. Su especificidad sobre la fibrina es limitada en virtud de que al igual que la fibrina, la (DD)E, el principal producto de degradación soluble de la fibrina de enlace cruzado, se une a alteplasa y plasminógeno con gran afinidad. En consecuencia, (DD)E tiene la misma potencia que la fibrina como un estimulador de la activación del plasminógeno por la alteplasa. Si bien la plasmina generada en la superficie de la fibrina produce trombólisis, la plasmina que se genera en las superficies de (DD)E de la circulación sanguínea degrada fibrinógeno. La fibrinogenólisis produce la acumulación de fragmento X, un producto de degradación del fibrinógeno coagulable de alto peso molecular. La incorporación del fragmento X en los tapones hemostáticos que se forman en los sitios de lesión vascular los vuelve susceptibles a la lisis. Este fenómeno contribuye a la hemorragia desencadenada por la alteplasa.

En un estudio en que se comparó la alteplasa con la administración de cinasa en el tratamiento de los pacientes con infarto agudo del miocardio, se demostró una mortalidad significativamente inferior con la alteplasa que con la estreptocinasa, si bien la diferencia absoluta fue pequeña. El máximo beneficio se observó en los pacientes <75 años de edad con infarto miocárdico previo que se presentaron antes de las 6 h consecutivas al inicio de los síntomas.

Para el tratamiento del infarto agudo del miocardio o la apoplejía isquémica aguda, se administra alteplasa como una infusión intravenosa en el transcurso de 60 a 90 min. La dosis total de alteplasa por lo general fluctúa entre 90 y 100 mg. Son raras las reacciones alérgicas y la hipotensión, y la alteplasa no es inmunógena.

### ■ TENECTEPLASA

La tenecteplasa es una variante de t-PA producida mediante técnicas de ingeniería genética y se diseñó para tener una semivida más prolongada que t-PA y resistir la inactivación por PAI-1. Para prolongar su semivida se añadió un nuevo sitio de glucosilación al primer dominio de rosquilla (fig. 118-9). Dado que la adición de esta cadena lateral de carbohidrato adicional redujo la afinidad por la fibrina, se retiró el sitio de glucosilación existente en el primer dominio en rosquilla. Para volver a la molécula más resistente a la inhibición por PAI-1, se introdujo una sustitución de tetraalanina en los residuos 296 a 299 en el dominio de la proteasa, la región que interviene en la interacción de t-PA con el inhibidor del activador de plasminógeno 1.

La tenecteplasa es más específica de la fibrina que el t-PA. Si bien los dos fármacos se unen a la fibrina con una afinidad similar, la afinidad de la tenecteplasa por (DD)E es significativamente menor que la de t-PA. En consecuencia, (DD)E no estimula la activación del plasminógeno general por la tenecteplasa en el mismo grado que t-PA. Como resultado, la tenecteplasa produce menos fibrinogenólisis que el activador del plasminógeno histórico.

Para la trombólisis coronaria se administra tenecteplasa en un solo bolo intravenoso. En un ensayo de fase III a gran escala donde se incorporaron >16 000 pacientes, la tasa de mortalidad a 30 días con la tenecteplasa administrada en una sola carga fue similar a la observada con la dosis acelerada de t-PA. Si bien las tasas de hemorragia intracraneal también fueron similares con los dos tratamientos, los pacientes que recibieron tenecteplasa tuvieron menos hemorragias no cerebrales y un menor requerimiento de transfusiones sanguíneas que los que se trataron con t-PA. El mejor perfil de seguridad de tenecteplasa probablemente refleja su mayor especificidad por la fibrina.

### ■ RETEPLASA

La reteplasa es un derivado de t-PA recombinante y es una variante monocatenaria que carece de factor de crecimiento epidérmico, en

dedo, y del primer dominio en rosquilla (fig. 118-9). Este derivado truncado tiene un peso molecular de 39 000. La reteplasa se une a la fibrina en forma más débil que el t-PA, en virtud de que carece del dominio en dedo. Puesto que es producida en *Escherichia coli*, no es glucosilada. Esto le confiere una semivida plasmática más prolongada que la del t-PA. En consecuencia, se administra en forma de dos bolos intravenosos, entre los cuales media un lapso de 30 min. Los ensayos clínicos han demostrado que la reteplasa tiene por lo menos la misma eficacia que la estreptocinasa en el tratamiento del infarto agudo del miocardio, pero este fármaco no es superior al activador del plasminógeno histórico.

### ■ FIBRINOLÍTICOS NUEVOS

Se están investigando varios fármacos nuevos. Dos de ellos son la desmoteplasa (fig. 118-9), variedad recombinante del activador de plasminógeno obtenido de la saliva de vampiro y la alfimeprasa, variedad truncada de fibrolasa, enzima obtenida a partir del veneno de la víbora de cabeza de cobre del sur. Los estudios clínicos con estos fármacos han sido desalentadores. La desmoteplasa, que es más específica para la fibrina que el tPA, fue investigada para el tratamiento de la apoplejía isquémica aguda. Los pacientes que acudieron entre 3 y 9 h después de iniciados los síntomas se dividieron en dos grupos al azar: uno recibió dos dosis de desmoteplasa y el otro placebo. Los índices globales de respuesta fueron menores y similares con desmoteplasa y placebo. La mortalidad fue mayor en el grupo que recibió desmoteplasa.

La alfimeprasa es una metaloproteinasa que degrada fibrina y fibrinógeno independientemente de la plasmina. En la circulación, la alfimeprasa es inhibida por la macroglobulina  $\alpha_2$ . Por lo tanto, este fármaco se debe administrar a través de un catéter directamente en el trombo. Los estudios de la alfimeprasa para el tratamiento de la obstrucción arterial periférica o para restablecer la circulación a través de un catéter venoso central bloqueado se interrumpieron por falta de eficacia. Los resultados desalentadores con desmoteplasa y alfimeprasa resaltan los desafíos que representa la introducción de fibrinolíticos nuevos.

### CONCLUSIONES Y ORIENTACIONES FUTURAS

Las trombosis arteriales y venosas reflejan una interacción compleja entre pared vascular, plaquetas, sistemas de coagulación y vías fibrinolíticas. La activación de la coagulación también desencadena vías inflamatorias que contribuyen a la trombogénesis. Una mejor comprensión de la bioquímica de la coagulación sanguínea y los avances en el diseño de fármacos basado en su estructura han permitido identificar nuevas dianas y ha dado lugar al desarrollo de fármacos antitrombóticos novedosos. Los ensayos clínicos bien diseñados han proporcionado información detallada sobre cuáles fármacos utilizar y cuándo. Sin embargo, pese a estos avances, los trastornos tromboembólicos siguen siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad. Por tanto, continúa la búsqueda de mejores dianas y fármacos antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y fibrinolíticos de mayor potencia.

### LECTURAS ADICIONALES

- CONNOLLY SJ et al: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 361:1139, 2009
- EIKELBOOM JW, WEITZ JI: New anticoagulants. *Circulation* 121:1523, 2010
- GREINACHER A: Heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 7:9, 2009
- INTERNATIONAL WARFARIN PHARMACOGENETICS CONSORTIUM: Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med* 360:753, 2009
- MACKMAN N: Triggers, targets and treatments of thrombosis. *Nature* 451:914, 2008
- MEGA JL et al: Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 360:354, 2009
- RIJKEN DC et al: New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system. *J Thromb Haemost* 7:4, 2009




- VARENHORST C et al: Genetic variation of CYP2C19 affects both pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel but not prasugrel in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 30:1744, 2009
- WALLENTIN L et al: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 361:1045, 2009
- : Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: A genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet* 376:1320, 2010
- WATSON SP: Platelet activation by extracellular matrix proteins in haemostasis and thrombosis. *Curr Pharm Des* 15:1358, 2009
- WIVIOTT SD et al for the TRITON-TIMI 38 Investigators: Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 357:2001, 2007



# PARTE 8

## Enfermedades infecciosas

### SECCIÓN 1 Consideraciones básicas en las enfermedades infecciosas

<b>119</b>	Introducción a las enfermedades infecciosas: interacciones entre agente patógeno y hospedador	1007
<b>120</b>	Mecanismos moleculares de la patogenia bacteriana	1013
<b>121</b>	Estudio y tratamiento del paciente febril con infección aguda	1023
<b>122</b>	Principios de vacunación y uso de vacunas	1031
<b>123</b>	Recomendaciones de salud para viajes internacionales	1042
 <b>e22</b>	Diagnóstico de laboratorio de enfermedades infecciosas	

### SECCIÓN 2 Síndromes clínicos: infecciones extrahospitalarias

<b>124</b>	Endocarditis infecciosa	1052
<b>125</b>	Infecciones de la piel, músculo y tejidos blandos	1064
<b>126</b>	Osteomielitis	1071
<b>127</b>	Infecciones y abscesos intraabdominales	1076
<b>128</b>	Diarreas infecciosas agudas e intoxicación alimentaria por bacterias	1084
<b>129</b>	Infección por <i>Clostridium difficile</i> , incluida colitis pseudomembranosa	1091
<b>130</b>	Infecciones de transmisión sexual: resumen y estudio clínico	1095
 <b>e23</b>	Complicaciones infecciosas de las quemaduras	
 <b>e24</b>	Complicaciones infecciosas de las mordeduras	

### SECCIÓN 3 Síndromes clínicos: infecciones nosocomiales

<b>131</b>	Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria	1112
<b>132</b>	Infecciones en receptores de trasplante	1120

### SECCIÓN 4 Fundamentos del tratamiento de las enfermedades bacterianas

<b>133</b>	Tratamiento y profilaxis de las infecciones bacterianas	1133
------------	---	------

### SECCIÓN 5 Enfermedades causadas por bacterias grampositivas

<b>134</b>	Infecciones neumocócicas	1151
<b>135</b>	Infecciones estafilocócicas	1160
<b>136</b>	Infecciones estreptocócicas	1171

<b>137</b>	Infecciones enterocócicas	1180
<b>138</b>	Difteria y otras infecciones causadas por corinebacterias y especies relacionadas	1188
<b>139</b>	Infecciones causadas por <i>Listeria monocytogenes</i>	1194
<b>140</b>	Tétanos	1197
<b>141</b>	Botulismo	1200
<b>142</b>	Gangrena gaseosa y otras infecciones por clostridios	1204

### SECCIÓN 6 Enfermedades causadas por bacterias gramnegativas

<b>143</b>	Infecciones por meningococos	1211
<b>144</b>	Infecciones gonocócicas	1220
<b>145</b>	Infecciones por <i>Haemophilus</i> y <i>Moraxella</i>	1228
<b>146</b>	Infecciones por el grupo HACEK y diversas bacterias gramnegativas	1233
<b>147</b>	Infección por <i>Legionella</i>	1236
<b>148</b>	Tos ferina y otras infecciones por <i>Bordetella</i>	1241
<b>149</b>	Enfermedades causadas por bacilos entéricos gramnegativos	1246
<b>150</b>	Infecciones por <i>Acinetobacter</i>	1258
<b>151</b>	Infecciones por <i>Helicobacter pylori</i>	1261
<b>152</b>	Infecciones por <i>Pseudomonas</i> y microorganismos relacionados	1266
<b>153</b>	Salmonelosis	1274
<b>154</b>	Shigelosis	1281
<b>155</b>	Infecciones por <i>Campylobacter</i> y microorganismos relacionados	1286
<b>156</b>	Cólera y otras vibriosis	1289
<b>157</b>	Brucelosis	1296
<b>158</b>	Tularemia	1301
<b>159</b>	Peste y otras yersiniosis	1305
<b>160</b>	Bartonelosis, incluida la enfermedad por arañazo de gato	1314
<b>161</b>	Donovanosis	1320

### SECCIÓN 7 Otras infecciones bacterianas

<b>162</b>	Nocardiosis	1322
<b>163</b>	Actinomicosis	1326
<b>164</b>	Infecciones por microorganismos anaerobios mixtos	1331

**SECCIÓN 8 Enfermedades por micobacterias**

<b>165</b>	Tuberculosis .....	1340
<b>166</b>	Lepra .....	1359
<b>167</b>	Infecciones por micobacterias no tuberculosas .....	1367
<b>168</b>	Antimicobacterianos .....	1371

**SECCIÓN 9 Enfermedades causadas por espiroquetas**

<b>169</b>	Sífilis .....	1380
<b>170</b>	Treponematosi s endémicas .....	1389
<b>171</b>	Leptospirosis .....	1392
<b>172</b>	Fiebre recurrente .....	1397
<b>173</b>	Borreliosis de Lyme .....	1401

**SECCIÓN 10 Enfermedades causadas por rickettsias, micoplasmas y clamidias**

<b>174</b>	Rickettsiosis .....	1407
<b>175</b>	Infecciones por micoplasmas .....	1417
<b>176</b>	Infecciones por clamidias .....	1421

**SECCIÓN 11 Enfermedades virales: generalidades**

<b>177</b>	Virología médica .....	1432
<b>178</b>	Quimioterapia antiviral, excluidos los fármacos antirretrovirales .....	1442

**SECCIÓN 12 Infecciones por virus de DNA**

<b>179</b>	Infecciones por virus del herpes simple .....	1453
<b>180</b>	Infecciones por el virus de varicela-zoster .....	1462
<b>181</b>	Infecciones causadas por el virus de Epstein-Barr, incluida la mononucleosis infecciosa .....	1467
<b>182</b>	Citomegalovirus y herpesvirus humanos tipos 6, 7 y 8 .....	1471
<b>183</b>	Molusco contagioso, viruela de los simios y otras infecciones por poxvirus .....	1476
<b>184</b>	Infecciones por parvovirus .....	1478
<b>185</b>	Infecciones por virus del papiloma humano .....	1481

**SECCIÓN 13 Infecciones por virus RNA y DNA respiratorios**

<b>186</b>	Infecciones respiratorias virales frecuentes .....	1485
<b>187</b>	Influenza (gripe) .....	1493

**SECCIÓN 14 Infecciones por el virus de inmunodeficiencia humana y otros retrovirus humanos**

<b>188</b>	Retrovirus humanos .....	1500
<b>189</b>	Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: sida y trastornos relacionados .....	1506



**SECCIÓN 15 Infecciones ocasionadas por el virus de RNA**

<b>190</b>	Gastroenteritis viral .....	1588
<b>191</b>	Enterovirus y reovirus .....	1593
<b>192</b>	Sarampión .....	1600
<b>193</b>	Rubéola (sarampión alemán) .....	1605
<b>194</b>	Parotiditis .....	1608
<b>195</b>	Rabia y otras infecciones por rhabdovirus .....	1611
<b>196</b>	Infecciones causadas por virus transmitidos por artrópodos y roedores .....	1617
<b>197</b>	Virus de Marburgo y del Ébola .....	1633


**SECCIÓN 16 Micosis e infecciones**

<b>198</b>	Diagnóstico y tratamiento de las micosis .....	1637
<b>199</b>	Histoplasmosis .....	1640
<b>200</b>	Coccidioidomicosis .....	1643
<b>201</b>	Blastomicosis .....	1646
<b>202</b>	Criptococosis .....	1648
<b>203</b>	Candidosis .....	1651
<b>204</b>	Aspergilosis .....	1655
<b>205</b>	Mucormicosis .....	1661
<b>206</b>	Micosis superficiales y micosis sistémicas menos frecuentes .....	1665
<b>207</b>	Infección por <i>Pneumocystis</i> .....	1671

**SECCIÓN 17 Infecciones por protozoos y helmintos: generalidades**

	<b>e25</b> Diagnóstico de laboratorio de infecciones parasitarias .....	
<b>208</b>	Fármacos utilizados para tratamiento de las parasitosis .....	1675
	<b>e26</b> Farmacología utilizada en el tratamiento de infecciones parasitarias .....	

**SECCIÓN 18 Infecciones por protozoarios**

<b>209</b>	Amebosis e infección por amibas de vida libre .....	1683
<b>210</b>	Paludismo .....	1688
<b>211</b>	Babesiosis .....	1706
	<b>e27</b> Atlas de frotis sanguíneos en paludismo y babesiosis .....	
<b>212</b>	Leishmaniosis .....	1709
<b>213</b>	Enfermedad de Chagas y tripanosomiosis .....	1716
<b>214</b>	Infección por <i>Toxoplasma gondii</i> .....	1722
<b>215</b>	Infecciones intestinales por protozoos y tricomonosis .....	1729

**SECCIÓN 19 Helmintosis**

<b>216</b>	<i>Trichinella</i> y otros nematodos hísticos .....	1735
<b>217</b>	Nematodos intestinales .....	1739
<b>218</b>	Filariosis e infecciones relacionadas .....	1745
<b>219</b>	Esquistosomosis y otras enfermedades causadas por trematodos .....	1752
<b>220</b>	Infecciones por cestodos .....	1759



## CAPÍTULO 119

Introducción a las  
enfermedades infecciosas:  
interacciones entre agente  
patógeno y hospedadorLawrence C. Madoff  
Dennis L. Kasper

Aunque durante decenios se han logrado adelantos notables en la profilaxis y el tratamiento de las enfermedades infecciosas, éstas siguen siendo una causa importante de muerte y debilidad y han empeorado las condiciones de vida de muchos millones de personas en todo el mundo. Las infecciones deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de los síndromes de cada órgano y aparato y, por afectar a muchos sistemas del organismo, es frecuente que pongan a prueba la pericia diagnóstica del médico.

TRANSICIÓN EPIDEMIOLÓGICA  
DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Con el advenimiento de los antimicrobianos, muchos médicos sobresalientes creyeron que las enfermedades infecciosas serían eliminadas pronto y quedarían relegadas a la historia de la medicina. Efectivamente, desde la Segunda Guerra Mundial se han elaborado cientos de antibióticos, muchos de los cuales son potentes, inocuos y eficaces no sólo contra bacterias, sino también contra virus, hongos y parásitos. Sin embargo ahora se comprueba que, conforme se perfeccionaban los antimicrobianos, los microorganismos mejoraban la capacidad de eludir aun las mejores armas y reforzaban la habilidad para contraatacar con nuevas estrategias de supervivencia. La resistencia a los antibióticos aparece con una velocidad alarmante en toda clase de agentes patógenos de los mamíferos. Los neumococos resistentes a la penicilina y los enterococos resistentes a la vancomicina se han convertido en algo cotidiano. Incluso

han aparecido cepas de *Staphylococcus aureus* con menor sensibilidad a la vancomicina. Estos microorganismos plantean auténticos problemas clínicos en el tratamiento de las infecciones que hace pocos años se corregían con relativa facilidad. Enfermedades que hace tiempo se creyeron erradicadas del mundo desarrollado, como la tuberculosis, el cólera o la fiebre reumática, han reaparecido con nueva agresividad. Además, ciertos microorganismos nuevos y recién descubiertos han entrado en contacto con el ser humano a causa de las modificaciones del ambiente y los movimientos de las poblaciones. Un ejemplo de la propensión de los microorganismos patógenos a escapar de sus nichos habituales es el brote alarmante de encefalitis que se produjo en Nueva York en 1999 debido al virus del Nilo occidental, que nunca antes se había aislado en América. En el año 2003, se reconoció por primera vez el síndrome respiratorio agudo grave (SARS, *severe acute respiratory syndrome*). Esta nueva entidad clínica es causada por un coronavirus de reciente aparición que quizá saltó desde un nicho animal para convertirse en un microbio patógeno importante para el ser humano. Durante más de 10 años, el mundo ha concentrado su atención en la gripe (influenza) aviar H5N1, que se diseminó rápidamente en las granjas de pollo de Asia, provocó muertes en los seres humanos expuestos y alcanzó Europa y África, acentuando el temor de una nueva pandemia de gripe. Sin embargo, cuando surgió la pandemia en el 2009, lo hizo de manera inesperada en Norteamérica y con una cepa de H1N1 al parecer proveniente del cerdo.

En los últimos decenios, se han descubierto muchos microorganismos (fig. 119-1). Virus del Ébola, metaneumovirus humano, *Anaplasma phagocytophila* (causa de la anaplasmosis granulocitotrópica) y retrovirus, como el VIH, han azotado al género humano a pesar de los profundos conocimientos que se tienen sobre su patogenia a la escala molecular más básica. Las enfermedades infecciosas han resurgido incluso en los países desarrollados. Entre 1980 y 1996, la mortalidad por enfermedades infecciosas aumentó 64% en Estados Unidos, alcanzando cifras no vistas desde el decenio de 1940.

Cada vez se acepta más el cometido que desempeñan los microorganismos en la etiología de las enfermedades que hace tiempo se creían no infecciosas. Por ejemplo, hoy en día está ampliamente aceptado que *Helicobacter pylori* es la causa de la enfermedad ulcerosa péptica y quizá del cáncer de estómago. Es probable que el virus del papiloma humano sea la causa más importante de cáncer de cuello uterino infiltrante. Se piensa que el herpesvirus humano del tipo 8 es el origen de la mayor parte de los casos de sarcoma de Kaposi. El virus de Epstein-Barr genera ciertos linfomas y es posible que participe en la enfermedad de Hodg-

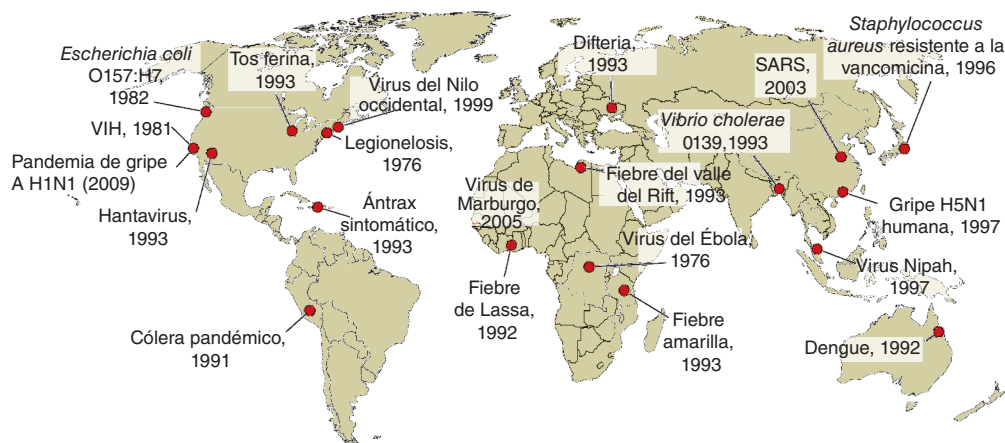


Figura 119-1 Mapa del mundo con ejemplos de zonas geográficas donde se identificaron infecciones nuevas o recurrentes. (Adaptada de Addressing Emerging

Infectious Disease Threats: A Prevention Strategy for the United States, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 1994.)

kin. Por supuesto, existe la posibilidad de que otras enfermedades de origen no identificado, como artritis reumatoide, sarcoidosis y enfermedad intestinal inflamatoria, tengan causas infecciosas. Se cuenta incluso con pruebas de que la aterosclerosis puede tener un componente infeccioso. En cambio, hay datos sugerentes de que el menor contacto con los microorganismos patógenos durante la infancia quizá contribuye al incremento observado en la proporción de enfermedades alérgicas.

Los adelantos médicos en el terreno de las enfermedades infecciosas se han visto obstaculizados por los cambios de las poblaciones de pacientes. Los hospedadores inmunodeprimidos constituyen hoy una parte importante de la población que está infectada gravemente. Los médicos contribuyen a esa inmunodepresión cuando impiden el rechazo de los trasplantes y tratan las enfermedades neoplásicas e inflamatorias de los enfermos. Algunas infecciones, principalmente la causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), provocan también inmunodepresión en el hospedador. En menor grado, la inmunodepresión se vincula con otras infecciones, como la gripe y la sífilis. Los microorganismos que coexisten de manera pacífica con un hospedador sin anomalías inmunitarias producen estragos en los que carecen de un sistema inmunitario completo. El sida ha puesto en primer plano a microorganismos poco conocidos en el pasado, como *Pneumocystis*, *Cryptosporidium parvum* y *Mycobacterium avium*.

### FACTORES QUE INFLUYEN EN LA INFECCIÓN

Para que se produzca un proceso infeccioso, el parásito y el hospedador deben, en primer lugar, entrar en contacto entre sí. Por tanto, algunos factores geográficos, ambientales y del comportamiento influyen en las probabilidades de que aparezca la infección. Lo más frecuente es que el encuentro inicial entre el hospedador susceptible y el microorganismo virulento desencadene la enfermedad, pero algunos microorganismos pueden permanecer alojados en el hospedador durante años antes de que la enfermedad se manifieste de forma clínica. Para tener una visión completa del problema, cada individuo debe considerarse en el contexto de la población a la que pertenece. Es frecuente que las enfermedades infecciosas no aparezcan de manera aislada, sino que se propaguen a través de un grupo expuesto desde un foco puntual (p. ej., un suministro de agua contaminado) o de persona a persona (p. ej., a través de las gotitas respiratorias). Por tanto, el médico debe permanecer alerta ante las infecciones prevalentes en el conjunto de la comunidad. Es necesario llevar a cabo una anamnesis detallada que contenga datos sobre los viajes, las costumbres, el contacto con animales o entornos potencialmente contaminados y las condiciones de vida y laborales. Por ejemplo, la probabilidad de infección por *Plasmodium falciparum* varía según la altitud, el clima, el suelo, la estación del año e incluso la hora del día. Varias cepas de este agente patógeno resistentes a los fármacos antipalúdicos están confinadas a determinadas regiones geográficas y un cambio en apariencia sin importancia en el itinerario de un viaje, tal vez influya de manera decisiva en la probabilidad de contraer un paludismo resistente a la cloroquina. Si en la anamnesis se omiten detalles tan importantes, el tratamiento deficiente puede dar lugar a la muerte del enfermo. De igual modo, la posibilidad de adquirir una enfermedad de transmisión sexual quizá cambie de manera notable por alguna variación sin importancia aparente en las prácticas sexuales, por ejemplo, el método utilizado para controlar la natalidad. Al conocer las relaciones entre determinados factores de riesgo y la enfermedad, el médico puede influir en la salud del paciente incluso antes de que aparezca la infección, al modificar esos factores de riesgo y proporcionar las vacunas adecuadas cuando se cuenta con ellas. El clima repercute en el nicho ecológico del microorganismo patógeno o su vector y los cambios de clima provocan cambios en la endemia de las infecciones en las distintas regiones. Por ejemplo, recientemente se produjo un brote de chikungunya por un virus  $\alpha$  transmitido por mosquitos en el centro de Italia. Los brotes anteriores se habían confinado a los trópicos y algunos investigadores atribuyen esta expansión al calentamiento global.

Hay muchos factores del hospedador que influyen en la probabilidad de adquirir una enfermedad infecciosa. La edad, las vacunas recibidas, las enfermedades anteriores, el estado de nutrición, el embarazo, los padecimientos simultáneos y, quizás, el estado emocional tienen una repercusión importante en el riesgo de infección una vez establecido el contacto con el posible microorganismo patógeno. La importancia de los mecanismos de defensa del hospedador, sean específicos o inespecí-

ficos, se hace patente cuando éstos fallan y los conocimientos sobre estos mecanismos inmunitarios se enriquecen gracias a los estudios de los síndromes clínicos que aparecen en los pacientes inmunodeprimidos (cuadro 119-1). Por ejemplo, el que la meningococia sea más frecuente en personas con deficiencias de proteínas específicas de complemento del llamado complejo de ataque de membrana (véase más adelante “Inmunidad adaptativa”) pone de relieve la importancia de contar con un sistema de complemento intacto para la prevención de las infecciones meningocócicas. No obstante, la base genética de la predisposición a padecer enfermedades infecciosas es más compleja de lo que sugieren estos ejemplos de defectos en un solo gen. En el ser humano, esta predisposición comprende un espectro que comprende rasgos desde monogénicos hasta poligénicos que se están estudiando.

La propia asistencia médica aumenta el riesgo de adquirir una enfermedad infecciosa por los siguientes mecanismos: 1) contacto con microorganismos patógenos durante la hospitalización; 2) pérdida de la barrera cutánea (originadas por los dispositivos intravenosos o las incisiones quirúrgicas) o de las mucosas (tubos endotraqueales o sondas vesicales); 3) introducción de cuerpos extraños; 4) alteración de la flora normal por los antibióticos, y 5) utilización de fármacos inmunodepresores.

La infección implica interacciones complicadas entre el parásito y el hospedador e inevitablemente afecta a ambos. En la mayor parte de los casos, se requiere un proceso patogénico de varias etapas para el surgimiento de las infecciones. Puesto que el hospedador sin anomalías inmunitarias cuenta con una variedad compleja de “obstáculos” activos para prevenir las infecciones, a fin de lograr su cometido, el parásito debe recurrir a estrategias específicas durante cada una de esas etapas. Las estrategias específicas que emplean bacterias, virus y otros parásitos (cap. 120) tienen ciertas semejanzas conceptuales sobresalientes, pero los detalles de estas estrategias son específicos no sólo para cada clase de microorganismo sino también para cada especie correspondiente a una clase.

## RESPUESTA INMUNITARIA

### ■ INMUNIDAD INNATA

Los organismos superiores, al evolucionar de forma conjunta con los microorganismos, terminaron por mostrar mecanismos para identificar y reaccionar a estos últimos. Muchos de estos mecanismos, conocidos en conjunto como *inmunidad innata*, son muy antiguos en la evolución y se han conservado desde los insectos hasta los seres humanos. En general, los mecanismos mencionados se basan en “formas” moleculares que aparecen de modo específico en microorganismos patógenos. Ciertas moléculas del hospedador reconocen estas “formas patógenas” e interfieren de modo directo con el microbio patógeno o inician una reacción que lo hace. La inmunidad innata protege al hospedador sin necesidad de haber existido contacto previo con el microbio en particular, es decir, antes de que haya tenido oportunidad de generarse la inmunidad específica o adaptativa. La inmunidad innata funciona también como sistema de advertencia que activa los componentes de la inmunidad adaptativa al principio de la infección. El sistema de la inmunidad innata no confiere inmunidad prolongada al hospedador, sino una defensa inmediata contra las infecciones. La inmunidad innata es gobernada por células, diversas proteínas encontradas en el hospedador (es decir, el sistema del complemento) y citocinas.

Los receptores tipo peaje (TLR, *toll-like receptor*) son útiles para ilustrar la forma como son detectados los microorganismos y envían señales al sistema inmunitario; se han identificado como mínimo 11 de ellos y cada uno es específico para cierta clase biológica de molécula. Los TLR se encuentran en la superficie y dentro de los endosomas de diversos tipos de células del hospedador. Por ejemplo, cantidades minúsculas de lipopolisacárido (LPS, *lipopolysaccharide*), una molécula exclusiva de las bacterias gramnegativas, son detectadas por una proteína fijadora de LPS, CD14 y TLR4 (fig. 120-3). La interacción del LPS con estos componentes del sistema inmunitario innato hace reaccionar a los macrófagos por vía del activador transcripcional factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B, *nuclear factor*  $\kappa$ B) para que produzcan citocinas capaces de desencadenar inflamación y enzimas que intensifican la depuración de los microorganismos. Estas reacciones iniciales sirven no sólo para limitar los procesos infecciosos, sino también para inducir respuestas inmunitarias específicas o adaptativas.

**CUADRO 119-1** Infecciones que acompañan a algunas anomalías de la inmunidad

Anomalía en el hospedador	Enfermedad o tratamiento relacionado con la anomalía	Causa frecuente de la infección
<b>Inmunidad inespecífica</b>		
Tos deficiente	Fractura costal, disfunción neuromuscular	Bacterias causantes de neumonía, flora oral aerobia y anaerobia
Pérdida de la acidez gástrica	Aclorhidria, bloqueo histamínico	<i>Salmonella</i> , agentes patógenos entéricos
Pérdida de la integridad cutánea	Traumatismo penetrante, pie de atleta	<i>Staphylococcus</i> y <i>Streptococcus</i>
	Quemaduras	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Dispositivo implantable	Catéter intravenoso	<i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , bastoncillos gramnegativos, estafilococos coagulasa negativos
	Válvula cardíaca	<i>Streptococcus</i> , estafilococos coagulasa negativos, <i>Staphylococcus aureus</i>
Pérdida de la flora bacteriana normal	Articulación artificial	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., bastoncillos gramnegativos <i>Clostridium difficile</i> , <i>Candida</i> spp.
	Empleo de antibióticos	<i>Clostridium difficile</i> , <i>Candida</i> spp.
Depuración alterada		
Drenaje deficiente	Infección del aparato urinario	<i>Escherichia coli</i>
Secreciones anormales	Fibrosis quística	Infección pulmonar crónica por <i>P. aeruginosa</i>
<b>Reacción inflamatoria</b>		
Neutropenia	Lesiones hematológicas malignas, quimioterapia citotóxica, anemia aplásica, infección por VIH	Bacilos entéricos gramnegativos, <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Candida</i> spp.
Quimiotaxis	Síndrome de Chédiak-Higashi, síndrome de Job, desnutrición hipoproteínica e hipocalórica	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , bacilos gramnegativos
	Anomalías de la adherencia leucocítica 1 y 2	Bacterias que producen infecciones cutáneas y sistémicas, gingivitis
Fagocitosis (celular)	Lupus eritematoso sistémico (SLE), leucemia mielógena crónica, anemia megaloblástica	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>
Esplenectomía	—	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , otros estreptococos, <i>Capnocytophaga</i> spp., <i>Babesia microti</i> , <i>Salmonella</i> spp.
Anomalía de la actividad microbicida	Enfermedad granulomatosa crónica	Bacterias y hongos catalasa positivos; estafilococos, <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>P. aeruginosa</i> , <i>Aspergillus</i> spp., <i>Nocardia</i> spp.
	Síndrome de Chédiak-Higashi	<i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i>
	Anomalía del receptor de interferón $\gamma$ , deficiencia de interleucina 12, anomalía del receptor de interleucina 12	<i>Mycobacterium</i> spp., <i>Salmonella</i> spp.
<b>Inmunidad innata</b>		
Sistema del complemento		
C3	Hepatopatía congénita, SLE, síndrome nefrótico	<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Proteus</i> spp.
C5	Congénita	<i>Neisseria</i> spp., bastoncillos gramnegativos
C6, C7, C8	Congénita, SLE	<i>Neisseria meningitidis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i>
Vía alternativa	Drepanocitosis	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Salmonella</i> spp.
Receptor 4 tipo peaje	Congénita	Bacilos gramnegativos
Cinasa 4 ligada al receptor de interleucina (IRAK) 1	Congénita	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , otras bacterias
Lectina ligada con manosa	Congénita	<i>N. meningitidis</i> , otras bacterias
<b>Inmunidad adaptativa</b>		
Deficiencia y disfunción del linfocito T	Aplasia del timo, hipoplasia del timo, enfermedad de Hodgkin, sarcoidosis, lepra lepromatosa	<i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Mycobacterium</i> spp., <i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp., <i>Cryptococcus neoformans</i> , virus de herpes simple y varicela-zoster
	Sida	<i>Pneumocystis</i> , citomegalovirus, virus de herpes simple, <i>Mycobacterium avium intracellulare</i> , <i>C. neoformans</i> , <i>Candida</i> spp.
	Candidosis mucocutánea	<i>Candida</i> spp.
Deficiencia y disfunción de la célula B	Deficiencia de la nucleósido de purina fosforilasa	Hongos y virus
	Agammaglobulinemia de Bruton ligada a X	<i>S. pneumoniae</i> , otros estreptococos
	Agammaglobulinemia, leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple, disglobulinemia	<i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Giardia lamblia</i> , <i>Pneumocystis</i> y enterovirus

(continúa)



## CUADRO 119-1 Infecciones que acompañan a algunas anomalías de la inmunidad (Continuación)

Anomalia en el hospedador	Enfermedad o tratamiento relacionados con la anomalía	Causa frecuente de la infección
Deficiencia y disfunción mixta de células T y B	Deficiencia selectiva de IgM	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>E. coli</i>
	Deficiencia selectiva de IgA	<i>G. lamblia</i> , virus de hepatitis, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>
	Hipogammaglobulinemia variable común	<i>Pneumocystis</i> , citomegalovirus, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , otras bacterias diversas
	Ataxia y telangiectasia	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , virus de rubéola, <i>G. lamblia</i>
	Inmunodeficiencia combinada grave	<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Pneumocystis</i> , virus de varicela-zoster y de rubéola, citomegalovirus
	Síndrome de Wiskott-Aldrich	Microorganismos que se acompañan de anomalías de los linfocitos T y B
	Síndrome de hiper-IgM ligada a X	<i>Pneumocystis</i> , citomegalovirus, <i>Cryptosporidium parvum</i>

Existen otros sistemas de receptores que también se consideran importantes en la regulación de la inflamación. Los receptores tipo NOD (es decir, la familia de receptores con dominio fijador de nucleótidos y que contienen repeticiones ricas en leucina o NLR [*nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat-containing family of receptors*]) son proteínas citoplásmicas que también reconocen los patrones moleculares y activan la inflamación a través de caspasas, cuya modificación de las citocinas proinflamatorias, como interleucina (IL) 1, induce la activación de señales NF- $\kappa$ B para estimular las moléculas inflamatorias. Los mediadores activados de la inflamación dentro del citoplasma forman complejos de proteínas múltiples llamados *inflamomas*, que estimulan el proceso inflamatorio.

### ■ INMUNIDAD ADAPTATIVA

Una vez que ha tenido contacto con el sistema inmunitario del hospedador, el microorganismo patógeno se enfrenta a los sistemas inmunitarios humoral y celular altamente integrados del hospedador. La inmunidad celular (cap. 314), formada por los linfocitos T, los macrófagos y los linfocitos citolíticos naturales, reconocen y combaten de modo fundamental a los agentes patógenos que proliferan dentro de las células. Los mecanismos inmunitarios celulares son importantes ante toda clase de microorganismos, incluso la mayor parte de los virus y muchas bacterias (p. ej., *Mycoplasma*, *Chlamydomphila*, *Listeria*, *Salmonella* y *Mycobacterium*), parásitos (p. ej., *Trypanosoma*, *Toxoplasma* y *Leishmania*) y hongos (p. ej., *Histoplasma*, *Cryptococcus* y *Coccidioides*). En general, los linfocitos T son activados por los macrófagos y los linfocitos B, que presentan al receptor que existe en los linfocitos T a los antígenos extraños junto al antígeno del complejo principal de histocompatibilidad del propio hospedador. A continuación, las células T activadas actúan de varias formas para combatir la infección. Las células T *citotóxicas* CD8+ atacan de forma directa y lisan las células del hospedador que expresan los antígenos extraños. Las células T *colaboradoras* CD4+ estimulan la proliferación de células B y la producción de inmunoglobulinas. Las células presentadoras de antígeno y los linfocitos T se comunican entre sí por medio de señales y actúan en conjunto para “instruir” al sistema inmunitario con el propósito de que reaccione de una manera específica. Las células T elaboran citocinas (p. ej., interferón) que inhiben directamente la proliferación de los microorganismos patógenos o estimulan los macrófagos y células citotóxicas del hospedador para que los destruyan. Las citocinas también favorecen la inmunidad del hospedador al estimular la reacción inflamatoria (fiebre, producción de componentes séricos de fase aguda, proliferación de leucocitos). Este estímulo de las citocinas no siempre conlleva una respuesta favorable en el hospedador; el choque séptico (cap. 271) y el síndrome de choque tóxico (caps. 135 y 136) son dos de los cuadros clínicos generados por estas sustancias inflamatorias.

El sistema inmunitario también ha desarrollado células que se especializan en moderar o regular por disminución las respuestas inmunitarias. Por ejemplo, las células T<sub>reg</sub>, subgrupo de linfocitos T CD4+, impiden las respuestas autoinmunitarias de otras células T y, según expertos, son importantes para moderar o regular por disminución las

respuestas inmunitarias a antígenos heterólogos. Parece ser que surgen de manera natural y que también hay células T<sub>reg</sub> adquiridas. Uno de los mecanismos que utilizan las células T<sub>reg</sub> para moderar la inflamación es la producción de la citocina antiinflamatoria IL-10.

El sistema reticuloendotelial, que despeja a los microorganismos circulantes, comprende fagocitos derivados de monocitos (células de Kupffer) y células Ito en el hígado, macrófagos alveolares en los pulmones, macrófagos y células dendríticas en el bazo, células del mesangio en los riñones, microglia en el cerebro, así como macrófagos y células dendríticas en los ganglios linfáticos. Aunque estos macrófagos hísticos y leucocitos polimorfonucleares (PMN, *polymorphonuclear*) pueden destruir a los microorganismos sin ayuda, su función es mucho más eficaz cuando los agentes patógenos previamente son *opsonizados* (de la raíz griega “prepararse para comer”) por componentes del sistema del complemento, como C3b, por anticuerpos o por ambos.

Los microorganismos patógenos extracelulares, entre ellos la mayor parte de las bacterias encapsuladas (rodeadas por una cubierta compleja de polisacárido), son atacados por el sistema inmunitario humoral, el cual abarca anticuerpos, cascada del complemento y fagocitos. Los *anticuerpos* son glucoproteínas complejas (también llamadas *inmunoglobulinas*) elaboradas por los linfocitos B maduros que circulan en los líquidos del cuerpo y son secretadas hacia las superficies mucosas. Los anticuerpos reconocen a los antígenos extraños y se les unen de manera específica. Una de las características más impresionantes del sistema inmunitario es su potencial para generar una increíble variedad de anticuerpos que pueden reconocer casi todos los antígenos extraños, pero sin reaccionar contra el organismo propio. Además de ser extraordinariamente específicos para los antígenos, los anticuerpos pertenecen a distintas clases estructurales y funcionales: los de clase IgG predominan en la circulación y persisten durante muchos años después del contacto con el antígeno; los de clase IgM son los primeros anticuerpos específicos en aparecer como respuesta a la infección; la IgA secretora es importante en la inmunidad en las mucosas, en tanto que la IgA monomérica se encuentra en el suero; la IgE es importante en las alergias y las parasitosis. Los anticuerpos actúan de manera directa al impedir la función de un microorganismo invasor, al neutralizar las toxinas y enzimas secretadas o al facilitar la eliminación del antígeno (microorganismo invasor) por los fagocitos. Las inmunoglobulinas intervienen en la inmunidad celular al estimular las funciones de citotoxicidad celular sujetas a los anticuerpos en determinados linfocitos T. Además, los anticuerpos favorecen el depósito de componentes del complemento sobre la superficie de los invasores.

El sistema del *complemento* (cap. 314) está formado por un grupo de proteínas séricas que actúan como una cascada integrada y autorregulada de enzimas que se adhieren y, en algunos casos, rompen la superficie de los microorganismos invasores. Algunas de estas proteínas de adherencia superficial (p. ej., C3b) actúan después como opsoninas para destruir a los microorganismos por medio de los fagocitos. Los componentes finales o “terminales” del complemento (C7, C8 y C9) pueden destruir directamente algunas bacterias invasoras (en particular muchos tipos de *Neisseria*), formando un “complejo de ataque a la membrana”

que rompe la integridad de la membrana bacteriana, lo cual origina bacteriolisis. Otros componentes del complemento, como el C5a, actúan como sustancias químicas que atraen a los PMN (véase más adelante). La activación y el depósito del complemento tienen lugar por una de dos vías: la vía *clásica*, que se activa de modo fundamental gracias a los complejos inmunitarios (es decir, anticuerpos unidos a los antígenos) y la vía *alternativa*, que es activada por los componentes microbianos, a menudo en ausencia de anticuerpos. Los PMN poseen receptores tanto para los anticuerpos como para el C3b y ambos actúan al unísono para contribuir a la eliminación de los microorganismos.

Los PMN, leucocitos de vida corta que devoran y destruyen a los microorganismos invasores, son atraídos primero hacia el lugar de la inflamación por sustancias quimiotropas, como el C5a, producto de la activación del complemento en el foco infeccioso. Los PMN se fijan en el foco al adherirse a las moléculas de adherencia celular expresadas por las células endoteliales. Estas últimas expresan dichos receptores, llamados *selectinas* (CD-62, molécula de adherencia del leucocito al endotelio 1 [*endothelial-leukocyte adhesion molecule 1*, ELAM-1]), por medio de la reacción a las citocinas inflamatorias del tipo del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  e interleucina 1. La unión de estas moléculas de selectina con receptores específicos sobre los PMN da lugar a la adherencia de éstos al endotelio. A continuación tiene lugar una regulación al alza, mediada por las citocinas y la expresión de la molécula de adherencia intercelular 1 (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule 1*) sobre las células endoteliales; este último receptor se une a las integrinas  $\beta_2$  sobre los PMN, lo cual facilita su diapédesis hacia el compartimiento extravascular. Cuando los PMN alcanzan este compartimiento diversas moléculas, como el ácido araquidónico, estimulan aún más el proceso inflamatorio.

#### ESTUDIO DEL PACIENTE

### Enfermedades infecciosas

Las manifestaciones iniciales de las enfermedades infecciosas son muy variables y van desde cuadros fatales y fulminantes hasta trastornos breves y de curación espontánea, pasando por padecimientos crónicos indolentes. Es fundamental realizar una anamnesis cuidadosa que incluya detalles sobre enfermedades crónicas prolongadas, uso de fármacos, antecedentes laborales y viajes. Los factores de riesgo de contacto con ciertos microorganismos patógenos proporcionan claves importantes para esclarecer el diagnóstico. Los antecedentes sexuales pueden indicar peligro de contacto con VIH y otros agentes patógenos de transmisión sexual. El antecedente de contacto con animales sugiere la presencia de diversas enfermedades, como rabia, fiebre Q, bartonelosis, infección por *Escherichia coli* O157 o criptococosis. Las transfusiones de sangre se han vinculado con enfermedades que van desde la hepatitis viral y el paludismo hasta la enfermedad de priones. El antecedente de contacto con insectos vectores (combinado con la estación del año y el sitio geográfico del contacto) permite considerar algunas entidades patológicas, como la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas, otras rickettsiosis, tularemia, enfermedad de Lyme, babesiosis, paludismo, tripanosomosis y muchas otras infecciones por arbovirus. La ingestión de líquidos o alimentos contaminados puede ocasionar infecciones entéricas por *Salmonella*, *Listeria*, *Campylobacter*, amebas, criptosporidios o helmintos. Las enfermedades infecciosas abarcan numerosos órganos y sistemas y por ello una revisión cuidadosa de los diversos aparatos puede aportar datos importantes en relación con el cuadro patológico.

La exploración física debe ser minuciosa y hay que prestar atención a detalles en apariencia pequeños, como un soplo cardíaco suave que quizás indica endocarditis bacteriana, o una lesión retiniana que sugiere candidosis diseminada o infección por citomegalovirus. Los exantemas son signos extraordinariamente importantes en el diagnóstico de varias infecciones y quizá constituyen la única manifestación que orienta hacia un origen específico (caps. e7 y 17). Algunos exantemas son tan específicos que son patognómicos; por ejemplo, los exantemas en niños (sarampión, rubéola o varicela); la lesión anular del eritema migratorio (enfermedad de Lyme), el ectima gangrenoso (*Pseudomonas aeruginosa*) y otras escaras

(rickettsiosis). Otros exantemas, aunque menos específicos, son de enorme importancia como indicadores diagnósticos. La identificación pronta del exantema inicialmente escarlatiniforme y más tarde petequeal, propios de la meningococosis o de las lesiones embólicas leves de las micosis diseminadas en individuos inmunodeprimidos, puede incluso salvar la vida gracias al tratamiento oportuno. La fiebre (caps. 16, 17 y 18) es manifestación frecuente de una infección y, en ocasiones, es la única. Asimismo, las características de la fiebre y los signos cronológicos vinculados permiten refinar el diagnóstico diferencial. Por ejemplo, la fiebre que se presenta cada 48 a 72 h sugiere paludismo (cap. 210). La elevación de la temperatura corporal en la fiebre (por el reajuste del "punto" hipotalámico de control, mediado por citocinas) se debe distinguir de la hipertermia por otras causas, como los efectos tóxicos de algunos fármacos (cap. 18) o golpe de calor (cap. 16).

### MÉTODOS DE LABORATORIO

El clínico debe seleccionar con gran cuidado los métodos de laboratorio y buscar la corroboración de un diagnóstico etiológico en el lapso más breve, con el costo más bajo posible y con el menor número de molestias para el paciente. En las mucosas y la piel, hay proliferación de innumerables microorganismos inocuos o incluso beneficiosos, por lo cual es importante obtener el material para cultivo con la menor posibilidad de contaminación con la flora normal. Es mucho más probable que una muestra de esputo resulte válida cuando es el propio médico quien la obtiene, que cuando se recolecta simplemente en un envase y se deja junto al enfermo con unas instrucciones hechas de manera precipitada. La tinción con Gram de las muestras debe interpretarse con cuidado y valorar la calidad de la muestra. Los resultados de la tinción de Gram deben ser coherentes con los resultados del cultivo. Cualquier discrepancia sugiere otras posibilidades diagnósticas, como infección por una bacteria de cultivo difícil o anaerobia.

El laboratorio de microbiología debe ser un aliado en el cometido diagnóstico. El personal capacitado del laboratorio establecerá las mejores condiciones para el transporte y el cultivo o las pruebas alternativas que facilitan el diagnóstico. Si dicho personal está informado acerca de la posible presencia de determinados agentes patógenos, dejará pasar el tiempo suficiente para que estos microorganismos se desarrollen en los cultivos, aunque sean escasos o crezcan con lentitud. El técnico en parasitología que percibe las circunstancias de interés para el diagnóstico específico de un caso determinado será capaz de descubrir los huevos o los quistes inusuales, escurridizos para los demás, que contiene una muestra de heces. En los casos de diagnóstico aparentemente difícil, el suero de la fase aguda de la enfermedad debe conservarse hasta que, más adelante, pueda detectarse una elevación diagnóstica del título de anticuerpos frente a determinado microorganismo patógeno. Los antígenos bacterianos o micóticos algunas veces se detectan en los líquidos corporales, aunque los cultivos sean negativos o se hayan tornado estériles a causa de un tratamiento con antibióticos. Las técnicas de amplificación del ácido nucleico permiten amplificar secuencias específicas de DNA y RNA, de modo que es posible identificar cantidades diminutas de agentes patógenos en las muestras del hospedador.

### TRATAMIENTO Enfermedades infecciosas

El tratamiento ideal de las enfermedades infecciosas requiere de un amplio conocimiento de la medicina y un criterio clínico escrupuloso. Las infecciones que ponen en peligro la vida, como meningitis bacteriana, septicemia, encefalitis viral o paludismo *falciparum* deben tratarse con la máxima urgencia, a menudo antes de aislar al agente causal. Los antimicrobianos deben elegirse de manera empírica y ser activos contra los posibles microorganismos compatibles con la situación clínica. Se necesita un criterio clínico acertado para tomar la decisión de no emplear antimicrobianos en un proceso que cura de modo espontáneo o que puede esperar hasta lograr diagnosticarlo. Es necesario asumir la máxima *primum non nocere* y recordar que todos los antimicrobianos conllevan un riesgo (y un costo)

para el paciente. Puede haber efectos tóxicos directos, por ejemplo, ototoxicidad de los aminoglucósidos, lipodistrofia de los antirretrovirales y hepatotoxicidad con los tuberculostáticos, como la isoniazida y la rifampicina. Las reacciones alérgicas también son frecuentes y pueden ser graves. Después de erradicar la flora normal, en ocasiones se manifiesta una sobreinfección y proliferación por microorganismos resistentes; en este caso, un principio inmutable es que el tratamiento de cualquier enfermedad infecciosa debe abarcar el menor espectro posible de microorganismos. El tratamiento específico de los microorganismos patógenos debe alterar lo menos posible la microflora del hospedador. Por tanto, quizá los futuros antibióticos no destruyan al microorganismo, sino que interfieran en uno o más de sus factores de virulencia.

Con pocas excepciones, es indispensable el drenaje percutáneo o quirúrgico de los abscesos para lograr la curación. De igual modo, los cuerpos extraños infectados, incluso los dispositivos médicos artificiales, deben retirarse cuando se desea eliminar la infección de los mismos o del tejido adyacente. Otras infecciones, como fascitis necrosante, peritonitis secundaria, perforación de una víscera hueca, gangrena gaseosa y osteomielitis crónica, obligan a utilizar la intervención quirúrgica como primera medida para la curación, mientras que los antibióticos sólo desempeñan una función complementaria.

La posible participación de los inmunoreguladores en el tratamiento de las enfermedades infecciosas ha recibido atención creciente. Se ha comprobado que los glucocorticoides son beneficiosos en el tratamiento de la meningitis bacteriana en los niños y en los pacientes con sida y neumonía por *Pneumocystis*. Su empleo en otras enfermedades infecciosas es menos claro y, en algunos casos (p. ej., en el paludismo cerebral y en el estado de choque séptico), es perjudicial. La proteína C activada (drotrecogina  $\alpha$  activada) es el primer inmunomodulador ampliamente disponible para el tratamiento de la septicemia grave. Su utilidad pone de manifiesto las interrelaciones entre la cascada de la coagulación y la inmunidad sistémica. Otras sustancias que regulan la respuesta inmunitaria son los inhibidores de las prostaglandinas, ciertas linfocinas y los inhibidores del factor de necrosis tumoral. Se ha demostrado que el tratamiento antibiótico específico desempeña una función importante en el tratamiento y la prevención de muchas enfermedades. Se sabe desde hace tiempo que las inmunoglobulinas específicas evitan la aparición de la rabia y el tétanos. Se han creado anticuerpos monoclonales dirigidos contra microorganismos patógenos específicos (p. ej., para el tratamiento de la infección por el virus sincitial respiratorio). Resulta muy clara la necesidad de emprender estudios clínicos bien diseñados que valoren cada nueva modalidad de intervención médica.

## PERSPECTIVAS

La simplicidad genética de muchos microorganismos les permite evolucionar rápidamente y obtener ventajas selectivas que dan lugar a una constante variación de las manifestaciones clínicas de las infecciones. Además, quizá los cambios del entorno y del hospedador aumentan la predisposición de las nuevas poblaciones a determinada infección. La diseminación impresionante del virus del Nilo occidental, desde un solo foco en la ciudad de Nueva York en 1999 hasta prácticamente cualquier parte del territorio estadounidense hacia el verano de 2002, desencadenó una alarma generalizada, lo cual ilustra el miedo que las nuevas epidemias suscitan en la psique humana. La descarga intencional de esporas mortíferas de *Bacillus anthracis* ocasionó que muchas personas dejaran de ver con complacencia las armas biológicas.

“Pocas veces el terror a lo desconocido se expresa con más claridad que en la manera en que una población reacciona ante un brote epidémico, más todavía cuando no logra identificarse su causa.” Fue Edward H. Kass quien se expresó así, en 1977, respecto del entonces nuevo pade-

cimiento llamado “enfermedad de los legionarios”, pero que de igual modo podría aplicarse al SARS, la gripe pandémica H1N1 o a cualquier otra enfermedad nueva y misteriosa. La posibilidad de que surjan microorganismos de una forma inédita e inesperada obliga a los médicos y a las autoridades de salud pública a permanecer vigilantes, informados y con la mente abierta ante cualquier trastorno inexplicable. La aparición de microorganismos patógenos resistentes a los antibióticos (p. ej., enterococos resistentes a todos los antimicrobianos conocidos y que causan infecciones rebeldes al tratamiento) ha llevado a algunos a la conclusión de que se está entrando en la “era posantibiótica”. Otros, sin embargo, mantienen que los padecimientos infecciosos no representan ya un peligro grave para la salud pública. Los adelantos que la ciencia, la medicina y la sociedad en su conjunto han logrado para combatir estas enfermedades son impresionantes y resulta irónico que, cuando nos hallamos en el umbral del conocimiento de la biología más básica de los microorganismos, las enfermedades infecciosas estén planteando nuevos problemas. La sociedad está amenazada por nuevas enfermedades, como el SARS, la hepatitis C y la infección por el virus del Ébola y por la reaparición de viejos enemigos, como la tuberculosis, el cólera, la peste y la infección por *Streptococcus pyogenes*. Los verdaderos estudiosos de las enfermedades infecciosas fueron quizá los menos sorprendidos por estos fenómenos. Quienes conocen a los agentes patógenos están enterados de su increíble adaptabilidad y diversidad. Por ingeniosos y satisfactorios que sean los métodos utilizados para contrarrestar a los microorganismos, hasta ahora ha sido imposible contrapesar las innumerables estrategias empleadas por la oleada de microorganismos del ambiente. Su enorme número y la velocidad con que pueden evolucionar son desalentadores. Asimismo, los cambios ambientales, la rapidez de los viajes internacionales, los desplazamientos de las poblaciones y la medicina propiamente dicha a través del uso de los antibióticos y los inmunodepresores aumentan el efecto de las enfermedades infecciosas. Aunque se conseguirán nuevas vacunas, nuevos antibióticos, mejores comunicaciones a escala mundial y novedosas maneras de tratar y prevenir las infecciones, los microorganismos patógenos seguirán desarrollando nuevas estrategias y surgiendo en un desafío dinámico e interminable.

## LECTURAS ADICIONALES

- ALCAIS A et al: Human genetics of infectious diseases: Between proof of principle and paradigm. *J Clin Invest* 119:2506, 2009
- ARMSTRONG G et al: Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. *JAMA* 281:61, 1999
- BLASER MJ: Introduction to bacteria and bacterial diseases, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier, 2010, p 2539
- HENDERSON DA: Countering the posteradication threat of smallpox and polio. *Clin Infect Dis* 34:79, 2002
- HOFFMAN J et al: Phylogenetic perspectives in innate immunity. *Science* 284:1313, 1999
- HUNG DT et al: Small-molecule inhibitor of *Vibrio cholerae* virulence and intestinal colonization. *Science* 310:670, 2005
- NOVEL SWINE-ORIGIN INFLUENZA A (H1N1) VIRUS INVESTIGATION TEAM: Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 360:2605, 2009
- PROMED-MAIL: The Program for Monitoring Emerging Diseases. [www.promedmail.org](http://www.promedmail.org)
- SHUMAN EK: Global climate change and infectious diseases. *N Engl J Med* 362:1061, 2010
- VIRGIN HW: Pathogenesis of viral infections, in *Fields Virology*, DM Knipe, PM Howley (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2007, pp 327–388
- WEISS ST: Eat dirt—the hygiene hypothesis and allergic diseases. *N Engl J Med* 347:930, 2002



# CAPÍTULO 120

## Mecanismos moleculares de la patogenia bacteriana

Gerald B. Pier

Durante los cuatro últimos decenios, los estudios moleculares sobre la patogenia microbiana han arrojado una cantidad considerable de información acerca de las diferentes moléculas, tanto microbianas como del hospedador, que contribuyen a los procesos de la infección y la enfermedad. Estos procesos se pueden clasificar en varias etapas: encuentro del microorganismo con el hospedador e incursión; multiplicación microbiana tras su ingreso; estrategias para evitar las defensas innatas del hospedador; invasión y tropismo hísticos; lesión de los tejidos y transmisión a nuevos hospedadores. La *virulencia* es la capacidad mensurable que tiene un organismo para provocar la enfermedad y depende de los factores patógenos elaborados por los microbios. Estos factores favorecen la *colonización* (simple presencia de microorganismos potencialmente patógenos sobre o dentro de un hospedador), la *infección* (unión y crecimiento de los patógenos y limitación de las defensas del hospedador) y la *enfermedad* (que a menudo, aunque no siempre, refleja las actividades de las toxinas o los metabolitos tóxicos secretados). Además, la reacción inflamatoria del hospedador a la infección contribuye de modo notable a la aparición de la enfermedad y de sus signos y síntomas.

### ■ ENTRADA Y ADHERENCIA MICROBIANAS

#### Sitios de entrada

Un microorganismo patógeno puede, en teoría, penetrar en el hospedador por cualquier parte. Por lo general, el tipo de enfermedad generada por determinado microbio suele ser consecuencia directa de su vía de acceso al organismo. Los sitios de entrada más comunes son las zonas del cuerpo que están en contacto con el ambiente, como las mucosas (en especial las de los aparatos respiratorio, digestivo y genitourinario) y la piel. Otras vías de acceso habituales son la ingestión, la inhalación y los contactos sexuales. Asimismo, pueden servir como puertas las lesiones de la piel (p. ej., cortes, mordeduras, quemaduras, traumatismos) y la inyección por vías naturales (es decir, transportadas por vectores) o artificiales (es decir, lesiones por agujas). Pocos microorganismos patógenos penetran a través de la piel íntegra, como ocurre con *Schistosoma*. La conjuntiva es la puerta de ingreso para determinados microorganismos patógenos oculares, que algunas veces se diseminan desde este sitio por vía sistémica.

El ingreso del microbio depende de la presencia de un conjunto de factores específicos que necesitan los microbios para poder persistir y proliferar en un tejido. La propagación fecal-oral a través del aparato digestivo requiere que el microorganismo posea una biología compatible con las necesidades de supervivencia en los diferentes ambientes del aparato digestivo (como el pH ácido del estómago y la concentración elevada de ácidos biliares en el intestino), así como en los alimentos y el agua contaminados fuera del hospedador. Los microorganismos que consiguen penetrar a través del aparato respiratorio son casi siempre aquellos que sobreviven bien en las pequeñas gotitas de humedad que se generan al estornudar o toser. Los agentes patógenos que ingresan a través de las vías venéreas suelen sobrevivir mejor en el ambiente húmedo y cálido de la mucosa genitourinaria y tienen una variedad limitada de hospedadores susceptibles (p. ej., *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum* y VIH).

Las características biológicas de los microbios que ingresan a través de la piel son muy variables. Algunos pueden sobrevivir en múltiples ambientes, como las glándulas salivales o los conductos digestivos de los artrópodos vectores, la boca de los animales grandes, el suelo y el agua. La compleja biología de algunos protozoarios, como *Plasmodium*, *Leishmania* y *Trypanosoma* les permite sufrir cambios morfológicos para poder transmitirse a otros mamíferos hospedadores a través de la pica-

dura de insectos hematófagos. Los plasmodios se inyectan en forma de esporozoítos infecciosos desde las glándulas salivales mientras se alimenta el insecto. Los parásitos *Leishmania* son regurgitados desde el aparato digestivo del mosquito flebótomo en forma de promastigotos y se inyectan en el hospedador susceptible al ser mordido por el mosquito. Los tripanosomas primero son ingeridos por las chinches a partir de los hospedadores infectados; más tarde se multiplican en el aparato digestivo de los insectos y son expulsados en las heces sobre la piel de un nuevo hospedador. La mayor parte de los microbios que se posa directamente sobre la piel íntegra está destinada a morir, ya que para la supervivencia sobre la piel o en los folículos pilosos es necesario que el microorganismo sea resistente a los ácidos grasos, el pH ácido y otros factores antimicrobianos de los que dispone la superficie cutánea. Una vez lesionada (y en especial si sufre necrosis), la piel se convierte en una puerta de acceso fundamental para el crecimiento y la entrada de los agentes patógenos o de sus productos tóxicos. El tétanos y las infecciones de las quemaduras son claros ejemplos. Después de la mordedura de un animal, los microorganismos patógenos que residen en la saliva de éste consiguen acceder a los tejidos de su víctima a través de la piel. La rabia es el paradigma de este proceso patógeno; el virus de la rabia prolifera en las células del músculo estriado en el lugar de su inoculación.

#### Adherencia microbiana

Una vez dentro del hospedador o sobre él, la mayor parte de los microbios debe fijarse a un tejido o factor hístico; las excepciones son los microorganismos que alcanzan directamente la circulación, donde se multiplican. Los ligandos microbianos específicos o adhesinas para los receptores del hospedador constituyen un campo fundamental del estudio de la patogenia microbiana. Las adhesinas abarcan un amplio abanico de estructuras superficiales, de modo que no se limitan a fijar al microbio a un tejido y a favorecer su ingreso en las células de los lugares apropiados, sino que también desencadenan una serie de reacciones en el hospedador que son esenciales para el proceso patógeno (**cuadro 120-1**). La mayor parte de los microbios genera numerosas adhesinas con especificidad sobre múltiples receptores del hospedador. Estas adhesinas suelen ser redundantes y variables desde el punto de vista serológico y actúan de forma aditiva o sinérgica con otros factores del microorganismo para favorecer su adhesión a los tejidos del hospedador. Además, algunos microbios adsorben proteínas del hospedador sobre su superficie y utilizan el receptor natural de la proteína del hospedador para fijarse y entrar en las células destinatarias.

**Adhesinas virales** Todos los virus patógenos necesitan unirse a las células del hospedador, penetrar en ellas y multiplicarse en su interior. Las proteínas de la cubierta del virus actúan como ligandos para la entrada en la célula y posiblemente se necesitan varias interacciones entre el ligando y el receptor; por ejemplo, el VIH utiliza la glucoproteína (gp) 120 de su cubierta para tener acceso a las células del hospedador al unirse al CD4 y a uno de dos receptores para las quimiocinas (designados CCR5 y CXCR4). Igualmente, la glucoproteína H del virus del sarampión se une al CD46 y a la moesina (proteína organizadora de la membrana) en las células hospedadoras. Las proteínas gB y gC en el virus de herpes simple se unen al sulfato de heparán, aunque esta unión no es esencial para la penetración, pero sirve para concentrar viriones cerca de la superficie celular. A continuación la proteína gD del virus se adhiere a las células de mamíferos, donde actúa como mediador con formación ulterior de un homotrímero de proteína viral gB o un heterodímero de proteínas virales gH y gL, que permiten la fusión de la cubierta viral con la membrana de la célula hospedadora. El virus de herpes simple puede utilizar diversos receptores de la superficie de las células eucarióticas para su penetración, incluido el mediador de entrada del herpesvirus (vinculado con el receptor del factor de necrosis tumoral); miembros de la superfamilia de inmunoglobulinas; dos proteínas llamadas nectina-1 y nectina-2 y sulfato de heparán modificado.

**Adhesinas bacterianas** Entre las adhesinas microbianas más estudiadas se encuentran los pili y los flagelos de las bacterias (**fig. 120-1**). Las bacterias gramnegativas utilizan a los *pili* o *fimbrias* para fijarse a las células y tejidos hospedadores; los estudios más recientes identificaron factores similares producidos por los microorganismos grampositivos, como el

**CUADRO 120-1** Ejemplos de interacciones entre ligandos microbianos y receptores

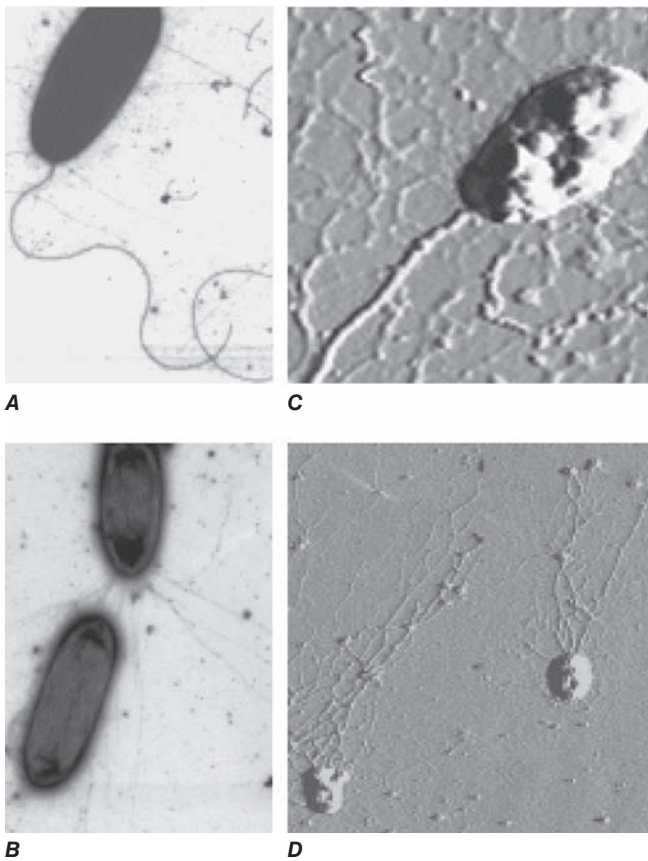
Microorganismo	Tipo de ligando microbiano	Receptor del hospedador
<b>Virus patógenos</b>		
Virus de la influenza	Hemaglutinina	Ácido siálico
Virus del sarampión		
Cepa de la vacuna	Hemaglutinina	CD46/miosina
Cepas de tipo silvestre	Hemaglutinina	Molécula de activación del señalamiento linfocítico (SLAM)
Herpesvirus humano del tipo 6	?	CD46
Virus del herpes simple	Glucoproteína C	Sulfato de heparán
VIH	Glucoproteína de superficie	Receptores de CD4 y de quimiocina (CCR5 y CXCR4)
Virus de Epstein-Barr	Proteína de cubierta	CD21 (CR2)
Adenovirus	Proteína de fibra	Receptor de virus Coxsackie y adenovirus (CAR)
Virus Coxsackie	Proteínas virales de capa	CAR y antígenos de histocompatibilidad mayor de la clase I
<b>Bacterias patógenas</b>		
<i>Neisseria</i> spp.	Pili	Proteína cofactor de membrana (CD46)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Pili y flagelos	Asialo-GM1
	Lipopolisacárido	Regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)
<i>Escherichia coli</i>	Pili	Ceramidas y manosa y residuos digalactosilo
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Cápsula de ácido hialurónico	CD44
<i>Yersinia</i> spp.	Invasina y locus de invasina accesoria	Integrinas $\beta_1$
<i>Bordetella pertussis</i>	Hemaglutinina filamentosa	CR3
<i>Legionella pneumophila</i>	C3bi adsorbido	CR3
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	C3bi adsorbido	CR3; DC-SIGN <sup>a</sup>
<b>Hongos patógenos</b>		
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	WI-1	Posiblemente proteínas de matriz e integrinas
<i>Candida albicans</i>	Int1p	Proteínas de matriz extracelular
<b>Protozoarios patógenos</b>		
<i>Plasmodium vivax</i>	Forma de merozoíto	Antígeno Fy de Duff
<i>Plasmodium falciparum</i>	Proteína 175 de unión a eritrocitos	Glucoproteína A
<i>Entamoeba histolytica</i>	Lectina de superficie	N-acetilglucosamina

<sup>a</sup> Una nueva lectina tipo C específica de células dendríticas.

estreptococo del grupo B. Bajo el microscopio electrónico, estas proyeccionesseudopilosas (que alcanzan varios cientos por cada célula) se confinan a un extremo del microorganismo (pili polares) o bien se distribuyen de manera más uniforme sobre la superficie. Cada célula puede tener múltiples pili con funciones diferentes. La mayor parte está formado por una subunidad proteínica principal (cuyo peso molecular varía entre 17 000 y 30 000) que polimeriza para formar el pilus. Muchas cepas de *Escherichia coli* obtenidas a partir de infecciones urinarias expresan pili tipo 1 fijadores de manosa; su unión con las glucoproteínas integrales de la membrana conocidas como *uropiaquinas* que revisten a las células del epitelio vesical es inhibida por la D-manosa. Otras cepas fabrican la adhesina pilosa P o Pap (vinculada con la pielonefritis), que interviene en la unión con los residuos de digalactosa (gal-gal) sobre los globósidos de los grupos sanguíneos P del ser humano. Estos pili poseen proteínas en el extremo de la unidad pilosa principal que son esenciales para la especificidad de la unión de toda la unidad del pilus. Es interesante señalar que la vacuna con la proteína fijadora de manosa (FimH) de los pili de tipo 1 evitó las infecciones vesicales experimentales por *E. coli* en ratones y monos, pero en un estudio clínico realizado en seres humanos esta misma vacuna fracasó. Las células de *E. coli* que ocasionan enfermedades diarreicas expresan unos receptoresseudopilosos para los enterocitos del intestino delgado, así como otros receptores denominados *factores de proliferación*.

El pilus tipo IV, que es una variedad frecuente en especies de *Neisseria*, *Moraxella*, *Vibrio cholerae*, *Legionella pneumophila*, *Salmonella enterica* variedad serológica *typhi*, *E. coli* enteropatógena y *Pseudomonas aeruginosa*, funciona como mediador de su adherencia a las superficies destinatarias. Estos pili poseen una región amino-terminal relativamente constante y una región carboxilo-terminal más variable. Para algunos microorganismos, como *N. gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis* y *E. coli* enteropatógena, los pili son indispensables para su fijación a las células epiteliales de las mucosas. Para otros microorganismos, como *P. aeruginosa*, su participación en la adherencia a los tejidos del hospedador sólo es parcial. Las células de *V. cholerae* al parecer utilizan dos tipos de velloidades para la colonización intestinal. Una estrategia antibacteriana eficaz sería interferir con esta fase de la colonización, pero los esfuerzos por obtener vacunas sustentadas en los pili, en el caso de determinadas enfermedades humanas, no han tenido mucho éxito hasta la fecha.

Los *flagelos* son unos apéndices largos que se encuentran unidos a uno o ambos extremos de la célula bacteriana (flagelos polares) o están distribuidos por toda la superficie celular (flagelos peritricos). Al igual que los pili, los flagelos están constituidos por una proteína básica polimerizada o agregada. Las subunidades proteínicas de los flagelos forman una estructura helicoidal cerrada que varía desde el punto de vista serológico en cada especie. Las espiroquetas, como *Treponema pallidum* y *Borrelia burgdorferi*, poseen un conjunto de filamentos axiales similares a los fla-



**Figura 120-1** Estructuras de la superficie bacteriana. **A** y **B**. Imágenes micrográficas electrónicas tradicionales de células fijas de *Pseudomonas aeruginosa*. Pueden verse los flagelos (**A**) y los pili (**B**) que se proyectan desde los polos bacterianos. **C** y **D**. Imagen microscópica de fuerza atómica de *P. aeruginosa* viva recién depositada sobre una superficie lisa de mica. Esta tecnología revela los detalles tridimensionales finos de las estructuras de la superficie bacteriana. (Cortesía y con autorización del Dr. Martin Lee y del Sr. Milan Bajmoczy, Harvard Medical School.)

gelos que discurren a lo largo del eje central de la célula y “nadan” rotando en torno a estos filamentos. Algunas bacterias son capaces de deslizarse sobre la superficie cuando no existen estructuras motoras evidentes.

Otras estructuras bacterianas que participan en el proceso de fijación a los tejidos del hospedador son las proteínas específicas de los estafilococos y los estreptococos que se unen a las proteínas de la matriz extracelular humana, como fibrina, fibronectina, fibrinógeno, laminina y colágena. Parece que muchos agentes patógenos utilizan la fibronectina como receptor; cierta secuencia de esta proteína, Arg-Gly-Asp o RGD, es esencial para la unión bacteriana. El factor “aglutinante” A (ClfA, *clumping factor A*) de la proteína superficial fuertemente conservada de *Staphylococcus aureus* se fija al fibrinógeno y, según expertos, participa en muchos aspectos de la patogenicidad. Sin embargo, las tentativas para interrumpir esta interacción y prevenir la septicemia por *S. aureus* en lactantes de bajo peso al nacer con la administración de una preparación intravenosa de IgG obtenida del plasma de personas con una concentración elevada de anticuerpos contra ClfA, no resultó eficaz en un estudio clínico que concluyó en abril del 2006. La porción más externa y conservada del centro del lipopolisacárido (LPS, *lipopolysaccharide*) de *P. aeruginosa* funciona como mediador de la fijación al regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) en las células del epitelio respiratorio, fenómeno que al parecer es indispensable para la resistencia del hospedador sano a la infección. Diversas bacterias patógenas, como estafilococo coagulasa-negativo, *S. aureus* y *E. coli* uropatógena, así como las diversas formas de *Yersinia* variedad *pestis*, *pseudotuberculosis* y *enterocolitica*, *Bordetella* y *Acinetobacter baumannii* expresan un polisacárido de superficie compuesto de poli-*N*-acetilo-*D*-glucosamina  $\beta$ -1-6.

Una de sus funciones es facilitar su fijación a materiales utilizados en catéteres y otro tipo de dispositivos implantados. Este polisacárido puede ser un factor decisivo en las infecciones de dispositivos causadas por bacterias patógenas, como estafilococo y *E. coli*. Las técnicas de imágenes de alto poder, como la microscopía de fuerza atómica, han revelado que las células bacterianas poseen una superficie celular no homogénea que se puede atribuir a las diferentes concentraciones de moléculas, en particular adhesinas microbianas, en sitios específicos (fig. 120-1D).

**Adhesinas micóticas** Se han descrito diversas adhesinas micóticas que actúan en la colonización de las superficies epiteliales y en especial en la adherencia a ciertas estructuras, como fibronectina, laminina y colágena. El producto del gen *INT1* de *Candida albicans*, Int1p, comparte ciertas semejanzas con las integrinas de los mamíferos que se unen a las proteínas de la matriz extracelular. La transformación de *Saccharomyces cerevisiae*, que normalmente no es adherente, con este gen permite a las células de esta levadura adherirse a las células epiteliales humanas. Las adhesinas con secuencia similar a la aglutinina son grandes glucoproteínas de la superficie celular que actúan como mediadores de la adherencia de *Candida* patógena a los tejidos del hospedador. Estas adhesinas poseen una estructura de tres dominios formada por un dominio N-terminal que gobierna la adherencia a los receptores de los tejidos hospedadores, otra porción central que consta de varias repeticiones de una secuencia conservada de 36 aminoácidos y un dominio C-terminal cuya longitud y secuencia varían y que contiene un amarre de glucosilfosfatidilinositol (GPI, *glycosylphosphatidylinositol*) que permite la fijación de la adhesina a la pared celular del hongo. Las distintas adhesinas se caracterizan por un número variable de dominios centrales en distintas proteínas con secuencia similar a la aglutinina con especificidad para diferentes receptores hospedadores. Las adhesinas con secuencia similar a la aglutinina se expresan en determinadas situaciones (casi siempre relacionadas con estrés) y son fundamentales para la patogenicidad de las micosis.

Para varios hongos patógenos que desencadenan una infección al inhalar material infectado, el inóculo es engullido por los macrófagos alveolares, en cuyo interior las células se transforman en fenotipos patógenos. Al igual que *C. albicans*, *Blastomyces dermatitidis* se fija a las integrinas CD11b/CD18 y a las CD14 en los macrófagos y produce una proteína de superficie de 120 kDa llamada WI-1, que gobierna su adherencia. El dominio de fijación de WI-1 es homólogo a la proteína invasiva de *Yersinia* que se fija al mismo tipo de receptor de las células hospedadoras. Existe un factor todavía no identificado en *Histoplasma capsulatum* que también gobierna su fijación a las integrinas de la superficie.

**Adhesinas de patógenos eucarióticos** Los parásitos eucarióticos utilizan glucoproteínas complejas de la superficie, como adhesinas, de las cuales algunas son lectinas (proteínas que se fijan a carbohidratos específicos en las células del hospedador). Por ejemplo, *Plasmodium vivax*, una de las cinco especies de *Plasmodium* que causan paludismo, se fija (por medio de la proteína fijadora-Duff) al antígeno Fy, carbohidrato del grupo sanguíneo Duff y ubicado sobre eritrocitos. *Entamoeba histolytica*, la tercera causa de muerte por enfermedades parasitarias, expresa dos proteínas que se enlazan con el disacárido galactosa/*N*-acetilgalactosamina. Los informes publicados indican que los niños con anticuerpo IgA de las mucosas contra una de estas lectinas son resistentes a la reinfección por *E. histolytica* virulenta. Los promastigotos de *Leishmania* requieren una glucoproteína de superficie mayor (gp63) para poder ingresar en los macrófagos humanos, que son las principales células dianas en la infección causada por este microbio. Esta glucoproteína facilita la fijación del complemento, pero inhibe su actividad lítica; esto permite al parásito emplear los receptores del complemento para introducirse en los macrófagos; la gp63 se fija también a los receptores de fibronectina situados sobre los macrófagos. Además, este microbio expresa en ocasiones un carbohidrato que actúa como mediador de su fijación a las células del hospedador. Las pruebas con que se cuenta sugieren que, como parte de la formación de un granuloma hepático, *Schistosoma mansoni* expresa un carbohidrato epítipo ligado con el antígeno del grupo sanguíneo X de Lewis, que facilita la adherencia de los huevecillos de helmintos a las células endoteliales vasculares en condiciones inflamatorias.



## Receptores del hospedador

Los receptores del hospedador se disponen tanto en las células destinatarias (p. ej., las células epiteliales que revisten a las mucosas) como en el interior de la capa mucosa que las cubre. Los microbios patógenos se unen a diversos tipos de receptores del hospedador para causar la infección (cuadro 120-1). La pérdida selectiva de los receptores del hospedador para un microorganismo patógeno confiere resistencia natural a una población que de otro modo sería susceptible. Por ejemplo, en África occidental, 70% de las personas carece del antígeno Fy y es resistente a la infección por *P. vivax*. *S. enterica* serovariedad *typhi*, causa de la fiebre tifoidea, produce una proteína pilosa que se une al CFTR para penetrar en la submucosa digestiva después de haber sido ingerido. Las mutaciones homocigotas del CFTR son la causa de la fibrosis quística, enfermedad que acorta la vida, por lo que los portadores heterocigotos (p. ej., 4 a 5% de las personas de ascendencia europea) gozan de cierta ventaja selectiva puesto que tienen una menor predisposición a padecer fiebre tifoidea. Ciertos polimorfismos genéticos de CFTR, además de los que provocan fibrosis quística, se han vinculado con resistencia a la fiebre tifoidea.

Se han señalado múltiples interacciones entre los virus y las células destinatarias y ahora se sabe que diferentes virus pueden utilizar los mismos receptores celulares para entrar en el hospedador. La lista de los receptores indudables y probables para los virus patógenos es larga. Algunos de los componentes de membrana del hospedador que sirven como receptores son los ácidos siálicos, gangliósidos, glucosaminoglucanos, integrinas y otros miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas, los antígenos de histocompatibilidad, así como los reguladores y los receptores de los componentes del complemento. Un ejemplo notable del efecto que tienen los receptores del hospedador sobre la patogenia de las infecciones es el que se obtuvo de estudios comparativos entre el subtipo H5N1 del virus A de la influenza aviar y el subtipo H1 de hemaglutinina de este mismo virus. Las cepas del subtipo H1 tienden a ser fuertemente patógenas y transmisibles de un ser humano a otro y se fijan a un receptor compuesto por dos moléculas de azúcar: ácido siálico ligado en posición  $\alpha$ -2-6 a la galactosa. Este receptor se expresa de manera amplia en el epitelio de las vías respiratorias. Cuando se desprende un virus de esta superficie, se facilita de modo notable su transmisión a través de la tos y las gotitas de aerosol. Por el contrario, el virus H5N1 de influenza aviar se fija al ácido siálico unido en posición  $\alpha$ -2-3 a la galactosa, receptor expresado de manera abundante en los neumocitos de los alvéolos. En apariencia, la infección de los alvéolos explica no sólo la elevada mortalidad propia de la influenza aviar sino también la frecuencia mínima de transmisión entre seres humanos de dicha cepa, que no se transporta con facilidad hacia las vías respiratorias (de las cuales puede ser expulsada por medio de la tos).

## ■ PROLIFERACIÓN MICROBIANA DESPUÉS DEL INGRESO

Los microorganismos patógenos, una vez fijados al punto de entrada en la mucosa o la piel, deben multiplicarse antes de desencadenar la infección plena y la enfermedad. Los ácidos nucleicos de las partículas virales que son liberados en el interior de las células se traducen directamente a proteínas virales (virus RNA de cadena positiva), transcriben desde una cadena negativa de RNA al mRNA complementario (virus RNA de cadena negativa) o transcriben a una cadena complementaria de DNA (retrovirus); en los virus DNA, el mRNA se transcribe de manera directa a partir del DNA viral, ya sea en el núcleo o en el citoplasma. Para proliferar, las bacterias necesitan adquirir nutrientes específicos o sintetizarlos a partir de los precursores en los tejidos del hospedador. Muchos procesos infecciosos suelen limitarse a determinadas superficies epiteliales, como el virus de la gripe subtipo H1 a la mucosa respiratoria, la gonorrea al epitelio genitourinario o la shigelosis al epitelio digestivo. Hay muchas razones para esta especificidad, pero una probablemente importante sea la facultad de tales agentes patógenos de obtener los nutrientes necesarios para su proliferación y su supervivencia a partir de estos ambientes concretos.

Las limitaciones de la temperatura también influyen en el confinamiento de ciertos microorganismos patógenos a determinados tejidos. Los rinovirus, una de las causas del resfriado común, crecen mejor a 33°C y se multiplican en los tejidos nasales más fríos, pero no en el pulmón. Las lesiones de la lepra originadas por *Mycobacterium leprae* se observan en zonas corporales concretas que son relativamente frías. Los hongos patógenos que infectan la piel, los folículos pilosos y las uñas (infecciones dermatofíticas) quedan limitados a la capa queratinosa exterior, más fría, del epitelio.

Un tema de gran interés es el potencial que tienen diversas especies de bacterias, hongos y protozoarios para crecer en aglomeraciones multicelulares conocidas como *biocapas*.

Estas masas presentan grandes diferencias bioquímicas y morfológicas con respecto a las células individuales de existencia libre denominadas *células del plancton*. La proliferación en las biocapas modifica el metabolismo microbiano, favorece la producción de factores de virulencia extracelulares y disminuye la sensibilidad a los biocidas, a los antimicrobianos y a las moléculas y las células de defensa del hospedador. La proliferación de *P. aeruginosa* sobre la mucosa bronquial en una infección crónica, de los estafilococos y otros agentes patógenos sobre las prótesis, así como de los microorganismos patógenos dentales sobre la superficie del diente para formar el sarro son algunos ejemplos de la proliferación microbiana en biocapas relacionada con enfermedades en el ser humano. Muchos otros agentes patógenos pueden formar biocapas durante su crecimiento *in vitro*, pero los datos con que se cuenta son insuficientes para saber si esta propiedad guarda relación con virulencia microbiana e inducción de enfermedad, así como si la formación de la biocapa también es un factor importante para que el microorganismo sobreviva fuera del hospedador y se facilite así su transmisión a otros individuos predispuestos.

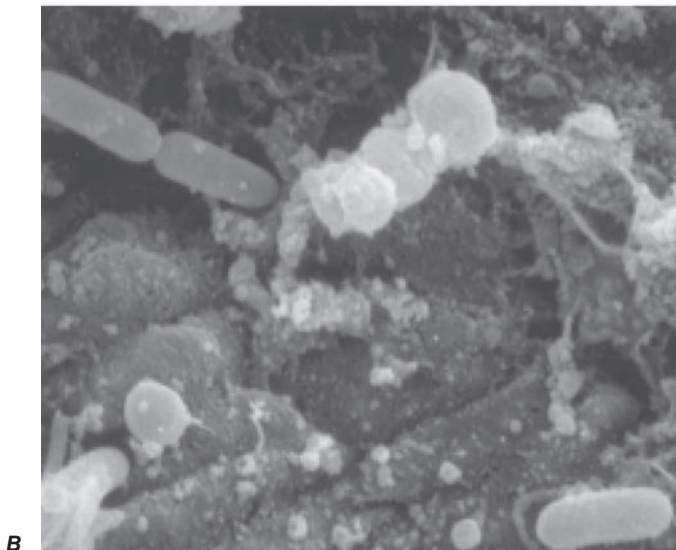
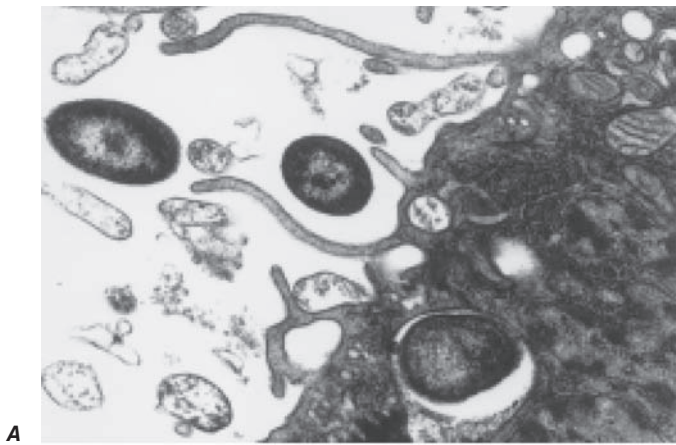
## ■ EVASIÓN DE LAS DEFENSAS INNATAS DEL HOSPEDADOR

Es probable que los microbios hayan interactuado con las superficies epiteliales y las mucosas desde la aparición de los microorganismos multicelulares, por lo cual no resulta sorprendente que estos hospedadores hayan desarrollado en su superficie un conjunto de mecanismos de defensa innatos que puedan detectar la presencia de los microorganismos patógenos y contribuir a su eliminación. La piel tiene un carácter ácido y está bañada con ácidos grasos tóxicos para muchos microorganismos. Los agentes patógenos que prosperan en la piel, como los estafilococos, deben tolerar estas condiciones adversas. Las propias mucosas presentan una barrera compuesta por una gruesa capa de moco que atrapa a los microbios y facilita su transporte fuera del cuerpo mediante mecanismos, como la depuración mucociliar, la tos o la micción. Las secreciones de las mucosas, la saliva y las lágrimas contienen factores antibacterianos, como la lisozima y los factores antivirales (p. ej., los interferones [IFN, *interferon*]). La acidez gástrica es un medio hostil para la supervivencia de muchos microorganismos patógenos ingeridos, y muchas mucosas, en especial la de la nasofaringe, el conducto vaginal y el tubo digestivo, contienen una flora saprófita de microbios comensales que interfiere con la capacidad de los agentes patógenos para infectar y proliferar en el hospedador.

Los microorganismos patógenos que sobreviven a estos factores todavía deben luchar contra las respuestas endocíticas, fagocíticas e inflamatorias del hospedador, así como contra los factores genéticos de este último que determinan el grado de supervivencia y de proliferación que puede tener un microorganismo. Ha crecido con rapidez la lista de genes cuyas variantes, casi siempre por polimorfismos de un solo nucleótido, modifican la sensibilidad y la resistencia del hospedador a las infecciones. Un ejemplo clásico es la supresión de 32-bp en el gen para el correceptor de VIH-1, conocido como receptor de quimiocina 5 (CCR5, *chemokine receptor 5*) que, cuando existe en el homocigoto, confiere gran resistencia a la infección por el VIH-1. La proliferación de los virus patógenos que penetran a la piel o las células epiteliales de la mucosa es limitada por un conjunto de factores genéticos del hospedador, como la producción de interferones, la modulación de los receptores para la entrada de virus y los factores de predisposición propios de la edad y las hormonas; el estado de nutrición e incluso por los hábitos personales, como el tabaquismo y el ejercicio.

## Encuentros con las células epiteliales

Durante el último decenio, se ha demostrado que muchas bacterias penetran en las células epiteliales (fig. 120-2) valiéndose de estructuras de superficie especializadas que se unen a los receptores para el ingreso. No obstante, todavía no se define la participación exacta ni la importancia de este proceso en las infecciones y las enfermedades producidas por la mayor parte de estos microorganismos. La entrada de las bacterias en las células epiteliales del hospedador constituye un medio para propagarse hacia los tejidos adyacentes o más profundos o como una vía hacia un refugio donde evitar la ingestión y la destrucción fagocíticas. Por ejemplo, la entrada en la célula epitelial en apariencia es indispensable en la inducción de la disentería por *Shigella*.



**Figura 120-2** Entrada de la bacteria en las células epiteliales. **A.** Interiorización de *P. aeruginosa* en las células epiteliales respiratorias cultivadas que expresan el regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística natural, el receptor para la ingestión bacteriana. **B.** Entrada de *P. aeruginosa* en las células epiteliales traqueales murinas tras una infección adquirida por vía intranasal.

Es curioso que las cepas menos virulentas de muchas bacterias patógenas penetren con mayor facilidad a las células epiteliales que las cepas más virulentas; un ejemplo son las bacterias que carecen de la cápsula de polisacáridos de superficie necesaria para generar enfermedades graves. De este modo, los mutantes isogénicos o variantes carentes de cápsula de *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. agalactiae* (*Streptococcus* del grupo B) y *S. pyogenes* ingresan mejor a las células epiteliales que las variantes encapsuladas originales que producen una enfermedad diseminada. Estas observaciones han llevado a proponer que la entrada en la célula epitelial constituye una manifestación de las defensas del hospedador que permite eliminar a las bacterias gracias a la descamación de las células epiteliales que las contienen e iniciar una reacción inflamatoria subclínica. Sin embargo, una consecuencia de este proceso sería la aparición en el epitelio, lo cual permitiría a los microorganismos no ingeridos penetrar hasta la submucosa. Esto se ha documentado en las infecciones de ratones por *S. enterica* serovariedad *typhimurium* y en las infecciones vesicales experimentales por *E. coli* uropatógena. En estas últimas, los pili bacterianos ayudan en su fijación a las glucoproteínas integrales de la membrana, denominadas *uropoquinas*, que revisten a las células del hospedador y el resultado es la exfoliación de las células con las bacterias unidas. Posteriormente la infección es producida por las bacterias restantes que invaden el epitelio superficial de la vejiga, donde al crecer dentro de las células forman abultamientos similares a una biocapa dentro de una matriz extracelular con abundante polisacárido y rodeada de uropoquina. Este tipo de pro-

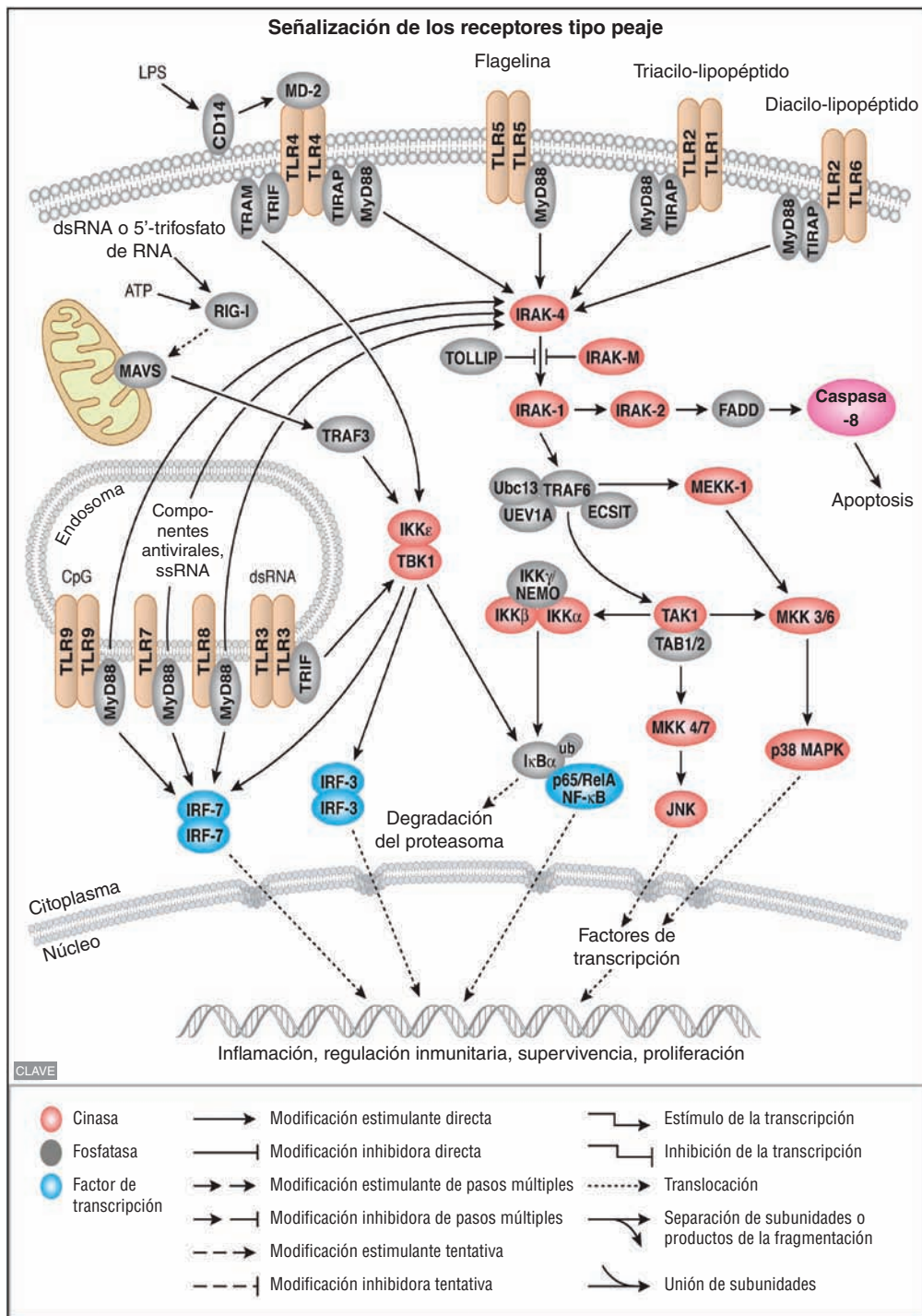
liferación genera estructuras que se conocen como “conglomerados” bacterianos. Si el número de bacterias del inóculo es pequeño, quizá bastan la ingestión epitelial y la inflamación subclínica para eliminarlos; por el contrario, si la cantidad de bacterias es elevada, una parte de las bacterias que sobreviven penetra a los tejidos del hospedador a través de las soluciones de continuidad en la mucosa y se multiplican, con lo cual generan una enfermedad. Por otra parte, si la respuesta de la célula epitelial al microorganismo patógeno fracasa, éste sobrevive en la mucosa donde, si consigue evitar otras defensas del hospedador, prolifera y provoca una infección local. A lo largo de estas líneas, como se ha señalado antes, *P. aeruginosa* penetra a las células epiteliales por el CFTR, proteína ausente o no funcional en los casos más graves de fibrosis quística. La consecuencia clínica más importante de esta enfermedad es la infección crónica de la superficie de las vías respiratorias por *P. aeruginosa* en 80 a 90% de los pacientes con fibrosis quística. Uno de los mecanismos decisivos para la predisposición exagerada de estos sujetos a padecer infecciones respiratorias crónicas por *P. aeruginosa* es la incapacidad de las células del epitelio respiratorio de dichos individuos para ingerir los microbios y reforzar la eliminación de tal microorganismo por medio de una respuesta inflamatoria perfectamente regulada.

### Encuentros con los fagocitos

**Fagocitosis e inflamación** La fagocitosis de los microbios es un mecanismo de defensa innato del hospedador que limita la proliferación y la propagación de los microorganismos patógenos. Los fagocitos acuden rápidamente al lugar de la infección y coinciden con el inicio de la inflamación. Quizá la causa por la que la mayor parte de los microorganismos tiene una habilidad limitada para generar enfermedades es la ingestión de los microbios a cargo de los macrófagos fijados a los tejidos y de los fagocitos circulantes. Las *colectinas*, *colágenas solubles de defensa* o *moléculas de reconocimiento de patrón*, nombres todos ellos de una familia de moléculas relacionadas, se encuentran en la sangre (lectinas fijadoras de manosa), el pulmón (proteínas A y D de la sustancia tensioactiva) y probablemente en otros tejidos y se unen a los carbohidratos de la superficie de los microorganismos para facilitar su eliminación a cargo de los fagocitos. Al parecer, las bacterias son fagocitadas principalmente por los leucocitos polimorfonucleares (PMN), mientras que los eosinófilos participan especialmente en las infestaciones por protozoarios o por parásitos multicelulares. Los microbios patógenos que crecen y se multiplican deben, por definición, evitar ser eliminados por los fagocitos. Una de las estrategias antifagocíticas utilizada por las bacterias y por el hongo patógeno *Cryptococcus neoformans* consiste en elaborar polisacáridos antigénicos de superficie de alto peso molecular, a menudo formando una cápsula que recubre la superficie celular. La mayor parte de las bacterias patógenas fabrica estas cápsulas antifagocíticas. En algunas ocasiones, las proteínas o los polipéptidos forman cubiertas similares a cápsulas en ciertos microorganismos, como *Bacillus anthracis*.

Uno de los pasos clave para desencadenar la inflamación y el desplazamiento de nuevos fagocitos hacia los lugares infectados es la activación local de estas células en los tejidos, por lo cual se ha prestado especial atención a los factores microbianos que inician la inflamación. Por lo general, estos son factores de conservación fundamentales para la supervivencia del microorganismo que se conocen como *patrones moleculares asociados a los microorganismos patógenos* (PAMP, *pathogens associated molecular patterns*). Las respuestas celulares a los encuentros microbianos con los fagocitos son gobernadas en gran parte por la estructura de los PAMP microbianos que inducen inflamación, y los conocimientos detallados sobre la estructura de las bacterias patógenas han contribuido de modo considerable a los conocimientos sobre los mecanismos moleculares de la patogenia microbiana gobernada por la activación de moléculas celulares hospedadoras, como los receptores tipo peaje (TLR, *toll-like receptors*; fig. 120-3). Uno de los sistemas mejor estudiados es el de la interacción entre los LPS de las bacterias gramnegativas y la proteína de membrana CD14 fijada al glucosilfosfatidilinositol (GPI, *glycosylphosphatidylinositol*) sobre la superficie de los fagocitos, tanto macrófagos circulantes e históricos como PMN. También se observa la variedad soluble de CD14 en el plasma y sobre las mucosas. Existe una proteína plasmática fijadora de lipopolisacárido (LPS, *lipopolysaccharide*) (LBP, *LPS-binding protein*), que transfiere al LPS al CD14 de la membrana de las células mieloides y favorece la unión entre LPS y CD14





**Figura 120-3 Vías de señalización celular para la producción de citocinas inflamatorias en respuesta a los productos microbianos.** Los componentes de la superficie celular microbiana actúan de manera recíproca con los receptores tipo peaje (TLR) y en algunos casos necesitan otros factores como MD-2 que facilitan la respuesta a los lipopolisacáridos (LPS) a través de TLR4. Aunque se muestra que actúan de manera recíproca con los TLR en la superficie celular, los TLR contienen dominios extracelulares con abundante leucina que se circunscriben a la luz del fagosoma cuando fagocitan células bacterianas. Los TLR fagocitados se pueden unir con productos microbianos. Los TLR son oligomerizados, los cuales por lo general forman homodímeros y posteriormente se fijan a la proteína adaptadora general MyD88 por medio de dominios tipo peaje/L-1R (TIR) C terminales, que también se unen con TIRAP (dominio TIR que contiene proteína adaptadora), molécula que participa en la transducción de señales de los TLR 1, 2, 4 y 6. El complejo MyD88/TIRAP activa a las moléculas transductoras de señales, como IRAK-4 (cinasa 4 vinculada con IL-1Rc), que a su vez activa a IRAK-1. Esta activación es bloqueada por IRAK-M y TOLLIP. IRAK-1 activa a TRAF 6 (factor 6 relacionado con el receptor del factor de necrosis tumoral), TAK-1 (cinasa 1 activadora del factor transformador del crecimiento β) y TAB1/2 (proteína 1/2 fijadora de TAK-1). Este complejo de señales está relacionado con la enzima conjugadora de ubiquitina Ubc13 y la proteína tipo Ubc UEV1A

para catalizar la formación de una cadena de poliubiquitina en TRAF6. La poliubiquitinación de TRAF6 activa a TAK-1 que, junto con TAB1/2 (proteína que se fija al residuo 63 de lisina en las cadenas de poliubiquitina a través de un dominio con dedo de cinc), fosforila al complejo inducible de quinasas: IKK-α, -β y -γ también llamada NEMO (modulador esencial del factor nuclear κB [NF-κB]). Este gran complejo fosforila al componente inhibidor de NF-κB, IκB-α, lo cual origina la liberación de IκBα de NF-κB. A continuación, IκB fosforilado (PP) es ubiquinado (ub) y degradado y ambos componentes de NF-κB, p50 o Rel y p65, se translocan hacia el núcleo, donde se unen a sitios de transcripción reguladora en los genes destinatarios, muchos de los cuales codifican proteínas inflamatorias. Además de inducir la translocación nuclear de NF-κB, el complejo TAK1/TAB1/2 activa a los transductores de la cinasa MAP como MKK 4/7 y MKK 3/6, que provocan la translocación nuclear de ciertos factores de la transcripción como AP1. Asimismo, TLR4 activa la translocación nuclear de NF-κB a través de TRIF independiente de MyD88, adaptador que contiene dominio TIR inductor de IFN-β, y TRAM (molécula adaptadora relacionada con TRIF). Los TLR intracelulares 3, 7, 8 y 9 también utilizan MyD88 y TRIF para activar a los factores de respuesta de IFN 3 y 7 (IRF-3 e IRF-7), que también funcionan como factores de transcripción en el núcleo. (Diagrama cortesía de Cell Signaling Technology, Inc. [www.cellsignal.com].)



soluble. Los complejos solubles CD14/LPS/LBP se unen a muchos tipos de células y pueden ser interiorizados para dar comienzo a las respuestas celulares a los microbios patógenos. Se ha demostrado que los peptidoglucanos y el ácido lipoteicoico de las bacterias grampositivas, así como los productos de la superficie celular de las micobacterias y las espiroquetas, pueden reaccionar con CD14 (fig. 120-3). Otras moléculas, como MD-2, también participan en el “reconocimiento” de los activadores bacterianos de la inflamación.

Los receptores fijados en GPI no poseen dominios intracelulares de señales, por tanto, los TLR son los que traducen señales para la activación celular gracias a que se fijan a los LPS. La fijación de los factores microbianos a los TLR para activar la transducción de señales se lleva a cabo en el fagosoma (y no en la superficie) de las células dendríticas que fagocitaron al microorganismo. Quizás esta interacción proviene de la liberación del factor de superficie microbiano desde la célula en el ambiente del fagosoma, donde el factor liberado se fija a su análogo. Los TLR inician la activación celular a través de las moléculas transductoras (fig. 120-3) que realizan la translocación hasta el factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B, *nuclear factor  $\kappa$ B*) de transcripción, interruptor maestro para la producción de importantes citocinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor  $\alpha$* ) e interleucina 1 (IL-1).

La inflamación comienza no sólo con el LPS o el peptidoglucano, sino también con partículas virales y otros productos microbianos, como polisacáridos, enzimas y toxinas. Los flagelos de las bacterias activan la inflamación al fijarse al TLR5. Algunos microorganismos patógenos, como *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori* y *Bartonella bacilliformis* generan flagelos que no poseen esta secuencia, por lo cual no se fijan a TLR5. El resultado es una respuesta ineficaz del hospedador a la infección. Las bacterias producen, además, una proporción elevada de moléculas de DNA con residuos CpG no metilados que activan la inflamación por medio del TLR9. El TLR3 reconoce al RNA bicatenario, molécula de reconocimiento de patrón producida por muchos virus durante su ciclo de multiplicación. Tanto TLR1 como TLR6 se asemejan a TLR2 en cuanto a que facilitan el reconocimiento de las proteínas y los péptidos microbianos acilados.

El factor 88 de diferenciación mielóide (MyD88, *myeloid differentiation factor 88*) y la proteína adaptadora que contiene el dominio Toll/IL-1R (TIR) (TIRAP, *TIR domain-containing adapter protein*) se fijan a los dominios citoplásmicos de los TLR y a los receptores que forman parte de las familias de receptores de IL-1. En numerosos estudios, se ha demostrado que la transducción de señales gobernada por MyD88/TIRAP de los TLR y otros receptores es fundamental para la resistencia innata a las infecciones, ya que activan a las MAP-quinasas y NK- $\kappa$ B, con lo cual se induce la producción de citocinas y quimiocinas. Los ratones que carecen de MyD88 son más propensos a sufrir infecciones por diversos microorganismos que los ratones sanos. En un estudio, nueve niños homocigotos para genes de MyD88 padecieron infecciones recurrentes por *S. pneumoniae*, *S. aureus* y *P. aeruginosa* (tres especies de bacterias que demostraron mayor virulencia en los ratones con deficiencia de MyD88); sin embargo, a diferencia de estos ratones, los niños con deficiencia de MyD88 no mostraron mayor predisposición a padecer infecciones por otras bacterias, virus, hongos o parásitos. Otro componente de la vía de señalización supeditada a MyD88 es una molécula conocida como cinasa 4 asociada a receptores de IL-1 (IRAK-4, *IL-1 receptor associated kinase-4*). Los individuos con deficiencia homocigota de los genes que codifican esta proteína tienen mayor riesgo de sufrir infecciones por *S. pneumoniae* y *S. aureus* y, hasta cierto grado, también por *P. aeruginosa*.

Además de su participación en las señales controladas por MyD88, algunos TLR (p. ej., TLR3 y TLR4) activan la transducción de señales por medio de vías independientes de MyD88 donde participan adaptadores que contienen dominio TIR inductor de IFN- $\beta$  (TRIF, *domain containing adapter-inducing IFN- $\beta$* ) y molécula adaptadora relacionada con TRIF (TRAM, *TRIF related adapter molecule*). Las señales a través de TRIF y TRAM activan la producción de citocinas NF sujetas a  $\kappa$ B/quimiocinas e IFN tipo 1. Los IFN tipo 1 se fijan al receptor de IFN- $\alpha$  formado por dos cadenas de proteínas, IFNAR1 e IFNAR2. El ser humano produce tres tipos de IFN tipo 1: IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  e IFN- $\gamma$ . Estas moléculas activan otras clases de proteínas conocidas como complejos de transducción de señales y activador de la transcripción (STAT, *signal*

*transducer and activator of transcription*). Estos factores STAT son importantes para regular los genes del sistema inmunitario e intervienen de manera fundamental en la respuesta a las infecciones microbianas.

Otro complejo intracelular de proteínas que constituye un factor importante en la respuesta de la célula hospedadora a la infección es el inflammasoma (fig. 120-4), donde las citocinas inflamatorias IL-1 e IL-8 se transforman de su modalidad precursora a su forma activa antes de ser secretadas por la cisteína proteasa llamada caspasa-1. Los inflammasomas contienen otras proteínas que son miembros de la familia de receptores tipo dominio fijador de nucleótidos y oligomerización (NOD) (NLR, *nucleotide binding and oligomerization domain like receptor*). Al igual que los TLR, las proteínas NOD perciben la presencia de factores microbianos de conservación liberados dentro de una célula. Una vez que los NLR reconocen a estos PAMP, se activa la caspasa-1 y, por un mecanismo desconocido, se secretan IL-1 e IL-18 activas. Los estudios realizados en ratones indican que se forman hasta cuatro inflammasomas con distintos componentes: inflammasoma IPAF, inflammasoma NALP1, inflammasoma criopirina/NALP3 e inflammasoma desencadenado por la infección con *Francisella tularensis* (fig. 120-4). Los componentes dependen del tipo de estímulo durante la formación y activación de los inflammasomas.

#### Otras interacciones entre los microorganismos patógenos y los fagocitos

Otro método de que disponen los agentes patógenos para evitar ser destruidos por los fagocitos es la producción de factores que son tóxicos para los fagocitos o que interfieren con sus funciones de quimiotaxis y digestión. Las hemolisinas, las leucocidinas y similares son proteínas microbianas que destruyen a los fagocitos que intentan engullirlos. Por ejemplo, las hemolisinas estafilocócicas inhiben la quimiotaxis de los macrófagos y los destruyen. La estreptolisina O de *S. pyogenes* se une al colesterol de las membranas fagocíticas y desencadena un proceso de desgranulación interna, de manera que los componentes tóxicos normalmente secuestrados dentro de los gránulos se liberan en el citoplasma del fagocito. *Entamoeba histolytica*, un protozooario intestinal que causa la disentería amebiana, puede romper las membranas de los fagocitos con los que ha entrado en contacto directo a través de la liberación de fosfolipasa A y de péptidos que forman poros.

#### Supervivencia de los microorganismos en el interior de los fagocitos

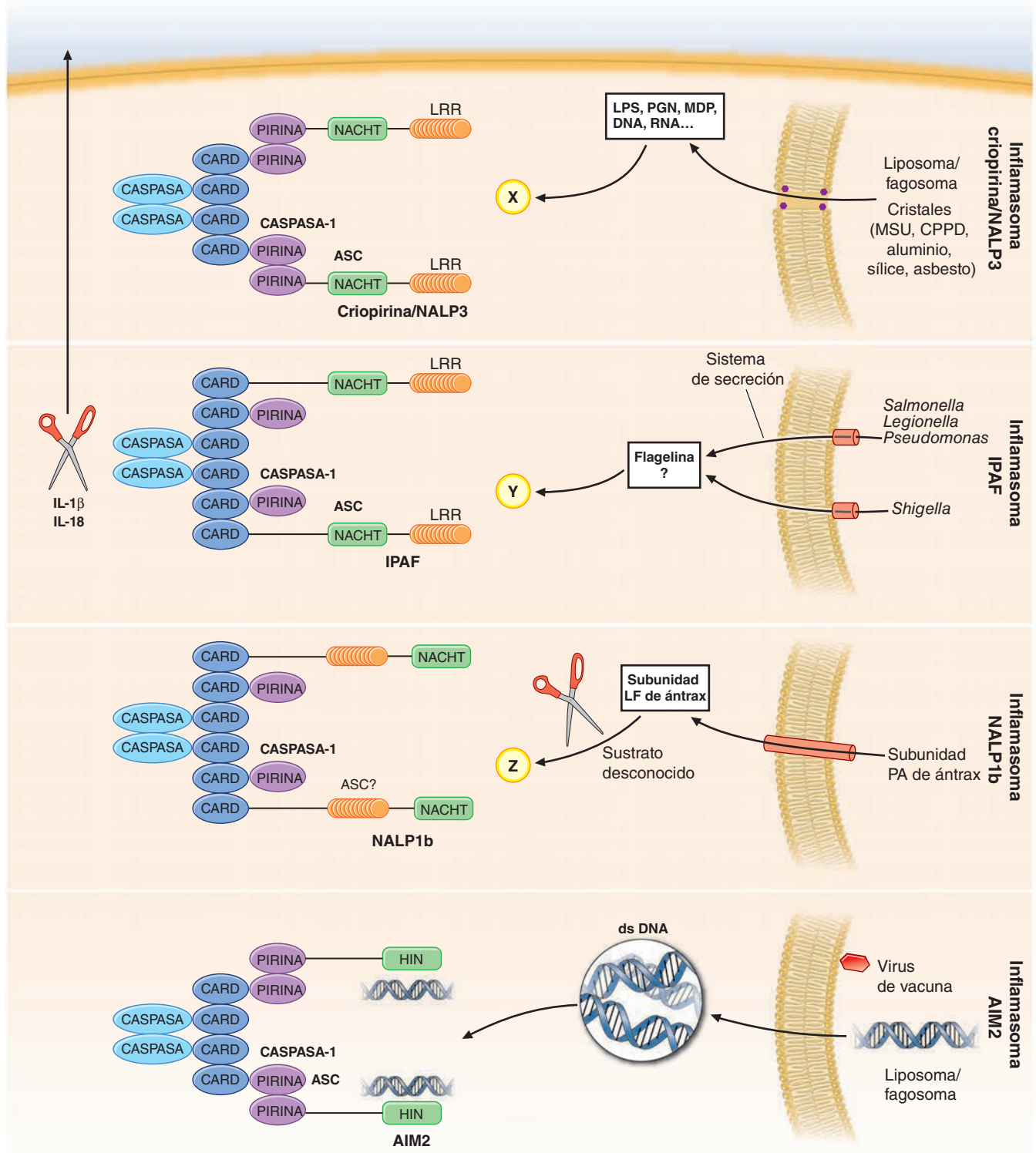
Muchos agentes patógenos importantes emplean una gran variedad de estrategias para sobrevivir dentro de los fagocitos (en particular los macrófagos) después de haber sido ingeridos. Uno de ellos es inhibir la fusión de la vacuola fagocítica (fagosoma) que contiene al microbio ingerido por medio de gránulos lisosómicos que contienen las sustancias antimicrobianas (lisosoma), lo cual permite a *M. tuberculosis*, *S. enterica* serovariedad *typhi* y *Toxoplasma gondii* sobrevivir dentro de los macrófagos. Otros microorganismos, como *Listeria monocytogenes*, escapan hacia el citoplasma del fagocito para multiplicarse y, finalmente, propagarse hacia otras células. La resistencia a la destrucción en el interior del macrófago y la proliferación subsiguiente son esenciales para que las infecciones por herpesvirus, virus del sarampión, poxvirus, *Salmonella*, *Yersinia*, *Legionella*, *Mycobacterium*, *Trypanosoma*, *Nocardia*, *Histoplasma*, *Toxoplasma* y *Rickettsia* tengan éxito. Ciertas salmonelas utilizan un sistema maestro de regulación, en el cual los genes *PhoP/PhoQ* regulan otros genes, con el propósito de ingresar y sobrevivir en el interior de las células; la supervivencia intracelular provoca cambios estructurales en la cubierta LPS de la célula.

## ■ INVASIÓN DE LOS TEJIDOS Y TROPISMO HÍSTICO

### Invasión hística

La mayor parte de los virus patógenos infecta al proliferar en los sitios de entrada de la piel y las mucosas, pero algunos se propagan desde allí hasta otros tejidos más profundos. Los virus se pueden propagar a través de los nervios (virus de la rabia), el plasma (picornavirus) o dentro de las células sanguíneas que se desplazan (virus de poliomielitis, de Epstein-Barr y muchos otros). Existen genes virales específicos que determinan dónde y cómo se propagan las distintas cepas de virus.

Las bacterias invaden las capas más profundas del tejido mucoso al penetrar a las células epiteliales, atravesando las uniones entre las células epiteliales o a través de las superficies epiteliales desnudas. En las cepas



**Figura 120-4** Las proteínas receptoras tipo NOD (NLR) NALP1b, criopirina/NALP3, IPAF y la proteína AIM2 HIN-200 integran un complejo de inflammasoma activador de caspasa 1 en respuesta a determinados factores microbianos o bacterianos. El inflammasoma de murino NALP1b reconoce la presencia citosólica de la toxina letal del ántrax. El inflammasoma de criopirina/NALP3 reconoce múltiples patrones moleculares asociados a los microorganismos patógenos (PAMP) combinados con ATP o nigericina además de sustancias cristalinas incluidas urato monosódico (MSU, *monosodium urate*), sílice y partículas de asbesto. El inflammasoma IPAF percibe a la flagelina de *Salmonella* y *Legionella*, además de un compuesto de *Shigella flexneri* que aún no se ha identificado, todos los cuales llegan al citosol a través de un sistema de secreción

tipo III o IV. Los PAMP citosólicos desencadenan la integración de determinado complejo de inflammasoma al modificar factores desconocidos del hospedador (X, Y, Z) que son vigilados por proteínas NLR específicas. Por el contrario, AIM2 se fija directamente al dsDNA en el citosol para inducir la activación de caspasa 1. La proteína adaptadora ASC que contiene CARD/pirina es fundamental para estos complejos de inflammasomas, si bien su participación en el inflammasoma NALP1b todavía no se establece. Una vez activa, la caspasa-1 transforma a los precursores de IL-1 $\beta$  e IL-18 para formar las citocinas maduras, que se secretan por medio de mecanismos desconocidos. (Figura y leyendas de Lamkanfi M, Dixit VM [2009] *The Inflammasomes*. *PLoS Pathog* 5(12): e1000510.doi:10.1371/journal.ppat.1000510.)

virulentas de *Shigella* y *E. coli* invasora, las proteínas de la membrana externa son fundamentales para la invasión de las células epiteliales y la multiplicación bacteriana. Las especies de *Neisseria* y *Haemophilus* penetran a las células mucosas por mecanismos poco conocidos antes de diseminarse hacia el torrente sanguíneo. Los estafilococos y los estreptococos elaboran diversas enzimas extracelulares, como hialuronidasa, lipasas, nucleasas y hemolisinas, que probablemente son importantes para la degradación de las estructuras celulares y de la matriz, lo cual permite el acceso de las bacterias a los tejidos más profundos y la sangre. A menudo los microorganismos que proliferan el aparato digestivo pueden atravesar la mucosa y pasar hasta la sangre y, cuando las defensas del hospedador son insuficientes, causan bacteriemia. *Yersinia enterocolitica* invade la mucosa gracias a la actividad de la proteína invasina. Algunas bacterias (p. ej., *Brucella*) son transportadas desde una mucosa hasta un lugar distante por las células fagocíticas (p. ej., leucocitos polimorfonucleares o PMN) que ingieren a las bacterias pero no son capaces de destruirlas.

Los hongos patógenos casi siempre se aprovechan del hospedador inmunodeprimido para diseminarse por vía hematogena hacia los tejidos más profundos. El sida epidémico ha ilustrado de manera repetida este principio: la inmunodeficiencia de muchos pacientes infectados por el VIH permite la aparición de infecciones micóticas potencialmente letales en pulmón, sangre y cerebro. Aparte de la cápsula de *C. neoformans*, no se han caracterizado en detalle otros antígenos fúngicos específicos que participen en la invasión histica. Tanto los hongos como los protozoarios patógenos (p. ej., *Plasmodium* y *E. histolytica*) sufren cambios morfológicos para propagarse en el interior del hospedador. Las formas de *C. albicans* tipo levadura se transforman en hifas cuando invaden tejidos profundos. Los parásitos del paludismo crecen en los hepatocitos en forma de merozoítos y se liberan en la sangre para invadir a los eritrocitos y convertirse en trofozoítos. *E. histolytica* permanece en la luz intestinal, que es su vía de acceso, tanto en forma de quiste como de trofozoíto, pero únicamente este último puede propagarse de forma generalizada para crear los abscesos hepáticos amebianos. Otros protozoarios patógenos, como *T. gondii*, *Giardia lamblia* y *Cryptosporidium*, también sufren cambios morfológicos notables tras la infección inicial para propagarse a otros tejidos.

### Tropismo histico

La tendencia de determinados microbios a causar enfermedades mediante la infección de tejidos específicos es conocida desde los albores de la bacteriología, aunque se sabe mucho menos sobre la base molecular de esta tendencia que del tropismo histico de los virus. La capacidad que tienen ciertos virus para penetrar en las células que forman los tejidos y alterar su función normal, obedece a un conjunto de interacciones específicas entre receptor y ligando, pero la sola presencia de un receptor para el virus en el tejido destinatario no basta para el tropismo celular. El tropismo depende tanto de factores celulares como de la vía de entrada del virus, su capacidad para ingresar a la célula, sus elementos genéticos que regulan la expresión de los genes y sus vías de propagación en un tejido. Algunos genes virales se transcriben mejor en células específicas, como los genes del virus de la hepatitis B en los hepatocitos y los genes del virus de Epstein-Barr en los linfocitos B. La vía de inoculación del virus de la poliomielitis determina su neurotropismo, aunque no se conocen del todo las bases moleculares de este proceso.

Frente al tropismo de los tejidos virales, el tropismo de los tejidos bacterianos y parasitarios no se ha estudiado con tanto detalle, pero las investigaciones realizadas en *Neisseria* ofrecen algunos conocimientos nuevos. Tanto *N. gonorrhoeae*, que infecta y prolifera el aparato genitourinario del ser humano, como *N. meningitidis*, que prolifera principalmente en la bucofaringe del ser humano pero en ocasiones también se disemina hacia el encéfalo, generan vellosidades tipo IV (Tfp, *type phili*) que gobiernan la adherencia a los tejidos del hospedador. En el caso de *N. gonorrhoeae*, las Tfp se fijan a una adhesina que contiene glucosamina-galactosa en la superficie de las células cervicales y uretrales; en el caso de *N. meningitidis*, las Tfp se fijan a las células de las meninges humanas para cruzar la barrera hematoencefálica. *N. meningitidis* expresa un polisacárido capsular, lo cual no sucede con *N. gonorrhoeae*; sin embargo, no se cuenta con pruebas de que esta propiedad influya en los diferentes tropismos históricos mostrados por estas dos especies bacterianas. *N. gonorrhoeae* puede utilizar el ácido *N*-acetilneu-

ramínico monofosfato de citidina del hospedador para añadir ácido *N*-acetilneuramínico (ácido siálico) a la cadena lateral de los lipooligosacáridos (LOS, *lipooligosaccharide*), modificación que en apariencia confiere resistencia al microorganismo frente a las defensas del hospedador. El lactato, presente en concentraciones altas sobre la superficie de la mucosa genital, estimula la sialilación de los lipooligosacáridos del gonococo. Las bacterias que poseen ácido siálico en sus cápsulas, como *N. meningitidis*, *E. coli* K1 y estreptococo del grupo B, tienden a causar meningitis, si bien esta generalización tiene muchas excepciones. Por ejemplo, todos los serotipos conocidos de estreptococo del grupo B poseen ácido siálico en sus cápsulas, pero sólo uno de ellos (el tipo III) provoca la mayor parte de los casos de meningitis por estreptococo B. Además, tanto *Haemophilus influenzae* como *S. pneumoniae* pueden originar fácilmente meningitis y estos microorganismos no poseen ácido siálico en sus cápsulas.

### ■ LESIÓN HISTICA Y ENFERMEDAD

La enfermedad es un fenómeno complejo consecuencia de la invasión y destrucción de los tejidos, la elaboración de toxinas bacterianas y la respuesta del hospedador. Gran parte del daño que generan los virus se debe al efecto citopático que tienen éstos sobre las células del hospedador y a la inhibición de las defensas del hospedador. La proliferación de las bacterias, los hongos y los protozoarios en el tejido, que puede acompañarse o no de la elaboración de toxinas, también perjudica a la función histica y origina una enfermedad. Uno de los mecanismos moleculares de la patogenia de las infecciones que se ha estudiado mejor es la elaboración de toxinas bacterianas y quizá micóticas. Por otro lado, los factores del hospedador, como la IL-1, el TNF- $\alpha$ , las cininas, las proteínas inflamatorias, los productos de activación del complemento y los mediadores derivados de los metabolitos del ácido araquidónico (leucotrienos) y de la desgranulación celular (histaminas) fácilmente contribuyen a la gravedad de la enfermedad.

### Virosis

Se sabe que los virus patógenos inhiben las respuestas inmunitarias del hospedador a través de algunos mecanismos. Las respuestas inmunitarias cambian cuando disminuye la producción de ciertas moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (proteína de adenovirus E3) puesto que las células T citotóxicas no reconocen a las células infectadas por virus (virus de Epstein-Barr, antígeno EBNA1 y proteína de citomegalovirus IE), cuando se producen proteínas receptoras de complemento codificadas por virus que protegen a las células infectadas de la lisis gobernada por el complemento (virus de herpes y virus de vacunas), cuando se elaboran proteínas que interfieren con la acción del IFN (virus de influenza y poxvirus) y cuando se generan proteínas tipo superantígenos (virus de tumor mamario de ratón y otros retrovirus similares y la nucleocápside del virus de la rabia). Los superantígenos activan poblaciones grandes de células T que expresan determinados subgrupos de proteína  $\beta$  receptora de células T, provocando liberación masiva de citocinas y reacciones posteriores en el hospedador. Otro mecanismo molecular de virulencia viral es la producción de factores del crecimiento para las células hospedadoras que modifican el crecimiento, la proliferación y la diferenciación celular normal. Además, ciertos factores virales se adhieren a los receptores del hospedador para moléculas de señales e interfieren con su función. La modulación de la producción de citocinas durante la virosis estimula el crecimiento del virus dentro de las células con receptores para citocina y homólogos de citocina codificadas por virus (p. ej., proteína BCRF1 del virus de Epstein-Barr, que es homóloga de la molécula inmunoinhibidora IL-10) e impiden de manera potencial la eliminación inmunitaria de las partículas virales. Los virus enferman a las neuronas de las maneras siguientes: interfieren con la concentración de neurotransmisores sin que sea necesario destruir las células; inducen muerte celular programada (apoptosis) para destruir los tejidos o inhiben la apoptosis para permitir una virosis prolongada en las células. Para que la infección se disemine es necesario que se liberen muchos virus de las células. En una función recién identificada, la proteína viral U (Vpu, *viral protein U*) del VIH, facilita la liberación del virus, proceso que es específico para determinadas células. Las células de mamífero producen un factor de restricción que participa inhibiendo la liberación de virus; para el VIH, este factor se denomina BST-2 (antígeno 2 del estroma de la médula ósea, *bone marrow stromal antigen 2*)/HM1.24/



CD317 o teterina. La Vpu del VIH actúa de manera recíproca con la teterina, al inducir la liberación de virus infecciosos. En general, el deterioro de las funciones celular e histórica normales por una virosis con multiplicación y liberación de virus induce una enfermedad clínica.

### Toxinas bacterianas

Entre las primeras enfermedades infecciosas que se conocieron, figuraban las que se deben a las bacterias que elaboran toxinas. Las toxinas de la difteria, el botulismo y el tétanos son la causa directa de las enfermedades producidas por *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium botulinum* y *C. tetani*, respectivamente. Las enterotoxinas generadas por *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Staphylococcus* y *V. cholerae* contribuyen a la enfermedad diarreica originada por estos microorganismos. Estafilococos, estreptococos, *P. aeruginosa* y *Bordetella* elaboran diversas toxinas que desencadenan o contribuyen a desencadenar enfermedades, como la toxina 1 del síndrome del choque tóxico (TSST-1, *toxic shock syndrome toxin 1*), la toxina eritrógena, las exotoxinas A, S, T y U, y la toxina de la tos ferina. Muchas de estas toxinas (p. ej., las del cólera, difteria y tos ferina, la toxina termolábil de *Escherichia coli* y la exotoxina de *P. aeruginosa*) poseen una actividad de difosfato de adenosina (*adenosine diphosphate*, ADP)-ribosiltransferasa mediante la cual catalizan de manera enzimática la transferencia de la porción ADP ribosilo de la nicotinamida difosfato de adenina a las proteínas destinatarias para inactivarlas. Las enterotoxinas estafilocócicas, la toxina 1 del síndrome de choque tóxico y las exotoxinas estreptocócicas piógenas se comportan como “superantígenos” y estimulan la proliferación de ciertas células T sin que las células presentadoras de los antígenos procesen la toxina proteínica. Parte de este proceso implica la estimulación de las células presentadoras de los antígenos para que produzcan IL-1 y TNF- $\alpha$ , sustancias que se han relacionado con muchas de las características clínicas de enfermedades, como el síndrome del choque tóxico y la escarlatina.

Un grupo de gramnegativos patógenos (*Salmonella*, *Yersinia* y *P. aeruginosa*) posee la capacidad de inyectar toxinas directamente en las células destinatarias del hospedador mediante una serie compleja de proteínas denominadas “sistema de secreción de tipo III”. La desactivación de este sistema de virulencia suele reducir de manera notable la habilidad de producir enfermedad de la bacteria patógena.

### Endotoxina

La porción llamada lípido A del LPS de las bacterias gramnegativas posee potentes actividades biológicas, a las que se atribuyen muchas de las manifestaciones clínicas que se observan en la septicemia por bacterias gramnegativas, como fiebre, proteólisis muscular, coagulación intravascular incontrolada y choque. Los efectos del lípido A parecen estar gobernados por la producción de citocinas potentes gracias a la unión del LPS con CD14 y la traducción de la señal a través de los TLR, en particular TLR4. Las citocinas poseen una actividad hipodérmica potente por sus efectos sobre el hipotálamo, aumentan la permeabilidad vascular, alteran la actividad de las células endoteliales y estimulan su acción procoagulante. Se están investigando varias estrategias terapéuticas destinadas a neutralizar los efectos de la endotoxina, pero hasta ahora los resultados han sido decepcionantes. Se ha observado que un fármaco, la proteína C activada reduce en promedio 20% la mortalidad durante la septicemia grave, trastorno que puede ser inducido por las endotoxinas durante la septicemia por bacterias gramnegativas.

### Invasión

Muchas enfermedades son ocasionadas de modo primario por la presencia de bacterias en los tejidos que casi siempre son estériles. La neumonía neumocócica se atribuye en gran parte a la multiplicación de *Streptococcus pneumoniae* en el pulmón y a la reacción inflamatoria correspondiente del hospedador, aunque quizás existen otros factores que favorecen este proceso (p. ej., neumolisina) y que ayudan de forma parcial al potencial patógeno de los neumococos. Al parecer, la enfermedad consecuencia de la bacteriemia y la invasión de las meninges por bacterias causantes de meningitis, como *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *E. coli* K1 y estreptococos del grupo B, son ocasionadas de manera exclusiva por la capacidad que tienen estos microorganismos para alcanzar esos tejidos, multiplicarse en ellos y provocar la producción de citocinas que originan la reacción inflamatoria del hospedador.

Los mecanismos moleculares específicos que explican la invasión de los hongos y los protozoarios en los tejidos se conocen menos. Salvo los estudios que señalan ciertos factores, como la cápsula de *C. neoformans* y su producción de melanina, así como quizá la concentración de glucanos en la pared celular de algunos hongos, las bases moleculares del potencial invasor de los hongos no están bien definidas. Se ha demostrado que el melanismo protege a la célula fúngica de la destrucción causada por factores de los fagocitos, como óxido nítrico, superóxido e hipoclorito. La variación morfogénica y la producción de proteasas (p. ej., aspartilo proteínasa de *Candida*) participan en la invasión micótica de los tejidos del hospedador.

Para que los microorganismos puedan invadir de manera eficaz los tejidos del hospedador (en especial la sangre), deben evitar sus principales sistemas de defensa: el complemento y las células fagocíticas; aquéllos lo logran en gran medida gracias a la presencia de polisacáridos en la superficie celular, ya sea polisacáridos capsulares o antígenos largos O de las cadenas laterales, característicos del LPS liso de las bacterias gramnegativas. Al parecer, estos polisacáridos actúan impidiendo la activación, depósito o ambas acciones de las opsoninas del complemento, o al limitar el acceso de las células fagocíticas con receptores para las opsoninas del complemento hasta estas moléculas, cuando se depositan en la superficie bacteriana por debajo de la cápsula. Otro mecanismo potencial de virulencia microbiana es la capacidad que tienen algunos microorganismos para presentar la cápsula como autoantígeno, mediante mimetismo molecular. Por ejemplo, la cápsula de ácido polisialico de *N. meningitidis* del grupo B es idéntica desde el punto de vista químico a un oligosacárido que se encuentra en las células cerebrales humanas.

Los estudios inmunológicos de los polisacáridos bacterianos han puesto de manifiesto la diversidad química tan importante que surge como consecuencia del enlace de unos pocos monosacáridos. Por ejemplo, tres hexosas diferentes se pueden unir por más de 300 formas diferentes y potencialmente distintas desde el punto de vista serológico, mientras que tres aminoácidos distintos sólo pueden generar seis posibles péptidos diferentes. Los polisacáridos capsulares se han utilizado como vacunas eficaces contra la meningitis meningocócica y las infecciones por *H. influenzae*, y tal vez sean valiosos como vacunas contra los microorganismos que expresan polisacáridos capsulares inmunógenos no tóxicos. Además, la mayor parte de los microorganismos patógenos encapsulados prácticamente pierden su virulencia cuando se interrumpe la producción de su cápsula mediante manipulación genética; esta observación resalta la importancia de tal estructura en la patogenia.

### Respuesta del hospedador

La reacción inflamatoria del hospedador es crucial para interrumpir y resolver el proceso infeccioso, pero muchas veces también es la causa de los signos y los síntomas de la enfermedad. La infección desencadena una serie compleja de respuestas del hospedador, en la cual participan las vías del complemento, las cininas y la coagulación. La producción de citocinas, como IL-1, TNF- $\alpha$  y otros factores regulados en parte por el factor de transcripción NF- $\kappa$ B dan lugar a fiebre, proteólisis muscular y otros efectos, como ya se ha señalado. La incapacidad para destruir o contener a los microbios suele dar lugar a un aumento de las lesiones por el avance de la inflamación y la infección. Por ejemplo, en muchas infecciones crónicas, la desgranulación de las células inflamatorias del hospedador provoca la liberación de proteasas, elastasas, histaminas y otras sustancias tóxicas que degradan los tejidos del hospedador. La inflamación crónica de cualquier tejido termina por destruirlo originando una enfermedad clínica relacionada, resultado de la pérdida de la función del órgano, como esterilidad en el caso de la enfermedad inflamatoria pélvica por una infección crónica por *N. gonorrhoeae*.

La naturaleza de la respuesta del hospedador que despierta el microorganismo patógeno a menudo define la patología de la infección. La inflamación local origina una lesión histórica circunscrita, mientras que la generalizada, como la que se observa durante la septicemia, provoca síntomas y signos de choque séptico cuya gravedad es directamente proporcional a la producción de efectores en el hospedador. La enfermedad causada por un parásito intracelular es consecuencia de la formación de granulomas, donde el hospedador intenta encerrar al parásito dentro de una lesión fibrosa rodeada por células epiteliales fusionadas que constituyen las denominadas células gigantes multinucleadas. Diversos microorganismos patógenos, en especial bacterias anaerobias, estafilo-

cocos y estreptococos, originan la formación de abscesos, tal vez por la presencia de polisacáridos de superficie zwitteriónicos, como polisacárido capsular de *Bacteroides fragilis*. El desenlace de una infección bacteriana depende del equilibrio entre una respuesta eficaz del hospedador que elimine al agente patógeno y una reacción inflamatoria excesiva que se acompaña de incapacidad para eliminar a dicho agente, así como de la lesión hística causante de la enfermedad.

## ■ TRANSMISIÓN A NUEVOS HOSPEDADORES

Como parte del proceso patogénico, la mayor parte de los microbios se desprende del hospedador, a menudo de manera transmisible para los individuos susceptibles. Sin embargo, el índice de transmisibilidad no tiene porque ser necesariamente alto, incluso aunque la enfermedad sea grave en la persona infectada, ya que transmisibilidad y virulencia no son rasgos ligados. La mayor parte de los microorganismos patógenos sale por la misma vía por la que entró; los agentes patógenos respiratorios a través de las gotitas de aerosol que se expulsan al estornudar o toser o al propagarse en la saliva; los microorganismos digestivos por vía fecal-oral; las enfermedades de transmisión sexual por diseminación venérea y los microorganismos transportados por vectores a través de contacto directo con el vector hematófago o por contacto indirecto al verter los microorganismos en fuentes ambientales como el agua. Los factores microbianos que favorecen de manera específica la transmisión todavía no se conocen bien. El desprendimiento del aparato respiratorio se facilita por la producción excesiva de secreciones mucosas, que a su vez favorecen los estornudos y la tos. Las toxinas diarreicas, como la del cólera, la termolábil de *E. coli* y las de *Shigella*, quizá facilitan la propagación fecal-oral de las células microbianas en la diarrea abundante que acompaña a la infección. Otro mecanismo patógeno importante para la transmisión es la capacidad de fabricar variedades que resisten en ambientes hostiles (p. ej., los quistes de *E. histolytica* muy resistentes vertidos en las heces). Los parásitos sanguíneos, como las especies de *Plasmodium*, cambian su fenotipo después de ser ingeridos por un mosquito, requisito previo para la transmisión de este agente patógeno. Los microorganismos transmitidos por vía venérea pueden sufrir variantes fenotípicas gracias a la producción de factores específicos que facilitan la

transmisión, pero el vertido de estos agentes patógenos en el ambiente no da lugar a la formación de focos infecciosos.

En resumen, los mecanismos moleculares que utilizan los microbios patógenos para colonizar, invadir, infectar y alterar al hospedador son múltiples y diversos. Cada fase del proceso infeccioso abarca un conjunto de interacciones entre los factores del microbio y los del hospedador cuyo resultado final puede ser la enfermedad. Reconocer que existe una regulación genética coordinada para la elaboración del factor de virulencia cuando los microorganismos se desplazan desde su medio natural hasta el hospedador mamífero, resalta lo compleja que es la interacción entre el parásito y el hospedador. Por fortuna, la diversidad de los factores necesarios para que prosperen la infección y la enfermedad conlleva la posibilidad de crear diversas estrategias terapéuticas para interrumpir este proceso e impedir y tratar de este modo las infecciones microbianas.

## LECTURAS ADICIONALES

- ARANA DM, PRIETO D: The role of the cell wall in fungal pathogenesis. *Microb Biotechnol* 2:308, 2009
- CHAI LY et al: Fungal strategies for overcoming host innate immune response. *Med Mycol* 47:227, 2009
- DIACOVICH L, GORVEL JP: Bacterial manipulation of innate immunity to promote infection. *Nat Rev Microbiol* 8:117, 2010
- DUAN K et al: Chemical interactions between organisms in microbial communities. *Contrib Microbiol* 16:1, 2009
- IMBERTY A, VARROT A: Microbial recognition of human cell surface glycoconjugates. *Curr Opin Struct Biol* 18:567, 2008
- IWASAKI A, MEDZHITOV R: Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science* 327:291, 2010
- KAWAI T, AKIRA S: The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition. *Int Immunol* 21:317, 2009
- KLINE KA et al: Bacterial adhesins in host-microbe interactions. *Cell Host Microbe* 5:580, 2009
- STUTZ A et al: Inflammasomes: Too big to miss. *J Clin Invest* 119:3502, 2009

# CAPÍTULO 121

## Estudio y tratamiento del paciente febril con infección aguda

Tamar F. Barlam  
Dennis L. Kasper

El médico que trata a una persona con fiebre y en fase aguda debe ser capaz de identificar las infecciones que requieren atención urgente. Si estas infecciones no se valoran y tratan de manera adecuada desde la primera consulta, se perderá la oportunidad de revertir un resultado adverso. En este capítulo, se exponen las presentaciones clínicas de los pacientes en situaciones de urgencia por enfermedades infecciosas relativamente comunes y su atención. Los trastornos infecciosos mencionados se exponen con mayor detalle en otros capítulos.

ESTUDIO DEL  
PACIENTE

### Enfermedad febril aguda

Antes de emprender la anamnesis y la exploración física, la valoración inmediata del aspecto general del sujeto aporta datos útiles.

Cuando el médico es perceptivo, su impresión subjetiva de que el cuadro clínico corresponde a una septicemia o es tóxico suele ser exacta. La agitación o la ansiedad visibles en un individuo febril pueden presagiar una enfermedad muy grave (crítica).

**ANAMNESIS** Los síntomas iniciales son a menudo inespecíficos. Hay que plantear preguntas detalladas sobre el comienzo y la duración de los síntomas y sobre sus cambios de intensidad o ritmo de evolución a lo largo del tiempo. Los factores y los padecimientos coexistentes del hospedador pueden agravar el riesgo de infección por algunos microorganismos o desencadenar una evolución más fulminante de la habitual. Patologías que predisponen a infecciones específicas y a menudo agravan su intensidad son la falta de función del bazo, el alcoholismo con hepatopatía importante, el consumo de drogas intravenosas, la infección por VIH, la diabetes, los cánceres, trasplante de órganos y el uso de fármacos quimioterapéuticos. Hay que preguntar a la persona por aquellos factores que pudieran ser útiles para identificar el foco de una infección invasora, como la presencia de infecciones recientes de las vías respiratorias superiores, gripe o varicela; traumatismos previos; una transgresión de las barreras cutáneas por desgarros, quemaduras, *piercing*, intervenciones quirúrgicas o úlceras por decúbito; así como la presencia de cuerpos extraños, como taponamientos nasales después de rinoplastia, uso de anticonceptivos de barrera (tampones) o prótesis articulares.

Los viajes, el contacto con las mascotas u otros animales y las actividades que pueden originar exposición a garrapatas o mosquitos tal vez orienten hacia entidades diagnósticas que en otras situaciones no serían tomadas en consideración. La gestión reciente de

alimentos, el uso de fármacos, los contactos sociales u ocupacionales con sujetos enfermos, los antecedentes de vacunaciones, los contactos sexuales recientes y los antecedentes menstruales pueden ser elementos importantes. La revisión de órganos y sistemas debe orientarse a identificar cualquier signo del sistema nervioso o alteración de la conciencia, los exantemas o las lesiones de la piel y el dolor focal espontáneo o a la palpación; también debe incluir una revisión general en busca de manifestaciones de las vías respiratorias, el tubo digestivo o el aparato genitourinario.

**EXPLORACIÓN FÍSICA** Se necesita efectuar una exploración física completa y prestar atención especial a algunas zonas a las que se concede escasa atención en las revisiones habituales. Asumen particular importancia la valoración del aspecto general y los signos vitales del paciente, la exploración de piel y partes blandas, así como la valoración neurológica.

El aspecto del individuo puede ser de ansiedad y de agitación o de letargo y apatía. Por lo regular, hay fiebre aunque las personas de edad avanzada y los hospedadores con inmunodeficiencias (p. ej., los sujetos urémicos o cirróticos o quienes reciben glucocorticoides o antiinflamatorios no esteroideos [NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*]) quizá no manifiesten fiebre a pesar de tener una grave infección subyacente. La medición de la presión arterial y de las frecuencias cardíaca y respiratoria permite conocer el grado de deterioro hemodinámico y metabólico. Es importante valorar las vías respiratorias para descartar el riesgo de obstrucción a causa de una infección bucofaringea invasora.

El diagnóstico etiológico podría advertirse en el contexto de una exploración minuciosa de la piel (**cap. 17**). Normalmente se observan Petequias en la meningococemia o la fiebre moteada (exantemática) de las Montañas Rocosas (RMSF, *Rocky Mountain spotted fever*; **fig. e7-16**); la eritrodermia es común en el síndrome de choque tóxico (TSS, *toxic shock syndrome*) y la fiebre por fármacos. Tiene importancia crítica la exploración de partes blandas y músculos. Las zonas de eritema o color violáceo, edema y dolor a la palpación pueden indicar la presencia de fascitis necrosante, miositis o mionecrosis primaria. La exploración neurológica debe abarcar una valoración cuidadosa del estado psíquico en busca de signos tempranos de encefalopatía. También se busca rigidez de nuca o signos neurológicos focales.

**PRUEBAS DIAGNÓSTICAS** Después de hacer una valoración clínica rápida, habrá que obtener a la brevedad posible material para el diagnóstico e iniciar la antibioticoterapia y las medidas de apoyo. Se puede extraer sangre (para cultivos) y efectuar una biometría hemática completa inicial con recuento diferencial, medir los electrolitos séricos, el nitrógeno ureico sanguíneo, la creatinina y la glucosa en suero y realizar pruebas de función hepática (en el momento de colocar el catéter intravenoso y antes de administrar los antibióticos). En caso de una posible endocarditis aguda, habrá que efectuar tres conjuntos de cultivos de sangre. En las personas sin bazo, han de llevarse a cabo un frotis de sangre para confirmar la presencia de cuerpos de Howell-Jolly (que denota la ausencia de función esplénica) y una capa leucocítica en busca de bacterias; estos pacientes pueden tener más de  $10^6$  microorganismos por mililitro de sangre (en comparación con  $10^4$ /ml en los individuos con bazo intacto). Habrá que realizar frotis de sangre en los individuos con riesgo de presentar parasitosis graves, como el paludismo o la babesiosis (**cap. e27**), para el diagnóstico y la cuantificación de la parasitemia. Los frotis sanguíneos también pueden confirmar el diagnóstico de la erliquiosis y la anaplasmosis.

Es necesario extraer líquido cefalorraquídeo (LCR) antes de iniciar la antibioticoterapia en pacientes con posible meningitis. Signos como datos focales, depresión del estado psíquico o papiledema deben analizarse por medio de estudios de imágenes del encéfalo antes de punción lumbar la cual, en tal situación, puede inducir hernia de las amígdalas cerebelosas. *Es necesario administrar antibióticos antes de los estudios de imágenes, pero después de que se haya extraído sangre para cultivos.* Si no se identifican microorganismos en los cultivos del LCR, los cultivos de la sangre permitirán confirmar el diagnóstico en 50 a 70% de los casos.

Los abscesos focales obligan a la práctica inmediata de tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) o a obtener imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) como parte de una valoración previa a la intervención quirúrgica. El uso de otros métodos diagnósticos, como cultivos de material de heridas o de raspado de las lesiones cutáneas, no debe retrasar el tratamiento, salvo unos minutos. Una vez concluida la valoración de urgencia, la realización de métodos diagnósticos y, si así conviene, la consulta con el cirujano (véase más adelante), se llevan a cabo otras pruebas de laboratorio. Pueden tener importancia estudios apropiados, como radiografías, tomografía axial computarizada, MRI, análisis de orina, medición de la velocidad de eritrosedimentación (ESR, *erythrocyte sedimentation rate*) y ecocardiografía transtorácica o transesofágica.

## TRATAMIENTO Paciente con enfermedad aguda

En este tipo de paciente, la antibioticoterapia con bases empíricas es de máxima importancia y hay que administrarla sin retraso alguno. Es necesario considerar la mayor resistencia a antibióticos en bacterias de origen extrahospitalario, cuando se elijan los antibióticos. En el **cuadro 121-1**, se incluyen los tratamientos de primera elección contra las infecciones expuestas en este capítulo. Además de la antibioticoterapia inmediata, algunas infecciones obligan a practicar maniobras quirúrgicas urgentes. La valoración neuroquirúrgica en busca de empiema subdural o un absceso epidural raquídeo tiene la misma importancia que la administración de antibióticos, las intervenciones quirúrgicas otorrinolaringológicas contra posible mucormicosis y la cirugía cardiorrástica en una persona en estado crítico con endocarditis aguda. En el caso de infecciones, como la fascitis necrosante y la mionecrosis por clostridios, la intervención quirúrgica rápida tiene prioridad sobre otras maniobras diagnósticas o terapéuticas.

Los tratamientos complementarios pueden disminuir la morbilidad y la mortalidad e incluyen dexametasona contra la meningitis bacteriana; concentrado inmunoglobulínico intravenoso (IVIg, *intravenous immunoglobulin*) contra el TSS y fascitis necrosante causada por estreptococos del grupo A; hidrocortisona y fludrocortisona en dosis pequeñas contra el choque séptico y drotrecogina  $\alpha$  (activada), conocida también como proteína C activada humana recombinante, contra la meningococemia y la septicemia grave. Las medidas terapéuticas complementarias casi siempre se utilizan en las primeras horas del tratamiento; sin embargo, hay que administrar dexametasona contra la meningitis bacteriana antes de aplicar la primera dosis de antibiótico o en el momento en que se proporciona.

## CUADROS CLÍNICOS INICIALES ESPECÍFICOS

Las infecciones que se exponen en seguida, según el cuadro clínico inicial, pueden tener consecuencias terribles a muy breve plazo y su identificación y tratamiento inmediatos pueden salvar la vida del enfermo. En el cuadro 121-1, se incluyen los regímenes terapéuticos empíricos recomendados.

### ■ SEPTICEMIA SIN UN FOCO NETO DE INFECCIÓN PRIMARIA

Estos pacientes muestran un pródromo breve de signos y síntomas inespecíficos que evoluciona con gran rapidez hacia la inestabilidad hemodinámica con hipotensión, taquicardia, taquipnea, un cuadro diseminado agudo o alteraciones del estado psíquico. Un signo de mal pronóstico es la coagulación intravascular diseminada (DIC, *disseminated intravascular coagulation*) con manifestaciones clínicas de diátesis hemorrágica.

### Choque séptico

(**Cap. 271.**) Las personas con bacteriemia que origina un choque séptico quizá tengan un foco primario de infección (p. ej., neumonía, pielonefritis o colangitis) que no se identifica inicialmente. Las personas de edad avanzada con otros padecimientos concomitantes, los hospedadores con deterioro por acción de cáncer y neutropenia y quienes en fecha reciente han sido objeto de una intervención quirúrgica u hospitaliza-



**CUADRO 121-1 Tratamiento empírico en caso de urgencias por enfermedades infecciosas comunes**

Síndrome clínico	Posibles causas	Tratamiento	Comentarios	Véase el capítulo
<b>Septicemia sin un foco identificable</b>				
Choque séptico	<i>Pseudomonas</i> , bacilos intestinales gramnegativos, <i>Staphylococcus</i> y <i>Streptococcus</i>	Vancomicina (1 g cada 12 h) y <b>además</b> Gentamicina (5 mg/kg/día) y <b>además agregar</b> Piperacilina-tazobactam (3.375 g c/4 h) o Cefepima (2 g c/12 h)	Ajustar el tratamiento una vez que se cuente con los datos de cultivo. El pronóstico de individuos en choque séptico puede mejorar con el uso de drotrecogina $\alpha$ (activada), <sup>a</sup> o hidrocortisona y fludrocortisona <sup>b</sup> en dosis bajas.	135, 136, 149, 152, 271
Septicemia sobreaguda después de esplenectomía	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>	Ceftriaxona (2 g c/12 h) y <b>además</b> Vancomicina (1 g c/12 h)	Si se identifica una cepa sensible a un lactámico $\beta$ , puede interrumpirse el uso de vancomicina.	271
Babesiosis	<i>Babesia microti</i> (Estados Unidos), <i>B. divergens</i> (Europa)	<b>o agregar:</b> Clindamicina (600 mg tres veces al día) y <b>además</b> Quinina (650 mg tres veces al día) o: Atovacuona (750 mg c/12 h) y <b>además</b> Azitromicina (dosis inicial de 500 mg para seguir con 250 mg/día)	La atovacuona y la azitromicina tienen la misma eficacia que la clindamicina y la quinina y ocasionan menos efectos secundarios.  Quizá sea prudente la administración de doxiciclina (100 mg dos veces al día <sup>c</sup> ) para la infección coexistente posible con <i>Borrelia burgdorferi</i> o especies de <i>Anaplasma</i> .	208, 211
<b>Septicemia con signos cutáneos</b>				
Meningococemia	<i>N. meningitidis</i>	Penicilina (4 mU c/4 h) o Ceftriaxona (2 g c/12 h)	Pensar en la reposición de proteína C en la meningococemia fulminante.	143
Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas (RMSF)	<i>Rickettsia rickettsii</i>	Doxiciclina (100 mg dos veces al día)	Si se piensa en la posibilidad de meningococemia y RMSF, utilizar ceftriaxona (2 g cada 12 h) más doxiciclina (100 mg c/12 h <sup>c</sup> ) o cloranfenicol solo (50-75 mg/kg/día en cuatro dosis divididas).  Si se diagnostica RMSF, la doxiciclina es el mejor fármaco probado.	174
Púrpura fulminante	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i>	Ceftriaxona (2 g c/12 h) y <b>además</b> Vancomicina (1 g c/12 h)	Si se identifica una cepa sensible a lactámico $\beta$ , se puede interrumpir el uso de vancomicina.	134, 143, 145, 271
Eritrodermia: síndrome de choque tóxico	<i>Streptococcus</i> del grupo A, <i>Staphylococcus aureus</i>	Vancomicina (1 g c/12 h) y <b>además</b> Clindamicina (600 mg c/8 h)	Si se aísla una cepa sensible a penicilina u oxacilina, tales fármacos son mejores que vancomicina (penicilina, 2 mU c/4 h; u oxacilina, 2 g c/4 h). Es importante desbridar el sitio de bacterias tóxicas; cabe utilizar concentrado inmunoglobulínico intravenoso en casos graves. <sup>d</sup>	135, 136
<b>Septicemia con signos en partes blandas</b>				
Fascitis necrosante	<i>Streptococcus</i> del grupo A, flora aeróbica y anaeróbica mixta, CA-MRSA <sup>e</sup>	Vancomicina (1 g c/12 h) <b>más</b> Clindamicina (600 mg c/8 h) y <b>además</b> Gentamicina (5 mg/kg/día)	La valoración quirúrgica urgente es de máxima importancia. Si se aíslan cepas sensibles a penicilina u oxacilina, estos fármacos son mejores que vancomicina (penicilina, 2 mU c/4 h; u oxacilina, 2 g c/4 h).	125, 135, 136
Mionecrosis por clostridios	<i>Clostridium perfringens</i>	Penicilina (2 mU c/4 h) y <b>además</b> Clindamicina (600 mg c/8 h)	La valoración quirúrgica urgente es de máxima importancia.	142
<b>Infecciones del sistema nervioso</b>				
Meningitis bacteriana	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i>	Ceftriaxona (2 g c/12 h) y <b>además</b> Vancomicina (1 g c/12 h)	Si se identifica una cepa sensible a un lactámico $\beta$ , se puede interrumpir el uso de vancomicina. Si la persona es >50 años o tiene otra enfermedad concomitante, se agrega ampicilina (2 g c/4 h) para proteger contra <i>Listeria</i> . La dexametasona (10 mg c/6 h por 4 días) mejora el pronóstico en adultos con meningitis (en particular la neumocócica) y enturbiamiento del LCR, positividad de la tinción de Gram en LCR o un recuento de leucocitos en dicho líquido >1 000 células/ml.	381

(continúa)

**CUADRO 121-1 Tratamiento empírico en caso de urgencias por enfermedades infecciosas comunes (Continuación)**

Síndrome clínico	Posibles causas	Tratamiento	Comentarios	Véase el capítulo
Absceso cerebral e infecciones intracraneales supuradas	<i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp.; anaerobios y bacilos gramnegativos	Vancomicina (1 g c/12 h) y <b>además</b> Metronidazol (500 mg c/8 h) y <b>además</b> Ceftriaxona (2 g c/12 h)	La valoración quirúrgica urgente es de máxima importancia. Si se aísla una cepa sensible a penicilina u oxacilina, los dos fármacos son mejores que la vancomicina (penicilina, 4 mU c/4 h; u oxacilina, 2 g c/4 h).	381
Paludismo cerebral	<i>Plasmodium falciparum</i>	Artesunato (2.4 mg/kg IV a las 0, 12 y 24 h; luego una vez al día) <b>o</b> Quinina (dosis de carga IV de 20 mg sal/kg; luego 10 mg/kg c/8 h) <b>más</b> Doxiciclina (100 mg IV c/12 h)	No utilizar glucocorticoides. Usar quinidina si la quinina IV no está disponible. Durante el tratamiento con quinidina IV, deben vigilarse la presión arterial y la función cardíaca de forma continua y la glucemia de modo periódico.	208, 210
Absceso epidural raquídeo	<i>Staphylococcus</i> spp.; bacilos gramnegativos	Vancomicina (1 g c/12 h) y <b>además</b> Ceftriaxona (2 g c/24 h)	La valoración quirúrgica es esencial. Si se aísla una cepa sensible a penicilina u oxacilina, los dos fármacos son mejores que la vancomicina (penicilina, 4 mU c/4 h; u oxacilina, 2 g c/4 h).	377
<b>Infecciones focales</b>				
Endocarditis bacteriana aguda	<i>S. aureus</i> ; estreptococos hemolíticos $\beta$ , grupos HACEK; <sup>g</sup> <i>Neisseria</i> spp., <i>S. pneumoniae</i>	Ceftriaxona (2 g c/12 h) y <b>además</b> Vancomicina (1 g c/12 h)	Ajustar el tratamiento cuando se cuente con los datos del cultivo. Es esencial la valoración quirúrgica.	124

<sup>a</sup> La drotrecogina  $\alpha$  (activada) se administra en una dosis de 24  $\mu$ g/kg de peso por hora durante 96 h. En Estados Unidos, el uso de ésta fue aprobado para individuos con septicemia grave y con un enorme peligro de muerte, definido por la calificación  $\geq 25$  puntos, según APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*), insuficiencia de múltiples órganos o ambos problemas.

<sup>b</sup> La administración intravenosa (IV) inmediata de 50 mg de hidrocortisona c/6 h con el uso de un comprimido diario de 50  $\mu$ g de fludrocortisona durante siete días puede mejorar el pronóstico de septicemia grave, en particular en casos de insuficiencia suprarrenal relativa.

<sup>c</sup> Las tetraciclinas quizá tengan acción antagonista con los fármacos lactámicos  $\beta$ . Tan pronto se confirme el diagnóstico, se ajusta el tratamiento.

<sup>d</sup> No se ha calculado la dosis óptima del concentrado inmunoglobulínico intravenoso, pero la mediana de dosis en estudios por observación es de 2 g/kg de peso (dosis total que se administra durante uno a cinco días).

<sup>e</sup> *S. aureus* extrahospitalario resistente a la meticilina.

<sup>f</sup> En Estados Unidos, el artesunato se obtiene a través de los *Centers for Disease Control and Prevention*. En pacientes con paludismo grave, se aplica tratamiento antipalúdico parenteral con las dosis completas del primer fármaco recomendable disponible.

<sup>g</sup> *Haemophilus aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. parainfluenzae*, *Aggregatibacter* (en el pasado, *Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*.

ción están expuestos a mayor riesgo de presentar resultados adversos. La bacteriemia por microorganismos gramnegativos, como *Pseudomonas aeruginosa* o *Escherichia coli* y por grampositivos, como *Staphylococcus aureus*, incluido *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA, *methicillin resistant S. aureus*) o estreptococos del grupo A puede manifestarse por hipotensión de difícil control e insuficiencia de múltiples órganos. Por lo regular, el tratamiento se empieza de modo empírico, con base en las manifestaciones iniciales (cuadro 271-3) y patrones locales de resistencia bacteriana. El pronóstico es más sombrío cuando el tratamiento antimicrobiano se retrasa o se demuestra finalmente que el microorganismo causal es resistente al esquema inicial. Por tanto, se recomienda administrar antibióticos de amplio espectro. En personas con septicemia grave, hay que pensar en medidas complementarias como drotrecogina  $\alpha$  (activada) o glucocorticoides.

**Infección sobreaguda en pacientes asplénicos**

(Cap. 271.) Las personas sin función del bazo están en peligro de mostrar septicemia bacteriana sobreaguda. Los adultos con tal problema tienen una frecuencia de fallecimiento por septicemia 58 veces mayor que la población general. La mayor parte de las infecciones ocurre al parecer en los primeros 24 meses después de la esplenectomía, con una tasa de mortalidad  $\sim 50\%$ , pero el mayor riesgo persiste toda la vida. En la asplenia, las bacterias encapsuladas causan la mayor parte de las infecciones. Los adultos que tienen una probabilidad más grande de haber generado anticuerpos contra tales microorganismos, están expuestos a menor riesgo que los niños. La infección más común es la

causada por *Streptococcus pneumoniae*, que origina 50 a 70% de los casos, aunque también es importante el riesgo de infección por *Haemophilus influenzae* o *Neisseria meningitidis*. Se han descrito manifestaciones clínicas graves en las infecciones por *E. coli*, *S. aureus*, estreptococos del grupo B, *P. aeruginosa*, *Capnocytophaga*, *Bordetella holmesii*, *Babesia* y *Plasmodium*.

**Babesiosis**

(Cap. 211.) El antecedente de un viaje reciente a áreas endémicas debe hacer pensar en la posibilidad de una infección por *Babesia*. Una a cuatro semanas después de la mordedura de una garrapata, la persona presenta escalofríos, fatiga, anorexia, mialgias, artralgias, falta de aire, náusea y cefaleas; a veces surgen equimosis, petequias o ambos tipos de lesiones. La garrapata que con mayor frecuencia transmite *Babesia*, *Ixodes scapularis*, también transmite *Borrelia burgdorferi* (el agente de la enfermedad de Lyme) y *Ehrlichia*, con la posibilidad de coinfección, con lo cual el padecimiento se torna más grave. La infección por la especie europea *Babesia divergens* es fulminante más a menudo que la causada por la especie estadounidense *Babesia microti*; aquélla origina un síndrome febril con hemólisis, ictericia, hemoglobulinemia e insuficiencia renal y presenta una tasa de mortalidad  $>50\%$ . La babesiosis grave es especialmente frecuente en los hospedadores asplénicos, pero puede afectar a aquellos con función esplénica normal, sobre todo a los  $>60$  años de edad y sujetos con enfermedades inmunodepresoras de fondo como VIH o cáncer. Entre las complicaciones están las insuficiencias renal y respiratoria aguda, así como la DIC.

## Otros síndromes sépticos

La tularemia (cap. 158) afecta diversas áreas de Estados Unidos, pero tiene mayor prevalencia en Arkansas, Dakota del Sur, Oklahoma y Missouri. La enfermedad se vincula con el contacto con conejos silvestres, garrapatas y tábanos. La forma tifoídica, poco común, se acompaña a veces de choque séptico por microorganismos gramnegativos, con una tasa de mortalidad >30%, en especial en pacientes con otras enfermedades o trastornos que generan inmunodepresión. La peste es rara en Estados Unidos (cap. 159), pero se llega a observar principalmente tras el contacto con ardillas de suelo, perros de las praderas o ardillas rayadas, pero es endémica en otras regiones del mundo; más de 90% de los casos ocurre en África. La modalidad séptica es en particular inusual y se acompaña de choque, insuficiencia de múltiples órganos y tiene una tasa de mortalidad de 30%. Hay que pensar en estas infecciones raras dentro del entorno epidemiológico apropiado. La tularemia (*Francisella tularensis*) y la peste (*Yersinia pestis*), junto con el ántrax (*Bacillus anthracis*), han sido considerados por los *Centers for Disease Control and Prevention* como agentes biológicos importantes que podrían ser utilizados en actos intencionales de bioterrorismo (cap. 221).

## ■ SEPTICEMIA CON MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

(Cap. 17.) Los exantemas maculopapulares pueden aparecer en las primeras fases de la enfermedad meningocócica o por rickettsias, aunque por lo general se vinculan con infecciones clásicas o tradicionales. Los exantemas suelen ser de origen viral. La infección primaria por VIH suele surgir en forma de un exantema típicamente maculopapular y que afecta la parte superior del cuerpo, aunque puede propagarse a palmas de las manos y plantas de los pies. Por lo regular, hay fiebre y a veces linfadenomegalia, cefalea intensa, disfagia, diarrea, mialgias y artralgias. La identificación del síndrome permite evitar el contagio y emprender tratamiento y vigilancia tempranos.

Los exantemas petequiales causados por virus se acompañan rara vez de hipotensión o de un trastorno tóxico general, aunque la excepción podría ser el sarampión muy grave. En otras situaciones, las petequias necesitan una atención más urgente.

## Meningococemia

(Cap. 143.) Se sabe que aproximadamente 75% de los pacientes con infección bacteriémica por *N. meningitidis* tiene exantema. La meningococemia suele afectar a niños de corta edad (entre seis meses y cinco años de vida). En los países subsaharianos, la elevada prevalencia de meningococosis por serogrupo A ha sido una amenaza para la salud pública desde hace más de 100 años. En dicha región, mueren miles cada año, por lo cual se conoce como “cinturón de meningitis” y además sobrevienen grandes olas epidémicas cada ocho a 12 años. En Estados Unidos, se han observado casos esporádicos y brotes en centros de atención diurna, escuelas (desde las primarias hasta las universidades) y en personas que viven en barracas militares. Los parientes en el hogar de “casos iniciales” están expuestos a un riesgo 400 a 800 veces mayor de presentar la enfermedad, en comparación con la población general. Los enfermos pueden tener fiebre, cefalea, náusea, vómito, mialgias, cambios del estado psíquico y meningismo. Sin embargo, la forma de evolución rápida del trastorno no siempre se acompaña de meningitis. El exantema inicial es de color rosa, que palidece a la presión y maculopapular, que surge en tronco y extremidades, pero después se torna hemorrágico y forma petequias. Estas últimas surgen originalmente en tobillos, muñecas, axilas, superficies mucosas y conjuntiva palpebral y bulbar y se propagan más adelante a extremidades pélvicas y tronco. En los puntos de presión surgen a veces cúmulos de petequias (como los observados después de inflar el manguito de un esfigmomanómetro). En la modalidad de evolución rápida (10 a 20% de los casos), las petequias rápidamente se transforman en lesiones purpúricas (fig. 51-5) y las personas terminan por mostrar DIC, insuficiencia de múltiples órganos y estado de choque. Del grupo anterior, 50 a 60% de los pacientes fallece y los sobrevivientes necesitan desbridamiento extenso o amputación de las extremidades gangrenadas. La hipotensión con petequias <12 h se acompaña de notable mortalidad. La cianosis, el coma, la oliguria, la acidosis metabólica y el incremento del tiempo de tromboplastina

parcial también se acompañan de un mal pronóstico. El pronóstico puede mejorar si se corrige la deficiencia de vitamina C. Los antibióticos administrados por el médico general en su consultorio antes de valoración y hospitalización pueden mejorar el pronóstico; tal observación sugiere que el comienzo oportuno de la terapéutica puede salvar la vida.

## Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas

(Cap. 174.) Ésta es una enfermedad transmitida por garrapatas y causada por *Rickettsia rickettsii* que afecta a países del continente americano. Hasta 40% de los pacientes no refiere una mordedura de garrapata, aunque a veces no existe tal dato, pero sí el antecedente de viajes o de actividad al aire libre (p. ej., acampar en zonas infestadas por garrapatas). En los primeros tres días surgen cefalea, fiebre, malestar general, mialgias, náusea, vómito y anorexia. Al tercer día, en 50% de los enfermos hay signos cutáneos. Al inicio aparecen máculas exfoliativas en muñecas y tobillos que después afectan las extremidades inferiores y el tronco. Estas lesiones se tornan hemorrágicas y a menudo petequiales. El exantema se propaga a las palmas de las manos y las plantas de los pies en una etapa ulterior. La propagación centripeta es un signo clásico de RMSF, pero se observa en la menor parte de los pacientes. Sin embargo, nunca se identifica exantema en 10 a 15% de individuos con RMSF. Tal vez haya hipotensión y edema pulmonar no cardiogénico, confusión, letargo y encefalitis que evoluciona hacia el coma. El LCR contiene 10 a 100 células/μl, por lo regular con predominio de mononucleares. La concentración de glucosa en LCR suele ser normal, aunque hay un moderado incremento de la concentración de proteínas. Se identifican lesiones renales y hepáticas y hemorragias debidas al daño vascular. Sin tratamiento, la infección conlleva una tasa de mortalidad de 20 a 30%.



Otras enfermedades causadas por rickettsias originan morbilidad y mortalidad notables a escala mundial. La *rickettsiosis exantemática del Mediterráneo* originada por *Rickettsia conorii* afecta zonas de África, la zona suroccidental y centromeridional de Asia así como el sur de Europa. Las personas tienen fiebre, síntomas similares a los de la gripe y una escara, por la inoculación en el sitio de la mordedura de garrapata. En uno a siete días aparecen maculopápulas en palmas de las manos y plantas de los pies, pero no en la cara. Los sujetos de edad avanzada o los diabéticos y las personas con alcoholismo, uremia o insuficiencia cardíaca congestiva están expuestos a generar la modalidad grave del padecimiento, que se caracteriza por afectación neurológica, disfunción respiratoria y gangrena de dedos. La mortalidad de esta forma grave de la enfermedad se acerca a 50%. El *tifus epidémico*, causado por *Rickettsia prowazekii*, es transmitido por piojos y surge en situaciones de extrema pobreza, guerra y desastres naturales. El paciente comienza con fiebre alta, cefalea intensa, tos, mialgias y dolor abdominal, todos con aparición repentina. Surgen maculopápulas (principalmente en el tronco) en más de la mitad de los sujetos y evolucionan hasta la forma de petequias y púrpura. Los signos de gravedad incluyen delirio, coma, convulsiones, edema pulmonar no cardiogénico, necrosis cutánea y gangrena de zonas periféricas. Antes de contar con los antibióticos, las tasas de mortalidad se acercaban a 60% y hoy en día rebasan todavía 10 a 15% en brotes contemporáneos. La *rickettsiosis fluvial* japonesa causada por *Orientia tsutsugamushi* (género independiente en la familia Rickettsiaceae) es transmitida por larvas de ácaros o niguas y es una de las infecciones más comunes en el sureste asiático y la zona del Pacífico occidental. El microorganismo surge en áreas con maleza espesa (p. ej., en las riberas de ríos). El cuadro clínico inicial incluye fiebre y linfadenopatía; puede haber una escara de la inoculación y a veces maculopápulas. El padecimiento grave evoluciona hasta presentar neumonía, meningoencefalitis, DIC e insuficiencia renal. Las tasas de mortalidad son de 1 a 35%.

La rickettsiosis identificada de manera oportuna mejora de modo extraordinario con el tratamiento. Las medidas indicadas en adultos y niños incluyen la administración de 100 mg de doxiciclina dos veces al día durante tres a 14 días. Otros fármacos adecuados son los macrólidos y el cloranfenicol.

## Púrpura fulminante

(Caps. 143 y 271.) La púrpura fulminante es la manifestación cutánea de la coagulación intravascular diseminada y el cuadro inicial compren-



de grandes áreas equimóticas y ampollas hemorrágicas. La evolución de las petequias hacia la púrpura y la equimosis se acompaña de insuficiencia cardíaca congestiva, choque séptico, insuficiencia renal aguda, acidosis, hipoxia, hipotensión y muerte. La púrpura fulminante se ha relacionado con *N. meningitidis* principalmente, aunque puede deberse a *S. pneumoniae* y *H. influenzae* en los individuos esplenectomizados. Estudios pequeños han sugerido que la corrección de la deficiencia de proteína C que se manifiesta en la púrpura meningocócica fulminante, con drotrecogina  $\alpha$  (activada) puede mejorar de forma importante los resultados.

### Ectima gangrenoso

El choque séptico causado por *P. aeruginosa* y *Aeromonas hydrophila* puede acompañarse de ectima gangrenoso (figs. 152-1 y e7-35): ésta consiste en vesículas hemorrágicas rodeadas de una banda de eritema, con necrosis y úlceras centrales. Estas bacteriemias gramnegativas son más frecuentes en los pacientes con neutropenia, quemaduras extensas e hipogammaglobulinemia.

### Otras infecciones emergentes acompañadas de exantemas

Las infecciones por *Vibrio vulnificus* y otras bacterias del tipo *Vibrio* distintas de las que causan el cólera (cap. 156) originan lesiones cutáneas focales y septicemia sobreaguda en el hospedador con hepatopatía, diabetes, insuficiencia renal u otros trastornos generadores de afectación inmunitaria. Después de ingerir mariscos contaminados, comienza de manera súbita un cuadro clínico de malestar general, escalofríos, fiebre e hipotensión. El paciente presenta lesiones ampulosas o hemorrágicas en la piel, por lo regular en las extremidades inferiores y 75% de los individuos tiene dolor en dichas extremidades. La tasa de mortalidad puede llegar a 50 o 60%, en especial cuando el paciente manifiesta hipotensión. Otras infecciones por ciertos microorganismos, como *Aeromonas*, *Klebsiella* y *E. coli*, provocan la formación de ampollas hemorrágicas y la muerte por septicemia en los pacientes cirróticos. *Capnocytophaga canimorsus* puede originar choque séptico en los individuos asplénicos. Normalmente, la infección por este bacilo gramnegativo trofoespecífico surge después de una mordedura de perro en forma de fiebre, escalofríos, mialgias, vómitos, diarrea, disnea, confusión y cefalea. Entre las manifestaciones, a veces se observa exantema o eritema multiforme (figs. 51-9 y e7-25), manchas cianóticas o cianosis periféricas, petequias y equimosis. Alrededor de 30% de los individuos con esta modalidad fulminante fallece de septicemia sobreaguda y DIC; los sobrevivientes quizá requieran la amputación de algún miembro por gangrena.

### Eritrodermia

El síndrome de choque tóxico (TSS) (caps. 135 y 136) se acompaña normalmente de eritrodermia. El cuadro clínico inicial consiste en fiebre, malestar general, mialgias, náuseas, vómitos, diarrea y confusión. Surge un exantema similar a la quemadura por rayos solares, que puede ser leve e irregular en su distribución, pero que a menudo es difuso y afecta cara, tronco y extremidades. La eritrodermia que se descama después de una a dos semanas es más frecuente en el TSS por *Staphylococcus* que en el causado por *Streptococcus*. Aparece rápidamente hipotensión (a menudo en el plazo de horas) después de comenzar los síntomas. También hay insuficiencia de múltiples órganos. La insuficiencia renal temprana puede aparecer antes de la hipotensión y permite diferenciar este síndrome de otros con choque séptico. Casi nunca hay signos de infección focal primaria, aunque es posible identificar algunos de los puntos de entrada del microorganismo en la piel o las mucosas gracias a una anamnesis cuidadosa. La proliferación, más que la infección manifiesta, de la vagina o las incisiones posquirúrgicas, por ejemplo, es característica del TSS estafilocócico y las zonas de mucosa aparecen hiperémicas, pero no infectadas. El TSS estreptocócico casi siempre se acompaña de una infección cutánea o de los tejidos blandos (incluida la fascitis necrosante) y los pacientes tienden a sufrir bacteriemia. El diagnóstico de TSS se realiza por los criterios clínicos de fiebre, exantema, hipotensión e insuficiencia de múltiples órganos. La tasa de mortalidad es de 5% para TSS que surge con la menstruación; 10 a 15% para la modalidad no menstrual y 30 a 70% para TSS estreptocócico.

### Fiebres hemorrágicas virales



Las fiebres de esta categoría (caps. 196 y 197) son trastornos zoonóticos causados por virus que están en reservorios animales o artrópodos vectores; afectan poblaciones a escala mundial y se circunscriben a zonas en que viven las especies de los hospedadores y son causados por cuatro grandes grupos de virus: Arenaviridae (p. ej., fiebre Lassa en África); Bunyaviridae (p. ej., fiebre del Gran Valle Rift en África o la fiebre hemorrágica por Hantavirus con síndrome renal en Asia); Filoviridae (p. ej., infecciones por virus del Ébola y de Marburgo en África) y Flaviviridae (p. ej., la fiebre amarilla en África y Sudamérica y el dengue en Asia, África y el continente americano). La fiebre de Lassa y las infecciones por virus del Ébola y de Marburgo también son transmitidas de una persona a otra. Los vectores en muchas fiebres de este tipo se localizan en zonas rurales y el dengue y la fiebre amarilla son excepciones importantes. Después de un pródromo que incluye fiebre, mialgias y malestar general, surgen manifestaciones de daño vascular, petequias y hemorragia local. La aparición de choque, hemorragias multifocales y signos neurológicos (p. ej., convulsiones o coma), conlleva mal pronóstico. El dengue (cap. 196) es la infección por arbovirus más frecuente en el mundo. Cada año ocasiona más de medio millón de casos de dengue hemorrágico, por lo menos con 12 000 muertes. Los pacientes manifiestan una tríada sintomática: manifestaciones hemorrágicas, evidencia de filtración plasmática y recuento plaquetario <100 000/ $\mu$ l. La tasa de mortalidad es de 10 a 20%. En caso de síndrome de choque por dengue, la mortalidad alcanza hasta 40%. Aunque el aspecto fundamental son las medidas de apoyo para conservar la presión arterial y el volumen intravascular con sustitución cuidadosa de volumen, la ribavirina puede ser útil contra Arenaviridae y Bunyaviridae.

### ■ SEPTICEMIA CON UN FOCO PRIMARIO EN PARTES BLANDAS Y MÚSCULOS

Véase también capítulo 125.

### Fascitis necrosante

Esta infección se caracteriza por necrosis extensa del tejido subcutáneo y la fascia. Esta infección puede surgir en los sitios que han sufrido un traumatismo mínimo o en las incisiones posquirúrgicas; también puede vincularse con varicela, parto o un esguince muscular reciente. La causa más frecuente de fascitis necrosante son los estreptococos del grupo A en solitario (cap. 136) y una flora mixta facultativa y anaeróbica (cap. 125). Los factores de riesgo relacionados comprenden diabetes mellitus, vasculopatía periférica y consumo de fármacos intravenosos. Los signos físicos son mínimos, en comparación con la intensidad del dolor y la magnitud de la fiebre. En la exploración física, no hay signos notables, salvo el edema de partes blandas y el eritema. La zona infectada está roja, caliente, brillante e hinchada y duele de modo extraordinario al tacto. Si no se trata, en la piel suprayacente aparecen parches color azul grisáceo al cabo de 36 h y ampollas y necrosis cutánea a los tres a cinco días. La fascitis necrosante causada por flora mixta, pero no la producida por estreptococos del grupo A, puede acompañarse de generación de gases. Sin tratamiento, el dolor disminuye por la trombosis de los vasos finos y la destrucción de los nervios periféricos, lo cual constituye un signo ominoso. La tasa de mortalidad es de 15 a 34% en general, >70% si se acompaña de TSS y prácticamente de 100% si no se interviene quirúrgicamente. La fascitis necrosante letal también puede ser causada por *Clostridium perfringens* (cap. 142); en dicho trastorno, hay un cuadro extraordinariamente tóxico y la tasa de mortalidad es grande. En el plazo de 48 h se produce una rápida invasión de los tejidos y aparecen signos tóxicos generalizados, acompañados de hemólisis y muerte. Para distinguir esta entidad patológica de la mionecrosis por clostridios, se emplea la biopsia muscular. En fecha reciente, se han descrito casos de fascitis necrosante por MRSA y de origen extrahospitalario. Los pacientes infectados por tal cepa necesitaron desbridamiento quirúrgico extenso, pero no se supo de fallecimientos.

### Mionecrosis por clostridios

(Cap. 142.) La mionecrosis a menudo se relaciona con traumatismo o intervención quirúrgica, pero puede ser espontánea. El periodo de incubación suele ser de 12 a 24 h y a las pocas horas del comienzo se advier-

te una gangrena necrosante masiva. En el plazo de 12 h puede haber signos tóxicos sistémicos, estado de choque y muerte. El dolor y el aspecto tóxico general no guardan proporción con la intensidad de las manifestaciones físicas. En la exploración, la persona muestra fiebre, apatía, taquicardia y taquipnea, y puede tener sensación de muerte inminente. Más tarde aparecen hipotensión e insuficiencia renal, haciéndose evidente un estado de hiperalerta en la fase preterminal. La piel de la zona afectada tiene color pardo bronceado, con manchas y edema. En ocasiones, se advierten lesiones ampollas con drenaje serosanguinolento y olor rancio o dulzón. Surge crepitación a consecuencia de la producción de gases en el tejido muscular. La tasa de mortalidad es >65% en la mionecrosis espontánea, que suele vincularse con *Clostridium septicum* y algún cáncer oculto. Las tasas de mortalidad en los casos de infección del tronco y las extremidades son de 63 y 12%, respectivamente, y cualquier retraso del tratamiento quirúrgico agrava el peligro de muerte.

## ■ INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CON O SIN ESTADO DE CHOQUE SÉPTICO

### Meningitis bacteriana

(Cap. 381.) La meningitis bacteriana es una de las urgencias infecciosas que con mayor frecuencia afectan el sistema nervioso central. Aunque los hospedadores con inmunodeficiencia celular (incluidos los receptores de trasplante, los diabéticos, las personas de edad avanzada y los cancerosos tratados con algunos fármacos quimioterapéuticos) tienen un riesgo especialmente elevado de padecer meningitis por *Listeria monocytogenes*, casi todos los casos en adultos se deben a *S. pneumoniae* (30 a 50%) y *N. meningitidis* (10 a 35%). Sólo en 50 a 66% de los enfermos se identifica el cuadro clásico inicial de fiebre, meningismo y estado mental alterado. En el sujeto de edad avanzada, las manifestaciones incipientes pueden no incluir fiebre ni signos meníngeos a pesar del letargo y la confusión. La disfunción cerebral se manifiesta por confusión, delirio y letargo que evoluciona a veces al coma. En algunos casos, hay una presentación fulminante con septicemia y edema cerebral; al principio pocas veces hay papiledema y esto sugiere la presencia de otra entidad patológica (p. ej., lesión intracraneal). En 10 a 20% de los casos, aparecen signos focales que incluyen parálisis de pares craneales (IV, VI, VII); 50 a 70% de los pacientes tiene bacteriemia. El mal pronóstico se vincula con coma, hipotensión, meningitis por *S. pneumoniae*, disfunción respiratoria, concentración de glucosa en LCR <0.6 mmol/L (<10 mg/100 ml); concentración de proteínas en LCR >2.5 g/L; recuento leucocítico en sangre periférica <5 000 células/μl y natremia <135 mmol/L. Es imprescindible instituir el tratamiento de inmediato; la probabilidad de un desenlace sombrío aumenta 30% por cada hora que se retrasa el tratamiento.

### Infecciones intracraneales supuradas

(Cap. 381.) En este tipo de infecciones, el cuadro clínico inicial de algunas lesiones intracraneales inusuales incluye septicemia e inestabilidad hemodinámica. Es de máxima importancia el diagnóstico inmediato del individuo con signos de toxicidad del sistema nervioso central, para mejorar el pronóstico sombrío de tales entidades patológicas. En 60 a 70% de los casos surge *empiema subdural*, proveniente de un seno paranasal. Los microorganismos patógenos predominantes son estreptococos y estafilococos microaerófilos. El paciente muestra signos de toxicidad, que incluyen fiebre, cefalea y rigidez de nuca. De todos los enfermos, 75% tiene signos focales y 6 a 20% fallece. A pesar de la mejoría en las tasas de supervivencia, 15 a 44% de los sujetos queda con déficit neurológico permanente. La *trombosis séptica del seno cavernoso* es una infección de senos profundos de la cara o esfenoidales; 70% de los casos es causado por estafilococos (incluido MRSA) y el resto más bien por estreptococos aeróbicos o anaeróbicos. La cefalea unilateral o retro-orbitaria evoluciona hasta un cuadro tóxico y fiebre en un lapso de días. Se sabe que 75% de los pacientes muestra edema periorbitario unilateral que afecta el otro ojo hasta evolucionar a ptosis, proptosis, oftalmoplejía y papiledema. La tasa de mortalidad llega incluso a 30%. La *trombosis séptica del seno longitudinal superior* se propaga desde los senos etmoidal o maxilar superior y es causada por *S. pneumoniae*, otros estreptococos y estafilococos. La evolución fulminante se caracteriza por cefalea,

náusea, vómito, evolución rápida hasta la aparición de confusión y coma, rigidez de nuca y signos del tallo encefálico. Si hay trombosis total del seno, la tasa de mortalidad rebasa 80%.

### Abscesos cerebrales

(Cap. 381.) Estos abscesos suelen surgir sin signos sistémicos. Casi 50% de los pacientes no tiene fiebre y el cuadro clínico inicial es más compatible con una lesión expansiva en el encéfalo; 70% de los enfermos tiene cefalea y estado mental alterado; 50%, signos neurológicos totales y 25% papiledema. Los abscesos pueden aparecer como lesiones únicas o múltiples a partir de focos contiguos o una infección hematógena, como una endocarditis no diagnosticada. La infección evoluciona a lo largo de varios días desde la encefalitis hasta el absceso con cápsula madura. Más de 50% de los casos son polimicrobianos y como gérmenes causales se encuentran bacterias aerobias (de manera predominante estreptococos) y anaerobias. Los abscesos de origen hematógeno tienen especial tendencia a abrirse al espacio ventricular encefálico, lo cual origina un deterioro repentino y grave del estado clínico y una elevada tasa de mortalidad. En las demás circunstancias la mortalidad es pequeña, aunque la morbilidad es grande (30 a 55%). Los pacientes que sufren una apoplejía y tienen un foco infeccioso parameningeo, como una sinusitis o una otitis, podrían tener un absceso cerebral que debe sospechar el médico. El pronóstico empeora en aquellos individuos con evolución fulminante, retrasos del diagnóstico, abertura del absceso a los ventrículos, abscesos múltiples o anomalías del estado neurológico desde el comienzo.

### Absceso epidural intracraneal y raquídeo

(Cap. 377.) Los abscesos epidurales tanto raquídeos como intracraneales causan en ocasiones daño neurológico permanente, septicemia y muerte. Los pacientes con mayor riesgo son aquéllos con diabetes mellitus; adicción a fármacos intravenosos; alcoholismo crónico; traumatismo, intervención quirúrgica o anestesia epidural reciente, y otras enfermedades como el VIH. En Estados Unidos y Canadá, donde la otitis y la sinusitis casi siempre se tratan de inmediato, el absceso epidural intracraneal es raro, pero el número de abscesos epidurales raquídeos va en aumento. En África y las regiones donde el acceso a la medicina es limitado, ambos tipos de abscesos producen morbilidad y mortalidad considerables. El absceso epidural intracraneal clásico se manifiesta por fiebre, cambios mentales y dolor de cuello, mientras que el raquídeo se acompaña de fiebre, hipersensibilidad circunscrita sobre la columna vertebral y causalgia. Los abscesos intracraneales suelen ser polimicrobianos, mientras que los raquídeos casi siempre son consecutivos a una siembra hematógena, principalmente por estafilococo. El diagnóstico y tratamiento oportunos, que comprenden en ocasiones drenaje quirúrgico, reducen la mortalidad y las secuelas neurológicas permanentes.

### Paludismo cerebral

(Cap. 210.) Es necesario pensar de inmediato en la presencia de esta entidad patológica si la persona ha viajado recientemente a áreas endémicas de paludismo y tiene un cuadro clínico inicial de fiebre y letargo u otros signos neurológicos. El paludismo fulminante es causado por *Plasmodium falciparum* y origina temperaturas >40°C, hipotensión, ictericia, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda del adulto y hemorragia. Por definición, todos los pacientes con alteraciones del estado psíquico o convulsiones repetitivas en la situación de un paludismo fulminante, tienen esta modalidad de paludismo. En los adultos, este cuadro febril inespecífico evoluciona y llega al coma en cuestión de días; a veces, el coma aparece en horas y el sujeto fallece a las 24 h. La rigidez de nuca y la fotofobia son inusuales. En la exploración física, es típica la encefalopatía simétrica y, en la fase avanzada, se advierte disfunción de la neurona motora superior con posturas de decorticación y descerebración. Sin diagnóstico, la tasa de mortalidad de esta infección es de 20 a 30%.

### Otros síndromes focales con evolución fulminante

La infección de casi todos los focos primarios (p. ej., osteomielitis, neumonía, pielonefritis o colangitis) puede ocasionar bacteriemia y septicemia. El síndrome de choque tóxico (TSS) se ha vinculado con infecciones

focales como la artritis séptica, la peritonitis, la sinusitis y la infección de heridas e incisiones. La destrucción del foco primario de infección puede acompañarse de un rápido deterioro clínico y muerte, como ocurre en la endocarditis y en las infecciones necrosantes de la bucofaringe (en las cuales el edema ocluye de manera repentina las vías respiratorias).

### Mucormicosis rinocerebral

(Cap. 205.) Los pacientes diabéticos y cancerosos tienen riesgo de padecer una mucormicosis rinocerebral invasora. El cuadro clínico inicial consiste en febrícula, dolor sinusal sordo, diplopía, disminución del estado mental, reducción de movimientos oculares, quemosis, proptosis, cornetes nasales violáceos o necróticos y lesiones necróticas del paladar duro que dejan indemne la línea media. Si no se identifica el trastorno y se emprenden medidas inmediatas y rápidas, seguirá una evolución invasora inexorable con una elevada mortalidad.

### Endocarditis bacteriana aguda

(Cap. 124.) Esta entidad patológica aparece con una evolución mucho más agresiva que la de la endocarditis subaguda. Las válvulas cardíacas se ven afectadas por bacterias, como *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *L. monocytogenes*, *Haemophilus* y los estreptococos de los grupos A, B y G. La endocarditis valvular por *S. aureus*, incluido MRSA, va en aumento, principalmente en los hospitales. Las tasas de mortalidad varían de 10 a 40%. El hospedador puede tener otros trastornos, como un cáncer oculto, diabetes mellitus, consumo de fármacos intravenosos o alcoholismo. El paciente se presenta con fiebre, fatiga y malestar general en un lapso menor de dos semanas desde el comienzo de la infección. En la exploración física, pueden detectarse un soplo cambiante e insuficiencia cardíaca congestiva. A veces surgen máculas hemorrágicas en palmas de las manos y plantas de los pies (*lesiones de Janeway*). Pocas veces aparecen petequias, manchas de Roth, hemorragias en astilla y esplenomegalia. La destrucción rápida de las válvulas (y, en particular, de la aórtica) origina edema pulmonar e hipotensión. A veces se forman abscesos en el miocardio que erosionan el tabique o afectan el sistema de conducción, lo cual causa arritmias potencialmente fatales o un bloqueo de conducción de alto grado. Las enormes vegetaciones friables pueden generar grandes émbolos arteriales, infección metastásica e infarto hístico. El cuadro clínico inicial en los sujetos de edad avanzada con endocarditis por *S. aureus* suele consistir en síntomas inespecíficos (circunstancia que retrasa el diagnóstico y empeora el pronóstico). La intervención rápida es de máxima importancia para obtener buenos resultados.

### Carbunco por inhalación

(Cap. 221.) El carbunco por inhalación, que es la forma más grave de la enfermedad causada por *Bacillus anthracis*, no se había observado desde hacía más de 25 años en Estados Unidos, hasta que dicho microorganismo se utilizó en 2001 como agente bioterrorista. El cuadro clínico inicial incluye malestar general, fiebre, tos, náusea, sudoración profusa, falta de aire y cefalea. Pocas veces ha habido rinorrea. Todos los pacientes presentan radiografías de tórax anormales desde el comienzo. Los signos más frecuentes eran infiltrados pulmonares, ensanchamiento del mediastino y derrames pleurales. En 38% de los pacientes mencionados, se observaba meningitis hemorrágica. Las probabilidades de sobrevivir mejoraron cuando los antibióticos se administraron en el periodo prodromico y se utilizaron regímenes con varios fármacos. En caso de no emprender una intervención urgente con los antimicrobianos y aplicar medidas de apoyo, el ántrax por inhalación evoluciona en muy breve plazo hasta causar hipotensión, cianosis y muerte.

### Infección por gripe (influenza) aviar (H5N1)



(Cap. 187.) Los casos de gripe aviar entre seres humanos han surgido principalmente en el sureste de Asia, en particular Vietnam. Este tipo de gripe se debe considerar en cualquier pacien-

te con una infección respiratoria grave, sobre todo cuando ha tenido contacto con aves. Estos enfermos manifiestan fiebre elevada, síntomas gripales y respiratorios; este padecimiento algunas veces degenera rápidamente en neumonía bilateral, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, insuficiencia de órganos múltiples y muerte. Es importante instituir el tratamiento con antivirales del tipo de los inhibidores de la neuraminidasa y medidas paliativas. A diferencia de la gripe aviar, cuya transmisión entre seres humanos es inusual, existe un virus nuevo que causa gripe (influenza) A/H1N1 de porcino que se ha diseminado rápidamente en el mundo. Al principio de la pandemia, había aumentado de manera repentina la neumonía entre los jóvenes. Los pacientes con mayor riesgo de sufrir una variedad grave son los niños menores de cinco años de edad, personas de edad avanzada, pacientes con enfermedades crónicas de fondo y embarazadas.

### Síndrome pulmonar por hantavirus

(Cap. 196.) Se ha corroborado la aparición del síndrome pulmonar por el hantavirus (HPS, *hantavirus pulmonary syndrome*) en Estados Unidos (de manera predominante en estados sudoccidentales), Canadá y Sudamérica. Muchos casos aparecieron en zonas rurales y se vincularon con la exposición a roedores. El cuadro clínico inicial incluye un prodromo inespecífico viral de fiebre, malestar general, mialgias, náusea, vómito y mareos, que evoluciona y culmina en edema pulmonar e insuficiencia respiratoria. El HPS origina depresión del miocardio y mayor permeabilidad vascular pulmonar; por tal razón, son de máxima importancia el tratamiento cuidadoso con líquidos y el empleo de vasopresores. Las medidas de apoyo cardiopulmonar intensivas en las primeras horas del trastorno pueden salvar la vida. La trombocitopenia temprana ayuda a distinguir este síndrome de otras enfermedades febriles en las circunstancias epidemiológicas correspondientes.

### CONCLUSIÓN

Los pacientes agudos y febriles que tienen los síndromes expuestos en este capítulo necesitan una atenta observación, medidas de apoyo decididas y, en casi todos los casos, el ingreso en unidades de cuidados intensivos. La tarea más importante del médico consiste en distinguir a estos enfermos de los pacientes infecciosos y febriles que no van a evolucionar hacia un cuadro clínico fulminante. El médico avisado debe identificar las urgencias infecciosas de tipo agudo y proceder después con la urgencia apropiada.

### LECTURAS ADICIONALES

- DANTAS-TORRES F: Rocky Mountain spotted fever. *Lancet Infect Dis* 7:724, 2007
- FITCH MT, VAN DE BEEK D: Emergency diagnosis and treatment of adult meningitis. *Lancet Infect Dis* 7:191, 2007
- HASHAM S et al: Necrotising fasciitis. *BMJ* 330:830, 2005
- HAYDEN FG et al: Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 362:1708, 2010
- LAPPIN E, FERGUSON AJ: Gram-positive toxic shock syndromes. *Lancet Infect Dis* 9:281, 2009
- NGUYEN HB et al: Severe sepsis and septic shock: Review of the literature and emergency department management guidelines. *Ann Emerg Med* 48:28, 2006
- PRADILLA G et al: Epidural abscess of the CNS. *Lancet Neurol* 8:292, 2009
- SPELMAN D et al: Guidelines for the prevention of sepsis in splenic and hyposplenic patients. *Intern Med J* 38:349, 2008
- STEPHENS DS et al: Epidemic meningitis, meningococemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 369:2196, 2007
- TALAN DA et al (eds): *Infectious Disease Emergencies*. *Infect Dis Clin North Am* 22:1-187, 2008 [entire volume]



# CAPÍTULO 122

## Principios de vacunación y uso de vacunas

Anne Schuchat  
Lisa A. Jackson

Pocas intervenciones médicas en el siglo pasado rivalizan con la trascendencia de la vacunación en aspectos como longevidad, ahorro económico y calidad de vida. Hoy en día, es posible evitar 17 enfermedades gracias a la aplicación sistemática de vacunas en niños y adultos en Estados Unidos (cuadro 122-1) (y un número similar en otros países) y muchas de las enfermedades infantiles prevenibles mediante vacunación están ahora en su nivel histórico más bajo (cuadro 122-2). El personal sanitario especializado es el encargado de aplicar la mayor parte de las vacunas en dicho país (y en otros) durante la práctica de cuidado de la salud sistemática y, por esa razón, aquél interviene de manera integral en el sistema de educación pública de la nación.

### REPERCUSIÓN DE LAS VACUNAS

#### Efectos directos e indirectos

La vacunación contra enfermedades infecciosas específicas protege a las personas de ellas y, como consecuencia, impide que se manifiesten de modo sintomático. Algunas vacunas particulares pueden reducir la intensidad del cuadro clínico (p. ej., las vacunas por rotavirus y la gastroenteritis intensa) o disminuir las complicaciones (p. ej., las inmunizaciones contra el herpes zoster y la neuralgia posherpética). Algunas

vacunaciones también reducen la frecuencia de transmisión de agentes infecciosos de personas inmunizadas a otras y, con ello, hay un decremento en la repercusión de la propagación de la infección; esta repercusión indirecta se conoce como *inmunidad colectiva*. El nivel necesario de inmunización en una población para obtener protección indirecta de personas no inmunizadas varía con cada una de las vacunas disponibles.

Desde que están disponibles de forma amplia las vacunas para niños en Estados Unidos (y en otros países), se ha detectado una disminución importante en la frecuencia de las enfermedades infecciosas que pueden evitarse con ellas, tanto en ese grupo de edad como en los adultos (cuadro 122-2). Por ejemplo, la vacunación de niños <5 años de edad contra los siete tipos de *Streptococcus pneumoniae* permitió una reducción global >90% de la enfermedad invasiva causada por éstos. Una serie de vacunas contra 10 enfermedades de la infancia, evitables gracias a ellas en una sola cohorte de nacidos, permite prevenir 33 000 fallecimientos prematuros y 14 millones de casos de enfermedades y, en Estados Unidos, ahorra 42 mil millones de dólares: 9 mil millones en ahorros médicos directos y 33 mil millones en repercusiones indirectas de tipo social.

#### Control, eliminación y erradicación de enfermedades evitables con las vacunas

Los programas de vacunación tienen como fin controlar, eliminar o erradicar una enfermedad. El *control* de una enfermedad prevenible con vacunas disminuye la aparición de la afección y con frecuencia suele limitar el impacto nocivo producido por los brotes de la enfermedad en comunidades, escuelas e instituciones. Los programas de control también reducen el ausentismo laboral de los individuos enfermos y de los padres que atienden a sus hijos enfermos; reducen el número de ausentismo escolar y permiten el uso más racional de los recursos asistenciales que se destinan a las visitas de tratamiento.

La *eliminación* de una enfermedad es un objetivo más exigente que el control, pues exige la reducción total (a cero) de los casos en un área geográfica determinada, pero a veces se le define como la disminución en la frecuencia de la transmisión autóctona ininterrumpida de una infección en un área geográfica. Hacia el año 2010, en Estados Unidos se logró la eliminación de la transmisión autóctona de sarampión, rubéola, poliomielitis y difteria. La importación de agentes patógenos que provienen de otras zonas del mundo sigue siendo considerable, y los esfuerzos en salud pública se orientan a actuar precozmente ante tales casos, así como a limitar la propagación ulterior del microorganismo infeccioso.

La *erradicación* de una enfermedad se logra cuando su eliminación persiste sin necesidad de intervenciones constantes. Hasta la fecha, el único padecimiento evitable con vacunas que ha sido posible erradicar de forma global es la viruela. Aunque la vacuna frente a la viruela ya no se aplica de forma sistemática, la enfermedad no ha reaparecido de forma natural porque se interrumpieron todas las cadenas de transmisión en seres humanos gracias al esfuerzo previo de vacunación y porque los seres humanos constituían el único reservorio natural del virus. En el presente, una iniciativa de salud importante se orienta a la erradicación global de la poliomielitis. En muchas naciones, se ha eliminado la transmisión sostenida de dicha enfermedad, aunque en cuatro no se ha podido interrumpir: Afganistán, India, Nigeria y Pakistán. La detección de un caso de la enfermedad, contra la cual se han orientado los intentos de erradicación o eliminación, se considera como un evento “centinela” que podría permitir al agente infectante restablecerse en la comunidad o la región. Por tal motivo, es necesario notificar de inmediato dichos episodios a las autoridades de salud.

#### Detección y control de brotes

Los grupos de casos de una enfermedad prevenible con vacunas y detectados en una institución, durante la práctica médica o en una comunidad pueden advertir cambios importantes en el microorganismo patógeno, las vacunas o el entorno. Algunos factores permiten que se produzcan incrementos en la frecuencia de la enfermedad evitable con vacunas e incluyen: 1) tasas bajas de vacunación que originan acumulación de personas susceptibles (p. ej., la reaparición del sarampión en quienes se abstienen de ser vacunados); 2) cambios en el agente infeccioso que le permiten “escapar” de la protección inducida por la vacuna (p. ej., neumococo del tipo no utilizado en la inmunización); 3) desapa-

**CUADRO 122-1** Enfermedades ahora evitables con las vacunas aplicadas sistemáticamente en Estados Unidos a niños, adultos o ambos

Enfermedad	Poblaciones destinatarias para uso sistémico
Tos ferina	Niños, adolescentes y adultos
Difteria	Niños, adolescentes y adultos
Tétanos	Niños, adolescentes y adultos
Poliomielitis	Niños
Sarampión	Niños
Parotiditis	Niños
Rubéola, síndrome congénito por rubéola	Niños
Hepatitis B	Niños
Infección por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	Niños
Hepatitis A	Niños
Gripe (influenza)	Niños, adolescentes y adultos
Varicela	Niños
Enfermedad invasora por neumococos	Niños, personas de edad avanzada
Enfermedad por meningococos	Niños, adolescentes
Infección por rotavirus	Lactantes
Infección por virus del papiloma humano, cáncer cervicouterino	Adolescentes de género femenino y mujeres
Herpes zoster	Personas de edad avanzada

**CUADRO 122-2** Disminución en la frecuencia de enfermedades evitables con vacunas en Estados Unidos después de cumplir ampliamente las recomendaciones de vacunación a escala nacional

Enfermedad	Número anual de casos antes de la vacunación (promedio)	Número de casos notificados en 2010 <sup>a</sup>	Disminución (%) en el número de casos después de vacunación generalizada
Viruela	29 005	0	100
Difteria	21 053	0	100
Sarampión	530 217	61	≥99
Parotiditis	162 344	2 528	98
Tos ferina	200 752	21 291	89
Poliomielitis (paralítica)	16 316	0	100
Rubéola	47 745	6	>99
Síndrome de rubéola congénita	152	0	100
Tétanos	580	8	99
Infección por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	20 000	270 <sup>b</sup>	99
Hepatitis A	117 333	11 049	91
Hepatitis B (aguda)	66 232	11 269	83
Infección invasora por neumococos: todas las edades	63 067	44 000 <sup>c</sup>	30
Infección invasora por neumococos: <5 años de edad	16 069	4 167 <sup>c</sup>	74
Varicela	4 085 120	449 363	89.0

<sup>a</sup> Salvo casos de las hepatitis A y B, y la infección por neumococos en que se incluyen las cifras correspondientes a las del año 2008.

<sup>b</sup> Incluye 16 infecciones del tipo b y 254 infecciones causadas por tipos desconocidos (menores de cinco años de edad).

<sup>c</sup> Datos obtenidos del *Active Bacterial Core Surveillance Report* de los CDC; [www.cdc.gov/abcs/sunreports/spneu08.pdf](http://www.cdc.gov/abcs/sunreports/spneu08.pdf)

**Fuente:** Adaptado con autorización de Roush et al.

rición de la inmunidad inducida por la vacuna (p. ej., la tos ferina en adolescentes y adultos vacunados a temprana edad), y 4) la introducción de grandes inóculos desde el lugar de origen del agente patógeno (p. ej., exposición de origen alimentario al virus de hepatitis A). La notificación a las autoridades sanitarias de los episodios de trastornos que fácilmente aparecen en brotes, facilita la identificación de los grupos que precisan más intervenciones de este tipo.

**Notificación a los servicios de salud pública** La identificación de casos sospechosos de enfermedades que se busca eliminar o erradicar, junto con otras que exigen intervenciones sanitarias urgentes, como el rastreo de contactos, el inicio de la profilaxis mediante fármacos o inmunizaciones, o la investigación epidemiológica de la exposición a una fuente común, se vincula de forma característica con requisitos especiales de notificación. Muchas enfermedades contra las cuales se utilizan de forma sistemática las vacunas, como sarampión, tos ferina, enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae*, y varicela, se notifican a escala nacional. Los clínicos y el personal de laboratorio tienen la responsabilidad de informar acerca de la aparición de afecciones prevenibles por medio de vacunas a las autoridades de salud locales o estatales, con arreglo a los criterios de definición de casos específicos. El personal sanitario debe conocer los requisitos para notificar enfermedades en los ámbitos estatal o municipal, y la mejor forma de contactar con las autoridades de salud pública. Una respuesta precoz ante brotes de enfermedades que pueden impedirse con vacunas mejora de manera extraordinaria la eficacia de las medidas de control.



**Consideraciones globales** Algunas iniciativas de salud a escala internacional se orientan a disminuir la frecuencia de enfermedades evitables por medio de vacunas en regiones de todo el planeta. Estos esfuerzos incluyen mejorar el acceso a nuevas vacunas y poco utilizadas, como las del conjugado neumocócico, rotavirus, virus

del papiloma humano (HPV, *human papillomavirus*) y la vacuna de conjugado meningocócico A. Colaboran en la llamada Iniciativa contra el Sarampión instituciones, como la Cruz Roja estadounidense, la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Fundación de las Naciones Unidas y el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) y los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC); la campaña mencionada se ha orientado a disminuir el número de muertes por sarampión en el ámbito mundial (90%) de 2000 a 2010. Durante 2000 a 2008 las tasas globales de mortalidad por sarampión disminuyeron un 78%, es decir, de una cifra calculada de 733 000 muertes en 2000, a 164 000 fallecimientos en 2008. Otros participantes destacados en la erradicación global de la poliomieltitis han sido los *Rotary International*, la UNICEF, los CDC y la OMS, y en esa tarea se intentó disminuir el número anual de casos de poliomieltitis paralítica de 350 000 en 1988, a menos de 2 000 casos en 2009. La llamada Alianza GAVI y la *Bill and Melinda Gates Foundation* han hecho una aportación sustancial a los intentos globales para disminuir el número de enfermedades prevenibles con vacunas y así ampliar los intentos previos de la OMS, la UNICEF así como los gobiernos de países desarrollados y en vías de desarrollo.

**Mejoría de la vacunación en adultos** La vacunación se ha vuelto el elemento básico de las visitas corrientes de niños a los médicos, pero no está integrada del todo, tal como debiera, en las visitas de igual índole de los adultos. El capítulo presente se ocupa de los principios de vacunación y del uso de vacunas en adultos. Las pruebas que se siguen acumulando sugieren que la protección mediante vacunación se puede mejorar gracias a esfuerzos orientados a factores

del consumidor, el proveedor, las instituciones y los sistemas. Las publicaciones sugieren que la aplicación de múltiples estrategias es más eficaz para mejorar los índices de protección que el uso de una sola e individual.

**Recomendaciones para vacunación de adultos** La fuente principal de recomendaciones para el uso de vacunas aprobadas en Estados Unidos por la *Food and Drug Administration* (FDA) para niños y adultos en la población civil de ese país, es el llamado *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP). Éste es un comité consultor a nivel general que incluye 15 miembros por voto (expertos en campos propios de la vacunación), designados por el Secretario del *Departamento de Salud y Servicios Humanos* de Estados Unidos; ocho miembros *ex officio* que representan organizaciones federales y 26 representantes sin voto de diversas organizaciones de enlace, que incluyen algunas de las principales sociedades médicas y organizaciones de cuidado de la salud. Se pueden conocer las recomendaciones del ACIP si se visita [www.cdc.gov/vaccines/pubs/ACIP-list.htm](http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/ACIP-list.htm). Las recomendaciones han sido armonizadas al máximo grado posible con las propias de otras organizaciones para vacunaciones, como el *American College of Obstetricians and Gynecologists*, la *American Academy of Family Physicians* y el *American College of Physicians*.

**Calendario de vacunación para adultos** Los calendarios de vacunación para adultos en Estados Unidos se actualizan cada año y se pueden obtener del sitio ([www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/adult-schedule.htm](http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/adult-schedule.htm)). En enero de cada año, los calendarios se publican en las publicaciones *American Family Physician*, *Annals of Internal Medicine*, y *Morbidity and Mortality Weekly Report* ([www.cdc.gov/mmwr](http://www.cdc.gov/mmwr)). Los calendarios de vacunación para adultos correspondientes al 2011 se resumen en la **figura 122-1**. En los pies de dichos calendarios, se aportan datos adicionales y especificaciones. En el intervalo que media entre una y otra publicaciones anuales, se publican adiciones y cambios a los calendarios en la forma de notas a los lectores en el *Morbidity and Mortality Weekly Report*.

## Calendario recomendado de vacunación para adultos Estados Unidos, 2001

Nota: las recomendaciones presentes deben acompañarse de la lectura de los pies de figura, donde se señala el número de dosis, los intervalos entre una y otra y otros datos importantes

### Calendario recomendado de vacunación de adultos, según vacunas y grupos de edad

VACUNA	GRUPO DE EDAD	19-26 años	27-49 años	50-59 años	60-64 años	≥ 65 años
Gripe <sup>1,*</sup>		1 dosis anual				
Tétanos, difteria y tos ferina (Td/Tdap) <sup>2,*</sup>		Sustituir una dosis de refuerzo de Td por 1 dosis única de Tdap; después seguir con refuerzos de Td cada 10 años				Refuerzo de Td cada 10 años
Varicela <sup>3,*</sup>		2 dosis				
Virus del papiloma humano (HPV) <sup>4,*</sup>		3 dosis (mujeres)				
Zoster <sup>5</sup>					1 dosis	
Sarampión, parotiditis y rubéola (MMR) <sup>6,*</sup>		1 o 2 dosis		1 dosis		
Neumocócica (polisacáridos) <sup>7,8</sup>		1 o 2 dosis				1 dosis
Meningocócica <sup>9,*</sup>		1 dosis o más				
Hepatitis A <sup>10,*</sup>		2 dosis				
Hepatitis B <sup>11,*</sup>		3 dosis				

\*Cubierto por el Vaccine Injury Compensation Program.

     Para todas las personas dentro de esta categoría que cumplen con las exigencias respecto a la edad y que no tienen evidencia de inmunidad (p. ej., no poseen documentos de la vacunación ni pruebas de infección previa)
      Recomendadas si existe otro factor de riesgo (p. ej., según indicaciones médicas, ocupacionales, modo de vida o de otra índole)
      Ninguna recomendación

Notificar todas las reacciones clínicamente importantes después de la vacunación al Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS). Se pueden obtener en <http://www.vaers.hhs.gov> o por el teléfono 800-822-7967 las formas de notificación y las instrucciones para elaborar una notificación de este tipo. En el sitio <http://www.hrsa.gov/vaccinecompensation> o por el teléfono 800-338-2382, puede conseguirse información sobre la forma de elaborar una reclamación al Vaccine Injury Compensation Program. A través de la Court of Federal Claims de Estados Unidos, en el 717 Madison Place, N.W., Washington, D.C. 20005, teléfono 202-357-6400, se puede obtener información sobre el modo de elaborar una demanda por daños por vacunas. En el sitio <http://www.cdc.gov/vaccines> o en CDC-INFO Contact Center en 800-CDC-INFO (800-232-4636) en inglés y español, las 24 h del día, los 7 días a la semana, es posible obtener información adicional sobre las vacunas de este calendario, extensión de los datos disponibles y contraindicaciones para la vacunación.

### Vacunas que podrían estar indicadas para adultos según indicaciones médicas y de otro tipo

INDICACIÓN	Embarazo	Situaciones de inmunodepresión (se excluye el virus de inmunodeficiencia humana [VIH]) <sup>3,5,6,13</sup>	Infección por VIH <sup>3,6,12,13</sup> Recuento de linfocitos T CD4+	Diabetes, cardiopatías, enfermedades pulmonares crónicas, alcoholismo crónico	Asplenia <sup>12</sup> (incluida la posibilidad de esplenectomía) y deficiencias persistentes de las fracciones del complemento	Hepatopatía crónica	Insuficiencia renal, nefropatía en fase terminal, hemodializados	Personal de atención sanitaria
Gripe <sup>1,*</sup>			<200 células/μl ; ≥200 células/μl					
Tétanos, difteria y tos ferina (Td/Tdap) <sup>2,*</sup>	Td							
Varicela <sup>3,*</sup>	Contraindicada							
Virus de papiloma humano (HPV) <sup>4,*</sup>								
Zoster <sup>5</sup>	Contraindicada							
Sarampión, parotiditis y rubéola (MMR) <sup>6,*</sup>	Contraindicada							
Neumocócica (polisacáridos) <sup>7,8</sup>								
Meningocócica <sup>9,*</sup>								
Hepatitis A <sup>10,*</sup>								
Hepatitis B <sup>11,*</sup>								

\*Cubierto por el Vaccine Injury Compensation Program

     Para todas las personas dentro de esta categoría que cumplen con las exigencias respecto de edad y que no tienen evidencias de inmunidad (p. ej., no tener documentos de vacunación ni pruebas de una infección previa)
      Recomendadas en caso de que exista otro factor de riesgo (p. ej., indicaciones médicas, laborales, estilo de vida o de otro tipo)
      Ninguna recomendación

Los calendarios presentes indican los grupos de edad recomendados y las indicaciones médicas para administrar las vacunas aprobadas actualmente y sus indicaciones habituales para adultos ≥19 años de edad, al 4 de febrero de 2011. Para todas las vacunas recomendadas en este calendario de vacunación de adultos, no es necesario iniciar de nuevo una serie de vacunas, independientemente del tiempo que haya transcurrido entre una y otra dosis. Cabe utilizar vacunas aprobadas en combinaciones, siempre que se especifique cualquier componente de la combinación y si no están contraindicados los demás componentes de la vacuna. Respecto a recomendaciones detalladas de todas y cada una de las vacunas, incluidas las que se utilizan fundamentalmente en viajeros o aquellas elaboradas durante el año, se consultará la información de los fabricantes y el informe completo del Advisory Committee on Immunization Practices en (<http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/acip-list.htm>).

Las recomendaciones de este calendario fueron aprobadas por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), la American Academy of Family Physicians (AAFP), el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) y el American College of Physicians (ACP).



**Figura 122-1** Calendarios de inmunización recomendados para adultos, Estados Unidos 2011. Para obtener la normativa completa del Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), visitar [www.cdc.gov/vaccines/pubs/acip-list.htm](http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/acip-list.htm) (continúa)



**Figura 122-1 (Continuación)**

**1. Vacunación contra la gripe (influenza).** La vacunación anual contra la gripe se recomienda para toda persona que tenga seis meses de edad o más, e incluye a todos los adultos. Adultos y mujeres sanas no embarazadas <50 años de edad y sin trastornos médicos de alto riesgo pueden recibir la vacuna con virus vivos, atenuados, de gripe para aplicación intranasal, o la vacuna de virus inactivados. Otras personas deben recibir la vacuna de virus inactivados. Los adultos ≥65 años de edad pueden recibir la vacuna estándar contra la gripe o la vacuna con dosis altas. Información adicional sobre la vacunación contra la gripe puede obtenerse en <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/flu/default.htm>

**2. Vacunación contra tétanos, difteria y acellular de tos ferina (pertussis) (Td/Tdap).** Se administra en una sola vez la dosis de Tdap a adultos <65 años de edad que, previamente, no la hubiesen recibido o a quienes desconozcan el estado de vacunación a fin de sustituir una de las dosis de refuerzo de Td a los 10 años, y también lo antes que sea posible para: 1) todas las mujeres en el posparto; 2) contactos muy cercanos de lactantes <12 meses de edad (p. ej., abuelos y personal de atención infantil), y 3) personal de cuidados sanitarios en contacto directo con el paciente. Habrá que vacunar a los adultos ≥65 años que no hayan recibido Tdap y que tuvieron contacto muy cercano con un lactante <12 meses de edad. Otros adultos ≥65 años deben recibir Tdap. Esta última vacuna se administra independientemente del intervalo que haya mediado desde que se aplicó la vacuna más reciente que contenía toxoide tetánico o diftérico.

Los adultos con el antecedente dudoso o incompleto de haber finalizado una serie primaria de tres dosis de vacunas que contenían Td, deben comenzar o completar una serie de vacunación primaria. Si los adultos no han sido vacunados, se aplican las primeras 2 dosis con una diferencia de cuatro semanas, como mínimo, y la tercera dosis 6 a 12 meses después de la segunda. Si la vacunación fue incompleta (menos de 3 dosis), se administran las dosis restantes. En vez de una de las dosis de Td, se utiliza una dosis ("cada vez") de Tdap, en la serie primaria o en el refuerzo sistemático (lo que ocurra primero).

Si la mujer está embarazada y recibió la vacuna Td más reciente hace 10 años o más, se administra Td durante el segundo o el tercer trimestre de la gestación; si la vacuna Td más reciente se aplicó menos de 10 años atrás, se administra Tdap en el posparto inmediato. A discreción del clínico, es posible diferir la aplicación de Td durante el embarazo y sustituirla por Tdap en el posparto inmediato o esta última vacuna se puede administrar en vez de Td a la embarazada después de proporcionarle toda la información en una conversación formal con ella.

Las directrices del ACIP respecto de las recomendaciones para administrar Td como profilaxis en el tratamiento de heridas está disponible en el sitio <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/acip-list.htm>

**3. Vacunación contra la varicela.** Todos los adultos sin evidencia de inmunidad contra la varicela deben recibir 2 dosis independientes de la vacuna monoantigénica contra este padecimiento, si no fueron vacunados previamente o no recibieron una segunda dosis o si sólo les administraron una dosis, salvo que tengan una contraindicación médica. Hay que prestar atención especial a aquellos que: 1) han estado en contacto muy cercano con personas expuestas a un alto riesgo de enfermedades graves (p. ej., personal de atención sanitaria y contactos familiares de pacientes con cuadros de deficiencia inmunitaria) o 2) tienen alto riesgo de exposición o transmisión (p. ej., profesorado, empleados que atienden niños, residentes y miembros del personal asistencial de instituciones, incluyendo las de tipo correccional, estudiantes universitarios, personal militar, adolescentes y adultos que vivan en el mismo domicilio familiar con niños, mujeres no embarazadas en edad de procrear, y viajeros a países extranjeros).

Entre las evidencias de inmunidad a la varicela en adultos están las siguientes: 1) corroboración de que se aplicaron dos dosis de la vacuna contra la varicela, con un intervalo de cuatro semanas entre ellas; 2) estadounidenses nacidos antes de 1980 (a pesar de que, en lo referente al personal sanitario y las embarazadas, el haber nacido antes de esa fecha no debe considerarse evidencia de inmunidad); 3) antecedente de varicela en función del diagnóstico o la constatación de la enfermedad por personal de atención a la salud (p. ej., cuando un paciente que refiere el antecedente de la enfermedad o que padeció una modalidad atípica de ella o una entidad patológica poco importante o ambas situaciones, el personal sanitario debe investigar si hubo vínculo epidemiológico con un caso de varicela típica o un caso confirmado por datos de laboratorio o evidencia de confirmación por parte del laboratorio si ésta ocurrió hacia la fecha de la enfermedad aguda); 4) antecedente de herpes zoster por el diagnóstico o corroboración por parte de personal de salud de que se padeció tal enfermedad, o 5) evidencia de los análisis de laboratorio que ratificaron la inmunidad o la confirmación de la enfermedad por medio de pruebas de laboratorio.

Es importante valorar a las embarazadas para buscar evidencias de inmunidad frente a la varicela. Las mujeres sin tales evidencias deben recibir la primera dosis de vacuna contra la varicela una vez que el embarazo finalice o llegue a término, y antes del alta de la institución sanitaria. La segunda dosis se administra 4 a 8 semanas después de la primera.

**4. Vacunación contra el virus del papiloma humano (HPV).** Se recomienda la vacunación contra HPV, con el uso de las vacunas tetravalente (HPV4) o bivalente (HPV2), en niñas de 11 a 12 años de edad y la vacunación de "reajuste" (actualización) en mujeres de 13 a 26 años de vida.

Lo ideal sería administrar la vacuna antes de la posible exposición al virus de papiloma mediante la actividad sexual; sin embargo, las mujeres sexualmente activas han de vacunarse según las recomendaciones propias de su edad. Las mujeres sexualmente activas que no han sido infectadas con ninguno de los cuatro tipos de HPV correspondientes a los de la vacuna (tipos 6, 11, 16 y 18 contra los cuales la HPV4 es útil en profilaxis) o cualquiera de los dos tipos de HPV (tipos 16 y 18, cuya infección evita la vacuna bivalente HPV2) recibirán todas las ventajas de la vacunación. Esta última es menos útil en mujeres que ya estaban infectadas con uno o más de los tipos de virus frente a los cuales protege la vacuna. HPV4 o HPV2 se pueden aplicar en personas con el antecedente de verrugas en genitales, anomalías en la prueba de Papanicolaou o DNA de HPV positivo (presencia de DNA del virus), porque tales situaciones no constituyen evidencia de infección previa con los cuatro tipos de los virus presentes en la vacuna.

HPV4 puede aplicarse en varones de 9 a 26 años para reducir la probabilidad de verrugas genitales. La vacuna tetravalente podría ser más eficaz si se aplica antes de la exposición a HPV mediante contacto sexual.

La serie completa con los dos tipos de vacunas (tetravalente o bivalente) comprende tres dosis. La segunda dosis debe aplicarse 1 a 2 meses después de la primera, en tanto la tercera se administra a los 6 meses de la primera.

No se recomienda específicamente la vacunación contra HPV para personas con las indicaciones médicas descritas en la figura anterior "Vacunas que podrían estar indicadas para adultos según indicaciones médicas o de otro tipo", aunque podrían administrarse a esas personas puesto que no es una vacuna con virus vivos. Sin embargo, la respuesta inmunitaria y la eficacia de la vacuna seguramente

son menores en sujetos con las indicaciones médicas descritas en la figura anterior, en comparación con otras que no poseen las indicaciones descritas o en aquellos que son inmunocompetentes.

**5. Vacunación contra herpes zoster.** Se recomienda una sola dosis de la vacuna contra herpes zoster en adultos ≥60 años de edad, independientemente de que señalen un episodio previo de la enfermedad, es decir, herpes zoster. Se pueden vacunar individuos con afecciones médicas crónicas, salvo que tal trastorno sea una contraindicación.

**6. Vacunación contra sarampión, parotiditis y rubéola (MMR).** En general, en Estados Unidos se considera que los adultos que nacieron antes de 1957 están inmunes a la viruela y a la parotiditis. Todos los adultos que nacieron en dicho año o después deben tener documentos que demuestren que recibieron una dosis o más de la vacuna MMR, salvo que tengan alguna contraindicación médica para la vacunación, evidencia de laboratorio de inmunidad frente a cualesquiera de las tres enfermedades, o documentación por escrito de sarampión o parotiditis diagnosticada por personal de atención sanitaria. En el caso de la rubéola, no se considera evidencia aceptable de inmunidad la documentación escrita de enfermedad diagnosticada por el personal de salud.

Componente del sarampión: se recomienda una segunda dosis de la vacuna MMR, aplicada después de un mínimo de 28 días de la primera dosis, para adultos que: 1) en fecha reciente estuvieron expuestos al sarampión o están dentro de un entorno propio de un brote; 2) son estudiantes en instituciones de enseñanza universitaria; 3) trabajan en una institución sanitaria, o 4) planean viajar a países extranjeros (viaje internacional). Es importante revacunar con 2 dosis de vacuna MMR a toda persona que recibió vacuna antisarampiónica con microorganismos inactivados (muertos) o vacuna antisarampiónica de tipo desconocido, durante 1963 a 1967.

Componente de parotiditis: se recomienda administrar una segunda dosis de vacuna MMR, después de un mínimo de 28 días de haber aplicado la primera dosis en adultos que: 1) viven en una comunidad que está padeciendo un brote de parotiditis y se hallan dentro de un grupo de edad afectado; 2) estudiantes en instituciones de enseñanza superior universitaria; 3) trabajan en una institución de atención sanitaria, o 4) planean hacer viajes al extranjero (internacionales). Es importante revacunar con 2 dosis de vacuna MMR a toda persona vacunada antes de 1979 que recibió vacuna de virus muertos de parotiditis o de tipo desconocido, expuestas a un riesgo elevado de infección parotídica (p. ej., personas que trabajan en una institución de atención a la salud).

Componente de rubéola: es importante corroborar la inmunidad a la rubéola en toda mujer en edad de procrear, independientemente del año de nacimiento. Si no hay evidencias de inmunidad, habrá que vacunar a las mujeres que no están embarazadas. Las gestantes que carezcan de inmunidad deben recibir la vacuna MMR hasta que el embarazo finalice o llegue a término, y antes de recibir el alta de la institución sanitaria.

Personal de atención a la salud que nació antes de 1957: en el caso del personal de instituciones asistenciales no vacunado, nacido antes de 1957 y que carece de evidencias mediante pruebas de laboratorio sobre inmunidad a sarampión, parotiditis o rubéola, o confirmación de la enfermedad también mediante el laboratorio, deben: 1) considerar la vacunación sistemática del personal con 2 dosis de vacuna MMR en los intervalos apropiados (en el caso del sarampión y la parotiditis) y una dosis de vacuna MMR (en el caso de la rubéola) y 2) recomendar la aplicación de dos dosis de vacuna MMR a intervalos apropiados durante un brote de sarampión o parotiditis y 1 dosis cuando hay un brote de rubéola. La información completa respecto de las pruebas de inmunidad se puede obtener en el sitio <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/provisional/default.htm>

**7. Vacuna de polisacárido neumocócico (PPSV, pneumococcal polysaccharide vaccination).** Se vacuna a todas las personas con las indicaciones siguientes:

*Médicas:* enfermedades pulmonares crónicas (incluida el asma); enfermedades cardiovasculares crónicas; diabetes mellitus; enfermedades hepáticas crónicas; cirrosis; alcoholismo crónico; asplenia funcional o anatómica (enfermedad de células falciformes o esplenectomía [si se planea realizar una esplenectomía se aplica la vacuna, como mínimo, 2 semanas antes de la intervención quirúrgica]); situaciones de inmunosupresión (incluida insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico); e implantes cocleares o fugas de líquido cefalorraquídeo. Vacunar, si es posible, de inmediato al diagnóstico de infección por VIH.

*Otras:* residentes en asilos o instalaciones de atención sanitaria por tiempo prolongado, y a fumadores. No se recomienda el uso sistemático de PPSV en indios estadounidenses nativos ni de Alaska o personas con <65 años de edad, salvo que tengan un padecimiento médico primario subyacente, que constituya indicación para PPSV. Sin embargo, las autoridades sanitarias pueden considerar la recomendación de aplicar PPSV en los dos grupos étnicos mencionados y en personas de 50 a 64 años que vivan en áreas donde incrementa el riesgo de enfermedad invasora por neumococos.

**8. Revacunación con PPSV.** Se recomienda revacunar una única vez más cinco años después a individuos de 19 a 64 años de edad con insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico; asplenia funcional o anatómica (como la causada por enfermedad de células falciformes o esplenectomía), y personas que padezcan alguna inmunodepresión. En el caso de sujetos ≥65 años, se recomienda la revacunación una sola vez si fueron vacunados en los cinco o más años previos y tenían entonces <65 años para la fecha de la vacunación primaria.

**9. Vacunación contra meningococos.** La vacuna contra meningococos debe aplicarse en personas con las siguientes alteraciones:

*Médicas:* en adultos con asplenia anatómica o funcional o deficiencias persistentes en las fracciones del complemento, se recomienda una serie de 2 dosis de vacuna de conjugado meningocócico. Los adultos infectados por VIH que son vacunados deben recibir de manera sistemática una serie de 2 dosis que se aplican en el mes 0 y a los 2 meses.

*Otras indicaciones:* se recomienda una sola dosis de vacuna contra meningococos en estudiantes universitarios de primer año no vacunados que viven en dormitorios comunes; los microbiólogos expuestos de modo sistemático a cepas de *Neisseria meningitidis*; los reclutas militares y personas que viajen o vivan en países en que son hiperendémicas o epidémicas las enfermedades por meningococos (p. ej., en el "cinturón de meningitis" en países subsaharianos durante la estación de sequía [diciembre a junio]), en particular si el contacto con la población local será prolongado. El gobierno de Arabia Saudita exige la vacunación para todo viajero que acude a la Meca durante la fiesta anual Hajj (el peregrinaje mayor).

La vacuna conjugada meningocócica tetravalente (MCV4) es preferible para adultos con cualesquiera de las indicaciones anteriores cuya edad sea ≤55 años; se prefiere la vacuna de polisacáridos meningocócicos (MPSV4) para adultos ≥56 años de edad. Se recomienda la revacunación con MCV4 cada cinco años en adultos que fueron vacunados con MCV4 o MPSV4 y que siguen estando expuestos a un mayor peligro de infección (p. ej., los adultos con asplenia anatómica o funcional o deficiencias persistentes de las fracciones del complemento).

**Figura 122-1 (Continuación)**

**10. Vacunación contra hepatitis A.** Es necesario vacunar a las personas con cualesquiera de las indicaciones siguientes y a quienquiera que solicite protección contra la infección por el virus de hepatitis A (HAV, *hepatitis A virus*):

*Factores conductuales:* varones homosexuales y personas que empleen fármacos inyectables.

*Ocupacionales:* personas que trabajen con primates infectados por HAV o dentro de un laboratorio de investigación de HAV.

*Médicas:* sujetos con hepatopatías crónicas u otras que reciben concentrados de factores de coagulación.

*Otras indicaciones:* personas que viajan o trabajan en países con un nivel alto o intermedio de epidemia de hepatitis A (la lista de países se puede obtener en el sitio <http://www.cdc.gov/travel/content/diseases.aspx>).

Se vacuna a toda persona no vacunada de la que se espera un contacto personal muy cercano (servicio doméstico o niñeras) con un sujeto procedente y adoptado de otros países en los primeros 60 días de haber llegado a Estados Unidos de una nación con un nivel alto o intermedio de epidemia. La primera dosis de la serie de 2 dosis de vacuna contra hepatitis A debe aplicarse tan pronto se planea la adopción, en circunstancias óptimas, 2 semanas o más antes de llegar la persona adoptada.

Las formulaciones de vacunas monoantigénicas deben administrarse en un calendario de 2 dosis, en el mes 0 y entre 6 y 12 meses (Havrix), o en el mes 0 y en los meses 6 a 18 (Vaqta). Si se recurre a la vacuna combinada de hepatitis A y B (Twinrix), se administran 3 dosis en los meses 0, 1 y 6; como otra posibilidad cabe utilizar un plan de 4 dosis que se administran en los días 0, 7 y 21 a 30, con la aplicación de una dosis de refuerzo en el mes 12.

**11. Vacunación contra hepatitis B.** Se vacuna a toda persona con cualesquiera de las indicaciones siguientes o a quienquiera que solicite protección contra la infección por el virus de hepatitis B (HBV, *hepatitis B virus*).

*Protección conductual:* personas sexualmente activas que no mantienen a largo plazo una relación mutuamente monógama (p. ej., aquellas que tienen varios compañeros sexuales en los 6 meses previos); personas que soliciten valoración o tratamiento de alguna enfermedad de transmisión sexual (STD, *sexually transmitted diseases*); usuarios actuales o recientes de fármacos inyectables, y varones homosexuales.

*Ocupacionales:* personal asistencial y trabajadores de la seguridad pública expuestos a sangre o líquidos corporales potencialmente infecciosos.

*Médicas:* individuos en la fase terminal de su nefropatía que incluye pacientes sometidos a hemodiálisis; personas infectadas por VIH; y sujetos con hepatopatía crónica.

*Otras indicaciones:* contactos dentro del núcleo familiar y compañeros sexuales de personas con infección crónica por HBV; usuarios y miembros del personal de instituciones para individuos con discapacidad física o intelectual; así como viajeros que van a países en los que la prevalencia de infección crónica con HBV es elevada o intermedia (se puede obtener la lista de tales países en el sitio <http://www.cdc.gov/travel/content/diseases.aspx>).

Se recomienda la vacuna contra hepatitis B para todo adulto que está en las situaciones siguientes: vivir en instituciones para tratar STD; lugares donde se practican pruebas y tratamiento de infección por VIH; instituciones encargadas de la prevención y el tratamiento de la dependencia a fármacos; entornos asistenciales orientados a brindar servicios a usuarios de fármacos inyectables o varones homosexuales; instituciones correccionales; programas para pacientes con nefropatías en fase terminal e instituciones que atienden a pacientes que precisan hemodiálisis de forma prolongada; e instituciones e instalaciones no residenciales de atención diurna para personas con discapacidad física o intelectual.

Se aplican las dosis restantes para completar una serie de 3 dosis de vacuna contra hepatitis B a individuos no vacunados o vacunados de manera incompleta. La segunda dosis se administra 1 mes después de la primera, y la tercera por lo menos 2 meses después de la segunda (y, como mínimo, 4 meses después de la primera). Si se utiliza la vacuna combinada de hepatitis A y B (Twinrix), se aplican las 3 dosis en los meses 0, 1 y 6; como otra posibilidad, se sigue un calendario de 4 dosis de Twinrix®, aplicadas en los días 0, 7 y 21 a 30, a las que seguirá 1 dosis de refuerzo a los 12 meses.

Los adultos que reciben hemodiálisis o con alguna inmunodepresión deben recibir 1 dosis de 40 µg/ml (Recombivax HB), siguiendo un calendario de 3 dosis, o bien, 2 dosis de 20 µg/ml (Engerix-B) administrada de manera simultánea en un esquema de 4 dosis en los meses 0, 1, 2 y 6.

**12. Trastornos particulares en que cabe utilizar vacuna contra *Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib).** Hay que pensar en la aplicación de 1 dosis de vacuna contra Hib en personas con enfermedad de células falciformes, leucemia, infectadas por VIH, o que han sido objeto de esplenectomía, si en el pasado no recibieron la vacuna contra Hib.

**13. Situaciones de inmunodepresión.** Las vacunas de virus inactivados son aceptables, en general (p. ej., las elaboradas contra neumococo, meningococos, virus de gripe [virus inactivados]), mientras que las vacunas de microorganismos vivos casi nunca se utilizan en personas con trastornos por inmunodepresión o alteraciones inmunitarias. La información sobre trastornos específicos se obtiene en el sitio <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/acip-list.htm>

**■ NORMAS PARA LA PRÁCTICA DE VACUNACIONES**

Vacunar a los adultos abarca elementos de diversa índole, como seleccionar a la persona por vacunar, valorar las contraindicaciones y las precauciones de la medida, brindar información oficial sobre la vacuna (VIS, *vaccine information statements*); asegurar el almacenamiento y el manejo de las vacunas, aplicar tales productos biológicos y conservar el registro de la vacunación. Un componente esencial del sistema de vigilancia de inocuidad de la vacunación es la notificación de reacciones adversas, que hace después de la vacunación aquel que la suministra.

**Selección de las personas a vacunar**

Todo esfuerzo es conveniente para asegurar que los adultos reciban todas las vacunas indicadas, con la mayor celeridad posible. Cuando un adulto acude a los servicios de salud, su historial de vacunación debe ser evaluado y registrado, información que se utilizará para detectar las vacunaciones necesarias, con arreglo a la versión más actualizada del calendario de vacunación para adultos. Los instrumentos de apoyo de decisiones, incorporados en el expediente electrónico, pueden suministrar datos resumidos sobre las vacunaciones necesarias. La normativa que se suele utilizar en el caso de vacunas indicadas de manera sistemática (p. ej., las vacunas contra la gripe y los neumococos) permite que la enfermera o cualquier otro personal titulado y autorizado aplique las vacunas sin la orden específica de un médico; así se eliminarían las barreras para la vacunación de adultos.

**Valoración de contraindicaciones y precauciones**

Antes de vacunar a los adultos, habrá que identificar si existen contraindicaciones y precauciones. La *contraindicación* es una situación que, en opinión de los expertos, agrava en grado sustancial el peligro de que surja una reacción adversa importante contra la vacuna. Si se corrobora que existe la contraindicación, no se aplica la vacuna. Por ejemplo, el antecedente de una reacción anafiláctica a una dosis de la vacuna o un componente de la misma constituye una contraindicación para aplicar más dosis. La *precaución* es una situación que puede aumentar el peligro de que surja una reacción adversa o que disminuya la capacidad de la vacuna para inducir inmunidad (p. ej., aplicar la vacuna antisarampión a una persona que en fecha reciente recibió transfusión de sangre y que, como consecuencia, puede tener inmunidad pasiva y transitoria a la enfermedad). En circunstancias normales, no se administra la vacuna si la precaución está vigente. Sin embargo, pueden surgir situaciones en que los beneficios de la vacunación sean mayores que el riesgo calculado

de una reacción adversa, y el personal de salud puede decidir si aplica la vacuna a pesar de la precaución.

En algunos casos, las contraindicaciones y las precauciones son temporales y lo que ocasionan es simplemente retrasar o diferir la vacunación hasta fecha ulterior. Por ejemplo, en general se considera que las enfermedades febriles o graves deben ser objeto de precauciones transitorias para la vacunación y por ellas se difiere la aplicación de la vacuna hasta después de resolverse la fase aguda; de ese modo, se evita la superposición de los efectos adversos de la vacunación a los de la enfermedad “de fondo” y la atribución errónea de que alguna manifestación de dicha enfermedad fue causada por la vacuna. En el **cuadro 122-3**, se resumen las contraindicaciones y las precauciones por seguir en el caso de vacunas aprobadas en Estados Unidos para utilizar en la población civil adulta. Es importante identificar situaciones o trastornos que *no constituyan* contraindicaciones, para así aprovechar todas las oportunidades para vacunar. Por ejemplo, en casi todos los casos, no son contraindicaciones para la vacunación factores como enfermedades agudas poco intensas (con febrícula o sin ella), el antecedente de una reacción local leve o moderada a una dosis inferior de la vacuna, y el amamantamiento.

**Antecedentes de hipersensibilidad inmediata a un componente de la vacuna** Una reacción alérgica grave (como anafilaxia) a alguna dosis aplicada previamente de la vacuna o a algunos de sus componentes son contraindicación para administrar la vacuna. Muchas de las inmunizaciones tienen diversos componentes, pero entre las sustancias que con mayor probabilidad desencadenan alguna reacción alérgica grave están la proteína de huevo, la gelatina y la levadura. Además, a pesar de que el caucho natural (látex) no es componente de la vacuna, algunas de ellas se distribuyen en recipientes o jeringas que contienen el látex mencionado; tales vacunas se identifican por las instrucciones del fabricante y no se administran en individuos con alergia intensa y diagnosticada (anafiláctica) al látex. La hipersensibilidad local o por contacto a este material es una situación mucho más frecuente y *no* constituye una contraindicación para aplicar una vacuna que está dentro de un vial o una jeringa que contiene tal material. Entre las vacunas (abril de 2009) a veces distribuidas en un vial o jeringa que contenía látex natural, están la llamada vacuna de hepatitis A Havrix (jeringa); vacuna contra hepatitis A Vaqta (vial y jeringa); vacuna contra hepatitis B Engerix-B (jeringa); vacuna contra hepatitis B Recombivax HB (vial); vacuna Boostrix Tdap (jeringa) y vacuna de polisacáridos neumocócicos Menomune (vial).

**Embarazo** Las vacunas elaboradas con virus vivos están contraindicadas en el embarazo, por la posibilidad de que la replicación del virus en

### CUADRO 122-3 Contraindicaciones y precauciones en relación con las vacunas más usadas en adultos

Presentación y tipo de vacuna	Contraindicaciones y precauciones
Todas las vacunas	<p><b>Contraindicación:</b> Reacción alérgica intensa (p. ej., anafilaxia) después de administrar previamente una dosis de la vacuna o un componente de ella</p> <p><b>Precaución:</b> Enfermedad aguda, moderada o intensa con o sin fiebre; diferir la vacunación hasta que desaparezca la enfermedad</p>
Td	<p><b>Precauciones:</b> Síndrome de GBS seis semanas después de haber aplicado una dosis de vacuna que contiene TT Antecedente de reacciones de hipersensibilidad de tipo Arthus después de haber aplicado previamente una dosis de la vacuna que contiene TT; diferir la vacunación hasta que hayan transcurrido como mínimo 10 años desde la última dosis</p>
Tdap	<p><b>Contraindicación:</b> Antecedentes de encefalopatía (p. ej., coma o convulsiones prolongadas), no atribuibles a otra causa identificable en un lapso de siete días de haber aplicado la vacuna con componentes contra tos ferina, DTaP o Tdap</p> <p><b>Precauciones:</b> GBS seis semanas después de haber recibido una dosis de vacuna que contiene TT Afección neurológica inestable (p. ej., ictus o cuadros encefalopáticos agudos) Antecedente de reacciones de hipersensibilidad de tipo Arthus después de haber recibido una dosis de vacuna que contenía TT, DT o ambas fracciones, incluidos MCV4; diferir la vacunación 10 años, como mínimo, desde la última dosis Embarazo</p>
HPV	<p><b>Contraindicación:</b> Antecedente de hipersensibilidad inmediata a levaduras (en el caso de Gardasil®)</p> <p><b>Precaución:</b> Embarazo. Si después de haber iniciado la administración de una serie de vacunas la mujer confirma que está embarazada, habrá que diferir el resto del protocolo de tres dosis hasta finalizar la gestación. Si durante ésta se aplicó una dosis de vacuna, no se necesita intervención alguna. En el caso del Gardasil®, se ha establecido un registro de vacunaciones en el embarazo; las pacientes y el personal asistencial deben notificar cualquier exposición a la vacuna tetravalente contra HPV durante el embarazo (teléfono: 800-986-8999)</p>
MMR	<p><b>Contraindicaciones:</b> Antecedente de reacción de hipersensibilidad inmediata a la gelatina<sup>a</sup> o a la neomicina Embarazo Inmunodeficiencia grave conocida (p. ej., neoplasias hematológicas y sólidas; quimioterapia; inmunodeficiencias congénitas; administración de un régimen inmunodepresor por largo tiempo; mal estado inmunitario debido a infección por VIH)</p> <p><b>Precaución:</b> Haber recibido recientemente (en los 11 meses anteriores) un hemoderivado que contenía anticuerpos</p>
Varicela	<p><b>Contraindicaciones:</b> Embarazo Inmunodeficiencia grave conocida Antecedente de reacción de hipersensibilidad inmediata a la gelatina<sup>a</sup> o a la neomicina</p> <p><b>Precaución:</b> Haber recibido recientemente (en los 11 meses previos) un hemoderivado que contenía anticuerpos</p>
Vacuna inyectable trivalente contra la gripe	<p><b>Contraindicación:</b> Antecedente de reacción de hipersensibilidad inmediata al huevo<sup>b</sup></p> <p><b>Precauciones:</b> Antecedente de GBS seis semanas después de recibir una dosis previa contra la gripe El embarazo <i>no</i> constituye una contraindicación ni una precaución. Se recomienda el uso de la vacuna en mujeres que se embarazarán durante la estación en que prevalece la gripe</p>
Vacuna de virus vivos atenuados contra la gripe	<p><b>Contraindicaciones:</b> Antecedente de reacción de hipersensibilidad inmediata al huevo<sup>b</sup> Edad ≥50 años Embarazo Inmunosupresión que incluye la causada por fármacos o por infección por VIH; inmunodeficiencia grave conocida (p. ej., neoplasias hematológicas o sólidas; quimioterapia; inmunodeficiencia congénita; tratamiento inmunodepresor prolongado; deficiencia inmunitaria grave a causa de infección por VIH)</p> <p>Algunos trastornos médicos crónicos, como diabetes mellitus; enfermedad pulmonar crónica (incluida el asma); enfermedades cardiovasculares crónicas (excepto hipertensión); afecciones renales, hepáticas, neurológicas-neuromusculares, hematológicas o metabólicas Contacto íntimo con personas con inmunodepresión muy grave que necesitan entorno protegido, como aislamiento en una unidad para atender pacientes sometidos a trasplante de médula ósea El contacto próximo con personas con inmunosupresión de menor grado de intensidad (p. ej., aquellas que han recibido quimioterapia o radioterapia, pero que no son atendidas en un entorno protegido; pacientes con infección por VIH) <i>no</i> constituye contraindicación ni precaución</p> <p><b>Precaución:</b> Antecedente de haber tenido GBS luego de seis semanas de haber recibido una dosis de vacuna contra la gripe</p>
Vacuna de polisacáridos neumocócicos	Ninguna
Hepatitis A	<p><b>Precaución:</b> Embarazo</p>

(continúa)



**CUADRO 122-3** Contraindicaciones y precauciones en relación con las vacunas más usadas en adultos (*Continuación*)

Presentación y tipo de vacuna	Contraindicaciones y precauciones
Hepatitis B	<b>Contraindicación:</b> Antecedente de hipersensibilidad inmediata a la levadura
Vacuna de conjugado meningocócico	<b>Contraindicaciones:</b> Edad >55 años (la vacuna ha sido aprobada para utilizar únicamente en personas de 2 a 55 años de edad) Antecedente de reacción alérgica grave al caucho natural seco (látex) o a vacunas que contienen DT <b>Precauciones:</b> Antecedente de GBS
Vacuna de polisacáridos meningocócicos	<b>Contraindicación:</b> Antecedente de reacción alérgica grave al caucho natural seco (látex)
Herpes zoster	<b>Contraindicación:</b> Edad <60 años de vida Embarazo Inmunodeficiencia grave diagnosticada Antecedente de reacción de hipersensibilidad inmediata a la gelatina <sup>a</sup> o a la neomicina

<sup>a</sup> Es importante seguir la precaución máxima cuando se apliquen las vacunas MMR, varicela o zoster en las personas con el antecedente de una reacción anafiláctica a la gelatina o a los productos que la contienen. Antes de administrarla, cabe pensar en practicar una cutirreacción para valorar la sensibilidad a la gelatina. Sin embargo, no se han publicado protocolos específicos para tal objeto.

<sup>b</sup> Se han publicado protocolos para la aplicación segura de la vacuna contra la gripe en personas con alergia al huevo. Consúltense las fichas de la bibliografía 222 a 224 en Fiore AE et al: MMWR 57:1, 2008.

**Abreviaturas:** DT, toxoide diftérico; GBS, síndrome de Guillain-Barré; HPV, virus de papiloma humano; MMR, sarampión, parotiditis y rubéola; Td, toxoides de tétanos y difteria; Tdap, toxoides de tétanos y difteria y acelular de tos ferina (*pertussis*); TT, toxoide tetánico; MCV4, vacuna conjugada meningocócica tetravalente.

ellas origine infección congénita o ejerza otros efectos adversos en el feto. Muchas de las vacunas hechas con virus vivos, como la de varicela, no se excretan en la leche materna; por esa razón, el amamantamiento no constituye una contraindicación para aplicar vacunas hechas de virus vivos o de otro tipo. El embarazo no es una contraindicación para administrar vacunas de partículas inactivadas, pero muchas no se usan en ese periodo porque son escasos los datos importantes de inocuidad. La vacuna trivalente de la influenza (gripe) de virus inactivados, constituye la única recomendada de manera sistemática para emplear en mujeres estadounidenses que están embarazadas o lo estarán durante la estación gripal. Otras vacunas, como la del tétanos y el toxoide diftérico (Td), así como la del tétanos y el toxoide diftérico con la vacuna de tos ferina acelular (Tdap) se pueden aplicar a las embarazadas, en algunas circunstancias. La reaparición de la tos ferina en algunas áreas ha hecho que se utilice Tdap con mayor frecuencia en embarazadas.

**Inmunodepresión** Las vacunas hechas de virus vivos inducen una respuesta inmunitaria, debido a la replicación de los virus atenuados (debilitados), que es inherente al sistema inmunitario de quien la recibe. En sujetos con mala función inmunitaria, es posible la replicación de los virus de la vacuna, lo cual puede originar infección diseminada por tal partícula. Por esa razón, el uso de vacunas con virus vivos está contraindicado en pacientes con inmunodepresión grave, que según la vacuna específica se define dependiendo de diferencias (por lo menos de manera parcial) en la prevalencia de los trastornos que ocasionan inmunodepresión, en tanto se publican las recomendaciones para el uso de la vacuna. La inmunodepresión grave puede ser causada por muchos cuadros patológicos, como la infección por VIH o las patologías hematológicas o generalizadas. En algunos de los trastornos en cuestión, hay inmunosupresión muy grave de todas las personas afectadas. En otros más (p. ej., la infección por VIH), el grado de deterioro o disfunción del sistema inmunitario depende de la gravedad del trastorno, la cual a su vez depende de la etapa de la enfermedad o del tratamiento. La inmunodepresión grave quizá dependa del uso de inmunodepresores, como los glucocorticoides en dosis altas. En la situación mencionada, factores que influyen en el grado de la inmunodepresión son la dosis, duración y vía de administración de tales fármacos.

La definición de inmunodepresión grave que implica la contraindicación para usar la vacuna contra el zoster (la vacuna de virus vivos para adultos aprobada en fechas recientes), puede utilizarse para orientar en

lo relativo a trastornos que son también contraindicaciones para usar otras vacunas elaboradas de virus vivos. Las recomendaciones señalan que será mejor no administrar la vacuna contra el zoster en personas con inmunodeficiencia primaria o adquirida e incluyen las siguientes:

1. Pacientes con leucemia, linfomas u otras neoplasias malignas que afectan la médula ósea o el sistema linfático. Sin embargo, los sujetos con leucemia en fase de remisión o que no han recibido quimioterapia (p. ej., fármacos alquilantes o antimetabolitos) ni radioterapia en los últimos 90 días pueden recibir la vacuna contra el zoster.
2. Personas con sida u otras manifestaciones clínicas o infección por VIH que incluye aquellas con un recuento de linfocitos T CD4+  $\leq 200$  células/ $\mu$ l o  $\leq 15\%$  del total de linfocitos.
3. Individuos que reciben fármacos inmunodepresores, como glucocorticoides en dosis elevadas ( $\geq 20$  mg de prednisona al día o su equivalente durante dos semanas o más). Será mejor diferir por lo menos 30 días después de interrumpir dicho tratamiento la administración de la vacuna contra el zoster. Factores como el uso de glucocorticoides por <14 días; dosis de los mismos bajas o moderadas (<20 mg de prednisona al día o equivalente); glucocorticoides tópicos (los que se aplican de forma directa en la nariz o la piel o se inhalan); inyecciones intraarticulares, en la bolsa sinovial o en el tendón; y el tratamiento con dosis bajas o moderadas cada 48 h de glucocorticoides sistémicos de acción breve por largo tiempo no se consideran lo suficientemente inmunodepresores para plantear dudas en cuanto a la inocuidad de la vacuna y no serán factores que impidan la administración de la vacuna contra el zoster. Tampoco constituyen una contraindicación el uso de dosis bajas de metotrexato ( $\leq 0.4$  mg/kg/semana); azatioprina ( $\leq 3.0$  mg/kg/día) o 6-mercaptopurina ( $\leq 1.5$  mg/kg/día) para tratar artritis reumatoide, psoriasis, polimiositis, sarcoidosis, enfermedad inflamatoria intestinal y otras entidades patológicas.
4. Personas con pruebas clínicas o de laboratorio de otro tipo de inmunodeficiencias inespecíficas de tipo celular. Sin embargo, en caso de deficiencia de la inmunidad de tipo humoral (p. ej., hipogammaglobulinemia o disgammaglobulinemia), es posible la aplicación de la vacuna contra el zoster.
5. Personas que recibirán trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. La experiencia obtenida en estos pacientes con vacunas que tienen virus de varicela-zoster (p. ej., la vacuna contra el zoster) es escasa. Los médicos deben valorar el estado inmunitario del receptor,

de forma totalmente personal, para identificar los riesgos importantes. Si se decide administrar la vacuna contra el zoster, se administrará la vacuna sólo después de 24 meses de realizar el trasplante.

- Individuos que reciben mediadores inmunitarios humanos obtenidos por bioingeniería y moduladores de inmunidad, en particular los fármacos contra el factor de necrosis tumoral, como adalimumab, infliximab y etanercept. Se desconoce el grado de seguridad y de eficacia de la vacuna contra el zoster aplicada de manera simultánea con dichos fármacos. Si es imposible administrar la vacuna contra el zoster a individuos antes de comenzar el tratamiento, los médicos deben valorar el estado inmunitario individual para conocer los riesgos y los beneficios importantes. Por lo demás, será mejor diferir la vacunación durante 30 días, como mínimo, después de haber interrumpido dicho tratamiento con los mediadores de inmunidad.

### ■ INFORMACIÓN OFICIAL SOBRE VACUNAS

La información oficial sobre vacunas (VIS, *vaccine information statements*) es una sola hoja que en ambos lados ha sido impresa por los CDC y que informa a quienes recibirán la vacuna (padres o representantes legales) de los beneficios y los riesgos de tal medida. En Estados Unidos, la llamada *National Childhood Vaccine Injury Act* (NCVIA) exige desde 1986 la publicación de dicha hoja, reciba la vacuna un niño o un adulto, en cualquier vacunación realizada por el *Vaccine Injury Compensation Program*. En junio de 2009, las vacunas cubiertas por NCVIA, aprobadas para adultos, incluyeron Td, Tdap, hepatitis A, hepatitis B, HPV, vacunas de virus de gripe inactivados, virus de gripe vivos intranasales, virus de sarampión, parotiditis y rubéola (MMR); contra meningococos, poliomielitis y varicela. Cuando se administran vacunas combinadas sin que se hayan publicado VIS independientes (p. ej., la combinación contra hepatitis A y B), habrá que suministrar a la parte interesada todos los VIS importantes. También se han publicado VIS respecto de algunas vacunas que no abarcan NCVIA como la de polisacárido de neumococos, encefalitis japonesa, rabia, zoster, fiebre tifoidea y contra fiebre amarilla. Se hace un llamado a utilizar tales VIS, aunque no es obligatorio legalmente.

La información de todas las hojas actuales de VIS se localiza en dos sitios de internet: *Vaccines & Immunizations* ([www.cdc.gov/vaccines](http://www.cdc.gov/vaccines)) y *The Immunization Action Coalition's* ([www.immunize.org/vis/](http://www.immunize.org/vis/)) (este último sitio incluye traducciones de las hojas en cuestión). Las hojas de información oficial obtenidas de dicho sitio se pueden descargar e imprimir.

### ■ ALMACENAMIENTO Y MANEJO

Las vacunas inyectables se distribuyen en viales con múltiples dosis, viales de una sola dosis o jeringas de una sola dosis llenas y preparadas previamente por el fabricante. La vacuna contra la gripe hecha de virus vivos atenuados para nebulización nasal se distribuye en nebulizadores de una sola dosis. La de administración oral antitifoidea se distribuye en cápsulas. Algunas como MMR, varicela, zoster y bipoilisacáridos meningocócicos se distribuyen en polvo liofilizado que es necesario reconstituir (mezclar con un líquido para diluir) antes de usarla. El polvo liofilizado y el diluyente se obtienen en envases separados. Los diluyentes no son intercambiables sino que están preparados de manera específica para cada tipo de vacuna y no para otro; por esta razón, se utiliza sólo el diluyente específico que suministra el fabricante para cada tipo de vacuna. Una vez preparadas las vacunas liofilizadas, su vida útil o caducidad es corta y deben almacenarse en condiciones adecuadas de temperatura y luminosidad. Por ejemplo, es importante proteger las vacunas de varicela y zoster de la luz y utilizarlas antes de transcurridos 30 min después de su reconstitución; de forma similar, la vacuna MMR ha de protegerse de la luz y administrarla incluso hasta 8 h después de reconstituida. Hasta 30 min luego de su reconstitución, puede administrarse la vacuna de polisacáridos meningocócicos que vienen en viales de una sola dosis, pero los frascos con múltiples dosis se pueden usar durante un periodo de 35 días.

Las vacunas se almacenan a temperaturas de refrigeración (de 2 a 8°C) o de congelación (-15°C o temperatura más fría). En general, las vacunas de virus inactivados (p. ej., los de gripe inactivada, polisacáridos neumocócicos y conjugados meningocócicos), se almacenan a tem-

peraturas de refrigeración, en tanto se guardan a temperaturas de congelación los recipientes con vacunas de virus vivos, liofilizadas (p. ej., varicela, zoster y MMR). La solución de dilución para las vacunas liofilizadas se almacena a temperaturas de refrigeración o ambiental. La vacuna de gripe hecha de virus vivos atenuados (preparación líquida con virus vivos que se aplica con nebulización nasal) se almacena a temperatura de refrigeración.

Para evitar fluctuaciones térmicas, las vacunas han de colocarse en los segmentos centrales de la nevera y no en la puerta, en los compartimientos para verduras ni en la parte más baja, cerca de la pared o cerca del congelador, pues son sitios en que hay diferencias notables de temperatura. Abrir con frecuencia la puerta del refrigerador para retirar alimentos puede alterar de forma nociva la temperatura interna de la unidad y estropear las vacunas; por esa razón, será mejor no almacenar en el mismo refrigerador los alimentos y las bebidas con las vacunas. Las vacunas congeladas deben almacenarse en la sección central del congelador (no en la puerta) y que tenga su propia puerta externa separada. No se guardarán en los pequeños refrigeradores para uso nocturno. Es importante cuantificar la temperatura de los refrigeradores y congeladores usados para guardar la vacuna y la temperatura se registra por escrito por lo menos dos veces al día. De manera óptima, se utilizan termómetros de uso continuo que midan y registren la temperatura todo el día y toda la noche.

### ■ ADMINISTRACIÓN DE VACUNAS

Las vacunas parenterales cuya aplicación sistemática es recomendada para adultos estadounidenses, se administran por vía intramuscular o subcutánea. Muchas de tales vacunas se aplican a los adultos por vía intramuscular (IM). Entre las que se administran por la segunda vía (subcutánea) están las elaboradas con virus vivos, como varicela, zoster y MMR y también la vacuna de polisacárido meningocócico inactivada. Se puede utilizar una u otra de las vías anteriores en la vacuna de 23 valencias de polisacáridos neumocócicos, pero se prefiere la administración IM porque se acompaña con un menor riesgo de reacciones en el sitio de la inyección.

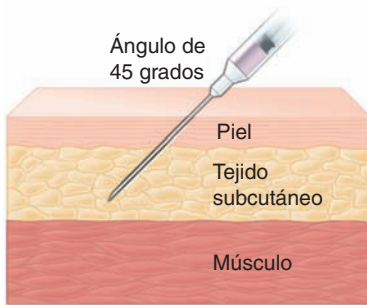
En el caso de las vacunas para adultos en que se usa la vía SC, se aplican con una aguja de 5/8 de pulgada (~1.5 cm) en la zona superoexterna del tríceps (fig. 122-2). En el caso de la vía IM, se utiliza el músculo deltoides (fig. 122-2) y para ello se utiliza una aguja cuya longitud se elige según el género y peso de la persona, para una inserción adecuada en el músculo. Las guías actuales señalan que, en el caso de varones y de mujeres que pesan <60 kg, basta una aguja de 5/8 de pulgada (1.5 cm); para mujeres que pesan 60 a 90 kg y varones que pesan 60 a 118 kg, se necesita una aguja de 2.54 a 3.75 cm; para mujeres que pesan >90 kg y varones cuyo peso es >118 kg, se necesita una aguja de 3.75 cm.

Se conoce como *aspiración* el acto de tirar del émbolo de la jeringa hacia atrás, después de introducirla en la piel pero antes de inyectar el contenido, para asegurarnos que éste no se inyecta en un vaso sanguíneo. Algunos expertos recomiendan tal práctica, aunque no se necesita, porque en los sitios recomendados de inyección no hay vasos de gran calibre.

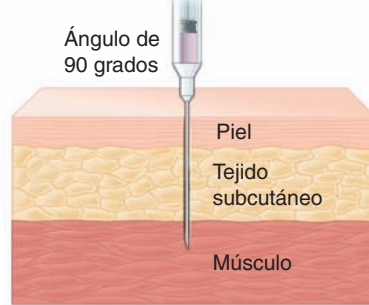
En la misma sesión, se pueden aplicar varias vacunas y, de hecho, se insta a que se administren en ella todas las vacunas necesarias. Los estudios han señalado que las vacunas tienen la misma eficacia si se suministran de forma simultánea, en comparación con el modo individual, y la administración simultánea de varias de ellas no incrementa el riesgo de efectos adversos. Si es necesario aplicar más de una vacuna en la misma extremidad, será mejor que entre uno y otro sitio de inyección medien 2.5 a 5.0 cm de tal forma que se puedan diferenciar e identificar las reacciones locales en caso de aparecer. Si se administran de manera concomitante una vacuna y un preparado inmunoglobulínico (p. ej., la vacuna Td y la inmunoglobulina tetánica), para cada inyección se empleará un lugar anatómico separado.

En el caso de algunas vacunas (p. ej., la elaborada contra la tos ferina o la vacuna contra hepatitis B), se necesitan múltiples dosis para una respuesta adecuada y persistente de anticuerpos. El calendario recomendado especifica el intervalo que debe mediar entre una y otras dosis. Muchos adultos a los que se aplica la primera dosis de una serie con dosis múltiples, no completan la serie o no reciben las dosis posteriores dentro del intervalo recomendado. En esas circunstancias, disminuye la

### Inyección subcutánea (SC)



### Inyección intramuscular (IM)



Administración subcutánea



Administración intramuscular

**Figura 122-2** Técnicas de administración subcutánea (SC) e intramuscular (IM) de vacunas para adultos. (Adaptada de materiales proporcionados por la Immunization Action Coalition; [www.immunize.org](http://www.immunize.org))

eficacia de la vacuna, la duración de la protección o ambos factores. El personal de salud debe contar con sistemas de aviso para que los pacientes regresen para recibir las nuevas dosis de la serie de vacunas a intervalos apropiados. Con excepción de la vacuna oral antitifoidea, la interrupción de las dosis programadas en el calendario no obliga a iniciar de nuevo toda la serie o agregar dosis adicionales.

Después de la vacunación, en particular en adolescentes y adultos jóvenes, puede haber algún síncope. Han ocurrido lesiones graves, como traumatismos craneoencefálicos y accidentes en vehículos motorizados. Es importante cumplir con métodos de administración que lleven al mínimo la trascendencia de un síncope después de la vacuna; para evitar traumatismo en caso de surgir tal complicación, se necesita que el paciente esté sentado durante las maniobras. El ACIP recomienda al personal encargado de vacunar, que realice de forma fehaciente la observación de los pacientes durante 15 min después de la vacunación. En caso de surgir un síncope, se vigilará al paciente hasta que los síntomas desaparezcan.

La anafilaxia es una complicación inusual de la vacunación. Cada institución encargada de vacunar personas debe contar con material y un estuche para situaciones de urgencia que contenga solución de adrenalina para administrar en caso de una reacción anafiláctica sistémica.

## ■ VIGILANCIA DE LA SEGURIDAD DE LA VACUNACIÓN Y NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS

### Valoraciones de la seguridad de una vacuna antes de su aprobación general

En Estados Unidos, antes de que la FDA apruebe el uso general de vacunas, éstas son valoradas en estudios clínicos con voluntarios humanos. El estudio se realiza en tres fases progresivas: en la fase 1, es reducido y por lo común se incorporan menos de 100 voluntarios; su finalidad es obtener una valoración básica de la seguridad e identificar reacciones

adversas frecuentes. Los estudios de fase 2, de mayor magnitud, incluyen cientos de personas, reúnen información adicional de inocuidad y se diseñan para valorar también la inmunogenicidad. Los datos obtenidos de los estudios de fase 2 se utilizan para conocer la composición de la vacuna, el número de dosis necesarias y el perfil de episodios adversos frecuentes. Las vacunas que al parecer son adecuadas, se valoran en estudios de fase 3, los cuales de modo típico abarcan cientos o miles de voluntarios y se diseñan, de modo general, para demostrar la eficacia de la vacuna y obtener información adicional o datos sobre seguridad del producto.

### Vigilancia de la seguridad de la vacuna después de su aprobación

Una vez aprobada la vacuna por las autoridades competentes, se valora su inocuidad (seguridad) por varios mecanismos. Las directrices del NCVIA publicadas en 1986 exigen al personal asistencial notificar algún efecto adverso después de vacunar niños. En 1990 se estableció un mecanismo para tal notificación, el llamado *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS), y los CDC y la FDA se encargan conjuntamente de su aplicación. Tal sistema de vigilancia reúne notificaciones de reacciones adversas después de usar vacunas aprobadas en Estados Unidos. Se han definido los *efectos adversos* como las manifestaciones en el estado general de una persona, que surgen después de la vacunación, y que pueden estar relacionados o no con la vacuna. Los VAERS surgieron en respuesta a NCVIA, aunque cualquier efecto adverso tras la vacunación en un niño o en un adulto, o que presumiblemente es debida o no a la aplicación del producto biológico, puede notificarse por cualquiera de los dos sistemas. En 2008, VAERS recibió más de 25 000 notificaciones de efectos secundarios después de la vacunación; de ellas, 9,5%, según la valoración, eran graves y ocasionaron discapacidad, hospitalización, afecciones con riesgo vital o fallecimiento.

Cualquier persona puede elaborar una notificación del VAERS, sea el personal sanitario, empresas farmacéuticas, personas vacunadas, padres o tutores. Las notificaciones se pueden enviar de manera directa (<http://vaers.hhs.gov/esub/index>) o completando un formulario que se solicita de modo directo al teléfono (800-822-7967) o al fax (877-721-0366). En el documento del VAERS, se solicita la información siguiente: el tipo de vacuna aplicada y la fecha en que se administró; el momento en que comenzaron los efectos adversos y las enfermedades o los fármacos actuales, los antecedentes o los efectos adversos después de la vacunación y las características demográficas (p. ej., edad y género). La información suministrada se incorpora en una base de datos. Tras ello, la persona que notificó un efecto adverso recibe un aviso o carta de confirmación con un número de identificación de VAERS que se puede utilizar si más adelante envía más datos. En casos seleccionados de algún efecto adverso grave, es posible vigilar el estado de la recuperación de la persona en un periodo que va de 60 días a un año después de la vacunación. En Estados Unidos, instituciones como la FDA y los CDC tienen acceso a los datos del VAERS y aprovechan esta información para llevar a cabo vigilancia seriada de la seguridad de la vacuna y para realizar estudios de investigación. Los datos del VAERS (salvo la información personal) están disponibles al público.

Por medio de VAERS, se obtiene información útil sobre la seguridad de las vacunas, pero este sistema de notificación pasiva tiene limitaciones importantes. La primera es que reúne sólo información de efectos que ocurrieron después de la vacunación; no valora si una reacción concreta acaece con mayor frecuencia de la prevista tras la vacunación. La segunda es que la notificación de efectos es incompleta y está sesgada hacia efectos que aparecen con mayor probabilidad tras una vacunación y al poco de administrarla. Para obtener información más sistematizada sobre efectos adversos en personas vacunadas o no vacunadas, en 1991 se emprendió el llamado proyecto de *Vaccine Safety Datalink*. Éste, dirigido por los CDC, recaba la información de ocho organizaciones norteamericanas de asistencia sanitaria; las bases de datos de cada



participante incluye información sobre vacunaciones, entidades patológicas y médicas, aspectos demográficos, resultados de pruebas de laboratorio y prescripciones farmacéuticas. El *Departamento de Defensa* cuenta con un sistema similar para vigilar de forma secuencial la seguridad de vacunaciones en personal militar en activo. Además, el fabricante de la vacuna puede realizar valoraciones de la inocuidad del producto después de su aprobación. De hecho, las valoraciones en cuestión suelen ser exigidas por la FDA en Estados Unidos como un requisito para aprobar el uso de la vacuna.

### Conservación de registros de vacunación

La vacunación practicada debe quedar consignada con detalle en el expediente clínico permanente del paciente. Dicha documentación incluirá la fecha en que se administró la vacuna, el nombre o las abreviaturas aceptadas de la misma, el número de lote o el fabricante del producto, el sitio de aplicación, la hoja VIS, la fecha en que se suministró tal formulario y el nombre de la persona que administró la vacuna.

### ACCESO DEL CONSUMIDOR Y SOLICITUDES DE VACUNACIÓN

Al eliminar obstáculos que se interponen entre el consumidor o paciente, las instituciones y el personal sanitario pueden mejorar la utilización de vacunas. Habitualmente, las barreras económicas han generado limitaciones notables, en particular en adultos no asegurados. En el caso de adultos asegurados, otro obstáculo por superar son los costos adicionales que generan las nuevas vacunas más costosas para adultos (p. ej., la que se usa contra el zoster). En Estados Unidos, después de que *Medicare* incluyera la vacuna contra la gripe para todos sus beneficiarios en 1993, se duplicó la protección en personas  $\geq 65$  años de edad (de 30% aproximadamente, en 1989 a  $>60\%$  en 1997; fig. 122-3). Otras estrategias que mejoran el acceso de los pacientes a la vacunación incluyen ampliar las horas laborales en las instituciones (por la noche y en los fines de semana), y establecer clínicas destinadas únicamente a cumplir con calendarios de vacunación con el fin de acortar los periodos de espera. El suministro de vacunas fuera del “centro de atención médica” (p. ej., clínicas en los sitios de trabajo, universidades y tiendas de ventas al por menor) puede ampliar el acceso de los adultos que no frecuentan las instituciones sanitarias. En Estados Unidos, la vacunación en tales sitios se ha incrementado en adultos que no corresponden a la tercera edad (sujetos de edad avanzada).

Son frecuentes los esfuerzos de fomentar la salud mediante la ampliación de las peticiones de vacunación. En el caso de algunas de las vacunas nuevas para adolescentes y adultos, se ha utilizado la propaganda directa al consumidor, hecha por compañías farmacéuticas. Los intentos para incrementar las peticiones de vacunación por parte de consumidores no han mejorado las tasas de vacunación, salvo que se lleven a la práctica junto con otras estrategias orientadas a reforzar las prácticas del personal sanitario o reducir las barreras para el consumidor. Las actitu-

des y las ideas en relación con la vacunación pueden constituir impedimentos notables para satisfacer las peticiones de los consumidores. Para muchos adultos, las vacunas tienen la misma importancia que poseen para los niños, pero no conocen en detalle la prevención de enfermedades cuya frecuencia se pretende eliminar con las vacunas. En el caso de algunos adultos con ciertos factores de riesgo médico, se recomienda utilizar algunas vacunas, pero muy pocas personas se identifican a sí mismas como pacientes de alto riesgo. Las publicaciones científicas sugieren que muchas personas adultas con enfermedades crónicas quizá se encuentren más motivadas para recibir una vacuna, por el deseo de proteger a sus familiares y no para aminorar su propio riesgo. De manera explícita, se han recomendado algunas vacunas para personas con un riesgo relativamente bajo de complicaciones graves, con el objetivo de reducir el riesgo de transmisión a contactos con un riesgo mayor. Por ejemplo, se recomienda la vacunación contra la gripe y la tos ferina en el caso de padres y cuidadores de recién nacidos.

## ESTRATEGIAS PARA PERSONAL E INSTITUCIONES DE ATENCIÓN A LA SALUD

### Recomendaciones para el personal sanitario

El personal asistencial ha tenido enorme influencia en los pacientes en el área de la vacunación. La recomendación hecha por un médico o una enfermera tiene mayor peso que la de sociedades profesionales o el respaldo de celebridades. El personal de salud debe tener información precisa sobre riesgos y beneficios de la vacuna para poder resolver las dudas y preocupaciones frecuentes de los pacientes. En Estados Unidos, los CDC, el *American College of Physicians* y la *American Academy of Family Physicians* revisan y actualizan el calendario de vacunación para adultos cada año y elaboran el material educativo para facilitar los comentarios entre el personal y el paciente respecto de la vacunación ([www.cdc.gov/vaccines](http://www.cdc.gov/vaccines)).

### Sistemas de apoyo

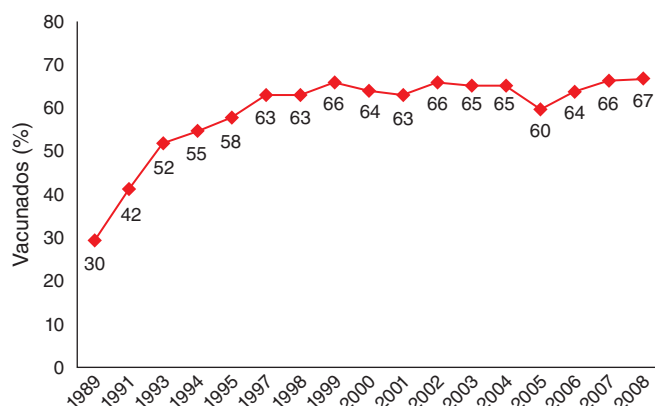
Las instituciones y los consultorios médicos pueden incorporar métodos que aseguren que el personal idóneo siempre brinde la posibilidad de una vacunación específica a los pacientes, con indicaciones para el uso de vacunas particulares. En algunos registros electrónicos, se han incorporado medios de apoyo de decisiones para el personal, en los casos en que están indicadas las vacunas particulares. Ya se ha comentado acerca de los avisos Manuales o Automatizados, así como la normativa al respecto (véase antes “Selección de las personas a vacunar”), y siempre han mejorado la protección ofrecida por vacunas, en consultorios y en hospitales. Las estimaciones de muchos clínicos respecto a su actitud divergen de las mediciones objetivas de la protección mediante vacunas de sus pacientes; en la práctica pediátrica, se ha demostrado que la valoración cuantitativa y la retroalimentación mejoran de manera notable el rendimiento de las vacunas. Algunos planes de atención a la salud han planteado incentivos para el personal que ha logrado altas tasas de protección con vacunas. El personal de especialidades, como los ginecoobstetras, tal vez sea el único que atiende a pacientes de alto riesgo con indicaciones de administrar vacunas especiales (p. ej., contra el HPV, la gripe y la vacuna de polisacáridos neumocócicos).

### Requisitos para recibir la vacuna

Se exige la vacunación contra algunas enfermedades transmisibles concretas en muchas universidades e instituciones de enseñanza superior, así como para realizar el servicio en instalaciones militares y ocupacionales (p. ej., instituciones diurnas de cuidado de niños, laboratorio, atención veterinaria y asistencial de otro tipo). También se recomiendan las vacunaciones y algunas son necesarias para viajar a otros países (cap. 123).

### Vacunación del personal de atención a la salud

Un aspecto particular de interés en las instalaciones médicas es la vacunación del personal de atención a la salud, incluidos individuos con responsabilidades directas o indirectas en el cuidado de los pacientes. En



**Figura 122-3** Protección con la vacunación contra la gripe entre los adultos  $\geq 65$  años de edad. Estados Unidos, 1989-2008. (Tomada de [http://www.cdc.gov/FLU/PROFESSIONALS/VACCINATION/pdf/NHIS89\\_08fluvaxtrendtab.pdf](http://www.cdc.gov/FLU/PROFESSIONALS/VACCINATION/pdf/NHIS89_08fluvaxtrendtab.pdf))

Estados Unidos, la *Joint Commission* (Comisión Mixta) (que acredita a las organizaciones de atención a la salud), el *Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee* de los CDC y el ACIP han recomendado vacunar contra la gripe a todo el personal sanitario; las nuevas recomendaciones se orientan a exigir el motivo de rechazo por parte del personal de atención de la salud que no acepte la vacunación anual contra la gripe. Algunas instituciones y jurisdicciones han añadido normas obligatorias de vacunación contra la gripe por parte del personal asistencial y han ampliado las exigencias previas en relación con tales vacunas o las pruebas de inmunidad frente a hepatitis B, sarampión, parotiditis, rubéola y varicela.

### ■ VACUNACIÓN EN ENTORNOS NO MÉDICOS

Las tasas de vacunación en consultorios alcanzan cifras muy altas, en el caso de niños de corta edad y adultos  $\geq 65$  años de edad. Las personas en esos grupos de edad acuden más veces al consultorio y muy probablemente sean atendidas de manera constante en un “centro de salud” en comparación con los niños de mayor edad, los adolescentes y los adultos de edad media no senil. La vacunación fuera del centro sanitario puede ampliarse para atender a los individuos con pocas visitas de tipo clínico y así se disminuiría el número de personas atendidas por médicos muy atareados. En algunos sitios, las limitaciones económicas vinculadas con exigencias de inventarios o almacenamiento han hecho que el personal médico conserve escasas vacunas o ninguna. Fuera del consultorio de médicos particulares o de hospitales es posible que los sitios de vacunación sean departamentos de cuidados de la salud, sitios de trabajo, tiendas de venta al por menor (incluyendo farmacias o supermercados), así como escuelas o universidades.

En el caso de administrar vacunas en entornos no médicos, es importante cumplir con la normativa relativa a la práctica de vacunaciones. Habrá que dar a los pacientes información de la forma de notificar efectos adversos (al proporcionarles una hoja de VIS) y los procedimientos deben asegurar que se envía la documentación de aplicación de vacunas a las autoridades de atención primaria y al registro de instituciones de salud que se ocupan de la vacunación en el ámbito estatal o municipal. Se necesita la documentación detallada en caso de solicitudes de empleo, admisión en escuelas y viajes. Los registros personalizados pueden ser útiles para que los consumidores lleven un registro detallado de sus vacunaciones y algunas clínicas ocupacionales han incorporado avisos automatizados de ellas para que los empleados tengan datos actualizados de las vacunaciones recomendadas.

### ■ VIGILANCIA DE LA EFICACIA DE LA VACUNACIÓN

El seguimiento de la protección lograda con la vacunación a escalas nacionales, estatales, institucionales y en la práctica diaria puede generar datos de retroalimentación para los médicos y los programas, y facilitar así la mejora de la calidad. En Estados Unidos, el llamado *Healthcare Effectiveness Data and Information Set* (HEDIS) (Conjunto de Datos e Información Sobre la Eficacia de la Atención de Salud) mide todo lo relacionado con la vacunación de adultos para facilitar el cotejo con planes de atención a la salud. La *National Immunization Survey and National Health Interview Survey* de los CDC aportan datos elegidos sobre la protección lograda con la vacunación en adultos y sigue la trayectoria de los avances orientados a lograr las metas de las *Healthy People* para 2020, en cuanto a protección de personas  $\geq 65$  años de edad y adultos de menor edad con entidades patológicas que incrementan los riesgos para la salud. Las tasas de protección con vacunas contra gripe y neumococos han sido altas en personas  $\geq 65$  años de edad (60-70%) que entre sujetos de alto riesgo de 18 a 64 años. Las cifras de protección con vacunas específicas de cada región, como la vacuna de polisacárido neumocócico y la dirigida contra la gripe (medidas por el *Behavioral Risk*

*Factor Surveillance System* de los CDC), indican notables variaciones geográficas en tal sentido. Persisten diferencias en las tasas de protección de la vacunación de adultos, entre sujetos de raza blanca y minorías raciales y étnicas. A diferencia de ello, en los últimos 10 años han disminuido de modo notable las diferencias raciales y económicas en la vacunación en niños de corta edad. Gran parte de este adelanto se ha atribuido al *Vaccines for Children Program*, que desde 1994, se ha pre-ocupado porque los niños sin seguro médico reciban vacunas de manera gratuita. Para tal programa, pueden ser elegidos ~70% de los niños estadounidenses de raza negra y de procedencia hispana.

### ■ TENDENCIAS FUTURAS

Muchas de las vacunas elaboradas en el siglo xx se destinaron a combatir las enfermedades infecciosas agudas más frecuentes de niños, pero las elaboradas en fechas recientes intentan evitar situaciones crónicas que prevalecen en adultos. La vacuna contra hepatitis B impide la cirrosis asociada a dicha infección y el carcinoma hepatocelular; la vacuna contra el herpes zoster evita dicha enfermedad y la neuralgia posherpética; y la vacuna contra el virus de papiloma humano impide algunos tipos de cáncer cervicouterino, verrugas genitales y cánceres anogenitales. Los nuevos objetivos en el desarrollo e investigación sobre vacunas, ampliarán presumiblemente la definición de enfermedades prevenibles por vacunas. Están en marcha investigaciones para obtener vacunas que impidan la diabetes mellitus insulino dependiente, la adicción a la nicotina y la enfermedad de Alzheimer. Las estrategias en expansión para la obtención de vacunas incluyen la incorporación de estrategias moleculares, como el DNA, los vectores y los péptidos. En la aplicación de las vacunas, se han utilizado nuevas técnicas, por ejemplo vías transdérmicas y procedimientos que no necesitan agujas.

### ■ LECTURAS ADICIONALES

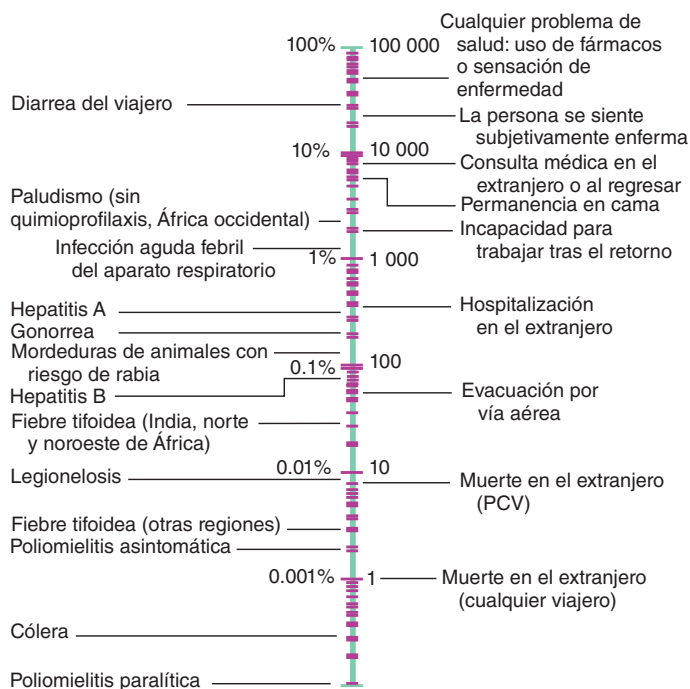
- BONHOEFFER J et al: Guidelines for collection, analysis, and presentation of vaccine safety data in surveillance systems. *Vaccine* 27:2289, 2009
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Progress toward interruption of wild poliovirus transmission worldwide, 2009. *MMWR* 59:545, 2010
- PICKERING LK et al: Immunization programs for infants, children, adolescents, and adults: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 49:817, 2009
- PLOTKIN S et al (eds): *Vaccines*, 5th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2008
- POLAND GA et al: Standards for adult immunization practices. *Am J Prev Med* 25:144, 2003
- ROUSH SW et al: Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine-preventable diseases in the United States. *JAMA* 298:2155, 2007
- SCHUCHAT A, BELL B: Monitoring the impact of vaccines post-licensure: New challenges, new opportunities. *Expert Rev Vaccines* 7:437, 2008
- SMITH JC et al: Immunization policy development in the United States: The role of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Ann Intern Med* 150:45, 2009
- WHARTON M: Vaccine safety: Current systems and recent findings. *Curr Opin Pediatr* 22:88, 2010
- WILLIS BC et al: Improving influenza, pneumococcal polysaccharide, and hepatitis B vaccination coverage among adults aged <65 years at high risk: A report on recommendations of the Task Force on Community Preventive Services. *MMWR* 54:1, 2005

# CAPÍTULO 123

## Recomendaciones de salud para viajes internacionales

Jay S. Keystone  
Phyllis E. Kozarsky

Según la *World Tourism Organization*, el número de viajeros internacionales aumentó de forma exponencial de 25 millones en 1950 a >900 millones en 2008. No sólo es que las personas viajen más, los viajeros buscan destinos más exóticos y remotos. El viaje desde regiones industrializadas a otras en desarrollo ha aumentado; Asia y las islas del Pacífico, África y el Medio Oriente ahora surgen como destinos. En la **figura 123-1**, se resume la incidencia mensual de problemas de salud durante viajes a países en vías de desarrollo. Los estudios demuestran que entre 50 y 75% de las personas que efectúan viajes de corta duración a regiones tropicales o subtropicales comunican alguna alteración de la salud. La mayoría de estos problemas de salud son leves, de manera que sólo 5% necesita atención médica y <1% precisa hospitalización. Aunque los microorganismos infecciosos contribuyen de manera sustancial a la morbilidad de los viajeros, estos microorganismos patógenos sólo generan ~1% de los fallecimientos en esta población. Las enfermedades cardiovasculares y las lesiones accidentales son las causas de muerte más frecuentes entre los estadounidenses que viajan y constituyen 49 y 22%, respectivamente, de todos los fallecimientos. Las tasas de mortalidad específicas por edades, por causas cardiovasculares, son similares a las de las personas que no viajan. Por el contrario, las tasas de mortalidad por lesiones (la mayoría por accidentes de tránsito, de aviación o ahogamiento) son varias veces superiores en los viajeros. Si se descarta la mortalidad por cardiopatías y afecciones preexistentes, los accidentes automovilísticos originan >40% de las muertes restantes.



**Figura 123-1** Tasa mensual de incidencia de problemas sanitarios durante una estancia en países en desarrollo. PCV, Voluntarios de Cuerpos de Paz (*Peace Corps volunteer*). (Tomada de Steffen R, Lobel HO: *Epidemiologic basis for the practice of travel medicine*. *J Wilderness Med* 5:56, 1994. Con autorización de Chapman and Hall, New York.)

### RECOMENDACIONES GENERALES

Las recomendaciones para la conservación de la salud se fundamentan no sólo en el destino del viajero, sino también en una valoración del riesgo, que a su vez está determinado por el estado de salud, el itinerario específico, el propósito del viaje, la estación y las circunstancias de vida durante el viaje. Puede obtenerse información detallada sobre los riesgos específicos por país en las recomendaciones especificadas en la publicación *Health Information for International Travel* ([www.cdc.gov/travel/](http://www.cdc.gov/travel/)) de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC).

Debido a la mayor cantidad de personas de edad avanzada y con enfermedades crónicas que viajan a países exóticos, el buen estado de salud para emprender un viaje es un aspecto que preocupa de manera creciente (véase más adelante en el presente capítulo “Viajes y hospedadores especiales”). Como la mayor parte de las cabinas de los aviones comerciales se encuentra presurizada al equivalente de 2 500 m sobre el nivel del mar (lo que corresponde a una  $PaO_2$  de casi 55 mmHg), es necesario valorar a los individuos que experimentan trastornos cardiopulmonares graves antes de que emprendan un viaje. Además, quienes se han sometido recientemente a una intervención quirúrgica o han tenido poco antes un infarto de miocardio, una apoplejía o una trombosis venosa profunda (entre otros problemas), pueden estar en alto riesgo de sufrir reacciones adversas durante los vuelos. El *Aerospace Medical Association Air Transport Medical Committee* ha publicado un resumen de las recomendaciones vigentes sobre las buenas condiciones físicas para volar ([www.asma.org/publications/](http://www.asma.org/publications/)). Asimismo, quizá sea aconsejable efectuar una valoración de la salud previa al viaje en los individuos que pretenden efectuar actividades recreativas particularmente audaces, como escalar montañas o bucear con equipo.

### VACUNACIONES PARA VIAJEROS

Las vacunaciones para viajeros casi siempre se dividen en tres categorías: *sistemáticas* (vacunaciones de refuerzo infantiles y del adulto necesarias con independencia del viaje), *obligatorias* (vacunaciones exigidas por las disposiciones internacionales para la entrada en ciertas áreas o para cruzar fronteras), y *recomendadas* (vacunaciones deseables debido a los riesgos relacionados con los viajes). En el **cuadro 123-1**, se relacionan las vacunas administradas y exigidas de modo habitual a los viajeros.

#### Inmunizaciones sistemáticas

**Difteria, tétanos y poliomielitis** La difteria (**cap. 138**) sigue siendo un problema mundial. Se han producido grandes brotes epidémicos en países que redujeron sus programas públicos de vacunación. Las encuestas serológicas muestran que muchos estadounidenses no tienen antitoxina tetánica (**cap. 140**), en particular mujeres mayores de 50 años de edad. Aunque el riesgo de poliomielitis (**cap. 191**) es extraordinariamente bajo para los viajeros internacionales y aunque ésta se ha erradicado del hemisferio occidental y Europa, estudios llevados a cabo en Estados Unidos revelan que los niveles de inmunidad de la población general son variables; algunos datos indican que 12% de los estadounidenses adultos que viajan no están protegidos, por lo menos, frente a un serogrupo del virus de la poliomielitis. Un viaje al extranjero es una excelente oportunidad para actualizar las vacunaciones. Con el incremento reciente de la frecuencia de tos ferina en los adultos, la combinación acelular de difteria-tétanos-tos ferina (Tdap) se recomienda actualmente para adultos como una dosis única de sustitución al refuerzo de Td a los 10 años.

**Sarampión** El sarampión sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en los países en desarrollo (**cap. 192**). Varios brotes de la enfermedad ocurridos en Estados Unidos han sido relacionados con casos importados. El grupo de mayor riesgo es el formado por las personas nacidas después de 1956 y vacunadas antes de 1980, ya que en muchas de ellas la vacunación primaria fracasó.

**Gripe (influenza)** La gripe (quizá la infección más común en viajeros, y que puede evitarse con una vacuna) es endémica todo el año en zonas tropicales y en los meses cálidos en el hemisferio sur (coincide con los



**CUADRO 123-1** Vacunas empleadas a menudo para los viajes

Vacuna	Serie primaria	Intervalo para el refuerzo
Cólera, vibriones vivos, oral (CVD 103-HgR)	1 dosis	6 meses
Fiebre amarilla	1 dosis SC	10 años
Hepatitis A (Havrix), enzimoimmunoanálisis 1 440, U/ml	2 dosis con 6-12 meses de separación, IM	No se requiere
Hepatitis A (VAQTA, AVAXIM, EPAXAL)	2 dosis con 6-12 meses de separación, IM	No se requiere
Hepatitis A y B combinadas (Twinrix)	3 dosis, cada una a los meses 0, 1 y 6-12, o a los 0, 7 y 21 días más un refuerzo al año, IM	No se requiere, <i>salvo</i> a los 12 meses (en dosis única, para el protocolo acelerado)
Hepatitis B (Engerix B): protocolo acelerado	3 dosis, cada una a los meses 0, 1 y 2, o a los 0, 7 y 21 días más un refuerzo al año, IM	12 meses, solo una dosis
Hepatitis B (Engerix B o Recombivax) protocolo estándar	3 dosis, cada una a los meses 0, 1 y 6, IM	No se requiere
Inmunoglobulina (prevención de la hepatitis A)	1 dosis IM	Intervalos de 3-5 meses, dependiendo de la dosis inicial
Japonesa, encefalitis (JE, VAX)	3 dosis separadas entre sí por 1 semana, SC	12-18 meses (primer refuerzo), y después cada 4 años
Japonesa, encefalitis (Ixiaro)	2 dosis separadas por un mes, SC	Esquema de refuerzo óptimo no determinado aún
Meningococo, tetravalente [Menimmune (polisacárido), Menactra, Menvéo (conjugada)]	1 dosis SC	Más de 3 años (aún no está definido el protocolo para el refuerzo óptimo)
Rabia (HDCV), vacuna adsorbida contra la rabia (RVA), o vacuna de células de embrión de pollo purificada (PCEC)	3 dosis, cada una a los 0, 7 y 21 o 28 días, IM	No se requiere, salvo en caso de exposición
Tifoidea Ty21a, oral de bacterias vivas atenuadas (Vivotif)	1 cápsula cada tercer día hasta completar 4 dosis	5 años
Tifoidea, polisacárido capsular Vi de la, inyectable (Typhim Vi)	1 dosis IM	2 años

HDCV, vacuna contra la rabia de células diploides humanas (*human diploid cell vaccine*); IM, vía intramuscular; SC, vía subcutánea.

meses fríos en el hemisferio norte). Un estudio prospectivo indicó que la gripe se desarrolló en 1% de los viajeros al sudeste asiático, por mes de permanencia. Hay que considerar la vacunación en toda persona que viaje a tales regiones, sobre todo los ancianos o aquéllos con enfermedades crónicas. La gripe vinculada con viajes sigue ocurriendo en los meses cálidos en Alaska y los territorios noroccidentales de Canadá entre pasajeros y personal de buques cruceros (cap. 187). La velocidad de diseminación mundial de la pandemia del virus H1N1 ilustra una vez más el porqué la vacunación contra la gripe es tan importante para los viajeros.

**Infección por neumococos** Sea cual sea el viaje, habrá que aplicar de manera sistemática vacuna antineumocócica a los ancianos y a aquellos con alto riesgo de padecer la infección grave, incluidos los que tienen cardiopatías crónicas, enfermedades pulmonares y renales, esplenectomía o a quienes padecen enfermedad de células falciformes (cap. 134).

### Vacunaciones obligatorias

**Fiebre amarilla** Es necesario demostrar la vacunación contra esta entidad patológica (cap. 196) para entrar en la mayor parte de los países del África subsahariana y de Sudamérica ecuatorial, donde la enfermedad es endémica o epidémica, o en países con riesgo de introducción del padecimiento. Esta vacuna sólo se administra con autorización estatal en centros contra la fiebre amarilla, y su aplicación debe documentarse en un certificado internacional de vacunación. Es posible obtener de los CDC ([www.cdc.gov/travel/](http://www.cdc.gov/travel/)) un registro de las clínicas estadounidenses que aplican la vacuna. Datos recientes sugieren que <50% de quienes se desplazan a zonas en que la fiebre amarilla es endémica están vacunados. La incidencia de efectos adversos graves vinculada con la vacuna ha aumentado en fecha reciente. Las personas que por primera vez la reciben pueden tener como cuadro inicial un síndrome que se caracteriza por ataque neurotrópico (un caso por 125 000 dosis) o viscerotrópico (un caso por 250 000 dosis; en personas de 60 a 69 años de edad, un caso por 100 000 dosis; y aquellas las personas  $\geq 70$  años, un caso por cada 40 000 dosis). Las enfermedades inmunosupresoras y tóxicas aumentan el riesgo de efectos adversos ([www.cdc.gov/vaccines/pubs/vis/downloads/vis-yf.pdf](http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/vis/downloads/vis-yf.pdf)).

**Meningitis meningocócica** Se requiere contar con protección contra la meningitis (mediante la vacuna tetravalente) para entrar en Arabia Saudita en la temporada de las peregrinaciones a La Meca durante el Hajj (cap. 143).

**Gripe** Durante el Hajj de 2009, fueron obligatorias las vacunas estacional y la de la pandemia H1N1 (esta última, donde estuviera disponible) para la entrada en Arabia Saudita.

### Vacunaciones recomendadas

**Vacuna contra hepatitis A y B** La hepatitis A (cap. 304) es una de las infecciones más frecuentes que puede evitarse con vacunación en los viajeros. El riesgo es seis veces mayor en quienes se apartan de las rutas turísticas comunes. La tasa de mortalidad por hepatitis A aumenta con la edad y llega casi a 3% en sujetos >50 años de edad. De las cuatro vacunas contra dicha infección distribuidas en Estados Unidos y otros países de Norteamérica (dos en dicho país), todas son intercambiables y su tasa de eficacia es >95%.

Los trabajadores que están en países extranjeros por largo tiempo, al parecer están expuestos a un extraordinario riesgo de contraer la infección por hepatitis B (cap. 304). La recomendación de que toda persona que viaja debe ser vacunada contra la hepatitis B antes de su partida se apoya en los datos de dos estudios recientes, los cuales indican que 17% de los viajeros estudiados que recibieron asistencia en otros países, se le había administrado algún tipo de inyección; según los datos de la Organización Mundial de la Salud, en países en vías de desarrollo incluso hasta 75% de las inyecciones se realizan con equipo no estéril. En Estados Unidos, se cuenta ahora con una vacuna combinada contra las hepatitis A y B, y ha sido aprobada para su aplicación en un calendario acelerado de tres semanas. Todas las personas que viajan a países menos desarrollados deben vacunarse contra las hepatitis A y B.

**Fiebre tifoidea** El índice de ataque de la fiebre tifoidea (cap. 153) es de un caso por 30 000 personas por mes de viaje a naciones en desarrollo. Sin embargo, los índices de ataque en India, Senegal y norte de África son 10 veces mayores y lo son en particular en individuos que se dirigen a destinos relativamente remotos y en inmigrantes que retornan a su hogar a visitar a amigos o parientes (VFR, *visit friends or relatives*). Entre

1999 y 2006, en Estados Unidos 66% de los casos “importados” provenían de este último grupo. Las dos vacunas disponibles, es decir, una de administración oral (virus vivo) y la otra inyectable (polisacárido), tienen tasas de eficacia ~70%. En algunos países, se cuenta con una vacuna combinada contra hepatitis A y fiebre tifoidea.

**Meningitis meningocócica** No se ha cuantificado el peligro de enfermedad meningocócica en viajeros, pero es posible que sea mayor entre aquellos que viven dentro de poblaciones indígenas pobres y hacinadas (cap. 143). Por su mayor habilidad para prevenir el estado de portador nasal (en comparación con la antigua vacuna de polisacárido), la vacuna conjugada tetravalente es el producto de elección para inmunizar a personas que viajan al África subsahariana durante la estación seca o a regiones del mundo en las que hay epidemias. La vacuna que protege contra los grupos serológicos A, C, Y y W-135, tiene una tasa de eficacia >90%.

**Encefalitis japonesa** El riesgo de encefalitis japonesa (cap. 196), una infección de las regiones rurales de Asia y del sudeste asiático transmitida por mosquitos, es cercano a 1 caso cada 5 000 por mes de estancia en una región endémica. Casi todas las infecciones sintomáticas que afectan a residentes estadounidenses se producen entre el personal militar y sus familias. La tasa de eficacia de la vacuna es >90% y son raras las reacciones alérgicas graves. Es recomendable la vacuna para personas que permanecerán más de un mes en zonas rurales endémicas o por periodos más breves si sus actividades en tales áreas (p. ej., campismo, ciclismo o excursiones) las exponen a un mayor riesgo. Actualmente está disponible en Estados Unidos una vacuna de células Vero.

**Cólera** El riesgo de cólera (cap. 156) es en extremo bajo, con cerca de un caso por cada 500 000 viajes a las regiones endémicas. Rara vez se recomienda la vacuna del cólera, que ya no está disponible en Estados Unidos, pero se consideraba conveniente para los trabajadores de ayuda humanitaria y de asistencia de la salud en los campos de refugiados y en las regiones con desastres naturales y guerras. En otros países se cuenta con una vacuna oral más eficaz.

**Rabia** Los principales transmisores de la rabia en los países en vías de desarrollo son los animales domésticos, en particular los perros (cap. 195). En diversos estudios se ha demostrado que el riesgo de rabia por las mordeduras de perro en una región endémica varía entre 1 a 3.6 casos por cada 1 000 viajeros por mes de estancia. Los países con endemia de rabia canina son México, Filipinas, Sri Lanka, India, Tailandia y Vietnam. Las tres vacunas disponibles en Estados Unidos proporcionan una protección >90%. La vacuna de la rabia está recomendada para viajeros que permanezcan mucho tiempo en estas zonas, en particular los niños, y para las personas que puedan tener una exposición profesional en regiones endémicas. Sin embargo, en un estudio a gran escala casi 50% de las exposiciones potenciales ocurrió en el primer mes del viaje. Incluso después de que la persona recibe una serie de vacunas antirrábicas previas a la exposición, se necesitan dos dosis después de ocurrir. Los viajeros a quienes se ha aplicado la serie previa a la exposición no necesitarán la inmunoglobulina antirrábica (la cual a menudo no se distribuye en países en desarrollo) si se exponen a la enfermedad.

**PREVENCIÓN DEL PALUDISMO Y OTRAS ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR INSECTOS**

Se ha calculado que más de 30 000 viajeros estadounidenses y europeos presentan paludismo cada año (cap. 210). El peligro para los viajeros alcanza su punto máximo en Oceanía y África subsahariana (se ha calculado en 1:5 y 1:50 por mes de permanencia, respectivamente, en personas que no utilizan quimioprofilaxis); las cifras son intermedias en zonas palúdicas del subcontinente indio y en el sudeste asiático (1:250 a 1:1 000 por mes) y son bajas en Sudamérica y Centroamérica (1:2 500 a 1:10 000 por mes). De los más de 1 000 casos de paludismo notificados anualmente en Estados Unidos, 90% es causado por *Plasmodium falciparum* en viajeros que regresan o que han migrado desde África y Oceanía. Los emigrantes que visitan a amigos o parientes y que vuelven a su hogar son los que están expuestos al máximo riesgo de contagiarse de paludismo. Debido al incremento mundial de paludismo *falciparum* resistente a la cloroquina y a muchos fármacos, resultan más difíciles las decisiones sobre la quimioprofilaxis. Además, la diseminación del palu-

dismo causado por cepas de *Plasmodium vivax* resistentes a la primaquina y la cloroquina hacen todavía más complicado el tratamiento de estos pacientes, al igual que el recién descrito “paludismo del mono” en los seres humanos, causado por *P. knowlesi*. La tasa de mortalidad de los casos de paludismo tipo *falciparum* en Estados Unidos es del 4%; sin embargo, sólo en 33% de los enfermos que mueren se considera el diagnóstico antes del fallecimiento.

Diversos estudios recientes indican que <50% de los viajeros se somete a las recomendaciones básicas para la prevención del paludismo. Las claves para esta prevención consisten en medidas de protección personal contra picaduras de mosquitos (en particular entre el atardecer y el amanecer) y quimioprofilaxis para paludismo. Las primeras consisten en empleo de repelentes de insectos que contienen dietiltoluamida (DEET, *diethyl-toluamide*), empleo de pabellones de gasa para proteger la cama, pijamas y camisones impregnados de permetrina, colocación de mallas mosquiteros en las ventanas y puertas de las habitaciones, y utilización de ropas protectoras. Por tanto, en regiones en las que se transmiten infecciones como el paludismo, se recomiendan productos de DEET (25 a 50%), incluso para niños y lactantes. Los estudios sugieren que las concentraciones de DEET mayores de ~50% no ofrecen un aumento notorio en el tiempo de protección contra los mosquitos. Los CDC también recomiendan picaridina (icaridina), aceite de limón y eucalipto (PMD, para-mentano-3,8-diol) e IR3535 (etilo butilo acetilaminopropionato). En general, las concentraciones más altas del ingrediente activo, cualquiera que sea, brindan protección más duradera. Las medidas de protección personal también son útiles para evitar otras enfermedades transmitidas por insectos como el dengue (cap. 196). En los últimos 10 años, ha aumentado la incidencia de dengue sobre todo en países del Caribe, Latinoamérica y sudeste asiático. El virus de dicha fiebre y el chikungunya se transmiten por un mosquito urbanita que pica de modo predominante en el atardecer y el amanecer.

En el cuadro 123-2, se indican los fármacos más adecuados y recomendables para la profilaxis del paludismo, según los destinos de viajes.

**PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES DEL TUBO DIGESTIVO**

La diarrea es la primera causa de enfermedad en los viajeros (cap. 128) y suele ser un trastorno que se corrige por sí solo y es de corta duración; sin embargo, 40% de las personas afectadas debe modificar las actividades programadas y otro 20% ha de permanecer en cama. El factor de riesgo más importante es el destino del viajero. Se han observado tasas de incidencia por dos semanas de estancia de tan sólo 8% en los países industrializados y de hasta 55% en algunas partes de África, Centroamérica, Sudamérica y el sudeste asiático. El riesgo es especialmente

**CUADRO 123-2** Protocolos quimiodepresores antipalúdicos según la zona geográfica<sup>a</sup>

Área geográfica	Fármaco de elección	Alternativas
Centroamérica (norte de Panamá), Irak, Turquía, norte de Argentina y Paraguay	Cloroquina	Atovacuona-proguanilo <sup>b</sup> Doxiciclina Mefloquina Primaquina (excepto Honduras)
Sudamérica, incluido Haití, República Dominicana y Panamá (excepto el norte de Argentina o Paraguay); Asia (incluido el sudeste asiático); África, y Oceanía	Doxiciclina Atovacuona-proguanilo Mefloquina	
Fronteras de Camboya, Tailandia y Myanmar y Vietnam central	Atovacuona-proguanilo Doxiciclina	

<sup>a</sup> Véase *Health Information for International Travel 2010*, CDC.

<sup>b</sup> Malarona.

**Nota:** Véase también el capítulo 210.

elevado para lactantes y adultos jóvenes. Una revisión reciente sugirió que hay poca correlación entre los excesos alimentarios y la aparición de la diarrea del viajero. En el pasado, los estudios de estudiantes estadounidenses en México indicaron que el consumo de alimentos en restaurantes y comedores, o los que se obtienen de vendedores callejeros, se acompañaba de un mayor riesgo de tal enfermedad.

### Causas

(Véase también cuadro 128-3.) Los agentes patógenos identificados más a menudo que causan la diarrea del viajero son *Escherichia coli* toxigénica y *E. coli* enteroagregativa (cap. 149), aunque en algunas partes del mundo (en particular el norte de África y el sudeste asiático) al parecer predominan las infecciones por *Campylobacter* (cap. 155). Otros microorganismos patógenos comunes son *Salmonella* (cap. 153), *Shigella* (cap. 154), rotavirus (cap. 190) y norovirus (cap. 190); este último virus ha ocasionado innumerables brotes en cruceros. Salvo en el caso de la giardiosis (cap. 215), es poco frecuente que las infecciones por parásitos provoquen diarrea del viajero. Un problema creciente para los viajeros es el desarrollo de resistencia a los antibióticos por parte de muchas bacterias patógenas. Son ejemplos las cepas de *Campylobacter* resistentes a las quinolonas y las de *E. coli*, *Shigella* y *Salmonella* resistentes a trimetoprim-sulfametoxazol.

### Precauciones

Las precauciones generales para alimentos y agua incluyen consumir alimentos muy calientes; evitar alimentos crudos, poco cocinados o comprados a vendedores callejeros, así como ingerir exclusivamente bebidas hervidas o comerciales embotelladas, sobre todo las carbonatadas. El calentamiento destruye los microorganismos causantes de diarrea, pero no la congelación; por tanto, deben evitarse los cubitos de hielo preparados con agua no purificada. A pesar de estas recomendaciones, la bibliografía documenta casos repetidos de imprudencias alimentarias en 98% de los viajeros en las 72 h siguientes a su llegada a su destino. La máxima “¡hiérvelo, cocínalo, pévalo u olvídalos!” es fácil de recordar, pero al parecer es difícil de seguir.

### Tratamiento administrado por el propio paciente

(Véase también cuadro 128-5.) Debido a que la diarrea del viajero puede producirse a pesar de tomar precauciones rigurosas en relación con los alimentos y con el agua, los viajeros deben llevar fármacos para automedicarse. En la diarrea entre moderada y grave, es útil un antibiótico para reducir la frecuencia de las deposiciones y la duración de la enfermedad. La pauta habitual es un ciclo de 3 días de una quinolona dos veces al día o, en el caso de algunos fármacos más recientes, una vez al día. Sin embargo, diversos estudios han demostrado que una única dosis doble de una quinolona puede ser igualmente eficaz. Para la diarrea adquirida en lugares como Tailandia, donde más de 90% de las infecciones por *Campylobacter* es resistente a las quinolonas, la mejor alternativa puede ser la azitromicina. La rifaximina, un derivado poco absorbible de la rifampicina, es muy eficaz contra bacterias patógenas no invasoras, como *E. coli* toxigénica y enteroagregativa. La estrategia de autotratamiento de la diarrea del viajero es que la persona lleve consigo 3 dosis (para emplear una vez al día) de un antibiótico y utilizar el número de dosis que necesite para resolver la enfermedad. Si la diarrea no se acompaña de fiebre alta ni hay sangre en las heces, puede ingerirse loperamida en combinación con el antibiótico; los estudios muestran que esta combinación es más eficaz que el antibiótico solo.

### Profilaxis

La profilaxis de la diarrea del viajero con subsalicilato de bismuto es ampliamente utilizada, pero su eficacia es sólo de ~60%. En algunas personas como deportistas, individuos con antecedentes de diarrea reiterada, y sujetos con enfermedades crónicas, se logra una eficacia de 75 a 90% para prevenir la diarrea con una sola dosis diaria de una quinolona, azitromicina, o rifaximina, administrando una vez al día durante un viaje que dure menos de 1 mes. Los probióticos sólo poseen una eficacia ~20% en profilaxis. En Europa y Canadá, se demostró que una vacuna oral con subunidades del cólera brinda protección cruzada contra *E. coli*

enterotoxigénica y genera una protección de 30 a 50% contra la diarrea del viajero.

### Enfermedades después del retorno

A pesar de que es muy común, la diarrea aguda de los viajeros suele desaparecer por sí sola o se le puede erradicar con antibióticos. Los trastornos intestinales persistentes después de regresar al hogar tienen una causa menos definida y a veces necesitan la atención de un especialista. Los microorganismos infecciosos (p. ej., *Giardia lamblia*, *Cyclospora cayentanensis* y *Entamoeba histolytica*) al parecer causan sólo una pequeña proporción de casos en que hay persistencia de síntomas intestinales. Con mucho, las causas más frecuentes de diarrea persistente después de un viaje son las secuelas posinfecciosas, como la intolerancia a la lactosa o el síndrome de colon irritable. Un metaanálisis reciente indicó que el síndrome de colon irritable posinfeccioso puede aparecer incluso en 4 a 13% de los pacientes. Cuando no ha podido identificarse la causa del problema, ensayar el tratamiento con metronidazol por sospecha de giardiosis, una dieta estrictamente libre de lactosa durante una semana, o una terapia de varias semanas con muciloide en dosis altas (más un laxante osmótico, como lactulosa o PEG 3350 para personas que alternen diarrea y estreñimiento), suele aliviar los síntomas en muchos enfermos.

### PREVENCIÓN DE OTROS PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS VIAJES

Los viajeros tienen un riesgo alto de sufrir *enfermedades de transmisión sexual* (cap. 130). Diversas encuestas han demostrado que gran número de viajeros mantiene relaciones sexuales esporádicas, y a menudo rechazan el uso del preservativo. Cada vez es mayor la cantidad de viajeros diagnosticados de *esquistosomosis* (cap. 219). Los viajeros deben ser advertidos para que eviten bañarse, nadar o caminar en lagos de agua dulce, arroyos o ríos de las regiones tropicales de Sudamérica, el Caribe, África y el sudeste asiático. La prevención de *lesiones vinculadas con los viajes* depende principalmente de precauciones de sentido común. No se recomienda montar en motocicletas (especialmente sin el casco), ni en vehículos públicos atestados; en particular, no se debe viajar por carreteras rurales después del anochecer. Además de su relación con accidentes de tráfico, el consumo excesivo de alcohol ha sido un factor significativo en ahogamientos, agresiones y lesiones. Se advierte a los viajeros que eviten andar descalzos, por el peligro de contraer uncinariosis y estrongiloidosis (cap. 217) y sufrir mordeduras de serpientes (cap. 396).

### EQUIPO MÉDICO DEL VIAJERO

Es muy recomendable que el viajero lleve consigo un botiquín médico. Su contenido puede variar notablemente de acuerdo con el itinerario, la duración y el estilo del viaje, así como con la facilidad en el acceso a los centros médicos locales. Aunque muchos fármacos se encuentran en el extranjero, a menudo sin prescripción, quizá no tengan instrucciones de uso o éstas pueden estar redactadas en otro idioma, o un producto puede estar caducado o falsificado. Por ejemplo, en un estudio efectuado en varios países del sudeste asiático se observó que una media de 53% de productos antipalúdicos (intervalo, 21 a 92%) eran espurios o contenían cantidades inadecuadas del fármaco activo. El individuo que viajará por un periodo breve debe plantearse llevar analgésicos, antidiarreicos y antibióticos para automedicarse de la diarrea; antihistamínicos; laxantes; sales para rehidratación oral; un producto de pantalla con factor de protección cutánea de 30 puntos como mínimo; un repelente de insectos que contenga DEET para la piel; un insecticida para las ropas (permetrina); y, si fuese necesario, un antipalúdico. A los fármacos mencionados, la persona que viaje durante un periodo amplio debe añadir un antibiótico de amplio espectro y con indicaciones generales (levofloxacina o azitromicina); pomadas oftálmica y cutánea antibacterianas y un antimicótico tópico. Sea cual sea la duración del viaje, habrá que pensar en llevar material de primeros auxilios que contenga tijeras, pinzas y vendajes. Una estrategia práctica para el autotratamiento de infecciones del viajero que estará largo tiempo en su travesía, y que porta antibióticos de uso una vez al día (p. ej., levofloxacina), es utilizar 3 comprimidos para trastornos “por debajo de la cintura” (infecciones



intestinales y vesicales) y 6 comprimidos para problemas “por arriba de la cintura” (infecciones de la piel y vías respiratorias).

## VIAJES Y HOSPEDADORES ESPECIALES

### ■ EMBARAZO Y VIAJE

(Véase también cap. 7.) Los antecedentes médicos de la mujer, el itinerario que se va a seguir, la calidad de la atención médica en el lugar de destino y el grado de flexibilidad de la embarazada determinan si el viaje es aconsejable durante la gestación. Según el *American College of Obstetrics and Gynecology*, la fase más segura del embarazo para viajar es entre las semanas 18 y 24, cuando el peligro de aborto espontáneo o de parto prematuro es más bajo. Algunos obstetras prefieren que la mujer permanezca en un radio de varios cientos de kilómetros de su hogar a partir de la semana 28 de gestación por si surgen problemas; sin embargo, en general, se puede aconsejar a las mujeres sanas que viajen si lo desean.

Entre las contraindicaciones relativas para hacer viajes internacionales durante el embarazo están el antecedente de aborto espontáneo, parto prematuro, insuficiencia cervicouterina o toxemia gravídica (preeclampsia). Ante enfermedades sistémicas, como diabetes, insuficiencia cardíaca, anemia grave o antecedentes de enfermedad tromboembólica, también se aconseja que la embarazada posponga los viajes. Por último, las regiones en las que la embarazada o su feto pueden correr un riesgo excesivo (p. ej., grandes altitudes, zonas en las que se requiere una vacunación con virus vivos o en las que existe paludismo endémico multirresistente) no son destinos ideales durante ningún trimestre.

### Paludismo

Durante el embarazo, el paludismo conlleva un riesgo significativo de morbilidad y mortalidad. Los niveles de parasitemia son mayores y el fracaso del tratamiento con cloroquina es más frecuente en las primizas. Durante la gestación, suele ser frecuente que se produzca una enfermedad grave con complicaciones, como paludismo cerebral, hemólisis masiva e insuficiencia renal. Las posibles consecuencias para el feto son aborto espontáneo, mortinato, parto prematuro e infección congénita.

### Infecciones del tubo digestivo

Las embarazadas que viajan deben tener cuidado extremo respecto a su alimentación y bebidas. La deshidratación por diarrea del viajero puede originar insuficiencia de la circulación placentaria. Las infecciones, como toxoplasmosis, hepatitis E y listeriosis podrían producir graves secuelas en la gestación.

El elemento fundamental para tratar la diarrea del viajero es la rehidratación. La loperamida se puede utilizar, si fuese necesario. Para autotratamiento, la azitromicina tal vez constituya la mejor opción. Aunque las quinolonas se usan con mayor frecuencia y de manera inocua en el embarazo, y que la rifaximina apenas se absorbe en el tracto gastrointestinal, estos fármacos no han sido autorizados para ser administrados en esta indicación.

Debido a los trastornos generados cuando los lactantes toman alimentos y bebidas locales, se recomienda de manera enérgica a las madres que, si viajan con un recién nacido, realicen lactancia materna. Aunque la madre contraiga una diarrea del viajero, no debe dejar de amamantar, sino que incrementará su consumo de líquidos.

### Viaje aéreo y destinos a grandes alturas

Los viajes aéreos en líneas comerciales no suponen riesgo para la embarazada sana ni para el feto. Los mayores niveles de radiación medidos en altitudes >10 500 m no representan problema para las viajeras embarazadas sanas. Como cada línea aérea tiene su propia política en relación con el embarazo y el vuelo, es preferible consultar a la compañía en el momento de hacer la reservación. En general, los vuelos nacionales están permitidos hasta la semana 36, mientras que los internacionales, hasta la semana 32.

No hay riesgos conocidos para las embarazadas que viajan a destinos de altura elevada y permanecen durante breves periodos. Sin embargo, no se dispone de datos sobre la seguridad de aquéllas en alturas >4 500 m.

### ■ EL VIAJERO CON INFECCIÓN POR EL VIH

(Véase también cap. 189.) El viajero infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) corre un riesgo especial de contraer infecciones graves originadas por diversos agentes patógenos cuya prevalencia es mayor en el lugar de destino que en el entorno habitual. No obstante, el riesgo depende ante todo del estado del sistema inmunitario en el momento del viaje. No se ha demostrado que el riesgo de las personas con recuentos de células T CD4+ normales o >500/μl sea mayor que el de las personas que no presentan infección por el VIH. Los enfermos de sida (recuentos de células T CD4+ <200/μl) y otros pacientes sintomáticos necesitan asesoría especial, por lo cual antes de viajar deben consultar a un médico especializado en los problemas de salud vinculados con los viajes, sobre todo si el destino es un país en vías de desarrollo.

Varios países prohíben actualmente la entrada a las personas con infección por el VIH que pretendan una estancia prolongada, a pesar de que no hay datos que demuestren que tales restricciones reduzcan las tasas de transmisión del virus. En general, se exige la prueba del VIH a las personas que desean permanecer más de tres meses o que aspiran a trabajar o estudiar en el extranjero. Algunos países aceptan una prueba serológica del VIH efectuada en cualquier momento durante los 6 meses previos a la partida, mientras que otros no aceptan las pruebas sanguíneas efectuadas en el país de origen del viajero. Las autoridades aduaneras suelen tener la potestad de interrogar a las personas que entran en el país y de comprobar los medicamentos que traen consigo. Si se encuentran antirretrovirales, es posible que impidan al viajero ingresar al país. En los consulados puede obtenerse información sobre la normativa de las pruebas exigidas en cada país, aunque está sujeta a cambios frecuentes.

### Vacunaciones

El viajero infectado por el VIH debe actualizar todas las vacunaciones habituales (cap. 122). La respuesta a la vacunación puede estar alterada cuando el recuento de linfocitos T CD4+ es <200/μl (y en algunos casos incluso con recuentos superiores). Por tanto, las personas infectadas por el VIH deben vacunarse lo antes posible para asegurar una reacción inmunitaria adecuada a todas las vacunas. En los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral, deberán transcurrir, al menos, tres meses antes que las células T CD4+ regeneradas puedan considerarse totalmente funcionales; por este motivo, en ellos se pospondrán las vacunaciones en la medida de lo posible. No obstante, se recomienda la vacunación cuando el riesgo de enfermedad es alto o las secuelas de la infección son graves. En algunas circunstancias, quizá sea prudente comprobar antes de la partida si la respuesta de anticuerpos séricos es adecuada.

Debido al mayor riesgo de infecciones por *Streptococcus pneumoniae* y por otras bacterias patógenas que causan neumonía tras la gripe, deben administrarse la vacuna de la gripe y la vacuna del polisacárido neumocócico. Las tasas de respuesta estimadas para la vacuna de la gripe son >80% en las personas con infección asintomática por el VIH y <50% en las que padecen sida.

En general, las vacunas de microorganismos vivos atenuados están contraindicadas en las personas que experimentan disfunción inmunitaria. Como el sarampión puede ser una infección grave y letal para los pacientes positivos al VIH, éstos deben recibir la vacuna contra esa enfermedad (o la vacuna combinada contra sarampión, parotiditis y rubéola), a menos que el recuento de células T CD4+ sea <200/μl. Entre 18 y 58% de los sujetos vacunados e infectados por el VIH, que se encuentran sintomáticos, genera títulos apropiados de anticuerpos; asimismo, entre 50 y 100% de las personas asintomáticas infectadas por el VIH experimenta seroconversión.

Se recomienda no administrar la vacuna de virus vivos contra la fiebre amarilla a los viajeros infectados por el VIH. Aunque siempre son una preocupación los efectos adversos potenciales de una vacuna de microorganismos vivos en un individuo infectado por el VIH, al parecer no se ha informado de casos de enfermedad en quienes han recibido de forma inadvertida esta vacuna. De todas maneras, si el recuento de células T CD4+ es <200/μl, se recomienda seleccionar un itinerario de viaje que no entrañe la exposición a la fiebre amarilla. Si el viajero está transitando o piensa hacerlo por una zona en la que se requiere la vacuna,

pero el riesgo de adquirir la enfermedad es bajo, el médico debe expedirle un certificado para eximirle de la misma.

En las personas con infección por el VIH, se ha demostrado un aumento transitorio (de días a semanas) de la viremia tras la inmunización con vacunas frente a enfermedades, como la gripe, la infección neumocócica y el tétanos (cap. 189). Sin embargo, hasta el momento no hay pruebas de que sea nocivo este incremento transitorio.

### Enfermedades del tubo digestivo

La disminución de las concentraciones de ácido gástrico, la inmunidad anormal de la mucosa del tubo digestivo, otras complicaciones de la infección por el VIH, así como la medicación que estos pacientes reciben, hacen que en ellos sea especialmente problemática la diarrea del viajero. Esta patología aparece con mayor frecuencia, es más grave, se acompaña de bacteriemia, y resulta más difícil de tratar. Las infecciones por *Cryptosporidium*, *Isospora belli* y *Microsporidium*, a pesar de que son poco comunes, asocian mayor morbilidad y mortalidad en los sujetos con sida.

El viajero infectado por VIH debe tener cuidado de consumir sólo alimentos y bebidas preparados de manera apropiada y se puede beneficiar de la profilaxis con antibióticos en el caso de la diarrea del viajero. Las sulfonamidas (como las utilizadas para evitar la neumocistosis) no son eficaces debido a la amplia resistencia.

### Otras infecciones que surgen durante los viajes

Se carece de datos respecto a la gravedad de muchas de las enfermedades transmitidas por vectores en personas infectadas por VIH. El paludismo es especialmente grave en sujetos sin bazo y en quienes padecen sida. La carga viral del VIH se duplica durante el paludismo, aunque decae en aproximadamente 8 a 9 semanas; se desconoce la importancia de tal aumento en la carga viral.

Se han comunicado casos de leishmaniosis visceral (cap. 212) en numerosos viajeros infectados por VIH. El diagnóstico puede ser difícil, pues a menudo no se detecta esplenomegalia ni hiperglobulinemia, y los resultados de estudios serológicos pueden ser negativos. Es posible evitar las picaduras de los flebotomos al utilizar repelente de insectos durante la noche.

Algunas enfermedades de vías respiratorias, como la histoplasmosis y la coccidioidomicosis, originan morbilidad y mortalidad mayores en personas con sida. La tuberculosis es frecuente en ese tipo de enfermos (sobre todo en países en vías de desarrollo); sin embargo, si el viajero infectado por VIH que hace travesías breves la contrae, ello no constituye un problema grave. Según un estudio prospectivo, se calcula que para los viajeros no médicos, el riesgo de contraer tuberculosis es ~3% por año de viaje.

### Fármacos

Los efectos adversos por fármacos y las interacciones farmacológicas son frecuentes y plantean problemas complejos en las personas infectadas por VIH. Las reacciones cutáneas (p. ej., hipersensibilidad cutánea a las sulfonamidas) son extraordinariamente elevadas en personas con sida. La zidovudina se metaboliza por medio de glucuronidación en el hígado, y por ello los productos que inhiben tal proceso pueden hacer que aumenten las concentraciones séricas de tal fármaco. La administración concomitante de mefloquina, un antipalúdico, y el ritonavir, un antirretroviral, puede hacer que disminuyan en el plasma los valores del segundo fármaco. A diferencia de ello, en dos viajeros infectados por VIH no se detectó que la administración concomitante de mefloquina, influyera notablemente en las concentraciones plasmáticas de indinavir o nelfinavir. Teóricamente preocupa que la lumefantrina (un antipalúdico combinado con artemisinina) y la halofantrina interactúen con los inhibidores de proteasa del VIH y con los inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, dado que estos últimos son inhibidores potentes del citocromo P450.

## ■ ENFERMEDAD CRÓNICA, DISCAPACIDAD Y VIAJES

Los problemas de salud crónicos no deben impedir un viaje, pero pueden tomarse medidas especiales para que éste resulte más seguro y cómodo.

### Cardiopatías

Los trastornos cardiovasculares son la causa principal de fallecimiento en viajeros y de situaciones de urgencia durante el vuelo en aeronaves comerciales. En el equipaje de mano hay que mantener suplementos adicionales de toda la medicación, junto con una copia de algún electrocardiograma reciente, así como el nombre y el número telefónico del médico que lo atiende habitualmente. Los marcapasos no se afectan por los dispositivos de seguridad de aeropuertos, aunque la verificación del funcionamiento del marcapasos mediante telefonía electrónica no es transmitida a través de los satélites internacionales. Los viajeros con desfibriladores electrónicos deben llevar una nota en ese sentido y solicitar la revisión manual (no electrónica). Algunos viajeros se pueden beneficiar de oxigenoterapia complementaria; los sistemas de distribución de dicho gas no son estándar, por lo que el médico que atiende al viajero deberá indicar el suplemento de oxígeno mucho antes de la hora del vuelo. Otros viajeros se pueden beneficiar de estar sentados junto al pasillo ya que deben caminar, hacer ejercicios de estiramiento y flexión, considerar el uso de medias elásticas, y mantenerse hidratado durante el vuelo, para prevenir trombosis venosa y embolia pulmonar.

### Enfermedad pulmonar crónica

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es una de las entidades patológicas más frecuentes en pacientes que necesitan ser valorados en el servicio de urgencias por síntomas que surgen durante los vuelos en aerolíneas. El factor que predice mucho mejor el desarrollo de trastornos durante el vuelo es la  $P_{aO_2}$  a nivel del mar. Si este parámetro es, al menos, de 72 mmHg corresponde a una  $P_{aO_2}$  durante el vuelo de ~55 mmHg cuando la cabina está presurizada a 2 500 m. Si la  $P_{aO_2}$  basal del viajero es <72 mmHg, hay que considerar el aporte de oxígeno suplementario. Entre las contraindicaciones para los vuelos están broncoespasmo activo, infección de las vías respiratorias inferiores, flebitis profunda de extremidades pélvicas, hipertensión pulmonar y, en fecha reciente, intervenciones quirúrgicas de tórax (en las tres semanas anteriores) o neumotórax. También se deberá valorar el reducir las actividades al aire libre en el lugar de destino, si la contaminación atmosférica es excesiva.

### Diabetes mellitus

Cuando viajan, los diabéticos suelen sufrir alteraciones del control de la glucemia y de las necesidades de insulina. Los cambios en el horario, en la cantidad y el momento de la ingestión de alimentos, así como en la actividad física, exigen una mayor atención y vigilancia del control metabólico. El paciente diabético que viaja debe llevar en su equipaje de mano la medicación que necesita (incluido un envase de insulina regular para urgencias), jeringas y agujas de insulina, equipo y material para monitorizar la glucemia, y bocadillos. La insulina permanece estable durante unos 3 meses a temperatura ambiente, pero debe conservarse lo más fría posible. El viajero debe llevar el nombre y el número de teléfono de su médico y una tarjeta o collar en el cual se indiquen sus afecciones médicas, y el tipo y la dosis de insulina que utiliza. En los viajes hacia el este (p. ej., de Estados Unidos a Europa), tal vez deba reducirse la dosis matutina de insulina, valorando la glucemia durante el día para determinar si requiere una cantidad adicional de insulina. En los vuelos hacia el oeste, al aumentar la duración del día, quizá necesite una dosis adicional de insulina regular.

### Otros grupos especiales

Otros grupos para los cuales se están proponiendo medidas especiales cuando viajan, incluyen a los pacientes en diálisis, los que han recibido un trasplante y quienes padecen otras discapacidades. Hasta 13% de los viajeros tiene algún tipo de discapacidad, pero son pocos los grupos de apoyo y las compañías de viajes que prestan atención a esta población cada vez más numerosa. Las interacciones farmacológicas son una fuente de grave preocupación para estos viajeros, por lo cual deben llevar la información médica adecuada, además del nombre y el número de teléfono de su médico. Algunos viajeros tratados con glucocorticoides, llevan dosis adicionales frente al estrés en caso de que enfermen. La vacunación de estos viajeros inmunodeprimidos puede proporcionar una protección insuficiente. Por tanto, el viajero y el médico deben considerar con todo cuidado los destinos apropiados.

## TURISMO MÉDICO

Recientemente se está prestando mayor atención en la bibliografía médica y los medios de comunicación a los viajes con la finalidad de recibir atención médica en el extranjero. Según una encuesta anual en vuelo del *Department of Commerce* de Estados Unidos, hubo ~500 000 viajes transoceánicos en 2006, en los cuales recibir tratamiento médico era, al menos, un propósito del viaje. Por lo general, el costo más bajo se cita como la motivación para este tipo de turismo y como resultado de este fenómeno ha florecido toda una industria. Sin embargo, la calidad de las instalaciones, los servicios de asistencia y la atención no son uniformes ni están regulados; por tanto, en la mayoría de los casos la responsabilidad de valorar la adecuación de un programa o institución individual depende sólo del viajero. Las personas que consideran esta alternativa deben reconocer que casi siempre se encuentran en desventaja cuando reciben tratamiento en el extranjero, sobre todo si existen complicaciones. Las cuestiones que deben considerarse incluyen la calidad de la institución de salud y su personal; las diferencias lingüísticas y culturales que podrían impedir la interpretación exacta de la comunicación verbal y no verbal; diferencias religiosas y éticas que pudieran surgir acerca de aspectos, como los esfuerzos para preservar la vida y la integridad física o la atención del paciente terminal; falta de conocimiento del sistema médico local; acceso limitado del médico al historial clínico del paciente; uso de fármacos o medicación desconocida; relativa dificultad para programar los cuidados tras el regreso a Estados Unidos; y la posibilidad de que dicho seguimiento sea problemático en caso de complicaciones. Si surgen conflictos graves, los recursos legales tal vez sean difíciles o imposibles.

Los pacientes que planean viajar al extranjero para obtener atención médica, sobre todo cuando se trata de intervención quirúrgica, deben estar inmunizados contra la hepatitis B, y convendría realizar pruebas para la hepatitis C y el VIH antes de dicha intervención que sirvan como referencia. Las tasas de prevalencia de la infección por hepatitis C y VIH varían mucho en todo el mundo y casi siempre son más altas en las regiones en desarrollo en comparación con Estados Unidos y Europa occidental. La información más actualizada disponible sobre la seguridad de las transfusiones sanguíneas fuera de Estados Unidos está en la *Global Database on Blood Safety* de la Organización Mundial de la Salud desde 2004-2005 ([www.who.int/bloodsafety/global\\_database/en](http://www.who.int/bloodsafety/global_database/en)). Las personas que investigan el estado de acreditación de las instituciones en el extranjero señalan que, aunque estas instituciones pueden ser parte de una cadena, éstas se investigan y acreditan de forma individual. Los recursos de acreditación incluyen: 1) la *Joint Commission International* ([www.jointcommissioninternational.org](http://www.jointcommissioninternational.org)); 2) el *Australian Council for Healthcare Standards International* ([www.achs.org.au/ACHSI](http://www.achs.org.au/ACHSI)), y 3) el *Canadian Council on Health Services* ([www.cchsa.ca](http://www.cchsa.ca)).

## PROBLEMAS TRAS EL RETORNO

Los trastornos médicos más frecuentes que afectan a los viajeros después de su regreso son diarrea, fiebre, enfermedades respiratorias y enfermedades cutáneas (fig. 123-2). Con frecuencia hay otros problemas que pueden pasar inadvertidos, como fatiga y estrés emocional, sobre todo cuando el viaje ha sido largo. El método de diagnóstico requiere cierto conocimiento de la medicina geográfica, en especial de la epidemiología y el cuadro clínico inicial de las infecciones. La historia geográfica debe centrarse en el itinerario exacto del viajero, incluidas las fechas de partida y de llegada, los antecedentes de las exposiciones (imprudencias alimentarias, procedencia del agua consumida, contacto con agua dulce, actividad sexual, contacto con animales, picaduras de insectos), la localización y el estilo del viaje (urbano o rural, alojamiento en hoteles de primera clase o en campamento), los antecedentes de vacunaciones, y el uso de quimioprofilaxis antipalúdica.

### ■ DIARREA

Véase antes en este capítulo “Prevención de enfermedades del tubo digestivo”.

### ■ FIEBRE

Debido a que la muerte por infección por *P. falciparum* puede producirse después de sólo algunos días de evolución de la enfermedad, la fiebre

en una persona que ha regresado de una zona endémica debe considerarse una urgencia médica. Aunque la “fiebre de los trópicos” no siempre tiene una causa tropical, el primer diagnóstico que ha de considerarse es el paludismo. El riesgo de infección por *P. falciparum* es máximo entre los viajeros que regresan de África u Oceanía, y en quienes los síntomas han aparecido en los dos meses tras el retorno. Otras causas importantes de fiebre después de un viaje son hepatitis viral (hepatitis A y E), fiebre tifoidea, enteritis bacteriana, infecciones por arbovirus (p. ej., dengue), infecciones por rickettsias (incluida la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas, tifus de los matorrales o la fiebre Q) y, en casos raros, leptospirosis, infección aguda por el VIH, y abscesos hepáticos por amebas. Los datos de un estudio por colaboración hecho por GeoSentinel (un grupo de vigilancia de enfermedades infecciosas “emergentes” establecido por los CDC y la *International Society of Travel Medicine*) indicó que, en 3 907 viajeros que volvieron con fiebre, el paludismo fue adquirido más a menudo en África; el dengue en el sudeste asiático y países del Caribe, la fiebre tifoidea en el sudeste asiático y la rickettsiosis (tifus por garrapatas) en el sur de África (cuadro 123-3). Al menos en un 25% de los casos, no se encuentra la causa, y la enfermedad desaparece de manera espontánea. Los médicos deben tener presente que ningún fármaco antipalúdico actual asegura la protección frente a la enfermedad, y que algunas vacunaciones (en particular las de la fiebre tifoidea) sólo ofrecen una protección parcial.

Cuando no se puede precisar un diagnóstico específico, se sugiere, si es posible, efectuar los estudios siguientes: biometría hemática completa, pruebas de la función hepática, frotis sanguíneos gruesos y delgados para identificar a los microorganismos causantes del paludismo (repetidos en dos ocasiones, si es necesario), análisis general de orina, urocultivos y hemocultivos (repetidos una vez), radiografía de tórax, y obtención de una muestra de suero durante la fase aguda que se conservará para el estudio, junto a un par de muestras de suero obtenidas en la fase de convalecencia.

## ■ ENFERMEDADES CUTÁNEAS

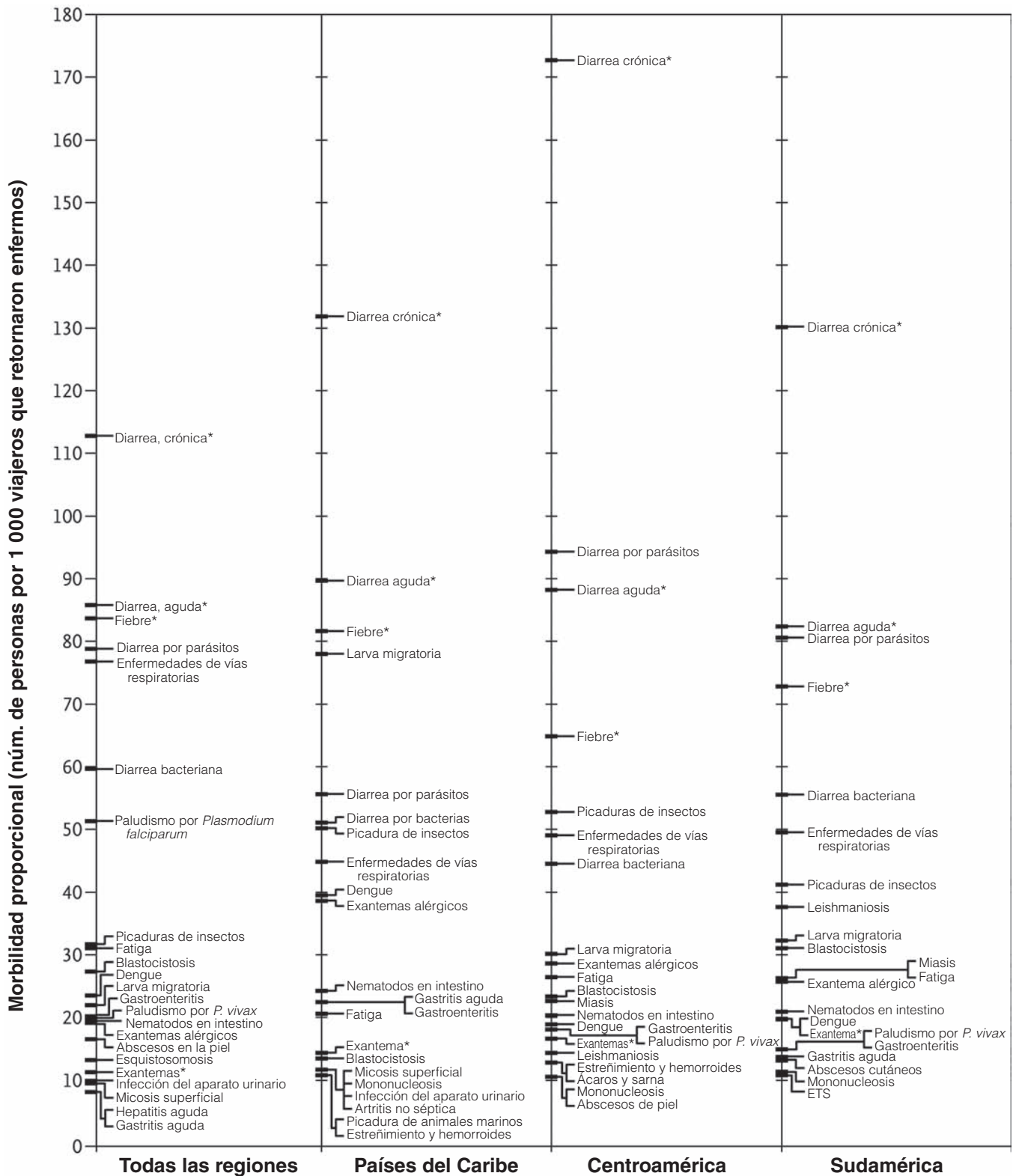
Las enfermedades cutáneas más frecuentes de los viajeros que regresan a casa son piodermias, quemaduras solares, picaduras de insectos, úlceras cutáneas, y larva migratoria cutánea. En los casos de úlceras cutáneas persistentes, se valorarán los diagnósticos de leishmaniosis, infección por micobacterias, o micosis cutánea. Para detectar las escaras por rickettsias en un paciente febril o el agujero central de respiración de un “divieso” por miasis, resulta esencial llevar a cabo una inspección cuidadosa y completa de la piel.

## ■ ENFERMEDADES INFECCIOSAS EMERGENTES

En años recientes, los viajes y el comercio han facilitado la propagación de la infección por el VIH a escala mundial, ha reaparecido el cólera como amenaza global contra la salud, se ha generado gran temor respecto a la posible propagación del síndrome respiratorio agudo grave (SARS, *severe acute respiratory syndrome*) y la gripe aviar (H5N1). Para los viajeros, hay otras cuestiones más preocupantes.

Uno de los brotes de mayor envergadura del dengue que se haya documentado está afectando en la actualidad a Latinoamérica; el virus chikungunya se ha diseminado con rapidez de África al sur de Asia y, recientemente, hacia el sur de Europa; se ha descrito la presencia de esquistosomosis en lagos africanos previamente no afectados; y, están surgiendo cepas resistentes a los antibióticos contra microorganismos de transmisión sexual y del tubo digestivo a una tasa alarmante en zonas en vías de desarrollo. Además, existe la inquietud respecto al potencial del bioterrorismo con cepas no sólo ordinarias de microorganismos poco frecuentes, sino también con cepas mutantes. El tiempo dirá si los viajeros (al igual que las personas que permanecen en sus hogares) deberán vacunarse de manera sistemática contra otras enfermedades, como el carbunco (ántrax) sintomático y la viruela. Como propuso el doctor Joshua Lederberg, laureado con el premio Nobel: “el microorganismo que ayer infectó a un niño en un continente distante, puede llegar hoy a nuestros propios hijos y mañana desencadenar una pandemia mundial”. El clínico experimentado comprenderá que nunca está de más insistir en la importancia de obtener el historial completo sobre los viajes de sus pacientes.





**Figura 123-2** Morbilidad proporcional en viajeros enfermos que regresaron de países en vías de desarrollo, según la región del viaje. Las proporciones (no las tasas de incidencia) se incluyen en la parte superior de los 22 diagnósticos específicos, entre las personas que retornaron enfermas dentro de cada región. ETS,

enfermedades de transmisión sexual. Los asteriscos indican diagnósticos sindrómicos en que fue imposible asignar una causa específica. (Con autorización de Freedman et al. © 2006 Massachusetts Medical Society.)

(continúa)

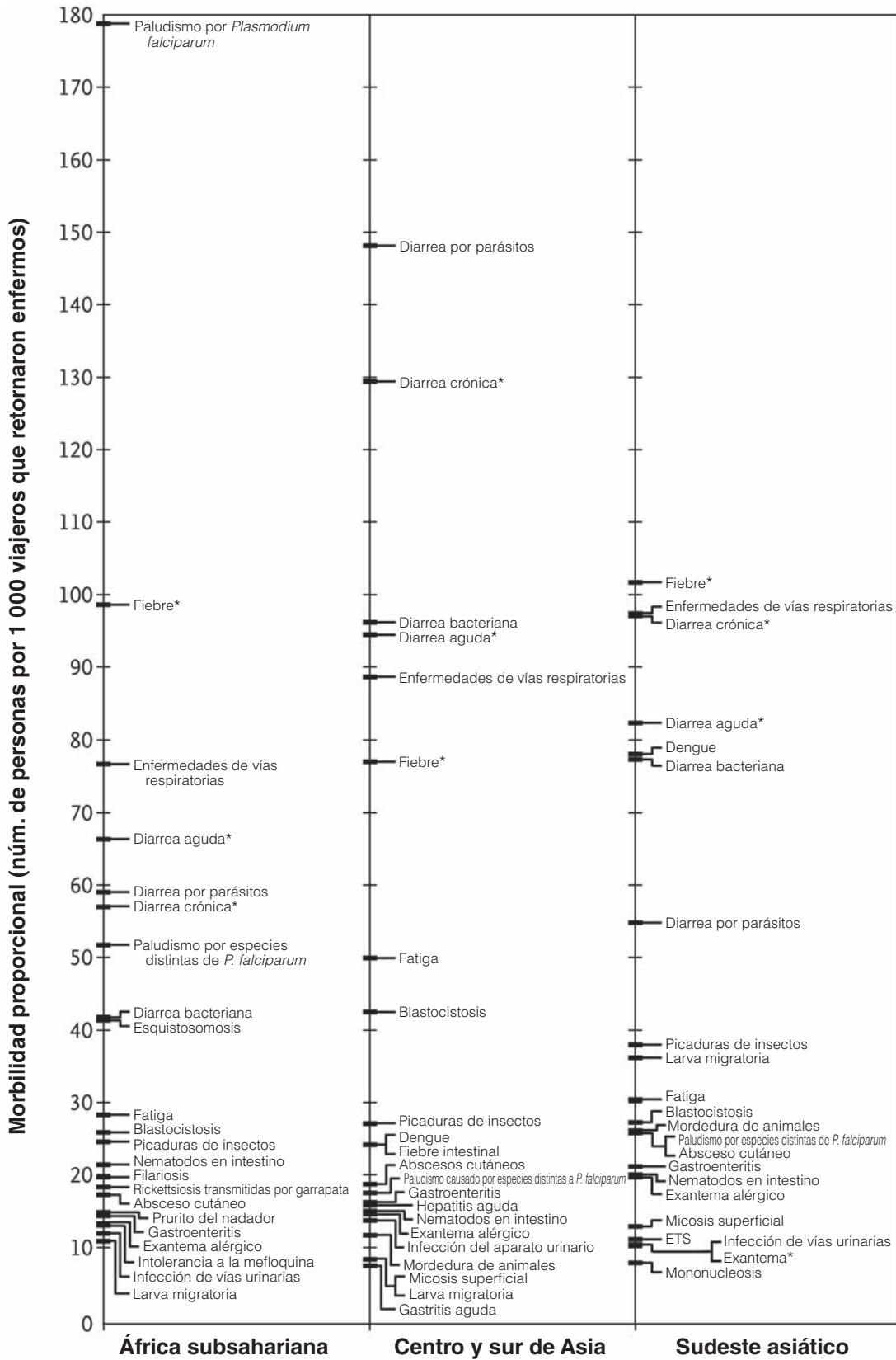


Figura 123-2 (Continuación)

### CUADRO 123-3 Distribución etiológica y geográfica (porcentual) de las enfermedades febriles sistémicas en viajeros a su retorno ( $n = 3\ 907$ )

Causa	Porcentaje de casos					
	Caribe	Centroamérica	Sudamérica	África subsahariana	Centro-sur de Asia	Sudeste asiático
Paludismo	<1	13	13	62	14	13
Dengue	23	12	14	<1	14	32
Mononucleosis	7	7	8	1	2	3
Rickettsiosis	0	0	0	6	1	2
Salmonelosis	2	3	2	<1	14	3

**Fuente:** Datos tomados del cuadro 2 de Freedman et al, 2006. Con autorización de la *Massachusetts Medical Society*.

#### LECTURAS ADICIONALES

- Centers for Disease Control and Prevention: Health Information for International Travel 2010. Mosby, Philadelphia, 2009 ([www.cdc.gov/travel](http://www.cdc.gov/travel))
- CHEN LH et al: Controversies and misconceptions in malaria chemoprophylaxis for travelers. *JAMA* 297:2251, 2007
- DUPONT HL et al: Expert review of the evidence base for self-therapy of travelers' diarrhea. *J Travel Med* 16:161, 2009
- et al: Expert review of the evidence base for prevention of travelers' diarrhea. *J Travel Med* 16:149, 2009
- FREEDMAN DO: Malaria prevention in short-term travelers. *N Engl J Med* 359:603, 2008
- et al (GeoSentinel Surveillance Network): Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. *N Engl J Med* 354:119, 2006
- JOHNSTON V et al: Fever in returned travellers presenting in the United Kingdom: Recommendations for investigation and initial management. *J Infect* 59:1, 2009

- KEYSTONE JS et al: *Travel Medicine*. Mosby, Philadelphia, 2008
- RYAN ET et al: Illness after international travel. *N Engl J Med* 347:505, 2002
- SHERRARD AW, MCCARTHY AE: Travel patterns and health risks for patients infected with HIV. *Travel Med Infect Dis* 7:291, 2009
- SOHAIL MR, FISCHER PR: Health risks to air travelers. *Infect Dis Clin North Am* 19:67, 2005
- WILSON ME, CHEN LH: Dermatologic infectious diseases in international travelers. *Curr Infect Dis Rep* 6:54, 2004

#### SITIOS EN LA RED

- Chronic renal failure: [www.kidney.org](http://www.kidney.org)
- Diabetes: [www.diabetesmonitor.com/other-14.htm](http://www.diabetesmonitor.com/other-14.htm)
- Dialysis: [www.dialysisfinder.com](http://www.dialysisfinder.com)
- Disability: [www.access-able.com](http://www.access-able.com)
- HIV: [www.aegis.com](http://www.aegis.com)



## CAPÍTULO 124

## Endocarditis infecciosa

Adolf W. Karchmer

La lesión prototípica de la endocarditis infecciosa es la *vegetación* o *verruca* (fig. 124-1) y consiste en una masa de plaquetas, fibrina, pequeñas colonias de microorganismos y escasas células inflamatorias. La infección afecta con mayor frecuencia a las válvulas cardíacas (tanto a las válvulas naturales como a las prótesis valvulares), pero también puede ocurrir en el lado de baja presión del tabique ventricular en un defecto, en zonas del endocardio mural dañadas por chorros de sangre o por algunos cuerpos extraños o en los propios dispositivos intracardiacos. El proceso análogo, que afecta a las comunicaciones arteriovenosas o arterioarteriales (conducto arterioso persistente) o a una coartación aórtica, recibe el nombre de *endarteritis infecciosa*.

La endocarditis puede clasificarse de acuerdo con la evolución temporal de la enfermedad, el sitio de la infección, la causa de la infección o la presencia de un factor de riesgo predisponente como el consumo de drogas por vía intravenosa. Aunque cada criterio de clasificación proporciona información terapéutica y pronóstica útil, los métodos se superponen y ninguno es suficiente por sí solo. La *endocarditis aguda* es una enfermedad que conlleva fiebre hética, que lesiona pronto las estructuras cardíacas, produce focos metastásicos extracardiacos diseminados por vía hematogena y, si no recibe tratamiento, evoluciona hasta causar la muerte del paciente en cuestión de semanas. La *endocarditis subaguda* sigue un curso más insidioso, provoca lesiones cardíacas estructurales lentamente, si es que llega a provocarlas, rara vez origina infecciones metastásicas y sigue un curso gradualmente progresivo a menos que se complique con un episodio embólico grave o con la rotura de un aneurisma micótico.



En los países desarrollados, la incidencia de endocarditis fluctúa entre 2.6 y 7.0 casos por 100 000 habitantes por año y se mantuvo relativamente estable. Si bien se mantienen constantes las tasas de cardiopatía congénita, se han modificado otros trastornos predisponentes y en vez de la cardiopatía reumática crónica, ahora son el empleo de drogas intravenosas ilícitas, valvulopatías degenerativas, dispositivos intracardiacos. La incidencia de endocarditis aumenta notablemente en los ancianos. En los países desarrollados, entre 30 y 35% de los casos de endocarditis de válvulas nativas (NVE, *native valve endocarditis*) se encuentra vinculado a la asistencia sanitaria y entre 16 y 30% de los casos de endocarditis abarca prótesis valvulares. El riesgo de infección de prótesis es máximo durante los primeros seis a 12 meses después del reemplazo valvular; disminuye gradualmente a una tasa baja estable a partir de entonces y es similar para los dispositivos mecánicos y bioprótesis.

## ■ ETIOLOGÍA

Aunque muchas especies de bacterias y hongos producen episodios esporádicos de endocarditis, sólo algunas especies bacterianas son causa de la mayor parte de los casos (cuadro 124-1). Los microorganismos patógenos varían un poco según los tipos clínicos de endocarditis, lo cual en parte se debe a las diferentes vías de entrada. La cavidad oral, la piel y el sistema respiratorio alto son las vías de entrada principales respectivas para *Streptococcus viridans*, estafilococos y microorganismos del grupo HACEK (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* y *Kingella*; *Haemophilus aphrophilus* y *Actinobacillus actinomycetemcomitans* se han clasificado de nuevo en el género *Aggregatibacter*). *Streptococcus bovis* se origina en el aparato gastrointestinal,

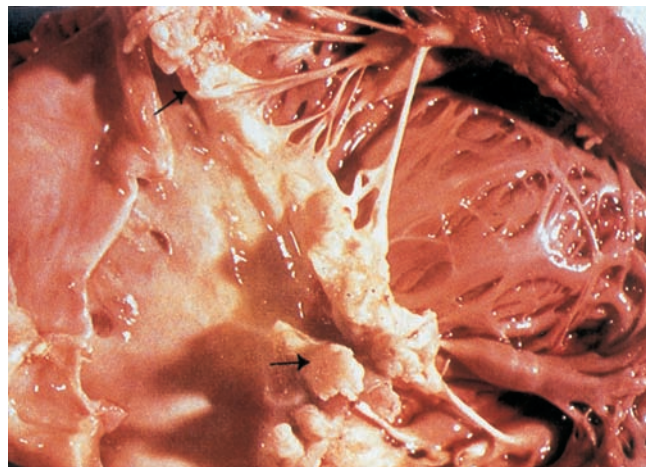


Figura 124-1 Vegetaciones (flechas) producidas en la endocarditis por *Streptococcus viridans* que afectan a la válvula mitral.

donde se relaciona con pólipos y tumores colónicos, en tanto que los enterococos entran en el torrente sanguíneo a partir del sistema genitourinario. La NVE por asistencia sanitaria, a menudo causada por *Staphylococcus aureus*, estafilococo coagulasa negativo (CoNS, *coagulase-negative staphylococci*) y enterococo, tiene un inicio hospitalario (55%) o extrahospitalario (45%) en los pacientes que han tenido contacto extenso con el sistema de asistencia sanitaria en los últimos 90 días. La endocarditis es complicación en 6 a 25% de los episodios de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* relacionada con catéteres; se detectan tasas altas por medio de detección selectiva con ecocardiografía transesofágica (TEE, *transesophageal echocardiography*) (véase “Ecocardiografía”, más adelante en el presente capítulo).

La endocarditis relacionada con prótesis valvulares (PVE, *prosthetic valve endocarditis*) que se desarrolla en los dos meses siguientes a la sustitución valvular, suele ser el resultado de la contaminación transoperatoria de la prótesis o de una complicación bacteriémica posoperatoria. La naturaleza nosocomial de estas infecciones se refleja en los microorganismos primarios que la producen: CoNS, *S. aureus*, bacilos gramnegativos facultativos, difteroides y hongos. Las vías de entrada de los microorganismos que provocan endocarditis transcurridos más de 12 meses de la intervención quirúrgica son similares a los de la endocarditis de válvulas naturales adquirida en la comunidad. Los datos epidemiológicos indican que la endocarditis relacionada con prótesis valvulares por estafilococos CoNS que aparece entre dos y 12 meses después de la cirugía, representa una infección nosocomial de comienzo tardío. Por lo menos 68 a 85% de los CoNS que causan endocarditis de las prótesis valvulares en los 12 meses siguientes a la intervención son resistentes a la metilicina.

La endocarditis vinculada a derivaciones de marcapasos transvenosos o a dispositivos de desfibrilación implantados suele ser una infección nosocomial. La mayor parte de los episodios ocurre en las semanas siguientes a la implantación o al cambio de generador y se deben a *S. aureus* o a CoNS, ambos comúnmente resistentes a la metilicina.

La endocarditis que afecta a los usuarios de drogas de administración intravenosa, especialmente la infección de la válvula tricúspide, suele deberse a cepas de *S. aureus*, muchas de las cuales son resistentes a la metilicina. Las causas de la infección de las cavidades izquierdas en este tipo de pacientes son más variadas. Además de las causas conocidas de endocarditis, estos casos se deben a *Pseudomonas aeruginosa* y a especies de *Candida* y existen casos esporádicos originados por microorganismos poco frecuentes, como especies de *Bacillus*, *Lactobacillus* y *Corynebacterium*. La endocarditis polimicrobiana es más frecuente en

CUADRO 124-1 Microorganismos causantes de las principales formas clínicas de endocarditis

Microorganismo	Porcentaje de casos							
	Endocarditis de válvulas naturales		Endocarditis relacionada con prótesis valvulares a los meses indicados de la cirugía valvular			Endocarditis en usuarios de drogas de administración IV		
	Adquirido en la comunidad (n = 1 718)	Relacionado con la atención de la salud (n = 788)	<2 (n = 144)	2-12 (n = 31)	>12 (n = 194)	Lado derecho (n = 346)	Lado izquierdo (n = 204)	Total (n = 675) <sup>a</sup>
Estreptococos <sup>b</sup>	40	9	1	9	31	5	15	12
Neumococos	2	—	—	—	—	—	—	—
Enterococos	9	13	8	12	11	2	24	9
<i>Staphylococcus aureus</i>	28	53 <sup>c</sup>	22	12	18	77	23	57
Estafilococos coagulase negativos	5	12	33	32	11	—	—	—
Cocobacilos gramnegativos de crecimiento caprichoso (grupo HACEK) <sup>d</sup>	3	—	—	—	6	—	—	—
Bacilos gramnegativos	1	2	13	3	6	5	13	7
Especies de <i>Candida</i>	<1	2	8	12	1	—	12	4
Polimicrobianos/variados	3	4	3	6	5	8	10	7
Difteroides	—	<1	6	—	3	—	—	0.1
Cultivo negativo	9	5	5	6	8	3	3	3

<sup>a</sup> El número total de casos es mayor que la suma de casos del lado derecho y del lado izquierdo en virtud de que en algunos pacientes no se especificó el sitio de la infección.

<sup>b</sup> Incluye *Streptococcus viridans*; *Streptococcus galolyticus*, otros estreptococos que no son del grupo A y especies del género *Abiotrophia* (estreptococos que requieren piridoxal y que representan una variante nutricional).

<sup>c</sup> La resistencia a la meticilina es común en estas cepas de *S. aureus*.

<sup>d</sup> Incluye especies del género *Haemophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, especies del género *Eikenella* y especies del género *Kingella*.

**Nota:** Los datos se recopilaban de múltiples estudios.

los usuarios de drogas de aplicación IV. La presencia del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en esta población no tiene un impacto relevante sobre las causas de endocarditis.

En 5 a 15% de los pacientes con endocarditis, los cultivos son negativos; en 33 a 50% de estos casos, la negatividad se debe a una exposición previa a antibióticos. El resto de estos pacientes presenta una infección por microorganismos de cultivo difícil, como microorganismos con variante nutricional (actualmente designados como especies de *Granulicatella* y *Abiotrophia*), los microorganismos cocobacilares gramnegativos del grupo HACEK y especies de *Bartonella*. Algunos microorganismos de cultivo difícil que causan endocarditis se vinculan a contextos epidemiológicos característicos (p. ej., *Coxiella burnetii* en Europa, especies de *Brucella* en Medio Oriente). *Tropheryma whippelii* causa una forma de endocarditis insidiosa a febril con cultivos negativos.

## ■ PATOGENIA

A menos que esté lesionado, el endotelio normal es resistente a las infecciones por la mayor parte de las bacterias y a la formación de trombos. La lesión del endotelio (p. ej., los sitios de impacto de chorros a gran velocidad o el lado de baja presión de una lesión cardíaca estructural) permite la infección directa por microorganismos virulentos o el desarrollo de un trombo no infectado de plaquetas-fibrina, un proceso que recibe el nombre de *endocarditis trombótica no bacteriana* (NBTE, *nonbacterial thrombotic endocarditis*). El trombo actúa subsiguientemente como sitio de fijación bacteriana durante la bacteriemia transitoria. Las lesiones cardíacas que con mayor frecuencia producen una NBTE son la insuficiencia mitral, la estenosis aórtica, las comunicaciones interventriculares y las cardiopatías congénitas complejas. La NBTE también se origina a consecuencia de un estado de hipercoagulabilidad; este fenómeno da lugar a una entidad clínica denominada *endocarditis marántica* (vegetaciones no infectadas que se observan en pacientes con neoplasias malignas y enfermedades crónicas) y a vegetaciones blandas que complican el lupus eritematoso sistémico y el síndrome de anticuerpos antifosfolípido.

Los microorganismos que causan endocarditis suelen penetrar en el torrente sanguíneo a partir de las superficies mucosas, la piel o los sitios de infección focal. Excepto por las bacterias de mayor virulencia (p. ej., *S. aureus*), que son capaces de adherirse directamente al endotelio intacto o al tejido subendotelial expuesto, los microorganismos del torrente sanguíneo se adhieren a sitios de NBTE. Si son resistentes a la actividad bactericida del suero y los péptidos microbicidas descargados por las plaquetas, los microorganismos proliferan e inducen un estado procoagulante en el sitio al desencadenar la actividad del factor hístico desde los monocitos adherentes o, en el caso de *S. aureus*, desde los monocitos. El depósito de fibrina, resultante del inicio de la cascada de la coagulación por el factor hístico, se combina con la agregación plaquetaria, estimulada por el factor hístico y además, de manera independiente, por los microorganismos que están proliferando, para generar una vegetación infectada. Los microorganismos que suelen ocasionar endocarditis tienen moléculas de adhesina en la superficie, las cuales en conjunto se denominan componentes microbianos superficiales reconocedores de moléculas adherentes de la matriz (MSCRAMM, *microbial surface components recognizing adhesin matrix molecules*), las cuales regulan la adherencia a los sitios de NBTE o al endotelio lesionado. Facilitan la adherencia las proteínas fijadoras de fibronectina que se encuentran sobre muchas bacterias grampositivas, el factor de aglutinación (proteína de superficie fijadora de fibrinógeno y fibrina) sobre *S. aureus* y los glucanos o FimA (miembro de la familia de las adhesinas mucosas bucales) situados sobre los estreptococos. Se requieren proteínas fijadoras de fibronectina para la invasión del endotelio intacto por *S. aureus*; por ello, estas proteínas de superficie pueden facilitar la infección de válvulas previamente normales. En ausencia de defensas de hospedador, los microorganismos incorporados en la vegetación de plaquetas y fibrina en desarrollo proliferan para formar microcolonias densas. Los microorganismos que se encuentran en la profundidad de las vegetaciones son inactivos desde el punto de vista metabólico (no crecen) y relativamente resistentes a la destrucción por los antimicrobianos. Los microorganismos de superficie proliferantes se están descargando continuamente hacia la sangre circulante.

Las consecuencias fisiopatológicas y las manifestaciones clínicas de la endocarditis (aparte de los síntomas constitucionales, que probablemente deriven de la producción de citocinas) se deben a la lesión de las estructuras intracardiacas; la embolización de fragmentos de las vegetaciones, que origina infección o infarto en sitios distantes; la infección hematógena durante la bacteriemia y la lesión hística por el depósito de inmunocomplejos circulantes o por respuestas inmunitarias frente a los antígenos bacterianos depositados.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síndrome clínico de la endocarditis infecciosa es sumamente variable, suele afectar a diversos órganos y abarca un espectro continuo que discurre desde la presentación aguda hasta la presentación subaguda. La endocarditis de las válvulas naturales (tanto nosocomial como adquirida en la comunidad), la endocarditis de las prótesis valvulares y la endocarditis debida al consumo de drogas por vía intravenosa comparten ciertas manifestaciones clínicas y datos de laboratorio (cuadro 124-2). El microorganismo causante es principalmente responsable del curso temporal de la endocarditis. Los estreptococos hemolíticos beta, *S. aureus* y los neumococos provocan de forma característica una enfermedad de curso agudo, aunque en algunas ocasiones *S. aureus* se vincula con una enfermedad subaguda. La endocarditis por *Staphylococcus lugdunensis* (especie coagulasa negativa) o por enterococos puede causar una enfermedad aguda. La endocarditis subaguda generalmente se debe a estreptococos viridans, enterococos, estafilococos coagulasa negativos y microorganismos del grupo HACEK. La endocarditis causada por especies de *Bartonella*, *Tropheryma whippelii*, o *C. burnetii*, es excepcionalmente insidiosa.

Las características clínicas de la endocarditis son inespecíficas. No obstante, estos síntomas en un paciente febril con anomalías valvulares o una pauta conductual que predispone al desarrollo de endocarditis

(consumo de drogas por vía intravenosa) sugieren el diagnóstico, al igual que la presencia de bacteriemia debida a microorganismos que a menudo causan endocarditis, émbolos arteriales sin otra explicación e incompetencia valvular cardiaca progresiva. En los pacientes con presentaciones subagudas, la fiebre es típicamente de bajo grado y rara vez supera los 39.4°C; en cambio, en la endocarditis aguda a menudo se observan temperaturas entre los 39.4 y 40°C. La fiebre puede estar amortiguada o faltar en los pacientes ancianos o gravemente debilitados o en los que presentan insuficiencia cardiaca o renal importante.

### Manifestaciones cardiacas

Aunque los soplos cardiacos suelen ser indicativos de la cardiopatía subyacente más que de la endocarditis, la lesión valvular y la rotura de las cuerdas tendinosas pueden provocar la aparición de nuevos soplos de insuficiencia. En la endocarditis aguda de una válvula normal, los soplos se oyen en el momento de la presentación, pero acaban por detectarse en 85%. En 30 a 40% de los pacientes se desarrolla insuficiencia cardiaca; suele ser consecuencia de una disfunción valvular, pero en ocasiones se debe a miocarditis vinculada a endocarditis o a una fistula intracardiaca. La insuficiencia cardiaca debida a disfunción de la válvula aórtica progresa con mayor rapidez que la debida a una disfunción de la válvula mitral. La extensión de la infección más allá de las valvas al tejido adyacente del anillo o al miocardio provoca abscesos perivasculares, que a su vez pueden dar lugar a fistulas con aparición de nuevos soplos. Los abscesos pueden penetrar por el anillo de la válvula aórtica a través del epicardio y causar una pericarditis, por la parte superior del tabique interventricular, donde puede interrumpir el sistema de conducción en la porción superior del referido tabique y causar grados variables de bloqueo cardiaco. Los abscesos perivasculares originados en la válvula mitral pueden interrumpir las vías de conducción cerca del nudo auriculoventricular o en la porción proximal del haz de His. Los émbolos en una arteria coronaria se presentan en 2% de los pacientes y pueden provocar un infarto del miocardio.

### Manifestaciones extracardiacas

Las manifestaciones periféricas no supurativas clásicas de la endocarditis subaguda se relacionan con la duración de la infección y en la actualidad son poco frecuentes gracias al diagnóstico y al tratamiento oportunos. En cambio, la embolización séptica que imita a algunas de estas lesiones (hemorragia subungueal, nódulos de Osler) es frecuente en los pacientes con endocarditis aguda por *S. aureus* (fig. 124-2). El dolor musculoesquelético por lo general desaparece rápidamente con el tratamiento pero se debe distinguir de una infección metastásica focal (p. ej., espondilodiscitis), que complica a 10 a 15% de los casos. La infección focal transportada por vía hematógena puede afectar a cualquier órgano, pero es clínicamente evidente con mayor frecuencia en la piel, bazo, riñones, sistema esquelético y meninges. Los émbolos arteriales son clínicamente evidentes hasta en 50% de los pacientes. En la endo-

**CUADRO 124-2** Características clínicas y de laboratorio de la endocarditis infecciosa

Característica	Frecuencia, %
Fiebre	80–90
Escalofríos y sudoración	40–75
Anorexia, pérdida de peso, malestar general	25–50
Mialgias, artralgias	15–30
Dolor de espalda	7–15
Soplo cardiaco	80–85
Soplo de insuficiencia de nueva aparición o empeoramiento de uno ya existente	20–50
Émbolos arteriales	20–50
Esplenomegalia	15–50
Acropaquias	10–20
Manifestaciones neurológicas	20–40
Manifestaciones periféricas (nódulos de Osler, hemorragias subungueales, lesiones de Janeway, manchas de Roth)	2–15
Petequias	10–40
Datos de laboratorio	
Anemia	70–90
Leucocitosis	20–30
Hematuria microscópica	30–50
Elevación de la tasa de eritrosedimentación	60–90
Nivel elevado de proteína C reactiva	>90
Factor reumatoide	50
Inmunocomplejos circulantes	65–100
Disminución del complemento sérico	5–40



**Figura 124-2** Émbolos sépticos con hemorragia e infarto de la endocarditis aguda causada por *Staphylococcus aureus*. (Cortesía de L. Baden.)



carditis por *S. aureus*, las vegetaciones que miden más de 10 mm de diámetro (según la ecocardiografía) y las infecciones de la válvula mitral, aumentan de manera independiente el riesgo de embolización. Los émbolos que ocurren en las últimas fases del tratamiento eficaz o después de éste no constituyen en sí mismos una prueba del fracaso del tratamiento antimicrobiano. Entre 15 y 35% de los casos de endocarditis se complica con embolias cerebrovasculares que se manifiestan en forma de apoplejía u ocasionalmente como encefalopatía; 50% de estos acontecimientos precede al diagnóstico de endocarditis. La frecuencia de apoplejía es de 8 por 1 000 pacientes-días durante la semana previa al diagnóstico; esta cifra desciende a 4.8 y 1.7 por 1 000 pacientes-días durante la primera y segunda semanas de tratamiento antimicrobiano efectivo, respectivamente. Este descenso excede el que se puede atribuir a un cambio en el tamaño de la vegetación. Sólo 3% de las apoplejías ocurre después de una semana de tratamiento efectivo. Otras complicaciones neurológicas son la meningitis purulenta o aséptica, la hemorragia intracraneal debida a infartos hemorrágicos o a rotura de aneurismas micóticos, las convulsiones y la encefalopatía. (Los *aneurismas micóticos* son dilataciones focales de las arterias que se producen en puntos de la pared de éstas que se han debilitado a causa de la infección en los *vasa vasorum* o en los sitios en los que se han albergado émbolos sépticos.) Se producen a menudo microabscesos en encéfalo y meninges en caso de endocarditis por *S. aureus*; son poco frecuentes los abscesos que se pueden drenar por medios quirúrgicos.

El depósito de inmunocomplejos en la membrana basal glomerular causa glomerulonefritis hipocomplementémica difusa y disfunción renal, que suele mejorar con el tratamiento antimicrobiano eficaz. Los infartos renales embólicos causan dolor en el flanco y hematuria, pero rara vez provocan disfunción renal.

### Manifestaciones de trastornos predisponentes específicos

En casi 50% de los pacientes con endocarditis vinculada al uso de drogas por vía intravenosa, la infección se limita a la válvula tricúspide, presentan fiebre, un soplo débil o ausente y (en 75% de los casos) émbolos sépticos, como tos, dolor precordial de tipo pleurítico, infiltrados pulmonares nodulares y en algunas ocasiones, pnoneumotórax. La infección que afecta a las válvulas del lado izquierdo del corazón se manifiesta por las características clínicas de la endocarditis.

La endocarditis relacionada con la atención médica tiene manifestaciones típicas si no existe relación con un dispositivo intracardiaco retenido. La endocarditis relacionada con derivaciones de marcapaso transvenoso (o desfibrilador implantado o ambos a la vez) se acompaña de infección del saco del generador evidente u oculta y origina fiebre, soplo mínimo y síntomas pulmonares consecutivos a émbolos sépticos.

La endocarditis tardía de prótesis valvulares presenta características clínicas típicas. Los casos que se inician en los 60 días siguientes a la cirugía valvular (comienzo precoz) pueden quedar encubiertos por manifestaciones vinculadas a la reciente cirugía. En las presentaciones tanto precoces como más tardías la infección paravalvular es frecuente y a menudo provoca una dehiscencia valvular parcial, soplos de insuficiencia, insuficiencia cardíaca congestiva o una alteración del sistema de conducción.

## ■ DIAGNÓSTICO

### Criterios de Duke

El diagnóstico de endocarditis infecciosa se establece con certeza únicamente cuando las vegetaciones obtenidas en la cirugía cardíaca, en la necropsia o de una arteria (un émbolo) se someten a un estudio histológico y microbiológico. No obstante, sobre la base de los datos clínicos, de laboratorio y ecocardiográficos se ha desarrollado un esquema sumamente sensible y específico, denominado *criterios de Duke* (cuadro 124-3). La documentación de dos criterios mayores, de un criterio mayor y tres criterios menores o de cinco criterios menores permite establecer un diagnóstico clínico de endocarditis confirmada. Se rechaza el diagnóstico de endocarditis si se establece un diagnóstico alternativo, si los síntomas se resuelven y no reaparecen con cuatro días, o menos, de tratamiento antibiótico o si la cirugía o la necropsia después de cuatro días, o menos, de tratamiento antimicrobiano no ofrecen pruebas histológi-

### CUADRO 124-3 Criterios de Duke para el diagnóstico clínico de endocarditis infecciosa<sup>a</sup>

#### Criterios mayores

##### 1. Hemocultivo positivo

Microorganismo típico de la endocarditis infecciosa obtenido en dos hemocultivos diferentes  
 Streptococo viridans, *Streptococcus gallolyticus*, microorganismos del grupo HACEK, *Staphylococcus aureus* o  
 Enterococos adquiridos en la comunidad en ausencia de un foco primario o

Hemocultivo positivo persistente, definido como la recuperación de un microorganismo compatible con una endocarditis infecciosa a partir de:

Hemocultivos extraídos con una separación >12 h; o

Tres o ≥4 hemocultivos diferentes, con una separación de por lo menos 1 h entre la extracción del primero y el último

Un solo resultado positivo de cultivo de *Coxiella burnetii* o un título de anticuerpo IgG de fase I >1:800

##### 2. Signos de afección endocárdica

Ecocardiograma positivo<sup>b</sup>

Tumoración intracardiaca oscilante en una válvula, en las estructuras de apoyo o en la vía de chorros de insuficiencia o en material implantado, en ausencia de una explicación anatómica alternativa o

Absceso o

Nueva dehiscencia parcial de una prótesis valvular o

Nueva insuficiencia valvular (el aumento o el cambio de un soplo preexistente no es suficiente)

#### Criterios menores

1. Predisposición: cardiopatía predisponente o consumo de drogas por vía intravenosa

2. Fiebre ≥38.0°C

3. Fenómenos vasculares: embolia arterial relevante, infartos pulmonares sépticos, aneurisma micótico, hemorragia intracraneal, hemorragias conjuntivales, lesiones de Janeway

4. Fenómenos inmunitarios: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide

5. Datos microbiológicos: hemocultivo positivo pero que no cumple los criterios mayores previamente indicados<sup>c</sup> o signos serológicos de infección activa por un microorganismo compatible con una endocarditis infecciosa

<sup>a</sup> La endocarditis definitiva se caracteriza por la presencia de dos criterios mayores, un criterio mayor y tres criterios menores o cinco criterios menores. Véase el texto para mayores detalles.

<sup>b</sup> Se recomienda la ecocardiografía transesofágica para evaluar posible endocarditis de válvula protésica o endocarditis complicada.

<sup>c</sup> Exclusión de los hemocultivos positivos aislados para estafilococos coagulasa positivos y difteroides, que son contaminantes habituales de los cultivos, y microorganismos que no causan con frecuencia endocarditis, como los bacilos gramnegativos.

**Abreviatura:** HACEK, especies de *Haemophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, especies de *Kingella*.

**Fuente:** Adaptado de Li et al, con autorización de *University of Chicago Press*.

cas de endocarditis. Las enfermedades no clasificadas o que se rechazan como endocarditis definida se consideran casos de posible endocarditis infecciosa cuando satisfacen un criterio mayor y un criterio menor o tres criterios menores. Al requerir la identificación de los aspectos clínicos de la endocarditis para clasificarla como posiblemente infecciosa se incrementa la especificidad del esquema sin reducir en grado importante su sensibilidad.

La importancia de la bacteriemia y de los datos ecocardiográficos en el diagnóstico de la endocarditis quedan convenientemente destacados en los criterios de Duke. El requisito de que varios cultivos de sangre obtenidos a lo largo del tiempo sean positivos concuerda con la baja

densidad continuada de la bacteriemia observada en los pacientes con endocarditis. De los pacientes con endocarditis no tratada que al final tienen un hemocultivo positivo, 95% de todos los hemocultivos son positivos. Los criterios diagnósticos dan importancia a la especie de microorganismo aislada de los hemocultivos. Para cumplir un criterio mayor, el aislamiento de un microorganismo que causa tanto endocarditis como bacteriemia en ausencia de endocarditis (p. ej., *S. aureus*, enterococos) debe producirse de forma repetida (es decir, debe existir una bacteriemia persistente) y en ausencia de un foco primario de infección. Los microorganismos que rara vez son causa de endocarditis pero que suelen contaminar los hemocultivos (p. ej., difteroides, especies coagulasa negativas) deben aislarse repetidamente para que su aislamiento pueda considerarse un criterio mayor.

### Hemocultivos

El aislamiento del microorganismo causal a partir de los hemocultivos es crucial no sólo para el diagnóstico, sino para definir la sensibilidad antimicrobiana y para la planificación del tratamiento. En ausencia de antibioticoterapia previa, debe obtenerse un total de tres grupos de hemocultivos de distintos sitios de venopunción (con dos botellas por grupo) en un periodo de 24 h, con una separación entre el primero y el último de por lo menos 1 h. Si los cultivos permanecen negativos después de 48 a 72 h se obtendrán dos o tres hemocultivos adicionales y se consultará al laboratorio para asesoría respecto a las técnicas de cultivo óptimas. No debe administrarse tratamiento antibiótico empírico inicial a los pacientes hemodinámicamente estables con endocarditis subaguda, en especial a los que han recibido antibióticos en las dos semanas previas; por consiguiente, en caso necesario podrán obtenerse cultivos adicionales sin la confusión derivada de la administración de un tratamiento empírico. Los pacientes con endocarditis aguda o con deterioro de su hemodinámica que pueden requerir cirugía de urgencia deben recibir tratamiento empírico inmediatamente después de obtener los tres grupos iniciales de hemocultivos en el transcurso de varias horas.

### Cultivos no sanguíneos para la identificación del agente causal

Pueden utilizarse pruebas serológicas para identificar ciertos microorganismos causantes de endocarditis que son difíciles de obtener por medio de hemocultivo: *Brucella*, *Bartonella*, *Legionella*, *Chlamydia psittaci* y *C. burnetii*. Los microorganismos patógenos se pueden identificar en las vegetaciones obtenidas por medio de procedimientos quirúrgicos o en los émbolos por medio de cultivo, a través del examen microscópico con tinciones especiales (es decir, la tinción del ácido peryódico de Schiff para *T. whipplei*), con el empleo de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) (o directamente la técnica de anticuerpo fluorescente) para obtener DNA micro-

biano específico o rRNA 16S que, al determinar su secuencia de aminoácidos, permite identificar los microorganismos.

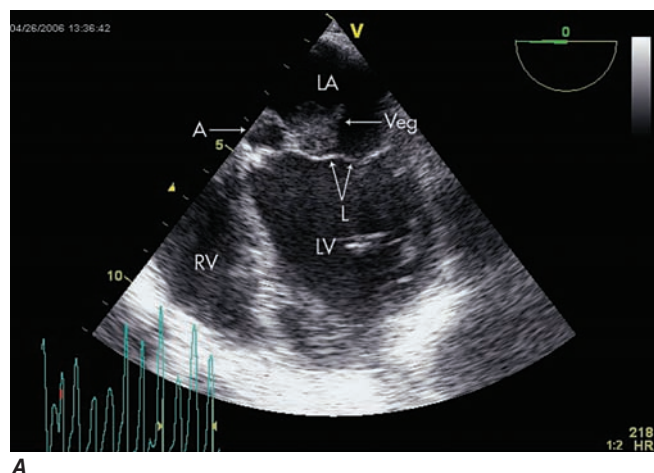
### Ecocardiografía

Las imágenes ecocardiográficas permiten la confirmación anatómica de la endocarditis infecciosa, determinar el tamaño de las vegetaciones, detectar complicaciones intracardiacas y valorar el funcionamiento cardíaco (fig. 124-3). La ecocardiografía transtorácica (TTE, *transthoracic echocardiography*) es un procedimiento incruento y excepcionalmente específico; sin embargo, no permite obtener imágenes de vegetaciones de menos de 2 mm de diámetro y en 20% de los pacientes es inadecuada desde el punto de vista técnico, a causa de enfisema o del hábito corporal del sujeto. Por consiguiente, la ecocardiografía transtorácica detecta vegetaciones en sólo 65% de los casos de endocarditis clínica definida. Además, la ecocardiografía transtorácica no es adecuada para valorar las válvulas protésicas o detectar complicaciones intracardiacas. La ecocardiografía transesofágica es segura. Detecta vegetaciones en más de 90% de los pacientes con endocarditis definida. No obstante, se observan estudios con resultados falsos negativos en 6 a 18% de los pacientes con endocarditis. Cuando es probable una endocarditis, la ecocardiografía transesofágica negativa no excluye el diagnóstico; por el contrario, es necesario repetir el estudio entre siete y 10 días después. La ecocardiografía transesofágica es el método óptimo para el diagnóstico de la endocarditis protésica o la detección de absceso miocárdico, perforación valvular o fístulas intracardiacas.

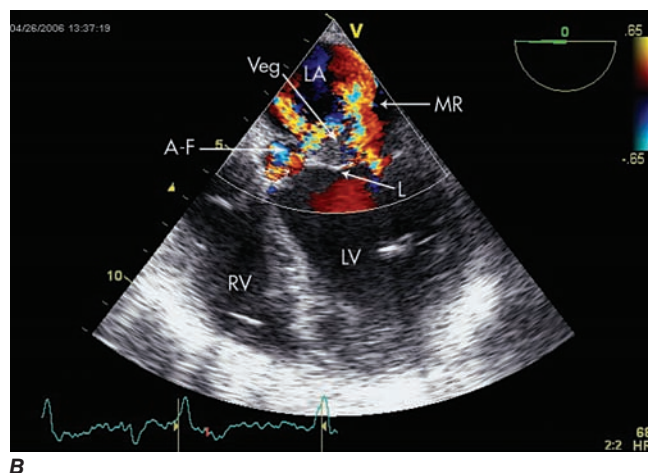
Los expertos recomiendan la valoración ecocardiográfica de todos los pacientes con un diagnóstico clínico de endocarditis; sin embargo, el estudio no se utilizará para la detección sistemática de individuos con una baja probabilidad de endocarditis (p. ej., personas con fiebre inexplicable). En la figura 124-4 se ilustra un método de la *American Heart Association* para el empleo de la ecocardiografía en la valoración de enfermos en quienes se sospecha endocarditis.

### Otros estudios

No obstante, muchos estudios de laboratorio o que no son diagnósticos (es decir, biometría hemática completa, determinación de creatinina, pruebas de funcionamiento hepático, radiografía torácica y electrocardiografía) son importantes en el tratamiento de los pacientes con endocarditis. En esta enfermedad suelen estar aumentados los valores de la tasa de eritrosedimentación, la proteína C reactiva y las concentraciones de complejos inmunitarios en la circulación sanguínea (cuadro 124-2). El cateterismo cardíaco es de utilidad principalmente para valorar la permeabilidad de la arteria coronaria en individuos de edad más avanzada que se van a someter a tratamiento quirúrgico por endocarditis.



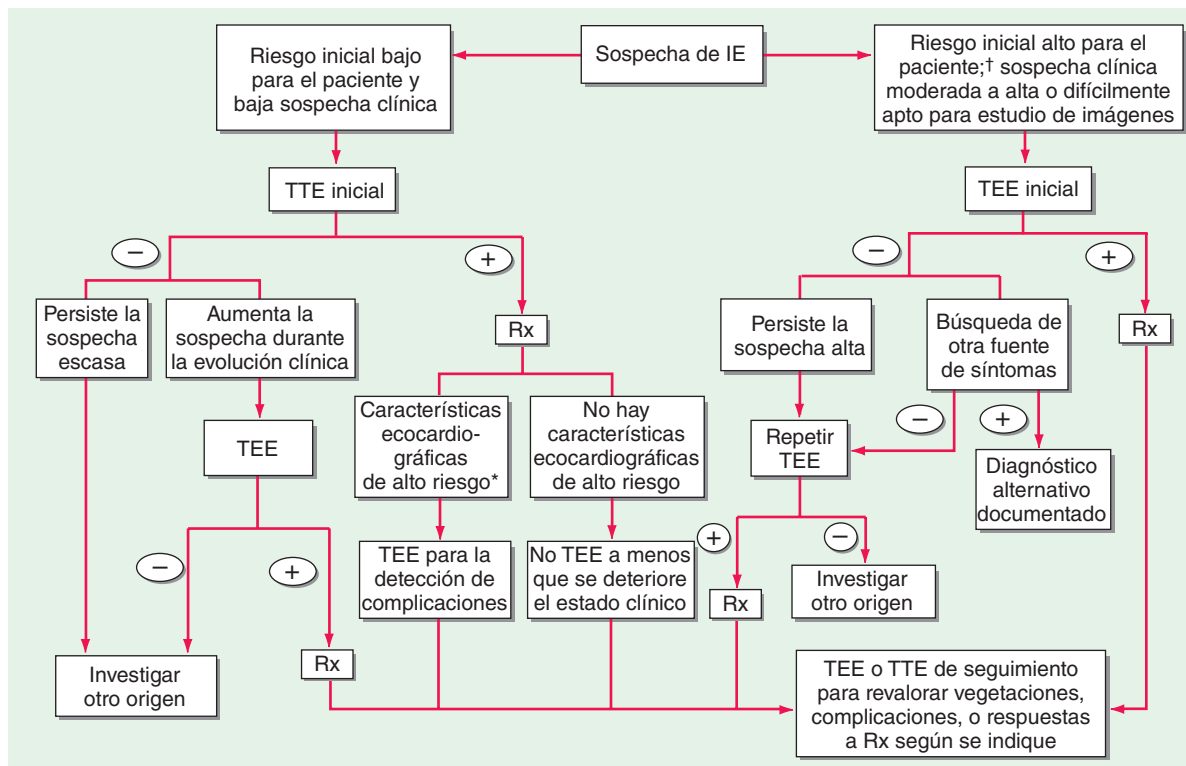
A



B

**Figura 124-3** Imágenes de una válvula mitral infectada con *Staphylococcus aureus* en la ecocardiografía transesofágica (TEE) con vista de las cuatro cámaras en la parte baja del esófago. **A.** Ecocardiograma bidimensional que muestra una vegetación de gran tamaño con una cavidad purulenta ecolúcida adyacente. **B.** Imagen Doppler de flujo a color que muestra insuficiencia mitral grave a través de la fístula

purulenta y el orificio central en la válvula. A, Absceso; A-F, absceso-fístula; L, valvas (*leaflets*) de la válvula; LA, aurícula izquierda (*left atrium*); LV, ventrículo izquierdo (*left ventricle*); MR, insuficiencia de la parte central de la válvula mitral (*mitral central valve regurgitation*); RV, ventrículo derecho (*right ventricle*); Veg, vegetación. (Con autorización de Andrew Burger, MD.)



**Figura 124-4** El empleo diagnóstico de la ecocardiografía transesofágica y transtraqueal (TEE y TTE, respectivamente). †Riesgo inicial alto de endocarditis para el paciente según se muestra en el cuadro 124-8 o datos de complicaciones intracardíacas (nuevo soplo por insuficiencia, nuevos cambios en la conducción electrocardiográfica, por insuficiencia cardíaca congestiva). \*Las características eco-

cardiográficas de alto riesgo incluyen vegetaciones de gran tamaño, insuficiencia valvular, infección paravalvular o disfunción ventricular. Rx indica inicio de la antibioterapia. [Reproducida con autorización de *Diagnosis and Management of Infective Endocarditis and Its Complications*. (Circulation 1998; 98:2936-2948. Copyright 1998 American Heart Association.)]

## TRATAMIENTO Endocarditis infecciosa

**TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO** Es difícil erradicar bacterias de la vegetación avascular en la endocarditis infecciosa, ya que este sitio tiene defensas relativamente deficientes y dado que las bacterias metabólicamente inactivas, que en gran parte no proliferan, tienen menos posibilidades de ser destruidas por los antibióticos. Para curar la endocarditis, es necesario destruir todas las bacterias en la vegetación; por tanto, el tratamiento debe ser bactericida y prolongado. En general se administran antibióticos por vía parenteral y deben alcanzar concentraciones séricas elevadas que, a través de la difusión pasiva, lograrán concentraciones eficaces en las profundidades de la vegetación. La selección del tratamiento eficaz requiere conocimiento preciso de la susceptibilidad de los microorganismos causales. La decisión para iniciar el tratamiento antes de definir una causa debe sopesarse considerando la necesidad de establecer un diagnóstico microbiológico por contraposición a la evolución potencial de la enfermedad o la necesidad de tratamiento quirúrgico urgente (véase antes “Hemocultivos”). Al escoger el tratamiento deben tomarse en cuenta infección simultánea en otros sitios [como meningitis], alergias, disfunción de órgano efector, interacciones con medicamentos concomitantes y riesgo de acontecimientos adversos.

Aunque se administran durante varias semanas más, los regímenes recomendados para el tratamiento de la endocarditis relacionada con prótesis valvulares (excepto en las infecciones estafilocócicas) son similares a los empleados para tratar la infección de las válvulas naturales (cuadro 124-4). Deben seguirse las dosis y la duración del tratamiento recomendadas, a menos que la presencia de acontecimientos adversos obligue a introducir alguna alteración.

### Tratamientos específicos de microorganismos

**Streptococos** Para seleccionar el tratamiento óptimo de la endocarditis estreptocócica es preciso determinar la concentración inhibidora mínima (MIC, *minimum inhibitory concentration*) de la

penicilina para la cepa causal (cuadro 124-4). No se debe utilizar el esquema de penicilina/gentamicina o ceftriaxona/gentamicina durante dos semanas para tratar la infección complicada de la válvula natural o la endocarditis de la válvula protésica. El esquema para los estreptococos relativamente resistentes a la penicilina es el que se recomienda para el tratamiento de la endocarditis causada por microorganismos del grupo B, C o G. La endocarditis causada por microorganismos con variantes nutricionales (especies del género *Granulicatella* o *Abiotrophia*) y *Gemella morbillorum* se tratan con el esquema para estreptococos moderadamente resistentes a la penicilina, como la endocarditis de válvula protésica causada por estos microorganismos o por estreptococos con una MIC de penicilina >0.1 µg/ml (cuadro 124-4).

**Enterococos** Los enterococos son resistentes a la oxacilina, la nafcilina y las cefalosporinas y sólo son inhibidos (no muertos) por la penicilina, la ampicilina, la teicoplanina (no disponible en Estados Unidos) y la vancomicina. La destrucción de los enterococos requiere la actividad sinérgica de un antibiótico activo sobre la pared celular (penicilina, ampicilina, vancomicina o teicoplanina) que sea eficaz en concentraciones séricas alcanzables y un aminoglucósido (gentamicina o estreptomycin) para el cual el microorganismo aislado no represente una resistencia de alto nivel. La resistencia de los gérmenes aislados a los fármacos con actividad sobre la pared celular o la capacidad de replicarse en presencia de gentamicina en una concentración superior o igual a 500 µg/ml o de estreptomycin en una concentración de 1 000 a 2 000 µg/ml (un fenómeno denominado *resistencia de alto nivel a los aminoglucósidos*) indica que el antimicrobiano ineficaz no puede participar en la interacción para lograr la destrucción bacteriana. La resistencia de alto nivel a la gentamicina predice que la tobramicina, la netilmicina, la amikacina y la kanamicina también serán ineficaces. De hecho, incluso cuando los enterococos no muestran una alta resistencia a la gentamicina, resulta difícil pronosticar la capacidad de estos otros aminoglucósidos para participar en la destrucción sinérgica bacteriana; por tanto,



## CUADRO 124-4 Antibioticoterapia en la endocarditis infecciosa causada por microorganismos habituales<sup>a</sup>

Microorganismo	Medicamento (dosis, duración)	Comentarios
<b>Streptococos</b>		
Streptococos susceptibles a la penicilina, <sup>b</sup> <i>S. gallolyticus</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Penicilina G (2-3 millones de U IV c/4 h durante 4 semanas)</li> <li>• Ceftriaxona (2 g/día IV en una sola dosis durante 4 semanas)</li> <li>• Vancomicina<sup>c</sup> (15 mg/kg IV c/12 h durante 4 semanas)</li> <li>• Penicilina G (2-3 millones de U IV c/4 h) o ceftriaxona (2 g IV c/24 h) durante 2 semanas <i>más</i> Gentamicina<sup>d</sup> (3 mg/kg c/día IV o IM, en una sola dosis<sup>e</sup> o fraccionadas en dosis iguales c/8 h durante 2 semanas)</li> </ul>	<p>—</p> <p>Se puede utilizar ceftriaxona en pacientes con alergia no inmediata a la penicilina</p> <p>Se utiliza vancomicina en pacientes con alergia grave o inmediata a lactámicos beta</p> <p>Se evita el esquema de 2 semanas cuando es mayor el riesgo de toxicidad por aminoglucósidos o en la endocarditis de válvula protésica o complicada</p>
Streptococos relativamente resistentes a la penicilina <sup>f</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Penicilina G (4 millones de U IV c/4 h) o ceftriaxona (2 g IV c/24 h) durante 4 semanas <i>más</i> Gentamicina<sup>d</sup> (3 mg/kg c/24 h IV o IM, en una sola dosis<sup>e</sup> o fraccionados en dosis iguales c/8 h durante 2 semanas)</li> <li>• Vancomicina<sup>c</sup> según se mencionó antes durante 4 semanas</li> </ul>	<p>La penicilina sola en esta dosis durante 6 semanas o con gentamicina durante 2 semanas iniciales es preferible en la endocarditis de válvula protésica causada por estreptococos con una MIC de penicilina <math>\leq 0.1</math> <math>\mu\text{g/ml}</math></p> <p>—</p>
Streptococos moderadamente resistentes a la penicilina, <sup>g</sup> microorganismos variantes desde el punto de vista nutricional o <i>Gemella morbillorum</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Penicilina G (4-5 millones de U IV c/4 h) o ceftriaxona (2 g IV c/24 h) durante 6 semanas <i>más</i> Gentamicina<sup>d</sup> (3 mg/kg c/24 h IV o IM en una sola dosis<sup>e</sup> o fraccionados en dosis iguales c/8 h durante 6 semanas)</li> <li>• Vancomicina<sup>c</sup> según se mencionó antes durante 4 semanas</li> </ul>	<p>Preferible para la endocarditis de válvula protésica causada por estreptococos con una MIC de penicilina de <math>&gt;0.1</math> <math>\mu\text{g/ml}</math></p> <p>—</p>
<b>Enterococos<sup>h</sup></b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Penicilina G (4-5 millones de U IV c/4 h) <i>más</i> Gentamicina<sup>d</sup> (1 mg/kg IV c/8 h), ambas durante 4-6 semanas</li> <li>• Ampicilina (2 g IV c/4 h) <i>más</i> Gentamicina<sup>d</sup> (1 mg/kg IV c/8 h), ambas durante 4-6 semanas</li> <li>• Vancomicina<sup>c</sup> (15 mg/kg IV c/12 h) <i>más</i> Gentamicina<sup>d</sup> (1 mg/kg IV c/8 h), ambas durante 4-6 semanas</li> </ul>	<p>Se puede utilizar estreptomina (7.5 mg/kg c/12 h) en lugar de gentamicina cuando no hay resistencia de alto grado a la estreptomina</p> <p>—</p> <p>Se utiliza vancomicina más gentamicina en pacientes alérgicos a la penicilina, o se desensibiliza a la penicilina</p>
<b>Estafilococos</b>		
Válvulas naturales infectadas (ningún dispositivo extraño) susceptibles a la metililina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nafcilina u oxacilina (2 g IV c/4 h durante 4-6 semanas)</li> <li>• Cefazolina (2 g IV c/8 h durante 4-6 semanas),</li> <li>• Vancomicina<sup>c</sup> (15 mg/kg IV cada 12 h durante 4-6 semanas)</li> </ul>	<p>Se puede utilizar penicilina (4 millones de U c/4 h) si la cepa es susceptible a la penicilina (no produce lactamasa beta)</p> <p>Se puede utilizar un esquema de cefazolina en pacientes con alergia no inmediata a la penicilina</p> <p>Se utiliza vancomicina en pacientes con alergia inmediata (urticaria) o grave a la penicilina</p>
Resistentes a la metililina, válvulas naturales infectadas (ningún dispositivo extraño)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vancomicina<sup>c</sup> (15 mg/kg IV c/8-12 h durante 4-6 semanas)</li> </ul>	<p>No es de utilidad el empleo sistemático de rifampicina</p>
Susceptibles a la metililina, válvulas protésicas infectadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nafcilina u oxacilina (2 g IV c/4 h durante 6-8 semanas) <i>más</i> Gentamicina<sup>d</sup> (1 mg/kg IM o IV c/8 h durante 2 semanas) <i>más</i> Rifampicina<sup>i</sup> (300 mg PO c/8 h durante 6-8 semanas)</li> </ul>	<p>Se utiliza gentamicina durante las primeras 2 semanas; se determina la susceptibilidad a la gentamicina antes de iniciar la rifampicina (véase texto); si el paciente es alérgico a la penicilina se utiliza un esquema para estafilococos resistentes a la metililina; si la alergia a lactámicos beta es de tipo leve, no inmediato, se puede sustituir oxacilina/nafcilina con cefazolina</p>
Resistentes a la metililina, válvulas protésicas infectadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vancomicina<sup>c</sup> (15 mg/kg IV c/12 h durante 6-8 semanas) <i>más</i> Gentamicina<sup>d</sup> (1 mg/kg IM o IV c/8 h durante 2 semanas) <i>más</i> Rifampicina<sup>i</sup> (300 mg PO c/8 h durante 6-8 semanas)</li> </ul>	<p>Se utiliza gentamicina durante las primeras 2 semanas; se determina la susceptibilidad a la gentamicina antes de iniciar la rifampicina (véase texto)</p>

(continúa)

## CUADRO 124-4 Antibioticoterapia en la endocarditis infecciosa causada por microorganismos habituales<sup>a</sup> (Continuación)

Microorganismo	Medicamento (dosis, duración)	Comentarios
<b>Microorganismos del grupo HACEK</b>		
	• Ceftriaxona (2 g/día IV en una sola dosis durante 4 semanas)	Se puede utilizar otra cefalosporina de tercera generación en dosificación equiparable
	• Ampicilina/sulbactam (3 g IV c/6 h durante 4 semanas)	—

<sup>a</sup> Las dosis son para adultos con función renal normal. Las dosis de gentamicina, estreptomina y vancomicina deben ajustarse en la disfunción renal. El peso corporal ideal se utiliza para calcular las dosis de gentamicina y estreptomina por kilogramo (varones = 50 kg + 2.3 kg por c/2.54 cm por arriba de 1.524 m; mujeres = 45.5 kg + 2.3 kg por c/2.54 cm por arriba de 1.524 m).

<sup>b</sup> MIC, <0.1 µg/mlilitro.

<sup>c</sup> La dosis de vancomicina se basa en el peso real. Ajustar para una concentración mínima de 10 a 15 µg/ml para las infecciones estreptocócicas y enterocócicas y de 15 a 20 µg/ml para las infecciones estafilocócicas.

<sup>d</sup> Los aminoglucósidos no se administrarán en dosis diarias individuales para la endocarditis enterocócica y se introducirán como parte del tratamiento inicial. Las concentraciones séricas máximas y mínimas elegidas como objetivo para la gentamicina en dosis fraccionada 1 h después de una infusión de 20 a 30 min o la inyección IM son aproximadamente 3.5 µg/ml y ≤1 µg/ml, respectivamente; las concentraciones séricas máximas y mínimas elegidas como objetivo para la estreptomina (durante el mismo período que con la gentamicina) son de 20 a 35 µg/ml y <10 µg/ml, respectivamente.

<sup>e</sup> La netilmicina (4 mg/kg c/24 h, en una sola dosis) se puede utilizar en vez de la gentamicina.

<sup>f</sup> MIC, >0.1 µg/ml y <0.5 µg/ml.

<sup>g</sup> MIC, ≥0.5 µg/ml y <8 µg/ml.

<sup>h</sup> La susceptibilidad al antimicrobiano debe valorarse; véase el texto.

<sup>i</sup> La rifampicina aumenta los requerimientos de warfarina y dicumarol como tratamiento anticoagulante.

en general no deben utilizarse en el tratamiento de la endocarditis por enterococos. La concentración elevada de ampicilina con ceftriaxona o cefotaxima aniquila a *E. faecalis in vitro* y en los modelos animales de endocarditis por la fijación ampliada de las proteínas fijadoras de penicilina.

Debe llevarse a cabo un estudio de los enterococos causantes de la endocarditis para definir si presentan resistencia de alto nivel a la estreptomina y a la gentamicina, así como una valoración de la producción de lactamasa beta y de la sensibilidad a la penicilina, y a la ampicilina (MIC <8 µg/ml) y la vancomicina (MIC ≤4 µg/ml). Si el microorganismo aislado produce lactamasa beta pueden utilizarse ampicilina con sulbactam o vancomicina como componente con actividad sobre la pared celular; si la MIC de penicilina/ampicilina es ≥8 µg/ml puede considerarse la vancomicina; y si la MIC de la vancomicina es ≥8 µg/ml, puede considerarse la penicilina o la ampicilina. En ausencia de resistencia de alto nivel, la gentamicina o la estreptomina son los aminoglucósidos de elección (cuadro 124-4). Si hay un alto grado de resistencia a estos dos medicamentos, no se administrará aminoglucósido; más bien, se sugiere un esquema de un fármaco individual activo contra la pared celular que se administra durante ocho a 12 semanas o en el caso de *E. faecalis*, altas dosis de ampicilina más ceftriaxona o cefotaxima. Si este tratamiento alternativo fracasa o la cepa es resistente a todos los fármacos que suelen utilizarse se recomienda el tratamiento quirúrgico. No se ha documentado la utilidad de nuevos fármacos potencialmente activos contra enterococos resistentes a múltiples medicamentos [quinupristina/dalfopristina (solamente *E. faecium*), linezolid y daptomicina] en el tratamiento de la endocarditis. Si bien la dosis de gentamicina utilizada para lograr la sinergia bactericida en el tratamiento de la endocarditis enterocócica es más baja que la que se utiliza en el tratamiento estándar, la nefrotoxicidad no es rara durante el tratamiento por cuatro a seis semanas. Los esquemas en los que se ha interrumpido el componente aminoglucósido del tratamiento a las dos o tres semanas a causa de efectos tóxicos, han sido curativos. Por consiguiente, se recomienda suspender el aminoglucósido cuando sobreviene toxicidad en pacientes con endocarditis enterocócica que han respondido satisfactoriamente al tratamiento. Otra opción para el tratamiento de la endocarditis por *E. faecalis* en caso de efectos nefrotóxicos es la combinación de ampicilina con ceftriaxona.

**Estafilococos** Los regímenes que se usan para el tratamiento de endocarditis por estafilococos (cuadro 124-4) no se basan en la producción de coagulasa, sino en la presencia o ausencia de una prótesis valvular o de un dispositivo no natural, la válvula (o válvulas) natural afectada y la resistencia del microorganismo aislado a la

penicilina, a la meticilina y a la vancomicina. Todos los estafilococos son considerados resistentes a la penicilina hasta que se demuestre que no producen penicilinas. Asimismo, la resistencia a la meticilina se ha vuelto tan común entre los estafilococos, que el tratamiento habrá de iniciarse con un esquema para microorganismos resistentes a la meticilina y posteriormente modificarse si la cepa resulta susceptible a la meticilina. El añadir gentamicina de tres a cinco días (si la cepa es susceptible) a un antibiótico lactámico beta para complementar el tratamiento de la endocarditis de la válvula mitral o la aórtica natural es una medida opcional. El añadir este antibiótico acelera la erradicación de la bacteriemia pero no mejora las tasas de sobrevida. Si se añade, la gentamicina se limitará el tratamiento para minimizar los efectos nefrotóxicos. Por lo general no se añade gentamicina al esquema de vancomicina en estas circunstancias.

Para el tratamiento de la endocarditis por *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA), se recomienda administrar vancomicina a una dosis tal que alcance una concentración mínima de 15 a 20 µg/ml, tomando en consideración que este régimen tiene efectos nefrotóxicos. La resistencia a la vancomicina entre el estafilococo es rara, pero cada vez se observa una sensibilidad reducida entre las cepas de MRSA. Las cepas aisladas con una MIC de vancomicina de 4-16 µg/ml tienen una sensibilidad intermedia y se les conoce como *S. aureus* de resistencia intermedia a la vancomicina (VISA, *vancomycin-intermediate S. aureus*). Las cepas aisladas con una MIC de 2 µg/ml albergan subpoblaciones con MIC mayores. Estas cepas aisladas, denominadas VISA-heteroresistentes (hVISA) no se detectan por medio de las pruebas tradicionales de sensibilidad. En vista de la farmacocinética/farmacodinamia de la vancomicina, no es posible predecir la aniquilación de MRSA con una MIC de vancomicina de 2 µg/ml incluso con una dosis agresiva. Aunque aún no ha sido aprobada por la *Food and Drug Administration*, la daptomicina [6 mg/kg (o, como lo prefieren algunos expertos, 8 a 10 mg/kg) IV una vez al día] se recomienda como alternativa de la vancomicina, principalmente para la endocarditis por VISA, hVISA y cepas aisladas con una MIC de vancomicina de 2 µg/ml. Es importante hacer pruebas a estas cepas aisladas para demostrar que son sensibles a la daptomicina. El tratamiento de la endocarditis en la que la bacteriemia persiste no obstante este tratamiento, está fuera del alcance de este capítulo y es necesario consultar con un infectólogo. La eficacia de la linezolid para la endocarditis por MRSA del lado izquierdo aún no se ha establecido.

La endocarditis por *S. aureus* sensible a la meticilina no complicada y limitada a la válvula tricúspide o pulmonar (un trastorno que ocurre casi exclusivamente en consumidores de drogas administradas por vía intravenosa) a menudo puede tratarse con un ciclo de

dos semanas que combina oxacilina o nafcilina (pero no vancomicina) con gentamicina. La fiebre prolongada (cinco días o más) durante el tratamiento sugiere que estos pacientes deben recibir el tratamiento estándar. La endocarditis del lado derecho causada por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina se trata por cuatro semanas con dosis estándar de vancomicina o daptomicina (6 mg/kg en una sola dosis diaria).

La endocarditis estafilocócica de las prótesis valvulares se trata durante seis a ocho semanas con un régimen multifarmacológico. La rifampicina es un componente esencial del tratamiento, ya que destruye los estafilococos que se adhieren al material extraño. Otros dos fármacos (seleccionados en función de las pruebas de sensibilidad) se combinan con la rifampicina para evitar la aparición de resistencias *in vivo*. Debido a que muchos estafilococos, en especial *S. epidermidis* y *S. aureus* resistentes a meticilina, lo son también a la gentamicina, debe establecerse la utilidad de la gentamicina antes de iniciar el tratamiento con rifampicina. Si la cepa es resistente a la gentamicina, se sustituirá ésta con otro aminoglucósido o con una fluoroquinolona (seleccionada tomando en cuenta los resultados de susceptibilidad) u otro fármaco activo.

**Otros microorganismos** En ausencia de meningitis, la endocarditis causada por *Streptococcus pneumoniae*, que se caracteriza por una MIC  $\leq 1$   $\mu\text{g/ml}$  de penicilina, se puede tratar con este antibiótico por vía intravenosa (4 millones de U cada 4 h), ceftriaxona (2 g/día como dosis única), o cefotaxima (a una posología equivalente). La infección causada por cepas con una MIC  $\geq 2$   $\mu\text{g/ml}$  de penicilina debe tratarse con vancomicina. En tanto se establece la sensibilidad de la cepa a la penicilina, el tratamiento deberá consistir en vancomicina más ceftriaxona, de manera particular si se sospecha meningitis concurrente. La endocarditis por *P. aeruginosa* se trata con una penicilina antipseudomonas (ticarcilina o piperacilina) y con dosis altas de tobramicina (8 mg/kg/día divididos en tres dosis). La endocarditis por enterobacterias se trata con un potente antibiótico lactámico beta más un aminoglucósido. La endocarditis por corinebacterias se trata con penicilina más un aminoglucósido (si el microorganismo es sensible al aminoglucósido) o con vancomicina, que presenta una alta actividad bactericida contra la mayor parte de las cepas. El tratamiento de la endocarditis candidósica consiste en anfotericina B más flucitosina y tratamiento quirúrgico en las primeras etapas; es recomendable la supresión a largo plazo (si no es que indefinida) con un compuesto azólico oral. El tratamiento de la endocarditis candidósica con caspofungina ha sido eficaz en casos esporádicos; no obstante, no se ha documentado en estas circunstancias la utilidad de las equinocandinas.

**Tratamiento empírico** Al diseñar y ejecutar un tratamiento sin disponer de los datos del cultivo (es decir, antes de que se conozcan los resultados o cuando los cultivos son negativos), deben valorarse los datos clínicos y epidemiológicos que orientan hacia la posible causa y es preciso considerar tanto los patógenos vinculados al síndrome de endocarditis específico como los riesgos derivados de iniciar un tratamiento subóptimo. Por consiguiente, el tratamiento empírico de la endocarditis aguda en un consumidor de drogas de administración IV debe cubrir *S. aureus* resistente a meticilina y los bacilos gramnegativos. El inicio del tratamiento con vancomicina más gentamicina inmediatamente después de obtener muestras de sangre para cultivo cubre estos microorganismos, además de otros posibles agentes causales. Asimismo, el tratamiento de la endocarditis relacionada con la atención hospitalaria debe abarcar a MRSA. En el tratamiento de las endocarditis con cultivos negativos debe descartarse una endocarditis marántica y deben utilizarse pruebas serológicas para descartar la presencia de microorganismos de crecimiento exigente. En ausencia de una antibioticoterapia previa que pueda confundir los resultados, es improbable que la infección por *S. aureus*, por estafilococos coagulase negativos o por enterococos se presente con cultivos negativos; por tanto, en esta situación el tratamiento empírico recomendado tiene como destinatarios no sólo a estos microorganismos, sino también a las variedades nutritivas; el grupo HACEK y las especies de *Bartonella*. Mientras se dispone de los datos diagnósticos, la endocarditis de válvulas naturales subaguda con

hemocultivo negativo se trata con ampicilina-sulbactam (12 g cada 24 h) o ceftriaxona más gentamicina; para incluir cobertura contra *Bartonella*, agregar doxiciclina (100 mg dos veces al día). Cuando las prótesis valvulares tienen  $\leq 1$  año, se utilizan vancomicina, gentamicina, cefepima y rifampicina. El tratamiento empírico de la infección en las prótesis valvulares que tienen más de un año es similar al de la PVE con cultivo negativo. Cuando los cultivos negativos se han alterado por la administración previa de antibióticos, está indicado utilizar un tratamiento empírico más amplio, prestando especial atención a los microorganismos patógenos que han sido inhibidos con mayor probabilidad por el tratamiento específico previo.

**Tratamiento antimicrobiano ambulatorio** Los pacientes totalmente colaboradores que tienen cultivos negativos se encuentran afebriles durante el tratamiento y no presentan datos clínicos o ecocardiográficos que sugieran el desarrollo inminente de una complicación, pueden completar el tratamiento de forma ambulatoria. En este contexto son necesarios un seguimiento cuidadoso y un entorno estable en el domicilio, así como un acceso intravenoso asequible y una selección de antimicrobianos que sean estables en solución.

**Control del tratamiento antimicrobiano** El título bactericida en suero (la dilución más alta del suero del paciente durante el tratamiento que destruye 99.9% del inóculo estándar del microorganismo infectante) ya no se recomienda para la valoración de los regímenes estándares. No obstante, en el tratamiento de las endocarditis por microorganismos poco frecuentes, esta medida, aunque no está estandarizada y es de difícil interpretación, puede proporcionar una valoración específica para cada paciente del efecto *in vivo* de los antibióticos. Deben controlarse las concentraciones séricas de los aminoglucósidos y la vancomicina.

La toxicidad de los antibióticos, incluidas las reacciones alérgicas, afectan a 25 a 40% de los pacientes y suelen aparecer durante la tercera semana de tratamiento. Deben llevarse a cabo periódicamente pruebas sanguíneas para detectar una posible toxicidad del órgano efector específica del antibiótico.

Los hemocultivos deben repetirse hasta que sean estériles, deben volverse a comprobar si se produce un recrudecimiento febril y deben realizarse otra vez a las cuatro a seis semanas del tratamiento para documentar la curación. Los hemocultivos se vuelven estériles a los dos días de comenzar el tratamiento apropiado cuando la infección se debe a estreptococos viridans, enterococos o microorganismos del grupo HACEK. En la endocarditis por *S. aureus* el tratamiento con lactámicos beta logra la esterilidad de los cultivos en tres a cinco días, mientras que pueden persistir los cultivos positivos durante siete a nueve días si el tratamiento se realiza con vancomicina. La bacteriemia por MRSA que persiste no obstante la dosis correcta de vancomicina indica la presencia de una infección por una cepa con sensibilidad reducida a la vancomicina y por lo tanto la necesidad de otro tratamiento. Cuando la fiebre persiste siete días a pesar del tratamiento antibiótico apropiado, debe llevarse a cabo un estudio del paciente para descartar la presencia de un absceso paravalvular y de abscesos extracardiacos (bazo, riñón) o de complicaciones (episodios embólicos). La fiebre recrudescente debe hacer pensar en estas complicaciones, pero también debe descartarse la posibilidad de una reacción farmacológica o de complicaciones derivadas de la hospitalización. El tamaño de las vegetaciones se reduce con el tratamiento eficaz, pero tres meses después de la curación la mitad no muestra cambios y 25% son ligeramente mayores.

**TRATAMIENTO QUIRÚRGICO** Las complicaciones de la endocarditis intracardiaca y del sistema nervioso central son causas importantes de morbilidad y la mortalidad vinculadas a esta infección. Las indicaciones para el tratamiento quirúrgico de la endocarditis (cuadro 124-5) se derivan de estudios de observación y la opinión de expertos. La importancia de las diversas indicaciones varía; por lo tanto, es importante individualizar tanto los riesgos como los beneficios y la cronología de la cirugía (cuadro 124-6). Entre 25 y 40% de los pacientes con endocarditis del lado izquierdo se somete a una cirugía de corazón durante la infección aguda y la supervivencia es ligeramente mayor con PVE que con NVE. Los acontecimientos



**CUADRO 124-5** Indicaciones para la cirugía cardíaca en pacientes con endocarditis**Cirugía necesaria para un resultado óptimo**

- Insuficiencia cardíaca congestiva moderada o grave por disfunción valvular
- Prótesis valvular inestable con una dehiscencia parcial
- Bacteriemia persistente a pesar de un tratamiento antimicrobiano óptimo
- Falta de tratamiento microbicida eficaz (p. ej., endocarditis micótica o por *Brucella*)
- Endocarditis de prótesis valvular por *S. aureus* con una complicación intracardiaca
- Recidiva de una endocarditis de prótesis valvular tras un tratamiento antimicrobiano óptimo

**Debe considerarse seriamente la cirugía, para mejorar el resultado<sup>a</sup>**

- Extensión perivalvular de la infección
- Endocarditis por *S. aureus* de la válvula aórtica o mitral que responde insuficientemente
- Vegetaciones extensas (>10 mm de diámetro) hipermóviles con un mayor riesgo de embolia
- Fiebre inexplicable/persistente (≥10 días) en endocarditis de válvulas naturales con cultivos negativos
- Endocarditis con mala respuesta o recidivante debido a enterococos muy resistentes a los antibióticos o a bacilos gramnegativos

<sup>a</sup> Debe ponderarse con cuidado la cirugía: los datos a menudo se combinan con otras indicaciones que sugieren la intervención quirúrgica.

clínicos resultado de las complicaciones intracardiacas, que se detectan con mayor precisión por medio de TEE, justifican la mayor parte de las cirugías. En ausencia de estudios clínicos aleatorizados para valorar los beneficios de la cirugía en la supervivencia, las consecuencias de la cirugía se han valorado en estudios que comparan poblaciones de pacientes sometidos a tratamiento médico y quirúrgico empatados por la necesidad de cirugía (indicación) y ajustando para los predictores de muerte (enfermedades concomitantes) y cronología de la cirugía. Si bien los resultados varían, al parecer la

cirugía por las indicaciones recomendadas ofrece mejores beneficios para la supervivencia (27 a 55%) que se demuestran después de un seguimiento >6 meses posteriores a la cirugía. En las primeras semanas después de la cirugía, la mortalidad en realidad aumenta (mortalidad por la enfermedad y por la cirugía). Cuando las indicaciones quirúrgicas son menos exigentes, esta mortalidad combinada atenúa los beneficios potenciales a largo plazo. Los mayores beneficios se observan con NVE complicada con insuficiencia cardíaca o absceso miocárdico y es menos manifiesta para PVE; esta diferencia quizá refleja el tamaño de la muestra en los estudios pertinentes.

**Insuficiencia cardíaca congestiva** La insuficiencia cardíaca congestiva refractaria, moderada o grave, debida a una disfunción valvular nueva o a una disfunción valvular preexistente que empeora, es la principal indicación para el tratamiento quirúrgico de la endocarditis. Durante el seguimiento a seis meses, los pacientes con endocarditis del lado izquierdo e insuficiencia cardíaca moderada o pronunciada por disfunción valvular que se someten únicamente a tratamiento médico, tienen una mortalidad de 50%; la cifra es de 15% entre los pacientes comparados con los sometidos a cirugía. Los beneficios de la cirugía en la supervivencia se observan tanto en la NVE como en la PVE. La cirugía puede requerirse para aliviar una estenosis funcional debida a vegetaciones grandes o para restablecer la competencia de las válvulas insuficientes dañadas.

**Infección perivalvular** Esta complicación, más común en infección de válvula aórtica, que ocurre en 10 a 15% de las infecciones de válvulas naturales y en 45 a 60% de las infecciones de prótesis valvulares, se sospecha por la presencia de fiebre persistente inexplicable durante un tratamiento apropiado, por la aparición de nuevas alteraciones electrocardiográficas de la conducción y pericarditis. La TEE con sistema Doppler en color es la prueba preferente para detectar la presencia de abscesos perivalvulares (sensibilidad ≥85%). Para un resultado óptimo, la cirugía está justificada cuando persiste la fiebre, se desarrollan fistulas, las prótesis presentan dehiscencias e inestabilidad y la infección reincide luego del tratamiento apropiado. Debe controlarse el ritmo cardíaco, puesto que el bloqueo cardíaco de alto grado puede requerir la implantación de un marcapasos.

**Infección descontrolada** La presencia continua de hemocultivos positivos o de fiebre persistente por lo demás inexplicada (en

**CUADRO 124-6** Programación de la intervención quirúrgica cardíaca en pacientes con endocarditis

Programación	Indicación para la intervención quirúrgica	
	Pruebas francamente a favor	Pruebas conflictivas, pero la mayor parte de las opiniones a favor de la intervención quirúrgica
Inmediata (el mismo día)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Insuficiencia aórtica aguda más cierre previo de la válvula mitral</li> <li>Absceso del seno de Valsalva roto hacia las cavidades cardíacas derechas</li> <li>Rotura hacia el saco pericárdico</li> </ul>	
Urgente (en plazo de 1-2 días)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Obstrucción valvular por vegetación</li> <li>Prótesis inestable (con dehiscencia)</li> <li>Insuficiencia aórtica o mitral aguda con insuficiencia cardíaca (clase III o IV de la <i>New York Heart Association</i>)</li> <li>Perforación del tabique</li> <li>Extensión perivalvular de la infección con nuevos cambios electrocardiográficos en el sistema de conducción o sin ellos</li> <li>Falta de antibioticoterapia eficaz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Émbolo de gran tamaño más gran vegetación persistente (&gt;10 mm de diámetro)</li> </ul>
Planeada (suele preferirse efectuarla pronto)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Insuficiencia paravalvular protésica progresiva</li> <li>Disfunción valvular progresiva más infección persistente después de ≥7-10 días de tratamiento antimicrobiano</li> <li>Endocarditis micótica (por mohos)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PVE estafilocócica</li> <li>PVE temprana (≤2 meses después de la operación quirúrgica valvular)</li> <li>Endocarditis micótica (especies de <i>Candida</i>)</li> <li>Microorganismos resistentes a los antibióticos</li> </ul>

**Abreviatura:** PVE, endocarditis de válvula protésica (*prosthetic valve endocarditis*).

**Fuente:** Con autorización de L Olaison, G Pettersson: *Infect Dis Clin North Am* 16:453, 2002.

pacientes con endocarditis con hemocultivos tanto positivos como negativos) a pesar de un tratamiento antibiótico óptimo puede reflejar una infección descontrolada y justifica la intervención quirúrgica. También se recomienda la cirugía para la endocarditis causada por microorganismos contra los que la experiencia clínica indica que no existe un tratamiento antimicrobiano eficaz (p. ej., levaduras, hongos, *P. aeruginosa*, otros bacilos gramnegativos de alta resistencia, especies de *Brucella* y, probablemente, *C. burnetii*).

**Endocarditis por *S. aureus*** Las tasas de mortalidad por endocarditis relacionada con prótesis valvulares debida a *S. aureus* superan 50% con tratamiento médico, pero se reducen a 25% con tratamiento quirúrgico. En pacientes con complicaciones intracardiacas vinculadas a la infección de la prótesis valvular por *S. aureus*, el tratamiento quirúrgico reduce en 20 veces la mortalidad. Debe considerarse la cirugía en los pacientes con infección de la válvula mitral o aórtica natural que tienen vegetaciones demostrables por medio de TTE y que permanecen sépticos durante la semana inicial de tratamiento. La endocarditis aislada de la válvula tricúspide, incluso en presencia de fiebre persistente, rara vez requiere cirugía.

**Prevención de la embolia sistémica** La morbimortalidad persistente debida a émbolos se limita principalmente a los pacientes con oclusión de arterias cerebrales o coronarias. La evaluación ecocardiográfica del tamaño y la anatomía de la vegetación, aunque permite seleccionar a los pacientes de alto riesgo de embolia sistémica, no identifica a aquellos en los cuales los beneficios de la cirugía destinada a la prevención de émbolos claramente superan a los riesgos relacionados con el procedimiento quirúrgico. Es más probable que la cirugía aporte beneficios netos cuando el riesgo de embolia es alto y cuando la cirugía permitirá obtener otros efectos benéficos (p. ej., la reparación de una válvula moderadamente disfuncional o el desbridamiento de un absceso paravalvular). Sólo 3.5% de los pacientes se somete a cirugía exclusivamente para prevenir embolias generalizadas. La reparación valvular evitando la inserción de una prótesis mejora la proporción entre beneficio y riesgo de la cirugía de las vegetaciones.

**Programación de la intervención quirúrgica cardíaca** En general, cuando se identifican las indicaciones para el tratamiento quirúrgico de la endocarditis infecciosa, la cirugía no debe retrasarse simplemente para permitir la antibioticoterapia adicional, puesto que este curso de acción no hace más que incrementar el riesgo de mortalidad (cuadro 124-6). Después de 14 días de antibioticoterapia recomendada, las válvulas resecadas resultan con cultivo negativo en 99 y 50% de los pacientes con endocarditis estreptocócica y por *S. aureus*, respectivamente. La endocarditis recrudesciente de una prótesis valvular sigue a la cirugía en 2% de los pacientes con endocarditis de válvulas naturales con cultivos positivos y en 6 a 15% de los pacientes, respectivamente. Estas frecuencias no justifican el riesgo de un resultado adverso al retrasar la cirugía, principalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca pronunciada, disfunción valvular o una infección estafilocócica. El retraso se justifica únicamente cuando la infección se ha contenido y la insuficiencia cardíaca se resuelve con tratamiento médico.

Los pacientes que han sufrido una complicación neurológica de la endocarditis pueden experimentar un deterioro neurológico adicional a consecuencia de la cirugía cardíaca. El riesgo de una exacerbación neurológica relevante guarda relación con el intervalo transcurrido entre la aparición de la complicación y la cirugía. Siempre que sea factible, la cirugía cardíaca debe diferirse dos a tres semanas tras un infarto embólico no hemorrágico y cuatro semanas tras un infarto embólico hemorrágico. En caso de rotura de un aneurisma micótico deberá procederse a su tratamiento y esperar a que se resuelva el edema cerebral antes de emprender la cirugía cardíaca.

**Antibioticoterapia después de las cirugías cardíacas** Las bacterias visibles en los preparados con tinción de Gram de las válvulas resecadas no necesariamente indican la eficacia de la antibioticoterapia. Se han detectado microorganismos en la tinción de Gram (o se ha

detectado su DNA por medio de PCR) en válvulas resecadas de 45% de los pacientes que han concluido satisfactoriamente el tratamiento recomendado para la endocarditis. En sólo 7% de estos casos se cultivan microorganismos de la válvula, la mayoría de los cuales son raros y resistentes a los antibióticos. Pese a la detección de microorganismos o de su DNA, es rara la recaída de la endocarditis después del tratamiento quirúrgico. Por consiguiente, cuando existe infección de una válvula natural sin complicaciones causada por microorganismos susceptibles junto con cultivos valvulares negativos, la duración del tratamiento preoperatorio más posoperatorio equivaldrá a la duración total del tratamiento recomendado y después de la operación se administra tratamiento durante aproximadamente dos semanas. En la endocarditis complicada con absceso paravalvular, en la infección de válvula protésica tratada parcialmente o en los casos de válvulas con cultivo positivo, se administrará un esquema completo de tratamiento después de la operación.

**Complicaciones extracardiacas** En 3 a 5% de los pacientes con endocarditis se desarrollan abscesos esplénicos. El tratamiento eficaz requiere un drenaje guiado con tomografía computarizada o esplenectomía. En 2 a 15% de los pacientes con endocarditis se observan aneurismas micóticos; 50% de estos casos afectan a las arterias cerebrales y se manifiesta por cefalalgias, síntomas neurológicos focales o hemorragia. Los aneurismas cerebrales deben controlarse por medio de angiografía. Algunos se resuelven con terapia antimicrobiana, pero los que persisten, se agrandan o presentan escapes deben ser tratados por medio de cirugía si es posible. Los aneurismas extracerebrales se presentan con dolor local, presencia de una tumoración, isquemia local o hemorragia; habitualmente el tratamiento es la resección.

## ■ PRONÓSTICO

Los factores que tienen una repercusión adversa en el pronóstico son: edad avanzada, trastornos graves concomitantes, diagnóstico tardío, afección de válvulas protésicas o de la válvula aórtica, un microorganismo patógeno invasor (*S. aureus*) o resistente a los antibióticos (*P. aeruginosa*, hongos), complicaciones intracardiacas y complicaciones neurológicas importantes. La muerte o un resultado poco satisfactorio a menudo se relaciona no con el fracaso del tratamiento, sino con las interacciones de los procesos concomitantes y las complicaciones del órgano efector relacionadas con la endocarditis. La tasa de supervivencia global para los pacientes con endocarditis de válvulas naturales causada por estreptococos viridans, microorganismos del grupo HACEK o enterococos (sensibles al tratamiento sinérgico) es de 85 a 90%. En el caso de la endocarditis de válvulas naturales por *S. aureus* en pacientes que no son usuarios de drogas por vía intravenosa, las tasas de supervivencia son de 55 a 70%, mientras que sobreviven a este tipo de infección 85 a 90% de los consumidores de drogas por vía intravenosa. La endocarditis relacionada con prótesis valvulares que comienza en los dos meses siguientes a la sustitución valvular tiene una tasa de mortalidad de 40 a 50%, mientras que las tasas son sólo de 10 a 20% en los casos de instauración más tardía.

## ■ PREVENCIÓN

Antiguamente los comités de expertos, para prevenir la endocarditis (que es una meta constante desde hace mucho tiempo), apoyaban la administración de antibióticos por vía general antes de numerosos procedimientos que inducen bacteriemia. En ausencia de estudios clínicos en seres humanos, la revaloración que llevó a cabo la *American Heart Association* sobre la evidencia indirecta en cuanto a la profilaxis con antibióticos de la endocarditis, culminó en una serie de normas que invierten las recomendaciones previas y limitan el uso profiláctico de antibióticos. Cuando mucho, el beneficio que ofrece la profilaxis con antibióticos es mínima. La mayor parte de los casos de endocarditis no es secundaria a un procedimiento. En los estudios con casos y testigos, los tratamientos dentales —considerados ampliamente como predisponentes de endocarditis— no son más frecuentes antes de un episodio de endocarditis que en los testigos comparados. Asimismo, son similares la frecuencia y la magnitud de la bacteriemia relacionada con procedimientos dentales y actividades cotidianas sistemáticas (p. ej., lavado

### CUADRO 124-7 Esquemas de antibióticos para la profilaxis de la endocarditis en adultos con lesiones cardiacas de alto riesgo<sup>a,b</sup>

#### A. Esquema oral estándar

1. Amoxicilina, 2 g PO 1 h antes del procedimiento

#### B. Incapacidad para tomar medicamentos por vía oral

1. Ampicilina, 2 g IV o IM en la primera hora antes del procedimiento

#### C. Alergia a la penicilina

1. Claritromicina o azitromicina, 500 mg PO 1 h antes del procedimiento
2. Cefalexina:<sup>c</sup> 2 g PO 1 h antes del procedimiento
3. Clindamicina, 600 mg PO 1 h antes del procedimiento

#### D. Alergia a la penicilina, imposibilidad para tomar medicamentos por vía oral

1. Cefazolina<sup>c</sup> o ceftriaxona:<sup>c</sup> 1 g IV o IM 30 min antes del procedimiento
2. Clindamicina, 600 mg IV o IM 1 h antes del procedimiento

<sup>a</sup> Dosificación en los niños: de amoxicilina, ampicilina, cefalexina o cefadroxilo, se utilizan 50 mg/kg PO; de cefazolina, 25 mg/kg IV; de clindamicina, 20 mg/kg PO, 25 mg/kg IV; de claritromicina, 15 mg/kg PO; y de vancomicina, 20 mg/kg por vía intravenosa.

<sup>b</sup> En lesiones de alto riesgo, véase cuadro 124-8. No es recomendable la profilaxis en otras lesiones.

<sup>c</sup> No se utilizan cefalosporinas en pacientes con hipersensibilidad inmediata (urticaria, angioedema, anafilaxis) a la penicilina.

**Fuente:** W Wilson et al: *Circulation*, publicado en línea 19/4/2007.

dental y aplicación de cera). Dado que raras veces los pacientes se someten a procedimientos dentales, la exposición de estructuras cardiacas vulnerables a la endocarditis a microorganismos de la cavidad oral que producen bacteriemia es notablemente mayor por las actividades cotidianas sistemáticas que por la atención dental. La relación de los procedimientos gastrointestinales y genitourinarios con la endocarditis subsiguiente es más escasa que con los procedimientos dentales.

Además, el costo-eficacia y el costo-beneficio sugieren que la profilaxis con antibióticos representa un uso deficiente de los recursos.

Los estudios en modelos animales sugieren que la profilaxis con antibióticos quizá es efectiva. Es probable que se prevengan casos raros. El sopesar los beneficios potenciales, las posibles complicaciones adversas y los costos inherentes a la profilaxis con antibiótico, ha hecho que el comité de expertos de la *American Heart Association* haya restringido considerablemente las recomendaciones para la profilaxis con antibiótico. Los antibióticos profilácticos (cuadro 124-7) se recomiendan únicamente en los pacientes con mayor riesgo de morbilidad grave o defunción por endocarditis (cuadro 124-8). Es fundamental mantener una buena higiene dental. La profilaxis se recomienda únicamente para procedimientos dentales en los cuales se manipula el tejido gingival o la

### CUADRO 124-8 Lesiones cardiacas de alto riesgo en las cuales es recomendable la profilaxis de la endocarditis antes de procedimientos dentales

Válvulas cardiacas protésicas

Endocarditis previa

Cardiopatía congénita cianótica no reparada, lo que incluye derivaciones paliativas o conductos

Defectos cardiacos congénitos completamente reparados durante los seis meses después de la reparación

Cardiopatía congénita reparada en forma incompleta con defectos residuales adyacentes al material protésico

Valvulopatía que se presenta después de trasplante cardiaco

**Fuente:** W Wilson et al: *Circulation*, publicado en línea 19/4/2007.

región periapical de los dientes o para la perforación de la mucosa oral (lo que incluye procedimientos quirúrgicos en el sistema respiratorio). Si bien la profilaxis no es aconsejable en pacientes sometidos a procedimientos del sistema gastrointestinal o genitourinario, se recomienda administrar un tratamiento eficaz a estos individuos con alto riesgo antes o cuando se someten a procedimientos en un sistema genitourinario infestado o una piel y tejidos blandos relacionados infectados. La *British Society for Antimicrobial Chemotherapy* sigue recomendando la profilaxis para los pacientes con riesgo que se someten a determinados procedimientos digestivos y genitourinarios. Por el contrario, el *National Institute for Health and Clinical Excellence* del Reino Unido, no ha encontrado demostración convincente de que la profilaxis con antibióticos fuera rentable y aconseja suspender su práctica (véase [www.nice.org.uk/guidance/CG64](http://www.nice.org.uk/guidance/CG64)).

### LECTURAS ADICIONALES

AKSOY O et al: Early surgery in patients with infective endocarditis: A propensity score analysis. *Clin Infect Dis* 44:364, 2007

BADDOUR LM et al: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. A statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association. *Circulation* 111:e394, 2005

BANNAY A et al: The impact of valve surgery on short- and long-term mortality in left-sided infective endocarditis: Do differences in methodological approaches explain previous conflicting results? *Eur Heart J* epub ahead of print, Feb 9, 2009 (<http://eurheartj.oxford-journal.org/content/early/2009/02/09/eurheartj.ehp008>)

BENITO N et al: Health care-associated native valve endocarditis: Importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med* 150:586, 2009

COSGROVE SE et al: Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis* 48:713, 2009

DURACK DT: Prevention of infective endocarditis, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2010, pp 1143-1151

FOWLER VG JR et al: Endocarditis and intravascular infections, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2010, pp 1067-1112

HABBIB G et al: Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). *Eur Heart J* 30:2369, 2009

MURDOCH DR et al: Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century. *Arch Intern Med* 169:463, 2009

RYBAK MJ et al: Vancomycin therapeutic guidelines: A summary of consensus recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis* 49:325, 2009

THUNY F et al: The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: A propensity analysis. *Eur Heart J* epub ahead of print, March 26, 2009 (<http://eurheartj.oxfordjournal.org/content/early/2009/03/26/eurheartj.ehp089>)

WILSON W et al: Prevention of infective endocarditis. Guidelines from the American Heart Association. A guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 116:1736, 2007



# CAPÍTULO 125

## Infecciones de la piel, músculo y tejidos blandos

Dennis L. Stevens

### ■ RELACIONES ANATÓMICAS: CLAVES PARA EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIONES DE TEJIDOS BLANDOS

Las infecciones de piel y tejidos blandos han sido enfermedades comunes en los seres humanos durante siglos. Sin embargo, entre 2000 y 2004, los ingresos hospitalarios por infecciones de piel y tejidos blandos crecieron 27%, un aumento notable que fue atribuido principalmente a la aparición del clon USA300 de *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (MRSA, *methicillin-resistant S. aureus*). Este capítulo provee un enfoque anatómico para entender las clases de infecciones de tejidos blandos y los diversos microbios causantes de ellas.

La protección contra la infección de la epidermis depende de la barrera mecánica proporcionada por el estrato córneo, ya que la epidermis carece de vasos sanguíneos (fig. 125-1). La interrupción de esta capa por quemaduras o mordeduras, abrasiones, cuerpos extraños, trastornos dermatológicos primarios (p. ej., herpes simple, varicela, ectima gangrenoso), intervención quirúrgica, úlceras por presión o vasculares permite la penetración de bacterias hacia estructuras más profundas. De forma similar, el folículo piloso puede servir como portal de entrada para integrantes de la flora normal (p. ej., *Staphylococcus*) o para bacterias extrínsecas (p. ej., *Pseudomonas* en la foliculitis del jacuzzi). La infección intracelular del epitelio escamoso con formación de vesículas puede producirse por inoculación cutánea, como en la infección por virus de herpes simple (HSV, *herpes simplex virus*) tipo 1; a través del plexo capilar dérmico, como en la varicela e infecciones causadas por otros virus vinculadas con viremia o a partir de las raíces nerviosas cutáneas, como en el herpes zoster. Las bacterias que infectan la epidermis, como *Streptococcus pyogenes*, pueden moverse hacia estructuras más profundas a través de los vasos linfáticos, un mecanismo que se presta para la rápida

diseminación superficial de la erisipela. Más adelante, la congestión o la obstrucción de vasos linfáticos causa edema flácido de la epidermis, otra característica de la erisipela.

El rico plexo de capilares debajo de las papilas dérmicas aporta nutrición al estrato germinativo y las respuestas fisiológicas de este plexo generan importantes signos y síntomas clínicos. Por ejemplo, la vasculitis infecciosa del plexo origina petequias, nódulos de Osler, lesiones de Janeway y púrpura palpable, cuya presencia es una clave importante de endocarditis (cap. 124). Además, la infección metastásica en este plexo puede producir manifestaciones cutáneas de micosis diseminada (cap. 203), infección gonocócica (cap. 144), salmonelosis (cap. 153), infección por *Pseudomonas* (p. ej., ectima gangrenoso; cap. 152); meningococemia (cap. 143) e infección estafilocócica (cap. 135). El plexo también brinda a las bacterias acceso a la circulación, lo cual facilita la diseminación local o bacteriemia. Las vénulas poscapilares de este plexo son un sitio importante de secuestro de leucocitos polimorfonucleares, diapedesis y quimiotaxis hacia el sitio de la infección cutánea.

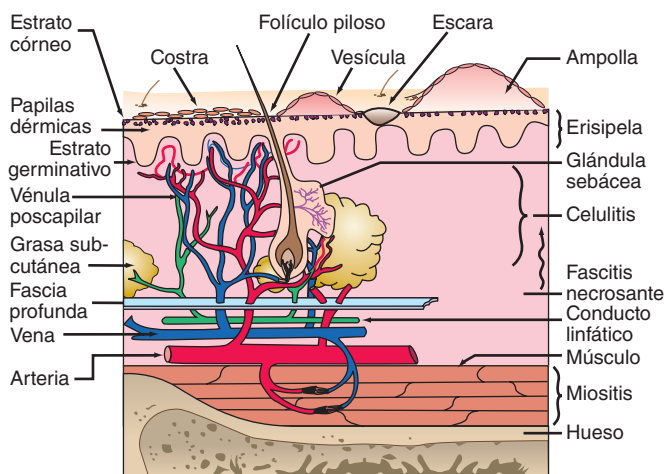
La exageración de estos mecanismos fisiológicos por concentraciones excesivas de citocinas o toxinas bacterianas causa leucostasis, oclusión venosa y edema con fovea. El edema con ampollas púrpuras, equimosis y anestesia cutánea sugiere pérdida de la integridad vascular y requiere exploración de las estructuras más profundas en busca de evidencia de fascitis necrosante o necrosis muscular. El diagnóstico temprano requiere un alto grado de sospecha en casos de fiebre inexplicable y de dolor e hipersensibilidad en el tejido blando, aun si no hay inflamación cutánea aguda.

En el cuadro 125-1, se indican los capítulos en los cuales se describen con mayor detalle las infecciones descritas a continuación. Muchas de estas infecciones se ilustran en los capítulos citados o en el capítulo e7 (Atlas de exantemas relacionados con fiebre).

### ■ INFECCIONES RELACIONADAS CON VESÍCULAS

(Cuadro 125-1.) La formación de vesículas debido a infección es causada por proliferación viral dentro de la epidermis. En varicela y viruela, la viremia a menudo precede al inicio del exantema centripeto difuso que progresa de máculas a vesículas, luego a pústulas y finalmente costras en el periodo de una a dos semanas. Las vesículas de varicela tienen una apariencia de “rocío” y se desarrollan en grupos de forma aleatoria sobre el tronco, las extremidades y la cara en tres a cuatro días. El herpes zoster se presenta en un solo dermatoma; la aparición de vesículas es precedida por dolor durante varios días. El zoster puede ocurrir en personas de cualquier edad, pero es más común entre pacientes inmunodeprimidos y de edad avanzada, mientras que la mayoría de los casos de varicela ocurre en niños pequeños. Las vesículas debidas al HSV se encuentran en o alrededor de los labios (HSV-1) o genitales (HSV-2), pero pueden aparecer en la cabeza y el cuello de luchadores jóvenes (“herpes del gladiador”) o en los dedos del personal de salud (panadizo herpético). Es habitual que a la infección primaria le sigan herpes labial (HSV-1) y herpes genital recurrentes. El coxsackievirus A16 de manera característica causa vesículas en manos, pies y boca de los niños. El ectima contagioso es causado por un virus de DNA emparentado con el virus de la viruela e infecta los dedos de los individuos que trabajan cerca de cabras y ovejas. El virus del molusco contagioso induce vesículas flácidas en la piel de individuos sanos e inmunodeprimidos. Aunque la viruela fue erradicada de la naturaleza en 1977, recientes actos terroristas han renovado el interés sobre esta devastadora infección (cap. 221). La viremia que comienza después de un periodo de incubación de 12 días es seguida por un exantema maculopapular, con rápida evolución a vesículas, pústulas y luego costras. Pueden ocurrir casos secundarios en contactos cercanos.

La rickettsiosis exantemática comienza después de la inoculación de *Rickettsia akari* en la piel a través de la mordedura de un ácaro. Una pápula con una vesícula central evoluciona hacia una escara negra con costra indolora de 1 a 2.5 cm con un halo eritematoso y adenopatía proximal. Aunque fue más común en el noreste de Estados Unidos y Ucrania en 1940 a 1950, la rickettsiosis exantemática se ha descrito recientemente en Ohio, Arizona y Utah. La dactilitis ampollosa es una



**Figura 125-1** Componentes estructurales de la piel y los tejidos blandos, así como infecciones superficiales e infecciones de estructuras más profundas. La rica red capilar debajo de las papilas desempeña una función fundamental en la localización de la infección y la aparición de la reacción inflamatoria aguda.

**CUADRO 125-1 Infecciones de la piel y tejidos blandos**

Lesión y síndrome clínico	Agente infeccioso	Capítulo(s)
<b>Vesículas</b>		
Viruela	Virus de viruela	221
Varicela	Virus de varicela-zoster	180
“Culebrilla” (herpes zoster)	Virus de varicela-zoster	180
Herpes labial, panadizo herpético, “herpes del gladiador”	Virus del herpes simple	179
Exantema viral de manos, pies y boca	Coxsackievirus A16	191
Ectima contagioso	Parapoxvirus	183
Molusco contagioso	Virus tipo poxvirus	183
Rickettsiosis exantemática	<i>Rickettsia akari</i>	174
Dactilitis ampollosa distal	<i>Staphylococcus aureus</i> o <i>Streptococcus pyogenes</i>	135, 136
<b>Ampollas</b>		
Dermatitis exfoliativa estafilocócica	<i>S. aureus</i>	135
Fascitis necrosante	<i>S. pyogenes</i> , <i>Clostridium</i> spp., aerobios y anaerobios mixtos	136, 142, 164
Gangrena gaseosa	<i>Clostridium</i> spp.	142
Vibrio halofílico	<i>Vibrio vulnificus</i>	156
<b>Lesiones con costra</b>		
Impétigo y ectima ampolloso	<i>S. aureus</i>	135
Impétigo contagioso	<i>S. pyogenes</i>	136
Tiña del pie	Hongos dermatofitos superficiales	206
Esporotricosis	<i>Sporothrix schenckii</i>	206
Histoplasmosis	<i>Histoplasma capsulatum</i>	199
Coccidioidomicosis	<i>Coccidioides immitis</i>	200
Blastomicosis	<i>Blastomyces dermatitidis</i>	201
Leishmaniosis cutánea	<i>Leishmania</i> spp.	212
Tuberculosis cutánea	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	165
Nocardiosis	<i>Nocardia asteroides</i>	162
<b>Foliculitis</b>		
Furunculosis	<i>S. aureus</i>	135
Foliculitis del jacuzzi	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	152
Cercariosis cutánea	<i>Schistosoma</i> spp.	219
Acné vulgar	<i>Propionibacterium acnes</i>	52
<b>Lesiones papulares y nodulares</b>		
Granuloma de la pecera o piscina	<i>Mycobacterium marinum</i>	167
Exantema migratorio (larva migratoria cutánea)	<i>Ancylostoma braziliense</i>	216
Dracunculosis	<i>Dracunculus medinensis</i>	218
Dermatitis por cercarias	<i>Schistosoma mansoni</i>	219
Verruga vulgar	Virus del papiloma humano 1, 2, 4	185
Condiloma acuminado (verrugas anogenitales)	Virus del papiloma humano 6, 11, 16, 18	185
Nódulo por oncocercaria	<i>Onchocerca volvulus</i>	218
Miosis cutánea	<i>Dermatobia hominis</i>	397
Verruga peruana	<i>Bartonella bacilliformis</i>	160
Linfadenitis regional (enfermedad por arañazo de gato)	<i>Bartonella henselae</i>	160
Lepra lepromatosa	<i>Mycobacterium leprae</i>	166

(continúa)

**CUADRO 125-1 Infecciones de la piel y tejidos blandos (Continuación)**

Lesión y síndrome clínico	Agente infeccioso	Capítulo(s)
Sífilis secundaria (lesiones papuloescamosas y nodulares, condiloma lata)	<i>Treponema pallidum</i>	169
Sífilis terciaria (lesiones nodulares gomatosas)	<i>T. pallidum</i>	169
<b>Úlceras con y sin escaras</b>		
Carbunco	<i>Bacillus anthracis</i>	221
Tularemia ulceroglandular	<i>Francisella tularensis</i>	158, 221
Peste bubónica	<i>Yersinia pestis</i>	159, 221
Úlcera buruli	<i>Mycobacterium ulcerans</i>	167
Lepra	<i>M. leprae</i>	166
Tuberculosis cutánea	<i>M. tuberculosis</i>	165
Chancroide	<i>Haemophilus ducreyi</i>	145
Sífilis primaria	<i>T. pallidum</i>	169
Erisipela	<i>S. pyogenes</i>	136
Celulitis	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., varias otras bacterias	Varias
<b>Fascitis necrosante</b>		
Gangrena estreptocócica	<i>S. pyogenes</i>	136
Gangrena de Fournier	Bacterias mixtas aerobias y anaerobias	164
Fascitis estafilocócica necrosante	<i>S. aureus</i> resistente a meticilina	135
<b>Miositis y mionecrosis</b>		
Piomiositis	<i>S. aureus</i>	135
Miositis estreptocócica necrosante	<i>S. pyogenes</i>	136
Gangrena gaseosa	<i>Clostridium</i> spp.	142
Miositis no debida a clostridios (crepitante)	Bacterias mixtas aerobias y anaerobias	164
Mionecrosis sinérgica anaerobia sin clostridios	Bacterias mixtas aerobias y anaerobias	164

infección localizada en la pulpa de los dedos de las manos, dolorosa, vesicular, producida por *S. aureus* o estreptococos del grupo A.

**■ INFECCIONES RELACIONADAS CON AMPOLLAS**

(Cuadro 125-1.) La epidermolisis estafilocócica aguda (SSSS, *staphylococcal scalded-skin syndrome*) en neonatos es causada por una toxina (exfoliatina) de *S. aureus*, grupo fago II. La SSSS debe distinguirse de la necrólisis epidérmica tóxica (TEN, *toxic epidermal necrolysis*), que ocurre principalmente en adultos, es inducida por fármacos y se vincula con una tasa de mortalidad más elevada. Para hacer esta distinción es útil la biopsia en sacabocados con obtención de secciones de criostato, ya que el plano de rotura es el estrato córneo en la SSSS y el estrato germinativo en la TEN (fig. 125-1). La  $\gamma$ -globulina intravenosa es un tratamiento prometedor para la TEN. La fascitis necrosante y la gangrena gaseosa también inducen formación de ampollas (véase más adelante "Fascitis necrosante"). La infección con vibrio halofílico puede ser tan agresiva y fulminante como la fascitis necrosante; una clave útil para su diagnóstico es el antecedente de exposición a aguas del golfo de México o de la costa del Atlántico o (en un paciente con cirrosis) la ingestión de mariscos crudos. El agente causal (*Vibrio vulnificus*) es muy susceptible a la tetraciclina.

**■ INFECCIONES RELACIONADAS CON LESIONES CON COSTRA**

(Cuadro 125-1.) El impétigo contagioso es causado por *S. pyogenes* y el impétigo estafilocócico por *S. aureus*. Ambas lesiones cutáneas tal vez

tengan un estadio inicial con ampollas, pero luego aparecen costras gruesas con un color pardo dorado. Se han informado epidemias de impétigo originadas por MRSA. Las lesiones estreptocócicas son más habituales entre niños de dos a cinco años de edad y pueden surgir epidemias en sitios con higiene deficiente, sobre todo en niños de estado socioeconómico bajo en climas tropicales. Es importante reconocer al impétigo contagioso por su relación con la glomerulonefritis postestreptocócica. La fiebre reumática no es una complicación de la infección cutánea causada por *S. pyogenes*. La infección superficial por dermatofitos (tiña) puede suceder sobre cualquier área cutánea y los raspados de la lesión con tinción de hidróxido potásico (KOH, *potassium hydroxide*) son diagnósticos. Las infecciones primarias por hongos dimórficos, como *Blastomyces dermatitidis* y *Sporothrix schenckii* inicialmente se pueden presentar como lesiones con costra que se asemejan a la tiña. La infección diseminada por *Coccidioides immitis* también puede afectar la piel; la biopsia y el cultivo deben llevarse a cabo a partir de las costras en pacientes de áreas endémicas. En pacientes VIH seropositivos, se han descrito lesiones nodulares con costra causadas por *Mycobacterium chelonae*. El tratamiento con claritromicina parece prometedor.

**■ FOLICULITIS**

(Cuadro 125-1.) Los folículos pilosos sirven como sitios de entrada para diversas bacterias, a pesar de que *S. aureus* es la causa más común de foliculitis localizada. Las glándulas sebáceas drenan hacia los folículos y los conductos pilosos y, si estas entradas están bloqueadas, forman quistes sebáceos que pueden asemejarse a abscesos estafilocócicos o se pue-



den infectar de forma secundaria. La infección de las glándulas sudoríparas (hidradenitis supurativa) también puede imitar una infección de folículos pilosos, sobre todo en las axilas. La foliculitis crónica no es frecuente excepto en el acné vulgar, donde componentes de la flora normal (p. ej., *Propionibacterium acnes*) pueden tener participación.

La foliculitis difusa ocurre en dos casos. La foliculitis del jacuzzi es causada por *Pseudomonas aeruginosa* en aguas que no tienen suficiente cloro y que se conservan a temperaturas de 37 a 40°C. La infección usualmente remite de forma espontánea, aunque se han comunicado bacteriemia y choque. La cercariosis cutánea ocurre cuando la piel se expone a agua infestada con esquistosomas aviarios de agua dulce. La temperatura del agua templada y el pH alcalino son adecuados para moluscos que sirven como hospedadores intermediarios entre aves y seres humanos. Las cercarias esquistosómicas que nadan libremente penetran fácilmente los folículos pilosos o los poros, pero mueren rápidamente y desencadenan una fuerte reacción alérgica, lo cual origina intenso prurito y eritema.

### ■ LESIONES PAPULARES Y NODULARES

(Cuadro 125-1.) Las lesiones elevadas de la piel ocurren de diferentes formas. Las infecciones cutáneas por *Mycobacterium marinum* pueden presentarse como celulitis o como nódulos eritematosos elevados. Las pápulas eritematosas son manifestaciones tempranas de la linfadenitis regional (enfermedad por “arañazo de gato”) (con lesiones que aparecen en el sitio de inoculación primaria de *Bartonella henselae*) y angiomatosis bacilar (causada también por *B. henselae*). Los exantemas serpiginosos elevados o los lineales son característicos de la larva migratoria cutánea, causada por las larvas excavadoras del anquilostoma de perro o gato (*Ancylostoma braziliense*) y que los seres humanos adquieren por medio del contacto con tierra contaminada con heces de perro o gato. En la dracunculosis, hay lesiones elevadas y excavadas similares, producidas por la migración de la hembra adulta del nematodo *Dracunculus medinensis*. Los nódulos causados por *Onchocerca volvulus* miden 1 a 10 cm de diámetro y se presentan casi siempre en personas picadas por moscas del género *Simulium* en África. Los nódulos contienen al gusano adulto encapsulado en tejido fibroso. La migración de las microfilarias hacia los ojos puede producir ceguera. La verruga peruana es causada por *Bartonella bacilliformis*, que se transmite a los seres humanos a través del mosquito *Phlebotomus*. Esta enfermedad puede presentarse como lesiones únicas gigantes (varios centímetros de diámetro) o lesiones pequeñas múltiples (varios milímetros de diámetro). En la cisticercosis causada por la larva de *Taenia solium* también pueden presentarse numerosos nódulos subcutáneos. En la esquistosomosis, aparecen múltiples pápulas eritematosas y cada una representa un sitio de invasión de las cercarias. Los nódulos cutáneos, así como el engrosamiento del tejido subcutáneo, son rasgos prominentes de la lepra lepromatosa. Grandes nódulos o gomas son característicos de la sífilis terciaria, mientras que las lesiones papuloescamosas planas lo son de la sífilis secundaria. El virus de papiloma humano puede causar verrugas únicas (*verruca vulgaris*) o múltiples en el área anogenital (condiloma acuminado). Éstas originan grandes problemas en pacientes con VIH.

### ■ ÚLCERAS CON O SIN ESCARAS

(Cuadro 125-1.) El carbunco cutáneo comienza como una pápula pruriginosa, que en el transcurso de días se transforma en una úlcera rodeada de vesículas y edema: luego se torna una úlcera en crecimiento con una escara negra. El carbunco cutáneo puede causar úlceras crónicas que no sanan, cubiertas por una membrana gris, aunque las lesiones también pueden simular psoriasis, eccema o impétigo. La tularemia ulceroglandular quizá muestre relación con lesiones cutáneas ulceradas con adenopatía regional dolorosa. Aunque los bubones son la principal manifestación cutánea de la peste, las úlceras con escaras, pápulas o pústulas también están presentes en 25% de los casos.

*Mycobacterium ulcerans* causa de manera característica lesiones cutáneas crónicas en las extremidades de individuos que viven en los trópicos. *Mycobacterium leprae* puede acompañarse de úlceras cutáneas en pacientes con lepra lepromatosa relacionada con el fenómeno de Lucio, donde ocurre la destrucción del tejido con altas concentraciones de

*M. leprae* por el sistema inmunitario, de modo habitual varios meses después de iniciar un tratamiento eficaz. *Mycobacterium tuberculosis* también puede causar ulceración, pápulas o lesiones maculares eritematosas de la piel en pacientes normales e inmunodeprimidos.

Las úlceras de decúbito son generadas por isquemia hística consecutiva a la insuficiencia vascular originada por la presión y pueden infectarse de manera secundaria con componentes de la piel y flora gastrointestinal, incluidos los anaerobios. Las lesiones ulcerativas de la parte anterior de las regiones tibiales pueden deberse a pododermia gangrenosa, la cual debe ser distinguida de lesiones similares de causa infecciosa mediante valoración histológica de los sitios de biopsia. Las lesiones ulceradas en los genitales quizá sean dolorosas (chancroides) o indoloras (sífilis primaria).

### ■ ERISPELA

(Cuadro 125-1.) La erisipela se debe a *S. pyogenes* y se caracteriza por un inicio súbito de inflamación color rojo encendido en el rostro o las extremidades. Las características distintivas de la erisipela son márgenes indurados bien definidos, en particular a lo largo del pliegue nasolabial, rápida progresión y dolor intenso. Pueden surgir bulas flácidas durante el segundo o tercer día de enfermedad, pero la extensión a tejidos blandos más profundos es poco común. El tratamiento con penicilina es efectivo; la inflamación puede progresar a pesar de las medidas terapéuticas adecuadas, aunque disminuyan la fiebre, el dolor y el color rojo intenso. La descamación de la piel afectada ocurre entre los días cinco a 10 de la enfermedad. Los lactantes y personas de edad avanzada casi siempre son los afectados y la gravedad de la toxicidad sistémica varía.

### ■ CELULITIS

(Cuadro 125-1.) La celulitis es una afección inflamatoria aguda de la piel, caracterizada por dolor, eritema, inflamación y calor circunscritos. Puede ser causada por la flora normal que coloniza la piel y los anexos (p. ej., *S. aureus* y *S. pyogenes*) o por una amplia variedad de bacterias exógenas. Como las bacterias exógenas involucradas en la celulitis ocupan nichos únicos en la naturaleza, una anamnesis cuidadosa (incluidos datos epidemiológicos) aporta pistas importantes sobre la causa. Cuando hay un drenaje, una herida abierta o un portal de entrada obvio, la tinción de Gram y el cultivo brindan un diagnóstico definitivo. En ausencia de estos datos, el origen bacteriano de la celulitis es difícil de establecer y, en algunos casos, la celulitis estafilocócica o estreptocócica puede tener características similares. Aun con la aspiración por aguja del extremo de avance o la biopsia en sacabocados del tejido con celulitis, los cultivos son positivos sólo en 20% de los casos. Esta observación sugiere que un número relativamente bajo de bacterias puede causar celulitis y que el área de expansión del eritema dentro de la piel tal vez sea un efecto directo de las toxinas extracelulares o de los mediadores solubles de la inflamación producidos por el hospedador.

Las bacterias pueden tener acceso a la epidermis a través de grietas en la piel, abrasiones, cortes, quemaduras, picaduras de insectos, incisiones quirúrgicas y catéteres intravenosos (IV). La celulitis causada por *S. aureus* se dispersa desde una infección central circunscrita, como un absceso, foliculitis o un cuerpo extraño infectado (p. ej., astilla, prótesis o catéter IV). El MRSA está sustituyendo con rapidez a *S. aureus* sensible a meticilina (MSSA, *methicillin-sensitive S. aureus*) como causa de celulitis en pacientes hospitalizados y extrahospitalarios. La celulitis causada por MSSA o MRSA usualmente se vincula con una infección focal, como furúnculo, carbunco, herida quirúrgica o absceso. En contraste, la celulitis por *S. pyogenes* es un proceso difuso de diseminación rápida que con frecuencia es concomitante con linfangitis y fiebre. La celulitis estreptocócica recurrente de las extremidades inferiores puede ser causada por microorganismos del grupo A, C o G en relación con estasis venosa crónica o con venectomía de la safena para intervención quirúrgica de derivación coronaria. Los estreptococos también originan celulitis recurrente entre pacientes con linfedema crónico producido por elefantiasis, disección de ganglios linfáticos o enfermedad de Milroy. Las infecciones estafilocócicas cutáneas recurrentes son más comunes entre individuos que tienen eosinofilia y concentraciones séricas elevadas de IgE (síndrome de Job) y entre los portadores nasales de esta-

filococos. La celulitis causada por *Streptococcus agalactiae* (estreptococos del grupo B) ocurre principalmente en pacientes de edad avanzada y en aquéllos con diabetes mellitus o enfermedad vascular periférica. De manera clásica, *Haemophilus influenzae* genera celulitis periorbitaria en niños, de manera concomitante con sinusitis, otitis media o epiglotitis. No es claro si esta modalidad de celulitis (como la meningitis) se hará menos común como resultado de la gran eficacia de la vacuna de *H. influenzae* tipo b.

Muchas otras bacterias también causan celulitis. Por suerte estos microorganismos se hallan en lugares tan característicos que una buena historia clínica provee claves útiles para el diagnóstico. La celulitis vinculada con mordeduras de gato y, en menor grado, mordeduras de perro, casi siempre es generada por *Pasteurella multocida*, aunque en este último caso también deben considerarse *Staphylococcus intermedius* y *Capnocytophaga canimorsus* (antes DF-2). Los sitios de celulitis y abscesos relacionados con mordeduras de perro y ser humano también contienen una variedad de microorganismos anaerobios, incluidos *Fusobacterium*, *Bacteroides*, estreptococos aerobios y anaerobios y *Eikenella corrodens*. *Pasteurella* es notablemente resistente a dicloxacilina y nafcilina, pero es sensible al resto de antimicrobianos lactámicos  $\beta$ , así como a quinolonas, tetraciclina y eritromicina. Ampicilina con clavulanato, ampicilina con sulbactam y cefoxitina son buenas elecciones terapéuticas en infecciones por mordedura de animales o seres humanos. *Aeromonas hydrophila* causa celulitis agresiva en los tejidos que rodean a laceraciones mantenidas en agua dulce (lagos, ríos y arroyos). Este microorganismo sigue siendo sensible a aminoglucósidos, fluoroquinolonas, cloranfenicol, trimetoprim-sulfametoxazol y a las cefalosporinas de tercera generación; sin embargo, es resistente a ampicilina.

*Pseudomonas aeruginosa* genera tres tipos de infección de tejidos blandos: ectima gangrenoso en pacientes neutropénicos, foliculitis del jacuzzi y celulitis después de una lesión penetrante. De forma más habitual, *P. aeruginosa* se introduce a los tejidos profundos cuando la persona pisa un clavo. El tratamiento incluye inspección quirúrgica y drenaje, sobre todo si la lesión también incluye hueso o cápsula articular. Las opciones de tratamiento empírico mientras se aguardan los datos de susceptibilidad antimicrobiana, incluyen un aminoglucósido, una cefalosporina de tercera generación (ceftazidima, cefoperazona o cefotaxima), una penicilina semisintética (ticarcilina, mezlocilina o piperacilina) o una fluoroquinolona (aunque los fármacos de esta clase no están indicados en niños <13 años de edad).

La celulitis por bacilos gramnegativos, incluida la producida por *P. aeruginosa*, es más habitual en pacientes hospitalizados e inmunodeprimidos. Los cultivos y las pruebas de sensibilidad son muy importantes en esta situación debido a la resistencia a múltiples fármacos (cap. 152).

El bacilo aerobio grampositivo *Erysipelothrix rhusiopathiae* se vincula con mayor frecuencia con pescado y cerdos domésticos y causa celulitis entre deshuesadores y trabajadores de piscicultura. *E. rhusiopathiae* sigue siendo susceptible a la mayoría de antibióticos lactámicos  $\beta$  (incluida la penicilina), eritromicina, clindamicina, tetraciclina y cefalosporinas, pero es resistente a sulfonamidas, cloranfenicol y vancomicina. Su resistencia a vancomicina, que es inusual entre bacterias grampositivas, tiene importancia clínica potencial, ya que este fármaco se usa en ocasiones como tratamiento empírico para infecciones cutáneas. La comida para peces que contiene la pulga acuática *Daphnia*, a veces está contaminada con *M. marinum*, que puede producir celulitis o granulomas en superficies cutáneas expuestas al agua en acuarios o en lesiones originadas en piscinas. La rifampicina más etambutol es una combinación con eficacia terapéutica en algunos casos, aunque no se han realizado estudios completos. De manera adicional, algunas cepas de *M. marinum* son susceptibles a tetraciclina o trimetoprim-sulfametoxazol.

## ■ FASCITIS NECROSANTE

(Cuadro 125-1.) La fascitis necrosante, antes llamada gangrena estreptocócica, puede vincularse con estreptococos del grupo A o bacterias mixtas aerobias y anaerobias o quizás ocurra como parte de la gangrena gaseosa causada por *Clostridium perfringens*. Las cepas de MRSA que generan la toxina leucocidina de Pantón-Valentine (PVL, *Panton-Valentine leukocidin*) han sido informadas como causa de fascitis necrosante. El diagnóstico temprano quizá sea difícil cuando el único signo de pre-

sentación es dolor o una fiebre inexplicable. Luego se observa inflamación, seguida por edema duro y sensibilidad. Conforme progresa, aparece induración roja oscura de la epidermis, junto con ampollas llenas de un líquido azul o morado. Posteriormente, la piel se hace friable y toma un color azulado, marrón o negro. En este estadio, es extensa la trombosis de los vasos sanguíneos en las papilas dérmicas (fig. 125-1). La extensión de la infección hacia la fascia profunda causa que este tejido tome una apariencia marrón grisácea. Ocurre una rápida diseminación a lo largo de los planos de la fascia, a través de los conductos venosos y linfáticos. Los pacientes en los estadios más tardíos están tóxicos y frecuentemente manifiestan choque e insuficiencia de múltiples órganos.

La fascitis necrosante causada por bacterias mixtas aerobias-anaerobias comienza con una interrupción de la integridad de una barrera mucosa, como el tubo gástrico o el aparato genitourinario. El portal puede ser tumor, divertículo, hemorroide, fisura anal o rotura uretral. Otros factores predisponentes incluyen vasculopatía periférica, diabetes mellitus, intervención quirúrgica o traumatismo penetrante del abdomen. La fuga al área perineal produce un síndrome llamado *gangrena de Fournier*, caracterizado por inflamación masiva del escroto y el pene con extensión al perineo o la pared abdominal y las extremidades inferiores.

La fascitis necrosante causada por *S. pyogenes* ha aumentado en frecuencia y gravedad desde 1985. Hay dos presentaciones clínicas bien diferenciadas: sin y con portal de entrada definido. Las infecciones de la primera categoría a menudo comienzan profundo, en el sitio de un traumatismo menor no penetrante, como un hematoma o un esfuerzo muscular. Es probable que ocurra la siembra del sitio por bacteriemia transitoria, aunque la mayoría de los pacientes niega un antecedente de infección estreptocócica. Los afectados se presentan sólo con dolor fuerte y fiebre. Más tarde aparecen los signos clásicos de fascitis necrosante, como ampollas moradas (violáceas), desprendimiento cutáneo y toxicidad progresiva. En infecciones del segundo tipo, *S. pyogenes* puede llegar a la fascia profunda desde un sitio de infección cutánea o traumatismo penetrante. Estos pacientes tienen signos tempranos de infección superficial de la piel con progresión hacia fascitis necrosante. En ambos casos, la toxicidad es grave y puede haber disfunción renal previa al surgimiento del estado de choque. En 20 a 40% de los casos, ocurre miositis de manera simultánea y, como en la gangrena gaseosa (véase más adelante), las concentraciones séricas de creatina fosfocinasa pueden estar muy elevadas. La fascitis necrosante debida a bacterias mixtas aerobias-anaerobias puede estar vinculada con gas en el tejido profundo, pero el gas casi nunca está presente cuando la causa es *S. pyogenes* o MRSA. Es esencial una rápida exploración quirúrgica hacia la fascia profunda y el músculo. El tejido necrótico debe extirparse quirúrgicamente y la tinción de Gram y el cultivo del tejido resecado son útiles para establecer si hay estreptococos del grupo A, bacterias mixtas aerobias-anaerobias, MRSA o *Clostridium* (véase en la siguiente página “Tratamiento”).

## ■ MIOSITIS Y MIONECROSIS

(Cuadro 125-1.) Puede ocurrir afección muscular por infección viral (p. ej., influenza o gripe, dengue, coxsackievirus B) o infestación parasitaria (p. ej., triquinosis, cisticercosis o toxoplasmosis). Aunque puede ocurrir mialgia en la mayoría de estas infecciones y parasitosis, el dolor muscular intenso es distintivo de la pleurodinia (coxsackievirus B), triquinosis e infección bacteriana. Es predecible que la rabdomiólisis aguda ocurra con miositis por clostridios y estreptococos, pero también puede estar vinculada con infecciones por virus de la influenza (gripe), ecovirus, coxsackievirus, virus de Epstein-Barr y *Legionella*.

La piomiositis usualmente es originada por *S. aureus*, es común en áreas tropicales y, en general, no tiene portal de entrada conocido. Se han descrito casos de piomiositis causados por un MRSA productor de toxina PVL en niños en Estados Unidos. La infección muscular comienza en el sitio exacto de traumatismo romo o esfuerzo muscular. La infección permanece localizada y no aparece estado de choque a menos que las bacterias produzcan toxina 1 del síndrome de choque tóxico o ciertas enterotoxinas y que el paciente carezca de los anticuerpos contra la toxina producida por los microorganismos infectantes. En contraste, *S. pyogenes* puede generar miositis primaria (conocida como *miositis estreptocócica necrosante*) de manera concomitante con toxicidad sisté-

mica grave. La mionecrosis aparece de manera simultánea que la fascitis necrosante en ~50% de los casos. Ambos son parte del síndrome de choque tóxico estreptocócico.

La gangrena gaseosa se presenta después de lesiones penetrantes graves que producen interrupción del flujo sanguíneo y la introducción de tierra en las heridas. Estos casos de gangrena traumática casi siempre son causados por *C. perfringens*, *C. septicum* y *C. histolyticum*. En raras ocasiones, quizás ocurra gangrena latente o recurrente años después de un traumatismo penetrante; esporas latentes que residen en el sitio de lesiones previas constituyen el origen más probable. La gangrena espontánea no traumática en pacientes con neutropenia, tumor del tubo digestivo, diverticulosis o radioterapia reciente en el abdomen es causada por varias especies de clostridios, de los cuales *C. septicum* es el más comúnmente involucrado. La tolerancia de este anaerobio al oxígeno tal vez explica el porqué puede iniciar infección espontánea en el tejido normal en cualquier parte del cuerpo.

La gangrena gaseosa del útero, en especial la generada por *C. sordellii*, en el pasado ocurría como consecuencia del aborto ilegal o autoinducido y hoy en día también aparece después de aborto espontáneo, parto vaginal y cesárea. *C. sordellii* ha sido implicado en abortos inducidos médicamente. Las infecciones posparto con *C. sordellii* en mujeres jóvenes, previamente sanas, presentan un cuadro clínico único: poca o nada de fiebre, sin descarga purulenta, hipotensión resistente, edema periférico extenso y derrame, hemoconcentración y leucocitosis muy elevada. La infección es casi siempre letal, con un deceso rápido.

La mionecrosis sinérgica anaerobia sin clostridios, también conocida como miositis cutánea necrosante y celulitis sinérgica necrosante, es una variante de la fascitis necrosante por bacterias mixtas aerobias y anaerobias, con excepción de clostridios (véase en la página anterior "Fascitis necrosante").

## ■ DIAGNÓSTICO

Este capítulo ha enfatizado la apariencia física y la ubicación de las lesiones dentro de los tejidos blandos como claves diagnósticas importantes. La progresión temporal de las lesiones, así como los antecedentes de viajes, exposición a animales o mordeduras, edad, enfermedades subyacentes y estilo de vida también son consideraciones cruciales para estrechar el diagnóstico diferencial. Sin embargo, incluso un clínico astuto puede encontrar difícil diagnosticar todas las infecciones de tejidos blandos sólo con la anamnesis y la inspección. La radiografía, la tomografía (fig. 125-2) y la imagen por resonancia magnética de tejidos blandos pueden ser útiles para determinar la profundidad de la infección y deben realizarse cuando el paciente tiene lesiones rápidamente progresivas o evidencia de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Estas pruebas son en particular valiosas para definir un absceso circunscrito o detectar gas en el tejido. Por desgracia, tal vez revelen sólo inflamación del tejido blando y, por tanto, no son específicas para infecciones fulminantes, como fascitis necrosante o mionecrosis causadas por estreptococos del grupo A (fig. 125-2), donde no hay gas en las lesiones.

La aspiración del borde de avance o la biopsia en sacabocados con secciones de criostato pueden ser útiles si los resultados de los estudios de imagen son positivos, pero surgen resultados negativos falsos en ~80% de los casos. Hay cierta evidencia de que la aspiración sola puede ser mejor que la inyección y la aspiración de solución salina normal. Las secciones de criostato son útiles en especial para distinguir SSSS de TEN y son muy valiosas en casos de fascitis necrosante. La inspección quirúrgica abierta, con desbridamiento si se indica, es con certeza la mejor manera de conocer la extensión y la gravedad de la infección y obtener el material para tinción de Gram y cultivo. Es importante un tratamiento así de crítico y puede salvar la vida si se hace temprano en el curso de infecciones fulminantes donde hay evidencia de toxicidad sistémica.

## TRATAMIENTO Infecciones de la piel, músculos y tejidos blandos

Una descripción completa de todas las entidades clínicas aquí descritas se encuentra fuera del alcance de este capítulo. Como guía de



**Figura 125-2** Tomografía computarizada que muestra edema e inflamación de la pared torácica izquierda en un paciente con fascitis necrosante y mionecrosis causada por estreptococo del grupo A.

selección del tratamiento apropiado para el clínico, los fármacos antimicrobianos útiles en las infecciones cutáneas más fulminantes y comunes se listan en el [cuadro 125-2](#).

Furúnculos, carbuncos y abscesos causados por MRSA y MSSA son comunes y su tratamiento depende del tamaño de la lesión. Los furúnculos <2.5 cm de diámetro usualmente se tratan con calor húmedo. Los que son más grandes (4.5 cm de eritema e induración) requieren drenaje quirúrgico; la presencia de estas lesiones más grandes junto con fiebre, escalofríos o leucocitosis requiere tanto drenaje como tratamiento antibiótico. Un estudio en niños demostró que el drenaje quirúrgico de los abscesos (diámetro promedio 3.8 cm) era tan eficaz en tratamiento único como cuando se combinó el drenaje con trimetoprim-sulfametoxazol. Sin embargo, la tasa de recurrencia de nuevas lesiones fue menor en el grupo con drenaje y tratamiento antibiótico.

La exploración quirúrgica temprana y decidida es esencial en casos de sospecha de fascitis necrosante, miositis o gangrena para: 1) visualizar las estructuras profundas; 2) remover el tejido necrótico; 3) reducir la presión del compartimiento, y 4) obtener material adecuado para tinción de Gram y cultivos aerobios y anaerobios. El tratamiento antibiótico empírico adecuado para infecciones mixtas de aerobios-anaerobios puede consistir en ampicilina con sulbactam, cefoxitina o la siguiente combinación: 1) clindamicina (600 a 900 mg IV c/8 h) o metronidazol (500 mg c/6 h), más 2) ampicilina o ampicilina con sulbactam (1.5 a 3 g IV c/6 h), más 3) gentamicina (1 a 1.5 mg/kg c/8 h).

La infección en la fascia o el músculo o ambos por estreptococos del grupo A y clostridios tiene una tasa de mortalidad de 20 a 50% con tratamiento de penicilina. En modelos experimentales de fascitis necrosante con miositis por clostridios y estreptococos, la clindamicina mostró una eficacia muy superior, pero no se han realizado estudios clínicos comparativos. Un estudio retrospectivo en niños con infección invasora por estreptococo del grupo A mostró mayores tasas de supervivencia con el tratamiento de clindamicina que con los antibióticos lactámicos β. El tratamiento con oxígeno hiperbárico también puede ser de utilidad en la gangrena gaseosa causada por clostridios.

El tratamiento antibiótico debe conservarse hasta que todos los signos de toxicidad sistémica se hayan resuelto, el tejido desvitalizado haya sido removido y se genere tejido de granulación ([caps. 136, 142 y 164](#)).

En resumen, las infecciones de la piel y los tejidos blandos tienen diferente presentación y gravedad y por tanto ofrecen un gran reto para el clínico.

Este capítulo provee un enfoque para el diagnóstico y el entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en estas infecciones. En los capítulos sobre infecciones específicas hay información más detallada.



## CUADRO 125-2 Tratamiento de infecciones comunes de la piel

Diagnóstico y estado	Tratamiento primario	Tratamiento alternativo	Véanse también cap(s)
Mordedura de animal (profilaxis o infección temprana) <sup>a</sup>	Amoxicilina con clavulanato, 875/125 mg PO c/12 h	Doxiciclina, 100 mg PO c/12 h	e24
Mordedura de animal <sup>a</sup> (infección establecida)	Ampicilina con sulbactam, 1.5-3 g IV c/6 h	Clindamicina, 600-900 mg IV c/8 h, <i>más</i> Ciprofloxacina, 400 mg IV c/12 h, <i>o</i> Cefoxitina, 2 g IV c/6 h	e24
Angiomatosis bacilar	Eritromicina, 500 mg PO c/6 h	Doxiciclina, 100 mg PO c/12 h	160
Herpes simple (genital primario)	Aciclovir, 400 mg PO c/8 h por 10 días	Famciclovir, 250 mg PO c/8 h por 5-10 días, <i>o</i> Valaciclovir, 1 000 mg PO c/12 h por 10 días	179
Herpes zoster (hospedador sin trastornos inmunitarios >50 años de edad)	Aciclovir, 800 mg PO 5 veces al día por 7-10 días	Famciclovir, 500 mg PO c/8 h por 7-10 días, <i>o</i> Valaciclovir, 1 000 mg PO c/8 h por 7 días	180
Celulitis (estafilocócica o estreptocócica <sup>b,c</sup> )	Nafcilina u oxacilina, 2 g IV c/4-6 h	Cefazolina, 1-2 g c/8 h, <i>o</i> Ampicilina con sulbactam, 1.5-3 g IV c/6 h, <i>o</i> Eritromicina, 0.5-1 g IV c/6 h, <i>o</i> Clindamicina, 600-900 mg IV c/8 h	135, 136
Infección cutánea por MRSA <sup>d</sup>	Vancomicina, 1 g IV c/12 h	Linezolid, 600 mg IV c/12 h	135
Fascitis necrosante (estreptococo del grupo A <sup>b</sup> )	Clindamicina, 600-900 mg IV c/6-8 h, <i>más</i> Penicilina G, 4 millones de unidades IV c/4 h	Clindamicina, 600-900 mg IV c/6-8 h, <i>más</i> Cefalosporina (primera o segunda generación)	136
Fascitis necrosante (aerobios y anaerobios mixtos)	Ampicilina, 2 g IV c/4 h, <i>más</i> Clindamicina, 600-900 mg IV c/6-8 h, <i>más</i> Ciprofloxacina, 400 mg IV c/6-8 h	Vancomicina, 1 g IV c/6 h, <i>más</i> Metronidazol, 500 mg IV c/6 h, <i>más</i> Ciprofloxacina, 400 mg IV c/6-8 h	164
Gangrena gaseosa	Clindamicina, 600-900 mg IV c/6-8 h, <i>más</i> Penicilina G, 4 millones de unidades IV c/4-6 h	Clindamicina, 600-900 mg IV c/6-8 h, <i>más</i> Cefoxitina, 2 g IV c/6 h	142

<sup>a</sup> *Pasteurella multocida*, comúnmente relacionada con mordeduras de perro y gato, es resistente a cefalexina, dicloxacilina, clindamicina y eritromicina. *Eikenella corrodens*, una bacteria con frecuencia vinculada con mordeduras por seres humanos, es resistente a clindamicina, penicilinas resistentes a penicilinasas y metronidazol, pero es sensible a trimetoprim-sulfametoxazol y fluoroquinolonas.

<sup>b</sup> La frecuencia de resistencia a eritromicina en estreptococo del grupo A es hoy en día de ~5% en Estados Unidos, pero ha llegado a 70 a 100% en algunos otros países. La mayoría de los estreptococos del grupo A resistentes a eritromicina, pero no todos, son susceptibles a clindamicina. Aproximadamente 90 a 95% de las cepas de *Staphylococcus aureus* es sensible a clindamicina.

<sup>c</sup> Las infecciones hospitalarias graves o las extrahospitalarias producidas por *S. aureus*, que no responden a los antibióticos lactámicos β recomendados en este cuadro, quizá son causadas por cepas resistentes a metilina y requieren un cambio a vancomicina o linezolid.

<sup>d</sup> Algunas cepas de *S. aureus* resistente a metilina (MRSA) siguen siendo sensibles a tetraciclina y trimetoprim-sulfametoxazol. La daptomicina (4 mg/kg IV c/24 h) o la tigeciclina (dosis de carga de 100 mg seguida por 50 mg IV c/12 h) son tratamientos alternativos para MRSA.

## LECTURAS ADICIONALES

BISNO AI, STEVENS DL: Streptococcal infections in skin and soft tissues. N Engl J Med 334:240, 1996

BREMAN JG, HENDERSON DA: Diagnosis and management of smallpox. N Engl J Med 346:1300, 2002

DUONG M et al: Randomized, controlled trial of antibiotics in the management of community-acquired skin abscesses in the pediatric patient. Ann Emerg Med 55:401, 2010

FRIDKIN SK et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. N Engl J Med 352:1436, 2005

MILLER LG et al: Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. N Engl J Med 352:1445, 2005

NORRBY-TEGLUND A, STEVENS DL: Novel therapies in streptococcal toxic shock syndrome: Attenuation of virulence factor expression and modulation of host response. Curr Opin Infect Dis 11:285, 1998

STEVENS DL: Streptococcal toxic shock syndrome associated with necrotizing fasciitis. *Annu Rev Med* 51:271, 2000

——: Necrotizing soft tissue infections. *Curr Treat Opt Infect Dis* 2:359, 2000

—— et al: Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 41:1373, 2005

TALAN DA et al: Bacteriologic analysis of infected dog and cat bites. Emergency Medicine Animal Bite Infection Study Group. *N Engl J Med* 340:85, 1999

ZIMBELMAN J et al: Improved outcome of clindamycin compared with beta-lactam antibiotic treatment for invasive *Streptococcus pyogenes* infection. *Pediatr Infect Dis J* 18:1096, 1999

# CAPÍTULO 126

## Osteomielitis

Alan D. Tice

La osteomielitis es una infección ósea que destruye los tejidos al grado de causar debilidad; es causada por diversas bacterias (incluidas las micobacterias) y hongos, aunque en ocasiones también es de origen viral. Su tratamiento es individualizado y depende de numerosos factores, incluidos el microorganismo causal, el hueso afectado, su irrigación, función nerviosa, cuerpos extraños, lesiones recientes y estado fisiológico del hospedador, además de la presencia de otras enfermedades. El espectro de esta enfermedad varía desde osteomielitis extensa (p. ej., tibial y vertebral) hasta invasión ósea circunscrita (p. ej., la que genera un absceso dental). Para tomar decisiones respecto al tratamiento médico y la cirugía se usan dos sistemas principales de clasificación. Lee y Waldvogel la clasifican en aguda o crónica, hematogena o contigua y con o sin deficiencia vascular. El sistema de clasificación de Cierny y Mader para la osteomielitis de huesos largos toma en consideración la ubicación y extensión de la infección, además de otros factores.

### ■ ETIOLOGÍA (CUADRO 126-1)

La bacteria causal principal de la osteomielitis es *Staphylococcus aureus*. Otras veces también participan microorganismos gramnegativos como *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*, estafilococo coagulasa negativo, enterococo y propionibacteria. *Mycobacterium tuberculosis* es una causa frecuente de osteomielitis en los países con recursos médicos limitados; otras especies micobacterianas que infectan al hueso son *M. marinum*, *M. chelonae* y *M. fortuitum*. Las causas micóticas comprenden a *Candida*, *Coccidioides*, *Histoplasma* y especies de *Aspergillus*. Los mecanismos patógenos no infecciosos que generan una enfermedad similar a la osteomielitis son necrosis avascular, enfermedades reumatoides, neuropatía con traumatismos repetidos, gota y cáncer.

Los acontecimientos que precipitan la osteomielitis son variables. Las prótesis articulares y estabilizadores que se utilizan cada vez más en cirugía ortopédica se acompañan de infecciones complejas. Otra causa frecuente de infección es el traumatismo, principalmente cuando se acompaña de una herida y se contaminan el hueso o tejidos circundantes además de la lesión hística o con destrucción considerable. Incluso en ausencia de una herida abierta o fractura compuesta, el tejido lesionado y la sangre extravasada reducen la circulación, estableciendo un medio favorable para el crecimiento de bacterias que llegan hasta la zona por una bacteriemia moderada desde la circulación venosa periférica o los linfáticos distales. La bacteriemia —sea por endocarditis o proveniente de otros sitios de infección (p. ej., abscesos, furúnculos o dispositivos vasculares)— constituye también un factor causal frecuente en la osteomielitis. Los estudios de la bacteriemia por *S. aureus* indican que la frecuencia de osteomielitis metastásica es cercana a 28% en presencia de una prótesis articular; la bacteriemia por *S. aureus* se complica cuando participan cepas resistentes a la meticilina (MRSA, *methicillin-*

**CUADRO 126-1** Microorganismos que causan osteomielitis

Microorganismo	Comentario
<b>Bacterias frecuentes</b>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	Es la bacteria patógena más probable Agresiva, con penetración A menudo genera focos metastásicos con bacteriemia Contemplar pronto la posibilidad de cirugía
Estafilococo excepto <i>S. aureus</i> (coagulasa negativo)	Por lo general se acompaña de material extraño o implantes Producción de biopelícula
Estreptococos	Se diseminan rápidamente a través de los tejidos blandos
Enterobacterias ( <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> , otras)	Variaciones considerables en su sensibilidad a los antimicrobianos Mayor farmacoresistencia con el uso excesivo Algunas veces adquieren resistencia a los antimicrobianos durante el tratamiento
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Farmacoresistencia creciente Sucesor frecuente de otras bacterias cuando el tratamiento inicial fracasa Algunas veces vinculada con contaminación
<b>Microorganismos poco frecuentes</b>	
Bacterias anaerobias	Por lo general se mezclan con las bacterias aerobias Algunas veces sinérgicas Su supervivencia depende del tejido desvitalizado
<i>Bartonella henselae</i>	Acompaña a los arañazos de gato y quizá las mordeduras de pulga
Especies de <i>Brucella</i>	Frecuente en los países subdesarrollados, especialmente con leche no pasteurizada
Hongos	El género más probable es <i>Candida</i> Variaciones considerables en su sensibilidad, dependiendo de la especie La cirugía es útil cuando la infección es penetrante
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Infecta a cualquier hueso Osteomielitis vertebral frecuente en algunos países
Micobacterias distintas a <i>M. tuberculosis</i>	Se necesitan medios de cultivo especiales para obtenerlos
Virus	Vinculados con ciertas virosis, incluidas varicela y viruela

*resistant strains*), que están sustituyendo gradualmente a las cepas que son más sensibles a los antibióticos. La circulación superpuesta del aparato urinario y la columna vertebral constituye una fuente de osteomielitis vertebral por microorganismos patógenos urinarios como *E. coli* y *Klebsiella*. Otro factor predisponente es la irrigación insuficiente tanto arterial como venosa, que reduce la perfusión hasta el punto en que la respuesta es deficiente y la cicatrización defectuosa, incluso en los pacientes con una función normal. Ciertos factores del hospedador como la diabetes y sus consecuencias contribuyen considerablemente a la osteomielitis por la inmunodeficiencia con hiperglucemia, hipoestesia, vasculopatía e insuficiencia renal.

## ■ EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos, la osteomielitis aguda tiene una frecuencia de 0.1 a 1.8% en la población sana de adultos. Después de una herida punzante en un pie, entre 30 y 40% de los adultos con diabetes padece osteomielitis. En ese país, el perfil de determinadas bacterias patógenas ha cambiado y las cepas de MRSA surgieron en el último decenio. MRSA se ha convertido en una fuente de gran inquietud en los hospitales, especialmente después de las cirugías. La morbilidad y consecuencias económicas de la osteomielitis por MRSA son superiores a las de la osteomielitis por las cepas de *S. aureus* que son sensibles a la meticilina. Sin embargo, no se sabe si estos resultados son secundarios a factores de virulencia nuevos o más destructivos. Quizá sencillamente son resultado de un retraso en el tratamiento antimicrobiano efectivo.



Los tipos y causas de osteomielitis varían según la región y el momento. En Estados Unidos han aumentado las infecciones puesto que cada vez se utiliza más la cirugía ortopédica para corregir deformidades e introducir tornillos, clavos, varillas, placas y prótesis articulares. Conforme la población envejece y aumenta la epidemia de obesidad y diabetes en algunos países, la frecuencia de estos factores predisponentes sigue aumentando, por lo que las estrategias terapéuticas se deben adaptar. Cualquier instrumentación puede causar infecciones en una pequeña proporción de los casos. La osteomielitis que se atribuye a los instrumentos y cirugías ortopédicas es mucho menos frecuente en los países con recursos médicos limitados, donde quizá la tuberculosis es la infección dominante y la brucelosis no es tan rara. En muchas de estas regiones, las lesiones por actividades relacionadas con la agricultura, accidentes industriales y heridas de guerra son mucho más frecuentes que en los países ricos y los microorganismos patógenos que causan las infecciones reflejan estas lesiones. La osteomielitis es más frecuente en las situaciones donde no es posible desbridar y reparar de inmediato una herida, no existen laboratorios de microbiología y los antimicrobianos efectivos son escasos.

## ■ PATOGENIA

El factor predisponente más frecuente de la osteomielitis es un área de hueso o tejido circundante anormal desde el punto de vista de viabilidad, irrigación, sensibilidad o edema. El tejido dañado dificulta no sólo la circulación arterial del área sino también la irrigación venosa y linfática, proporcionando nutrientes para las bacterias y fomentando una lesión ulterior. En algunos casos también son importantes ciertos factores del hospedador como la desnutrición e inmunodepresión. La diabetes en los adultos constituye un factor de riesgo importante. La neuropatía diabética facilita el avance de la osteomielitis puesto que el paciente ignora la presencia de la infección mientras ésta se disemina en el hueso y su consecuencia es una de las miles de amputaciones que se realizan cada año. Otras fuentes de inmunodepresión como quimioterapia y tratamiento con glucocorticoides o inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) también inhiben los mecanismos normales de defensa y por lo tanto predisponen a infecciones más graves y frecuentes cuyos síntomas se atenúan por la respuesta inflamatoria reducida.

Las bacterias que participan en la osteomielitis perduran porque elaboran toxinas que lesionan aún más los tejidos, incluido el hueso. *S. aureus* es especialmente avezada en tal sentido; coloniza la región nasal en 33% de las personas sanas y produce gran variedad de citocinas,

enzimas y toxinas que destruyen los tejidos y atenúan la respuesta de los neutrófilos. Algunas bacterias *S. aureus* sobreviven a las vacuolas fagocíticas de los macrófagos perpetuando la enfermedad y agravándola al esquivar los mecanismos habituales de defensa. Esta capacidad de “hibernación” y persistencia le permite permanecer latente por decenios antes de que florezca la infección en las lesiones antiguas (p. ej., esquivarlas u otras heridas penetrantes).

El estafilococo coagulasa negativo no es tan virulento como *S. aureus*, pero persiste coagias a que produce una biopelícula que lo protege del hospedador y al parecer esto le permite vivir durante muchos años en prótesis articulares, generando síntomas mínimos. Se desconoce la medida con la que otros microorganismos utilizan la biopelícula para su provecho, pero quizá la producción de esta biopelícula es importante en la osteomielitis, principalmente en las variedades crónicas.

En los cultivos a menudo se obtienen bacterias múltiples, máxime cuando la herida es penetrante, por lo que es difícil elegir los antibióticos ideales. En el caso de los microorganismos que habitan normalmente en la piel no es necesario prescribir medicamentos y el tratamiento excesivo tiene como resultado efectos secundarios innecesarios y una mayor farmacoresistencia entre los microorganismos que sobreviven. Con frecuencia se aíslan bacterias anaerobias que participan de manera sinérgica con los microorganismos habituales o no habituales; en estos casos el tratamiento específico es benéfico.

Aún no se identifican los factores intrínsecos de los microorganismos que les permiten persistir y destruir el hueso. Sin embargo, probablemente existen variaciones de los factores de virulencia entre las diversas cepas que son producidos por determinados clones, por lo que determinadas cepas son mucho más virulentas que otras. A este respecto sería interesante investigar la manera como se puede evitar la producción de la biopelícula.

## ESTUDIO DEL PACIENTE

### Osteomielitis

La mejor estrategia ante un paciente con osteomielitis grave es reunir a un equipo que trabaje en conjunto tomando en consideración la microbiología de la infección y tome decisiones razonables sobre el tratamiento con antibióticos y la cirugía. El programa más efectivo comprende valoración y manejo de antibióticos, microbiología, farmacología, glucemia, vasculopatía, neuropatía y función renal con el seguimiento de un médico experto e interesado en coordinar al equipo de atención.

Cuando se sospecha de una osteomielitis es necesario seguir una estrategia escrupulosa y metódica (véase “Manifestaciones clínicas y diagnóstico”, después en este capítulo). Es importante instruir a los pacientes sobre la importancia de una infección ósea, máxime cuando no es posible eliminar los factores de riesgo. En algunos casos es necesario realizar análisis hematológicos, cultivos, radiografías, gammagrafías, biopsias y cirugía para llegar a un diagnóstico claro y clasificar al microorganismo causal. La obtención de esta información basal es importante para tomar las decisiones iniciales y ulteriores.

Las valoraciones iniciales de la osteomielitis son agresivas, puesto que esta infección avanza con rapidez en ausencia de antibióticos efectivos contra gran variedad de microorganismos potenciales. Los errores en los cultivos, la cirugía o las medidas temporales exacerbaban considerablemente el daño causado por la infección. El paciente se hospitaliza cuando es necesario que lo valoren varios especialistas, obtener imágenes y estabilizar infecciones complejas como el pie diabético. El tratamiento ambulatorio es inconveniente para el trabajo de equipo y las intervenciones necesarias. La hospitalización y los procedimientos precoces muchas veces acortan la estancia hospitalaria.

El médico debe informar al paciente sobre la utilidad de las valoraciones necesarias, las consecuencias de la cirugía y la posibilidad de un régimen prolongado con antibióticos intravenosos, ya sea en el hospital o en casa. El temor que genera una amputación impide que el paciente solicite tratamiento, permitiendo que la infección



avance. Tampoco es raro que un paciente se niegue a someterse a una cirugía con amputación aunque el tratamiento claramente aumenta la probabilidad de un estilo de vida funcional. Por lo tanto, lo mejor es preparar a los pacientes desde el principio cuando se anticipa un desenlace negativo como una amputación y quizá establecer los criterios y la cronología para el éxito o fracaso del tratamiento y las intervenciones.

## ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Es importante diagnosticar la osteomielitis aguda durante las primeras semanas de iniciada, lo que es relativamente sencillo. Sin embargo, cuando el diagnóstico se pasa por alto, los síntomas se tornan crónicos y avanzan lentamente o bien proceden a una fase latente durante varios años.

Los pilares de la valoración de la osteomielitis son la historia clínica y exploración física detalladas. El diagnóstico se sospecha cuando existe una pauta clara de dolor, edema y quizá secreción después de una cirugía o traumatismo, pero estos indicadores no siempre están presentes, incluso en el paciente con neuropatía, circulación deficiente, edema crónico, falla de órganos, diabetes u otros factores predisponentes. El interrogatorio directo sobre lesiones, infecciones, cirugías o implantes previos (incluso decenios antes) proporciona información indispensable para guiar el tratamiento empírico con antibióticos y cirugía. El antecedente de una lesión es especialmente importante, incluso en ausencia de laceración y signos clínicos de bacteriemia. Con frecuencia una lesión de los tejidos blandos sirve como nido para una infección ósea secundaria, supuestamente diseminada por una bacteriemia reducida y a menudo asintomática. Otras fuentes de diseminación son los furúnculos, abscesos, celulitis o puntos de inyecciones. Es importante realizar una exploración física minuciosa para identificar otros factores predisponentes y valorar la participación de distintas enfermedades concomitantes como neuropatía, angiopatía, insuficiencia venosa y traumatismo crónico que provocan acumulación pronunciada de callosidades en los pies insensibles.

También es fundamental tener en mente y descartar otras enfermedades que simulan o acompañan a la osteomielitis. En ocasiones se diagnostica artritis, gota, isquemia, neuropatías o una cirugía reciente cuando la osteomielitis es la causa real de los síntomas. Por ejemplo, algunas veces la lumbalgia crónica se atribuye a artritis degenerativa, pero cuando el dolor en realidad es secundario a una inflamación discal con osteomielitis vertebral, se pierde considerablemente la función neurológica.

El diagnóstico correcto y oportuno de osteomielitis tiene consecuencias importantes para la función ulterior, discapacidad, costo del tratamiento y riesgo de un desenlace letal. Es posible utilizar diversas herramientas para diagnosticar en forma definitiva o descartar de manera concluyente una infección. Un buen método inicial es una radiografía tradicional, que revela diversas anomalías (fig. 126-1A) y elimina la necesidad de realizar otros estudios imagenológicos. Algunas características de infección son osteopenia, secuestro, elevación perióstica o edema (que aparece pronto) y sombras alrededor de cuerpos extraños. Sin embargo, estos datos también se observan en otras anomalías como tumores, traumatismos, necrosis avascular y gota. La utilidad de las imágenes bidimensionales tradicionales es limitada para valorar a los huesos complejos. La utilidad de la radiología es limitada por el tiempo necesario para que la infección se manifieste; la disolución o reabsorción del hueso por una infección no siempre se observa durante varias semanas o más.

Dependiendo de los resultados de la radiografía inicial, se llevan a cabo otras técnicas con penetración. La recolección de pus por medio de aspiración con aguja a través de un área limpia desde un saco cerrado no sólo demuestra la presencia de infección ósea sino también permite obtener y valorar al microorganismo patógeno. El cultivo de una muestra obtenida con hisopo tiene cierta utilidad pero es menos confiable para identificar a los microorganismos causales reales, que muchas veces se encuentran en el hueso pero no en su superficie. La biopsia proporciona información microbiológica más precisa que la aspiración con aguja y se obtiene tejido para su valoración patológica, que es de

gran utilidad. Algunos de los microorganismos que por lo general no se recuperan (oportunamente o jamás) por medio de un cultivo tradicional, se observan con tinciones especiales de las muestras de tejidos. Desafortunadamente, el tamaño de la aguja necesaria para obtener la biopsia no siempre es adecuado para los huesos pequeños de las manos o pies. También se debe contemplar la posibilidad de realizar una exploración quirúrgica abierta, biopsia y drenaje, que ofrece muestras de tejido de gran calidad para cultivo y estudio patológico además de que permite observar el hueso infectado y la región circundante. El tejido necrótico se extirpa y la circulación se valora en un solo procedimiento. Cada vez se utiliza más la reacción en cadena de la polimerasa y otras tecnologías de secuencias para detectar e identificar ciertos microorganismos (incluso para establecer su sensibilidad) en un lapso de horas, en lugar de días o semanas. La información sobre las cepas específicas de los microorganismos raros es de gran utilidad, especialmente en los casos difíciles.

Ciertos análisis son útiles para valorar la osteomielitis, pero no suelen proporcionar información específica sobre la causa o gravedad. En los casos agudos se observa leucocitosis, pero es menos probable en las infecciones crónicas, que también se acompañan de anemia. La velocidad de sedimentación globular (ESR, *erythrocyte sedimentation rate*) es un análisis sencillo y barato que ayuda al diagnóstico; sirve como indicador de la respuesta en las infecciones por *S. aureus*, pero carece de utilidad en las infecciones por gramnegativos, puesto que las citocinas y elementos inflamatorios que provocan elevaciones difieren en las infecciones por grampositivos (*S. aureus*) y gramnegativos. La proteína C reactiva (CRP, *C-reactive protein*) también es útil, principalmente para valorar a los niños, pero no tanto como la ESR en algunos casos. La CRP cambia al principio de la respuesta a las infecciones bacterianas. Ambas tienen limitaciones en las enfermedades multifactoriales, puesto que su elevación refleja otras enfermedades además de osteomielitis. Los demás análisis en diversas enfermedades que se acompañan de osteopenia simulan o complican a la osteomielitis y comprenden glucemia y pruebas de insuficiencia renal, gota, vasculitis y enfermedades reumatóides.

Vale la pena realizar estudios imagenológicos adicionales cuando el diagnóstico permanece incierto. La CT ayuda a delinear el hueso con mayor claridad que las radiografías tradicionales y ofrece una proyección tridimensional que es de gran utilidad para identificar anomalías y planear el tratamiento quirúrgico. La resonancia magnética (fig. 126-1B-D) ofrece imágenes de gran calidad de los tejidos blandos que rodean a las anomalías óseas y es fundamental para diagnosticar un absceso epidural por osteomielitis vertebral. La gammagrafía con tecnecio e isótopos leucocíticos ofrece información sobre la actividad de la enfermedad y los sitios afectados. Si bien estas herramientas para detección son útiles para evaluar y tomar decisiones, no siempre son rentables.

## TRATAMIENTO Osteomielitis

El tratamiento de la osteomielitis es un reto por la gran variedad de microorganismos causales, las enfermedades concomitantes habituales, la necesidad de un régimen prolongado por vía intravenosa, las limitaciones físicas frecuentes de los pacientes y sus costos elevados. En todos los casos la estrategia terapéutica debe ser agresiva por las consecuencias graves de un tratamiento médico fallido, que comprenden amputaciones. Entre más pronto se diagnostica y trata la infección, mejor será el resultado y menor el daño cuando se retrasan las intervenciones. La antibioticoterapia debe ser agresiva para detener el avance de la enfermedad y se diseña para evitar la producción de microorganismos resistentes. La cirugía oportuna (p. ej., desbridación) permite confirmar la infección, identificar y clasificar los microorganismos causales y eliminar el tejido muerto o desvitalizado que proporciona bacterias con nutrientes y permite su diseminación. Existen antibióticos numerosos contra la mayor parte de los microorganismos más probables (cuadro 126-2), si bien el más frecuente (*S. aureus*) crea constantemente mecanismos que le



**Figura 126-1** **A.** Esta radiografía tradicional demuestra infección con esclerosis del tercio proximal de la tibia y elevación del periostio con destrucción ósea evidente y al parecer una cavidad con sugerencia de secuestro en el tercio proximal de la tibia en su cara medial. **B, C.** La resonancia magnética exhibe con mayor claridad la anatomía ósea y de los tejidos blandos, confirmando una infección extensa con destrucción del

tercio proximal de la tibia que se ha extendido hasta los tejidos blandos circundantes y la articulación así como un anillo de calcificación que concuerda con un absceso. **D.** La resonancia magnética longitudinal exhibe la magnitud de la destrucción ósea longitudinal y la lesión de los tejidos blandos y el medio de contraste sugiere médula ósea viable desde el tercio medio hasta el tercio distal de la diáfisis tibial.

permiten esquivar estos fármacos. Las cepas de MRSA son un problema cada vez mayor tanto en el hospital como en la comunidad. Además, existen cepas de estafilococos y enterobacterias que son resistentes incluso a más antibióticos que MRSA.

Los destinatarios principales de la antibioticoterapia empírica son los estafilococos, que habitan sin causar síntomas en las narinas de casi 33% de las personas sanas. Los lactámicos beta ofrecen resultados excelentes contra las cepas de *S. aureus* resistentes a la metilicina. La oxacilina y nafcilina son fármacos de primera línea pero algunas veces ocasionan reacciones más adversas que las cefalosporinas. La cefazolina constituye una opción razonable en el hospital, pero se prefiere la ceftriaxona como tratamiento ambulatorio pues-

to que se puede administrar tanto por vía intramuscular o intravenosa una sola vez al día.

Las cepas de MRSA se han contenido con vancomicina durante muchos años, pero al parecer este fármaco está perdiendo su eficacia contra estos microorganismos. Se han diseñado antibióticos nuevos para satisfacer esta necesidad, si bien su eficacia no se ha demostrado. En el paciente ambulatorio, la vancomicina no es tan efectiva contra la osteomielitis estafilocócica sensible a la metilicina como la oxacilina o ceftriaxona. Las publicaciones sobre la utilidad de la daptomicina para la osteomielitis son bastante alentadoras. La tigeciclina es activa contra MRSA pero es exclusivamente bacteriostática y sus resultados aún no se establecen. La telavancina quizá

**CUADRO 126-2** Antibióticos para el tratamiento de la osteomielitis

Microorganismo	Antimicrobiano	Posología	Comentarios
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a la meticilina	Oxacilina o nafcilina	2 g IV c/6 h	Algunas veces es más activa que otras cefalosporinas Es más difícil de administrar durante periodos prolongados que las cefalosporinas
	Cefalosporinas	Cefazolina: 2 g IV c/8 h Ceftriaxona: 1-2 g IV c/24 h	La ceftriaxona ofrece ventajas con OPAT
	Clindamicina <sup>a</sup>	600-900 mg IV c/8 h	No ha sido bien estudiada para la osteomielitis Existe presentación oral (300-600 mg PO c/8 h) Resistencia importante y creciente Efectos secundarios distintos a los de los lactámicos beta
<i>S. aureus</i> resistente a la meticilina	Vancomicina	15 mg/kg IV c/12 h	Cepas con una MIC $\geq 2$ $\mu\text{g/ml}$ no siempre responden bien
	Daptomicina <sup>a</sup>	4-6 mg/kg IV c/24 h	Prometedora, pero existe inquietud sobre sus efectos secundarios cuando el tratamiento es prolongado
	Linezolid <sup>a</sup>	600 mg IV o PO c/12 h	No se conocen ni su eficacia ni sus efectos secundarios con el tratamiento prolongado Bacteriostático
Estreptococo	Penicilina	5 millones U/IV c/6 h o 20 millones U/IV c/24 h en infusión	No todos los estreptococos son sensibles Ceftriaxona (1 g por día IV o IM) y ampicilina (12 g por día IV) son otras opciones
Enterococo	Penicilina con gentamicina	Igual que arriba 5 mg/kg diario IV	Si la cepa es sensible
	Vancomicina	Igual que arriba	Si la cepa es sensible
Enterobacterias ( <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , otras)	Ceftriaxona u otra cefalosporina	Igual que arriba 400 mg IV c/8-12 h	Si la cepa es sensible 500-750 mg c/8-12 h si la cepa es sensible
	Ciprofloxacina		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ciprofloxacina	Igual que arriba	Algunas veces surge resistencia durante el tratamiento; si la cepa es resistente se puede cambiar por cefepima y ceftazidima

<sup>a</sup> No ha sido aprobada para osteomielitis según la U.S. Food and Drug Administration.

**Abreviaturas:** MIC, concentración inhibitoria mínima; OPAT, tratamiento con antimicrobianos parenterales ambulatorios.

también es útil contra el estafilococo resistente a la vancomicina, pero aún no ha sido probada para las infecciones óseas.

Otro antibiótico que se utiliza contra las infecciones estafilocócicas es la linezolid, que ofrece la ventaja de administrarse por vía oral e intravenosa pero es bacteriostática y aún no se ha estudiado en forma exhaustiva. Además, su aplicación (aunque al parecer es más barata que otros fármacos parenterales), está limitada por su costo. La clindamicina se utiliza por vía oral e intravenosa, si bien la resistencia antimicrobiana constituye un problema cada vez mayor. La rifampicina es un fármaco complementario potencial de otros antiestafilocócicos, es muy activa *in vitro* y penetra en las vacuolas fagocíticas para llegar hasta los estafilococos. Desafortunadamente, cuando se utiliza sola, los microorganismos crean resistencia y el resultado clínico no es tan bueno como se anticipa. Otros fármacos, como aminoglucósidos, inhibidores de ácido fólico y macrólidos, tienen una utilidad limitada; no son tan efectivos ni tóxicos como otros fármacos existentes.

Las fluoroquinolonas se administran por vía intravenosa y oral y a menudo forman parte de la recomendación tradicional para el tratamiento de numerosas cepas sensibles de enterobacterias y *Pseudomonas*. No obstante, los fármacos de esta clase están limitados por la resistencia (incluso durante el tratamiento) y en ocasiones producen efectos neuromusculares secundarios (p. ej., rompimiento tendinoso y cicatrización deficiente), principalmente los regímenes prolongados de antibióticos que por lo general son necesarios para curar la infección. En general, las fluoroquinolonas no se utilizan para el tratamiento contra *S. aureus* a causa de estas limitaciones y puesto que existen antibióticos mejor estudiados.

La mejor vía de administración y duración óptima del tratamiento para la osteomielitis son controvertidas. Las recomendaciones habituales provienen de un estudio de 1970 en el que se clasificaron casos numerosos de osteomielitis y los resultados se valoraron en relación con la duración del tratamiento intravenoso. Los mejores resultados se obtuvieron con un régimen  $\geq 4$  semanas en algunos tipos de infección. Si bien las características de las bacterias y los antibióticos disponibles fueron distintos, el tratamiento tradicional es un régimen de cuatro a seis semanas por vía intravenosa. Esta recomendación se ha discutido en los estudios pediátricos que demuestran la utilidad de los fármacos por vía oral y los regímenes más cortos. Algunos de los fármacos activos alcanzan una concentración similar por vía oral, por lo que en determinadas situaciones es posible cambiar de la vía intravenosa a la vía oral. La duración óptima del tratamiento antimicrobiano depende de diversos factores como el microorganismo causal, el hueso enfermo, los procedimientos quirúrgicos, la tolerancia medicamentosa y la tolerancia y seguridad farmacológica. El tratamiento prolongado está justificado en los casos de una osteomielitis extensa, inmunodepresión, respuesta clínica deficiente y osteomielitis vertebral. La única manera de saber si una infección ósea realmente se ha curado, es el tiempo. Las recaídas son frecuentes y ocurren varios años después, especialmente en los pacientes con factores de riesgo y otras enfermedades concomitantes. Según la bibliografía, un seguimiento de seis meses basta para establecer el éxito del tratamiento. Los pacientes se vigilan cuando menos durante este lapso, pese a haber interrumpido el antibiótico. Es importante tomar en consideración la posibilidad de una recaída y la manera de prevenirla.



La cirugía forma parte importante en el tratamiento de la osteomielitis puesto que ofrece los beneficios de la observación directa, la eliminación inmediata del tejido y hueso desvitalizados y el drenaje del sitio de la infección. Sin embargo, no carece de riesgos y la osteopenia o pérdida de otros tejidos tendrá efectos adversos sobre la función. Además, puesto que el hueso se regenera hasta cierto grado una vez que se erradica la infección, no siempre se necesita cirugía. Las técnicas quirúrgicas varían con el hueso enfermo y la magnitud de la enfermedad. El sistema de clasificación de Cierny-Mader es útil cuando se llevan a cabo imágenes tridimensionales y la resonancia magnética ayuda a establecer la viabilidad del hueso o médula ósea. Los espacios muertos residuales constituyen una fuente de preocupación y muchas veces es necesario recurrir a un colgajo de tejido y cierre. Los antibióticos locales y el cemento o las esferas impregnadas son de gran utilidad, pero no deben sustituir al tratamiento intravenoso con antibióticos sin un estudio ulterior. Cuando se lleva a cabo una cirugía y se elimina la mayor parte del hueso infectado, no siempre es necesario un régimen de cuatro a seis semanas de tratamiento intravenoso. Sin embargo, la duración precisa necesaria se desconoce y probablemente depende principalmente de otros factores en cada caso. Para asegurar la erradicación del microorganismo patógeno y la cicatrización se recomienda un tratamiento intravenoso de una semana después de la cirugía.

La antibioticoterapia parenteral ambulatoria (OPAT, *outpatient parenteral antibiotic therapy*) es un método útil para administrar antibióticos intravenosos durante un tiempo prolongado que además se considera el método tradicional y se ha comprobado que es eficaz a lo largo de muchos decenios. A pesar de los riesgos encontrados fuera del hospital y que deben tomar en consideración tanto los pacientes como los médicos, la OPAT es un método seguro y efectivo cuando se lleva a cabo en forma adecuada. Esta técnica permite que el paciente tenga una mejor calidad de vida en su ambiente familiar y se considera más segura puesto que el paciente no se expone a las infecciones hospitalarias (que afectan a aproximadamente un paciente por cada 20 hospitalizados), es mucho más barata que el tratamiento que se administra dentro del hospital y por lo general facilita la recuperación, con lo que el paciente vuelve a trabajar o reanuda sus actividades diarias durante el tratamiento.

### ■ COMPLICACIONES

Las complicaciones de la osteomielitis son numerosas y por lo general están relacionadas con la pérdida de la función del hueso o los tejidos de sostén. Con la enfermedad progresiva aumenta la probabilidad de fracturas. También es posible que la infección se disemine tanto por vía local como general. Un diagnóstico erróneo es particularmente probable cuando existe otra enfermedad que complica la infección. En algunos casos raros, la inflamación o infección crónica provoca transformación maligna en carcinoma epidermoide o sarcoma.

### ■ PRONÓSTICO

Los resultados de la osteomielitis varían considerablemente con el hueso enfermo, los factores predisponentes, las enfermedades concomitantes y el tratamiento proporcionado. Las normas tradicionales no se aplican de manera uniforme; por ejemplo, un caso de infección mandibular por un absceso dental se puede curar únicamente con una extracción, mientras que un caso de osteomielitis vertebral necesita un régimen prolongado de tratamiento intravenoso puesto que no es posible operarla sin dejar secuelas neurológicas. Para los huesos largos, basta con un régimen de

cuatro a seis semanas de tratamiento IV, si bien los estudios más recientes sugieren que con algunos de los antimicrobianos más nuevos se necesita un régimen más corto de tratamiento IV, quizá cambiando por tratamiento PO. Es difícil establecer el pronóstico incluso en la osteomielitis de huesos largos, en parte por la falta de certeza de la duración del seguimiento. El pronóstico real en términos de debilidad y rescate de las extremidades depende tanto de los factores de fondo como de las complicaciones y de los antibióticos.

### ■ PREVENCIÓN

Es posible prevenir la osteomielitis en algunos casos utilizando mejores medidas para contener la infección, especialmente antes de la cirugía. Tanto la mupirocina como la clorhexidina son de gran utilidad para prevenir las infecciones quirúrgicas, que constituyen una causa cada vez mayor de infecciones óseas por materiales implantados. El tratamiento inmediato de la bacteriemia y la eliminación de las fuentes de infección (p. ej., furúnculos o foliculitis) antes de la cirugía y en otras situaciones ayuda a prevenir infecciones. El tratamiento quirúrgico agresivo de las lesiones también ayuda a evitar la constelación de factores que generan infecciones óseas.

La prevención se facilita cuando se conocen los sitios persistentes de infección y se llevan a cabo esfuerzos razonables de erradicación. Muchos pacientes ignoran las infecciones persistentes que al principio no alteran la función ni provocan dolor; un ejemplo es el problema clásico de la infección del pie diabético, con úlceras que penetran en las plantas de los pies insensibles muchas veces llegando hasta el hueso. Asimismo, tanto los médicos como los pacientes con deficiencias neurológicas a menudo ignoran las úlceras sacras. Es importante hacer lo posible por erradicar o cerrar cualquier herida penetrante.

### LECTURAS ADICIONALES

- BYREN I et al: Pharmacotherapy of diabetic foot osteomyelitis. *Expert Opin Pharmacother* 10:3033, 2009
- FOWLER VG JR et al: *S. aureus* Endocarditis and Bacteremia Study Group. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 355:653, 2006
- LESENS O et al: Culture of per-wound bone specimen: A simplified approach for the medical management of diabetic foot osteomyelitis. *Clin Microbiol Infect* 17:285, 2011
- LEW DP, WALDVOGEL FA: Osteomyelitis. *Lancet* 364:369, 2004
- LIU C et al: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 52:1, 2011
- NICOLAU DP, STEIN GE: Therapeutic options for diabetic foot infections: A review with an emphasis on tissue penetration characteristics. *J Am Podiatr Med Assoc* 100:52, 2010
- PÄÄKKÖNEN M et al: Sensitivity of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in childhood bone and joint infections. *Clin Orthop Relat Res* 468:861, 2010
- TICE AD et al: Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. IDSA guidelines. *Clin Infect Dis* 38:1651, 2004
- et al: Outcomes of osteomyelitis among patients treated with outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Am J Med* 114:723, 2003
- ZIMMERLI W: Clinical practice. Vertebral osteomyelitis. *N Engl J Med* 362:1022, 2010

# CAPÍTULO 127

## Infecciones y abscesos intraabdominales

Miriam J. Baron  
Dennis L. Kasper

Las infecciones intraperitoneales suelen deberse a la rotura de una barrera anatómica normal que puede producirse cuando el apéndice, un divertículo o una úlcera se perforan; al debilitarse la pared intestinal a causa de isquemia, tumor o inflamación (p. ej., la enfermedad inflamatoria intestinal); o en compañía de un proceso inflamatorio adyacente, como pancreatitis o enfermedad inflamatoria pélvica, cuando las enzimas (en el primer caso) o los microorganismos (en el segundo) escapan a la cavidad abdominal. Cualquiera que sea el incidente desencadenante, una vez desarrollada la inflamación, cuando los microorganismos que en condiciones normales se hallan dentro del intestino u otro órgano penetran en el espacio peritoneal normalmente estéril, se produce un conjunto de acontecimientos previsibles. Las infecciones intraabdominales pasan por dos etapas: la peritonitis y, si el paciente sobrevive a esta etapa y en ausencia de tratamiento, la formación de abscesos. Los microorganismos que intervienen en cada una de estas etapas determinan la patogenia de la enfermedad.

### PERITONITIS

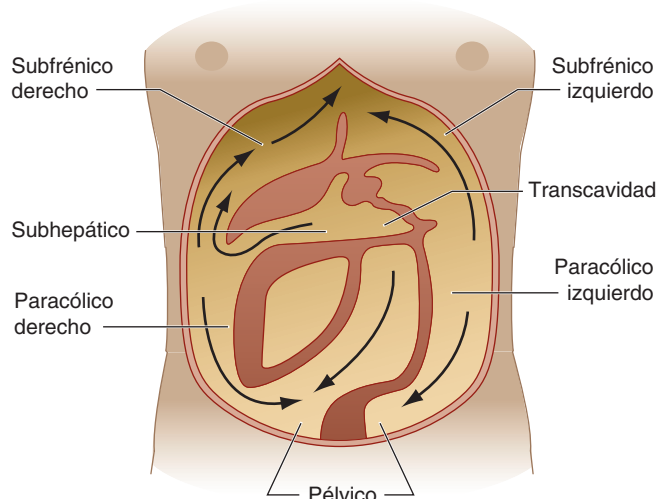
La peritonitis es un trastorno que a menudo pone en riesgo la vida y se asocia con frecuencia a bacteriemia y síndrome septicémico (cap. 271). La cavidad peritoneal es amplia pero está dividida en compartimientos. Las mitades superior e inferior están separadas por el mesocolon transversal; el epiplón mayor se extiende desde el mesocolon transversal y el polo inferior del estómago para delimitar la cavidad peritoneal inferior. El páncreas, duodeno, colon ascendente y colon descendente están situados en el espacio retroperitoneal anterior; los riñones, uréteres y suprarrenales se encuentran en el espacio retroperitoneal posterior. Los órganos restantes, como hígado, estómago, vesícula biliar, bazo, yeyuno, ileon, colon transversal, sigmoide, ciego y apéndice, se hallan dentro de la cavidad peritoneal. Esta cavidad está revestida por una membrana serosa que puede ser atravesada por los líquidos, propiedad que se aprovecha en la diálisis peritoneal (fig. 127-1). Normalmente se encuentra una pequeña cantidad de líquido seroso en el espacio peritoneal, con un contenido de proteínas (principalmente albúmina)  $<30$  g/L y  $<300$  leucocitos (por lo general células mononucleares)/ $\mu$ l. En las infecciones bacterianas, el reclutamiento de leucocitos hacia la cavidad peritoneal infectada consiste en una llegada temprana de leucocitos polimorfonucleares (PMN) y una fase subsecuente prolongada de migración de células mononucleares. El fenotipo de los leucocitos infiltrados durante la evolución del proceso inflamatorio se encuentra regulado primordialmente por la síntesis de quimiocinas por las células residentes.

### PERITONITIS BACTERIANA PRIMARIA (ESPONTÁNEA)

La peritonitis puede ser primaria (sin un origen manifiesto de la contaminación) o secundaria. Son diferentes los microorganismos encontrados y las presentaciones clínicas de estos dos procesos. En el adulto la peritonitis bacteriana primaria (PBP, *primary bacterial peritonitis*) se relaciona con mayor frecuencia con cirrosis hepática (frecuentemente resultante de alcoholismo). Sin embargo, se ha descrito en adultos con enfermedad maligna metastásica, cirrosis posnecrótica, hepatitis crónica activa, hepatitis viral aguda, insuficiencia cardíaca congestiva, lupus eritematoso disseminado y linfedema, así como en otros pacientes en los que no parece haber una enfermedad subyacente. Prácticamente afecta siempre a pacientes con ascitis. Con todo, no es un acontecimiento fre-

cuente y se observa en 10% de los pacientes cirróticos o menos. No se ha establecido de modo concluyente la causa de la PBP, pero se supone que consiste en una diseminación hematogena de microorganismos que, junto con un hígado enfermo y con una circulación portal alterada, provoca una alteración de la función de filtro normal de este órgano. Los microorganismos pueden multiplicarse en el líquido de ascitis, que es un buen medio de cultivo. En el líquido peritoneal se han encontrado las proteínas de la cascada del complemento, siendo sus valores menores en cirróticos que en los pacientes cuya ascitis se debe a otras causas. En los pacientes con hepatopatías avanzadas las propiedades fagocitarias y de opsonización de los neutrófilos también están deterioradas.

Las manifestaciones de la PBP son distintas de las de la peritonitis secundaria. La más frecuente de todas es la fiebre, que se presenta hasta en 80% de los pacientes. Prácticamente siempre hay ascitis antes de la infección. Son datos diagnósticos útiles: dolor abdominal, inicio agudo de los síntomas e irritación peritoneal descubierta en la exploración física, pero la ausencia de cualesquiera de estos datos no excluye este diagnóstico, a menudo sutil. Los síntomas generales (como malestar, fatiga o encefalopatía) sin otra causa evidente son motivo para considerar la peritonitis bacteriana primaria en un paciente predispuesto. Es fundamental obtener una muestra de líquido peritoneal en todo cirrótico con ascitis y fiebre. De acuerdo con las observaciones de Conn, más de 250 PMN/ $\mu$ l es diagnóstico de peritonitis bacteriana primaria (<http://jac.oxfordjournals.org/cgi/content/full/47/3/369>). Este criterio no se aplica a la peritonitis secundaria (véase después en el presente capítulo). La microbiología de la PBP también es peculiar; aunque se encuentran con mayor frecuencia microorganismos intestinales gramnegativos como *Escherichia coli*, a veces se aíslan microorganismos grampositivos (estreptococos, enterococos o incluso neumococos). En la PBP generalmente se aísla un solo microorganismo; se encuentran anaerobios con menor frecuencia que en la peritonitis secundaria, en la que la regla es una flora mixta que también comprende anaerobios. De hecho, cuando en el líquido peritoneal de una presunta PBP se aíslan muchos microorganismos, incluidos los anaerobios, debe volverse a considerar el diagnóstico para buscar una causa secundaria de peritonitis.



**Figura 127-1** Esquema de los espacios intraperitoneales, donde se muestra la circulación de líquido y las posibles zonas de formación de abscesos. En algunos compartimientos se acumula líquido o pus con más frecuencia que en otros. Éstos incluyen la pelvis (la porción más baja), los espacios subfrénicos en los lados derecho e izquierdo y el saco de Morrison, que es una extensión posterosuperior de los espacios subfrénicos y es la parte más baja del surco paravertebral cuando un paciente está en decúbito. El ligamento falciforme que separa los espacios subfrénicos derecho e izquierdo parece actuar como una barrera a la diseminación de la infección; en consecuencia, es raro encontrar acumulaciones subfrénicas bilaterales. [Reimpresión con autorización de B Lorber (ed.): *Atlas of Infectious Diseases*, vol VII: *Intra-abdominal Infections, Hepatitis, and Gastroenteritis*. Philadelphia, Current Medicine, 1996, p 1.13.]



**Figura 127-2 Neumoperitoneo.** El aire libre subdiafragmático en una radiografía torácica en bipedestación sugiere una perforación intestinal y peritonitis concomitante. (Imagen cortesía del Dr. John Braver; reproducida con autorización.)

El diagnóstico de PBP no es sencillo. Se basa en la exclusión de una fuente intraabdominal primaria de infección. La tomografía computarizada (*computed tomography*, CT) con medio de contraste es de gran utilidad para identificar un origen intraabdominal de la infección. Puede ser difícil aislar los microorganismos a partir de cultivos del líquido peritoneal, posiblemente porque no abundan en él. No obstante, puede mejorarse el resultado colocando directamente 10 ml de líquido peritoneal en un frasco de hemocultivo. La bacteriemia a menudo acompaña a la PBP, por lo que deben realizarse simultáneamente hemocultivos. Ningún estudio radiográfico específico es de utilidad para el diagnóstico de PBP. En la radiografía simple de abdomen se puede encontrar ascitis. Cuando hay dolor abdominal deben efectuarse radiografías de tórax y abdomen para descartar la existencia de gas libre, que es un signo de perforación (fig. 127-2).

### TRATAMIENTO Peritonitis bacteriana primaria

El tratamiento de la PBP va dirigido contra el microorganismo aislado en la sangre o en el líquido peritoneal. La tinción de Gram del líquido peritoneal en la peritonitis primaria suele ser negativa; en consecuencia y en tanto no se disponga de los resultados del cultivo, debe instaurarse un tratamiento empírico que cubra tanto bacilos aerobios gramnegativos como cocos grampositivos. Las cefalosporinas de tercera generación, como la cefotaxima [a dosis de 2 g cada 8 h por vía intravenosa (IV)] ofrecen una cobertura inicial razonable en los pacientes moderadamente graves. Otras opciones son los antibióticos de amplio espectro como las combinaciones de una penicilina y un inhibidor de la lactamasa  $\beta$  (p. ej., piperacilina con tazobactam a dosis de 3.375 g cada 6 h por vía IV para adultos con funcionamiento normal de los riñones) o ceftriaxona (2 g cada 24 h IV). No es necesaria la cobertura empírica contra los anaerobios. Una vez que se identifica el microorganismo infectante, el tratamiento deberá reducirse para abarcar al microorganismo patógeno específico. Los pacientes con PBP suelen reaccionar en un plazo de 72 h a la antibioticoterapia apropiada. Se puede administrar tratamiento antimicrobiano durante cinco días nada más si el paciente

mejora pronto y sus hemocultivos son negativos, pero podría requerirse un ciclo de hasta dos semanas en los casos en que hay bacteriemia y para quienes experimentan una evolución lenta. La persistencia de los leucocitos en el líquido ascítico después del tratamiento debe iniciar la búsqueda de diagnósticos adicionales.

### Prevención

**Prevención primaria** Un estudio de observación generó la preocupación de que el tratamiento inhibitor de la bomba de protones (PPI, *proton pump inhibitor*) podría aumentar el riesgo de PBP. Hasta ahora, ningún estudio prospectivo ha evaluado si la omisión del tratamiento PPI podría prevenir la peritonitis bacteriana primaria.

**Prevención secundaria** La PBP tiene una tasa alta de recurrencias. Se ha informado que hasta 70% de los pacientes experimenta una recurrencia dentro del año siguiente. La profilaxis antibiótica reduce la tasa de recurrencias a menos de 20%. Los regímenes profilácticos para adultos con funcionamiento renal normal incluyen fluoroquinolonas (ciprofloxacina a dosis de 750 mg cada semana; norfloxacina a la de 400 mg/día) o trimetoprim con sulfametoxazol (un comprimido de doble potencia al día). Sin embargo, se ha demostrado que la administración prolongada de antibióticos de amplio espectro en estas situaciones aumenta el riesgo de infecciones estafilocócicas graves.

### ■ PERITONITIS SECUNDARIA

La peritonitis secundaria aparece cuando las bacterias contaminan el peritoneo a causa del escape desde una víscera abdominal. Los microorganismos aislados casi siempre forman una flora mixta en la que predominan los bacilos gramnegativos facultativos y los anaerobios, en particular si el origen está en el colon. Desde el comienzo de la infección, cuando la respuesta del hospedador se dirige a contenerla, se encuentra un exudado rico en fibrina y PMN. La mortalidad precoz en este contexto se atribuye a la infección por bacilos gramnegativos y a las potentes endotoxinas que circulan en el torrente sanguíneo (cap. 271). En la sangre a menudo se aíslan bacilos gramnegativos, en particular *E. coli*, pero también es común la bacteriemia por *Bacteroides fragilis*. La gravedad del dolor abdominal y de la evolución clínica depende del proceso causal subyacente. Las especies de microorganismos aislados en el peritoneo varían también con la fuente del proceso inicial y con la flora normalmente existente. La peritonitis secundaria puede deberse en primer lugar a una irritación química o a una contaminación bacteriana. Por ejemplo, mientras no exista aclorhidria, una úlcera gástrica perforada verterá al peritoneo un contenido gástrico de pH bajo que producirá irritación química. La flora normal del estómago es igual a la encontrada en la bucofaringe (cap. 164), pero su número es muy inferior. Por tanto, el número de bacterias vertidas en una úlcera gástrica o incluso duodenal perforada es insignificante, en comparación con el de un apéndice perforado. La flora normal del colon por debajo del ligamento de Treitz contiene unos  $10^{11}$  microorganismos anaerobios por gramo de heces, pero sólo  $10^8$  aerobios/g; es decir, las especies anaerobias representan 99.9% de la flora. La extravasación del contenido del colon (pH de 7 a 8) no produce una peritonitis química relevante, pero sí una infección grave, debida a la importante carga bacteriana.

Según el acontecimiento desencadenante, en la peritonitis secundaria pueden encontrarse al principio síntomas locales, por ejemplo, dolor epigástrico en una úlcera gástrica perforada. En la apendicitis (cap. 300), los síntomas iniciales suelen ser vagos y consisten en molestias periumbilicales y náuseas, seguidas al cabo de unas horas de dolor más circunscrito en la fosa iliaca derecha. Las localizaciones anatómicas poco habituales del apéndice (incluida la retrocecal) pueden hacer más compleja esta presentación. Sin embargo, una vez que la infección se ha diseminado en la cavidad peritoneal, el dolor aumenta, en particular cuando la infección afecta al peritoneo parietal, que está ricamente inervado. Los pacientes permanecen por lo general inmóviles, a menudo con las rodillas flexionadas para impedir la distensión de las fibras que inervan la cavidad peritoneal. La tos y los estornudos, que aumentan la presión dentro de la cavidad peritoneal, van acompañados de un



aumento brusco del dolor. Puede haber o no dolor circunscrito en el órgano enfermo o infectado donde se ha originado la peritonitis secundaria. En general, la exploración abdominal de los pacientes con peritonitis secundaria muestra anomalías, incluida una intensa defensa voluntaria e involuntaria de la musculatura abdominal anterior. Tardíamente se observa hipersensibilidad, especialmente de rebote. Además, pueden encontrarse signos circunscritos en la región de asiento del proceso desencadenante. No suele haber fiebre, pero sí una intensa leucocitosis con desviación izquierda de la fórmula leucocitaria hacia las formas inmaduras de los granulocitos.

Aunque es más fácil aislar los microorganismos del líquido peritoneal en la peritonitis secundaria que en la primaria, la punción abdominal rara vez es el procedimiento de elección en la peritonitis secundaria. Se exceptúan los casos originados por traumatismos, en los que puede requerirse descartar precozmente un hemoperitoneo. Se llevan a cabo estudios de urgencia (como CT abdominal) para encontrar el origen de la contaminación peritoneal cuando el paciente se encuentra hemodinámicamente estable; los enfermos inestables requieren intervención quirúrgica sin estudios imagenológicos previos.

### TRATAMIENTO Peritonitis secundaria

El tratamiento de la peritonitis secundaria consiste en la administración temprana de antibióticos contra los bacilos aerobios gramnegativos y los anaerobios (véase después en este capítulo). La enfermedad leve a moderada puede tratarse con muchos fármacos que abarcan a estos microorganismos, entre ellos las combinaciones de amplio espectro de una penicilina y un inhibidor de la betalactamasa (p. ej., ticarcilina con ácido clavulánico, 3.1 g cada 4 a 6 h por vía IV), cefoxitina (a dosis de 2 g cada 4 a 6 h por vía IV) o una combinación de una fluoroquinolona (p. ej., levofloxacina, 750 mg cada 24 h IV) o una cefalosporina de tercera generación (p. ej., ceftriaxona, 2 g cada 24 h IV) con metronidazol (500 mg/8 h IV). Los pacientes en la unidad de cuidados intensivos deben recibir imipenem (500 mg cada 6 h por vía IV), meropenem (1 g cada 8 h por vía IV) o combinaciones de fármacos, como ampicilina con metronidazol y ciprofloxacina. La participación de los enterococos y algunas especies de *Candida* en las infecciones mixtas es controvertida. La peritonitis secundaria suele requerir tanto intervención quirúrgica para resolver el proceso desencadenante, como administración de antibióticos para tratar la bacteriemia temprana, disminuir la incidencia de formación de abscesos e infecciones secundarias y prevenir la diseminación a distancia del proceso infeccioso. Aunque la intervención quirúrgica rara vez está indicada en la PBP del adulto, puede salvar la vida en caso de peritonitis secundaria. Se ha demostrado que la proteína C activada humana recombinante reduce la mortalidad en pacientes con infección grave y podría beneficiar a algunos con peritonitis secundaria.

La peritonitis puede ser una complicación de las intervenciones quirúrgicas abdominales. Estas infecciones se acompañan de dolor local o síntomas generales como fiebre, malestar, anorexia y toxicidad. Al igual que una infección intrahospitalaria, la peritonitis posoperatoria puede ser por microorganismos como estafilococos, componentes de la microflora gramnegativa existente en el hospital y los microorganismos que producen peritonitis bacteriana primaria y peritonitis secundaria, como se describió antes.

### ■ PERITONITIS EN PACIENTES SOMETIDOS A DIÁLISIS PERITONEAL AMBULATORIA CONTINUA

Existe un tercer tipo de peritonitis que afecta a los pacientes sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD, *continuous ambulatory peritoneal dialysis*). A diferencia de las peritonitis primaria y secundaria, causadas por bacterias endógenas, en la peritonitis de los pacientes en CAPD suelen participar los microorganismos de la piel. La patogenia de la infección es similar a la de las infecciones vinculadas a dispositivos intravasculares, en las que los microorganismos cutáneos emigran a lo largo del catéter, que actúa al mismo tiempo como puerta de entrada y cuerpo extraño. En la peritonitis por CAPD puede o no haber infección

del lugar de salida o del túnel. Como sucede con la peritonitis primaria, la peritonitis por CAPD suele deberse a un solo microorganismo. De hecho, la causa más frecuente de interrupción de una CAPD es la peritonitis. La mejoría en el diseño de los equipos, sobre todo en la conexión en Y, ha permitido reducir la incidencia de peritonitis desde un caso cada nueve meses hasta uno cada 15 meses.

La presentación clínica respecto a la frecuencia del dolor difuso y de los signos peritoneales de la peritonitis por CAPD es similar a la de la peritonitis secundaria. El líquido del dializado suele ser turbio y contiene más de 100 leucocitos/ $\mu$ l, de los cuales más de 50% son neutrófilos. Los microorganismos más comunes son especies del género *Staphylococcus*, que contribuyen en cerca de 45% de los casos según una serie recién publicada. Históricamente, las especies de estafilococos negativos a coagulasa se identificaban con más frecuencia en estas infecciones, pero en tiempos más recientes estas cepas han tenido una frecuencia cada vez menor. *Staphylococcus aureus* es la causa en pacientes que son portadores nasales del microorganismo con más frecuencia que en los que no lo son y este microorganismo es el patógeno más común en infecciones evidentes en sitios de salida. También se encuentran bacilos gramnegativos y hongos como especies de *Candida*. Se han encontrado además enterococos resistentes a la vancomicina y *S. aureus* con resistencia intermedia a la vancomicina. El hallazgo de más de un microorganismo en el cultivo del líquido de diálisis debe llevar a buscar una causa de peritonitis secundaria. Como sucede con las peritonitis primarias, el cultivo del líquido de diálisis en los frascos de hemocultivo mejora los resultados. Para facilitar el diagnóstico, deben concentrarse varios cientos de mililitros del líquido de diálisis recogido por medio de centrifugación antes del cultivo.

### TRATAMIENTO Peritonitis por CAPD

El tratamiento empírico de la peritonitis por diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD) debe dirigirse contra *S. aureus*, *Staphylococcus coagulans* negativo y bacilos gramnegativos hasta que se disponga de los resultados de los cultivos. En las directrices emitidas en 2005 se sugiere que deben seleccionarse fármacos basándose en la experiencia local con microorganismos resistentes. En algunos centros, una cefalosporina de primera generación como la cefazolina (para bacterias grampositivas) y una fluoroquinolona o una cefalosporina de tercera generación como la ceftazidima (para bacterias gramnegativas) son razonables; en zonas con tasas elevadas de infección por *S. aureus* resistente a la meticilina se utilizará vancomicina en vez de cefazolina y puede requerirse ampliar la actividad contra gramnegativos. Los antibióticos de espectro amplio como la vancomicina se considerarán sobre todo en pacientes tóxicos y en aquellos con infecciones en sitios de salida. Las dosis de inicio se administran por vía intraperitoneal y dependen del método de diálisis y del funcionamiento renal del paciente. Los antibióticos se administran de manera continua (es decir, con cada intercambio) o en forma intermitente (es decir, una vez por día y se permite que la dosis permanezca en la cavidad peritoneal durante por lo menos 6 h). Si el paciente está grave se añaden antibióticos intravenosos en dosis apropiadas para el grado de insuficiencia renal del enfermo. La respuesta clínica a un tratamiento empírico debe ser rápida; si el paciente no ha respondido después de 48 h de tratamiento se considerará retirar el catéter.

### ■ PERITONITIS TUBERCULOSA

Véase el capítulo 165.

### ABSCESOS INTRAABDOMINALES

#### ■ ABSCESOS INTRAPERITONEALES

Cuando una peritonitis no tratada no provoca una infección manifiesta por gramnegativos o cuando, ocurrida ésta, no sobreviene la muerte, es frecuente que se formen abscesos. En los modelos experimentales se han implantado por vía intraperitoneal mezclas de microorganismos aerobios y anaerobios para provocar la formación de abscesos. Sin un

tratamiento dirigido contra los anaerobios, los animales estudiados presentaron abscesos intraabdominales. Al igual que con los pacientes, estos abscesos experimentales pueden diseminarse en la cavidad peritoneal, localizarse en el epiplón o el mesenterio, o formarse incluso en la superficie de una viscera, como el hígado.

### Patogenia e inmunidad

A menudo hay desacuerdo acerca de si un absceso representa un proceso patológico o una respuesta del hospedador. En cierto sentido, consiste en ambas cosas: aunque un absceso es una infección en la que los microorganismos viables y los PMN se encuentran contenidos en el interior de una cápsula fibrosa, también es un proceso en el que el hospedador encierra a los microbios en el interior de un espacio limitado, con lo que impide una diseminación mayor de la infección. En todo caso, los abscesos producen síntomas importantes y quienes los sufren suelen verse muy enfermos. Los estudios experimentales han ayudado a establecer las células del hospedador que intervienen en la formación del absceso y los factores de virulencia bacteriana causales, ante todo los de *B. fragilis*. Este microorganismo, aunque sólo representa 0.5% de la flora normal del colon, es el anaerobio que se aísla con mayor frecuencia en las infecciones intraabdominales y en los hemocultivos. Por tanto, desde un punto de vista clínico, *B. fragilis* parece poseer una virulencia especial. Además, este microorganismo produce abscesos en modelos de infección intraabdominal en animales, en tanto que otras especies de *Bacteroides* deben actuar de manera sinérgica con otros microorganismos facultativos para provocar la formación de abscesos.

De los diversos factores de virulencia identificados en *B. fragilis*, uno es esencial: el complejo de polisacáridos capsulares (CPC, *capsular polysaccharide complex*) existente en la superficie de la bacteria. Este CPC consta de distintos polisacáridos de superficie. El análisis estructural de los polisacáridos del CPC ha demostrado una disposición poco habitual de azúcares de carga opuesta. Los polisacáridos con estas características *anfotéricas*, como el polisacárido A (PSA), despiertan una respuesta en la cavidad peritoneal del hospedador que localiza las bacterias en abscesos. Se ha comprobado que *B. fragilis* y el PSA se adhieren a las células mesoteliales primarias *in vitro*; esta adherencia, a su vez, estimula la producción del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor-alpha*) y de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule 1*) por los macrófagos peritoneales. Aunque es característico que los abscesos contengan PMN, el proceso de inducción del absceso depende de la estimulación de los linfocitos T por estos polisacáridos bipolares peculiares (anfotéricas). Los linfocitos CD4+ estimulados secretan citocinas y quimiocinas leucoatrayentes. Las vías alternativas del complemento y el fibrinógeno participan, del mismo modo, en la formación de abscesos.

Aunque los anticuerpos frente al CPC estimulan la eliminación de *B. fragilis* del torrente sanguíneo, las células T CD4+ son cruciales para la inmunidad frente a los abscesos. Cuando se administra por vía subcutánea, el PSA de *B. fragilis* actúa como inmunomodulador y estimula las células reguladoras T CD4+ a través de un mecanismo dependiente de la interleucina 2 (IL-2) para producir IL-10. La IL-10 regula a la baja la reacción inflamatoria, de manera que previene la formación de abscesos.

### Presentación clínica

De todos los abscesos intraabdominales, cerca de 74% son intraperitoneales o retroperitoneales y no viscerales. La mayor parte de los abscesos intraperitoneales se deben al derrame del contenido fecal desde un sitio colónico, como un apéndice inflamado. También pueden originarse a consecuencia de otros diversos procesos. Suelen tardar semanas en formarse desde el momento en que aparece la peritonitis y pueden hallarse en diversas localizaciones, desde el epiplón hasta el mesenterio, desde la pelvis al músculo psoas y desde el espacio subfrénico hasta una viscera como el hígado, en el que pueden desarrollarse sobre la superficie o en su interior. Tradicionalmente, los abscesos periapendiculares y diverticulares son frecuentes. Los abscesos diverticulares son los que tienen menor probabilidad de romperse. Las infecciones del aparato genital femenino y la pancreatitis son algunos procesos causales frecuentes. Cuando los abscesos se originan en el aparato genital femenino, ya sea por infección primaria (p. ej., absceso tuboovárico) o por una

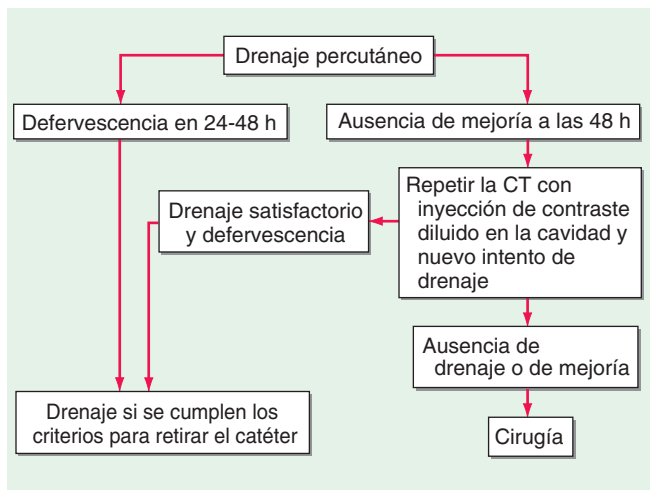
infección extensa de la cavidad pélvica o el peritoneo, *B. fragilis* es el microorganismo que predomina entre los microorganismos aislados, a pesar de que no abunda en la flora vaginal normal. Se encuentra con menos frecuencia, por ejemplo, en la enfermedad inflamatoria pélvica y en la endometritis sin abscesos. En la pancreatitis con escape de enzimas pancreáticas lesivas, la inflamación es intensa; por tanto, algunos síntomas como la fiebre, la leucocitosis e incluso el dolor abdominal, no permiten distinguir la pancreatitis de ciertas complicaciones como el pseudoquistes pancreático, el absceso pancreático (cap. 313) o las acumulaciones intraabdominales de pus. Especialmente en los casos de pancreatitis necrosante, en los que la incidencia de infección pancreática local puede alcanzar 30%, la aspiración con aguja bajo guía de CT se realiza con una frecuencia de una vez por semana para tomar una muestra del líquido para cultivo. Muchos centros prescriben antibióticos para prevenir la infección de los pacientes con pancreatitis necrosante. El imipenem es el fármaco utilizado con mayor frecuencia con este fin, ya que alcanza concentraciones históricas elevadas en el páncreas, aunque no es el único. Si se extrae líquido infectado durante la aspiración con aguja fina en el contexto de una pancreatitis necrosante, la mayoría de los expertos coincide en que la cirugía ofrece mejores resultados que el drenaje percutáneo. Es poco probable que los pseudoquistes infectados que se desarrollan en un momento remoto a la pancreatitis aguda contengan cantidades considerables de tejido necrótico y podrían tratarse con drenaje quirúrgico o a través de un catéter percutáneo, junto con el tratamiento antibiótico apropiado.

### Diagnóstico

Actualmente el diagnóstico de los abscesos intraabdominales es más sencillo gracias al desarrollo de técnicas de rastreo. De ellas, la más útil es tal vez la CT abdominal, aunque la ecografía resulte especialmente valiosa para explorar el hipocondrio derecho, los riñones y la pelvis. Los leucocitos marcados con indio y galio permiten localizar los abscesos y pueden resultar útiles para descubrir una colección. Como el galio es captado en el intestino, los leucocitos marcados con indio brindan un mejor rendimiento cuando se intenta descubrir abscesos próximos al intestino. Sin embargo, ni los leucocitos marcados con indio ni los estudios con galio sirven para establecer el diagnóstico definitivo; ambas técnicas deben ir seguidas de otras exploraciones más específicas, como la CT, cuando se descubre una zona posiblemente anormal. Los abscesos alojados en divertículos o en su contigüidad son especialmente difíciles de diagnosticar con técnicas de rastreo. En algunas ocasiones, una enema opaca permite detectar un absceso diverticular no diagnosticado con las otras técnicas, aunque no debe inyectarse bario cuando se sospeche una perforación libre. Después de una primera exploración negativa, algunas veces una segunda exploración descubre el absceso. Aunque la laparotomía exploradora se ha empleado con menor frecuencia desde el advenimiento de la CT, puede efectuarse en ocasiones si se sospecha con firmeza la presencia de un absceso con bases clínicas.

### TRATAMIENTO Absceso intraperitoneal

En la [figura 127-3](#) se expone un algoritmo para el tratamiento de los pacientes con abscesos intraabdominales (incluidos los intraperitoneales). El tratamiento de las infecciones intraabdominales incluye tratar el foco de infección inicial, seguido de la administración de antibióticos de amplio espectro activos contra la infección asociada y en aplicar una técnica de drenaje si ya se han formado claramente uno o más abscesos. El tratamiento antimicrobiano de los abscesos intraabdominales es, en general, tan sólo una medida coadyuvante del drenaje o de la corrección quirúrgica de la lesión o el proceso subyacente. A diferencia de los abscesos intraabdominales desencadenados por la mayor parte de las infecciones, en los que suele ser inevitable algún tipo de drenaje, los abscesos vinculados a diverticulitis suelen quedar separados localmente después de la rotura del divertículo, por lo que no es necesario drenarlos de manera rutinaria. Algunos antimicrobianos presentan una actividad excelente contra los bacilos aerobios gramnegativos. Debido a que la mortalidad por septicemia intraabdominal tiene relación con la bacteriemia



**Figura 127-3** Algoritmo de tratamiento de los pacientes con abscesos intra-abdominales por medio de drenaje percutáneo. Debe administrarse al mismo tiempo tratamiento antimicrobiano. [Reimpresa con autorización de B Lorber (ed.): *Atlas of Infectious Diseases*, vol VII: *Intra-abdominal Infections, Hepatitis, and Gastroenteritis*. Philadelphia, Current Medicine, 1996, p 1.30, adaptada de OD Rotstein, RL Simmons, en SL Gorbach et al (eds.): *Infectious Diseases*, Philadelphia, Saunders, 1992, p 668.]

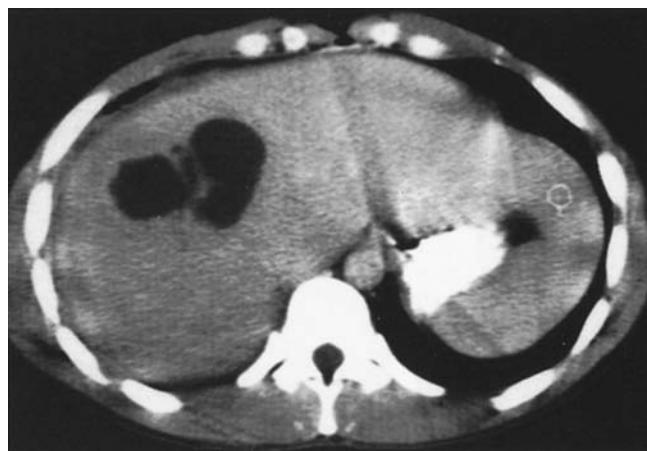
por gramnegativos, el tratamiento empírico de la infección intraabdominal siempre debe abarcar de manera suficiente a los microorganismos gramnegativos aerobios, facultativos y anaerobios. Aun cuando estos últimos no se logren cultivar a partir de las muestras clínicas, deberán seguirse cubriendo con el régimen terapéutico. El tratamiento empírico con antibióticos debe ser el mismo que el que se ha descrito previamente para la peritonitis secundaria.

## ■ ABSCESOS VISCERALES

### Abscesos hepáticos

El hígado es el órgano sujeto con mayor frecuencia al desarrollo de abscesos. En un estudio de 540 abscesos intraabdominales, 26% eran viscerales. Los abscesos del hígado constituyeron 13% del total, o 48% de todos los abscesos viscerales. Los abscesos hepáticos pueden ser únicos o múltiples; se deben a diseminación hematológica de las bacterias o se forman por extensión local a partir de una infección vecina situada en la cavidad peritoneal. Anteriormente, la apendicitis acompañada de perforación con la diseminación consecutiva de la infección era la causa más frecuente de los abscesos hepáticos; hoy en día lo son los procesos asociados de las vías biliares. La pyleflebitis (trombosis supurativa de la vena porta), procedente en general de una infección de la pelvis, aunque en ocasiones derivada de una infección de cualquier otra parte de la cavidad peritoneal, supone otra fuente habitual de la siembra bacteriana en el hígado.

La fiebre es el signo inicial más frecuente del absceso hepático. Algunos pacientes, sobre todo los que tienen una colecistopatía activa, muestran signos y síntomas circunscritos en el hipocondrio derecho, como dolor, defensa, hipersensibilidad en punta de alfiler e incluso hipersensibilidad de rebote. También pueden aparecer síntomas inespecíficos, como escalofríos, anorexia, pérdida de peso, náuseas y vómitos. Sin embargo, sólo 50% de los pacientes con abscesos hepáticos tiene hepatomegalia, hipersensibilidad en el hipocondrio derecho o ictericia; por tanto, 50% de los enfermos no tiene signos ni síntomas que dirijan la atención hacia el hígado. La fiebre de origen desconocido (FUO, *fever of unknown origin*) puede ser la única manifestación inicial de un absceso hepático, especialmente entre los ancianos. Las técnicas de exploración diagnóstica del abdomen, en particular las que estudian el hipocondrio derecho, deben formar parte de cualquier estudio complementario de la FUO. El único dato complementario fidedigno es la elevación de la concentración sérica de la fosfatasa alcalina, que se observa en 70% de los pacientes con abscesos hepáticos. Las demás pruebas de función hepáti-



**Figura 127-4** Absceso hepático multilocular en la CT. Los abscesos múltiples o multiloculares son más frecuentes que los solitarios. (Reimpresa con autorización a partir de B. Lorber [ed.]: *Atlas of Infectious Diseases*, Vol. VII: *Intraabdominal Infections, hepatitis, and Gastroenteritis*. Philadelphia, Current Medicine, 1996, Fig. 1.22.)

ca pueden dar resultados normales, pero 50% de los pacientes tiene una bilirrubina sérica alta, mientras que 48% tiene concentraciones altas de aspartato aminotransferasa. Otros datos de laboratorio son: leucocitosis en 77% de los pacientes, anemia (por lo común normocítica y normocrómica) en 50% e hipoalbuminemia en 33%. Se encuentra simultáneamente bacteriemia en la tercera parte de los pacientes. Algunas veces se sospecha un absceso hepático por la radiografía de tórax, en especial cuando se observa una elevación reciente del hemidiafragma derecho; otros datos sugestivos son el infiltrado basal derecho y el derrame pleural derecho.

Las técnicas de imagen constituyen los métodos más fidedignos para diagnosticar los abscesos hepáticos. Estas exploraciones son la ecografía, la CT (fig. 127-4), las gammagrafías con leucocitos marcados con indio o con galio, e incluso la resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*). Suele ser necesario recurrir a más de uno de estos estudios. Los microorganismos que se aíslan en los abscesos hepáticos varían con su origen. Si la infección hepática proviene de las vías biliares, suelen hallarse bacilos aerobios intestinales gramnegativos y enterococos. Salvo en el caso de que se haya practicado una intervención quirúrgica previa, los abscesos procedentes de infecciones de las vías biliares no suelen deberse a anaerobios. En cambio, en los abscesos hepáticos que se originan en la pelvis o en otras partes de la cavidad peritoneal, es frecuente la flora mixta constituida por especies tanto aerobias como anaerobias; la que se aísla con más frecuencia es *B. fragilis*. Al producirse la diseminación hematológica de la infección, suele aislarse sólo un microorganismo; éste puede ser *S. aureus* o una especie de estreptococo como *S. milleri*. Los resultados de los cultivos obtenidos a partir de los sitios drenados no son dignos de confianza para definir la causa de las infecciones. Los abscesos hepáticos pueden ser causados también por especies de *Candida*; estos abscesos suelen seguir a la fungemia en los pacientes que reciben quimioterapia para el cáncer y a menudo se manifiestan cuando vuelven los neutrófilos después de un periodo de neutropenia. Los abscesos hepáticos amebianos no son raros (cap. 209). Las pruebas serológicas amebianas dan resultados positivos en más de 95% de los casos; por lo anterior, el resultado negativo sugiere la exclusión de este diagnóstico.

### TRATAMIENTO Abscesos hepáticos

(Fig. 127-3.) Aunque el drenaje, sea percutáneo (manteniendo fijo en su sitio un catéter en doble J [pigtail], o en cola de cerdo) o quirúrgico, sigue siendo el pilar básico del tratamiento de los abscesos intraabdominales (incluidos los abscesos hepáticos), existe un inte-



rés creciente por el tratamiento médico exclusivo de los abscesos hepáticos piógenos. Los fármacos utilizados para el tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro son los mismos que los empleados en la septicemia intraabdominal y la peritonitis bacteriana secundaria. En general, antes de iniciar el tratamiento empírico debe efectuarse una aspiración diagnóstica del contenido del absceso y elegir el antibiótico apropiado en función de los resultados de la tinción de Gram y de los cultivos. Los casos tratados sin drenaje definitivo por lo general exigen ciclos más prolongados de tratamiento antibiótico. Cuando se compararon los drenajes percutáneo y quirúrgico abierto, la duración media de las estancias hospitalarias fue doble en el primer caso respecto al segundo, aunque el tiempo necesario para que desapareciera la fiebre y la tasa de mortalidad fue similar. La mortalidad fue apreciable a pesar del tratamiento, con un promedio de 15%. Hay varios factores que predicen el fracaso del drenaje percutáneo y que, por tanto, sugieren la conveniencia de la intervención quirúrgica. Éstos son la existencia de abscesos múltiples y de proporciones considerables, la viscosidad del contenido del absceso que tiende a obstruir el catéter, las enfermedades asociadas (p. ej., de las vías biliares) que exigen cirugía y la ausencia de respuesta al drenaje percutáneo en cuatro a siete días.

El tratamiento de los abscesos hepáticos candidósicos a menudo requiere la administración inicial de anfotericina B o anfotericina liposómica, con tratamiento subsiguiente a base de fluconazol (cap. 203). En algunos casos se puede utilizar el tratamiento con fluconazol solo (6 mg/kg por día), por ejemplo, en pacientes clínicamente estables cuya cepa infectante es susceptible a este fármaco.

### Abscesos esplénicos

Los abscesos esplénicos son mucho más raros que los hepáticos. Su incidencia varía entre 0.14 y 0.7% en varios estudios de necropsia. El cuadro clínico y los microorganismos aislados suelen ser distintos respecto a los de los abscesos hepáticos. El grado de sospecha clínica debe ser alto, ya que en ausencia de tratamiento suele ser fatal. Incluso en la serie publicada más recientemente, 37% de los casos fueron diagnosticados sólo en la necropsia. Aunque los abscesos esplénicos en ocasiones pueden formarse por extensión de una infección por contigüidad o por un traumatismo directo sobre el bazo, es más común que surjan por diseminación hematógena de la infección asociada. De éstas, la más frecuente es la endocarditis bacteriana (cap. 124). También se observan abscesos esplénicos en los pacientes sometidos a tratamiento inmunodepresor intenso (especialmente los que tienen una neoplasia que afecta al bazo) y en personas con hemoglobinopatías u otros procesos hematológicos (sobre todo anemia de células falciformes).

Aunque alrededor de 50% de los pacientes con abscesos esplénicos tiene dolor abdominal, este dolor se localiza en el hipocondrio izquierdo sólo en 50% de ellos. Aproximadamente el 50% de los enfermos presenta esplenomegalia. En general, hay fiebre y leucocitosis asociadas; en una serie reciente, la fiebre duró un promedio de 20 días antes de que se llegara a establecer el diagnóstico. Los datos en el lado izquierdo del tórax pueden consistir en cambios auscultatorios; los radiográficos, en un infiltrado o un derrame pleural izquierdo. Cuando el absceso esplénico forma parte de un diagnóstico diferencial, la técnica diagnóstica más útil suele ser la CT abdominal. La ecografía puede proporcionar el diagnóstico, pero es menos sensible. También ayudan las gammagrafías hepatoesplénicas o con galio. Los microorganismos aislados con mayor frecuencia en los abscesos esplénicos son las especies de estreptococos, seguidos de *S. aureus*; posiblemente estas prevalencias reflejen la causa de la endocarditis bacteriana asociada. Se ha descrito una frecuencia creciente de aislamientos de microorganismos aerobios gramnegativos en los abscesos esplénicos; estos microorganismos a menudo proceden de focos infecciosos situados en las vías urinarias, vinculados a bacteriemia o de otro punto de la cavidad abdominal. Las especies de *Salmonella* son bastante frecuentes, especialmente en los pacientes con hemoglobinopatía drepanocítica. En las series más numerosas publicadas, las especies de anaerobios sólo son la causa de 5% de los casos, pero la descripción de varios “abscesos estériles” sugiere que tal vez no se emplearon las técnicas ideales para el aislamiento de anaerobios.

## TRATAMIENTO Abscesos esplénicos

Debido a las cifras de mortalidad elevadas de los abscesos esplénicos, la esplenectomía con antibióticos auxiliares tradicionalmente se ha considerado un tratamiento estándar y sigue siendo el mejor enfoque en caso de abscesos complejos multiloculares o abscesos múltiples. Sin embargo, el drenaje percutáneo ha funcionado bien en pequeños abscesos individuales (<3 cm) en algunos estudios y también es de utilidad en pacientes con riesgo quirúrgico elevado. A los enfermos que se someten a esplenectomía habrá de vacunárseles contra microorganismos encapsulados (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*). El factor más importante en el tratamiento satisfactorio de los abscesos esplénicos es el diagnóstico oportuno.

### Abscesos renales y perirrenales

Los abscesos renales y perirrenales no son frecuentes. En la serie de Altmeier de 540 abscesos intraabdominales, los primeros sólo representaron cerca de 0.02% de las hospitalizaciones y los segundos, casi 0.2%. Antes de la introducción de los antibióticos, casi todos estos abscesos eran de origen hematógeno y *S. aureus* representaba el microorganismo aislado con mayor frecuencia. Por lo contrario, ahora, más de 75% de los abscesos renales y perirrenales se forman a partir de una infección inicial de las vías urinarias. La infección asciende desde la vejiga hasta el riñón, produciendo pielonefritis antes que un absceso. Las bacterias pueden invadir directamente el parénquima renal, desde la médula hasta la corteza. Los conductos vasculares intrarrenales también pueden favorecer el desplazamiento de los microorganismos. Las zonas con abscesos que se forman dentro del parénquima pueden romperse en el espacio perirrenal. Los riñones y las glándulas suprarrenales están rodeados por una capa de grasa perirrenal que, a su vez, está rodeada por la fascia de Gerota, la cual se extiende hacia arriba hasta el diafragma y hacia abajo hasta la grasa pélvica. Cuando los abscesos se propagan por el espacio perirrenal, pueden fistulizarse a través de la fascia de Gerota y penetrar en el psoas o en los músculos transversos, para alcanzar por delante la cavidad abdominal, por arriba el espacio subdiafragmático o por debajo la pelvis. De los diversos factores de riesgo vinculados a la formación de los abscesos perirrenales, el más importante es la existencia de una nefrolitiasis simultánea con obstrucción del flujo urinario. Entre 20 y 60% de los pacientes con abscesos perirrenales tiene cálculos renales. Otros factores de riesgo conocidos son las anomalías anatómicas de las vías urinarias, el antecedente de traumatismo o de intervención urológica y la diabetes mellitus.

Los microorganismos que se hallan con mayor frecuencia en los abscesos renales y perirrenales son *E. coli*, especies de *Proteus* y de *Klebsiella*. *E. coli*, la especie aerobia que más veces se aísla en la flora del colon, parece tener propiedades singularmente virulentas para las vías urinarias, entre ellas los factores que favorecen la adherencia a las células uroepiteliales. La ureasa de las especies de *Proteus* desdobra la urea y forma así un medio más alcalino y más favorable para la proliferación bacteriana. Es común hallar especies de *Proteus* vinculadas a los grandes cálculos de estruvita formados por la precipitación de sulfato de amonio y magnesio en un medio alcalino. Estos cálculos sirven de nido para la infección recidivante de las vías urinarias. Aunque en los abscesos renales y perirrenales suele aislarse una sola especie bacteriana, también pueden encontrarse muchas especies juntas. Si el cultivo de orina no está contaminado por la flora periuretral y se identifica más de un microorganismo, hay que incluir dentro del diagnóstico diferencial la posibilidad de un absceso renal o perirrenal. Los cultivos de orina también pueden detectar una flora polimicrobiana en casos de divertículos vesicales.

Las especies de *Candida* son también microorganismos que deben considerarse como la causa de los abscesos renales. Este hongo puede invadir el riñón por vía hematógena o ascendiendo desde la vejiga. La obstrucción ureteral por grandes bolas del hongo es característica de esta última vía de infección.

Las manifestaciones de los abscesos renales y perirrenales son muy inespecíficas. Suele haber dolor abdominal y en el flanco. Por lo menos

50% de los pacientes están afebriles. El dolor puede irradiarse a la ingle o a la pierna, especialmente cuando la infección se extiende. Es frecuente que el diagnóstico de absceso perirrenal, como sucede con el del absceso esplénico, se establezca con retraso y la mortalidad de algunas series es considerable, aunque menor que antes. Se debe sospechar seriamente la presencia de abscesos renales o perirrenales en quienes presentan signos y síntomas de pielonefritis y en los que la fiebre persiste al cabo de cuatro a cinco días de tratamiento. Por otra parte, cuando los cultivos de orina muestran una flora polimicrobiana, cuando se sabe que el paciente tiene litiasis renal y cuando la fiebre y la piuria coinciden con un urocultivo estéril, debe tenerse en cuenta el diagnóstico de absceso renal o perirrenal.

La ecografía del riñón y la CT abdominal son las técnicas diagnósticas más útiles. Si se diagnostica un absceso renal o perirrenal, deberá excluirse la nefrolitiasis, especialmente si un pH urinario alto sugiere la presencia de microorganismos que desdoblan la urea.

### TRATAMIENTO Abscesos perinefríticos y renales

El tratamiento de los abscesos renales y perirrenales, al igual que el de otros abscesos intraabdominales, consiste en el drenaje del pus y el tratamiento antibiótico dirigido contra los microorganismos aislados. En el absceso perirrenal el drenaje percutáneo suele dar buenos resultados.

### Abscesos del psoas

El músculo psoas es otro sitio en el que se producen abscesos. Éstos pueden originarse de manera hematológica, por contigüidad al extenderse un proceso infeccioso intraabdominal o pélvico o al hacerlo por este mismo mecanismo desde elementos óseos cercanos (p. ej., cuerpos vertebrales). Es frecuente en los abscesos del psoas la osteomielitis concurrente causada por extensión desde el hueso hacia el músculo o desde éste hacia el hueso. Cuando era frecuente la enfermedad de Pott, una causa frecuente de absceso del psoas era *Mycobacterium tuberculosis*. En la actualidad, en Estados Unidos suelen aislarse de los abscesos del psoas *S. aureus* o una mezcla de microorganismos intestinales, entre ellos bacilos aerobios y anaerobios gramnegativos. *Staphylococcus aureus* es el microorganismo más probable de aislar cuando un absceso del psoas se origina por diseminación hematológica o en un foco de osteomielitis; la causa más probable es flora intestinal mixta cuando el absceso tiene un origen intraabdominal o pélvico. Quienes sufren abscesos del psoas manifiestan a menudo fiebre, dolor abdominal o dorsal bajo o irradiado hacia la cadera o la rodilla. La CT es la técnica diagnóstica de mayor utilidad.

### TRATAMIENTO Abscesos del psoas

El tratamiento consiste en drenaje quirúrgico y administración de antibióticos dirigidos contra el microorganismo o microorganismos causales.

### Abscesos pancreáticos

Véase capítulo 313.

### AGRADECIMIENTO

Se reconocen con gratitud las colaboraciones sustanciales de Dori F. Zaleznik, MD, en este capítulo, en ediciones previas.

### LECTURAS ADICIONALES

- BAJAJ JS et al: Association of proton pump inhibitor therapy with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol* 104:1130, 2009
- BARIE PS et al: Benefit/risk of drotrecogin alpha [activated] in surgical patients with severe sepsis. *Am J Surg* 188:212, 2004
- MEDDINGS L et al: A population-based study of pyogenic liver abscesses in the United States: mortality, and temporal trends. *Am J Gastroenterol* 105:117, 2010
- NAVARRO LÓPEZ V et al: GTI-SEMI Group: Microbiology and outcome of iliopsoas abscess in 124 patients. *Medicine (Baltimore)* 88:120, 2009
- PIRAINO B et al: Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2005 update. *Perit Dial Int* 25:107, 2005
- SAAB S et al: Oral antibiotic prophylaxis reduces spontaneous bacterial peritonitis occurrence and improves short-term survival in cirrhosis: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 104:993, 2009
- SIFRI CD, MADOFF LC: Infections of the liver and biliary system, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2010, pp 1035–1044
- SOLOMKIN JS, MAZUSKI J: Intra-abdominal sepsis: Newer interventional and antimicrobial therapies. *Infect Dis Clin North Am* 23:593, 2009
- TZIANABOS AO et al: T cells activated by zwitterionic molecules prevent abscesses induced by pathogenic bacteria. *J Biol Chem* 275:6733, 2000
- VAN RULER O et al: Comparison of on-demand vs planned relaparotomy strategy in patients with severe peritonitis: A randomized trial. *JAMA* 298:865, 2007

# CAPÍTULO 128

## Diarreas infecciosas agudas e intoxicación alimentaria por bacterias

Regina C. LaRocque  
Edward T. Ryan  
Stephen B. Calderwood



Las enfermedades diarreicas agudas varían desde una leve molestia hasta un cuadro de deshidratación devastador; constituyen una causa importante de enfermedad en el sentido global, y se calcula que a nivel mundial cada año se producen 4 600 millones de casos. Las diarreas ocupan el segundo lugar después de las infecciones de vías respiratorias inferiores como la causa infecciosa más frecuente de muerte a nivel mundial. En niños <5 años de vida, constituyen la principal causa de muerte. Cada año fallecen por tal motivo casi dos millones de niños en ese grupo de edad y la mayoría de ellos son pobres y viven en áreas con recursos deficientes. Las enfermedades diarreicas, al contribuir a la malnutrición y disminuir la resistencia a otros agentes infecciosos, constituyen un factor indirecto que forma parte de un panorama global mucho más amplio y devastador de enfermedades.

Un amplio rango de manifestaciones clínicas de los cuadros gastrointestinales agudos, corre paralela con la variedad enorme de agentes infecciosos que intervienen, e incluyen virus, bacterias y parásitos patógenos (cuadro 128-1). El capítulo presente se ocupa de factores que hacen que los patógenos del tubo digestivo causen enfermedades; revisa mecanismos de defensa del hospedador y define un sistema para la valoración inicial y el tratamiento de personas cuyo cuadro inicial es de diarrea aguda. En otros capítulos se exponen con más detalle los datos de microorganismos individuales que causan las enfermedades agudas de ese tipo.

### MECANISMOS PATÓGENOS

Los patógenos que actúan en los intestinos han desarrollado tácticas muy diversas para abatir las defensas del hospedador. En el diagnóstico

y el tratamiento de la enfermedad clínica asumen gran importancia los conocimientos de los factores de virulencia que utilizan dichos microorganismos.

### Tamaño del inóculo

El número de microorganismos que es necesario ingerir para causar enfermedad, varía enormemente con la especie. En lo que toca a *Shigella*, *Escherichia coli* enterohemorrágica, *Giardia lamblia* o *Entamoeba*, basta con 10 a 100 bacterias o quistes para causar infección, en tanto que hay que ingerir  $10^5$  a  $10^8$  *Vibrio cholerae* para causar enfermedad. La dosis infectante de *Salmonella* varía ampliamente, con la especie, hospedador o alimento que sirve de vehículo. La capacidad de los microorganismos para doblegar las defensas del hospedador conlleva importantes consecuencias en la transmisión; se pueden diseminar por contacto de una persona a otra: *Shigella*, *E. coli* enterohemorrágica, *Entamoeba* y *Giardia*, en tanto que en algunas situaciones se necesita que *Salmonella* prolifere en los alimentos varias horas antes de alcanzar una dosis infectante eficaz.

### Adherencia

Muchos microorganismos deben adherirse a la mucosa del tubo digestivo como fase inicial en el proceso patógeno; de tal modo suelen competir con la flora normal de ese órgano, y la colonización de la mucosa constituye un factor de ventaja neta en la génesis de la enfermedad. Algunas proteínas específicas de la superficie celular que intervienen en la adherencia de las bacterias a los enterocitos, constituyen determinantes importantes de la virulencia. Por ejemplo, *V. cholerae* se adhiere al borde en cepillo de los enterocitos de intestino delgado por medio de adhesinas específicas de superficie, que incluyen el pelo corregulado por toxina y otros factores accesorios de colonización. *E. coli* enterotoxigénica, causante de diarrea acuosa, genera una proteína de adherencia llamada *antígeno del factor de colonización* que es necesario para la colonización de la zona superior del intestino delgado por dicho microorganismo, antes de la producción de la enterotoxina. *E. coli* enteropatógena, el agente de la diarrea en niños de corta edad y *E. coli* enterohemorrágica que ocasiona colitis hemorrágica y el síndrome hemolítico-urémico, generan determinantes de virulencia que permiten a tales microorganismos adherirse y borrar el borde en cepillo del epitelio intestinal.

### Producción de toxina

La producción de una o varias exotoxinas es una fase importante en la patogenia de numerosos microorganismos patógenos de tipo entérico.

**CUADRO 128-1** Patógenos gastrointestinales que causan diarrea aguda

Mecanismo	Sitio	Enfermedad	Hallazgos en heces	Ejemplos de patógenos participantes
No inflamatoria (enterotoxina)	Zona proximal del intestino delgado	Diarrea acuosa	No hay leucocitos en heces; incremento leve o nulo en la lactoferrina	<i>Vibrio cholerae</i> , <i>Escherichia coli</i> enterotoxigénica (LT, ST o ambas), <i>E. coli</i> enteroagregativa, <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Aeromonas hydrophila</i> , <i>Plesiomonas shigelloides</i> , rotavirus, norovirus, adenovirus entéricos, <i>Giardia lamblia</i> , especies de <i>Cryptosporidium</i> y de <i>Cyclospora</i> , microsporidios
Inflamatoria (invasión o citotoxina)	Colon o porción distal del intestino delgado	Disentería o diarrea de origen inflamatorio	Polimorfonucleares en heces; incremento sustancial en la lactoferrina fecal	Especies de <i>Shigella</i> y <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>E. coli</i> enterohemorrágica, <i>E. coli</i> enteroinvasiva, <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Vibrio parahaemolyticus</i> , <i>Clostridium difficile</i> , <i>A. hydrophila</i> , <i>P. shigelloides</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i>
Penetrante	Zona distal de intestino delgado	Fiebre intestinal	Mononucleares en heces	<i>Salmonella typhi</i> , <i>Y. enterocolitica</i>

**Abreviaturas:** LT, enterotoxina termolábil; ST, enterotoxina termoestable.

**Fuente:** Con autorización de Steiner y Guerrant.



Tales toxinas comprenden las *enterotoxinas*, causales de diarrea acuosa al actuar de manera directa en los mecanismos de secreción de la mucosa intestinal; *citotoxinas* que causan destrucción de las células de la mucosa y ocasionan diarrea de origen inflamatorio, y las *neurotoxinas* que actúan de manera directa en el sistema nervioso central o el periférico.

La enterotoxina prototipo es la del cólera, que es una proteína heterodimérica compuesta de una subunidad A y cinco subunidades B. La primera subunidad contiene la actividad enzimática de la toxina, en tanto que el pentámero de las siguientes subunidades une la holotoxina al receptor de superficie del enterocito, que es el gangliósido  $G_{M1}$ . Una vez que se adhiere la holotoxina, es translocado un fragmento de la subunidad A a través de la membrana de las células eucariotas y de ahí al citoplasma, en donde cataliza la ADP-ribosilación de una GTP unida a proteína y origina activación persistente de la adenilatociclase. El resultado final es un incremento del nivel del AMP cíclico en la mucosa intestinal, lo cual intensifica la secreción de  $Cl^-$  y disminuye la absorción de  $Na^+$ , lo que origina pérdida de líquido y con ello la aparición de diarrea.

Las cepas enterotoxígenas de *E. coli* pueden producir una proteína llamada *enterotoxina termolábil* (LT, *heat-labile enterotoxin*), similar a la toxina del cólera, y ocasiona diarrea secretora por el mismo mecanismo. Como otra posibilidad, cepas enterotoxígenas de *E. coli* pueden producir *enterotoxina termoestable* (ST, *heat-stable enterotoxin*), y una de sus formas origina diarrea por activación de la guanilatociclase e incremento del nivel de GMP cíclico intracelular. Algunas cepas enterotoxígenas de *E. coli* producen LT y ST por igual.

A diferencia de lo comentado, las citotoxinas bacterianas destruyen células de la mucosa intestinal y ocasionan el síndrome de disentería en que hay expulsión de heces sanguinolentas que contienen células de inflamación. Los patógenos intestinales que producen dichas citotoxinas comprenden *Shigella dysenteriae* tipo 1, *Vibrio parahaemolyticus* y *Clostridium difficile*. Las cepas de *S. dysenteriae* tipo 1 y la cepa productora de Shiga de *E. coli* producen citotoxinas potentes y se les ha vinculado con brotes de colitis hemorrágica y síndrome hemolítico-urémico.

Las neurotoxinas por lo común son producidas por bacterias fuera del hospedador y por ello causan síntomas poco después de ser ingeridas; entre ellas están las toxinas de estafilococos y de *Bacillus cereus* que actúan en el sistema nervioso central para originar vómito.

### Invasión

La disentería surge no sólo de la producción de citotoxinas, sino también de invasión bacteriana y destrucción de las células de la mucosa intestinal. Las infecciones por *Shigella* y *E. coli* enteroinvasora se caracterizan porque los microorganismos invaden las células del epitelio de la mucosa, se multiplican dentro de dicho epitelio y más tarde se propagan a células vecinas. *Salmonella* origina diarrea inflamatoria por invasión de la mucosa intestinal, aunque por lo común no se acompaña de destrucción de enterocitos ni del síndrome clínico florido de la disentería. *Salmonella typhi* y *Yersinia enterocolitica* penetran la mucosa intestinal intacta, se multiplican en el interior de células de las placas de Peyer y los ganglios linfáticos intestinales para diseminarse por la corriente sanguínea y ocasionar fiebre intestinal o entérica, síndrome caracterizado por fiebre, cefalea, bradicardia relativa, dolor abdominal, esplenomegalia y leucopenia.

## DEFENSAS DEL HOSPEDADOR

Ante el número impresionante de microorganismos que ingiere con cada alimento, el hospedador normal debe combatir dicha penetración constante de patógenos posibles contra las células intestinales. Estudios de infecciones en individuos con alteraciones de los mecanismos de defensa han ampliado los conocimientos sobre la diversidad de formas en que el hospedador normal se protege de enfermedades.

### Flora normal

El gran número de bacterias que habitan normalmente en los intestinos actúa como una defensa importante del hospedador al evitar la colonización de tales órganos por posibles enteropatógenos. Los individuos con menos bacterias intestinales como los lactantes, que no han muestra-

do todavía la colonización normal del intestino, o los pacientes que reciben antibióticos, están expuestos a un riesgo significativamente mayor de infecciones por enteropatógenos. La composición de la flora intestinal tiene la misma importancia que el número de microorganismos presente. Más del 99% de la flora normal del colon la componen bacterias anaerobias, y el pH ácido y los ácidos grasos volátiles generados por dichos microorganismos al parecer constituyen factores de importancia decisiva en la resistencia a la colonización.

### Ácido gástrico

El pH ácido del estómago constituye una barrera importante contra patógenos entéricos, y según señalamientos, en individuos a quienes se han practicado operaciones del estómago o muestran aclorhidria por otras razones, se ha observado mayor frecuencia de infecciones por *Salmonella*, *G. lamblia* y diversos helmintos. En forma similar, la neutralización del ácido gástrico con antiácidos, inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de receptores  $H_2$  (práctica frecuente en el tratamiento de sujetos hospitalizados) incrementa en forma similar el peligro de colonización de los intestinos. Además, algunos microorganismos viven después de exponerse a la acidez extrema del entorno gástrico; por ejemplo, los rotavirus son muy estables en el medio ácido.

### Motilidad intestinal

El peristaltismo normal constituye el principal mecanismo de eliminación de bacterias, desde la zona proximal del intestino delgado. Si es deficiente (como sería por administración de opiáceos u otros fármacos que impiden la motilidad, anomalías anatómicas o situaciones de hipomotilidad), aumenta la proliferación bacteriana y la infección del intestino delgado por enteropatógenos. Algunos individuos cuyo tratamiento de la infección por *Shigella* incluye el clorhidrato de difenoxilato junto con atropina muestran fiebre duradera y expulsión de microorganismos al exterior, en tanto que los pacientes que reciben opiáceos contra la gastroenteritis leve por *Salmonella* muestran una frecuencia mayor de bacteriemia que los que no los reciben.

### Inmunidad

Las respuestas inmunitarias de tipo celular y la producción de anticuerpos intervienen de modo importante en la protección contra infecciones intestinales. La inmunidad de tipo humoral contra los enteropatógenos consiste en IgG e IgM sistémicas y también IgA secretoria. El sistema inmunitario de la mucosa puede ser la primera línea de defensa contra muchos patógenos gastrointestinales. La unión de antígenos bacterianos a las células M de la superficie luminal en la porción distal del intestino delgado y la presentación ulterior de dichos antígenos al tejido linfático subepitelial permite la proliferación de linfocitos sensibilizados, mismos que circulan y pueblan todos los tejidos mucosos del organismo, en la forma de plasmocitos que secretan IgA.

### Determinantes genéticos

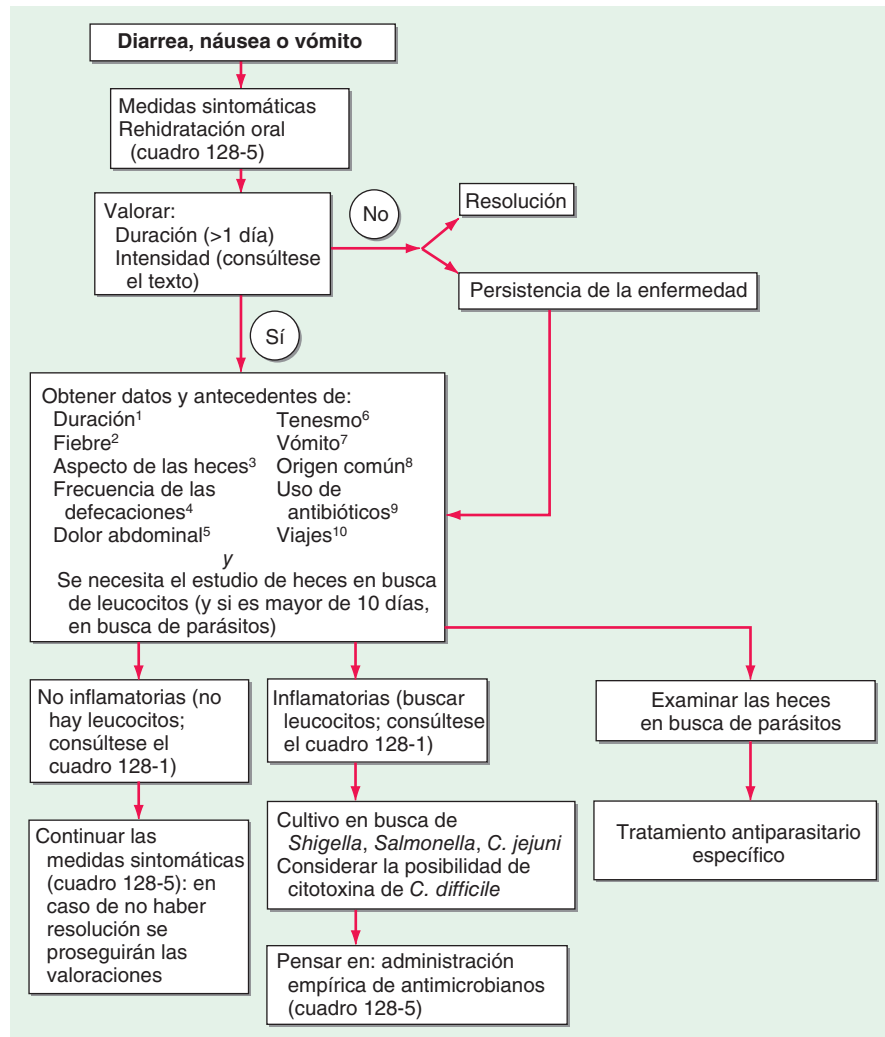
Las variaciones genéticas del hospedador influyen en su susceptibilidad a enfermedades diarreicas. Los individuos con el grupo sanguíneo O presentan mayor susceptibilidad a enfermarse por *V. cholerae*, *Shigella*, *E. coli* O157 y norovirus. Los polimorfismos en los genes que codifican los mediadores de inflamación han sido vinculados con los resultados de la infección por *E. coli* enteroagregativa, *E. coli* productora de enterotoxina, *Salmonella*, *C. difficile* y *V. cholerae*.

#### ESTUDIO DEL PACIENTE

### Diarrea infecciosa o intoxicación alimentaria por bacterias

El diagnóstico de la persona con posible diarrea de origen infeccioso o intoxicación alimentaria por bacterias se incluye en la [figura 128-1](#).

**ANAMNESIS** Las respuestas a preguntas con gran capacidad de discriminación permiten disminuir a muy breve plazo el número y las posibilidades de las causas de diarrea, y orientan sobre la necesidad de tratamiento. Elementos importantes de la anamnesis narrativa se incluyen en la figura 128-1.



**Figura 128-1** Algoritmo clínico para el diagnóstico de pacientes de diarrea infecciosa extrahospitalaria o intoxicación alimentaria bacteriana. Explicación de los superíndices: **1.** La diarrea que dura más de dos semanas suele definirse como crónica, y en esos casos existe menor posibilidad de que intervengan muchas de las causas de la diarrea aguda y hay que pensar en toda una gama nueva de causas. **2.** La fiebre suele denotar enfermedad invasora, aunque ella y la diarrea también pueden ser consecuencia de infección fuera del tubo digestivo, como en el paludismo. **3.** Las heces que contienen sangre o moco denotan úlceras del colon. Las heces sanguinolentas sin leucocitos deben ser motivo de alerta para el personal de laboratorio sobre la posibilidad de infección por *Escherichia coli* enterohemorrágica productora de la toxina de Shiga. Las heces voluminosas y blanquecinas sugieren un cuadro de intestino delgado que origina malabsorción. Las heces profusas en “agua de arroz” sugieren cólera o un cuadro tóxico similar. **4.** Las deposiciones frecuentes en un periodo particular pudieran ser el primer signo de deshidratación inminente. **5.** El dolor abdominal será muy intenso en cuadros inflamatorios como los producidos por *Shigella*, *Campylobacter* y toxinas necrosantes. En casos graves de cólera hay cólicos abdominales dolorosos causados por pérdida de electrolitos. En la giardiasis es frecuente el timpanismo. La aparición de un síndrome similar al de la apendicitis

debe ser motivo para practicar inmediatamente un cultivo en busca de *Yersinia enterocolitica* con crioenriquecimiento. **6.** El tenesmo (espasmos rectales dolorosos con la urgencia irresistible para defecar pero con poca expulsión de heces), puede ser una de las características de casos de proctitis, como ocurre en la shigelosis o la amebosis. **7.** Los vómitos denotan que se trata de una infección aguda (p. ej., un cuadro mediado por toxinas o la intoxicación alimentaria), pero también son notables en diversas enfermedades de ataque general (como el paludismo) y en la obstrucción intestinal. **8.** Una forma más eficaz de identificar una fuente común que elaborar una lista de alimentos recién consumidos es interrogar a los pacientes si algunos de sus parientes o conocidos está enfermo. Si al parecer es probable que exista un origen común, habrá que estudiar alimentos específicos. Consúltese el texto sobre un comentario de intoxicación alimentaria bacteriana. **9.** La antibioticoterapia reciente o el antecedente reciente de tratamiento sugiere diarrea por *Clostridium difficile* (cap. 129). Interrumpir la administración de antibióticos en la medida de lo posible y pensar en pruebas para detectar toxinas de *C. difficile*. El uso del antibiótico puede agravar el riesgo de otras infecciones como la salmonelosis. **10.** Consúltese el texto (y el cap. 123) respecto a comentarios de la diarrea de los viajeros. (Con autorización de Steiner y Guerrant: *RL Guerrant. DA Bobak: N Engl J Med* 325:327, 1991.)

**EXPLORACIÓN FÍSICA** La exploración de los pacientes en busca de signos de deshidratación aporta información esencial en cuanto a la intensidad y gravedad del trastorno diarreico y la necesidad de tratamiento rápido. Los signos que denotan deshidratación leve son sed, xerostomía, disminución del sudor axilar y de la diuresis, y moderado adelgazamiento. Entre los signos de deshidratación moderada están la hipotensión ortostática, la gran laxitud de la piel y el hundimiento de los globos oculares (o en los lactantes, hundimiento de la fontanela). Entre los signos de deshidratación intensa están letargo, hiporreflexia, pulso débil, hipotensión y choque franco.

**DIAGNÓSTICO** Una vez valorada la gravedad de la enfermedad, el clínico debe diferenciar entre las enfermedades *inflamatorias* y las *no inflamatorias*. Con los datos de la anamnesis y las características epidemiológicas del caso, el clínico podrá valorar a muy breve plazo la necesidad de nuevos intentos para definir una causa específica y también para la intervención terapéutica. Los datos de la anamnesis pueden complementarse con el estudio de una muestra de heces. Los excrementos fuertemente sanguinolentos o mucosos sugieren proceso inflamatorio. El estudio de los leucocitos en las heces (en un preparado de extensión fina de heces en una laminilla a la que se agrega una gota de azul de metileno y la revisión en preparación

### CUADRO 128-2 Complicaciones que surgen después de enfermedades diarreicas infecciosas agudas

Complicación	Comentarios
Diarrea crónica	Afecta en promedio a 1% de viajeros que tienen diarrea aguda
<ul style="list-style-type: none"> <li>Deficiencia de lactasa</li> <li>Proliferación excesiva de bacterias en intestino delgado</li> <li>Síndrome de malabsorción (esprue tropical y celiaco)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Los protozoos ocasionan en promedio 33% de los casos</li> </ul>
Cuadro inicial o exacerbación de enfermedad inflamatoria intestinal	Puede ser desencadenado por la diarrea de los viajeros
Síndrome de colon irritable	Afecta en promedio a 10% de personas con diarrea de los viajeros
Artritis reactiva (llamada antes síndrome de Reiter)	Hay mayor posibilidad que surja después de infección por microorganismos invasores ( <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Yersinia</i> )
Síndrome hemolítico y urémico (anemia hemolítica, trombocitopenia e insuficiencia renal)	Aparece después de infección por bacterias productoras de la toxina de Shiga ( <i>Shigella dysenteriae</i> tipo 1 y <i>Escherichia coli</i> enterohemorrágica)
Síndrome de Guillain-Barré	Existe mayor posibilidad de que surja después de infección por <i>Campylobacter</i>

húmeda) sugiere enfermedad inflamatoria en sujetos con diarrea, aunque no hay consenso respecto al valor predictivo de tal estudio. La prueba en busca de lactoferrina fecal, marcadora de leucocitos en heces, es más sensible y se le practica en formatos de aglutinación de látex y la prueba de inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*). En el cuadro 128-1 se incluyen las causas de diarrea infecciosa aguda, divididas en inflamatorias y no inflamatorias.

**COMPLICACIONES DESPUÉS DE LA DIARREA** Después que mostró resolución un episodio de diarrea aguda, pueden surgir complicaciones crónicas. El clínico debe indagar sobre enfermedades diarreicas pasadas si se observan las situaciones incluidas en el [cuadro 128-2](#).

### EPIDEMIOLOGÍA



#### Antecedentes de viajes

De los millones de personas que cada año viajan de países industrializados templados a regiones tropicales de Asia, África y América del Centro y del Sur, 20 a 50% muestra con comienzo repentino cólicos abdominales, anorexia y diarrea acuosa, la llamada *diarrea del viajero*, que constituye una de las infecciones más comunes causadas por los viajes ([cap. 123](#)). El cuadro suele comenzar unos tres días a dos semanas después que llegó el viajero al área con pocos recursos; muchos casos comienzan en los primeros tres a cinco días. El cuadro por lo común cede por sí solo, y dura uno a cinco días. La elevada frecuencia de diarrea entre los viajeros en zonas subdesarrolladas depende de la ingestión de alimento o agua contaminada.

Los microorganismos que ocasionan la diarrea del viajero varían notablemente de un sitio a otro ([cuadro 128-3](#)), así como el perfil de resistencia que muestran a antimicrobianos. En todas las áreas las cepas de *E. coli* enterotoxígenas y enteroagregativas son los microorganismos aislados con mayor frecuencia en personas con el clásico síndrome de diarrea secretora del viajero. La infección por *Campylobacter jejuni* es especialmente frecuente en zonas de Asia.

### Localización

Los centros de atención diurna muestran índices de ataque particularmente elevados de infecciones intestinales. El rotavirus es el agente que afecta más comúnmente niños con menos de dos años de vida, con índices de ataque de 75 a 100% en los menores expuestos. *G. lamblia* es más frecuente en niños de mayor edad y sus índices de ataque son un poco menores. Otros microorganismos comunes que suelen propagarse por contacto fecal-oral son *Shigella*, *C. jejuni* y *Cryptosporidium*. Un signo característico de la infección en niños cuidados en centros de atención diurna (guarderías) es la cifra grande de casos secundarios en miembros de su familia.

En forma similar, los hospitales son sitios en que se concentran las infecciones intestinales. La diarrea es una de las manifestaciones más frecuentes de las infecciones nosocomiales y entre éstas, la diarrea por *C. difficile* es común en adultos estadounidenses. Se ha identificado a *Klebsiella oxytoca* como causa de colitis hemorrágica por antibióticos. En las salas de pediatría a veces hay propagación rápida de virus patógenos, en particular rotavirus. *E. coli* enteropatógena se ha detectado en brotes de diarrea en salas de cuna de recién nacidos. Se sabe que 33% de los ancianos en instituciones de cuidado a largo plazo terminan por presentar cada año una enfermedad diarreica importante; más de 50% de tales casos son causados por *C. difficile* productora de citotoxina. La

### CUADRO 128-3 Causas de la diarrea de los viajeros

Agente etiológico	Porcentaje aproximado de casos	Comentarios
<b>BACTERIAS</b> <b>50–75</b>		
<i>Escherichia coli</i> enterotoxígena	10–45	El agente más importante
<i>E. coli</i> enteroagregativa	5–35	Enteropatógeno de aparición reciente con distribución mundial
<i>Campylobacter jejuni</i>	5–25	Más frecuente en Asia
<i>Shigella</i>	0–15	Causa principal de disentería
<i>Salmonella</i>	0–15	
Otros	0–5	Incluyen <i>Aeromonas</i> , <i>Plesiomonas</i> y <i>Vibrio cholerae</i>
<b>VIRUS</b> <b>0–20</b>		
Norovirus	0–10	Aparece en epidemias en cruceros marítimos
Rotavirus	0–5	Particularmente frecuente en niños
<b>PARÁSITOS</b> <b>0–10</b>		
<i>Giardia lamblia</i>	0–5	Afecta a personas en caminatas y campamentos que beben de corrientes de agua dulce; ha contaminado los abastos de agua en Rusia
<i>Cryptosporidium</i>	0–5	Resistente al tratamiento con cloro
<i>Entamoeba histolytica</i>	<1	
<i>Cyclospora</i>	<1	
<b>OTROS FACTORES</b> <b>0–10</b>		
Intoxicación aguda por alimentos <sup>a</sup>	0–5	
No se identificó patógeno alguno	10–50	

<sup>a</sup> Para conocer los agentes etiológicos consúltese el cuadro 128-4.

Fuente: Con autorización de Hill et al.



administración de antimicrobianos predispone a veces a la aparición de colitis pseudomembranosa al alterar la flora normal del colon y permitir la multiplicación de *C. difficile* (cap. 129).

### Edad

En forma global, casi todos los casos de morbilidad y mortalidad causados por enteropatógenos se observan en niños <5 años de vida. Los lactantes alimentados al seno materno por su madre están protegidos del consumo de alimentos y agua contaminados y obtienen moderada protección de los anticuerpos que ella les transmite, pero cuando comienzan a consumir alimentos sólidos aumenta impresionantemente su riesgo de infección. La exposición al rotavirus es universal, y casi todos los niños para el primer o segundo año de vida han presentado ya su primera infección. Los niños de mayor edad y los adultos son infectados más a menudo por norovirus. Otros microorganismos con índices de ataque mucho más altos en niños, que en adultos, incluyen las cepas enterotoxígenas, enteropatógenas y enterohemorrágicas de *E. coli*; *Shigella*; *C. jejuni*, y *G. lamblia*.

### Estado inmunitario del hospedador

Los hospedadores inmunodeficientes muestran un mayor riesgo de diarrea infecciosa aguda o crónica. Las personas con defectos en la inmunidad de tipo celular (incluidos los que tienen sida) presentan un riesgo particularmente grande de enfermedades intestinales invasoras que incluyen salmonelosis, listeriosis y criptosporidiosis. Los individuos con hipogammaglobulinemia están expuestos al riesgo particular de colitis por *C. difficile* y giardiosis. Existe mayor posibilidad de que los pacientes con cáncer presenten infección por *C. difficile*, como consecuencia de la quimioterapia y las hospitalizaciones frecuentes. La diarrea infecciosa es un trastorno que puede ser fatal en hospedadores inmunodeficientes, y entre sus complicaciones están bacteriemia y siembra metastásica de la infección. Además, la deshidratación puede deteriorar la función renal y agravar los efectos tóxicos de los fármacos inmunodepresores.

### Intoxicación alimentaria bacteriana

Si los datos de anamnesis y del estudio de heces señalan que la diarrea no tiene un origen inflamatorio y si hay pruebas de un brote común, las preguntas sobre la ingestión de alimentos específicos y el momento en que comenzó la diarrea después de consumirlos pueden aportar pistas en cuanto a la causa bacteriana del trastorno. En el cuadro 128-4 se incluyen las causas posibles de intoxicación alimentaria bacteriana.

El cuadro bacteriano causado por una enterotoxina elaborada fuera del hospedador como la generada por *Staphylococcus aureus* o *B. cereus* tiene el periodo más breve de incubación (1 a 6 h) y por lo regular dura menos de 12 h. Casi todos los casos de intoxicación alimentaria por estafilococos provienen de la contaminación a partir de portadores humanos infectados. Los estafilococos se multiplican a temperaturas muy diversas; así, si se deja enfriar lentamente al alimento y sigue a la temperatura ambiental después de su cocción, los microorganismos tendrán la oportunidad de formar la enterotoxina. Los brotes después de excursiones campestres en que se sirvieron ensalada de papa, mayonesa y pasteles con crema, han constituido ejemplos clásicos de intoxicación alimentaria por estafilococos. En ellas aparecen a menudo diarrea, náusea, vómito y cólicos abdominales, aunque con menor frecuencia surge fiebre.

*B. cereus* causa un síndrome con un lapso breve de incubación que constituye la llamada forma emética mediada por una enterotoxina estafilocócica, u otro con un lapso más largo de incubación (8 a 16 h), que es la forma diarreica, por una enterotoxina que se asemeja a LT de *E. coli* en que son característicos la diarrea y los cólicos abdominales, pero falta generalmente el vómito. La forma emética de intoxicación alimentaria por *B. cereus*, proviene de la ingestión de arroz frito contaminado; el microorganismo frecuentemente se encuentra en el arroz crudo y sus esporas termorresistentes viven después de la cocción por ebullición. Si el arroz cocido no es refrigerado, germinarán las esporas y producirán toxina. Freír el alimento antes de servirlo quizá no destruya la toxina preformada termoestable.

La intoxicación alimentaria por *Clostridium perfringens* tiene un periodo de incubación un poco más largo (8 a 14 h) y es consecuencia de la supervivencia de esporas termorresistentes en carne de res, aves o

**CUADRO 128-4** Intoxicación alimentaria por bacterias

Periodo de incubación y microorganismo	Síntomas	Alimentos comunes que la ocasionan
<b>1 a 6 h</b>		
<i>Staphylococcus aureus</i>	Náusea, vómito y diarrea	Ensaladas de jamón, carne de aves, papa o huevos, mayonesa y pasteles con crema
<i>Bacillus cereus</i>	Náusea, vómito y diarrea	Arroz frito
<b>8 a 16 h</b>		
<i>Clostridium perfringens</i>	Cólicos abdominales, diarrea (pocas veces hay vómito)	Carne de res y aves de corral, leguminosas y salsas espesas
<i>B. cereus</i>	Cólicos abdominales, diarrea (pocas veces hay vómito)	Carnes, verduras, leguminosas secas, cereales
<b>&gt;16 h</b>		
<i>Vibrio cholerae</i>	Diarrea acuosa	Mariscos, agua
<i>Escherichia coli</i> enterotoxigénica	Diarrea acuosa	Ensaladas, quesos, carnes y agua
<i>Escherichia coli</i> enterohemorrágica	Diarrea sanguinolenta	Carne molida de res, <i>roast beef</i> , salami, leche cruda, verduras crudas, jugo de manzana
Especies de <i>Salmonella</i>	Diarrea de origen inflamatorio	Carne de res y de aves de corral, huevos y productos lácteos
<i>Campylobacter jejuni</i>	Diarrea de origen inflamatorio	Carne de aves de corral, leche cruda
Especies de <i>Shigella</i>	Disentería	Ensalada de papas o huevos, lechugas, verduras crudas
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	Disentería	Moluscos, crustáceos

leguminosas mal cocidas. Después de la ingestión se genera la toxina en el intestino, lo cual ocasiona cólicos abdominales y diarrea moderadamente intensos; los vómitos no son frecuentes, al igual que la fiebre. El cuadro cede por sí solo y rara vez dura más de 24 h.

No todas las intoxicaciones alimentarias provienen de bacterias. Entre los agentes no bacterianos que originan la intoxicación con incubación breve están la capsicina que aparece en pimientos picantes, y toxinas detectadas en peces y mariscos (cap. 396).

### EVALUACIÓN POR ESTUDIOS DE LABORATORIO

Muchos casos de diarrea de origen no inflamatorio ceden por sí solos o pueden tratarse en forma empírica, y en tales situaciones el clínico quizá no necesite identificar una causa específica. Por medio de cultivos corrientes es imposible diferenciar *E. coli* potencialmente patógeno respecto de la flora fecal normal y en muchos laboratorios clínicos no se cuenta con métodos para detectar las enterotoxinas. En situaciones en que surge la preocupación y la duda por el cólera, habrá que hacer cultivos de las heces en medios selectivos como el de tiosulfato-citrato-sales biliaris-sacarosa (TCBS, *thiosulfate-citrate-bile salts-sucrose*) o agar con telurita-taurocolato-gelatina (TTG, *tellurite-taurocholate-gelatin*). Un método de aglutinación por látex ha hecho que en muchos laboratorios sea práctica la detección rápida de rotavirus en las heces, en tanto que se han creado para la identificación de norovirus una reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa y ensayos inmunoenzimáticos para antígenos específicos. Las muestras de heces deben ser estudiadas por métodos rápidos basados en inmunofluorescencia, o (menos sensibles) estudios microscópicos corrientes en busca de quistes de *Giardia* o *Cryptosporidium* si el clínico tiene la fuerte sospecha de que los microorganismos mencionados participan en el cuadro.

**CUADRO 128-5 Tratamiento de la diarrea del viajero con base en sus manifestaciones clínicas<sup>a</sup>**

Síndrome clínico	Tratamiento sugerido
Diarrea acuosa (heces sin sangre, no hay fiebre) en una o dos deposiciones, sin síntomas entéricos molestos	Líquidos ingeribles (solución de rehidratación oral, Pedialyte, Lytren, o agua mineral con sabores) y galletas saladas
Diarrea acuosa (heces sin sangre, no hay fiebre), una o dos deposiciones por día, con síntomas entéricos molestos	Subsalicilato de bismuto (para adultos): 30 ml o 2 comprimidos (tableta de 262 mg) cada 30 min en un total de 8 dosis o 4 mg de loperamida <sup>b</sup> en el comienzo, para seguir con 2 mg después de expulsión de deposiciones laxas, sin exceder de 8 comprimidos (16 mg) al día (dosis de prescripción) o 4 comprimidos oblongos (8 mg) al día (dosis que se adquieren sin receta); los fármacos se pueden administrar durante dos días
Diarrea acuosa (heces sin sangre, no hay dolor abdominal molesto ni fiebre) más de dos deposiciones por día	Fármaco antibacteriano <sup>c</sup> y además (para adultos) loperamida <sup>b</sup> (consúltese en párrafo anterior la dosis)
Disentería (expulsión de excremento sanguinolento) o fiebre (>37.8°C)	Fármaco antibacteriano <sup>c</sup>
Vómito, diarrea mínima	Subsalicilato de bismuto (para adultos; consúltese la dosis en párrafos anteriores)
Diarrea en lactantes (<2 años de edad)	Soluciones y electrolitos (solución de rehidratación oral, Pedialyte, Lytren); continuar la alimentación en particular con leche materna; obtener atención médica contra la deshidratación moderada, fiebre que dura más de 24 h, heces sanguinolentas o diarrea que dura varios días.

<sup>a</sup> Todos los pacientes deben ingerir líquidos (Pedialyte, Lytren o agua mineral de sabores) y galletas saladas. Si la diarrea se torna moderada o intensa, persiste la fiebre o las heces son sanguinolentas o surge deshidratación, es importante obtener atención médica.

<sup>b</sup> Es mejor no usar loperamida en individuos con fiebre o disentería, porque su uso puede prolongar la diarrea en quienes están infectados por *Shigella* u otros microorganismos invasores.

<sup>c</sup> Los antibacterianos recomendados y sus dosis son:

**Viajes a un país de alto riesgo distinto de Tailandia:**

**Adultos:** 1) Una fluoroquinolona como la ciprofloxacina, a razón de 750 mg en una sola dosis o 500 mg dos veces al día durante tres días; levofloxacina, 500 mg en una sola dosis o 500 mg diariamente durante tres días o norfloxacina, 800 mg en una sola dosis o 400 mg dos veces al día durante tres días. 2) Azitromicina, 1 000 mg en una sola dosis o 500 mg diariamente durante tres días. 3) Rifaximina, 200 mg tres veces al día o 400 mg dos veces al día durante tres días (no es recomendable su uso en la disentería).

**Niños:** Azitromicina, 10 mg/kg en el primer día; 5 mg/kg en los días 2 y 3 si persiste la diarrea. Otros agentes: furazolidona: 7.5 mg/kg al día en cuatro fracciones, durante cinco días.

**Viaje a Tailandia (con el riesgo de contagiarse de *Campylobacter* resistente a fluoroquinolona):**

**Adultos:** Azitromicina (en la dosis correspondiente a adultos). Otro fármaco útil: una fluoroquinolona (con las dosis propias para adultos).

**Niños:** Igual que las dosis para niños que viajan a las otras áreas (véase más arriba).

**Fuente:** Con autorización de Hill et al.

En todo sujeto con fiebre y manifestaciones de enfermedad inflamatoria adquirida fuera de un hospital se harán cultivos fecales en busca de *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter*. Es posible la detección selectiva de *Salmonella* y *Shigella* con agar de MacConkey, en la forma de colonias que no fermentan la lactosa (incoloras) o pueden ser cultivadas en agar para *Salmonella-Shigella* o en caldo enriquecido con selenita, pues ambos inhiben la proliferación de casi todos los microorganismos, salvo los dos patógenos mencionados. En la valoración de la diarrea de origen nosocomial, debe orientarse el estudio inicialmente a la identificación de *C. difficile*; el cultivo de heces en busca de otros patógenos en dicha situación genera un índice de confirmación muy pequeño y no es rentable. Las toxinas A y B producidas por las cepas patógenas de *C. difficile* se detectan por ensayoinmunoensayos rápidos y pruebas de aglutinación con látex (cap. 129). El aislamiento de *C. jejuni* obliga a inocular heces recién obtenidas en el medio selectivo de cultivo e incubación a 42°C en una atmósfera microaerófila. En muchos laboratorios de Estados Unidos, *E. coli* O157:H7 constituye uno de los patógenos que se aíslan más a menudo de heces francamente sanguinolentas. Las cepas de dicho serotipo enterohemorrágico se identifican en laboratorios especializados por técnicas de serotipificación, aunque pueden identificarse sobre bases presuncionales en laboratorios de hospital en la forma de colonias indolpositivas, fermentadoras de la lactosa, de gérmenes que no fermentan el sorbitol (colonias blancas) en placas de MacConkey con sorbitol. Si el cuadro inicial sugiere la posibilidad de amebiasis intestinal habrá que analizar las heces por un método de detección rápida de antígeno o por un estudio microscópico (menos sensible).

**TRATAMIENTO** Diarrea infecciosa o intoxicación alimentaria bacteriana

En muchos casos no es necesario el diagnóstico específico o no está disponible para orientar en el tratamiento. El clínico puede utilizar

la información obtenida de la anamnesis, el estudio de las heces y la valoración de la gravedad de la deshidratación. En el cuadro 128-5 se incluyen los regímenes empíricos para tratar la diarrea de los viajeros.

El elemento básico del tratamiento es la rehidratación adecuada. El tratamiento del cólera y otros cuadros diarreicos deshidratantes fue revolucionado con la adopción de soluciones de rehidratación oral (ORS, *oral rehydration solution*), cuya eficacia depende del hecho de que la absorción de sodio y agua facilitada por glucosa en el intestino delgado no cambia en la presencia de la toxina del cólera. El uso de ORS ha disminuido las cifras de mortalidad por cólera, >50% (en casos no tratados) a <1%. Se han utilizado diversas fórmulas de ORS. Inicialmente los preparados se basaban en el tratamiento de sujetos con cólera e incluían una solución que contenía 3.5 g de cloruro de sodio; 2.5 g de bicarbonato de sodio; 1.5 g de cloruro de potasio, y 20 g de glucosa (o 40 g de sacarosa) por litro de agua. La preparación anterior aún se utiliza para tratar el cólera grave. Sin embargo, muchas causas de diarrea secretora se acompañan de una pérdida menor de electrolitos que la que ocurre en el cólera; desde 2002 la Organización Mundial de la Salud recomendó una ORS que tuviera “menor osmolaridad y menos cloruro de sodio”, que resultó ser mejor tolerada y más eficaz que la ORS clásica. La preparación comentada contiene 2.6 g de cloruro de sodio; 2.9 g de citrato trisódico; 1.5 g de cloruro de potasio, y 13.5 g de glucosa (o 27 g de sacarosa) por litro de agua. Las presentaciones de ORS que contienen arroz o cereal como la fuente de carbohidratos pueden ser todavía más eficaces que las soluciones basadas en glucosa. Los individuos fuertemente deshidratados o en quienes el vómito impide utilizar la terapia oral, deben recibir por vía IV soluciones como la Ringer con lactato.

Muchas de las formas de la diarrea secretora de viajeros (por lo común causadas por *E. coli* enterotoxigénica o enteroagregativa o por

*Campylobacter*) pueden ser tratadas eficazmente por medio de rehidratación, subsalicilato de bismuto o fármacos antiperistálticos, pero con algunos antimicrobianos se acorta la duración de la enfermedad, de tres a cuatro días, a 24 a 36 h. No se ha demostrado que las modificaciones en la alimentación modifiquen la duración de la enfermedad, aunque sigue en debate la eficacia de los probióticos. Muchas personas con un cuadro inicial de disentería (diarrea sanguinolenta y fiebre) deben ser tratadas en forma empírica con un antimicrobiano (como una fluoroquinolona o un macrólido), en el lapso de espera de la llegada de los resultados del análisis microbiológico de las heces. Las personas con shigelosis deben ser tratadas por un lapso de tres a siete días. Los individuos con infección por *Campylobacter* suelen beneficiarse también del tratamiento con antimicrobianos. Ante la resistencia cada vez mayor de *Campylobacter* a las fluoroquinolonas, en particular en algunas zonas de Asia, puede optarse por un antibiótico macrólido como la eritromicina o la azitromicina para tratar la infección.

El tratamiento de la salmonelosis debe ajustarse al paciente individual. La administración de antimicrobianos suele prolongar la colonización intestinal con *Salmonella*, razón por la cual los fármacos comentados se reservan para individuos con gran peligro de mostrar complicaciones por la salmonelosis diseminada, como serían niños de corta edad, individuos con prótesis, ancianos y personas inmunodeficientes. Es mejor no administrar los antimicrobianos a personas (en particular niños) con sospecha de infección por *E. coli* enterohemorrágica. Los datos de estudios de laboratorio hechos en cepas de *E. coli* enterohemorrágicas han demostrado que diversos antibióticos inducen la réplica de bacteriófagos lambdoides productores de toxina de Shiga, lo cual incrementa en grado significativo la producción de dicha toxina por las cepas mencionadas. Datos de estudios en seres humanos han reforzado los resultados de estudios de laboratorio, y los antibióticos incrementan en 20 tantos el peligro de síndrome hemolítico-urémico e insuficiencia renal durante la infección por *E. coli* enterohemorrágica. Una pista clínica orientadora en el diagnóstico de esta última infección es la aparición de diarrea sanguinolenta, con febrícula o sin ella.

### PROFILAXIS

Se necesitará que mejoren las prácticas de higiene para limitar la propagación fecal-oral de patógenos entéricos si se busca disminuir en grado importante la prevalencia de enfermedades diarreicas en países en desarrollo. Los viajeros pueden disminuir el peligro de sufrir diarrea si consumen sólo alimentos recién cocinados y aún calientes; si evitan el consumo de verduras crudas, ensaladas y frutas sin cáscara; si beben solamente agua hervida o tratada y no consumen hielo. Desde el punto de vista histórico, tales restricciones alimentarias son cumplidas por pocos viajeros a destinos turísticos. El subsalicilato de bismuto es un agente barato para evitar la diarrea de los viajeros y sus dosis son de dos comprimidos (525 mg) cuatro veces al día. El tratamiento al parecer es eficaz e inócuo incluso durante tres semanas, pero a veces surgen fenómenos adversos como el oscurecimiento temporal de la lengua y la aparición de zumbidos. Los datos de un metaanálisis sugieren que los probióticos pueden disminuir la posibilidad de que surja diarrea de los viajeros en aproximadamente 15%. Por lo común no se recomienda, para evitar la diarrea de los viajeros, el uso de antimicrobianos con fines profilácticos, aunque son eficaces, salvo si los viajeros muestran inmunodepresión o alguna otra enfermedad de fondo o primaria que los ubi-

ca en una categoría de riesgo alto de morbilidad por infección de tubo digestivo. El riesgo de efectos adversos y la posibilidad de contraer una infección por un microorganismo farmacorresistente o por bacterias más dañinas e invasoras hacen que se torne más razonable emprender un ciclo breve de tratamiento sobre bases empíricas en caso de que aparezcan síntomas. Si está indicada la profilaxis cabe considerar el uso de la rifaximina, antibiótico no absorbible, en América Latina y África en que predomina *E. coli* no invasora como causa de la diarrea de los viajeros. El antibiótico en cuestión no es eficaz contra enteropatógenos invasores.

La posibilidad de lograr un impacto importante en la morbilidad y la mortalidad mundiales que ocasionan las enfermedades diarreicas ha sido el punto de partida de intentos decididos para obtener vacunas eficaces contra enteropatógenos bacterianos o virales frecuentes. Se dispone de una vacuna eficaz contra rotavirus. También se cuenta con vacunas contra *S. typhi* y *V. cholerae*, aunque la protección que brindan es incompleta, breve o tiene ambas características. En la actualidad en el comercio no se dispone de una vacuna eficaz contra *Shigella*, *E. coli* enterotoxigénica, *Campylobacter*, *Salmonella* no tifoídica, norovirus o parásitos intestinales.

### AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen cumplidamente las contribuciones importantes de la doctora Joan R. Butterson, autora de este capítulo en ediciones previas de la presente obra.

### LECTURAS ADICIONALES

- BOSCHI-PINTO C et al: Estimating child mortality due to diarrhea in developing countries. *Bull WHO* 86:710, 2008
- CHRISTOPHER PR et al: Antibiotic therapy for *Shigella* dysentery. *Cochrane Database Syst Rev* August 4;(8):CD006784, 2010
- COHEN SH et al: Clinical practice guidelines for *Clostridium Difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 31:431, 2010
- DUPONT HL: Clinical practice. Bacterial diarrhea. *N Engl J Med* 361:1560, 2009
- HILL DR et al: The practice of travel medicine: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 43:1499, 2006
- et al: Management of travellers' diarrhea. *BMJ* 337:863, 2008
- HOGENAUER C et al: *Klebsiella oxytoca* as a causative organism of antibiotic-associated hemorrhagic colitis. *N Engl J Med* 355:2418, 2006
- SAZAWAL S et al: Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: A meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 6:374, 2006
- SHAH N et al: Global etiology of traveler's diarrhea: Systematic review from 1973 to the present. *Am J Trop Med Hyg* 80:609, 2009
- SODHA SV et al: Foodborne disease, in *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Churchill Livingstone, 2010, pp 1413–1427
- STEINER TS, GUERRANT RL: Principles and syndromes of enteric infection, in *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Churchill Livingstone, 2010, pp 1335–1351



# CAPÍTULO 129

## Infección por *Clostridium difficile*, incluida colitis pseudomembranosa

Dale N. Gerding  
Stuart Johnson

### DEFINICIÓN

La infección por *Clostridium difficile* (CDI, *Clostridium difficile infection*) es una infección del colon que aparece casi exclusivamente con el uso de antimicrobianos y la consiguiente alteración de la flora normal de ese órgano. La CDI es la enfermedad diarreaica de origen nosocomial diagnosticada con mayor frecuencia y es consecuencia de la ingestión de esporas de *C. difficile* que vegetan, se multiplican y secretan toxinas que causan diarrea y colitis pseudomembranosa (PMC, *pseudomembranous colitis*).

### ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

*C. difficile* es un bacilo anaerobio obligado, grampositivo, cuyas esporas están dispersas ampliamente en la naturaleza, en particular en el entorno de hospitales e instituciones de salud de cuidados a largo plazo. Aparece con mayor frecuencia en personas internadas en hospitales y asilos con consumo elevado de antimicrobianos y cuyo entorno está contaminado por esporas del microorganismo.

La clindamicina, la ampicilina y las cefalosporinas fueron los primeros antibióticos relacionados con CDI. Las cefalosporinas de segunda y tercera generaciones, en particular cefotaxima, ceftriaxona, cefuroxima y ceftazidima con frecuencia causan este trastorno, mientras que las fluoroquinolonas (ciprofloxacina, levofloxacina, gatifloxacina y moxifloxacina) son los fármacos implicados más recientemente en los brotes epidémicos nosocomiales. Las combinaciones de penicilinas/inhibidores de la lactamasa beta, por ejemplo ticarcilina/clavulanato y piperacilina/tazobactam conllevan un riesgo significativamente menor. Sin embargo, se ha descubierto que casi todos los antibióticos, incluidas vancomicina y metronidazol (los fármacos utilizados con mayor frecuencia para el tratamiento de CDI), poseen riesgo de propiciar CDI subsiguiente. Se han reportado casos poco comunes en pacientes sin exposición previa a antibióticos.

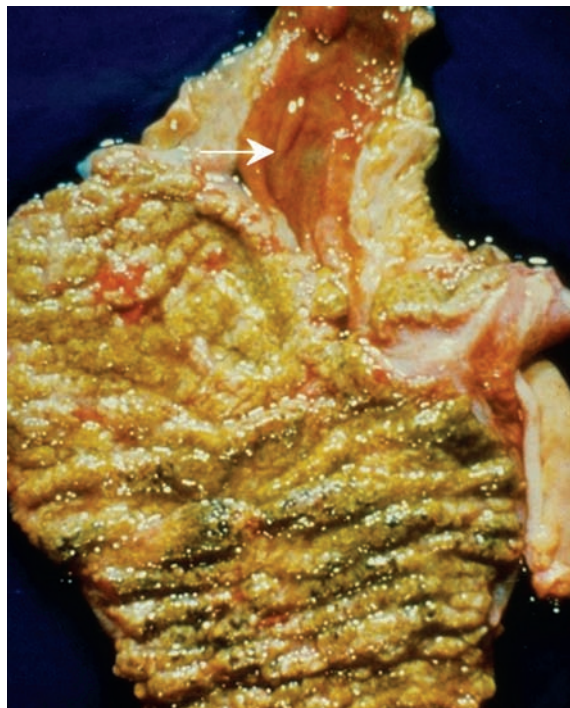
El contagio por *C. difficile* tiene fuentes exógenas, a menudo dentro del hospital y el microorganismo es transportado por las heces de enfermos sintomáticos y asintomáticos. La cifra de colonización fecal suele ser de 20% o mayor en adultos hospitalizados durante más de una semana; en cambio, esta cifra es de 1 a 3% entre los residentes de la comunidad. Es probable que la CDI adquirida en la comunidad sin antecedente de hospitalización reciente represente  $\leq 10\%$  de todos los casos. El peligro de contagio con *C. difficile* aumenta en proporción directa con la duración de la estancia hospitalaria. Es común que los recién nacidos sanos sean portadores asintomáticos de *C. difficile* en heces, con tasas que rebasan 50% durante los primeros seis meses de vida, pero es rara la enfermedad en esta población. Las esporas del microorganismo se identifican en superficies ambientales (en las que el microorganismo puede persistir meses) y en las manos del personal sanitario que no se realiza higiene adecuada. Se han atribuido epidemias nosocomiales de CDI por una sola cepa de *C. difficile* y por múltiples cepas que coinciden en forma simultánea. Otros factores identificados de riesgo de contraer CDI son senequedad, gravedad de la enfermedad, cirugías gastrointestinales, empleo de termómetros rectales electrónicos, alimentación con sonda enteral y administración de antiácidos. Es posible que el uso de inhibidores de la bomba de protones sea un factor de riesgo, pero es probable

que el riesgo sea modesto, no hay datos sólidos que impliquen a estos agentes en los pacientes que ya reciben antibióticos.

### PATOLOGÍA Y PATOGENIA

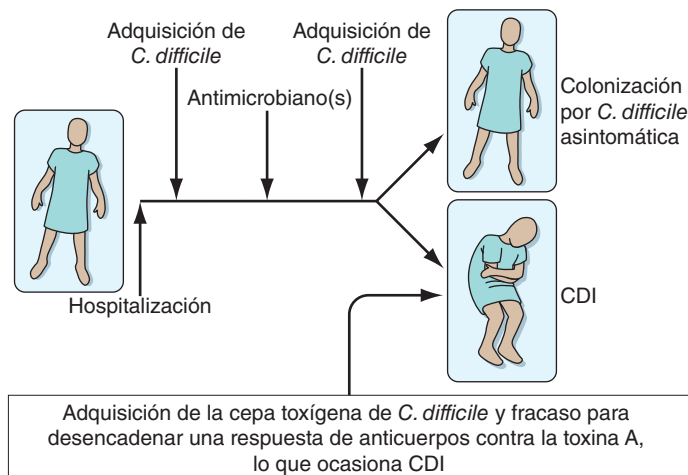
Las esporas de *C. difficile* toxígeno son ingeridas, resisten la acción del ácido gástrico, germinan en el intestino delgado y colonizan la parte inferior del aparato intestinal, donde elaboran dos tipos de toxinas: toxina A, que es enterotóxica y toxina B, citotóxica. Ambas inician fenómenos que culminan en la pérdida de la función de barrera que poseen las células epiteliales, la aparición de diarrea y la formación de pseudomembranas. La toxina A es un quimioatrayente potente de neutrófilos y las dos toxinas glucosilan las proteínas de unión de trifosfato de guanosina (*guanosine triphosphate*, GTP) de la subfamilia Rho que regulan el citoesqueleto de actina. Los datos de los estudios que emplean la alteración molecular de los genes de la toxina en mutantes isogénicos sugieren que la toxina B es un factor de virulencia esencial; si esto se confirma, podría explicar la presencia de enfermedad clínica por cepas negativas para la toxina A. La rotura del citoesqueleto hace que la célula pierda su forma, su adherencia y uniones ocluyentes y como resultado se produce fuga de líquido. Una tercera toxina, la toxina binaria CDT se encontró en sólo 6% de las cepas, pero se presenta en todos los aislados de cepas identificadas en epidemias (véase "Consideraciones globales", más adelante en este capítulo); esta toxina está relacionada con la toxina iota de *C. perfringens*. No se ha definido su participación en la patogenia de la enfermedad por *Clostridium difficile*.

Las pseudomembranas de la PMC se confinan a la mucosa del colon y se manifiestan por placas amarilloblanquecinas de 1 a 2 mm de diámetro. La mucosa que está entre una y otra placas no tiene signos característicos, pero al evolucionar la enfermedad, las pseudomembranas se unen hasta formar placa de mayor tamaño y confluyen en toda la pared del colon (fig. 129-1). El trastorno afecta por lo general a todo el colon, aunque en 10% de los enfermos no hay afección rectal. En el estudio microscópico, las pseudomembranas muestran un punto de unión a la mucosa y contienen leucocitos necróticos, fibrina, moco y restos celulares. Se advierte erosión y necrosis del epitelio en zonas focales, con infiltración de la mucosa por neutrófilos.



**Figura 129-1** Pieza de necropsia en la que se observan pseudomembranas confluentes que cubren el ciego de un paciente con colitis pseudomembranosa. Obsérvese que el íleon terminal no está afectado (flecha).

Modelo de la patogenia de enfermedad entérica por *C. difficile*



**Figura 129-2** Modelo de la infección por *Clostridium difficile* (CDI) nosocomial. Se necesitan por lo menos tres factores para que el microorganismo resulte patógeno. La exposición a antibióticos establece la susceptibilidad a la infección. El paciente, ya vuelto susceptible, se puede contagiar con cepas no toxigénicas (no patógenas) o con cepas toxigénicas de *C. difficile*, como segundo factor patógeno. Después del contagio de *C. difficile* toxigénico puede haber colonización asintomática o aparición de CDI, según uno o más factores adicionales, que incluyen una respuesta anamnésica deficiente de la IgG del hospedador a la toxina A de *C. difficile*.

Anteriormente se pensaba que los individuos colonizados por *C. difficile* estaban expuestos a un mayor peligro de mostrar CDI. Sin embargo, los datos de cuatro estudios prospectivos han señalado que los pacientes colonizados en realidad tienen un menor riesgo de presentar más adelante la enfermedad. Se ha planteado que se necesitan, como mínimo, tres factores para la aparición de CDI (fig. 129-2). El primero de ellos sería la exposición a antimicrobianos y es el elemento que define la predisposición a la infección por *C. difficile*. El segundo elemento es la exposición a *C. difficile* toxigénico. Ante el hecho de que la mayoría de los pacientes no desarrolla CDI después de los dos problemas mencionados, un tercer elemento es sin duda esencial para que ocurra. El tercer problema incluye la exposición a una cepa de *C. difficile* de virulencia particular, la exposición a antimicrobianos que probablemente causan la enfermedad y una respuesta inmunitaria deficiente del hospedador. Es muy probable que la respuesta anamnésica de anticuerpos IgG en el suero a la toxina A de *C. difficile* por parte del hospedador, sea el tercer elemento que determina cuáles pacientes mostrarán diarrea o permanecerán asintomáticos. La mayoría de los seres humanos comienza por mostrar anticuerpos a las toxinas de *C. difficile* cuando son colonizados en forma asintomática durante el primer año de vida. Se piensa que los lactantes no muestran CDI sintomática porque no tienen receptores de la toxina en la mucosa, que aparecerán más adelante en su vida. En la etapa adulta, las concentraciones de IgG contra la toxina A en el suero aumentan más por reacción a la infección en personas que se tornan portadores asintomáticos, que en aquellos que terminan por presentar CDI. En quienes presentan la infección hay una correlación de los mayores valores de antitoxina A con un menor peligro de que reaparezca la enfermedad. Un estudio clínico que utilizó anticuerpos monoclonales contra la toxina A y la toxina B, además del tratamiento estándar, mostró tasas de recurrencia más bajas que las obtenidas con placebo más tratamiento estándar.

**CONSIDERACIONES GLOBALES**

La frecuencia y gravedad de CDI en Estados Unidos, Canadá y Europa se ha incrementado en forma notable desde el año 2000. Las tasas en hospitales estadounidenses se duplicaron entre los años 2000 y 2005. Algunos hospitales en Montreal y Quebec, han informado tasas cuatro veces superiores en comparación con las encontradas en el año 2000, con mortalidad directa atribuible en 6.9% (que se incrementó a partir de 1.5% previo). Una cepa epidémica, conocida con varios nombres como toxintipo III, REA tipo B1, PCR ribotipo 027 y

NAP1 de campo pulsátil, al parecer participaron en gran parte del incremento en la incidencia que se encontró en Estados Unidos, Europa y Asia. La epidemia por el microorganismo se caracteriza por: 1) capacidad de producir 16 a 23 veces tanta toxina A y B como las cepas testigo *in vitro*; 2) presencia de una tercera toxina (binaria CDT), y 3) alta resistencia a todas las fluoroquinolonas. Se han implicado nuevas cepas y es probable que se impliquen en brotes futuros; su surgimiento podría explicarse en parte por las pautas de uso de antibióticos, sobre todo en hospitales.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

La diarrea es el signo más frecuente causado por *C. difficile*. Las heces casi nunca muestran sangre y su consistencia va de blanda e informe hasta acuosa o mucosa, con un olor característico. Las deposiciones diarias pueden llegar a 20. Los signos clínicos y de laboratorio son fiebre en 28% de los casos, dolor abdominal en 22% y leucocitosis en 50%. Cuando el íleo adinámico (identificado en las radiografías en 20% de los enfermos, en promedio) interrumpe la expulsión de heces, a menudo no se toma en consideración la posibilidad de que exista CDI. Un dato que podría orientar hacia la presencia de la infección no sospechada en estos pacientes es la leucocitosis no explicada en que hay 15 000 células/μl o más. Los enfermos con esta característica están expuestos a un gran peligro de complicaciones de la infección por *C. difficile*, en particular megacolon tóxico y septicemia.

La diarrea por *C. difficile* reaparece después del tratamiento en alrededor de 15 a 30% de los casos y es posible que la cifra esté aumentando. Las recidivas pueden ser por la misma cepa o reinfecciones por una cepa nueva. La recidiva clínica de CDI posiblemente sea consecuencia de la perturbación incesante de la flora fecal normal por el antibiótico utilizado para combatir la enfermedad.

**DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de CDI se basa en una combinación de criterios clínicos: 1) diarrea (tres evacuaciones no formadas o más, por 24 h, durante dos días o más) sin otra causa identificable, y además 2) detección de la toxina A o B en heces, de *C. difficile* productor de toxina detectado por reacción en cadena de la polimerasa o cultivo de heces o las pseudomembranas en el colon. La PMC es una forma más avanzada de CDI y se identifica en la endoscopia sólo en 50% de sujetos con diarrea (aproximadamente) que han mostrado positividad en el cultivo de heces y la cuantificación de toxinas para establecer la presencia de *C. difficile* (cuadro 129-1). La endoscopia es un método de diagnóstico rápido en pacientes en estado grave en quienes se sospecha PMC y un abdomen agudo, pero la negatividad de los resultados no descarta la presencia de infección por *Clostridium difficile*.

A pesar de las diversas pruebas disponibles para identificar *C. difficile* y sus toxinas (cuadro 129-1) ninguna de ellas aisladamente ha tenido sensibilidad y especificidad suficientes, ni rapidez en la generación de resultados. La mayor parte de las pruebas de laboratorio para toxinas carece de sensibilidad. No obstante, no se recomienda el examen de múltiples muestras de heces. Ya están autorizadas las pruebas de PCR para el diagnóstico, parecen rápidas y sensibles, al tiempo que conservan una elevada especificidad. El tratamiento empírico es apropiado si se sospecha netamente la existencia de CDI sobre bases clínicas. No se recomienda someter a prueba a individuos asintomáticos, salvo con fines epidemiológicos. Tampoco se recomiendan las llamadas “pruebas de curación” en individuos asintomáticos tratados, porque muchos siguen teniendo el microorganismo y la toxina después que haya cesado la diarrea y los resultados de la prueba no tienen relación con la reaparición de CDI. Por tanto, estos resultados no se deben utilizar como un impedimento para el ingreso de los pacientes en asilos o centros de cuidados a largo plazo.

**TRATAMIENTO** Infección por *Clostridium difficile*

**CDI PRIMARIA** Cuando sea posible se recomienda la interrupción de cualquier antimicrobiano como primer paso del tratamiento de

**CUADRO 129-1** Sensibilidad y especificidad relativas de los métodos diagnósticos en la infección por *C. difficile* (CDI)

Tipo de prueba	Sensibilidad relativa <sup>a</sup>	Especificidad relativa <sup>a</sup>	Comentario
Cultivo de heces en busca de <i>C. difficile</i>	++++	+++	Constituye el método más sensible; su especificidad es de ++++ si se detecta la toxina en la cepa clínica de <i>C. difficile</i> ; junto con los datos clínicos, permite el diagnóstico de CDI; el tiempo de obtención de un resultado analítico es demasiado largo para uso práctico
Identificación de citotoxinas en cultivo celular, en heces	+++	++++	Con los datos clínicos permite el diagnóstico de CDI; muestra gran especificidad pero no tiene la misma sensibilidad que el cultivo de heces, el tiempo de obtención de un resultado analítico es largo
Inmunoanálisis enzimático para detectar la toxina A o las toxinas A y B en heces	++ a +++	+++	Con los datos clínicos permite el diagnóstico de CDI; es un método rápido pero no es tan sensible como el cultivo de heces o la medición de citotoxinas en cultivo celular
Prueba del látex para detectar antígeno de <i>C. difficile</i> en heces	+++ a ++++	+++	Detecta la deshidrogenasa de glutamato en cepas toxígenas y no toxígenas de <i>C. difficile</i> y otros microorganismos en las heces; es menos sensible y específica que otras pruebas; los resultados se obtienen rápidamente
PCR para el gen de toxina B de <i>C. difficile</i> en heces	++++	++++	Detecta <i>C. difficile</i> en heces; recién aprobada para pruebas clínicas, pero parece más sensible que el inmunoensayo enzimático para toxina y al menos igual de específica
Colonoscopia o sigmoidoscopia	+	++++	Altamente específica si se identifican pseudomembranas; no tiene sensibilidad en comparación con otros métodos

<sup>a</sup> Según criterios clínicos y basados en pruebas.

**Nota:** +++++, >90%; +++, 71-90%; ++, 51-70%; +, 50% aproximadamente.

CDI. Los estudios iniciales indican que 15 a 23% de los pacientes responde a esta medida simple. No obstante, con el advenimiento de las cepas epidémicas actuales y su asociación con un deterioro clínico rápido en algunos pacientes, la norma es el inicio de tratamiento específico. Las guías terapéuticas generales incluyen hidratación y evitar la administración de fármacos opioides e inhibidores del peristaltismo, los cuales ocultan los síntomas y tal vez empeoran la enfermedad. No obstante, se han utilizado fármacos inhibidores del peristaltismo con seguridad en asociación con vancomicina o metronidazol para la CDI leve a moderada.

Todos los fármacos, en particular la vancomicina, se deben administrar por vía oral si es posible. Cuando se administra metronidazol IV se logran concentraciones farmacológicas bactericidas en heces durante la diarrea aguda y tiene éxito el tratamiento de CDI; no obstante, en presencia de íleo adinámico ha fallado el tratamiento con metronidazol. En estudios clínicos previos con asignación al azar, las tasas de respuesta de la diarrea al tratamiento oral con vancomicina o metronidazol fueron  $\geq 94\%$ , pero dos estudios observacionales recientes encontraron que las tasas de respuesta del metronidazol disminuyeron a 62 y 78%. El tiempo promedio de resolución de la diarrea es de dos a cuatro días, pero la respuesta al metronidazol puede ser mucho más lenta. No se debe considerar fracaso terapéutico hasta que los antibióticos se hayan administrado por lo menos seis días. Con base en los datos de ciclos más cortos de vancomicina se recomienda administrar ésta o metronidazol por lo menos 10 días, aunque no se dispone de estudios clínicos con grupo testigo. El metronidazol no ha sido aprobado para esta indicación por la *Food and Drug Administration* (FDA), pero la mayoría de los pacientes con enfermedad leve a moderada responde con administración de 500 mg por vía oral cada 8 h por 10 días; podría ser necesario prolongar el periodo de tratamiento para individuos que responden con lentitud. Además de los informes sobre aumentos en las fallas del metronidazol, un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, demostró la superioridad de vancomicina sobre metronidazol para el tratamiento de CDI grave. La calificación para valoración de la gravedad en ese estudio incluyó la edad y parámetros de laboratorio (aumento de temperatura, cifras bajas de albúmina, leucocitosis), documentación de PMC por endoscopia o tratamiento de CDI en la unidad de cuidados intensivos. Aunque aún no se cuenta con una calificación de gravedad validada, es importante iniciar el tratamiento con vancomicina oral en pacientes con apariencia grave, sobre todo si tienen leucocitosis

(>15 000/ $\mu$ l) o concentración de creatinina  $\geq 1.5$  veces superior al valor previo a la enfermedad (cuadro 129-2). Se han realizado pequeños estudios aleatorizados con nitazoxanida, bacitracina, rifaximina y ácido fusídico para el tratamiento de CDI. Aunque estos fármacos todavía no se someten a estudios extensos, no se ha demostrado que sean superiores ni están aprobados por la FDA para esta indicación, son alternativas potenciales a la vancomicina y metronidazol.

**CDI RECURRENTE** En términos generales, casi 15 a 30% de los pacientes experimenta recurrencias, ya sea que las recaídas sean causadas por el microorganismo original o como reinfección después del tratamiento. La recurrencia es más frecuente en pacientes de 65 años de edad y mayores, quienes continúan tomando antibióticos en tanto estén bajo tratamiento por CDI y en aquellos que permanecen hospitalizados después del episodio inicial de CDI. Los pacientes con su primer recurrencia tienen altas posibilidades de una segunda recurrencia (33 a 65%). En la primera recurrencia, la repetición del tratamiento con metronidazol es un método comparable a la administración de vancomicina (cuadro 129-2). La enfermedad recurrente, que alguna vez se creyó era relativamente leve, conlleva un riesgo significativo (11%) de complicaciones graves (estado de choque, megacolon, perforación, colectomía o muerte en menos de 30 días). No existe un tratamiento estándar para las recurrencias múltiples pero los tratamientos largos o repetidos con metronidazol se deben evitar por su potencial neurotoxicidad. Los métodos terapéuticos incluyen administración de vancomicina seguida de la levadura *Saccharomyces boulardii*; la administración de vancomicina seguida de bacterias fecales sintéticas en enema y la colonización intencional del paciente con una cepa no productora de toxinas de *C. difficile*. Ninguno de estos tratamientos biológicos ha sido aprobado por la FDA para su uso en Estados Unidos. Otras estrategias incluyen: 1) utilizar vancomicina en dosis gradualmente menores o en dosificación cada tercer día por dos a ocho semanas y 2) tratamiento secuencial con vancomicina (125 mg cada 6 h de 10 a 14 días) seguido de rifaximina (400 mg cada 12 h por 14 días). También se han utilizado inmunoglobulinas intravenosas con cierto éxito, tal vez porque proporcionan anticuerpos contra las toxinas de *C. difficile*.

**CDI GRAVE COMPLICADA O FULMINANTE** La enfermedad fulminante (rápidamente progresiva y grave) constituye el reto terapéutico



**CUADRO 129-2** Recomendaciones para el tratamiento de infección por *Clostridium difficile* (CDI)

Situación clínica	Tratamiento(s)	Comentarios
Episodio inicial, leve a moderada	Metronidazol oral (500 mg tid × 10-14 días)	
Episodio inicial, grave	Vancomicina oral (125 mg cuatro veces al día × 10-14 días)	Los indicadores de enfermedad grave pueden incluir leucocitosis ( $\geq 15\,000$ leucocitos/ $\mu\text{l}$ ) y concentración de creatinina $\geq 1.5$ veces el valor previo a la enfermedad.
Episodio inicial, complicada grave o fulminante	Vancomicina (500 mg VO o por sonda nasogástrica) <i>más</i> análisis adicional de metronidazol (500 mg IV c/8 h) <i>considerar además</i> Instilación rectal de vancomicina (500 mg en 100 ml de solución salina normal como enema de retención c/6-8 h)	La CDI grave complicada o fulminante se define como CDI con adición de hipotensión, choque, íleo o megacolon tóxico. La duración del tratamiento debe ser >2 semanas y depende de la respuesta. Considérese el uso de tigeciclina IV (50 mg c/12 h después de dosis de impregnación de 100 mg) en lugar de metronidazol.
Primera recurrencia	Igual que para el episodio inicial	
Segunda recurrencia	Vancomicina en régimen con reducción gradual/pulsos	Régimen típico con reducción gradual/pulsos: 125 mg cuatro veces al día × 10-14 días, luego dos veces al día × 1 semana, luego c/24 h por 1 semana, luego c/2-3 días por 2-8 semanas.
Múltiples recurrencias	Considere las opciones siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Repetir vancomicina con reducción gradual/pulsos</li> <li>• Vancomicina (500 mg c/6 h × 10 días) <i>más</i> <i>Saccharomyces boulardii</i> (500 mg dos veces al día × 28 días)</li> <li>• Vancomicina (125 mg c/6 h × 10-14 días); luego suspender e iniciar rifaximina (400 mg c/12 h × 2 sem)</li> <li>• Nitazoxanida (500 mg c/12 h × 10 días)</li> <li>• Trasplante fecal</li> <li>• Inmunoglobulina IV (400 mg/kg)</li> </ul>	El único estudio controlado de tratamiento para CDI recurrente usó <i>S. boulardii</i> y mostró importancia limitrofe en comparación con placebo.

más difícil. Los pacientes con enfermedad fulminante a menudo no tienen diarrea y existen manifestaciones de abdomen agudo quirúrgico.

La CDI grave puede ser causa de septicemia (hipotensión, fiebre, taquicardia, leucocitosis). En el abdomen agudo (con megacolon tóxico o sin él) puede haber signos de obstrucción, íleo, engrosamiento de la pared intestinal y ascitis en la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) de abdomen, a menudo con leucocitosis en sangre periférica ( $\geq 20\,000$  leucocitos/ $\mu\text{l}$  o más). Exista o no diarrea, es importante incluir a la CDI en el diagnóstico diferencial de un abdomen agudo, septicemia o megacolon tóxico, sobre todo si el paciente ha recibido antibióticos en los 60 días anteriores. Los mejores métodos diagnósticos en individuos sin diarrea son la sigmoidoscopia o la colonoscopia para observar la PMC y la CT de abdomen.

El tratamiento médico de la CDI fulminante es subóptimo por la dificultad, en caso de existir íleo (cuadro 129-2), de que lleguen el metronidazol o la vancomicina a los tejidos del colon después de ingeridos. En estudios sin grupo testigo se ha utilizado la vancomicina (administrada por sonda nasogástrica o por enema de retención) en combinación con metronidazol intravenoso con cierto éxito, pero la colectomía quirúrgica puede salvar la vida si no hay respuesta al tratamiento médico. Si es posible, debe llevarse a cabo colectomía antes que la concentración sérica de lactato llegue a 5 mmol/L. La incidencia de CDI fulminante que requiere colectomía al parecer se ha incrementado con la evolución de la epidemia.

**■ PRONÓSTICO**

La mortalidad atribuida a CDI, que previamente era de 0.6 a 3.5% ha alcanzado 6.9% en brotes epidémicos recientes y se incrementa en forma progresiva con la edad. La mayoría de los pacientes se recupera, pero son comunes las recurrencias.

**■ PREVENCIÓN Y CONTROL**

Las estrategias para la prevención de CDI son de dos tipos: aquellas dirigidas a prevenir la transmisión del microorganismo al paciente y las encaminadas a reducir el riesgo de CDI si se transmite el microorganismo. La transmisión de *C. difficile* en la práctica clínica se ha prevenido con el uso de guantes por parte del personal, la eliminación de los termómetros electrónicos contaminados y con el uso de solución de hipoclorito (blanqueador) para la descontaminación de la habitación de los pacientes. La higiene de manos es fundamental; se recomienda lavado de manos en brotes epidémicos de CDI, porque el alcohol en gel no es esporicida. Se ha logrado controlar satisfactoriamente los brotes de la enfermedad al restringir el empleo de antibióticos específicos como la clindamicina y las cefalosporinas de segunda y tercera generaciones. Los brotes de CDI por cepas resistentes a clindamicina han mostrado resolución rápida cuando se restringió el empleo de este antibiótico.

**LECTURAS ADICIONALES**

- COHEN SH et al: Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society of Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 31:431, 2010
- HERPERS BL et al: Intravenous tigecycline as adjunctive or alternative therapy for severe refractory *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 48:1732, 2009
- JOHNSON S et al: Interruption of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. *Clin Infect Dis* 44:846, 2007
- KYNE L et al: Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med* 342:390, 2000
- LOO VG et al: A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 353:2442, 2005
- LOWY I et al: Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N Engl J Med* 362:197, 2010

LYRAS D et al: Toxin B is essential for virulence of *Clostridium difficile*. *Nature* 458:1176, 2009

MCDONALD LC et al: *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003. *Emerg Infect Dis* 12:409, 2006

— et al: An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 353:2433, 2005

PEPIN J et al: The management and outcomes of a first recurrence of *Clostridium difficile* associated disease in Quebec. *Clin Infect Dis* 42:758, 2006

ZAR FA et al: A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 45:302, 2007

# CAPÍTULO 130

## Infecciones de transmisión sexual: resumen y estudio clínico

Jeanne M. Marrazzo  
King K. Holmes

### CLASIFICACIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de los adultos del mundo adquiere al menos una infección de transmisión sexual (STI, *sexually transmitted infection*) y en muchos persiste el riesgo de padecer complicaciones. Por ejemplo, se calcula que cada año 6.2 millones de personas en Estados Unidos adquieren una nueva infección genital por el virus del papiloma humano (HPV, *human papillomavirus*) y muchas de ellas tienen riesgo de padecer neoplasias genitales. Ciertas STI, como la sífilis, gonorrea, infección por VIH, hepatitis B y chancroide se concentran en determinados grupos de personas que a menudo cambian de pareja, tienen varias parejas sexuales al mismo tiempo o forman parte de una red sexual “densa” y unida; por ejemplo, prostitutas y sus clientes, algunos varones homosexuales y drogadictos que utilizan determinadas drogas ilícitas como cocaína (*crack*) y metanfetaminas. Otras infecciones de transmisión sexual tienen una distribución más uniforme en la sociedad. Por ejemplo, la clamidiosis, las infecciones genitales por el virus de papiloma humano (HPV) y el herpes genital se diseminan fácilmente en las poblaciones con un riesgo relativamente reducido.

En general, el índice inicial de diseminación de cualquier infección de transmisión sexual en determinada población es producto de tres factores: la exposición de las personas con predisposición a padecer estas infecciones, la eficacia de la transmisión por exposición y la duración del periodo infeccioso en las personas infectadas. En consecuencia, los esfuerzos para prevenir y dominar las STI se deben encaminar a reducir el índice de contacto sexual entre los individuos predispuestos y las personas infectadas (p. ej., mediante asesoramiento individual y esfuerzos por cambiar las normas de conducta sexual, así como por varias medidas de control de STI que ayudan a reducir la proporción de la población infectada) con el fin de reducir la duración del periodo contagioso (a través del diagnóstico temprano y los tratamientos curativos o supresores) y reducir la eficacia de la transmisión (promoviendo el uso del condón, la actividad sexual segura por empleo

de vacunas efectivas y, en fecha más reciente, la circuncisión en el varón).



En todas las sociedades, las infecciones de transmisión sexual (STI) forman parte de las enfermedades infecciosas más comunes. En la actualidad, las infecciones que se consideran de transmisión predominantemente sexual o transmitidas con frecuencia por esta vía son más de 30 (cuadro 130-1). En los países en vías de desarrollo (pobres), donde habita tres cuartas partes de la población mundial y ocurre 90% de las STI, ciertos factores como el crecimiento de la población (sobre todo adolescentes y adultos jóvenes), las migraciones de las zonas rurales a las urbanas, las guerras y la pobreza, aumentan sobremanera la predisposición a padecer las enfermedades resultantes de prácticas sexuales sin protección. En el decenio de 1990 en China, Rusia, los estados de la antigua Unión Soviética y Sudáfrica, las estructuras sociales internas experimentaron un cambio muy rápido cuando sus fronteras se abrieron al mundo occidental, desatando enormes epidemias nuevas de infección por el VIH y otras STI. A pesar de las ventajas en la provisión de tratamiento antirretroviral de alta eficacia en todo el mundo, el VIH es hoy la primera causa de muerte en algunos países pobres y el HPV y el virus de la hepatitis B (HBV, *hepatitis B virus*) siguen siendo causas importantes de cáncer cervicouterino y hepatocelular, respectivamente, dos de las neoplasias malignas más frecuentes de los países pobres. Las infecciones por el herpesvirus simple (HSV, *herpes simplex virus*) transmitido por vía sexual son, en la actualidad, la causa de la mayor parte de las úlceras genitales en todo el mundo, así como de una proporción creciente de casos de herpes genital en los países pobres con epidemia de VIH, en los que la retroalimentación positiva entre los contagios del HSV y el VIH constituye un problema creciente y complicado.

**CUADRO 130-1** Microorganismos transmisibles y transmitidos sexualmente

Bacterias	Virus	Otros <sup>a</sup>
<b>Transmitidos entre adultos, principalmente a través del coito</b>		
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	VIH (tipos 1 y 2)	<i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Virus linfotrópico de las células T humanas de tipo I	<i>Pthirus pubis</i>
<i>Treponema pallidum</i>	Herpesvirus simple tipo 2	
<i>Haemophilus ducreyi</i>	Virus del papiloma humano (genotipos múltiples)	
<i>Klebsiella (Calymmatobacterium) granulomatis</i>	Virus de la hepatitis B <sup>b</sup>	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Virus del molusco contagioso	
<i>Mycoplasma genitalium</i>		
<b>Transmisión sexual descrita en forma repetida pero no bien definida o que no es el modo predominante de transmisión</b>		
<i>Mycoplasma hominis</i>	Citomegalovirus	<i>Candida albicans</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i> y otras bacterias vaginales	Virus linfotrópico de las células T humanas de tipo II	<i>Sarcoptes scabiei</i>
<i>Streptococcus</i> del grupo B	Virus C y D de la hepatitis (?)	
Especies de <i>Mobiluncus</i>	Herpesvirus simple de tipo 1	
<i>Helicobacter cinaedi</i>	Virus de Epstein-Barr (?)	
<i>Helicobacter fennelliae</i>	Herpesvirus humano tipo 8	
<b>Transmisión por contacto sexual oral-fecal; de importancia decreciente entre varones homosexuales</b>		
Especies de <i>Shigella</i>	Virus de la hepatitis A	<i>Giardia lamblia</i>
Especies de <i>Campylobacter</i>		<i>Entamoeba histolytica</i>

<sup>a</sup> Incluidos protozoarios, ectoparásitos y hongos.

<sup>b</sup> Entre los pacientes estadounidenses con un factor de riesgo probado, gran parte de las hepatitis por el virus B se transmite por vía sexual o a través de la inyección de drogas.

A pesar de este vínculo congruente, concluyeron varios estudios clínicos aleatorizados en los que se valoró la eficacia del tratamiento contra HSV, tanto en personas infectadas como no infectadas por el VIH, no se demostró un efecto protector para prevenir la transmisión de la infección por VIH y se espera que los resultados ayuden a dirigir los esfuerzos hacia la prevención de esta infección. A mediados del decenio de 1990, las cinco STI que son curables (gonorrea, clamidiosis, sífilis, chancro blando y tricomonosis) originaron alrededor de 350 millones de casos nuevos. En los países pobres, hasta 50% de las mujeres en edad fértil padece vaginosis bacteriana (de discutible transmisión sexual). Estas cinco infecciones curables aumentan el riesgo de transmitir o adquirir el virus de inmunodeficiencia humana.

En Estados Unidos, la prevalencia de anticuerpos contra HSV-2 se ha reducido recientemente (desde finales del decenio de 1990), en especial entre adolescentes y adultos jóvenes; al parecer esta reducción se explica por un retraso en el inicio de la actividad sexual, el uso más diseminado del condón (cuatro o más), la menor frecuencia de parejas sexuales múltiples, así como la documentación satisfactoria que lleva a cabo el U.S. Youth Risk Behavior Surveillance System. Desde mediados del decenio de 1980, la frecuencia anual calculada de infección por el HBV también ha disminuido en forma dramática; quizá la razón es la adopción de prácticas sexuales más seguras y el uso cada vez menor de agujas compartidas entre los drogadictos más que al empleo de la vacuna contra la hepatitis B, para la cual la cobertura entre adultos jóvenes (incluidos los que tenían un riesgo elevado de padecer esta infección) al principio era muy limitada. El HPV genital sigue siendo el microorganismo patógeno de transmisión sexual más común en Estados Unidos e infectó a 60% de las mujeres universitarias del estado de Washington que mostraron un resultado negativo inicial para HPV, con vida sexual activa y que se sometieron a seguimiento durante cinco años en el periodo comprendido entre 1990 y el año 2000. El aumento proporcional en la cobertura de la vacuna contra HPV entre mujeres jóvenes promete reducir la frecuencia de la infección por las variedades del HPV incluidas en las vacunas.

En los países industrializados, el temor a la infección por el VIH desde mediados del decenio de 1980, combinado con las amplias intervenciones sobre los comportamientos y la mejor organización de los sistemas asistenciales para las STI curables, ayudaron a detener la transmisión de estas enfermedades. Sin embargo, todavía persisten focos de transmisión hiperendémica en el sureste de Estados Unidos y la mayor parte de las ciudades importantes de tal país. Los índices de gonorrea y sífilis siguen siendo más altos en Estados Unidos que en cualquier otro país industrializado occidental.

En Estados Unidos, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) recopilaron los reportes de STI desde 1941. La frecuencia máxima notificada de gonorrea alcanzó 468 casos por 100 000 habitantes a mediados del decenio de 1970, disminuyó a menos de 112 casos/100 000 habitantes en 2004 y se elevó un poco durante 2008. Debido a la realización de más pruebas y a la disponibilidad de estudios más sensibles, la frecuencia de infección notificada por *Chlamydia trachomatis* ha ascendido uniformemente desde que se comenzó su notificación en 1984 y alcanzó 401 casos/100 000 en el año 2008. La frecuencia máxima de sífilis primaria y secundaria por 100 000 habitantes fue de 71 casos en 1946, disminuyó con rapidez a 3.9 casos en 1956 y varió de casi 10 a 15 casos a lo largo de 1987 (con un incremento notable de las tasas en los varones homosexuales y estadounidenses de raza negra) y más tarde disminuyó hasta alcanzar su mínimo en 2.1 casos en los años 2000 a 2001 (con reducción más rápida en heterosexuales estadounidenses de raza negra). Desafortunadamente en 1996 se introdujeron los antirretrovirales altamente activos y aumentó la "seroselección" (es decir, los varones homosexuales evitan el contacto sexual sin protección con otros que poseen discordancia serológica para VIH pero no con individuos con la misma categoría de seroconversión, estrategia que protege únicamente contra la infección por VIH pero no contra otras infecciones de transmisión sexual), y un curso epidémico por el uso de la metanfetamina, la gonorrea, sífilis y clamidiosis resurgieron en varones homosexuales en Estados Unidos y Europa y se produjo un brote epidémico de infección por *Chlamydia* de un tipo poco común (linfogranuloma venéreo [LGV, *lymphogranuloma venereum*]) que prácticamente había desaparecido durante la era del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Estos avances han tenido como resultado un alto grado de infección

por el VIH y otros microorganismos patógenos de transmisión sexual (principalmente sífilis y LGV), sobre todo entre los varones que tienen relaciones sexuales con otros varones.

## TRATAMIENTO DE LOS SÍNDROMES USUALES DE LAS ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL (STD)

En otros capítulos se abordará el tratamiento de cada STI detallando las medidas que se deben seguir ante el diagnóstico de cada infección, pero la mayoría de los pacientes en realidad recibe tratamiento (cuando menos al principio) con base en los signos y síntomas y en los factores de riesgo asociados, incluso en los países industrializados. En el **cuadro 130-2** se enumeran algunos de los síndromes clínicos que más acompañan a las enfermedades de transmisión sexual (STD, *sexually transmitted disease*) y su causa microbiana. En los párrafos siguientes se explican las estrategias terapéuticas. **En los capítulos 188 y 189 se describe el tratamiento de las infecciones por retrovirus humanos.**

El primer paso en la conducta diagnóstica-terapéutica de las STD es evaluar el riesgo y luego se procede a la evaluación clínica, los estudios de diagnóstico o detección, el tratamiento y la prevención. Efectivamente, la atención usual de cualquier paciente comienza con la evaluación del riesgo (es decir, la posibilidad de que padezca una cardiopatía, cáncer). Es importante valorar el riesgo de las enfermedades de transmisión sexual/VIH para la atención primaria, los cuidados y la atención de urgencia, así como para las clínicas de especialidades que atienden a adolescentes y ofrecen cuidados prenatales y planificación familiar. Se debe llevar a cabo una valoración global del riesgo de STD/VIH que sirva como guía para la interpretación de los síntomas sugestivos de STD, las decisiones sobre los estudios de detección selectiva o sobre tratamientos profilácticos/preventivos, el asesoramiento y las intervenciones destinadas a reducir el riesgo (p. ej., vacunación contra la hepatitis B) y notificación a las parejas de los pacientes con infecciones conocidas. Un primer paso sencillo en la valoración del riesgo de STD/VIH es apreciar los datos demográficos básicos (es decir, sexo, edad, estado civil, lugar de residencia). Por ejemplo, las normas nacionales de Estados Unidos recomiendan buscar de manera sistemática infecciones por *C. trachomatis* en todas las mujeres  $\leq 25$  años con vida sexual activa. El **cuadro 130-3** muestra 11 preguntas relacionadas con la valoración del riesgo de STD/VIH que los médicos pueden plantear verbalmente o los sistemas asistenciales pueden adaptar (con respuestas sí/no) a un cuestionario que el propio paciente completa en la consulta. La declaración inicial de intenciones autoriza a tratar ciertos temas que deben percibirse como sensibles o socialmente inaceptables por los proveedores y los pacientes.

Después de evaluar el riesgo se lleva a cabo una evaluación clínica (obtención de información sobre los signos y síntomas específicos de STD). Los estudios complementarios para la confirmación (en las personas con signos y síntomas) o las pruebas de detección sistemática (para las personas sin signos ni síntomas) constan de un estudio microscópico, cultivo, detección de antígenos, sondas genéticas, pruebas de amplificación o serología. El tratamiento inicial del síndrome debe abarcar las causas más probables. En determinados casos, los resultados de las pruebas rápidas reducen el espectro de este tratamiento inicial (p. ej., un frotis fresco del exudado vaginal de las mujeres con secreción, una tinción de Gram del exudado uretral en los varones con secreción, un análisis rápido de reagina plasmática en los pacientes con úlceras genitales). Una vez iniciado el tratamiento de las STD, proseguir con las "4 C" de la prevención y el control: rastreo de los *contactos* (véase "Prevención y lucha contra las STI", más adelante en este capítulo), garantía de *cumplimiento* terapéutico, *consejos* para reducir los riesgos y promoción y abastecimiento de *condones*.

De conformidad con las normas actuales, es necesario realizar la detección de infección por el VIH-1 en todo adulto cuando menos en una ocasión y con mayor frecuencia cuando tienen riesgo de adquirir la infección.

## ■ URETRITIS EN EL VARÓN

La uretritis en el varón genera secreción uretral, disuria o ambas, por lo general sin polaquiria. Algunas de las causas microbianas son *Neisseria*



**CUADRO 130-2** Principales síndromes de las STD y causas microbianas de transmisión sexual

Síndrome	Causas microbianas de síndrome de transmisión sexual
Sida	VIH tipos 1 y 2
Uretritis: varones	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> (¿subespecie <i>urealyticum</i> ?), <i>Trichomonas vaginalis</i> , HSV
Epididimitis	<i>C. trachomatis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i>
Infecciones del aparato genital inferior: mujeres	
Cistitis/uretritis	<i>C. trachomatis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , HSV
Cervicitis mucopurulenta	<i>C. trachomatis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>M. genitalium</i>
Vulvitis	<i>Candida albicans</i> , HSV
Vulvovaginitis	<i>C. albicans</i> , <i>T. vaginalis</i>
Vaginosis bacteriana	Bacterias que causan vaginosis bacteriana (véase el texto)
Enfermedad inflamatoria pélvica aguda	<i>N. gonorrhoeae</i> , <i>C. trachomatis</i> , bacterias vinculadas a la vaginosis bacteriana, <i>M. genitalium</i> , estreptococos del grupo B
Esterilidad	<i>N. gonorrhoeae</i> , <i>C. trachomatis</i> , bacterias vinculadas a la vaginosis bacteriana
Lesiones ulcerosas de los genitales	HSV-1, HSV-2, <i>Treponema pallidum</i> , <i>Haemophilus ducreyi</i> , <i>C. trachomatis</i> (cepas del LGV), <i>Klebsiella (Calymmatobacterium) granulomatis</i>
Complicaciones del embarazo y puerperio	Varios microorganismos implicados
Infecciones intestinales	
Proctitis	<i>C. trachomatis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , HSV, <i>T. pallidum</i>
Proctocolitis o enterocolitis	Especies de <i>Campylobacter</i> , especies de <i>Shigella</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> , otros microorganismos patógenos intestinales
Enteritis	<i>Giardia lamblia</i>
Artritis aguda con infección urogenital o viremia	<i>N. gonorrhoeae</i> (p. ej., DGI), <i>C. trachomatis</i> (p. ej., artritis reactiva), HBV
Verrugas anales y genitales	HPV (30 tipos genitales)
Síndrome de mononucleosis	CMV, VIH, EBV
Hepatitis	Virus de la hepatitis, <i>T. pallidum</i> , CMV, EBV
Neoplasias	
Displasias del epitelio escamoso y cánceres de cuello uterino, ano, vulva, vagina o pene	HPV (ante todo los tipos 16, 18, 31, 45)
Sarcoma de Kaposi, linfomas de cavidades orgánicas	HHV-8
Leucemia de células T	HTLV-I
Carcinoma hepatocelular	HBV
Paraparesia espástica tropical	HTLV-I
Sarna	<i>Sarcoptes scabiei</i>
Piojo púbico	<i>Pthirus pubis</i>

**Abreviaturas:** HSV, virus de herpes simple; LGV, linfogranuloma venéreo; DGI, infección gonocócica diseminada (*disseminated gonococcal infection*); HPV, virus del papiloma humano; CMV, citomegalovirus; EBV, virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*); HBV, virus de la hepatitis B; HTLV, virus linfotrópico de las células T humanas (*human T-cell lymphotropic virus*); HHV-8, herpesvirus humano tipo 8 (*human herpesvirus type 8*).

**CUADRO 130-3** Valoración del riesgo de contraer STD y VIH con 11 preguntas

Declaración de intenciones:	
Con el fin de proporcionarle la mejor asistencia actual y para conocer el riesgo que corre de contraer determinadas infecciones, nos vemos obligados a interrogarle sobre su comportamiento sexual	
Preguntas iniciales:	
1) ¿Tiene alguna razón para creer que padece una STI? Si es así, ¿qué razón?	
2) Para todos los adolescentes menores de 18 años: ¿Ha comenzado a tener ya algún tipo de relación sexual?	
Antecedente de STD:	
3) ¿Ha tenido alguna vez infecciones de transmisión sexual o infecciones genitales de algún tipo? Si es así, ¿cuáles?	
Preferencias sexuales:	
4) ¿Ha tenido relaciones sexuales con varones, mujeres o ambos?	
Uso de drogas por vía intravenosa:	
5) ¿Se ha inyectado (“chutado”) alguna vez drogas? (Si es así, ¿ha compartido alguna vez las agujas o el equipo de inyección?)	
6) ¿Ha tenido contactos sexuales con un varón homosexual o bisexual o con alguien que se haya inyectado drogas?	
Características de la(s) pareja(s):	
7) ¿Ha tenido su pareja sexual infecciones de transmisión sexual? Si es así, ¿cuáles?	
8) ¿Su pareja sexual ha tenido otras parejas sexuales durante su relación?	
Lista de síntomas de STD:	
9) ¿Ha tenido recientemente alguno de estos síntomas?	
Varones	Mujeres
a) Secreción de pus (goteo) por el pene	a) Secreción vaginal anormal (aumento de la cantidad, olor anormal, color amarillo anormal)
b) Úlceras o erupciones genitales	b) Úlceras, erupciones o prurito genital
Actividad sexual en los dos meses anteriores (para pacientes que hayan respondido “sí” a cualesquiera de las preguntas anteriores y con el fin de guiar la exploración y los estudios complementarios):	
10) Ahora me gustaría preguntarle qué parte de su cuerpo ha estado expuesta a una STD (p. ej., pene, boca, vagina, ano)	
Pregunta sobre el interés en las pruebas de detección sistemática de las STD (para pacientes que hayan respondido “no” a todas las preguntas anteriores):	
11) ¿Quiere que se le hagan pruebas para detectar VIH o cualquier otra STD ahora? (si la respuesta es sí, el médico puede indagar acerca del tipo de STD y el porqué)	

**Fuente:** Adaptado de JR Curtis, KK Holmes, en KK Holmes et al (eds): *Sexually Transmitted Diseases*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2008.

*gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*, HSV y quizá adenovirus.

Hasta hace poco, *C. trachomatis* causaba entre 30 y 40% de los casos de uretritis no gonocócica (NGU, *nongonococcal urethritis*); sin embargo, la proporción de casos por este microorganismo se ha reducido en algunas poblaciones gracias a la eficacia de los programas de lucha contra la clamidiosis, además de que los ancianos con uretritis no suelen tener infección por *Chlamydia*. El herpesvirus simple y *T. vaginalis* causan unos cuantos casos de NGU en Estados Unidos. Recientemente varios estudios encontraron a *M. genitalium* como causa probable de numerosos casos con resultados negativos para *Chlamydia*. Menos estudios que en el pasado han atribuido esta enfermedad a *Ureaplasma*;

estas bacterias se dividen en *U. urealyticum* y *U. parvum* y unos cuantos estudios sugieren que la primera (pero no la segunda) provoca NGU. Las bacterias coliformes pueden causar uretritis en los varones que practican el coito anal. Hoy en día existen pruebas específicas únicamente para *Neisseria gonorrhoeae* y *C. trachomatis* en el diagnóstico inicial de la uretritis en el varón; todavía no se incluyen pruebas para especies de *Mycoplasma* o especies de *Urealyticum*. A continuación se resumen los pasos que deben seguirse ante el paciente con sospecha de uretritis:

1. **Establecer la presencia de uretritis.** En caso de que al exprimir la uretra de atrás hacia adelante no se obtenga una secreción purulenta o mucopurulenta, incluso cuando el paciente no ha orinado durante varias horas o, de preferencia, durante toda la noche, se toma una muestra del tercio anterior de la uretra o de la secreción introduciendo un hisopo pequeño unos 2 o 3 cm en la uretra para frotis que se somete a tinción de Gram, que generalmente revela  $\geq 5$  neutrófilos/1 000 por campo en las zonas que contienen células; en caso de infección gonocócica, el frotis exhibe también diplococos intracelulares gramnegativos. Otro método es examinar el sedimento centrifugado de los primeros 20 o 30 ml de orina (primera orina de la mañana) en busca de células inflamatorias ya sea con un microscopio, que revela  $\geq 10$  leucocitos por campo de alto poder, o por medio de la prueba de la esterasa leucocítica. Muchos pacientes con síntomas pero sin datos objetivos de uretritis padecen de problema funcional y no orgánico, por lo que no mejoran con los antimicrobianos.
2. **Buscar complicaciones u otros diagnósticos.** La anamnesis breve acompañada de una exploración física permite excluir la posibilidad de epididimitis y varias complicaciones generalizadas como gonococosis diseminada (DGI, *disseminated gonococcal infection*) y artritis reactiva. En el joven con vida sexual activa que manifiesta uretritis el tacto rectal para explorar la próstata rara vez resulta útil, pero en los pacientes con disuria sin signos de uretritis y en los varones sin actividad sexual pero con uretritis se debe realizar un examen prostático, un examen general de orina y urocultivo para descartar la posibilidad de prostatitis o cistitis bacterianas.
3. **Buscar infecciones gonocócicas y por clamidias.** La ausencia de diplococos gramnegativos típicos en el frotis de exudado uretral teñido con Gram que exhibe células inflamatorias justifica un diagnóstico inicial de NGU, ya que esta prueba tiene 98% de sensibilidad para diagnosticar infección uretral por gonococos. Sin embargo, cada vez más varones con signos o síntomas de uretritis se someten simultáneamente a la búsqueda de infección por *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* por medio de pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT, *nucleic acid amplification tests*) múltiple en una muestra de la primera orina de la mañana. La muestra de orina que se somete al análisis comprende los primeros 10 a 15 ml del chorro, sin que la persona haya orinado en las 2 h previas, siempre que sea posible. Algunas veces el cultivo o las NAAT de *N. gonorrhoeae* son positivos aunque la tinción con Gram resulte negativa; se han descrito algunas cepas de *N. gonorrhoeae* que dan resultados negativos en las tinciones de Gram del exudado hasta en 30% de los casos de uretritis. Los resultados de las pruebas de infección gonocócica o por clamidias establecen el pronóstico del paciente (siendo mayor el riesgo de reincidencia de la NGU cuando no se detectan ni gonococos ni clamidias) y pueden servir como base para las recomendaciones terapéuticas y el tratamiento de la(s) pareja(s) sexual(es).
4. **Prescribir tratamiento de inmediato para la uretritis mientras se esperan los resultados de las pruebas.**

## TRATAMIENTO Uretritis en varones

En el **cuadro 130-4** se resume el procedimiento en el varón sexualmente activo con secreción uretral, disuria o ambas.

En la práctica, si la tinción de Gram no revela gonococos, se administra tratamiento para uretritis no gonocócica a base de azitromicina o doxiciclina. Ambos son eficaces, si bien la azitromicina produce mejores resultados en la infección por *M. genitalium*. Si se

## CUADRO 130-4 Tratamiento de la secreción uretral en varones

Causas habituales	Valoración inicial habitual
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Demostración de secreción uretral o piuria
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Exclusión de complicaciones locales o sistémicas
<i>Mycoplasma genitalium</i>	Tinción de Gram de la secreción uretral para confirmar uretritis, detectar diplococos gramnegativos
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Prueba para <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>C. trachomatis</i>
<i>Trichomonas vaginalis</i>	
Herpesvirus simple	

### Tratamiento inicial para pacientes y sus parejas sexuales

Tratamiento de la gonorrea (a menos que se excluya el diagnóstico):	más	Tratamiento de la infección por <i>Chlamydia</i> :
Ceftriaxona, 125 mg IM; o		Azitromicina, 1 g PO; o
Cefpodoxima, 400 mg PO; o		Doxiciclina, 100 mg c/12 h PO por 7 días
Cefixima, 400 mg por vía oral <sup>a</sup>		

### Tratamiento de la recurrencia

Confirmación objetiva de uretritis. Si el paciente se expuso a una nueva pareja sexual no tratada, debe repetirse el tratamiento del paciente y de la pareja sexual.

Si el paciente no se expuso, debe excluirse la posibilidad de *T. vaginalis*<sup>b</sup> o bien, *M. genitalium* o *Ureaplasma* resistentes a doxiciclina y considérese el tratamiento con metronidazol, azitromicina o ambos.

<sup>a</sup> La información actualizada sobre el surgimiento de resistencia antimicrobiana en *N. gonorrhoeae* se obtiene de los Centers for Disease Control and Prevention en <http://www.cdc.gov/std>

<sup>b</sup> En varones, el diagnóstico de infección por *T. vaginalis* requiere de cultivo (o prueba de amplificación de ácidos nucleicos, cuando están disponibles) del sedimento de la primera orina del día o de una muestra obtenida con hisopo antes de la micción.

demuestra la presencia de gonococos en la tinción de Gram o si no se realizaron pruebas diagnósticas para excluir gonorrea de manera definitiva, el tratamiento debe incluir una dosis única contra gonorrea (**cap. 144**) más azitromicina o doxiciclina contra *C. trachomatis*, que con frecuencia coexiste en los varones con uretritis gonocócica. También es importante buscar gonorrea o infección por clamidia en las parejas sexuales de los pacientes; sin embargo, independientemente de que sean probados para tales infecciones, deben recibir el mismo tratamiento que el caso índice masculino. Cuando la uretritis persiste o recurre después del tratamiento, se repite el régimen inicial en caso de incumplimiento terapéutico o si el paciente tuvo contacto de nuevo con una pareja que no recibió el tratamiento. De lo contrario, se realizan pruebas en busca de *T. vaginalis* en una muestra obtenida con hisopo y en la primera orina del día (actualmente se obtienen mejores resultados con un cultivo, aunque la NAAT es más sensible y tal vez se podrá conseguir en el comercio en el futuro cercano). Si se confirma que se siguió el tratamiento original adecuadamente y se excluye una nueva exposición, entonces se recomienda administrar metronidazol o tinidazol (2 g PO en una sola dosis) más azitromicina (1 g PO en una sola dosis); la azitromicina es especialmente importante si no se administró al principio.

## ■ EPIDIDIMITIS

La epididimitis aguda casi siempre es unilateral y se caracteriza por dolor espontáneo, tumefacción y dolor a la palpación del epidídimo, con o sin signos o síntomas de uretritis. Esta enfermedad se debe diferenciar de la torsión, ciertos tumores y traumatismos testiculares. La torsión es una urgencia quirúrgica que es más común durante el segundo o tercer

decenio de la vida; se acompaña de dolor agudo y ascenso del testículo en el saco escrotal, rotación del epidídimo de atrás hacia adelante y ausencia de flujo sanguíneo en el estudio con sistema Doppler o en la gammagrafía con tecnecio-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ). La persistencia de los síntomas después de un ciclo de tratamiento por epididimitis sugiere la posibilidad de un tumor testicular o una enfermedad granulomatosa crónica, como tuberculosis. La epididimitis aguda en los varones menores de 35 años de edad con vida sexual activa es causada, en la mayor parte de los casos, por *C. trachomatis* y, con menos frecuencia, por *N. gonorrhoeae* y suele acompañarse de uretritis franca o subclínica. La epididimitis aguda de los ancianos o la que se genera después de una manipulación instrumental de las vías urinarias suele ser causada por microorganismos patógenos urinarios.

De igual forma, la causa de la epididimitis en los varones que practiquen coito anal suelen ser enterobacterias. Estos sujetos por lo regular no padecen uretritis, pero sí bacteriuria.

## TRATAMIENTO Epididimitis

La ceftriaxona (una sola dosis IM de 250 mg) seguida de doxiciclina (100 mg PO c/12 h durante 10 días) es eficaz contra la epididimitis por *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis*. Las fluoroquinolonas ya no se recomiendan para el tratamiento de la gonorrea en Estados Unidos por el surgimiento de cepas resistentes de *N. gonorrhoeae*, en especial (pero no en forma exclusiva) entre varones homosexuales (fig. 130-1). La levofloxacina (500 mg PO una vez al día por 10 días) también es eficaz para el tratamiento inicial de la epididimitis, si se sospecha infección con enterobacterias; sin embargo, este tratamiento probablemente se debe combinar con un régimen contra una posible gonocosis o clamidiosis, a menos que se confirme bacteriuria con enterobacterias.

## ■ URETRITIS Y SÍNDROME URETRAL EN LA MUJER

*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* y, en ocasiones, el HSV originan una uretritis sintomática denominada síndrome uretral de la mujer, caracterizada por disuria “interna” (por lo general sin sensación de tenesmo ni polaquiuria) y piuria, sin que en la orina sea posible aislar  $\geq 10^2$ /ml de *Escherichia coli* ni de otros microorganismos. Por lo contrario, la disuria del herpes vulvar o de la vulvovaginitis por *Candida* (y quizá por tricomonosis) suele describirse como “externa” y la causa es el contacto doloroso de la orina con los labios de la vulva o el introito inflamados o

ulcerados. Cuando el cuadro comienza repentinamente con tenesmo vesical, polaquiuria, hematuria o dolor vesical suprapúbico se debe descartar la posibilidad de cistitis bacteriana. En las mujeres con síntomas de cistitis bacteriana aguda la presencia de dolor espontáneo, dolor a la palpación del ángulo costovertebral y fiebre sugiere una pielonefritis aguda. **El tratamiento de las infecciones urinarias (UTI, urinary tract infection) se describe en el capítulo 288.**

Los signos de vulvovaginitis acompañados de disuria externa sugieren una infección vulvar (p. ej., por el HSV o *Candida albicans*). Es importante distinguir a las UTI bacterianas en las mujeres con disuria pero sin signos de vulvovaginitis del síndrome uretral y para ello hay que recurrir a la valoración del riesgo, la evaluación de los patrones de los signos y síntomas y a ciertos estudios microbiológicos específicos. En una mujer joven varias parejas sexuales o una nueva pareja en el último mes, o la coexistencia de cervicitis mucopurulenta (véase después en el presente capítulo) indican que la causa del síndrome uretral es una STI. La presencia  $\geq 10^2$ /ml de un solo microorganismo patógeno como *E. coli* o *Staphylococcus saprophyticus* en una muestra de orina correctamente recogida de la parte media de la micción en una mujer con disuria y piuria, sugiere probable UTI, mientras que la piuria con  $< 10^2$  uropatógenos convencionales por mililitro de orina (piuria “estéril”) indica un síndrome uretral agudo por *C. trachomatis* o *N. gonorrhoeae*. Es importante buscar gonorrea y clamidiosis utilizando pruebas específicas (p. ej., NAAT en los primeros 10 ml de orina). En las mujeres disúricas con piuria estéril por *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis* el tratamiento acertado alivia la disuria.

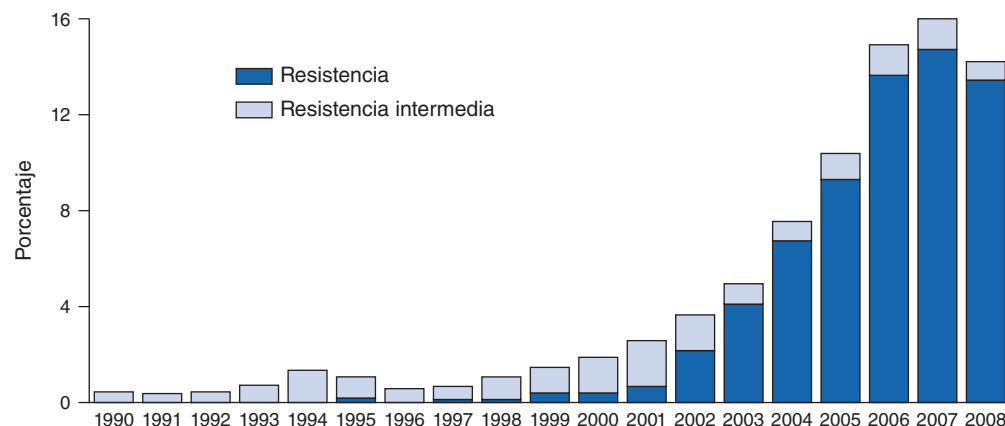
## ■ INFECCIONES VULVOVAGINALES

### Secreción vaginal anormal

Si se les pregunta directamente durante la consulta cotidiana, muchas mujeres reconocen arrojar secreción vaginal sin otros signos objetivos de inflamación ni de infección real. Sin embargo, la notificación espontánea de secreción vaginal anormal sugiere la posibilidad de vaginosis bacteriana o tricomonosis. Específicamente, uno o ambos cuadros clínicos se acompañan de secreción rara vez abundante con un olor anormal. La infección cervical por *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis* no aumenta la cantidad de la secreción ni cambia su coloración pero la cervicitis, igual que la tricomonosis, incrementa el número de neutrófilos en el líquido vaginal y le confiere un tono amarillento. Los trastornos vulvares, como el herpes genital o la candidosis vulvovaginal, causan prurito, sensación urente, irritación, lesiones vulvares, disuria externa (cuando la orina pasa por la vulva inflamada) o dispareunia vulvar.

Algunas infecciones vulvovaginales tienen secuelas graves. La tricomonosis, la vaginosis bacteriana y la candidosis vulvovaginal aumentan el riesgo de adquirir el VIH. La tricomonosis vaginal y la vaginosis bacteriana al principio del embarazo pronostican de manera independiente el parto prematuro. Asimismo, la vaginosis bacteriana abre la puerta a la infección del endometrio y las trompas por bacterias anaerobias. Algunas veces la vaginitis es una manifestación inicial e importante del síndrome del choque séptico y la candidosis vulvovaginal crónica o recidivante es más frecuente en mujeres con enfermedades generalizadas como diabetes mellitus o inmunodepresión por el VIH (aunque en la actualidad en Estados Unidos sólo una proporción pequeña de mujeres con candidosis vulvovaginal recidivante padece de una enfermedad grave predeponente).

Por tanto, los signos y síntomas vulvovaginales justifican un estudio cuidadoso con una exploración



**Figura 130-1** Porcentaje de *N. gonorrhoeae* aislado con resistencia intermedia o franca a la ciprofloxacina, por año: Gonococcal Isolate Surveillance Project, United States, 1990-2008. La resistencia intermedia se divide por las concentraciones inhibitoras mínimas (MIC) de 0.125 a 0.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  y resistencia de MIC de ciprofloxacina  $\geq 1.0$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ . (Tomada de Centers for Disease Control and Prevention: Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2008. Atlanta, U.S. Department of Health and Human Services; November 2009.)



ginecológica, pruebas diagnósticas rápidas y sencillas y tratamiento específico y congruente según la ubicación anatómica y el tipo de infección. Por desgracia, una encuesta reciente realizada en Estados Unidos indicó que los médicos rara vez solicitan los estudios apropiados para establecer la causa de estos síntomas. Asimismo, al comparar el tratamiento de las molestias vulvovaginales por vía telefónica y en el consultorio se encontró que el primer método es poco eficaz; además, al

comparar las evaluaciones realizadas por enfermeras-parteras y por médicos se encontró que la evaluación clínica realizada por estos últimos no concuerda con la evaluación de las enfermeras ni con las pruebas diagnósticas. En el **cuadro 130-5** se resumen el diagnóstico y tratamiento de las tres infecciones vaginales más comunes.

La inspección de la vulva y el periné revela en ocasiones úlceras genitales (su causa más frecuente es la infección por el HSV, aunque a veces

**CUADRO 130-5** Características diagnósticas y tratamiento de la infección vaginal

Característica	Exploración vaginal normal	Candidosis vulvovaginal	Vaginitis por tricomonas	Vaginosis bacteriana
Etiología	Ausencia de infección: predominio de lactobacilos	<i>Candida albicans</i>	<i>Trichomonas vaginalis</i>	Vinculada a <i>Gardnerella vaginalis</i> , diversas bacterias anaerobias/no cultivadas y micoplasmas
Síntomas frecuentes	Ninguno	Prurito vulvar, irritación o ambos	Leucorrea abundante y purulenta; prurito vulvar	Leucorrea maloliente, un poco más abundante
Secreción:				
Cantidad	Variable, por lo general escasa	Escasa	Abundante	Moderada
Color <sup>a</sup>	Transparente o blanca	Blanca	Blanca o amarilla	Blanca o gris
Consistencia	No homogénea, floculada	Grumosa; placas adherentes	Homogénea	Viscosidad reducida y homogénea; cubre de manera uniforme las paredes vaginales
Inflamación del epitelio vulvar o vaginal	Ninguna	Eritema del epitelio vaginal y el introito; frecuente dermatitis vulvar	Eritema del epitelio vaginal y vulvar; colpitis macular	Ninguna
pH del líquido vaginal <sup>b</sup>	Por lo general 4.5 o inferior	Por lo general 4.5 o inferior	Por lo general 5.0 o superior	Por lo general más de 4.5
Olor a aminas (pescado) con KOH a 10%	No	No	Puede existir	Sí
Estudio microscópico <sup>c</sup>	Células epiteliales normales; predominio de lactobacilos	Leucocitos, células epiteliales; micelios o pseudomicelios hasta en 80% de las personas con cultivos positivos para <i>C. albicans</i> y síntomas típicos	Leucocitos; tricomonas móviles en 80 a 90% de las pacientes sintomáticas, menos frecuentes si no hay síntomas	Célula guía; pocos leucocitos; ningún lactobacilo o sólo algunos superados por una profusa flora mixta, donde siempre hay <i>G. vaginalis</i> más especies de anaerobios visibles en la tinción de Gram (puntuación de Nugent ≥7)
Otros datos de laboratorio		Cultivo de especies de <i>Candida</i>	Cultivo de <i>T. vaginalis</i> o NAAT positiva <sup>d</sup>	
Tratamiento habitual	Ninguno	Crema, comprimidos o supositorios de algún azol, por ejemplo, miconazol, 100 mg en óvulo vaginal, o clotrimazol, 100 mg en comprimidos vaginales, una vez al día durante 7 días  Fluconazol, 150 mg PO (una sola dosis)	Metronidazol o tinidazol, 2 g PO (dosis única) Metronidazol, 500 mg PO, 2 veces al día durante 7 días	Metronidazol, 500 mg PO, 2 veces al día durante 7 días Gel de metronidazol al 0.75%, un aplicador (5 g) por vía intravaginal una vez al día durante 5 días  Clindamicina, crema a 2%, un aplicador completo por vía vaginal durante 7 días
Tratamiento habitual de la pareja sexual	Ninguno	Ninguno; tratamiento tópico si se detecta dermatitis por <i>Candida</i> del pene	Exploración para STD; tratamiento con metronidazol, 2 g PO (dosis única)	Ninguno

<sup>a</sup> La mejor forma de establecer el color de la secreción es examinándola contra el fondo blanco de la torunda.

<sup>b</sup> Si hay sangre, la medición del pH no será válida.

<sup>c</sup> Para detectar hongos, la secreción vaginal se mezcla con KOH a 10% antes de estudiarla bajo el microscopio; para examinar las demás características, la secreción se mezcla con solución salina fisiológica (1:1). La tinción de Gram también es excelente para detectar levaduras (menor valor predictivo para vulvovaginitis) y pseudomicelios o micelina (mayor valor predictivo para vulvovaginitis) y para distinguir entre la flora normal y la flora mixta de la vaginosis bacteriana, pero es menos sensible que el preparado con solución salina para la detección de *T. vaginalis*.

<sup>d</sup> NAAT, Prueba de amplificación de ácido nucleico (si se dispone de ella).

**Fuente:** *The Practitioner's Handbook for the Management of Sexually Transmitted Diseases* que se obtiene en [http://depts.washington.edu/nnptc/online\\_training/std\\_handbook/pdfs/ch6\\_vaginitis.pdf](http://depts.washington.edu/nnptc/online_training/std_handbook/pdfs/ch6_vaginitis.pdf)

son chancros blandos) o fisuras (secundarias a la candidosis vulvovaginal) sensibles al tacto o una secreción visible en el introito antes de introducir el espéculo (lo que indica una vaginosis bacteriana o una tricomonosis). La exploración con espéculo permite discernir si la secreción tiene un aspecto realmente anormal y si emana del orificio cervical (mucoide y, si es anormal, amarilla) o procede de la propia vagina (no mucoide, ya que el epitelio vaginal no produce moco). La secreción vaginal anormal es indicación para medir el pH de la secreción, buscar olor a pescado al mezclarla con solución de hidróxido de potasio (KOH) a 10% y buscar ciertas características microscópicas al combinarla con solución salina (tricomonas móviles, “células guía” o ambas) y solución de KOH a 10% (seudohifas o hifas indicando candidosis vulvovaginal). Otras pruebas objetivas útiles para establecer la causa de la secreción vaginal anormal son la tinción de Gram para detectar alteraciones de la flora vaginal; las nuevas tarjetas y los análisis con tiras reactivas para la vaginosis bacteriana, que se describirán más adelante, y un nuevo estudio con sonda de DNA (prueba de Affirm) propuesto para detectar *T. vaginalis* y *C. albicans*, así como el aumento de las concentraciones de *Gardnerella vaginalis* asociados a la vaginosis bacteriana. La tinción de Gram del líquido vaginal se utiliza para calificar las alteraciones de la microbiota vaginal, pero principalmente para fines de investigación y es necesario conocer los morfotipos y la escala utilizada.

## TRATAMIENTO Secreción vaginal anormal

Las pautas terapéuticas de la secreción vaginal son variables. En los países pobres, donde las consultas o las farmacias suelen dispensar tratamientos guiados sólo por los síntomas, sin exploración ni pruebas complementarias, el tratamiento oral con metronidazol en un ciclo de siete días, ofrece una cobertura razonable frente a la tricomonosis y la vaginosis bacterianas, causas frecuentes de secreción vaginal; la administración de metronidazol a las parejas sexuales evita la reinfección de la mujer con tricomonas, aunque no sucede lo mismo en el caso de la vaginosis bacteriana. Las normas promulgadas por la Organización Mundial de la Salud recomiendan prescribir tratamiento para la infección cervical y para tricomonosis, vaginosis bacteriana, y la candidosis vulvovaginal en las mujeres con secreción vaginal anormal. Sin embargo, es importante advertir que la mayor parte de las cervicitis por clamidia y gonococo son asintomáticas.

En los países industrializados, los médicos que prescriben tratamiento para la secreción vaginal anormal deben distinguir al menos entre vaginosis bacteriana y tricomonosis, ya que el tratamiento óptimo de las pacientes y de sus parejas sexuales difiere en ambos casos, tal como se describirá brevemente a continuación.

### Tricomonosis vaginal

(Véase también cap. 215.) En forma característica, la tricomonosis sintomática genera secreción vaginal homogénea, purulenta, amarilla y abundante acompañada de irritación vulvar, a menudo con inflamación visible del epitelio vaginal y vulvar y petequias en el cuello uterino (llamado cuello uterino en frambuesa, que generalmente sólo puede verse por colposcopia). El pH vaginal (normalmente <4.7) suele elevarse a  $\geq 5.0$ . En las mujeres con signos y síntomas típicos de tricomonosis, el estudio microscópico de la secreción vaginal mezclada con solución salina exhibe a las tricomonas móviles en gran parte de los casos en los que el cultivo es positivo. Sin embargo, en ausencia de signos y síntomas, suele ser necesario el cultivo para identificar al microorganismo. La NAAT para *T. vaginalis* tiene mejores resultados que el cultivo; en la actualidad la NAAT en orina demuestra que la frecuencia de este microorganismo en los varones provenientes de varias clínicas dedicadas a las enfermedades de transmisión sexual en Estados Unidos es sumamente elevada.

El tratamiento de los pacientes tanto asintomáticos como sintomáticos reduce el índice de transmisión y previene la aparición ulterior de síntomas.

## TRATAMIENTO Tricomonosis vaginal

Sólo los nitroimidazoles (p. ej., metronidazol y tinidazol) curan la tricomonosis. Una dosis única de 2 g de metronidazol es eficaz y mucho menos costosa que las demás opciones terapéuticas. La semivida del tinidazol es más larga que la del metronidazol y es útil para el tratamiento de la tricomonosis que no responde al metronidazol. El tratamiento de las parejas sexuales [que por lo general se proporciona a la paciente para que lo dé e informe a su(s) pareja(s) sexual(es) sobre la evitación simultánea de consumo de alcohol] reduce de manera significativa el riesgo de reinfección, pues de tal manera se impide que la pareja actúe como reservorio de la infección. La administración de un gel de metronidazol al 0.75% por vía vaginal, aunque es moderadamente eficaz en la vaginosis bacteriana, no es fiable en la tricomonosis. Durante el primer trimestre del embarazo no se recomienda administrar metronidazol por vía general, pero a partir de ese momento se considera seguro. En un gran estudio aleatorio, el tratamiento de la tricomonosis con metronidazol durante el embarazo no redujo la frecuencia de morbilidad perinatal; por consiguiente, no se recomienda realizar una detección sistemática de tricomonosis entre las embarazadas asintomáticas.

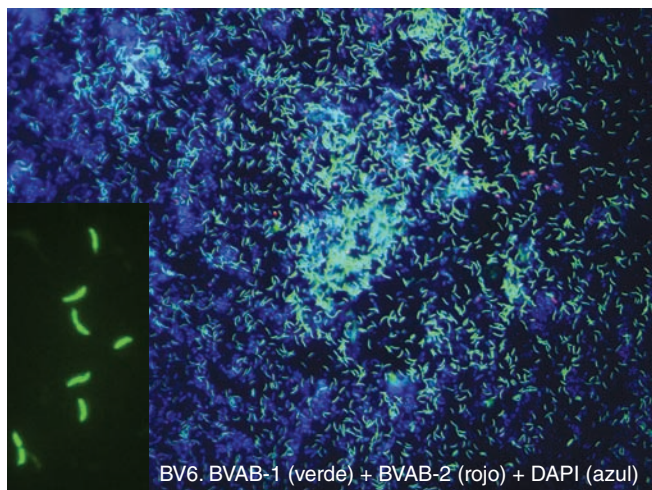
### Vaginosis bacteriana

Este síndrome (al que previamente se llamó *vaginitis inespecífica*, *vaginitis por Haemophilus*, *vaginitis anaerobia* o *secreción vaginal por Gardnerella*) se caracteriza por fetidez vaginal y leucorrea leve o moderada; la secreción tiene aspecto homogéneo con escasa viscosidad y cubre de manera uniforme toda la mucosa vaginal. La vaginosis bacteriana aumenta el riesgo de adquirir otras infecciones genitales como VIH, *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*. Otros factores de riesgo son el coito vaginal reciente sin protección, las parejas sexuales de sexo femenino y las duchas vaginales.

Si bien las bacterias que causan vaginosis bacteriana se han detectado bajo el prepucio de los varones no circuncidados, el tratamiento con metronidazol de las parejas de sexo masculino no ha reducido la frecuencia de recurrencias entre las mujeres enfermas.

En mujeres con vaginosis bacteriana, el cultivo de la secreción vaginal ha demostrado un incremento notable de la prevalencia y concentración de *G. vaginalis*, *Mycoplasma hominis* y varias bacterias anaerobias [p. ej., especies de *Mobiluncus*, *Prevotella* (antes conocida como *Bacteroides*) y algunas especies de *Peptostreptococcus*], así como la ausencia de especies de *Lactobacillus* productores de peróxido de hidrógeno, los cuales constituyen la mayor parte de la flora vaginal y quizá ayudan a proteger contra ciertas infecciones vaginales y cervicouterinas. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) de amplio espectro para la amplificación de rDNA 16S en el líquido vaginal, con la subsiguiente identificación de las bacterias específicas por diversos métodos, ha demostrado una mayor e inesperada diversidad bacteriana, que comprende varias especies singulares las cuales no se habían cultivado con anterioridad [p. ej., tres especies de clostridios que al parecer son específicas de vaginosis bacteriana y se acompañan de fracaso de tratamiento con metronidazol (fig. 130-2)]. También se han identificado secuencias de DNA relacionadas con *Atopobium vaginae*, un microorganismo muy vinculado con la vaginosis bacteriana que es resistente al metronidazol y provoca una vaginosis recurrente después del tratamiento con metronidazol. Otros géneros que causan vaginosis bacteriana son *Megasphaera*, *Leptotrichia*, *Eggerthella* y *Dialister*.

Por lo general, el diagnóstico clínico de vaginosis bacteriana se establece por medio de los criterios de Amsel, que comprenden cuatro de las siguientes anomalías clínicas: 1) signos objetivos de aumento de leucorrea homogénea, 2) secreción vaginal con pH >4.5, 3) desprendimiento de un evidente olor a pescado (atribuible a aminas volátiles como la trimetilamina) inmediatamente después de mezclar la secreción vaginal con una solución de KOH al 10% y 4) demostración microscópica de “células guía o indicadoras” (células del epitelio vaginal cubiertas por coccobacilos que les confieren un aspecto granuloso de

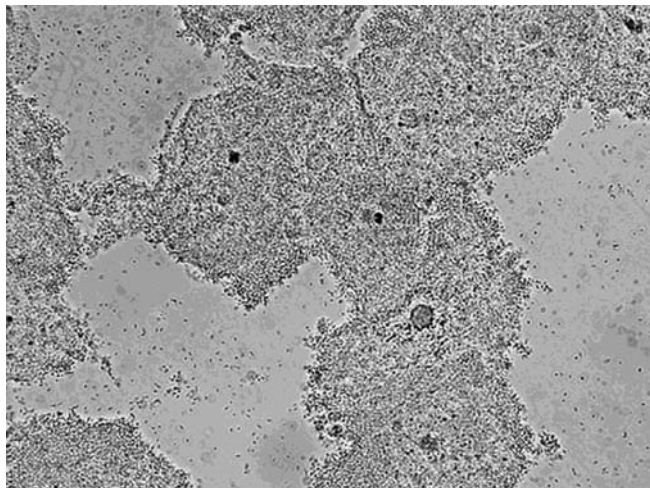


**Figura 130-2** PCR de amplio espectro con amplificación del rDNA 16S en líquido vaginal obtenido de una mujer con vaginosis bacteriana que muestra un campo de hibridación de bacterias con sondas para la bacteria 1 causativa de vaginosis bacteriana ([BVAB-1, *bacterial vaginosis-associated bacterium 1*], visible como un bacilo verde, delgado y curvo) y la bacteria 2 (en rojo). El recuadro muestra que BVAB-1 tiene forma parecida a *Mobiluncus* (bacilo curvo). (Reimpresa con autorización de DN Fredricks et al.)

límites indefinidos (fig. 130-3) hecha en una preparación en fresco de la mezcla de la secreción vaginal con solución salina normal en proporción 1:1.

### TRATAMIENTO Vaginosis bacteriana

La dosis habitual de metronidazol para el tratamiento de la vaginosis bacteriana es de 500 mg PO c/12 h durante siete días. Una sola dosis de 2 g de metronidazol, como se recomienda en la tricomonosis, tiene un índice de curación un poco menor en la vaginosis bacteriana y no podría utilizarse. En Estados Unidos también se ha



**Figura 130-3** Preparación en fresco de líquido vaginal que muestra las células guía típicas de una mujer con vaginosis bacteriana. Nótese los bordes celulares epiteliales oscurecidos y el aspecto granular atribuible a las múltiples bacterias adherentes ( $\times 400$ ). [Fotografía proporcionada por Lorna K. Rabe, reimpresa con autorización de S Hillier et al, en KK Holmes et al. (eds). *Sexually Transmitted Diseases*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2008.]

aprobado el tratamiento intravaginal con crema de clindamicina al 2% [un aplicador completo (5 g contienen 100 mg de fosfato de clindamicina) diariamente durante siete noches] o con gel de metronidazol al 0.75% [un aplicador completo (5 g contienen 37.5 mg de metronidazol) c/12 h durante cinco días] y no origina reacciones adversas generalizadas. La respuesta a los dos tratamientos es similar a la respuesta al metronidazol oral. También están aprobados la clindamicina PO (300 mg c/12 h durante siete días) y los óvulos de clindamicina (100 g intravaginales al acostarse durante tres días), y tinidazol oral (1 g al día por 5 días o 2 g al día por 3 días). Desafortunadamente, las recurrencias a largo plazo (es decir, varios meses después) son muy comunes con el tratamiento tanto oral como intravaginal. Un estudio clínico aleatorizado comparó el gel intravaginal que contiene 37.5 mg de metronidazol con un supositorio que contiene 500 mg de metronidazol más nistatina (este último no se comercializa en Estados Unidos), lo que demuestra un índice significativamente más elevado de vaginosis bacteriana recurrente con el régimen de 37.5 mg; esto sugiere que en el tratamiento tópico intravaginal es importante administrar dosis más altas de metronidazol. Las recurrencias disminuyen considerablemente utilizando dos veces a la semana gel de metronidazol intravaginal supresor. Según fue comentado antes, el tratamiento de la pareja sexual con metronidazol no previene las recurrencias de vaginosis bacteriana.

Los intentos por restituir el número de lactobacilos vaginales que producen peróxido de hidrógeno y quizá mantienen la salud vaginal, no han tenido éxito. En otro estudio clínico aleatorizado sobre la ingestión de lactobacilos se observó una reducción en los índices de vaginosis bacteriana recurrente; sin embargo, este resultado no se ha confirmado ni refutado. En un estudio clínico multicéntrico aleatorizado llevado a cabo en Estados Unidos no se observaron beneficios repitiendo la inoculación intravaginal de *Lactobacillus* productores de peróxido después del tratamiento de la vaginosis bacteriana con metronidazol. Por otro lado, un metaanálisis de 18 estudios concluyó que la vaginosis bacteriana durante el embarazo eleva considerablemente el riesgo de parto prematuro y aborto espontáneo. No obstante, la mayor parte de los estudios sobre el tratamiento intravaginal tópico de la vaginosis bacteriana con clindamicina durante el embarazo no ha reducido los resultados adversos del embarazo. Varios estudios clínicos sobre el tratamiento con metronidazol oral durante el embarazo proporcionan resultados no concluyentes y la revisión que realizó Cochrane en 2007 concluyó que el tratamiento prenatal de la mujer con vaginosis bacteriana (incluso en los casos con parto prematuro previo) no reduce el riesgo de parto prematuro. Por consiguiente, la *U.S. Preventive Services Task Force* no recomienda realizar pruebas sistemáticas en busca de vaginosis bacteriana en las embarazadas.

### Prurito, ardor o irritación vulvovaginal

La candidosis vulvovaginal produce prurito, sensación urente o irritación vulvar, generalmente sin leucorrea ni fetidez. El herpes genital origina síntomas similares y algunas veces sus lesiones son difíciles de diferenciar de las fisuras causadas por la candidosis. Los signos de candidosis vulvovaginal constan de eritema, edema, fisuras y sensibilidad vulvar. Algunas veces la secreción vaginal blanca y escasa adopta la forma de placas similares a las aftas o al queso fresco y se adhieren a la mucosa vaginal. *C. albicans* es la causa de casi todos los casos de candidosis vulvovaginal sintomática y probablemente procede de cepas endógenas del hongo que han colonizado la vagina o el aparato digestivo. El término candidosis vulvovaginal complicada se refiere a los casos que recurren cuatro o más veces por año; son muy graves y la causa son especies de *Candida* no *albicans*; ocurren en mujeres con diabetes rebelde, debilidad excesiva, inmunodepresión o embarazo.

Además de concordar con los síntomas clínicos, el diagnóstico de candidosis vulvovaginal se basa en la presencia de pseudohifas o hifas en el estudio microscópico del líquido vaginal mezclado con solución salina o KOH al 10%, o teñido con colorante de Gram. El estudio microscópico es menos sensible que el cultivo, pero su correlación con los



síntomas es mayor. El cultivo se reserva para los casos que no responden a los antimicóticos de primera línea y se lleva a cabo para descartar la presencia de resistencia al imidazol o los azoles (a menudo vinculada con *Candida glabrata*) o antes de empezar el tratamiento antimicótico supresor para los casos recurrentes.

## TRATAMIENTO

### Prurito, ardor o irritación vulvovaginales

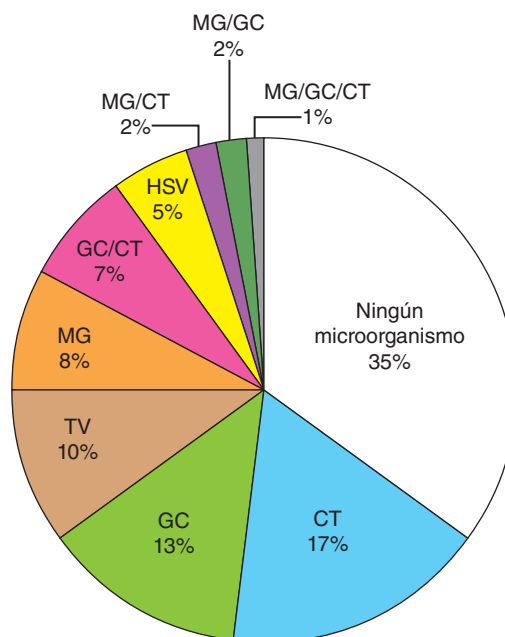
Los síntomas y signos de la candidosis vulvovaginal justifican su tratamiento, que por lo general consiste en la administración de cualquier imidazol (p. ej., miconazol o clotrimazol) por vía vaginal durante tres a siete días o de una dosis única de fluconazol PO (cuadro 130-5). La venta sin receta de estos preparados ha reducido el costo asistencial y ha facilitado el tratamiento de muchas mujeres con vulvovaginitis iterativa por levaduras. Sin embargo, la mayoría de las mujeres que compran estos fármacos no tiene candidosis vulvovaginal, mientras que otras padecen infecciones vaginales que necesitan un tratamiento distinto. Por lo tanto, sólo se deberían automedicar las mujeres con los síntomas clásicos de prurito vulvar y antecedente de vulvovaginitis por levaduras diagnosticada por un médico experto. Los ciclos cortos de azoles intravaginales tópicos son eficaces para el tratamiento de la candidosis vulvovaginal no complicada (p. ej., clotrimazol, dos tabletas vaginales de 100 mg al día por tres días o miconazol, un supositorio vaginal de 1 200 mg en dosis única). La administración de una sola dosis oral de fluconazol (150 mg) también resulta eficaz y muchas pacientes lo prefieren. El tratamiento de los casos complicados (véase antes en el presente capítulo) y de los que no responden al tratamiento intravaginal convencional o a una sola dosis de antimicrobiano por vía oral casi siempre necesitan un tratamiento prolongado o periódico por vía oral; esta situación se describe de manera extensa en los principios terapéuticos de las infecciones de transmisión sexual del 2010 publicados por los CDC (<http://www.cdc.gov/std/treatment>). No es necesario administrar tratamiento a las parejas sexuales en todos los casos.

### Otras causas de secreción vaginal o de vaginitis

En la vaginitis ulcerosa vinculada al síndrome del choque tóxico estafilocócico es necesario identificar pronto a *Staphylococcus aureus* en el líquido vaginal por medio de una tinción de Gram y un cultivo. En la vaginitis inflamatoria descamativa, el frotis del líquido vaginal exhibe neutrófilos, una descamación masiva del epitelio vaginal con mayor número de células parabasales y cocos grampositivos; este síndrome responde al tratamiento con crema de clindamicina al 2%, a menudo administrada en combinación con esteroides tópicos por varias semanas. Otras causas de vaginitis y de síntomas vulvovaginales son la retención de cuerpos extraños (p. ej., tampones), diafragmas, espermicidas vaginales, productos antisépticos o duchas vaginales, la atrofia del epitelio vaginal después de la menopausia o durante el puerperio con una lactancia prolongada, las reacciones alérgicas a los preservativos de látex, las úlceras vaginales vinculadas por la infección por el VIH o el síndrome de Behçet y la vestibulitis (síndrome poco conocido).

## ■ CERVICITIS MUCOPURULENTO

El término cervicitis mucopurulenta (MPC, *mucopurulent cervicitis*) se refiere a la inflamación del epitelio cilíndrico, el subepitelio del endocérvix y del epitelio cilíndrico contiguo que yace descubierto en posición ectópica en el exocérvix. La cervicitis mucopurulenta en la mujer constituye la "pareja silenciosa" de la uretritis en el varón; su frecuencia es similar y suele ser causada por los mismos microorganismos (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* o, en un vínculo notable que se demostró en dos estudios clínicos recientes con casos y testigos, por *M. genitalium*). Sin embargo, la cervicitis mucopurulenta es más difícil de diagnosticar. La



**Figura 130-4** Microorganismos detectados en pacientes de clínicas dedicadas a las enfermedades de transmisión sexual con cervicitis mucopurulenta ( $n = 167$ ). GC, Gonococo; CT, *Chlamydia trachomatis*; MG, *Mycoplasma genitalium*; TV, *Trichomonas vaginalis*; HSV, herpesvirus simple. (Cortesía de la Dra. Lisa Manhart; con autorización.)

cervicitis mucopurulenta es la manifestación más frecuente de estas infecciones bacterianas graves en la mujer, de manera que en ocasiones constituye un signo de infección de la parte superior del aparato reproductor, llamada también *enfermedad inflamatoria pélvica* ([PID, *pelvic inflammatory disease*], véase después en este capítulo). En la embarazada, la cervicitis mucopurulenta puede provocar complicaciones obstétricas.

En un estudio prospectivo realizado en Seattle de 167 pacientes consecutivas con MPC [definida con base en la presencia de secreción mucopurulenta endocervical amarillenta o  $\geq 30$  leucocitos polimorfonucleares (PMN)/1 000 por campo microscópico] que fueron enviadas a clínicas especializadas en STD durante el decenio de 1980, un poco más de 33% de las muestras cervicovaginales analizadas en busca de *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium*, HSV y *T. vaginalis* no reveló una causa identificable (fig. 130-4). Recientemente, un estudio en Baltimore con NAAT para estos patógenos no logró identificar una causa microbiológica en aproximadamente 50% de las 133 mujeres con cervicitis mucopurulenta.

El diagnóstico de MPC se basa en la presencia de secreción mucopurulenta amarilla proveniente del orificio cervical o hemorragias endocervicales cuando se frota suavemente y ectopia cervical edematosa (véase después); estos últimos dos hallazgos son más frecuentes con MPC por clamidia, pero los signos aislados no permiten distinguir entre los microorganismos causales. A diferencia de las endocervicitis por infecciones gonocócicas o por clamidias, la causada por el HSV provoca lesiones ulcerosas en el epitelio escamoso estratificado del exocérvix y el epitelio cilíndrico. El moco cervical amarillo extraído con una torunda blanca del endocérvix indica la presencia de leucocitos polimorfonucleares. La tinción de Gram algunas veces confirma su presencia, aunque agrega muy poco al valor diagnóstico de la valoración por medio de los signos cervicales. La presencia  $\geq 20$  polimorfonucleares por campo microscópico de 1 000 aumentos en las bandas de moco cervical no contaminadas por células epiteliales escamosas vaginales ni por bacterias vaginales indica endocervicitis. La presencia de diplococos gramnegativos intracelulares en un moco endocervical obtenido correctamente es muy específica de gonorrea, aunque su sensibilidad es  $\leq 50\%$ . Por tanto, para el estudio de la MPC también está indicado realizar pruebas específicas y sensibles para *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* (p. ej., pruebas de amplificación de ácidos nucleicos).

## TRATAMIENTO Cervicitis mucopurulenta

Entre los criterios anteriores para MPC, ninguno es específico ni pronóstico de infección gonocócica o por *Chlamydia* en algunas situaciones y las guías de 2010 de los CDC recomiendan que en algunas pacientes conviene administrar un tratamiento empírico contra MPC en espera de los resultados de las pruebas. Este tratamiento con antibióticos activos contra *C. trachomatis* se administra a mujeres con riesgo elevado de padecer esta enfermedad de transmisión sexual tan común (factores de riesgo: edad <25 años, múltiples parejas sexuales o parejas sexuales nuevas y relaciones sexuales sin protección), en especial si no es posible asegurar un seguimiento ulterior. Está indicado el tratamiento simultáneo contra gonorrea cuando la prevalencia de la infección es alta en la población respectiva de pacientes (p. ej., adultos jóvenes, clínica con prevalencia elevada documentada). En esta situación, el tratamiento consta de una sola dosis eficaz contra gonorrea más el tratamiento contra la infección por *Chlamydia*, como se muestra en el cuadro 130-4 para el tratamiento de la uretritis. En los casos en que la gonorrea es mucho menos común que la clamidiosis, suele bastar el tratamiento inicial contra clamidia, dependiendo de los resultados de las pruebas para gonorrea. Las causas y beneficios potenciales del tratamiento para la endocervicitis que no es causada por gonorrea o *Chlamydia* no se han establecido. Tampoco se ha definido bien la sensibilidad de *M. genitalium* a los antimicrobianos y este microorganismo con frecuencia persiste después del tratamiento con doxiciclina; por lo tanto parece razonable utilizar azitromicina para el tratamiento en la posible infección por *M. genitalium* en tales casos. Las parejas sexuales de mujeres con MPC deben ser examinadas y recibir un régimen terapéutico similar al elegido para las pacientes, a menos que los resultados de las pruebas para gonorrea o clamidiosis sugieran un tratamiento diferente o incluso la exclusión de todo tratamiento.

### ■ ECTOPIA CERVICOUTERINA

La ectopia cervicouterina, a menudo llamada erróneamente “erosión cervical”, se confunde fácilmente con endocervicitis infecciosa. La ectopia consiste en la presencia de epitelio cilíndrico monoestratificado que se extiende desde el endocérvix y se hace visible sobre el ectocérvix. En la ectopia, el orificio cervical contiene moco transparente o ligeramente turbio pero no hay secreción mucopurulenta amarilla. La colposcopia revela un epitelio intacto. Esta peculiaridad es normal en la adolescencia y al principio de la madurez y retrocede gradualmente durante el segundo y tercer decenios de la vida, a medida que la metaplasia escamosa sustituye al epitelio cilíndrico ectópico. El uso de anticonceptivos orales favorece la persistencia o reaparición de la ectopia mientras que, al parecer, el tabaquismo acelera la metaplasia escamosa. La cauterización para eliminar la ectopia no está justificada puesto que predispone al cuello uterino a la infección por *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* o el virus de inmunodeficiencia humana.

### ■ ENFERMEDAD INFLAMATORIA PÉLVICA

El término *enfermedad inflamatoria pélvica* (PID) por lo general se refiere a la infección que asciende desde el cuello uterino o la vagina hasta el endometrio, las trompas de Falopio (o ambos). Esta infección en ocasiones se extiende más allá del aparato reproductor hasta originar una peritonitis pélvica, peritonitis generalizada, perihepatitis o un absceso pélvico. Rara vez, en mujeres jóvenes una infección independiente de las STI se extiende en forma secundaria hasta los órganos pélvicos: 1) a partir de focos adyacentes de inflamación (p. ej., apendicitis, ileítis regional o diverticulitis), 2) como consecuencia de una diseminación hematogena (p. ej., tuberculosis) o 3) como complicación de ciertas enfermedades tropicales (p. ej., esquistosomosis). La infección intrauterina puede ser primaria (espontánea y casi siempre de transmisión sexual) o secundaria a una cirugía invasora intrauterina [p. ej., dilatación y legrado, interrupción del embarazo, inserción de un dispositivo intrauterino (IUD, *intrauterine device*) o histerosalpingografía] o a un parto.

### Etiología

Los microorganismos causales más comunes de la enfermedad inflamatoria pélvica son también la causa primaria de endocervicitis (*N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*) y los que se consideran componentes anormales de la flora vaginal. En general, la enfermedad inflamatoria pélvica suele ser causada por gonorrea donde la frecuencia de esta infección es alta, es decir, en los países pobres y las poblaciones de las zonas urbanas más abatidas de Estados Unidos. En varios estudios clínicos comparativos recientes también se ha encontrado *M. genitalium* ligado al diagnóstico histopatológico de endometritis y salpingitis.

Por otro lado, en Estados Unidos también se han identificado otros microorganismos anaerobios y facultativos (en especial especies de *Prevotella*, peptoestreptococos, *E. coli*, *Haemophilus influenzae* y estreptococo del grupo B) así como micoplasma genital en diversas proporciones (casi siempre de 25 a 33%) en muestras de líquido peritoneal obtenidas durante una laparoscopia o de las trompas de Falopio de mujeres con enfermedad inflamatoria pélvica. Los obstáculos para definir el microorganismo preciso en cada caso de enfermedad inflamatoria pélvica repercuten sobre los pasos que deben seguirse en el tratamiento empírico con antimicrobianos de esta infección.

### Epidemiología

En Estados Unidos, el número anual estimado de consultas iniciales por PID en mujeres de 15 a 44 años de edad disminuyó desde un promedio de 400 000 durante el decenio de 1980 hasta 250 000 en 1999 y más tarde a 104 000 en 2008. Las hospitalizaciones por PID aguda en Estados Unidos también disminuyeron uniformemente a lo largo del decenio de 1980 y al principio del de 1990, pero permanecieron constantes en casi 70 000 a 100 000 por año desde 1995. Algunos de los principales factores de riesgo para padecer enfermedad inflamatoria pélvica son la presencia de infección endocervical o vaginosis bacteriana, el antecedente de salpingitis o de duchas vaginales recientes y el uso de un dispositivo intrauterino (en particular entre las nulíparas, durante los primeros meses después de la inserción de un DIU. Existen otros factores yatrógenos que también elevan el riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica como dilatación y legrado o cesárea, en especial en mujeres con infección endocervical por gonococo o clamidia o con vaginosis bacteriana. Por lo general, los síntomas de la enfermedad inflamatoria pélvica causada por *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* comienzan durante el periodo menstrual o poco después; esto sugiere que la menstruación constituye un factor de riesgo en las mujeres con infección endocervical. La inoculación experimental en las trompas de Falopio de primates inferiores demuestra que la exposición repetida a *C. trachomatis* provoca mayor grado de inflamación y daño hísticos; por lo tanto, quizá la inmunopatología contribuye a la fisiopatología de la salpingitis por *Chlamydia*. Las mujeres que utilizan anticonceptivos orales aparentemente tienen un riesgo menor de padecer PID sintomática y la esterilización tubaria reduce el riesgo de salpingitis al prevenir la diseminación intraluminal de la infección hacia las trompas de Falopio.

### Cuadro clínico

**Endometritis: síndrome clínico patológico** En un estudio sobre mujeres con sospecha clínica de enfermedad inflamatoria pélvica que se sometieron tanto a biopsia endometrial como a laparoscopia, se encontró que la diferencia entre las pacientes con endometritis aislada y las mujeres con salpingitis adicional es que el dolor en los cuadrantes inferiores, los anexos, con la movilización cervical y el rebote abdominal son mucho menos intensos en el primer grupo, al igual que la fiebre y la elevación de la proteína C reactiva. Además, en las mujeres con endometritis aislada se observó con mayor frecuencia gonorrea, infección por clamidia y otros factores de riesgo como duchas vaginales o uso de un DIU en las mujeres que no padecían endometritis ni salpingitis. Por lo tanto, los factores de riesgo, el cuadro clínico, la prevalencia de infecciones cervicales y la elevación de la proteína C reactiva colocan a las mujeres con endometritis aislada en un lugar intermedio entre las pacientes sin endometritis ni salpingitis y las que padecen de salpingitis. Las mujeres con endometritis aislada tienen un riesgo menor de padecer obstrucción tubaria subsiguiente con infertilidad que las que sólo tienen salpingitis.

**Salpingitis** Los síntomas de salpingitis no tuberculosa comienzan con una secreción vaginal amarillenta o fétida por efecto de la cervicitis

mucopurulenta, vaginosis bacteriana o ambas a la vez, o evolucionan gradualmente hasta incluir dolor en la línea media del abdomen y hemorragia vaginal anormal por endometritis; más tarde aparece dolor abdominal y pélvico bilateral a causa de la salpingitis que se acompaña de náusea, vómito e hipersensibilidad abdominal si ocurre peritonitis.

El dolor abdominal de la salpingitis no tuberculosa suele describirse como dolor sordo. Algunas mujeres no manifiestan dolor o bien éste es atípico, pero durante la exploración física o algún otro tipo de estudio como una laparoscopia por infertilidad se observan cambios de inflamación aguda. Cerca de 40% de las mujeres con enfermedad inflamatoria pélvica manifiestan una hemorragia uterina anormal antes del dolor o durante el mismo, en 20% existen síntomas de uretritis (disuria) y las mujeres con infección por gonococo o clamidia manifiestan síntomas de proctitis (dolor anorrectal, tenesmo y secreción o hemorragia rectal).

La exploración con espéculo vaginal revela datos de cervicitis mucopurulenta (secreción endocervical amarillenta, endocérvix que sangra fácilmente) en la mayoría de las mujeres con enfermedad inflamatoria pélvica gonocócica o por clamidia. La hipersensibilidad al mover el cuello uterino es causada por la distensión de las estructuras que sostienen a los anexos en el lado hacia el que se empuja el cuello uterino. La exploración bimanual revela hipersensibilidad del fondo uterino por endometritis e hipersensibilidad anormal de los anexos por salpingitis, que suele ser bilateral. Casi 50% del grupo de mujeres con salpingitis aguda manifiesta edema de los anexos a la palpación, pero la exploración física de los anexos en una paciente con hipersensibilidad no es confiable. Alrededor de 33% de las pacientes con salpingitis aguda tiene una temperatura inicial mayor de 38°C. En 75% de las pacientes con salpingitis aguda la velocidad de sedimentación eritrocítica (ESR, *erythrocyte sedimentation rate*) se acelera y en 60% se observa leucocitosis periférica.

A diferencia de la salpingitis no tuberculosa, la tuberculosis genital es más frecuente en mujeres mayores, muchas de las cuales son posmenopáusicas. Los síntomas principales son hemorragia vaginal anormal, dolor (incluso dismenorrea) e infertilidad. Cerca de 25% de estas mujeres exhibe un tumor en los anexos. La biopsia endometrial revela granulomas tuberculosos y constituye una muestra ideal para el cultivo.

**Perihepatitis y periapendicitis** Entre 3 y 10% de las mujeres con enfermedad inflamatoria pélvica aguda manifiesta dolor de tipo pleurítico en la parte superior del abdomen e hipersensibilidad (casi siempre circunscrita al cuadrante superior derecho). Los síntomas de perihepatitis aparecen al mismo tiempo o un poco después que los síntomas de enfermedad inflamatoria pélvica y a menudo ocultan a las molestias de los cuadrantes abdominales inferiores, suscitando un diagnóstico erróneo de colecistitis. Quizá en 5% de los casos de salpingitis aguda la laparoscopia revela inflamación perihepática que varía desde edema y eritema de la cápsula hepática hasta la presencia de un exudado con adherencias fibrinosas entre el peritoneo visceral y parietal. Cuando el tratamiento se retrasa y la laparoscopia se realiza en etapas más avanzadas, se observan adherencias densas similares a las cuerdas de un violín sobre el hígado; al aplicar tracción a las adherencias surge dolor por el esfuerzo o la posición en el cuadrante superior derecho. La perihepatitis, conocida también como *síndrome de Fitz-Hugh-Curtis*, se atribuyó durante muchos años a una salpingitis gonocócica, pero en la actualidad se sabe que muchos casos son causados por clamidia. En las pacientes con salpingitis por clamidia, la concentración sérica de anticuerpo microinmunofluorescente contra *C. trachomatis* es mucho más elevada cuando existe perihepatitis.

Uno de los signos físicos es la hipersensibilidad en el cuadrante superior derecho, que casi siempre abarca a los anexos y conlleva cervicitis, incluso en las pacientes sin síntomas sugestivos de salpingitis. Los resultados de las pruebas de la función hepática y la ecografía del cuadrante superior derecho son casi siempre normales. La presencia de cervicitis mucopurulenta e hipersensibilidad pélvica en una mujer joven con dolor subagudo de tipo pleurítico en el cuadrante superior derecho del abdomen y una ecografía de vesícula biliar normal sugiere el diagnóstico de perihepatitis.

Se ha observado periapendicitis (serositis del apéndice sin daño de la mucosa intestinal) en casi 5% de las pacientes sometidas a una apendicectomía por sospecha de apendicitis, pero también puede ocurrir como complicación de una salpingitis gonocócica o por clamidia.

Entre las mujeres con salpingitis, la infección por VIH es cada vez más frecuente conforme aumenta la gravedad de la salpingitis y cuando se for-

ma un absceso tuboovárico que requiere hospitalización y drenaje quirúrgico. Sin embargo, entre las mujeres con infección por VIH y salpingitis, la respuesta clínica a los antimicrobianos convencionales (combinados con drenaje del absceso tuboovárico, cuando existe) ha sido satisfactoria.

## Diagnóstico

En las pacientes con un diagnóstico dudoso no se debe diferir el tratamiento apropiado de la enfermedad inflamatoria pélvica; es mejor excederse con el diagnóstico y el tratamiento. Por otro lado, también es indispensable distinguir entre salpingitis y otros trastornos pélvicos, en especial alguna urgencia quirúrgica como apendicitis o embarazo ectópico.

El único método para identificar de manera definitiva una salpingitis es la laparoscopia, pero no resulta práctico realizar este estudio de rutina para confirmar el diagnóstico. La mayoría de las pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica aguda se queja de dolor en los cuadrantes inferiores del abdomen de menos de tres semanas de duración, hipersensibilidad pélvica durante la exploración pélvica bimanual y signos de infección del tercio inferior del aparato genital (es decir, cervicitis mucopurulenta). Cerca de 60% de estas pacientes revela salpingitis en la laparoscopia y quizá entre 10 y 20% padece únicamente de endometritis. Entre las pacientes con estos datos, la temperatura rectal >38°C, la presencia de un tumor en los anexos y una ESR mayor de 15 mm/h despiertan la posibilidad de salpingitis, que se ha encontrado en la laparoscopia de 68% de estas pacientes con uno de estos datos adicionales, 90% de las enfermas con dos y 96% de las pacientes con tres. No obstante, sólo 17% de las pacientes con salpingitis confirmada por medio de una laparoscopia revela estos tres datos adicionales.

En una mujer con dolor e hipersensibilidad pélvica y exceso de polimorfonucleares (30 por 1 000 por campo microscópico en filamentos de moco cervical) o con más leucocitos que células epiteliales en el líquido vaginal (en ausencia de vaginitis por tricomonas, que también genera PMN en la secreción vaginal), el valor predictivo del diagnóstico clínico de enfermedad inflamatoria pélvica aguda aumenta, al igual que el inicio simultáneo con la menstruación, el antecedente de hemorragia menstrual anormal reciente, la presencia de un dispositivo intrauterino, el antecedente de salpingitis y el contacto sexual con un varón que padece de uretritis. El diagnóstico de apendicitis o de algún otro trastorno intestinal es más probable cuando desde el principio conlleva anorexia, náusea o vómito; el dolor comenzó después del día 14 del ciclo menstrual; o el dolor es unilateral y se circunscribe al cuadrante inferior derecho o izquierdo. Ante la sospecha de enfermedad inflamatoria pélvica se debe realizar un análisis sérico en busca de la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana; esta prueba es casi siempre positiva cuando existe un embarazo ectópico. De igual forma, la ecografía y la resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) son útiles para identificar un absceso tuboovárico o pélvico. La resonancia magnética también puede mostrar un mayor diámetro tubario, líquido intratubario o engrosamiento de la pared tubaria en caso de salpingitis.

La aplicación principal e incuestionable de la laparoscopia en las mujeres con dolor en los cuadrantes inferiores del abdomen es la exclusión de otros problemas quirúrgicos. Algunos de los trastornos más comunes o graves que se pueden confundir con salpingitis (p. ej., apendicitis aguda, embarazo ectópico, hemorragia del cuerpo lúteo o tumor ovárico) son unilaterales. La presencia de dolor o de un tumor pélvico unilateral, aunque no es incompatible con enfermedad inflamatoria pélvica, constituye una indicación poderosa para realizar una laparoscopia a menos que el cuadro clínico se incline hacia una laparotomía. Otras indicaciones comunes para realizar una laparoscopia son los signos clínicos atípicos, como ausencia de infección en la parte inferior del aparato genital, la ausencia de un periodo menstrual, una prueba de embarazo positiva o la falta de respuesta al tratamiento apropiado. La biopsia endometrial es relativamente sensible y específica para el diagnóstico de endometritis, que se correlaciona bastante bien con la presencia de salpingitis.

Las muestras de moco endocervical que se obtienen por medio de un hisopo se someten a tinción de Gram para buscar polimorfonucleares y diplococos gramnegativos; además se someten a NAAT en busca de *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis*. Cuando menos, en la secreción vaginal se deben buscar polimorfonucleares y en las secreciones endocervicales



se realiza una tinción de Gram en busca de polimorfonucleares y diplococos gramnegativos, lo cual indica una infección gonocócica. El diagnóstico clínico de enfermedad inflamatoria pélvica que establece un ginecólogo experimentado se confirma por medio de una laparoscopia o biopsia endometrial aproximadamente en 90% de las mujeres que además tienen un cultivo positivo para *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis*. Incluso en las mujeres sin síntomas sugestivos de enfermedad inflamatoria pélvica aguda que acudían a una clínica de infecciones de transmisión sexual o clínica ginecológica de Pittsburgh, se encontró endometritis fuertemente vinculada a gonorrea endocervical, infección por clamidia o vaginosis bacteriana, detectándola en 26, 27 y 15% de las mujeres con estos trastornos, respectivamente.

## TRATAMIENTO Enfermedad inflamatoria pélvica

Las guías de los CDC de 2010 recomiendan administrar tratamiento empírico contra la PID en mujeres jóvenes con vida sexual activa y en otras mujeres con riesgo de padecer esta enfermedad si experimentan dolor pélvico o hipogástrico cuando no es posible identificar otra causa del dolor y si la exploración pélvica muestra uno o más de los siguientes criterios para PID: dolor a la movilización del cuello uterino, hipersensibilidad del útero o hipersensibilidad de los anexos. El tratamiento de la mujer con enfermedad inflamatoria pélvica se lleva a cabo de manera ambulatoria o con la paciente hospitalizada. En el estudio multicéntrico *Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health* (PEACH), 831 mujeres con signos y síntomas de leves a moderadamente graves de enfermedad inflamatoria pélvica se dividieron de manera aleatoria en dos grupos: uno fue hospitalizado y recibió cefoxitina y doxiciclina por vía intravenosa (IV) y el otro grupo recibió tratamiento ambulatorio a base de una sola dosis intramuscular (IM) de cefoxitina combinada con doxiciclina por vía oral. Ambos grupos se sometieron a varios estudios clínicos y microbiológicos tanto de inmediato como a largo plazo. Sin embargo, se debe contemplar la posibilidad de hospitalizar a la paciente cuando: 1) el diagnóstico es incierto y no es posible excluir una urgencia quirúrgica como apendicitis o embarazo ectópico, 2) la paciente está embarazada, 3) existe sospecha de un absce-

so pélvico, 4) la gravedad de la paciente o la presencia de náusea y vómito impiden el tratamiento ambulatorio, 5) la paciente padece infección por VIH, 6) la paciente se considera incapaz de seguir o tolerar el tratamiento en forma ambulatoria o 7) la paciente no ha respondido al tratamiento ambulatorio. Varios expertos también prefieren hospitalizar a las adolescentes con enfermedad inflamatoria pélvica al principio del tratamiento.

En el **cuadro 130-6** figuran las pautas posológicas combinadas recomendadas para el tratamiento ambulatorio o parenteral de la enfermedad inflamatoria pélvica. Las mujeres que reciben tratamiento ambulatorio deben recibir una combinación de antibióticos de amplio espectro como ceftriaxona contra una posible infección gonocócica seguida de doxiciclina contra la posible infección por *Chlamydia*. También se puede añadir metronidazol, si la paciente lo tolera, para favorecer la actividad contra anaerobios; tal agregado debe ser considerado en gran medida si hay pruebas de vaginosis bacteriana. A pesar de que se han realizado muy pocos estudios clínicos con una metodología razonable (en particular con un seguimiento prolongado), existe un metaanálisis que indica un conjunto de beneficios al proporcionar una cobertura suficiente contra anaerobios.

Ni la dicloxacilina ni las fluoroquinolonas ofrecen una cobertura confiable contra las gonocosis en la actualidad. Por lo tanto, el tratamiento oral adecuado de la mujer con intolerancia a las cefalosporinas constituye un reto. Cuando las penicilinas son una opción, se recurre a la amoxicilina y ácido clavulánico combinados con doxiciclina, con lo que se obtuvo respuesta clínica a corto plazo en un estudio. Cuando las fluoroquinolonas constituyen la única opción y se sabe que si la frecuencia en la comunidad y el riesgo individual de gonorrea son reducidos, se pueden utilizar levofloxacina (500 mg una vez al día) u ofloxacina (400 mg c/12 h) durante 14 días, con o sin metronidazol. En este caso, es fundamental llevar a cabo una prueba diagnóstica sensible de gonorrea (en forma ideal un cultivo para comprobar la sensibilidad al antimicrobiano) antes de empezar el tratamiento. En las mujeres cuya enfermedad inflamatoria pélvica comprende gonorrea resistente a la quinolona, el tratamiento es incierto pero quizá valga la pena incluir gentamicina parenteral y azitromicina por vía oral, si bien esta última no ha sido estudiada para este fin.

En pacientes hospitalizadas se han obtenido resultados similares con los dos tratamientos parenterales siguientes:

1. Doxiciclina (100 mg c/12 h IV o PO) más cefotetán (2.0 g IV c/12 h) o cefoxitina (2.0 g IV c/6 h). Estos fármacos se administran por vía IV por lo menos durante 48 h a partir de que el cuadro comience a mejorar, para después pasar a doxiciclina (100 mg PO c/12 h) hasta completar un ciclo de 14 días.
2. Clindamicina (900 mg IV c/8 h) más gentamicina (2.0 mg/kg IV o IM seguidos de 1.5 mg/kg c/8 h) para las pacientes con función renal normal. No se ha valorado la eficacia de la administración de gentamicina una sola vez al día (combinando la dosis diaria total en una sola administración) en la PID, pero sí se ha confirmado en otras infecciones graves, por lo que se puede optar por esta modalidad. El tratamiento con estos fármacos se prolonga por lo menos durante 48 h a partir de que el cuadro comience a mejorar, para después pasar a doxiciclina (100 mg PO c/12 h) o clindamicina (450 mg PO c/6 h) hasta completar un ciclo de 14 días. En caso de abscesos tuboováricos, la mayoría de los expertos recomienda la clindamicina oral en lugar de la doxiciclina para la terapéutica de mantenimiento, con el fin de ofrecer una mejor cobertura contra las infecciones por anaerobios.

**SEGUIMIENTO** Las pacientes hospitalizadas deben mostrar una mejoría clínica significativa en un plazo de tres a cinco días. Las que reciban tratamiento ambulatorio se someterán a una nueva valoración clínica en 72 h. En una encuesta telefónica de seguimiento de mujeres con PID que acudieron a un servicio de urgencias y a las que se prescribió un tratamiento de 10 días a base de doxiciclina por vía oral, se observó que 28% no cumplió con el tratamiento prescrito y 41% lo suspendió antes de lo previsto (tras una media de 4.1 días), a menudo por la persistencia de los síntomas, la ausencia de síntomas o los efectos secundarios. Las mujeres que no responden en forma favorable al tratamiento ambulatorio deben ser hospitali-

**CUADRO 130-6** Pautas posológicas combinadas de los antimicrobianos recomendados para el tratamiento ambulatorio o parenteral de la enfermedad inflamatoria pélvica

Pautas ambulatorias <sup>a</sup>	Pautas parenterales
Ceftriaxona (250 mg IM en una sola dosis) <i>más</i>	Comenzar el tratamiento parenteral con alguno de los esquemas siguientes; continuar el tratamiento parenteral hasta 48 h después de obtener mejoría clínica; más tarde cambiar a tratamiento ambulatorio como se describe en el texto
Doxiciclina (100 mg PO c/12 h durante 14 días) <i>más<sup>b</sup></i>	<b>Pauta A</b>
Metronidazol (500 mg PO c/12 h durante 14 días)	Cefotetán 2 g IV c/12 h o Cefoxitina 2 g IV c/6 h <i>más</i> Doxiciclina 100 mg IV o PO c/12 h
	<b>Pauta B</b>
	Clindamicina 900 mg IV c/8 h <i>más</i> Gentamicina, dosis de carga de 2 mg/kg IV o IM, más tarde dosis de mantenimiento 1.5 mg/kg c/8 h

<sup>a</sup> Algunos expertos recomiendan añadir metronidazol, en particular si hay vaginosis bacteriana.

<sup>b</sup> Véase el texto para una descripción de las opciones en la paciente que no tolera las cefalosporinas.

**Fuente:** Tomado de los *Centers for Disease Control and Prevention: MMWR Recomm Rep* 55(RR-12):1, 2010.

zadas para recibir tratamiento parenteral y para realizarles más estudios, incluso valorar una posible laparoscopia. También se debe estudiar a la pareja sexual, quien recibirá tratamiento contra gonorrea e infección por *Chlamydia*. Una vez que concluye el tratamiento, si los síntomas reaparecen, el paciente no ha seguido el tratamiento o ha tenido de nuevo contacto con una pareja sexual no tratada, será necesario repetir las pruebas para descartar una infección persistente o recidivante por *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis*.

**CIRUGÍA** La cirugía sólo forma parte necesaria del tratamiento de la salpingitis en caso de infección potencialmente letal (como la rotura o la amenaza de rotura de un absceso tuboovárico) o para drenar un absceso. Por lo general basta una cirugía conservadora. Suele ser posible drenar los abscesos pélvicos por medio de una colpotomía posterior y se puede recurrir al lavado peritoneal como tratamiento de una peritonitis generalizada.

### Pronóstico

Las secuelas tardías comprenden infertilidad por obstrucción tubaria bilateral, embarazo ectópico por cicatrización tubaria sin obstrucción, dolor pélvico crónico y salpingitis recurrente. El riesgo de infertilidad después de una salpingitis por obstrucción tubaria en un estudio grande en Suecia fue de 11% después de un episodio de salpingitis, 23% luego de dos episodios y 54% después de tres o más episodios. En un estudio realizado en la Universidad de Washington se encontró que después de una enfermedad inflamatoria pélvica el riesgo de embarazo ectópico es siete veces mayor y el de histerectomía es ocho veces mayor.

### Prevención

En un estudio clínico comparativo y aleatorizado diseñado para definir si la detección selectiva de infección por clamidia reduce el riesgo de padecer enfermedad inflamatoria pélvica ulterior, se encontró que las mujeres seleccionadas para someterse a esta detección tuvieron un índice 56% menor de enfermedad inflamatoria pélvica en el siguiente año que las mujeres que recibieron la atención habitual sin detección. Esta publicación ayudó a establecer los principios nacionales estadounidenses para la detección de clamidia con base en el riesgo entre mujeres jóvenes, considerándolos como una manera muy eficaz para reducir la frecuencia de enfermedad inflamatoria pélvica y la prevalencia de secuelas ulteriores y reduciendo al mismo tiempo la transmisión sexual de *C. trachomatis*. Los CDC y la U.S. Preventive Services Task Force recomiendan que las mujeres mayores de 25 años de edad con vida sexual activa, se sometan a una detección sistemática de clamidia genital cada año. No obstante esta recomendación, la cobertura de la detección en muchos centros de atención primaria sigue siendo reducida.

## ■ LESIONES ULCEROSAS GENITALES O PERIANALES

Un grupo de STI importantes se caracteriza por la presencia de úlceras genitales y la mayor parte de estas enfermedades aumenta claramente el riesgo de transmisión sexual y de VIH. En un estudio sobre úlceras genitales efectuado en 1996 en 10 de las ciudades de Estados Unidos con mayores índices de sífilis primaria, la prueba de la PCR en las muestras de las úlceras reveló la presencia de HSV en 62% de los pacientes, *Treponema pallidum* (el agente del chancroide) en 13% y *Haemophilus ducreyi* (el agente del chancroide) en 12 a 20%. Hoy en día, probablemente el herpes genital represente una mayor proporción de úlceras genitales en Estados Unidos y en otros países industrializados.

En Asia y en África hubo un tiempo en que se consideró que el chancro blando (fig. 130-5) era el tipo de úlcera genital más frecuente, seguido de la sífilis y, en último término, del herpes genital (fig. 130-6). La lucha por contener el chancro blando y la sífilis aunada a la mayor frecuencia de recidivas o la persistencia del herpes genital atribuible al número creciente de personas inmunodeprimidas con infección por el VIH, son la causa de que los estudios recientes con PCR de las úlceras genitales demuestren claramente que su causa más frecuente es, en algunos países en vías de desarrollo, el herpes genital, el LGV por *C. trachomatis* (fig. 130-7) y la donovanosis (granuloma inguinal causado por *Klebsiella granulomatis*; véase fig. 161-1) siguen causando úlceras genitales en los países pobres. El LGV prácticamente desapareció de los



**Figura 130-5 Chancroide:** úlceras múltiples, dolorosas y en sacabocado con bordes socavados en los labios después de la autoinoculación.

países industrializados durante los primeros 20 años de la pandemia del VIH, pero se han producido nuevos brotes epidémicos en Europa (incluido el Reino Unido), Estados Unidos y Australia. En estos brotes, el LGV por lo general se circunscribe a la región anal y rectal de varones homosexuales a menudo acompañado del VIH e infección por el virus de la hepatitis C o por ambos; la última puede ser una infección aguda adquirida por la misma exposición. Otras causas de úlceras genitales son: 1) la candidosis y las verrugas genitales traumatizadas, ambas de fácil diagnóstico, 2) las lesiones genitales de una dermatosis generalizada y 3) las manifestaciones cutáneas de algunas enfermedades generalizadas, como las úlceras mucocutáneas del síndrome de Stevens-Johnson, o la enfermedad de Behçet; 4) superinfecciones de lesiones que originalmente se adquirieron por vía sexual como *S. aureus* resistente a la metilicina como complicación de una úlcera genital por HSV-2, y 5) reacciones farmacológicas circunscritas, como las úlceras que se observan en ocasiones con la crema de paromomicina tópica o las preparaciones de ácido bórico.

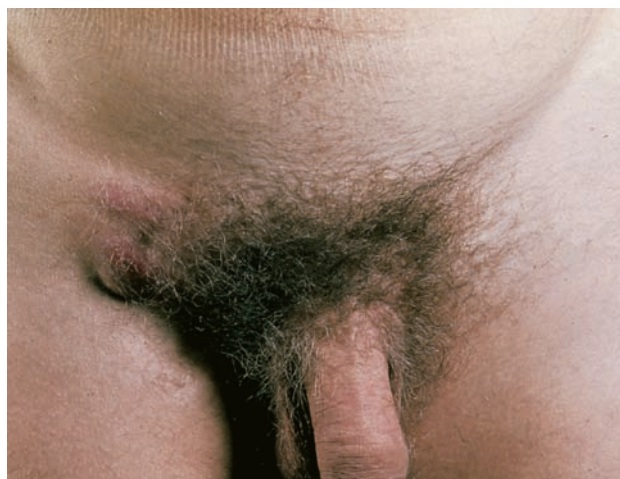
### Diagnóstico

Aunque no es posible diagnosticar con certeza la mayor parte de las úlceras genitales sólo por su cuadro clínico, éste sirve, junto con las consideraciones epidemiológicas (cuadro 130-7) como guía para el tratamiento inicial (cuadro 130-8), en tanto se reciben los resultados de los demás estudios. Los médicos deben solicitar un análisis serológico rápido de sífi-



**Figura 130-6 Herpes genital.** Úlcera superficial relativamente leve que se observa típicamente en brotes episódicos. (Por cortesía de Michael Remington, University of Washington Virology Research Clinic.)





**Figura 130-7 Linfogranuloma venéreo:** linfadenopatía dolorosa muy grande en los ganglios linfáticos femorales y los inguinales, separados por una hendidura originada por el ligamento de Poupart. El “signo del surco” no se considera específico de LGV; por ejemplo, algunos linfomas se acompañan de este signo.

lis en todos los casos de úlcera genital. Para evaluar lesiones, excepto las altamente características de infección con HSV (p. ej., aquellas con vesículas herpéticas), puede ser útil, aunque rara vez está disponible hoy en Estados Unidos, una inmunofluorescencia directa en campo oscuro (o una PCR cuando se cuenta con ella) para *T. pallidum*. Es importante advertir que 30% de los chancros sífilíticos (que constituyen la úlcera primaria de la sífilis) se acompañan de una serología sífilítica no reactiva. Toda paciente con úlceras genitales se debe someter a una prueba serológica en busca de infección por el virus de inmunodeficiencia humana.

Las vesículas, pústulas típicas o grupos de úlceras dolorosas precedidos de lesiones vesiculopustulosas indican un herpes genital. Estos cuadros clínicos típicos permiten la detección óptima del virus; sin embargo, muchos pacientes desean confirmar el diagnóstico y además la diferenciación entre el HSV-1 y el HSV-2 tiene consecuencias para el pronóstico, puesto que las recidivas son más frecuentes con este último.

La presencia de úlceras duras e indoloras con adenopatía inguinal firme y no dolorosa sugiere sífilis primaria. Cuando el primer examen bajo campo oscuro y la prueba serológica rápida de sífilis son negativos al principio, se debe administrar tratamiento empírico con base en el

riesgo individual. Por ejemplo, puesto que en Estados Unidos está aumentando la frecuencia de sífilis entre los varones que tienen relaciones sexuales con parejas de igual sexo, la mayoría de los expertos no difiere el tratamiento contra esta infección mientras se espera a la seroconversión. De igual forma, si la prueba serológica para sífilis se repite una o dos semanas después del tratamiento de una sífilis primaria seronegativa, casi siempre es posible observar seroconversión.

Las úlceras “atípicas” o clínicamente triviales son en ocasiones una manifestación del herpes genital más frecuente que las clásicas lesiones vesiculopustulosas. Por tanto, en estas lesiones también están indicados los estudios específicos del HSV (cap. 179). Los análisis serológicos de anticuerpos séricos específicos contra el HSV-2 comercializados en la actualidad en algunos casos resultan negativos, sobre todo en los pacientes que acuden al médico poco después del episodio inicial de contagio o cuando la causa de las lesiones es el HSV-1 (como ocurre a menudo hoy en día). Además, una prueba positiva para anticuerpos de HSV-2 no demuestra que las lesiones herpéticas sean recurrentes, puesto que casi 25% de la población estadounidense (y sin duda una mayor proporción de los individuos con mayor riesgo de padecer otras enfermedades de transmisión sexual) se torna seropositiva para HSV-2 durante etapas tempranas de la edad adulta. Aunque existen en el comercio estadounidense varias pruebas específicas para HSV-2, su especificidad no es de 100% y, por lo tanto, un resultado positivo en la prueba serológica para HSV-2 no permite al médico informar al paciente que probablemente tenga herpes genital, por lo que debe aprender a identificar los síntomas, evitar las relaciones sexuales durante los periodos de recurrencia y considerar el uso de condón o el tratamiento antiviral, pues ambas medidas reducen la transmisión a la pareja sexual.

La presencia de *H. ducreyi* en el cultivo (o por medio de PCR, si se cuenta con ella) resulta muy útil en las úlceras dolorosas y purulentas, principalmente en las que se acompañan de adenopatías inguinales fluctuantes o eritema en la piel que las cubre, cuando el chancro blando es común en la comunidad o cuando el paciente refiere contacto sexual reciente en una zona endémica (p. ej., en países pobres). Los ganglios linfáticos hipertróficos y fluctuantes se deben aspirar para obtener muestras de cultivo o PCR para detectar *H. ducreyi* y para someterlos a tinción de Gram y cultivo destinados a descartar otras bacterias patógenas.

Cuando las úlceras genitales persisten más allá de la evolución natural de un episodio inicial de herpes (dos o tres semanas), chancro blando o sífilis (hasta seis semanas) y no ceden con el tratamiento antimicrobiano, está indicado, además de las pruebas habituales para herpes, sífilis y chancro blando, el estudio por medio de biopsia para excluir la posibilidad de donovanosis, carcinoma y otras dermatosis no venéreas. Si no se

**CUADRO 130-7 Características clínicas de las úlceras genitales**

Característica	Sífilis	Herpes	Chancro blando	Linfogranuloma venéreo	Donovanosis
Periodo de incubación	9-90 días	2-7 días	1-14 días	3 días a 6 semanas	1-4 sem (hasta 6 meses)
Lesiones primarias iniciales	Pápula	Vesícula	Pústula	Pápula, pústula o vesícula	Pápula
Número de lesiones	Por lo general una	Múltiples	Por lo general múltiples, pueden reunirse	Por lo general una; a menudo no se detecta pese a la linfadenopatía	Variable
Diámetro	5-15 mm	1-2 mm	Variable	2-10 mm	Variable
Bordes	Bien delimitados, resaltados, redondeados u ovalados	Eritematosos	Indeterminados, anfractuados, irregulares	Resaltados, redondeados u ovalados	Resaltados, irregulares
Profundidad	Superficiales o profundas	Superficiales	Excavadas	Superficiales o profundas	Alta
Base	Lisa, no purulenta, relativamente avascular	Serosa, eritematosa, avascular	Purulenta, sangra fácilmente	Variable, avascular	Roja y aterciopelada, sangra fácilmente
Induración	Dura	Ausente	Blanda	Ocasionalmente dura	Dura
Dolor	Poco frecuente	Frecuente sensibilidad	Por lo general muy sensible	Variable	Raro
Adenopatías	Duras, no dolorosas, bilaterales	Duras, dolorosas, a menudo bilaterales en el episodio inicial	Dolorosas, pueden supurar, loculadas, por lo general unilaterales	Dolorosas, pueden supurar, loculadas, por lo general unilaterales	Ninguna, seudobubas

Fuente: Tomado de RM Ballard, en KK Holmes et al. (eds.): *Sexually Transmitted Diseases*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2008.



## CUADRO 130-8 Tratamiento inicial de las úlceras perianales o genitales

### Causas habituales

Herpesvirus simple (HSV)  
*Treponema pallidum* (sífilis primaria)  
*Haemophilus ducreyi* (chancro blando)

### Análisis inicial habitual

Estudio en campo oscuro, FA directo o PCR para *T. pallidum*, prueba RPR, VDRL o EIA para sífilis (si es negativa pero se sospecha una sífilis primaria, el tratamiento indicado será por suponer riesgos epidemiológicos y sexuales; repetir en una semana); cultivo, FA directo, ELISA o PCR para el HSV; considerar serología específica para HSV-2. En zonas endémicas: PCR o cultivo de *H. ducreyi*

### Tratamiento inicial

#### Sospecha o herpes confirmado (historia o presencia de vesículas)

Tratamiento del herpes genital con aciclovir, vanciclovir o famciclovir

#### Sífilis confirmada (campo oscuro, FA o PCR que muestre *T. pallidum*, o RPR reactiva):

Penicilina benzatínica 2.4 millones de U IM una vez, al paciente, a parejas seronegativas recientes (3 últimos meses) y a todas las seropositivas

#### Sospecha o chancro blando confirmado (prueba diagnóstica positiva o exclusión de HSV y sífilis con persistencia de la lesión):

Ciprofloxacina 500 mg PO en una sola dosis o  
Ceftriaxona 250 mg IM en una sola dosis o  
Azitromicina 1 g PO en dosis única

**Abreviaturas:** FA, Anticuerpo fluorescente (*fluorescent antibody*); PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RPR, reagina plasmática rápida (*rapid plasma reagin*); EIA, inmunoensayo enzimático; ELISA, prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*); HSV, herpesvirus simple; VDRL, *Venereal Disease Research Laboratory*.

llevó a cabo con anterioridad, también se debe hacer una serología del VIH, puesto que el herpes genital persistente y crónico es frecuente en el síndrome de inmunodeficiencia humana.

## TRATAMIENTO Lesiones ulcerosas genitales o perianales

Por lo general se recomienda tratar de inmediato las úlceras genitales agudas (luego de tomar las muestras necesarias para el diagnóstico) antes de obtener los resultados de los estudios por varias razones: las pacientes con un episodio inicial o recurrente de herpes genital o anorrectal casi siempre mejoran con el tratamiento antiviral inmediato por vía oral (cap. 179); el tratamiento precoz de las úlceras genitales de transmisión sexual reduce la transmisión ulterior, y algunas pacientes no regresan para conocer los resultados de las pruebas y obtener otro tratamiento. Es muy importante valorar con detalle el perfil de riesgo sexual del paciente y sus antecedentes personales patológicos para establecer el régimen inicial. El paciente con factores de riesgo que concuerdan con contacto con sífilis (p. ej., un varón que tiene relaciones sexuales con otros varones o con alguien infectado con VIH) debe recibir tratamiento inicial contra sífilis. Un tratamiento empírico contra el chancro blando se debe considerar si la exposición tuvo lugar en una zona donde esta enfermedad es frecuente o si existe supuración de las adenopatías regionales. En los lugares donde los recursos son escasos y que no disponen de pruebas diagnósticas rápidas, el tratamiento empírico contra sífilis y chancro blando ayuda a dominar ambas enfermedades. Por último, el tratamiento antimicrobiano empírico está indicado cuando las úlceras persisten y el diagnóstico sigue siendo dudoso después de una semana de observación y pese a la lucha por identificar el herpes simple, la sífilis y el chancro blando.

## ■ PROCTITIS, PROCTOCOLITIS, ENTEROCOLITIS Y ENTERITIS

La *proctitis* de transmisión sexual se caracteriza por inflamación circunscrita a la mucosa rectal (los 10 o 12 cm más distales) y es resultado

de la inoculación rectal directa de los microorganismos patógenos típicos de las STD. Por el contrario, la inflamación que se extiende desde el recto hasta el colon (*proctocolitis*) y abarca tanto al intestino delgado como al grueso (*enterocolitis*) o sólo al intestino delgado (*enteritis*) puede ser consecuencia de la ingestión de los microorganismos patógenos intestinales típicos por el contacto sexual oral-anal. El dolor anorrectal y la secreción rectal sanguinolenta y mucopurulenta indican una proctitis o una proctocolitis. La primera suele producir tenesmo (con intentos frecuentes de defecación pero sin diarrea verdadera) y estreñimiento, en tanto que la segunda y la enterocolitis a menudo se acompañan de diarrea verdadera. En las tres enfermedades, la anoscopia revela casi siempre la presencia de exudado mucoso y de una mucosa que tiende a sangrar con facilidad (es decir, una “prueba de limpieza” positiva) algunas veces con petequias o úlceras de la mucosa. Es necesario tomar una muestra del exudado para realizar una tinción de Gram y otros estudios microbiológicos. La sigmoidoscopia y la colonoscopia revelan inflamación circunscrita al recto en la proctitis o bien se extiende por lo menos hasta el recto sigmoide en la proctocolitis.

La era del sida ha traído consigo un cambio extraordinario del espectro clínico y causal de las infecciones intestinales de los varones homosexuales. El número de casos de las STI intestinales agudas antes descritas descendió a medida que disminuyó la frecuencia de las conductas sexuales de alto riesgo en este grupo. Al mismo tiempo, el número de infecciones intestinales oportunistas vinculadas al sida se elevó rápidamente y muchas de ellas se acompañan de síntomas crónicos o recurrentes.

La frecuencia de este tipo de infecciones ha disminuido gracias al tratamiento antirretroviral, que es cada vez más eficaz. Al principio se aislaron dos especies de microorganismos vinculadas con los síntomas intestinales de los varones homosexuales y que ahora se conocen como *Helicobacter cinaedi* y *Helicobacter fennelliae*; ambos se aislaron más tarde en la sangre de los varones infectados con VIH y otros individuos inmunoafectados, a menudo en asociación con un síndrome de dermatitis multifocal y artritis.

La transmisión de HSV, *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis* (que hoy en día comprende de nuevo cepas de *C. trachomatis* de LGV) durante el coito anal es la causa de la mayor parte de las proctitis infecciosas en las mujeres y varones homosexuales que actúan como receptores. Asimismo, la sífilis tanto primaria como secundaria puede originar lesiones anales o anorrectales, con o sin síntomas. La proctitis gonocócica o por clamidia se ubica tradicionalmente en la mucosa rectal más distal y las criptas anales; es bastante leve desde el punto de vista clínico y no se acompaña de manifestaciones generalizadas. Por el contrario, la proctitis primaria por el virus de herpes simple y la proctocolitis por cepas de *C. trachomatis* que originan linfogranuloma venéreo casi siempre causan dolor anorrectal intenso y a menudo fiebre. En el linfogranuloma venéreo o la sífilis puede haber úlceras perianales o linfadenopatía inguinal, que suelen ser causadas por el virus de herpes simple. La proctitis herpética primaria se complica en ocasiones con radiculopatías de las raíces sacras, que por lo general se manifiestan en forma de retención urinaria, esfínter anal flácido o estreñimiento. En el linfogranuloma venéreo, la biopsia rectal revela abscesos, granulomas y células gigantes en las criptas, características similares a las de la enfermedad de Crohn; cuando se observan estos datos es necesario realizar un cultivo rectal y pruebas serológicas en busca de linfogranuloma venéreo, que es una infección curable. La sífilis también provoca la formación de granulomas rectales, casi siempre acompañados de infiltración de células plasmáticas y otros mononucleares. La sífilis, el linfogranuloma venéreo y la infección por el virus de herpes simple en el recto se acompañan de adenopatía perirrectal que en ocasiones se confunde con cáncer; la sífilis, el linfogranuloma venéreo, la infección por el virus de herpes simple y el chancroide anal se acompañan de adenopatía inguinal puesto que los ganglios linfáticos anales drenan en los ganglios linfáticos inguinales.

La inflamación del intestino delgado (*enteritis*) y la colitis proximal se manifiestan por diarrea y distensión abdominal o dolor tipo cólico sin síntomas anorrectales y con una anoscopia y sigmoidoscopia normales. La enteritis de los varones homosexuales que no están infectados por el VIH suele ser causada por *Giardia lamblia*. Las causas más frecuentes de proctocolitis de transmisión sexual son *Campylobacter* o algunas especies de *Shigella*.

**TRATAMIENTO** Proctitis, proctocolitis, enterocolitis y enteritis

La proctitis aguda en los individuos que practican el coito anorrectal por lo general se transmite por vía sexual. Estos pacientes se deben someter a una anoscopia para identificar úlceras o vesículas rectales y petequias después de tomar una muestra de la mucosa rectal con un hisopo; para examinar los exudados rectales en busca de polimorfonucleares y diplococos gramnegativos, y para obtener una muestra del recto con un hisopo para realizar estudios de gonorrea, infección por clamidia, herpes y sífilis. Mientras se obtienen los resultados, los pacientes con proctitis deben recibir tratamiento empírico según el síndrome que presentan, por ejemplo, ceftriaxona (una sola dosis intramuscular de 125 mg para gonorrea) combinada con doxiciclina (100 mg c/12 h PO durante siete días para la posible infección por clamidia) y además tratamiento contra herpes o sífilis cuando está indicado.

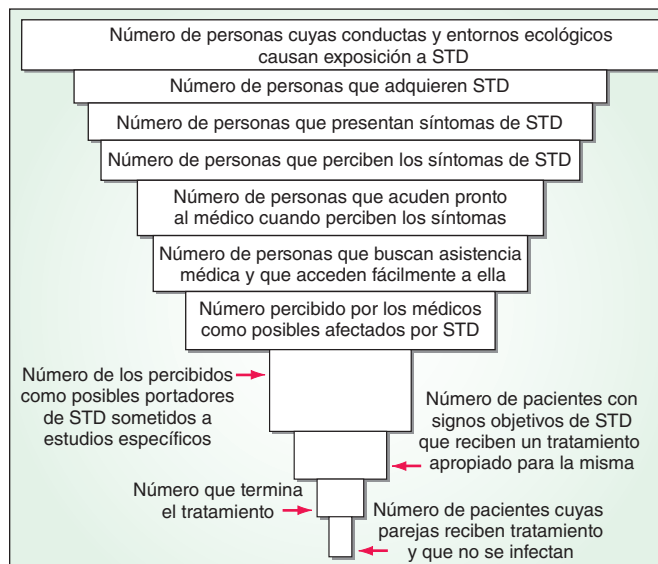
**PREVENCIÓN Y LUCHA CONTRA LAS STI**

Para prevenir y contener a las infecciones de transmisión sexual es necesario lo siguiente:

1. Reducir el índice promedio de exposición sexual a las enfermedades de transmisión sexual modificando las conductas sexuales arriesgadas y las normas conductuales entre las personas predisuestas o infectadas en todos los grupos de la población. Uno de los cambios necesarios es reducir el número total de parejas sexuales y el número de parejas sexuales simultáneas.
2. Reducir el potencial de transmisión fomentando la actividad sexual segura, el uso de condón durante las relaciones sexuales casuales o comerciales, la vacunación contra el HBV y el HPV, la circuncisión masculina y un número creciente de otros métodos (p. ej., la detección y el tratamiento tempranos de otras enfermedades de transmisión sexual para reducir el potencial de la transmisión sexual del VIH). Hoy en día, con base en estudios longitudinales realizados en el último decenio, se sabe que el uso perseverante de condón confiere protección significativa tanto a varones como a mujeres contra todas las enfermedades de transmisión sexual descritas, incluso VIH, HPV y HSV así como gonorrea y clamidiosis. Tal vez la única excepción son las infestaciones por *Pthirus pubis* y *Sarcoptes scabiei*.
3. Acortar la duración del periodo de contagio de las STD mediante la detección a tiempo y la administración de tratamiento curativo o supresor de los pacientes y de sus parejas sexuales.

La detección y la prevención a menudo se ven limitadas por las restricciones de tiempo y dinero impuestas por los modelos de atención médica y la renuencia de algunos médicos para hacer preguntas con respecto a conductas sexuales estigmatizadas. Como muestra la **figura 130-8**, los esfuerzos de los médicos para detectar y tratar las STI dependen en parte de los realizados por la sociedad para educar a los jóvenes sobre la forma de reconocer los síntomas de estas enfermedades, motivar a los que tienen síntomas para que busquen asistencia lo más pronto posible y facilitar el acceso físico y económico a esta asistencia haciéndola más aceptable, ante todo a los jóvenes indigentes que son los que tienen mayores probabilidades de adquirir una infección de transmisión sexual.

Puesto que muchas personas infectadas no manifiestan síntomas o no los reconocen ni notifican, los médicos deben valorar sistemáticamente a sus pacientes adolescentes y adultos jóvenes de padecer una STI por medio de una detección selectiva. Las *U.S. Preventive Services Task Force Guidelines* recomiendan llevar a cabo pruebas sistemáticas para detectar *C. trachomatis* en toda mujer  $\leq 25$  años de edad con vida sexual activa que acude a un centro de asistencia sanitaria (al menos una vez al año); en las mujeres mayores el estudio se realiza si tienen más de un compañero sexual, han iniciado una nueva relación sexual desde la última vez que fueron estudiadas o tienen diagnóstico de otra STI. En las mujeres de 25 a 29 años de edad, la infección por clamidia es poco frecuente pero alcanza una prevalencia de 3 a 5% en algunos contextos; la información que ofrecen las mujeres de este grupo de edad sobre sus parejas sexuales (p. ej., si su pareja de sexo masculino ha tenido otra pareja sexual durante su relación) es de utilidad para identificar a las mujeres con mayor



**Figura 130-8** Puntos de control críticos de las intervenciones preventivas y clínicas contra las enfermedades de transmisión sexual (STD). [Adaptada de *HT Waller y MA Piot: Bull World Health Organ 41:75, 1969 y 43:1, 1970*; y de *“Resource allocation model for public health planning—a case study of tuberculosis control,” Bull World Health Organ 48(Suppl), 1973.*]

riesgo. En algunas regiones de Estados Unidos, la detección selectiva generalizada de infección cervicouterina por *C. trachomatis* entre mujeres jóvenes redujo de 50 a 60% su prevalencia y además este tipo de estudio protege a las mujeres frente a la PID. Las pruebas sensibles de amplificación genética en orina permiten ampliar la detección a varones adultos y adolescentes, así como a niñas en quienes la exploración no se ha planificado o es impráctica (p. ej., durante los exámenes que se realizan regularmente antes de que participen en actividades deportivas o durante las evaluaciones médicas iniciales de las adolescentes). Las muestras vaginales con hisopo, que obtiene el médico durante la exploración pélvica o la mujer misma, son muy sensibles y específicas para el diagnóstico de infección por clamidia o gonococo; en la actualidad constituye el tipo predilecto de muestra para buscar y diagnosticar estas infecciones.

Si bien en los países industrializados la gonorrea es hoy mucho menos común que la infección por clamidias, aún está justificado realizar pruebas para diagnosticar *N. gonorrhoeae* en mujeres y adolescentes que van a las clínicas de STD y para las adolescentes y mujeres jóvenes sexualmente activas procedentes de zonas con alta prevalencia de la enfermedad. Las NAAT múltiples que combinan la detección de *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* en un solo análisis de bajo costo facilitan la prevención y contención de estas infecciones en la población en alto riesgo.

Todo paciente con una infección de transmisión sexual nueva o con riesgo de padecer una infección transmitida por vía sexual según la evaluación sistemática del riesgo, así como toda embarazada, se deben someter a una prueba serológica en busca de sífilis e infección por el VIH y recibir el asesoramiento correspondiente sobre VIH antes y después de la prueba. En varios estudios clínicos aleatorizados se ha demostrado que este tipo de asesoramiento en las pacientes con infecciones de transmisión sexual reduce considerablemente el riesgo de adquirir otra infección de igual tipo; además, en la actualidad, se debe considerar como parte esencial de la conducta diagnóstico-terapéutica ante las infecciones de transmisión sexual. También está indicado realizar pruebas serológicas en busca de anticuerpos contra el virus de hepatitis B antes de vacunar a las personas con riesgo, como son los homosexuales activos y los drogadictos que se aplican drogas inyectadas. Sin embargo, en la mayoría de los jóvenes, es más práctico vacunar contra el virus de hepatitis B sin necesidad de realizar una detección serológica previa. Es importante reconocer que, si bien la vacuna contra el HBV ha contribuido a reducir considerablemente la frecuencia de esta infección, la mayor parte de los casos nuevos se adquiere por vía sexual. En el año 2006, el *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) de los CDC recomendó lo siguiente: 1) vacuna-

ción universal contra la hepatitis B para todos los adultos no vacunados en situaciones en las cuales existe una alta proporción de adultos con riesgo de contraer al HBV (p. ej., clínicas para el tratamiento de enfermedades de transmisión sexual, circunstancias en que se realizan pruebas y tratamientos para VIH, clínicas para la prevención y tratamiento de la farmacodependencia, servicios sanitarios dirigidos a varones usuarios de drogas inyectables que además tienen relaciones sexuales con otros varones y servicios penitenciarios). 2) En otras unidades de atención médica primaria y de especialidad donde los adultos con riesgo de contraer al HBV reciben atención, el personal sanitario debe informar a todo paciente sobre los beneficios de la vacunación, los factores de riesgo para contraer al HBV, y las personas en quienes se recomienda la vacunación; los individuos que deben ser vacunados son los adultos con factores de riesgo para contraer al HBV y los adultos que solicitan la protección que confiere esta vacuna. Para fomentar la vacunación en todos los entornos, el personal sanitario debe implementar mecanismos estandarizados para identificar a los adultos en quienes se recomienda la vacuna contra la hepatitis B; la vacuna contra HBV se debe administrar como parte de la atención médica sistemática y no es necesario identificar factores de riesgo para contraer al HBV para vacunar a los adultos; se debe disponer de un mecanismo de reembolso para eliminar las barreras financieras a la vacunación contra la hepatitis B.

En el año 2007, el ACIP recomendó la vacunación sistemática de mujeres de nueve a 26 años de edad con la vacuna tetravalente de HPV (contra HPV tipos 6, 11, 16 y 18), aprobada por la *U.S. Food and Drug Administration*; la edad óptima para la vacunación es de los 11 a 12 años de edad puesto que existe un alto riesgo de infección por HPV después del inicio de la actividad sexual. En el año 2009, el ACIP agregó la vacuna bivalente contra el HPV (tipos 6 y 11) como opción y expandió los grupos en quienes la vacuna (ya sea tetravalente o bivalente) es segura y efectiva, incluyendo a niños y varones de 9 a 26 años de edad. Las vacunas contra el HPV ofrecen una protección más amplia contra otros tipos oncogénicos de HPV.

La *notificación a la pareja* consiste en identificar e informar a las parejas sexuales de los pacientes infectados acerca de su posible exposición a una STI, su exploración y estudio y su tratamiento, cuando esté indicado. En un conjunto de 22 informes relativos a la notificación del compañero durante el decenio de 1990, los pacientes índice con gonorrea o infección por clamidias mencionaron un promedio de 0.75 a 1.6 parejas, de las cuales entre 25 y 33% padecía de una infección; los que tenían sífilis mencionaron de 1.8 a 6.3 parejas, de las cuales estaban infectadas entre 33 y 50% y los que tenían infección por el VIH mencionaron entre 0.76 y 5.31 parejas, de las cuales 25% estaban infectadas. Las personas que transmiten la infección o que la han contraído recientemente y se encuentran aún en periodo de incubación no suelen tener síntomas o éstos son leves, de manera que sólo acuden al médico cuando son informados acerca de su exposición. Por lo tanto, el médico debe alentar a los pacientes para que participen en la notificación a la pareja, comprobar que las personas expuestas reciben la notificación y garantizar la confidencialidad a todos los implicados. En Estados Unidos, los servicios de salud locales suelen ofrecer ayuda para la notificación, tratamiento y asesoramiento de la pareja. Al parecer es posible, y al mismo tiempo útil, notificar a los compañeros expuestos dentro del periodo de probable contagio, que es de un mes antes en el caso de gonorrea, uno o dos meses para la infección por clamidias y hasta tres meses para la sífilis precoz.

Los pacientes con una STI de nueva aparición siempre tienen un contacto *inicial* que les transmitió la infección; además, pueden tener un contacto *secundario* (*propagado* o *expuesto*) con el que practicaron el sexo después de haber contraído la infección. La identificación y el tratamiento de estos dos tipos de contactos persiguen objetivos distintos. El tratamiento del contacto inicial (a menudo un contacto casual) beneficia a toda la comunidad y evita una mayor transmisión de la enfermedad; el tratamiento de los contactos secundarios de exposición más reciente (los más frecuentes son los cónyuges u otras parejas sexuales estables) previene tanto el desarrollo de complicaciones graves (p. ej., la PID) para la pareja como la reinfección del paciente índice. En una encuesta realizada en una muestra aleatoria de médicos estadounidenses se encontró que la mayoría de los pacientes instruidos evita las relaciones sexuales durante el tratamiento, usa preservativos, e informa a sus parejas sexuales después de haberse enterado del diagnóstico de

gonorrea, infección por clamidia o sífilis; en algunos casos, los médicos les proporcionaron medicamentos para sus parejas; sin embargo, casi no hubo seguimiento en las parejas. En un estudio clínico aleatorizado se comparó el hecho de que el paciente proporcionara el tratamiento a sus parejas que habían sido expuestas a gonorrea o clamidiosis con la notificación convencional y la recomendación a las parejas sexuales para que buscaran atención por una enfermedad de transmisión sexual; el tratamiento suministrado por los mismos pacientes (PDPT, *patients' delivery of partners' therapy*), también conocido como *tratamiento expedido a través de la pareja sexual* (EPT, *expedited partner therapy*) reduce en forma significativa los índices combinados de la infección del paciente índice con *N. gonorrhoeae* o *Chlamydia*. Las variaciones entre los diferentes estados en cuanto a las regulaciones gubernamentales de este método terapéutico no están bien definidas, pero el reporte final de las guías terapéuticas para las enfermedades de transmisión sexual de los CDC del año 2006 (<http://www.cdc.gov/std/treatment/EPTFinalReport2006.pdf>) describe su uso potencial. A la fecha, muchos médicos recurren al EPT. Las cuestiones legales varían en cada estado, pero este tipo de tratamiento se permite en 22 estados y es potencialmente permisible en otros 20. (La información actualizada sobre la situación legal del EPT se encuentra disponible en <http://www.cdc.gov/std/ept>.)

En resumen, los médicos y organismos de salud pública comparten la responsabilidad de la prevención y regulación de las infecciones de transmisión sexual. En el actual entorno de cuidados de la salud, la misión de los médicos de atención primaria ha adquirido una importancia creciente, tanto en su prevención como en su diagnóstico y tratamiento, y el resurgimiento de las STI bacterianas, como sífilis y LGV entre los varones que tienen relaciones sexuales con iguales de su sexo (principalmente los que tienen VIH), subraya la necesidad de valorar el riesgo y realizar detección sistemática.

#### LECTURAS ADICIONALES

- CELUM CL et al: Acyclovir and transmission of HIV-1 from persons infected with HIV-1 and HSV-2. *N Engl J Med* 362:427, 2010
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 59 (RR-12):1, 2010. Available at <http://www.cdc.gov/std/treatment>
- FREDRICKS DN et al: Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 353:1899, 2005
- HOLMES KK et al (eds): *Sexually Transmitted Diseases*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2008
- MANHART LE, HOLMES KK: Randomized controlled trials of individual-level, population-level, and multilevel interventions for preventing sexually transmitted infections: What has worked? *J Infect Dis* 191(Suppl 1):S7, 2005
- MARKOWITZ LE et al: Quadrivalent human papillomavirus vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 56(RR-2):1, 2007. Updated information available at <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/>
- \_\_\_\_\_ et al: Seroprevalence of human papillomavirus vaccine types 6, 11, 16, and 18 in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2004. *J Infect Dis* 200:1059, 2009
- MAST EE et al: A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Part II: Immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 55(RR-16):1, 2006
- MORSE SA et al: *Atlas of Sexually Transmitted Diseases*, 4th ed. Elsevier, London, 2010
- U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE: Behavioral counseling to prevent sexually transmitted infections: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 149:491–6, W95, 2008
- WORLD HEALTH ORGANIZATION: Sexually transmitted diseases diagnostics initiative. Geneva, WHO, 2001 ([http://www.who.int/std\\_diagnostics/](http://www.who.int/std_diagnostics/))



## CAPÍTULO 131

## Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria

Robert A. Weinstein

Son enormes los costos que conllevan las infecciones adquiridas en el hospital (nosocomiales o intrahospitalarias) y otras infecciones relacionadas con la asistencia a la salud. Se estima que estas infecciones cada año afectan a 1.7 millones de pacientes o representan un costo de ~28 a 33 mil millones de dólares y contribuyen a 99 000 defunciones en los hospitales estadounidenses. Aunque los esfuerzos para reducir los riesgos de las infecciones se han sometido al número creciente de personas

inmunodeficientes, bacterias resistentes a antibióticos y superinfecciones virales, así como los dispositivos y procedimientos cruentos, el punto de vista de los defensores del consumidor, a menudo llamado “cero tolerancia”, es que casi todas las infecciones relacionadas con la atención a la salud deben ser evitables con la aplicación estricta de lineamientos basados en evidencia para la prevención y control (cuadro 131-1). En este capítulo se analizan las infecciones adquiridas durante la asistencia a la salud y las relacionadas con dispositivos, así como las actividades básicas de vigilancia, prevención, control y tratamiento.

**ORGANIZACIÓN, RESPONSABILIDADES Y ANÁLISIS CRECIENTE DE LOS PROGRAMAS PARA EL CONTROL DE LAS INFECCIONES NOSOCOMIALES**

Las normas de la *Joint Commission* obligan a todos los hospitales certificados a poner en práctica un programa de vigilancia, prevención y control de las infecciones intrahospitalarias. Se requiere la formación de médicos en el control de las infecciones y en epidemiología sanitaria en los programas de residencia de infectología y también se puede tener acceso a ellos

**CUADRO 131-1 Fuentes de guía y vigilancia para el control de las infecciones**

Organización	Funciones	Principales componentes	Sitio web
JCAHO	Reguladora	Hospitales, unidades de asistencia prolongada, laboratorios	<a href="http://www.jcaho.org">http://www.jcaho.org</a>
CAP	Reguladora	Laboratorios	<a href="http://www.cap.org">http://www.cap.org</a>
OSHA	Reguladora	Trabajadores	<a href="http://www.osha.gov">http://www.osha.gov</a>
CMS	Reguladora	Proveedores de Medicare/Medicaid	<a href="http://www.cms.hhs.gov">http://www.cms.hhs.gov</a>
PQRI	Reguladora y asesora	Profesionales elegibles	<a href="http://www.cms.hhs.gov/pqru/">www.cms.hhs.gov/pqru/</a>
HHS Action Plan	Reguladora y asesora	Personal de atención a la salud y para prevención de infecciones	<a href="http://www.hhs.gov/ophs/initiatives/hai/">www.hhs.gov/ophs/initiatives/hai/</a>
CDC			
DHQP	Asesora	Unidades de atención a la salud y personal	<a href="http://www.cdc.gov/ncidod/hip/default.htm">http://www.cdc.gov/ncidod/hip/default.htm</a>
HICPAC	Asesora	Unidades de atención a la salud y personal	<a href="http://www.cdc.gov/ncidod/hip/HICPAC/hicpac.htm">http://www.cdc.gov/ncidod/hip/HICPAC/hicpac.htm</a>
NIOSH	Asesora	Trabajadores	<a href="http://www.cdc.gov/niosh/homepage.htm">http://www.cdc.gov/niosh/homepage.htm</a>
AHRQ	Asesora	Amplios (p. ej., personal de asistencia a la salud)	<a href="http://www.ahrq.gov">http://www.ahrq.gov</a>
NQF	Asesora	Amplios (p. ej., personal de asistencia a la salud)	<a href="http://www.qualityforum.org">http://www.qualityforum.org</a>
IOM	Asesora	Amplios (p. ej., personal de asistencia a la salud)	<a href="http://www.iom.edu">http://www.iom.edu</a>
Federal Influenza Planning	Asesora	Personal de atención a la salud y de salud pública	<a href="http://Pandemicflu.gov/professional/hospital/">Pandemicflu.gov/professional/hospital/</a>
Trust for America's Health	Asesora	Amplio (p. ej., el público)	<a href="http://Healthyamericans.org">Healthyamericans.org</a>
CSTE	Asesoría y sociedad profesional	Personal de salud pública	<a href="http://www.cste.org">www.cste.org</a>
IDSA	Sociedad profesional	Médicos infectólogos/investigadores	<a href="http://www.idsociety.org">http://www.idsociety.org</a>
SHEA	Sociedad profesional	Epidemiólogos de hospitales	<a href="http://www.shea-online.org">http://www.shea-online.org</a>
APIC	Sociedad profesional	Médicos encargados de controlar las infecciones	<a href="http://www.apic.org">http://www.apic.org</a>
MedQIC	Mejora de la calidad	Amplio (p. ej., personal de atención a la salud)	<a href="http://www.medqic.org">http://www.medqic.org</a>
HIS	Sociedad profesional	Epidemiólogos de hospitales	<a href="http://www.his.org.uk/resource_library.cfm">www.his.org.uk/resource_library.cfm</a>
IHI	Mejora de la calidad	Amplio (p. ej., personal de atención a la salud)	<a href="http://www.ihl.org">http://www.ihl.org</a>
Leapfrog Group	Mejora de la calidad	Amplio (p. ej., pagadores, consumidores, empleadores y personal de salud)	<a href="http://www.leapfroggroup.org/for_hospitals">www.leapfroggroup.org/for_hospitals</a>
NSQIP	Mejora de la calidad	Servicios de cirugía	<a href="http://www.acsnsqip.org">www.acsnsqip.org</a>

**Abreviaturas:** CAP, College of American Pathologists; OSHA, Occupational Safety & Health Administration; CMS, Centers for Medicare & Medicaid Services; PQRI, Physician Quality Reporting Initiative; HHS, Health and Human Services; CDC, Centers for Diseases Control and Prevention; DHQP, Division of Healthcare Quality Promotion; HICPAC, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee; NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health; AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality; NQF, National Quality Forum; IOM, Institute of Medicine; CSTE, Council of State and Territorial Epidemiologists; IDSA, Infectious Diseases Society of America; SHEA, Society for Healthcare Epidemiology of America; HIS, Hospital Infection Society; APIC, Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology; MedQIC, Medicare Quality Improvement Community; IHI, Institute for Healthcare Improvement; NSQIP, National Surgical Quality Improvement Program.



nacionales. Sin embargo, las comparaciones interhospitalarias pueden ser engañosas debido a la amplia gama en los factores de riesgo y la gravedad de las enfermedades subyacentes. Si bien los sistemas para realizar ajustes por estos factores son rudimentarios o no se han validado satisfactoriamente, las medidas de procesos (p. ej., el apego a las medidas de higiene de las manos) por lo general no requieren ajuste en el riesgo y los criterios de valoración (p. ej., las tasas de infecciones de heridas de operaciones cardíacas) permiten identificar hospitales con tasas de infección más elevadas (p. ej., en el decil superior) para su valoración adicional. Asimismo, el análisis temporal de las tasas de infecciones nosocomiales pueden ayudar a determinar si las medidas de control están teniendo éxito y a qué aspecto deben enfocarse mayores esfuerzos.

### BASE EPIDEMIOLÓGICA Y MEDIDAS GENERALES PARA LA PREVENCIÓN Y EL CONTROL

Las infecciones nosocomiales siguen pautas epidemiológicas básicas que ayudan a organizar las medidas de prevención y control. Los patógenos nosocomiales tienen depósitos, se transmiten por vías previsibles y necesitan hospedadores susceptibles. Los depósitos y los focos se encuentran en elementos inanimados (p. ej., agua corriente contaminada con *Legionella*) y animados (p. ej., trabajadores sanitarios infectados o colonizados, pacientes, visitantes). La forma más frecuente de transmisión es bien la infección cruzada (p. ej., propagación indirecta de los patógenos de un paciente a otro a través de las manos mal lavadas del personal del hospital), o bien la autoinoculación (p. ej., aspiración de la flora bucofaringea al pulmón a lo largo de una sonda endotraqueal). A veces, los patógenos (p. ej., los estreptococos del grupo A y muchos virus respiratorios) se propagan de manera indirecta de unas personas a otras a través de las gotitas infecciosas liberadas con la tos o los estornudos. Mucho menos frecuente, aunque a menudo devastadora en términos de riesgo epidémico, es la verdadera propagación por el aire de núcleos de gotitas (como en la varicela nosocomial) o la propagación de un foco común mediante materiales contaminados (p. ej., líquidos intravenosos contaminados). Los factores que incrementan la predisposición de los hospedadores son los trastornos subyacentes, problemas de defensa innata (p. ej., polimorfismos genéticos; [cap. 61](#)) y los muchos procedimientos e intervenciones médicas y quirúrgicas que soslayan o afectan las defensas normales del organismo.

Los programas para controlar las infecciones nosocomiales deben determinar las medidas de control generales y específicas. Dada la importancia de la infección cruzada, la medida preventiva que por sí sola es más importante en los hospitales es el lavado de las manos. Entre las personas encargadas del servicio asistencial, el índice de observancia a la recomendación de lavarse las manos es muy reducido (<50%). Las razones citadas comprenden inconveniencia, apremio por el tiempo y lesiones cutáneas por el uso frecuente de jabón. La fricción con alcohol sin necesidad de enjabonar las manos es un método rápido y altamente eficaz que mejora la limpieza de las manos, ya que contiene emolientes y permite retener los aceites protectores naturales que se eliminan al enjuagar las manos varias veces. En la actualidad se recomienda frotarse las manos con alcohol antes de atender a cada paciente, con excepción de los casos en que las manos se encuentran muy sucias, o después de atender a un paciente que forme parte de un brote infeccioso en la institución de salud por *Clostridium difficile*, cuyas esporas resisten al alcohol y ameritan remoción mecánica. En estos casos se recomienda el lavado con jabón y agua corriente.

### INFECCIONES NOSOCOMIALES Y RELACIONADAS CON INSTRUMENTOS

El hecho de que al menos 25 a 50% de las infecciones nosocomiales se deba al efecto combinado de la propia flora del paciente y de los instrumentos cruentos, subraya la importancia de mejorar el uso y el diseño de estos aparatos. La educación intensiva y el “agrupamiento” de las intervenciones basadas en datos científicos ([cuadro 131-3](#)) permite reducir las tasas de infección a través de una mejora en la asepsia de las manos y el retiro oportuno de dispositivos cruentos, pero para mantener estos logros se requieren esfuerzos constantes. En especial, es digno resaltar que el recambio o la escasez de personal capacitado ponen en riesgo la atención segura y eficaz de los pacientes y se han relacionado con un aumento en las tasas de infección.

### Infecciones de vías urinarias

Estas infecciones (UTI, *urinary tract infections*) causan ~34% de las infecciones intrahospitalarias; hasta 3% de los pacientes con bacteriuria desarrollan bacteriemia. Si bien las UTI contribuyen sólo con 15% a prolongar la estancia hospitalaria e incrementar los costos hasta 1 300 dólares, estas infecciones constituyen depósitos importantes y fuentes de diseminación de bacterias resistentes a los antimicrobianos en los hospitales. Prácticamente todas las UTI intrahospitalarias aparecen después de una instrumentación o de la inserción de una sonda vesical, procedimientos que

### CUADRO 131-3 Ejemplos de “intervenciones agrupadas” para prevenir infecciones frecuentes relacionadas con la atención a la salud y otros sucesos adversos

#### Prevención de infecciones de catéter venoso central

- Educar al personal sobre la colocación y atención del catéter.
- Usar clorhexidina para preparar el sitio de inserción.
- Usar precauciones de barrera máximas durante la colocación del catéter.
- Consolidar los suministros para la inserción (p. ej., en un estuche o carrito para inserción).
- Usar una lista de verificación para mejorar el cumplimiento con el grupo de medidas.
- Dar el poder al personal de enfermería para detener la inserción si se viola la asepsia.
- Limpiar diario a los pacientes con clorhexidina.
- Preguntar todos los días: ¿se necesita el catéter? Retirar el catéter si no se necesita o utiliza.

#### Prevención de neumonía y complicaciones relacionadas con el ventilador

- Elevar la cabecera de la cama 30 a 45 grados.
- Descontaminar la bucofaringe en forma regular con clorhexidina.
- Proporcionar “vacaciones de sedación” y valorar diario si es posible la extubación.
- Usar profilaxis para enfermedad por úlcera péptica.
- Usar profilaxis para trombosis venosa profunda (a menos que esté contraindicada).

#### Prevención de infecciones en sitios quirúrgicos

- Elegir con prudencia al cirujano.
- Administrar antibióticos profilácticos en la hora previa a la operación; suspender antes de 24 h.
- Limitar cualquier eliminación de pelo al momento de la operación; usar una máquina para rapar o no eliminar de todo el pelo.
- Preparar el sitio quirúrgico con clorhexidina-alcohol.
- Mantener las concentraciones de glucosa perioperatorias normales (pacientes con cirugía cardíaca).<sup>a</sup>
- Mantener la temperatura normal perioperatoria (pacientes con cirugía colorrectal).<sup>a</sup>

#### Prevención de infecciones urinarias

- Colocar catéter vesical sólo cuando sea indispensable (p. ej., para aliviar la obstrucción), no sólo por conveniencia del profesional.
- Usar técnica aséptica para colocar el catéter y para la instrumentación de vías urinarias.
- Minimizar la manipulación o abertura de sistemas de drenaje.
- Preguntar a diario: ¿Es necesario el catéter vesical? Retirar el catéter si no es necesario.

#### Prevención de transmisión cruzada de patógenos

- Limpiarse las manos con gel de alcohol antes y después de todos los contactos con pacientes o su ambiente.

<sup>a</sup> Estos componentes de la atención están respaldados por estudios clínicos y prueba experimental en las poblaciones especificadas, pueden ser valiosos también en otros pacientes quirúrgicos.

**Fuente:** Adaptado a partir de la información presentada en los siguientes sitios de internet: [www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl\\_intravascul.html](http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl_intravascul.html); [www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl\\_hcpneumonia.html](http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl_hcpneumonia.html); [www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl\\_surgicalsites.html](http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl_surgicalsites.html); [www.cdc.gov/ncidod/dhqp/dpac\\_uti\\_pc.html](http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/dpac_uti_pc.html); [www.ihl.org](http://www.ihl.org); [www.qualitynet.org/medqic](http://www.qualitynet.org/medqic)



diariamente generan un riesgo de 3 a 10% de infección. Por lo general, las UTI son producidas por microorganismos patógenos que ascienden hasta el espacio periuretral desde el periné o el aparato digestivo (que constituye la patología más frecuente en la mujer) o a través de la contaminación intraluminal de las sondas vesicales, casi siempre por una infección cruzada proveniente de las personas que atienden al enfermo e irrigan las sondas o vacían las bolsas. Otras veces los microorganismos patógenos provienen de equipo urológico que no se ha desinfectado en forma adecuada y rara vez proceden de material contaminado.

En los hospitales deben vigilarse estrechamente las medidas de empeño esenciales para prevenir las UTI intrahospitalarias (cuadro 131-3). Las uniones selladas entre el tubo del drenaje y la sonda ayudan a evitar las violaciones en el sistema. Los avisos a los médicos para que valoren la necesidad de un paciente para el uso continuo de un catéter vesical permanente puede mejorar las tasas de retiro y podría disminuir el riesgo de UTI, pero también se ha enfrentado a la resistencia por parte de los cuidadores directos. Los lineamientos para el manejo de la retención urinaria posoperatoria (p. ej., con escáneres vesicales) también podría limitar el uso o la duración de los catéteres. Los enfoques para la prevención de las infecciones de vías urinarias también han incluido el uso de antimicrobianos tópicos en el meato, los desinfectantes de bolsas de drenaje y los catéteres antiinfecciosos. Ninguna de estas últimas tres medidas se considera rutinaria.

Los antimicrobianos administrados por otros fines reducen el riesgo de infecciones urinarias durante los primeros cuatro días de instalada la sonda, después de lo cual surgen bacterias o levaduras resistentes como microorganismos patógenos. De igual forma, la descontaminación selectiva del intestino reduce el peligro. De nuevo, sin embargo, ninguna de estas medidas es de uso habitual.

La irrigación de las sondas, con o sin antimicrobianos, en realidad aumenta en ocasiones el riesgo de infección. En el varón sin obstrucción vesical algunas veces es más aceptable una sonda de preservativo que la sonda a permanencia y puede reducir el riesgo de infección nosocomial si se mantiene de modo cuidadoso. Todavía no se define la participación de las sondas suprapúbicas para prevenir estas infecciones.

El tratamiento de las UTI depende de los resultados de los urocultivos cuantitativos (cap. 288); los microorganismos patógenos más frecuentes son *Escherichia coli*, bacilos intranosocomiales gramnegativos, enterococos y *Candida*. En el tratamiento de las infecciones intrahospitalarias se utilizan ciertas medidas específicas. En primer lugar, en los pacientes con una sonda vesical a permanencia prolongada, en particular en las instituciones donde se atiende a los pacientes terminales, la "flora de la sonda" (que son los microorganismos que habitan en la biocapa o en incrustaciones dentro de la luz de la sonda) difiere de los microorganismos patógenos reales de las vías urinarias. Por tanto, ante la sospecha de una infección en un paciente con una sonda prolongada (en particular mujeres) es útil sustituir la sonda vesical y obtener una muestra de orina fresca. En segundo lugar, al igual que en todas las infecciones intrahospitalarias, en el momento de emprender el tratamiento con base en un cultivo positivo, es útil repetir el cultivo para verificar la persistencia de la infección. En tercer lugar, la frecuencia con que ocurren UTI permite suponer erróneamente que este sitio aislado constituye el origen de la infección en el paciente hospitalizado con fiebre. En cuarto lugar, la obtención de *Staphylococcus aureus* en el urocultivo es en ocasiones una diseminación hematógena que indica la presencia de una infección sistémica oculta. Por último, si bien *Candida* es en la actualidad el microorganismo patógeno más común en las UTI intrahospitalarias en pacientes internados en las unidades de cuidados intensivos (ICU, *intensive care units*), el tratamiento de la candiduria no suele dar resultado y sólo se recomienda cuando hay invasión del polo superior o invasión de la pared vesical, obstrucción, neutropenia o inmunodepresión.

## Neumonía

La neumonía constituye ~13% de las infecciones nosocomiales. La neumonía relacionada con el ventilador, que ocurre en 1 a >4 pacientes por cada 1 000 días de ventilador, es causante de una media de 10 días adicionales de hospitalización y 23 000 dólares en costos adicionales por episodio. Casi todos los casos de neumonía intrahospitalaria bacteriana son causados por aspiración de flora bucofaringea endógena o intrahospitalaria (en ocasiones gástrica). Las neumonías intrahospitalarias originan más muertes que las infecciones en cualquier otro sitio del organismo.

Sin embargo, la mortalidad atribuida a la neumonía producida por el uso de un respirador (que constituye la neumonía intrahospitalaria más común y letal) se encuentra en el intervalo de 6 a 14%; esta cifra indica que el riesgo de morir por una neumonía intrahospitalaria depende en gran parte de otros factores, como otras enfermedades concomitantes, el tratamiento incorrecto con antimicrobianos y la presencia de microorganismos específicos (en especial *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter*). Con frecuencia la vigilancia y el diagnóstico preciso de neumonía resultan problemáticos en los hospitales puesto que muchos pacientes, en particular los internados en la unidad de cuidados intensivos, tienen radiografías de tórax anormales, fiebre y leucocitosis que se pueden atribuir a causas múltiples. Las neumonías virales, que son en particular importantes en el paciente pediátrico y con inmunodepresión, se describen en la sección de virología y en el capítulo 257.

Algunos de los factores de riesgo para padecer neumonía intrahospitalaria, en especial neumonía vinculada al uso de un respirador, comprenden a los sucesos que aumentan el riesgo de colonización por microorganismos patógenos potenciales (p. ej., uso previo de antimicrobianos, circuitos o equipo contaminado del respirador o reducción de la acidez gástrica); los que aumentan la posibilidad de aspiración del contenido bucofaringeo en la parte inferior del aparato respiratorio (p. ej., intubación, nivel de conciencia reducido o presencia de una sonda nasogástrica), y aquéllos que reducen los mecanismos de defensa del hospedador en el pulmón y permiten el crecimiento excesivo de microorganismos patógenos aspirados (p. ej., neumopatía obstructiva crónica, extremos etarios o cirugía en la parte superior del abdomen).

La finalidad de las medidas destinadas a reducir la frecuencia de la neumonía (cuadro 131-3) es reducir los factores de riesgo en la atención general de los pacientes (p. ej., reducir al mínimo la posición supina que facilita la aspiración) y mantener una asepsia rigurosa del equipo utilizado con el respirador (es decir, desinfectar o esterilizar todos los componentes que se utilizan como nebulizadores, sustituir los circuitos de tubos o circuitos respiratorios sólo en caso necesario por mal funcionamiento o suciedad visible, y no sólo por la duración del uso, para reducir el número de fugas en el sistema y enseñar la técnica aséptica para la succión). Aunque los beneficios de la descontaminación selectiva de la bucofaringe y el intestino con antimicrobianos no absorbibles, un esquema corto de antimicrobianos sistémicos después de la intubación o ambos, han sido controvertidos, un estudio multicéntrico aleatorizado demostró menores tasas de mortalidad en la ICU entre los pacientes con ventilación mecánica que se sometieron a descontaminación bucofaringea.

Una de las medidas preventivas lógicas es que se debe investigar un poco más el uso de cánulas endotraqueales con un canal para el drenaje subglótico de secreciones, lo cual se relaciona con menores riesgos de infección durante el uso posoperatorio de corto plazo, y la ventilación mecánica no invasora, siempre que sea posible. El uso de cánulas endotraqueales cubiertas con plata puede reducir el riesgo de neumonía relacionada con el ventilador, pero no se considera una medida habitual. Cabe advertir que la reducción de la frecuencia de neumonía relacionada con el respirador no ha disminuido la mortalidad global en la unidad de cuidados intensivos, hecho sugestivo de que esta infección es un marcador para los pacientes con riesgo elevado de defunción.

En el capítulo 257 se describen los microorganismos patógenos más comunes de la neumonía intrahospitalaria y las acciones terapéuticas. Sin embargo, vale la pena subrayar algunas consideraciones sobre el diagnóstico y el tratamiento. Primero, los criterios clínicos para el diagnóstico (p. ej., fiebre, leucocitosis, secreciones purulentas, infiltrados radiográficos nuevos o cambiantes, modificaciones en la demanda de oxígeno o la programación del respirador) son altamente sensibles pero muy poco específicos. Estos criterios tienen mayor utilidad para seleccionar a los pacientes que deberán someterse a un procedimiento broncoscópico a través del cual se obtiene una muestra de la parte inferior del aparato respiratorio protegida de la contaminación de la parte superior; el cultivo cuantitativo de este tipo de muestra tiene una sensibilidad diagnóstica cercana a 80%. Segundo, la neumonía intrahospitalaria precoz, que se manifiesta durante los primeros cuatro días de hospitalización, suele ser producida por patógenos extranosocomiales como *Streptococcus pneumoniae* y especies de *Haemophilus*, aunque algunos estudios recientes han objetado esto último. Las neumonías tardías suelen ser causadas por *S. aureus*, *P. aeruginosa*, especies de *Enterobacter*, *Klebsiella pneumoniae* o *Acinetobacter*, microorganismos que son comunes en países tropicales y están causando

cada vez más preocupación en las unidades de cuidados intensivos. Cuando se utilizan técnicas cruentas para diagnosticar una neumonía ligada al uso de un respirador, la proporción de muestras con bacilos gramnegativos disminuye de 50 a 70% hasta 35 a 45%. La infección polimicrobiana existe hasta en 20 a 40% de los casos. Todavía no se define la función de las bacterias anaerobias en la neumonía ligada al respirador. Un estudio reciente sugirió que ocho días es una duración apropiada de tratamiento para la neumonía intrahospitalaria, y que debe ser más prolongado (15 días en este estudio) cuando el microorganismo patógeno sea *Acinetobacter* o *P. aeruginosa*. Por último, en el paciente febril (en particular en aquél con una cánula endotraqueal o sonda nasogástrica), es importante buscar otros orígenes ocultos de la infección del aparato respiratorio, en particular sinusitis bacteriana y otitis media.

### Infecciones de heridas quirúrgicas

Las infecciones de heridas representan alrededor de 17% de las infecciones intrahospitalarias, pero contribuyen a hospitalizaciones hasta de siete a 10 días adicionales y costos adicionales de 3 000 a 29 000 dólares. La infección promedio de una herida tiene un periodo de incubación de cinco a siete días (más tiempo que muchos ingresos posoperatorios). Por esta razón y porque muchos procedimientos en la actualidad se llevan a cabo en condiciones ambulatorias ha resultado difícil valorar la frecuencia de las infecciones de las heridas. Estas infecciones casi siempre son causadas por flora endógena o cutánea y de las mucosas adquiridas dentro de los hospitales y en ocasiones por diseminación aérea de escamas de piel de los miembros del equipo quirúrgico. En los quirófanos es raro que se produzca diseminación aérea verdadera de la infección a través de gotas, a menos que exista un “diseminador” (p. ej., estreptococo del grupo A o estafilococo) en el personal. En general, los riesgos más comunes para que se produzca una infección posoperatoria de la herida son deficiencias en la técnica quirúrgica, las enfermedades de fondo del paciente (p. ej., diabetes mellitus, obesidad) y la programación deficiente de la profilaxis con antimicrobianos. Otros factores de riesgo son la presencia de drenes, la estancia hospitalaria preoperatoria prolongada, el hecho de rasurar el sitio quirúrgico el día antes de la operación, la cirugía prolongada y la presencia de una infección a distancia (p. ej., una UTI no tratada).

La extensa literatura relacionada con los factores de riesgo para las infecciones de heridas quirúrgicas y la morbilidad y el costo reconocido de estas infecciones han dado lugar a esfuerzos de prevención nacional como el *Surgical Care Improvement Project* (SCIP), lo mismo que a recomendaciones para “agrupar” las medidas preventivas basadas en datos científicos (cuadro 131-3). Algunas medidas adicionales incluyen la atención a cuestiones quirúrgicas técnicas y asepsia de quirófanos (p. ej., evitar drenes no sellados o profilácticos) y el tratamiento preoperatorio de infecciones activas. El comunicar a los cirujanos los resultados de la vigilancia se ha acompañado de reducciones en las tasas de infección. El empleo de mupirocina intranasal preoperatoria para pacientes colonizados con *S. aureus*, el lavado antiséptico preoperatorio y la aplicación de oxígeno complementario durante y después de la intervención quirúrgica, siguen siendo medidas debatibles debido a resultados opuestos, pero parece que cada vez hay más evidencia en favor de estas intervenciones.

El proceso para diagnosticar y tratar las infecciones de las heridas comienza evaluando en forma detallada el sitio quirúrgico en el paciente febril posoperado. Los datos clínicos varían desde una celulitis evidente o un absceso hasta detalles sutiles como un “chasquido” external después de una cirugía de corazón abierto. Para el diagnóstico de una infección más profunda o un absceso subfrénico es necesario tener un alto índice de sospecha y utilizar una tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) o imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*). Algunas veces el diagnóstico de una infección de una prótesis, como un implante ortopédico, es sumamente difícil y obliga a utilizar alguna técnica radiográfica intervencionista para obtener una muestra periprotésica para cultivo. Como los cultivos del tejido articular periprotésico obtenido durante la operación pueden pasar por alto patógenos que están encerrados en las biopelículas adheridas a la prótesis, los cultivos de material sometido a ondas ultrasónicas obtenido de las articulaciones protésicas extirpadas han sido más sensibles, sobre todo para pacientes que recibieron antibióticos en las dos semanas previas a la operación.

Los microorganismos patógenos más comunes en las infecciones posoperatorias de las heridas son *S. aureus*, estafilococo coagulansnegativo

o bacterias intestinales y anaeróbicas. En las infecciones posoperatorias de avance rápido, que se manifiestan en las primeras 24 a 48 h después de una cirugía, es importante sospechar estreptococo del grupo A o infección por *Clostridium* (caps. 136 y 142). El tratamiento de las infecciones posoperatorias de las heridas comprende el drenaje o la escisión quirúrgica del material infectado o necrótico y la administración de antimicrobianos que abaten a los microorganismos patógenos más probables o confirmados por medio de laboratorio.

### Infecciones por la inserción de un catéter intravascular

La bacteriemia relacionada con un dispositivo intravascular causa ~14% de las infecciones intrahospitalarias; los catéteres vasculares centrales (CVC) causan la mayor parte de estas infecciones sanguíneas. Los cálculos nacionales indican que en Estados Unidos se producen hasta 200 000 infecciones hematógenas por el uso de un catéter venoso central, con una mortalidad atribuible de 12 a 25%, un promedio excesivo de estancia hospitalaria de 12 días, y un costo calculado de 3 700 a 29 000 dólares por episodio; entre 33 y 50% de estos episodios ocurre en la unidad de cuidados intensivos. A medida que aumente la atención médica a pacientes graves en la comunidad, las infecciones sanguíneas relacionadas con los catéteres vasculares adquiridas en condiciones ambulatorias se vuelven más frecuentes. Será necesaria una vigilancia más amplia para las infecciones, fuera de las ICU e incluso fuera de los hospitales.

Las infecciones hematógenas ligadas al uso de un catéter derivan en gran parte de la microflora cutánea del sitio de inserción, donde los microorganismos emigran por vía intraluminal hasta la punta del catéter, casi siempre durante la primera semana después de su inserción. Además, la contaminación de los casquillos de los catéteres vasculares centrales puede originar una infección intraluminal durante un periodo más prolongado, en particular cuando se trata de un catéter implantado o con fijación del manguito. La causa más frecuente de infección hematógena epidémica por un instrumento es la contaminación intrínseca (durante los procesos de manufacturación) o extrínseca (en la instalación hospitalaria) de la solución, aunque es rara; la contaminación extrínseca puede originar hasta 50% de las bacteriemias endémicas ligadas a una solución arterial utilizada para vigilancia hemodinámica. Los microorganismos patógenos más comunes en las bacteriemias ligadas a un instrumento vascular son estafilococo coagulansnegativo, *S. aureus* ( $\geq 50\%$  de los aislados en Estados Unidos es potencialmente resistente a la meticilina), enterococo, bacilos intranosocomiales gramnegativos y *Candida*. Muchos microorganismos patógenos, en particular estafilococos, producen biopelículas de polisacárido extracelular que facilitan la adherencia a catéteres y proporcionan un santuario que protege de antimicrobianos. Las proteínas “detectoras de quorum” ayudan a las células bacterianas a comunicarse durante el desarrollo de la biopelícula.

Las infecciones relacionadas con catéteres vasculares y dispositivos de vigilancia tal vez sean las más prevenibles de las infecciones intrahospitalarias. Series de medidas de control basadas en datos científicos (cuadro 131-3) han sido muy eficaces y han eliminado casi todas las infecciones en un estudio realizado en unidades de cuidados intensivos. Los hospitales habrán de vigilar periódicamente el apego a estos indicadores de desempeño. El empleo de CVC impregnados con antimicrobianos o antisépticos no parece ser necesario si se pone en práctica toda la serie de procedimientos de prevención.

Otras medidas para controlar las infecciones ligadas al acceso vascular son usar un parche impregnado de clorhexidina en la unión de piel y catéter; el baño diario de los pacientes de la ICU con clorhexidina, la aplicación de vendajes semitransparentes en el sitio de acceso (para facilitar el baño y la inspección del sitio, además de protegerlo contra las secreciones); evitar la región femoral para introducir un catéter por el riesgo especialmente alto de infección (probablemente por la densidad de la flora cutánea); cambiar un catéter periférico a otro sitio a intervalos específicos (p. ej., cada 72 a 96 h), lo que se facilita utilizando un equipo de terapéutica intravenosa (IV), y la aplicación de transductores desechables para vigilar la presión y una técnica aséptica para introducir los transductores u otros instrumentos vasculares.

Entre las cuestiones no resueltas se encuentra la mejor frecuencia para la rotación de los sitios de CVC (dado que los cambios de catéter con asistencia del alambre guía en el mismo sitio no disminuyen y pueden incluso aumentar el riesgo de infección); la utilidad apropiada del

ungüento de mupirocina, un antibiótico tópico con excelente actividad antiestafilocócica, en el cuidado de la herida; los grados relativos de riesgo impuestos por los catéteres centrales insertados a través de una vena periférica (venoclisis de PICC [*peripherally inserted central catheters*]); y la relación riesgo-beneficio del empleo profiláctico de heparina (para evitar trombos en el catéter, lo cual puede asociarse a un mayor riesgo de infección) o de vancomicina o alcohol (como lavados o “cierres” de catéter, es decir, soluciones antiinfecciosas concentradas instiladas en la luz del catéter) en los pacientes con riesgo elevado.

La infección del instrumento vascular se sospecha por el aspecto del sitio donde se introdujo el catéter o por la presencia de fiebre o bacteriemia sin más orígenes en pacientes con un catéter vascular. Se confirma obteniendo la misma especie de microorganismo del hemocultivo (de preferencia dos cultivos extraídos de venas periféricas a través de venopunciones separadas) y de los cultivos semicuantitativos o cuantitativos de la punta del catéter vascular. Otras medidas de diagnóstico menos comunes son: a) el tiempo diferencial hasta que se vuelve positivo (>2 h) para la sangre extraída a través del instrumento vascular comparándola con otra muestra de una vena periférica y b) diferencias en los cultivos cuantitativos (un aumento de tres tantos o mayor) para las muestras de sangre extraídas simultáneamente de una vena periférica y del catéter vascular central. Cuando existe la posibilidad de sepsis (es decir, por fiebre o choque repentino con relación cronológica al tratamiento vascular), se debe tomar una muestra de la solución o del producto hematológico para someterse a cultivo.

El tratamiento de este tipo de infecciones se dirige hacia el microorganismo patógeno que se obtiene de la sangre o el sitio infectado. Algunas consideraciones importantes en el tratamiento son la necesidad de una ecocardiografía (para evaluar la presencia de endocarditis bacteriana), la duración del tratamiento y la necesidad de extraer un catéter potencialmente infectado. En una publicación, casi 25% de los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* ligada a un catéter intravascular estudiados por medio de ecografía transesofágica mostraba datos de endocarditis; esto significa que esta prueba es de utilidad para definir la duración ideal del tratamiento.

De hecho, se han publicado principios detallados sobre el tratamiento de las infecciones ligadas a un catéter intravascular y, en la mayor parte de los casos de bacteriemia o fungemia en presencia de un catéter venoso central sin túneles, se recomienda extraer el catéter. Algunos médicos, al intentar salvar un catéter potencialmente infectado, utilizan la técnica del “candado con antibióticos” (administración de una solución concentrada de antibióticos en la luz del catéter) además de antimicrobianos por vía sistémica. En un estudio realizado en catéteres de hemodiálisis, sólo 33% de los intentos por salvarlo tuvo éxito, aunque el hecho de retrasar su extracción no aumentó el riesgo de complicaciones.

A menudo, un catéter vascular central potencialmente infectado puede intercambiarse mediante un alambre guía. Si los cultivos de la punta del catéter retirado resultan positivos, el catéter reemplazado se moverá a un nuevo sitio; si los cultivos de la punta son negativos, el catéter de reemplazo puede permanecer en el sitio original pero con un mayor riesgo de infección subsiguiente debido a su manipulación.

Los autores de los principios aconsejan que la decisión de extraer un catéter con túneles o un instrumento implantado sospechoso de constituir el origen de la bacteriemia o fungemia, debe basarse en la gravedad de la enfermedad del paciente, la evidencia de que el aparato se encuentra infectado; la presencia de complicaciones locales o sistémicas; una valoración de los patógenos específicos, y la respuesta del paciente al tratamiento antimicrobiano, si el catéter o el dispositivo se conservan en un principio. En pacientes con infección en el sitio del trayecto, es raro que tenga éxito el tratamiento si no se retira el catéter. En los enfermos con tromboflebitis venosa purulenta, suele requerirse la escisión de la vena afectada.

## TÉCNICAS DE AISLAMIENTO

Las normas escritas para el aislamiento de los pacientes infectados son un componente habitual de los programas de control de la infección. Para sustituir sus lineamientos previos específicos por patógenos, los CDC publicaron recomendaciones en 2006 para el control de microorganismos resistentes a múltiples fármacos en instituciones de salud; en 2007, los CDC publicaron una edición revisada de sus lineamientos de aislamiento básicos a fin de presentar recomendaciones actualizadas para todos los

componentes de la atención de salud, incluidos hospitales de atención aguda e instituciones de cuidados prolongados, ambulatorias y de atención domiciliaria (véase “Lecturas adicionales”, después en este capítulo).

Las *precauciones habituales* cubren la asistencia de todos los pacientes ingresados en los hospitales y con ellas se pretende reducir el riesgo de transmisión de microorganismos desde focos de infección, conocidos y no conocidos. Estas precauciones consisten en el uso de guantes y el lavado de las manos para posibles contactos con: 1) sangre, 2) con todos los demás líquidos orgánicos y secreciones y excreciones independientemente de que contengan o no sangre visible, 3) con la piel no intacta y 4) con las mucosas. Según los riesgos de exposición, las precauciones habituales abarcan también el uso de mascarilla, protección ocular y bata.


Las precauciones para la atención de los pacientes con síndromes clínicos potencialmente contagiosos (p. ej., diarrea aguda) o con sospecha o diagnóstico de colonización o infección por patógenos transmisibles están basadas en las probables vías de transmisión: *aérea, gotitas de secreciones nasales y contacto*, para lo cual el personal usa como mínimo respiradores N95, mascarillas quirúrgicas, o guantes y bata, respectivamente. Se pueden combinar una serie de precauciones para enfermedades que tienen más de una vía de transmisión (p. ej., contacto y aislado aéreo por varicela).

Como algunos patógenos prevalentes y resistentes a los antibióticos, en especial los enterococos resistentes a la vancomicina (VRE, *vancomycin-resistant enterococci*), pueden encontrarse en la piel *intacta* de pacientes hospitalizados, algunos expertos recomiendan utilizar guantes para todos los contactos con pacientes con enfermedades agudas y para los que estén ingresados en unidades de alto riesgo como las ICU. El hecho de llevar guantes no evita la necesidad de lavarse las manos, ya que éstas se contaminan a veces (hasta 20% de las interacciones) al ponerse o quitarse los guantes.

## EPIDEMIAS Y PROBLEMAS NUEVOS

Los microorganismos nuevos y los que causan epidemias siempre constituyen una novedad, pero quizá corresponden a menos de 5% de las infecciones intrahospitalarias. La investigación y el control de las epidemias en los hospitales exigen que el personal dedicado al control de las infecciones desarrolle una definición del caso, confirme que realmente existe un brote (ya que muchas epidemias pueden ser en realidad seudobrotos originados por artificios de vigilancia o del laboratorio), revise las prácticas de asepsia y de uso de los desinfectantes, determine la magnitud del brote, lleve a cabo una investigación epidemiológica para identificar las formas de transmisión, trabaje en estrecha relación con el personal de microbiología para cultivar las fuentes más comunes o los portadores existentes entre el personal en los casos apropiados y tipificar desde el punto de vista epidemiológico los cultivos importantes y exte-me la vigilancia para valorar los efectos de las medidas de control. En general, estas medidas consisten en un refuerzo inicial de las prácticas de asepsia habituales durante una búsqueda de problemas de cumplimiento que puedan haber facilitado el brote, la garantía de que los casos se aíslan de forma adecuada (la instauración de aislamiento y cuidado de una cohorte en caso necesario) y la puesta en práctica de otros testigos, dependiendo de los resultados de la investigación. A continuación se exponen algunos ejemplos de posibles problemas epidémicos.

### Infecciones respiratorias virales: gripe (influenza) pandémica

 Las infecciones causadas por el coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio agudo grave (SARS, *severe acute respiratory syndrome*) planteó una problemática importante a los sistemas de atención a la salud en todo el mundo en 2003 (cap. 186). Las medidas de control de la infección básica llegaron a mantener los recuentos de casos y defunciones en todo el mundo en alrededor de 8 000 y 800, respectivamente, si bien siguieron presentándose casos de SARS a consecuencia de violaciones en el cumplimiento de protocolos o en la bioseguridad de laboratorio. La epidemiología del SARS (su propagación en gran parte en hogares después que los pacientes se enfermaron o se hospitalizaron) contrasta notablemente con la de la influenza (cap. 187), la cual suele ser contagiosa un día antes del inicio de los síntomas, puede difundirse con rapidez en la comunidad en personas no inmunes, y aun en su variedad estacional produce la muerte de hasta 35 000 individuos cada



año en Estados Unidos. El control de la influenza estacional ha dependido de: 1) el uso de vacunas eficaces, con recomendaciones basadas en evidencias cada vez más amplias para la vacunación de los niños, la población general y los profesionales de la salud; 2) el empleo de medicamentos antivirales para el tratamiento oportuno y para la profilaxis como parte del control de los brotes epidémicos, sobre todo en pacientes y condiciones de alto riesgo como los hospicios o los hospitales, y 3) el control de la infección (vigilancia y precauciones con las gotitas de secreciones respiratorias) en los pacientes sintomáticos.

Con la aparición de brotes localizados de influenza aviar (H5N1) en Asia en los últimos años, las preocupaciones sobre una posible pandemia de influenza dieron lugar a recomendaciones para “higiene respiratoria y etiqueta en la tos” universales (básicamente, “cúbrase para toser”), como se describió y promovió en el *Guideline for Isolation Precautions* del CDC en 2007, y para la “contención de fuentes” (p. ej., el empleo de mascarillas y la separación espacial) en pacientes ambulatorios con enfermedades respiratorias potencialmente infecciosas; un nuevo examen del valor de las intervenciones no farmacológicas en la pandemia de influenza de 1918-1919, como el “distanciamiento social” (p. ej., el cierre de lugares de congregación), y el debate sobre el nivel de protección respiratoria contra la influenza aviar que requieren los trabajadores de la asistencia a la salud, es decir, el empleo de respiradores N95 de mayor eficiencia recomendados para el aislamiento del aire en vez de las mascarillas quirúrgicas utilizadas como precauciones contra las gotitas de secreciones respiratorias.

En la primavera de 2009, una cepa nueva del virus de la influenza, el virus de “influenza porcina” H1N1, causó la primera pandemia de influenza en 40 años. Las intervenciones basadas en la experiencia con la influenza estacional y las pandemias previas incluyeron: 1) uso agresivo de medidas para control de la infección (p. ej., precauciones contra gotitas respiratorias y contacto en los casos con sospecha de influenza); 2) uso jerárquico de los suministros limitados de la vacuna monovalente para influenza H1N1 en embarazadas, niños y adultos con enfermedades concomitantes (por el mayor riesgo o peores resultados con el virus H1N1) y para los trabajadores de salud y seguridad pública (por la necesidad percibida para mantener una cohorte de trabajadores sanos en la infraestructura esencial); 3) tratamiento pronto con inhibidores de la neuraminidasa y autorización de urgencia para el uso clínico de preparaciones parenterales experimentales de esta clase, y 4) uso profiláctico de inhibidores de la neuraminidasa en situaciones seleccionadas (p. ej., trabajadores de la salud expuestos). Entre los aspectos sobresalientes controvertidos para el control de la infección estuvieron la protección respiratoria óptima (respiradores N95 en lugar de mascarillas quirúrgicas) para trabajadores de la salud que ingresaban a habitaciones de aislamiento con influenza y la necesidad de obligar a la vacunación contra la influenza a trabajadores de la salud por las tasas vergonzosamente bajas de vacunación en este grupo de alto riesgo.

### Diarrea intrahospitalaria

En Norteamérica ha surgido una nueva cepa más virulenta que *Clostridium difficile* (BI/NAP1/027) y las tasas globales de diarrea producida por este microorganismo (cap. 129) han aumentado, sobre todo en los ancianos, en los hospitales estadounidenses durante los últimos años. Se está investigando la importancia potencial de la exposición a las fluorquinolonas más nuevas como causa de estos cambios. Las medidas de control de *C. difficile* incluyen el empleo prudente de todos los antibióticos; la sospecha de las presentaciones “atípicas” (p. ej., megacolon tóxico o reacción leucemoide sin diarrea), y el diagnóstico oportuno, tratamiento y precauciones con contactos.

Los brotes epidémicos de infección por norovirus (cap. 190) en Estados Unidos y en las unidades de atención a la salud de Europa al parecer están aumentando en frecuencia y el virus a menudo es introducido por visitantes enfermos o el personal interno. Este microorganismo patógeno se debe sospechar cuando la náusea y el vómito sean aspectos destacados de los síndromes diarreicos en pacientes con cultivo bacteriano negativo. Las precauciones de contacto deben incrementarse mediante la limpieza ambiental intensiva (dada la persistencia de norovirus en objetos inanimados); prevención de casos secundarios en el personal de limpieza mediante el énfasis en el uso de equipo protector y la higiene manual, y la exclusión activa del personal enfermo y de los visitantes.

### Varicela

Los profesionales encargados del control de las infecciones deben instaurar un plan de investigación y control de la exposición a la varicela siempre que los profesionales de la atención sanitaria estén expuestos a la varicela (cap. 180) o trabajen durante las 24 h previas a su aparición. Se identifican los nombres de los trabajadores y pacientes expuestos, se revisan sus historias clínicas y (en caso necesario) se hacen pruebas serológicas para valorar la inmunidad, se notifica la situación a los médicos de los pacientes susceptibles expuestos, se considera la conveniencia de la administración de profilaxis posexposición con inmunoglobulina varicela-zoster (VZlg, *varicella-zoster immune globulin*) a los contactos inmunodeprimidos o a las mujeres gestantes (véase cuadro 180-1), se recomienda la vacuna contra la varicela o se considera el uso prioritario de aciclovir como estrategia alternativa para algunas personas susceptibles y se da de baja al personal expuesto susceptible durante el periodo de riesgo para la enfermedad (ocho a 21 días, o 28 días si se ha administrado VZlg). La aplicación sistemática de vacunas contra varicela en los niños y empleados con predisposición ha hecho menos común y problemática la diseminación nosocomial.

### Tuberculosis

Las medidas importantes para el control de la tuberculosis (cap. 165) incluyen reconocimiento rápido, aislamiento y tratamiento de los casos; reconocimiento de los cuadros clínicos atípicos (p. ej., infiltrados del lóbulo inferior sin formación de cavidad); empleo de presión negativa, cuartos de aislamiento privados con escape de aire a 100% y con puertas cerradas y seis a 12 cambios de aire por hora; el empleo de “respiradores” N95 por los profesionales de la salud que entran en cuartos de aislamiento; el empleo de unidades de filtro de partículas del aire de gran eficiencia o luces ultravioleta para desinfectar el aire cuando no son factibles o viables otros dispositivos de control y pruebas cutáneas de seguimiento en personal susceptible que se ha expuesto a pacientes infecciosos antes del aislamiento. Se está estudiando el empleo de pruebas serológicas, en vez de las pruebas cutáneas, para el diagnóstico de la tuberculosis latente con el propósito de controlar la infección.

### Estreptococos del grupo A

Debe considerarse la posibilidad de un brote por estreptococos del grupo A (cap. 136) incluso ante un solo caso nosocomial. La mayor parte de los brotes afecta a las heridas quirúrgicas y se debe a la presencia de un portador asintomático en el quirófano. El hecho de que el foco del portador sea extrafaríngeo, por ejemplo, rectal o vaginal, puede confundir la investigación. Los trabajadores sanitarios cuyo estado de portador se relacione con la transmisión nosocomial de los estreptococos del grupo A deben ser separados de la asistencia a los pacientes y no volver a ella hasta que se haya erradicado el foco mediante el tratamiento antimicrobiano apropiado.

### Infecciones micóticas

Las esporas micóticas son comunes en el ambiente, sobre todo en superficies polvosas. Cuando se alteran las zonas polvosas durante las reparaciones o renovaciones hospitalarias, las esporas se volatilizan en el ambiente. Su inhalación por pacientes inmunodeprimidos (ante todo neutropénicos) conlleva el riesgo de infección pulmonar o sinusal y también de una aspergilosis diseminada (cap. 204). La vigilancia sistemática de los pacientes neutropénicos en relación con las infecciones por hongos filamentosos, como *Aspergillus* y *Fusarium*, ayuda a los hospitales a establecer si tienen riesgos ambientales indebidamente grandes. Los hospitales deben inspeccionar y limpiar de manera sistemática el equipo de manejo de aire, revisar todas las reformas previstas en el hospital e instalar las barreras adecuadas; hay que apartar a los pacientes inmunodeprimidos de las zonas de reforma y considerar la conveniencia de usar filtros de alta eficacia para partículas de aire en las habitaciones ocupadas por pacientes inmunodeprimidos.

### Legionelosis

La neumonía intrahospitalaria por *Legionella* (cap. 147) con mucha frecuencia se debe a la contaminación de agua potable y afecta predominantemente a pacientes inmunodeprimidos, sobre todo los que reciben

glucocorticoides. El riesgo varía mucho entre zonas geográficas, con la magnitud de la contaminación del agua caliente del hospital, presencia o ausencia de poblaciones de pacientes de alto riesgo y prácticas concretas de cada hospital (p. ej., uso deficiente de agua no estéril para el equipo de tratamiento respiratorio). Debe establecerse una vigilancia analítica de *Legionella* nosocomial y es probable que deba pensarse en el diagnóstico de legionelosis con mayor frecuencia de lo que realmente se hace. Si se detectan casos, deberán efectuarse cultivos de muestras ambientales (p. ej., agua corriente). Si el resultado es positivo y si la tipificación de los microorganismos aislados en muestras clínicas y ambientales es coherente, se tomarán las correspondientes medidas para su erradicación. Otra posibilidad consiste en cultivar periódicamente muestras de agua corriente procedentes de las habitaciones de los pacientes de alto riesgo. Ante el dato de *Legionella* debe hacerse un esfuerzo concertado para cultivar muestras de todos los pacientes con neumonía nosocomial por el microorganismo.

### Bacterias resistentes a antibióticos

El control de la resistencia a antibióticos, depende de la vigilancia estrecha del laboratorio y la detección oportuna de problemas; del reforzamiento intensivo de la asepsia sistemática; de la ejecución de las precauciones de barrera en todos los pacientes colonizados o infectados; del uso de cultivos para vigilancia de los pacientes a fin de verificar de manera más fiable el grado de colonización del paciente, y del inicio oportuno de una investigación epidemiológica cuando se incrementan las tasas de infección. La tipificación molecular (p. ej., electroforesis en gel con campo de pulsos) ayuda a diferenciar un brote causado por una sola cepa (que requiere énfasis en la higiene manual y una evaluación de las fuentes potenciales de exposición) de uno policlonal (que amerita énfasis en la prudencia antibiótica y en diseño de grupos, cuadro 131-3).



En la actualidad, diversos problemas de resistencia al antibiótico son una preocupación especial. En primer término, el surgimiento de *S. aureus* resistente a la meticilina relacionado con la comunidad (CA-MRSA) ha sido espectacular en muchos países y en algunas ciudades de Estados Unidos hasta 50% de las infecciones estafilocócicas extrahospitalarias son causadas por cepas resistentes a antibióticos lactámicos beta (cap. 135). Reviste enorme importancia la potencial introducción rápida en hospitales y la repercusión subsiguiente en el control de las infecciones intrahospitalarias por CA-MRSA. En segundo lugar, en el resurgimiento global constante de bacilos gramnegativos intrahospitalarios resistentes a múltiples medicamentos, nuevos problemas incluyen la resistencia a las fluoroquinolonas que es mediada por plásmido, la resistencia a los carbapenémicos mediada por metalolactamasa beta, las cepas de *K. pneumoniae* que contienen carbapenemasas (KPC) y las cepas tan resistentes de *Acinetobacter*. Muchos bacilos gramnegativos resistentes a múltiples medicamentos son susceptibles únicamente a la colistina, un fármaco convertido por tanto en un “redescubrimiento”.

Tercero, existe un reconocimiento renovado del papel de los asilos, y ahora también los LTACH, en la diseminación de bacilos gramnegativos resistentes, como KPC. Cuarto, existe un aumento en la diseminación de cepas de *E. coli* portadoras de la enzima CTX-M que las vuelve resistentes a los antibióticos lactámicos beta; en vista de su foco de diseminación en la comunidad, estas cepas pueden verse como una versión gramnegativa de CA-MRSA. Por último, las infecciones clínicas con cepas de MRSA que muestran un alto nivel de resistencia a la vancomicina debido a plásmidos derivados de VRE se ha notificado en pacientes, en situaciones de tratamiento prolongado o repetido con vancomicina o de colonización por VRE, o en ambas circunstancias a la vez. Es mucho más frecuente “el desplazamiento de MIC” de la vancomicina: la prevalencia creciente de cepas de MRSA con susceptibilidad a la vancomicina en el límite superior del intervalo.

Según el patógeno, es posible descontaminar al personal colonizado implicado en la transmisión intrahospitalaria de patógenos resistentes a múltiples fármacos y los pacientes que implican una amenaza. En unas cuantas ICU, la descontaminación gastrointestinal de pacientes se ha usado con éxito como medida de urgencia para el control temporal de brotes infecciosos por bacilos gramnegativos. Otras medidas alentadoras de control en la ICU incluyen el baño diario de los pacientes con clorhexidina y el reforzamiento de la limpieza ambiental; en estudios

recientes, la intervención del baño redujo el riesgo de bacteriemia en pacientes de la ICU médica, y estas dos medidas redujeron la transmisión cruzada de VRE. Los métodos de “búsqueda y destrucción” (o sea, los cultivos para vigilancia activa y aislamiento del “iceberg de resistencia” de los pacientes colonizados con MRSA) en situaciones sin brotes han permitido eliminar el MRSA intrahospitalario en los Países Bajos y Dinamarca.

Debido a que el empleo excesivo de antibióticos de amplio espectro subyace a muchos de los problemas de resistencia, se ha divulgado de manera activa la “regencia de antibióticos”. Los principios fundamentales son la restricción del uso de fármacos particulares para estrechar las indicaciones definidas a fin de limitar la presión selectiva sobre la flora intrahospitalaria y cuando se inicia un tratamiento empírico de amplio espectro en pacientes graves, se “reduce” el tratamiento lo más pronto posible con base en los resultados del cultivo y las pruebas de susceptibilidad.

### Bioterrorismo y preparación adecuada ante otros “desastres masivos”

El terrible ataque al World Trade Center de la ciudad de Nueva York el 11 de septiembre de 2001; el envío subsiguiente de esporas de carbunco por correo en Estados Unidos y la revelación de los planes y las actividades en muchos países, incluido Estados Unidos, de terrorismo, han convertido al bioterrorismo en una fuente importante de preocupación en los programas de control de las infecciones intrahospitalarias. Los aspectos fundamentales de la preparación hospitalaria apropiada comprenden educación, comunicaciones internas y externas y valoración de riesgo. Los CDC cuentan con información actualizada (véase [www.bt.cdc.gov](http://www.bt.cdc.gov)).

### ASPECTOS RELACIONADOS CON LA SALUD LABORAL

El servicio de salud laboral es un componente esencial de los esfuerzos encaminados a controlar las infecciones. Los nuevos trabajadores deben ser estudiados por el servicio, donde se les hará una historia de sus enfermedades contagiosas; se buscarán pruebas de inmunidad frente a distintas enfermedades como hepatitis B, varicela, sarampión y rubéola; se administrarán, en caso necesario, vacunaciones contra hepatitis B, sarampión, rubeola o varicela y se recordará la necesidad esencial de la vacunación anual contra la influenza. También pueden hacerse pruebas cutáneas basales y “de refuerzo” con el derivado proteínico purificado de tuberculina (PPD, *purified protein derivative*) y puede iniciarse la instrucción del personal sobre su responsabilidad en el control de la infección. Los estudios de los trabajadores se codificarán para cumplir los requisitos de acreditación y de los microorganismos reguladores.

El servicio sanitario para empleados debe tener protocolos para saber qué hacer ante las personas expuestas a alguna enfermedad contagiosa (p. ej., influenza), como los que tienen contacto con la sangre de un paciente con VIH o virus de hepatitis B o C. Por ejemplo, después de la exposición a VIH se recomienda administrar profilaxis con una combinación de dos o tres antirretrovirales; se puede obtener información gratuita a través de la CDC PEPLine (1-888-HIV-4911). También son necesarios protocolos para aplicar a los trabajadores que sufran enfermedades contagiosas habituales como la varicela, las producidas por estreptococos del grupo A, influenza u otras infecciones respiratorias o diarrea infecciosa, así como para otras menos frecuentes, pero que constituyan problemas de salud pública muy notorios como la hepatitis crónica por los virus B o C o la infección por el VIH, para las que los CDC y la *Society for Healthcare Epidemiology of America* han publicado normas de control de la exposición.

### LECTURAS ADICIONALES

- DAROUICHE R et al: Chlorhexidine-alcohol versus povidone-iodine for surgical-site antisepsis. *N Engl J Med* 362:18, 2010
- JOHNSON LE et al: Resources for infection prevention and control on the World Wide Web. *Clin Infect Dis* 48:1585, 2009
- MERMEL LA et al: Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 49:1, 2009

MUNOZ-PRICE LS, WEINSTEIN RA: *Acinetobacter* infection. N Engl J Med 358:1271, 2008

PELEG AY, HOOPER DC: Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. N Engl J Med 362:1804, 2010

ROBERTS RR et al: Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: Implications for antibiotic stewardship. Clin Infect Dis 49:1175, 2009

ROSENTHAL VD: Central line-associated bloodstream infections in limited-resource countries: A review of the literature. Clin Infect Dis 49:1899, 2009

SIEGEL JD et al: Management of Multidrug-Resistant Organisms in Healthcare Settings, 2006 ([www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/ar/mdroGuideline2006.pdf](http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/ar/mdroGuideline2006.pdf))

— et al: 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings ([www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007.pdf](http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007.pdf))

YOKOE DS et al: A compendium of strategies to prevent healthcare-associated infections in acute care hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol 29:S12, 2008

## CAPÍTULO 132

# Infecciones en receptores de trasplante

Robert Finberg  
Joyce Fingeroth

En este capítulo se analizan los aspectos de la infección únicos de los pacientes que reciben órganos mediante trasplante. La valoración de las infecciones en receptores de trasplante implica tomar en consideración tanto al donador como al receptor. Existen dos aspectos de importancia central: 1) es posible que se introduzcan al receptor infectantes (en particular virus, pero también bacterias, hongos y parásitos) a partir del órgano del donador; 2) el tratamiento del receptor con medicamentos para prevenir el rechazo puede suprimir las respuestas inmunitarias normales, lo que incrementa en gran medida su susceptibilidad a la infección. De esta manera, lo que podría haber sido una infección latente o asintomática en un donador inmunocompetente o en el receptor antes de la terapia, podría convertirse en un problema que pone en riesgo la vida una vez que este último se somete a inmunodepresión. La valoración previa al trasplante en cada paciente debe orientarse con base en un análisis tanto de: 1) las infecciones que el receptor ya alberga, puesto que los microorganismos que se encuentran en estado de latencia o silenciosos antes del procedimiento pueden producir alguna enfermedad letal una vez que el paciente recibe terapia inmunosupresora, y 2) qué microorganismos tienen probabilidad de transferirse a través del órgano del donador, en especial aquéllos con los que el receptor podría no haber tenido contacto previo.

### ■ VALORACIÓN PREVIA AL TRASPLANTE

#### El donador

Existen diversos microorganismos que se transmiten por medio del trasplante de órganos (**cuadro 132-1**). La transmisión de infecciones que pudieran haberse encontrado en estado latente o sin mostrar evidencia clínica en el donador ha tenido como consecuencia el desarrollo de protocolos para detección diseñados para donadores específicos. Deben solicitarse estudios serológicos para detectar virus como el del herpes simple de los tipos 1 y 2 (HSV-1, HSV-2), virus de varicela-zoster (VZV), citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (EBV) y herpesvirus relacionado con el sarcoma de Kaposi (KSHV), así como virus de hepatitis A, B y C y VIH. Además, de ser relevante, los donadores deben ser sometidos a detección para la identificación de virus como el del oeste del Nilo, de la rabia, el linfotrófico T humano tipo I, y el de la coriomeningitis linfocítica, así como parásitos como *Toxoplasma gondii*, *Strongyloides stercoralis*, especies de *Schistosoma* y *Trypanosoma cruzi* (este último sobre todo en Latinoamérica). Los clínicos que atienden a los donadores potenciales de órganos deben examinar sus radiografías de tórax en búsqueda de evidencia de enfermedad granulomatosa (p. ej.,

la producida por micobacterias u hongos) y deben llevar a cabo pruebas cutáneas, o ensayos que se basen en el uso de células inmunitarias en la sangre y que permiten detectar la infección activa o latente por *Mycobacterium tuberculosis*. También debe valorarse al paciente para descartar sífilis. Asimismo tiene indicación la investigación en torno a los hábitos dietéticos del donador (p. ej., consumo de carne o pescado crudo, o productos lácteos sin pasteurizar), ocupación o actividades preferidas (p. ej., jardinería o espeleología), y antecedente de desplazamientos (p. ej., viajes a regiones en que existen hongos endémicos), y podrían ser necesarias pruebas adicionales (cuadro 132-1).

#### El receptor

Se espera que el receptor se valore incluso de manera más completa que el donador. Algunos estudios adicionales que se recomiendan para el receptor incluyen la identificación del antecedente de infecciones virales respiratorias agudas y de patógenos gastrointestinales en el periodo inmediato anterior al trasplante. Una problemática importante es que debido a la disfunción inmunitaria que deriva de la quimioterapia o de alguna enfermedad crónica subyacente, las pruebas serológicas en el receptor podrían generar resultados menos confiables que en condiciones ordinarias.

#### Células u órganos del donador

La atención cuidadosa a la esterilidad del medio que se utiliza para procesar el órgano del donador, combinada con una valoración microbiológica meticulosa, reduce las tasas de transmisión de bacterias (o, en raras ocasiones, levaduras) que pudieran encontrarse o desarrollarse en el medio de cultivo del órgano. Se calcula que entre 2 y más de 20% de los riñones donados se encuentran contaminados con bacterias (en la mayor parte de los casos, por organismos que colonizan la piel o crecen en el medio de cultivo de tejido utilizado para bañar el órgano del donador mientras se espera el trasplante). La tasa de contaminación bacteriana informada en las células madre trasplantadas (médula ósea, sangre periférica o sangre del cordón umbilical) se eleva hasta 17%, pero las más de las veces se aproxima a 1%. El uso de columnas de enriquecimiento y procedimientos para el agotamiento de anticuerpos monoclonales genera una incidencia más alta de contaminación. En una serie de pacientes que recibieron células madre contaminadas, 14% presentó fiebre o bacteriemia, pero ninguno murió. Los resultados de los cultivos realizados en el momento de la crioconservación y en el del descongelamiento fueron útiles para orientar la terapia en el receptor.

### INFECCIONES EN LOS RECEPTORES DE TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

El trasplante de células madre hematopoyéticas (HSC, *hematopoietic stem cells*) obtenidas de la médula ósea, o de la sangre periférica o del cordón, para el tratamiento del cáncer, la inmunodeficiencia o la enfermedad autoinmunitaria, genera un estado transitorio de incompetencia inmunológica completa. De inmediato, tras la quimioterapia para mieloablación y el trasplante, tanto las células inmunitarias innatas (fagocitosis, linfocitos citolíticos naturales) como las células inmunitarias de adaptación (células T y B) se encuentran ausentes, y el hospedero es en extremo susceptible a la infección. La reconstitución que sigue al trasplante se ha comparado con la maduración del sistema inmunitario en



**CUADRO 132-1** Patógenos que se transmiten con frecuencia mediante trasplante de órganos: sitios comunes de reactivación y enfermedad<sup>a</sup>

	Sangre	Pulmones	Corazón	Cerebro	Hígado/bazo	Piel
<b>Bacterias/micobacterias</b>						
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	±	+			±	
Micobacterias atípicas	+	+				
Especies de <i>Brucella</i>	+					
<b>Virus</b>						
Citomegalovirus <sup>b</sup>	+	+	±	±	+	
Virus Epstein-Barr <sup>c</sup>	+	+	±	±	+	
Virus del herpes simple		±		±	±	+
Herpesvirus humano tipo 6	+	±		±		+
Herpesvirus humano asociado al sarcoma de Kaposi	+	±			±	+
Virus de hepatitis B y C					+	
Virus de la rabia <sup>d</sup>				+		
Virus del oeste del Nilo	+			+		
Virus de la coriomeningitis linfocítica	+			+	±	
<b>Hongos</b>						
<i>Candida albicans</i>	+	+			+	+
<i>Histoplasma capsulatum</i>	+	+			+	+
<i>Cryptococcus neoformans</i>	+	+		+	±	±
<b>Parásitos</b>						
<i>Toxoplasma gondii</i> <sup>e</sup>		+	+	+		
<i>Strongyloides stercoralis</i> <sup>f,g</sup>		+				
<i>Trypanosoma cruzi</i> <sup>g</sup>			+			
<i>Plasmodium falciparum</i> <sup>g</sup>	+					
Especies de <i>Schistosoma</i>					+	
<b>Enfermedades por priones</b>						
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) <sup>h</sup>				+		
Variante de CJD/encefalopatía espongiiforme bovina <sup>i</sup>				+		

<sup>a</sup>+, bien documentada; ±, menos frecuente.

<sup>b</sup> La reactivación del citomegalovirus tiende a ocurrir en el órgano trasplantado. Lo mismo puede ser válido en el caso del herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi.

<sup>c</sup> La reactivación del virus de Epstein-Barr se presenta como una proliferación extraganglionar de células B transformadas y puede producir tanto enfermedad difusa como una lesión tumoral en un solo órgano. Puede ocurrir en el aloinjerto.

<sup>d</sup> El virus de la rabia se ha transmitido a través de trasplantes de córnea.

<sup>e</sup> *Toxoplasma gondii* suele producir enfermedad cerebral. En los receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas, también puede presentarse una neumopatía aguda. Los receptores de trasplante cardíaco desarrollan enfermedad en el aloinjerto.

<sup>f</sup> Puede presentarse "hiperinfeción" por *Strongyloides* junto con la neumopatía (que con frecuencia a menudo se relaciona con neumonía bacteriana por gramnegativos).

<sup>g</sup> Si bien se describe la transmisión a través de órganos, resulta inusual.

<sup>h</sup> La CJD (esporádica y familiar) ha sido transmitida a través de trasplantes de córnea. Se desconoce si puede transmitirse por medio de la sangre.

<sup>i</sup> La variante de la CJD puede transmitirse a través de la transfusión de sangre que no se somete a consumo leucocítico, lo que implica un riesgo teórico para los receptores de trasplante.

el neonato. No obstante, la analogía no predice del todo las infecciones que se observan en los receptores de trasplante de HSC debido a que las células madre maduran en un hospedero viejo que ya cuenta con varias infecciones latentes. La elección de uno entre varios métodos existentes para la obtención de células madre depende de su disponibilidad y de la necesidad de maximizar la posibilidad de curación en un receptor específico. Una estrategia consiste en el trasplante autólogo de HSC, en el cual el donador y el receptor son la misma persona. Después de la quimioterapia, se colectan células madre y se purgan (*ex vivo*) las poblaciones neoplásicas residuales. El trasplante alogénico de HSC cuenta con la ventaja de tener un efecto de injerto contra tumor. En este caso, el receptor se ajusta en distintos grados en relación con el antígeno leucocítico humano (HLA, *human leucocyte antigen*) con un donador que pudiera tener o no vínculo familiar con él. En algunos individuos se utiliza la terapia en que se evita la mieloablación (minialotrasplante), que permite que las células del receptor sobrevivan algún tiempo después del trasplante al tiempo que se conserva el efecto de injerto contra tumor y se evita someter al receptor a una terapia para mieloablación. El trasplante de la sangre del cordón umbilical se utiliza cada vez más en adultos; de manera característica, se requieren 2 U independientes de sangre del cordón para lograr que los neutrófilos injerten de manera adecuada después del trasplante, incluso si sólo una de las unidades tiene probabilidad de permitir un injerto a largo plazo. En cada caso, existe un equilibrio distinto entre la toxicidad de la terapia para acondicionamiento, la necesidad de un efecto máximo de injerto contra diana, las complicaciones infecciosas a corto y largo plazos, y el riesgo de enfermedad de injerto contra hospedador (GVHD, *graft-versus-host disease*) aguda o crónica. Las distintas estrategias difieren en función de la velocidad de reconstitución, la línea celular y el riesgo de GVHD (todos los factores capaces de producir distintos efectos sobre el riesgo de infección después del trasplante) (cuadro 132-2). A pesar de estas dificultades, la mayor parte de las infecciones se presenta en un marco temporal predecible después del procedimiento (cuadro 132-3).

## ■ INFECCIONES BACTERIANAS

Durante el primer mes después del trasplante de HSC, las complicaciones infecciosas son similares a las que ocurren en pacientes granulocitopénicos que reciben quimioterapia por leucemia aguda (cap. 86). Debido a la duración anticipada de una a cuatro semanas de la neutropenia y la tasa elevada de infección bacteriana en esta población, muchos centros administran antibióticos profilácticos a los pacientes desde el momento en que inicia la terapia para mieloablación. Las quinolonas reducen la incidencia de bacteriemia por gramnegativos en esta población. Las infecciones bacterianas son frecuentes durante los primeros días después del trasplante de HSC. Los microorganismos involucrados son en especial los que se ubican en la piel, las mucosas y los catéteres intravenosos (*Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulase negativos, estreptococos) o bacterias aerobias que colonizan el intestino (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*). *Bacillus cereus*, si bien infrecuente, se ha ubicado como un patógeno temprano en pacientes con trasplante, y puede inducir meningitis, que es inusual en estos pacientes. La quimioterapia, el uso de antibióticos de amplio espectro y el retraso para la reconstitución de la inmunidad humoral colocan a los individuos con trasplante de HSC en riesgo de padecer diarrea y colitis por sobrecrecimiento y producción de toxinas de *Clostridium difficile*.

**CUADRO 132-2** Riesgo de infección según el tipo de trasplante de células madre hematopoyéticas

Tipo de trasplante de células madre hematopoyéticas	Origen de las células madre	Riesgo de infección temprana: consumo de neutrófilos	Riesgo de infección tardía: alteración de la función de células T y B	Riesgo de infección persistente: GVHD <sup>a</sup> e inmunodepresión yatrógena	Efecto de injerto contra tumor
Autólogas	Receptor	Riesgo alto; recuperación de neutrófilos en ocasiones prolongada	~1 año	Riesgo mínimo o nulo de GVHD e infección grave de inicio tardío	Nulo (-)
Singénicas (gemelo idéntico)	Gemelo idéntico	Riesgo bajo; 1 a 2 semanas para la recuperación	~1 año	Riesgo mínimo de GVHD e infección grave de inicio tardío	+/-
Alogénicas de donador relacionado	Hermano	Riesgo bajo; 1 a 2 semanas para la recuperación	~1 año	Riesgo mínimo o moderado de GVHD e infección grave de inicio tardío	++
Alogénicas de donador relacionado	Hijo/padre (haploidénticas)	Riesgo intermedio; 2 a 3 semanas para la recuperación de neutrófilos	1 a 2 años	Riesgo moderado de GVHD e infección grave de inicio tardío	++++
Alogénicas de adulto no relacionado	Donador no relacionado	Riesgo intermedio; 2 a 3 semanas para la recuperación de neutrófilos	1 a 2 años	Riesgo alto de GVHD e infección grave de inicio tardío	++++
Alogénicas no relacionadas de sangre de cordón	Unidades de sangre de cordón de donador no relacionado (x2)	Riesgo intermedio a alto; recuperación de neutrófilos en ocasiones prolongada	Prolongada	Riesgo mínimo o moderado de GVHD e infección grave de inicio tardío	++++
Minialoinjerto (sin mieloablación)	Donador (coexistencia transitoria con las células del receptor)	Riesgo bajo; conteo de neutrófilos cercano al normal	1 a 2 años o más	Riesgo variable de GVHD e infección grave de inicio tardío <sup>b</sup>	++++ (pero se desarrolla con lentitud)

<sup>a</sup> GVHD, enfermedad de injerto contra hospedador.

<sup>b</sup> De acuerdo con el grado de correspondencia (antígenos de histocompatibilidad principal y secundario), la GVHD puede ser grave o leve, la necesidad de inmunodepresión intensa o mínima, y el riesgo de infecciones tardías graves coincidir con la intensidad de la inmunodepresión.

Transcurridos los primeros días con neutropenia, las infecciones por patógenos nosocomiales (p. ej., enterococos resistentes a vancomicina, *Stenotrophomonas maltophilia*, especies de *Acinetobacter* y microorganismos gramnegativos productores de betalactamasa de espectro ampliado) y por bacterias filamentosas (p. ej., especies de *Nocardia*), se hacen más comunes. Está indicada la vigilancia, en particular en pacientes con antecedente de tuberculosis activa o latente, incluso si ya recibieron tratamiento adecuado. Los episodios de bacteriemia por microorganismos encapsulados enmarcan el periodo tardío tras el trasplante (>6 meses tras la reconstitución del HSC); los pacientes que se someten a esplenectomía y los que cursan con hipogammaglobulinemia persistente, se encuentran en riesgo singular.

**■ INFECCIONES MICÓTICAS**

Después de la primera semana postrasplante, las infecciones micóticas se hacen cada vez más frecuentes, en especial entre los pacientes que recibieron antibióticos de amplio espectro. Al igual que en la mayoría de los pacientes granulocitopénicos, las infecciones por *Candida* son las más comunes. Aun así, ante el incremento del uso de fluconazol con fines profilácticos, se han vuelto más comunes las infecciones por hongos resistentes: en particular, *Aspergillus* y otros mohos (*Fusarium*, *Scedosporium*, *Penicillium*), lo que condujo a algunos centros a sustituir ese fármaco por otros como la micafungina, el voriconazol e incluso el posaconazol. La participación de la profilaxis antimicótica con estos distintos fármacos, en contraste con el tratamiento empírico o en caso de

**CUADRO 132-3** Fuentes comunes de infección tras el trasplante de células madre hematopoyéticas

Sitio de la infección	Periodo posterior al trasplante		
	Temprano (<1 mes)	Intermedio (1 a 4 meses)	Tardío (>6 meses)
Diseminada	Bacterias aerobias (gramnegativas, grampositivas)	<i>Nocardia</i> , <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , EBV	Bacterias encapsuladas ( <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> )
Piel y membranas mucosas	HSV	HHV-6	VZV
Pulmones	Bacterias aerobias (gramnegativas, grampositivas), <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , otros mohos, HSV	CMV, virus respiratorios estacionales, <i>Pneumocystis</i> , <i>Toxoplasma</i>	<i>Pneumocystis</i> , <i>S. pneumoniae</i>
Tubo digestivo	<i>Clostridium difficile</i>	CMV, adenovirus	EBV, CMV
Riñón		Virus BK, adenovirus	
Cerebro	HHV-6	HHV-6, <i>Toxoplasma</i>	<i>Toxoplasma</i> , virus JC (raro)
Médula ósea	HHV-6		

**Abreviaturas:** CMV, citomegalovirus; EBV, virus de Epstein-Barr; HHV-6, herpesvirus humano tipo 6; HSV, virus del herpes simple; VZV, virus de varicela-zoster.

sospecha (con base en un resultado positivo del ensayo o para  $\beta$ -D-glucano o prueba del antígeno galactomanano) o confirmación de infección, sigue siendo controvertida (cap. 86). En los pacientes con GVHD que requieren ciclos prolongados o indefinidos con glucocorticoides u otros inmunodepresores [p. ej., ciclosporina, tacrolimus (FK 506), mofetilmicofenolato, rapamicina (sirolimus), globulina antitumoral o anticuerpo contra CD52 (alemtuzumab, un anticuerpo monoclonal contra linfocitos y monocitos)] existe un riesgo intenso de infección micótica (por lo general, por *Candida* o *Aspergillus*), incluso después de que el trasplante se injerta y se resuelve la neutropenia. Estos pacientes también se encuentran en riesgo alto de reactivación de alguna infección micótica latente (histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis) en regiones en las que residen estos hongos endémicos y tras la participación en actividades como la jardinería o exploración de cuevas. El uso prolongado de catéteres venosos centrales para nutrición parenteral (lípidos) incrementa el riesgo de fungemia por *Malassezia*. Algunos centros administran antimicóticos profilácticos a estos individuos. Debido al riesgo alto y prolongado de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (en especial en personas que reciben tratamiento por neoplasias hematológicas), la mayor parte de los pacientes recibe profilaxis para mantenimiento con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) a partir de un mes tras el injerto y durante por lo menos un año.

### ■ INFECCIONES PARASITARIAS

El régimen que acaba de describirse para el hongo patógeno *Pneumocystis* también puede proteger a los pacientes seropositivos del parásito *T. gondii*, que llega a provocar neumonía, enfermedad visceral (en ocasiones) y lesiones en el sistema nervioso central (SNC con más frecuencia). Las ventajas que tiene mantener a los receptores de trasplantes de HSC con profilaxis diaria con TMP-SMX durante un año tras el procedimiento incluyen aportarles cierta protección contra *Listeria monocytogenes* y la enfermedad por *Nocardia*, así como de infecciones tardías por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, que derivan de la incapacidad del sistema inmunitario inmaduro para responder a los antígenos polisacáridos.



Al incrementarse los viajes internacionales, las enfermedades parasitarias que de ordinario se restringían a nichos ambientales específicos podrían implicar un riesgo de reactivación en ciertos pacientes tras el trasplante de HSC. De esta manera, en los receptores con antecedentes sospechosos que no se habían sometido a detección o tratamiento antes del trasplante, o aquellos con exposición reciente, pudiera justificarse el estudio para descartar infecciones por *Strongyloides*, *Leishmania* o distintos parásitos que causan enfermedad diarreica (*Giardia*, *Cryptosporidium*, *Microsporidium*).

### ■ INFECCIONES VIRALES

Los receptores de trasplante de HSC son susceptibles a la infección por distintos virus, entre los que se encuentran los síndromes de infección primaria y reactivación producidos por casi todos los herpesvirus humanos (cuadro 132-4) y las infecciones agudas causadas por virus que circulan en la comunidad.

#### Herpesvirus simple

Las primeras dos semanas tras el trasplante, gran parte de los pacientes seropositivos a HSV-1 excreta el virus a partir de la orofaringe. La capacidad para aislar el HSV declina con el tiempo. Se demostró que la administración de aciclovir (o valaciclovir) en forma profiláctica a receptores de trasplante de HSC seropositivos reduce la mucositis y previene la neumonía por HSV (una afección rara que se refiere casi de manera exclusiva en los receptores de trasplante de HSC alogénicas). Tanto la esofagitis (por lo general por HSV-1) como la enfermedad anogenital (que se debe con frecuencia a HSV-2), pueden prevenirse mediante la profilaxis con aciclovir. [Para consultar un análisis más detallado, véase el capítulo 179.](#)

#### Virus de varicela-zoster

La reactivación del VZV se manifiesta como herpes zoster y puede presentarse en el transcurso del primer mes, no obstante es más frecuente varios meses después del trasplante. Las tasas de reactivación se aproxi-

**CUADRO 132-4** Síndromes que producen los herpesvirus en los receptores de trasplante

Virus	Enfermedad por reactivación
Virus del herpes simple tipo 1	Lesiones orales Lesiones esofágicas Neumonía (sólo en receptores de trasplante de HSC) Hepatitis (rara)
Virus del herpes simple tipo 2	Lesiones anogenitales Hepatitis (rara)
Virus de varicela-zoster	Herpes zoster (puede diseminarse)
Citomegalovirus	Relacionada con el rechazo del injerto Fiebre y malestar general Insuficiencia de médula ósea Neumonitis Enfermedad gastrointestinal
Virus de Epstein-Barr	Enfermedad linfoproliferativa de células B/linfoma Leucoplaquia vellosa oral (rara)
Herpesvirus humano tipo 6	Fiebre Injerto tardío de monocitos/plaquetas Encefalitis (controversial)
Herpesvirus humano tipo 7	Indefinida
Virus relacionado con el sarcoma de Kaposi	Sarcoma de Kaposi Linfoma primario por efusión (raro) Enfermedad de Castleman multicéntrica (rara) Aplasia de médula ósea (rara)

**Abreviatura:** HSC, células madre hematopoyéticas.

man a 40% en el caso de los receptores de trasplante de HSC alogénicas y a 25% en los receptores de células autólogas. El zoster localizado puede diseminarse con rapidez en el paciente con inmunodepresión. Por fortuna, la enfermedad diseminada suele controlarse con dosis altas de aciclovir. Debido a la diseminación frecuente en pacientes con lesiones cutáneas, el aciclovir se administra en forma profiláctica en algunos centros con el objetivo de prevenir los cuadros graves; las dosis bajas (400 mg por vía oral tres veces por día) parecen ser efectivas para la prevención de la reactivación del VZV. Sin embargo, el aciclovir también puede suprimir el desarrollo de inmunidad específica contra VZV. De esta manera, su uso durante sólo seis meses tras el trasplante no impide que el herpes zoster se desarrolle una vez que el tratamiento se retira. La administración de dosis bajas de aciclovir durante todo un año tras el trasplante resulta efectiva, puede eliminar la mayor parte de los casos de zoster postrasplante. [Para consultar un análisis más detallado, véase el capítulo 180.](#)

#### Citomegalovirus

El inicio de la enfermedad por CMV (neumonía intersticial, supresión de la médula ósea, insuficiencia del trasplante, hepatitis/colitis) suele tener lugar entre 30 y 90 días después del trasplante de HSC, una vez que el conteo de granulocitos es adecuado pero la reconstitución inmunológica no ha tenido lugar. La enfermedad por CMV rara vez se desarrolla antes de los 14 días tras el trasplante y podría hacerse evidente incluso hasta cuatro meses después del procedimiento. Esta problemática alcanza su máxima expresión durante el segundo mes tras el trasplante, en particular en receptores de trasplante de HSC alogénicas. En los casos en los que las células T disminuyen en el donador de médula ósea (para prevenir la GVHD o eliminar un tumor de células T), la enfermedad puede manifestarse en forma más temprana. El uso de alemtuzumab para prevenir la GVHD en el trasplante sin mieloablación se relaciona



con aumento de la enfermedad por CMV. Los individuos que reciben ganciclovir para profilaxis, tratamiento presintomático o como terapia (véase más adelante) pueden desarrollar infección recurrente por CMV incluso después de cuatro meses tras el trasplante, puesto que el manejo parece retrasar el desarrollo de la respuesta inmunitaria normal contra la infección por ese virus. Si bien la enfermedad por CMV puede manifestarse como fiebre aislada, granulocitopenia, trombocitopenia o afección gastrointestinal, la causa principal de muerte con que se relaciona en el ámbito del trasplante de HSC es la neumonía.

Debido al uso estandarizado de productos negativos a CMV o hemoderivados filtrados, la infección primaria por este virus sólo debe convertirse en un riesgo importante en el trasplante alogénico cuando el donador es seropositivo a CMV y el receptor es seronegativo. La enfermedad por reactivación o sobreinfección por otra cepa transmitida por el donador también es común en los receptores positivos a CMV, y la mayor parte de los pacientes seropositivos que se someten a trasplante de HSC excreta el virus, con o sin manifestaciones clínicas. La enfermedad grave por CMV es mucho más frecuente en receptores de trasplantes alogénicos que autólogos, y en muchas ocasiones se relaciona con GVHD. Además de la neumonía y la supresión de la médula ósea (y, en menos casos, la falla del trasplante), las manifestaciones de la enfermedad por CMV en los receptores de trasplante de HSC incluyen fiebre con o sin artralgias, mialgias, hepatitis y esofagitis. Se desarrollan úlceras por CMV tanto en el tubo digestivo proximal como en el distal, y podría ser difícil distinguir la diarrea secundaria a GVHD de aquélla de la infección por CMV. El hallazgo de CMV en el hígado de un paciente con GVHD no implica de hecho que el virus propicie las anomalías de las enzimas hepáticas. Resulta interesante que las manifestaciones oculares y neurológicas de las infecciones por CMV, que son comunes en pacientes con sida, resulten infrecuentes en pacientes que desarrollan la enfermedad tras el trasplante.

El manejo de la enfermedad por CMV en los receptores de trasplante de HSC incluye estrategias que se dirigen hacia la profilaxis, la terapia presintomática (supresión de la multiplicación silenciosa) y el tratamiento de la enfermedad. La profilaxis permite una incidencia menor de enfermedad a expensas de tratar a muchos pacientes que de otra manera no requerirían manejo. Debido a la tasa alta de mortalidad que se relaciona con la neumonía por CMV en estos pacientes y la dificultad para diagnosticar en forma temprana la infección por el virus, en algunos centros se ha utilizado de manera profiláctica el ganciclovir IV (o el valganciclovir oral), y se ha demostrado que interrumpe la enfermedad por CMV durante el periodo de vulnerabilidad máxima (desde el momento del injerto hasta el día 120 tras el trasplante). El ganciclovir también previene la reactivación del HSV y reduce el riesgo de aquélla del VZV; de esta manera, la profilaxis con aciclovir debe suspenderse una vez que se administra ganciclovir. El problema primordial de la administración de ganciclovir guarda correlación con sus efectos adversos, entre otros, la supresión de la médula ósea relacionada con la dosis (trombocitopenia, leucopenia, anemia y pancitopenia). Debido a que la frecuencia de neumonía por CMV es más baja en los receptores de trasplante de HSC autólogas (2 a 7%) que entre receptores de células alogénicas (10 a 40%), la profilaxis en el primer grupo no se convertirá en la regla en tanto no se cuente con un fármaco antiviral menos tóxico para administración oral.

En la mayor parte de los centros se utiliza el tratamiento presintomático contra el CMV (es decir, el inicio de la terapia con medicamentos sólo una vez detectado el virus en la sangre, de manera característica mediante una prueba de amplificación de ácidos nucleicos). La estrategia presintomática ha sustituido al manejo profiláctico, o a la terapia en todos los trasplantes de HSC con seropositividad (receptor, donador o ambos) con algún antiviral (de ordinario, ganciclovir), debido a los efectos colaterales tóxicos del fármaco (p. ej., neutropenia y supresión de la médula ósea). Los ensayos para cuantificación de la carga viral, que no dependen de los leucocitos circulantes, sustituyeron a otros estudios previos que se basaban en la detección de antígenos contra CMV. Una prueba positiva (o una carga viral creciente) obliga al inicio rápido de la terapia presintomática con ganciclovir. Las estrategias presintomáticas que se dirigen a los pacientes que cuentan con evidencia de infección por CMV por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) aún podrían inducir a la administración de un tratamiento innecesario en muchos individuos, con medicamentos que cuentan con efectos adversos, definida a partir de una prueba de laboratorio que carece de valor predictivo alto para la enfermedad; sin

embargo, la enfermedad invasiva, en especial como infección pulmonar, es difícil de manejar y se asocia con tasas de mortalidad elevadas. Una vez que se suspende la profilaxis o la terapia presintomática, pueden tener lugar las manifestaciones tardías de replicación del CMV, no obstante para entonces el paciente con trasplante de HSC suele contar con una función más apropiada del injerto y muestra más capacidad para combatir la enfermedad.

La neumonía por CMV en los receptores de trasplante de HSC (a diferencia de lo que ocurre en otras situaciones clínicas) suele tratarse tanto con inmunoglobulina IV (IVIg, *intravenous immunoglobulin*) como con ganciclovir. En los pacientes que no toleran el ganciclovir, el foscarnet constituye una alternativa útil, aunque podría producir nefrotoxicidad y desequilibrio electrolítico. En quienes no existe tolerancia clínica al ganciclovir y al foscarnet, puede usarse cidofovir; sin embargo, su eficacia está menos bien definida, y sus efectos colaterales incluyen la nefrotoxicidad. Algunos informes de caso sugieren que el fármaco inmunosupresor leflunomida podría tener actividad en estas situaciones, pero se carece de estudios clínicos controlados. La transfusión de células T específicas contra CMV a partir del donador permitió disminuir la carga viral en una serie pequeña de pacientes; este resultado sugiere que la inmunoterapia podría tener alguna participación en el tratamiento de esta enfermedad en el futuro. [Para consultar un análisis más detallado, véase el capítulo 182.](#)

### Herpesvirus humano tipos 6 y 7

El herpesvirus humano tipo 6 (HHV-6), la causa de la roséola en los niños, es un herpesvirus de distribución generalizada que se reactiva (según se determina mediante la PCR cuantitativa en plasma) en cerca de 50% de los receptores de trasplante de HSC entre dos y cuatro semanas después del procedimiento. La reactivación es más común en pacientes que requieren glucocorticoides para el manejo de la GVHD y entre quienes reciben un segundo trasplante. La reactivación del HHV-6, en especial del tipo B, podría asociarse a injerto tardío de monocitos y plaquetas. La encefalitis límbica que se desarrolla tras el trasplante se ha relacionado con la detección de HHV-6 en líquido cefalorraquídeo (LCR). La relación causal de esta asociación no se encuentra bien definida: en varios casos, la viremia se detectó en el plasma mucho tiempo antes del inicio de la encefalitis. De manera independiente a esto, la mayoría de los pacientes con encefalitis presentaba cargas virales muy altas en el plasma en el momento de la enfermedad neurológica central, y ha sido posible detectar el antígeno viral en los astrocitos del hipocampo. El DNA del HHV-6 en ocasiones se detecta en muestras pulmonares tras el trasplante. Sin embargo, su participación en la neumonitis no queda clara y es frecuente que coexistan otros patógenos. Si bien el HHV-6 es susceptible al foscarnet y al cidofovir (y quizá al ganciclovir) *in vitro*, la eficacia del tratamiento antiviral no se encuentra bien estudiada. Se sabe poco sobre el herpesvirus HHV-7 relacionado o su importancia en la infección posterior al trasplante. [Para consultar un análisis más detallado, véase el capítulo 182.](#)

### Virus de Epstein-Barr

La infección primaria por EBV puede resultar letal en los pacientes con trasplante de HSC; la reactivación del virus puede generar la enfermedad linfoproliferativa de células B relacionada con el EBV (EBV-LPD, *EBV-B cell lymphoproliferative disease*), que también puede causar la muerte en quienes reciben fármacos inmunosupresores. La infección latente de las células B por el EBV desencadena varios fenómenos interesantes en los receptores de trasplantes de HSC. La ablación de la médula ósea que se realiza como parte del procedimiento para trasplante de HSC en ocasiones puede eliminar al EBV latente del hospedador. La infección puede entonces readquirirse de inmediato tras el trasplante mediante transferencia de células B infectadas del donador. En casos aislados, el trasplante derivado de un donador seronegativo puede inducir la curación. El receptor se encuentra entonces en riesgo de una segunda infección primaria.

La EBV-LPD puede desarrollarse en las células B del receptor (si alguna sobrevive a la ablación de la médula ósea), pero es más probable que sea una consecuencia del crecimiento incontrolado de las células del donador infectadas. Hay más probabilidad de que se presenten tanto replicación lítica como latente del EBV durante la inmunodepresión (p. ej., se relacionan con la GVHD y el uso de anticuerpos contra células T). Si bien es menos probable en el trasplante autólogo, la reactivación pue-

de observarse en receptores de trasplantes autólogos con pérdida de células T (es decir, pacientes a los que se están administrando anticuerpos contra las células T para el tratamiento de algún linfoma de ese tipo celular con depresión de la médula ósea). La EBV-LPD, que puede evidenciarse incluso entre uno y tres meses tras el injerto, es capaz de provocar fiebre elevada y adenopatía cervical que simulan los síntomas de la mononucleosis infecciosa, aunque se manifiesta con más frecuencia como una masa extraganglionar. La incidencia de EBV-LPD entre los receptores de trasplante de HSC alogénicas es de 0.6 a 1%, lo que contrasta con las cifras cercanas a 5% en los receptores de trasplante renal, y hasta de 20% en aquellos con trasplante cardiaco. En todos los casos, existe una probabilidad mayor de que la EBV-LPD se presente con una inmunodepresión prolongada intensa, en especial la que deriva del uso de anticuerpos contra células T, glucocorticoides e inhibidores de la calcineurina (p. ej., ciclosporina, tacrolímus). Cuando el ganciclovir se administra para prevenir la enfermedad por CMV, tiene posibilidad de reducir la multiplicación lítica del EBV y por ende disminuir la reserva de células B que tienen potencial de infectarse y generar EBV-LPD. Existe cada vez más evidencia que indica que en la sustitución de los inhibidores de la calcineurina por inhibidores m-Tor (p. ej., rapamicina) tiene un efecto bloqueador de la proliferación sobre las células B infectadas por EBV, que reduce la posibilidad de que se desarrollen EBV-LPD o trastornos proliferativos que no guardan relación con ésta y se asocian a la inmunodepresión vinculada con el trasplante.

La prueba de PCR puede utilizarse para vigilar la síntesis de EBV después del trasplante de HSC. Las cargas virales altas o crecientes predicen una probabilidad mayor de desarrollar EBV-LPD y deben inducir a una reducción rápida de la inmunodepresión, así como a la búsqueda de enfermedad ganglionar o extraganglionar. Cuando la reducción de la terapia inmunosupresora no trae consigo el efecto deseado, la administración de anticuerpos monoclonales contra CD20 (rituximab u otros) para el tratamiento de los linfomas de células B que expresan esta proteína de superficie genera respuestas dramáticas, y en la actualidad constituye la terapia de primera línea para la EBV-LPD positiva a CD20. Sin embargo, un resultado del tratamiento es la supresión a largo plazo de las respuestas de anticuerpos nuevas, y no son raras las recurrencias. Los anticuerpos adicionales dirigidos contra las células B, que incluyen a aquéllos contra CD22, se encuentran en estudio. La participación de los antivirales no se encuentra bien definida porque no se ha confirmado que alguno cuente con actividad contra las distintas variantes de la infección latente por EBV. La disminución de la multiplicación lítica y la producción de viriones en estos pacientes podrían en teoría generar una reducción estadística de la frecuencia de la enfermedad latente al disminuir el número de viriones disponibles para causar infección adicional. En informes de caso y estudios pequeños en animales, se utilizó el ganciclovir con o sin zidovudina (AZT) en dosis alta, junto con otros fármacos, con el objetivo de erradicar la EBV-LPD y los linfomas del SNC, otra complicación del trasplante relacionada con el EBV. Tanto el interferón como el ácido retinoico se usaron en el tratamiento de la EBV-LPD, al igual que la IVIg, pero ningún estudio clínico grande ha estudiado la eficacia de alguno de estos fármacos. Existen varios fármacos adicionales que se encuentran en evaluación preclínica. Los regímenes quimioterapéuticos estándares se utilizan en caso de que la enfermedad persista tras la reducción de la dosis de inmunosupresores y la administración de anticuerpos. Las células T específicas contra EBV que genera el donador se utilizan con fines experimentales para prevenir y tratar la EBV-LPD en receptores de trasplantes alogénicos, y se están realizando esfuerzos para incrementar la actividad y la especificidad de células T generadas *ex vivo*. [Para consultar un análisis más detallado, véase el capítulo 181.](#)

### Herpesvirus humano tipo 8 (KSHV)

El KSHV tipo gamma relacionado con el EBV, que guarda relación causal con el sarcoma de Kaposi (KSHV, *Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus*), el linfoma primario por efusión y la enfermedad de Castleman multicéntrica, rara vez producen enfermedad en receptores de trasplante de HSC, si bien se informaron algunos casos de aplasia de médula ósea asociada al virus en el periodo periférico al trasplante. La prevalencia relativamente baja del KSHV en la población y la duración limitada de la supresión intensa de las células T después de un trasplante de HSC, constituyen una explicación plausible de la incidencia baja actual de la enfermedad por KSHV, en contraste con la que se observa en receptores

de trasplantes de órganos sólidos y en pacientes con infección por VIH. [Para consultar un análisis más detallado, véase el capítulo 182.](#)

### Otros virus (distintos a los herpesvirus)



El diagnóstico de neumonía en los receptores de trasplante de HSC implica problemas especiales. Debido a que los pacientes se someten a un tratamiento con quimioterapéuticos numerosos y en ocasiones a la radiación, su diagnóstico diferencial debe incluir (además de la neumonía bacteriana y micótica) la neumonitis por CMV, la neumonía viral, la neumonía parasitaria, la hemorragia alveolar difusa, y la neumonitis química o asociada a la radiación. Puesto que los hongos y los virus [p. ej., virus de la gripe (influenza) tipos A y B, virus sincitial respiratorio (RSV, *respiratory syncytial virus*), virus de parainfluenza (tipos 1 a 4), adenovirus, enterovirus, bocavirus, metaneumovirus humano, coronavirus y rinovirus (que se detectan cada vez con más frecuencia mediante PCR múltiple)] también pueden inducir neumonía en estas circunstancias, y es importante diagnosticar de manera específica al CMV (véase antes la sección "Citomegalovirus"). *Mycobacterium tuberculosis* se ha convertido en una causa poco frecuente de neumonía en los receptores de trasplante de HSC en los países occidentales (produce <0.1 a 0.2% de los casos), pero es común en Hong Kong (5.5%) y en otros países en donde la prevalencia de tuberculosis es alta. El antecedente de exposición en el receptor es un elemento sin duda crítico para la valoración de las infecciones posteriores al trasplante.

Tanto el virus sincitial respiratorio como el de parainfluenza, en particular el tipo 3, pueden producir neumonía grave o incluso fatal en receptores de trasplante de HSC. Las infecciones por estos agentes en ocasiones se presentan como epidemias nosocomiales desastrosas. La terapia con palivizumab o ribavirina en caso de infección por RSV sigue siendo controvertida. También se presenta influenza en receptores de trasplante de HSC, y por lo general refleja la presencia de la infección en la comunidad. La evolución hacia la neumonía es más frecuente cuando la infección ocurre poco después del trasplante y cuando el receptor cursa con linfopenia. Se dispone de varios medicamentos para el tratamiento de la influenza. La amantadina y la rimantadina tienen efectos limitados, y sobre todo reducen los síntomas y limitan la duración de la enfermedad que producen cepas sensibles del virus de la influenza tipo A. Los inhibidores de la neuraminidasa oseltamivir (oral) y zanamivir (en aerosol) actúan contra los virus de influenza tipos A y B, y constituyen una opción terapéutica razonable. Las formulaciones parenterales de los inhibidores de la neuraminidasa, como el peramivir (intravenoso), están en estudio clínico. Dicho inhibidor se encuentra disponible en Estados Unidos a través de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) para el tratamiento de la influenza H1N1 grave. Una medida preventiva importante es la inmunización de las personas que habitan en la misma casa, los miembros del personal hospitalario y otros contactos frecuentes. Es posible aislar adenovirus en los receptores de trasplante de HSC con frecuencias que varían entre 5 y 18% o más. Al igual que la infección por CMV, aquélla por adenovirus suele presentarse entre el primer y el tercer meses tras el trasplante y suele ser asintomática, no obstante se refieren neumonía, cistitis/nefritis hemorrágicas, gastroenteritis grave con hemorragia e infección diseminada letal. Se sugiere que el cidofovir podría tener lugar en la terapia contra la infección por adenovirus, pero la eficacia de este fármaco no se ha comprobado.

Si bien en ocasiones distintos virus respiratorios pueden causar neumonía e insuficiencia respiratoria en los receptores de trasplante de HSC, la infección leve o incluso asintomática podría ser más común. Por ejemplo, los rinovirus y los coronavirus son copatógenos frecuentes en los receptores de trasplante de HSC; sin embargo, se desconoce si contribuyen de manera independiente a alguna infección pulmonar relevante. En la actualidad se desconoce la contribución general que hace el grupo secundario de patógenos respiratorios virales mencionados a la carga de enfermedad en las vías respiratorias inferiores en los receptores de trasplante de HSC.

Las infecciones por parvovirus B19 (que se manifiestan como anemia o, en ocasiones, pancitopenia) y las diseminadas por enterovirus (en ocasiones fatales) son posibles. La infección por parvovirus B19 puede tratarse utilizando IVIg ([cap. 184](#)). Se está estudiando la aplicación intranasal de pleconarilo, un fármaco que se une a la cápside, para el tratamiento de la infección por enterovirus (y rinovirus).

Los rotavirus son una causa frecuente de gastroenteritis en los receptores de trasplante de HSC. El poliomavirus BK se encuentra en concentraciones altas en la orina de pacientes con inmunodepresión intensa. La excreción urinaria de BK puede asociarse a cistitis hemorrágica en estos individuos. En comparación con la incidencia que se observa en personas con alteración de la función de las células T secundaria a la infección por VIH, la leucoencefalopatía multifocal progresiva secundaria al virus JC relacionado es más bien rara entre los receptores de trasplante de HSC (cap. 381). Cuando se transmite a partir de la picadura de mosquitos o por una transfusión sanguínea, el virus del oeste del Nilo puede desencadenar encefalitis y muerte tras el trasplante de HSC.

**INFECCIONES EN LOS RECEPTORES DE TRASPLANTE DE ÓRGANOS SÓLIDOS**

Las tasas de morbilidad y mortalidad entre los receptores de trasplante de órganos sólidos (SOT, *solid organ transplants*) se reducen con el uso de antibióticos efectivos. Los microorganismos que producen infecciones agudas en los receptores de SOT son distintos de los que infectan a los receptores de trasplante de HSC, toda vez que quienes se someten a la primera intervención no pasan por un periodo de neutropenia. A pesar de esto, puesto que el procedimiento para trasplante implica una cirugía mayor, los receptores de SOT presentan susceptibilidad a infecciones en los sitios de las anastomosis y de las heridas. En comparación con los receptores de trasplantes de HSC, quienes reciben SOT se mantienen en inmunodepresión durante periodos más largos (muchas veces, de manera permanente). Así, son susceptibles a muchos de los mismos microorganismos que los pacientes que presentan alteración crónica de la inmunidad mediada por células T (cap. 86, en especial el cuadro 86-1). Por otra parte, la incompatibilidad persistente del HLA entre las células inmunitarias del receptor (es decir, linfocitos T efectores) y el órgano del donador (aloinjerto) coloca a este último en un riesgo alto y permanente de infección.

Durante la fase temprana (menos de un mes tras el trasplante; cuadro 132-5), las infecciones se deben las más de las veces a bacterias extracelulares (estafilococo, estreptococo, enterococo, *E. coli*, otros microorganismos gramnegativos), que muchas veces ingresan a través de la herida

quirúrgica o por los sitios de la anastomosis. El tipo de trasplante en gran medida determina el espectro de la infección. En las semanas subsecuentes, los efectos secundarios de la administración de fármacos que suprimen la inmunidad mediada por células se hacen aparentes, y pueden adquirirse (o, con más frecuencia, reactivarse) virus, micobacterias, hongos endémicos y parásitos (ya sea que deriven del receptor o del órgano trasplantado). Es frecuente que la infección por CMV represente un problema, en particular durante los primeros seis meses tras el trasplante, y puede manifestarse como enfermedad sistémica grave o como una infección en el órgano trasplantado. La reactivación del HHV-6 (que se determina mediante PCR en plasma) se desarrolla en el transcurso de las primeras dos a cuatro semanas tras el trasplante y puede relacionarse con fiebre, leucopenia y, en casos muy raros, encefalitis. Los datos sugieren que la multiplicación del HHV-6 y el HHV-7 podría exacerbar la enfermedad inducida por CMV. El CMV se asocia no sólo a inmunodepresión generalizada, sino también con los síndromes de rechazo relacionados, específicos del órgano: glomerulopatía en receptores de trasplante renal, bronquiolitis obliterante en los receptores de trasplante pulmonar, vasculopatía en los receptores de trasplante cardiaco, y síndrome de desaparición de los conductos biliares en los receptores de trasplante hepático. Se encuentra bien definida una relación compleja que se desarrolla entre la multiplicación creciente del CMV y la intensificación del rechazo del injerto: la inmunodepresión intensa permite el aumento de la multiplicación del CMV, que se vincula con rechazo del injerto. Por esta razón, se ha prestado una cantidad considerable de atención al diagnóstico, la profilaxis y el tratamiento de la infección por CMV en los receptores de SOT. Se refiere la transmisión temprana del virus del oeste del Nilo en los receptores de trasplante a partir de un órgano donado o por transfusión hemática; sin embargo, el riesgo de adquirir este virus (por lo menos en la sangre transfundida) logró reducirse mediante la realización de procedimientos para detección. En casos aislados, los virus de la rabia y de la coriomeningitis linfocítica también se han transmitido en estas circunstancias; aunque se acompañan de síndromes clínicos distintivos, las dos infecciones virales generan encefalitis letal. Puesto que de manera rutinaria no se llevan a cabo pruebas para detección de virus inusuales, sólo una valoración atenta del donador potencial genera la posibilidad de prevenir el uso de un órgano infectado.

**CUADRO 132-5 Infecciones frecuentes tras el trasplante de órgano sólido, según el sitio en que ocurren**

Sitio de la infección	Periodo posterior al trasplante		
	Temprano (<1 mes)	Intermedio (1 a 4 meses)	Tardío (>6 meses)
Órgano del donador	Infecciones bacterianas y micóticas del injerto, el sitio de la anastomosis y la herida quirúrgica	Infección por CMV	Infección por EBV (puede afectar al aloinjerto)
Sistémica	Bacteriemia y candidemia (que con frecuencia se deben a la colonización del catéter venoso central)	Infección por CMV (fiebre, supresión de la médula ósea)	Infección por CMV, en especial en pacientes que reciben profilaxis temprana tras el trasplante; síndromes de proliferación de EBV (pueden afectar los órganos del donador)
Pulmón	Neumonía bacteriana por aspiración por microorganismos nosocomiales predominantes en relación con intubación y sedación (riesgo máximo en trasplante pulmonar)	Infección por <i>Pneumocystis</i> ; neumonía por CMV (riesgo máximo en el trasplante pulmonar); infección por <i>Aspergillus</i> (riesgo máximo en el trasplante pulmonar)	Infección por <i>Pneumocystis</i> ; enfermedades pulmonares granulomatosas (nocardias, reactivación de enfermedades por hongos y micobacterias)
Riñón	Infecciones bacterianas y micóticas ( <i>Candida</i> ; cistitis, pielonefritis) relacionadas con introducción de sondas por vías urinarias (riesgo máximo en el trasplante renal)	Trasplante renal: infección por virus BK (relacionado con nefropatía); infección por virus JC	Trasplante renal: bacterias (infecciones tardías de vías urinarias, sin relación con bacteriemia); virus BK (nefropatía, insuficiencia del injerto, vasculopatía generalizada)
Hígado y vías biliares	Colangitis	Hepatitis por CMV	Hepatitis por CMV
Corazón		Infección por <i>Toxoplasma gondii</i> (riesgo máximo en el trasplante cardiaco)	Infección por <i>Toxoplasma gondii</i> (riesgo máximo en el trasplante cardiaco)
Sistema gastrointestinal	Peritonitis, en especial tras el trasplante hepático	Colitis secundaria a infección por <i>Clostridium difficile</i> (el riesgo puede persistir)	Colitis secundaria a infección por <i>C. difficile</i> (el riesgo puede persistir)
Sistema nervioso central		<i>Listeria</i> (meningitis); infección por <i>T. gondii</i>	Meningitis por <i>Listeria</i> ; meningitis por <i>Cryptococcus</i> ; absceso por <i>Nocardia</i> ; PML relacionada con virus JC

**Abreviaturas:** CMV, citomegalovirus; EBV, virus de Epstein-Barr; PML, leucoencefalopatía multifocal progresiva.





Una vez que transcurren los primeros seis meses del trasplante, pueden convertirse en un problema las infecciones que son características en los pacientes con deficiencias de la inmunidad mediada por células (es decir, infecciones por *Listeria*, *Nocardia*, *Rhodococcus*, micobacterias, distintos hongos y otros patógenos intracelulares). Los pacientes de distintos países y quienes realizan viajes internacionales podrían experimentar la reactivación de infecciones silenciosas por tripanosoma, *Leishmania*, *Plasmodium*, *Strongyloides* y otros parásitos. La reactivación de la infección latente por *M. tuberculosis*, si bien rara en las naciones occidentales, es mucho más frecuente en las personas de los países pobres. De manera característica, la fuente es el receptor, no obstante es posible que la reactivación y la diseminación se originen a partir del órgano del donador. Mientras que la enfermedad pulmonar sigue siendo la más frecuente, se pueden afectar sitios atípicos y las tasas de mortalidad pueden ser altas (hasta 30%). La eliminación de estas infecciones tardías no es posible sino hasta que el paciente desarrolla tolerancia específica al órgano trasplantado en ausencia de los medicamentos que le generan inmunodepresión generalizada. Entretanto, la vigilancia, la profilaxis o la terapia preventiva (si se encuentra indicada), y el diagnóstico y el tratamiento rápidos de las infecciones permiten salvar la vida de los receptores de SOT, quienes a diferencia de la mayor parte de quienes se someten a trasplante de HSC, permanecen inmunosuprimidos.

Los receptores de SOT son susceptibles a la EBV-LPD incluso desde dos meses después del trasplante y durante muchos años. La prevalencia de esta complicación se incrementa por el uso prolongado de medicamentos potentes para la supresión de las células T. En algunos casos, la disminución del grado de inmunodepresión podría revertir la condición. Entre los pacientes con SOT, aquéllos con trasplante de corazón y pulmón (quienes reciben los regímenes inmunosupresores más intensivos) tienen el riesgo más alto de desarrollar EBV-LPD, en particular en los pulmones. Si bien la enfermedad suele originarse por efecto de las células B del receptor, se han observado varios casos en que las células del donador le dan origen, en particular en el órgano trasplantado. La concentración intensa de los tejidos linfoides que contienen células B en ciertos órganos (p. ej., el tejido linfóide asociado a los bronquios en el pulmón), los factores anatómicos (p. ej., la imposibilidad para el acceso de las células T del hospedador al órgano trasplantado por efecto de la alteración de los linfáticos), y las diferencias en los loci principales de histocompatibilidad entre las células T del hospedador y el órgano (es decir, la falta de migración celular o la carencia de cooperación efectiva entre las células T y los macrófagos) pueden generar una eliminación deficiente de las células B infectadas por el EBV. Los receptores de SOT también pueden mostrar gran susceptibilidad al desarrollo de sarcoma de Kaposi y, con menos frecuencia, a los trastornos por proliferación de las células B asociados al KSHV, como el linfoma primario por efusión y la enfermedad de Castleman multicéntrica. El sarcoma de Kaposi es entre 550 y 1 000 veces más frecuente en receptores de SOT que en la población general, puede desarrollarse con gran rapidez después del trasplante y en el aloinjerto. Sin

embargo, debido a que la seroprevalencia del KSHV es muy baja en los países occidentales, no es frecuente observar sarcoma de Kaposi. Los datos sugieren que un cambio del régimen inmunosupresor: del uso de inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, tacrolimus) a medicamentos con actividad sobre la vía mTor (sirolimus, everolimus) tras la cicatrización adecuada de la herida, podría reducir en grado significativo el riesgo de que se desarrolle sarcoma de Kaposi, y quizá EBV-LPD y ciertas otras afecciones malignas que siguen al trasplante.

## ■ TRASPLANTE RENAL

(Véase el cuadro 132-5.)

### Infecciones tempranas

Las bacterias producen con frecuencia infecciones que se desarrollan en el periodo inmediato posterior al trasplante renal. La profilaxis antibiótica perioperatoria tiene lugar en estos casos, y muchos centros administran cefalosporinas para reducir el riesgo de complicaciones posquirúrgicas. Las infecciones de las vías urinarias que se desarrollan poco después del trasplante suelen relacionarse con las alteraciones anatómicas debidas a la cirugía. Estas infecciones tempranas podrían requerir tratamiento prolongado (p. ej., seis semanas de administración de antibióticos en el caso de la pielonefritis). Las infecciones de las vías urinarias que se presentan más de seis meses después del trasplante pueden requerir tratamiento durante periodos más cortos debido a que al parecer no se relacionan con la tasa elevada de pielonefritis o recaída que se observa en las infecciones que se desarrollan durante los primeros tres meses.

La profilaxis cotidiana con una tableta de TMP-SMX de doble potencia (800 mg de sulfametoxazol, 160 mg de trimetoprim) durante los primeros cuatro a seis meses tras el trasplante reduce la incidencia de infecciones durante el periodo temprano e intermedio (véanse posteriormente y los cuadros 132-5 y 132-6).

### Infecciones en el periodo intermedio

Debido a la inmunodepresión persistente, los receptores de trasplante renal presentan predisposición a las infecciones pulmonares que caracterizan a los individuos con deficiencia de células T (es decir, infecciones por bacterias intracelulares, micobacterias, nocardias, hongos, virus y parásitos). La tasa de mortalidad alta relacionada con la infección por *Legionella pneumophila* (cap. 147) condujo al cierre de unidades de trasplante renal en hospitales con legionelosis endémica.

Alrededor de 50% de todos los receptores de trasplante renal que se presentan con fiebre entre uno y cuatro meses después del trasplante tiene evidencia de enfermedad por CMV; el CMV mismo genera la fiebre en más de dos terceras partes de los casos y es así el patógeno predominante durante este periodo. La infección por CMV (cap. 182) también puede manifestarse con artralgias, mialgias o síntomas orgánicos específicos. Durante este periodo, esta infección puede corresponder a un

**CUADRO 132-6** Regímenes profilácticos de uso frecuente para reducir el riesgo de infección en los receptores de trasplante

Factor de riesgo	Microorganismo	Medicamento profiláctico	Estudios de gabinete*
Viaje o residencia en un área en que existe riesgo reconocido de infección por un hongo endémico	<i>Histoplasma</i> , <i>Blastomyces</i> , <i>Coccidioides</i>	Valorar el uso de imidazoles con base en los resultados clínicos y de laboratorio	Radiografía de tórax, pruebas de antígenos, serología
Herpesvirus latentes	HSV, VZV, CMV, EBV	Aciclovir tras el trasplante de HSC para prevenir la infección por HSV y VZV; ganciclovir contra el CMV (¿EBV/KSHV?) en ciertas condiciones	Pruebas serológicas para HSV, VZV, CMV, HHV-6, EBV, KSHV; PCR
Hongos y parásitos latentes	<i>Pneumocystis jiroveci</i> , <i>Toxoplasma gondii</i>	Trimetoprim-sulfametoxazol (dapsona o atovacuna)	Pruebas serológicas para <i>Toxoplasma</i>
Antecedente de exposición a tuberculosis activa o latente	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Isoniazida si se presentó conversión en fecha reciente, existe imagen positiva en radiografía de tórax, sin tratamiento previo o todas ellas	Imagenología del tórax; TST, ensayo con base en células o ambos

\* El estudio serológico, la prueba cutánea con tuberculina (TST) y los ensayos para interferón pueden dar resultados menos confiables tras el trasplante.

**Abreviaturas:** CMV, citomegalovirus; EBV, virus de Epstein-Barr; HHV-6, herpesvirus humano tipo 6; HSC, células madre hematopoyéticas; HSV, virus del herpes simple; KSHV, herpesvirus relacionado con el sarcoma de Kaposi; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; VZV, virus de varicela-zoster.

cuadro primario (en el caso de un receptor seronegativo de un riñón obtenido de un donador seropositivo), o corresponder a una reactivación o sobreinfección. Los pacientes pueden mostrar linfocitosis atípica. Sin embargo, a diferencia de los individuos inmunocompetentes, rara vez presentan linfadenopatía o esplenomegalia. Por ende, la sospecha clínica y la confirmación mediante laboratorio no son necesarias para el diagnóstico. El síndrome clínico puede acompañarse de supresión de la médula ósea (en especial, leucopenia). El CMV también produce glomerulopatía y se asocia a un aumento con incidencia de otras infecciones oportunistas. Debido a la frecuencia y la gravedad de la enfermedad, se hace un esfuerzo considerable para prevenir y tratar la infección por CMV en los receptores de trasplante renal. Muchos centros utilizaban una preparación de inmunoglobulina enriquecida con anticuerpos contra el CMV, con el objetivo de proteger al grupo de pacientes en riesgo más alto de presentar infección grave (receptores seronegativos de riñones seropositivos). No obstante, con el desarrollo de antivirales orales efectivos, la inmunoglobulina contra CMV ya no se utiliza. El ganciclovir (valganciclovir) resulta benéfico cuando existe indicación para la profilaxis y para el tratamiento de la enfermedad grave por CMV. La disponibilidad de valganciclovir ha permitido que muchos centros recurran a la profilaxis oral para los receptores de trasplantes. La infección por otros herpesvirus puede hacerse evidente en el transcurso de seis meses tras el trasplante o en fecha posterior. Poco después del trasplante, el HSV puede producir lesiones orales o anogenitales que por lo general responden al aciclovir. Las lesiones ulcerosas grandes en el área anogenital pueden desencadenar disfunción vesical y rectal, así como predisponer a la infección bacteriana. El VZV puede producir una infección diseminada fatal en receptores de trasplante renal sin inmunidad, pero en los pacientes con inmunidad la reactivación del zoster no suele extenderse más allá de un dermatoma; de esta manera, la infección diseminada por VZV es una complicación menos temida en el trasplante renal que en el trasplante de HSC. La reactivación del HHV-6 es posible y (si bien suele ser asintomática) puede relacionarse con fiebre, exantema, supresión de la médula ósea o, rara vez, encefalitis.

La enfermedad por EBV es más grave; podría presentarse como una proliferación extraganglionar de células B, que invaden SNC, nasofaringe, hígado, intestino delgado, corazón y otros órganos, lo que incluye al riñón trasplantado. La enfermedad se diagnostica a partir del hallazgo de una masa de células B en proliferación, positivas a EBV. La incidencia de EBV-LPD es más alta en pacientes que adquieren la infección por EBV a partir del donador y entre personas que reciben dosis altas de ciclosporina, tacrolimús, glucocorticoides y anticuerpos contra células T. La enfermedad puede presentar regresión una vez que se recupera la inmunocompetencia. La infección por KSHV puede transmitirse por medio del riñón del donador y propiciar el desarrollo de sarcoma de Kaposi, no obstante es más frecuente que represente una reactivación de una infección latente en el receptor. Muchas veces el sarcoma de Kaposi se desarrolla en el transcurso de un año tras el trasplante, si bien el intervalo en que puede presentarse es amplio (desde un mes hasta cerca de 20 años). La evitación de inmunosupresores que inhiben a la calcineurina se relaciona con una incidencia más baja de sarcoma de Kaposi y enfermedad por EBV, e incluso una tasa más baja de replicación del CMV. El uso de rapamicina (sirolimús) conduce de manera independiente a la regresión del sarcoma de Kaposi.

Los papovavirus BK y JC (poliomavirus humanos tipos 1 y 2) han sido cultivados a partir de la orina de receptores de trasplante renal (al igual que en receptores de trasplante de HSC) cuando existe inmunodepresión profunda. La multiplicación intensa del virus BK que se determina mediante PCR en la orina y la sangre permite predecir el desarrollo de un cuadro patológico, en especial en el paciente con trasplante renal. En raras ocasiones, el virus JC puede producir una enfermedad similar en el trasplante renal. La excreción urinaria del virus BK y su viremia se relacionan con desarrollo de estenosis ureterales, nefropatía asociada a poliomavirus (1 a 10% de los receptores de trasplante renal) y (con menos frecuencia) vasculopatía generalizada. La detección oportuna y la reducción temprana de la inmunodepresión resultan críticas y pueden reducir la tasa de pérdida del injerto que se relaciona con la nefropatía asociada al poliomavirus desde 90% hasta 10 a 30%. Se refieren respuestas terapéuticas con IVIg, quinolonas, leflunomida y cidofovir, pero la eficacia de estos fármacos no se ha verificado a través de estudios clínicos adecuados. La mayor parte de los centros aborda el

problema mediante la reducción de la inmunodepresión, con el objetivo de favorecer la inmunidad del hospedador y disminuir las concentraciones virales. El virus JC se relaciona con casos raros de leucoencefalopatía multifocal progresiva. Los adenovirus pueden persistir y generar nefritis o cistitis hemorrágicas si se mantiene la inmunodepresión en estos pacientes, pero la enfermedad diseminada que se observa en los receptores de trasplante de HSC es mucho menos común.

Los receptores de trasplante renal también se encuentran sujetos a infecciones por otros microorganismos intracelulares. Estos individuos pueden desarrollar infecciones pulmonares por *Mycobacterium*, *Aspergillus* y especies de *Mucor*, así como por otros patógenos contra los cuales el eje células T/macrófagos desempeña una función importante. *Listeria monocytogenes* es una etiología frecuente de bacteriemia después de un mes o más del trasplante renal, y debe considerarse en detalle en los receptores de este tipo de trasplante que presentan fiebre y cefalea. Los receptores de trasplante renal pueden desarrollar bacteriemia por *Salmonella*, que puede inducir infecciones endovasculares y requerir terapia prolongada. Las infecciones pulmonares por *Pneumocystis* son frecuentes, a menos que el paciente reciba profilaxis con TMP-SMX. La infección por *Nocardia* (cap. 162) puede afectar la piel, los huesos y los pulmones o el SNC, donde suele manifestarse a manera de uno o más abscesos cerebrales. Por lo general, la nocardiosis se presenta un mes o más después del trasplante y puede seguir a alguna terapia inmunosupresora administrada por un cuadro de rechazo. Las manifestaciones pulmonares consisten casi siempre en enfermedad localizada con o sin formación de cavidades, pero la infección puede diseminarse. El diagnóstico se establece mediante cultivo del microorganismo a partir del esputo o de algún nódulo. Al igual que con *Pneumocystis*, la profilaxis con TMP-SMX suele ser eficaz para la prevención de la enfermedad.

La toxoplasmosis puede ocurrir en pacientes seropositivos, pero es menos común que en trasplantes de otros tipos, y casi siempre se desarrolla durante los primeros meses tras el trasplante renal. De nuevo, el TMP-SMX es útil para su prevención. En áreas endémicas, histoplasmosis, coccidioidomicosis y blastomicosis pueden producir infiltrados pulmonares o enfermedad diseminada.

### Infecciones tardías

Las infecciones tardías (más de seis meses después del trasplante renal) pueden afectar al SNC, e incluyen tanto a la retinitis por CMV como a otras manifestaciones centrales de la enfermedad por este virus. Los pacientes (en particular aquellos en quienes la inmunodepresión se intensifica) se encuentran en riesgo de desarrollar meningitis subaguda secundaria a *Cryptococcus neoformans*. La enfermedad criptocócica puede manifestarse de manera insidiosa (en ocasiones como infección cutánea antes del desarrollo de hallazgos francos en el SNC). La meningitis por *Listeria* puede tener una presentación aguda y requiere que se administre terapia con rapidez para evitar su evolución fatal. La profilaxis con TMP-SMX puede reducir la frecuencia de infecciones por *Listeria*.

Los pacientes que continúan recibiendo glucocorticoides se encuentran predispuestos a la infección persistente. El "codo del trasplantado" es una infección bacteriana recurrente dentro y en torno de la articulación del codo, que se piensa debida a una combinación de una fuerza tensil deficiente en la piel de los pacientes que reciben esteroides y una miopatía proximal inducida por los mismos fármacos, que hace que el individuo necesite impulsarse con los codos para poder ponerse en pie desde una silla. Los cuadros de celulitis (por lo general secundaria a *S. aureus*) dejan de recurrir hasta que se protegen los codos.

Los receptores de trasplante renal son susceptibles a las infecciones micóticas invasivas, que incluyen aquellas por *Aspergillus* y *Rhizopus*, capaces de generar lesiones superficiales antes de diseminarse. La infección micobacteriana (en especial la que produce *Mycobacterium marinum*) puede diagnosticarse mediante la exploración de la piel. La infección por *Prototheca wickerhamii* (un alga sin clorofila) se ha diagnosticado mediante biopsia cutánea. Las verrugas que producen los papilomavirus humanos (HPV) son una complicación tardía de la inmunodepresión persistente; suelen dar resultados satisfactorios el imiquimod y otras opciones de terapia local. El carcinoma de células de Merkel, un tumor cutáneo neuroendocrino raro y agresivo cuya frecuencia se incrementa cinco veces en ancianos con SOT (sobre todo de

riñón), se vinculan a un poliomavirus nuevo (poliomavirus de células de Merkel).

Puede resaltarse que si bien la multiplicación del virus BK y la enfermedad asociada al virus pueden detectarse mucho antes, la mediana para el diagnóstico clínico de la nefropatía asociada al poliomavirus se aproxima a 300 días, lo que permite que califique como una enfermedad de inicio tardío. Con el establecimiento de procedimientos para detección más sensibles (p. ej., PCR en sangre) es probable que esta enfermedad se detecte en una fase más temprana (véase antes la sección “Infecciones en el periodo intermedio”).

## ■ TRASPLANTE CARDIACO

### Infecciones tempranas

La infección de la herida esternal y la mediastinitis son complicaciones tempranas del trasplante cardiaco. Es frecuente una evolución indolora, con fiebre o elevación ligera de la cuenta leucocítica, que precede al desarrollo de dolor a la palpación o secreción en el sitio quirúrgico. La sospecha clínica que se basa en la evidencia de inestabilidad del esternón y retraso de la cicatrización puede permitir que se integre el diagnóstico. Los microbios ordinarios que residen en la piel (p. ej., *S. aureus* que incluye cepas resistentes a la meticilina, y *Staphylococcus epidermidis*), a la vez que microorganismos gramnegativos (p. ej., *Pseudomonas aeruginosa*) y hongos (p. ej., *Candida*) suelen estar involucrados. En casos infrecuentes, la mediastinitis en los receptores de trasplante cardiaco puede deberse a *Mycoplasma hominis* (cap. 175). Puesto que este microorganismo requiere un ambiente anaerobio para desarrollarse y puede ser difícil de detectar si se utiliza un medio convencional, el laboratorio debe ser notificado de que se sospecha infección por *M. hominis*. La mediastinitis por *M. hominis* puede curarse con una combinación de desbridamiento quirúrgico (tras la cual en ocasiones se requiere colocación de colgajo muscular), y la administración de clindamicina y tetraciclina. Los microorganismos relacionados con la mediastinitis en ocasiones pueden cultivarse a partir del líquido pericárdico.

### Infecciones en el periodo intermedio

*Toxoplasma gondii* (cap. 214) que reside en el corazón de un donador seropositivo puede transmitirse a un receptor seronegativo. De esta manera, es importante llevar a cabo una detección serológica de la infección por *T. gondii* antes y en los meses posteriores al trasplante cardiaco. En ocasiones aisladas, puede transmitirse la enfermedad activa en el momento del trasplante. La incidencia general de toxoplasmosis es tan alta en el trasplante cardiaco que siempre se justifica cierta profilaxis. Aunque existen alternativas, la combinación que se utiliza con más frecuencia es la de TMP-SMX, que previene la infección por *Pneumocystis*, *Nocardia* y varios patógenos bacterianos más. El CMV también se transmite mediante trasplante cardiaco. *Toxoplasma*, *Nocardia* y *Aspergillus* pueden producir infecciones en el SNC. La meningitis por *L. monocytogenes* debe descartarse en los receptores con trasplante cardiaco con fiebre y cefalea.

La infección por CMV se relaciona con evolución deficiente tras el trasplante renal. El virus suele detectarse entre uno y dos meses después del trasplante, causa signos tempranos y anomalías de laboratorio (por lo general, fiebre, linfocitosis atípica o leucopenia, y trombocitopenia) entre los dos y tres meses, y puede producir enfermedad grave (p. ej., neumonía) entre los tres y los cuatro meses. Una observación interesante es que los receptores seropositivos suelen desarrollar viremia con más rapidez que los individuos en quienes la infección primaria por CMV es consecuencia del trasplante. Entre 40 y 70% de las personas desarrolla enfermedad sintomática por CMV, a manera de: 1) neumonía por CMV, la afección que tiene más posibilidad de ser fatal, 2) esofagitis y gastritis por CMV, que en ocasiones se acompañan de dolor abdominal con o sin ulceración y hemorragia, y 3) el síndrome por CMV, que consiste en la presencia del virus en la sangre acompañada de fiebre, leucopenia, trombocitopenia y anomalías de las enzimas hepáticas. El ganciclovir es eficaz para el tratamiento de la infección por CMV; la profilaxis con ganciclovir o quizá algunos otros fármacos antivirales, como se describe en relación con el trasplante renal, puede reducir la incidencia general de la enfermedad relacionada con CMV.

### Infecciones tardías

La infección por EBV suele presentarse como una proliferación de células B que simula un linfoma en una fase tardía tras el trasplante cardiaco, en particular en personas que se mantienen con terapia inmunosupresora potente. Es posible que un subgrupo de receptores de trasplante de corazón y corazón-pulmón desarrolle EBV-LPD temprana fulminante (en el transcurso de dos meses). Su tratamiento incluye la reducción de la inmunodepresión (de ser posible), la administración de glucocorticoides y regímenes que permiten reducir la dosis de los inhibidores de la calcineurina, así como la valoración de la terapia con anticuerpos contra células B (rituximab y quizá otros). Los medicamentos inmunomoduladores y antivirales siguen en estudio. La profilaxis con ganciclovir contra la enfermedad por CMV puede reducir de manera indirecta el riesgo de EBV-LPD, al limitar la diseminación del EBV en multiplicación hacia las células B que no han tenido contacto previo con el virus. La quimioterapia intensiva es el último recurso, como se analiza en el caso de los receptores de trasplante de HSC. Se ha notificado enfermedad asociada a KSHV, lo que incluye al sarcoma de Kaposi y al linfoma primario por efusión en los pacientes con trasplante cardiaco. La profilaxis de la GVHD con sirolimús puede reducir el riesgo tanto de rechazo como de crecimiento de las células infectadas por el KSHV. La terapia antitumoral se analiza en el capítulo 85. La profilaxis de la infección por *Pneumocystis* es necesaria en estos pacientes (véase más adelante la sección “Infecciones tardías” del trasplante pulmonar).

## ■ TRASPLANTE PULMONAR

### Infecciones tempranas

No resulta sorprendente que los receptores de trasplante pulmonar se encuentren predispuestos al desarrollo de neumonía. La combinación de isquemia y daño secundario de la mucosa, junto con la desnervación concomitante y la carencia de drenaje linfático, podrían contribuir a la tasa elevada de neumonía (66% en una serie). El uso profiláctico de antibióticos de amplio espectro en dosis altas durante los primeros tres o cuatro días tras la cirugía puede reducir la incidencia de neumonía. Los patógenos gramnegativos (Enterobacteriaceae y especies de *Pseudomonas*) son problemáticos durante las primeras dos semanas tras la cirugía (periodo de vulnerabilidad máxima). La neumonía también puede deberse a *Candida* (quizá como resultado de la colonización del pulmón del donador), *Aspergillus* y *Cryptococcus*.

La mediastinitis puede ser incluso más común entre los receptores de trasplante pulmonar que entre quienes reciben trasplante cardiaco, y se desarrolla con más frecuencia en el transcurso de dos semanas de realización del procedimiento. En ausencia de profilaxis, la neumonitis por CMV (que puede transmitirse como consecuencia del trasplante) suele desarrollarse entre dos semanas y tres meses tras la cirugía, y la enfermedad primaria es tardía en comparación con la enfermedad por reactivación.

### Infecciones en el periodo intermedio

La incidencia de infección por CMV, ya sea por reactivación o primaria, es de 75 a 100% si el donador o el receptor son seropositivos para CMV. La enfermedad inducida por este virus tras el trasplante de órganos sólidos parece ser más grave en receptores de trasplantes de pulmón y corazón-pulmón. Que su gravedad guarde relación con la falta de correspondencia entre los antígenos pulmonares que se presentan y las células inmunitarias del hospedador, o que pueda atribuirse a factores distintos a los inmunológicos, no está definido. Más de la mitad de los receptores de trasplante pulmonar con enfermedad sintomática por CMV presentan neumonía. La terapia se complica ante la dificultad para distinguir la imagen radiológica que genera la infección por CMV de la de otras infecciones o la propia del rechazo del órgano. El CMV también puede producir bronquiolititis obliterante en los pulmones trasplantados. El desarrollo de neumonitis relacionado con HSV condujo al uso profiláctico de aciclovir. Esta profilaxis también puede reducir la incidencia de enfermedad por CMV, pero el ganciclovir es más activo contra este virus y también tiene actividad contra HSV. La profilaxis de la infección por CMV con el uso de ganciclovir IV (o, cada vez más, con valganciclovir, la alternativa oral) se recomienda para los receptores de trasplante pulmonar. En la sección relacionada con el trasplante de HSC se discuten las terapias antivirales alternativas. Si bien la incidencia general de enferme-



dad grave se reduce con el uso de la profilaxis, puede presentarse enfermedad tardía si se detiene la administración del fármaco (pauta que se observó cada vez con más frecuencia en los años recientes). Con la recuperación de las complicaciones peritransplante y, en muchos casos, la disminución de la inmunodepresión, el receptor muchas veces se encuentra mejor capacitado para combatir la infección tardía.

### Infecciones tardías

La incidencia de infección por *Pneumocystis* (que puede presentarse con pocos hallazgos clínicos) es alta entre los receptores de trasplante pulmonar y de corazón-pulmón. Existe indicación para administrar alguna forma de profilaxis contra la neumonía por *Pneumocystis* en todos los casos de trasplante de órganos (cuadro 132-6). La profilaxis con TMP-SMX durante 12 meses tras el trasplante puede resultar suficiente para prevenir la enfermedad por *Pneumocystis* en pacientes en quienes la inmunodepresión no se incrementa.

Al igual que en otros receptores de trasplante, la infección por EBV puede producir ya sea un síndrome similar a la mononucleosis o EBV-LPD. La tendencia de los blastos de células B de presentarse en el pulmón parece ser mayor tras el trasplante pulmonar que después del trasplante de otros órganos, quizá debido a la riqueza de células B que existe en el tejido linfóide asociado a los bronquios. La reducción de la inmunodepresión y el cambio de regímenes, como se analiza en secciones previas, permiten la remisión en algunos casos, pero la compresión de las vías aéreas puede causar la muerte y podría requerirse por ende una intervención más rápida. La estrategia para controlar la EBV-LPD es similar a la que se describe en otras secciones.

## ■ TRASPLANTE HEPÁTICO

### Infecciones tempranas

Al igual que en otros tipos de trasplante, las infecciones bacterianas tempranas son un problema importante tras el trasplante de hígado. En muchos centros se administran antibióticos de amplio espectro por vía sistémica durante las primeras 24 h o incluso durante más tiempo luego del procedimiento, aun en ausencia de infección documentada. A pesar de esto, no obstante la profilaxis, las complicaciones infecciosas son comunes y guardan correlación con la duración del procedimiento quirúrgico y el tipo de drenaje biliar. Una cirugía que dura más de 12 h se relaciona con aumento de la probabilidad de infección. Los pacientes en quienes se realiza una coledocoyunostomía con drenaje del conducto biliar a un asa de yeyuno en Y de Roux padecen más infecciones micóticas que aquéllos en quienes la bilis se drena a través de una coledococoleodocostomía en que se anastomosa el conducto biliar común del donador con el del receptor.

La peritonitis y los abscesos intraabdominales son complicaciones frecuentes del trasplante hepático. La peritonitis bacteriana o los abscesos localizados pueden ser producto de fugas biliares. Las fugas tempranas son incluso más frecuentes en los trasplantes con donador vivo. La peritonitis en los receptores de trasplante hepático suele ser polimicrobiana, y muchas veces incluyen enterococos, bacterias aerobias gramnegativas, estafilococos, anaerobios, *Candida* y, en ocasiones, otros hongos invasivos. Sólo una tercera parte de los pacientes con abscesos intraabdominales desarrolla bacteriemia. Los abscesos que se forman en el transcurso del primer mes de la cirugía pueden ubicarse no sólo dentro y en torno al hígado, sino también en el bazo, el área periférica al colon y la pelvis. El tratamiento incluye la administración de antibiótico y el drenaje, según se requiera.

Los pacientes con trasplante hepático presentan incidencia alta de infecciones micóticas, y la ocurrencia de un cuadro de este tipo (muchas veces por *Candida*) guarda correlación con la administración preoperatoria de glucocorticoides, la duración prolongada del tratamiento con fármacos antibacterianos y el uso de inmunosupresores después del trasplante. Muchos centros administran fluconazol a manera de profilaxis en estas circunstancias.

### Infecciones en el periodo intermedio

El desarrollo de estenosis biliar posquirúrgica predispone a los pacientes a la colangitis. La incidencia de estenosis se incrementa en el trasplante de hígado con donador vivo. Los receptores de trasplante que

desarrollan colangitis pueden presentar picos febriles y escalofríos intensos, pero con frecuencia carecen de los signos y los síntomas que caracterizan a la colangitis clásica, como el dolor abdominal y la ictericia. Si bien estos hallazgos pueden sugerir un rechazo de injerto, éste de manera característica se acompaña de elevación intensa de las enzimas en las pruebas de función hepática. En contraste, en la colangitis del receptor de trasplante, los valores en las pruebas de función hepática (con la posible excepción de aquéllos de la fosfatasa alcalina) suelen encontrarse dentro del intervalo normal. El diagnóstico definitivo de la colangitis en los receptores de trasplante hepático requiere la demostración de la agregación de neutrófilos dentro del conducto biliar en los especímenes de biopsia. Desafortunadamente, los estudios invasivos del árbol biliar (ya sea la colangiografía mediante sonda en T o la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica) pueden en sí mismos inducir colangitis. Por esta razón, muchos clínicos recomiendan un ensayo terapéutico con antibióticos que cubran microorganismos gramnegativos y anaerobios antes de llevar a cabo esos procedimientos, así como la cobertura antibiótica si los mismos se realizan de manera eventual.

La reactivación de la hepatitis viral es una complicación frecuente del trasplante hepático (cap. 304). Las infecciones recurrentes por virus de hepatitis B y C, que pudieran constituir la indicación para el trasplante, constituyen un problema. Para prevenir la reinfección por el virus de la hepatitis B, se recomienda en la actualidad la profilaxis con un antiviral óptimo o la combinación de varios fármacos (lamivudina, adefovir, entecavir) junto con inmunoglobulina específica contra el virus, no obstante la dosis óptima, la vía de administración y la duración de la terapia se encuentran sujetas a controversia. El éxito para la prevención de la reinfección por el virus de la hepatitis B ha aumentado en los últimos años; en contraste, la reinfección del injerto por virus de hepatitis C se presenta en todos los pacientes, en un periodo variable. Se están llevando a cabo estudios sobre el tratamiento agresivo previo al trasplante en receptores seleccionados mediante la administración de fármacos antivirales y regímenes profilácticos o presintomáticos. Sin embargo, el inicio temprano del tratamiento en caso de enfermedad comprobada mediante histopatología con una combinación de ribavirina e interferón pegilado ha permitido obtener respuestas sostenidas con frecuencia que se ubican en el intervalo de 25 a 40%. Varios inhibidores de la proteasa y la polimerasa, que bloquean la síntesis del virus de la hepatitis C, así como el uso de anticuerpos monoclonales contra el virus, se están valorando en estudios preclínicos y clínicos.

Al igual que en otros tipos de trasplante, la reactivación de la enfermedad por herpesvirus es común (cuadro 132-4). Los herpesvirus pueden transmitirse por medio de los órganos del donador. Aunque la hepatitis por CMV afecta a casi 4% de los receptores de trasplante hepático, no suele ser tan grave como para que se necesite repetir el procedimiento. Sin la profilaxis, la enfermedad por CMV se desarrolla en la mayor parte de los receptores seronegativos que reciben órganos de donadores positivos a CMV, pero las tasas de mortalidad son más bajas entre los receptores de trasplante hepático que en quienes se someten a trasplante de pulmón o corazón-pulmón. La enfermedad debida a CMV también puede relacionarse con el síndrome de desaparición de conductos biliares tras el trasplante hepático. Los pacientes responden al tratamiento con ganciclovir; la profilaxis con formulaciones orales de ganciclovir o aciclovir en dosis alta puede reducir la frecuencia de la enfermedad. Se propone que la reactivación del HHV-6 tiene alguna participación en generación de la fiebre y la leucopenia que se presentan en forma temprana tras el trasplante, no obstante las complicaciones más graves que se describen para el trasplante de HSC son inusuales. El HHV-6 y el HHV-7 parecen exacerbar la enfermedad por CMV en esta situación. La EBV-LPD tras el trasplante hepático tiende a afectar al hígado, y esa enfermedad puede tener origen en el donador. Consúltense en las secciones previas el análisis sobre las infecciones por EBV en el trasplante de órganos sólidos.

## ■ TRASPLANTE DE PÁNCREAS

El trasplante de páncreas se realiza las más de las veces al mismo tiempo o a continuación del trasplante renal, no obstante puede ser el único que se lleve a cabo. Puede complicarse por infecciones bacterianas o por levaduras. La mayor parte de los trasplantes pancreáticos se drenan en el intestino, y el resto hacia la vejiga. Se utiliza un manguito de duodeno para la anastomosis que se forma entre el injerto pancreático y el intestino o la vejiga. El drenaje intestinal implica un riesgo de infecciones

tempranas intraabdominales y del aloinjerto, por bacterias entéricas y levaduras. Estas infecciones pueden inducir la pérdida del injerto. El drenaje vesical genera una tasa más alta de infecciones en vías urinarias y cistitis estéril; sin embargo, la infección suele resolverse con la administración de antimicrobianos apropiados. En ambos procedimientos es común que se utilicen antimicrobianos profilácticos en el momento de la cirugía. La inmunodepresión agresiva se relaciona con infecciones sistémicas de inicio tardío, tanto virales como micóticas; de esta manera, muchos centros administran un antimicótico y un antiviral (ganciclovir o algún congénere) para la profilaxis.

Las cuestiones relacionadas con el desarrollo de la infección por CMV, la EBV-LPD y las infecciones por patógenos oportunistas en los pacientes que reciben trasplante pancreático guardan similitud con las propias de los receptores de otros tipos de SOT.

## ■ INFECCIONES DIVERSAS EN EL TRASPLANTE DE ÓRGANOS SÓLIDOS

### Infecciones del catéter intravenoso a permanencia

La permanencia prolongada de los catéteres intravenosos para la administración de medicamentos, hemoderivados y productos nutricionales es frecuente en distintos tipos de trasplante, y conlleva el riesgo de infecciones locales y del torrente sanguíneo. La infección relevante en el sitio de inserción del catéter se debe las más de las veces a *S. aureus*. La infección que afecta al torrente sanguíneo suele desarrollarse en el transcurso de una semana de la colocación del catéter o en pacientes que desarrollan neutropenia. Las cepas que se aíslan con más frecuencia a partir de la sangre corresponden a estafilococos que carecen de coagulasa.

Para consultar un análisis más detallado sobre el diagnóstico diferencial y las alternativas terapéuticas, véase el capítulo 86.

### Tuberculosis

La incidencia de tuberculosis en el transcurso de 12 meses tras un SOT es mayor que la que se observa después de un trasplante de HSC (0.23 a 0.79%) y varía en gran medida en todo el mundo (1.2 a 15%), lo cual se explica por la prevalencia de la tuberculosis en distintas poblaciones. Las lesiones que sugieren la existencia previa de tuberculosis en la radiografía de tórax, la edad mayor, la diabetes, la hepatopatía crónica, la GVHD y la inmunodepresión intensa, son factores que predicen la reactivación de la tuberculosis y el desarrollo de enfermedad diseminada en un hospedador con enfermedad latente. La tuberculosis rara vez se transmite por medio del órgano donador. En contraste con la tasa baja de mortalidad en los receptores de trasplante de HSC, entre los pacientes con SOT se notifican tasas de mortalidad hasta de 30%. Existe indicación para mantener la vigilancia, puesto que la presentación de la enfermedad suele ser extrapulmonar (gastrointestinal, genitourinaria, del sistema nervioso central, endocrina, musculoesquelética, laríngea) y atípica, en ocasiones como fiebre de origen desconocido. La integración cuidadosa de la historia clínica y la valoración directa, tanto del receptor como del donador antes del trasplante, constituyen la conducta óptima. Es posible que no sea confiable el resultado de las pruebas cutáneas con derivado proteínico purificado en el receptor debido a la existencia de enfermedad crónica, el uso de inmunosupresores o ambos, pero en el futuro podrían resultar más sensibles los ensayos recientes basados en la identificación celular y cuantifican el interferón, la producción de citocinas o ambos. La toxicidad por isoniazida no constituye un problema importante, excepto en el caso de trasplante hepático. Por ende, debe procederse a la administración de una profilaxis apropiada. La determinación de la necesidad que existe de administrar tratamiento para la enfermedad latente debe incluir una valoración cuidadosa de la posibilidad de que un resultado negativo en las pruebas sea falso. En tanto se espera la confirmación definitiva en caso de sospecha de tuberculosis, existe indicación para administrar un tratamiento intensivo con fármacos múltiples de acuerdo con los lineamientos de los CDC, la *Infectious Diseases Society of America* y la *American Thoracic Society*, debido a la mortalidad alta que aqueja a estos pacientes. Las alteraciones del metabolismo farmacológico (es decir, las que se enfrentan a coadministración de rifampicina y ciertos inmunosupresores) pueden controlarse mediante la vigilancia cuidadosa de las concentraciones de los medicamentos y un ajuste apropiado de su dosis. Se justifica un seguimiento estrecho de las enzimas hepáticas, en particular durante el tratamiento con isoniazida, pirazinamida, rifampicina o

todas ellas. La tuberculosis resistente a fármacos es en especial problemática en estos individuos (cap. 165).

### Neoplasias relacionadas con virus

Además de las neoplasias que se vinculan con la infección por virus herpético gamma (EBV, KSHV) y las verrugas vulgares (HPV), es más posible que se desarrollen otros tumores relacionados con virus o que se sospecha tienen relación con éstos en los receptores de trasplante, en particular en quienes requieren inmunodepresión más prolongada, en comparación con la población general. El intervalo que transcurre para el desarrollo del tumor suele ser mayor de un año. Los receptores de trasplante desarrollan cánceres distintos al melanoma en la piel o los labios que, en contraste con los cánceres de la piel de formación reciente, se caracterizan por una proporción alta de células escamosas respecto de las basales. Los carcinomas del cuello uterino y la vulva, que guardan una relación bastante clara con el HPV, se desarrollan con más frecuencia en las receptoras de trasplante. Entre los receptores de trasplante renal, las tasas de melanoma se incrementan en grado modesto, y las de cáncer renal y vesical aumentan.

### VACUNACIÓN EN LOS RECEPTORES DE TRASPLANTE

Además de la administración de profilaxis antibiótica, los receptores de trasplante deben ser vacunados contra los patógenos a los que son susceptibles (cuadro 132-7). En el caso de los receptores de trasplante de HSC, es posible lograr respuestas óptimas sólo una vez que se alcanza la reconstitución inmunitaria, de manera independiente a la inmunización previa, tanto del donador, como del receptor. Los receptores de un trasplante alogénico de HSC deben revacunarse si se desea que se encuentren protegidos contra los patógenos. La situación es menos clara en el caso de trasplante autólogo. Las células T y B en la sangre periférica podrían reconstituir la respuesta inmunitaria si la cantidad que se transfiriere es adecuada. A pesar de esto, los pacientes con cáncer (en particular los que padecen enfermedad de Hodgkin, en quienes la vacunación se ha estudiado en forma detallada) que se están sometiendo a quimioterapia no responden con normalidad a la vacunación, y sus concentraciones de anticuerpos contra los agentes infecciosos caen con más rapidez que en los individuos sanos. Por ende, incluso los pacientes inmunosuprimidos que no han recibido trasplante de HSC, pueden requerir refuerzos vacunales. Si las células de memoria se eliminan de manera específica como parte de un procedimiento de "limpieza" de células madre, es necesario revacunar al paciente con una nueva serie primaria. Están bajo evaluación los tiempos óptimos para la aplicación de vacunas en distintas poblaciones de trasplante. La inmunización anual de los contactos en el hogar y de otros tipos (que incluyen al personal de atención de la salud) contra la influenza beneficia al paciente por efecto de la prevención de la diseminación local.

En ausencia de datos sólidos en cuanto al momento óptimo para la vacunación, resulta razonable administrar las vacunas contra neumococo y conjugada contra *H. influenzae* tipo b, tanto a los receptores de trasplante de HSC autólogo, como alogénico, a partir de los 12 meses tras el procedimiento. Se recomienda en la actualidad (con base en los lineamientos de los CDC) una serie que incluye tanto la vacuna conjugada contra neumococo con 13 valencias, como la que cuenta con 23 valencias. Las vacunas contra neumococo y aquella contra *H. influenzae* tipo b son en especial importantes para los pacientes que se sometieron a esplenectomía. La vacuna conjugada polisacárida de *Neisseria meningitidis* también se recomienda. Además, pueden administrarse con estos mismos intervalos (12 meses y, de ser necesario, 24 meses tras el trasplante) las vacunas contra difteria, tétanos, tos ferina acelular y poliomielitis inactivada. Algunas autoridades recomiendan una nueva serie primaria contra tétanos, difteria y tos ferina, y la administración de vacuna inactivada contra poliomielitis a partir de 12 meses tras el procedimiento. La vacunación para la prevención de la hepatitis B y la hepatitis A (ambas con microorganismos muertos) también parecen ser recomendables. La vacuna con virus vivos contra sarampión, parotiditis y rubéola (MMR, *measles/mumps/rubella*) puede administrarse a los receptores de trasplante autólogo de HSC 24 meses tras el procedimiento, y a la mayor parte de los receptores de trasplante de HSC alogénico en el mismo momento si no se encuentran recibiendo terapia de mantenimiento con inmunosupresores y no presentan GVHD persistente. El

**CUADRO 132-7 Vacunación de los receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (HSC) o de trasplante de órgano sólido (SOT)**

Vacuna	Tipo de trasplante	
	Trasplante de HSC	SOT*
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>	Vacunar tras el trasplante. Véanse las recomendaciones de los CDC (para el neumococo, podría existir indicación de una nueva serie primaria).	Vacunar antes del trasplante. Véanse las recomendaciones de los CDC (para el neumococo, podría recomendarse una dosis de refuerzo con vacuna polisacárida cada cinco años).
Gripe (influenza)	Vacunar durante el otoño. Vacunar a los contactos cercanos.	Vacunar durante el otoño. Vacunar a los contactos cercanos.
Poliomielitis	Administrar vacuna inactivada.	Administrar vacuna inactivada.
Sarampión/parotiditis/rubéola	Vacunar 24 meses después del trasplante si no existe GVHD.	Inmunizar antes del trasplante con vacuna atenuada.
Difteria, tos ferina, tétanos	Revacunar tras el trasplante con serie primaria, DTaP. Véanse las recomendaciones de los CDC.	Vacunar o aplicar refuerzo antes del trasplante utilizando Tdap; administrar refuerzos cada 10 años o según se requiera.
Hepatitis B y A	Revacunar después del trasplante. Véanse las recomendaciones de los CDC.	Vacunar antes del trasplante.
Virus del papiloma humano	Recomendaciones pendientes.	Recomendaciones pendientes.

\* Las vacunaciones deben administrarse siempre que sea posible antes de realizar el trasplante del órgano sólido.

**Abreviaturas:** CDC, Centers for Disease Control and Prevention; DTaP, toxoides contra difteria y tétanos, y tos ferina acelular adsorbida; GVHD, enfermedad injerto contra hospedador; Tdap, toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y tos ferina acelular.

**Nota:** deben revisarse de manera regular las recomendaciones de los CDC, puesto que se modifican con frecuencia una vez que se recibe información clínica nueva y se producen formulaciones nuevas de vacunas específicas.

riesgo de diseminación a partir de un contacto en casa es menor en el caso de la vacuna MMR que con aquélla contra polio. No debe administrarse la vacuna antivariolosa al paciente o a sus contactos en casa a menos que se hayan expuesto al virus de la viruela. En los pacientes que presentan GVHD activa, reciben dosis de mantenimiento altas de glucocorticoides o ambas situaciones, podría ser prudente evitar todas las vacunas con virus vivos.

En el caso de los receptores de SOT, la administración de todas las vacunas usuales y las dosis de refuerzo indicadas deben completarse antes de la inmunodepresión, de ser posible, para incrementar al máximo las respuestas. Para los pacientes que reciben inmunosupresores, la administración de la vacuna neumocócica debe repetirse cada cinco años. No se dispone de información sobre la vacuna contra meningococo, pero quizá resulte razonable administrarla junto con la antineumocócica. La conjugada contra *H. influenzae* es segura y debería ser eficaz en esta población; por esta razón, se recomienda su administración antes del trasplante. Las dosis de refuerzo de esta vacuna no se recomiendan en los adultos. Los receptores de SOT que siguen recibiendo medicamentos inmunosupresores no deben recibir vacunas con virus vivos. Una persona de este grupo que se expone al sarampión debe recibir inmunoglobulina específica. De manera similar, un paciente con afección inmunológica y seronegativo a varicela que entra en contacto con un individuo que la padece debe recibir inmunoglobulina contra varicela-zoster tan pronto como sea posible, y de hecho en el transcurso de 96 h; si esto no es posible, debe iniciarse de inmediato un ciclo de 10 a 14 días de tratamiento con aciclovir. En un número bajo de pacientes, la enfermedad clínica puede desarrollarse una vez que se suspende el tratamiento; de esta manera, existe indicación para mantener la vigilancia. El reinicio rápido del aciclovir debe limitar la sintomatología. Los contactos caseros de los receptores de trasplante pueden recibir la vacuna atenuada contra VZV, pero los individuos vacunados deben evitar el contacto directo con el paciente si desarrollan algún exantema. En Estados Unidos se autorizó el uso de vacunas con partículas similares a las virales (VLP, *virus-like particles*) para la prevención de la infección por varios de los serotipos de HPV que se encuentran implicados las más de las veces en los cánceres del cuello uterino y el ano, así como en la formación de verrugas anogenitales y laríngeas. Las vacunas VLP no contienen microorganismos vivos; sin embargo, aún no se dispone de información respecto de su inmunogenicidad o eficacia en los receptores de trasplante.

Los pacientes con afección que viajan pueden beneficiarse con el uso de algunas vacunas, mas no todas (**caps. 122 y 123**). En general, estos pacientes deben recibir cualquier preparación

vacunal con microorganismos muertos o inactivados que resulte apropiada de acuerdo con el área que van a visitar; esta recomendación incluye a las vacunas contra la encefalitis japonesa, las hepatitis A y B, la poliomiélitis, la infección meningocócica y la tifoidea. Las vacunas vivas contra tifoidea no se recomiendan en la mayor parte de los pacientes con afección inmunológica, pero puede utilizarse la vacuna inactivada o con polisacárido tifoídico purificado. La vacuna de la fiebre amarilla con virus vivos no debe administrarse. Por otra parte, la inmunización primaria o de refuerzo con la vacuna que contiene proteína purificada de hepatitis B se encuentra indicada si los pacientes tienen riesgo de sufrir exposición. Los individuos que residirán durante más de seis meses en áreas en las que es común la hepatitis B (África, sureste asiático, Medio Oriente, Europa del este, y regiones de Sudamérica y el Caribe) deben recibir la vacuna contra la hepatitis B. La vacuna inactivada contra la hepatitis A también debe administrarse en los casos apropiados (**cap. 122**). En la actualidad se dispone de una vacuna combinada que provee protección dual contra la hepatitis A y la hepatitis B. Si no se administra la vacuna contra hepatitis A, los viajeros deben valorar la recepción de protección pasiva con inmunoglobulina (la dosis depende de la duración del viaje hacia el área con riesgo alto).

**LECTURAS ADICIONALES**

AGUADO JM et al: Tuberculosis in solid-organ transplant recipients: Consensus statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESTRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Clin Infect Dis* 48:1276, 2009

ALLAIN J-P et al: Transfusion-transmitted infectious diseases. *Biologicals* 37:71, 2009

JIANG M et al: The role of polyomaviruses in human disease. *Virology* 384:266, 2009

KOTTON CN: Zoonoses in solid-organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 44:857, 2007

NEOFYTOS D et al: Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: Analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis* 48:265, 2009

PAPPAS PG et al: Invasive fungal infections among organ transplant recipients: Results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis* 50:1101, 2010





## CAPÍTULO 133

## Tratamiento y profilaxis de las infecciones bacterianas

Gordon L. Archer  
Ronald E. Polk

El desarrollo de vacunas y fármacos que previenen y curan las infecciones bacterianas es una de las contribuciones más importantes del siglo xx a la longevidad y a la calidad de vida humanas. Los antibacterianos se encuentran entre los fármacos más utilizados en todo el mundo. Su uso apropiado permite salvar muchas vidas. Sin embargo, el empleo indiscriminado eleva los costos de la asistencia sanitaria, provoca la aparición de muchos efectos secundarios y de interacciones farmacológicas y estimula la aparición de resistencias bacterianas que convierten en inservibles a fármacos hasta entonces muy valiosos. El empleo racional de los fármacos antibacterianos comprende: 1) entender los mecanismos de acción de los medicamentos, su espectro de actividad, farmacocinética, farmacodinamia, toxicidad e interacciones; 2) conocer los mecanismos subyacentes a la resistencia bacteriana, y 3) emplear los esquemas para limitar la resistencia. Además, diversos factores dependientes de los enfermos, como el lugar de la infección y el estado inmunitario y de excreción del hospedador, adquieren una importancia esencial a la hora de adoptar decisiones terapéuticas. En el presente capítulo se proporcionan los datos específicos necesarios para hacer una elección informada de los antibacterianos.

## MECANISMOS DE ACCIÓN

Los antibacterianos, al igual que todos los antimicrobianos, van dirigidos contra objetivos concretos que no existen en las células de los mamíferos. La meta consiste en limitar la toxicidad para el hospedador, al tiempo que se logra una actividad quimioterapéutica máxima sólo contra los microorganismos invasores. Los *bactericidas* matan a las bacterias comprendidas en su espectro de actividad; los *bacteriostáticos* únicamente inhiben el crecimiento bacteriano. A pesar de que la actividad bacteriostática resulta adecuada para el tratamiento de la mayor parte de las infecciones, en ocasiones es necesario recurrir a la actividad bactericida para curar a los pacientes con un sistema inmunitario alterado (p. ej., neutropenia), en ciertos focos infecciosos protegidos (p. ej., endocarditis o meningitis) o en determinadas infecciones (p. ej., bacteriemia complicada por *Staphylococcus aureus*). Los mecanismos de acción de los antibacterianos que se exponen en esta sección se resumen en el [cuadro 133-1](#) y se representan en la [figura 133-1](#).

## ■ INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE LA PARED CELULAR

Una de las diferencias principales entre las células bacterianas y las de los mamíferos es que las primeras poseen una pared rígida por fuera de la membrana celular. Esta pared protege a las células bacterianas frente a la rotura osmótica, consecuencia de su habitual y marcada hiperosmolaridad (de hasta 20 atm) en relación con la del ambiente. La estructura que confiere rigidez a la pared celular y resistencia frente a la lisis osmótica es, tanto en las bacterias gramnegativas como en las grampositivas, un peptidoglucano, un sáculo grande unido mediante enlaces covalentes que rodea la bacteria. En las grampositivas, el peptidoglucano es una estructura laminar externa a la membrana celular y tiene un grosor considerable (20 a 80 nm), mientras que en las gramnegativas existe una membrana externa situada por fuera de una capa de peptidoglucano muy fina (1 nm).

Los antibióticos dirigidos contra cualquier fase de la síntesis, exportación, organización o formación de los enlaces cruzados del peptidoglucano inhiben el crecimiento de las células bacterianas y, en la mayor parte de los casos, provocan su muerte. El peptidoglucano está formado por: 1) un esqueleto de azúcares alternativos, *N*-acetilglucosamina y *N*-ácido acetilmurámico; 2) una cadena de cuatro aminoácidos que se extienden desde el esqueleto (péptidos precursores), y 3) un puente peptídico que forma enlaces cruzados con las cadenas peptídicas. El peptidoglucano se forma por la adición de subunidades (un azúcar unido a sus cinco aminoácidos), que se organizan en el citoplasma, desde donde son transportados a través de la membrana hacia la superficie de la célula. Los enlaces cruzados posteriores se establecen tras la separación del aminoácido terminal del péptido precursor.

Prácticamente todos los antibióticos que inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana son bactericidas. Es decir, tarde o temprano producen la muerte de la célula debido a lisis osmótica. Sin embargo, gran parte de la pérdida de la integridad de la pared celular después del tratamiento con fármacos que tienen actividad en esta estructura de los microorganismos, se debe a las enzimas de remodelación de la pared celular que tiene la propia bacteria (autolisinas), las cuales desdoblan los enlaces de peptidoglucanos durante el curso normal del crecimiento de la célula. En presencia de antibacterianos que inhiben el crecimiento de la pared celular, la autólisis continúa sin que ocurra una reparación normal de la pared celular; la célula bacteriana se debilita y acaba por experimentar lisis.

Los antibacterianos inhiben la síntesis de la pared celular mediante varios mecanismos, como se describirá a continuación.

**Bacitracina** La bacitracina, un antibiótico peptídico cíclico, inhibe la conversión a la forma activa a partir del transportador lipídico que transporta las subunidades hidrosolubles del peptidoglucano citoplásmico a través de la membrana celular hasta el exterior de la célula.

**Glucopéptidos** Los glucopéptidos (vancomicina, teicoplanina y telavancina [lipoglucopéptida]) son antibióticos de alto peso molecular que se unen al componente *D*-alanina-*D*-alanina terminal del péptido precursor cuando las subunidades están ya fuera de la célula, pero aún unidas al lípido transportador. Este enlace inhibe estéricamente la adición de las subunidades al esqueleto del peptidoglucano.

**Antibióticos lactámicos  $\beta$**  Los antibióticos lactámicos beta (penicilinas, cefalosporinas, carbapenem y monobactam; [cuadro 133-2](#)), caracterizados por tener un anillo lactámico beta formado por cuatro miembros, impiden la reacción de formación de los enlaces cruzados llamada *transpeptidación*. La energía necesaria para establecer un enlace cruzado en el péptido desde el péptido precursor de una subunidad de peptidoglucano a otra procede de la separación de un residuo *D*-alanina terminal de la subunidad del péptido precursor. A continuación, el aminoácido que establece el enlace cruzado se fija a la penúltima *D*-alanina gracias a la acción de las enzimas transpeptidasas. El anillo lactámico beta de estos antibióticos forma un enlace acilo covalente irreversible con la enzima transpeptidasa (probablemente por similitud estérica del antibiótico con el objetivo *D*-alanina-*D*-alanina de la enzima), impidiendo la reacción de formación del enlace cruzado. Las transpeptidasas y otras enzimas similares que intervienen en la formación de enlaces cruzados reciben el nombre de *proteínas de unión a la penicilina* (PBP, *penicillin-binding proteins*), ya que poseen lugares activos donde se unen a los antibióticos lactámicos beta.

## ■ INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS

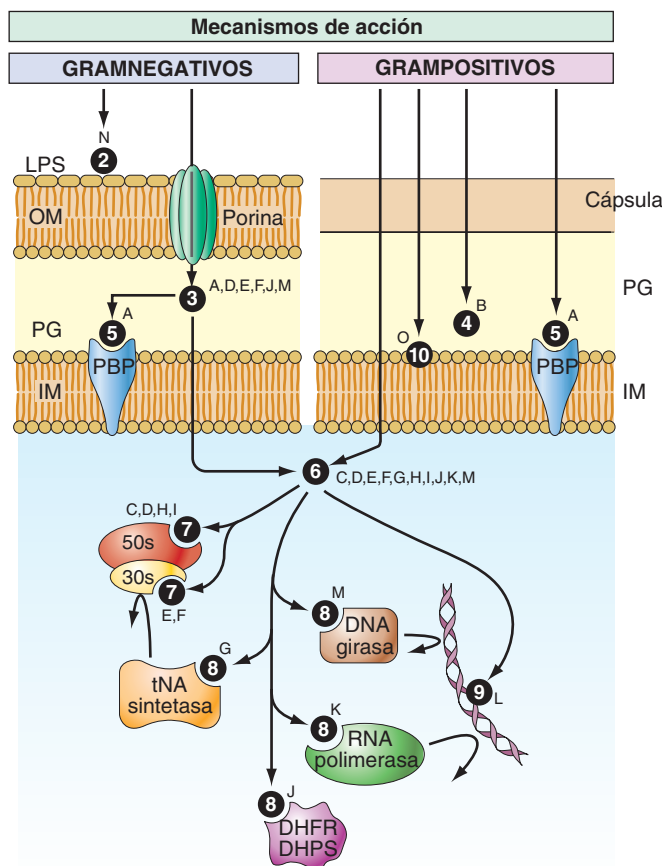
Casi todos los antibacterianos que inhiben la síntesis proteínica actúan en los ribosomas bacterianos. La distinta composición de los ribosomas de las células bacterianas y de los mamíferos proporciona selectividad a estos fármacos.

**Aminogluósidos** Los aminogluósidos (gentamicina, kanamicina, tobramicina, estreptomina, neomicina y amikacina) forman un grupo

**CUADRO 133-1 Mecanismos de acción de los principales grupos de antibacterianos y resistencia a los mismos**

Letra para figura 133-1	Antibacterianos <sup>a</sup>	Principal objetivo celular	Mecanismo de acción	Principales mecanismos de resistencia
A	Lactámicos β (penicilinas y cefalosporinas)	Pared celular	Inhibe el entrecruzamiento de la pared celular	1. Inactivación del fármaco (lactamasa beta) 2. Falta de concentración del objetivo (proteínas captadoras de penicilina alteradas) 3. Permeabilidad reducida (porinas gramnegativas de la membrana exterior alteradas) 4. Emisión activa
B	Vancomicina	Pared celular	Interfiere con la adición de subunidades nuevas de la pared celular (pentapéptidos de muramilo)	Alteración del objetivo (sustitución de los aminoácidos terminales de la subunidad de peptidoglucano)
	Bacitracina	Pared celular	Impide la adición de subunidades de la pared celular al inhibir el reciclado del acarreador de lípidos de la membrana	Indefinido
C	Macrólidos (eritromicina)	Síntesis de proteínas	Se adhiere a la subunidad ribosómica 50S	1. Alteración del objetivo (metilación ribosómica y mutación de 23S rRNA) 2. Emisión activa
	Lincosamidas (clindamicina)	Síntesis de proteínas	Se adhiere a la subunidad ribosómica 50S Bloquea el crecimiento de la cadena peptídica	1. Alteración del objetivo (metilación ribosómica) 2. Emisión activa
D	Cloranfenicol	Síntesis de proteínas	Se adhiere a la subunidad ribosómica 50S Bloquea la adhesión de aminoacil-tRNA	1. Inactivación del fármaco (acetiltransferasa de cloranfenicol) 2. Emisión activa
E	Tetraciclinas	Síntesis de proteínas	Se adhiere a la subunidad ribosómica 30S Bloquea la unión de aminoacil-tRNA	1. Acumulación reducida del fármaco intracelular (emisión activa) 2. Aumento de concentración del objetivo
F	Aminoglucósidos (gentamicina)	Síntesis de proteínas	Se adhiere a la subunidad ribosómica 30S Inhibe la translocación de peptidil-tRNA	1. Inactivación del fármaco (enzima modificadora del aminoglucósido) 2. Permeabilidad reducida por la membrana externa de los gramnegativos 3. Emisión activa 4. Metilación ribosómica
G	Mupirocina	Síntesis de proteínas	Inhibe a la sintetasa de isoleucina del tRNA	Mutación del gen para la proteína destinataria o adquisición de un gen nuevo para el objetivo insensible al fármaco
H	Estreptograminas [quinupristina/dalfopristina (Synercid)]	Síntesis de proteínas	Se adhiere a la subunidad ribosómica 50S Bloquea el crecimiento de la cadena peptídica	1. Alteración del objetivo (metilación ribosómica: dalfopristina) 2. Emisión activa (quinupristina) 3. Inactivación del fármaco (quinupristina y dalfopristina)
I	Linezolida	Síntesis de proteínas	Se adhiere a la subunidad ribosómica 50S Inhibe el inicio de la síntesis de proteína	Alteración del objetivo (mutación de 23S rRNA)
J	Sulfonamidas y trimetoprim	Metabolismo celular	Inhibe por competencia a las enzimas que participan en dos pasos de la biosíntesis del ácido fólico	Producción de objetivos insensibles [sintasa de dihidropteroato (sulfonamidas) y reductasa de dihidrofolato (trimetoprim)] que bloquea la derivación metabólica
K	Rifampicina	Síntesis de ácidos nucleicos	Inhibe a la RNA polimerasa supeditada al DNA	Insensibilidad del objetivo (mutación del gen de polimerasa)
L	Metronidazol	Síntesis de ácidos nucleicos	Genera dentro de la célula intermediarios reactivos de vida corta que lesionan al DNA por un sistema de transferencia de electrones	No definido
M	Quinolonas (ciprofloxacina)	Síntesis de DNA	Inhibe a la DNA girasa (subunidad A) y a la topoisomerasa IV	1. Insensibilidad del objetivo (mutación de los genes de girasa) 2. Acumulación reducida del fármaco intracelular (salida activa)
	Novobiocina	Síntesis de DNA	Inhibe a la DNA girasa (subunidad B)	No definido
N	Polimixinas (polimixina B)	Membrana celular	Altera la permeabilidad de la membrana modificando las cargas	No definido
	Gramicidina	Membrana celular	Forma poros	No definido
O	Daptomicina	Membrana celular	Forma canales que alteran el potencial de membrana	Alteración de la carga de membrana

<sup>a</sup> Los compuestos entre paréntesis constituyen uno de los principales representantes de la clase.

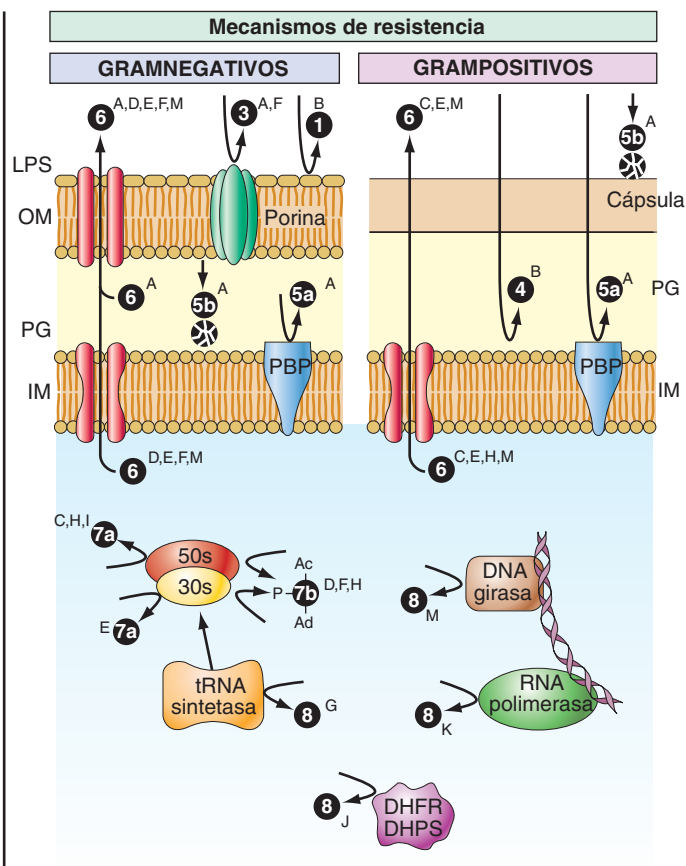


- 2 Acción detergente sobre los lípidos de la membrana externa de los gramnegativos.
- 3 Penetración de los fármacos hidrófilos a través de los canales de porina en la membrana externa de los gramnegativos.
- 4 Difusión libre desde la envoltura celular de los grampositivos con unión al PG de la pared celular o
- 5 Unión a la PBP de la membrana celular. El fármaco queda confinado al espacio externo a la IM.
- 6 Difusión o transporte de los fármacos con el objetivo intracelular a través de la IM.
- 7 Unión al objetivo ribosómico para inhibir la síntesis proteínica.
- 8 Interacción del antibiótico con una proteína diana que provoca alteraciones metabólicas (DHFR, DHPS), de la síntesis proteínica (tRNA sintetasa) o del ácido nucleico (DNA girasa, RNA polimerasa).
- 9 Interacción directa de productos intermedios reactivos con el ácido nucleico.
- 10 Inserción en la membrana celular, alteración del potencial de membrana.

**Figura 133-1** Mecanismos de acción y de resistencia de los antibacterianos. Las líneas negras siguen las vías de la interacción farmacológica con las células bacterianas, desde la entrada hasta el objetivo. Las letras de cada figura indican fármacos o grupos de antibacterianos específicos, como muestra el cuadro 133-1. Los números corresponden a los mecanismos enumerados bajo cada figura. 50s y 30s, subunidades

de compuestos de estructura parecida que tienen tres hexosas unidas. Ejercen su efecto antibacteriano uniéndose de modo irreversible a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano e inhiben la translocación del peptidil-tRNA del sitio A al P. La captación de estos antibióticos y su penetración a través de la membrana celular es un proceso aerobio que necesita energía. Por tanto, la actividad de los aminoglucósidos disminuye mucho en los medios anaerobios. La *espectinomomicina*, un antibiótico de tipo aminociclitol, también actúa en la subunidad ribosómica 30S, pero su mecanismo de acción difiere del de los aminoglucósidos y es más bien bacteriostático que bactericida.

**Macrólidos, cetólidos y lincosamidas** Los *macrólidos* (eritromicina, claritromicina y azitromicina) están formados por un gran anillo de lacto-



- 1 **Resistencia intrínseca:** incapacidad del antibiótico para atravesar la cubierta de los gramnegativos (p. ej., vancomicina).
- 3 Los canales mutantes de porina **disminuyen la penetración** del antimicrobiano.
- 4 **Producción de blancos insensibles** por adquisición de genes que intervienen en la producción de peptidoglicano alterado.
- 5a **Producción de blanco PBP insensible a los lactámicos beta** por mutación del gen o adquisición de un nuevo gen.
- 5b **Inactivación** de los antibióticos lactámicos beta por lactamasas beta en el periplasma (gramnegativos) o en el medio que rodea las bacterias (grampositivos).
- 6 El **flujo activo** de los fármacos del citoplasma o del periplasma de los gramnegativos.
- 7a Disminución de la unión a los ribosomas por **alteración del blanco**.
- 7b **Inactivación** del fármaco por modificación química que provoca disminución de la interacción con los ribosomas.
- 8 Mutación del gen diana o adquisición de un nuevo gen que produce una proteína **diana insensible al fármaco**.

grande y pequeña del ribosoma; Ac, acetilación; Ad, adenilación; DHFR, reductasa de dihidrofolato (*dihydrofolate reductase*); DHPS, sintasa de dihidropteroato (*dihydropteroate synthetase*); IM, membrana interna (citoplásmica) (*inner membrane*); LPS, lipopolisacárido; OM, membrana externa (*outer membrane*); P, fosforilación (*phosphorylation*); PBP, proteína de unión a la penicilina (*penicillin binding protein*); PG, peptidoglicano.

na al que se unen azúcares. Los *cetólidos*, incluida la telitromicina, sustituyen al azúcar cladinosa en el anillo de macrolactona por un grupo cetona. Se fijan de manera específica a la porción 50S de los ribosomas bacterianos e inhiben el alargamiento de la cadena proteínica. Las *lincosamidas* (clindamicina y lincomicina), aunque no guardan relación estructuralmente con los macrólidos, también se unen a la subunidad 50S de los ribosomas de una manera casi idéntica a la de éstos.

**Estreptograminas** Las estreptograminas [quinupristina (estreptogramina B) y dalfopristina (estreptogramina A)], que se presentan como una combinación en el Sinercid, son macrolactonas peptídicas que también se unen a la subunidad ribosómica 50S y bloquean la síntesis de proteínas. La estreptogramina B se une al sitio ribosómico similar al sitio de unión



**CUADRO 133-2** Clasificación de los antibióticos lactámicos  $\beta$ 

Clase	Vía de administración	
	Parenteral	Oral
Penicilinas		
Sensibles a la lactamasa beta		
De espectro reducido	Penicilina G	Penicilina V
Con actividad intestinal	Ampicilina	Amoxicilina, ampicilina
Con actividad intestinal y contra <i>Pseudomonas</i>	Ticarcilina, piperacilina	Ninguno
Resistente a la lactamasa beta		
Antiatafilocóico	Oxacilina, nafcilina	Cloxacilina, dicloxacilina
Combinado con inhibidores de la lactamasa beta	Ticarcilina más ácido clavulánico, ampicilina más sulbactam, piperacilina más tazobactam	Amoxicilina más ácido clavulánico
Cefalosporinas		
Primera generación	Cefazolina, cefapirina	Cefalexina, cefadroxilo
Segunda generación		
Activo contra <i>Haemophilus</i>	Cefuroxima, cefonicid, ceforanida	Cefaclor, cefuroxima acetilo, ceftibuteno, ceftidínir, cefprozilo, cefditóren, cefpodoxima <sup>a</sup>
Activo contra <i>Bacteroides</i>	Cefoxitina, cefotetán	Ninguno
Tercera generación		
Amplio espectro	Ceftriaxona, cefotaxima, ceftizoxima	Ninguno
Amplio espectro y contra <i>Pseudomonas</i>	Ceftazidima, cefepima	Ninguno
Amplio espectro y anti-MRSA <sup>b</sup>	Ceftobiprola	Ninguno
Carbapenémicos	Imipenem-cilastatina, meropenem, ertapenem	Ninguno
Monobactámicos	Aztreonam	Ninguno

<sup>a</sup> Algunas fuentes clasifican a la cefpodoxima como medicamento oral de tercera generación por su espectro ligeramente más amplio.

<sup>b</sup> *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

de los macrólidos y lincosamidas, mientras que la estreptogramina A se adhiere a otro sitio ribosómico, bloqueando la última fase de la síntesis de proteínas. Ambas estreptograminas actúan de manera sinérgica para matar a las bacterias cuando la cepa es sensible a ambos componentes.

**Cloranfenicol** El cloranfenicol está formado por un solo anillo aromático y una cadena lateral corta. Este antibiótico se une de manera reversible a la porción 50S del ribosoma bacteriano en un lugar cercano, pero no idéntico, al de unión de los macrólidos y las lincosamidas. La unión del cloranfenicol al ribosoma inhibe la formación de enlaces peptídicos mediante el bloqueo de la unión del extremo terminal amino del aminoacil-tRNA al ribosoma.

**Linezolid** La linezolid es el único fármaco disponible en el comercio de la clase de las oxazolidinonas; se une a la subunidad ribosómica 50S y bloquea el comienzo de la síntesis de proteínas.

**Tetraciclinas y glicilciclinas** Las tetraciclinas (tetraciclina, doxiciclina y minociclina) y las glicilciclinas (tigeciclina) constan de cuatro anillos aromáticos con distintos grupos añadidos. Establecen interacciones reversibles con la subunidad 30S de los ribosomas bacterianos, bloqueando la unión del tRNA aminoacilo al complejo mRNA-ribosoma. Este mecanismo es muy distinto al de los aminoglucósidos, que también se unen a la subunidad 30S.

**Mupirocina** La mupirocina (ácido pseudomónico) inhibe la tRNA sintetasa de la isoleucina al competir con la isoleucina bacteriana por su sitio de fijación en la enzima y así agotar las reservas celulares de tRNA cargadas de isoleucina.

### ■ INHIBICIÓN DEL METABOLISMO BACTERIANO

Los *antimetabolitos* son productos de síntesis que interfieren en la síntesis de ácido fólico en las bacterias. Los productos de la vía de síntesis del

ácido fólico actúan como coenzimas para las reacciones de transferencia del carbono uno, que son esenciales para la síntesis de timidina, de todas las purinas y de varios aminoácidos. La inhibición de la síntesis de folatos detiene el crecimiento de la célula bacteriana y, en algunos casos, provoca la muerte celular. Los principales antimetabolitos antibacterianos son las sulfonamidas (sulfisoxazol, sulfadiazina y sulfametoxazol) y el trimetoprim.

**Sulfonamidas** Las sulfonamidas son análogos estructurales del ácido *p*-aminobenzoico (PABA, *p*-aminobenzoic acid), uno de los tres componentes estructurales del ácido fólico (los otros dos son la pteridina y el glutamato). El primer paso en la síntesis del ácido fólico es la adición de PABA a la pteridina, reacción catalizada por la enzima sintetasa del ácido dihidropterico. Las sulfonamidas compiten con el PABA como sustratos para la enzima. El efecto selectivo de las sulfonamidas se debe a que las bacterias sintetizan ácido fólico, mientras que las células de los mamíferos no pueden sintetizar el cofactor, que debe proceder de fuentes exógenas. Sin embargo, la presencia de un exceso de PABA reduce mucho la actividad de las sulfonamidas y lo mismo sucede con la adición exógena de los productos terminales de las reacciones de transferencia del carbono uno (p. ej., timidina y purinas). En algunas infecciones pueden existir concentraciones altas de estas sustancias procedentes de la degradación del tejido y de los leucocitos, lo que pone en peligro la actividad de las sulfonamidas.

**Trimetoprim** El trimetoprim es una diaminopirimidina, un análogo estructural de la fracción pteridina del ácido fólico. Es un inhibidor competitivo de la reductasa de dihidrofolato, enzima responsable de la reducción del ácido dihidrofolico a ácido tetrahidrofolico, componente final esencial de la vía de la síntesis del ácido fólico. Al igual que las sulfonamidas, la actividad del trimetoprim se ve alterada por la timina o la timidina exógenas.

## ■ INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS O DE LA ACTIVIDAD DEL ÁCIDO NUCLEICO

Múltiples antibacterianos ejercen efectos distintos en los ácidos nucleicos.

**Quinolonas** Las quinolonas, entre ellas el ácido nalidixico y sus derivados fluorados (ciprofloxacina, levofloxacina y moxifloxacina), son productos sintéticos que inhiben la actividad de la subunidad A de las enzimas bacterianas DNA girasa y topoisomerasa IV, causativas del superenrollamiento negativo del DNA, una conformación esencial para su replicación en la célula intacta. La inhibición de la actividad de la DNA girasa y de la topoisomerasa IV resulta letal para las células bacterianas. El antibiótico *novobiocina* también interfiere la actividad de la DNA girasa, pero actuando sobre la subunidad B.

**Rifampicina** La rifampicina, usada fundamentalmente contra *Mycobacterium tuberculosis*, también es activa frente a otras bacterias. Se une íntimamente a la subunidad B de la RNA polimerasa dependiente del DNA e inhibe la transcripción del DNA a RNA. La RNA polimerasa de las células de los mamíferos no es sensible a este medicamento.

**Nitrofurantoina** La nitrofurantoina, una sustancia sintética, daña al DNA. Los nitrofuranos, compuestos que contienen un anillo único de cinco miembros, son reducidos por la enzima bacteriana para dar lugar a productos intermediarios muy reactivos y de vida corta que parecen causar, directa o indirectamente, la rotura de la hebra de ácido desoxirribonucleico.

**Metronidazol** El metronidazol, un imidazol sintético, es activo frente a una amplia variedad de bacterias anaerobias y protozoarios. La reducción del grupo nitro del metronidazol o del sistema de electrotransporte anaeróbico de las bacterias produce una serie transitoria de intermediarios reactivos que por lo visto lesionan al ácido desoxirribonucleico.

## ■ ALTERACIÓN DE LA PERMEABILIDAD DE LA MEMBRANA CELULAR

**Polimixinas** Las polimixinas [polimixina B y colistina (polimixina E)] son polipéptidos básicos cíclicos. Actúan como compuestos catiónicos con actividad superficial y alteran la permeabilidad de las membranas citoplásmicas interna y externa de las bacterias gramnegativas.

**Gramicidina A** La gramicidina A es un polipéptido de 15 aminoácidos que actúa como ionóforo, formando poros o canales en las bicapas lipídicas.

**Daptomicina** La inserción de daptomicina, un nuevo antibiótico lipopeptídico bactericida, en la membrana celular de la bacteria grampositiva, forma un canal que ocasiona despolarización de la membrana por el flujo de iones intracelulares, lo cual desencadena la muerte celular.

## MECANISMOS DE RESISTENCIA

Algunas bacterias poseen *resistencia intrínseca* a determinados grupos de antibacterianos (p. ej., los anaerobios obligados a los aminoglucósidos y las gramnegativas a la vancomicina). Además, las bacterias que son por lo común sensibles a los antibacterianos pueden adquirir resistencia. La *resistencia adquirida* es una de las limitaciones más importantes de la quimioterapia antibacteriana eficaz. La aparición de esta resistencia puede deberse a una mutación de genes residentes o a la adquisición de nuevos genes. Los nuevos genes que intervienen en la resistencia suelen pasar de célula a célula en elementos genéticos móviles como los plásmidos, los transposones y los bacteriófagos. Las poblaciones bacterianas resistentes proliferan en zonas donde se utilizan mucho los antimicrobianos, en las que alcanzan una ventaja selectiva sobre las poblaciones sensibles.

Los principales mecanismos usados por las bacterias para resistir la acción de los antimicrobianos son la inactivación del producto, la alteración o la sobreproducción del objetivo antibacteriano mediante una mutación del gen que codifica la proteína diana, la adquisición de un nuevo gen que codifica un objetivo no sensible al fármaco, la disminución de la permeabilidad de la envoltura celular al medicamento y la eliminación activa del producto de la zona periplasmática o del interior de la célula. A continuación se describirán los mecanismos específicos

de la resistencia bacteriana, que se resumen también en el cuadro 133-1 y se representan en la figura 133-1.

## ■ ANTIBIÓTICOS LACTÁMICOS $\beta$

La resistencia bacteriana a los antibióticos lactámicos beta se desarrolla a través de varios mecanismos. El más frecuente es la destrucción del fármaco por las lactamasas beta. Las lactamasas beta de las bacterias gramnegativas sólo se encuentran en el periplasma, entre las membranas interna y externa, mientras que las grampositivas secretan sus lactamasas beta hacia el medio que las rodea. Estas enzimas tienen mayor afinidad por el antibiótico que éste por su objetivo. La unión da lugar a la hidrólisis del anillo lactámico beta. Los genes que codifican las lactamasas beta se encuentran en localizaciones tanto cromosómicas como extracromosómicas y tanto en bacterias grampositivas como en gramnegativas; a menudo, estos genes son elementos genéticos móviles. Muchos antibióticos lactámicos beta de "generación avanzada", como la ceftriaxona y la cefepima, son estables en presencia de lactamasas beta gobernadas por plásmidos y son activas contra bacterias resistentes a los lactámicos beta más antiguos. Sin embargo, las lactamasas beta de espectro amplio (ESBL, *extended-spectrum beta-lactamases*), sean adquiridas en elementos genéticos móviles por bacterias gramnegativas (p. ej., *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*) o estén presentes como genes cromosómicos estables en otras especies gramnegativas (p. ej., especies del género *Enterobacter*), tienen amplia especificidad de sustrato, hidrolizando prácticamente todas las penicilinas y las cefalosporinas. Los carbapenémicos por lo general son resistentes a la hidrólisis por ESBL y son los fármacos de elección para el tratamiento de las infecciones causadas por Enterobacteriaceae productoras de ESBL. Sin embargo, ya surgieron Enterobacteriaceae (en especial, *K. pneumoniae*) que sintetizan carbapenemasas y son resistentes a casi todos los antibióticos lactámicos  $\beta$ . Una estrategia que se diseñó para evitar la resistencia gobernada por las lactamasas beta es combinar al lactámico beta con un inhibidor que se une ávidamente a la enzima inactivadora, evitando que ataque al antimicrobiano. Por desgracia, los inhibidores (p. ej., ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam) no se unen a todas las lactamasas beta cromosómicas (p. ej., lactamasa beta cromosómica de *Enterobacter*) o carbapenemasas, por lo cual no es posible confiar que prevendrán que estas enzimas inactiven al antibiótico lactámico beta. Ningún antimicrobiano lactámico beta o inhibidor resiste la gran variedad de lactamasas beta que se han identificado.

Un segundo mecanismo de resistencia a los antibióticos lactámicos beta es una alteración de los objetivos de las PBP, de manera que la afinidad de éstas por dichos fármacos disminuye notablemente. Aunque la referida alteración pueden propiciarla mutaciones de los genes existentes, es más importante la adquisición de nuevos genes PBP (como sucede en la resistencia del estafilococo a la meticilina) o de nuevas piezas de genes PBP (como es el caso de la resistencia de los estreptococos, los gonococos y los meningococos a la penicilina).

Un último mecanismo de resistencia característico de las bacterias gramnegativas consiste en la combinación de una menor permeabilidad de la membrana externa y un rápido flujo de salida del antibiótico desde el periplasma hacia el exterior de la célula. Las mutaciones de los genes que codifican unas proteínas de la membrana externa denominadas porinas reduce la entrada de los antibióticos lactámicos beta en el interior de la célula, al mismo tiempo que otras proteínas forman canales que bombean activamente a los lactámicos beta hacia el exterior. La resistencia de las especies de Enterobacteriaceae a algunas cefalosporinas y la de las especies de *Pseudomonas* a las cefalosporinas y a la piperacilina, son excelentes ejemplos de este mecanismo.

## ■ VANCOMICINA

La primera descripción de resistencia de enterococo a la vancomicina se realizó en Francia en 1988. A partir de entonces, el enterococo resistente a la vancomicina (VRE, *vancomycin-resistant enterococci*) se ha diseminado en todo el mundo. Los genes que codifican la resistencia son llevados en plásmidos que se pueden transferir a sí mismos de una célula a otra y en transposomas que pueden brincar de los plásmidos a los cromosomas. La resistencia es gobernada por enzimas que sustituyen al D-lactato por D-alanina en el peptidoglucano, de manera que ya no exis-

te un objetivo apropiado para la unión de la vancomicina. Sin embargo, al parecer esta alteración no modifica la integridad de la pared celular. Este tipo de resistencia adquirida a la vancomicina se confinó durante 14 años al enterococo, específicamente a *Enterococcus faecium* en lugar del microorganismo patógeno más común, *E. faecalis*. Sin embargo, desde 2002, cepas de *S. aureus*, muy resistentes a la vancomicina, se han recuperado de 11 pacientes en Estados Unidos. Todas las cepas contienen *vanA*, el gen que media la resistencia a la vancomicina en los enterococos. Además, a partir de 1996, se han encontrado algunas muestras tanto de *S. aureus* como de *S. epidermidis* que tienen una sensibilidad entre cuatro y ocho veces menor a la vancomicina; estas cepas se conocen como *S. aureus* con susceptibilidad intermedia a la vancomicina (VISA, *vancomycin-intermediate-susceptibility S. aureus*). Muchas cepas aisladas adicionales pueden contener subpoblaciones con susceptibilidad reducida a la vancomicina (heteroVISA o hVISA). Estas cepas clínicas no han adquirido los genes que gobiernan la resistencia a la vancomicina en el enterococo, pero son bacterias mutantes con paredes celulares muy gruesas. Estos mutantes fueron seleccionados en pacientes sometidos a un tratamiento prolongado con vancomicina. El fracaso del tratamiento con vancomicina en algunos enfermos con infección por *S. aureus* o *S. epidermidis* con sensibilidad intermedia a este fármaco probablemente es consecuencia de tal resistencia.

#### ■ DAPTOMICINA

En algunas cepas de *S. aureus* con disminución de la susceptibilidad a la daptomicina, una mutación del gen *mprF* genera aumento de la carga positiva neta de la membrana bacteriana, que repele al antibiótico.

#### ■ AMINOGLUCÓSIDOS

El más frecuente de los mecanismos de resistencia a los aminogluco-sidos es la inactivación del antibiótico. Las enzimas que modifican los aminogluco-sidos, por lo general codificadas por plásmidos, transfieren residuos fosfato, adenilo o acetilo desde moléculas intracelulares a los grupos laterales hidroxilo o amino del antibiótico. El fármaco modificado es menos activo, ya que pierde capacidad para unirse al objetivo ribosómico. Tanto en bacterias gramnegativas como en grampositivas se han hallado enzimas modificadoras capaces de inactivar cualesquiera de los aminogluco-sidos existentes. Un segundo mecanismo de resistencia a los aminogluco-sidos, identificado ante todo en los cultivos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa*, es la disminución de la captación del antibiótico, probablemente por alteraciones en la membrana externa de la bacteria. Una tercera forma emergente de resistencia en las bacterias gramnegativas es la metilación del RNA blanco de la unidad 16S del ribosoma, que se encuentra mediada por las metilasas que codifican los plásmidos.

#### ■ MACRÓLIDOS, CETÓLIDOS, LINCOSAMIDAS Y ESTREPTOGRAMINAS

La resistencia de las bacterias grampositivas, que suelen constituir el objetivo de los macrólidos, cetólidos, lincosamidas y estreptograminas, puede deberse a la producción de una enzima (casi siempre codificada en el plásmido) que realiza la metilación del RNA ribosómico, interfiriendo con la adherencia del antimicrobiano a su objetivo. La metilación es el mediador de la resistencia a la eritromicina, claritromicina, azitromicina, clindamicina y estreptogramina B. La resistencia a la estreptogramina B transforma a la quinupristina-dalfopristina de un antimicrobiano bactericida en un bacteriostático. El estreptococo también suele causar activamente la emisión de macrólidos y el estafilococo puede provocar la emisión de macrólidos, clindamicina y estreptogramina A. Los cetólidos, como la telitromicina, tienen actividad contra la mayor parte de las cepas de *Streptococcus pneumoniae* que son resistentes a los macrólidos. Además, el estafilococo tiene el potencial para inactivar a la estreptogramina A por medio de acetilación y la estreptogramina B por acetilación o hidrólisis. Por último, se han encontrado mutaciones en el RNA ribosómico 23S que alteran la adherencia de los macrólidos a sus objetivos, tanto en estafilococos como en estreptococos.

#### ■ CLORANFENICOL

La mayor parte de las bacterias resistentes al cloranfenicol produce una enzima codificada por un plásmido, la acetiltransferasa de cloranfenicol, que inactiva al fármaco por acetilación.

#### ■ TETRACICLINAS Y TIGECICLINA

El mecanismo más frecuente de resistencia a la tetraciclina de las bacterias gramnegativas es una bomba de expulsión activa codificada por un plásmido que se introduce en la membrana citoplásmica y extrae al antibiótico de la célula. En las bacterias grampositivas, la resistencia se debe a la salida activa o a alteraciones ribosómicas que reducen la unión del antibiótico a su lugar de acción. Los genes que intervienen en la protección de los ribosomas se encuentran en elementos genéticos móviles. El derivado de la tetraciclina parenteral tigeciclina (una glicilciclina), tiene actividad contra bacterias resistentes a la tetraciclina en virtud de que no es eliminada por el reflujo y se puede unir a los ribosomas alterados.

#### ■ MUPIROCINA

Aunque la introducción en la práctica clínica del fármaco tópico mupirocina es reciente, la resistencia se está extendiendo ampliamente en algunas zonas. Parece que el mecanismo consiste en una mutación de la enzima diana, la tRNA sintetasa isoleucínica, que deja de ser sensible al antibiótico, o bien en la producción, codificada por un plásmido, de forma que la enzima diana se une mal a la mupirocina.

#### ■ TRIMETOPRIM Y SULFONAMIDAS

El mecanismo más prevalente de resistencia al trimetoprim y a las sulfonamidas, tanto en las bacterias grampositivas como en las gramnegativas, es la adquisición de genes codificados por plásmidos que producen un objetivo nuevo no sensible a estos fármacos, en concreto, una reducida de dihidrofolato insensible en el caso del trimetoprim y una sintetasa de dihidropteroato alterada en el caso de las sulfonamidas.

#### ■ QUINOLONAS

El mecanismo más frecuente de resistencia a las quinolonas es el desarrollo de una o varias mutaciones en las DNA girasas y topoisomerasa IV que impiden la interferencia de los antibióticos en la actividad de las enzimas. Algunas bacterias gramnegativas desarrollan mutaciones que reducen la permeabilidad de la porina de la membrana externa, al tiempo que producen una salida activa del fármaco del citoplasma. En las bacterias grampositivas se encuentran mutaciones que favorecen la expulsión activa de las quinolonas.

#### ■ RIFAMPICINA

Las bacterias se hacen rápidamente resistentes a la rifampicina a través de mutaciones de la subunidad B de la RNA polimerasa que impiden la unión de la enzima al antibiótico. La rápida selección de los mutantes resistentes es la principal limitación al uso de este antibiótico contra estafilococos que, por lo demás, son sensibles y obliga a utilizarlo en combinación con otro antiestafilocócico.

#### ■ LINEZOLIDA

Los enterococos, estreptococos y estafilococos adquieren resistencia a la linezolidina *in vitro* a través de la mutación del sitio de unión de rRNA 23S. Las cepas clínicas de *E. faecium* y *E. faecalis* adquieren resistencia a la linezolidina fácilmente a través de este mecanismo, a menudo durante el tratamiento. Se encontró un gen de resistencia nuevo codificado por plásmidos en el estafilococo, que metila el sitio de unión de la linezolidina en el ribosoma. Se encuentra descrito por lo menos un brote de infección causada por *S. aureus* resistente a linezolidina debida a cepas que portan este gen.

#### ■ RESISTENCIAS MÚLTIPLES A LOS ANTIBIÓTICOS

La aparición de resistencias a varios antibióticos por parte de una misma bacteria es un hecho cada vez más frecuente. Los dos mecanismos más importantes son la adquisición de varios genes de resistencia no relacionados entre ellos y el desarrollo de mutaciones en un solo gen o en un complejo de genes que inducen resistencia frente a series de antibióticos de grupos distintos. La elaboración de cepas multirresistentes mediante la adquisición de genes múltiples se produce mediante pasos secuenciales de transferencia de genes y selección ambiental en zonas de uso intensivo de antibióticos. Al contrario, las mutaciones de un solo gen pueden seleccionarse en un solo paso. Las bacterias multirresisten-



tes por adquisición de nuevos genes son las especies gramnegativas, los enterococos y los estafilococos de ambientes nosocomiales y las cepas de salmonela, gonococos y neumococos adquiridas en la comunidad. Las mutaciones que confieren resistencia a múltiples antimicrobianos afectan a genes que codifican porinas de la membrana externa y proteínas de flujo de salida en las bacterias gramnegativas. Estas mutaciones reducen la acumulación de lactámicos beta, quinolonas, tetraciclinas, cloranfenicol y aminoglucósidos en el interior y en el periplasma de las bacterias. Las cepas bacterianas multiresistentes suponen un problema creciente para los hospitales de Estados Unidos y ya se han identificado algunas resistentes a todos los antibacterianos disponibles hoy en día.

## FARMACOCINÉTICA DE LOS ANTIBIÓTICOS

El *perfil farmacocinético* de un antibacteriano se refiere a su concentración en el suero y los tejidos en función del tiempo y refleja los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de ese fármaco. Sus características más importantes son las concentraciones máximas y mínimas en el suero y distintos parámetros calculados matemáticamente como la semivida, la eliminación y el volumen de distribución. La información farmacocinética ayuda a calcular la dosis y frecuencia de administración adecuadas del antimicrobiano, a ajustar su posología en pacientes con alteraciones de la excreción y a comparar unos con otros. Por lo contrario, el *perfil farmacodinámico* de un antimicrobiano se refiere a la relación existente entre la concentración sérica e histórica del antimicrobiano y su concentración inhibidora mínima (MIC, *minimal inhibitory concentration*) para las bacterias (véase “Principios de la quimioterapia antibacteriana”, después en este capítulo). **Para mayores detalles sobre los principios farmacocinéticos, véase el capítulo 5.**

### ■ ABSORCIÓN

El término *absorción* de los antibióticos se refiere a la velocidad y magnitud de la biodisponibilidad sistémica de un fármaco después de su administración oral, intramuscular (IM) o intravenosa (IV).

#### Administración oral

La mayoría de los pacientes con una infección recibe tratamiento con algún antimicrobiano por vía oral de manera ambulatoria. Las ventajas del tratamiento por vía oral en lugar de parenteral comprenden su costo reducido, los efectos adversos que suelen ser menores (incluyendo a las complicaciones de los catéteres) y que tienen una mayor aceptación por parte de los pacientes. El porcentaje de absorción de un antimicrobiano administrado por vía oral (es decir, su *biodisponibilidad*) varía de 10 a 20% (eritromicina y penicilina G) hasta casi 100% [amoxicilina, clindamicina, metronidazol, doxiciclina, trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), linezolid y casi todas las fluoroquinolonas]. Estas diferencias en la biodisponibilidad carecen de importancia desde el punto de vista clínico a condición de que la concentración del fármaco en el sitio de la infección sea suficiente para inhibir o aniquilar al microorganismo patógeno. No obstante, la eficacia terapéutica en ocasiones se altera cuando la absorción se reduce por efecto de una situación fisiológica o patológica (como la presencia de alimento u otros fármacos o la desviación de la sangre alejándola del aparato digestivo en los pacientes con hipotensión), interacciones medicamentosas (como las de las quinolonas y los metales) o la falta de observancia por parte del paciente. Por lo general la vía oral se utiliza en pacientes con infecciones relativamente leves en quienes no se piensa que existan alteraciones de la absorción por los problemas previos. Además, la vía oral se puede utilizar en pacientes más graves una vez que han respondido al tratamiento parenteral y pueden tomar fármacos orales.

#### Administración intramuscular

Aunque la vía de administración intramuscular (IM) suele dar lugar a una biodisponibilidad de 100%, no se usa tanto en Estados Unidos como las vías oral e intravenosa, en parte por el dolor que suelen producir las inyecciones intramusculares y en parte por la facilidad relativa del acceso intravenoso en los pacientes hospitalizados. La inyección intramuscular puede ser adecuada para indicaciones específicas que requieren un efecto “inmediato” y fiable (p. ej., en las formulaciones de penicilina de acción prolongada como la benzatina y la procaína y

con dosis únicas de ceftriaxona en infecciones gonocócicas no complicadas).

#### Administración intravenosa

La vía intravenosa (IV) es adecuada cuando los antibacterianos por vía oral no son eficaces contra un patógeno determinado, cuando la biodisponibilidad de la vía oral es dudosa o cuando se necesitan dosis mayores de las que pueden administrarse por dicha vía. Tras la administración intravenosa, la biodisponibilidad es de 100% y las concentraciones séricas alcanzan su máximo al final de la administración. En muchos pacientes que necesitan tratamientos antimicrobianos de larga duración y en los que no es posible el tratamiento oral, la administración intravenosa ambulatoria de antibiótico (OPAT, *outpatient parenteral antibiotic therapy*) mediante bombas portátiles cómodas puede ser un recurso seguro y con buena relación costo-eficacia. Por otra parte, algunos antibacterianos por vía oral, como las fluoroquinolonas, son lo bastante activos frente a Enterobacteriaceae como para rivalizar con el tratamiento parenteral; su uso por vía oral puede permitir que el paciente sea dado de alta del hospital y regrese antes a su domicilio e, incluso, evitar totalmente la hospitalización.

### ■ DISTRIBUCIÓN

Para que sea efectivo, el antibacteriano debe exceder la MIC del microorganismo patógeno. Las concentraciones séricas suelen superar la MIC de las bacterias sensibles, pero como la mayor parte de las infecciones son extravasculares, el antibiótico también ha de distribuirse y alcanzar el lugar de la infección. Las concentraciones de la mayor parte de los antibacterianos en el líquido intersticial son similares a las del fármaco libre en el suero. Sin embargo, cuando la infección se encuentra en un lugar “protegido” en el que la penetración es escasa, como sucede con el líquido cefalorraquídeo (LCR), el ojo, la próstata o las vegetaciones cardíacas infectadas, puede requerirse administrar dosis parenterales altas o proceder a la administración local durante periodos prolongados para lograr la curación. Además, aunque un antibacteriano pueda incluso penetrar en el lugar de la infección, es posible que su actividad se vea contrarrestada por factores del medio local, como un pH desfavorable o la inactivación producida por los productos de la degradación celular. Por ejemplo, se piensa que la unión de la daptomicina al tensioactivo pulmonar explica su eficacia deficiente en el tratamiento de la neumonía. Además, el medio de los abscesos reduce la actividad de muchos productos antibacterianos, haciendo necesario el drenaje quirúrgico para lograr la curación.

La mayor parte de las bacterias que producen infecciones humanas son extracelulares. Los patógenos intracelulares como *Legionella*, *Chlamydia*, *Brucella* y *Salmonella* pueden persistir o provocar recidivas cuando el antibacteriano no llega al interior de la célula. En general, los lactámicos beta, la vancomicina y los aminoglucósidos apenas penetran en las células, mientras que los macrólidos, los cetólidos, las tetraciclinas, el metronidazol, el cloranfenicol, la rifampicina, el trimetoprim-sulfametoxazol y las quinolonas sí lo hacen.

### ■ METABOLISMO Y ELIMINACIÓN

Como otros fármacos, los antibacterianos se eliminan a través del hígado (metabolismo o eliminación biliar), por excreción renal en forma intacta o metabolizada o mediante una combinación de estos dos procesos. En la mayor parte de los casos, el metabolismo de los fármacos provoca la pérdida de su actividad *in vitro*, aunque algunos fármacos, como la cefotaxima, la rifampicina y la claritromicina, originan metabolitos bioactivos que pueden contribuir a la eficacia global del fármaco.

La aplicación más práctica de los conocimientos sobre la forma de excreción de un antibacteriano guarda relación con los ajustes de la posología necesarios cuando la capacidad de eliminación está mermada (**cuadro 133-3**). La toxicidad directa no idiosincrásica de los antibacterianos se debe, en gran medida, a que no se ha reducido de forma adecuada la posología en un paciente con problemas de eliminación. En el caso de los fármacos que son depurados principalmente intactos mediante filtración glomerular, la depuración del compuesto se correlaciona con la depuración de la creatinina y se debe conocer ésta como guía para la dosificación. En el caso de los fármacos cuya eliminación es

**CUADRO 133-3** Ajuste en la posología de los antibacterianos en pacientes con insuficiencia renal

Antibiótico	Vía principal de excreción	Ajustes de la posología en insuficiencia renal
Aminoglucósidos	Renal	Sí
Azitromicina	Biliar	No
Cefazolina	Renal	Sí
Cefepima	Renal	Sí
Ceftazidima	Renal	Sí
Ceftriaxona	Renal o biliar	Reducción moderada en caso de insuficiencia renal importante
Ciprofloxacina	Renal o biliar	Únicamente en insuficiencia renal grave
Claritromicina	Renal o biliar	Únicamente en insuficiencia renal grave
Daptomicina	Renal	Sí
Eritromicina	Biliar	Únicamente cuando se administran dosis altas por vía IV
Levofloxacina	Renal	Sí
Linezolid	Metabolismo	No
Metronidazol	Biliar	No
Nafcilina	Biliar	No
Penicilina G	Renal	Sí (cuando se administran dosis altas por vía IV)
Piperacilina	Renal	Únicamente con $Cl_{cr} < 40$ ml/min
Quinupristina/dalfopristina	Metabolismo	No
Tigeciclina	Biliar	No
TMP-SMX	Renal o biliar	Únicamente en insuficiencia renal grave
Vancomicina	Renal	Sí

**Abreviaturas:**  $Cl_{cr}$ , depuración de creatinina (*creatinine clearance rate*); TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

principalmente por vía hepática, no hay un solo marcador que sea de utilidad para ajustar la dosificación en pacientes con hepatopatía. Sin embargo, en enfermos con hepatopatía grave, la capacidad metabólica residual suele ser suficiente para impedir la acumulación y los efectos tóxicos.

**PRINCIPIOS DE LA QUIMIOTERAPIA ANTIBACTERIANA**

Para elegir el antibacteriano en determinado paciente y contra una infección específica es necesario conocer más que el perfil farmacocinético del fármaco y su actividad *in vitro*. Uno de los principios básicos de la quimioterapia, que se describirá más adelante, es obtener siempre que sea posible una muestra del material que contiene al microorganismo infectante antes de comenzar el tratamiento para realizar una identificación preliminar por medio del examen microscópico de muestras teñidas y cultivar al microorganismo para su identificación definitiva y realizar pruebas de sensibilidad. Es útil conocer la sensibilidad local cuando el paciente recibe tratamiento empírico. Una vez que el microorganismo se identifica y se define su sensibilidad a los antibacterianos, se elige el esquema con el menor espectro eficaz. La elección del antibacteriano depende del perfil farmacocinético y las reacciones adversas de los compuestos activos, el sitio de la infección, el estado inmunitario del paciente y la evidencia de eficacia con base en estudios clínicos bien hechos. Si todos los demás factores son iguales, entonces se elige el antibacteriano menos caro.

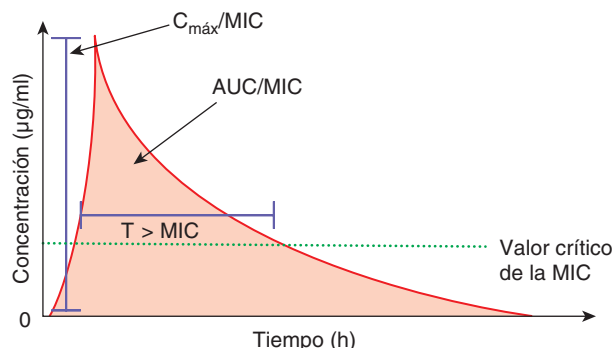
**■ SENSIBILIDAD DE LAS BACTERIAS A LOS ANTIBACTERIANOS *IN VITRO***

Al diseñar el esquema quimioterapéutico, uno de los primeros pasos es definir la sensibilidad del microorganismo causal a un grupo de antibacterianos. La prueba de sensibilidad está diseñada para calcular la sensibilidad de una cepa clínica bacteriana a determinado antibacteriano en circunstancias estandarizadas. Estas circunstancias favorecen el crecimiento rápido de los microorganismos aerobios o facultativos y evalúa únicamente la bacteriostasis. Para valorar la actividad antimicrobiana bactericida se necesitan pruebas especiales; asimismo se requieren estudios especiales para identificar resistencia en ciertos microorganismos como anaerobios obligados, especies de *Haemophilus* y neumococo y para establecer los fenotipos de resistencia con expresión variable, como resistencia a la metilina u oxacilina entre el estafilococo. La prueba de sensibilidad a los antimicrobianos es importante cuando la sensibilidad es impredecible, casi siempre al aumentar la resistencia adquirida en los pacientes hospitalizados.

**■ FARMACODINÁMICA: RELACIÓN ENTRE FARMACOCINÉTICA Y SENSIBILIDAD *IN VITRO* Y RESPUESTA CLÍNICA**

En general, se considera que las bacterias son *sensibles* a un fármaco cuando la concentración sérica máxima que puede lograrse supera por lo menos en cuatro veces a la MIC. Cada antibiótico tiene una concentración de *punto de rompimiento* que separa a las bacterias sensibles de las resistentes (fig. 133-2). Cuando la mayor parte de las cepas aisladas de una especie bacteriana determinada sufre inhibición con concentraciones inferiores a la del punto de rompimiento, se considera que el microorganismo se encuentra dentro del espectro de actividad del antibiótico.

El perfil farmacocinético-farmacodinámico (PK-PD) de un antibiótico es la relación cuantitativa entre la evolución temporal de sus concentraciones séricas e hísticas, la sensibilidad *in vitro* (MIC) y la respuesta microbiana (inhibición de la multiplicación o rapidez de destrucción). Tres parámetros farmacocinéticos-farmacodinámicos cuantifican estas relaciones: la proporción del área bajo la curva de la concentración plasmática con la curva de tiempo para lograr la concentración mínima inhibitoria (AUC/MIC), la razón de la concentración sérica máxima con MIC ( $C_{m\acute{a}x}/MIC$ ) y el tiempo durante el intervalo de dosificación en que las concentraciones plasmáticas exceden la MIC ( $T > MIC$ ). El perfil PK-PD de un grupo de antibióticos se caracteriza bien como *dependiente de la concentración* (fluoroquinolonas, aminoglucósidos), de modo que el aumento de la concentración del antibiótico conlleva una mayor



**Figura 133-2** Relación entre las propiedades farmacocinéticas y las farmacodinámicas (PK-PD, *pharmacokinetic-pharmacodynamic*) de un antibiótico y la susceptibilidad. Se considera que un microorganismo es "susceptible" a un antibiótico si su concentración inhibitoria mínima (MIC, *minimal inhibitory concentration*) se encuentra por debajo de la concentración de "valor crítico" (véase el texto). Las investigaciones sobre PK-PD exploran distintos índices farmacodinámicos y respuestas clínicas, que incluyen la proporción entre la concentración sérica máxima y la MIC ( $C_{m\acute{a}x}/MIC$ ), la proporción entre el área bajo la curva de concentración sérica frente a la curva del tiempo de la MIC (AUC/MIC), y el tiempo durante el cual las concentraciones séricas exceden la MIC ( $T > MIC$ ). Véase el cuadro 133-4.

### CUADRO 133-4 Índices farmacodinámicos de las principales clases de antibióticos

Parámetro que presagia la respuesta	Fármaco o clase de fármaco
Tiempo transcurrido por arriba de la MIC	Penicilinas, cefalosporinas, carbapenem, aztreonam
AUC-MIC de 24 h	Aminoglucósidos, fluoroquinolonas, tetraciclina, vancomicina, macrólidos, clindamicina, quinupristina-dalfopristina, tigeciclina, daptomicina
Máximo hasta la MIC	Aminoglucósidos, fluoroquinolonas

**Abreviaturas:** MIC, concentración inhibitoria mínima; AUC, área bajo la curva de concentración.

velocidad de muerte bacteriana, o bien como *dependiente del tiempo* (lactámicos beta), en el que la reducción de la densidad bacteriana es proporcional al tiempo durante el que la concentración supera la MIC. En los antibióticos dependientes de la concentración, la mejor correlación es la existente entre las razones  $C_{\text{máx}}/\text{MIC}$  o  $\text{AUC}/\text{MIC}$  y la reducción de la densidad microbiana *in vitro* y en los animales de investigación. Las estrategias posológicas intentan lograr que estas relaciones sean máximas administrando una “gran” dosis en relación con la MIC prevista de los patógenos, a menudo en intervalos “largos” (en relación con la semivida sérica). Una consecuencia práctica de estas relaciones es la administración de una sola dosis al día de aminoglucósidos. Otra corresponde a la administración de dosis más altas de vancomicina que las utilizadas en el pasado (p. ej., >2 g/día para un adulto con función renal normal) con el objetivo de incrementar la proporción entre  $\text{AUC}/\text{MIC}$  en un intento para mejorar las tasas de respuesta en pacientes infectados por *S. aureus* resistente a metilicina (MRSA, *methicillin-resistant S. aureus*). En contraste, las estrategias de dosificación para los antibióticos que dependen del tiempo hacen énfasis en el mantenimiento de concentraciones séricas que superan la MIC durante 30 a 50% del intervalo de dosificación. Por ejemplo, algunos clínicos recomiendan las infusiones prolongadas (o incluso continuas) de ciertos antibióticos betalactámicos, como los carbapenémicos y las combinaciones de betalactámicos con inhibidores de betalactamasa, con el objetivo de incrementar el  $T > \text{MIC}$  entre las dosis. Las consecuencias clínicas de estas relaciones farmacodinámicas se están empezando a investigar; una vez que se conozcan será posible establecer esquemas posológicos antimicrobianos más racionales. En el **cuadro 133-4** se resumen las propiedades farmacodinámicas de las principales clases de antibióticos.

#### ESTADO DEL HOSPEDADOR

A la hora de planificar una quimioterapia antibacteriana deben tenerse en cuenta varios aspectos relativos al hospedador. Así, su *función inmunitaria* antibacteriana es importante, ante todo en lo que se refiere a las funciones de opsonización y fagocitosis. Como la principal defensa del hospedador contra las infecciones bacterianas fulminantes agudas son los leucocitos polimorfonucleares, los pacientes con neutropenia han de recibir un tratamiento empírico e intensivo con fármacos bactericidas ante la sospecha de infección (**cap. 86**). De igual forma, los pacientes con deficiencia de la inmunidad humoral (p. ej., los que tienen una leucemia linfocítica crónica o un mieloma múltiple) y los que presentan asplenia quirúrgica o funcional (p. ej., pacientes con drepanocitosis) deben recibir un tratamiento empírico para infecciones por microorganismos encapsulados, en especial neumococos.

El *embarazo* aumenta el riesgo de toxicidad de determinados antibacterianos en la madre (p. ej., la toxicidad hepática de la tetraciclina), afecta a la disposición y a la farmacocinética de los fármacos y, debido al riesgo de toxicidad fetal, limita mucho la elección de fármacos para tratar las infecciones. Algunos antibacterianos están contraindicados en el embarazo debido a que no se ha verificado su seguridad (categorías B y C) o en virtud de que se sabe son tóxicos (categorías D y X). En el **cuadro 133-5** se resumen aspectos relacionados con la seguridad y la toxicidad de los medicamentos durante el embarazo.

En pacientes con *infecciones virales concomitantes*, la frecuencia de reacciones adversas a antibacterianos puede ser demasiado alta. Por ejemplo, personas con mononucleosis infecciosa o infectadas con VIH experimentan reacciones cutáneas con más frecuencia a las penicilinas y a los inhibidores de la síntesis de ácido fólico, como trimetoprim-sulfametoxazol, respectivamente.

Además, la edad, el sexo, los factores raciales y el estado de excreción pueden calcular la incidencia y el tipo de efectos secundarios previsible con distintos tipos de antibacterianos.

#### SITIO DE LA INFECCIÓN

La localización de la infección puede tener gran importancia en la elección del antimicrobiano y de la posología que se debe administrar. Cuando se sospecha *meningitis* hay que optar por fármacos que atraviesen la barrera hematoencefálica; además, debido a la relativa escasez de fagocitos y de opsoninas en el lugar de la infección, estos fármacos han de ser bactericidas. Los medicamentos betalactámicos son la base de la terapia en la mayor parte de estas infecciones, no obstante de ordinario no alcanzan concentraciones altas en el LCR. Su eficacia se basa en el aumento de la permeabilidad de las barreras hematoencefálica y entre sangre y líquido cefalorraquídeo para las moléculas hidrofílicas durante la inflamación, y las concentraciones bactericidas mínimas (MBC, *minimal bactericidal concentrations*) bajas que se requieren para casi todos los microorganismos infectantes.

Las vegetaciones, que son la principal localización de la infección en las *endocarditis bacterianas*, son también un sitio protegido frente a los mecanismos normales de defensa del hospedador. El tratamiento antibacteriano ha de ser bactericida, debe administrarse por vía parenteral durante un largo periodo y en dosis que produzcan niveles séricos por lo menos ocho veces superiores a las de la concentración bactericida mínima (*minimal bactericidal concentration*, MBC) del microorganismo causal. De igual forma, la infección de la *osteomielitis* se encuentra en un lugar en cierta medida resistente a la eliminación opsoninofagocítica de las bacterias; además, el hueso avascular (secuestro) representa un cuerpo extraño que estorba los mecanismos normales de defensa del hospedador. La *prostatitis crónica* es extraordinariamente difícil de curar porque la mayor parte de los antibióticos no penetra en los capilares no fenestrados que irrigan la próstata, ante todo en ausencia de inflamación aguda. Las *infecciones intraoculares*, en particular las endoftalmitis, son difíciles de tratar puesto que la falta de fenestraciones en los capilares retinianos impide la penetración del medicamento en el humor vítreo a partir de la sangre. La inflamación ayuda muy poco a romper esta barrera. Por tanto, en muchos casos es necesario inyectar directamente en el humor vítreo. La penetración de los antibióticos en los *abscesos* también es mínima y ciertas situaciones locales (p. ej., un pH bajo o la presencia de enzimas que hidrolizan al fármaco) antagonizan aún más la actividad antimicrobiana.

Por lo contrario, las *infecciones de la vía urinaria* (*urinary tract infections*, UTI), cuando se hallan limitadas a la vejiga, son relativamente fáciles de curar, en parte gracias a que la concentración que alcanzan la mayor parte de los antibióticos en la orina es mayor que la de la sangre. Como ésta suele ser el líquido de referencia para definir la sensibilidad (fig. 133-2), incluso microorganismos que son resistentes a las concentraciones alcanzadas en el suero pueden ser sensibles a las concentraciones logradas en la orina. En cuanto a los fármacos que sólo se utilizan para tratar las infecciones urinarias, como la nitrofurantoína y las sales de metenamina, las concentraciones empleadas para medir la sensibilidad son las urinarias.

#### QUIMIOTERAPIA COMBINADA

Uno de los principios del tratamiento antibacteriano es que una vez identificada la bacteria causal debe usarse la quimioterapia más específica posible. El uso de un solo fármaco con un espectro de actividad reducido frente al patógeno, amortigua la afección de la microflora normal y limita el sobrecrecimiento de microorganismos nosocomiales resistentes (p. ej., *Candida albicans*, enterococos, *Clostridium difficile* o MRSA), evita la posible toxicidad de los tratamientos multifarmacológicos y reduce los costos. Sin embargo, determinadas circunstancias exigen el uso de más de un antibacteriano. A continuación se resumen estas circunstancias.



## CUADRO 133-5 Antibacterianos durante el embarazo

Antibacteriano (clase de embarazo <sup>a</sup> )	Efectos tóxicos durante el embarazo	Recomendaciones
Aminoglucósidos (C/D)	Posible toxicidad para octavo par	Con cautela <sup>b</sup>
Cloranfenicol (C)	Síndrome gris del recién nacido	Con cautela al término
Fluoroquinolonas (C)	Artropatía en animales inmaduros	Con cautela
Claritromicina (C)	Teratogenicidad en animales	Contraindicada
Ertapenem (B)	Bajo peso en animales	Con cautela
Estolato de eritromicina (B)	Hepatitis colestática	Contraindicado
Imipenem-cilastatina (C)	Toxicidad en algunos animales gestantes	Con cautela
Linezolid (C)	Toxicidad embrionaria y fetal en ratas	Con cautela
Meropenem (B)	Desconocido	Con cautela
Metronidazol (B)	Ninguno conocido pero carcinógeno en ratas	Con cautela
Nitrofurantoina (B)	Anemia hemolítica en recién nacidos	Con cautela; contraindicada al término <sup>c</sup>
Quinupristina-dalfopristina (B)	Desconocido	Con cautela
Sulfonamidas (C/D)	Hemólisis en el recién nacido, con deficiencia de G6PD; <sup>d</sup> ictericia nuclear en el recién nacido	Con cautela; contraindicada al término <sup>c</sup>
Telavancina (C)	Desconocido (desarrollo adverso en animales)	Aplicar prueba de embarazo antes de su administración
Tetraciclinas-tigeciclina (D)	Coloración dental, inhibición del crecimiento óseo en el feto, hepatotoxicosis	Contraindicada
Vancomicina (C)	Desconocido	Con cautela

<sup>a</sup> **Categoría A:** los estudios controlados en mujeres no pudieron demostrar riesgo para el feto; la posibilidad de daño fetal parece remota.

**Categoría B:** ya sea que 1) los estudios de reproducción animal no demostraron riesgo para el feto pero no existen estudios controlados en mujeres embarazadas, o 2) los estudios de reproducción animal demostraron un efecto adverso (distinto a la reducción de la fertilidad) que no se confirmó en estudios controlados en mujeres durante el primer trimestre (y no existe evidencia de riesgo en los trimestres posteriores).

**Categoría C:** los estudios en animales revelaron efectos adversos sobre el feto (teratogénicos, embriocidas u otros), pero no se han llevado a cabo estudios controlados en mujeres. El medicamento sólo debe administrarse si su beneficio potencial justifica el riesgo posible para el feto.

**Categoría D:** existe evidencia positiva de riesgo para el feto humano, no obstante los beneficios obtenidos con su uso en la mujer embarazada podrían hacerlo aceptable (p. ej., si el medicamento se requiere en una situación de riesgo vital, o en caso de una enfermedad grave contra la cual no puede utilizarse o resultan ineficaces otros fármacos).

<sup>b</sup> Utilizar sólo en caso de que exista alguna indicación clínica sólida en ausencia de alternativa adecuada.

<sup>c</sup> Véanse Crider et al, 2009.

<sup>d</sup> G6PD, deshidrogenasa de la glucosa-6-fosfato.

1. **Prevención de aparición de mutantes resistentes.** Se producen mutaciones espontáneas con una frecuencia detectable en determinados genes que codifican las proteínas diana de algunos antibacterianos. El uso de estos antibióticos puede eliminar la población sensible, seleccionar los mutantes resistentes en el lugar de la infección y provocar el fracaso de la quimioterapia. Cuando la MIC del antibacteriano para la bacteria causal está próxima a los niveles que pueden lograrse en el suero o en los tejidos o cuando el lugar de la infección limita el acceso o la actividad del fármaco, suele producirse una selección de mutantes resistentes. Entre los ejemplos más comunes se encuentra el de la rifampicina para los estafilococos, el imipenem para *Pseudomonas* y las fluoroquinolonas para estafilococos y *Pseudomonas*. Durante la monoterapia con aminoglucósidos surgen variantes de colonias pequeñas de estafilococos resistentes a dichos antibióticos. Para evitar la aparición de estos mutantes resistentes se añade un segundo antibiótico con un mecanismo de acción distinto del primero (p. ej., imipenem más un aminoglucósido para las infecciones generales por *Pseudomonas*). Sin embargo, como también han surgido mutantes resistentes tras quimioterapias de combinación, este método no siempre resulta satisfactorio.
2. **Actividad sinérgica o aditiva.** La actividad sinérgica o aditiva significa que disminuye la MIC o la MBC de cada uno o de todos los fármacos estudiados en una combinación frente a una bacteria específica. En el *sinergismo*, todos los medicamentos son más activos cuando se combinan con un segundo fármaco de lo que serían si se utilizaran solos, por lo que la actividad combinada de los fármacos es mayor que la suma de las actividades individuales de cada uno de ellos. En la *relación aditiva*, la actividad combinada de los fármacos es igual a la suma

de sus respectivas actividades individuales. Entre los mejores ejemplos de efecto sinérgico o aditivo, confirmado tanto *in vitro* como en estudios efectuados con animales, se encuentra la potenciación de las actividades bactericidas de algunas combinaciones de lactámicos beta y aminoglucósidos frente a los enterococos, estreptococos *viridans* y *P. aeruginosa*. La actividad sinérgica o aditiva de estas combinaciones se comprueba también en cepas seleccionadas de bacterias intestinales gramnegativas y estafilococos. La combinación de trimetoprim y sulfametoxazol posee una actividad sinérgica o aditiva frente a muchas bacterias intestinales gramnegativas. La mayor parte de las demás combinaciones antimicrobianas muestran una actividad indiferente (es decir, la combinación *no es mejor* que el más activo de los dos medicamentos) y algunas (p. ej., penicilina más tetraciclina frente a los neumococos) pueden incluso ser antagónicas (es decir, la combinación es *peor* que cualquiera de los dos fármacos solos).

3. **Tratamiento contra múltiples posibles patógenos.** En determinadas infecciones o bien se sospecha una mezcla de patógenos o bien el paciente está en estado crítico a causa de una infección aún no identificada (véase en seguida "Tratamiento empírico"). En estas circunstancias, el tratamiento debe combatir al más importante de los patógenos probables, en tanto se esperan los resultados de los cultivos y de las pruebas de sensibilidad. Ejemplos de las primeras infecciones son los abscesos intraabdominales o cerebrales y las infecciones de las extremidades en los diabéticos con lesiones microvasculares. Entre las segundas se encuentran las fiebres en pacientes neutropénicos, la neumonía aguda secundaria a aspiración de microflora bucal por pacientes hospitalizados y el choque séptico o el síndrome septicémico.

## ■ TRATAMIENTO EMPÍRICO

En muchos casos, el tratamiento antibacteriano se instaura antes de que se haya identificado el patógeno específico. La elección del fármaco se basa en los resultados de los estudios de identificación de los patógenos habituales en ese lugar o entorno clínico, en consideraciones farmacodinámicas y en el perfil de resistencias de los patógenos probables en un hospital o zona geográfica determinados. Las situaciones en las que está indicado el tratamiento empírico son:

1. *Infecciones potencialmente letales.* Toda presunta infección bacteriana en un paciente con una enfermedad que ponga en peligro la vida debe ser tratada de manera empírica. El tratamiento suele iniciarse con más de un fármaco, para después adaptarse al patógeno específico, cuando éste es identificado. El tratamiento inicial con un esquema antimicrobiano eficaz ha demostrado una y otra vez mejorar las tasas de sobrevida.
2. *Tratamiento de las infecciones extrahospitalarias.* En muchos casos conviene tratar las infecciones que no son peligrosas sin obtener antes un cultivo. Algunas de estas situaciones son las infecciones ambulatorias como infecciones respiratorias superiores e inferiores extrahospitalarias, cistitis, celulitis o infección de una herida, uretritis y prostatitis. Sin embargo, cuando cualesquiera de estas infecciones recurre o no responde al tratamiento inicial, se debe hacer lo posible por obtener un cultivo para guiar el nuevo tratamiento.

## ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBACTERIANO

En el [cuadro 133-6](#) se enumeran las infecciones y los antibacterianos específicos que figuran entre los medicamentos de elección. No se pretende abarcar todas las situaciones posibles en las que pueden utilizarse este grupo de fármacos. En otras partes de este libro pueden encontrarse exposiciones más detalladas de las bacterias específicas y las infecciones que producen.

La selección del tratamiento antibacteriano implica cada vez más una valoración de la resistencia adquirida de microorganismos patógenos importantes a los antimicrobianos disponibles para su tratamiento. Las tasas de resistencia son dinámicas ([cuadro 133-6](#)), aumentando y disminuyendo en respuesta a la presión ambiental ejercida por el empleo de antimicrobianos. Por ejemplo, un incremento del uso de fluoroquinolona en la comunidad se acompañó de tasas crecientes de resistencia a la quinolona en cepas de *S. pneumoniae*, *E. coli*, *Neisseria gonorrhoeae* y *K. pneumoniae* extrahospitalarias. La resistencia a la fluoroquinolona también ha surgido rápidamente entre las cepas nosocomiales de *S. aureus* y especies del género *Pseudomonas* a medida que ha aumentado el empleo intrahospitalario de esta clase de medicamentos. Es importante hacer notar que, en muchos casos, las amplias variaciones en las tendencias mundiales de la resistencia antimicrobiana no se reflejan en los valores registrados en hospitales estadounidenses. Por tanto, el factor más importante para seleccionar el tratamiento inicial de una infección en la cual se desconoce la susceptibilidad del microorganismo específico, es la información sobre las tasas de resistencia local. Esta información se obtiene de laboratorios de microbiología clínica locales en el “antibiograma” anual, de los departamentos de salud estatal o publicaciones de los *Centers for Disease Control and Prevention*, de Estados Unidos (p. ej., *Antimicrobial Resistance in Healthcare Settings*; [www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar.html](http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar.html)).

## REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas a fármacos a menudo se clasifican conforme a su mecanismo como *relacionadas con la dosis* (“tóxicas”) o *imprevisibles*. Las reacciones imprevisibles son idiosincrásicas o alérgicas. Las reacciones relacionadas con la dosis incluyen nefrotoxicidad provocada por aminoglucósidos, trombocitopenia provocada por linezolid, convulsiones provocadas por penicilinas y reacciones anafilactoides desencadenadas por la vancomicina. Muchas de estas reacciones se evitan al reducir la dosis en pacientes con alteraciones en el funcionamiento renal, limitando la duración del tratamiento o disminuyendo la frecuencia de administración. Las reacciones adversas a los antibacterianos son una causa común de morbilidad, requiriendo alteraciones en el tratamiento y costo adicional y en ocasiones producen la muerte del pacien-

te. Los ancianos, que a menudo son los que tienen las infecciones más graves, tienen propensión especial a determinadas reacciones adversas. En el [cuadro 133-7](#) se enuncian las reacciones adversas más importantes desde el punto de vista clínico a los antibacterianos comunes. [Véase en el capítulo 5 una descripción más detallada de las reacciones adversas a los fármacos.](#)

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los antimicrobianos constituyen una causa común de interacciones medicamentosas. En el [cuadro 133-8](#) se enumeran las interacciones más frecuentes y mejor documentadas de los antibacterianos con otros fármacos y se clasifica su importancia. La administración simultánea de fármacos, no necesariamente origina consecuencias adversas importantes desde el punto de vista clínico en todos los casos. La información del [cuadro 133-8](#) sólo pretende poner de manifiesto la probabilidad de interacción. Para identificar las opciones adecuadas deben consultarse otras fuentes. [Para una exposición más detallada de las interacciones farmacológicas, véase el capítulo 5.](#)

## ■ MACRÓLIDOS Y CETÓLIDOS

La eritromicina, la claritromicina y la telitromicina inhiben la enzima CYP3A4, que es la enzima del sistema hepático P450 que metaboliza muchos fármacos. En aproximadamente 10% de los pacientes que reciben digoxina, las concentraciones aumentan en grado importante cuando se administra simultáneamente eritromicina o telitromicina y este incremento desencadena toxicidad por la digoxina. La azitromicina tiene poco efecto sobre el metabolismo de otros fármacos.

Muchos fármacos, como los antimicóticos azólicos, también incrementan las concentraciones séricas de la eritromicina, lo cual prolonga el intervalo QT y cinco veces en la tasa de mortalidad. Este ejemplo sirve de recordatorio de que la verdadera importancia de las interacciones medicamentosas es sutil y a la vez profunda y es importante prestar atención a la literatura relacionada con los aspectos de seguridad farmacológica que continuamente se publica.

## ■ QUINUPRISTINA-DALFOPRISTINA

Esta combinación inhibe a CYP3A4. Sus interacciones con otros fármacos deben ser similares a las de la eritromicina.

## ■ LINEZOLIDA

La linezolid es un inhibidor de la oxidasa de monoamina. Se debe evitar su administración concomitante con simpaticomiméticos (p. ej., fenilpropanolamina) y con alimentos que tienen concentraciones elevadas de tiramina. En muchos informes de casos se describe el síndrome de serotonina consecutivo a la administración concomitante de linezolid con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

## ■ TETRACICLINAS

La interacción más importante de las vinculadas a las tetraciclinas es la disminución de la absorción cuando se coadministran con cationes divalentes o trivalentes como antiácidos, compuestos de hierro o productos lácteos.

## ■ SULFONAMIDAS

Las sulfonamidas, que incluyen trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), aumentan el efecto hipoprotrombinémico de la warfarina al inhibir su metabolismo o al desplazar la unión a proteínas. Esta interacción es una causa más bien frecuente de hemorragia en pacientes que también reciben warfarina, y su incidencia pudiera ir en aumento al tiempo que se utiliza más la combinación TMP-SMX para el tratamiento de las infecciones de adquisición comunitaria causadas por MRSA.

## ■ FLUOROQUINOLONAS

La quelación de todas las fluoroquinolonas por los cationes bivalentes y trivalentes desencadena una disminución importante de su absorción. Algunos informes de caso sugieren que las quinolonas también pueden

**CUADRO 133-6 Infecciones en las cuales los antibacterianos específicos figuran entre los medicamentos de elección**

Fármaco	Infecciones	Microorganismo(s) patógeno(s) común(es) (tasa de resistencia, %) <sup>a</sup>
Penicilina G	Sífilis, frambesía tropical, leptospirosis, infecciones por estreptococos de los grupos A y B, infecciones neumocócicas, actinomicosis, infecciones orales y periodontales, meningitis meningocócica y meningococemia, endocarditis por estreptococos viridans, mionecrosis por clostridios, tétanos, carbunco, fiebre por mordedura de rata, infecciones por <i>Pasteurella multocida</i> y erisipeloide ( <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> )	<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>b</sup> (intermedia, <sup>c</sup> 15-30; resistente, 0; variación geográfica) <i>Streptococcus viridans</i> (intermedia, 15-30; resistente, 5-10) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (intermedia, 23; resistentes, 17)
Ampicilina, amoxicilina	Salmonelosis, otitis media aguda, meningitis y epiglotitis por <i>Haemophilus influenzae</i> , meningitis por <i>Listeria monocytogenes</i> , UTI por <i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Escherichia coli</i> (37) <i>H. influenzae</i> (35) Especies de <i>Salmonella</i> <sup>b</sup> (30-50; variación geográfica) Especies de <i>Enterococcus</i> (24)
Nafcilina, oxacilina	Bacteriemia y endocarditis por <i>Staphylococcus aureus</i> (no MRSA)	<i>S. aureus</i> (46; MRSA) <i>Staphylococcus epidermidis</i> (78; MRSE)
Piperacilina más tazobactam	Infecciones intraabdominales (bacilos gramnegativos digestivos facultativos más anaerobios obligados); infecciones causadas por microflora mixta (neumonía por broncoaspiración, úlceras de pie diabético); infecciones causadas por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i> (6)
Cefazolina	UTI por <i>E. coli</i> , profilaxis quirúrgica, bacteriemia y endocarditis por <i>S. aureus</i> (no MRSA)	<i>E. coli</i> (7) <i>S. aureus</i> (46; MRSA)
Cefoxitina, cefotetán	Infecciones intraabdominales y enfermedad pélvica inflamatoria	<i>Bacteroides fragilis</i> (12)
Ceftriaxona	Infecciones gonocócicas, meningitis neumocócica, endocarditis por <i>Streptococcus viridans</i> , salmonelosis y fiebre tifoidea, infecciones intrahospitalarias causadas por bacilos digestivos gramnegativos facultativos que no son <i>Pseudomonas</i>	<i>S. pneumoniae</i> (intermedia, 16; resistente, 0) <i>E. coli</i> y <i>Klebsiella pneumoniae</i> (1; productores de ESBL)
Ceftazidima, cefepima	Infecciones intrahospitalarias causadas por bacilos digestivos gramnegativos facultativos y <i>Pseudomonas</i>	<i>P. aeruginosa</i> (16) (Véase ceftriaxona para productores de ESBL)
Imipenem, meropenem	Infecciones intraabdominales, infecciones intrahospitalarias (no MRSA), infecciones causadas por especies de <i>Enterobacter</i> y bacilos gramnegativos productores de ESBL	<i>P. aeruginosa</i> (6) Especies de <i>Acinetobacter</i> (35)
Aztreonam	Infecciones intrahospitalarias causadas por bacilos gramnegativos facultativos y <i>Pseudomonas</i> en pacientes alérgicos a la penicilina	<i>P. aeruginosa</i> (16)
Vancomicina	Bacteriemia, endocarditis y otras infecciones importantes debidas a MRSA; meningitis neumocócica; colitis pseudomembranosa por antibióticos <sup>d</sup>	Especies de <i>Enterococcus</i> (24)
Daptomicina	Infecciones por VRE; bacteriemia por MRSA	Raro
Gentamicina, amikacina, tobramicina	En combinación con una penicilina para endocarditis estreptocócica, enterocócica o por <i>Streptococcus viridans</i> ; en combinación con un antibiótico lactámico beta para bacteriemia por microorganismos gramnegativos; pielonefritis	Gentamicina: <i>E. coli</i> (6) <i>P. aeruginosa</i> (17) Especies de <i>Acinetobacter</i> (32)
Eritromicina, claritromicina, azitromicina	Infecciones por <i>Legionella</i> , <i>Campylobacter</i> y <i>Mycoplasma</i> ; CAP; faringitis por estreptococo del grupo A en pacientes alérgicos a la penicilina; angiomatosis bacilar ( <i>Bartonella henselae</i> ); infecciones gástricas debidas a <i>Helicobacter pylori</i> ; infecciones por <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>	<i>S. pneumoniae</i> (28) <i>Streptococcus pyogenes</i> <sup>b</sup> (0-10; variación geográfica) <i>H. pylori</i> <sup>b</sup> (2-20; variación geográfica)
Clindamicina	Infecciones invasoras graves por estreptococos del grupo A, infecciones causadas por anaerobios obligados; infecciones causadas por estafilococos susceptibles	<i>S. aureus</i> (nosocomial = 58; CA-MRSA = 10 <sup>b</sup> )
Doxiciclina, minociclina	Exacerbaciones bacterianas agudas de bronquitis crónica, granuloma inguinal, brucelosis (con estreptomycinina), tularemia, muermo, melioidosis, infecciones espiroquetarias causadas por <i>Borrelia</i> (enfermedad de Lyme y fiebre recidivante; doxiciclina), infecciones causadas por <i>Vibrio vulnificus</i> , algunas infecciones por <i>Aeromonas</i> , peste, infecciones debidas a <i>Stenotrophomonas</i> (minociclina), erliquiosis, infecciones por clamidias (doxiciclina), infecciones cutáneas granulomatosas debidas a <i>Mycobacterium marinum</i> (minociclina), infecciones por rickettsias, CAP leve, infecciones de la piel y los tejidos blandos causadas por cocos grampositivos (infecciones por CA-MRSA, leptospirosis, sífilis, actinomicosis en pacientes alérgicos a la penicilina)	<i>S. pneumoniae</i> (17) MRSA (5)

(continúa)



**CUADRO 133-6** Infecciones en las cuales antibacterianos específicos figuran entre los fármacos de elección (*Continuación*)

Fármaco	Infecciones	Microorganismo(s) patógeno(s) común(es) (tasa de resistencia, %) <sup>a</sup>
Trimetoprim-sulfametoxazol	UTI extrahospitalaria; infecciones de la piel y los tejidos blandos por <i>S. aureus</i> (CA-MRSA)	<i>E. coli</i> (19) MRSA (3)
Sulfonamidas	Infecciones nocardias, lepra (dapsona, una sulfona) y toxoplasmosis (sulfadiazina)	UNK
Ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina	CAP (levofloxacina y moxifloxacina); UTI; gastroenteritis bacteriana; infecciones digestivas extrahospitalarias por microorganismos gramnegativos; infecciones por <i>Pseudomonas</i> (ciprofloxacina y levofloxacina)	<i>S. pneumoniae</i> (1) <i>E. coli</i> (13) <i>P. aeruginosa</i> (23) Especies de <i>Salmonella</i> (10-50; variación geográfica) <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <sup>b</sup> (0-5, no en la costa occidental de Estados Unidos; 10-15, California y Hawái; 20-70, Asia, Inglaterra, Gales)
Rifampicina	Infecciones estafilocócicas por cuerpo extraño, en combinación con otros antiestafilocócicos; neumonía por <i>Legionella</i>	Los estafilococos rápidamente desarrollan resistencia durante la monoterapia con rifampicina
Metronidazol	Bacterias por anaerobios estrictos grampositivos (especies de <i>Bacteroides</i> ): absceso en pulmón, cerebro o abdomen; vaginosis bacteriana; enfermedad por <i>Clostridium difficile</i> relacionada con antibiótico	Raro
Linezolid	VRE: infección de la piel y los tejidos blandos por estafilococos (CA-MRSA)	Raro
Polimixina E (colistina)	Infecciones intrahospitalarias debidas a bacilos gramnegativos resistentes a cualquier otra quimioterapia: <i>P. aeruginosa</i> , especies de <i>Acinetobacter</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Raro
Quinupristina/dalfopristina	VRE	<i>E. faecalis</i> resistente a vancomicina <sup>b</sup> (100) <i>E. faecium</i> resistente a vancomicina (10)
Mupirocina	Aplicación tópica en las fosas nasales para erradicar el estado de portador de <i>S. aureus</i>	UNK

<sup>a</sup> A menos que se especifique lo contrario, las tasas de resistencia se basan en todas las cepas analizadas en 2008 en el laboratorio de microbiología clínica en el *Virginia Commonwealth University Medical Center*. Las tasas son congruentes con las notificadas por el *National Nosocomial Infections Surveillance System* (Am J Infect Control 32:470, 2004).

<sup>b</sup> Datos de artículos recientes.

<sup>c</sup> Resistencia intermedia.

<sup>d</sup> Se administra el medicamento por vía oral para esta indicación.

**Abreviaturas:** CA-MRSA, *S. aureus* extrahospitalario resistente a meticilina (*community-acquired methicillin-resistant S. aureus*); CAP, neumonía extrahospitalaria (*community-acquired pneumonia*); MRSA, *S. aureus* resistente a meticilina (*methicillin-resistant S. aureus*); MRSE, *S. epidermidis* resistente a meticilina (*methicillin-resistant S. epidermidis*); UTI, infección de vías urinarias; VRE, enterococos resistentes a vancomicina; ESBL, lactamasa beta de espectro extendido; UNK, casos de resistencia desconocida (*unknown*).

potenciar los efectos de la warfarina, pero este efecto no se ha observado en la mayor parte de los estudios clínicos controlados. Los pacientes que reciben glucocorticoides se encuentran en riesgo mayor de rotura tendinosa.

### ■ RIFAMPICINA

La rifampicina es un excelente inductor de muchas enzimas del citocromo P450 y aumenta la eliminación hepática de varios fármacos. Antes de prescribir rifampicina resulta esencial revisar el tratamiento farmacológico concomitante de todos los pacientes.

### ■ METRONIDAZOL

Se refiere que el metronidazol produce un síndrome similar al del disulfiram cuando se ingiere alcohol. La frecuencia real y el significado de esta reacción se desconocen, y no se encuentran bien documentados; sin embargo, a los pacientes a quienes se prescribe metronidazol se les suele indicar que eviten el consumo de alcohol. La inhibición del metabolismo de la warfarina por el metronidazol provoca una elevación importante de los tiempos de protrombina.

## PROFILAXIS DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS

En ocasiones, los antibacterianos están indicados en pacientes que no tienen signos de infección pero que han estado o se piensa estarán expuestos a patógenos bacterianos en circunstancias que constituyen un riesgo importante de infección. Los principios básicos de la profilaxis antimicrobiana son los siguientes: 1) el riesgo o la gravedad potencial de la infección debe ser mayor que el riesgo de efectos secundarios del antibacteriano; 2) el antibacteriano debe administrarse durante el periodo

más breve posible necesario para evitar las infecciones previsibles, y 3) el antibacteriano debe administrarse antes del periodo de exposición esperado (p. ej., 1 h antes de profilaxis quirúrgica) o lo antes posible después del contacto con la persona afectada (p. ej., profilaxis de la meningitis meningocócica).

El cuadro 133-9 recoge las principales indicaciones de la profilaxis antibacteriana en el adulto. El cuadro sólo recoge las indicaciones ampliamente aceptadas, respaldadas por estudios bien diseñados o recomendadas por grupos de expertos. La profilaxis se usa también, aunque su aceptación es menos general, en la celulitis de repetición combinada con linfedema, en la meningitis neumocócica recidivante de pacientes con deficiencia de la inmunidad humoral o pérdida de LCR, en la diarrea del viajero, en la septicemia por gramnegativos vinculada a neutropenia y en la peritonitis bacteriana espontánea de los pacientes con ascitis. Una práctica frecuente bajo ciertas circunstancias es el uso de antimicrobianos en niños para prevenir la fiebre reumática y la otitis media.

El uso más importante de la profilaxis antibacteriana son las infecciones consecutivas a las intervenciones quirúrgicas. Los antibacterianos se administran inmediatamente antes de la intervención y, si se trata de cirugías largas, también durante ellas, para mantener concentraciones altas en el suero y los tejidos durante toda la operación. El objetivo consiste en erradicar las bacterias procedentes del aire del quirófano, de la piel del equipo quirúrgico o de la propia flora del paciente y que pueden contaminar la herida. En todas las intervenciones, salvo en las colorrectales, la profilaxis se dirige preferentemente contra los estafilococos, y la cefazolina es el fármaco que se recomienda más a menudo. Con ella se pretende evitar la infección de la herida o de los dispositivos implantados, pero no todas las infecciones que puedan ocurrir durante el periodo

**CUADRO 133-7** Reacciones adversas a los antibacterianos comunes de mayor importancia clínica

Fármaco	Reacciones adversas	Comentarios
Lactámicos beta	Alergias en aproximadamente 1-4% de los esquemas de tratamiento	Las cefalosporinas producen alergia en 2 a 4% de los pacientes alérgicos a la penicilina. El aztreonam es seguro en individuos alérgicos a lactámicos beta
	Reacciones cutáneas no alérgicas	El "exantema" por la ampicilina es común en caso de infección por el virus de Epstein-Barr
	Diarrea, lo que incluye colitis por <i>Clostridium difficile</i> (cap. 129)	—
Vancomicina	Reacción anafilactoide ("síndrome del hombre rojo")	Se administra como una infusión de 1-2 h
	Nefrotoxicidad, ototoxicidad, alergia, neutropenia	Raras veces, pero parecen incrementarse con dosis mayores
Telavancina	Alteración del gusto, orina espumosa, trastorno gastrointestinal	Fármaco nuevo; no se conocen todas las reacciones adversas
Aminoglucósidos	Nefrotoxicidad (generalmente reversible)	Mayor con el tratamiento prolongado en ancianos o en personas con insuficiencia renal previa. Se vigila la creatinina sérica cada 2-3 días
	Ototoxicidad (a menudo irreversible)	Factores de riesgo similares a los de la nefrotoxicidad: toxicidad vestibular y auditiva
Macrólidos/cetólidos	Malestar gastrointestinal	Más común con la eritromicina
	Ototoxicidad	Eritromicina IV en dosis elevada
	Toxicidad cardíaca	Prolongación de QT <sub>c</sub> y taquicardia ventricular polimorfa en entorchado sobre todo cuando se administran simultáneamente inhibidores del metabolismo de la eritromicina
	Toxicidad hepática (telitromicina)	Se añadió advertencia de precaución a la información para prescribir (julio de 2006)
	Insuficiencia respiratoria en pacientes con miastenia grave (telitromicina)	Se añadió advertencia de precaución a la información para prescribir (julio de 2006)
Clindamicina	Diarrea, lo que incluye colitis por <i>C. difficile</i>	—
Sulfonamidas	Reacciones alérgicas	Exantemas (más comunes en los pacientes infectados por VIH); reacciones dérmicas importantes, que incluyen eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica
	Reacciones hematológicas	Rara; incluye agranulocitosis y granulocitopenia (más común en pacientes infectados con VIH), anemia hemolítica y megaloblástica, trombocitopenia
	Insuficiencia renal	Cristaluria con tratamiento mediante sulfadiazina
Fluoroquinolonas	Diarrea, incluida colitis por <i>C. difficile</i>	—
	Contraindicadas para uso general en pacientes menores de 18 años de edad y mujeres embarazadas	Al parecer son seguros en el tratamiento de las infecciones pulmonares en niños con fibrosis quística
	Efectos adversos sobre el sistema nervioso central (p. ej., insomnio)	—
	Diversos: alergias, desgarramiento de tendones, disglucemia, prolongación de QT <sub>c</sub>	Rara, aunque se ha alertado en la información del fármaco una posible rotura de tendón
Rifampicina	Hepatotoxicidad	Rara
	Pigmentación naranja de orina y líquidos corporales	Común
	Diversos: síntomas pseudogripales, hemólisis, insuficiencia renal	Rara; por lo general relacionada con la administración intermitente
Metronidazol	Sabor metálico	Común
Tetraciclinas/gliciliclinas	Trastorno gastrointestinal	Hasta 20% con tigeciclina
	Ulceración esofágica	Doxiciclina (tomar por la mañana con líquidos)
Linezolid	Mielosupresión	Después de tratamiento a largo plazo
	Neuritis ocular y periférica	Después de tratamiento a largo plazo
Daptomicina	Dolor o debilidad muscular distal	Determinaciones semanales de la creatina fosfoquinasa, sobre todo en pacientes que también reciben estatinas

**CUADRO 133-8** Interacciones de los antimicrobianos con otros fármacos

Antibiótico	Interactúa con	Consecuencia potencial (importancia clínica) <sup>a</sup>
Eritromicina/claritromicina/telitromicina	Teofilina	Toxicidad de la teofilina (1)
	Carbamazepina	Depresión del SNC (1)
	Digoxina	Toxicidad de la digoxina (2)
	Triazolam-midazolam	Depresión del SNC (2)
	Ergotamina	Ergotismo (1)
	Warfarina	Hemorragia (2)
	Ciclosporina-tacrolímús	Nefrotoxicosis (1)
	Cisaprida	Arritmias cardíacas (1)
	Estatinas <sup>b</sup>	Rabdomiólisis (2)
	Valproato	Toxicidad del valproato (2)
Vincristina-vinblastina	Neurotoxicosis excesiva (2)	
Quinupristina/dalfopristina	Similar a la eritromicina <sup>c</sup>	
Fluoroquinolonas	Teofilina	Toxicidad de la teofilina (2) <sup>d</sup>
	Antiácidos/sucralfato/hierro	Concentración subterapéutica del antibiótico (1)
Tetraciclina	Antiácidos/sucralfato/hierro	Concentración subterapéutica del antibiótico (1)
Trimetoprim/sulfametoxazol	Fenilhidantoína	Toxicidad de la fenilhidantoína (2)
	Hipoglucemiantes orales	Hipoglucemia (2)
	Warfarina	Hemorragia (1)
	Digoxina	Toxicidad de la digoxina (2)
Metronidazol	Etanol	Reacciones similares a las del disulfiram (2)
	Fluorouracilo	Supresión de la médula ósea (1)
	Warfarina	Hemorragia (2)
Rifampicina	Warfarina	Formación de coágulos (1)
	Anovulatorios orales	Embarazo (1)
	Ciclosporina-tacrolímús	Rechazo (1)
	Inhibidores de la proteasa de VIH-1	Carga viral excesiva, resistencia (1)
	Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa	Carga viral excesiva, resistencia (1)
	Glucocorticoides	Pérdida del efecto esteroideo (1)
	Metadona	Síntomas de supresión de narcóticos (1)
	Digoxina	Concentración subterapéutica de digoxina (1)
	Itraconazol	Concentración subterapéutica de itraconazol (1)
	Fenilhidantoína	Pérdida del control de las convulsiones (1)
	Estatinas	Hipercolesterolemia (1)
	Diltiazem	Concentración subterapéutica de diltiazem (1)
	Verapamilo	Concentración subterapéutica de verapamilo (1)

<sup>a</sup> 1 = interacción documentada con importancia clínica importante; 2 = interacción de frecuencia incierta pero con posible importancia desde el punto de vista clínico.

<sup>b</sup> Las más afectadas son la lovastatina y simvastatina; la pravastatina y atorvastatina tienden a producir menos efectos con importancia clínica.

<sup>c</sup> Los macrólidos y la quinupristina-dalfopristina inhiben a la misma enzima metabólica humana, CYP3A4, y se anticipan a interacciones similares.

<sup>d</sup> Únicamente ciprofloxacina. La levofloxacina y moxifloxacina no inhiben el metabolismo de la teofilina.

**Nota:** Después del estudio de mercado a menudo se publican interacciones nuevas. Consulte la información más reciente para las prescripciones. SNC, sistema nervioso central.

posoperatorio (p. ej., infecciones urinarias o neumonía). Una profilaxis prolongada (más de 24 h) sólo alterará la microflora normal y favorecerá las infecciones por microorganismos resistentes a los antibacterianos utilizados. Se dio pie a esfuerzos nacionales para reducir las infecciones del sitio quirúrgico en 2002 con el *Surgical Infection Prevention Project* (SIPP), patrocinado por los *Centers for Medicare and Medicaid Services*. Se adoptaron iniciativas adicionales con el *National Surgical Quality Improvement Program* del *American College of Surgeons*, para definir

con más detalle las características de las prácticas óptimas y reducir las infecciones en el sitio quirúrgico.

#### DURACIÓN DEL TRATAMIENTO Y TRATAMIENTO INEFICAZ

Hasta hace poco había pocos incentivos para establecer la duración más apropiada del tratamiento; a los pacientes se les prescribía un esquema de siete a 10 días de tratamiento para la mayor parte de las infecciones



## CUADRO 133-9 Profilaxis de las infecciones bacterianas en adultos

Situación	Antibacteriano	Momento de aplicación o duración de la profilaxis
<b>No quirúrgica</b>		
Lesiones cardíacas con predisposición a endocarditis bacteriana	Amoxicilina	Antes y después de los procedimientos que causan bacteriemia
Infecciones recurrentes por <i>S. aureus</i>	Mupirocina	5 días (intranasal)
Contacto con un paciente con meningitis meningocócica	Rifampicina	2 días
Heridas por mordedura <sup>a</sup>	Fluoroquinolona	Dosis única
	Amoxicilina/ácido clavulánico (alternativas: amoxicilina, doxiciclina o moxifloxacina)	3-5 días
Cistitis recurrente	Trimetoprim-sulfametoxazol o una fluoroquinolona o nitrofurantoina	3 veces por semana hasta por un año o después del coito
<b>Quirúrgicas</b>		
Limpia (cirugía cardíaca, vascular, neurológica u ortopédica)	Cefazolina (vancomicina) <sup>b</sup>	Antes y durante el procedimiento
Ocular	Combinaciones tópicas y conjuntivales de cefazolina	Durante el procedimiento y después
Limpia-contaminada (cirugía de cabeza y cuello, cirugía gastroduodenal o biliar de alto riesgo; cesárea de alto riesgo; histerectomía)	Cefazolina (o clindamicina para cabeza y cuello)	Antes y durante el procedimiento
Limpia-contaminada (histerectomía vaginal o abdominal)	Cefazolina o cefoxitina o ampicilina-sulbactam	Antes y durante el procedimiento
Limpia-contaminada (cirugía de alto riesgo del aparato genitourinario)	Fluoroquinolona	Antes y durante el procedimiento
Limpia-contaminada (cirugía colorrectal o apendicectomía)	Oral: neomicina más eritromicina o metronidazol Parenteral: cefoxitina o cefotetán o cefazolina más metronidazol o ampicilina-sulbactam	Antes y durante el procedimiento
Contaminada <sup>a</sup> (viscera rota)	Cefoxitina o cefotetán ± gentamicina, clindamicina + gentamicina, u otro esquema contra anaerobios y aerobios gramnegativos	Antes y por 3-5 días después del procedimiento
Contaminada <sup>a</sup> (herida traumática)	Cefazolina	Antes y por 3-5 días después del traumatismo

<sup>a</sup> En estos casos, el uso de un antibacteriano constituye el tratamiento de la infección y no una profilaxis.

<sup>b</sup> Se recomienda utilizar vancomicina únicamente en las instituciones con un índice alto de infección por estafilococo resistente a la meticilina.

comunes. En una serie de estudios recientes se han evaluado duraciones de tratamiento más breves que las que se utilizaban antes, lo que incluye al tratamiento de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (cinco días) y aquéllos con neumonía relacionada con el ventilador (siete u ocho días). En el [cuadro 133-10](#) se enumeran las infecciones bacterianas comunes en las que ya se han establecido principios o en las que existe suficiente experiencia clínica como para establecer la duración del tratamiento. La prueba final de que una infección bacteriana se ha curado es la ausencia de recaídas al suspender el tratamiento. Las *recaídas* se definen como la recurrencia de la infección con el mismo microorganismo que causó la primera infección. Por tanto, en general, el tratamiento se debe prolongar lo suficiente como para prevenir recidivas sin ser excesivo. El tratamiento que se extiende más allá de su límite de eficacia aumenta los efectos secundarios del fármaco y facilita la selección de bacterias resistentes. El arte de tratar las infecciones bacterianas yace en la capacidad para definir la duración óptima del tratamiento en las infecciones que carecen de principios establecidos. Las infecciones que deben tratarse de nuevo por fracaso terapéutico, casi siempre requieren un esquema prolongado (más de cuatro semanas) con combinaciones de antibacterianos.

### MECANISMOS PARA MEJORAR EL USO DE ANTIMICROBIANOS

El uso de antibióticos a menudo no está fundamentado y es fácil comprender por qué. Es frecuente que no se documente el diagnóstico de la infección bacteriana y los pacientes esperan o exigen fármacos antimicrobianos en esta situación y los clínicos desean suministrar una terapia

eficaz aun cuando las causas no sean claras. Hay una impresionante gama de fármacos, cada uno de los cuales proclama superioridad respecto de la competencia. Siempre están cambiando las tasas de resistencia para muchas bacterias patógenas, e incluso los expertos pueden no estar de acuerdo en la importancia clínica de la resistencia en algunos microorganismos patógenos. Las investigaciones una y otra vez refieren que aproximadamente 50% del empleo de antibióticos de alguna manera es “inapropiado”. Además del costo económico que representa el uso de antibióticos innecesarios o demasiado caros, están los gastos relacionados con la morbilidad excesiva por superinfecciones como la debida a *C. difficile*, reacciones adversas al medicamento, interacciones medicamentosas y selección de microorganismos resistentes. Si bien aún no se han cuantificado estos costos se añaden a los gastos globales de la atención médica.

En tiempos en que un menor número de antimicrobianos nuevos se está lanzando en el mercado mundial, se ha escrito bastante sobre la elevación persistente en las tasas de los microorganismos resistentes y sus causas.

El mensaje parece claro: el empleo de antimicrobianos existentes y nuevos debe ser prudente y el control de la infección más eficaz para que se pueda reducir o invertir la tendencia a la resistencia. La frase *vigilancia del uso cuidadoso de antimicrobianos* se utiliza para describir la nueva actitud hacia los fármacos antibacterianos que debe adoptarse si se quiere preservar su utilidad, y las organizaciones profesionales impulsaron a los hospitales para realizar programas multidisciplinarios de vigilancia antimicrobiana. Estos programas están diseñados para mejorar la calidad de la atención para el paciente mediante la adopción de prácti-

## CUADRO 133-10 Duración del tratamiento en las infecciones bacterianas

Duración del tratamiento	Infecciones
Dosis única	Uretritis gonocócica, faringitis estreptocócica (penicilina G benzatínica), sífilis primaria y secundaria (penicilina G benzatínica)
3 días	Cistitis en mujeres jóvenes, diarrea extrahospitalaria o adquirida en un viaje
3-10 días	Neumonía extrahospitalaria (3-5 días), meningitis extrahospitalaria (neumocócica o meningocócica), diarrea por antibióticos (10 días), enteritis por <i>Giardia</i> , celulitis, epididimitis
2 semanas	Úlcera péptica por <i>Helicobacter pylori</i> , neurosífilis (penicilina IV), endocarditis por estreptococo viridans sensible a penicilina (penicilina más aminoglucósido), infección gonocócica diseminada con artritis, pielonefritis aguda, bacteriemia no complicada por <i>S. aureus</i> a través de un catéter
3 semanas	Enfermedad de Lyme, artritis séptica (no gonocócica)
4 semanas	Prostatitis aguda y crónica, endocarditis infecciosa (estreptococo resistente a penicilina)
>4 semanas	Osteomielitis aguda y crónica, endocarditis por <i>S. aureus</i> , infecciones por cuerpos extraños (prótesis valvulares e infecciones articulares), colitis pseudomembranosa recurrente

cas óptimas locales y asegurarse que sólo se utilizan antimicrobianos cuando es necesario, con la dosis más apropiada y durante el periodo más adecuado. Es indudable que algunos antimicrobianos modernos constituyen las bases importantes en el tratamiento, pero muchos de ellos no ofrecen ventajas sobre los más antiguos, que son más baratos. Con muy pocas excepciones, los fármacos más modernos carecen de mayor eficacia que los antimicrobianos antiguos según la mayor parte de los estudios clínicos, no obstante la “prevalencia de resistencia” que se suele utilizar en el mercado para promover a los antimicrobianos más modernos.

Las ideas siguientes intentan servir de orientación para avanzar en el laberinto de los antibióticos. En primer lugar, se dispone de evaluaciones objetivas sobre los méritos de fármacos más nuevos y más antiguos. Las citas bibliográficas publicadas en Internet como en el sitio en la red de la Johns Hopkins ([www.hopkins-abxguide.org](http://www.hopkins-abxguide.org)) ofrecen información actual y práctica respecto a los fármacos antimicrobianos y los esquemas de tratamiento. Las directrices prácticas basadas en datos científicos para la mayoría de las infecciones están disponibles en la *Infectious Diseases Society of America* ([www.idsociety.org](http://www.idsociety.org)). Por otra parte, se encuentran disponibles en línea textos especializados como el *Principles and Practice of Infectious Diseases*. En segundo lugar, los clínicos deberían sentirse cómodos utilizando algunos fármacos recomendados por expertos independientes y organizaciones profesionales y deberían resistir a la tentación de utilizar un nuevo medicamento a menos que sus ventajas sean claras. Un nuevo antibacteriano con “un espectro más amplio y mayor potencia” o un “cociente concentración sérica/concentración inhibitoria mínima más elevado” no necesariamente será más eficaz desde el punto de vista clínico. En tercer lugar, los clínicos deben familiarizarse con perfiles de susceptibilidad bacteriana local disponibles a través de los “antibiogramas” publicados por los laboratorios de microbiología de los hospitales clínicos. No siempre es necesario utilizar un nuevo medicamento con “mejor actividad contra *P. aeruginosa*” si este microorganismo patógeno raras veces se presenta o si mantiene su susceptibilidad completa a fármacos más antiguos. En cuarto lugar, todavía es apropiada una actitud escéptica a las propuestas de los laboratorios productores. Por ejemplo, se han utilizado las tasas crecientes de resistencia de *S. pneumoniae* a la penicilina para promover el empleo de fármacos de espectro más amplio, notablemente las fluoroquinolonas. Sin embargo, excepto en pacientes con meningitis, la amoxicilina sigue siendo eficaz para las infecciones causadas por estas cepas “resistentes a la penicilina”.

Por último, con respecto al tratamiento intrahospitalario con antibacterianos, se está estudiando una serie de efectos para mejorar su uso. La estrategia de “ciclamiento” o rotación de antibióticos no ha resultado eficaz, pero son favorables otras estrategias, como la reducción de la duración del tratamiento. La adopción de otras modalidades basadas en datos científicos para mejorar el empleo de antimicrobianos será la mejor manera de conservar la utilidad de los compuestos existentes. Por ejemplo, el tratamiento empírico apropiado de pacientes graves con uno

o más fármacos de amplio espectro es importante para mejorar las tasas de sobrevida, pero el tratamiento a menudo resulta simplificado por el cambio a un medicamento de espectro más reducido o incluso un fármaco oral una vez que se dispone de los resultados de los cultivos y de las pruebas de susceptibilidad.

A pesar de que existe la inquietud comprensible de no modificar el tratamiento eficaz, el hecho de cambiar a un fármaco más específico una vez que el paciente ha mejorado no altera el resultado. Un aspecto importante que se ha investigado activamente con resultados favorables es el de la duración más breve del tratamiento con antimicrobianos, tal vez guiados por marcadores de infección como las concentraciones séricas de procalcitonina. Muchos antibióticos que en un tiempo se administraban durante siete a 10 días pueden administrarse durante tres a cinco días sin que se pierda la eficacia y sin que haya un incremento en las tasas de recaídas (cuadro 133-10). La duración menor de la terapia, una vez que se le comprueba una eficacia equivalente a la que se logra con terapias más prolongadas, ofrece una oportunidad para reducir el uso general de fármacos y podría permitir que se limitara la resistencia. Al adoptar estos principios, el cuidado del paciente no desmerecerá en lo que se refiere a calidad, se evitarán muchas complicaciones y gastos innecesarios y posiblemente se extenderá la vida útil de muchos fármacos valiosos.

### LECTURAS ADICIONALES

- ARIAS CA, MURRAY BE: Antibiotic-resistant bugs in the 21st century—a clinical super-challenge. *N Engl J Med* 360:439, 2009
- CAMPBELL DA et al: Surgical site infection prevention: The importance of operative duration and blood transfusion—results of the first American College of Surgeons–National Surgical Quality Improvement Program Best Practices Initiative. *J Am Coll Surg* 207:810, 2008
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:256, 2009
- CRIDER KS et al: Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects. National Birth Defects Prevention Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 163:978, 2009
- DELLIT TH et al: Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 44:159, 2007
- NISHIMURA RA et al: ACC/AHA 2008 guideline update on valvular heart disease: Focused update on infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 10:1016, 2008

ROBERTS RR et al: Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: Implications for antibiotic stewardship. Clin Infect Dis 49:1175, 2009

RUPNIK M et al: *Clostridium difficile* infection: New developments in epidemiology and pathogenesis. Nat Rev Microbiol 7:526, 2009

SÁNCHEZ GARCÍA M et al: Clinical outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. JAMA 303:2260, 2010

SPELLBERG B et al: The epidemic of antibiotic-resistant infections: A call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 46:155, 2008



## CAPÍTULO 134

## Infecciones neumocócicas

David Goldblatt  
Katherine L. O'Brien

Hacia fines del siglo XIX tanto Louis Pasteur, en Francia, como George Sternberg, médico del ejército estadounidense, observaron pares de micrococos en la sangre de los conejos a los que se había inyectado saliva humana. En esa época se desconocía la participación tan importante de estos micrococos en las enfermedades del ser humano. Hacia 1886, cuando el microorganismo se denominó “neumococo” y *Diplococcus pneumoniae*, numerosos investigadores independientes ya habían aislado el neumococo y se conocía muy bien su contribución como causa de neumonía. En la década de 1930, la neumonía ocupaba la tercera causa de muerte en Estados Unidos (después de las cardiopatías y el cáncer) y causaba ~7% de las muertes tanto en Estados Unidos como en Europa. Si bien la neumonía era causada por diversos microorganismos, la neumonía lobar (un patrón por lo general producido por el neumococo) componía ~50% de las muertes por neumonía en 1929 en Estados Unidos. En 1974, este microorganismo se clasificó de nuevo con el nombre de *Streptococcus pneumoniae*.

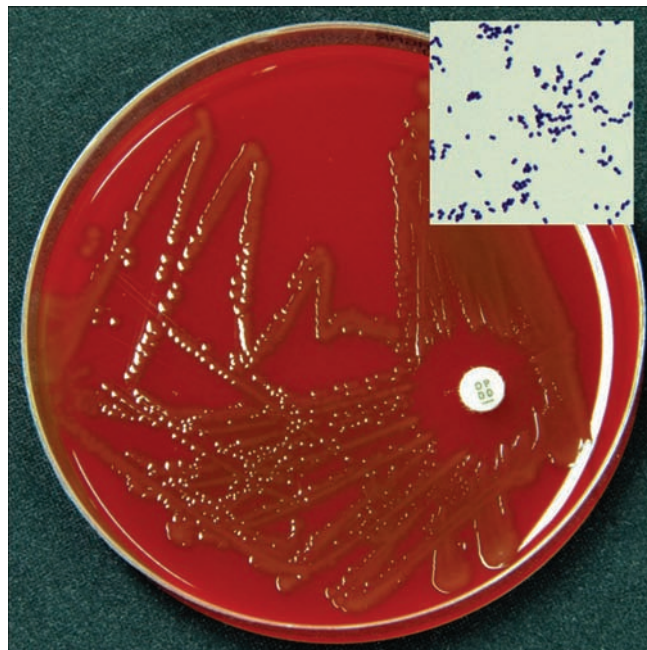
#### ■ MICROBIOLOGÍA

##### Microorganismo causal

El neumococo es una bacteria esférica, grampositiva, del género *Streptococcus*. Dentro de este género, la división celular se lleva a cabo en un solo eje y las bacterias crecen y forman cadenas de pares (de ahí el nombre *Streptococcus*, del griego *streptos*, que significa “torcido” y *coccus*, que significa “mora”). Se conocen cuando menos 22 especies de estreptococo que se subdividen en grupos según sus propiedades hemolíticas. *S. pneumoniae* pertenece al grupo hemolítico  $\alpha$ , que produce de manera característica una coloración verdosa en el agar sangre al reducir el hierro de la hemoglobina (fig. 134-1). Estas bacterias son difíciles de cultivar y crecen mejor en CO<sub>2</sub> al 5%, pero necesitan una fuente de catalasa (p. ej., sangre) para crecer en las placas de agar, donde forman colonias mucoides (uniformes/brillantes). Los neumococos capsulados generan colonias con una superficie áspera. A diferencia de otros estreptococos hemolíticos  $\alpha$ , su crecimiento se inhibe en presencia de optoquina (clorhidrato de etilhidrocupreína) y son solubles en bilis.

Al igual que otras bacterias grampositivas, los neumococos poseen una membrana celular bajo la pared celular, que a su vez está cubierta por una cápsula de polisacárido. Los neumococos se dividen en serogrupos o serotipos con base en la estructura del polisacárido capsular, que se distingue con antisueros policlonales de conejo; las cápsulas se edematizan en presencia de un antisuero específico (reacción de Quellung). Los serotipos 91 y 92, 6C y 6D, son los que se identificaron en fecha más reciente por medio de anticuerpos monoclonales y métodos serológicos, genéticos y bioquímicos, respectivamente. Los serotipos 92 comprenden a los serogrupos 21 y cada uno abarca entre dos y cinco serotipos con cápsulas muy afines. Estas cápsulas protegen a la bacteria de la fagocitosis en ausencia de anticuerpos específicos contra cada tipo y al parecer constituyen el principal factor que determina la virulencia neumocócica. Las variantes no encapsuladas no suelen generar una infección invasora.

**Factores de virulencia** Dentro del citoplasma, la membrana celular y la pared celular se han identificado moléculas numerosas que contribuyen



**Figura 134-1** Neumococos creciendo en agar sangre que exhiben hemólisis  $\alpha$  y sensibilidad a la optoquina (zona alrededor del disco de optoquina). Recuadro: tinción de Gram que muestra los diplococos grampositivos. (Fotografías por cortesía de Paul Turner, Shoklo Malaria Research Unit, Tailandia.)

a la patogenia y virulencia del neumococo (fig. 134-2). Estas proteínas a menudo participan en interacciones directas con los tejidos del hospedador o bien ocultando la superficie bacteriana de los mecanismos de defensa del hospedador. La neumolisina es una citosina secretada que al parecer tiene como resultado la citólisis de las células y tejidos, y LytA fomenta la patogenia. Muchas proteínas de la pared celular interfieren en la vía del complemento e inhiben su depósito y evitan la lisis u opsonofagocitosis. El inhibidor H neumocócico (Hic) impide la formación de convertasa C3, mientras que la proteína C de la superficie neumocócica (PspC), también conocida como proteína A de unión a colina (CbpA), fija factor H y al parecer acelera la degradación de C3. PspA y CbpA inhiben el depósito de C3b o lo degradan. Las numerosas proteínas neumocócicas que parecen participar en la adhesión son: la ubicua sialidasa (neuraminidasa) fija a la superficie, NanA, que fragmenta ácido siálico en las células y proteínas del hospedador y adhesina A de la superficie neumocócica (PsaA). Las vellosidades identificadas en fecha reciente por medio del microscopio electrónico al parecer también participan en la unión a las células. Algunos de los antígenos mencionados constituyen candidatos potenciales para elaborar vacunas (véase “Prevención”, más adelante).

Si bien la cápsula que rodea a la pared celular de *S. pneumoniae* constituye la base para clasificar a esta bacteria en serotipos, quizá el comportamiento y potencial patógeno de cada serotipo también guarde relación con el origen genético de la cepa. Por lo tanto, es muy importante la tipificación molecular. Al principio se utilizaban técnicas como la electroforesis en gel de campo pulsado para establecer la afinidad genética, pero estas técnicas han sido sustituidas por la secuencia de genes de mantenimiento para definir un clon (tipificación de secuencias multilocus [MLST, *multilocus sequence typing*]). Para *S. pneumoniae*, se obtienen las secuencias en cada uno de los loci *aroE*, *gdh*, *gki*, *recP*, *spi*, *xpt* y *ddl* y se comparan con los alelos conocidos en ese locus. Las secuencias que son idénticas a las de un

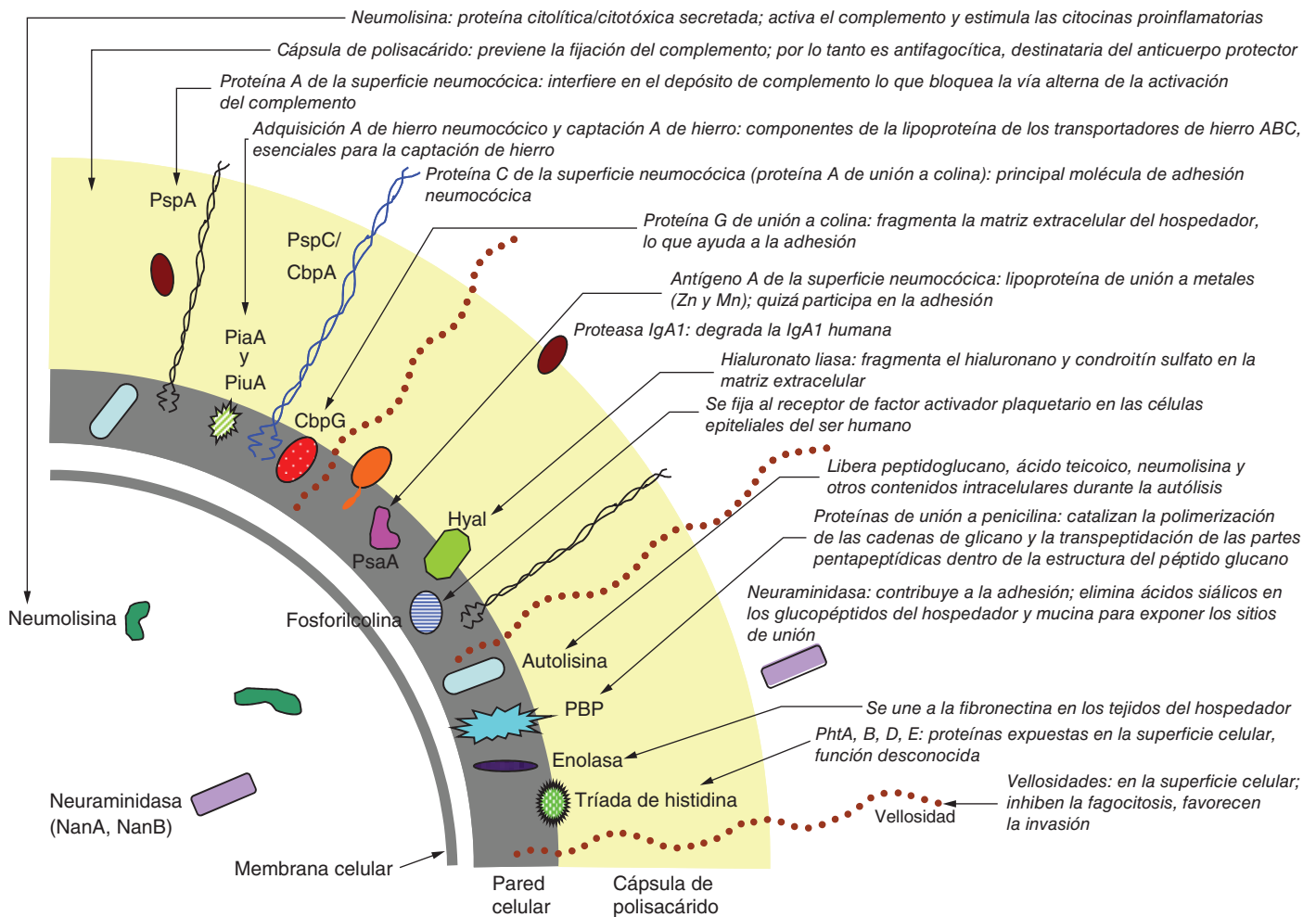


Figura 134-2 Esquema de la superficie celular del neumococo en el que se resaltan sus antígenos clave y funciones.

alelo conocido reciben el mismo número de alelo, mientras que las que difieren de cualquier otro alelo conocido (incluso en un solo sitio de nucleótidos) reciben un número nuevo. Hay programas informáticos para asignar alelos en cada locus en la página de Internet de MLST neumocócicas (<http://spneumoniae.mlst.net/>) que generan el perfil alélico de cada cepa aislada y su secuencia ulterior. Gracias al advenimiento de las técnicas de secuenciación de alto rendimiento y bajo costo, pronto la secuencia del genoma completo reemplazará a la MLST.

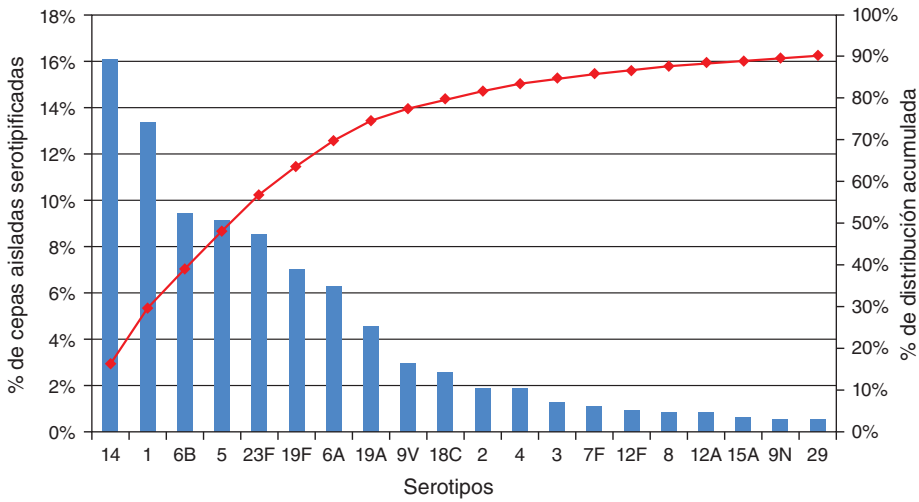
**■ EPIDEMIOLOGÍA**

Las infecciones neumocócicas siguen siendo una causa global importante de morbilidad y mortalidad, sobre todo entre niños y ancianos. Los cambios rápidos y drásticos en la epidemiología de esta enfermedad durante la última década en diversos países desarrollados animaron la aprobación y aplicación sistemática de la vacuna conjugada de polisacárido-proteína contra el neumococo (PCV, *polysaccharide-protein conjugate vaccine*) durante la infancia. Gracias a la introducción de la PCV en los países en desarrollo y de ingresos medios, es probable que ocurran más cambios profundos en la ecología del neumococo y la epidemiología de las enfermedades que causan. Quizá la carga de la enfermedad y la distribución de los serotipos en la era de la PCV difiera de lo esperado por la tendencia a largo plazo de las neumococias, las consecuencias que tiene la administración de antibióticos en la ecología de las cepas del neumococo y las cualidades del sistema de vigilancia que por sí mismos modifican el análisis de las características epidemiológicas.

No todos los serotipos de neumococo tienen la misma probabilidad de generar una enfermedad; la distribución de los serotipos varía con la edad, el síndrome patológico y la geografía. Algunas diferencias geográficas son consecuencia de las variaciones en la carga de la enfermedad y

no de las diferencias reales en la distribución del serotipo. La mayor parte de la información sobre la distribución de los serotipos corresponde a la enfermedad neumocócica invasora (IPD, *invasive pneumococcal disease*) pediátrica, definida como la infección en una zona que normalmente es estéril; hay mucho menos información sobre la distribución global de la enfermedad en los adultos. Entre los niños menores de cinco años de edad, >60% de los casos de IPD en la mayor parte del mundo son producidos por cinco a siete serotipos; siete serotipos (1, 5, 6A, 6B, 14, 19F y 23F) causan ~60% de los casos en todo el mundo, pero es posible que no en todas las regiones estos siete serotipos constituyan las cepas causales más frecuentes (fig. 134-3). Ciertos serotipos (p. ej., los tipos 1 y 5) no sólo tienden a generar infección en las regiones con una mayor carga de la enfermedad, sino que también originan ondas de infección en las zonas con menor carga (p. ej., Europa) o brotes (p. ej., en cuarteles; meningitis en África subsahariana). La variedad más amplia de serotipos patógenos en los adultos que en los niños se vuelve evidente cuando se compara la protección de las vacunas existentes contra serotipos múltiples en diversos grupos de edad. Por ejemplo, la información de Estados Unidos para los años 2006 a 2007 sobre los serotipos que causan IPD indica que la vacuna de polisacárido que contiene 23 serotipos (PPV23) abarcaría 84% de los casos en niños menores de cinco años de edad y 76% en las personas de 18 a 64 años de edad, pero sólo 65% de los ≥65 años de edad.

El neumococo se aloja de manera intermitente en la nasofaringe del ser humano sano y se transmite a través de gotitas respiratorias. En los niños, la ecología nasofaríngea neumocócica varía según la región geográfica, nivel socioeconómico, clima, grado de hacinamiento y sobre todo la intensidad del contacto con otros niños; los niños que asisten a guarderías tienen un mayor índice de colonización. En los países desarrollados, los niños constituyen los principales vectores para la transmisión del neumococo. Durante el primer año de edad, ~50% de los niños



**Figura 134-3** Metaanálisis de la información existente sobre los serotipos, ajustada según la incidencia de la enfermedad en cada región. La línea roja muestra la incidencia acumulada, que se indica en el eje Y del lado derecho. (Fuente: Global Serotype Project Report for the Pneumococcal Advance Market Commitment Target Product Profile; disponible en [http://www.vaccineamc.org/TPP\\_Codebook.pdf](http://www.vaccineamc.org/TPP_Codebook.pdf).)

ha tenido cuando menos un episodio de colonización neumocócica. La información sobre la prevalencia transversal demuestra que entre 20 y 50% de los niños <5 años de edad y entre 5 y 15% de los adultos jóvenes y maduros son portadores de neumococo; la figura 134-4 muestra la información principal del Reino Unido. La información sobre la colonización entre los ancianos sanos es escasa. En los países en desarrollo, el neumococo se adquiere mucho antes, algunas veces en los primeros días después del nacimiento y casi todos los lactantes han tenido cuando menos un episodio de colonización a los dos meses de edad. Los estudios transversales demuestran que hasta los cinco años de edad, entre 70 y 90% de los niños es portador de *S. pneumoniae* en la nasofaringe y una proporción considerable de adultos (algunas veces >40%) también se encuentra colonizado. Esta mayor colonización de los adultos constituye una fuente importante de transmisión y quizá contribuye a la dinámica de la transmisión en la comunidad.

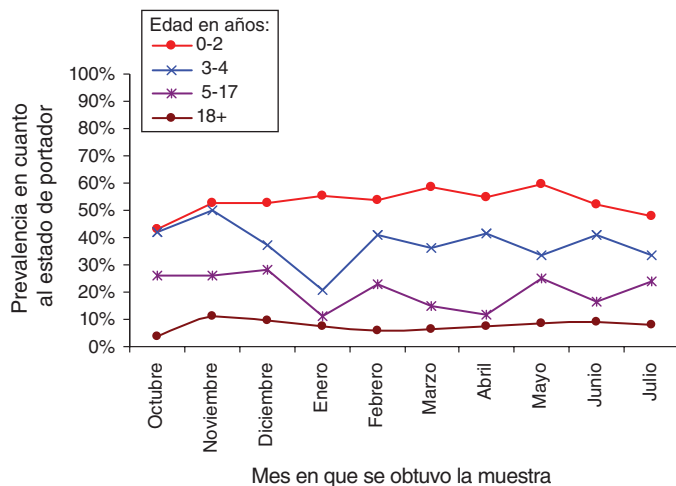
La IPD empieza cuando *S. pneumoniae* invade la circulación y se disemina hacia otros órganos o alcanza en forma directa el líquido cefalorraquídeo (LCR) por extensión local. La neumonía es secundaria a la aspiración del neumococo, pero sólo entre 10 y 30% de estos casos se

acompaña de hemocultivo positivo (y por lo tanto contribuye a la carga ponderada de IPD). Las grandes variaciones en el índice de IPD con la edad quedan de manifiesto en los datos de Estados Unidos de 1998-1999, periodo previo a la introducción de la PCV. Los índices de IPD eran mayores entre los niños menores de dos años de edad y los adultos ≥65 años (188 y 60 casos por 100 000 habitantes, respectivamente; fig. 134-5). A partir de la introducción de la PCV, los índices de IPD entre lactantes y niños en Estados Unidos han descendido >75% gracias a la eliminación casi completa de la IPD causada por el serotipo de la vacuna. Se ha observado una repercusión similar de la PCV sobre las tasas de IPD causada por serotipo de la vacuna en los países donde la PCV se ha introducido como parte del esquema pediátrico de vacunación. Sin embargo, los cambios en el índice de IPD por un serotipo distinto al de la vacuna en los diversos países han sido heterogéneos; la interpretación de esta heterogeneidad es un tema complejo. En Estados Unidos, Canadá y Australia los índices de IPD por un serotipo distinto al de la vacuna han aumentado, pero este incremento en general es minúsculo frente a la reducción considerable

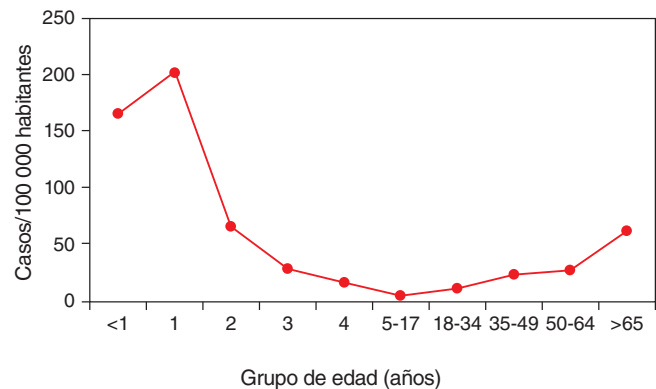
de la IPD causada por el serotipo de la vacuna. Por el contrario, en otras circunstancias (p. ej., entre las comunidades indígenas de Alaska y en el Reino Unido) la reducción de IPD causada por el serotipo de la vacuna ha sido contrarrestado por el incremento notable de la frecuencia de neumococia por serotipos distintos a los de la vacuna. La heterogeneidad de los hallazgos se explica por la presencia de una enfermedad sustituta como resultado de la influencia de la vacuna, el cambio en la investigación de los casos clínicos, las tendencias de largo plazo independientes de la aplicación de PCV, la influencia de los antibióticos que seleccionan microorganismos resistentes, los cambios en los sistemas para vigilar o informar, la rapidez de introducción y la inclusión de una campaña para ponerse al corriente.

Aún se desconocen tanto la contribución como la importancia relativa de estos mecanismos hipotéticos para impulsar la tendencia observada de la enfermedad neumocócica invasora causada por serotipos distintos a los de la vacuna y para explicar la heterogeneidad observada entre las poblaciones.

El síndrome neumocócico grave más frecuente es la neumonía, que plantea una serie de dificultades especiales en términos clínicos y de salud pública. La mayor parte de los casos de neumonía neumocócica no se acompaña de bacteriemia y en ellos es difícil obtener un diagnós-



**Figura 134-4** Prevalencia de los portadores neumocócicos en adultos y niños que habitan en el Reino Unido sometidos a frotis nasofaríngeo mensuales durante 10 meses (sin tendencia estacional; t, tendencia de la prueba >.05). (Información adaptada de D Goldblatt et al., 2005.)



**Figura 134-5** Tasas de la enfermedad neumocócica invasora antes de la introducción de la vacuna conjugada neumocócica, según grupos de edad: Estados Unidos, 1998. [Fuente: CDC, Active Bacterial Core Surveillance/Emerging Infectious Program Network, 2000. Información adaptada de MMWR 49(RR-9),2000.]



tico causal definitivo. Como resultado, los cálculos de la carga de la enfermedad se centran sobre todo en las tasas de IPD y no incluyen la parte principal de la carga de una enfermedad neumocócica grave. Entre los niños, los estudios clínicos de la PCV elaborados para recopilar información sobre la eficacia en los resultados basados en el síndrome (p. ej., neumonía confirmada por medio de radiografías, neumonía clínica) han revelado la carga de la neumonía neumocócica con cultivo negativo.

La mortalidad de la neumonía neumocócica y la IPD varían con la edad, la enfermedad de fondo y la facilidad con que se obtiene atención médica. Además, la mortalidad de la neumonía neumocócica varía según la magnitud de la enfermedad cuando se manifiesta (y no según la presencia de bacteriemia durante el episodio de neumonía) y con la edad del paciente (<5% entre los pacientes hospitalizados de 18 a 44 años de edad y >12% entre los >65 años de edad, aun en presencia de un tratamiento adecuado y oportuno). Es importante señalar que la probabilidad de morir durante las primeras 24 h de hospitalización no cambió de manera considerable con la introducción de antibióticos; esta observación sorprendente subraya el hecho de que la fisiopatología de la neumonía neumocócica grave entre los adultos refleja una secuencia de acontecimientos que avanza con rapidez y que a menudo se despliega no obstante la administración de antibióticos. El tratamiento en una unidad de cuidados intensivos ofrece apoyo decisivo al paciente durante el periodo agudo, con una mortalidad menor.

La frecuencia de la enfermedad neumocócica varía de acuerdo con la época del año y es mayor durante los meses fríos en los climas templados; con el sexo, y es más común en varones que en mujeres; y con el grupo de riesgo, donde los factores de riesgo comprenden otras enfermedades de fondo, tipos de conducta y el grupo étnico. En algunas poblaciones de indígenas estadounidenses (incluidos los de Alaska) y estadounidenses de raza negra la frecuencia de esta enfermedad es mayor que en la población general; es posible que contribuyan el nivel socioeconómico y la prevalencia de otros factores de riesgo de enfermedad neumocócica. En el **cuadro 134-1** se enumeran las enfermedades que aumentan el riesgo de padecer una infección neumocócica. Se sabe que afloran brotes de esta enfermedad en situaciones de hacinamiento con personas propensas, como las guarderías infantiles, cuarteles militares y asilos de ancianos. Además, existe una relación bastante clara entre una infección viral del aparato respiratorio (sobre todo gripe, pero no exclusivamente) y el riesgo de una infección neumocócica secundaria. Cada vez se conoce mejor la contribución de la neumonía neumocócica a la morbilidad y la mortalidad de la gripe tanto estacional como pandémica.



La reducida sensibilidad del neumococo a la penicilina se descubrió en 1967, pero no fue sino hasta la década de 1990 que esta sensibilidad reducida se consideró un problema importante tanto clínico como de salud pública, con una mayor frecuencia de cepas neumocócicas resistentes a una sola o varias clases de antibióticos y una concentración inhibidora mínima (MIC, *minimal inhibitory concentrations*) ascendente. En la actualidad se observan cepas con sensibilidad reducida a la penicilina G, cefotaxima, ceftriaxona, macrólidos y otros antibióticos en todo el mundo que corresponden a una proporción considerable de las cepas patógenas en muchas regiones, sobre todo en niños. Todavía no se observa resistencia a la vancomicina entre las cepas clínicas de neumococo. Es evidente que la resistencia a los antimicrobianos se relaciona con un subgrupo de serotipos, muchos de los cuales originan un número desproporcionado de enfermedades entre los niños. El círculo vicioso formado por el contacto con antibióticos, selección de microorganismos resistentes en la nasofaringe y transmisión de estos microorganismos hacia la comunidad con la generación de infecciones difíciles de tratar y mayor contacto con antibióticos se ha logrado interrumpir gracias a la introducción y aplicación sistemática de PCV. Más adelante se describen las consecuencias clínicas de la farmacoresistencia neumocócica.

## ■ PATOGENIA

El neumococo coloniza la nasofaringe del ser humano desde una edad temprana; la colonización por lo general es asintomática, pero hay datos que relacionan la adquisición del microorganismo con algunos síntomas respiratorios leves, sobre todo en los muy jóvenes. Desde la nasofa-

**CUADRO 134-1 Grupos de enfermedades que aumentan el riesgo de padecer infección neumocócica**

Grupo de riesgo	Ejemplos
Asplenia o disfunción esplénica	Drepanocitosis, celiacua
Neumopatía crónica	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquiectasias, fibrosis quística, fibrosis pulmonar intersticial, neumoconiosis, displasia broncopulmonar, riesgo de aspiración, enfermedad neuromuscular (p. ej., parálisis cerebral), asma pronunciada
Cardiopatía crónica	Cardiopatía isquémica, cardiopatías congénitas, hipertensión con complicaciones cardíacas, insuficiencia cardíaca congestiva crónica
Nefropatía crónica	Síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica, trasplante renal
Hepatopatía crónica	Cirrosis, atresia biliar, hepatitis crónica
Diabetes mellitus	Diabetes mellitus que requiere de insulina o hipoglucemiantes orales
Inmunodeficiencia/inmunodepresión	VIH, inmunodeficiencia variable común, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, cáncer generalizado, quimioterapia, trasplante de médula ósea o algunos órganos, tratamiento con glucocorticoides por vía general por más de un mes en dosis $\geq 20$ mg/día (niños $\geq 1$ mg/kg/día)
Implantes cocleares	...
Fugas de líquido cefalorraquídeo	...
Varias	Lactantes y ancianos; hospitalizaciones previas; alcoholismo; desnutrición; tabaquismo; asistencia a guarderías diurnas; aquellos que habitan en cuarteles, cárceles, así como en albergues para indigentes

**Nota:** Los grupos para los que el *Advisory Committee on Immunization Practices* recomienda vacunar contra el neumococo aparecen en <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/default/htm>.

ringe, las bacterias se extienden por la circulación hasta sitios lejanos (p. ej., encéfalo, articulaciones, huesos, cavidad peritoneal) o de manera local hacia las mucosas, donde originan otitis media o neumonía. En algunos casos raros de fractura de base de cráneo, el microorganismo se disemina en forma directa desde la nasofaringe hasta el sistema nervioso central (SNC), si bien la mayor parte de los casos de meningitis neumocócica es secundaria a diseminación hematógena. El neumococo es patógeno en casi cualquier órgano o parte del cuerpo, pero las enfermedades más frecuentes son otitis media, neumonía, bacteriemia y meningitis. Si bien la colonización es frecuente, la enfermedad es más rara. El neumococo sobrevive en la nasofaringe dentro del moco secretado por las células epiteliales, donde evade los factores inmunitarios locales como leucocitos y complemento. El moco mismo forma parte de los mecanismos locales de defensa y la circulación del moco (impulsada en parte por los cilios en lo que se conoce como *escalador mucociliar*) elimina en forma mecánica al neumococo. Muchos episodios de colonización son de corta duración, pero los estudios longitudinales en adultos y niños revelan una colonización persistente con determinado serotipo durante varios meses. Esta colonización al final provoca la formación de IgG sérica específica contra la cápsula y al parecer contribuye mediando la eliminación de bacterias desde la nasofaringe. Los anticuerpos IgG contra la pared celular expuesta o las proteínas secretadas también aparece en la circulación con la edad o después de la colonización; la función biológica de estos anticuerpos se conoce poco. El contagio reciente con un serotipo nuevo es más probable que se acompañe de invasión ulterior, al parecer por la ausencia de inmunidad específica. Las infec-

ciones virales intercurrentes aumentan la predisposición del hospedador a sufrir colonización neumocócica y, cuando esta infección daña la mucosa nasofaríngea, el individuo colonizado a menudo sufre una enfermedad neumocócica. Se cree que la producción circunscrita de citocinas después de una infección viral aumenta los factores de adhesión en el epitelio respiratorio, lo que permite que el neumococo se adhiera a través de diversas moléculas de adhesina, incluidas PsaA, PspA, CbpA, PspC, Hyl, neumolisina y neuraminidasas (fig. 134-2). La adhesión combinada con la inflamación inducida por ciertos factores neumocócicos como peptidoglucanos y ácidos teicoicos permiten la invasión.

La patología que acompaña a la infección neumocócica es secundaria a la inflamación inducida por diversos factores derivados de la bacteria. Los ácidos teicoicos y peptidoglucanos que se derivan de la pared celular inducen diversas citocinas como las citocinas proinflamatorias interleucina (IL-1), IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) y activan el complemento por medio de la vía alterna. De esta manera se atraen polimorfonucleares creando una respuesta inflamatoria intensa. La neumolisina también es importante en la patología local porque induce la producción de citocinas proinflamatorias en los monocitos de la zona.

La cápsula neumocócica consta de polisacáridos con propiedades antifagocíticas porque son resistentes al depósito de complemento y desempeña una función importante en la patogenia. La mayor parte de las variedades capsulares es patógena para el ser humano, pero algunas se aíslan con más frecuencia en las zonas infectadas. No se conoce la razón por la que ciertos serotipos dominan sobre otros en la IPD, como se muestra en la figura 134-3.

## MECANISMOS DE DEFENSA DEL HOSPEDADOR

### Inmunidad innata

Como ya se describió, el epitelio respiratorio íntegro y una serie de factores inmunitarios inespecíficos o innatos del hospedador (p. ej., moco, función esplénica, complemento, neutrófilos y macrófagos) constituyen la primera línea de la defensa contra el neumococo. Ciertos factores físicos como el reflejo de la tos y el escalador mucociliar son importantes para eliminar bacterias de los pulmones. También, los factores inmunitarios son fundamentales: la proteína C reactiva se une a la fosforilcolina en la pared celular del neumococo e induce la activación del complemento y la eliminación de la bacteria; el receptor 2 tipo toll (TLR2, *toll-like receptor 2*) reconoce tanto al ácido lipoteicoico neumocócico como al peptidoglucano de la pared celular; y en los modelos animales, la ausencia de TLR2 en el hospedador tiene como resultado una infección más grave y una eliminación deficiente de la colonización nasofaríngea. Al parecer TLR4 es necesario para el efecto proinflamatorio de la neumolisina en los macrófagos. La importancia de identificar el TLR resalta en las descripciones de una deficiencia hereditaria de cinasa 4 humana asociada al receptor de IL-1 (IRAK-4) que se manifiesta por una predisposición exagerada a padecer infecciones bacterianas, incluida *S. pneumoniae*. IRAK-4 es indispensable para el funcionamiento normal de diversos TLR.

Otros factores que interfieren en estos mecanismos inespecíficos (p. ej., virosis, fibrosis quística, bronquiectasias, deficiencia de complemento y enfermedad pulmonar obstructiva crónica) predisponen a padecer neumonía neumocócica. Los pacientes sin bazo o con una función esplénica anormal (p. ej., con drepanocitosis) tienen mayor riesgo de padecer una enfermedad neumocócica muy grave.

### Inmunidad adquirida

La inmunidad adquirida inducida por el contacto después de la colonización o a través de antígenos de reacciones cruzadas depende en gran parte en la formación de anticuerpos IgG séricos específicos contra el polisacárido capsular del neumococo. Casi todos los polisacáridos son antígenos independientes de los linfocitos T; los linfocitos B pueden elaborar anticuerpos contra dichos antígenos sin la ayuda de los linfocitos T. Sin embargo, en los niños <1 a 2 años de edad estas respuestas de los linfocitos B son aún inmaduras. La ontogenia tardía de la IgG anticapsular específica en los niños pequeños aumenta su predisposición a

sufrir infecciones neumocócicas (fig. 134-5). El riesgo excesivo de padecer infecciones neumocócicas en ausencia de inmunoglobulina sérica (p. ej., en la agammaglobulinemia) subraya la importancia del anticuerpo anticapsular en la protección contra esta enfermedad. La cápsula de cada serotipo difiere en términos químicos; por ello, la inmunidad tiende a ser específica para cada serotipo, aunque hay cierta inmunidad cruzada. Por ejemplo, los anticuerpos inducidos por la vacuna conjugada contra el serotipo 6B previenen la infección por el serotipo 6A. Sin embargo, la protección cruzada contra los diversos serotipos de cada serogrupo no es universal; por ejemplo, los anticuerpos contra el serotipo 19F no confieren protección contra la infección causada por el serotipo 19A. Los anticuerpos contra las proteínas neumocócicas de la superficie o secretadas (como neumolisina PsaA y PspA) también aparecen en la circulación conforme aumenta la edad del hospedador, pero se desconoce su importancia funcional. La información obtenida en modelos de murino sugiere que los linfocitos T CD4+ previenen la colonización y la enfermedad neumocócica, pero esta información aún no se demuestra en seres humanos.

## ESTUDIO DEL PACIENTE

## Infecciones neumocócicas

La enfermedad neumocócica carece de un cuadro patognomónico; la mayoría de los pacientes manifiesta una variedad de síndromes (p. ej., neumonía y meningitis). *S. pneumoniae* infecta cualquier tejido del organismo y la gravedad con que se manifiesta varía desde leve y de remisión espontánea hasta muy grave. El diagnóstico diferencial de los síndromes clínicos más frecuentes como neumonía, otitis media, fiebre de origen desconocido y meningitis debe incluir la infección neumocócica. En muy pocos casos de infección neumocócica se establece un diagnóstico microbiológico y por lo general (sobre todo en caso de neumonía y otitis media) es imposible obtener líquido del sitio de la infección para establecer el diagnóstico causal. A menudo está indicado un tratamiento empírico que incluye la farmacoterapia específica contra *S. pneumoniae*.



Se han utilizado diversos algoritmos para valorar y tratar a los niños enfermos tanto en los países subdesarrollados como en otras circunstancias donde no siempre es posible que un médico valore al paciente. Los niños que manifiestan algún signo grave como incapacidad para ingerir bebidas, convulsiones, letargo y desnutrición pronunciada se clasifican dentro del grupo grave y, sin necesidad de una valoración ulterior, reciben antibióticos y se envían de inmediato a un hospital para su diagnóstico y tratamiento. Los niños que manifiestan tos y taquipnea (esta última se define según las características específicas para la edad) se clasifican dentro de la categoría correspondiente según la presencia o ausencia de retracción de la pared torácica inferior y se tratan en la forma apropiada sólo con antibióticos o con antibióticos y hospitalización. Los niños con tos sin taquipnea se clasifican dentro del grupo con enfermedad respiratoria sin neumonía.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad neumocócica dependen del sitio donde se ubica la infección y la duración de la misma. Los síndromes clínicos se clasifican en no invasores (p. ej., otitis media y neumonía no bacteriémica) e invasores (p. ej., neumonía bacteriémica). Dentro de la patogenia de la enfermedad no invasora participa la diseminación contigua desde la nasofaringe o piel; en la enfermedad invasora, un líquido corporal que normalmente es estéril se infecta o bien existe bacteriemia.

**Neumonía** La neumonía es el síndrome neumocócico grave más frecuente y se considera invasora cuando se acompaña de un hemocultivo positivo. La neumonía neumocócica se manifiesta en ocasiones como una infección extrahospitalaria leve y en otras como una enfermedad peligrosa que exige intubación y cuidados intensivos.

## Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico de la neumonía neumocócica no permite distinguirla de la neumonía por otra causa. En unos cuantos casos, la neumonía se diagnostica con una infección de vías respiratorias altas y se caracteriza por el inicio repentino de tos y disnea acompañadas de fiebre, escalofríos y mialgias. La tos inicial no es purulenta, pero más tarde se torna productiva, purulenta y algunas veces teñida de sangre. Algunos pacientes describen dolor pleurítico, punzante y disnea considerable, lo que indica extensión hasta la pleura parietal. Entre los ancianos, el cuadro clínico es menos específico y se acompaña de confusión o malestar general pero sin fiebre ni tos. En estos casos es importante tener un alto índice de sospecha porque si no se trata de inmediato, la infección se agrava, avanza con rapidez y el anciano puede morir.

## Exploración física

Los signos de la neumonía neumocócica en los adultos comprenden taquipnea (>30 respiraciones/min), taquicardia, hipotensión en los pacientes más graves y fiebre en casi todos los casos (con excepción de los ancianos). Los signos respiratorios son variados y comprenden matidez a la percusión en las áreas del tórax con consolidación, estertores en la auscultación, expansión reducida antiálgica del tórax en algunos casos, respiración bronquial en otros, frote pleural en algunos casos y cianosis cuando se acompaña de hipoxemia pronunciada. En los lactantes con neumonía grave a menudo se observa retracción de la pared torácica y aleteo nasal. Algunos signos no respiratorios son dolor en la parte superior del abdomen cuando se extiende hasta la pleura diafragmática, así como también cambios mentales, sobre todo confusión en los ancianos.

## Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la neumonía neumocócica comprende diversas cardiopatías como infarto del miocardio e insuficiencia cardíaca con edema pulmonar atípico; enfermedades pulmonares como atelectasias y neumonía por virus patógenos, micoplasmas, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Legionella* o (en pacientes con sida u otros tipos de inmunodepresión) *Pneumocystis*. Cuando se acompaña de síntomas abdominales el diagnóstico diferencial comprende colecistitis, apendicitis, úlcera péptica perforada y absceso subfrénico. El mayor desafío en estos casos es no olvidar la neumonía neumocócica (enfermedad fuera del abdomen) dentro del diagnóstico diferencial.

## Diagnóstico

Algunos expertos recomiendan prescribir tratamiento a los casos de neumonía extrahospitalaria leve y sin complicaciones sin necesidad de establecer la causa microbiológica, porque esta información no suele modificar el tratamiento médico. Sin embargo, es importante hacer lo posible por identificar la causa de la neumonía cuando es más grave o no se ha establecido el diagnóstico con claridad. El mejor estudio para establecer el diagnóstico causal de la neumonía neumocócica es el estudio histopatológico del tejido pulmonar. En su lugar, la presencia de infiltrado en la radiografía de tórax confirma el diagnóstico de neumonía. Sin embargo, también hay casos de neumonía sin evidencia radiográfica. Algunas veces el infiltrado no se observa al principio de la neumonía o cuando existe deshidratación; una vez que el paciente se rehidrata el infiltrado aparece. El aspecto radiográfico de la neumonía neumocócica es variado; por lo general se caracteriza por consolidación lobar o segmentaria (fig. 134-6), pero algunas veces es en forma de placas. En cerca del 30% de los casos abarca varios lóbulos. Algunas veces la consolidación se acompaña de un pequeño derrame pleural o empiema en los casos complicados. En los niños se observa una "neumonía redonda", que es una consolidación esférica y su causa es neumocócica. La neumonía redonda es rara en los adultos. *S. pneumoniae* no es la única causa de estas lesiones; es importante descartar otras causas como cáncer.

La sangre que se extrae de los pacientes con sospecha de neumonía neumocócica también se utiliza para realizar pruebas complementarias



**Figura 134-6** Radiografía de tórax que muestra neumonía lobar clásica en el lóbulo inferior derecho del pulmón de un anciano.

o definitivas. El hemocultivo es positivo para neumococo en una minoría de los casos (<30%) de neumonía neumocócica. Algunos hallazgos inespecíficos son leucocitosis polimorfonuclear (>15 000/μl en la mayor parte de los casos y hasta 40 000/μl en algunos); leucopenia en <10% de los casos (signo de pronóstico sombrío vinculado con un desenlace letal) y pruebas de la función hepática elevadas (p. ej., hiperbilirrubinemia tanto conjugada como no conjugada). En ~20 a 30% de los pacientes se acompaña de anemia, hipoalbuminemia, hiponatremia y creatinina sérica alta.

Los análisis de antígeno neumocócico en orina han facilitado el diagnóstico causal. En los adultos, en quienes la prevalencia de colonización nasofaríngea neumocócica es relativamente reducida, un resultado positivo en la prueba del antígeno urinario neumocócico tiene un valor pronóstico alto. En los niños sucede lo contrario, porque el antígeno urinario positivo a menudo refleja la sola presencia de *S. pneumoniae* en la nasofaringe.

La mayor parte de los casos de neumonía neumocócica se diagnostica por medio de tinción de Gram y cultivo de esputo. La utilidad de la muestra del esputo guarda una relación directa con su calidad y los antibióticos que haya recibido el paciente.

## Complicaciones

La complicación circunscrita más frecuente de la neumonía neumocócica es el empiema y se observa en <5% de los casos. Esta posibilidad se sospecha cuando el líquido acumulado en el espacio pleural se acompaña de fiebre y leucocitosis (incluso febrícula) después de cuatro a cinco días de haber administrado la antibioticoterapia correcta para neumonía neumocócica. Los derrames paraneumónicos son más comunes que el empiema y constituyen una respuesta inflamatoria a la neumonía que se resuelve en forma espontánea. El líquido pleural con pus franco, bacterias (que se detectan por medio de un examen microscópico) o un pH ≤7.1 indica empiema y exige drenaje intensivo y completo, casi siempre por medio de una cánula.

**Meningitis** En términos clínicos, la meningitis neumocócica se manifiesta como una infección piógena idéntica a la meningitis por otras causas bacterianas. Algunas veces la meningitis constituye el síndrome neumocócico primario y otras es una complicación de otras enfermedades como fractura de cráneo, otitis media, bacteriemia o mastoiditis.



Ahora que se aplica con frecuencia la vacuna contra *H. influenzae* tipo b, las causas bacterianas más frecuentes de meningitis en niños y adultos son *S. pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*. Las meningitis piógenas, incluidas las causadas por *S. pneumoniae*, se acompañan de una serie de signos clínicos como cefalea intensa, generalizada y gradual, fiebre y náusea, además de manifestaciones inespecíficas del SNC como rigidez cervical, fotofobia, convulsiones y confusión. Los signos comprenden aspecto séptico, estado de vigilia anormal, bradicardia e hipertensión, que indican hipertensión intracraneal. Una pequeña proporción de adultos exhibe el signo de Kernig o Brudzinski o bien parálisis de algún par craneal (principalmente III y VI).

El diagnóstico definitivo de meningitis neumocócica se establece al examinar el LCR en busca de: 1) evidencia de turbidez (inspección visual); 2) proteínas elevadas, leucocitosis y glucosa reducida (cuantitativa, y 3) identificación específica del microorganismo causal (cultivo con tinción de Gram, antígeno o PCR). El hemocultivo positivo para *S. pneumoniae* combinado con el cuadro clínico de meningitis también se considera concluyente.

Entre los adultos, la detección de antígeno neumocócico en orina se considera altamente específico por la baja prevalencia de colonización nasofaríngea en este grupo de edad.

La mortalidad por meningitis neumocócica es de ~20%. Hasta 50% de los pacientes que sobrevive manifiesta complicaciones agudas o crónicas como hipoacusia, hidrocefalia y retraso mental en los niños y edema cerebral difuso, hemorragia subaracnoidea, hidrocefalia, complicaciones vasculares cerebrales e hipoacusia en los adultos.

**Otros síndromes invasores** *S. pneumoniae* origina otros síndromes invasores casi en cualquier región del cuerpo. Estos síndromes comprenden bacteriemia primaria sin otros sitios de infección (bacteriemia sin punto de origen; bacteriemia oculta), osteomielitis, artritis séptica, endocarditis, pericarditis y peritonitis. La estrategia diagnóstica básica es obtener líquido del sitio de la infección con técnica estéril y examinarlo por medio de tinción de Gram, cultivo y, en caso necesario, análisis de antígeno capsular o PCR. La enfermedad neumocócica invasora en ocasiones se complica con síndrome hemolítico urémico.

**Síndromes no invasores** Los dos principales síndromes no invasores producidos por *S. pneumoniae* son sinusitis y otitis media. Esta última es el síndrome neumocócico más frecuente y los niños pequeños a menudo la contraen. Las manifestaciones de la otitis media comprenden dolor intenso repentino, fiebre, hipoacusia y acúfenos, casi siempre en compañía de una infección reciente de las vías respiratorias superiores. Los signos comprenden membrana timpánica enrojecida, edematosa y a menudo abultada con movimiento reducido en la insuflación o timpanografía. La hiperemia de la membrana timpánica no basta para establecer el diagnóstico de otitis media.

La sinusitis neumocócica es otra complicación de las infecciones de las vías respiratorias superiores y se acompaña de dolor facial, congestión, fiebre y, con frecuencia, tos nocturna persistente. El diagnóstico definitivo se establece aspirando y cultivando el material que se extrae de los senos paranasales; sin embargo, casi siempre se instituye un tratamiento empírico después de aplicar una serie de criterios diagnósticos estrictos.

## TRATAMIENTO Infecciones neumocócicas

Desde siempre, la actividad de la penicilina contra el neumococo convirtió a la penicilina G en el fármaco de elección para la enfermedad causada por microorganismos sensibles, incluida la neumonía extrahospitalaria. Para las cepas sensibles, la penicilina G aún es el fármaco más utilizado, en dosis diarias que varían de 50 000 U/kg para las infecciones menores hasta 300 000 U/kg para la meningitis. También se utilizan otros lactámicos  $\beta$  parenterales como ampicilina, cefotaxima, ceftriaxona y cefuroxima contra las cepas sensibles a la penicilina, pero no ofrecen mayores ventajas que la penicilina. En los pacientes con alergia a la penicilina se utilizan macrólidos y

cefalosporinas. Los antibióticos del tipo de la clindamicina, tetraciclina y trimetoprim-sulfametoxazol exhiben cierta actividad contra el neumococo, pero con frecuencia se observa farmacorresistencia a estos fármacos en distintas partes del mundo.

Los neumococos resistentes a la penicilina se describieron por primera vez a mediados de la década de 1960, y para entonces ya se habían informado algunos casos resistentes a la tetraciclina y macrólidos. Las cepas resistentes a múltiples fármacos se describieron por primera vez en la década de 1970, pero no fue sino hasta la de 1990 que la farmacorresistencia neumocócica alcanzó proporciones pandémicas. La aplicación de antibióticos selecciona neumococos resistentes y en la actualidad se observan cepas resistentes a los lactámicos  $\beta$  y a fármacos múltiples en todo el mundo. También se han descrito cepas resistentes a macrólidos y fluoroquinolonas.

La base molecular de la resistencia a la penicilina en *S. pneumoniae* es una modificación de los genes de la proteína de unión a la penicilina (PBP, *penicillin-binding protein*) o bien la transformación y transferencia horizontal de DNA procedente de cepas estreptocócicas análogas. Dicha alteración de la PBP da por resultado una menor afinidad por las penicilinas. Dependiendo de las PBP específicas y del número de PBP alteradas, la magnitud de la resistencia varía de intermedia a pronunciada. Durante muchos años, las MIC han definido la magnitud de la sensibilidad: sensible,  $\leq 0.06$   $\mu\text{g/ml}$ ; intermedia, 0.12-1.0  $\mu\text{g/ml}$ ; y resistente  $\geq 2.0$   $\mu\text{g/ml}$ . Sin embargo, los resultados *in vitro* a menudo no pronosticaban la respuesta de un paciente al tratamiento de otras infecciones neumocócicas a excepción de la meningitis. Hoy las recomendaciones se basan en los valores críticos establecidos en 2008 por el *Clinical and Laboratory Standards Institute*. Para el tratamiento intravenoso de las meningitis cuando menos con 24 millones de unidades diarias divididas en ocho dosis, el valor crítico sigue siendo  $\leq 0.06$   $\mu\text{g/ml}$  y una MIC  $\geq 0.12$   $\mu\text{g/ml}$  indica resistencia. Para el tratamiento intravenoso de las infecciones no meníngeas con 12 millones de unidades diarias divididas en seis dosis, estos valores son  $\leq 2$   $\mu\text{g/ml}$  para microorganismos sensibles, 4  $\mu\text{g/ml}$  para microorganismos intermedios y  $\geq 8$   $\mu\text{g/ml}$  para microorganismos resistentes; se recomienda administrar entre 18 y 24 millones de unidades por día para las cepas con MIC intermedias. Los valores críticos originales siguen siendo los mismos para el tratamiento oral de las infecciones no meníngeas con penicilina V.

Los lineamientos para la antibioticoterapia se deben basar en parte en los patrones locales de resistencia, pero los lineamientos de diversas organizaciones nacionales en numerosos países (p. ej., la *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society*, la *British Thoracic Society* y la *European Respiratory Society*) establecieron sus posturas con base en la evidencia. Los siguientes lineamientos para cada síndrome séptico se basan en los que recomienda la *American Academy of Pediatrics* y que fueron publicados en el *Red Book* de 2009.

**Meningitis por *S. pneumoniae* presunto o comprobado** Como resultado de la prevalencia cada vez mayor del neumococo resistente, el tratamiento de primera línea para los individuos  $\geq 1$  mes de edad es una combinación de vancomicina (adultos, 30 a 60 mg/kg/día; lactantes y niños, 60 mg/kg/día) con cefotaxima (adultos, 8 a 12 g/día divididos en cuatro a seis dosis; niños, 225 a 300 mg/kg/día en una o dos dosis) o bien ceftriaxona (adultos, 4 g/día en una o dos dosis; niños, 100 mg/kg/día en una o dos dosis). En caso de hipersensibilidad a los lactámicos  $\beta$  (penicilinas y cefalosporinas), la cefotaxima o ceftriaxona se sustituyen por rifampicina (adultos, 600 mg/día; niños, 20 mg/día en una o dos dosis). Cuando el microorganismo no es sensible a la penicilina y aún no se dispone de información sobre la sensibilidad a las cefalosporinas, se obtiene una punción lumbar después de 48 h si el paciente no mejora, empeora o cuando se ha administrado dexametasona y está dificultando la valoración clínica. Una vez que se obtiene información sobre la sensibilidad a los antibióticos, el tratamiento se modifica en forma correspondiente. Cuando la cepa aislada es sensible a la penicilina, se suspende la vancomicina y se sustituye por penicilina o bien se continúa con el tratamiento a base de cefotaxima o ceftriaxona. Cuando la cepa

aislada exhibe resistencia a la penicilina pero es sensible a las cefalosporinas, se suspende la vancomicina y se continúa con cefotaxima o ceftriaxona. Cuando la cepa aislada exhibe resistencia a la penicilina y no es sensible a la cefotaxima y ceftriaxona, se administran vancomicina y dosis altas de cefotaxima o ceftriaxona; puede agregarse rifampicina también cuando la cepa aislada es sensible y el paciente empeora, cuando el LCR permanece positivo para bacterias o cuando la MIC de la cefalosporina en cuestión contra la cepa es muy alta. Algunos médicos recomiendan utilizar glucocorticoides en los niños >6 meses de edad, pero esta recomendación sigue siendo motivo de controversia y no constituye el tratamiento tradicional. Los glucocorticoides reducen en forma considerable la mortalidad, la hipoacusia acentuada y las secuelas neurológicas en los adultos, por lo que se administran en los pacientes con meningitis bacteriana extrahospitalaria. Cuando se administra dexametasona en adultos o niños, se combina con la primera dosis del antibiótico.

**Infecciones invasoras (excepto meningitis)** En el niño antes sano con una infección que no es grave, se administra uno de los antibióticos recomendados en estas dosis: penicilina G, 250 000 a 400 000 U/kg/día (en dosis divididas con 4 a 6 h de diferencia), cefotaxima, 75 a 100 mg/día (en dosis con 8 h de diferencia); o ceftriaxona, 50 a 75 mg/día (en dosis con 12 a 24 h de diferencia). En los niños graves, como aquellos con miocarditis o neumonía multilobular con hipoxia o hipotensión, se agrega vancomicina cuando es probable que la cepa sea resistente a los lactámicos  $\beta$ , y se confirma su actividad cuando se obtiene la información sobre sensibilidad. Si el microorganismo es resistente a los lactámicos  $\beta$ , el tratamiento se modifica según la respuesta clínica y la sensibilidad a otros antibióticos. En los niños con hipersensibilidad pronunciada a los lactámicos  $\beta$ , se administra clindamicina o vancomicina como fármaco de primera línea, pero la vancomicina se debe suspender cuando se demuestra que el microorganismo es sensible a otros antibióticos que no sean lactámicos  $\beta$ .

La amoxicilina (1 g c/8 h) es eficaz como tratamiento ambulatorio en casi todos los casos de neumonía neumocócica. Ni las cefalosporinas ni las quinolonas, que son mucho más caras, ofrecen más ventajas que la amoxicilina. En Estados Unidos, la levofloxacina (500 a 750 mg/día en una sola dosis) y moxifloxacina (400 mg/día en una sola dosis) también son eficaces, con excepción de los pacientes que provienen de poblaciones cerradas donde estos fármacos se utilizan de manera generalizada o que han recibido un tratamiento reciente con una quinolona. La clindamicina (600 a 1 200 mg/día cada 6 h) es eficaz en 90% de los casos y la azitromicina (500 mg el primer día, seguido de 250 a 500 mg/día) o la claritromicina (500 a 750 mg/día en una sola dosis) en 80% de los casos. Se han demostrado fracasos terapéuticos que tienen como resultado bacteriemia a causa de cepas resistentes a los macrólidos en los pacientes que reciben azitromicina en forma empírica. Como ya se mencionó, las tasas de resistencia a estos antibióticos es relativamente baja en algunos países y mucho mayor en otros; la mejor opción en todo el mundo sigue siendo una dosis alta de amoxicilina.

Se desconoce la duración ideal del tratamiento de la neumonía neumocócica, pero se prolonga cuando menos durante cinco días una vez que el paciente permanece afebril. Cuando hay un segundo foco de infección (p. ej., empiema o artritis séptica) el tratamiento se prolonga aún más.

**Otitis media aguda** Se recomienda administrar amoxicilina (80 a 90 mg/kg/día) a los niños con otitis media aguda, con excepción de los casos en los que se recomienda la observación y el tratamiento sintomático sin antibióticos. Estas situaciones comprenden los casos menos graves, los diagnósticos inciertos en los niños de seis meses a dos años de edad y los casos menos graves (aunque el diagnóstico parezca certero) en los niños mayores de dos años de edad. No se ha establecido la duración ideal del tratamiento en forma concluyente, pero se recomienda un régimen de 10 días en niños pequeños y niños graves de cualquier edad. Para los niños >6 años de edad con una infección leve o moderada, basta un régimen de cinco a siete

días. Ante la ausencia de respuesta, se revalora entre 48 y 72 h después. Si se confirma una otitis aguda y no se ha instituido el tratamiento con antibióticos, se administra de inmediato amoxicilina. Cuando la antibioterapia fracasa, está indicado un cambio. En el paciente que no responde a los antibióticos de segunda línea se lleva a cabo una miringotomía o timpanocentesis para obtener muestras para cultivo.

Estas recomendaciones también se aplican para el tratamiento de la sinusitis. La *American Academy of Pediatrics* y la *American Academy of Family Physicians* han publicado información detallada sobre el tratamiento ulterior de estas enfermedades en los niños.

## ■ PREVENCIÓN

Las medidas para prevenir las enfermedades neumocócicas comprenden la vacuna contra *S. pneumoniae* y virus de la gripe, control de las enfermedades concomitantes que aumentan el riesgo de padecer neumococias y prevención del uso excesivo de antibióticos, que aumenta la resistencia neumocócica.

### Vacunas con polisacárido capsular

La vacuna 23 valente de polisacárido neumocócico (PPV23) contiene 25  $\mu$ g de cada polisacárido capsular y se utiliza desde 1983. Las recomendaciones para su aplicación varían según el país. El *U.S. Advisory Committee on Immunization Practices* recomienda aplicar PPV23 a todas las personas  $\geq 65$  años de edad y de dos a 64 años con alguna otra enfermedad que aumente el riesgo de padecer o agravar una enfermedad neumocócica (cuadro 134-1; véase también <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/default.htm>). Asimismo, se recomienda revacunar cinco años después de la primera dosis a las personas >2 años de edad con alguna otra enfermedad, pero no en forma sistemática a aquellos cuya única indicación es que tienen  $\geq 65$  años. La PPV23 no induce una respuesta anamnésica y la concentración de anticuerpos disminuye con el tiempo, por lo que es en especial importante revacunar a los individuos con enfermedades que provocan inmunodepresión. La inquietud en torno a la revacunación gira alrededor de la inocuidad (es decir, reacciones locales) y la inducción de una respuesta inmunitaria reducida. Se desconocen tanto la importancia clínica como la base biológica de la respuesta atenuada pero, dado que existe la posibilidad de que ocurra, no se recomienda aplicar más de una revacunación.

La eficacia de la PPV23 contra la enfermedad neumocócica invasora, neumonía neumocócica, neumonía por cualquier otra causa y muerte es motivo de controversia y las observaciones son variables. Los metaanálisis múltiples publicados sobre la eficacia de la PPV a menudo llegan a conclusiones opuestas respecto de cada enfermedad. En general, los estudios de observación citan una mayor eficacia que los estudios clínicos comparativos. El consenso es que la PPV es eficaz contra la enfermedad neumocócica invasora, pero menos eficaz o ineficaz contra la neumonía neumocócica no bacteriémica. Sin embargo, los estudios clínicos publicados, estudios de observación y metaanálisis contradicen este punto de vista. Por lo general es menos eficaz en los ancianos e inmunodeprimidos cuya enfermedad se acompaña de una respuesta atenuada de los anticuerpos contra las vacunas que en las poblaciones más jóvenes y sanas. Cuando la PPV es eficaz, se calcula que la protección después de una sola dosis de vacuna dura  $\sim 5$  años.

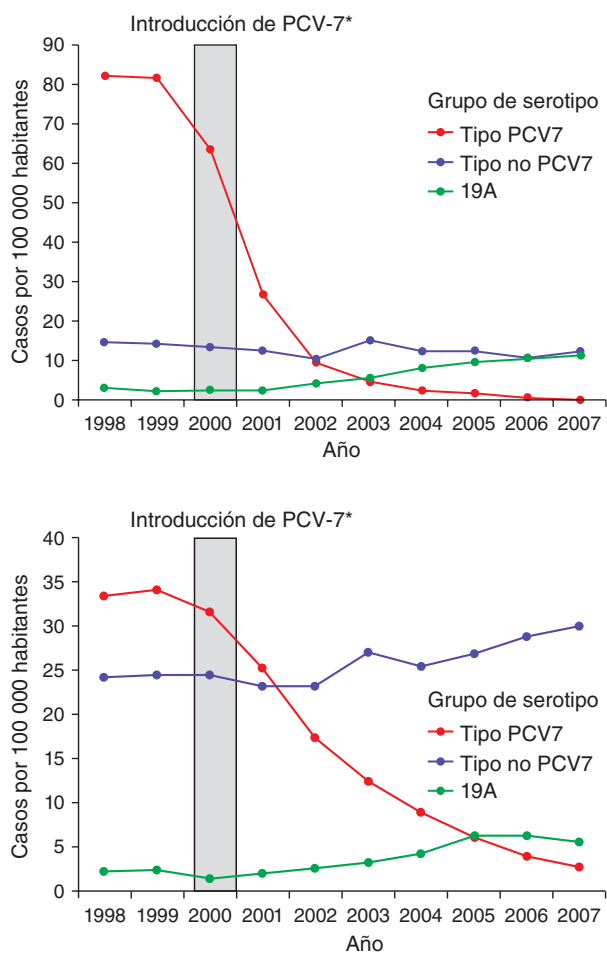
Es indiscutible que se necesitan vacunas neumocócicas perfeccionadas en los adultos. Incluso en el contexto de los programas de vacunación de lactantes (que indirectamente protege a los adultos contra las cepas del serotipo contenido en la vacuna), la enfermedad producida por los serotipos que no contiene la vacuna sigue constituyendo una carga considerable entre los adultos.

### Vacunas conjugadas de polisacárido-proteína

La respuesta de los lactantes y niños pequeños a la PPV, que contiene antígenos independientes de los linfocitos T, es reducida. Por lo tanto, se diseñó otra clase de vacunas antineumocócicas, las PCV, para esta

población. El primer producto fue una PCV-7 valente que fue aprobada en el año 2000 en Estados Unidos. Para el año 2010 ya existían en el comercio tres productos de PCV, con los serotipos 7, 10 y 13, respectivamente. Estos serotipos son causas importantes de enfermedad neumocócica invasora y farmacorresistencia entre los niños pequeños. Los estudios clínicos comparativos con asignación al azar demuestran que las PCV son eficaces contra la enfermedad neumocócica invasora causada por el serotipo que contiene la vacuna y además contra la neumonía, otitis media, colonización nasofaríngea y mortalidad por todas las causas. La Organización Mundial de la Salud recomienda las PCV como parte de la vacunación sistemática infantil en todo el mundo, sobre todo en los países con una mortalidad infantil alta.

Estados Unidos fue el primer país en introducir la PCV y, por lo tanto, tiene una experiencia más prolongada sobre sus efectos en la comunidad. La introducción de la PCV en Estados Unidos redujo más del 90% la enfermedad neumocócica invasora por el serotipo contenido en la vacuna en la población total (fig. 134-7). Este descenso se ha observado no sólo en los grupos de edad que han sido vacunados, sino también en los adultos y se atribuye a la eliminación nasofaríngea casi completa del serotipo de la vacuna en los lactantes vacunados, lo que reduce su



**Figura 134-7** Cambios en la incidencia de la enfermedad neumocócica invasora, según el grupo de serotipo, entre niños <5 años de edad (arriba) y adultos >65 años (abajo), 1998 a 2007. \*La vacuna conjugada antineumocócica 7-valente (PCV-7) fue introducida en Estados Unidos para su administración sistemática en lactantes y niños pequeños durante la segunda mitad del año 2000. (Reimpresa con autorización de Pilišvili et al., 2010.)

diseminación hacia los adultos. Esta protección de los miembros de la comunidad que no han sido vacunados a través de la vacunación de un subgrupo de la comunidad se denomina *efecto indirecto*. Se ha observado cierto incremento en la colonización y, por lo tanto, de la enfermedad por cepas de serotipos distintos a los contenidos en la vacuna (es decir, colonización y enfermedad sustitutas) pero por lo general la colonización es mínima, sobre todo en relación con el descenso de la enfermedad neumocócica invasora por el serotipo de la vacuna (véase “Epidemiología”, antes). Las cepas del serotipo de la vacuna son más farmacorresistentes que los serotipos no contenidos en la vacuna, por lo que la PCV también ha reducido en forma sorprendente la proporción y el número absoluto de enfermedades neumocócicas farmacorresistentes. Las recomendaciones del *Advisory Committee on Immunization Practices* para la aplicación de las vacunas conjugadas aparece en <http://www.cdc.gov/MMWR/pdf/wk/mm5909.pdf>. En fecha reciente se demostró que la PCV previene la infección neumocócica en los adultos con sida.

**Otras estrategias de prevención** También es posible prevenir la enfermedad neumocócica si se evitan las enfermedades predisponentes. Algunas de las medidas más importantes son la vacuna contra la gripe, el tratamiento y regulación óptimos de la diabetes, el sida, las cardiopatías y las neuropatías. Por último, otra estrategia para prevenir la enfermedad neumocócica es reducir el mal empleo de los antibióticos porque la resistencia a los antimicrobianos perpetúa en forma directa e indirecta la transmisión del microorganismo y la enfermedad extrahospitalaria.

#### LECTURAS ADICIONALES

- FRENCH N et al: A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 362:812, 2010
- GOLDBLATT D et al: Antibody responses to nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in adults: A longitudinal household study. *J Infect Dis* 192:387, 2005
- HUSS A et al: Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: A meta-analysis. *CMAJ* 180:48, 2009
- LUCERO MG et al: Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* Oct 7(4):CD004977, 2009
- MORENS DM et al: Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: Implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis* 198:962, 2008
- O'BRIEN KL et al: Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: Global estimates. *Lancet* 374:893, 2009
- PILISHVILI T et al: Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 201:32, 2010
- SIBER GR et al (eds): *Pneumococcal Vaccines: The Impact of Conjugate Vaccines*. Washington, DC, ASM Press, 2008
- VAN DER POLL T, OPAL SM: Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. *Lancet* 374:1543, 2009

#### SITIOS WEB

- American Academy of Pediatrics RED BOOK. The report of the Committee on Infectious Diseases: <http://aapredbook.aappublications.org>
- Pneumococcal Regional Serotype Distribution for Pneumococcal AMC TPP: [http://www.vaccineamc.org/files/TPP\\_Codebook.pdf](http://www.vaccineamc.org/files/TPP_Codebook.pdf)



# CAPÍTULO 135

## Infecciones estafilocócicas

Franklin D. Lowy

*Staphylococcus aureus*, la más virulenta de las muy diversas especies de estafilococos, ha demostrado su versatilidad al seguir siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad a pesar de contarse con innumerables antibióticos antiestafilocócicos eficaces para combatirlo. Es un patógeno pluripotente que causa enfermedad por mecanismos tanto mediados como no mediados por toxinas; a él se deben infecciones hospitalarias y extrahospitalarias que varían desde procesos relativamente menores de la piel y partes blandas, hasta trastornos generalizados que pueden ser letales.

Los “otros” estafilococos, llamados en conjunto *coagulase negativos* (CoNS, *coagulase-negative staphylococci*), son mucho menos virulentos que *S. aureus*, aunque siguen siendo patógenos importantes en infecciones vinculadas a dispositivos protésicos.

### ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS Y TAXONÓMICOS

Los estafilococos, los cocos grampositivos de la familia Micrococcaceae, forman racimos semejantes a uvas en la tinción de Gram (fig. 135-1). Estos microorganismos son positivos para catalasa (a diferencia de las especies de estreptococos), no móviles, aerobios y anaerobios facultativos. Tienen la capacidad de prolongar la supervivencia en superficies ambientales en condiciones diversas.

Más del 30% de las especies de estafilococos son patógenas. En la figura 135-2 se muestra un esquema de una estrategia simple para identificar las especies de mayor importancia clínica. Se dispone de sistemas diagnósticos automatizados, estuches para caracterización bioquímica y análisis a base de DNA que permiten distinguir las especies. Con pocas excepciones, *S. aureus* se distingue de otras especies de estafilococos porque produce coagulasa, una enzima de superficie que convierte fibrinógeno en fibrina.

Estuches de látex elaborados para detectar proteína A y factor aglutinante también distinguen *S. aureus* de otras especies de estafilococos. *S. aureus* fermenta manitol, posee proteína A y produce DNAsa. En las placas de agar-sangre, *S. aureus* tiende a formar colonias hemolíticas β doradas; por lo contrario, los CoNS producen colonias no hemolíticas de color blanco.

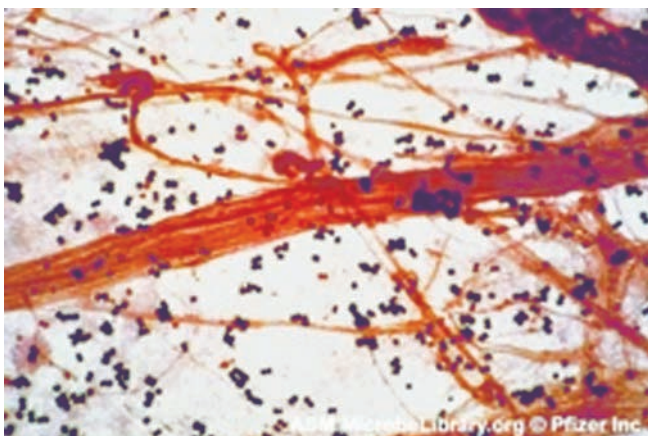


Figura 135-1 Tinción de Gram de *S. aureus* en una muestra de esputo con leucocitos polimorfonucleares. (De ASM MicrobeLibrary.org. © Pfizer, Inc.)

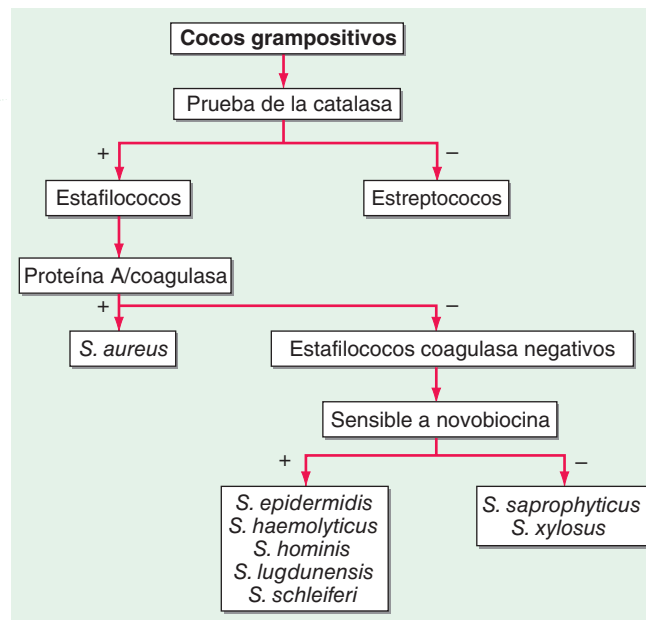


Figura 135-2 Identificación de los estafilococos por medio de estudios bioquímicos: algoritmo de pruebas usadas para diferenciar los estafilococos de mayor importancia clínica. Se necesitan más pruebas para identificar a todas las especies diferentes.

Establecer si las diversas cepas provenientes de distintos enfermos son iguales o diferentes es importante para averiguar si cierto brote nosocomial tuvo un mismo lugar de origen (p. ej., un instrumento médico contaminado). Cada vez se utilizan más para este fin los métodos de tipificación molecular, como la electroforesis en gel de campo pulsado y las técnicas basadas en secuencias [p. ej., tipificación de la proteína A estafilocócica (*spa*)].

### INFECCIONES POR *S. AUREUS*

#### ■ EPIDEMIOLOGÍA

*Staphylococcus aureus* es parte de la microflora humana normal; cerca del 25 al 50% de las personas sanas puede colonizarse de manera persistente o transitoria. La tasa de colonización es más alta en diabéticos insulino dependientes, individuos infectados con VIH, pacientes sometidos a hemodiálisis y personas con lesiones cutáneas. La parte anterior de las fosas nasales es el sitio más frecuente de colonización humana, aunque también se coloniza piel (sobre todo cuando está lesionada), vagina, axila, perineo y orofaringe. Estos sitios de colonización sirven de reservorio para las cepas y las infecciones futuras, y las personas colonizadas con *S. aureus* corren un riesgo de infección subsiguiente más alto que los individuos no colonizados.

Algunas enfermedades aumentan el riesgo de adquirir infecciones por *S. aureus*; por ejemplo, en la diabetes se combina el incremento de la tasa de colonización por *S. aureus* y el uso de insulina inyectable con la posibilidad de una función deficiente de los leucocitos. Los individuos con defectos cualitativos o cuantitativos ya sea congénitos o adquiridos de los polimorfonucleares (PMN) tienen mayor riesgo de padecer infecciones por *S. aureus*; este grupo comprende a los pacientes neutropénicos (p. ej., los que reciben quimioterapia), con enfermedades granulomatosas crónicas y con síndromes de Job o Chédiak-Higashi. Otros grupos con riesgo son los que padecen anomalías cutáneas y los que tienen prótesis.

En general, *S. aureus* es una causa importante de infecciones hospitalarias. Constituye el motivo más frecuente de infección en las incisiones quirúrgicas y ocupa el segundo lugar, después de los CoNS, como causa de bacteriemia primaria. Los aislados nosocomiales son cada vez más resistentes a múltiples fármacos. A nivel extrahospitalario, *S. aureus* sigue siendo una causa importante de infecciones cutáneas y de partes blandas,

de infecciones respiratorias y (en las personas que consumen drogas inyectables) de endocarditis infecciosa. La prevalencia creciente de tratamientos mediante infusión intravenosa en el hogar es otra causa de infecciones estafilocócicas extrahospitalarias.

Casi todas las personas que terminan por padecer infecciones por *S. aureus* se infectan con sus propias cepas colonizadoras. Sin embargo, el patógeno también puede adquirirse de otras personas o por exposición ambiental. Por lo general, la transmisión se origina en una colonización transitoria de las manos del personal encargado de la atención de la salud, que así transfieren estas cepas de un paciente a otro. También se ha señalado la propagación de estafilococos en aerosoles procedentes de las secreciones respiratorias o nasales de individuos intensamente colonizados.



En los últimos 10 años se han comunicado múltiples brotes epidémicos de infecciones extrahospitalarias causadas por el estafilo resistente a la meticilina (MRSA, *methicillin resistant S. aureus*) en individuos sin exposición previa. Estos brotes epidémicos han ocurrido tanto en condiciones rurales como en urbanas en regiones muy diversas de todo el mundo. Los informes documentan un cambio espectacular en la epidemiología de las infecciones por MRSA. Los brotes epidémicos han ocurrido en grupos tan diversos como prisioneros, deportistas, indios estadounidenses y usuarios de drogas. Los factores de riesgo comunes a estos brotes epidémicos son las malas condiciones higiénicas, el contacto cercano con personas infectadas, materiales contaminados y lesiones cutáneas. Las infecciones extrahospitalarias se han debido a un número limitado de cepas de MRSA. En Estados Unidos, la cepa USA300 ha sido la clona predominante. Si bien la mayor parte de las infecciones por MRSA extrahospitalario se localiza en la piel y tejidos blandos, entre 5 y 10% han sido invasoras. USA300 está causando, también, un número cada vez mayor de infecciones hospitalarias. Es de interés la capacidad evidente de las cepas de MRSA extrahospitalarias que producen enfermedad importante en individuos inmunocompetentes.

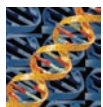
## ■ PATOGENIA

### Conceptos generales

*S. aureus* es un patógeno piógeno conocido por su capacidad de formar abscesos en los focos de infección tanto locales como metastásicos. Dicha respuesta patológica clásica a *S. aureus* define el marco dentro del que evolucionará la infección. Las bacterias de este tipo desencadenan una reacción inflamatoria que se caracteriza al principio por una respuesta intensa de leucocitos polimorfonucleares (PMN) y una infiltración ulterior de macrófagos y fibroblastos. Si la respuesta celular del hospedador (incluido el depósito de fibrina y colágena) no frena la infección, ésta se propaga a los tejidos vecinos o al torrente circulatorio.

En la enfermedad por estafilococos mediada por toxinas no siempre surge una infección clínica. Por ejemplo, si después de secretada, la toxina pasa a formar parte de algún alimento, puede surgir una intoxicación alimentaria por estafilococos en ausencia de bacterias viables. En el síndrome de choque tóxico (TSS, *toxic shock syndrome*) por estafilococos bastan condiciones que permitan la síntesis de la toxina en los sitios de colonización (p. ej., la presencia de un tampón superabsorbente) para que surja la enfermedad clínica.

### Genoma de *S. aureus*

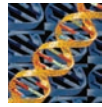


Se conoce la secuencia de todo el genoma de varias cepas de *S. aureus*. Entre los datos más interesantes se encuentran hallan los siguientes: 1) se advierte un alto grado de semejanza en cuanto a secuencias de nucleótidos entre las distintas cepas. 2) Se adquiere una cantidad bastante grande de información genética por transferencia horizontal a partir de otras especies bacterianas. 3) *S. aureus* contiene varios islotes de "patogenicidad" o "genómicos" característicos; se trata de elementos genéticos móviles que contienen cúmulos de genes de enterotoxinas y exotoxinas o determinantes de resistencia antimicrobiana. Entre los genes que están dentro de los islotes en cuestión figuran los que portan *mecA*, el gen encargado de la resistencia a la meticilina; los islotes que contienen esta resistencia reciben el nombre de cromosomas en cassette estafilocócicos (SCC*mec*, *staphylococcal cassette chromosomes*) y su tamaño varía de 20 a 60 kb. Hasta la fecha se han identificado ocho cassetes de este tipo. Los tipos 1-3

corresponden por lo general a las cepas hospitalarias de MRSA, mientras que los tipos 4-6 corresponden a las cepas epidémicas MRSA extrahospitalarias (CA-MRSA, *community acquired MRSA*).

Unas pocas clonas de MRSA han sido la causa de la mayor parte de las infecciones extrahospitalarias y hospitalarias en todo el mundo. La comparación de estas cepas con las observadas en brotes epidémicos previos (p. ej., las cepas de fago 80/81 de la década de 1950) ha revelado que se ha preservado la secuencia de nucleótidos en el transcurso del tiempo. Tal observación sugiere que estas cepas poseen determinantes que facilitan su supervivencia y propagación.

### Regulación de la expresión génica de la virulencia



En las enfermedades mediadas y no mediadas por toxinas de *S. aureus*, la expresión de los determinantes de virulencia propios de la infección depende de un conjunto de genes reguladores [como el regulador génico accesorio (*agr*, *accessory gene regulator*) y el regulador estafilocócico (*sar*, *staphylococcal accessory regulator*)] que controlan de manera coordinada la expresión de los genes de virulencia. El gen regulador *agr* forma parte de una vía de transducción de señales por detección de quórum que capta y reacciona al número de bacterias. Las proteínas de superficie del estafilococo se sintetizan durante la fase de crecimiento exponencial de la bacteria *in vitro*. En cambio, durante la fase de proliferación posexponencial se liberan las proteínas secretadas, como la toxina  $\alpha$ , las enterotoxinas y enzimas de diverso tipo en respuesta a la transcripción de la molécula efectora de *agr*, RNAIII.

Se ha planteado la hipótesis de que dichos genes reguladores tendrían una función similar *in vivo*. Para que la invasión tenga éxito se necesita la expresión secuencial de los elementos bacterianos mencionados. Se necesita la presencia de adhesinas bacterianas para iniciar la colonización de las superficies hísticas del hospedador. La liberación posterior de varias enzimas le permite a la colonia obtener elementos nutricionales y a las bacterias propagarse a los tejidos vecinos. En estudios con cepas mutantes que tenían inactivados estos genes reguladores se advirtió una menor virulencia en algunos modelos animales de infección por *S. aureus*.

### Patogenia de la infección invasora por *S. aureus*

Los estafilococos son microorganismos oportunistas; para que invadan al hospedador y causen infección se necesitan algunos de los factores siguientes o todos ellos: inoculación y colonización local de las superficies hísticas, invasión, evasión de la respuesta del hospedador y propagación metastásica. Para que se inicie la infección por estafilococos es indispensable que haya algún sitio de transgresión o penetración de las barreras cutáneas o mucosas. Las cepas colonizantes o transferidas de una persona a otra se inoculan en la piel lesionada, las heridas o la corriente sanguínea.

En las infecciones por *S. aureus* surgen con frecuencia relativa recidivas, al parecer por la capacidad que tienen estos patógenos de sobrevivir, de persistir en estado inactivo en diversos tejidos y luego de causar infecciones por recrudescencia, cuando surgen situaciones idóneas para tal fin.

**Colonización de superficies corporales por *S. aureus*** La parte anterior de las fosas nasales es el principal sitio de colonización estafilocócica en el ser humano. La colonización al parecer implica la adhesión de *S. aureus* a las células epiteliales queratinizadas de la parte anterior de las fosas nasales. Otros factores que contribuyen a la colonización son la influencia de otra microflora nasal residente y su densidad bacteriana, factores que tienen que ver con el hospedador y la lesión de la mucosa nasal (p. ej., la que resulta del uso de drogas por inhalación). Hay otros sitios colonizados del cuerpo, como la piel dañada, la región inguinal y la orofaringe, que pueden ser reservorios muy importantes para las cepas MRSA extrahospitalarias.

**Inoculación y colonización de las superficies hísticas** Los estafilococos pueden penetrar en los tejidos a raíz de excoiraciones leves, de la administración de medicamentos como la insulina o de la colocación de una vía intravenosa (IV). Una vez dentro del foco hístico, las bacterias se replican y colonizan las superficies de los tejidos del hospedador. Intervienen de manera importante como mediadores de la adhesión a dichos focos los miembros de una familia de proteínas de superficie de *S. aureus* con semejanza estructural, denominados MSCRAMM (componentes



microbianos superficiales reconocedores de moléculas de adhesión de la matriz [*microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules*]). Los MSCRAMM, como la proteína de unión de la fibronectina, el factor aglutinante y la proteína de unión de la colágena, permiten a las bacterias colonizar diferentes superficies hísticas; estas proteínas contribuyen a la patogenia de infecciones invasoras como la endocarditis y la artritis, al facilitar la adhesión de *S. aureus* a las superficies en que están al descubierto la fibronectina, el fibrinógeno o la colágena.

Aunque se conoce a los CoNS por su capacidad de elaborar biocapas y colonizar prótesis, *S. aureus* también posee los genes encargados de la formación de biocapas, el locus de adhesión intercelular (*ica*). La unión a tales dispositivos tiene lugar de un modo gradual y comprende la adhesión de los estafilococos a los constituyentes del suero que recubren la superficie de la prótesis y la elaboración posterior de la biocapa. Por eso, *S. aureus* es una causa frecuente de infecciones de las prótesis biomédicas.

**Invasión** Después de la colonización, los estafilococos se replican en el foco inicial de la infección y elaboran enzimas, proteasas, hialuronidasas, termoneucleasas y lipasas, que facilitan la supervivencia bacteriana y se propagan en forma local por las superficies hísticas, aunque no se ha establecido con exactitud su participación precisa en las infecciones. Las lipasas también pueden facilitar la supervivencia en las zonas con abundantes lípidos, como los folículos pilosos, donde suelen comenzar las infecciones por *S. aureus*. La leucocidina Pantón-Valentine, una toxina de *S. aureus*, tiene acción citolítica sobre los polimorfonucleares, los macrófagos y los monocitos. Las cepas que elaboran esta toxina se han vinculado epidemiológicamente con las infecciones cutáneas y las más graves causadas por MRSA extrahospitalario.

Los cuadros generalizados pueden ser consecuencia de infecciones delimitadas o sistémicas. La pared celular estafilocócica, que consta de unidades alternas de ácido *N* acetilmurámico y *N*-acetilglucosamina en combinación con un componente adicional de la pared, que es el ácido lipoteicoico, puede desencadenar una reacción inflamatoria, incluido un síndrome séptico. La reacción inflamatoria con signos indicativos de septicemia también puede ser desencadenada por la toxina estafilocócica  $\alpha$ , que forma poros en diversas células eucariotas.

**Evasión de los mecanismos de defensa del hospedador** Un factor de máxima importancia para la invasión es la evasión de los mecanismos de defensa del hospedador. Los estafilococos poseen una microcápsula de polisacáridos antifagocíticos. Casi todas las infecciones por *S. aureus* en seres humanos son producidas por los tipos capsulares 5 y 8. La cápsula de *S. aureus* parece tener importancia en la inducción de abscesos. Los polisacáridos capsulares se caracterizan por un perfil de carga dipolar (presencia de moléculas de carga negativa y positiva al mismo tiempo) que es de máxima importancia para la formación de abscesos. La proteína A, un MSCRAMM característico de *S. aureus*, actúa como receptor de Fc. Se unen a la porción Fc de las IgG subclases 1, 2 y 4, lo que impide la opsonofagocitosis por los polimorfonucleares. Tanto la proteína inhibidora de la quimiotaxis de los estafilocócicos ([CHIPS, *chemotaxis inhibitory protein of staphylococci*], una proteína secretada) como la proteína de adhesión extracelular ([EAP, *extracellular adherence protein*], una proteína de superficie) interfieren en la migración de los polimorfonucleares a los sitios de infección.

Otro mecanismo por el que *S. aureus* evade la respuesta del hospedador es su capacidad de supervivencia intracelular. Los fagocitos profesionales como no profesionales son capaces de internalizar los estafilococos (ingerirlos y que queden en su interior). La internalización de estafilococos por las células endoteliales crea un santuario que protege a las bacterias contra las defensas del hospedador; también origina cambios celulares, como la expresión de receptores de integrinas y Fc que pueden contribuir a las manifestaciones sistémicas de la enfermedad, incluidas septicemia y vasculitis. El entorno intracelular facilita la expresión fenotípica de variantes de *S. aureus* formadoras de colonias pequeñas. Estos mutantes auxotróficos para menadiona y hemina suelen ser deficitarios en toxina  $\alpha$  y pueden persistir dentro de las células endoteliales. En condiciones normales, las variantes formadoras de colonias pequeñas sobreviven después de la administración de aminoglucósidos y aparecen con mayor frecuencia en los focos persistentes de infección (p. ej., infecciones crónicas de los huesos) y en las secreciones de las vías respiratorias de los individuos con fibrosis quística. Estas variantes constituyen otro mecanismo de supervivencia estafilocócica a largo plazo capaz de aumentar la posibilidad de

recidiva. Por último, *S. aureus* sobrevive dentro de los polimorfonucleares y puede utilizarlos para propagarse y sembrar otros tejidos.

**Patogenia de las infecciones por MRSA extrahospitalario** Se han identificado determinados factores de virulencia que contribuyen a la patogenia de las infecciones por CA-MRSA. Hay una relación epidemiológica cercana entre la presencia del gen para leucocidina de Pantón-Valentine y las infecciones de la piel y tejidos blandos, así como con infecciones invasoras, como neumonía necrosante. Otros factores determinantes que intervienen en la patogenia de estas infecciones son el elemento móvil catabólico de arginina (ACME), un grupo de genes singulares que facilitan la evasión de los mecanismos de la defensa del hospedador; las modulinas solubles en fenol, una familia de péptidos citolíticos; y la toxina  $\alpha$ .

### Respuesta del hospedador a la infección por *S. aureus*

La respuesta principal del hospedador a la infección por *S. aureus* es el alistamiento de polimorfonucleares (PMN). Estas células son atraídas a sitios de infección por componentes bacterianos, como los péptidos formados o el peptidoglucano, así como por el factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) de las citocinas y las interleucinas (IL) 1 y 6, las cuales son liberadas por macrófagos activados y células endoteliales.

Aunque la mayoría de las personas tiene anticuerpos antiestafilocócicos, se desconoce si sus niveles son cualitativa o cuantitativamente suficientes para proteger de la infección. Los anticuerpos anticapsulares y anti-MSCRAMM facilitan la opsonización *in vitro* y se han mostrado capaces de proteger contra la infección en varios modelos animales. No han logrado prevenir las infecciones estafilocócicas en los estudios clínicos.

### Patogenia de la enfermedad mediada por toxinas

*S. aureus* produce tres tipos de toxinas: citotoxinas (que fueron descritas en párrafos anteriores), superantígenos, que son toxinas pirógenas, y toxinas exfoliativas. Tanto los datos epidemiológicos como los obtenidos de animales sugieren que la presencia de anticuerpos antitoxinas protege de la enfermedad en el TSS, la intoxicación alimentaria por estafilococos y el síndrome de dermatitis exfoliativa causado por dicho microorganismo (SSSS, *staphylococcal scalded skin syndrome*). El cuadro patológico surge después de la síntesis y la absorción de la toxina, y de que ésta inicie la respuesta del hospedador.

**Enterotoxina y toxina 1 del síndrome de choque tóxico** Los superantígenos tóxicos de acción pirógena son una familia de proteínas de tamaño molecular pequeño, con estructuras semejantes, que originan dos enfermedades: el síndrome de choque tóxico (TSS) y la intoxicación alimentaria. El primero es consecuencia de la facultad que tienen las enterotoxinas y la toxina 1 del síndrome de choque tóxico (TSST-1, *toxic shock syndrome toxin 1*) de actuar como mitógenos en los linfocitos T. En el proceso de presentación de antígenos normal, éstos se procesan al principio en el interior de la célula y, después, los péptidos son presentados en el surco del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*) de clase II, lo que desencadena una respuesta medida en los linfocitos T. A diferencia de lo comentado, las enterotoxinas se unen de manera directa a la región invariable del MHC (por fuera del surco mencionado). Después, las enterotoxinas se unen a los receptores del linfocito T a través de la cadena  $v\beta$ , lo que da lugar a una drástica sobreexpansión de los clones de linfocitos T (hasta 20% de la población total de linfocitos T).

La consecuencia de dicha expansión celular es una “tormenta de citocinas”, en la que se liberan mediadores de la inflamación como el interferón (IFN) gamma, las interleucinas 1 y 6, y los factores de necrosis tumoral alfa y beta (TNF- $\alpha$  y TNF- $\beta$ ). El resultado es un cuadro multisistémico en el que aparece una constelación de signos y síntomas, como mialgias, fiebre, erupciones e hipotensión. Estos datos son similares a los que aparecen en el choque endotoxínico; sin embargo, los mecanismos patógenos son diferentes. La liberación de endotoxina procedente del aparato digestivo, podría intensificar por sinergismo los efectos de la toxina.

Otra región de la molécula de enterotoxina es la que ocasiona los síntomas de intoxicación alimentaria. Las enterotoxinas son termoestables y sobreviven en entornos que destruirían a las bacterias. El cuadro patológico aparece por la ingestión de la toxina preformada y, en consecuencia, el periodo de incubación es breve (1 a 6 h). La toxina estimula el



nervio neumogástrico y el centro del vómito en el encéfalo. También parece estimular la actividad peristáltica del intestino.

**Toxinas exfoliativas y síndrome exfoliativo estafilocócico** Las toxinas con acción exfoliativa son las que causan el síndrome exfoliativo estafilocócico. Las toxinas que ocasionan enfermedad en los seres humanos se han dividido en dos serotipos: ETA y ETB. Estas toxinas rompen los desmosomas que unen a las células vecinas.

No se ha dilucidado el mecanismo por el que se produce tal rotura, pero los estudios sugieren que las toxinas poseen actividad de proteasa serínica, lo que (por mecanismos no dilucidados) desencadenaría la exfoliación. El resultado es la dehiscencia de la epidermis a nivel de la granulosa, fenómeno que provoca la descamación superficial de la piel que es típica de la enfermedad.

## ■ DIAGNÓSTICO

Las infecciones por *S. aureus* pueden diagnosticarse con facilidad por medio de la tinción de Gram (fig. 135-1) y por el examen microscópico del contenido del absceso o del tejido infectado. El cultivo sistemático del material infectado suele generar resultados positivos, y los cultivos de sangre son a veces positivos incluso cuando la infección se localiza en zonas extravasculares. Para el diagnóstico rápido de la infección por el microorganismo mencionado se han aplicado métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*), que se utilizan cada vez más en los laboratorios de microbiología clínica. Hasta la fecha, los métodos serológicos no han sido útiles para el diagnóstico de las infecciones estafilocócicas. Sigue siendo un gran problema diagnóstico dilucidar si las personas con bacteriemia corroborada por *S. aureus* también tienen endocarditis infecciosa o algún foco metastásico infeccioso. De manera invariable, los hemocultivos positivos sugieren una infección endovascular del tipo de la endocarditis (véase “Bacteriemia, septicemia y endocarditis infecciosa”, más adelante).

## ■ SÍNDROMES CLÍNICOS

(Cuadro 135-1.)

### Infecciones de piel y partes blandas

*S. aureus* origina infecciones cutáneas de diversa índole, muchas de las cuales son causadas por estreptococo del grupo A o (con menos frecuencia) por otras especies de estreptococo. Entre los factores predisponentes más frecuentes están las dermatosis, los daños de la piel (como el causado por picaduras de insectos o traumatismos menores), las inyecciones (como en el caso de la diabetes o el consumo de drogas inyectables) y la falta de aseo personal. Estas infecciones se caracterizan por la formación de vesículas pustulosas que suelen comenzar en los folículos pilosos y se propagan a los tejidos vecinos. La *folliculitis* es una infección superficial que afecta el folículo piloso en la que hay una zona central de purulencia (pus) rodeada de induración y eritema. Los *furúnculos* son lesiones más extensas y dolorosas que suelen aparecer en las regiones pilosas y húmedas del cuerpo, y que se extienden desde el folículo piloso hasta transformarse en un absceso verdadero con una zona de purulencia central. El *ántrax* se sitúa con mayor frecuencia en la mitad inferoposterior del cuello y es todavía más doloroso y grave, porque surge de la coalescencia de otras lesiones que abarcan la capa más profunda del tejido subcutáneo. En términos generales, los furúnculos y el ántrax se identifican con facilidad porque de ellos mana pus al comprimirlos o en forma espontánea.

En 1 a 3% de las mujeres que amamantan a sus hijos surge *mastitis*. El cuadro infeccioso, que suele aparecer a las dos a tres semanas después del parto, se caracteriza por manifestaciones que van desde la celulitis, hasta la formación de abscesos. En los casos más graves suelen surgir signos de tipo general, como fiebre y escalofríos. Otras infecciones cutáneas por *S. aureus* son el impétigo, la celulitis y la hidradenitis supurada (infecciones foliculares repetitivas en regiones como la axila). *S. aureus* es uno de los microorganismos patógenos más frecuentes en las infecciones de las incisiones quirúrgicas.

### Infecciones de tejidos musculoesqueléticos

*S. aureus* es uno de los microorganismos que con mayor frecuencia origina infecciones óseas (por diseminación hematógena y también por

## CUADRO 135-1 Enfermedades causadas con frecuencia por *Staphylococcus aureus*

### Infecciones de piel y partes blandas

- Foliculitis
- Furúnculo, ántrax
- Celulitis
- Impétigo
- Mastitis
- Infecciones de incisiones quirúrgicas
- Hidradenitis supurativa

### Infecciones musculoesqueléticas

- Artritis séptica
- Osteomielitis
- Piomiositis
- Abscesos del psoas

### Infecciones de vías respiratorias

- Neumonía por respiradores u hospitalaria
- Émbolos pulmonares sépticos
- Neumonía posviral (como influenza)
- Empiema

### Bacteriemia y sus complicaciones

- Septicemia, choque séptico
- Focos metastásicos de infección (en riñones, articulaciones, huesos, pulmones)
- Endocarditis infecciosa

### Endocarditis infecciosa

- Por drogas inyectables
- En válvulas originales
- En prótesis valvulares
- Hospitalaria

### Infecciones en dispositivos (como catéteres intravasculares o prótesis articulares)

### Enfermedades mediadas por toxinas

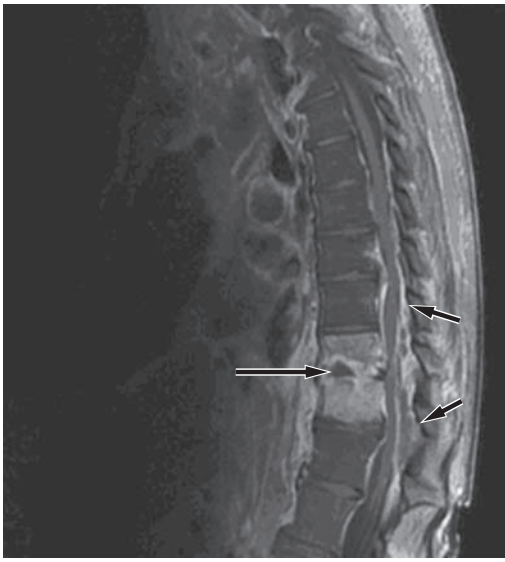
- Síndrome de choque tóxico
- Intoxicación alimentaria
- Síndrome exfoliativo estafilocócico

### Infecciones invasoras extrahospitalarias por MRSA

- Fascitis necrosante
- Síndrome de Waterhouse-Friderichsen
- Neumonía necrosante
- Púrpura fulminante

propagación de una parte blanda vecina). En los niños, la *osteomielitis hematógena* afecta muy a menudo a los huesos largos. El cuadro inicial incluye fiebre y dolor óseo o aversión del pequeño a soportar pesos. Suele aumentar el número de leucocitos y la velocidad de eritrosedimentación. Los cultivos de sangre son positivos en cerca del 50% de los casos. De ser necesario, casi siempre resultan diagnósticos los cultivos y el estudio histopatológico de muestras óseas. Las radiografías habituales pueden resultar normales incluso 14 días después de comenzar los síntomas. La gammagrafía con fosfonato de <sup>99m</sup>Tc suele identificar los primeros signos de la infección. Las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) son más sensibles que las otras técnicas para confirmar el diagnóstico radiológico.

En los adultos, la osteomielitis hematógena que afecta los huesos largos es menos frecuente. Sin embargo, uno de los cuadros clínicos iniciales más comunes es la *osteomielitis vertebral*. Este trastorno suele



**Figura 135-3** Osteomielitis vertebral por *Staphylococcus aureus* que afecta el disco torácico situado entre T9 y T10. La resonancia magnética sagital después de administrar medio de contraste en la columna vertebral demuestra destrucción del espacio intervertebral T9-T10 con refuerzo (flecha). Se observa roce en la médula dorsal y una acumulación epidural que se extiende desde T9 hasta T11 (flechas cortas).

observarse en personas con endocarditis, en las sometidas a hemodiálisis, en los diabéticos y en los adictos a drogas inyectables. Las infecciones de las vértebras pueden aparecer con dorsalgia intensa y fiebre, pero su presentación también suele ser menos grave, con dorsalgia crónica y febrícula. *S. aureus* es el patógeno que con mayor frecuencia causa abscesos epidurales, complicación que puede originar una afección del sistema nervioso. La persona se queja de dificultad para orinar o caminar, y de dolor radicular, además de los síntomas propios de la osteomielitis. La intervención quirúrgica en estos casos suele constituir una urgencia médica. Por medio de la resonancia magnética se confirma con bastante certeza el diagnóstico (fig. 135-3).

Las infecciones óseas que son producto de la propagación desde tejidos vecinos tienden a surgir de infecciones de partes blandas, como en el caso de las úlceras diabéticas o vasculares, las operaciones y los traumatismos. El hecho de que el hueso quede al descubierto, de que haya una fístula húmeda, de que no cicatrice la lesión o que de ella mane en forma ininterrumpida algún tipo de secreción, sugiere afección del hueso subyacente. La afección ósea se diagnostica mediante el cultivo óseo y el examen histopatológico (que revela, p. ej., datos de infiltración de PMN).

La contaminación del material de cultivo por los microorganismos de los tejidos vecinos dificulta el diagnóstico de osteomielitis cuando no se ha logrado la confirmación por métodos histopatológicos. Además, con los medios radiográficos resulta a veces difícil distinguir entre la osteomielitis y la infección de las partes blandas suprayacentes con osteítis subyacente.

Tanto en niños como en adultos, *Staphylococcus aureus* es la causa más frecuente de *artritis séptica* en articulaciones nativas. La infección evoluciona con rapidez y puede acompañarse de destrucción articular extensa si no se trata. El cuadro se presenta con fiebre, hinchazón articular y dolor intenso al mover la articulación afectada. El líquido aspirado de la articulación es turbio, tiene  $>50\,000$  PMN/ $\mu$ l y presenta cocos grampositivos en cúmulos en el estudio con tinción de Gram (fig. 135-1). En los adultos, la artritis puede deberse a traumatismos, operaciones o diseminación hematógena. Las articulaciones afectadas con mayor frecuencia son las rodillas, los hombros, las caderas y las interfalángicas. El cuadro suele comenzar en articulaciones que ya estaban dañadas por una artrosis o una artritis reumatoide. También se observan infecciones yatrógenas secundarias a aspiraciones o a la inyección de fármacos en la articulación. En dichas situaciones la persona siente mayor dolor e hinchazón en la articulación afectada, junto con fiebre.

La *piomiositis* es una infección rara del músculo estriado que se presenta sobre todo en climas tropicales, pero que también ocurre en pacientes inmunodeprimidos o infectados con VIH. La *piomiositis* se manifiesta por fiebre, edema y dolor superpuesto al músculo afectado. La aspiración de líquido del tejido afectado revela pus. Si bien un antecedente de traumatismo guarda relación con la infección, no se ha esclarecido bien su patogenia.

### Infecciones de vías respiratorias

Las infecciones de vías respiratorias causadas por *S. aureus* se observan en algunas situaciones clínicas precisas. *S. aureus* es la causa de infecciones graves en recién nacidos y lactantes; dichas infecciones se manifiestan al principio por disnea, fiebre e insuficiencia respiratoria. En las radiografías de tórax se advierten neumatoceles (cavidades de pared delgada y contornos filamentosos). El neumotórax y el empiema son complicaciones conocidas de este tipo de infección.

En los adultos, las infecciones pulmonares de tipo nosocomial por *S. aureus* suelen surgir en las personas intubadas que se atienden en unidades de cuidados intensivos. Los individuos con colonización nasal tienen un riesgo más grande de sufrir estas infecciones. El cuadro inicial es similar al que se observa en las infecciones pulmonares por bacterias de otro tipo. Los pacientes generan volúmenes crecientes de esputo purulento y terminan por mostrar un cuadro disneico con fiebre y nuevos infiltrados pulmonares.

Distinguir la neumonía bacteriana de las otras causas de insuficiencia respiratoria o nuevos infiltrados pulmonares en los enfermos en estado crítico suele resultar difícil y depende de una serie de datos clínicos, radiológicos y de laboratorio.

Las infecciones extrahospitalarias de vías respiratorias por *S. aureus* suelen surgir después de cuadros virales (muy a menudo gripe [influenza]).

Las manifestaciones iniciales son la fiebre, la generación de esputo sanguinolento y la presencia de neumatoceles en 50% de los campos pulmonares o de múltiples infiltrados pulmonares irregulares (fig. 135-4). El diagnóstico se hace por tinción de Gram y cultivo del esputo. Los cultivos de sangre, a pesar de resultar útiles, por lo regular no arrojan resultados positivos.

### Bacteriemia, septicemia y endocarditis infecciosa

La bacteriemia por *S. aureus* puede complicarse con cuadros como septicemia, endocarditis, vasculitis o siembra metastásica (aparición de acumulaciones de pus o supuración en tejidos de otras localizaciones). Se ha calculado que la frecuencia de siembras metastásicas durante la bacteriemia llega incluso a 31%. Entre los tejidos afectados con ma-



**Figura 135-4** Tomografía computarizada que ilustra una neumonía necrosante por MRSA extrahospitalario en una mujer diabética que al principio manifestaba un absceso cutáneo.

por frecuencia están los huesos, las articulaciones, los riñones y los pulmones.

La identificación de estas complicaciones suele ser difícil cuando se usan sólo métodos de diagnóstico clínico y pruebas de laboratorio. Entre los trastornos coexistentes que suelen aparecer junto con la bacteriemia por *S. aureus* y que agravan el riesgo de complicaciones están la diabetes, la infección por VIH y la insuficiencia renal. Otros factores del hospedador que implican un mayor riesgo de complicaciones son el cuadro inicial con bacteriemia por *S. aureus* de origen extrahospitalario (excepto en los consumidores de drogas inyectables), la ausencia de algún foco primario identificable y la presencia de dispositivos protésicos u otro material.

En términos clínicos, el cuadro inicial de la septicemia por *S. aureus* es semejante al observado en las septicemias por otras bacterias. Por lo regular se observa la secuencia de cambios hemodinámicos ya descrita (que comienza con alcalosis respiratoria y manifestaciones clínicas como hipotensión y fiebre). El diagnóstico microbiológico se corrobora por la positividad de los cultivos de sangre.

La incidencia global de endocarditis por *S. aureus* ha aumentado en los últimos 20 años. Tal microorganismo en la actualidad es la principal causa de endocarditis en todo el mundo y compone 25 a 35% de los casos. El incremento se debe, por lo menos en parte, al mayor uso de dispositivos intravasculares; los estudios de ecocardiografía transesofágica (TEE, *transesophageal echocardiography*) han demostrado una incidencia de endocarditis infecciosa de 25% en pacientes con bacteriemia por *S. aureus* y catéteres intravasculares. Otros factores que conllevan más riesgo de endocarditis son el uso de drogas inyectables, la hemodiálisis, la portación de dispositivos protésicos intravasculares y la inmunodepresión. Pese a la disponibilidad de antibióticos eficaces, las tasas de mortalidad por estas infecciones siguen fluctuando entre 20 y 40%, lo cual depende tanto del hospedador como de las características de la infección. Las complicaciones de la endocarditis por *S. aureus* incluyen insuficiencia vascular cardíaca, émbolos periféricos, siembras metastásicas y afectación del sistema nervioso central (SNC) (p. ej., aneurismas micóticos, apoplejías embólicas).

La endocarditis por *S. aureus* se observa en cuatro situaciones clínicas: 1) endocarditis de las cavidades derechas del corazón, vinculada con el consumo de drogas inyectables; 2) endocarditis de las válvulas originales de las cavidades izquierdas; 3) endocarditis de las prótesis valvulares, y 4) endocarditis nosocomial. En cada una de las situaciones mencionadas, el diagnóstico se confirma cuando se identifican los estigmas clínicos que sugieren endocarditis, que comprenden manifestaciones cardíacas, como soplos nuevos o cambiantes en las válvulas del corazón; manifestaciones cutáneas de la endocarditis, como lesiones vasculíticas, nódulos de Osler o lesiones de Janeway; manifestaciones de la enfermedad embólica, y antecedentes que sugieran riesgo de bacteriemia por *S. aureus*. En caso de que no se identifique la antibióticoterapia previa, casi siempre son positivos los cultivos de sangre. La ecocardiografía transtorácica, si bien es menos sensible que la transesofágica, necesita menos penetración corporal y suele señalar la presencia de vegetaciones valvulares. Actualmente se utilizan los criterios de Duke (**cuadro 124-3**) para ayudar a establecer la probabilidad de este diagnóstico.

La endocarditis aguda derecha de la válvula tricúspide por *S. aureus* suele observarse en los adictos a drogas inyectables. El cuadro clásico inicial consiste en fiebre alta, aspecto clínico de intoxicación, dolor pleurítico y generación de esputo purulento (a veces sanguinolento). Las radiografías de tórax muestran datos indicativos de embolias pulmonares sépticas (lesiones circulares pequeñas y periféricas que con el tiempo pueden mostrar cavidades). Un alto porcentaje de personas afectadas carece de antecedentes de valvulopatías. En el comienzo de la enfermedad, el individuo puede mostrar sólo fiebre, sin signos cardiovasculares o de cualquier otra localización. Como consecuencia, resulta esencial para el diagnóstico un índice alto de sospecha clínica.

Las personas con antecedentes de daño de válvulas cardíacas suelen mostrar al principio una endocarditis que afecta la válvula natural izquierda y que comprende la válvula afectada con anterioridad. Estos enfermos tienden a ser de mayor edad que quienes presentan endocarditis del lado derecho, su pronóstico es peor y la incidencia de complicaciones es mayor (émbolos periféricos, descompensación cardíaca y siembra metastásica).

*Staphylococcus aureus* es uno de los patógenos que con mayor frecuencia origina endocarditis en las prótesis valvulares. La infección causada por este microorganismo es en especial fulminante en el posoperatorio temprano y conlleva una tasa alta de mortalidad. En casi todos los casos, las medidas médicas no son suficientes por sí solas y es necesario sustituir la válvula de manera urgente. Los enfermos tienden a presentar insuficiencia valvular o abscesos de miocardio que nacen de la región del implante valvular.

La mayor frecuencia de endocarditis nosocomial (15 a 30% de los casos, según el estudio) refleja en parte el uso cada vez más frecuente de dispositivos intravasculares. La endocarditis causada por ellos suele deberse a *S. aureus*; los pacientes están en estado crítico, reciben antibióticos por otras indicaciones y tienen otros cuadros coexistentes, por lo que muy a menudo se pasa por alto el diagnóstico.

### Infecciones de vías urinarias

Las infecciones de las vías urinarias (UTI, *urinary tract infections*) pocas veces son causadas por *S. aureus*. A diferencia de muchos otros patógenos en esas vías, la presencia de *S. aureus* en la orina sugiere diseminación hematógena. Las infecciones ascendentes por ese microorganismo suelen ser consecuencia de la manipulación instrumental del aparato genitourinario.

### Infecciones relacionadas con dispositivos protésicos

*S. aureus* contribuye con una gran proporción de las infecciones relacionadas con dispositivos protésicos. Estas infecciones a menudo afectan catéteres intravasculares, válvulas protésicas, dispositivos ortopédicos, catéteres peritoneales o intraventriculares, dispositivos de asistencia ventricular izquierda e injertos vasculares. A diferencia de la presentación menos activa de las infecciones por estafilococos coagulasa negativos, las infecciones por *S. aureus* relacionadas con el dispositivo a menudo se presentan de manera más aguda, y hay manifestaciones locales y generales. Estas últimas también tienden a evolucionar con más rapidez. Es relativamente frecuente encontrar un absceso en el sitio del dispositivo. La activación de estos abscesos y la obtención de hemocultivos son componentes importantes para establecer el diagnóstico. Las infecciones por *S. aureus* tienden a presentarse con más frecuencia poco después de la implantación, a menos que el dispositivo se utilice para acceso (p. ej., catéter intravascular o de hemodiálisis). En el último caso, pueden aparecer infecciones en cualquier momento. Al igual que en la mayor parte de las infecciones por dispositivos protésicos, el tratamiento satisfactorio por lo general implica retirar el dispositivo. Si se deja colocado será un nido potencial para las infecciones persistentes o recidivantes.

### Infecciones relacionadas con MRSA extrahospitalario

Si bien la piel y los tejidos blandos constituyen las ubicaciones más frecuentes de la infección por CA-MRSA, entre 5 y 10% de estas infecciones es invasiva e incluso llega a ser letal. Algunos ejemplos son: fascitis necrosante, neumonía necrosante y septicemia con síndrome de Waterhouse-Friderichsen o púrpura fulminante. Estas infecciones potencialmente letales reflejan la mayor virulencia de las cepas de *S. aureus* resistente a meticilina.

### Enfermedades mediadas por toxinas

**Intoxicación alimentaria** *S. aureus* constituye una de las principales causas de brotes de infección de origen alimentario en Estados Unidos; en estos casos, si el microorganismo patógeno es *S. aureus*, proviene de la inoculación de una cepa toxigénica en los alimentos por manipuladores colonizados. La toxina queda después incluida en productos que favorecen su proliferación, como natillas, ensaladas de papa (papa) o carnes preparadas. Aunque se destruya la bacteria por calentamiento, la toxina termoestable se conserva. La enfermedad comienza en forma rápida y sus manifestaciones surgen en el plazo de 1 a 6 h después de la ingestión del alimento contaminado. El cuadro se caracteriza por náusea y vómito, aunque también pueden surgir diarrea, hipotensión y deshidratación. Entre las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial está la diarrea por otras causas, en particular la causada por toxinas similares (como las



elaboradas por *Bacillus cereus*). La rapidez del comienzo, la ausencia de fiebre y la naturaleza epidémica del cuadro inicial deben considerarse sospecha de esta entidad. Los síntomas por lo común se resuelven en un plazo de 8 a 10 h. El diagnóstico se puede corroborar al demostrar la presencia de bacterias o de la enterotoxina en el alimento al que se atribuye el brote. El tratamiento incluye sólo medidas de sostén.

**Síndrome de choque tóxico** El síndrome de choque tóxico (TSS) despertó la atención a principios de la década de 1980 en todo Estados Unidos, donde se detectó un gran brote en mujeres jóvenes, por lo demás sanas, que tenían la menstruación. Las investigaciones epidemiológicas señalaron que tales casos guardaban un vínculo importante con la menstruación y con el uso de un tampón muy absorbente que se había comercializado en fecha reciente. Estudios ulteriores demostraron la participación de la TSST-1 en la enfermedad. Al retirarse el tampón absorbente del comercio disminuyó con rapidez la incidencia de la enfermedad. Sin embargo, no cesó la notificación de casos menstruales y no menstruales.

El cuadro clínico inicial es semejante en las formas menstrual y no menstrual del TSS, aunque hay una diferencia clara en cuanto a la naturaleza del riesgo. No es necesaria la presencia previa de una infección clínica por *S. aureus*. El TSS es consecuencia de la elaboración de una enterotoxina o de TSST-1, una toxina parecida a la enterotoxina y con estructura similar. Más del 90% de los casos menstruales son causados por la TSST-1, en tanto que un alto porcentaje de los no menstruales son causados por las enterotoxinas. El TSS comienza con síntomas bastante inespecíficos, similares a los del resfriado. En la variedad menstrual, el cuadro comienza dos a tres días después del inicio de la menstruación con fiebre, hipotensión y eritrodermia de intensidad variable. Es frecuente la afectación de las mucosas (p. ej., hiperemia conjuntival). La enfermedad puede evolucionar con rapidez hacia síntomas como vómito, diarrea, confusión, mialgias y dolor abdominal, que reflejan la naturaleza multisistémica del problema y la afectación del hígado, los riñones, el aparato digestivo, el SNC o varios de estos órganos. En la convalecencia, que tiene lugar una o dos semanas después de comenzar la enfermedad, se descama la piel. Las pruebas de laboratorio muestran hiperazoemia, leucocitosis, hipoalbuminemia, trombocitopenia y anomalías de la función hepática.

El diagnóstico del TSS depende aún de la identificación de un conjunto de signos y manifestaciones, más que de un dato específico, y de que no se cuente con pruebas que denoten la presencia de otras enfermedades normalmente incluidas en el diagnóstico diferencial (p. ej., fiebre exantemática; cuadro 135-2). Otras entidades que deben considerarse son los efectos tóxicos de las drogas, los exantemas virales, la septicemia y la enfermedad de Kawasaki. El trastorno afecta sólo a las personas que no generan anticuerpos contra la TSST-1. Es posible que el cuadro reaparezca si no hay síntesis de anticuerpos después de la enfermedad.

**Dermatitis exfoliativa estafilocócica** Esta clase de dermatitis (SSSS, *staphylococcal scalded-skin syndrome*) suele afectar a recién nacidos y niños. El trastorno varía desde la formación de ampollas delimitadas, hasta la exfoliación de gran parte de la superficie cutánea. La piel suele ser frágil, duele a la palpación y presenta ampollas de paredes finas llenas de líquido. Se rompen con una presión suave, quedando al descubierto las capas subyacentes (signo de Nikolsky; fig. 135-5). En general, el trastorno no afecta las mucosas. En la infección más generalizada hay síntomas de carácter general, como fiebre, letargo e irritabilidad con inapetencia. En los casos más extensos se pierden cantidades notables de líquido. La enfermedad suele surgir después de una infección localizada en alguno de los diversos sitios posibles. La SSSS es menos frecuente en adultos, pero puede aparecer después de infecciones causadas por cepas tóxicas exfoliativas.

## PREVENCIÓN

Prevenir que se propaguen las infecciones por *S. aureus* en el entorno hospitalario entraña lavarse las manos y prestar atención a los métodos más apropiados de aislamiento. Algunos países escandinavos, por medio de estudios cuidadosos de detección de portadores de MRSA y prácticas de aislamiento estrictas, han logrado resultados extraordinariamente satisfactorios a la hora de evitar la introducción y diseminación del

## CUADRO 135-2 Definición del síndrome de choque tóxico por *S. aureus*

1. Fiebre: temperatura  $\geq 38.9^{\circ}\text{C}$
2. Hipotensión: presión sistólica  $\leq 90$  mmHg, o hipotensión ortostática (descenso ortostático  $\geq 15$  mmHg en la presión diastólica, síncope o mareo ortostático)
3. Exantema macular difuso con descamación una a dos semanas después del comienzo (incluidas palmas y plantas)
4. Afectación de diversos órganos y sistemas
  - a. Hígado: niveles de bilirrubina o aminotransferasas del doble de lo normal o mayores
  - b. Sangre: recuento plaquetario;  $\leq 100\,000/\mu\text{l}$
  - c. Riñones: nitrógeno ureico sanguíneo o nivel sérico de creatinina del doble que el límite superior de lo normal o mayor
  - d. Mucosas: hiperemia en vagina, bucofaringe o conjuntivas
  - e. Aparato digestivo: vómito o diarrea desde el comienzo de la enfermedad
  - f. Aparato muscular: mialgias intensas o nivel sérico de creatina fosfoquinasa del doble del límite superior de lo normal o mayores
  - g. Sistema nervioso central: desorientación o alteración de la conciencia sin signos neurológicos focales y sin fiebre ni hipotensión
5. Negatividad de pruebas serológicas o de otro tipo, como las del sarampión, la leptospirosis o la fiebre exantemática, y también negatividad de los cultivos de sangre o líquido cefalorraquídeo en cuanto a microorganismos distintos de *S. aureus*

**Fuente:** con autorización de M Wharton et al: Case definitions for public health surveillance. MMWR 39:1, 1990.

MRSA en los hospitales. Los resultados no han sido tan convincentes en otros países; es el caso de Estados Unidos y Gran Bretaña.

Se ha investigado en diversas situaciones clínicas el empleo de antimicrobianos tópicos (como la mupirocina) para eliminar la colonización de las vías nasales por *S. aureus* y así evitar infecciones ulteriores. La eliminación del estado de portador de *S. aureus* en las vías nasales ha disminuido la incidencia de infecciones en los individuos sometidos a hemodiálisis y diálisis peritoneal. Este fármaco elimina la colonización nasal por *S. aureus*. Un análisis de los estudios clínicos sugiere que quizá también haya disminuido la incidencia de infecciones posoperatorias en los individuos con colonización nasal por *S. aureus*.



**Figura 135-5** Signos del síndrome exfoliativo estafilocócico en un niño de seis años. Se advierte el signo de Nikolsky, que es la separación de la capa superficial de la porción más externa de la epidermis. (Con autorización de LA Schenfeld et al: *Images in clinical medicine. Staphylococcal scalded skin syndrome*. N Engl J Med 342:1178, 2000. © 2000 Massachusetts Medical Society. Reservados todos los derechos.)

El “envoltorio” (que consiste en una serie de intervenciones médicas en una secuencia de varios pasos prescritos) ha reducido el número de infecciones hospitalarias por diversos procedimientos, como la introducción de catéteres intravenosos, donde el estafilococo es uno de los principales microorganismos patógenos (cuadro 131-3). Se han valorado diversas estrategias de vacunación para prevenir las infecciones por *S. aureus*, tanto activas (p. ej., vacuna a base de un conjugado de polisacárido de proteínas capsulares) como pasivas (p. ej., anticuerpo contra el factor de aglomeración). Sin embargo, ninguna ha tenido éxito para fines profilácticos ni terapéuticos.

### INFECCIONES POR ESTAFILOCOCOS COAGULASA NEGATIVOS

Los CoNS, a pesar de ser mucho menos virulentos que *S. aureus*, constituyen algunos de los microorganismos que con mayor frecuencia originan infecciones en las prótesis. Alrededor del 50% de las especies identificadas de CoNS se han vinculado con infecciones en seres humanos. De las especies en cuestión, *S. epidermidis* ha sido el patógeno por lo general más común en el ser humano; este integrante de la flora humana aparece en la piel (en la que representa la especie bacteriana más abundante) y también en la bucofaringe y la vagina. *S. saprophyticus*, que es una especie resistente a novobiocina, es un patógeno presente en infecciones de las vías urinarias.

### PATOGENIA

Entre los CoNS, *S. epidermidis* es la especie que más a menudo se asocia a infecciones de los dispositivos protésicos. La infección es un fenómeno bifásico en el que primero se produce la adhesión al dispositivo y después su colonización. *S. epidermidis* está en especial adaptado para colonizar dichos dispositivos gracias a su capacidad de elaborar el polisacárido extracelular (sedimento) que facilita la formación de una biopelícula protectora en la superficie del dispositivo.

El material protésico implantado suele estar recubierto de constituyentes histicos o del suero del hospedador, como fibrinógeno o fibronectina. Estas moléculas actúan como ligandos capaces de tender puentes de unión y de facilitar la adhesión de la bacteria a la superficie del dispositivo. Una serie de proteínas de superficie, como autolisina (AtLE), proteína de unión a fibrinógeno y proteína relacionada con la acumulación (AAP, *accumulation-associated protein*), son importantes en la adhesión a las superficies modificadas o no modificadas de prótesis. El polisacárido adhesina intercelular facilita la colonización estafilocócica subsiguiente y la acumulación en la superficie del dispositivo. En *S. epidermidis*, los genes *ica* se encuentran en cepas relacionadas con infecciones por dispositivos con más frecuencia que en las cepas relacionadas con la colonización de superficies de mucosas. La biopelícula al parecer hace las veces de una barrera que protege a las bacterias de los mecanismos de defensa del hospedador y también de los antibióticos, y a la vez proporciona un medio adecuado para la supervivencia de la bacteria. El ácido poli- $\gamma$ -DL-glutámico es secretado por *S. epidermidis* y favorece la protección contra la fagocitosis por neutrófilos.

Otras dos especies más de estafilococos, *Staphylococcus lugdunensis* y *Staphylococcus schleiferi*, originan infecciones más graves (endocarditis en válvulas originales y osteomielitis) que las producidas por otros estafilococos coagulasa negativos. No se tiene explicación de esta virulencia mayor, aunque las dos especies parecen compartir con *S. aureus* más determinantes de virulencia (p. ej., el factor de agrupación y la lipasa) que otros estafilococos coagulasa negativos.

La capacidad de *S. saprophyticus* para causar infecciones de vías urinarias en las mujeres jóvenes parece vinculada con una mayor capacidad de adherirse a las células uroepiteliales. Pudiera contribuir a esta afinidad la hemaglutinina-adhesina de 160 kDa.

### DIAGNÓSTICO

No es difícil detectar estafilococos coagulasa negativos en los focos de infección o en la corriente sanguínea por los métodos de cultivo microbiológicos comunes, pero la interpretación de los resultados suele ser problemática. Estos microorganismos aparecen en gran cantidad en la piel, por lo que a menudo contaminan los cultivos. Se ha calculado que sólo 10 a 25% de los cultivos de sangre en que se identifican CoNS reflejan una bacteriemia verdadera. Surgen problemas similares con los cul-

tivos de material procedente de otros sitios. Entre los datos clínicos que sugieren una bacteriemia verdadera están la fiebre, los signos de infección local (eritema o drenaje purulento en el sitio del catéter intravenoso), la leucocitosis y los signos sistémicos de septicemia. Entre los resultados de laboratorio que sugieren una bacteriemia verdadera están los múltiples cultivos separados positivos para la misma cepa (es decir, la misma especie con el mismo antibiograma o con una huella de DNA muy similar), la proliferación de la cepa en el plazo de 48 h y la proliferación de las bacterias en recipientes para aerobios y anaerobios.

### SÍNDROMES CLÍNICOS

Los CoNS pueden originar infecciones de diversa índole en las prótesis de válvulas cardíacas y articulares, los injertos vasculares, los dispositivos intravasculares y las derivaciones en el SNC. En todas las situaciones anteriores, el cuadro clínico inicial es semejante. Los signos de la infección circunscrita suelen ser sutiles, la evolución de la enfermedad es lenta y los signos sistémicos suelen ser escasos. A veces se advierten signos manifiestos de infección, como drenaje purulento, dolor en el sitio afectado o aflojamiento de la prótesis implantada. Es frecuente la fiebre, aunque no siempre aparece, y a veces hay leucocitosis leve. En ocasiones se incrementan los reactivos de la fase aguda, la velocidad de eritrosedimentación y la concentración de proteína C reactiva.

Son poco frecuentes las infecciones no vinculadas con dispositivos protésicos, aunque los estafilococos coagulasa negativos serían la causa de cerca del 5% de las endocarditis de válvulas originales en algunas revisiones. *S. lugdunensis* parece un patógeno más peligroso en tales circunstancias; causa una mayor mortalidad y una destrucción más rápida de la válvula, con formación de abscesos.

### TRATAMIENTO Infecciones estafilocócicas

**PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO** La incisión quirúrgica y el drenaje de todos los abscesos purulentos constituyen la intervención terapéutica más importante en las infecciones estafilocócicas. El surgimiento de MRSA extrahospitalario ha aumentado la importancia de obtener cultivo de todos los abscesos a fin de identificar microorganismos patógenos y determinar la susceptibilidad antimicrobiana. Hay pocas probabilidades de obtener buenos resultados con el tratamiento en las infecciones de prótesis si no se las extrae. En las pocas situaciones en que resulte imposible la extracción, o cuando la infección provenga de CoNS, quizá esté justificado ensayar un tratamiento médico sin extraer el dispositivo. Como el riesgo de complicaciones de la bacteriemia de *S. aureus* es bien conocido, el tratamiento casi siempre es prolongado (cuatro a ocho semanas), salvo si se detecta que el paciente pertenece al pequeño porcentaje de individuos que tienen un riesgo bajo de complicaciones.

**DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO** Subsisten los debates respecto de la duración del tratamiento contra las infecciones bacteriemias por *S. aureus*. Entre las manifestaciones que se vinculan con mayor riesgo de bacteriemia complicada están la persistencia de cultivos sanguíneos positivos a las 48 a 96 h de emprender el tratamiento, el contagio extrahospitalario de la infección, la imposibilidad de retirar los focos eliminables de infección (p. ej., catéteres intravasculares) y las manifestaciones cutáneas y embólicas de la infección. En los individuos con buena respuesta inmunitaria en que se tenga planeado un tratamiento de corta duración estaría justificada la práctica de una ecocardiografía transesofágica para descartar una endocarditis, ya que ni los datos clínicos ni los de laboratorio bastan para corroborar la afectación del corazón. Además, también conviene realizar un estudio radiológico exhaustivo para identificar posibles acumulaciones metastásicas. Se necesita una valoración cuidadosa de todos los sitios sintomáticos.

**SELECCIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS** Cada vez ha resultado más difícil escoger los antimicrobianos para combatir las infecciones por estafilococos coagulasa positivos y CoNS, ante la prevalencia de las cepas resistentes a múltiples fármacos. Se ha incrementado la resis-

tencia estafilocócica a la mayor parte de las familias de antibióticos, como los lactámicos  $\beta$ , aminoglucósidos, fluoroquinolonas y (en menor medida) glucopéptidos. Esta tendencia fue mucho más manifiesta en el caso de los CoNS: más del 80% de las cepas aisladas en hospitales son resistentes a la metilicina, y estas cepas de MRSA también son, en su mayor parte, normalmente resistentes al resto de los antibióticos. La selección de los antimicrobianos para tratar la infección por *S. aureus* es semejante a la que se hace en las infecciones por CoNS; por ambas causas, se exponen juntas las opciones terapéuticas contra dichos patógenos y se resumen en el [cuadro 135-3](#).

Como los plásmidos que contienen la enzima penicilinasas están muy diseminados, son pocas las cepas de estafilococos (<5%) que siguen siendo sensibles a la penicilina. Pero, contra estas cepas sensibles, la penicilina sigue siendo el fármaco de preferencia. Las cepas resistentes a penicilina se tratan con penicilinas semisintéticas resistentes a la penicilinasas (SPRP, *semisynthetic penicillinase-resistant penicillins*), como la oxacilina o la nafcilina. En la actualidad se usa poco la metilicina, que fue la primera de las SPRP. Otros medicamentos a los que cabe recurrir en estas infecciones son las cefalosporinas; las de segunda y tercera generaciones no brindan ventaja terapéutica alguna en comparación con las de la primera generación en el tratamiento de las infecciones por estafilococos. Los fármacos carbapenémicos poseen una actividad excelente contra *S. aureus* sensible a metilicina (MSSA, *methicillin-sensitive S. aureus*), pero no contra *S. aureus* resistente a metilicina.

Un año después de introducirse la metilicina ya se había comunicado el aislamiento de un MRSA. Desde esa fecha, la prevalencia del microorganismo se ha incrementado de manera constante. En muchos hospitales, 40 a 50% de las cepas de *S. aureus* son resistentes a metilicina, y este fenómeno denota resistencia a todas las SPRP y también a todas las cefalosporinas. La resistencia a la metilicina se explica por la aparición de una nueva proteína de unión a la penicilina ([PBP, *penicillin-binding protein*], la 2a o 2'); esta proteína es sintetizada por el gen *mecA*, que forma parte (según ya fue comentado) de un gran elemento genético móvil (una isla de patogenicidad o genómica), el llamado cromosoma en casete estafilocócico (SCC*mec*). Se ha planteado la hipótesis de que la adquisición de dicho material genético sea consecuencia de la transferencia horizontal desde una especie afín de estafilococos, como *S. sciuri*. La expresión fenotípica de la resistencia a la metilicina puede ser constitutiva (expresada en todos los microorganismos de una población) o heterogénea (expresada por una parte del total de la población de microorganismos). Es difícil detectar la resistencia a dicho antibiótico en un laboratorio de microbiología clínica cuando la cepa expresa una resistencia heterogénea. Por lo tanto, en estas situaciones se efectúan de manera habitual pruebas de sensibilidad a temperaturas reducidas ( $\leq 35^\circ\text{C}$  durante 24 h) y con mayores concentraciones de sal en el medio de cultivo, para intensificar la expresión de la resistencia. Además de las técnicas de PCR, se crearon métodos rápidos para detectar la resistencia a la metilicina.

La vancomicina sigue siendo el fármaco preferente para tratar las infecciones por estafilococos resistentes a metilicina. Como su acción bactericida es menor que la de los lactámicos  $\beta$ , sólo debe utilizarse después de un análisis cuidadoso y en sujetos con antecedentes de alergia a estos últimos antibióticos. Han surgido tres tipos de resistencia estafilocócica a la vancomicina: 1) El "arrastré" de la concentración inhibitoria mínima (MIC, *minimum inhibitory concentration*) se refiere al aumento progresivo de la MIC de la vancomicina que se ha detectado en diversas áreas geográficas. Los estudios indican que infecciones por cepas de *S. aureus* con MIC de vancomicina  $>1 \mu\text{g/ml}$  no responden tan bien al tratamiento con este fármaco como las cepas con una MIC  $<1 \mu\text{g/ml}$ . Algunos expertos (p. ej., *The Medical Letter*) recomiendan elegir otro fármaco en estos casos.

2) En 1997 se señaló la aparición en Japón de una cepa de *S. aureus* con menor sensibilidad a la vancomicina (VISA, *vancomycin intermediate S. aureus*). Después se notificó la aparición de otras cepas de VISA. Todas las cepas eran resistentes a metilicina y otros antimicrobianos. Al parecer, las cepas VISA evolucionaron (bajo la

presión selectiva de la exposición a la vancomicina) a partir de cepas sensibles a vancomicina pero heterogéneas, y una proporción pequeña de la población bacteriana expresó el fenotipo de la resistencia. No se ha identificado el mecanismo de resistencia propio de los VISA, pero parece consistir en una anomalía de la pared celular. La vancomicina queda atrapada en los enlaces cruzados anormales entre peptidoglucanos y no puede llegar al sitio donde actúa normalmente. 3) En el año 2002 se publicó la identificación de la primera cepa clínica de *S. aureus* por completo resistente a la vancomicina. La resistencia de esta cepa clínica y de otras seis notificadas después se debía a la presencia de *vanA*, el gen encargado de la expresión de la resistencia a vancomicina en los enterococos. Dicha observación sugirió que la resistencia se adquiría por transferencia conyugal horizontal a partir de una cepa de *Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina. Varios enfermos presentaban MRSA y también enterococos resistentes a vancomicina en los cultivos de material obtenido de los focos de infección. Del gen *vanA* depende la síntesis del dipéptido D-Ala-D-Lac en vez de D-Ala-D-Ala. La vancomicina no es capaz de unirse al péptido alterado.

La telavancina es un lipoglucopeptido parenteral derivado de la vancomicina que en fecha reciente fue aprobado por la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos para el tratamiento de las infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos. Este fármaco tiene dos destinatarios: la pared celular y la membrana celular. Sigue siendo activo contra las cepas de VISA.

La daptomicina, un nuevo bactericida parenteral con actividad antiestafilocócica, está autorizada para el tratamiento de las bacteriemias (lo que incluye endocarditis de las cavidades derechas del corazón) e infecciones cutáneas complicadas. No es eficaz en las infecciones respiratorias. Este fármaco tiene un mecanismo de acción novedoso: destruye la membrana citoplásmica. Se ha notificado la resistencia estafilocócica a la daptomicina, la cual a veces surge durante el tratamiento.

La linezolid (la primera oxazolidinona) es bacteriostática frente a los estafilococos, se tolera bien y tiene la ventaja de que su biodisponibilidad es similar después de su administración oral o parenteral. No se han comunicado resistencias cruzadas con otros inhibidores de la síntesis de proteínas. Los casos de resistencia a dicho fármaco han sido escasos, aunque se ha notificado, como mínimo, una cepa clínica resistente. Sin embargo, se ha notificado resistencia a la linezolid. Los efectos secundarios más graves de la linezolid son trombocitopenia y casos excepcionales de neutropenia y de neuropatía periférica.

La estreptogramina parenteral quinupristina-dalfopristina presenta actividad bactericida frente a todos los estafilococos, incluidas las cepas VISA. Dicho fármaco se ha utilizado con buenos resultados para combatir infecciones graves por MRSA. En los casos de resistencia a la eritromicina o la clindamicina, tiene efecto bacteriostático contra los estafilococos. No hay datos suficientes sobre la eficacia de la quinupristina-dalfopristina y la linezolid en el tratamiento de la endocarditis infecciosa.

Las quinolonas muestran una actividad *in vitro* razonable contra dichos microorganismos, pero ha aumentado poco a poco la frecuencia con que surge la resistencia a las fluoroquinolonas, en particular entre los microorganismos resistentes a la metilicina. De interés particular entre las cepas resistentes a metilicina es la posible aparición de resistencia a las quinolonas durante el tratamiento. La resistencia a estos fármacos es más bien un fenómeno cromosómico y se debe a mutaciones en los genes de la topoisomerasa IV o la girasa del DNA, aunque podrían contribuir también las bombas de eflujo plurifarmacológicas. Las nuevas quinolonas tienen una mayor actividad *in vitro* contra los estafilococos, pero no se sabe si ello se podría traducir en una intensificación de la actividad *in vivo*.

La tigeciclina, un análogo de minociclina de amplio espectro, tiene actividad bacteriostática contra MRSA y su empleo está aprobado en infecciones de la piel y de los tejidos blandos, lo mismo que en las intraabdominales causadas por *S. aureus*. Otros antibióticos, como minociclina y trimetoprim-sulfametoxazol, se han usado con buenos resultados para el tratamiento de infecciones por MRSA en casos de efectos tóxicos o secundarios de la vancomicina.



**CUADRO 135-3 Tratamiento antimicrobiano de infecciones estafilocócicas graves<sup>a</sup>**

Sensibilidad/resistencia de la cepa	Medicamento de elección	Alternativa(s)	Comentarios
<b>Tratamiento parenteral para las infecciones graves</b>			
Sensible a penicilina	Penicilina G (14 ml/4 h)	Nafcilina (2 g/4 h) u oxacilina (2 g/4 h), cefazolina (2 g/8 h), vancomicina (1 g/12 h <sup>b</sup> )	Menos del 5% de las cepas son sensibles a la penicilina.
Sensible a meticilina	Nafcilina u oxacilina (2 g cada 4 h)	Cefazolina (2 g cada 8 h <sup>b</sup> ), vancomicina (1 g cada 12 h <sup>b</sup> )	Los pacientes con alergia a la penicilina pueden tratarse con una cefalosporina si la alergia no implica una reacción anafiláctica o acelerada. La desensibilización a lactámicos β está indicada en algunos casos de infección grave en la que se necesita actividad bactericida máxima (p. ej., endocarditis de válvula protésica <sup>c</sup> ). La lactamasa β tipo A hidroliza en forma rápida la cefazolina y reduce su eficacia en la endocarditis.
Resistente a meticilina	Vancomicina (1 g cada 12 h <sup>b</sup> )	Daptomicina (6 mg/kg cada 24 h <sup>bc</sup> ) para bacteriemia, endocarditis e infecciones de la piel no complicadas; linezolida (600 mg cada 12 h <i>excepto</i> : 400 mg cada 12 h durante infecciones cutáneas no complicadas); quinupristina/dalfopristina (7.5 mg/kg cada 8 h)	Se necesitan pruebas de sensibilidad antes de utilizar un medicamento alternativo. Los medicamentos complementarios (los que deben utilizarse sólo combinados con otros antimicrobianos) incluyen gentamicina (1 mg/kg cada 8 h <sup>b</sup> ), rifampicina (300 mg orales cada 8 h) y ácido fusídico (500 mg cada 8 h; no fácilmente disponibles en Estados Unidos). Quinupristina/dalfopristina es un bactericida contra cepas resistentes a la meticilina, a menos que la cepa sea resistente a la eritromicina o a la clindamicina. La eficacia del tratamiento complementario no está bien documentada en muchas circunstancias. Tanto linezolida como quinupristina y dalfopristina han mostrado actividad <i>in vitro</i> contra la mayor parte de las cepas VISA y VRSA. Véase en la nota del pie del cuadro el tratamiento de la endocarditis de prótesis valvular. <sup>d</sup>
Resistente a meticilina con resistencia intermedia o completa a vancomicina <sup>e</sup>	No documentado	Igual que para cepas resistentes a la meticilina; verificar susceptibilidades a antibiótico	Igual que para las cepas resistentes a la meticilina; verificar susceptibilidades a antibióticos.
Todavía se desconoce (es decir, tratamiento empírico)	Vancomicina (15 a 20 mg/kg cada 8 a 12 h)	—	El tratamiento empírico se administra cuando se desconoce la susceptibilidad de la cepa. Se recomienda la vancomicina con o sin un aminoglucósido en infecciones extrahospitalarias u hospitalarias sospechadas por <i>S. aureus</i> debido a la mayor frecuencia de cepas resistentes a la meticilina en la comunidad.
<b>Tratamiento oral de las infecciones de piel y tejidos blandos</b>			
Sensible a la meticilina	Dicloxacilina (500 mg/6 h), cefalexina (500 mg/6 h)	Minociclina o doxiciclina (100 mg/12 h), TMP-SMX (1 o 2 tabletas/12 h), clindamicina (300 a 450 mg/kg cada 8 h)	Es importante conocer la sensibilidad antimicrobiana de las cepas aisladas en cada región geográfica. Todas las secreciones se deben cultivar.
Resistente a la meticilina	Clindamicina (300 a 450 mg/kg cada 8 h), TMP-SMX (1 a 2 tabletas/12 h), minociclina o doxiciclina (100 mg cada 12 h), linezolida (400 a 600 mg/12 h)		Es importante conocer la sensibilidad antimicrobiana de las cepas aisladas en cada región geográfica. Todas las secreciones se deben cultivar.

<sup>a</sup> Las dosificaciones recomendadas son para adultos con funcionamiento renal y hepático normal.

<sup>b</sup> La dosificación debe ajustarse en pacientes con reducción de la depuración de creatinina.

<sup>c</sup> No se puede utilizar daptomicina para la neumonía.

<sup>d</sup> Para el tratamiento de la endocarditis de válvula protésica, se recomienda añadir gentamicina (1 mg/kg cada 8 h) y rifampicina (300 mg orales cada 8 h), y ajustar la dosificación de la gentamicina si está reducida la tasa de depuración de creatinina.

<sup>e</sup> Se han comunicado infecciones clínicas por cepas de *S. aureus* resistentes a la vancomicina.

**Fuente:** modificado con autorización de FD Lowy: N Engl J Med 339:520, 1998 (© 1998 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.) y de DL Stevens et al: Clin Infect Dis 41:1373, 2006, and Med Lett 48:13, 2006.

**Abreviaturas:** TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol; VISA, *S. aureus* con resistencia intermedia a la vancomicina; VRSA, *S. aureus* resistente a la vancomicina (*vancomycin-resistant S. aureus*).

A veces se utilizan combinaciones de antiestafilocócicos para intensificar la actividad bactericida en el tratamiento de infecciones como la endocarditis o la osteomielitis. En algunos casos (como la endocarditis de las cavidades derechas del corazón) se utilizan combinaciones de fármacos para acortar la duración del tratamiento. Una de ellas es la de rifampicina, aminoglucósidos (como gentamicina) y ácido fusídico (que no se encuentra con facilidad en Estados Unidos).

Los fármacos mencionados solos no son eficaces, por la aparición frecuente de resistencias a los mismos; sin embargo, podrían resultar útiles combinados con otros medicamentos, por su actividad bactericida contra los estafilococos. Sin embargo, hasta ahora los estudios clínicos no han demostrado ningún beneficio terapéutico y los informes más recientes despiertan dudas en relación con los posibles efectos nefrotóxicos de la gentamicina y los efectos secundarios al agregar rifampicina.

**ANTIMICROBIANOS EN SITUACIONES ESPECIALES** En las infecciones cutáneas y de partes blandas no complicadas, se obtienen buenos resultados con los fármacos antiestafilocócicos orales. En otras infecciones conviene el tratamiento parenteral.

La endocarditis por *S. aureus* suele ser una infección aguda que puede ser letal. Por tal razón, es necesario realizar hemocultivos lo antes posible y emprender de inmediato un tratamiento antimicrobiano empírico. En el caso de la endocarditis valvular por *S. aureus*, muchos médicos empiezan el tratamiento con un régimen de tres a cinco días de algún lactámico  $\beta$  y un aminoglucósido (gentamicina, 1 mg/kg IV cada 8 h), si bien hay poca información clínica que respalde esta opción. Cuando se aísla una cepa de MRSA, se recomienda administrar vancomicina (15 a 20 mg/kg cada 8 a 12 h, en dosis iguales hasta un total de 2 g). La dosis de vancomicina debe ajustarse con base en su concentración mínima. El tratamiento por lo general se prolonga durante cuatro a seis semanas, pero la duración depende de la presencia de complicaciones. En la endocarditis valvuloprotésica suele ser necesaria una operación, además de la antibióticoterapia. Se recomienda combinar un lactámico  $\beta$  (o en caso de resistencia del microorganismo, vancomicina, 30 mg/kg cada 24 h, en dos dosis iguales, hasta alcanzar un total de 2 g) con un aminoglucósido (gentamicina, 1 mg/kg por vía IV cada 8 h) y rifampicina oral o IV, 300 mg cada 8 h. Esta combinación se utiliza para que no surja una posible resistencia a la rifampicina durante el tratamiento si se usan sólo dos fármacos.

En caso de osteomielitis hematógena o artritis séptica en los niños, por lo común se obtienen resultados satisfactorios con un ciclo de cuatro semanas de tratamiento. En los adultos, este ciclo suele ser más largo. En las formas crónicas de osteomielitis se necesita un desbridamiento quirúrgico en combinación con los antimicrobianos. En las infecciones articulares, un componente muy importante del tratamiento es la aspiración repetida o la artroscopia de la articulación afectada, para evitar el daño causado por los leucocitos. Se ha utilizado con buenos resultados la combinación de rifampicina y ciprofloxacina, en particular para tratar las infecciones de las prótesis articulares y cuando resulta imposible extraer el dispositivo. La eficacia de esta combinación podría reflejar una mayor actividad contra los estafilococos de las biopelículas, así como la obtención de concentraciones intracelulares eficaces.

La selección del tratamiento empírico contra las infecciones por estafilococos depende en parte de los datos de sensibilidad (antibiogramas) de cada región geográfica. Cada vez más, la vancomicina (en combinación con un aminoglucósido o rifampicina contra las infecciones graves) es el fármaco de preferencia para las infecciones de origen tanto extrahospitalario como hospitalario.

El incremento de las infecciones extrahospitalarias de la piel y los tejidos blandos por MRSA ha dirigido la atención a la necesidad de iniciar tratamiento empírico apropiado. Los fármacos orales que han sido eficaces contra estas cepas son clindamicina, TMP-SMX, doxiciclina y linezolid.

**TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE CHOQUE TÓXICO** El elemento básico del tratamiento del TSS lo constituyen las medidas de sostén, para revertir la hipotensión. Se necesitan líquidos y vasopresores. Los tampones y demás materiales de taponamiento deben extraerse de inmediato. La utilidad de los antibióticos es menos clara. Algunos investigadores recomiendan combinar la clindamicina con una penicilina semisintética o vancomicina (si la cepa es resistente a la meticilina). La primera se recomienda porque, al ser inhibidora de la síntesis de proteínas, aminora la síntesis de toxinas *in vitro*. Al parecer la linezolid también es eficaz como inhibidor de la síntesis de toxinas. Se sugiere el uso de una penicilina semisintética o glucopéptido para eliminar cualquier foco posible de infección y erradicar el estado de portador, que podría aumentar la probabilidad de una recidiva. Informes aislados corroboran la eficacia del empleo de la inmunoglobulina intravenosa para combatir el TSS. Hoy en día la utilidad de los glucocorticoides en el tratamiento de esta enfermedad no está clara.

**TRATAMIENTO DE OTRAS ENFERMEDADES MEDIADAS POR TOXINAS** El tratamiento de la intoxicación alimentaria por estafilococos es totalmente de apoyo. En el SSSS, el tratamiento antiestafilocócico se orienta hacia el foco primario de infección.

#### LECTURAS ADICIONALES

- BODE LG et al: Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 362:9, 2010
- BURTON DC et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* central line-associated bloodstream infections in US intensive care units, 1997–2007. *JAMA* 301:727, 2009
- DELEO FR et al: Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 375:1557, 2010
- FOWLER VG JR et al: Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 355:653, 2006
- GRUNDMANN H et al: Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. *Lancet* 368:874, 2006
- KLEVENS RM et al: Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA* 298:1763, 2007
- LOWY FD: Antimicrobial resistance: The example of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest* 111:1265, 2003
- MCCORMICK JK et al: Toxic shock syndrome and bacterial superantigens: An update. *Annu Rev Microbiol* 55:77, 2001
- MORAN GJ et al: Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 355:666, 2006
- MURDOCH DR et al: Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: The International Collaboration on Endocarditis–Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 169:463, 2009
- OTTO M: *Staphylococcus epidermidis*—the ‘accidental’ pathogen. *Nat Rev Microbiol* 7:555, 2009

# CAPÍTULO 136

## Infecciones estreptocócicas

Michael R. Wessels


La microflora humana normal que coloniza las vías respiratorias, digestivas y genitourinarias se compone de muchas variedades de estreptococos. Algunas de estas especies suponen causas importantes de enfermedad para el ser humano. El estreptococo del grupo A (*group A Streptococcus* [GAS], *S. pyogenes*) es el microorganismo causal de la faringitis estreptocócica, una de las infecciones bacterianas más frecuentes de los niños en edad escolar, y de dos síndromes posinfecciosos: la fiebre reumática aguda (ARF, *acute rheumatic fever*) y la glomerulonefritis posestreptocócica (PSGN, *poststreptococcal glomerulonephritis*). El estreptococo del grupo B (*group B Streptococcus* [GBS] o *S. agalactiae*), es la principal causa de septicemia y meningitis bacterianas de los recién nacidos y una de las más importantes de endometritis y fiebre de las parturientas. Los estreptococos viridans son los causantes más comunes de endocarditis bacteriana. Los enterococos, que tienen una morfología similar a la de los estreptococos, se consideran en la actualidad un género independiente con base en los estudios de homología del DNA. Por lo tanto, las especies que antes se denominaban *S. faecalis* y *S. faecium* ahora se llaman *Enterococcus faecalis* y *E. faecium*, respectivamente. Los enterococos se describen en el capítulo 137.

Los estreptococos son bacterias grampositivas esféricas u ovoideas que, de modo característico, forman cadenas cuando crecen en medios líquidos. La mayor parte de los estreptococos que causa infecciones humanas son anaerobios facultativos, aunque se conocen algunos anaerobios estrictos. Los estreptococos son patógenos de cultivo muy exigente, que precisan medios enriquecidos para crecer en el laboratorio. Los médicos y microbiólogos clínicos suelen identificarlos según cualesquiera de los diversos sistemas de clasificación, como el perfil de hemólisis, el grupo de Lancefield, el nombre de la especie o un nombre común o trivial. Muchos de los estreptococos asociados a infecciones del ser humano producen una zona de hemólisis completa ( $\beta$ ) alrededor de la colonia bacteriana cuando se cultiva en agar con sangre. Los estreptococos hemolíticos  $\beta$  se clasifican según el sistema de Lancefield, una ordenación serológica basada en la reacción de antisueros específicos con

antígenos hidrocarbonados de la pared celular bacteriana. Salvo raras excepciones, todos los microorganismos encuadrados en los grupos A, B, C y G de Lancefield son hemolíticos  $\beta$  y cada uno de ellos se vincula con patrones característicos de infección humana. Otros estreptococos originan una zona de hemólisis parcial ( $\alpha$ ) que a menudo confiere una tonalidad verdosa al agar. La identificación posterior de estos estreptococos hemolíticos  $\alpha$  se basa en las pruebas bioquímicas; se conocen, entre otros, *S. pneumoniae* (cap. 134), causa importante de neumonía, meningitis y otras infecciones, y diversas especies de estreptococos denominadas en conjunto *estreptococos viridans*, que forman parte de la microflora bucal normal y constituyen importantes microorganismos causales de la endocarditis bacteriana subaguda. Por último, hay algunos estreptococos que no producen hemólisis; este modelo se denomina a veces *hemólisis gamma*. Entre los estreptococos clasificados serológicamente dentro del grupo D, los enterococos se consideran en la actualidad un género independiente (cap. 137). La clasificación de los principales grupos de estreptococos que causan infecciones en el ser humano se resume en el cuadro 136-1.

### ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO A

El grupo A de Lancefield consta de una sola especie de *S. pyogenes*. Como indica su nombre, este microorganismo se vincula con diversas infecciones supurativas. Además, los GAS pueden desencadenar los síndromes posinfecciosos de la ARF (asociada en forma exclusiva a la infección por *S. pyogenes*; cap. 322) y la PSGN (cap. 283).

 En todo el mundo, las infecciones por estreptococos del grupo A y sus secuelas posinfecciosas (en especial fiebre reumática aguda y cardiopatía reumática) contribuyen a unos 500 000 decesos por año. Si bien los datos son incompletos, se considera que todas las frecuencias de todas las formas de infección por estreptococos del grupo A y de cardiopatía reumática son 10 veces más altas en países de escasos recursos que en los países desarrollados (fig. 136-1).

### PATOGENIA

Los GAS elaboran distintos componentes de la superficie celular y productos extracelulares importantes tanto para la patogenia de la infección como para la respuesta inmunitaria del ser humano. La pared celular contiene un antígeno polisacárido que se libera si se trata el microorganismo con ácido. La reacción de estos extractos ácidos con el antisuero específico del grupo A constituye la base para la clasificación definitiva de una cepa estreptocócica como *S. pyogenes*. La principal

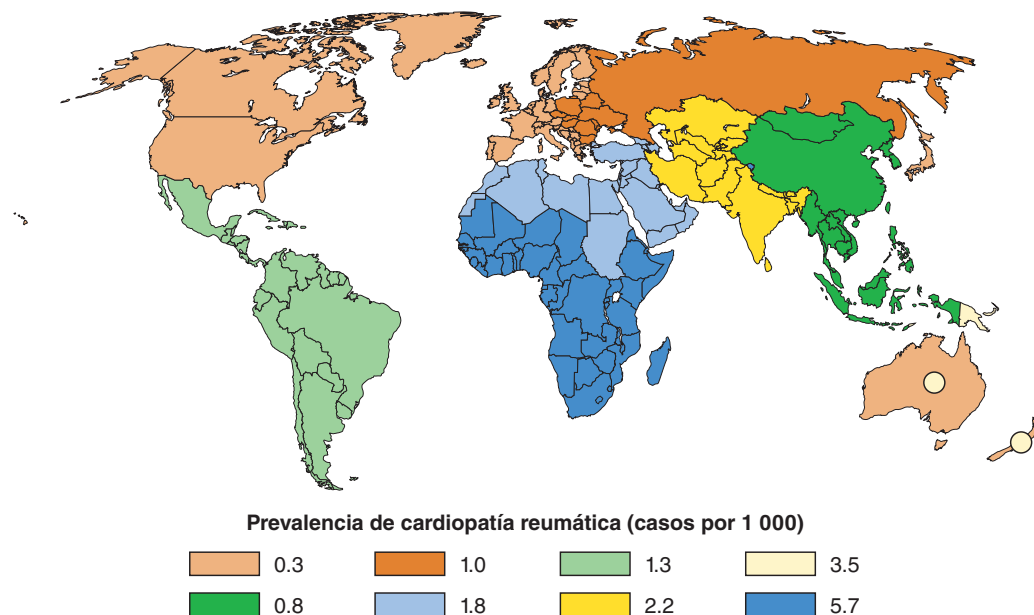
**CUADRO 136-1** Clasificación de los estreptococos

Grupo de Lancefield	Especies representativas	Modelo hemolítico	Infecciones típicas
A	<i>S. pyogenes</i>	$\beta$	Faringitis, impétigo, celulitis, fiebre escarlatina
B	<i>S. agalactiae</i>	$\beta$	Septicemia neonatal y meningitis, infección puerperal, infecciones de las vías urinarias, infección de úlcera diabética, endocarditis
C, G	<i>S. dysgalactiae</i> subespecie <i>equisimilis</i>	$\beta$	Celulitis, bacteriemia, endocarditis
D	Enterococos: <sup>a</sup> <i>E. faecalis</i> ; <i>E. faecium</i>	Por lo general no hemolítico	Infección de vías urinarias, bacteriemia intrahospitalaria, endocarditis
	No enterococos: <i>S. bovis</i>	Por lo general no hemolítico	Bacteriemia, endocarditis
Variable o no agrupable	Estreptococos viridans: <i>S. sanguis</i> , <i>S. mitis</i>	$\alpha$	Endocarditis, absceso dental, absceso cerebral
	Grupo <i>intermedius</i> o <i>milleri</i> : <i>S. intermedius</i> , <i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i>	Variable	Absceso cerebral, absceso visceral
	Estreptococos anaerobios: <sup>b</sup> <i>Peptostreptococcus magnus</i>	Por lo general no hemolítico	Sinusitis, neumonía, empiema, absceso cerebral, absceso hepático

<sup>a</sup> Véase cap. 137.

<sup>b</sup> Véase cap. 164.





**Figura 136-1** Prevalencia de la cardiopatía reumática en niños de cinco a 14 años de edad. Los círculos en Australia y en Nueva Zelanda representan poblaciones indígenas (y también habitantes de las islas del Pacífico en Nueva Zelanda). (Reproducida de Carapetis et al, 2005, con autorización.)

proteína de superficie de los GAS es la proteína M, de la que se conocen más de 100 tipos antigénicamente diferenciados y en la que se basa la serotipificación de las cepas con antisueros específicos. Las moléculas de la proteína M son estructuras fibrilares ancladas en la pared celular del microorganismo que se proyectan en forma de pelo hacia el exterior de la superficie celular. La secuencia aminoácida del extremo distal o aminoterminal de la molécula de la proteína M es bastante cambiante y explica la variación antigénica de los distintos tipos de proteína M, en tanto las regiones más proximales están relativamente conservadas. Se ha creado una nueva técnica para asignar el tipo M a las cepas estreptocócicas del grupo A que se basa en el empleo de la reacción en cadena de la polimerasa para amplificar la región variable del gen de la proteína M. El análisis secuencial del DNA del segmento génico amplificado se puede comparar con una amplia base de datos [creada en los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)] para la asignación del tipo M. Con este método se evita la necesidad de tipificar los sueros, técnica disponible sólo en algunos laboratorios de referencia. La presencia de proteína M en una cepa estreptocócica del grupo A guarda relación con su capacidad para resistir la destrucción fagocítica en la sangre humana fresca; parece que este fenómeno obedece, por lo menos en parte, a la unión del fibrinógeno plasmático a las moléculas de proteína M sobre la superficie estreptocócica, que dificulta la activación y el depósito de fragmentos opsonicos del complemento en la célula bacteriana. Esta resistencia a la fagocitosis se supera con anticuerpos específicos de la proteína M, por lo que las personas que portan anticuerpos contra un tipo determinado de proteína M debido a una infección previa quedan protegidos frente a las infecciones posteriores por microorganismos del mismo tipo M, pero no así de otros tipos.

Los GAS también elaboran, en diversos grados, una cápsula de polisacárido compuesta de ácido hialurónico. La síntesis de grandes cantidades de cápsulas de ácido hialurónico por la acción de determinadas cepas confiere un aspecto mucoso característico a las colonias bacterianas. El polisacárido capsular también interviene en la protección de los microorganismos, y evita su ingestión y destrucción fagocíticas. A diferencia de lo que sucede con la proteína M, la cápsula del ácido hialurónico es un inmunógeno débil, y los anticuerpos antihialuronato no son importantes para la inmunidad protectora; es probable que este hecho obedezca a la estructura en apariencia idéntica del ácido hialurónico de los estreptococos y del de los tejidos conjuntivos de los mamíferos. El polisacárido capsular también toma parte en la colonización de la faringe por los GAS al unirse a CD44, una proteína de unión al ácido hialurónico que se expresa en las células epiteliales de la faringe del ser humano.

Los GAS sintetizan un amplio número de productos extracelulares esenciales para la toxicidad local y general y para la propagación de la infección en los tejidos. Estos productos comprenden las estreptolisinas S y O, toxinas que lesionan las membranas celulares y explican la hemólisis producida por los microorganismos; la estreptocinas; las desoxirribonucleasas; la proteasa y las exotoxinas pirógenas A, B y C. Estas últimas, denominadas antes toxinas eritrógenas, ocasionan el exantema de la escarlatina. Desde mediados de 1980, las cepas pirógenas y productoras de exotoxina de los GAS se han relacionado con infecciones invasoras de una gravedad inusitada, como fascitis necrosante y un síndrome general denominado síndrome del choque tóxico estreptocócico. Hay diversos productos extracelulares que estimulan respuestas específicas de los anticuerpos de gran utilidad para el serodiagnóstico de las infecciones estreptocócicas recientes. Este tipo de pruebas se emplean ante todo para detectar una infección estreptocócica previa cuando se sospecha la presencia de ARF o glomerulonefritis postestreptocócica (PSGN, *poststreptococcal glomerulonephritis*).

## ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### Faringitis

Aunque afecta a pacientes de todas las edades, la faringitis por GAS es una de las infecciones bacterianas infantiles más comunes y representa 20 a 40% de los casos de faringitis exudativa en los niños, aunque es rara antes de los tres años. Entre los niños más pequeños la infección estreptocócica se manifiesta por un síndrome de fiebre, malestar general y linfadenopatía sin faringitis exudativa. La infección se contrae por el contacto con una persona que porte el microorganismo. Las gotitas respiratorias constituyen el mecanismo habitual de diseminación, aunque también se han descrito otras vías, como los brotes propagados en los alimentos.

El periodo de incubación dura uno a cuatro días. Los síntomas comprenden dolor de faringe, fiebre y escalofríos, malestar general y, en ocasiones, molestias abdominales y vómito, ante todo en los niños. Tanto los síntomas como los signos son bastante variables y oscilan entre una molestia leve de la faringe acompañada de signos físicos mínimos, hasta la presencia de fiebre alta y dolor intenso de faringe asociados a eritema y tumefacción de la mucosa faríngea y la presencia de exudado purulento en la pared posterior de la faringe y los pilares amigdalinos. Cuando la faringitis es exudativa a menudo se detectan también adenopatías cervicales, dolorosas con la palpación.

El diagnóstico diferencial de la faringitis estreptocócica comprende otras muchas causas bacterianas y virales de faringitis ([cuadro 136-2](#)).

**CUADRO 136-2** Causas infecciosas de la faringitis aguda

Microorganismo	Síndrome clínico
<b>Virus</b>	
Rinovirus	Resfriado común
Coronavirus	Resfriado común
Adenovirus	Fiebre faringoconjuntival
Virus de influenza	Influenza (gripe)
Virus de parainfluenza	Resfriado, laringitis
Virus coxsackie	Herpangina, enfermedad de mano-pie-boca
Virus del herpes simple	Gingivostomatitis (infección primaria)
Virus de Epstein-Barr	Mononucleosis infecciosa
Citomegalovirus	Síndrome similar a la mononucleosis
VIH	Síndrome de infección aguda (primaria)
<b>Bacterias</b>	
GAS	Faringitis, fiebre escarlatina
Estreptococo del grupo C o G	Faringitis
Anaerobios mixtos	Angina de Vincent
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Faringitis, eritema escarlatiniforme
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Faringitis
<i>Treponema pallidum</i>	Sifilis secundaria
<i>Francisella tularensis</i>	Tularemia faríngea
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Difteria
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Faringitis, enterocolitis
<i>Yersinia pestis</i>	Peste
Clamidia	
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Bronquitis, neumonía
<i>Chlamydia psittaci</i>	Psitacosis
Micoplasmas	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Bronquitis, neumonía

No parece probable que obedezca a una infección estreptocócica cuando hay síntomas y signos que indiquen una infección viral (conjuntivitis, rinitis alérgica, tos, ronquera o lesiones ulcerosas leves de la mucosa bucal o faríngea). Debido a la variedad de presentaciones clínicas de la faringitis estreptocócica y al amplio número de microorganismos que pueden producir un cuadro clínico idéntico, el diagnóstico basado tan sólo en pruebas clínicas no resulta fiable. El cultivo faríngeo aún constituye el método de diagnóstico fundamental. El cultivo de una muestra faríngea extraída de manera correcta (frotando en forma enérgica ambos pilares amigdalinos con una torunda estéril) y procesada en forma adecuada es el método más sensible y específico disponible para establecer un diagnóstico definitivo. Los equipos de diagnóstico rápido que emplean la aglutinación con látex o el enzimoanálisis de las muestras del exudado complementan el cultivo. Las cifras precisas relativas a la sensibilidad y la especificidad varían en los distintos estudios, en tanto los equipos de diagnóstico rápido suelen tener una especificidad >95%. Así pues, un resultado positivo permite establecer de manera fiable el diagnóstico definitivo y no resulta necesario efectuar un cultivo faríngeo.

No obstante, las pruebas de diagnóstico rápido son menos sensibles que el cultivo faríngeo (sensibilidad relativa comprendida entre 55 y 90% según los estudios comparativos), por lo que los resultados negativos deben confirmarse con un cultivo de faringe.

**TRATAMIENTO** Faringitis por estreptococos del grupo A (GAS)

Si la faringitis estreptocócica no complicada sigue su curso, los síntomas remiten en tres a cinco días. El tratamiento apenas acorta la evolución y se aplica ante todo para evitar las complicaciones supurativas y la fiebre reumática. La prevención de la fiebre reumática se basa en la erradicación del microorganismo de la faringe y no sólo en la remisión de los síntomas y precisa farmacoterapia con penicilina durante 10 días (cuadro 136-3). En caso de alergia a la penicilina, siempre y cuando la naturaleza de la alergia no sea una reacción de hipersensibilidad inmediata (anafilaxia o urticaria) o alguna otra manifestación con potencial letal (p. ej., eritema intenso y fiebre), se utiliza una cefalosporina de primera generación como cefalexina o cefadroxilo.

Otras posibilidades son eritromicina y azitromicina. La azitromicina es más costosa, pero su tolerabilidad gastrointestinal es mejor, se administra una sola vez al día y basta con un régimen terapéutico de cinco días con una dosis de 12 mg/kg una sola vez al día (máximo 500 mg).



En las cepas clínicas de varios países, como España, Italia, Finlandia, Japón y Corea se observa con frecuencia resistencia a la eritromicina y otros macrólidos. Quizá este fenómeno es el resultado del uso indiscriminado de tal clase de antimicrobianos. En las regiones donde la tasa de resistencia es mayor de 5 a 10% se deben evitar los macrólidos, a menos que se conozcan los resultados de la prueba de sensibilidad. Ya no se recomienda de manera sistemática practicar un cultivo de seguimiento después del tratamiento, aunque está justificado en algunos casos, como en los pacientes o familias con infecciones estreptocócicas frecuentes o en las situaciones con riesgo alto de fiebre reumática (p. ej., cuando se han descrito casos extrahospitalarios recientes de fiebre reumática).

**CUADRO 136-3** Tratamiento de las infecciones por GAS

Infección	Tratamiento <sup>a</sup>
Faringitis	Penicilina G benzatínica, 1.2 mU IM; <i>o</i> penicilina V, 250 mg orales cada 8 h <i>o</i> 500 mg orales cada 12 h × 10 días (niños <27 kg; penicilina G benzatínica, 600 000 U IM <i>o</i> penicilina V, 250 mg orales cada 8-12 h × 10 días)
Impétigo	Igual que la faringitis
Erisipela y celulitis	Grave: penicilina G, 1-2 mU IV cada 4 h Leve a moderada: penicilina procainica, 1.2 mU IM cada 12 h
Fascitis y miositis necrosante	Desbridamiento quirúrgico; <i>más</i> penicilina G 2-4 mU IV cada 4 h; <i>más</i> clindamicina <sup>b</sup> 600-900 mg cada 8 h
Neumonía y empiema	Penicilina G, 2-4 mU IV cada 4 h; <i>más</i> drenaje del empiema
Síndrome de choque séptico estreptocócico	Penicilina G, 2-4 mU IV cada 4 h; <i>más</i> clindamicina, <sup>b</sup> 600-900 mg cada 8 h; <i>más</i> inmunoglobulina intravenosa, <sup>b</sup> 2 g/kg en dosis única

<sup>a</sup> Alergia a la penicilina: en caso de alergia a la penicilina, siempre y cuando la alergia no sea una reacción de hipersensibilidad inmediata (anafilaxia o urticaria) o alguna otra manifestación que ponga en peligro la vida (p. ej., eritema pronunciado y fiebre), la penicilina se sustituye por una cefalosporina de primera generación como cefalexina o cefadroxilo. Otras opciones para el tratamiento oral son eritromicina (10 mg/kg orales cada 6 h hasta un máximo de 250 mg por dosis) y azitromicina (régimen de cinco días en dosis de 12 mg/kg una vez al día hasta un máximo de 500 mg por día). La vancomicina constituye otra opción para el tratamiento parenteral.

<sup>b</sup> Eficacia no comprobada, pero recomendada por varios expertos. Véase el texto para su descripción.

**Complicaciones** Las complicaciones supurativas de la faringitis estreptocócica resultan muy poco frecuentes desde que se extendió el uso de los antibióticos para tratar la mayor parte de los casos sintomáticos. Las complicaciones obedecen a la diseminación de la infección desde la mucosa faríngea hasta los tejidos más profundos mediante extensión directa o por vía hematógena o linfática; comprenden linfadenitis cervical, absceso periamigdalino o retrofaringeo, sinusitis, otitis media, meningitis, bacteriemia, endocarditis y neumonía. Se debe descartar la presencia de complicaciones locales, como formación de abscesos en el espacio periamigdalino o parafaringeo, de los pacientes con síntomas excepcionalmente graves o prolongados o con dolor local aunado a fiebre alta y postración. Dos complicaciones no supurativas son la ARF (cap. 322) y la PSGN (cap. 283), las que se consideran resultado de las respuestas inmunitarias a la infección estreptocócica. Se ha demostrado que el tratamiento de la faringitis estreptocócica con penicilina reduce la probabilidad de ARF, pero no de glomerulonefritis posestreptocócica.

#### Fracaso del tratamiento antibacteriano y estado de portador asintomático

En los cultivos de seguimiento se ha comprobado que hasta 20% de los habitantes de determinadas poblaciones presenta colonización faríngea asintomática por GAS. No se ha publicado ningún lineamiento definitivo sobre el tratamiento de estos portadores asintomáticos o de las personas asintomáticas que vuelven a obtener un cultivo faríngeo positivo tras recibir un ciclo completo de tratamiento de la faringitis sintomática. Una estrategia razonable consiste en administrar un solo ciclo de 10 días de penicilina para tratar la faringitis sintomática y, si persisten los cultivos positivos, no aplicar ningún otro tratamiento salvo que reaparezcan los síntomas. Según los estudios sobre la evolución natural de la condición de portador y de la infección estreptocócica, el riesgo de llegar a sufrir fiebre reumática y de transmitir la infección a otras personas es notablemente inferior entre los portadores asintomáticos que entre los pacientes con faringitis sintomática. Por consiguiente, casi nunca está justificado recurrir a medidas demasiado enérgicas para erradicar el estado de portador, salvo si el portador asintomático supone una fuente de infección para los demás. Los brotes de infección transmitida por los alimentos y de infección puerperal hospitalaria se han atribuido a portadores asintomáticos que quizá alberguen los microorganismos en faringe, vagina, ano o piel.

#### TRATAMIENTO

#### Colonización faríngea asintomática con estreptococos del grupo G

Cuando un portador está transmitiendo la infección a otros, son convenientes los esfuerzos por erradicar el estado de portador. Pocos son los datos sobre cuál es el mejor esquema para eliminar estreptococos del grupo A después que el tratamiento con penicilina sola no ha resultado eficaz. La combinación de penicilina V (500 mg cuatro veces al día durante 10 días) y rifampicina (600 mg dos veces al día en los últimos cuatro días) se utiliza para suprimir la condición de portador faríngeo. Un ciclo de 10 días de vancomicina por vía oral (250 mg cuatro veces al día) y rifampicina (600 mg dos veces al día) erradica la colonización rectal.

#### Escarlatina

La escarlatina es una infección estreptocócica, a menudo una faringitis, acompañada de un exantema característico (fig. 136-2). El exantema aparece por los efectos de una de las tres toxinas denominadas en la actualidad exotoxinas pirógenas estreptocócicas A, B y C, que antes recibían el nombre de toxinas eritrógenas o de la escarlatina. Antes se creía que la escarlatina reflejaba la infección de una persona que carecía de inmunidad específica por una cepa de GAS productora de toxinas. La sensibilidad a la escarlatina guardaba relación con los resultados de la prueba de Dick. Una pequeña cantidad de toxina eritrógena inyectada por vía intradérmica producía eritema local a las personas sensibles, mientras que no provocaba ninguna reacción a las que tenían inmunidad específica. Sin embargo, según los estudios posteriores, la aparición de escarlatina refleja una reacción de hipersensibilidad tras una exposición previa a la toxina. Por razones que aún se desconocen, la frecuencia de la escarlatina ha disminuido en los últimos años, aunque todavía pre-



**Figura 136-2** Exantema de la escarlatina. El eritema finamente punteado ha confluido (escarlatiniforme); en ocasiones aparecen petequias con configuración lineal en el exantema de los pliegues corporales (líneas de Pastia). (De Fitzpatrick, Johnson, Wolff: *Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology*, 4th ed., New York, McGraw-Hill, 2001, con autorización.)

valecen en la población algunas cepas de los GAS que secretan exotoxinas pirógenas. Los síntomas de la escarlatina son los mismos que los de la faringitis sola. El exantema casi siempre aparece el primer o segundo día de la enfermedad en la parte superior del tronco y se extiende hasta las extremidades, aunque respeta las palmas de las manos y las plantas de los pies. El exantema está formado por pápulas minúsculas que confieren a la piel un tacto característico de “papel de lija”. Los signos asociados consisten en palidez peribucal, “lengua en frambuesa” (aumento de tamaño de las papilas en una lengua cubierta que más tarde se descarna) y acentuación del exantema en los pliegues cutáneos (líneas de Pastia). El exantema remite en seis a nueve días, y algún tiempo después las palmas y las plantas se descaman. El diagnóstico diferencial de la escarlatina comprende otras causas de fiebre y exantema generalizado, como sarampión y otros exantemas virales, enfermedad de Kawasaki, síndrome del choque tóxico y reacciones alérgicas generales (p. ej., erupciones por fármacos).

#### Infecciones de la piel y las partes blandas

Los GAS (y en ocasiones otras especies estreptocócicas) provocan distintas infecciones que afectan la piel, las partes blandas, los músculos y las fascias. Diversos síndromes clínicos que se reconocen por los tejidos afectados ofrecen una clasificación útil de las infecciones cutáneas y de las partes blandas, pero no todos los casos encajan con exactitud en una sola categoría. Se recomienda utilizar los síndromes clásicos como guías generales a la hora de pronosticar el grado de afectación hística de un paciente concreto, la posible evolución clínica y las probabilidades de tener que practicar una intervención quirúrgica o de aplicar medidas intensivas.

**Impétigo (piodermia)** El impétigo es una infección superficial de la piel causada principalmente por GAS y, en ocasiones, por otros estreptococos o por *Staphylococcus aureus*. El impétigo afecta ante todo a los niños pequeños, suele producirse durante los meses cálidos y es más común en los países semitropicales o tropicales que en las regiones más frías. La infección es más frecuente en los niños que viven ambientes insalubres. En los estudios prospectivos se ha comprobado que la colonización de la piel intacta por los GAS precede a la infección clínica. Un traumatismo leve, como un arañazo o la picadura de un insecto, basta para inocular los microorganismos en la piel. Por consiguiente, la mejor forma de evitar el impétigo consiste en mantener una higiene adecuada. Las zonas que suelen resultar afectadas son la cara (en particular alrededor de la nariz y de la boca) y las extremidades inferiores, aunque también se





**Figura 136-3** El impétigo contagioso es una infección superficial causada por estreptococo o *Staphylococcus aureus* que consiste en costras color miel y erosiones eritematosas serosas. Algunas veces conlleva lesiones ampollasas. (Cortesía de Mary Spraker, MD., con autorización.)

detectan lesiones en otras partes del cuerpo. Cada lesión comienza como un grupo de pápulas rojas que pronto se convierten en vesículas y pústulas que se rompen y se funden formando las características costras con forma de panal (fig. 136-3). En general, las lesiones son indoloras y los pacientes no parecen enfermos. La fiebre no es una de las características del impétigo y, si aparece, indica que la infección se ha extendido a los tejidos profundos o que hay otro diagnóstico. La presentación clásica del impétigo plantea pocas dificultades diagnósticas. En los cultivos de las lesiones impetiginosas se obtienen a menudo *S. aureus* y GAS. En casi todos los casos al principio se aíslan estreptococos y, más tarde, aparecen estafilococos, al parecer como microflora colonizadora secundaria. En el pasado, la penicilina casi siempre resultaba eficaz contra estas infecciones. Sin embargo, la frecuencia creciente de fracasos del tratamiento con este fármaco indica que las cepas de *S. aureus* se han convertido en una causa más destacada de impétigo. El impétigo ampollado provocado por *S. aureus* se distingue de las infecciones estreptocócicas típicas por la presencia de lesiones ampollasas más extensas que se rompen y originan costras similares al papel en vez de las gruesas costras de color ámbar características del impétigo estreptocócico. Otras lesiones cutáneas que pueden confundirse con el impétigo comprenden las de tipo herpético, tanto el herpes simple bucolabial, como la varicela o el herpes zoster. En general, las lesiones herpéticas se distinguen por la presencia de vesículas agrupadas más diferenciadas y por los resultados positivos de la prueba de Tzanck. En los casos más difíciles se detectan GAS en los cultivos del líquido vesicular, cuando se trata de impétigo, y *virus del herpes* si la infección es herpética.

### TRATAMIENTO Impétigo estreptocócico

El tratamiento del impétigo estreptocócico es el mismo que el de la faringitis estreptocócica. Si se tiene en cuenta que *S. aureus* se ha convertido en una causa relativamente frecuente de impétigo, los regímenes empíricos deben cubrir la acción de los estreptococos y de *S. aureus*. Por ejemplo, se puede administrar dicloxacilina o cefalexina en dosis de 250 mg cuatro veces al día durante 10 días. También resulta eficaz la pomada de mupirocina por vía tópica. El cultivo está indicado para descartar la posibilidad de *S. aureus* resistente a la metilicina, sobre todo cuando la respuesta al tratamiento empírico es insatisfactoria. La fiebre reumática no constituye una secuela de las infecciones cutáneas estreptocócicas, aunque en oca-

siones aparece PSGN tras una infección cutánea o faríngea. Se desconoce la razón de esta diferencia, aunque una hipótesis propone que la respuesta inmunitaria necesaria para la aparición de fiebre reumática tiene lugar sólo tras la infección de la mucosa faríngea. Asimismo, los tipos de proteína M vinculados con las cepas de los GAS que provocan faringitis difieren por lo general de los que se asocian a las lesiones cutáneas; así pues, las cepas que ocasionan faringitis pueden resultar reumatógenas, pero no así las cepas relacionadas con las infecciones cutáneas.

**Celulitis** La inoculación de microorganismos en la piel ocasiona una infección de la piel y los tejidos subcutáneos, llamada también *celulitis*. La vía de acceso puede ser una herida traumática o quirúrgica, la picadura de un insecto o cualquier otra herida cutánea. La vía de acceso casi nunca resulta evidente. Una de las formas de la celulitis estreptocócica, la *erisipela*, se caracteriza por la tonalidad roja oscura de la piel afectada, que forma una meseta muy bien delimitada por la piel normal circundante (fig. 136-4). La lesión es cálida al tacto, a veces resulta dolorosa con la palpación y presenta un aspecto brillante y tumefacto. La piel tiene a menudo una textura de *piel de naranja* que se atribuye a la afectación de los vasos linfáticos superficiales; a veces se forman vesículas o ampollas superficiales, en general tras dos o tres días. Lo habitual es que la lesión aparezca algunas horas después y se vincula con fiebre y escalofríos.

La erisipela suele afectar a determinadas regiones: zona malar del rostro (que a menudo se extiende sobre el puente de la nariz o a la región malar contralateral) y extremidades inferiores. Tras el primer episodio, no son infrecuentes las recidivas en el mismo sitio, a veces varios años después. Los casos clásicos de erisipela, caracterizados por los rasgos anteriores, obedecen casi siempre a los estreptococos hemolíticos  $\beta$ , a menudo del grupo A y, en ocasiones, de los grupos C o G. Sin embargo, el aspecto de la celulitis estreptocócica no suele ser lo bastante distintivo para permitir un diagnóstico específico basado en las pruebas clínicas. A veces, la zona afectada no es uno de los lugares típicos de la erisipela, la lesión tiene un color menos intenso de lo habitual y se funde con la piel circundante y el paciente no parece muy enfermo. En estos casos, es prudente ampliar el espectro de los antimicrobianos empíricos e incluir algunos que actúen sobre patógenos, en especial *S. aureus*, que puedan provocar celulitis. Se debe sospechar una infección estafilocócica si la celulitis rodea una herida o una úlcera.



**Figura 136-4** La erisipela es una infección estreptocócica de la capa superficial de la dermis y se compone de placas calientes bien delimitadas, eritematosas y edematosas.

La celulitis estreptocócica suele aparecer en las regiones que han sufrido una alteración del drenaje linfático normal: lugares afectados por un episodio previo de celulitis, el brazo homolateral a una mastectomía y a la disección del ganglio linfático axilar, una extremidad inferior que haya sufrido trombosis venosa profunda o linfedema crónico o tras la extracción de la vena safena para una derivación aortocoronaria. El microorganismo puede penetrar por una rotura de la barrera dérmica situada a cierta distancia del sitio en el que aparecerá la celulitis clínica. Por ejemplo, algunos pacientes con episodios recidivantes de celulitis de las piernas secundaria a la extracción de la vena safena sólo dejarán de sufrir recidivas si se trata la tiña del pie homolateral a la extremidad afectada, es decir, las fisuras cutáneas por las que hayan accedido los estreptococos que, con posterioridad, produjeron la infección en una localización más proximal a la lesión previa. La celulitis estreptocócica puede afectar también heridas quirúrgicas recientes. Los GAS figuran entre los pocos patógenos bacterianos que pueden producir signos de infección y celulitis circundante de una herida en las 24 h posteriores a la intervención. Estas infecciones de heridas suelen incluir un exudado ligero y se propagan con rapidez, en forma de celulitis de la piel y los tejidos subcutáneos o como una infección de los tejidos más profundos (véase más adelante en el presente capítulo). La infección de una herida o la celulitis circunscrita provocada por estreptococos también puede asociarse a *linfangitis*, que se manifiesta por la presencia de estrías rojas que se extienden en sentido proximal por los vasos linfáticos superficiales a partir del foco infeccioso.

### TRATAMIENTO Celulitis estreptocócica

Véanse el cuadro 136-3 y el [capítulo 125](#).

### Infecciones de las partes blandas profundas

La *fascitis necrosante*, denominada también *gangrena por estreptococos hemolíticos*, se define como una infección de las fascias superficiales o profundas que recubren los músculos de una extremidad o del tronco. La fuente de la infección puede ser la piel (los microorganismos se introducen en el tejido debido a un traumatismo [en ocasiones trivial]) o la microflora intestinal; en este caso, los patógenos se liberan durante una intervención quirúrgica abdominal o a partir de una fuente intestinal oculta, como un absceso diverticular o del apéndice. El lugar de la inoculación puede no ser evidente y, a menudo, se encuentra a cierta distancia del sitio de afectación clínica; por ejemplo, la introducción de microbios a través de un traumatismo leve de la mano puede asociarse a la infección clínica de los tejidos que recubren el hombro o el tórax. En los casos relacionados con la microflora intestinal, la infección suele ser polimicrobiana y estar provocada por una mezcla de bacterias anaerobias (como *Bacteroides fragilis* o estreptococos anaerobios) y por microorganismos facultativos (en general, bacilos gramnegativos). Los casos que no guardan relación con la contaminación por microorganismos intestinales son causados a menudo por GAS, solos o combinados con otros patógenos (casi siempre, *S. aureus*). En general, los GAS participan en cerca del 60% de los casos de fascitis necrosante. El inicio de los síntomas suele ser bastante agudo y está caracterizado por dolor intenso en el lugar afectado, malestar general, fiebre, escalofríos y postración general. En la exploración física, en especial al principio del proceso, no se observa ningún dato sorprendente, sólo eritema mínimo de la piel. El dolor y la sensibilidad con la palpación suelen ser intensos. En cambio, cuando la celulitis es más superficial, el aspecto de la piel parece más anómalo, mientras que el dolor espontáneo y con la palpación tiene carácter leve o moderado. A medida que avanza la infección (a menudo en cuestión de horas), la intensidad y la magnitud de los síntomas se agravan, las lesiones cutáneas se tornan más evidentes y aparecen un eritema oscuro o moteado y edema. El notable dolor con la palpación de la zona afectada evoluciona hasta la anestesia, y la propagación del proceso inflamatorio produce el infarto de los nervios cutáneos.

Aunque la miositis está causada casi siempre por una infección por *S. aureus*, los GAS ocasionan a veces abscesos de los músculos estriados (*miositis estreptocócica*) sin apenas afectar las fascias circundantes ni la piel de la superficie. La presentación suele ser subaguda, aunque tam-

bién se ha descrito una forma fulminante vinculada a intoxicación general, bacteriemia y una tasa de mortalidad alta. La forma fulminante refleja la misma enfermedad subyacente observada en la fascitis necrosante, aunque en este caso el proceso inflamatorio necrosante se extiende hasta los propios músculos y no se limita a las capas fasciales.

### TRATAMIENTO Infecciones profundas de tejidos blandos

Si se sospecha la presencia de fascitis necrosante, está indicada una exploración quirúrgica precoz con fines diagnósticos y terapéuticos. La cirugía revela necrosis y la presencia de líquido inflamatorio en las fascias (por encima y entre los músculos), aunque no se detecta afectación de los propios músculos. El proceso se extiende a menudo fuera de la zona afectada y se precisa desbridamiento. El drenaje y el desbridamiento son básicos para tratar la fascitis necrosante; la antibioticoterapia constituye un medio coadyuvante de utilidad (cuadro 136-3), pero la cirugía puede salvar la vida del paciente. El tratamiento de la miositis estreptocócica consiste en el drenaje quirúrgico (casi siempre mediante procedimiento abierto que permita valorar la magnitud de la infección y garantice un desbridamiento apropiado de los tejidos afectados) y la administración de dosis altas de penicilina (cuadro 136-3).

### Neumonía y empiema

Los GAS en ocasiones provocan neumonía, por lo general, en personas previamente sanas. Los síntomas aparecen de forma súbita o gradual y suelen consistir en dolor precordial pleurítico, fiebre, escalofríos y disnea. Casi siempre se observa tos, aunque no suele ser un rasgo destacado. Alrededor del 50% de los pacientes con neumonía por GAS sufre un derrame pleural asociado. A diferencia de lo que sucede con los derrames paraneumónicos estériles característicos de la neumonía neumocócica, los que complican la neumonía estreptocócica casi siempre se infectan. Al principio de la enfermedad se detecta en la radiografía de tórax la presencia del líquido del empiema, cuyo tamaño aumenta con rapidez. Estas acumulaciones pleurales deben drenarse, ya que tienden a enclaustrarse pronto, lo que se traduce en una reacción fibrótica crónica que debe eliminarse mediante toracotomía.

### Bacteriemia, septicemia puerperal y síndrome del choque tóxico estreptocócico

La bacteriemia por GAS se vincula a menudo con una infección local identificable. Aparece de forma excepcional con faringitis no complicada; en ocasiones, con celulitis o neumonía y, con relativa frecuencia, con fascitis necrosante. La bacteriemia sin una fuente identificada aumenta la probabilidad de endocarditis, un absceso oculto u osteomielitis. La bacteriemia estreptocócica puede seguirse de distintas infecciones focales, como endocarditis, meningitis, artritis séptica, osteomielitis, peritonitis y abscesos viscerales. Los GAS provocan en ocasiones complicaciones infecciosas del parto, a menudo, endometritis y bacteriemia asociada. Antes del descubrimiento de los antibióticos, la septicemia puerperal solía obedecer a los GAS, pero en la actualidad está causada con mayor frecuencia por los estreptococos del grupo B. Distintos brotes hospitalarios de infección puerperal provocada por GAS se han atribuido a un portador asintomático, a menudo una persona presente en el parto. El microorganismo puede alojarse en la piel, la faringe, el ano o la vagina.

Al final de la década de 1980, comenzaron a describirse casos de infección por GAS vinculados a choque y a falla de múltiples órganos. Este síndrome se denominaba síndrome de choque tóxico (TSS, *toxic shock syndrome*) estreptocócico porque comparte algunas características con el TSS estafilocócico. En 1993 se definió el caso de síndrome del choque tóxico estreptocócico (cuadro 136-4). Las características generales de la enfermedad comprenden fiebre, hipotensión, deterioro renal y síndrome disneico. Se han comunicado distintos tipos de exantema, aunque sólo aparecen en raras ocasiones. Las anomalías de laboratorio consisten en una desviación notable a la izquierda del recuento leucocítico, en el que se detectan muchos granulocitos inmaduros; hipocalcemia, hipoalbuminemia y trombocitopenia, que a menudo se agrava al segundo o tercer día de enfermedad. A diferencia de lo que sucede con los enfermos con choque

### CUADRO 136-4 Definición de caso propuesta para el síndrome de choque tóxico estreptocócico<sup>a</sup>

- I. Aislamiento de estreptococos del grupo A (*Streptococcus pyogenes*)
  - A. De un sitio normalmente estéril
  - B. De un sitio no estéril
- II. Signos clínicos de gravedad
  - A. Hipotensión y
  - B.  $\geq 2$  de los siguientes signos
    1. Disfunción renal
    2. Coagulopatía
    3. Disfunción hepática
    4. Síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto
    5. Un exantema macular eritematoso generalizado que puede descamarse
    6. Necrosis de tejidos blandos, lo que incluye fascitis necrosante o miositis; o gangrena

<sup>a</sup> Una enfermedad que cumple con los criterios IA, IIA y IIIB se define como un caso definitivo. Una enfermedad que cumple con los criterios IB, IIA y IIB se define como un caso probable si no se identifica alguna otra causa de la enfermedad.

Fuente: con modificaciones, de Working Group on Severe Streptococcal Infections. JAMA 269:390, 193.

tóxico estafilocócico, la mayoría de los pacientes con el síndrome estreptocócico sufre bacteriemia. La infección asociada con más frecuencia es la de los tejidos blandos (fascitis necrosante, miositis o celulitis), aunque se han descrito otras muchas de tipo local, como neumonía, peritonitis, osteomielitis y miometritis. El síndrome del choque tóxico estreptocócico se vincula con una tasa de mortalidad  $\geq 30\%$  y la mayor parte de los fallecimientos son secundarios a choque e insuficiencia respiratoria. Debido a esta evolución, de avance rápido y letal, resulta esencial reconocer este síndrome cuanto antes. Se aplicarán medidas enérgicas de sostén, consistentes en sustitución de líquidos, administración de vasotensores y ventilación mecánica, además de antimicrobianos; en los casos asociados a fascitis necrosante se efectuará un desbridamiento quirúrgico. Se ignora la razón exacta por la que determinados pacientes sufren este síndrome fulminante, aunque en los primeros estudios de las cepas estreptocócicas aisladas de estos enfermos se demostró un vínculo muy cercano con la síntesis de exotoxina pirógena A. Esta relación ha sido fluctuante en las series sucesivas de casos. La exotoxina pirógena A y otras exotoxinas estreptocócicas actúan como superantígenos para desencadenar la liberación de citocinas inflamatorias a partir de los linfocitos T. La fiebre, el choque y la disfunción orgánica en el TSS estreptocócico quizá reflejen, por lo menos en parte, los efectos sistémicos de la liberación de citocinas mediadas por superantígenos.

#### TRATAMIENTO Síndrome de choque tóxico estreptocócico

En vista de la posible función de las exotoxinas o de otras toxinas estreptocócicas en el síndrome del choque tóxico estreptocócico, algunas autoridades recomiendan tratar a los pacientes afectados con clindamicina (cuadro 136-3), ya que (gracias a su acción directa sobre la síntesis proteínica) interrumpe pronto la producción de toxinas con mayor eficacia que la penicilina, fármaco que actúa en la pared celular. Esta recomendación está respaldada por estudios de un modelo experimental de miositis estreptocócica, en el que los ratones tratados con clindamicina presentaron una tasa de supervivencia más alta que los que recibieron penicilina. No se cuenta con datos semejantes sobre el tratamiento de las infecciones humanas, aunque los análisis retrospectivos sugieren que el resultado mejora cuando los pacientes con una infección invasora de los tejidos blandos reciben clindamicina en lugar de algún antibiótico que actúa en la pared celular. Aunque la resistencia a la clindamicina es infrecuente entre los GAS (<2% en las cepas aisladas en Estados Unidos) se han documen-

tado algunos casos. Así pues, si se administra clindamicina como tratamiento inicial de un paciente en estado crítico, debe aplicarse también penicilina hasta que se conozca la sensibilidad antibiótica de la cepa estreptocócica. Se ha propuesto la administración de inmunoglobulina por vía intravenosa como tratamiento coadyuvante del choque tóxico estreptocócico (cuadro 136-3); es probable que los preparados a base de mezclas de inmunoglobulina contengan anticuerpos capaces de neutralizar los efectos de las toxinas estreptocócicas. En algunos informes aislados se han comunicado respuestas clínicas favorables a la inmunoglobulina intravenosa, pero aún no se han practicado ensayos controlados con esta modalidad terapéutica.

#### Prevención

No se dispone en el comercio de alguna vacuna contra estreptococos del grupo A. Una formulación que consta de péptidos recombinantes que contienen epítomos de tipos de proteína 26 M se está analizando en ensayos en fases I y II en voluntarios. Los primeros resultados indican que la vacuna es bien tolerada y desencadena respuestas de anticuerpo de tipo específico. Las vacunas a base de una región conservada de proteína M o de una mezcla de otros antígenos de proteínas GAS conservadas se encuentran en fases incipientes de producción.

Los contactos domésticos de individuos con infección por estreptococos del grupo A invasores (p. ej., bacteriemia, fascitis necrosante o síndrome de choque tóxico estreptocócico) corren más riesgo de infección invasora que la población general. Se ha detectado la colonización faríngea asintomática con estreptococos del grupo A hasta en 25% de las personas con más de 4 h/día de contacto en la misma habitación con un caso índice. Sin embargo, no se recomienda la profilaxis sistemática con antibiótico en los contactos de pacientes con enfermedad invasora, ya que con tal método (si es eficaz) sería necesario tratar a centenares de contactos para prevenir un solo caso.

#### ESTREPTOCOCOS DE LOS GRUPOS C Y G

Los estreptococos de los grupos C y G son bacterias hemolíticas  $\beta$  que en ocasiones producen infecciones humanas similares a las ocasionadas por los estreptococos del grupo A. Las cepas que forman colonias pequeñas en agar con sangre (<0.5 mm) en general son miembros del grupo de *S. milleri* (*S. intermedius*, *S. anginosus*) (véase más adelante en este capítulo “Estreptococos viridans”). En la actualidad los estreptococos del grupo C y G de colonias grandes de origen humano se consideran como una sola especie, *S. dysgalactiae*, subespecie *equisimilis*. Se han relacionado con faringitis, celulitis e infecciones de los tejidos blandos, neumonía, bacteriemia, endocarditis y artritis séptica. Asimismo, se ha comunicado septicemia puerperal, meningitis, absceso epidural, absceso intraabdominal, infección de las vías urinarias y septicemia neonatal. La bacteriemia estreptocócica por estreptococos del grupo C o del G muy a menudo afecta a pacientes con enfermedades crónicas y, cuando no hay una infección local evidente, es probable que reflejen endocarditis. La artritis séptica, que a veces afecta a múltiples articulaciones, complica la endocarditis o se desarrolla sin ella. Especies estreptocócicas distintivas del grupo C de Lancefield producen infecciones en animales domesticados, sobre todo caballos y ganado vacuno; algunas infecciones humanas se adquieren por el contacto con animales o el consumo de leche no pasteurizada. Estos microorganismos zoonóticos incluyen *S. equi* subespecie *zooepidemicus* y *S. equi* subespecie *equi*.

#### TRATAMIENTO Infección por estreptococos de los grupos C y G

La penicilina es el fármaco preferente para el tratamiento de las infecciones por estreptococos de los grupos C y G. La antibioticoterapia es la misma que para aquellos pacientes con síndromes similares provocados por GAS (cuadro 136-3). Se debe administrar penicilina IV (2 a 4 mU cada 4 h) a los individuos con bacteriemia o artritis séptica. Todos los estreptococos de los grupos C y G son sensibles a este fármaco y casi todos se inhiben *in vitro* con concentraciones  $\leq 0.03$   $\mu\text{g/ml}$ . Algunas cepas muestran tolerancia: aunque son inhibidas con



concentraciones reducidas de penicilina, sólo se destruyen con cifras mucho más altas. Se ignora la importancia clínica de la tolerancia. Dada la escasa respuesta clínica de algunos pacientes a la penicilina sola, algunos autores recomiendan añadir gentamicina (1 mg/kg cada 8 h para los pacientes con una función renal normal) para el tratamiento de la endocarditis o de la artritis séptica causada por estreptococos de los grupos C o G; no obstante, no se ha demostrado que el tratamiento combinado resulte superior a la penicilina sola. Los enfermos con infecciones articulares precisan a menudo aspiraciones repetidas o drenaje abierto y desbridamiento; la respuesta al tratamiento es lenta, en especial la de los individuos debilitados y la de los que presentan afectación de más de una articulación. La infección de las prótesis articulares casi siempre exige la extracción de la prótesis además de la administración de antibióticos.

## ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO B

En un primer momento, los estreptococos del grupo B de Lancefield se identificaron como una causa de mastitis vacuna, pero desde entonces han supuesto una de las principales causas de septicemia y meningitis de los niños recién nacidos. Los estreptococos del grupo B son también causantes comunes de fiebre durante el parto y provocan, en ocasiones, infecciones graves en adultos que no guardan relación con el embarazo. Desde la instauración generalizada de la detección prenatal sistemática de estreptococo del grupo B en la década de 1990, la frecuencia de infecciones neonatales por 1 000 nacidos vivos ha descendido desde dos a tres casos hasta cerca de un caso. Durante el mismo periodo se ha vuelto más común la infección por estreptococos del grupo B en adultos con enfermedades crónicas subyacentes; en la actualidad los adultos constituyen una porción más importante de las infecciones por estreptococos del grupo B invasoras que los recién nacidos. El grupo B de Lancefield consta de una sola especie, *S. agalactiae*, identificada de manera definitiva con antisuero específico contra el antígeno del carbohidrato del grupo B relacionado con la pared celular. Una cepa estreptocócica se puede clasificar provisionalmente dentro del grupo B por las pruebas bioquímicas, como la hidrólisis del hipurato sódico (resultados positivos en 99% de las cepas), la hidrólisis de agar con esculina y bilis (99 a 100% negativos), la sensibilidad a la bacitracina (resistencia en 92% de las cepas) y la producción de factor CAMP (resultados positivos en 98 a 100%). El factor CAMP es una fosfolipasa sintetizada por los estreptococos del grupo B que se traduce en hemólisis sinérgica con la lisina  $\beta$  producida por determinadas cepas de *S. aureus*. Su presencia se muestra por la extensión cruzada de la cepa analizada de otra cepa estafilocócica adecuada en una placa de agar con sangre. Los estreptococos del grupo B que causan infecciones humanas están encapsulados por uno de nueve polisacáridos antigénicamente distintos. El polisacárido capsular es un factor de virulencia importante. Los anticuerpos contra el polisacárido capsular confieren protección contra los estreptococos del grupo B del mismo tipo subcapsular (pero no de diferente).

## INFECCIÓN DE LOS RECIÉN NACIDOS

Hay dos tipos generales de infección por estreptococos del grupo B que afectan a los lactantes y se definen por la edad del paciente en el momento de su aparición. Las *infecciones de inicio temprano* tienen lugar en la primera semana de vida y comienzan a una mediana de edad de 20 h. Alrededor del 50% de estos lactantes presenta signos de enfermedad por estreptococos del grupo B cuando nacen. La infección se contrae durante el parto, o momentos antes, de los microorganismos que colonizan el aparato genital materno. Según los estudios de seguimiento, 5 a 40% de las mujeres porta estreptococos del grupo B en la vagina o el recto. Cerca del 50% de los niños nacidos por vía vaginal de madres portadoras resultan colonizados, aunque sólo 1 a 2% de ellos llega a sufrir una infección con manifestaciones clínicas. El parto prematuro y los factores de riesgo materno (parto prolongado, complicaciones obstétricas y fiebre materna) constituyen otros factores. La presentación de la infección de inicio temprano coincide con la de otras formas de septicemia neonatal. Los datos típicos comprenden apnea, letargo e hipotensión. Casi todos los lactantes con enfermedad de inicio temprano sufren además bacteriemia, entre la tercera parte y la mitad presentan neumonía o síndrome apnéico y otra tercera parte tiene meningitis.

Las *infecciones de inicio tardío* afectan a los lactantes de entre una semana y tres meses de edad, y aparecen a una edad promedio de tres o cuatro semanas. El microorganismo infeccioso se contrae durante el parto (como sucede en las infecciones de inicio temprano) o con posterioridad, por el contacto con la madre o con el personal de la sala de recién nacidos que estén colonizados o por otra fuente. La meningitis es la manifestación más frecuente y en casi todos los casos se vincula con una cepa de tipo III capsular. Los lactantes presentan fiebre, letargo o irritabilidad, comen mal y sufren crisis convulsivas. Los otros tipos de infección de inicio tardío comprenden bacteriemia sin una causa identificada, osteomielitis, artritis séptica y celulitis facial vinculada a adenitis submandibular o preauricular.

## TRATAMIENTO Infección por estreptococos del grupo B en recién nacidos

La penicilina constituye el tratamiento preferente de todas las infecciones por estreptococos del grupo B. En general, se administra un tratamiento empírico de amplio espectro para tratar la posible septicemia bacteriana, formado por ampicilina y gentamicina, hasta disponer de los resultados del cultivo. Cuando se detectan estreptococos del grupo B, muchos pediatras siguen administrando gentamicina junto con ampicilina o penicilina durante algunos días hasta observar una mejoría clínica. Los lactantes con bacteriemia o con infección de las partes blandas deben recibir penicilina en dosis de 200 000 U/kg por día en dosis divididas. Para la meningitis, los lactantes  $\leq 7$  días de edad deben recibir 250 000 a 450 000 U/kg/día divididas en tres dosis; los lactantes  $> 7$  días de edad deben recibir entre 450 000 a 500 000 U/kg/día divididas en cuatro dosis. La meningitis se trata durante, al menos, 14 días debido al riesgo de recidiva si se administran ciclos más breves.

## Prevención

La incidencia de infecciones por estreptococos del grupo B es excepcionalmente alta en los lactantes nacidos de mujeres con factores de riesgo: parto prematuro, rotura precoz de membranas ( $> 24$  h antes del parto), parto prolongado, fiebre o corioamnionitis. La fuente habitual de los microorganismos que infectan a los recién nacidos es la vía del parto, por lo que se ha intentado prevenir las infecciones por estreptococos del grupo B con la identificación de madres portadoras de alto riesgo y administración de distintas formas de antibiótico o inmunoprofilaxis. La administración profiláctica de ampicilina o penicilina a estas pacientes durante el parto ha reducido el riesgo de infección en los recién nacidos. Este método se ha visto entorpecido por las dificultades logísticas que plantea la identificación de las mujeres colonizadas antes del parto, dado que los resultados de los cultivos vaginales efectuados al comienzo del embarazo no sirven para predecir la condición de portadora en el parto. Los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de Estados Unidos recomiendan realizar detecciones sistemáticas de colonización anogenital en las mujeres en las semanas 35 a 37 de embarazo, y obtener una muestra con hisopo del tercio inferior de la vagina y la región anorrectal para someterla a cultivo. En las mujeres con un cultivo positivo y en las que han dado a luz antes a un lactante con una infección por estreptococo del grupo B o con antecedente de bacteriuria por estreptococo del grupo B durante el embarazo, se recomienda quimioprofilaxis durante el parto. Las mujeres cuyo resultado del cultivo se desconoce y que comienzan con trabajo de parto prematuro ( $< 37$  semanas), rompimiento prolongado de membranas ( $> 18$  h) o fiebre durante el parto también deben recibir quimioprofilaxis durante el parto. El esquema recomendado para esta quimioprofilaxis consta de 5 millones de U de penicilina G seguidos de 2.5 millones de U cada 4 h hasta el parto. Otra opción en las mujeres con antecedente de alergia a la penicilina que no tienen riesgo de padecer anafilaxis es la cefazolina. En las mujeres con antecedente de hipersensibilidad inmediata se puede administrar clindamicina o eritromicina, pero sólo si se ha demostrado que las cepas clínicas son sensibles. Cuando no hay pruebas de sensibilidad o bien éstas indican resistencia, se recurre a la vancomicina.

El tratamiento de todas las gestantes colonizadas o con factores de riesgo de infección neonatal se traducirá en una exposición del 15 al 25% de las embarazadas y los recién nacidos a los antibióticos, lo que implica un riesgo de reacciones alérgicas y de desarrollo de microorga-

nismos resistentes. Aunque todavía se encuentra en fase de desarrollo, la vacuna contra los estreptococos del grupo B ofrecerá una mejor solución en el futuro. La transmisión de anticuerpos maternos a través de la placenta induce títulos protectores en el recién nacido, por lo que se está intentado crear una vacuna contra los estreptococos del grupo B que pueda administrarse a las mujeres en edad de procreación antes o durante el embarazo. Los resultados obtenidos en los ensayos clínicos en fase 1 con vacunas conjugadas con proteínas del polisacárido capsular de los estreptococos del grupo B indican que una vacuna conjugada y polivalente resultaría inocua y sumamente inmunógena.

## ■ INFECCIÓN DE LOS ADULTOS

La mayor parte de las infecciones por estreptococos del grupo B de los adultos guarda relación con el embarazo y el parto. La fiebre durante el parto (la manifestación más común) se acompaña a veces de síntomas y signos de endometritis o corioamnionitis (distensión abdominal y dolor del útero o los anexos con la palpación). Tanto los hemocultivos como los exudados vaginales suelen ser positivos. La bacteriemia a menudo es transitoria, pero a veces ocasiona meningitis o endocarditis. Las infecciones de los adultos que no guardan relación con el periodo puerperal afectan casi siempre a personas ancianas o con alguna enfermedad crónica de base, como la diabetes mellitus o una neoplasia maligna. Entre las infecciones descritas con cierta frecuencia en los adultos están la celulitis y la infección de las partes blandas (incluidas las úlceras cutáneas diabéticas infectadas), la infección urinaria, la neumonía, la endocarditis y la artritis séptica. Se han descrito también meningitis, osteomielitis y abscesos intraabdominales o pélvicos. Las recaídas o las recidivas de infección invasora semanas a meses después de un primer episodio infeccioso se han documentado en cerca del 4% de los casos.

### TRATAMIENTO Infección por estreptococo del grupo B en adultos

Los estreptococos del grupo B son menos sensibles a la penicilina que los del grupo A y precisan dosis un poco más altas. Los adultos con infecciones circunscritas graves (neumonía, pielonefritis, absceso) deben recibir dosis aproximadas de 12 millones de U de penicilina G al día, mientras que aquellos con endocarditis o meningitis deben tratarse con 18 a 24 millones de U al día en dosis divididas. La vancomicina constituye una alternativa aceptable para las personas alérgicas a la penicilina.

## ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO D NO ENTEROCÓCICOS

La principal especie de estreptococos del grupo D no enterocócicos que provoca infecciones humanas es *S. bovis*. En fecha reciente se subdividieron los microorganismos comprendidos en *S. bovis* en cuatro especies: *S. gallolyticus*, *S. pasteurianus*, *S. infantarius* y *S. lutetiensis*. La endocarditis por este microorganismo se relaciona a menudo con neoplasia del aparato digestivo, casi siempre carcinoma o pólipos de colon, aunque también se ha descrito vinculada a otras lesiones intestinales. Cuando se buscan con todo cuidado lesiones digestivas ocultas, se encuentran anomalías en >60% de los pacientes con endocarditis por *S. bovis*. A diferencia de lo que sucede con los enterococos, los estreptococos del grupo D no enterocócicos como *S. bovis* se destruyen por la acción de la penicilina administrada en monoterapia, que constituye el fármaco preferente para las infecciones por *S. bovis*.

## VIRIDANS Y OTROS ESTREPTOCOCOS

### ■ ESTREPTOCOCOS VIRIDANS

Los estreptococos viridans (los cuales comprenden diversas especies de estreptococos hemolíticos  $\alpha$ ) constituyen un grupo heterogéneo de microorganismos que son causales importantes de la endocarditis bacteriana (cap. 124). Se conocen diversas especies de estreptococos viridans, como *S. salivarius*, *S. mitis*, *S. sanguis* y *S. mutans*, que forman parte de la microflora normal de la boca, donde viven muy cerca de los dientes y las encías. Algunas especies contribuyen a la aparición de las caries dentales.

*Gemella morbillorum*, antes conocida como *S. morbillorum*, se ha ubicado en un género aparte, junto con *G. haemolysans*, con base en los estudios de relatividad genética. Estas especies son similares a los estreptococos viridans en lo referente al hábitat en el hospedador humano y las infecciones que producen.

La bacteriemia transitoria por estreptococos viridans producida por masticación, cepillado dental, uso de seda dental y otras fuentes de traumatismo leve, además de la adhesión a las superficies biológicas, explican por qué estos microorganismos causan endocarditis (fig. 124-1). También se aíslan estreptococos viridans, que a menudo forman parte de una microflora mixta, de regiones de sinusitis, absceso cerebral y absceso hepático.

La bacteriemia por estreptococos viridans afecta con relativa frecuencia a los pacientes neutropénicos, en especial tras un trasplante de médula ósea o después de recibir dosis altas de quimioterapia anti-neoplásica. Algunos de estos individuos sufren un síndrome septicémico con fiebre alta y choque. Los factores de riesgo para la bacteriemia por estreptococos viridans comprenden la quimioterapia con dosis altas de citarabina, el tratamiento previo con trimetoprim-sulfametoxazol o con una fluoroquinolona, la administración de antiácidos o antagonistas de la histamina y la presencia de mucositis y neutropenia profunda.

El grupo de *S. milleri* (denominado también grupo de *S. intermedius* o *S. anginosus*) consta de tres especies que provocan enfermedades en el ser humano: *S. intermedius*, *S. anginosus* y *S. constellatus*. Estos microorganismos se clasifican a menudo como estreptococos viridans, aunque difieren de las demás clases en su perfil hemolítico (pueden ser hemolíticos  $\alpha$  o  $\beta$ , o bien no hemolíticos) y por las enfermedades que provocan. Este grupo causa a menudo infecciones supurativas, en especial abscesos del cerebro y de las vísceras abdominales, e infecciones relacionadas con la cavidad bucal o el aparato respiratorio, como absceso periamigdalino, absceso pulmonar y empiema.

### TRATAMIENTO Infección por estreptococos viridans

Las colonias de microorganismos aisladas de los pacientes neutropénicos con bacteriemia suelen ser resistentes a la penicilina, por lo que, en principio, deben recibir tratamiento con vancomicina hasta disponer de los resultados de las pruebas de sensibilidad. Los estreptococos viridans aislados en otras situaciones clínicas a menudo son sensibles a la penicilina.

### ■ ESPECIES DE ABIOTROPHIA Y GRANULICATELLA (VARIANTES NUTRICIONALES DE LOS ESTREPTOCOCOS)

Algunas cepas aisladas y cultivadas de la sangre de pacientes con endocarditis no crecen cuando se subcultivan en medios sólidos. Estas *variantes nutricionales de los estreptococos* necesitan complementos de tiol o formas activas de vitamina B<sub>6</sub> (piridoxal o piridoxamina) para crecer en el laboratorio; se agrupan, en general, con los estreptococos viridans porque causan tipos similares de infecciones. No obstante, según las comparaciones de la secuencia de RNA 16S ribosómico se han clasificado de nuevo dos géneros independientes: *Abiotrophia*, con una sola especie (*A. defectivus*), y *Granulicatella*, con tres especies que causan infección en el ser humano (*G. adjacens*, *G. para-adjacens* y *G. elegans*).

### TRATAMIENTO Infección por variantes nutricionales de estreptococos

Los fracasos terapéuticos y las recidivas parecen más frecuentes en los casos de endocarditis provocada por las variantes nutricionales de los estreptococos que por los estreptococos viridans habituales, por lo que se recomienda añadir gentamicina (1 mg/kg cada 8 h para los pacientes con función renal normal) al régimen de penicilina administrado para tratar la endocarditis debida a estos patógenos.

### ■ OTROS ESTREPTOCOCOS

*Streptococcus suis* es un patógeno importante del cerdo, y se notificado que causa meningitis en el ser humano, a menudo en personas que tra-

bajan con estos animales. Las cepas de *S. suis* relacionadas con las infecciones humanas han reaccionado en general con el suero R de tipificación de Lancefield y a veces también con el de tipo D. Las cepas pueden ser hemolíticos  $\alpha$  o  $\beta$  y son sensibles a la penicilina. *S. iniae*, un patógeno de los peces, se ha vinculado con infecciones de personas que han manipulado peces vivos o muertos en fecha reciente. La celulitis de la mano supone la forma más común de infección humana, aunque también se han descrito bacteriemia y endocarditis. Los *estreptococos anaerobios*, o *peptoestreptococos*, forman parte de la microflora normal de la boca, el intestino y la vagina. [Las infecciones provocadas por los estreptococos anaerobios se estudian en el capítulo 164.](#)

#### LECTURAS ADICIONALES

- BISNO AL, STEVENS DL: Streptococcal infections of skin and soft tissues. *N Engl J Med* 334:240, 1996
- BRUCKNER L, GIGLIOTTI F: Viridans group streptococcal infections among children with cancer and the importance of emerging antibiotic resistance. *Semin Pediatr Infect Dis* 17:153, 2006
- CARAPETIS JR et al: The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 5:685, 2005
- EDWARDS MS, BAKER CJ: Group B streptococcal infections in elderly adults. *Clin Infect Dis* 41:839, 2005

GERBER MA et al: Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: A scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: Endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 119:1541, 2009

GIBBS RS et al: Perinatal infections due to group B streptococci. *Obstet Gynecol* 104:1062, 2004

KOTLOFF K: The prospect of vaccination against group A beta-hemolytic streptococci. *Curr Infect Dis Rep* 10:192, 2008

PHARES CR et al: Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999–2005. *JAMA* 299:2056, 2008

THE PREVENTION OF INVASIVE GROUP A STREPTOCOCCAL INFECTIONS WORKSHOP PARTICIPANTS: Prevention of invasive group A streptococcal disease among household contacts of case patients and among postpartum and postsurgical patients: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention. *Clin Infect Dis* 35:950, 2002

VAN DYKE MK et al: Evaluation of universal antenatal screening for group B streptococcus. *N Engl J Med* 360:2626, 2009

## CAPÍTULO 137

### Infecciones enterocócicas

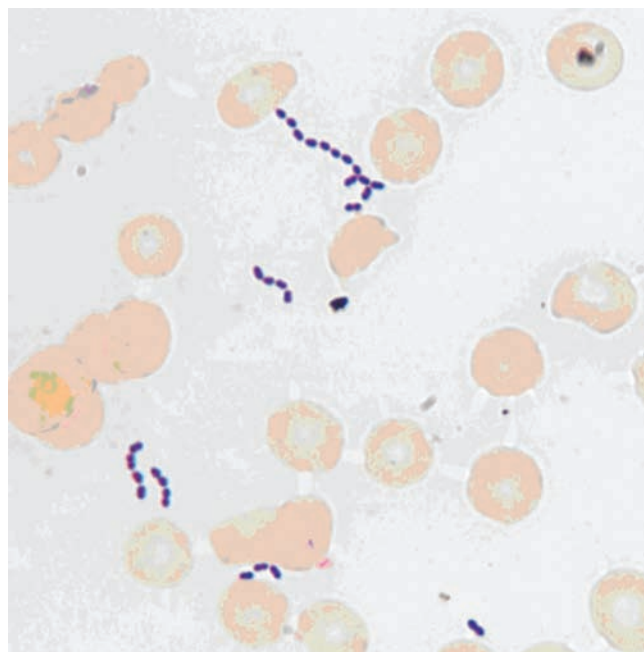
Cesar A. Arias  
Barbara E. Murray

Desde hace más de 100 años los enterococos fueron identificados como posibles patógenos de seres humanos, pero sólo en años recientes adquirieron importancia como causa de infecciones hospitalarias. La capacidad de tales microorganismos para sobrevivir y diseminarse en el entorno hospitalario y para adquirir los factores determinantes de resistencia a antibióticos complican mucho el tratamiento de algunas de las infecciones que causan en sujetos en estado crítico. En 1899 se mencionó por primera vez en las publicaciones francesas a los enterococos y se observó que aparecían en el tubo digestivo de los seres humanos y que tenían la capacidad de generar enfermedad grave. De hecho, en ese mismo año se hizo la primera descripción histopatológica de una infección enterocócica. La cepa clínica recuperada de un sujeto que murió a consecuencia de endocarditis se denominó en un principio *Micrococcus zymogenes*, para ser nombrada después *Streptococcus faecalis* subespecie *zymogenes*, conocida en la actualidad como *Enterococcus faecalis*. La capacidad de la cepa para causar enfermedad grave en conejos y ratones mostró su potencial letal en los entornos apropiados.

#### ETIOLOGÍA

Los enterococos son microorganismos grampositivos. En las muestras clínicas tienen el aspecto de células solas, diplocócicas, de cadena corta (fig. 137-1), aunque en otras cepas se han observado cadenas largas. En un principio se les clasificó como estreptococos porque los microorga-

nismos de los dos géneros comparten muchas características morfológicas y fenotípicas, entre ellas la reacción negativa frecuente a la catalasa. Sólo por medio de estudios de hibridación de DNA y después la secuenciación del rRNA 16S se demostró con claridad que había que agrupar a los enterococos como un género distinto del de los estreptococos. Sin embargo, a diferencia de la mayor parte de los estreptococos, los entero-



**Figura 137-1** Tinción de Gram del cultivo de sangre de un paciente con bacteriemia por enterococos. Las células bacterianas ovales grampositivas están dispuestas a semejanza de diplococos y cadenas cortas. (Con autorización de Autrey Wanger, PhD.)



cocos hidrolizan la esclulina en presencia de sales biliares al 40% y proliferan en un medio con altas concentraciones de cloruro de sodio (6.5%) y a temperaturas altas (46°C). En general, los laboratorios clínicos informan que los enterococos son microorganismos no hemolíticos por su incapacidad para causar la lisis de eritrocitos ovinos y bovinos que a menudo se utilizan en las placas de agar; sin embargo, algunas cepas de *E. faecalis* causan la lisis de eritrocitos de seres humanos, caballos y conejos. La mayor parte de las especies de enterococos de importancia clínica hidrolizan la pirrolidoniol-β-naftilamida (PYN, *pyrrolidoniol-β-naphthylamide*), característica que permite distinguir los enterococos de microorganismos del grupo de *Streptococcus bovis* (*S. gallolyticus* subespecie *gallolyticus*, *S. gallolyticus* subespecie *pasteurianus*, y *S. infantarius* subespecie *coli*) y de especies de *Leuconostoc*. En infecciones de seres humanos se han aislado cuando menos 18 especies de enterococos, pero una mayoría abrumadora de casos es causada por dos especies: *E. faecalis* y *E. faecium*. Especies aisladas con menor frecuencia son *E. gallinarum*, *E. durans*, *E. hirae* y *E. avium*.

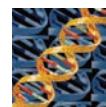
## PATOGENIA

Los enterococos viven normalmente en el colon de adultos humanos, aunque en general comprenden <1% de la microflora intestinal cultivable. En el tubo digestivo de una persona sana, los enterococos casi siempre son simbiontes que coexisten con otras bacterias; de hecho, la utilidad de algunas cepas de enterococos como probióticos en el tratamiento de la diarrea indica su posible importancia para conservar el equilibrio homeostático del intestino del ser humano. Los enterococos son intrínsecamente resistentes a diversos antibióticos de uso clínico; por eso, uno de los factores más importantes que perturba dicho equilibrio e induce la mayor colonización gastrointestinal por parte de enterococos es la administración de antimicrobianos. En particular, los antibióticos que se excretan en la bilis y son de amplio espectro (p. ej., algunas cefalosporinas que actúan en anaerobios y bacterias gramnegativas) se asocian a la recuperación de gran número de enterococos de las heces; este incremento en la colonización parece deberse no sólo a la mera sustitución por enterococos en un “nicho” biológico dado después de la erradicación de componentes competitivos de la flora, sino también (cuando menos en ratones) de la supresión (después de la disminución de la microflora gramnegativa con los antibióticos) de importantes señales inmunológicas (p. ej., la lectina RegIIIγ) que ayudan a que el número de enterococos permanezca en niveles bajos en el intestino normal de los seres humanos. Algunos estudios han señalado que los niveles más altos de colonización del tubo digestivo constituyen un factor de extraordinaria importancia en la patogenia de infecciones enterocócicas. Sin embargo, no se conocen en detalle los mecanismos por los cuales los enterococos logran colonizar el intestino y llegan a los linfáticos y a la corriente sanguínea. Se han creado algunos modelos de vertebrados, gusanos e insectos para estudiar la importancia de posibles determinantes patógenos de *E. faecalis* y *E. faecium*. Tres grupos principales de factores pueden incrementar la capacidad de los enterococos para colonizar el tubo digestivo y causar enfermedad. El primer grupo, los llamados *factores secretados por enterococos*, son moléculas liberadas al exterior de la bacteria que contribuyen al proceso de la infección y de ellas, las mejor estudiadas son la hemolisina/citolisina enterocócica y dos proteasas de enterococos (gelatinasa y serina proteasa). Esta citolisina es una toxina heterodimérica producida por algunas cepas de *E. faecalis* capaz de causar lisis de los eritrocitos humanos y también de poliformonucleares y macrófagos. Se cree que las proteasas GelE y SprE de *E. faecalis* median la virulencia por varios mecanismos, entre ellos, la degradación de los tejidos del hospedador y la modificación de componentes esenciales del sistema inmunitario. Los mutantes que carecen de los genes que corresponden a tales proteínas, están muy atenuados en peritonitis, endocarditis y endoftalmitis experimentales.

Se cree que el segundo grupo de factores de virulencia, los *componentes superficiales de enterococos* (como las adhesinas), contribuyen a la unión bacteriana con moléculas de matriz extracelulares en el hospedador humano. Se han definido algunas moléculas de la superficie de los enterococos y al parecer intervienen en la patogenia de las infecciones que ellos causan. Entre las adhesinas identificadas está la sustancia de agregación de *E. faecalis* que media la unión de células entre

si y con ello facilita el intercambio conjugativo de plásmidos. Algunos datos indican que la sustancia de agregación y la citolisina enterocócica actúan en forma sinérgica para incrementar el potencial de virulencia de cepas de *E. faecalis* en la endocarditis experimental. La proteína de superficie de *E. faecalis* (adhesina del colágeno de *E. faecalis* o Ace) y su homólogo *E. faecium* (Acm), son componentes microbianos superficiales reconocedores de moléculas de adhesión de la matriz (MSCRAMM, *microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules*) que intervienen en la unión bacteriana a proteínas del hospedador, como colágeno, fibronectina y fibrinógeno; Ace y Acm son importantes en la patogenia de la endocarditis experimental. Se ha demostrado que los pelos de bacterias grampositivas constituyen mediadores importantes de la unión a los tejidos del hospedador y su invasión, y se le consideran posibles sitios en que podrían actuar productos inmunoterápicos. *E. faecalis* y *E. faecium* tienen pelos superficiales. Los mutantes de *E. faecalis* sin pelos muestran atenuación en la endocarditis e infecciones de vías urinarias (UTI, *urinary tract infections*), de tipo experimental. Otras proteínas de superficie que comparten homología estructural con MSCRAMM, que al parecer intervienen en la unión de enterococos al hospedador y también en la virulencia, son las proteínas de superficie enterocócica de *E. faecalis* (Esp) y su homólogo *E. faecium* (Esp<sub>fm</sub>), la segunda adhesina de colágeno de *E. faecium* (Scm), las proteínas de superficie de *E. faecium* (Fms), SgrA (que se une a los componentes de la lámina basal), y EcbA (que se une al colágeno de tipo V). Otros componentes de superficie al parecer vinculados con la patogenicidad son los polisacáridos que, según expertos, interfieren en la fagocitosis del microorganismo por células inmunitarias del hospedador. Algunas cepas *E. faecalis* parecen tener al menos tres clases diferentes de polisacáridos capsulares; algunos de estos últimos intervienen en la virulencia y podrían ser moléculas en que puedan actuar productos inmunoterápicos.

El tercer grupo de factores de virulencia no se ha definido en detalle: son la proteína de estrés Gls24 de *E. faecalis* que se ha vinculado con la resistencia de los enterococos a las sales biliares y al parecer es importante en la patogenia de la endocarditis, y los plásmidos que contienen *hyl<sub>Efm</sub>* de *E. faecium*, transferibles de una cepa a otra y que incrementan la colonización por dichos microorganismos. En el modelo murino de peritonitis, la adquisición de los plásmidos aumentó la letalidad de una cepa comensal de *E. faecium*.



## GENÉTICA

La secuenciación de los genomas bacterianos ha permitido conocer mejor la diversidad, evolución y patogenia de las bacterias, así como los mecanismos de resistencia a los antibióticos. En la actualidad se cuenta con secuencias genómicas >80 cepas de enterococos, y algunas han sido totalmente cerradas y anotadas. El análisis de secuencias ha demostrado que la diversidad genética de los enterococos proviene más bien de la adquisición de DNA móvil (p. ej., plásmidos, transposones y fagos) y la recombinación de genomas “centrales”. Aún más, el análisis de *E. faecium* denota que la especie en cuestión alberga un genoma maleable (el genoma *accesorio*) dentro del cual se incorporan en niveles importantes elementos exógenos (como el DNA de los fagos). Dicha información genómica ha aportado nuevas pistas en cuanto a la evolución enterocócica, de ser un microorganismo comensal hasta llegar a un patógeno hospitalario importante.

## EPIDEMIOLOGÍA

Según *The National Healthcare Safety Network* de los *Centers for Disease Control and Prevention*, los enterococos constituyen los microorganismos que ocupan el segundo lugar en frecuencia (después de los estafilococos), de los que son aislados de infecciones de origen hospitalario en Estados Unidos. *E. faecalis* sigue siendo la especie predominante recuperada de las infecciones mencionadas, pero el aislamiento de *E. faecium* ha aumentado en forma sustancial en los últimos 10 a 15 años. De hecho, en la actualidad *E. faecium* muestra casi la misma frecuencia de *E. faecalis* como microorganismo causal de infecciones hospitalarias. Este dato es importante porque *E. faecium* es, con mucho, el enterococo más resistente y de difícil tratamiento; de hecho, >80% de las cepas de

*E. faecium* recuperadas en hospitales estadounidenses son resistentes a vancomicina y >90% lo son a la ampicilina (históricamente el lactámico  $\beta$  más eficaz contra enterococos). Es mucho menos frecuente la resistencia a la vancomicina y la ampicilina que muestran cepas de *E. faecalis* (7 y 4%, en promedio, respectivamente).

Se ha estudiado en forma exhaustiva la dinámica de la transmisión y la diseminación de enterococos en el ambiente hospitalario, con interés particular en los enterococos resistentes a la vancomicina (VRE, *vancomycin-resistant enterococci*). Los datos de los estudios han indicado que la colonización del tubo digestivo por VRE es una etapa de gran trascendencia en la evolución natural de la enfermedad por dichos microorganismos y que una proporción importante de pacientes colonizados por VRE lo sigue estando por lapsos prolongados (a veces >1 año) y muestran mayor propensión a presentar enfermedad por *Enterococcus* (como bacteriemia), que los individuos colonizados por cepas susceptibles a antibióticos. Los factores más importantes vinculados con la colonización y persistencia de VRE en los intestinos son hospitalización duradera; ciclos largos de antibioticoterapia; hospitalización en instalaciones de asistencia a largo plazo; unidades quirúrgicas o unidades de cuidados intensivos; trasplante de órganos; insuficiencia renal (sobre todo en personas sometidas a hemodiálisis) o diabetes; fluctuaciones altas en la escala APACHE y proximidad física a individuos infectados o colonizados con VRE o a sus habitaciones. Una vez que el paciente queda colonizado por VRE, intervienen varios factores fundamentales en la diseminación de los microorganismos en el entorno hospitalario. El VRE sobrevive a la exposición al calor y a algunos desinfectantes y se le identifica en innumerables fómites en el hospital, como barandales de camas, equipo médico, perillas de puerta, guantes, teléfonos y tableros de computadoras. Por tal razón, el personal dedicado a la atención de la salud desempeña una función decisiva en la transmisión de enterococos de un paciente a otro, y las medidas para controlar y desterrar infecciones son de máxima trascendencia para romper el círculo vicioso de transmisión. Aún más, en dos metaanálisis se observó que la infección por VRE agrava el peligro de muerte, sin importar el estado clínico del sujeto, en comparación con los individuos infectados por una cepa de enterococos susceptible a glucopéptidos.

## ■ PERSPECTIVA GLOBAL



La epidemiología de la enfermedad por enterococos y la aparición de VRE han seguido tendencias un poco distintas en otras partes del mundo a las observadas en Estados Unidos. En Europa, la aparición de VRE a mediados de la década de 1980 se identificó más bien en cepas aisladas de animales y de personas sanas y no de sujetos hospitalizados. La aparición de VRE se atribuyó al uso de la avoparcina, glucopéptido usado como estimulante del crecimiento en alimentos para animales; tal vínculo hizo que la Unión Europea prohibiera en 1996 el uso de dicho compuesto en la industria de la ganadería. Sin embargo, después de una disminución inicial en el aislamiento de VRE de animales y seres humanos, ha aumentado poco a poco en algunos países europeos la prevalencia de infecciones por VRE hospitalarios, con importantes diferencias regionales. Por ejemplo, las tasas de resistencia a vancomicina en cepas clínicas de *E. faecium* en Europa alcanza su máximo en Grecia, el Reino Unido y Portugal (10 a 30%), en tanto que las cifras en países de la Península Escandinava y los Países Bajos es <1%. Estas diferencias se han atribuido en parte a la aplicación de normas estrictas de control de infecciones en lugares como los Países Bajos; las normas han hecho que disminuyan mucho la frecuencia de cepas de MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina) y de VRE. A pesar de las diferencias regionales, las cifras de VRE siguen siendo mucho menores en gran parte de Europa que en Estados Unidos. No se conocen en detalle las razones de esa diferencia, aunque se ha planteado que podría deberse al mayor consumo humano de antibióticos en Estados Unidos. Las tasas de resistencia de los enterococos a la vancomicina en algunos países de América Latina también son más bajas (alrededor del 4%) que las de Estados Unidos. Por lo contrario, en Asia, las tasas de resistencia de los enterococos a la vancomicina al parecer son similares a las observadas en hospitales estadounidenses. Los análisis genéticos de *E. faecium* resistente a vancomicina en diferentes partes del mundo indican que la aparición y diseminación hospitalarias de tales microorganismos, a nivel global, dependen del éxito de las líneas

celulares clonales peculiares (cúmulo clonal 17 o CC17) que en un principio se caracterizaron por su resistencia a la ampicilina y luego adquirieron los genes de los que depende la resistencia a la vancomicina.

## SÍNDROMES CLÍNICOS

### ■ INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS Y PROSTATITIS

Los enterococos son microorganismos causales muy conocidos de infecciones de vías urinarias de origen hospitalario, que constituyen las infecciones más frecuentes causadas por ellos (cap. 288). Las UTI enterocócicas suelen deberse a sondas permanentes, instrumentación y anomalías anatómicas de las vías genitourinarias, y a menudo es muy difícil diferenciar entre la infección verdadera y la colonización (sobre todo en personas que durante largo tiempo tienen colocadas sondas permanentes). La presencia de leucocitos en la orina, junto con manifestaciones generales (como fiebre), o signos y síntomas locales de infección no explicable y la posibilidad de cultivos en orina (>10<sup>5</sup> unidades formadoras de colonias) sugieren el diagnóstico. Además, las UTI enterocócicas suelen aparecer en individuos en estado crítico cuyas otras enfermedades coexistentes pueden dificultar el diagnóstico. En muchos casos basta la extracción de la sonda permanente, sin necesidad de administrar antimicrobianos específicos. En ocasiones excepcionales las infecciones de vías urinarias causadas por enterococos pueden seguir una evolución compleja, con la aparición de pielonefritis y absceso perirrenal, que pueden ser la puerta para que penetren los microorganismos a la corriente sanguínea (véase adelante). Los enterococos también originan prostatitis crónica, sobre todo en personas en quienes se han manipulado por métodos quirúrgicos o endoscópicos las vías urinarias. Estas infecciones son difíciles de combatir porque los fármacos más potentes contra los enterococos (como aminopenicilinas y glucopéptidos) casi no penetran en el tejido prostático. La infección prostática crónica puede provocar bacteriemia repetitiva por enterococos.

### ■ BACTERIEMIA Y ENDOCARDITIS

La bacteriemia sin endocarditis es una de las manifestaciones más frecuentes de la enfermedad por enterococos. Los catéteres intravasculares y otros dispositivos son los que a menudo ocasionan estos episodios bacteriémicos (cap. 131). Otras fuentes conocidas de bacteriemia por enterococos son las vías hepatobiliares y las gastrointestinales, focos pélvicos e intraabdominales y, con menor frecuencia, infecciones de heridas e incisiones, UTI e infecciones óseas. En Estados Unidos, los enterococos ocupan el segundo lugar de frecuencia (después de los estafilococos coagulase negativos) como microorganismos causales de bacteriemia vinculada con catéteres en vasos centrales. Los individuos con bacteriemia por enterococos casi siempre tienen otros cuadros patológicos simultáneos, han sido hospitalizados por largo tiempo o han recibido ciclos de antibióticos (o tienen todos estos factores en conjunto). Estudios diversos indican que la presencia de *E. faecium* (a diferencia de otras especies de enterococos) en la corriente sanguínea puede empeorar los resultados y aumentar las cifras de mortalidad; dicho hallazgo pudiera depender de una mayor prevalencia de resistencia a la vancomicina y la ampicilina que se observa en *E. faecium*, con la disminución consecuente de opciones terapéuticas. En muchos casos (por lo común cuando el tubo digestivo es el lugar de origen), la bacteriemia por enterococos puede ser polimicrobiana y, al mismo tiempo, se aíslan microorganismos gramnegativos. Además, se han corroborado algunos casos en los que la bacteriemia por enterococos apareció dentro del marco del síndrome de hiperinfección por *Strongyloides stercoralis* en individuos inmunodeprimidos.

Los enterococos son causa importante de endocarditis extrahospitalaria y la vinculada con la atención de la salud, y ocupa el segundo lugar después de los estafilococos como causa de las infecciones de este último origen (cap. 124). La supuesta fuente inicial de bacteriemia que conduce a endocarditis es el aparato digestivo o el genitourinario, por ejemplo, individuos que tienen neoplasias malignas y padecimientos inflamatorios del intestino o que fueron sometidos a procedimientos en los que se manipuló a las vías mencionadas. Los sujetos afectados tienden a ser varones y ancianos que tienen otras enfermedades debilitantes y cardiopatías. Los trastornos pueden afectar prótesis valvulares y válvulas originales; muy a menudo las estructuras afectadas son las válvulas mitral y

aórtica. La endocarditis extrahospitalaria (causada a menudo por *E. faecalis*) también se observa en personas sin factores manifiestos de riesgo ni anomalías cardíacas. También se ha descrito en detalle la endocarditis en mujeres en edad de procreación. El cuadro crítico inicial de la endocarditis por enterococos sigue una evolución subaguda, con fiebre, pérdida de peso, malestar generalizado y un soplo cardíaco; en un reducido número de enfermos aparecen los estigmas típicos de la endocarditis (como petequias, nódulos de Osler y manchas de Roth). Algunas manifestaciones atípicas comprenden artralgias y signos y síntomas de metástasis (abscesos en bazo, hipo, dolor en el flanco izquierdo, derrame pleural y espondilodiscitis). Las complicaciones embólicas son variables y afectan el encéfalo. La insuficiencia cardíaca constituye una complicación común de la endocarditis enterocócica y la sustitución valvular puede ser de suma importancia para curar la infección, en particular si proviene de microorganismos resistentes a múltiples fármacos o cuando hay complicaciones graves. El tratamiento suele durar cuatro a seis semanas y se pueden administrar ciclos más prolongados si se trata de cepas resistentes a múltiples fármacos, en caso de que no se practique la sustitución valvular o si la enfermedad duró mucho tiempo antes del tratamiento.

### ■ MENINGITIS

La meningitis por enterococos es una enfermedad poco común (compone sólo cerca del 4% de los casos de meningitis), que se vincula a menudo con intervenciones neuroquirúrgicas y cuadros como derivaciones, traumatismos del sistema nervioso central (SNC) y fuga de líquido cefalorraquídeo (LCR) (cap. 381). En algunas situaciones, por lo común en sujetos con un cuadro debilitante como enfermedad cardiovascular o cardiopatía congénita, insuficiencia renal crónica, neoplasias malignas, o que recibieron tratamiento inmunodepresor o tienen VIH/sida, se observa supuesta siembra hematogena de las meninges en infecciones como endocarditis o bacteriemia. Son frecuentes la fiebre y los cambios en el estado psíquico, mientras que no lo son tanto los signos meníngeos manifiestos. Los signos en LCR son compatibles con infección bacteriana, es decir, pleocitosis con predominio de polimorfonucleares (promedio 500 células/ $\mu$ l), mayor nivel de proteínas (por lo común  $>100$  mg/100 ml) y disminución de la concentración de glucosa (en promedio, 28 mg/100 ml). En cerca de la mitad de los casos la tinción de Gram genera un resultado positivo, con una tasa alta de identificación de microorganismos en cultivos de LCR; las especies aisladas con mayor frecuencia son *E. faecalis* y *E. faecium*. Entre las complicaciones están la hidrocefalia, los abscesos cerebrales y la apoplejía; se ha corroborado el vínculo con hiperinfección por *Strongyloides*.

### ■ INFECCIONES INTRAABDOMINALES, PÉLVICAS Y DE PARTES BLANDAS

Como se mencionó, los enterococos son parte de la flora comensal del aparato digestivo y producen peritonitis espontánea en cirróticos y en sujetos a quienes se practica diálisis peritoneal ambulatoria por largo tiempo (cap. 127). Estos microorganismos suelen detectarse (casi siempre junto con otras bacterias que incluyen especies gramnegativas intestinales y anaerobios) en muestras clínicas de material obtenido del interior del abdomen y del aparato genital femenino. Se considera que la presencia de enterococos en infecciones intraabdominales tiene poca importancia clínica. Algunos estudios han indicado que la participación de dichos microorganismos en las infecciones intraabdominales, de origen extrahospitalario y que afectan a personas que habían estado sanas, es de poca magnitud, porque la cirugía y los antimicrobianos de amplio espectro que no actúan contra los enterococos suelen bastar para tratar dichas infecciones en forma satisfactoria. Sin embargo, en décadas recientes, los enterococos han ocupado un lugar prominente como causa de infecciones intraabdominales en sujetos hospitalizados, por la aparición y la propagación de la resistencia a vancomicina entre enterococos y por el aumento de las cifras de infecciones hospitalarias causadas por cepas de *E. faecium* resistentes a múltiples fármacos. De hecho, en la actualidad varios estudios han confirmado la ineficacia terapéutica ocasionada por los enterococos, con cifras mayores de complicaciones posoperatorias y muerte en infecciones intraabdominales. Por todo lo comentado, se recomienda la administración de fármacos contra enterococos en la peritonitis de origen hospitalario en sujetos inmunodeprimidos o en estado muy grave, que han permanecido largo tiempo en el

hospital, que han sido sometidos a múltiples procedimientos, tienen septicemia y cúmulos anormales persistentes en el abdomen, o poseen factores de riesgo de endocarditis (como prótesis valvulares y del corazón o daño de ese órgano). Por lo contrario, el tratamiento de enterococos en el primer episodio de infecciones intraabdominales de origen extrahospitalario y que afectan a sujetos que habían estado sanos y no tenían factores importantes de riesgo de endocarditis, al parecer no es beneficioso.

Los enterococos suelen ser aislados en infecciones de partes blandas (cap. 125), en particular las que comprenden heridas quirúrgicas (cap. 131). De hecho, ocupan el tercer lugar en frecuencia como microorganismos causantes de infecciones de origen hospitalario en sitios operados, y la especie aislada más a menudo es *E. faecalis*. Es motivo de debate la importancia clínica de los enterococos en algunas de estas infecciones (como el caso de las infecciones intraabdominales); es muy difícil distinguir entre colonización e infección verdadera, aunque en algunos casos se han identificado y recuperado enterococos de abscesos de pulmones, hígado y piel. El pie de diabético y las úlceras por decúbito suelen estar colonizados por enterococos y pueden servir de puerta de entrada de infecciones óseas.

### ■ OTRAS INFECCIONES

Los enterococos son causas muy bien identificadas de infecciones en recién nacidos, que incluyen septicemia (más bien de comienzo tardío), bacteriemia, meningitis, neumonía e infecciones de vías urinarias. Se han confirmado brotes de septicemia por enterococos en unidades de neonatos. Entre los factores de peligro de que surja enfermedad por enterococos en los recién nacidos están premadurez, bajo peso al nacer, dispositivos permanentes y cirugía abdominal. También se ha descrito a los enterococos como microorganismos causales de infecciones de huesos y articulaciones, como osteomielitis vertebral, casi siempre en personas que tienen enfermedades primarias como diabetes o endocarditis. En forma similar, se han aislado los enterococos en infecciones óseas en sujetos sometidos a artroplastia o reconstrucción de fracturas, con colocación de elementos protésicos. Estos microorganismos producen una biocapa que tal vez altere la eficacia de los fármacos antienterocócicos que, de otro modo, serían activos contra ellos; por esa razón es muy difícil tratar las infecciones en que interviene material extraño y, a veces, es necesario extraer los elementos protésicos para erradicarlos. Se han notificado algunos casos aislados de neumonía, abscesos pulmonares y empiema espontáneo por enterococos.

## TRATAMIENTO Infecciones por enterococos

**PRINCIPIOS GENERALES** Los enterococos son intrínsecamente resistentes o tolerantes a algunos antimicrobianos (se define la *tolerancia* como el hecho de que concentraciones del fármaco 16 veces mayores que la concentración inhibitoria mínima [MIC, *minimal inhibitory concentration*] no destruyen los microorganismos). El uso de un solo antibiótico lactámico  $\beta$  contra endocarditis (al cual muchos enterococos son tolerantes) ha generado resultados desalentadores y al final del tratamiento las tasas de curación son bajas. Sin embargo, la adición de un aminoglucósido a un fármaco con actividad en la pared del microorganismo (un lactámico  $\beta$  o un glucopéptido) incrementa las tasas de curación y erradica al elemento patógeno; aún más, dicha combinación es sinérgica y bactericida *in vitro*. Por lo tanto, la norma para tratar las infecciones endovasculares por enterococos consiste en administrar combinaciones de un fármaco con actividad en la pared y un aminoglucósido; dicho efecto sinérgico se explica, cuando menos en parte, por la mayor penetración del aminoglucósido en la bacteria, tal vez porque el lactámico  $\beta$  o el glucopéptido alteran sus paredes. A pesar de ello, se ha tornado cada vez más difícil lograr la actividad bactericida sinérgica en el tratamiento de algunas infecciones enterocócicas graves por la aparición de resistencia a casi todos los antibióticos disponibles para tal objetivo.

El tratamiento de la infección por *E. faecalis* difiere en forma sustancial del que se administra en la causada por *E. faecium* (cuadros



**CUADRO 137-1** Regímenes recomendados para tratar infecciones causadas por *Enterococcus faecalis*

Síndrome clínico	Ampicilina o penicilina <sup>a</sup>	Resistencia de alto nivel a aminoglucósidos <sup>b</sup>	Opciones terapéuticas recomendadas <sup>c</sup>
Infecciones endovasculares (incluye la endocarditis)	Susceptible	No	<u>Ampicilina (12 g/día IV en dosis divididas c/4 h o por goteo continuo) o penicilina (18-30 millones de unidades/día IV en dosis divididas c/4 h o por goteo continuo) y, además, un aminoglucósido<sup>d</sup></u> Vancomicina (15-20 mg/kg por dosis c/8-12 h, sin exceder de 2 g por dosis) <sup>e</sup> y, además, un aminoglucósido <sup>d</sup>
	Susceptible	Sí	<u>Ampicilina (12 g/día IV en dosis divididas c/4 h) y, además, ceftriaxona (2 g c/12 h) o cefotaxima</u> Daptomicina en dosis altas <sup>f</sup> ± otro fármaco activo <sup>g</sup> Vancomicina (15-20 mg/kg por dosis c/8-12 h sin exceder de 2 g por dosis) <sup>e</sup> Ampicilina y, además, imipenem
Bacteriemia <sup>h</sup> no endovascular	Susceptible	No	<u>Ampicilina (12 g/día IV en dosis divididas c/4 h o penicilina (18 millones de unidades/día IV en dosis divididas c/4 h)<sup>i</sup></u> Vancomicina (15-20 mg/kg por dosis c/8-12 h sin exceder de 2 g por dosis) <sup>e,j</sup>
	Susceptible	Sí	<u>Ampicilina<sup>i</sup> (12 g/día IV en dosis divididas c/4 h) o penicilina.</u> Vancomicina (15-20 mg/kg por dosis c/8-12 h, sin exceder de 2 g por dosis) <sup>e</sup> Daptomicina <sup>f</sup> en dosis altas
Meningitis	Susceptible	No	<u>Ampicilina (20-24 g/día IV en dosis divididas c/4 h) o penicilina (24 millones de unidades/día IV en dosis divididas c/4 h) y, además, un aminoglucósido<sup>k</sup></u> Vancomicina (500-750 mg/IV c/6 h) <sup>e</sup> y, además, un aminoglucósido <sup>k</sup> Linezolid
	Susceptible	Sí	<u>Ampicilina (20-24 g/día IV en dosis divididas c/4 h) o penicilina (24 millones de unidades/día IV en dosis divididas c/4 h) y, además, ceftriaxona (2 g c/12 h) o cefotaxima</u> Vancomicina (500-750 mg IV c/6 h) <sup>e</sup> Linezolid Daptomicina <sup>f</sup> en dosis altas (y además daptomicina intratecal) ± otro fármaco activo <sup>g</sup>
Infecciones de vías urinarias (sin complicaciones)	No aplicable	No aplicable	<u>Ampicilina (500 mg IV u oral c/6 h)</u> Nitrofurantoína (100 mg orales c/6 h) Fosfomicina (3 g, una sola dosis oral) <sup>l</sup>

<sup>a</sup> En casos excepcionales se observan cepas productoras de lactamasa β. Dado que dichas cepas aisladas no son detectadas por la cuantificación habitual de MIC, se recomienda practicar otros estudios (como la prueba del disco con nitrocefina) en el caso de cepas aisladas de casos de endocarditis. En estas situaciones se sugiere utilizar ampicilina/sulbactam (12-24 g/día).

<sup>b</sup> Cuantificado por el laboratorio de microbiología clínica sólo en el caso de la gentamicina o la estreptomina, como la proliferación de enterococos en el agar con infusión de cerebro-corazón que contenga gentamicina (500 µg/ml) y estreptomina (2 000 µg/ml). La resistencia a un compuesto no indica resistencia a otro, y los laboratorios señalan resistencia de alto nivel a cada uno de los compuestos. En este cuadro, la palabra *Sí* de la columna de resistencia de alto nivel a los aminoglucósidos significa que el laboratorio notificó resistencia a la sinergia con ambas, la gentamicina y la estreptomina.

<sup>c</sup> El régimen que constituye la primera elección del autor se subraya en cada categoría.

<sup>d</sup> Gentamicina (1-1.5 mg/kg IV c/8 h o estreptomina 15 mg/kg al día IV o IM en dos dosis divididas).

<sup>e</sup> Se recomienda la vancomicina sólo para usar en vez de lactámicos β en casos de alergia, toxicidad o imposibilidad para la desensibilización. Se recomienda medir en forma seriada los niveles de vancomicina, aunque no se cuenta con datos en relación con los enterococos; algunos expertos sugieren recurrir a un régimen con el cual se obtengan niveles séricos mínimos de 15-20 µg/ml, aunque las dosis grandes pueden predisponer a que surjan efectos tóxicos renales. También habrá que cuantificar las concentraciones en líquido cefalorraquídeo. Se ha notificado aislamiento de cepas de *E. faecalis* resistentes a vancomicina.

<sup>f</sup> Pensar en dosis de 8-12 mg/kg al día (empleo que está fuera de las recomendaciones del fabricante).

<sup>g</sup> Entre los fármacos activos pueden estar ampicilina, una fluoroquinolona (la cual, en caso de que sea susceptible la cepa aislada, puede ser la indicada en meningitis) y la tigeciclina.

<sup>h</sup> En casos escogidos de bacteriemia por presencia de catéter, pueden bastar la extracción del mismo y un ciclo breve de tratamiento (cinco a siete días). Es posible que no se necesite tratamiento después de extraer el catéter si hay un solo cultivo positivo de sangre que tal vez dependa del catéter en una persona que por lo demás está en buen estado.

<sup>i</sup> En casos de infecciones graves se puede pensar en añadir un aminoglucósido.

<sup>j</sup> En casos de infecciones graves se puede pensar en añadir ceftriaxona (o cefotaxima).

<sup>k</sup> En casos recalcitrantes, algunas autoridades han recomendado agregar tratamiento intratecal o intraventricular a base de gentamicina (2-10 mg/día) o vancomicina (10-20 mg/día) si la cepa aislada es susceptible.

<sup>l</sup> Aprobada por la FDA sólo en caso de infecciones no complicadas de vías urinarias causadas por *E. faecalis* susceptible a vancomicina.

**CUADRO 137-2** Regímenes recomendados para tratar infecciones causadas por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina

Síndrome clínico	MIC de ampicilina (µg/ml)	Resistencia de alto nivel a los aminoglucósidos <sup>a</sup>	Opciones terapéuticas recomendadas <sup>b</sup>
Infecciones endovasculares (incluye la endocarditis)	≤64	No	Ampicilina <sup>c</sup> en dosis altas y, <i>además</i> , un aminoglucósido <sup>d</sup> Consultar regímenes para MIC >64 µg/ml
	>64	No	Daptomicina <sup>e</sup> en dosis altas y, <i>además</i> , un aminoglucósido <sup>d</sup> ± otro fármaco activo <sup>f</sup> Q/D <sup>g</sup> (22.5 mg/kg al día en dosis divididas c/8 h) ± otro fármaco activo <sup>f</sup> Linezolida <sup>g</sup> (600 mg IV c/12 h) ± otro fármaco activo <sup>f</sup>
	≤64	Sí	Ampicilina <sup>c</sup> en dosis altas y, <i>además</i> , daptomicina en dosis altas <sup>e</sup> Q/D <sup>g</sup> (22.5 mg/kg al día en dosis divididas c/8 h) y, <i>además</i> , ampicilina <sup>c</sup> o doxiciclina en dosis altas (100 mg IV cada 12 h), con rifampicina (300 mg orales c/12 h, si es susceptible)
	>64	Sí	Ampicilina <sup>c</sup> en dosis altas y, <i>además</i> , imipenem-cilastatina (500 mg IV cada 6 h) <sup>h</sup> Daptomicina <sup>e</sup> en dosis altas <sup>e</sup> y, <i>además</i> , otro fármaco activo <sup>f</sup> Q/D <sup>g</sup> (22.5 mg/kg al día en dosis divididas c/8 h) y, <i>además</i> , doxiciclina (100 mg IV c/12 h), con rifampicina (300 mg orales c/12 h, si es susceptible). Linezolida <sup>g</sup> (600 mg IV c/12 h) ± otro fármaco activo <sup>f</sup> Ampicilina <sup>c</sup> en dosis altas ± un aminoglucósido <sup>d</sup>
Bacteriemia no endovascular <sup>i</sup>	≤64	No	Q/D <sup>g</sup> ± otro fármaco activo <sup>f</sup>
	>64	No	Daptomicina <sup>e</sup> ± un aminoglucósido <sup>d</sup> Linezolida <sup>g</sup> ± otro fármaco activo <sup>f</sup>
	≤64	Sí	Ampicilina <sup>c</sup> en dosis altas ± Q/D <sup>g</sup> (22.5 mg/kg al día en dosis divididas c/8 h) Ampicilina <sup>c</sup> en dosis altas ± daptomicina <sup>e</sup> Linezolida <sup>g</sup> (600 mg IV c/12 h) ± otro fármaco activo <sup>f</sup> Q/D <sup>g</sup> (22.5 mg/kg al día en dosis divididas c/8 h) ± otro fármaco activo <sup>f</sup>
	>64	Sí	Daptomicina <sup>e</sup> ± otro fármaco activo <sup>f</sup> Linezolida <sup>g</sup> (600 mg IV c/12 h) ± otro fármaco activo <sup>f</sup>
Meningitis <sup>j</sup>	<16	No	Ampicilina <sup>c</sup> en dosis altas y, <i>además</i> , gentamicina (5.1-7 mg/kg en una sola dosis al día) o estreptomina (15 mg/kg en una sola dosis al día)
	≥16	No	Linezolida ± otro fármaco que penetre en LCR <sup>k</sup> Daptomicina <sup>e</sup> en dosis altas (además de daptomicina intratecal <sup>l</sup> ) y, <i>además</i> , gentamicina (5.1-7 mg/kg en una sola dosis al día) o estreptomina (15 mg/kg en una sola dosis al día) <sup>l</sup> ± otro fármaco que penetre en LCR <sup>k</sup>
	<16	Sí	Ampicilina <sup>c</sup> en dosis altas y, <i>además</i> , daptomicina <sup>e</sup> en dosis altas (además de daptomicina intratecal <sup>l</sup> ) Linezolida <sup>g</sup> ± otro fármaco que penetre en LCR <sup>k</sup> Q/D <sup>l</sup> (22.5 mg/kg al día en dosis divididas c/8 h) y, <i>además</i> , Q/D intratecal más ampicilina <sup>c</sup> en dosis altas
	≥16	Sí	Linezolida ± otro fármaco que penetre en forma activa en LCR <sup>k</sup> Daptomicina <sup>e</sup> en dosis altas ± otro fármaco que penetre en forma activa en LCR <sup>k</sup> Q/D <sup>l</sup> (22.5 mg/kg al día en dosis divididas c/8 h) <i>más</i> daptomicina intratecal y, <i>además</i> , Q/D intratecal ± otro fármaco que penetre en forma activa en LCR <sup>k</sup>

(continúa)

### CUADRO 137-2 Regímenes recomendados para tratar infecciones causadas por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina (*Continuación*)

Síndrome clínico	MIC de ampicilina (µg/ml)	Resistencia de alto nivel a los aminoglucósidos <sup>a</sup>	Opciones terapéuticas recomendadas <sup>b</sup>
Infecciones de vías urinarias (sin complicaciones)	≤512	No aplicable	<u>Nitrofurantoína (100 mg orales c/6 h)</u> Fosfomicina (3 g orales, una dosis) <sup>f</sup> Ampicilina o amoxicilina (2 g IV u orales c/4-6 h) <sup>m</sup>

<sup>a</sup> La afirmación *S* en la columna de resistencia de alto nivel a los aminoglucósidos denota resistencia a la gentamicina y, también, a la estreptomina (los dos únicos aminoglucósidos recomendados para tratar infecciones por enterococos). La resistencia a un fármaco no denota resistencia a otro.

<sup>b</sup> Los regímenes de primera línea que usa el autor están subrayados en cada categoría.

<sup>c</sup> Puede pensarse en dosis incluso de 30 g/día IV en dosis divididas c/4 h; no se cuenta con datos clínicos sobre la inocuidad de dichas dosis altas.

<sup>d</sup> Gentamicina (1-1.5 mg/kg IV c/8 h), o estreptomina (15 mg/kg al día IV o IM en dos fracciones).

<sup>e</sup> Se sugiere usar daptomicina en dosis de 8-12 mg/kg una vez al día (no indicada por el fabricante); se recomienda medir en forma seriada los niveles de creatina fosfocinasa durante todo el tratamiento por la posibilidad de rhabdomiólisis.

<sup>f</sup> Entre los fármacos con actividad potencial están doxiciclina con rifampicina o tigeciclina (50 mg IV c/12 h después de una primera dosis IV de 100 mg), o fluoroquinolonas (si la cepa aislada es susceptible a cada fármaco).

<sup>g</sup> Entre las recomendaciones de *The American Heart Association* para tratar la endocarditis causada por *E. faecium* resistente a vancomicina y ampicilina están quinupristina-dalfopristina (Q/D) y linezolid.

<sup>h</sup> Si la MIC del imipenem <32 µg/ml.

<sup>i</sup> En casos escogidos de bacteriemia por catéter, pueden bastar la extracción de este último y un ciclo breve de tratamiento (cinco a siete días). Es posible que no se necesite tratamiento después de extraer el catéter cuando se obtiene un solo cultivo positivo de sangre que podría provenir del catéter en una persona que por lo demás está en buen estado.

<sup>j</sup> Se ha utilizado gentamicina intratecal (si no se detecta resistencia de alto nivel; 2-10 mg/día o Q/D 15 mg/día) en combinación con tratamiento sistémico en casos resistentes de meningitis posoperatoria. Si se escoge Q/D, se sugiere administrar en forma simultánea los tratamientos sistémico e intratecal. Se ha utilizado en dos casos de meningitis, daptomicina intraventricular.

<sup>k</sup> Antibióticos del tipo de la fluoroquinolona (como moxifloxacino) y rifampicina (si la cepa aislada es susceptible a cada uno de ellos) alcanzan concentraciones terapéuticas en LCR.

<sup>l</sup> Aprobado por la FDA sólo en infecciones no complicadas de vías urinarias causadas por *E. faecalis* susceptible a vancomicina.

<sup>m</sup> Las concentraciones de amoxicilina en orina rebasan mucho las detectadas en suero y pueden ser eficaces si las cepas aisladas tienen MIC alta. Se recomiendan dosis de hasta 12 g/día en cepas aisladas que tienen MIC ≥64 µg/ml.

**Abreviaturas:** LCR, líquido cefalorraquídeo; MIC, concentración inhibitoria mínima.

**137-1 y 137-2**), sobre todo por diferencias en los perfiles de resistencia (véase adelante); por ejemplo, es infrecuente en *E. faecalis* la resistencia a la ampicilina y la vancomicina, en tanto que los dos antibióticos sólo en contadas ocasiones son útiles contra las cepas comunes de *E. faecium*. Además, como consecuencia de las dificultades y limitaciones terapéuticas que impone la aparición de resistencia a fármacos, a veces hay que pensar en la sustitución valvular en el tratamiento de la endocarditis causada por enterococos resistentes a múltiples fármacos. Las infecciones menos graves suelen guardar relación con la presencia de catéteres intravasculares permanentes, y la extracción de los mismos aumenta la posibilidad de erradicar los enterococos con un ciclo breve de antimicrobianos apropiados.

#### SELECCIÓN DE ANTIMICROBIANOS

Entre los lactámicos β, los más activos son las aminopenicilinas (ampicilina, amoxicilina) y las ureidopenicilinas (como las piperacilinas); le siguen en grado de actividad la penicilina G y el imipenem. Contra *E. faecium* se ha sugerido una combinación de ampicilina en dosis altas (hasta 30 g/día) y un aminoglucósido (cuadro 137-2), incluso contra cepas resistentes a ampicilina, si la MIC es <64 µg/ml, porque con dosis grandes se alcanza la concentración plasmática de ampicilina >100 µg/ml. Los dos aminoglucósidos recomendados para el tratamiento sinérgico en infecciones enterocócicas graves son sólo gentamicina y estreptomina. Se recomienda no utilizar amikacina, nunca se administrará tobramicina contra *E. faecium* y la administración de un solo aminoglucósido no es eficaz. En vez de los lactámicos β para tratar infecciones por *E. faecalis* puede administrarse vancomicina, aunque es menos útil contra *E. faecium* porque es frecuente la resistencia. Las cefalosporinas son inactivas contra enterococos (excepto ceftobiprol contra *E. faecalis*).

En Estados Unidos, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha aprobado el uso de linezolid y de quinupristina/dalfopristina (Q/D) para

tratar algunas infecciones por VRE (cuadro 137-2). La linezolid no es bactericida y su empleo en infecciones endovasculares graves ha generado resultados ambiguos; por esa razón, se la recomienda sólo en vez de otros fármacos. Además, dicho antibiótico puede ocasionar efectos tóxicos graves (trombocitopenia y neuropatía periférica), si se utiliza en regímenes que duran más de dos semanas. Sin embargo, dicho fármaco puede ser útil en el tratamiento de la meningitis enterocócica y otras infecciones del SNC, aunque son escasos los datos clínicos. La combinación de Q/D no es activa contra muchas de las cepas de *E. faecalis* y su eficacia *in vivo* contra *E. faecium* puede disminuir a causa de la resistencia (véase adelante). Son frecuentes las reacciones adversas a dicha combinación (entre otras, dolor e inflamación en el sitio de venoclisis y artralgias y mialgias intensas que obligan a interrumpir el tratamiento). Por tales razones, habrá que usarla con cautela y quizá en combinación con otros fármacos (cuadro 137-2). La daptomicina, un lipopéptido, es un antibiótico bactericida con potente actividad *in vitro* contra todos los enterococos. En Estados Unidos, la FDA no ha aprobado su uso para el tratamiento de infecciones por VRE o *E. faecium*, pero se ha usado sola (en dosis altas), o en combinación con otros fármacos, al parecer con buenos resultados contra infecciones enterocócicas resistentes a múltiples fármacos (cuadros 137-1 y 137-2). Las principales reacciones adversas a la daptomicina son incremento de las concentraciones de creatina fosfocinasa y neumonitis eosinófila. La daptomicina no es útil contra infecciones de pulmones, porque el factor tensioactivo de esos órganos inhibe su actividad antibacteriana. La tigeciclina, una gluciliciclina, es activa *in vitro* contra todos los enterococos (sea cual sea la susceptibilidad de las cepas a la vancomicina), pero no se recomienda usarla sola contra infecciones enterocócicas endovasculares o graves porque alcanza concentraciones bajas en la sangre. La telavancina, lipoglucopeptido aprobado por la FDA para tratar infecciones de piel y partes blandas, es activa contra enterococos susceptibles a la vancomicina, pero tal actividad es menor contra VRE. La oritavancina, compuesto de



la misma clase que es activo contra VRE, está en las últimas fases de investigación clínica y puede ser promisorio para el tratamiento de infecciones por dichos microorganismos en lo futuro.

## ■ RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS

Como se mencionó, todavía se observa resistencia a las ampicilinas sólo muy pocas veces en el caso de *E. faecalis*, aunque ha habido algunos brotes en Estados Unidos y en Argentina causados por cepas productoras de lactamasa  $\beta$ . Sin embargo, la resistencia a la ampicilina es frecuente en el caso de *E. faecium*. El mecanismo de resistencia a la ampicilina de dicho microorganismo guarda relación con una proteína de unión a penicilina (PBP, *penicillin-binding protein*) clasificada como PBP5, que es la molécula en que actúan los antibióticos lactámicos  $\beta$ . PBP5 muestra menor afinidad por la ampicilina que otras PBP y sintetiza la pared del microorganismo en presencia de dicho antibiótico, incluso después de que quedan inhibidas otras PBP. Dos mecanismos frecuentes de resistencia a la ampicilina en concentraciones altas (MIC,  $>64 \mu\text{g/ml}$ ) en las cepas que afectan a los seres humanos son: 1) mutaciones en el gen que codifica PBP5, que disminuye todavía más la afinidad de PBP5 por ampicilina y 2) hiperproducción de PBP5. Los dos factores impiden utilizar los lactámicos  $\beta$  en el tratamiento de infecciones por *E. faecium*.

La vancomicina es el antibiótico glucopéptido que inhibe la síntesis de peptidoglucanos de la pared en enterococos susceptibles y se ha usado de manera generalizada contra infecciones por enterococos en la práctica clínica cuando las penicilinas no pueden utilizarse por factores como resistencia, alergia o reacciones adversas; dicho efecto es mediado por la unión del antibiótico a precursores de peptidoglucano (UDP-MurNAc-pentapéptidos) al salir del citoplasma bacteriano. La interacción de la vancomicina con el peptidoglucano es específica y comprende los dos últimos residuos de D-alanina del precursor. Los dos primeros VRE aislados fueron identificados en 1986 y desde esa fecha la resistencia a la vancomicina (en particular de *E. faecium*) ha aumentado en forma considerable en todo el mundo. El mecanismo comprende la sustitución del último residuo D-alanínico de los precursores de peptidoglucano por D-lactato o D-serina, con la aparición de resistencia de alto nivel y bajo nivel, respectivamente. Se advierte notable heterogeneidad de una cepa a otra, pero la sustitución de una u otra disminuyen de manera sustancial la afinidad de la vancomicina por el peptidoglucano; con la sustitución de D-lactato la MIC aumenta incluso en 1 000 veces. Los microorganismos resistentes a la vancomicina también generan

enzimas que destruyen los precursores con terminaciones de D-alanina-D-alanina y ello anula la posibilidad de contar con más sitios de unión para la vancomicina.

La resistencia de alto nivel a los aminoglucósidos (de los cuales la gentamicina y la estreptomycinina han sido los dos únicos estudiados en laboratorios clínicos) anula la sinergia observada entre los fármacos con actividad en la pared celular y el aminoglucósido; dicho fenotipo importante se busca de manera sistemática en cepas aisladas de infecciones graves (cuadros 137-1 y 137-2). Los laboratorios notifican la resistencia de alto nivel como MIC de la gentamicina y la estreptomycinina  $>500 \mu\text{g/ml}$  y  $>2\,000 \mu\text{g/ml}$ , respectivamente (método de dilución de agar) o como "SYN-R" (resistencia a la sinergia). En general, los genes que codifican las enzimas modificadoras de aminoglucósido son la causa de la resistencia de alto nivel a tales compuestos, y está muy diseminada entre los enterococos, lo cual disminuye las opciones de tratamiento de infecciones enterocócicas graves. Esta resistencia a antibióticos nuevos como la linezolidina (en general causada por mutaciones en los genes de rRNA 23S), la combinación Q/D, daptomicina y tigeciclina, disminuye todavía más las opciones terapéuticas.

## LECTURAS ADICIONALES

- ARIAS CA, MURRAY BE: *Enterococcus* species, *Streptococcus bovis* group and *Leuconostoc* species, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Churchill Livingstone Elsevier, 2010, pp 2643–2654
- et al: Management of multidrug-resistant enterococcal infections. *Clin Microbiol Infect* 16:555, 2010
- BRANDL K et al: Vancomycin-resistant enterococci exploit antibiotic-induced innate immune deficits. *Nature* 455:804, 2008
- FACKLAM RR et al: History, taxonomy, biochemical characteristics and antibiotic susceptibility testing of enterococci, in *The Enterococci: Pathogenesis, Molecular Biology and Antibiotic Resistance*, MS Gilmore (ed). Washington, DC, ASM Press, 2002, pp 1–54
- NALLAPAREDDY SR et al: Endocarditis and biofilm associated pili of *Enterococcus faecalis*. *J Clin Invest* 116:2799, 2006
- WILLEMS RJ, VAN SCHAIK W: Transition of *Enterococcus faecium* from commensal organism to nosocomial pathogen. *Future Microbiol* 4:1125, 2009

# CAPÍTULO 138

## Difteria y otras infecciones causadas por corinebacterias y especies relacionadas

William R. Bishai  
John R. Murphy



### DIFTERIA

La difteria es una infección nasofaríngea y cutánea causada por *Corynebacterium diphtheriae*. Las cepas toxígenas de *C. diphtheriae* producen una toxina proteínica que ocasiona toxicidad generalizada, miocarditis y polineuropatía. La toxina se asocia a la formación de pseudomembranas en la faringe durante la difteria respiratoria. Las cepas toxígenas causan con mayor frecuencia difteria faríngea, pero por lo general las cepas no toxígenas ocasionan enfermedad cutánea.



En Estados Unidos y en Europa la difteria se ha controlado en años recientes con la vacunación eficaz, aunque ha habido brotes epidémicos esporádicos. La difteria sigue siendo común en el Caribe, América Latina y en el subcontinente de la India, donde no se han aplicado programas de vacunación colectiva. Ha habido grandes epidemias en los estados independientes que antes constituían la Unión Soviética. Se han notificado otros brotes epidémicos en Argelia, China y Ecuador.

### ETIOLOGÍA

*Corynebacterium diphtheriae* es un bacilo grampositivo, no encapsulado, no móvil y que no forma esporas. *C. diphtheriae* tiene un aspecto característico en forma de bastón y lo habitual es que forme grupos paralelos (en palizadas) que se denominan *caracteres chinos*. Los medios de cultivo específicos recomendados para el cultivo de *C. diphtheriae*, telurita, colistina o ácido nalidíxico, permiten el aislamiento selectivo del microorganismo en presencia de otros microbios faríngeos. Las cepas aisladas en seres humanos de *C. diphtheriae* pueden mostrar fenotipos no toxígenos (*tox*<sup>-</sup>) o toxígenos (*tox*<sup>+</sup>). El corinebacteriófago  $\beta$  porta el gen estructural (*tox*) que codifica la toxina de la difteria, y una familia de corinebacteriófagos relacionados son los encargados de la conversión de *tox*<sup>-</sup> a la forma toxígena, *C. diphtheriae* con el fenotipo *tox*<sup>+</sup>. Además, se ha demostrado que ocurre *in situ* la conversión lisogénica del fenotipo no toxígeno al toxígeno. La proliferación de cepas toxígenas de *C. diphtheriae* en condiciones de limitación de hierro conduce a la expresión óptima de la toxina de difteria, y se cree que estos trastornos desencadenan la expresión de *tox* y la consecuente patogenia durante la infección en el ser humano.

### EPIDEMIOLOGÍA

*Corynebacterium diphtheriae* se transmite a través de aerosoles, sobre todo durante el contacto cercano. No hay reservorios importantes además del ser humano. El periodo de incubación para la difteria respiratoria es de dos a cinco días; sin embargo, la enfermedad puede desarrollarse hasta 10 días después de la exposición. Antes de que se iniciara la época de la vacunación, la mayoría de los individuos de más de 10 años de edad tenía inmunidad contra *C. diphtheriae*; los lactantes eran protegidos por los anticuerpos IgG maternos, pero se tornaban susceptibles

después de casi seis meses de edad. Por eso, la enfermedad se observaba sobre todo en los niños y en los adultos jóvenes no inmunizados. En regiones templadas hay difteria respiratoria durante todo el año, pero con mayor frecuencia durante los meses de invierno.

El desarrollo de la antitoxina diftérica y del toxoide diftérico condujo a la casi eliminación de la difteria en los países occidentales. La tasa máxima de incidencia fue de 191 casos por 100 000 habitantes en Estados Unidos en 1921; por el contrario, desde 1980 las cifras anuales en todo Estados Unidos han sido de menos de cinco casos. No obstante, han persistido casos de colonización en la parte norte de Estados Unidos, en particular en Dakota del Sur, Ontario y en el estado de Washington. La inmunidad inducida por la vacunación durante la infancia disminuye en forma gradual en la edad adulta. Se calcula que 30% de los varones de 60 a 69 años de edad tienen títulos de antitoxina por debajo del nivel protector. Además de la edad avanzada y la falta de vacunación, los factores de riesgo para el surgimiento de brotes epidémicos de difteria son alcoholismo, nivel socioeconómico bajo, condiciones de hacinamiento y origen étnico de indio estadounidense. En Seattle hubo un brote epidémico entre 1972 y 1982 de 1 100 casos, los cuales se manifestaron sobre todo en forma de enfermedad cutánea. Durante la década de 1990 en los estados de la antigua Unión Soviética un brote epidémico mucho más grande de difteria causó más de 150 000 casos y >5 000 muertes. En este brote epidémico se observó relación clonal de *Corynebacterium diphtheriae* toxígena con cepas del complejo ET8. Dado que el complejo ET8 expresa una toxina contra la cual la vacuna de toxoide diftérico prevalente surtió efecto, la epidemia se atribuyó a la falta de una infraestructura de salud pública eficaz para vacunar a la población. Al inicio del año 1998 la epidemia se controló gracias a programas de vacunación colectiva. Durante la epidemia, la tasa fue más alta en los individuos mayores de 15 años de edad y hasta los 50 años. La inestabilidad socioeconómica, la migración, el deterioro de los programas de salud pública, la frecuente escasez de vacunas, los retrasos en la administración de las vacunas y del tratamiento en respuesta a los casos, así como la falta de educación pública y de conocimiento de la enfermedad, fueron factores que contribuyeron a este brote epidémico.



Todavía se informan brotes epidémicos importantes de difteria y mortalidad relacionada con esta enfermedad en muchos países en vías de desarrollo, sobre todo en África y Asia. Las estadísticas recopiladas por la Organización Mundial de la Salud indican que se informaron ~7 000 casos de difteria en 2008 y ~5 000 muertes por difteria en 2004. Si bien cerca del 82% de la población mundial está bien vacunada, sólo en 26% de los países se ha logrado vacunar a >80% de los habitantes de todos los distritos.

La difteria cutánea casi siempre es una infección secundaria que sigue a una lesión cutánea primaria causada por traumatismo, alergia o autoinmunidad. Muy a menudo las cepas aisladas de pacientes con enfermedad cutánea carecen del gen *tox*, por lo que no expresan la toxina diftérica. En las regiones tropicales, la difteria cutánea es más frecuente que la respiratoria. A diferencia de la enfermedad respiratoria, la difteria cutánea no es un trastorno que deba informarse de manera obligatoria en Estados Unidos.

Las cepas no toxígenas de *C. diphtheriae* también se han vinculado con bacteriemia y enfermedad invasora en la zona urbana pobre de Vancouver, Canadá, y con faringitis en Europa. Los brotes se han producido entre varones homosexuales y consumidores de drogas intravenosas.

### PATOGENIA Y RESPUESTA INMUNITARIA

La toxina de la difteria, producida por cepas toxígenas de *C. diphtheriae*, es el factor de virulencia primario en la enfermedad clínica. La toxina se sintetiza en forma de precursor; se libera como una proteína de una sola cadena formada por 535 aminoácidos; tiene una LD<sub>50</sub> cercana a 100 ng/kg de peso corporal. La toxina se produce en la lesión pseudomembranosa y alcanza el torrente sanguíneo, a través del cual se distribuye a todos los aparatos y sistemas. Una vez unida a su receptor en la superficie celular (un precursor similar al factor de crecimiento epidérmico que se une a la heparina), la toxina se interioriza por un proceso de endocitosis mediada por receptores y penetra al citosol proveniente de un compar-

timiento endosómico temprano acidificado. *In vitro*, la toxina puede ser separada en dos cadenas después de la digestión con proteasas de serina: un fragmento A de la terminal N y un fragmento B de la terminal C. La entrada del fragmento A en el citosol de las células eucariotas ocasiona la inhibición irreversible de la síntesis de proteínas por ribosilación del ADP dependiente del NAD<sup>+</sup> del factor 2 de elongación. El resultado final es la muerte celular.

En 1926, Ramon, en el Instituto Pasteur, observó que si se agregaba formol a la toxina diftérica se producía toxoide diftérico, que no era tóxico pero propiciaba una respuesta inmunitaria intensa. Estudios posteriores demostraron que la vacunación con toxoide diftérico desencadenaba la producción de anticuerpos que neutralizaban la toxina y evitaban la mayor parte de las manifestaciones clínicas de la difteria. En la década de 1930 se inició la vacunación colectiva de niños y adultos susceptibles en Estados Unidos y Europa.

Los individuos con títulos de antitoxina >0.01 U/ml se encuentran en riesgo bajo de contraer difteria. En las poblaciones donde la mayoría de ellos tiene títulos protectores de antitoxina, disminuye la tasa de transportación de cepas toxígenas de *C. diphtheriae* y se reduce el riesgo general de difteria en las personas susceptibles. Sin embargo, aquellos con títulos no protectores pueden contraer difteria durante un viaje o con la exposición a individuos que en fechas recientes regresaron de regiones donde la enfermedad es endémica. Las manifestaciones histopatológicas características de la difteria son úlceras mucosas con pseudomembranas que están constituidas por una banda interna de fibrina y una banda luminal de neutrófilos. Al inicio es blanquecina y presenta adhesión firme, mientras que en la difteria avanzada, las pseudomembranas adquieren color grisáceo e incluso verdoso o negruzco a medida que progresa la necrosis.

Las úlceras de la mucosa son consecuencia de la necrosis del epitelio inducida por toxinas, acompañada de edema, hiperemia y congestión vascular de la base submucosa. Se desarrolla un exudado fibrinopurulento que se transforma en pseudomembrana. Las úlceras y pseudomembranas en la difteria respiratoria grave pueden extenderse de la faringe a las vías respiratorias de mediano calibre. La expansión y el desprendimiento de las membranas pueden ocasionar la obstrucción letal de las vías respiratorias.

#### ESTUDIO DEL PACIENTE

### Difteria

Si bien la difteria es poco común en Estados Unidos y en otros países desarrollados, debe sospecharse el diagnóstico en pacientes con faringitis grave, en particular cuando se acompaña de disfagia, afectación respiratoria o signos de enfermedad sistémica, como miocarditis o debilidad generalizada. En el diagnóstico diferencial, las causas principales de faringitis suelen ser virus respiratorios (rinovirus, virus de la influenza, parainfluenza, coronavirus y adenovirus en cerca del 25% de los casos), estreptococos del grupo A (15 a 30%), estreptococos del grupo C (alrededor del 5%), bacterias atípicas como *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* (15 a 20% en algunas series) y otros virus como virus del herpes simple (cerca del 4%) y virus de Epstein-Barr ([*Epstein-Barr virus*, EBV]; <1% en mononucleosis infecciosa). Causas menos frecuentes son la infección aguda por VIH, la infección con *Neisseria gonorrhoeae*, las fusobacterias (p. ej., síndrome de Lemierre) y la candidosis bucal causada por *Candida albicans* o por otros hongos del género *Candida*. La presencia de pseudomembranas faríngeas o de un exudado extenso permite suponer un diagnóstico de difteria (fig. 138-1).

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

#### Difteria respiratoria

El diagnóstico clínico de difteria se basa en un grupo de manifestaciones clínicas que incluyen faringodinia, lesiones pseudomembranosas adherentes en amígdalas, faringe o cavidad nasal y febrícula. Para establecer



**Figura 138-1** Difteria respiratoria por *C. diphtheriae* toxígena la cual produce faringitis exudativa en una mujer de 47 años de edad con edema de cuello y pseudomembranas que se extienden desde la úvula hasta la pared de la faringe. La pseudomembrana blanquecina característica es causada por la necrosis del epitelio respiratorio mediada por la toxina diftérica, lo que produce un exudado fibrinoso. El edema submucoso reduce todavía más el diámetro de la vía respiratoria. La faringitis es de inicio agudo y puede ocurrir obstrucción por las pseudomembranas en casos graves. El cultivo de fragmentos de pseudomembrana o el cultivo del exudado de las pseudomembranas en medios selectivos de Löffler o con telurita revela la presencia de *Corynebacterium diphtheriae*. (Fotografía de P. Strebel, MD, con autorización. De Kadirova et al.: *J Infect Dis* 181:S110, 2000.)

el diagnóstico es necesario el aislamiento de *C. diphtheriae* o el aislamiento de un microorganismo grampositivo compatible en el estudio histopatológico. Los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) reconocen la difteria respiratoria confirmada (demostrada con exámenes de laboratorio o con contactos relacionados con un caso confirmado por cultivo) y la difteria respiratoria probable (con manifestaciones clínicas compatibles pero sin pruebas de laboratorio ni asociación epidemiológica).

Los portadores se definen como individuos con cultivos positivos para *C. diphtheriae*, con síntomas o sin ellos, pero que carecen de pseudomembranas. La mayoría de los pacientes busca atención médica por las manifestaciones iniciales de faringitis y fiebre. En ocasiones, las manifestaciones iniciales incluyen debilidad, disfagia, cefalea y cambios en el tono de la voz. El edema de cuello y la disnea se observan en casos más avanzados y se acompañan de un mal pronóstico.

Las manifestaciones sistémicas de difteria se originan de los efectos de la toxina diftérica e incluyen debilidad como consecuencia de la neurotoxicidad y arritmias cardíacas o insuficiencia cardíaca congestiva por miocarditis. Las lesiones pseudomembranosas se localizan más a menudo en la región faringoamigdalina. Con menos frecuencia, las lesiones se detectan en la laringe, las narinas, la tráquea o los bronquios. Las pseudomembranas grandes se asocian a enfermedad grave y mal pronóstico. En unos cuantos pacientes surge edema masivo de las amígdalas y difteria "con cuello de toro" como consecuencia del edema masivo de las regiones submandibular y paratraqueal, y que además se caracteriza por mal aliento, disfonía y respiración ruidosa. La pseudomembrana diftérica es grisácea o blanquecina y está muy bien circunscrita. A diferencia de las lesiones exudativas relacionadas con la faringitis estreptocócica, las pseudomembranas en la difteria se encuentran adheridas con firmeza a los tejidos subyacentes.

Los intentos de desplazar la membrana pueden causar hemorragia. La disfonía hace pensar en difteria laríngea, en cuyo caso la laringoscopia puede ser de utilidad diagnóstica.





**Figura 138-2** Difteria cutánea por *Corynebacterium diphtheriae* no toxigena en las extremidades inferiores. (Tomada de los Centers for Disease Control and Prevention.)

### Difteria cutánea

Es una dermatosis variable que muy a menudo se caracteriza por lesiones ulcerosas en sacabocados con desprendimiento necrótico o formación de pseudomembranas (fig. 138-2). Para el diagnóstico es necesario cultivar *C. diphtheriae* de las lesiones, que aparecen más a menudo en las extremidades.

Los enfermos por lo general buscan atención médica por la presencia de úlceras cutáneas que no cicatrizan o que aumentan de tamaño, y que pueden asociarse a heridas o dermatosis preexistentes como eccema, psoriasis y enfermedad por estasis venosa. Las lesiones rara vez tienen más de 5 cm.

### Otras manifestaciones clínicas

En muy pocas ocasiones, *Corynebacterium diphtheriae* provoca endocarditis y artritis séptica, más a menudo en individuos con factores de riesgo preexistentes como valvulopatía cardíaca, consumo de drogas inyectadas o cirrosis.

### ■ COMPLICACIONES

La obstrucción de las vías respiratorias constituye un primer riesgo significativo en los pacientes con difteria avanzada. Las pseudomembranas pueden desprenderse y obstruir la vía respiratoria, o bien avanzar hacia la laringe o al árbol traqueobronquial.

Los niños son en particular propensos a la obstrucción por el pequeño calibre de sus vías respiratorias.



La polineuropatía y la miocarditis son manifestaciones tóxicas tardías de la difteria. Durante el brote epidémico en la República de Kirguistán en 1995, se observó miocarditis en 22% y neuropatía en 5% de los pacientes hospitalizados. La tasa de mortalidad fue de 7% en los enfermos con miocarditis a diferencia de 2% en aquellos sin manifestaciones miocárdicas. La mediana de tiempo hasta la muerte en pacientes hospitalizados fue de 4.5 días. La miocarditis casi siempre se vincula con arritmias de las vías de conducción y con miocardiopatía dilatada.

Las manifestaciones neurológicas se hacen evidentes durante la primera o segunda semana de la enfermedad, y por lo general inician con disfagia y parálisis palatina que progresa a otros signos de afectación de los pares craneales entre los que se incluye debilidad de la lengua y parestesias faciales. La parálisis ciliar es una manifestación típica que se caracteriza por visión borrosa debida a la parálisis de la acomodación pupilar con conservación del reflejo fotomotor. La neuropatía de los pares craneales puede continuarse con debilidad de los músculos respiratorios y abdominales que hacen necesario el uso de respiradores artificiales.

Varias semanas después (en algunas ocasiones conforme mejora la neuropatía craneal), puede aparecer polineuropatía sensitivomotora

generalizada, en algunos casos con manifestaciones autonómicas prominentes (entre las que se incluye la hipotensión). Las manifestaciones clínicas y los resultados del análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) obtenido por punción lumbar que muestran un incremento de las concentraciones de proteínas sin pleocitosis son similares a las que se observan en el síndrome de Guillain-Barré (cap. 385). En términos anatomopatológicos, la neuropatía diftérica es un trastorno desmielinizante no inflamatorio mediado por exotoxinas. La mejoría gradual es la regla en pacientes que sobreviven a la fase aguda. Otras complicaciones de la difteria son neumonía, insuficiencia renal, encefalitis, infarto cerebral y embolia pulmonar. Puede surgir enfermedad del suero por el tratamiento con antitoxina diftérica (véase el tratamiento de la difteria, más adelante en este capítulo).

### ■ DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de difteria se basa en los signos y síntomas clínicos más la confirmación del laboratorio. La difteria respiratoria debe sospecharse en individuos con faringitis, exudado faríngeo y fiebre. Otros síntomas son disfonía, estridor o parálisis del paladar. La presencia de pseudomembranas obliga a pensar en la posibilidad diagnóstica de difteria. Una vez que se establece el diagnóstico de difteria, debe administrarse la antitoxina diftérica lo antes posible.

El diagnóstico de laboratorio se basa en el cultivo de *C. diphtheriae* o *C. ulcerans* toxígeno del sitio de la infección o en lesiones locales con datos histopatológicos característicos. *C. pseudodiphtheriticum* es un microorganismo no toxígeno que es componente habitual de la flora faríngea normal y no conlleva ningún riesgo significativo. Deben enviarse muestras faríngeas al laboratorio para cultivo con la anotación de que se sospecha una posible difteria. Esta información será indicación para el cultivo en medios selectivos especiales con la realización subsiguiente de pruebas bioquímicas para diferenciar *C. diphtheriae* de otras corinebacterias comensales nasofaríngeas. Todas las colonias aisladas en el laboratorio de *C. diphtheriae*, incluidas las cepas no toxígenas, deben ser enviadas a los Centers for Disease Control and Prevention, de Estados Unidos.

Para el diagnóstico de difteria cutánea es necesaria la confirmación del laboratorio porque las lesiones no son características y son indistinguibles en términos clínicos de otras dermatosis. En ocasiones las úlceras diftéricas tienen aspecto de sacabocados (fig. 138-2). Los enfermos en los cuales se identifica difteria cutánea deben ser sometidos a cultivo nasofaríngeo en busca de *C. diphtheriae*. Los medios de cultivo para difteria cutánea son los mismos que se utilizan para la enfermedad respiratoria: medios selectivos de Löffler o Tinsdale, además de medios no selectivos como agar con sangre. Como se mencionó antes, la difteria respiratoria es una enfermedad de notificación obligatoria en Estados Unidos, pero no la difteria cutánea.

### TRATAMIENTO Difteria

**ANTITOXINA DIFTÉRICA** La administración rápida de antitoxina diftérica es fundamental en el tratamiento de la difteria respiratoria. La antitoxina (antisuero equino) es eficaz para reducir la extensión de la enfermedad local, así como para disminuir el riesgo de complicaciones como miocarditis y neuropatía. El inicio rápido del tratamiento con antitoxina se ha asociado también a la reducción significativa del riesgo de mortalidad. La antitoxina diftérica no puede neutralizar la toxina unida a las células, por lo que es fundamental el inicio rápido. Este producto, que ya no se comercializa en Estados Unidos, se puede conseguir en los CDC de acuerdo con el protocolo de los productos en fase de investigación clínica; para obtenerlo, debe llamarse al Emergency Operations Center al 770-488-7100; el sitio de Internet es [www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/diphtheria/dat/dat-main.htm](http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/diphtheria/dat/dat-main.htm). El protocolo actual para el uso de antitoxina incluye una dosis de prueba para descartar hipersensibilidad de tipo inmediato.

Los pacientes que muestran hipersensibilidad deben ser desensibilizados antes de administrar la dosis terapéutica completa de antitoxina.

**TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO** Se administran antibióticos en el tratamiento de la difteria sobre todo para prevenir la transmisión a otros contactos susceptibles. Las opciones recomendadas para el tratamiento de individuos con difteria respiratoria son las siguientes: 1) penicilina G procaínica en dosis de 600 000 U (para los niños, 12 500 a 25 000 U/kg) por vía intramuscular cada 12 h hasta que el paciente pueda deglutir con comodidad, después de lo cual se administra penicilina V oral en dosis de 125 a 250 mg cada 6 h hasta completar un ciclo de 14 días; o 2) eritromicina en dosis de 500 mg IV cada 6 h (en niños se administran 40 a 50 mg/kg/día por vía IV en dos a cuatro dosis divididas) hasta que el paciente pueda deglutir con comodidad, después de lo cual se administran 500 mg por vía oral cada 6 h hasta completar un ciclo de 14 días.



En un estudio clínico que fue realizado en Vietnam se observó que la penicilina se asociaba a una resolución mucho más rápida de la fiebre y menores tasas de resistencia bacteriana que la eritromicina; no obstante, las recaídas fueron más frecuentes con la penicilina. El tratamiento con eritromicina se dirige a la síntesis de proteínas y, por tanto, ofrece los supuestos beneficios de interrumpir la síntesis de toxinas con mayor rapidez que los lactámicos  $\beta$  que actúan sobre la pared celular. Otros fármacos para los individuos alérgicos a la penicilina o que no pueden tomar eritromicina son la rifampicina y la clindamicina. Debe documentarse la erradicación de *Corynebacterium diphtheriae* cuando menos un día después de que se haya concluido el tratamiento antimicrobiano.

Se recomienda repetir el cultivo dos semanas después. En aquellos casos en los cuales no se erradica el microorganismo después de un ciclo de 14 días de eritromicina o penicilina, se recomienda un ciclo adicional de 10 días seguido de un nuevo cultivo.

La difteria cutánea debe tratarse como se describió antes para la enfermedad respiratoria. Los individuos infectados con cepas toxígenas deben recibir antitoxina. Es muy importante tratar la causa subyacente de las dermatosis además de la sobreinfección con *C. diphtheriae*.

A los enfermos que se recuperan de difteria respiratoria o cutánea se les miden las concentraciones de antitoxina. Si se administró antitoxina diftérica, esta prueba debe realizarse seis meses después. Los individuos que se recuperan de difteria respiratoria o cutánea deben recibir la vacuna apropiada (véase “Prevención”, más adelante en este capítulo) para asegurar el desarrollo de anticuerpos protectores, lo cual no ocurre en todos los casos.

**TRATAMIENTO** Los pacientes en los cuales se sospeche difteria deben ser hospitalizados en cuartos aislados con vigilancia rigurosa de la función cardíaca y respiratoria. Se recomienda la realización de estudios diagnósticos de la función cardíaca para valorar la posibilidad de miocarditis. En los sujetos con seudomembranas extensas se recomienda la valoración por parte de un anestesiólogo o un otorinolaringólogo debido a la posibilidad de que se necesite intubación o traqueostomía. En algunas situaciones, las seudomembranas pueden extirparse por medios quirúrgicos. No se ha demostrado que el tratamiento con glucocorticoides reduzca el riesgo de miocarditis o polineuropatía.

## ■ PRONÓSTICO

Las seudomembranas letales de difteria por lo general se observan en pacientes con títulos no protectores de anticuerpos y en individuos no vacunados. Las seudomembranas pueden aumentar de tamaño después de que se detectaron por primera vez. Los factores de riesgo de muerte incluyen “difteria con cuello de toro”, miocarditis con taquicardia ventricular, fibrilación auricular, bloqueo cardíaco completo, edad >60 años o <6 meses, alcoholismo, seudomembranas extensas y afectación laríngea, traqueal o bronquial. Otro factor pronóstico importante de resultados adversos es el intervalo entre la aparición de la enfermedad local y la administración de la antitoxina. La difteria cutánea tiene una tasa baja de mortalidad y rara vez se asocia a miocarditis o neuropatía periférica.

## ■ PREVENCIÓN

### Vacunación

Las campañas permanentes de vacunación de niños con la administración de los refuerzos apropiados en los adultos han dado lugar a una incidencia bastante baja de difteria en la mayor parte de los países desarrollados. A la fecha, debe administrarse en forma simultánea la vacuna de toxoide diftérico en combinación con toxoide tetánico (con o sin la vacuna acelular contra la tos ferina). DTaP (toxoides tetánico y diftérico con vacuna acelular contra la tos ferina adsorbidas [*diphtheria, and tetanus toxoids and acellular pertussis*]) es la vacuna recomendada a la fecha para niños de hasta siete años de edad; DTaP sustituyó a DTP (toxoides diftérico y tetánico y vacuna de células completas contra la tos ferina [*diphtheria, tetanus and pertussis*]) a partir de 1997. Tdap es un toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y vacuna acelular contra la tos ferina formulada para adolescentes y adultos. Esta vacuna fue autorizada para su uso en Estados Unidos en el año 2005 y se recomienda la vacunación de refuerzo para niños de 11 a 12 años de edad y para la actualización de esquemas de vacunación de niños de siete a 10 años y de 13 a 18 años. A partir del año 2006 se recomendó que: 1) los adultos de 19 a 64 años de edad reciban una dosis única de Tdap si su última dosis de Td (toxoides adsorbidos del tétanos y de difteria de dosis reducidas) fue administrada hace más de 10 años y 2) se apliquen intervalos menores a 10 años para la vacunación con Tdap del personal de salud, sobre todo en aquellos en los que se espera el contacto con lactantes y en los adultos que no fueron vacunados con anterioridad contra la tos ferina. Los adultos que recibieron vacunas acelulares contra la tos ferina deben continuar recibiendo los refuerzos de Td cada 10 años. [En el capítulo 122 se presenta un esquema de vacunación detallado.](#)

### Profilaxis de los contactos

Los contactos cercanos de pacientes con difteria deben realizarse un cultivo faríngeo para establecer si son portadores. Después de la obtención de una muestra para cultivo faríngeo se valora el inicio de profilaxis antimicrobiana para todos los contactos cercanos, aun para aquellos con cultivos negativos. Las opciones son ciclos de tratamiento por siete a 10 días con eritromicina oral o una dosis intramuscular de penicilina G benzatínica (1.2 millones de U para personas  $\geq 6$  años de edad o 600 000 U para niños <6 años de edad).

Los contactos de enfermos con difteria en los que se desconoce el estado de vacunación deben recibir una vacuna apropiada que contenga toxoide diftérico. Tdap (más que Td) se recomienda hoy en día como vacuna de refuerzo para adultos que no han recibido una vacuna que contenga tos ferina acelular. Los portadores de *C. diphtheriae* en la comunidad deben ser tratados y vacunados una vez que han sido identificados.

## CORINEBACTERIAS NO DIFTÉRICAS Y ESPECIES RELACIONADAS

Las corinebacterias no diftéricas, que también se conocen como *difteroides* o *corineformes* son un grupo diverso de bacterias que tienen asociación taxonómica con base en la disposición de los nucleótidos de rDNA 16S. La diversidad de este grupo se ejemplifica por el amplio intervalo de contenido de guanina más citosina (45 a 70%). Aunque con frecuencia se consideran colonizadores o contaminantes, las corinebacterias no diftéricas se han asociado a enfermedad invasora, en particular en pacientes con inmunodepresión. Por ejemplo, estos microorganismos se han implicado en bacteriemia, endocarditis y otras infecciones graves, sobre todo en relación con catéteres y dispositivos protésicos. Por ejemplo, de manera específica estos microorganismos se han implicado en bacteriemia, en particular en asociación con cateterismo, endocarditis, infección de válvula protésica, meningitis, infección de derivación neuroquirúrgica, absceso cerebral, peritonitis (a menudo en individuos sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria por tiempo prolongado), osteomielitis, artritis séptica, infección de vías urinarias, empiema y neumonía. Los pacientes infectados con corinebacterias no diftéricas por lo general tienen enfermedades o inmunodepresión significativas. Varios de estos microorganismos, entre los que se incluyen *C. jeikeium* y *C. urealyticum*, se vinculan con resistencia a múltiples antibióticos. Los microorganismos relacionados con *Rhodococcus equi* se asocian a neumonía necrosante e infección granulomatosa, en particular en individuos con inmunodepresión. Otras especies relacionadas que causan infecciones en los seres humanos son *Actinomyces* (antes conocido como *Corynebacterium*) *pyogenes* y *Arcanobacterium* (antes conocido como *Corynebacterium*) *haemolyticum*.



## ■ MICROBIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Estos microorganismos son bacilos no acidorresistentes, positivos para catalasa, aerobios o anaerobios facultativos. La morfología de sus colonias varía mucho; algunas especies son pequeñas y hemolíticas  $\alpha$  (parecidas a lactobacilos), en tanto que otras forman colonias grandes blanquecinas (similares a las levaduras). Muchas corinebacterias no diftéricas necesitan medios de cultivo especiales (p. ej., Löffler, Tinsdale o con telurita) para su crecimiento.

## ■ EPIDEMIOLOGÍA

Los seres humanos son los reservorios naturales para varias corinebacterias no diftéricas, como *C. xerosis*, *C. pseudodiphtheriticum*, *C. striatum*, *C. minutissimum*, *C. jeikeium*, *C. urealyticum* y *A. haemolyticum*. Los reservorios animales transportan *A. pyogenes*, *C. ulcerans* y *C. pseudotuberculosis*. La tierra es el reservorio natural para *R. equi*.

*Corynebacterium pseudodiphtheriticum* es parte de la flora normal de la faringe y piel del ser humano. *C. xerosis* se encuentra en la piel, nasofaringe y conjuntiva; *C. auris* en el conducto auditivo externo y *C. striatum* en las narinas y en la piel. *C. jeikeium* y *C. urealyticum* se encuentran en axila, ingle y perineo, en particular en los pacientes hospitalizados. *C. ulcerans* y *C. pseudotuberculosis* se han asociado al consumo de leche cruda obtenida de ganado infectado.

## ■ BACTERIAS CORINEFORMES NO DIFTÉRICAS ESPECÍFICAS

### *Corynebacterium ulcerans*

Estos microorganismos causan enfermedad similar a la difteria y producen toxina diftérica y toxina dermonecrótica. *C. ulcerans* es comensal en caballos y ganado y se le ha aislado de la leche de vaca. El microorganismo causa faringitis exudativa, sobre todo en los meses de verano, en áreas rurales y en individuos expuestos al ganado. A diferencia de la difteria, la infección por *C. ulcerans* se considera una zoonosis y no se ha establecido que exista transmisión de persona a persona. No obstante, el tratamiento con antitoxina y antibióticos debe iniciarse cuando se identifique *C. ulcerans*, y es indispensable iniciar la investigación de contactos (con cultivos faríngeos para establecer la necesidad de profilaxis antimicrobiana y vacunación con el toxoide diftérico apropiado para los contactos no inmunizados). Los microorganismos crecen en medios de cultivo de Löffler, Tinsdale o con telurita, así como en medio de agar con sangre. Además de la faringitis exudativa se ha notificado enfermedad cutánea por *C. ulcerans*. Dicha bacteria es susceptible a varios antibióticos; la eritromicina y los macrólidos parecen ser los fármacos de primera línea.

### *Corynebacterium pseudotuberculosis (ovis)*

Las infecciones causadas por *C. pseudotuberculosis* son poco frecuentes y se notifican casi de manera exclusiva en Australia. Dicha bacteria causa linfadenitis granulomatosa supurativa y síndrome de neumonía eosinofílica en individuos que manejan caballos, ganado, cabras y venados o que beben leche no pasteurizada. El microorganismo es un patógeno de importancia en la medicina veterinaria y causa linfadenitis supurativa, abscesos y neumonía, pero rara vez es un patógeno para el ser humano. Se ha comunicado éxito terapéutico con el uso de eritromicina o tetraciclinas, con intervención quirúrgica cuando está indicada.

### *Corynebacterium jeikeium (grupo JK)*

Después de la encuesta de enfermedades causadas por corinebacterias no diftéricas llevada a cabo en 1976, los CDC reconocieron al grupo JK como un patógeno oportunista importante en los individuos con neutropenia, y después apareció en los pacientes infectados con VIH en infecciones oportunistas relacionadas con el sida. Esto condujo a la reclasificación del microorganismo como una especie independiente, *C. jeikeium*. El síndrome predominante relacionado con *C. jeikeium* es la septicemia, que ocurre en combinación con neumonía, endocarditis, meningitis, osteomielitis o absceso epidural. Los factores de riesgo para

infección por *C. jeikeium* incluyen cánceres hematológicos, neutropenia por enfermedades concomitantes, hospitalización prolongada, exposición a múltiples antibióticos y maceración cutánea. Hay pruebas de que *C. jeikeium* es parte de la flora normal de las regiones inguinal, axilar, genital y perirrectal de pacientes hospitalizados.

El tratamiento antimicrobiano de amplio espectro parece favorecer la colonización selectiva. Descrito por primera vez en Estados Unidos, *C. jeikeium* también ha sido notificado en Europa. Es un cocobacilo grampositivo muy similar al estreptococo, que crece en colonias pequeñas, grisáceas o blanquecinas, brillantes no hemolíticas en agar con sangre. *C. jeikeium* carece de ureasa y nitrato reductasa y no fermenta la mayor parte de los carbohidratos. Es resistente a casi todos los antibióticos excepto a la vancomicina. El tratamiento eficaz incluye la eliminación de la fuente de infección, ya sea un catéter o una prótesis articular o valvular. Se han realizado esfuerzos para prevenir la infección por *C. jeikeium* con el uso de jabón antibacteriano en individuos de alto riesgo en unidades de cuidados intensivos.

### *Corynebacterium urealyticum (grupo D2)*

En 1972, *C. urealyticum* fue identificado como una corinebacteria no diftérica, positiva para ureasa y que causa infecciones oportunistas como septicemia e infección de vías urinarias. Parece ser el microorganismo causal de varios síndromes urinarios graves conocidos como *cistitis alcalina con depósito*: una infección vesical inflamatoria crónica asociada al depósito de fosfato de amonio magnésico en la superficie y paredes de las lesiones ulcerosas en la vejiga. Hay informes de uropatía obstructiva causada por este microorganismo en receptores de trasplante renal. Además, *C. urealyticum* se ha vinculado con neumonía, peritonitis, endocarditis, osteomielitis e infección de heridas. Es similar a *C. jeikeium* por su resistencia a la mayor parte de los antibióticos, excepto la vancomicina, que se ha utilizado con éxito en el tratamiento de infecciones graves.

### *Corynebacterium minutissimum*

El *eritrasma* es una infección cutánea que produce placas intertriginosas rojizas-parduscas, maculares, con descamación y prurito. Las manifestaciones dermatológicas bajo la lámpara de Wood son de aspecto coraliforme rojizo fluorescente. *C. minutissimum* parece ser una causa frecuente de eritrasma, aunque hay evidencia de causas polimicrobianas en ciertas circunstancias. Además, este microbio fluorescente se ha asociado a bacteriemia en enfermos con cánceres hematológicos. El eritrasma responde a la eritromicina, claritromicina, clindamicina o ácido fusídico tópicos, aunque las infecciones más graves llegan a necesitar tratamiento oral con macrólidos.

## ■ OTRAS CORINEBACTERIAS NO DIFTÉRICAS

*C. xerosis* es un comensal de los seres humanos que se encuentra en la conjuntiva, nasofaringe y piel. Este microorganismo no toxígeno en ocasiones se ha identificado como origen de infección invasora en individuos recién operados o con inmunodepresión y en aquellos que reciben prótesis articulares. *C. striatum* se encuentra en las narinas y en la piel, la cara y la porción superior del torso de individuos sanos. Este microorganismo no toxígeno se ha vinculado con infecciones oportunistas invasoras en individuos con enfermedades graves o inmunodepresión. *C. amycolatum* es una nueva especie aislada de la piel humana y se identifica con base en la secuencia característica del RNA ribosómico 16S, en asociación con infecciones oportunistas. *C. glucuronolyticum* es una nueva especie no lipofílica que causa infecciones de vías urinarias en varones, como prostatitis y uretritis. Estas infecciones pueden tratarse con éxito con diversos antibióticos entre los que se encuentran los lactámicos  $\beta$ , la rifampicina, los aminoglucósidos o la vancomicina; sin embargo, el microorganismo parece ser resistente a las fluoroquinolonas, los macrólidos y las tetraciclinas. *C. imitans* se ha identificado en la región oriental de Europa como una causa no toxígena de faringitis. *C. auris* se ha aislado de niños con otitis media y es susceptible a las fluoroquinolonas, la rifampicina, la tetraciclina y la vancomicina, pero es



resistente a la penicilina G y tiene susceptibilidad variable a los macrólidos. *C. pseudodiphtheriticum* (*C. hofmannii*) es un componente no tóxico de la flora humana normal. Con muy poca frecuencia se han identificado infecciones en seres humanos (en particular endocarditis en válvulas originales o protésicas y neumonía invasora). Aunque *C. pseudodiphtheriticum* puede aislarse de la nasofaringe de sujetos con posible difteria, es parte de la flora normal y no produce toxina diftérica. *C. propinquum* tiene relación cercana con *C. pseudodiphtheriticum* y es parte del grupo ANF-3 de los CDC y se ha aislado en muestras obtenidas del aparato respiratorio y de la sangre. La subespecie *lipophilum* de *C. afermentans* pertenece al grupo ANF-1 de los CDC y se ha aislado de la sangre y abscesos en seres humanos. *C. accolens* ha sido aislada del drenaje de las heridas, los cultivos faríngeos y el esputo, y por lo general se identifica como un microorganismo estafilococo satélite; se le ha vinculado con endocarditis. *C. bovis* es un comensal en animales que no se ha identificado con claridad como causa de enfermedad en el ser humano. *C. aquaticum* es un microorganismo relacionado con el agua que en ocasiones se le ha aislado de individuos que utilizan dispositivos médicos (p. ej., diálisis peritoneal ambulatoria crónica o accesos venosos).

### ■ RHODOCOCOCCUS

El género *Rhodococcus* tiene relación filogenética con las corinebacterias. Estos coccobacilos grampositivos se han asociado a infecciones similares a la tuberculosis en seres humanos con enfermedades granulomatosas. El mejor conocido es *R. equi*, pero se han identificado otras especies, como *R. (también Gordonia) bronchialis*, *R. (también Tsukamurella) aurantiacus*, *R. luteus*, *R. erythropolis*, *R. rhodochrous* y *R. rubropertinctus*. *R. equi* ha sido identificado como causa de neumonía en caballos desde la década de 1920; causa infecciones relacionadas en ganado, ovejas y cerdos. *R. equi* se encuentra en la tierra como microbio ambiental. El microorganismo varía en longitud; tiene aspecto esférico, largo, curvado, en forma de bastón y produce colonias mucoides grandes e irregulares. *R. equi* no fermenta carbohidratos ni produce licuefacción de la gelatina y a menudo es acidorresistente. Como patógeno intracelular de los macrófagos, *R. equi* causa necrosis granulomatosa y caseificación. Se ha identificado el microorganismo más a menudo en infecciones pulmonares, pero también se han notificado infecciones del encéfalo, los huesos y la piel. Con mayor frecuencia la enfermedad por *R. equi* se manifiesta como neumonía nodular cavitaria del lóbulo superior, una manifestación similar a la observada en la tuberculosis o la nocardiosis. La mayoría de los pacientes sufre inmunodepresión, a menudo por VIH. Se han identificado lesiones nodulares subcutáneas. Debe sospecharse afectación por *R. equi* en todo paciente que manifiesta un síndrome similar a tuberculosis.

La infección por *R. equi* se trata en forma satisfactoria con antibióticos que penetran al interior de la célula, como los macrólidos, la clindamicina, la rifampicina, trimetoprim-sulfametoxazol, tigeciclina y linezolid. No son de utilidad los antibióticos lactámicos β. El microorganismo siempre es susceptible a la vancomicina, que se considera el fármaco de elección, aunque el tratamiento oral con fármacos bactericidas, como la linezolid, podría ser eficaz.

### ■ ACTINOMYCES PYOGENES

Produce úlceras estacionales en las piernas en seres humanos de las regiones rurales de Tailandia. *A. pyogenes* es un patógeno bien conocido del ganado, las ovejas, las cabras y los cerdos. Se han notificado unos cuantos casos de septicemia, endocarditis, artritis séptica, neumonía, meningitis y empiema en seres humanos. El microorganismo es susceptible a los lactámicos β, las tetraciclinas, los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas.

### ■ ARCANOBACTERIUM HAEMOLYTICUM

Este microorganismo se identificó como causa de infecciones de heridas en soldados estadounidenses en el Pacífico sur durante la Segunda Guerra Mundial. El microorganismo parece ser un comensal de la nasofaringe y la piel humanas, pero se ha implicado como causa de faringitis y de úlceras cutáneas crónicas. A diferencia de la faringitis mucho más frecuente causada por *Streptococcus pyogenes*, la faringitis por *A. haemolyticum* se vincula con exantema escarlatiniforme en el tronco y la porción proximal de las extremidades en casi 50% de los casos; esta enfermedad en ocasiones se confunde con el síndrome de choque tóxico. Debido a que la faringitis por *A. haemolyticum* afecta sobre todo a adolescentes, se ha propuesto que el síndrome de exantema-faringitis puede constituir una enfermedad simultánea o una sinergia con EBV o con infecciones secundarias oportunistas que complica la infección con EBV. Se ha informado que *A. haemolyticum* causa bacteriemias, infección de tejidos blandos, osteomielitis y neumonía cavitaria, sobre todo con el antecedente de diabetes mellitus. El microorganismo es susceptible a los lactámicos β, los macrólidos, las fluoroquinolonas, la clindamicina, la vancomicina y la doxiciclina. Se ha notificado resistencia a la penicilina.

### LECTURAS ADICIONALES

- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Availability of diphtheria antitoxin through an investigational new drug protocol. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 53:413, 2004
- DITTMANN S et al: Successful control of epidemic diphtheria in the states of the former Union of Soviet Socialist Republics: Lessons learned. J Infect Dis 181(Suppl 1):S10, 2000
- KRETSINGER K et al: Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: Use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine; recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for use of Tdap among health-care personnel. MMWR Recomm Rep 55(RR-17):1, 2006
- LÓPEZ-MEDRANO F et al: Urinary tract infection due to *Corynebacterium urealyticum* in kidney transplant recipients: An underdiagnosed etiology for obstructive uropathy and graft dysfunction—results of a prospective cohort study. Clin Infect Dis 46:825, 2008
- MACGREGOR RR: *Corynebacterium diphtheriae*, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2010, pp 2687–2694
- MEYER DK, REBOLI AC: Other coryneform bacteria and *Rhodococcus*, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2010, pp 2695–2706
- MURPHY TV et al: Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 57(RR-4): 1, 2008
- ROMNEY MG et al: Emergence of an invasive clone of nontoxicogenic *Corynebacterium diphtheriae* in the urban poor population of Vancouver, Canada. J Clin Microbiol 44:1625, 2006
- SCHUEGGER R et al: Pigs as source for toxigenic *Corynebacterium ulcerans*. Emerg Infect Dis 15:1314, 2009
- WAGNER KS et al: A review of the international issues surrounding the availability and demand for diphtheria antitoxin for therapeutic use. Vaccine 28:14, 2009

# CAPÍTULO 139

## Infecciones causadas por *Listeria monocytogenes*

Elizabeth L. Hohmann  
Daniel A. Portnoy

*Listeria monocytogenes* es un microorganismo de origen alimentario que puede causar infecciones graves, sobre todo en embarazadas y en individuos inmunodeprimidos. *L. monocytogenes* es una bacteria ambiental saprofita y ubicua, que también es patógena para una amplia variedad de hospedadores. Es probable que el ser humano sea un hospedador accidental de este microorganismo. *L. monocytogenes* es de interés no sólo para el médico, sino también para los investigadores en ciencias básicas como un modelo de microorganismo patógeno intracelular que se utiliza para el estudio de los mecanismos básicos de la patología microbiana y la inmunidad del hospedador.

### ■ MICROBIOLOGÍA

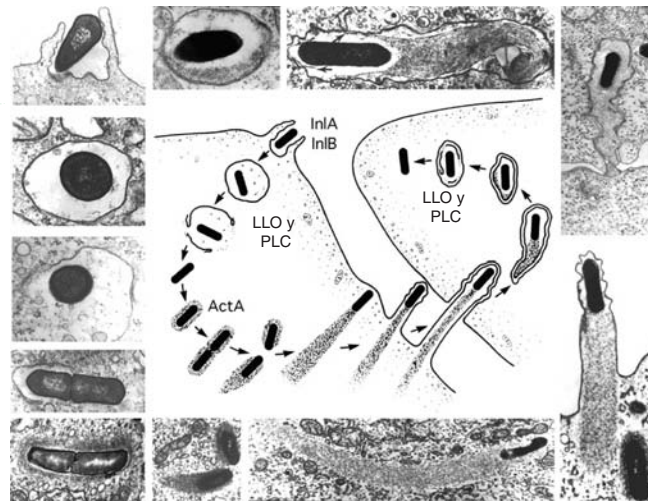
*Listeria monocytogenes* es un bacilo grampositivo facultativamente anaerobio, no formador de esporas, que se desarrolla a muy diversas temperaturas, incluidas las de refrigeración; es móvil durante el crecimiento a temperaturas bajas pero lo es mucho menos a 37°C. La gran mayoría de los casos de listeriosis en seres humanos tienen su origen en los serotipos 1/2a, 1/2b y 4. *L. monocytogenes* es débilmente hemolítico β en agar con sangre y (según se describe más adelante en este capítulo) su hemolisina β es un factor esencial que determina su patogenicidad.

### ■ PATOGENIA

Las infecciones con *L. monocytogenes* se presentan tras la ingestión de alimento contaminado que contiene la bacteria en altas concentraciones. La conversión del saprofita ambiental a un microorganismo patógeno entraña una regulación coordinada de los factores bacterianos que determinan la patogenicidad y que median el acceso al interior de las células, el crecimiento intracelular y la diseminación intercelular. Muchos de los mecanismos patógenos del microorganismo pueden analizarse en forma experimental en modelos de infección en cultivo de tejido; en la **figura 139-1** se presenta tal modelo. Al igual que otros microorganismos patógenos entéricos, *L. monocytogenes* induce su propia interiorización por las células que normalmente no son fagocíticas. Su entrada en las células es mediada por las proteínas de superficie del hospedador clasificadas como internalinas. La entrada mediada por la internalina es importante para cruzar las barreras intestinal, hematoencefálica y fetoplacentaria, aunque apenas se está comenzando a investigar de qué manera *L. monocytogenes* transita desde el intestino hasta el encéfalo o el feto.

En un cobayo se demostró que *Listeria monocytogenes* se trasladaba desde los órganos maternos hasta la placenta; sin embargo, resultó sorprendente que también se trasladara de nuevo de la placenta a los órganos maternos. Estos datos coinciden con un modelo en el que el aborto puede considerarse como una estrategia de defensa del hospedador para eliminar un nido infeccioso.

Un factor esencial que determina la patogenicidad de *L. monocytogenes* es su hemolisina β, la listeriolisina O (LLO). La LLO es una citolisina formadora de poros y dependiente del colesterol. (Las citolisinas relacionadas son estreptolisina I, neumolisina y perfringolisina O, todas las cuales son producidas por patógenos extracelulares.) La LLO es el principal mediador de la rotura de la membrana fagosómica que se forma después de la fagocitosis de *L. monocytogenes*. Es probable que la LLO actúe al insertarse en una fagosoma acidificante, lo que impide la maduración de la vesícula. Además, la LLO actúa como poro de translocación para una o las dos fosfolipasas de *L. monocytogenes*, que también contribuyen a la



**Figura 139-1** Etapas del ciclo de vida intracelular de *Listeria monocytogenes*. El esquema central ilustra la entrada a la célula, el escape de una vacuola, la nucleación de actina, la motilidad a expensas de la actina y la propagación intercelular. Alrededor del esquema se encuentran microfotografías electrónicas representativas de las cuales se derivó. ActA, proteína de superficie que media la nucleación de los filamentos de actina del hospedador para impulsar las bacterias hacia el interior de las células y entre las mismas; LLO, listeriolisina O; PLC, fosfolipasas C (*phospholipases C*); Inl, internalina. Véase el texto para más detalles. (Adaptada con autorización de LG Tilney y DA Portnoy. *J Cell Biol* 109;1597, 1989. © Rockefeller University Press.)

lisis de las vacuolas. La síntesis y actividad de LLO están controladas en múltiples niveles para asegurar que su actividad lítica se limite a las vacuolas ácidas y no afecte el citosol. Las mutaciones en LLO que influyen en su síntesis, semivida citosólica o pH óptimo producen toxicidad prematura en las células infectadas.

Existe una relación inversa entre la toxicidad y la virulencia; es decir, mientras más citotóxica sea la cepa, es menos virulenta en los animales. Esta relación podría parecer paradójica, pero como es un patógeno intracelular, *L. monocytogenes* se beneficia si deja intacta a la célula hospedadora.

Poco después de la exposición al citosol de la célula de mamífero, *L. monocytogenes* produce otra proteína de superficie, ActA, que media la nucleación de los filamentos de actina del hospedador para impulsar las bacterias hacia el interior de las células y entre las mismas. ActA semeja a las proteínas del hospedador de la familia de las proteínas del síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP, *Wiskott-Aldrich syndrome protein*) al favorecer las propiedades de nucleación de la actina del complejo Arp2/3. Por consiguiente, *L. monocytogenes* entra en el citosol de casi cualquier célula eucariótica o extracto celular y puede aprovechar un sistema de motilidad conservado y esencial a base de actina. Otros microorganismos patógenos tan diversos como determinadas especies de los géneros *Shigella*, *Mycobacterium*, *Rickettsia* y especies de *Burkholderia*, utilizan un mecanismo patógeno relacionado que permite la diseminación intercelular sin la exposición al medio extracelular.

### ■ RESPUESTA INMUNITARIA

Se han estudiado en forma exhaustiva en ratones las respuestas inmunitarias innatas y adquiridas a *L. monocytogenes*. Poco después de la inyección intravenosa, la mayor parte de las bacterias se encuentra en las células de Kupffer en el hígado, y algunos microorganismos en las células dendríticas y los macrófagos esplénicos. Las listerias que sobreviven a la actividad bactericida de los macrófagos infectados en un inicio proliferan en el citosol y se diseminan de una célula a otra. En el hígado producen infección de los hepatocitos. Los neutrófilos son decisivos para las defensas del hospedador durante las primeras 24 h de la infección, en tanto que después es vital la afluencia de macrófagos activados procedentes de la médula ósea. Los ratones que sobreviven a la infección

subletal despejan la infección al cabo de una semana, con la inmunidad estéril consecutiva. Los estudios en ratones con bloqueo génico han contribuido de manera decisiva a separar las funciones que tienen las quimiocinas y las citocinas durante la infección. Por ejemplo, el interferón y el factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) son esenciales para controlar la infección. Aunque la inmunidad innata es suficiente para controlar la infección, la respuesta inmunitaria adquirida es indispensable para lograr la inmunidad estéril. La respuesta inmunitaria está mediada por células; los anticuerpos no tienen una función mensurable. Las células efectoras clave son células T citotóxicas (CD8+) que reconocen y destruyen a las células infectadas; las bacterias extracelulares resultantes de este proceso son destruidas por los fagocitos activados circulantes. Los animales que sobreviven a la exposición a dosis no letales de bacterias se vuelven inmunes a la infección subsiguiente. Una marca distintiva del modelo de *L. monocytogenes* es que las vacunas con bacterias muertas no producen inmunidad protectora. La explicación de esta observación tan importante es multifactorial y comprende la generación de citocinas apropiadas y la distribución en compartimientos de las proteínas bacterianas para el procesamiento y la presentación de antígenos. Como el organismo tiene la capacidad para inducir una respuesta inmunitaria sólida mediada por células, se diseñaron cepas atenuadas que expresen antígenos ajenos; están en estudios clínicos como vacunas terapéuticas para cáncer y aplicaciones en enfermedades infecciosas.

## ■ EPIDEMIOLOGÍA

Por lo general, *L. monocytogenes* entra al cuerpo por el tubo digestivo en los alimentos. La listeriosis casi siempre es esporádica, aunque existen epidemias. Las incidencias anuales recientes en Estados Unidos varían de dos a nueve casos por cada millón de habitantes. No hay evidencia epidemiológica ni clínica que respalde la transmisión entre seres humanos (aparte de la transmisión vertical de madre a feto) o la infección transmitida por el agua. Acorde con su supervivencia y multiplicación a temperaturas de refrigeración, *L. monocytogenes* a menudo se encuentra en alimentos procesados y no procesados de origen animal y vegetal, sobre todo quesos suaves, embutidos, salchichas, leche y ensaladas frías. Como los suministros de alimentos están cada vez más centralizados y los hospedadores normales toleran bien al microorganismo, es probable que los brotes no sean evidentes de inmediato; se ha demostrado que la electroforesis en gel de campo pulsado permite asociar los casos con alimentos específicos. *FoodNet*, un programa de vigilancia activa de Estados Unidos, documentó que no hubo un cambio significativo en la incidencia calculada de listeriosis entre 2005 y 2008. La *Food and Drug Administration* de Estados Unidos tiene una política de tolerancia cero para *L. monocytogenes* en alimentos que se venden listos para consumir.

## ■ DIAGNÓSTICO

Los síntomas de listeriosis se superponen en grado considerable a los de otras enfermedades infecciosas. Para el diagnóstico oportuno es necesario considerar la enfermedad en grupos con riesgo: embarazadas; ancianos; recién nacidos; individuos inmunodeprimidos por trasplante de órgano, neoplasia maligna o tratamiento con antagonistas del TNF o glucocorticoides, y pacientes con diversos trastornos médicos crónicos, entre los que se incluyen alcoholismo, diabetes, nefropatías, enfermedades reumatológicas y sobrecarga de hierro. La meningitis en los ancianos (sobre todo con afectación del parénquima cerebral o absceso cerebral subcortical) obligará a considerar la infección por *L. monocytogenes*. La listeriosis en ocasiones afecta a individuos sanos, jóvenes, y a mujeres no embarazadas. Los pacientes infectados con VIH corren riesgo de contraer la infección; sin embargo, la listeriosis al parecer se previene mediante la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) dirigida a otras infecciones relacionadas con el sida. El diagnóstico se establece, de manera habitual, mediante cultivo de sangre, de líquido cefalorraquídeo (LCR) o de líquido amniótico. *L. monocytogenes* puede confundirse con “difteroides” o neumococos en LCR sometido a tinción de Gram o su reacción a esta tinción puede ser variable y confundirse con especies del género *Haemophilus*. Los análisis serológicos y la reacción en cadena de la polimerasa no son recursos diagnósticos de utilidad clínica por el momento.

## ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones por *Listeria* producen diversos síndromes clínicos, de los cuales los más frecuentes son meningitis y septicemia. Se observa monocitosis en conejos infectados, pero no es un dato distintivo de la infección humana.

### Gastroenteritis

Identificada apenas desde los brotes de finales de la década de 1980, la gastroenteritis por *Listeria* típicamente sobreviene al cabo de 48 h de la ingestión de un inóculo grande de bacterias en alimentos contaminados como la leche, los embutidos y las ensaladas. Las tasas de ataque son altas (50 a 100%). *L. monocytogenes* no se investiga ni se detecta en coprocultivos sistemáticos, pero su participación habrá de considerarse en brotes epidémicos cuando los cultivos de otros microorganismos patógenos probables resulten negativos. La enfermedad intestinal esporádica parece infrecuente. Las manifestaciones clínicas consisten en fiebre, diarrea, cefalea y síntomas generales. El brote epidémico más importante que se ha notificado tuvo lugar en un sistema escolar italiano y afectó a 1 566 individuos; cerca del 20% de los pacientes fue hospitalizado, pero sólo una persona tuvo un hemocultivo positivo. Para la enfermedad gastrointestinal aislada no es necesaria la antibioterapia. Los estudios de vigilancia demuestran que 0.1 a 5% de los adultos asintomáticos sanos tendrá coprocultivos positivos para el microorganismo.

### Bacteriemia

La septicemia por *L. monocytogenes* se manifiesta por fiebre, escalofríos y mialgias y artralgias, y no se puede distinguir de la septicemia por otros microorganismos. Los síntomas meníngeos, los datos neurológicos focales o los cambios en el estado mental sugieren el diagnóstico. La bacteriemia se documenta en 70 a 90% de cancerosos con listeriosis. Una enfermedad pseudogripal no específica que se acompaña de fiebre es un cuadro clínico común en las embarazadas. La endocarditis de válvulas protésicas y naturales es una complicación rara, y se han documentado tasas de mortalidad de 35 a 50% en series de casos. Una punción lumbar suele ser prudente, aunque no necesaria, en embarazadas con síntomas del sistema nervioso central (SNC).

### Meningitis

*L. monocytogenes* produce entre el 5 y el 10% de los casos de meningitis bacteriana extrahospitalaria en adultos estadounidenses. Se han notificado tasas de mortalidad de 15 a 26% y al parecer no se han modificado con el tiempo. Este diagnóstico se considerará en todos los ancianos o adultos con enfermedad crónica que tienen meningitis “aséptica”. La presentación es subaguda (la enfermedad se desarrolla en el transcurso de varios días) con más frecuencia que en la meningitis por otras causas bacterianas, y son menos comunes la rigidez de nuca y los signos meníngeos. La fotofobia es poco frecuente. En algunas, pero no en todas las series, son comunes los datos focales y las convulsiones. Las características de LCR en la meningitis listeriógena muy a menudo muestran recuentos leucocíticos de 100 a 5 000/μl (raras veces más altos); 75% de los pacientes tiene recuentos leucocíticos por debajo de 1 000/μl, por lo general con un predominio de neutrófilos más moderado que en otras meningitis bacterianas. Las concentraciones bajas de glucosa y los resultados positivos en la tinción de Gram se encuentran en alrededor de 30 a 40% de los casos. A veces hay hidrocefalia.

### Meningoencefalitis e infección focal del sistema nervioso central

*L. monocytogenes* puede invadir en forma directa el parénquima cerebral y producir cerebritis o absceso focal. Cerca del 10% de los casos de infección del SNC son abscesos macroscópicos debidos a la siembra bacteriémica; los pacientes afectados a menudo tienen hemocultivos positivos. Puede haber una meningitis concomitante, pero el LCR tendrá un aspecto normal. Los abscesos en ocasiones se diagnostican en forma errónea como tumores metastásicos o primarios y, muy pocas veces, aparecen en el cerebelo y en la médula espinal. La invasión del tronco del encéfalo origina una romboencefalitis grave característica, por lo general en ancianos por lo demás sanos. La presentación puede ser bifásica, con un pródromo de fiebre y cefalea seguidas de déficit asi-



métrico de pares craneales, signos cerebelosos y déficit hemiparésico y hemisensorial. Puede presentarse insuficiencia respiratoria. La evolución subaguda y las anomalías mínimas en los datos del LCR pueden retrasar el diagnóstico, el cual es sugerido con las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) que muestran lesiones con anillo intensificado después de la administración de gadolinio como medio de contraste y lesiones hiperintensas en las imágenes ponderadas en difusión. Las imágenes de resonancia magnética son superiores a la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) para el diagnóstico de estas infecciones.

### Infección durante el embarazo e infección neonatal

La listeriosis en el embarazo es una infección grave importante. El cuadro clínico habitual es una enfermedad febril aguda o subaguda no específica con mialgias, artralgias, dorsalgia y cefalea. Las embarazadas con listeriosis suelen sufrir bacteriemia. Este síndrome será motivo para obtener hemocultivos, sobre todo cuando no hay otra explicación razonable. La afectación del SNC es rara ante la falta de otros factores de riesgo. El parto prematuro es una complicación frecuente, y el diagnóstico se establece sólo en el periodo posparto. Hasta 70 a 90% de los fetos de mujeres infectadas puede infectarse. El tratamiento preparto de las mujeres bacteriémicas aumenta las posibilidades de que nazca un lactante sano. Las mujeres por lo general tienen una buena evolución después del parto: son muy raras las defunciones maternas, aun cuando el diagnóstico se establezca en una etapa tardía del embarazo o en el puerperio. Las tasas de mortalidad global para los fetos infectados en útero se aproximan al 50% en algunas series; entre los recién nacidos vivos tratados con antibióticos, las tasas de mortalidad son mucho más bajas (casi 20%). La *granulomatosis infantiséptica* es una infección fetal fulminante por listeria que se acompaña de microabscesos miliares y granulomas, muy a menudo en piel, hígado y bazo. La infección neonatal menos grave adquirida *in utero* se presenta durante el parto. Es típico que la enfermedad neonatal de “instauración tardía” sobrevenga unos 10 a 30 días después del parto, pero puede presentarse hasta un mes después del parto. Las madres de lactantes con enfermedad de aparición tardía no se enferman.

### TRATAMIENTO Infecciones causadas por *Listeria monocytogenes*

No hay estudios clínicos que comparen antimicrobianos para el tratamiento de infecciones por *L. monocytogenes*. Los datos obtenidos de estudios realizados *in vitro* y en animales, así como los datos de observaciones clínicas indican que la ampicilina es el fármaco de elección, aunque la penicilina también tiene actividad intensa. Los adultos deben recibir ampicilina IV en dosis altas (2 g c/4 h) y muchos expertos recomiendan la adición de gentamicina para obtener un efecto sinérgico (1.0 a 1.7 mg/kg c/8 h). Los estudios no controlados retrospectivos no son concluyentes, pero un estudio sugiere que la gentamicina podría ser inútil. El TMP-SMX por vía IV es la mejor alternativa para personas alérgicas a la penicilina (15 a 20 mg de TMP/kg al día en dosis divididas c/6 a 8 h). Las dosis recomendadas combaten la infección del SNC y la bacteriemia (véase la duración más adelante); las dosis deben reducirse en personas con insuficiencia renal. Un estudio pequeño sin asignación al azar respalda una combinación de ampicilina y TMP-SMX. Los informes de casos confirman los buenos resultados de la vancomicina, imipe-

nem, meropenem, linezolid, tetraciclina y macrólidos, aunque también hay informes de fracaso clínico o aparición de enfermedad con algunos de estos fármacos. Las cefalosporinas *no* son eficaces y no deben usarse. Los recién nacidos deben recibir ampicilina y gentamicina en dosis basadas en su peso.

La duración del tratamiento depende del síndrome: dos semanas para bacteriemia, tres para meningitis, seis a ocho para absceso cerebral o encefalitis, y cuatro a seis para endocarditis, tanto en recién nacidos como en adultos. La enfermedad neonatal de inicio temprano puede ser más grave y debe tratarse durante más de dos semanas.

### ■ COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

Muchas personas que se diagnostican y tratan pronto se recuperan por completo, pero las secuelas neurológicas permanentes son frecuentes en pacientes con absceso cerebral o rombencefalitis. Hay informes de infecciones focales viscerales; oculares; en espacios pleural, peritoneal y pericárdico; y en huesos y articulaciones. De 100 recién nacidos vivos tratados en una serie, 60% se recuperó, 24% murió y 13% presentó complicaciones de largo plazo, neurológicas o de otro tipo.

### ■ PREVENCIÓN

Las personas sanas deben seguir las precauciones estándar para evitar la infección derivada de los alimentos: cocción completa de las carnes, lavado de legumbres frescas, limpieza cuidadosa de utensilios y evitar productos lácteos no pasteurizados. Además, los individuos con riesgo de listeriosis, incluidas las embarazadas, evitarán los quesos blandos (aunque los quesos duros y el yogur no plantean riesgos) y deberán evitar o recalentar muy bien los alimentos listos para consumirse y los embutidos, aun cuando el riesgo absoluto que plantean es relativamente bajo.

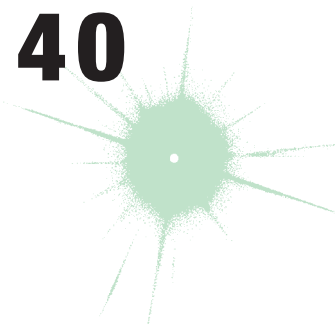
### LECTURAS ADICIONALES

- BAKARDJIEV AI ET AL: *Listeria monocytogenes* traffics from maternal organs to the placenta and back. *PLoS Pathog* 2:e66, 2006
- BROCKSTEDT DG ET AL: Promises and challenges for the development of *Listeria monocytogenes*-based therapeutics. *Expert Rev Vaccines* 7:1069, 2008
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: FoodNet—Foodborne Diseases Active Surveillance Network. Accessed at [www.cdc.gov/foodnet/](http://www.cdc.gov/foodnet/)
- FREITAG NE ET AL: *Listeria monocytogenes*—from saprophyte to intracellular pathogen. *Nat Rev Microbiol* 9:623, 2009
- HAMON M ET AL: *Listeria monocytogenes*: A multifaceted model. *Nat Rev Microbiol* 4:423, 2006
- MITJA O ET AL: Predictors of mortality and impact of aminoglycosides on outcome in listeriosis in a retrospective cohort study. *J Antimicrob Chemother* 64:416, 2009
- MYLONAKIS E ET AL: Listeriosis during pregnancy: A case series and review of 222 cases. *Medicine (Baltimore)* 81:260, 2002
- OOI ST, LORBER B: Gastroenteritis due to *Listeria monocytogenes*. *Clin Infect Dis* 40:1327, 2005
- PAMER ER: Immune responses to *Listeria monocytogenes*. *Nat Rev Immunol* 4:812, 2004
- SCHNUPF P, PORTNOY DA: Listeriolysin: A phagosome-specific lysin. *Microbes Infect* 10:1176, 2007

# CAPÍTULO 140

## Tétanos

C. Louise Thwaites  
Lam Minh Yen



El tétanos es una enfermedad aguda manifestada por espasmo del músculo estriado y disfunción del sistema nervioso autónomo. Lo ocasiona una potente neurotoxina generada por la bacteria *Clostridium tetani* y puede prevenirse por completo con la vacunación. *C. tetani* se encuentra en todo el mundo y en general el tétanos se presenta en zonas donde la tasa de vacunación es baja. En los países desarrollados, la enfermedad se observa en ocasiones en personas con vacunación incompleta. En cualquier situación, el tétanos establecido es una enfermedad grave con tasa de mortalidad alta.

### DEFINICIÓN

El tétanos se diagnostica con base en el cuadro clínico (a veces el diagnóstico se respalda con los datos de laboratorio que confirman la presencia de *C. tetani*; véase Diagnóstico, más adelante) y a menudo las definiciones del caso facilitan las valoraciones clínica y epidemiológica. Los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) definen el tétanos como “el inicio agudo de hipertonia o... contracciones musculares dolorosas (casi siempre de los músculos de la mandíbula y el cuello) y espasmos musculares generalizados sin otra causa médica evidente”. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el tétanos neonatal como “una enfermedad que ocurre en un lactante que tiene capacidad normal para succionar y llorar en los primeros dos días de edad, pero que pierde esta capacidad entre los días tres y 28 de edad, y se vuelve rígido al tiempo que experimenta espasmos”. Debido a la presentación peculiar del tétanos neonatal, los antecedentes casi siempre permiten la clasificación exacta de la enfermedad con un alto grado de probabilidad. La OMS define el tétanos materno como el que surge durante el embarazo o en las seis semanas siguientes a la conclusión del mismo (ya sea por parto o aborto espontáneo o inducido).

### ETIOLOGÍA

*C. tetani* es un bacilo anaerobio grampositivo y formador de esporas, las cuales son muy resistentes y pueden sobrevivir en el ambiente de todo el mundo. Las esporas resisten la ebullición y muchos desinfectantes. Además, las esporas y los bacilos de *C. tetani* sobreviven en los sistemas digestivos de muchos animales y es frecuente el estado de portador fecal. Las esporas o las bacterias entran al organismo a través de abrasiones, heridas o, en el caso de los recién nacidos, por el muñón umbilical. Una vez que se encuentran en un ambiente anaerobio adecuado, las bacterias crecen, se multiplican y liberan la toxina tetánica, una exotoxina que entra al sistema nervioso y causa la enfermedad. Se necesitan concentraciones muy bajas de esta muy potente toxina para causar la enfermedad (dosis humana letal mínima, 2.5 ng/kg).

En ~20% de los casos de tétanos no se observa una herida de entrada. Las abrasiones superficiales en las extremidades son los sitios de infección más frecuentes en los adultos. Las infecciones más profundas (p. ej., atribuidas a fractura abierta, aborto inducido o inyección de drogas) causan un cuadro más grave con peor pronóstico. En los recién nacidos, la infección del muñón umbilical puede ser consecuencia de la atención inadecuada al cordón umbilical; por ejemplo, en algunas culturas el cordón se corta con pasto o se aplica estiércol animal al muñón. La circuncisión o la perforación de las orejas también pueden causar tétanos neonatal.

### EPIDEMIOLOGÍA



Es difícil obtener datos epidemiológicos confiables sobre la incidencia mundial y son muchos los casos de tétanos que no se notifican. Los estudios muestran que en muchas partes del

mundo sólo se registra del 2 al 10% de los casos. Las estimaciones realizadas a principios de la década de 1980 indicaban que el tétanos causaba más de un millón de muertes por año. Conforme ha mejorado la tasa de vacunación mundial, el número de casos ha disminuido, sobre todo entre niños y recién nacidos, que han sido el objetivo predominante de los programas recientes de vacunación. Se calcula que en 2006, 290 000 personas murieron por tétanos, en su mayoría del sureste asiático y África.

La erradicación del tétanos materno y neonatal es una de las metas de la OMS y su programa ampliado de inmunización (EPI, *Expanded Programme on Immunization*). Se calcula que 5% de la mortalidad materna de la década de 1990 fue atribuible al tétanos materno. El tétanos en las embarazadas y los recién nacidos se previene con la inmunización materna durante el embarazo (véase Prevención, más adelante), que es un componente integral del EPI. Aunque la cobertura de inmunización continúa en aumento, el tétanos materno y neonatal todavía representa una carga de salud mundial importante; causa ~180 000 muertes cada año.

El tétanos es una enfermedad rara en países desarrollados. En 2007 se informó un total de 28 casos en el sistema de vigilancia nacional de Estados Unidos. La mayoría eran personas con vacunación incompleta o no vacunadas. Los individuos >60 años de edad tienen mayor riesgo de tétanos porque las concentraciones del anticuerpo disminuyen con el tiempo. Los consumidores de drogas inyectadas, sobre todo los que se inyectan heroína por vía subcutánea (*skin-popping*), se reconocen cada vez más como un grupo de alto riesgo. Entre 1995 y 2000, 15 a 18% de los casos de tétanos en Estados Unidos eran consumidores de drogas inyectadas. En 2004 hubo un brote de tétanos en el Reino Unido, que antes había informado tasas bajas entre los consumidores de drogas. Las razones de este brote se desconocen, pero se cree que se debe a una combinación de heroína contaminada, inyección subcutánea y vacunación incompleta.

### PATOGENIA

*C. tetani* produce dos exotoxinas: tetanolisina y tetanoespasmina. La tetanolisina, relacionada con las toxinas de clostridios y la estreptolisina, no participa en la patogenia de la enfermedad. La tetanoespasmina, denominada en general “toxina tetánica”, es la neurotoxina que genera las manifestaciones de la enfermedad.

La toxina llega por transporte axónico hasta los núcleos motores de los pares craneales o las astas anteriores de la médula espinal. La toxina se produce como una sola proteína de 150 kDa que se divide para dar origen a las cadenas pesada (100 kDa) y ligera (50 kDa), unidas por un enlace disulfuro y fuerzas no covalentes. El extremo carboxilo de la cadena C se une a componentes específicos de la membrana en las terminaciones nerviosas presinápticas motoras  $\alpha$ ; la evidencia sugiere que se une con los polisialogangliósidos y las proteínas de la membrana. Esta unión permite la interiorización y captación de la toxina en los nervios. (Las toxinas botulínicas entran al sistema nervioso por mecanismos semejantes, pero permanecen sobre todo en la unión neuromuscular, por lo que producen distintas manifestaciones clínicas.)

Una vez dentro de la neurona, la toxina entra a una vía de transporte retrógrado, por la que se desplaza en sentido proximal hacia el cuerpo neuronal en lo que parece ser un proceso muy específico. A diferencia de otros componentes del contenido endosómico que se acidifican después de la interiorización, la toxina tetánica se transporta en un ambiente con pH neutro regulado en forma cuidadosa que impide el cambio de conformación inducido por la acidificación y que derivaría en la expulsión de la cadena ligera hacia el citosol circundante.

La siguiente etapa del tránsito de la toxina no se conoce tan bien, pero implica que la toxina tetánica escape de los procesos de degradación lisosómica normales y se traslade a través de la sinapsis hasta las terminaciones de las interneuronas inhibitorias presinápticas GABA-érgicas. Ahí, la cadena ligera, que es una endopeptidasa dependiente de cinc, desdobra a proteína 2 asociada a la vesícula (VAMP2, *vesicle-associated membrane protein 2*) (también conocida como sinaptobrevina). Esta molécula es necesaria para la unión presináptica y liberación del neurotransmisor; por eso, la toxina tetánica impide la liberación de neurotransmisor y bloquea la descarga de la interneurona inhibitoria. El

resultado es la actividad descontrolada del sistema nervioso motor. Una actividad similar en el sistema autónomo explica las manifestaciones características de espasmo del músculo estriado y el trastorno del sistema autónomo. El aumento de la concentración de catecolaminas circulantes en el tétanos grave guarda relación con las complicaciones cardiovasculares.

Se sabe relativamente poco sobre los procesos de recuperación del tétanos. La recuperación puede tomar varias semanas. La germinación de nervios periféricos forma parte de la recuperación del botulismo, y es probable que haya brotes similares en el sistema nervioso central (SNC) en el tétanos. Hay otros datos que sugieren que el mecanismo de la recuperación consiste en la degradación de la toxina.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Tétanos

Las manifestaciones clínicas del tétanos sólo aparecen después que la toxina llega a los nervios inhibidores presinápticos. Una vez que estos efectos son evidentes, es muy poco lo que puede hacerse para modificar la evolución de la enfermedad. Las estrategias terapéuticas se centran en mantener las funciones vitales hasta que se desvanezcan los efectos de la toxina. El interés reciente se ha centrado en la administración intratecal de antitoxina para neutralizar la toxina dentro del SNC y limitar la progresión de la enfermedad (véase Tratamiento, más adelante).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El tétanos produce un amplio espectro de manifestaciones clínicas que se dividen en generalizadas (incluida la enfermedad neonatal) y locales. En la forma casi siempre leve del tétanos local, sólo se afectan áreas aisladas del cuerpo y sólo se observan pequeñas regiones de espasmo muscular local. Si los pares craneales están afectados en el tétanos céfalico localizado, es posible que haya espasmo de los músculos faríngeos o laríngeos, lo que causa aspiración u obstrucción de la vía respiratoria y el pronóstico puede ser sombrío. En la evolución típica del tétanos generalizado (fig. 140-1), los músculos de la cara y la mandíbula a menudo se afectan primero, tal vez por las distancias más cortas que debe viajar

la toxina por los nervios motores para llegar a las terminaciones presinápticas.

La velocidad con la que se desarrolla el tétanos es un factor importante para valorar el pronóstico. El periodo de incubación (tiempo transcurrido entre la herida y el primer síntoma) y el periodo de inicio (tiempo entre el primer síntoma y el primer espasmo generalizado) tienen una trascendencia particular; los periodos más cortos se relacionan con peores pronósticos. En el tétanos neonatal, mientras menor edad tenga el lactante cuando aparecen los síntomas, más sombrío es el pronóstico.

Los síntomas iniciales más frecuentes son trismo (mandíbula trabada), dolor y rigidez musculares, lumbalgia y disfagia. En los recién nacidos, la dificultad para alimentarse es la forma habitual de presentación. Conforme avanza la enfermedad, aparece el espasmo muscular. El espasmo muscular generalizado puede ser muy doloroso. A menudo se afectan los músculos laríngeos en etapas tempranas, incluso en forma aislada. Éste es un fenómeno que pone en peligro la vida, ya que puede causar obstrucción completa de la vía respiratoria. El espasmo de los músculos respiratorios causa insuficiencia respiratoria. Sin apoyo ventilatorio, la insuficiencia respiratoria es la causa más frecuente de muerte en el tétanos. Hay informes de espasmos lo bastante fuertes para producir arrancamientos tendinosos y fracturas por aplastamiento, pero esto es raro.

El trastorno del sistema nervioso autónomo alcanza su nivel máximo durante la segunda semana del tétanos grave, y la muerte por episodios cardiovasculares se convierte en el riesgo principal. La presión arterial casi siempre es inestable, con rápidas fluctuaciones de alta a baja, acompañada de taquicardia. También puede haber episodios de bradicardia y bloqueo cardiaco. El daño del sistema nervioso autónomo se demuestra por estasis gastrointestinal, sudoración, aumento de secreciones traqueales e insuficiencia renal aguda (a menudo de gasto alto).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del tétanos es clínico; el cultivo de *C. tetani* de la herida aporta evidencia de apoyo. Los pocos trastornos que simulan el tétanos generalizado son intoxicación por estricnina y reacciones distónicas a los fármacos antidopaminérgicos. Por lo general, la rigidez muscular abdominal es continua en el tétanos, pero episódica en los dos últimos trastornos. El tétanos céfalico puede confundirse con otras causas de trismo, como la infección bucofaríngea. La hipocalcemia y meningoencefalitis se incluyen en el diagnóstico diferencial del tétanos neonatal.

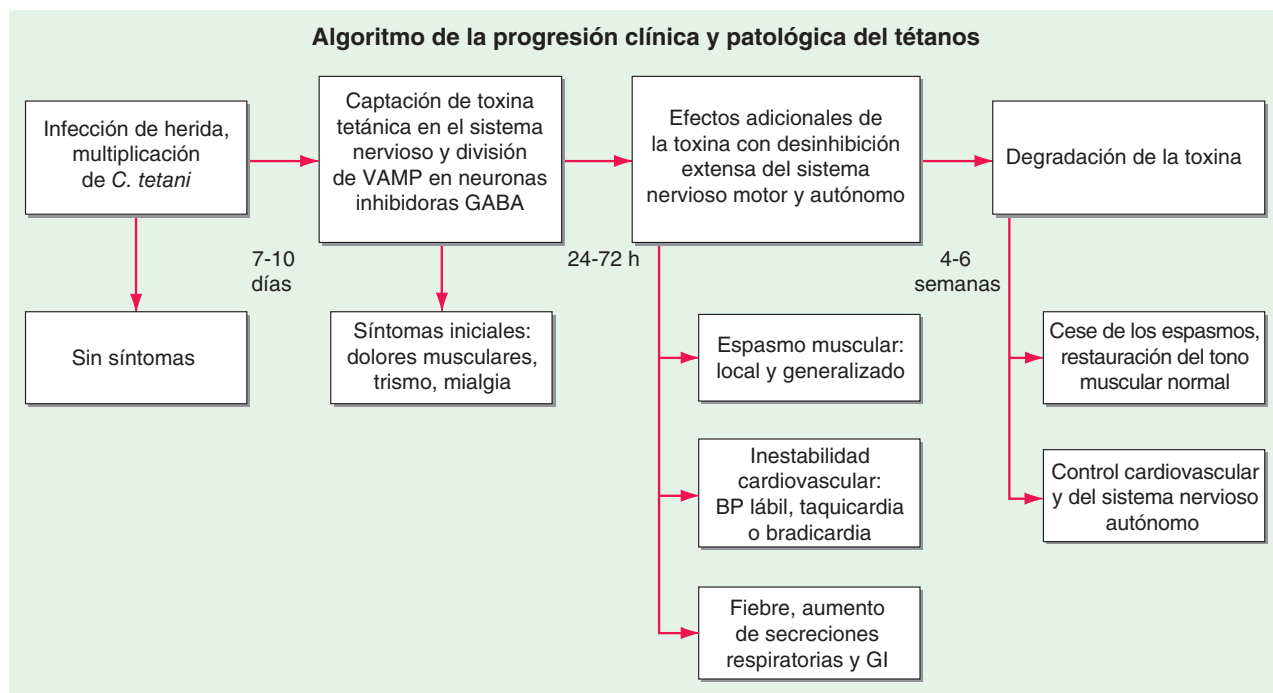


Figura 140-1 Progresión clínica y patológica del tétanos. BP, presión arterial; GABA, ácido aminobutírico γ; GI, gastrointestinal; VAMP, monofosfato asociado a vesícula (sinaptobrevina).



## TRATAMIENTO Tétanos

Si es posible, debe identificarse la herida de entrada; se limpia y se desbrida el material necrótico para retirar los focos anaerobios de infección, lo que impide mayor producción de toxina. El metronidazol (400 mg por vía rectal o 500 mg IV c/6 h por siete días) es el antibiótico preferible. Una alternativa es penicilina (100 000 a 200 000 U/kg al día), aunque en teoría este fármaco puede exacerbar los espasmos. La imposibilidad de eliminar los reservorios con infección activa podría derivar en tétanos recurrente o prolongado.

Debe administrarse antitoxina en forma temprana para intentar desactivar cualquier toxina tetánica circulante e impedir su captación en el sistema nervioso. Hay dos preparaciones: inmunoglobulina tetánica humana (TIG) y antitoxina equina. La TIG es la preparación de elección, ya que es menos probable que cause reacciones anafilácticas. El régimen estándar consiste en 3 000 a 6 000 UI de TIG o 10 000 a 20 000 U de antitoxina equina como dosis IM única. Sin embargo, hay evidencia de que la administración intratecal de TIG inhibe la progresión de la enfermedad y mejora el pronóstico. Los resultados de un estudio controlado con asignación al azar se respaldaron con un metaanálisis de estudios que incluyeron adultos y recién nacidos; se utilizó TIG en dosis de 50 a 1 500 UI por vía intratecal.

Los espasmos se controlan con sedación profunda mediante benzodiazepinas. A menudo se emplean clorpromazina o fenobarbital en todo el mundo, y se ha usado sulfato de magnesio IV como relajante muscular. Un problema importante con todas estas medidas es que las dosis necesarias para controlar los espasmos también causan depresión respiratoria; por tanto, en instituciones con pocos recursos y que no cuentan con respiradores mecánicos, es difícil controlar los espasmos al mismo tiempo que se mantiene la ventilación adecuada, y la insuficiencia respiratoria es causa frecuente de muerte. En sitios con equipo para ventilación, los espasmos graves se controlan mejor con una combinación de sedantes o magnesio y bloqueadores neuromusculares no despolarizantes de acción relativamente corta y sin efecto cardiovascular, cuya dosis pueda ajustarse según la intensidad del espasmo. También se han usado con buenos resultados infusiones de propofol para controlar los espasmos y producir sedación.

Es importante establecer una vía respiratoria segura desde el inicio en el tétanos grave. Lo ideal es que los pacientes se atiendan en ambientes tranquilos y silenciosos porque la luz y el ruido pueden desencadenar espasmos. Las secreciones traqueales aumentan y la disfagia por la afectación faríngea combinada con hiperactividad de los músculos laríngeos dificulta la intubación endotraqueal. Por tanto, la traqueostomía es el método habitual para asegurar la vía respiratoria en el tétanos grave.

La inestabilidad cardiovascular en el tétanos grave es muy difícil de controlar. Puede haber fluctuaciones rápidas en la presión arterial y la frecuencia cardíaca. La estabilidad cardiovascular mejora si se intensifica la sedación con sulfato de magnesio IV (concentración plasmática 2 a 4 mmol/L), morfina u otros sedantes. Además, es posible que se necesiten fármacos con efecto específico en el sistema cardiovascular (p. ej., esmolol, antagonistas de los conductos de calcio e inotrópicos). Son preferibles los fármacos de acción corta que permiten el ajuste rápido de la dosis; debe tenerse cuidado especial con los antagonistas  $\beta$  de acción prolongada, ya que su empleo se relaciona con paro cardíaco relacionado con hipotensión.

Las complicaciones del tratamiento son frecuentes; incluyen tromboflebitis vinculada con la inyección de diazepam, neumonía relacionada con el respirador, infecciones de catéter central y septicemia. En algunos centros es habitual la profilaxis contra trombosis venosa profunda y tromboembolia.

La recuperación del tétanos puede tardar cuatro a seis semanas. Los pacientes deben recibir un curso primario de inmunización, ya que la toxina tetánica tiene poco efecto inmunógeno y la respuesta inmunitaria después de la infección natural es insuficiente.

## PRONÓSTICO

El desarrollo rápido del tétanos se relaciona con enfermedad más grave y peor pronóstico. Es importante observar el momento de inicio y la duración del periodo de incubación. Los modelos más complejos basados en datos de adultos revelaron otros factores pronósticos importantes (cuadro 140-1). Pocos estudios han evaluado de manera formal los resultados de largo plazo del tétanos. Sin embargo, en general se acepta que la recuperación casi siempre es completa, a menos que los periodos de hipoventilación hayan sido prolongados o que hayan surgido otras complicaciones. Los estudios de niños y recién nacidos sugieren que los neonatos que experimentaron periodos prolongados de hipoxia tienen mayor riesgo de padecer trastornos del aprendizaje, problemas de conducta y parálisis cerebral.

## PREVENCIÓN

El tétanos se previene con atención adecuada de las heridas y inmunización (cap. 122). En los recién nacidos, es esencial seguir prácticas seguras y que el parto tenga lugar en condiciones higiénicas, con atención adecuada del cordón, además de la vacunación materna. El toxoide tetánico (TT) para vacunación está disponible en varias preparaciones: TT dosis única; TT con dosis baja o alta de toxoide diftérico y TT con toxoide diftérico combinados con vacunas para tos ferina de células completas o acelular, *Haemophilus influenzae* tipo b, hepatitis B o polio.

Los lineamientos de la OMS para la vacunación contra el tétanos consisten en un curso primario de tres dosis en la lactancia; refuerzos a los cuatro a siete y 12 a 15 años de edad; y un refuerzo en la edad adulta. En Estados Unidos, los CDC sugieren una dosis más a los 14 a 16 meses y refuerzos cada 10 años. Los esquemas de vacunación para ponerse al día recomiendan un curso primario de tres dosis para adolescentes no vacunados, seguido de dos dosis más. Para personas que recibieron un curso primario completo en la infancia, pero ningún refuerzo adicional, se recomiendan dos dosis con al menos cuatro semanas de diferencia.

Las recomendaciones estándar de la OMS para la prevención del tétanos materno y neonatal indican la aplicación de dos dosis de TT, con un intervalo mínimo de cuatro semanas entre ambas, a las embarazadas no inmunizadas. Sin embargo, en áreas de alto riesgo se ha tenido éxito con una estrategia más intensiva, que consiste en que todas las mujeres en edad reproductiva reciban un curso primario, junto con educación sobre cómo tener un parto sin riesgo y sobre las prácticas posnatales.

Las personas que sufren heridas proclives al tétanos deben inmunizarse si su estado de vacunación es incompleto o no se conoce, o si recibieron el último refuerzo hace >10 años. Los pacientes con heridas no clasificadas como limpias o menores también deben recibir la inmunización pasiva con TIG.

**CUADRO 140-1** Factores relacionados con un mal pronóstico en el tétanos

Tétanos en adulto	Tétanos neonatal
Edad >70 años	Edad menor, parto prematuro
Periodo de incubación <7 días	Periodo de incubación <6 días
Periodo corto entre el primer síntoma y la hospitalización	Retraso de la hospitalización
Sitio de entrada puerperal, IV, quirúrgico, quemadura	Uso de pasto para cortar el cordón
Periodo de inicio <sup>a</sup> <48 h	
Frecuencia cardíaca >140 lpm <sup>b</sup>	
Presión arterial sistólica >140 mmHg <sup>b</sup>	
Enfermedad o espasmos graves <sup>b</sup>	
Temperatura >38.5°C <sup>b</sup>	

<sup>a</sup> Tiempo transcurrido entre el primer síntoma y el primer espasmo generalizado.

<sup>b</sup> Al momento del ingreso al hospital.

## LECTURAS ADICIONALES

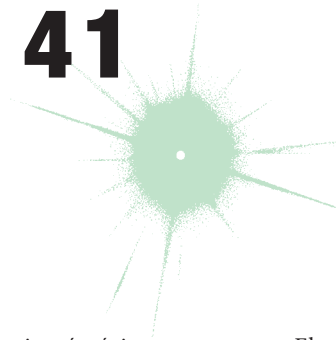
- ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION PRACTICES: ACIP recommendations. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 55:1, 2006
- ATTYGALLE D, RODRIGO N: New trends in the management of tetanus. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2:73, 2004
- CALEO M, SCHIAVO G: Central effects of tetanus and botulinum neurotoxins. *Toxicon* 54:593, 2009
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Health Information for International Travel 2010. Atlanta, CDC, 2010 ([www.nnc.cdc.gov/travel/content/yellowbook/home-2010.aspx](http://www.nnc.cdc.gov/travel/content/yellowbook/home-2010.aspx))
- GALAZKA A et al: Tetanus, in *The Global Epidemiology of Infectious Diseases*, CJL Murray et al (eds). Geneva, World Health Organization, 2004, pp 151-199 ([whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241592303.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241592303.pdf))

- KRETSINGER K, SRIVASTAVA P: Tetanus, in *Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases*, 4th ed. Atlanta, Centers for Disease Control and Prevention, 2008, Chap. 16
- MIRANDA-FILHO DDE B et al: Randomised controlled trial of tetanus treatment with antitetanus immunoglobulin by the intrathecal or intramuscular route. *BMJ* 328:615, 2004
- ROPER MH et al: Maternal and neonatal tetanus. *Lancet* 270:1906, 2007
- THWAITES CL et al: Magnesium sulphate for treatment of severe tetanus: A randomised controlled trial. *Lancet* 368:1436, 2006
- WORLD HEALTH ORGANIZATION: WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. Geneva, WHO, Vaccines and Biologicals 2003 WHO/V&B/03.01 ([www.who.int/immunization\\_monitoring/burden/routine\\_surveillance/en/](http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/routine_surveillance/en/))

# CAPÍTULO 141

## Botulismo

Jeremy Sobel  
Susan Maslanka



La toxina botulínica constituye la sustancia más tóxica que se conoce. El botulismo, enfermedad rara, surge de manera natural en la forma de cuatro síndromes: 1) enfermedad de origen alimentario por ingestión de la toxina en alimentos contaminados; 2) infección de heridas e incisiones por colonización con clostridios toxígenos, con producción de toxina *in situ*; 3) botulismo de lactantes, por la colonización del intestino de los menores por clostridios toxígenos, también con producción *in situ* de la toxina, y 4) toxemia intestinal de adulto, forma infrecuente de colonización que guarda semejanza con el botulismo de lactantes. Además de estas formas naturales identificadas, se han señalado casos de botulismo por las inyecciones de la toxina botulínica con fines cosméticos o terapéuticos y después de inhalar la toxina en aerosol. El botulismo es causado cuando la toxina inhibe la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular por un mecanismo enzimático. Todas las formas de botulismo surgen como síndromes clínicos peculiares de parálisis simétricas de pares craneales, a la que sigue parálisis flácida simétrica y descendente de músculos voluntarios, situación que evoluciona a veces hasta la disfunción respiratoria y la muerte. Los elementos básicos del tratamiento comprenden la atención intensiva meticulosa y el tratamiento oportuno con antitoxina, y con ellos se puede limitar la magnitud de la parálisis. Es de suma importancia el diagnóstico clínico inmediato para tomar las decisiones terapéuticas correctas.

### ■ ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Los clostridios productores de toxina botulínica son microorganismos grampositivos anaerobios que forman esporas subterminales y están distribuidos de manera extensa en el entorno. Las esporas “resistentes” sobreviven situaciones ambientales y métodos de cocción habituales. Sin embargo, para que se produzca la toxina se necesita que germine la espora, lo cual sucede sólo con la coincidencia rara de circunstancias: atmósfera anaerobia, pH >4.5, concentraciones bajas de sodio y glucosa y temperaturas de 4 a 120°C. Las esporas, a pesar de ser ingeridas, no germinan normalmente en los intestinos.

Las especies de clostridios toxígenos (*C. botulinum* grupos I, II y III); *C. argentinense* (toxina tipo G); *C. baratii* (toxina de tipo F), y *C. butyricum* (toxina de tipo E), se distinguen por sus características fenotípicas,

como sus propiedades bioquímicas específicas y la disposición morfológica en el agar-yema de huevo. Las cepas de una especie particular se diferencian por la especificidad antigénica de la neurotoxina botulínica que producen; algunas cepas producen a veces más de un fenotipo de toxina.

Los siete serotipos de toxina identificados (A, B, C, D, E, F y G) son diferentes en sus propiedades antigénicas, pero sus estructuras son similares (proteínas de cinc-endopeptidasa de ~150 kDa, que comprenden una cadena pesada de 100 kDa y otra ligera de 50 kDa). La neurotoxina botulínica, sea ingerida, inhalada o producida en los intestinos o en una herida, penetra en el árbol vascular y es transportada a las terminaciones colinérgicas periféricas que incluyen uniones neuromusculares, terminaciones nerviosas parasimpáticas posganglionares y ganglios periféricos. Es probable que no haya afectación del sistema nervioso central (SNC). Las fases de la actividad de la neurotoxina comprenden: 1) unión de la cadena pesada a las terminaciones nerviosas; 2) internalización en las vesículas endocíticas; 3) translocación al citosol, y 4) escisión, por la cadena ligera con especificidad de serotipo de algunas de las proteínas que intervienen en la liberación del neurotransmisor acetilcolina. Cuando cualquiera de los siete serotipos de toxina inhibe la liberación de acetilcolina, se origina la característica parálisis flácida. Después de la brotadura de nuevas terminaciones nerviosas comienza la recuperación.

Los serotipos de toxinas A, B, E y en contadas ocasiones F, causan enfermedad en los seres humanos. El genotipo A ocasiona el síndrome más grave, y una gran mayoría de pacientes en estos casos necesita ventilación mecánica. El tipo B al parecer ocasiona una enfermedad menos grave que el tipo A. Hace más de 50 años se notificaron dos casos de enfermedad en seres humanos causados por el tipo C de la toxina y un brote por el tipo D. No se sabe por qué los tipos C y D ocasionan tan pocos casos; los cuatro serotipos que afectan a los seres humanos producen botulismo en modelos experimentales. La toxina de tipo E, que más a menudo se relaciona con alimentos de origen acuático, ocasiona un síndrome de intensidad variable. Los casos raros de enfermedad producidos por la toxina de tipo F se caracterizan por evolución rápida hasta llegar a la cuadriplejía y la insuficiencia respiratoria, pero también por una recuperación relativamente rápida.

### ■ EPIDEMIOLOGÍA

No se ha descrito la transmisión del botulismo de una persona a otra.



El botulismo transmitido por alimentos es causado por el consumo de productos contaminados con la toxina botulínica. Casi todos los casos de la enfermedad son esporádicos; en forma típica los brotes son pequeños y comprenden solamente dos o tres pacientes. Es probable que la gran variación en las cifras notificadas de botulismo por región y continente sea un reflejo tanto de las diferencias

en la incidencia verdadera como en la capacidad diagnóstica y de notificación. En todo el mundo, la máxima incidencia ha sido notificada en la República de Georgia y Armenia en el sur del Cáucaso donde las enfermedades dependen de prácticas peligrosas de envasado de productos caseros. En Estados Unidos, de 1990 a 2000, la mediana de casos de origen alimentario por año fue de 23 (límites 17 a 43). La incidencia y el número de casos alcanzaron su nivel máximo en Alaska, donde todos y cada uno de ellos tuvieron que ver con los guisos nativos tradicionales contaminados. Fuera de Alaska, se atribuyeron a los alimentos 75 de 101 situaciones de intoxicación botulínica. De las 68 situaciones causadas por alimentos preparados en el hogar, 47 (69%) comprendieron productos envasados en casa. De las siete situaciones causadas por alimentos no preparados en el hogar, cinco (10 personas afectadas) provinieron de alimentos comerciales y dos (que afectaron a 25 personas), fueron producidos por alimentos preparados en restaurantes. En años recientes se han podido identificar brotes por el consumo de alimentos comerciales. En 2006, individuos en los estados norteamericanos de Georgia y Florida y también en la provincia de Ontario, Canadá, presentaron botulismo grave después de consumir jugo de zanahoria comercial contaminado con un nivel grande de toxina de tipo A. En algunas de las muestras del suero de los enfermos se registraron altísimos niveles de la toxina y en un paciente la toxemia persistió 25 días después de haber comenzado la enfermedad, lo que constituye un tiempo récord. Los brotes causados por el platillo comercial llamado chili con carne contaminada se produjeron en 2001 (15 casos en Texas) y en 2007 (ocho casos en Ohio, Indiana y Texas).

El *botulismo por herida* es causado por la contaminación de éstas con esporas de *C. botulinum*, su germinación consiguiente y la producción de toxinas en el entorno anaerobio de un absceso. Desde el comienzo de la década de 1990, los casos en Estados Unidos se han producido casi en forma exclusiva en usuarios de drogas inyectables. El paciente típico es un residente de 30 a 50 años de la zona occidental de Estados Unidos con viejos antecedentes de inyectarse heroína/alquitrán.

El *botulismo del lactante* es consecuencia de la absorción de la toxina producida *in situ* por los clostridios toxígenos que colonizan los intestinos de niños  $\leq 1$  año de vida. Se cree que la colonización se produce porque no está establecida por completo la flora intestinal normal; la teoría anterior ha sido reforzada por datos de estudios en animales. El botulismo de lactantes es la forma más común de la enfermedad en Estados Unidos y cada año se notifican de 80 a 100 casos. Los sitios geográficos de mayor concentración se localizan en zonas alrededor de Pennsylvania y California.

El *botulismo toxémico intestinal del adulto* es consecuencia de la absorción de la toxina producida *in situ* después de la rara colonización intestinal por clostridios toxígenos. Lo habitual es que los pacientes tengan alguna anomalía anatómica o funcional de intestinos o que en fecha reciente hayan recibido antibióticos que pueden proteger a especies de *Clostridium*, normalmente de cultivo difícil, de los elementos competitivos de la flora intestinal. A pesar del tratamiento con antitoxina a veces surgen síntomas tardíos o recidiva por la producción intraluminal incesante de la toxina.

El *botulismo yatrógeno* es consecuencia de la inyección de la toxina. La parálisis de intensidad variable ha surgido después de inyectar productos autorizados a base de toxina botulínica para tratar trastornos que incluyen hipertonia de grandes grupos musculares. La inyección de dosis aprobada de productos autorizados con fines estéticos no se ha vinculado con botulismo. El botulismo que ha requerido de apoyo ventilatorio ha sido consecuencia de la inyección ilegal de toxina que se usa en investigaciones.

### Botulismo como arma posible de bioterrorismo

La toxina botulínica ha sido utilizada como arma de guerra por gobiernos y organizaciones terroristas. En un ataque se podría utilizar la toxina en aerosol o contaminar alimentos o bebidas a pequeña escala o un alimento de distribución general. En el comienzo, sería difícil diferenciar un brote natural de un ataque intencional. El episodio no natural podría sospecharse por las relaciones inusuales entre pacientes y la exposición atípica a vehículos y tipos de toxinas. Los signos epidemiológicos compatibles con diseminación por aerosol pueden consistir en que las víctimas compartan un sitio en común (como sería un edificio o

un área pública) o hayan estado expuestas a un sistema común de ventilación, además de no haber estado expuestas a los mismos alimentos. Entre los signos epidemiológicos inusuales de un brote de botulismo de origen alimentario estaría la ingestión de un producto alimenticio comercial raro. Sin embargo, un brote no intencional de botulismo de origen alimentario podría tener también características inusuales, y uno intencional, características convencionales.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síndrome característico del botulismo clínico consiste en parálisis simétricas de pares craneales, con parálisis flácida simétrica y descendente, y puede evolucionar y llegar al paro respiratorio y la muerte. En el *botulismo de origen alimentario*, el periodo de incubación a partir de la ingestión del alimento que contiene la toxina botulínica hasta el comienzo de los síntomas suele ser de 18 a 36 h, pero según la dosis de la toxina, varía de unas horas a varios días. La magnitud de la parálisis (de sólo unos cuantos pares craneales, hasta la cuadriplejía), también depende de la dosis de la toxina. El trastorno varía desde un cuadro leve, por el cual el paciente no acude al médico, hasta la enfermedad grave que puede ocasionar la muerte en término de 24 h. En el *botulismo por heridas* en usuarios de drogas inyectables, es difícil definir el periodo de incubación, porque muchos pacientes se inyectan la droga muchas veces en el día. El síndrome clínico en tal caso es idéntico al del botulismo de origen alimentario, salvo que casi nunca aparecen los síntomas del tubo digestivo. A menudo el absceso es pequeño y su aspecto es de un furúnculo o una pequeña zona de celulitis. El cuadro inicial de *botulismo de lactantes* se asemeja al de las formas del adulto que comprenden imposibilidad de succionar y deglutir, debilitamiento de la voz, ptosis y laxitud del cuello, a veces con una evolución que llega a la flacidez generalizada y la disfunción respiratoria.

La afectación de pares craneales, que caracteriza casi siempre el comienzo de los síntomas de la enfermedad, por lo común origina diplopía, disartria, disfonía, disfagia o todas estas manifestaciones juntas. La parálisis de pares craneales constituye el cuadro inicial que casi siempre impulsa a los pacientes a solicitar atención médica; es muy poco probable que no surjan estos signos o que aparezcan después de que lo hacen otras manifestaciones neurológicas verdaderas. Muy a menudo la debilidad evoluciona con rapidez desde la cabeza y abarca el cuello, los brazos, el tórax y las piernas; a veces la debilidad es asimétrica.

Lo habitual es que después de las parálisis de pares craneales siga parálisis de músculos voluntarios, totalmente simétricas, descendentes y flácidas. Se han señalado parestesias que pueden representar la compresión secundaria de nervios derivada de la inmovilidad que es consecuencia de la parálisis. La parálisis del diafragma y de músculos accesorios de la respiración puede ocasionar disfunción o paro respiratorio y muerte. El colapso faríngeo como consecuencia de la parálisis de pares craneales puede obstruir las vías respiratorias y obligar a intubación, incluso sin que haya deterioro de los músculos de la respiración. Los síntomas del sistema autónomo pueden incluir anhidrosis con notable eritema y dolor de mucosas que se asemeja a la faringitis, e hipotensión postural. En el botulismo de origen alimentario, antes de comenzar la parálisis o inmediatamente después de ella, surge náusea, vómito y dolor abdominal. Un signo casi unánime es el estreñimiento causado por el íleo paralítico, y también es frecuente la retención de orina. La parálisis de músculos extraoculares se manifiesta por visión borrosa o diplopía y la imposibilidad de acomodar la visión cercana. Son frecuentes la ptosis y la parálisis facial; puede haber hiporreflexia pupilar y en la mitad de los pacientes las pupilas están fijas o muestran midriasis. También son frecuentes mareos, xerostomía y faringitis, con dolor y gran sequedad. Los signos vitales suelen ser normales, pero en algunos casos aparece hipotensión. La mayoría de los enfermos no tiene fiebre. Puede desaparecer el reflejo nauseoso y los reflejos tendinosos profundos pueden ser normales o desaparecer poco a poco.

Por lo común no hay déficit sensitivos ni cognitivos; en general, el paciente está alerta y orientado, pero puede estar somnoliento, agitado y ansioso. Incluso si está intubado, puede contestar preguntas con el movimiento de los dedos de las manos o los pies, salvo que la parálisis los haya afectado. Por desgracia, en algunos casos, la ptosis grave, la cara inexpressiva y la fonación débil en individuos con botulismo, se interpretan como signos de cambios del estado psíquico derivados de intoxicación



ción por alcohol, sobredosis por fármacos o drogas, encefalitis o meningitis; en estos casos, las consecuencias son que se retrasa el diagnóstico, se prolonga la parálisis y surgen complicaciones. Por la parálisis del músculo estriado, los individuos con disfunción respiratoria pueden tener un aspecto plácido e indiferente, incluso si están cerca del paro respiratorio. La muerte por botulismo cuando no se recibe tratamiento casi siempre se debe a la obstrucción de vías respiratorias por parálisis de músculos faríngeos, y el volumen corriente insuficiente es consecuencia de la parálisis de los músculos diafragmáticos y accesorios de la respiración. El enfermo puede fallecer como consecuencia de infecciones hospitalarias y otras secuelas de la parálisis de largo plazo, hospitalización y el apoyo con respirador mecánico.

La unión a toxinas es irreversible, pero las terminaciones nerviosas sí se regeneran. En Estados Unidos, 95% de los enfermos se recupera por completo, pero tal proceso dura varios meses y obliga a veces a una rehabilitación prolongada fuera del hospital.

## ■ DIAGNÓSTICO

### Diagnóstico diferencial

En el marco de un brote con múltiples enfermos, el diagnóstico se manifiesta por sí solo, es decir, un grupo de dos casos o más que tienen síntomas compatibles es patognomónico en esencia, porque otras enfermedades que se asemejan al botulismo no causan brotes. Sin embargo, en casos esporádicos y aislados el médico suele pasar por alto el diagnóstico. Entre las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial están el síndrome de Guillain-Barré (GBS, *Guillain-Barré syndrome*); miastenia grave, síndromes de apoplejía, síndrome de Eaton-Lambert y parálisis por garrapatas. Con menor frecuencia se observa intoxicación por tetrodotoxina, mariscos o una serie de sustancias más raras y parálisis por antimicrobianos. Los datos obtenidos de la anamnesis y la exploración física meticulosa permitirán eliminar de manera eficaz otras entidades patológicas en el diagnóstico. Los estudios de imágenes cerebrales permitirán descartar los raros síndromes de apoplejía no lateralizantes.

El síndrome de Guillain-Barré, una rara polineuropatía desmielinizante autoinmunitaria que suele aparecer después de una infección aguda, muy a menudo se manifiesta en un inicio por parálisis ascendente y nunca aparece en brotes. Uno que otro caso se manifiesta como una variante de Miller Fisher, cuya tríada característica de oftalmoplejía, ataxia y arreflexia se confunde con facilidad con la parálisis descendente temprana del botulismo. En todas las formas de GBS aumentan los niveles de proteínas en el líquido cefalorraquídeo (LCR); el incremento de dicho nivel puede aparecer después de varios días de haber comenzado los síntomas, por lo que a veces es necesario repetir una punción lumbar inicial que arrojó resultados negativos. Por lo contrario, en el botulismo los datos obtenidos en el LCR suelen ser normales, aunque se han notificado en algunos pacientes con botulismo por herida, concentraciones un poco altas de proteínas en el LCR. En manos expertas, en la electromiografía se demostrarán signos compatibles con GBS, pero no con botulismo.

Algunas veces la prueba con edrofonio (Tensilon) permite diferenciar el botulismo (en general el resultado es negativo o está en el límite de la normalidad), de la miastenia grave (resultado positivo). La prueba con edrofonio fuertemente positiva, en presencia o ausencia de autoanticuerpos contra receptores de acetilcolina, confirma el diagnóstico de miastenia grave.

En casi todos los accidentes vasculares cerebrales, en la exploración física se detecta asimetría de la parálisis y signos de motoneurona superior. Los estudios de imágenes del cerebro permiten detectar la rara apoplejía basilar que ocasiona parálisis simétrica de músculos bulbares. El síndrome de Eaton-Lambert suele caracterizarse por debilidad proximal de extremidades en un paciente de por sí débil por cáncer. La parálisis por picadura de garrapata presenta un cuadro flácido raro que se asemeja mucho al botulismo y es causado por neurotoxinas de algunas garrapatas.

### Datos de anamnesis y confirmación por estudios de laboratorio

Si se sospecha botulismo de origen alimentario habrá que investigar los antecedentes alimentarios en los tres a cinco días anteriores y plantear preguntas específicas respecto del consumo de alimentos envasados en el hogar, exóticos o poco comunes. El antecedente del consumo reciente de alimentos envasados en el hogar refuerza de manera sustancial la

probabilidad de botulismo de ese origen. Es importante saber, lo antes posible, los nombres de contactos que pudieron haber compartido los alimentos en caso de que la enfermedad en el paciente evolucione y llegue a la insuficiencia respiratoria. En el botulismo por herida hay que reunir el material de los abscesos en tubos para cultivo de anaerobios para estudio en laboratorios de salud pública y obtener muestras de suero. Para el diagnóstico de botulismo no son útiles los análisis habituales de sangre ni las radiografías.

El botulismo en un sujeto sintomático se confirma con estudios de laboratorio, al demostrar la presencia de la toxina en las muestras clínicas (suero, heces, enema con agua estéril o solución salina, material de aspiración gástrico o de heridas) o en muestras de alimentos ingeridos. El aislamiento de clostridios toxígenos en las heces también constituye una evidencia de botulismo, pues dicho microorganismo rara vez se le identifica en las heces de sujetos asintomáticos. Los cultivos de material de heridas en que se detecta el microorganismo sugieren fuertemente su presencia en los casos sintomáticos. En Estados Unidos dicho análisis se realiza sólo en laboratorios de salud pública que cuentan con personal experto. El método aceptado de manera unánime para confirmar la presencia de botulismo es el bioanálisis en ratón. La neutralización de los efectos paralíticos en los ratones con una antitoxina específica es una prueba de la existencia de dicho serotipo de toxina en la muestra clínica. Es posible que los resultados de bioanálisis en ratones no estén disponibles antes de 48 h, por lo que todas las decisiones en cuanto al tratamiento, la administración de la antitoxina botulínica entre otras, deben basarse en el cuadro clínico inicial y los datos de bioanálisis sirven de confirmación. La sensibilidad del bioanálisis varía en sentido inverso al tiempo transcurrido entre el comienzo de los síntomas y la obtención de la muestra. Un análisis puede ser negativo incluso si el individuo tiene botulismo; sin embargo, si el cuadro inicial es cuestionable y los resultados de las pruebas son negativos, se necesitan a veces más estudios para descartar otras enfermedades. Están en fase de perfeccionamiento nuevos estudios para detectar botulismo, pero no han rebasado el terreno experimental. Por el momento no hay otro método de laboratorio, aparte del bioanálisis en ratón, que confirme el botulismo. En los músculos afectados, los hallazgos compatibles con botulismo incluyen una menor amplitud de los potenciales motores y potenciación con la estimulación repetitiva y rápida.

Es importante conservar la muestra más antigua de suero (p. ej., la que se obtuvo en la hospitalización) para la realización de pruebas. De inmediato habrá que reunir vómito o secreciones de la zona nasogástrica. También se reunirá una muestra de heces por medio de una enema con agua estéril si la persona está estreñida o no puede generar la muestra. Hay que conservar en refrigeración (no congelación) todas las muestras, también las de los alimentos sospechosos, mientras se esperan las instrucciones de envío de los funcionarios de salud pública. En términos generales, la toxina ingerida no es demostrable en el suero después de una semana de ocurrida la exposición, aunque se ha corroborado la detección 25 días después de la ingestión del alimento. Se pueden detectar en las heces la toxina y los clostridios toxígenos en etapa ulterior de la enfermedad, y la toxina es estable en forma indefinida en muchas matrices alimentarias. Para el diagnóstico del botulismo toxémico intestinal del adulto se necesita demostrar la excreción prolongada de microorganismos y la toxina en las heces.

## TRATAMIENTO Botulismo

Los elementos fundamentales del tratamiento del botulismo consisten en una atención intensiva y meticulosa, así como la administración inmediata de antitoxina botulínica. Es necesario hospitalizar de inmediato en una unidad de cuidados intensivos a las personas de cualquier edad (incluidos lactantes) en quienes se sospeche botulismo, en donde se vigilará con frecuencia su capacidad vital y se administrará ventilación mecánica, si es necesario. La parálisis puede durar semanas o meses y se necesitan cuidados intensivos y exhaustivos durante todo el periodo de debilidad. La decisión de administrar antitoxina botulínica, que es el único tratamiento espe-

cífico, debe basarse en el diagnóstico clínico y no puede posponerse hasta el momento en que lleguen los datos confirmatorios del laboratorio. Esta antitoxina neutraliza sólo las moléculas de toxina que no se han ligado todavía a las terminaciones nerviosas; no revierte la parálisis existente. Por eso, lo ideal es administrar la antitoxina en el comienzo de la enfermedad, en un lapso <24 h de haber comenzado los síntomas. El botulismo del lactante se combate con una antitoxina de origen humano, aprobada por autoridades de salud; a pesar de que la tasa de supervivencia en tales casos se acerca al 100% con la antitoxina o sin ella, con el tratamiento se disminuye a la mitad la mediana del periodo de hospitalización (de seis a tres semanas). Otras formas de botulismo se tratan con antitoxina equina. El tratamiento con las antitoxinas equinas aprobadas “con especificidad de especie” utilizadas durante mucho tiempo en Estados Unidos se acompaña de anafilaxia, otras reacciones de hipersensibilidad y enfermedad del suero. La antitoxina equina utilizada en dicho país ha sido sustituida por una nueva antitoxina equina heptavalente en que se ha anulado la especificidad de especie.

En el botulismo por herida, es necesario limpiar, desbridar y drenar de inmediato heridas y abscesos sospechosos. *C. botulinum* es susceptible a las penicilinas y otros microbianos. No se ha definido la eficacia de estos últimos en dicho tipo de botulismo, y el tratamiento en cuestión debe ser orientado por el criterio del médico.

No se ha publicado ningún caso de transmisión de botulismo de una persona a otra, pero los niveles de la toxina en líquidos corporales (incluido suero y heces) no bastan para ocasionar enfermedad grave; a pesar de ello, la absorción de la toxina botulínica por superficies mucosas, ojos o piel no indemne, a veces ocasiona parálisis local. Habrá que seguir las precauciones habituales cuando se valore y trate a los pacientes. Como precaución, se debe informar a toda persona expuesta a líquidos corporales o heces de enfermos de botulismo, cuáles son los primeros signos de la enfermedad y pedirle que, en caso de observarlos, lo informe para someterse a una valoración. Deben utilizarse los métodos de descontaminación hospitalarios habituales para limpiar el equipo y el material médico que haya estado en contacto con un sujeto con botulismo.

#### ■ NOTIFICACIÓN, CONSULTA CON EXPERTOS Y ADMINISTRACIÓN DE ANTITOXINA

Todo caso de botulismo constituye una urgencia de salud pública. El médico debe notificar un caso sospechoso, calificado sobre bases de urgencia, al departamento de salud estatal, el cual emprenderá una investigación epidemiológica y hará que el médico se comuniqué con los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) a través de su servicio especializado sobre botulismo que labora las 24 h (*Emergency Operations Center*: 770-488-7100) o un servicio de la localidad. El asesor de los CDC se ocupará de: 1) revisar el caso por teléfono; 2) emprender medidas para confirmarlo por medio de estudios de laboratorio, en instituciones apropiadas para tal fin; 3) disponer lo necesario para el envío urgente de la antitoxina (sólo casos de adultos), que en Estados Unidos

se obtiene sólo en los CDC. Además, el *Infant Botulism Treatment and Prevention Program of The California Department of Public Health* (510-231-7600) brinda consulta día y noche y distribuye antitoxina (Baby-BIG® aprobada) para el tratamiento del botulismo en lactantes. Salvo en casos que afecten lactantes residentes en California, las solicitudes de práctica de estudios de laboratorio deben ser autorizados por el departamento de salud del estado en que viva el lactante o por parte de los CDC.

#### ■ PREVENCIÓN

No se cuenta con medios profilácticos ni con una vacuna aprobada contra el botulismo. En los CDC se puede obtener una vacuna experimental para administrarla a trabajadores de laboratorio. Toda persona expuesta a la toxina botulínica debe someterse a una valoración médica y estar en observación por si aparece algún síntoma. Si es así, se debe tratar de inmediato al paciente con antitoxina botulínica, como se ha descrito. Si son escasos los suministros de antitoxina, es muy probable que lo más conveniente sea administrar el tratamiento a los pacientes sintomáticos que muestran una forma progresiva, pero que aún no han llegado a la insuficiencia respiratoria.

#### LECTURAS ADICIONALES

- ARNON SS et al: Botulism toxin as a biological weapon: Medical and public health management. *JAMA* 285:1059, 2001
- et al: Human botulism immune globulin for the treatment of infant botulism. *N Engl J Med* 354:462, 2006
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Botulism in the United States, 1899–1996: Handbook for epidemiologists, clinicians and laboratory workers. Atlanta, CDC, 1998
- CHERINGTON M: Electrophysiologic methods as an aid in diagnosis of botulism: A review. *Muscle Nerve* 5:S28, 1982
- CHERTOW DS et al: Botulism in four adults following cosmetic injections with an unlicensed, highly concentrated botulinum preparation. *JAMA* 296:2476, 2006
- GOTTLIEB SL et al: Long-term outcomes of 217 botulism cases in the Republic of Georgia. *Clin Infect Dis* 45:174, 2007
- GUPTA A et al: Adult botulism type F in the United States. *Neurology* 65:1694, 2005
- PASSARO DJ et al: Wound botulism associated with black tar heroin among injecting drug users. *JAMA* 279:859, 1998
- SIMPSON LL: Identification of the major steps in botulinum toxin action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 44:167, 2004
- SOBEL J: Diagnosis and treatment of botulism: A century later, clinical suspicion remains the cornerstone. *Clin Infect Dis* 48:1674, 2009
- YU PA et al: Botulism, in *Bacterial Infections of Humans*, PS Brachman, E Abrutyn (eds). New York, Springer Science, 2009

# CAPÍTULO 142

## Gangrena gaseosa y otras infecciones por clostridios

Amy E. Bryant  
Dennis L. Stevens

El género *Clostridium* comprende más de 60 especies que pueden ser comensales de la microflora intestinal o causar infecciones diversas en seres humanos y animales gracias a la producción de innumerables exotoxinas proteínicas. Por ejemplo, *C. tetani* y *C. botulinum* ocasionan enfermedades clínicas específicas porque elaboran toxinas aisladas, pero demasiado potentes. Por lo contrario, *C. perfringens* y *C. septicum* originan infecciones necrosantes devastadoras atribuibles a múltiples toxinas, que incluyen proteasas, fosfolipasas así como citotoxinas bacterianas.

### ETIOLOGÍA

Las formas vegetativas de las especies de *Clostridium* son pleomórficas, baciliformes y dispuestas solas o en cadenas cortas (fig. 142-1); los extremos de dichas formas son redondeados o a veces en punta. Los clostridios captan la tinción para grampositivos en las etapas iniciales de su crecimiento, pero al parecer más adelante en el ciclo o en muestras de tejido infectado, son gramnegativos o son variables en ese sentido. Casi todas las cepas son móviles, y para ello se valen de flagelos peritricosos; *C. septicum* prolifera en medios sólidos.

Entre las especies inmóviles están *C. perfringens*, *C. ramosum* y *C. innocuum*. Casi todas las especies son anaerobios obligados, aunque varía mucho la tolerancia de los clostridios al oxígeno; algunas especies como *C. septicum* y *C. tertium* proliferarán, pero no generarán esporas en un medio aéreo.

Los clostridios producen más toxinas proteínicas que cualquier otro género bacteriano y se han identificado más de 25 toxinas de este género que son letales para los ratones; entre ellas están neurotoxinas, enterotoxinas, citotoxinas, colagenasas, permeasas, toxinas necrosantes, lipasas, lecitinasas, hemolisinas, proteinasas, hialuronidasas, DNAsas, ADP-ribosiltransferasas y neuraminidasas. Algunas de las toxinas más potentes conocidas son la neurotoxina botulínica y la tetánica; en los

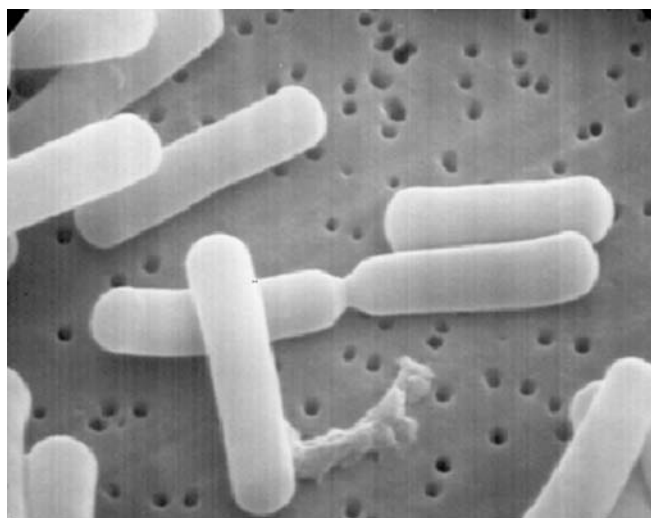


Figura 142-1 Micrografía electrónica de rastreo de *C. perfringens*.

seres humanos las dosis letales son de 0.2 a 10 ng/kg. La toxina épsilon, que es una proteína de 33 kDa producida por *C. perfringens* de tipos B y D, origina edema y hemorragia en el encéfalo, el corazón, la médula espinal y los riñones de animales. Se le considera la más letal de las toxinas de clostridios, con posibilidades de usarse en ataques de bioterrorismo (cap. 221). Se conocen las secuencias genómicas de algunos clostridios patógenos y es posible que faciliten una visión integral que permita entender los factores de virulencia que participan en la patogenia de este género de microorganismos.

### EPIDEMIOLOGÍA Y TRANSMISIÓN



Es amplia la distribución de las especies de *Clostridium* en la naturaleza, y forman endosporas que aparecen en general en la tierra, las heces, las aguas negras y sedimentos marinos. Los aspectos ecológicos de *C. perfringens* en la tierra están determinados en gran medida por el grado y la duración de la crianza de animales en un sitio particular y repercuten de manera importante en la incidencia de gangrena gaseosa causada por contaminación de las heridas de guerra con tierra. Por ejemplo, la incidencia de gangrena gaseosa por clostridios es mayor en las zonas agrícolas de Europa que en el desierto del Sahara en África. De forma similar, la incidencia del tétanos y del botulismo de origen alimentario guarda una relación cercana con la presencia de esporas de clostridios en la tierra, el agua y muchos alimentos. Los clostridios aparecen en gran número en los microbiota endógenos de las vías intestinales de seres humanos y animales, en el aparato genital de la mujer y en la boca. Hay que destacar que no todos los clostridios comensales son tóxicos.

Las infecciones por clostridios siguen siendo un gravísimo problema de salud pública en todo el mundo. En países en desarrollo, es frecuente detectar intoxicación por alimentos, enterocolitis necrosante y gangrena gaseosa, porque segmentos grandes de la población son pobres y su acceso a los servicios de salud pública es escaso o nulo. También las infecciones en cuestión siguen siendo prevalentes en países desarrollados. La gangrena gaseosa suele aparecer después de infligidas las heridas por arma blanca o proyectil o accidentes vehiculares, o surge como complicación de operaciones o carcinoma gastrointestinal. Algunas infecciones por clostridios han surgido como una verdadera amenaza sanitaria entre usuarios de drogas inyectadas y mujeres que dan a luz o abortan. Desde el punto de vista histórico, la gangrena gaseosa por clostridios ha sido una de las plagas más devastadoras. La situación política global genera otro escenario posible en el que se encuentran las víctimas de guerra o terrorismo, con lesiones extensas que serían asiento fácil de gangrena gaseosa. Por todo lo comentado, existe una necesidad imperiosa de crear nuevas estrategias para evitar o aplacar la evolución de infecciones por estos microorganismos en civiles y personal militar. La vacunación contra exotoxinas importantes en la patogenia brindaría enorme beneficio a las naciones en desarrollo y podría utilizarse de manera inocua en poblaciones en peligro como la de los ancianos, los diabéticos que necesitan cirugía de extremidades inferiores por traumatismo o deficiencia circulatoria, o personas que se someten a cirugía intestinal. Además, una globulina hiperinmunitaria sería un elemento muy útil para la profilaxis en víctimas de lesiones traumáticas agudas o para frenar la propagación de la infección en individuos con gangrena gaseosa declarada.

### SÍNDROMES CLÍNICOS

Las infecciones letales por clostridios varían desde intoxicaciones (como la de tipo alimentario o el tétanos) hasta enterocolitis necrosante/colitis, bacteriemia, mionecrosis y síndrome de choque tóxico (TSS, *toxic shock syndrome*). El tétanos y el botulismo se abordan en los caps. 140 y 141, respectivamente, en tanto que la colitis por *C. difficile* se expone en el cap. 129.

### CONTAMINACIÓN DE HERIDAS POR CLOSTRIDIOS

De las heridas traumáticas abiertas, según notificaciones, 30 a 80% está contaminada por especies de clostridios. Si no hay tejido desvitalizado,



la presencia de tales microorganismos no siempre termina en infección. En lesiones por traumatismo, se aíslan clostridios con frecuencia igual de heridas supuradas o de las que cicatrizan en forma satisfactoria. Por tal razón, el diagnóstico del tratamiento de la infección por clostridios debe basarse en signos y síntomas clínicos y no sólo en datos bacteriológicos.

### ■ INFECCIONES POLIMICROBIANAS QUE INCLUYEN CLOSTRIDIOS

Algunas especies de clostridios pueden participar en infecciones polimicrobianas que incluyen también microorganismos que son parte de la flora endógena. De estas infecciones, los clostridios coexisten con anaerobios no esporógenos y microorganismos facultativos o aerobios. Intervienen los clostridios a veces en trastornos como infecciones de cabeza y cuello, conjuntivitis, abscesos cerebrales, sinusitis, otitis, neumonía por broncoaspiración, abscesos pulmonares, empiema pleural, colecistitis, artritis séptica e infecciones de huesos; tales trastornos suelen acompañarse de inflamación local intensa, pero no muestran los signos generales característicos, como son toxicidad y evolución rápida que se identifican en otras infecciones por clostridios. Además, se aíslan clostridios en cerca del 66% de infecciones intraabdominales en las cuales ha habido transgresión de la integridad de la mucosa del tubo digestivo o del aparato respiratorio. En el contexto anterior, las especies más aisladas son *C. ramosum*, *C. perfringens* y *C. bifermentans*. La presencia de ellas no siempre conduce a un resultado adverso. Se han aislado clostridios de infecciones supuradas del aparato genital de la mujer (como abscesos ováricos o pélvicos) y de vesículas enfermas. La especie aislada con mayor frecuencia es *C. perfringens*, pero no siempre se observa gangrena; sin embargo, la formación de gases en las vías biliares puede ocasionar colecistitis enfisematosa, particularmente en diabéticos. *C. perfringens*, en compañía de microbios aerobios y anaerobios pueden ocasionar fascitis necrosante tipo I o gangrena de Fournier, ambas devastadoras y letales.

El tratamiento de las infecciones por la combinación de anaerobios y aerobios en el abdomen, el perineo o el aparato genital de la mujer debe basarse en los resultados de la tinción de Gram, cultivo y antibiograma.

mas. El tratamiento empírico razonable comprende ampicilina sola o en combinación con sulbactam, y a su vez combinados con clindamicina o metronidazol (cuadro 142-1). Se necesita una protección más amplia contra gramnegativos si en fecha reciente el paciente estuvo hospitalizado o recibió antibióticos. Tal protección se puede obtener al sustituir la ampicilina por ticarcilina/ácido clavulánico, piperacilina/sulbactama o un antibiótico penémico o si se agrega una fluoroquinolona o un aminoglicósido al tratamiento.

### ■ INFECCIONES INTESTINALES POR CLOSTRIDIOS

*C. perfringens* de tipo A es una de las bacterias que con mayor frecuencia ocasiona trastornos de origen alimentario en Estados Unidos y Canadá. En general, los alimentos nocivos comprenden carnes y sus derivados, ambos mal cocidos (como salsas de carne) en que germinen esporas residuales y proliferen durante el enfriamiento lento o el recalentamiento insuficiente. La enfermedad surge por la ingestión de alimentos que contengan como mínimo  $\sim 10^8$  formas vegetativas viables, que generarán esporas en el entorno alcalino del intestino delgado y producirán la enterotoxina de *C. perfringens* en el proceso. La diarrea que aparece en término de 7 a 30 h de ingerido el alimento contaminado por lo regular es poco intensa y cede por sí sola; sin embargo, en personas de muy corta edad o muy ancianos y en individuos inmunodeprimidos, los síntomas son más graves y a veces letales. Se ha dicho que el *C. perfringens* productor de enterotoxina es el microorganismo causal de la diarrea persistente en ancianos que viven en asilos e instituciones de nivel terciario, y se considera también que causa la diarrea asociada al uso de antibióticos (sin colitis pseudomembranosa).

Las cepas de *C. perfringens* que ocasionan la intoxicación alimentaria poseen el gen (*cpe*) que codifica la enterotoxina y que actúa al formar poros en las membranas de las células del hospedador. Las cepas de *C. perfringens* aisladas en enfermedades distintas de las alimentarias, como serían las que ocasionan diarrea por antibióticos o la de tipo esporádico, portan *cpe* en un plásmido que puede transmitirse a otras cepas. Se han descrito algunos métodos para detectar la enterotoxina de *C. perfringens* en las heces, como los cultivos celulares cuantitativos (células

**CUADRO 142-1** Tratamiento de las infecciones por clostridios

Trastorno	Tratamiento con antibióticos	Alergia a la penicilina	Tratamiento complementario/notas
Contaminación de heridas	Ninguna	—	—
Infecciones polimicrobianas por anaerobios en que participan clostridios (como las situadas en pared abdominal o aparato genital femenino)	Ampicilina (2 g IV c/4 h) y además Clindamicina (600-900 mg IV c/6-8 h) y además Ciprofloxacina (400 mg IV c/6-8 h)	Vancomicina (1 g IV c/12 h) y además Metronidazol (500 mg IV c/6 h) y además Ciprofloxacina (400 mg IV c/6-8 h)	Habrà que emprender medidas terapéuticas empíricas. El tratamiento se basará en los resultados de la tinción de Gram y cultivos y de antibiogramas, en caso de practicarse. Si es conveniente, se ampliará la protección contra gramnegativos (consúltese el texto)
Septicemia por clostridios	Penicilina, 3-4 millones de U IV c/4-6 h y además Clindamicina (600-900 mg IV c/6-8 h)	Clindamicina sola o Metronidazol o Vancomicina, como se haría en infecciones polimicrobianas por anaerobios (véase antes)	La bacteriemia transitoria sin signos de toxicidad sistémica puede tener escasa importancia clínica
Gangrena gaseosa	Penicilina G (4 millones de unidades por vía IV c/4-6 h) y además Clindamicina (600-900 mg IV c/6-8 h)	Cefoxitina (2 g IV c/6 h) y además Clindamicina (600-900 mg IV c/6-8 h)	Asume importancia extrema la exploración quirúrgica como técnica de urgencia y el desbridamiento integral. Cabe pensar en el uso del oxígeno hiperbárico después de emprender la cirugía y la antibioterapia

Vero), el enzimoanálisis de adsorción, la aglutinación con látex de fase inversa y la amplificación de *cpe* (en la reacción de cadena de polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*). Cada uno de los métodos comentados tiene sus ventajas y sus limitaciones.

La enteritis necrosante (gangrena gaseosa de los intestinos) es una enfermedad fulminante que se caracteriza por necrosis intensa de la mucosa y la pared intestinales. Se observa de manera esporádica en adultos o en la forma de epidemias que incluyen personas de todas las edades. La enteritis mencionada es causada por una cepa de *C. perfringens* de tipo C, que produce toxinas  $\alpha$  y  $\beta$ ; la toxina  $\beta$  está en un plásmido y es la que muestra actividad patógena. La infección letal mencionada origina necrosis isquémica del yeyuno. En la década de 1960 en Papúa-Nueva Guinea, se observó que la enteritis necrosante (llamada en el argot local *pigbel*) constituyó la causa más frecuente de fallecimiento en niños; se vinculó con fiestas en que se servía carne de cerdo y afectó de manera esporádica y en brotes. La vacunación intramuscular contra la toxina  $\beta$  hizo que disminuyera la incidencia de la enfermedad en dicho país. También se ha identificado la enteritis necrosante en Estados Unidos, Inglaterra, Alemania (“*darmbrand*”) y otras naciones desarrolladas; ataca de manera específica a adultos mal nutridos o con diabetes, hepatopatía alcohólica o neutropenia.

La enterocolitis necrosante, que se asemeja a la enteritis necrosante pero que depende del ataque de *C. perfringens* de tipo A, ha sido detectada en Estados Unidos en adultos que habían sido sanos. También es una enfermedad gastrointestinal grave de los prematuros de bajo peso al nacer, hospitalizados en unidades de cuidados intensivos para neonatos. Las causas y la patogenia de dicha enfermedad siguen siendo un enigma desde hace más de 40 años. Entre los aspectos patológicos semejantes de la enterocolitis y la enteritis necrosante están las características de la necrosis de intestino delgado, es decir, el ataque que abarca la submucosa, la mucosa y la muscularis; la presencia de gas que diseca los planos hísticos y la magnitud de la inflamación. La enteritis necrosante más a menudo afecta al yeyuno, en tanto que la enterocolitis homónima afecta el íleon y a menudo la válvula ileocecal. Las dos enfermedades pueden presentar en un principio quistes gaseosos intestinales, si bien tal signo es más frecuente en la enterocolitis necrosante. Es probable que el gas que contiene hidrógeno, metano y bióxido de carbono provenga de las actividades fermentadoras de bacterias intestinales, como los clostridios. Los datos epidemiológicos corroboran la participación importante de *C. perfringens* u otros microorganismos generadores de gas (como *C. neonatale*, otros clostridios o especies de *Klebsiella*), en la patogenia de la enterocolitis necrosante. A todo sujeto en quien se sospecha una infección intestinal por clostridios se practicará aspiración nasogástrica y recibirá soluciones IV. Por la boca se administra pirantel, pero se procura que los intestinos estén inactivos, y para ello se impondrá el ayuno. Se administra benzilpenicilina (un millón de unidades) por vía IV cada 4 h y se buscarán complicaciones que obliguen a una intervención quirúrgica. Los individuos con ataque poco intenso se recuperarán sin intervención operatoria. Sin embargo, cuando aparecen indicaciones para operar (gas en la cavidad abdominal, ausencia de ruidos intestinales, dolor a la palpación por rebote, y rigidez de la pared abdominal), la cifra de mortalidad varía de 35 a 100%. Los resultados insatisfactorios dependen en parte de la perforación de los intestinos. La enteritis necrosante sigue siendo un trastorno frecuente en Papúa-Nueva Guinea, por lo que hay que prestar atención al empleo de la vacuna con toxoide de *C. perfringens* de tipo C en áreas locales. El trastorno se puede evitar con dos dosis de la vacuna aplicada con una diferencia de tres a cuatro meses.

### ■ BACTERIEMIA POR CLOSTRIDIOS

Algunas especies de clostridios son causa importante de infecciones en la corriente sanguínea. Los estudios epidemiológicos moleculares de la bacteriemia por anaerobios han identificado a *C. perfringens* y *C. tertium* como las dos especies aisladas con mayor frecuencia y tales microorganismos originan hasta 79 y 5%, respectivamente, de las bacteriemias por clostridios. En ocasiones, surge la bacteriemia por *C. perfringens* en ausencia de infección identificable en otro sitio. Si se acompaña de mionecrosis, la bacteriemia conlleva un pronóstico grave.

*C. septicum* también ocasiona con frecuencia bacteriemia; sólo en raras ocasiones se detecta tal especie en las heces de sujetos sanos, pero

puede identificarse en el apéndice normal. Más de la mitad de individuos en quienes se identifica dicho microorganismo en los cultivos de sangre tiene alguna anomalía del aparato digestivo (como divertículos) o alguna neoplasia maligna oculta subyacente (como el carcinoma del colon). Además se ha observado un vínculo de importancia clínica entre la bacteriemia por *C. septicum* y la neutropenia de cualquier origen (y de manera más específica con la enterocolitis neutropénica que afecta el íleon terminal o el ciego). En personas con diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular aterosclerótica grave o mionecrosis por anaerobios (gangrena gaseosa) se puede identificar bacteriemia por *C. septicum*. El mismo microorganismo se ha aislado en la corriente sanguínea de cirróticos, y también *C. perfringens* y *C. bifermentans* y otros clostridios. Las infecciones de la corriente sanguínea por *C. sordellii* y *C. perfringens* se han vinculado con TSS.

La infección de la corriente sanguínea por *C. tertium*, sola o con la participación de *C. septicum* o *C. perfringens*, se detecta a veces en individuos con alguna enfermedad primaria grave, una neoplasia maligna o pancreatitis aguda, con enterocolitis neutropénica o sin ella; no se ha estudiado de manera sistemática la frecuencia de ataque. *C. tertium* originará problemas especiales en la identificación y el tratamiento; puede captar colorantes para gramnegativos; es aerotolerante y resistente al metronidazol, la clindamicina y las cefalosporinas.

También causan bacteriemia otros clostridios del grupo *C. clostridioforme* (incluidos *C. clostridioforme*, *C. hathewayi* y *C. bolteae*).

Nunca se insistirá demasiado en la importancia clínica de identificar la bacteriemia por clostridios, en particular la causada por *C. septicum*, y emprender el tratamiento apropiado de inmediato. En general, las personas con el trastorno están muy graves y la infección puede enviar metástasis a sitios anatómicos distantes con lo cual surge mionecrosis espontánea (consúltese la sección siguiente). No se dispone de otros métodos para identificar las cepas en cuestión, como PCR u otras técnicas diagnósticas rápidas. Hasta el momento los mejores estudio sigue siendo los cultivos de sangre en busca de anaerobios y la interpretación de la tinción de Gram.

### ■ INFECCIONES CUTÁNEAS Y DE PARTES BLANDAS POR CLOSTRIDIOS

Las especies histotóxicas de clostridios como *C. perfringens*, *C. histolyticum*, *C. septicum*, *C. novyi*, y *C. sordellii* originan infecciones necrosantes devastadoras de la piel y partes blandas. Estas infecciones son atribuibles en parte a la elaboración de proteasas, fosfolipasas y citotoxinas por las bacterias. Las infecciones necrosantes de partes blandas por clostridios evolucionan en forma rápida y se caracterizan por destrucción hística importante, presencia de gas en los tejidos y choque, y a menudo culminan en la muerte. Entre las características que aparecen en la mayor parte de los enfermos están dolor intenso, crepitación, induración intensa que evoluciona con rapidez hasta el esfacelo de la piel, ampollas violáceas y taquicardia considerable.

#### Mionecrosis por clostridios (gangrena gaseosa)

**Gangrena gaseosa postraumática** La mionecrosis por *C. perfringens* (gangrena gaseosa) es una de las infecciones por grampositivos más fulminantes en los seres humanos. Incluso con la antibioticoterapia y el tratamiento en la unidad de cuidados intensivos, la destrucción de los tejidos evoluciona a muy breve plazo. La gangrena gaseosa se acompaña de bacteriemia, hipotensión e insuficiencia de múltiples órganos, y sin tratamiento siempre es letal; constituye una urgencia verdadera y obliga a practicar desbridamiento quirúrgico de inmediato.

Para que surja la gangrena gaseosa se necesita un entorno anaerobio y contaminación de la herida con esporas o microorganismos vegetativos. Los tejidos desvitalizados, los cuerpos extraños y la isquemia disminuyen los niveles de oxígeno local e inducen la proliferación excesiva de formas vegetativas y esporas. De ese modo, las situaciones que predisponen a la gangrena gaseosa postraumática incluyen daños por aplastamiento, desgarramiento de arterias de grueso o mediano calibre y fracturas abiertas de huesos largos, contaminadas con tierra o fragmentos de ropas que contengan las esporas bacterianas. La gangrena gaseosa de la pared abdominal y en los flancos aparece después de lesiones penetrantes como las causadas por arma blanca o proyectiles, que bastan para

transgredir la integridad intestinal y con ello permitir la fuga del contenido en los intestinos a las partes blandas. La proximidad con las fuentes fecales de las bacterias constituye un factor de peligro después de operación de la articulación coxofemoral, inyecciones de adrenalina en los glúteos o amputación de la extremidad pélvica por alguna vasculopatía isquémica. En la década pasada en Estados Unidos y en el norte de Europa se describió gangrena gaseosa de la piel causada por *C. perfringens*, *C. novyi* y *C. sordellii* en personas que se inyectan en plano subcutáneo heroína extraída con alquitrán.

El periodo de incubación de la gangrena gaseosa postraumática puede ser incluso de 6 h, aunque por lo regular es menor de cuatro días. La infección se caracteriza por dolor muy intenso de comienzo repentino en la zona afectada, y la aparición rápida de una herida fétida de la cual mana una secreción serosanguinolenta fluida y que emite burbujas de gas. Después del edema intenso y la induración surgen ampollas cutáneas que contienen un líquido azuloso o de color castaño. Más adelante dicho tejido se licua y esfacela. El borde entre los tejidos sanos y los necróticos “avanza” varias pulgadas por hora a pesar de la antibioticoterapia apropiada, y la única intervención que puede salvar la vida es la amputación radical. El choque y la insuficiencia de órganos suele acompañar a la gangrena gaseosa, y cuando los individuos muestran septicemia (bacteriemia) la tasa de mortalidad es mayor del 50%.

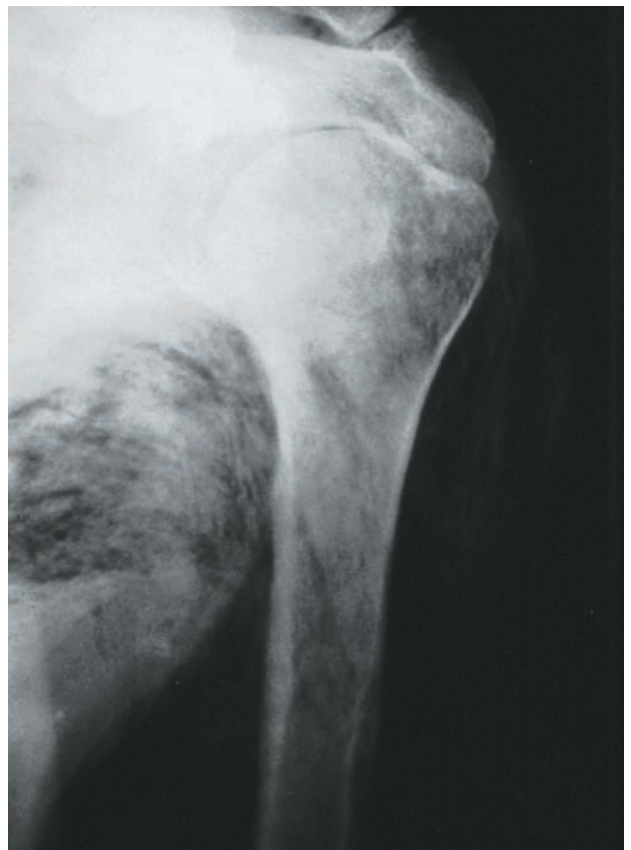
No es difícil diagnosticar gangrena gaseosa postraumática porque la infección suele comenzar en el sitio de un traumatismo grave, se acompaña de la presencia de gas en los tejidos y su evolución es rápida. Por lo regular aporta datos definitivos la tinción de Gram de líquido de drenaje o de fragmentos de tejido para biopsia, y ahí se advierten grandes “bacilos” grampositivos o gramvariables, ausencia de células propias de la inflamación y necrosis amplísima de partes blandas.

**Gangrena gaseosa espontánea (no traumática)** La gangrena gaseosa espontánea por lo común aparece después de la siembra hematógena de clostridios histotóxicos en los músculos normales (sobre todo *C. perfringens*, *C. septicum* y *C. novyi* y a veces *C. tertium*), provenientes de un sitio de entrada en el aparato digestivo (como en el cáncer del colon, enfermedad intestinal inflamatoria, diverticulitis, enterocolitis necrosante, tiflitis o ileítis distal o el estado ulterior a una operación en vías gastrointestinales). Estos cuadros patológicos del tubo digestivo permiten la penetración de bacterias en la corriente sanguínea, y en consecuencia, pueden proliferar en tejidos normales *C. septicum* aerotolerantes. Los individuos que logran vivir después de la bacteriemia o de la gangrena espontánea por *C. septicum* deben ser sometidos a estudios diagnósticos intensivos para descartar alguna alteración del aparato digestivo.

Otros factores más del hospedador que predisponen a la gangrena son leucemia, trastornos linfoproliferativos, tratamiento antineoplásico, radioterapia y el sida. La neutropenia cíclica congénita o adquirida también guarda un vínculo cercano con una mayor incidencia de gangrena gaseosa espontánea por *Clostridium septicum*; en estos casos, a menudo surge enterocolitis necrosante y tiflitis o ileítis distal, en particular en niños.

La primera manifestación de la gangrena gaseosa espontánea puede ser la confusión, a la que sigue dolor muy intenso de comienzo repentino, sin que haya habido un traumatismo. Estos hallazgos, junto con la fiebre, obligan a sospechar la posibilidad de gangrena gaseosa espontánea. Sin embargo, debido a que no se detecta un sitio evidente de penetración, a menudo se retrasa el diagnóstico preciso o se pasa por alto. La infección se caracteriza por destrucción hística de evolución rápida, con gas demostrable en los tejidos (fig. 142-2). Se intensifica la hinchazón y aparecen ampollas llenas de un líquido claro, turbio, hemorrágico o purpúreo. La piel vecina tiene color violáceo, lo cual puede reflejar deterioro de los vasos como consecuencia de la difusión de las toxinas bacterianas en tejidos vecinos. De manera rápida hay ataque de tejido sano y evolución rápida hasta el choque y la falla de múltiples órganos. Las cifras de mortalidad en esta situación varían de 67 a 100% en adultos; en niños, 59%, y la mayor parte de los fallecimientos aparece en término de 24 h de haber comenzado el trastorno.

**Histopatogenia de la gangrena gaseosa** En la gangrena gaseosa postraumática, los microorganismos son llevados al interior de tejido desvitali-



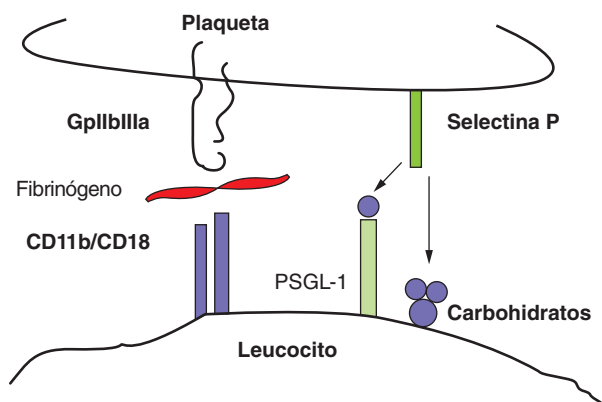
**Figura 142-2** Radiografía de un paciente de gangrena gaseosa espontánea por *Clostridium septicum* en que se identifica gas en el brazo y el hombro afectados.

zado. Es importante saber que en el caso de *C. perfringens* y *C. novyi*, el traumatismo debe bastar para interrumpir el suministro de sangre y así generar un entorno anaerobio óptimo para la proliferación de las dos especies. Tales situaciones no son estrictamente necesarias para que proliferen especies más aerotolerantes como *C. septicum* y *C. tertium*, que pueden penetrar en tejidos normales, provenientes de lesiones del aparato digestivo. Una vez dentro del nicho apropiado, los microorganismos proliferan en ese sitio y elaboran exotoxinas.

Las principales toxinas extracelulares de *C. perfringens* que, según expertos, intervienen en la génesis de la gangrena gaseosa, son las toxinas  $\alpha$  y  $\theta$ . También se ha dicho que la toxina  $\alpha$  interviene como factor mayor de virulencia de *C. perfringens*, y es una hemolisina letal que posee actividad de fosfolipasa C y esfingomielinasa: la inmunización de ratones con el dominio de la terminación del carbono y la toxina  $\alpha$  protege contra la inoculación letal con *C. perfringens*, y las cepas mutantes isogénicas con deficiencia de dicha toxina *C. perfringens* no son letales en el modelo murino de gangrena gaseosa. En modelos experimentales se ha demostrado que el dolor intenso, la evolución rápida, la destrucción hística extensa y la ausencia de neutrófilos en la gangrena gaseosa por *C. perfringens* son atribuibles en gran medida a la oclusión de vasos sanguíneos por agregados heterotípicos de plaquetas y neutrófilos, inducida por la toxina  $\alpha$ . La formación de dichos agregados, que tiene lugar en minutos, es mediada en gran medida por la capacidad de la toxina  $\alpha$  para activar la molécula GpIIb/IIIa de adhesión plaquetaria (fig. 142-3). La deducción es que los inhibidores de glucoproteína plaquetaria como eptifibatida o abciximab, podrían ayudar a conservar el flujo sanguíneo a tejidos.

La toxina  $\theta$  de *C. perfringens* (*perfringolisina*) es miembro de la familia de citolisinas activadas por tiol conocidas como citolisinas que dependen de colesterol, que incluye la estreptolisina O de *Streptococcus* del grupo A; la neumolisina de *Streptococcus pneumoniae* y otras toxinas más. Las citolisinas que dependen del colesterol se unen en la forma de oligómeros a dicho alcohol en las membranas celulares del hospedador. Estas toxinas, en concentraciones grandes forman poros “anulares” que culminan en la lisis de las células. La toxina  $\theta$  en concentraciones sublétales hiperactiva los fagocitos y las células del endotelio vascular.





**Figura 142-3** Esquema de los mecanismos moleculares de los agregados de plaquetas/neutrófilos inducidos por la toxina  $\alpha$  de *C. perfringens*. Los agregados homotípicos de plaquetas (no se incluyen en el esquema) y los heterotípicos de plaquetas y leucocitos provienen de la activación del receptor GpIIb/IIIa de fibrinógeno plaquetario inducida por toxina  $\alpha$  y el incremento en el número de moléculas de CD11b/CD18 leucocíticas. La unión del fibrinógeno (rojo) establece la conexión entre las moléculas de adhesión, en células vecinas. Se ha demostrado la participación auxiliar del incremento de moléculas de selectina P plaquetaria inducido por toxina  $\alpha$  y su unión al ligando 1 de glucoproteína de selectina P leucocítica (PSGL-1), u otros carbohidratos de superficie de leucocitos.

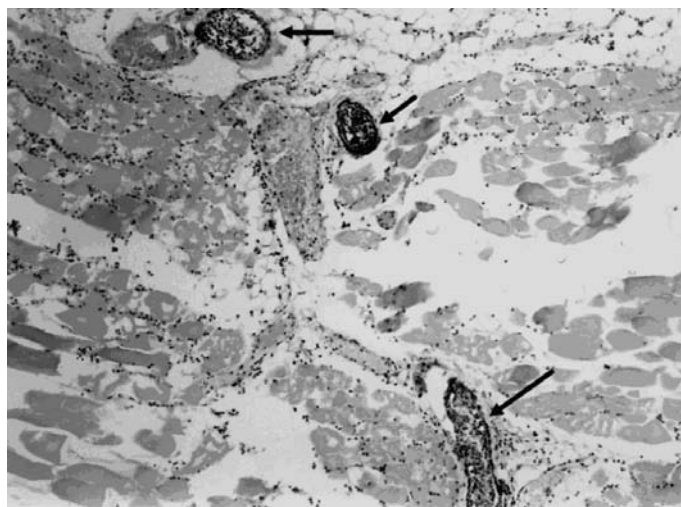
El colapso cardiovascular y la falla de órganos terminales aparecen en forma tardía en la evolución de la gangrena gaseosa por *C. perfringens* y son atribuibles en gran medida a los efectos directos e indirectos de las toxinas  $\alpha$  y  $\theta$ .

En modelos experimentales, la toxina  $\theta$  disminuye demasiado la resistencia vascular sistémica, pero incrementa el gasto cardiaco (el llamado “choque caliente”), y ello sucede tal vez por medio de la inducción de mediadores endógenos (como prostaciclina, o el factor activador plaquetario), que ocasionan vasodilatación. Este efecto es semejante al que se observa en la septicemia por gramnegativos. Por lo contrario, la toxina  $\alpha$  suprime de manera directa la contractilidad del miocardio; como consecuencia, aparece hipotensión profunda por disminución repentina del gasto cardiaco. No se conocen en detalle las participaciones de otros mediadores endógenos como las citocinas (p. ej., el factor de necrosis tumoral o las interleucinas 1 y 6) y los vasodilatadores (p. ej., la bradicinina).

*C. septicum* genera cuatro toxinas principales: la toxina  $\alpha$  (con actividad letal, hemolítica y necrosante); la toxina  $\beta$  (DNasa), la toxina  $\gamma$  (hialuronidasa) y la toxina  $\delta$  (septicolisina, una hemolisina lábil al oxígeno), y también una proteasa y una neuraminidasa. A diferencia de la toxina  $\alpha$  de *C. perfringens*, la toxina de *C. septicum* no posee actividad de fosfolipasa. No se han esclarecido del todo los mecanismos por los cuales se produce tal situación, pero es posible que cada una de las toxinas mencionadas contribuya en forma poco común y de modo individual a la gangrena gaseosa por *C. septicum*.

### TRATAMIENTO Gangrena gaseosa

Ante la sospecha de que el paciente tenga gangrena gaseosa (postraumática o espontánea), deberá realizarse de inmediato la revisión quirúrgica del sitio infectado. Asume gran importancia el estudio directo de frotis de los tejidos afectados, con tinción de Gram. Los signos histológicos característicos de la gangrena gaseosa por clostridios comprenden destrucción extensa de tejidos, pocos leucocitos en los tejidos infectados, junto con una acumulación de ellos en vasos vecinos (fig. 142-4), y la presencia de microorganismos baciliformes grampositivos con esporas o sin ellas. Son de gran utilidad la CT y la MRI para identificar si la infección está localizada o se ha propagado



**Figura 142-4** Imagen histopatológica de la gangrena gaseosa experimental por *C. perfringens* en que se advierte extensa necrosis muscular, escasos leucocitos en tejidos infectados y acumulación de ellos en vasos vecinos (flechas). La imagen en cuestión depende de los efectos de las toxinas  $\alpha$  y  $\theta$  en miocitos, plaquetas y células endoteliales.

por planos aponeuróticos, y el estudio del material para biopsia obtenido por aspiración con aguja o sacabocado permite establecer el diagnóstico etiológico cuando menos en 20% de los casos. Sin embargo, dichas técnicas no sustituyen la exploración quirúrgica, la tinción de Gram o el estudio histopatológico.

Si se sospecha gangrena gaseosa espontánea, se harán cultivos de sangre, porque horas antes de las manifestaciones cutáneas se produce la bacteriemia.

En personas con manifestaciones de gangrena gaseosa por clostridios, es de importancia capital el desbridamiento quirúrgico como técnica de urgencia. Es importante extirpar en forma extensa todo el tejido desvitalizado hasta llegar a los músculos y la piel viables y sanos, para así eliminar medios y entornos que permitan la proliferación ininterrumpida de los microorganismos anaerobios. Es importante retrasar cinco a seis días el cierre de heridas traumáticas o de fracturas compuestas, hasta tener la certeza de que en esos sitios no hay infección.

El tratamiento de la gangrena gaseosa postraumática o espontánea por medio de antibióticos (cuadro 142-1) consiste en la administración de penicilina y clindamicina durante 10 a 14 días. Se recomienda el primer antibiótico con base en los datos de sensibilidad *in vitro*; se pretende utilizar el segundo porque es mayor su eficacia en comparación con la penicilina en modelos animales de gangrena gaseosa por *C. perfringens*, y según los datos de algunos informes clínicos. No se han realizado estudios clínicos comparativos de la eficacia de los dos fármacos mencionados, en los seres humanos. En el sujeto alérgico a la penicilina puede administrarse clindamicina sola. Es muy probable que la eficacia probada de la clindamicina provenga de su capacidad de inhibir la producción de toxinas proteínicas de las bacterias, así como al hecho de no ser sensible a la magnitud de la carga de bacterias o la etapa de proliferación bacteriana y su capacidad de modular la respuesta inmunitaria del hospedador.

*C. tertium* es resistente a penicilina, cefalosporinas y clindamicina. La antibioterapia contra la infección por *C. tertium* consiste en 1 g de vancomicina cada 12 h por vía IV, o 500 mg de metronidazol cada 8 h por vía IV.

No hay consenso sobre la utilidad del tratamiento complementario con oxígeno hiperbárico (HBO, *hyperbaric oxygen*) contra la gangrena gaseosa. Estudios de ciencia básica sugieren que el HBO inhibe la proliferación de *C. perfringens*, pero no la de *C. septicum* más aerotolerante. *In vitro*, el músculo lacerado y la sangre inhiben la capacidad bactericida de HBO. Innumerables estudios en anima-

les han demostrado escasa eficacia del HBO solo, en tanto que se obtienen beneficios notables con los antibióticos solos, en particular los que inhiben la síntesis de proteínas bacterianas. Agregar HBO al régimen terapéutico ofrece un beneficio adicional moderado, pero sólo si antes de administrar el oxígeno hiperbárico se realiza la cirugía y la antibioticoterapia.

En conclusión, la gangrena gaseosa es una infección de evolución rápida cuyo desenlace depende de su identificación inmediata, la intervención quirúrgica como técnica de urgencia y la administración oportuna de antibióticos que inhiben la producción de toxinas. Es probable que la gangrena gaseosa que se acompaña de bacteriemia constituya una etapa ulterior de la enfermedad y conlleva el peor de los pronósticos. El desbridamiento quirúrgico como técnica de urgencia es decisivo para asegurar la supervivencia y es importante no retrasarla por la práctica de métodos auxiliares como CT o MRI o el transporte a unidades de oxígeno hiperbárico. Algunos centros traumatológicos que poseen unidades de HBO cuentan con experiencia particular en el tratamiento de estas infecciones devastadoras, pero es importante comparar con enorme cuidado la proximidad y la rapidez de traslado del paciente, con la necesidad de hacer todo en forma apresurada.

**Pronóstico de la gangrena gaseosa** El pronóstico en sujetos con la gangrena gaseosa es menos insatisfactorio cuando la infección afecta una extremidad y no el tronco o vísceras, porque en estas últimas es más difícil el desbridamiento quirúrgico. Hay más posibilidades de que la gangrena gaseosa evolucione y llegue al choque y la muerte en individuos que también tienen bacteriemia y hemólisis intravascular. Las cifras de mortalidad alcanzan su máximo en pacientes que están en estado de choque para la fecha del diagnóstico; dichas cifras son relativamente altas en personas con gangrena espontánea, en particular la causada por *C. septicum*. Los enfermos que sobreviven a la gangrena gaseosa necesitan múltiples desbridamientos y afrontan largos periodos de hospitalización y rehabilitación.

**Prevención de la gangrena gaseosa** El desbridamiento inicial intensivo de tejido desvitalizado aminora el riesgo de gangrena gaseosa en heridas profundas contaminadas. Entre las intervenciones que es necesario evitar están la aplicación prolongada de torniquetes y el cierre quirúrgico de heridas traumáticas; los individuos con fracturas compuestas están expuestos a un notable riesgo de presentar gangrena gaseosa si se cierra su lesión por medios quirúrgicos. La vacunación contra la toxina  $\alpha$  protege de la gangrena gaseosa por *C. perfringens* en animales de experimentación, pero no se ha investigado en seres humanos. Además, como se mencionó, una globulina hiperinmunitaria constituiría un adelanto notable en la profilaxis en víctimas de lesión traumática aguda, o para disminuir la propagación de la infección en individuos con gangrena gaseosa establecida.

### Síndrome de choque tóxico

Después de métodos en el aparato genital de la mujer, parto o aborto espontáneo o provocado, quirúrgico o médico, surge a veces infección del endometrio por clostridios, en particular *C. sordellii* que, una vez establecida, evoluciona con rapidez y llega a TSS y la muerte. Entre las manifestaciones generales están edema, derrames, leucocitosis profunda y hemoconcentración, para dar paso con rapidez a la hipotensión y la falla de múltiples órganos. Entre las características de la infección por *C. sordellii* están incremento del valor hematocrito a 75 a 80%, leucocitosis de 50 000 a 200 000 leucocitos/ $\mu$ l, con un desplazamiento de la imagen leucocítica a la izquierda. Es posible que el dolor no constituya un signo notable y casi nunca hay fiebre. En una serie, 18% de 45 casos de infección por *C. sordellii* se produjo con el parto normal; en 11% hubo un aborto médico inducido y en 0.4%, aborto espontáneo; la tasa de letalidad fue de 100% en los grupos en cuestión. De las infecciones en esta serie que no dependieron de métodos ginecológicos ni del parto, 22% se produjo en usuarios de drogas inyectables y la mitad de estos pacientes falleció. Otras infecciones aparecieron después de traumatismos o cirugías (42%), la mayor parte en personas sanas, y 53% de tales pacientes falleció. De manera global, la tasa de mortalidad fue de 69%

(31 de 45 pacientes). De los enfermos que murieron, 85% falleció en término de dos a seis días de la infección inicial o después de los procedimientos.

El diagnóstico temprano de infecciones por *C. sordellii* es difícil por varias causas. En primer lugar, es pequeña la prevalencia de las infecciones de este tipo. En segundo lugar, los síntomas iniciales son inespecíficos y muy desorientadores. En los comienzos de la evolución, la enfermedad se asemeja a muy diversas enfermedades infecciosas, incluidos síndromes virales. Ante estos síntomas indefinidos y por no haber fiebre, el médico casi nunca emprende de manera decidida otros estudios diagnósticos complementarios. Debido a que no hay signos locales de infección ni fiebre, el diagnóstico oportuno de la infección de *C. sordellii* constituye un grave problema en pacientes que terminan por mostrar infección profunda después del parto, aborto terapéutico, operaciones en zonas del tubo digestivo o traumatismos. En estos enfermos a menudo se emprenden estudios en busca de embolización pulmonar, hemorragia de tubo digestivo, pielonefritis o colecistitis. Por desgracia, el retraso en el diagnóstico en tales situaciones agrava el peligro de muerte, y como ocurre en muchas de las infecciones necrosantes de partes blandas, los sujetos muestran hipotensión con manifestaciones de disfunción de órganos para la fecha en que comienzan a manifestarse signos y síntomas locales. Por lo contrario, es más fácil sospechar la presencia de la infección en usuarios de drogas inyectables que acuden por primera vez al médico con hinchazón local, dolor y rubor en los sitios de la inyección, y es posible que la identificación temprana del problema contribuya a una menor mortalidad en dicho grupo.

Los médicos deben sospechar la presencia de una infección por *C. sordellii* en individuos y mujeres que acuden a consulta dos a siete días después de haber sufrido una lesión, haber sido operados, inyectarse drogas, o después de parto o aborto, y que manifiestan dolor, náusea, vómito y diarrea, pero no tienen fiebre. Son escasos los datos en cuanto al tratamiento apropiado de las infecciones por *C. sordellii*. De hecho, el intervalo que media entre el comienzo de los síntomas y la muerte suele ser tan corto que es muy poco el tiempo para emprender el tratamiento antimicrobiano sobre bases empíricas. De hecho, los cultivos de sangre y material aspirado de la herida en busca de anaerobios son lentos y laboriosos, y muchos laboratorios de hospital no practican de manera sistemática los antibiogramas propios de los anaerobios. Los datos de antibiogramas realizados en estudios antiguos sugirieron que *C. sordellii*, a semejanza de muchos clostridios, es susceptible a la acción de antibióticos lactámicos  $\beta$ , clindamicina, tetraciclina y cloranfenicol, pero resistentes a aminoglucósidos y sulfonamidas. Es posible que los antibióticos que suprimen la síntesis de toxinas (como la clindamicina) sirvan como complementos terapéuticos, porque son eficaces en infecciones necrosantes causadas por otros microorganismos grampositivos toxígenos.

### Infecciones cutáneas y de partes blandas por otros clostridios

La celulitis crepitante (denominada también celulitis por anaerobios) afecta sobre todo a diabéticos y abarca de manera característica tejidos subcutáneos o retroperitoneales, en tanto que deja indemnes los músculos y las aponeurosis. Esta infección evoluciona a veces hasta llegar a una enfermedad sistémica fulminante. Entre usuarios de drogas inyectables se han corroborado casos de infección por *C. histolyticum*, con celulitis, formación de abscesos o endocarditis. Se ha descrito endoftalmítis por *C. sordellii* y *C. perfringens*. También se ha aislado a menudo *C. ramosum* de muestras clínicas que incluyen sangre y tejidos intraabdominales y partes blandas. Las especies anteriores pueden ser resistentes a la clindamicina y a múltiples cefalosporinas.

### LECTURAS ADICIONALES

- ALDAPE MJ et al: *Clostridium sordellii* infection: Epidemiology, clinical findings, and current perspectives on diagnosis and treatment. Clin Infect Dis 43:1436, 2006
- BODEY GP et al: Clostridial bacteremia in cancer patients. A 12-year experience. Cancer 67:1928, 1991
- Bos J et al: Fatal necrotizing colitis following a foodborne outbreak of enterotoxigenic *Clostridium perfringens* type A infection. Clin Infect Dis 40:e78, 2005

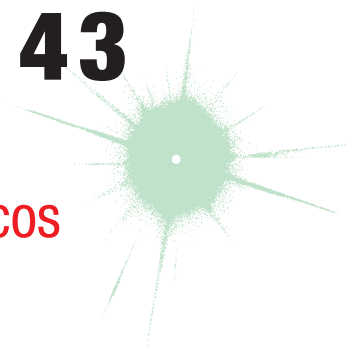
- BRYANT AE et al: Clostridial gas gangrene II: Phospholipase C–induced activation of platelet gpIIb/IIIa mediates vascular occlusion and myonecrosis in *C. perfringens* gas gangrene. *J Infect Dis* 182:808, 2000
- OBLADEN M: Necrotizing enterocolitis—150 years of fruitless search for the cause. *Neonatology* 96:203, 2009
- SAYEED S et al: Beta toxin is essential for the intestinal virulence of *Clostridium perfringens* type C disease isolate CN3685 in a rabbit ileal loop model. *Mol Microbiol* 67:15, 2008
- SMITH LDS, WILLIAMS BL: *The Pathogenic Anaerobic Bacteria*, 3rd ed. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1984
- STEVENS DL et al: *Clostridium*, in *American Society of Microbiology's Manual of Clinical Microbiology*, 10th ed. Washington, DC, ASM Press, 2010
- et al: Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 41:1373, 2005
- WANG C et al: Hyperbaric oxygen for treating wounds: A systematic review of the literature. *Arch Surg* 138:272, 2003



## CAPÍTULO 143

## Infecciones por meningococos

Andrew J. Pollard



## DEFINICIÓN

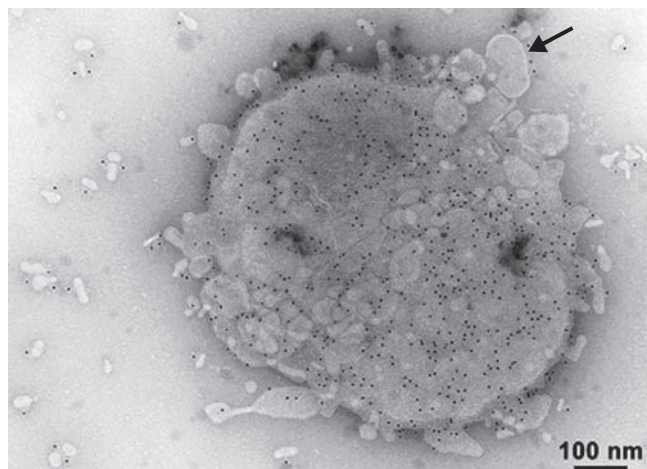
La infección por *Neisseria meningitidis* se manifiesta muy a menudo por la colonización asintomática de la nasofaringe en adolescentes y adultos sanos. En contadas ocasiones aparece la enfermedad invasora, cuyo cuadro inicial es la meningitis bacteriana o la septicemia meningocócica. Dicho cuadro clínico también puede ser por bacteriemia oculta, neumonía, artritis séptica, conjuntivitis y meningococemia crónica.

## ETIOLOGÍA Y MICROBIOLOGÍA

*Neisseria meningitidis* es un diplococo aeróbico gramnegativo que coloniza únicamente a los seres humanos y que causa enfermedad después de que es transmitido a una persona susceptible. Se han identificado algunos microorganismos similares que incluyen *N. gonorrhoeae* patógena y los comensales *N. lactamica*, *N. flavescens*, *N. mucosa*, *N. sicca* y *N. subflava*. El agente patógeno *N. meningitidis* es un microorganismo catalasa y oxidasa positivo, que utiliza la glucosa y la maltosa para producir ácido.

Los meningococos que suelen causar enfermedad invasora casi siempre tienen una cápsula compuesta de polisacáridos y precisamente la naturaleza antigénica de ella es el elemento que rige el serogrupo del meningococo (cuadro 143-1). En total, se han identificado 13 serogrupos (A-D, X-Z, 29E, W135, H-J y L), pero la mayor parte de los casos del trastorno invasor la causan cinco serogrupos que son A, B, C, Y y W135. En estudios en busca de portadores, se han aislado meningococos acapsulares de la nasofaringe y la ausencia de cápsula suele ser producto de una variación fásica de expresión de la cápsula, pero incluso 16% de las cepas aisladas no tiene los genes de síntesis y ensamblado de la cápsula. Dichos meningococos acapsulares y los que expresan cápsulas, distintos de A, B, C, Y y W135 rara vez ocasionan enfermedad invasora y se les identifica muy a menudo en la nasofaringe de portadores asintomáticos.

Por debajo de la cápsula, el meningococo está rodeado de una membrana de fosfolípido externa que contiene lipopolisacárido (LPS, *lipopolysaccharide*; endotoxina) y múltiples proteínas de la membrana externa (figs. 143-1 y 143-2). El serotipo (PorB) y el serosubtipo (PorA) del microorganismo son definidos por la variabilidad antigénica de las



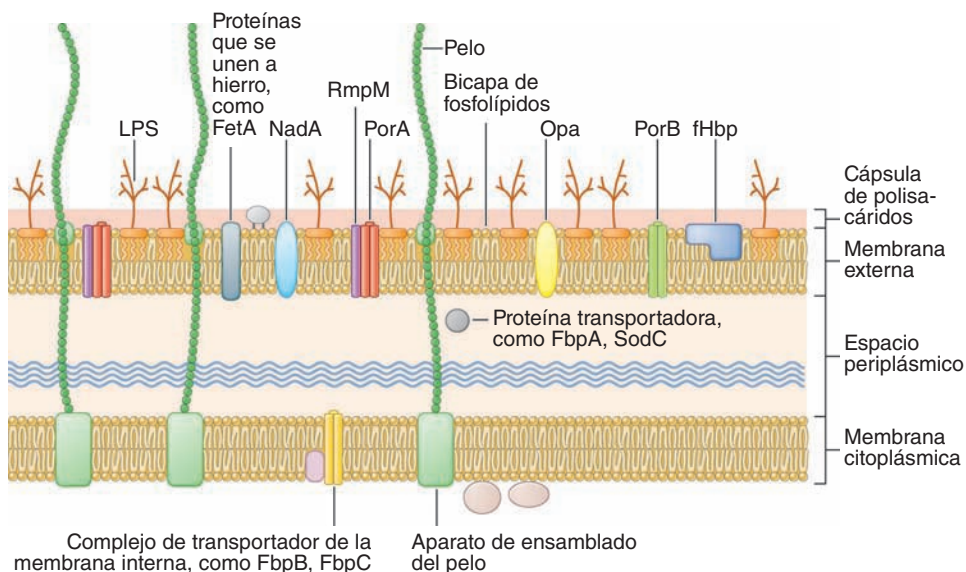
**Figura 143-1** Micrografía electrónica de *Neisseria meningitidis*. Los puntos negros corresponden a anticuerpos policlonales marcados con oro que se unen a proteínas de opacidad superficial. Se identifican “ampollas” (vesículas) de la membrana externa, en fase de liberación desde la superficie de la bacteria (véase la flecha). (Por cortesía de D. Ferguson, Oxford University.)

porinas expresadas en la membrana externa y las diferencias estructurales en los lipopolisacáridos son las que rigen el inmunotipo. Son pocos los métodos serológicos para tipificar los meningococos pues son escasos los reactivos serológicos que pueden diferenciar entre las proteínas superficiales extraordinariamente variables de cada microorganismo. Cuando es practicable, la definición de las secuencias del gen del antígeno, con una técnica selectiva ultrarrápida, ha sustituido los métodos serológicos para la tipificación de los meningococos. Se cuenta en línea ([www.neisseria.org](http://www.neisseria.org)) con una gran base de datos de las secuencias del gen de antígenos relacionados con las proteínas de membrana externa PorA, PorB, FetA, Opa y proteína que se une al factor H. El número de proteínas especializadas reguladas por hierro que están en la membrana externa del meningococo (p. ej., proteínas FetA y de unión a transferrina) resalta la importancia que tiene el hierro proveniente del ser humano para los microorganismos. Una fina pared de peptidoglucano separa la membrana externa de la membrana citoplásmica.

La estructura de las poblaciones de meningococos que participan en la propagación local y global se ha estudiado por medio de electroforesis enzimática de múltiples loci (MLEE, *multilocus enzyme electrophoresis*), que identifica las cepas con base en las diferencias en la movilidad electroforética de las enzimas citoplásmicas. Sin embargo, la técnica mencionada ha sido sustituida en gran parte con la llamada tipificación de secuencias de múltiples loci (MLST, *multilocus*

**CUADRO 143-1** Estructura de la cápsula de polisacárido de los meningococos patógenos más frecuentes

Serogrupo del meningococo	Estructura química de oligosacáridos	Epidemiología de la enfermedad actual
A	Fosfato de 2-acetamido-2-desoxi-D-manopiranosilo	Enfermedad epidémica sobre todo en países subsaharianos; casos esporádicos a escala mundial
B	Ácido $\alpha$ -2,8-N-acetilneuramínico	Casos esporádicos a escala mundial; propensión a causar enfermedad hiperendémica
C	Ácido $\alpha$ -2,9-O-acetilneuramínico	Brotos pequeños y enfermedad esporádica
Y	Ácido 4-O- $\alpha$ -D-glucopiranosilo-N-acetilneuramínico	Enfermedad esporádica y brotes pequeños ocasionales en sitios de confinamiento
W135	Ácido 4-O- $\alpha$ -D-galactopiranosilo-N-acetilneuramínico	Enfermedad esporádica; brotes de enfermedad que dependen de reuniones masivas; epidemias en países subsaharianos



**Figura 143-2** Corte a través de estructuras superficiales de *Neisseria meningitidis*. (Con autorización de Sadarangani y Pollard, 2010.)

*sequence typing*) en la que los meningococos son definidos con base en los tipos de secuencias asignados con base en la secuencia o sucesiones de fragmentos internos de siete genes inespecíficos (de acción interna). La base de datos de la MLST de acceso directo incluye más de 13 000 cepas de meningococos (aislados) y 7 600 tipos de secuencias propias (únicas) (<http://pubmlst.org/neisseria/>). Se han identificado siete “linajes” hiperinvasores de *N. meningitidis* y son los que causan la mayor parte de los casos de enfermedad invasora por dicho microorganismo en el ámbito mundial. La estabilidad genética que muestran estos clones de meningococos durante decenios y en el curso de la propagación geográfica amplia denota que están perfectamente adaptados al entorno nasofaríngeo del hospedador y a la transmisión eficaz.

El genoma de meningococos del grupo B tiene más de dos megabases de longitud e incluye 2 158 regiones codificadoras. Muchos genes muestran variación de fase que permite controlar su expresión; es posible que tal capacidad sea importante en la adaptación del meningococo al entorno del hospedador y la capacidad que tienen de evadir la respuesta inmunitaria. Los meningococos obtienen DNA de su entorno y también adquieren nuevos genes (incluido el operón capsular), de manera que se observa un cambio de un serogrupo a otro.

**■ EPIDEMIOLOGÍA**

**Características de la enfermedad**

Según cálculos, se piensa que cada año a escala mundial ocurren incluso medio millón de casos de enfermedad meningocócica y fallece ~10% de las personas afectadas. La enfermedad presenta algunas características particulares: epidémica, brotes (grupos pequeños de casos), hiperendémica y esporádica o endémica.

No han cesado las epidemias desde las descripciones originales de enfermedad meningocócica que afectan en particular el llamado “cinturón” meningítico de países subsaharianos y pueden notificarse, en una estación, decenas a centenas de millares de casos (causados por el serogrupo A, pero también por los serogrupos W135 y X) y las tasas pueden llegar a 1 000 casos por 100 000 personas. Las epidemias por el serogrupo A caecieron en Europa y Estados Unidos después de la Primera y la Segunda Guerras Mundiales y en los últimos 30 años se han corroborado brotes por el serogrupo mencionado en Nueva Zelanda, China, Nepal, Mongolia, India, Pakistán, Polonia y Rusia.

Cuando surge la oportunidad de que sea mayor la transmisión, por ejemplo, en comunidades semicerradas como escuelas, instituciones de enseñanza superior, universidades, centros de entrenamiento militar y campamentos de refugiados, aparecen grupos de casos. En fecha reciente, los grupos antes mencionados guardaron un vínculo neto con un clon particular (secuencia de tipo 11) que está relacionado de manera predominante con la cápsula del serogrupo C. Se sabe que ≥10 casos

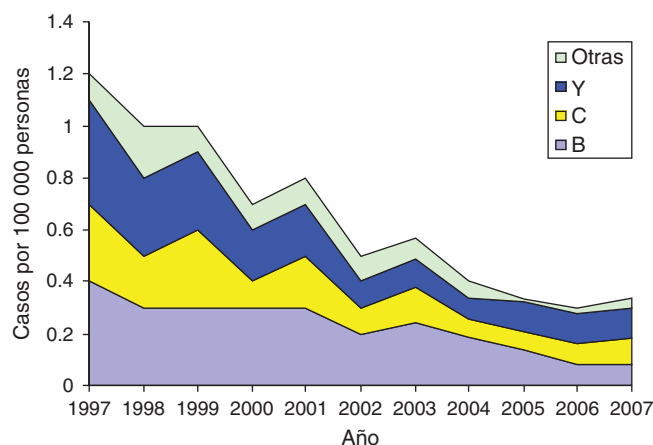
por 100 000 personas aparecen en brotes extrahospitalarios más amplios y duraderos (enfermedad hiperendémica) por clones solos de meningococos del serogrupo B. Las regiones afectadas en los últimos 10 años comprenden la zona noroeste de la costa del Pacífico en Estados Unidos, Nueva Zelanda (las dos islas) y la provincia de Normandía en Francia.

Hoy en día, un número importante de países muestra sobre todo casos esporádicos (0.3 a cinco casos por 100 000 personas), en que participan muy diversos clones patógenos y casi nunca se define un vínculo epidemiológico entre un caso y otro. El índice de enfermedad y la distribución de las cepas de meningococos varían en regiones diferentes del mundo y también en un sitio, con el paso del tiempo. Por ejemplo, en Estados Unidos, dicho índice por meningococos disminuyó de 1.2 casos por 100 000 personas en 1997 a <0.4 casos por 100 000 personas en 2007 (fig. 143-3). En el país mencionado,

la enfermedad meningocócica era causada de modo predominante por los serogrupos B y C; sin embargo, en el decenio de 1990 surgió el serogrupo Y, el cual, en 2007, rebasó en frecuencia al serogrupo C. A diferencia de lo mencionado, los índices de enfermedad en Inglaterra y Gales aumentaron a más de cinco casos por 100 000 sujetos en el decenio de 1990, porque se incrementaron los casos originados por el clon ST11 del serogrupo C. Como consecuencia de un programa de vacunación masiva contra el serogrupo C en 1999, casi todos los casos del Reino Unido han sido atribuidos al serogrupo B (fig. 143-4).

**Factores relacionados con riesgo y susceptibilidad a la enfermedad**

El principal factor determinante de la susceptibilidad a padecer la enfermedad es la edad y la incidencia máxima se sitúa en el primer año de vida (fig. 143-5). La susceptibilidad de los sujetos de muy corta edad posiblemente es consecuencia de que no tienen una inmunidad adaptativa específica, a lo cual se suma el contacto muy cercano con individuos colonizados, que incluyen los progenitores. Los lactantes, en comparación con otros grupos de edad, al parecer son particularmente susceptibles a la infección por el serogrupo B: se sabe que >30% de los casos por dicho serogrupo en Estados Unidos, ocurre durante el primer año de vida. En los comienzos del decenio de 1990, en dicho país las medianas de edad de personas con enfermedad causada por los serogrupos B, C, Y y W135 fueron 6, 17, 24 y 33 años, respectivamente.



**Figura 143-3** Enfermedad por meningococos en Estados Unidos en años sucesivos. (Con autorización de ABC Surveillance data, Centers for Disease Control and Prevention, [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov).)

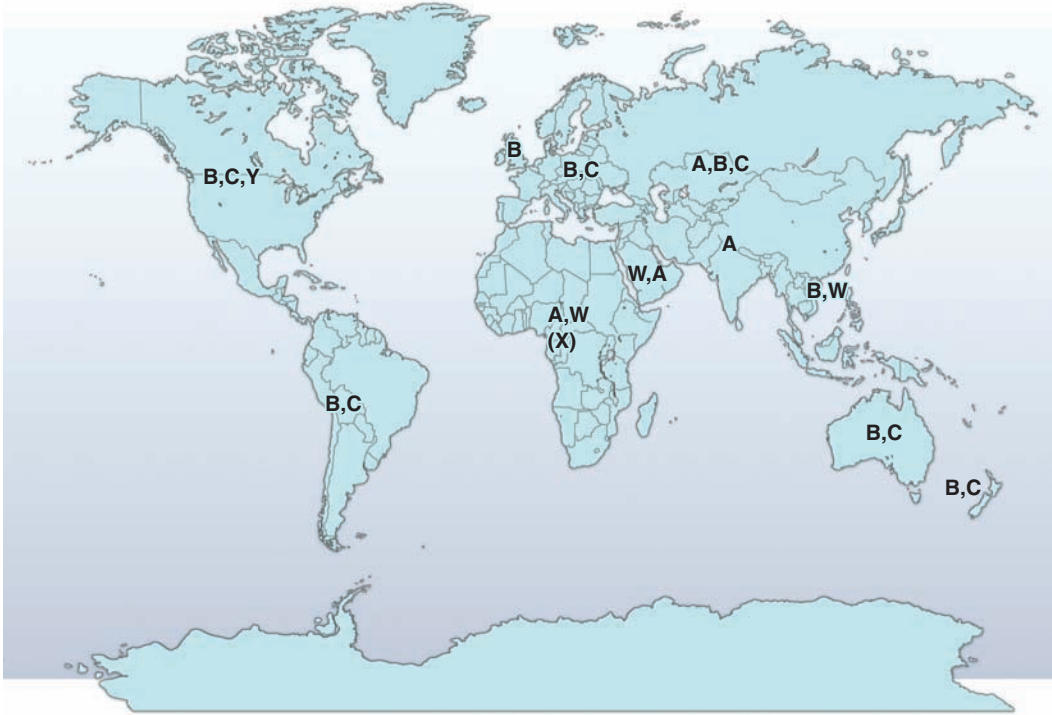


Figura 143-4 Distribución global de los serogrupos de meningococos, 1999-2009.



Después de los primeros años de la infancia, aparece un segundo “pico” o punto máximo de la enfermedad en adolescentes y adultos jóvenes (12 a 15 años de vida) en Europa y Estados Unidos; se piensa que dicho pico depende de comportamientos sociales y exposiciones ambientales en tal grupo de edad, como se expone más adelante. En el presente, casi todos los casos de infección por *N. meningitidis* en países desarrollados son esporádicos y la rareza del padecimiento sugiere que puede ser importante la susceptibilidad de cada persona. Es probable que diversos factores contribuyan a la susceptibilidad individual, los cuales incluyen la constitución genética del hospedador, el entorno y el contacto con un portador o un enfermo.



El vínculo genético mejor documentado con la enfermedad por meningococos es la deficiencia de complemento, sobre todo de sus componentes terminales (C5-9), properdina o factor D; la deficiencia en cuestión agrava el riesgo de enfermedad incluso 600 veces y puede culminar en episodios repetitivos. Se piensa que los componentes del complemento son importantes para la actividad bactericida del suero, considerada como el principal mecanismo de inmunidad contra la enfermedad meningocócica invasora. Sin embargo, en investigaciones se observó que la deficiencia del complemento aparece sólo en una

proporción pequeñísima de personas con entidad patológica por meningococos (0.3%). Por lo contrario, tiene deficiencia de complemento 7 a 20% de personas cuya enfermedad es causada por serogrupos menos frecuentes, como W135, X, Y, Z y 29E. Sólo en raras ocasiones al parecer existe un vínculo entre la deficiencia de complemento y la aparición de la enfermedad por serogrupo B. Es importante buscar la deficiencia mencionada en personas que muestran repetición del padecimiento por meningococos, en particular el que no es causado por serogrupos B, lo cual se hace al medir la actividad total del complemento hemolítico. Hay escasas pruebas de que el hipoesplenismo (por medio de la disminución de la capacidad fagocítica) y la hipogammaglobulinemia (porque faltan anticuerpos específicos) agraven el riesgo de enfermedad por meningococos. Estudios genéticos han revelado vínculos diversos con la susceptibilidad a mostrar la enfermedad, como la deficiencia de complemento y de lectina que se une a manosa; polimorfismos de un solo nucleótido en el receptor tipo peaje 4 (TLR, *Toll-like receptor*) y el factor H de complemento, así como variantes de los receptores  $\gamma$  y de Fc.

Los factores que incrementan la posibilidad de que las personas susceptibles se contagien de *N. meningitidis* por las vías respiratorias también agravan el riesgo de que aparezca enfermedad por meningococos. El contagio se realiza por medio del contacto muy cercano con portadores como resultado de apiñamiento (p. ej., en medios socioeconómicos muy pobres, en campamentos de refugiados y durante peregrinaciones en la festividad Hajj a la Mecca y durante la residencia en un dormitorio universitario por alumnos de primer año) y algunos comportamientos sociales (p. ej., frecuentar cantinas y clubes nocturnos, besos). Los casos secundarios aparecen a veces en personas en contacto muy cercano con el caso original o índice (p. ej., miembros del círculo familiar y personas que besan al sujeto infectado); el riesgo que tienen tales contactos puede llegar a 1 000 veces el índice “general” o de fondo en la población. Los factores que dañan el epitelio nasofaríngeo también agravan el peligro de colonización por *N. meningitidis* y enfermedad invasora. Entre los factores en cuestión, los

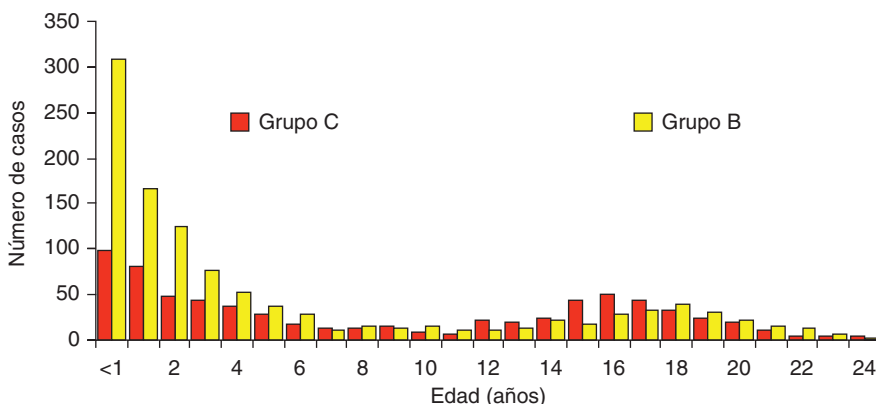


Figura 143-5 Distribución por edades de la enfermedad meningocócica por serogrupos B y C en el Reino Unido y Gales, 1998/1999. (Con autorización de Health Protection Agency, UK; [www.hpa.org.uk](http://www.hpa.org.uk))



más importantes son el tabaquismo (cigarrillos) (índice de probabilidad, 4.1) y el tabaquismo pasivo por inhalación del humo de cigarrillos. Además, con la enfermedad meningocócica también se han vinculado infecciones recientes de vías respiratorias por virus; infección por *Mycoplasma* y estaciones frías o secas; todos los factores comentados probablemente incrementan la expresión de las moléculas de adherencia en la nasofaringe y con ello intensifican la adhesión del meningococo o facilitan la invasión de la corriente sanguínea por dicho microorganismo.

## ■ PATOGENIA

*N. meningitidis* ha evolucionado como colonizador eficaz de la nasofaringe del ser humano y se han descrito tasas de infección asintomática >25% en algunas series de adolescentes y adultos jóvenes, así como residentes de comunidades muy pobladas. Los estudios de prevalencia puntual indican tasas muy diferentes de estado de portador en lo que se refiere a tipos distintos de meningococos; dicha variación sugiere que algunos tipos pueden adaptarse a un lapso breve de “portador” con transmisión frecuente, para conservar la población de microorganismos, en tanto que otros pueden transmitirse con menor eficiencia, pero pueden superar tal ventaja al colonizar por largo tiempo. A pesar de las grandes tasas del estado de portador en adolescentes y adultos jóvenes, sólo 10% de los adultos, en promedio, transporta meningococos y es muy inusual la colonización en los niños de corta edad. Muchos de los mismos factores que agravan el riesgo de que aparezca enfermedad por meningococos también incrementan el peligro de que surja el estado de portador e incluyen tabaquismo, apiñamiento e infección por virus de vías respiratorias. La colonización de la nasofaringe comprende una serie de interacciones de adhesinas meningocócicas (p. ej., las proteínas Opa y los pelos), con sus ligandos en la mucosa epitelial. *N. meningitidis* produce una proteasa de IgA1 que posiblemente aminore la interrupción de la colonización por parte de la inmunoglobulina A de la mucosa.

Hay que pensar que la colonización es el estado normal de la infección meningocócica y el mayor peligro de invasión constituye la consecuencia desafortunada (para el hospedador y el microorganismo) de adaptaciones de linajes de meningococos hiperinvasores. La cápsula del microorganismo es un factor importante de virulencia y, cuando falta, el meningococo rara vez ocasiona enfermedad invasora. La cápsula opone resistencia a la fagocitosis y quizá sea importante para impedir la desecación durante la transmisión entre un hospedador y otro. Es probable que la diversidad antigénica en las estructuras superficiales y la habilidad para variar los niveles de expresión hayan evolucionado como factores importantes para la conservación de poblaciones de meningococos en el interior de hospedadores individuales y entre unos y otros.

Sólo en infrecuentes ocasiones el microorganismo invade la sangre a través de la mucosa, casi siempre en días luego del contagio con una cepa invasora, por parte de una persona susceptible. Sólo se han corroborado casos ocasionales de colonización duradera antes de la invasión. Una vez que el meningococo está en la corriente sanguínea, su proliferación puede frenarse si la persona posee inmunidad parcial, aunque la bacteriemia puede sembrar el microorganismo en otro sitio, como las meninges o las articulaciones. Otra posibilidad corresponde a la persistencia ocasional de la colonización irrestricta, con lo cual surgen números grandes de bacterias en la circulación. En la fase de proliferación, los meningococos liberan “vesículas” de la membrana externa (fig. 143-1), que contienen proteínas de dicha membrana y endotoxina (LPS); esta última se fija a CD14 unido a células, en colaboración con TLR4 para desencadenar una cascada inflamatoria, con la liberación de grandes cantidades de diversos mediadores que incluyen el factor  $\alpha$  de necrosis tumoral, el receptor soluble del factor recién mencionado, las interleucinas (IL) 1, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 e IL-10, el antagonista del receptor de IL-1, el inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1, *plasminogen-activator inhibitor*) y el factor inhibidor de la leucemia. La endotoxina soluble ligada a CD14 actúa como mediadora de la activación endotelial. La gravedad de la enfermedad por meningococos depende de las concentraciones que muestre la endotoxina en la sangre y de la magnitud de la respuesta inflamatoria. Esta última depende en cierta medida de los polimorfismos de los genes de la respuesta inflamatoria (y sus inhibidores) y la liberación de la cascada inflamatoria anticipa la aparición de la septicemia por meningococos (meningococemia). La lesión del endotelio es un elemento fundamental para la aparición de muchos signos clínicos de la menin-

gococemia, incluidos mayor permeabilidad vascular, cambios patológicos en el tono vascular, pérdida de la tromborresistencia, coagulación intravascular y disfunción del miocardio. La lesión del endotelio hace que se intensifique la permeabilidad vascular (atribuida a la pérdida de los glucosaminoglucanos y las proteínas de dicha capa) y, como consecuencia, surja proteinuria manifiesta. La fuga de líquidos y electrolitos a los tejidos desde los capilares origina hipovolemia, así como edema hístico y pulmonar. La compensación inicial genera vasoconstricción y taquicardia, aunque al final disminuye el gasto cardíaco. Con soluciones se puede restaurar el volumen circulante, pero no desaparece el edema hístico y, en los pulmones, el punto final puede ser la insuficiencia respiratoria.

En algunos pacientes con enfermedad meningocócica, surge trombosis intravascular (causada por activación de las vías procoagulantes, que se acompaña de un incremento en la concentración del factor hístico en el endotelio) y, como consecuencia, aparece púrpura fulminante e infarto de zonas de la piel o incluso de la de todas las extremidades. Al mismo tiempo, disminuyen las vías anticoagulantes múltiples, por la pérdida de los receptores de trombomodulina y proteína C endoteliales y menores concentraciones de antitrombina III, proteínas C y S e inhibidor de la vía del factor hístico. También hay deficiencia profunda en la trombólisis en la septicemia por meningococos, que se debe a liberación de grandes cantidades de PAI-I.

Al parecer, el estado de choque en la septicemia por meningococos es atribuible a una combinación de factores que incluyen hipovolemia, la cual es consecuencia del síndrome de fuga capilar, a su vez consecutivo al daño endotelial, así como depresión del miocardio, desencadenada por factores como hipovolemia, hipoxia, trastornos metabólicos (p. ej., hipocalcemia) y citocinas (p. ej., IL-6). La disminución del riego a los tejidos como consecuencia de trombosis intravascular, vasoconstricción, edema hístico y disminución del gasto cardíaco en la septicemia meningocócica causan muy amplia disfunción de órganos, que incluyen daño renal y, en etapas posteriores, reducción del nivel del estado de conciencia por afectación del sistema nervioso central.

Las bacterias que llegan a las meninges generan una respuesta inflamatoria local, con liberación de muy diversas citocinas semejantes a las que se identifican en la septicemia que, desde el punto de vista clínico, asume la forma inicial de meningitis y, según se piensa, es el factor que rige la gravedad del daño neuronal. La lesión local del endotelio puede originar edema cerebral y, en algunos casos, hipertensión intracraneal de comienzo rápido.

## ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En comentarios anteriores, se señaló que la modalidad más común de infección por *N. meningitidis* es el transporte asintomático del microorganismo en la nasofaringe. A pesar de que la infección se localiza en la zona superior de las vías respiratorias, rara vez se señala la aparición de faringitis por meningococos; sin embargo, es frecuente que antes de que surja la enfermedad invasora aparezcan síntomas de las vías respiratorias superiores. No se sabe si tales manifestaciones provienen de la infección viral anterior (que tal vez induzca el contagio con el meningococo) o del propio contagio del microorganismo. Una vez adquirido este último, las personas susceptibles terminan por presentar manifestaciones de la enfermedad en uno a 10 días (casi siempre menos de cuatro días, aunque se ha corroborado colonización en 11 semanas).

Junto con la diversidad de manifestaciones iniciales de la enfermedad por meningococos, los síndromes clínicos más frecuentes son meningitis y septicemia generados por dichos microorganismos. En casos fulminantes, el sujeto puede fallecer luego de horas de haber surgido los primeros síntomas. También se detecta bacteriemia oculta, la cual, sin tratamiento, en 66% de los casos evoluciona hasta la infección focal, que incluye meningitis o septicemia. El cuadro clínico inicial de la enfermedad por meningococos puede ser neumonía, artritis u osteomielitis piógena, pericarditis purulenta, endoftalmitis, conjuntivitis, peritonitis primaria o, en contadas ocasiones, uretritis. Tal vez porque es difícil diagnosticar la neumonía por neumococos, casi nunca se notifica, pero se vincula con los serogrupos Y, W135 y Z y al parecer afecta con mayor frecuencia a personas >10 años de vida.

## Exantemas

En >80% de los sujetos con enfermedad por meningococos, aparece un exantema que no palidece al tacto (petequeal o purpúrico); sin embargo,

**CUADRO 143-2 Causas comunes de petequias o púrpura**

Enterovirus
Virus de gripe y otros virus respiratorios
Virus de sarampión
Virus de Epstein-Barr
Citomegalovirus
Parvovirus
Deficiencia de proteína C o S (incluida la deficiencia de proteína S después de varicela)
Trastornos plaquetarios (p. ej., púrpura trombocitopénica idiopática; efectos de fármacos; infiltración de médula ósea)
Púrpura de Henoch-Schönlein; enfermedades del tejido conjuntivo; traumatismos (incluidas lesiones no accidentales en niños)
Septicemia por neumococos, estreptococos, estafilococos o bacterias gramnegativas

dicho exantema no se detecta en los comienzos de la enfermedad. El exantema de la infección por meningococos casi siempre palidece inicialmente (máculas, maculopápulas o urticaria) y es idéntico a muchos de los exantemas virales comunes, pero se torna petequial o evidentemente purpúrico unas horas después del comienzo. En los casos más graves, surgen grandes lesiones purpúricas (púrpura fulminante). Algunos pacientes (incluidos los que tienen septicemia sobreaguda) tal vez no muestren exantema. El exantema petequial y la fiebre son signos importantes de la enfermedad por meningococos, pero <10% de los niños (en algunas situaciones clínicas, <1% de los pacientes) con este cuadro clínico inicial, resulta que tienen enfermedad por meningococos. Muchos de los enfermos cuyas primeras manifestaciones corresponden a un exantema petequial o purpúrico tienen una infección viral (cuadro 143-2). Las lesiones de la piel muestran necrosis endotelial muy amplia y oclusión de vasos finos de la dermis y los tejidos subcutáneos y un infiltrado de neutrófilos.

**Meningitis**

El inicio de la meningitis meningocócica incluye manifestaciones inespecíficas, como fiebre, vómito e (en particular, en lactantes y niños de corta edad), irritabilidad y es prácticamente idéntica a otras modalidades de meningitis bacteriana, salvo que se acompañe de exantemas petequiales o purpúricos, como se observa en 66% de los pacientes. En raras ocasiones, algunos niños de corta edad señalan la presencia de cefalea, pero es más frecuente en etapas posteriores de la infancia y en la vida adulta. Al aparecer la cefalea, las manifestaciones siguientes, con fiebre o el antecedente de la misma, sugieren meningitis bacteriana: rigidez del cuello, fotofobia, disminución del estado de conciencia, convulsiones o estado epiléptico y signos neurológicos focales. En lactantes y niños de corta edad con meningitis bacteriana, no aparecen signos clásicos de meningitis, como rigidez de cuello y fotofobia.

A pesar de que 30 a 50% de los pacientes presenta sólo el síndrome de meningitis, incluso 40% de enfermos de meningitis también tiene como manifestaciones iniciales algunos signos de septicemia. Muchos de los fallecimientos por meningitis meningocócica sola (la cual no incluye septicemia), se acompañan de hipertensión intracraneal cuya manifestación inicial es disminución del estado de conciencia, bradicardia e hipertensión relativas, signos neurológicos focales, posturas anormales y signos de afectación del tallo encefálico, es decir, pupilas desiguales, midriáticas o con poca reactividad; movimiento anormal de los ojos y disminución de las respuestas corneales (cap. 274).

**Septicemia**

La septicemia meningocócica sola comprende incluso 20% de los casos de enfermedad por meningococos. Este trastorno puede evolucionar desde síntomas iniciales inespecíficos hasta el fallecimiento en cuestión de horas. Las tasas de mortalidad infantil por dicho síndrome han sido elevadas (25 a 40%), pero el tratamiento crítico (que se expone más adelante) pueden disminuir dicha cifra a <10%. Los primeros síntomas son

inespecíficos y sugieren la aparición de un cuadro clínico similar al de la gripe (influenza), que incluye fiebre, cefalea y mialgias acompañadas de vómitos y dolor abdominal. Como se describió, si aparece exantema, éste quizá tenga el aspecto de un cuadro viral en los inicios de la evolución, hasta que surgen petequias o lesiones purpúricas. En casos graves, se manifiesta púrpura fulminante en que hay múltiples lesiones purpúricas de gran tamaño y signos de isquemia periférica. Las encuestas de enfermos han indicado que pueden sobresalir algunos signos, como dolor de extremidades, palidez (que incluye zonas con máculas y cianosis) y frialdad de manos y pies. El estado de choque se manifiesta por taquicardia, riego periférico deficiente, taquipnea y oliguria. La disminución del riego cerebral origina confusión, agitación y un decremento en el estado de conciencia. Con el estado de choque progresivo hay insuficiencia de múltiples órganos; la hipotensión es un signo tardío en niños, quienes con mayor frecuencia presentan el estado de choque compensado. La culminación letal incluye ausencia de meningismo, hipotensión, edad corta, coma, temperatura relativamente baja (<38°C), leucopenia y trombocitopenia. Las hemorragias espontáneas (pulmonares, gástricas o cerebrales) pueden ser consecuencia del agotamiento de los factores de coagulación y de trombocitopenia.

**Meningococemia crónica**

Esta entidad patológica, que muy pocas veces se identifica, tiene como manifestaciones iniciales episodios repetidos de petequias, acompañados de fiebre, artralgias, signos de artritis y esplenomegalia; si este trastorno no es tratado, a veces evoluciona a septicemia meningocócica aguda. En la modalidad recurrente, la bacteriemia desaparece de manera característica sin tratamiento, pero luego reaparece. Entre las entidades patológicas por considerar en el diagnóstico diferencial están la endocarditis bacteriana, la fiebre reumática aguda, la púrpura de Henoch-Schönlein, la mononucleosis infecciosa, la infección gonocócica diseminada y la vasculitis por complejos inmunitarios. El trastorno se ha atribuido a deficiencias del complemento en algunos casos y, en otros, al tratamiento inadecuado con sulfonamidas.

**Enfermedad posmeningocócica reactiva**

En una fracción pequeña de enfermos, cuatro a 10 días después de comenzar la enfermedad meningocócica surge una enfermedad por complejos inmunitarios cuyas manifestaciones incluyen maculopápulas o exantema vasculítico (2% de los casos), artritis (incluso 8% de los casos), iritis (1%), pericarditis y poliserositis acompañada de fiebre o ambas. Los complejos inmunitarios están formados por un antígeno polisacárido de meningococos y originan el depósito de inmunoglobulinas y complemento, con un infiltrado inflamatorio. Los signos anteriores muestran curación espontánea sin dejar secuelas. Es importante identificar el trastorno, porque la fiebre y el exantema de comienzo reciente pueden despertar preocupación de que haya recurrencia de la enfermedad meningocócica y, con ello, prolongar de manera innecesaria el tratamiento antimicrobiano.

**■ DIAGNÓSTICO**

A semejanza de otras infecciones bacterianas invasoras, en la enfermedad meningocócica se puede observar elevación del recuento de leucocitos (WBC, *white blood cell*) y de las cifras de los marcadores de inflamación (p. ej., las concentraciones de proteína C reactiva y de procalcitonina o aceleración de la velocidad de eritrosedimentación). Los valores pueden ser normales o estar en límites bajos si la enfermedad evoluciona rápidamente, pero el hecho de que no se detecten tales incrementos no descarta el diagnóstico. Sin embargo, en presencia de fiebre y petequias, los aumentos sugieren enfermedad meningocócica. En individuos con septicemia meningocócica grave, entre los datos habituales de las pruebas de laboratorio están hipoglucemia, acidosis, hipopotasemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia, anemia y coagulopatía.

La enfermedad meningocócica suele diagnosticarse con arreglo a sus manifestaciones clínicas, pero si se sospecha meningitis meningocócica o meningococemia, hay que enviar sangre de manera sistemática para llevar a cabo cultivo y con ello confirmar el diagnóstico y facilitar los estudios de salud pública; los cultivos de sangre son positivos incluso en 75% de los casos. Es importante no usar medios para cultivo que contengan sulfonato de polianetol sódico, dado que puede inhibir la proliferación de los

meningococos. La viabilidad de los microorganismos disminuye si hay retrasos en el transporte de la muestra hasta el laboratorio de microbiología para cultivo o para inoculación de las muestras en líquido cefalorraquídeo (LCR). En países en que se recomienda el tratamiento antimicrobiano contra la enfermedad meningocócica antes de la hospitalización, la mayor parte de los casos sospechosos desde el punto de vista clínico muestra resultados negativos en los cultivos. La tasa de confirmación diagnóstica aumenta >40% en el análisis de muestras de sangre completa por medio de la reacción en cadena de polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) de tiempo real y los resultados obtenidos con dicho método pueden conservar su positividad varios días después de administrar antibióticos. Por tal razón, en el Reino Unido, hoy en día se identifica por PCR más de 50% de los casos sospechosos desde el punto de vista clínico.

Salvo que existan contraindicaciones (hipertensión intracraneal, estado de choque no corregido, trastornos de la coagulación, trombocitopenia, insuficiencia respiratoria, infección local, convulsiones persistentes), habrá que practicar la punción lumbar para identificar y confirmar el origen de la meningitis meningocócica sospechada, cuyo cuadro inicial puede ser idéntico al de la meningitis por otras bacterias. Algunas autoridades en la materia han recomendado practicar tomografía computarizada del cerebro antes de la punción lumbar, porque existe el peligro de hernia cerebral en sujetos con hipertensión intracraneal. Sin embargo, no es inusual que la tomografía sea normal en presencia de hipertensión intracraneal en la meningitis meningocócica y la decisión de practicar la punción debe estar sustentada en datos clínicos. Los datos de meningitis meningocócica en LCR (aumento de la concentración de proteínas y del recuento de leucocitos, así como disminución de la concentración de glucosa) son idénticos a los observados en otros tipos de meningitis bacteriana, salvo que se identifique un diplococo gramnegativo (la tinción de Gram tiene una susceptibilidad incluso de 80% para identificar meningitis por meningococos). Es necesario enviar el líquido cefalorraquídeo para efectuar cultivo (sensibilidad, 90%) y, si está disponible, análisis de PCR. La aglutinación de látex es ineficaz para la detección del antígeno de LCR y, en la medida de lo posible, es mejor sustituirla por un diagnóstico molecular.

En general, es preferible no llevar a cabo punción lumbar en la septicemia meningocócica, porque la adopción de la posición adecuada para la realización de aquella puede hacer que disminuya a niveles críticos la circulación del enfermo en el contexto del estado de choque hipovolémico. La punción diferida quizá sea útil aún si el diagnóstico no es esclarecedor, en particular si se cuenta con tecnología molecular.

En otros tipos de infección focal, el diagnóstico se puede facilitar con la práctica de cultivo y el análisis de líquidos corporales normalmente estériles, como el sinovial, por la PCR. Algunas autoridades en la materia han recomendado cultivar el material de raspado o aspiración de lesiones cutáneas, pero dichos métodos no mejoran la tasa de confirmación diagnóstica en comparación con la combinación del cultivo de sangre y el análisis por medio de PCR. El estudio del antígeno en orina tampoco es sensible y no se han investigado con detenimiento las pruebas serológicas en caso de infección por meningococos. *N. meningitidis* es componente de la flora normal de la nasofaringe en seres humanos, razón por la cual la identificación de dicho microorganismo en el material de faringe obtenido por aplicador carece de utilidad diagnóstica.

## TRATAMIENTO Infecciones por meningococos

La muerte por enfermedad meningocócica suele provenir de trastornos, como choque hipovolémico (meningococemia) y a veces hipertensión intracraneal (meningitis meningocócica). Por tales razones, el tratamiento debe orientarse a la corrección de los problemas clínicos urgentes además de la antibioticoterapia específica. El retraso en la identificación de la enfermedad meningocócica o las alteraciones funcionales que la acompañan, junto con medidas inadecuadas del tratamiento de urgencia, culminan en pronósticos letales. La enfermedad es infrecuente, razón por la cual se han elaborado protocolos para el tratamiento de urgencia (consultar [www.meningitis.org](http://www.meningitis.org)).

La permeabilidad de las vías respiratorias (libre tránsito de aire) puede deteriorarse si disminuye el nivel del estado de conciencia como

consecuencia del estado de choque (decremento del riego cerebral) o si aumenta la presión intracraneal; esta situación obliga a efectuar intervenciones. En la meningococemia, se necesita oxigenoterapia o intubación endotraqueal “planeada” en caso de edema u oligemia pulmonares (que se manifiestan inicialmente por hipoxia). En pacientes en estado de choque, para conservar el gasto cardíaco, a veces se necesita la reanimación crítica con líquidos (con sustitución del volumen circulante varias veces, en casos graves) y el uso de inotrópicos como medida de apoyo. Si a pesar de la administración de soluciones a razón de 40 ml/kg persiste el choque, es grande el riesgo de edema pulmonar y se recomienda la intubación planeada para mejorar la oxigenación y aminorar el trabajo respiratorio. Es indispensable prevenir o corregir la aparición de trastornos metabólicos, como hipoglucemia, acidosis, hipopotasemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipofosfemia, anemia y coagulopatía. Al surgir la hipertensión intracraneal, las medidas terapéuticas incluyen supresión del estado de choque coexistente y medidas neurológicas críticas para conservar el riego cerebral.



El tratamiento antimicrobiano empírico, ante un caso sospechado de enfermedad por meningococos, incluye una cefalosporina de tercera generación, como la ceftriaxona (75 a 100 mg/kg/día [máximo, 4 g/día] en una o dos fracciones por vía IV) o cefotaxima (200 mg/kg/día [máximo, 8 g/día] en cuatro fracciones por vía IV) para proteger de otras bacterias que pueden ser resistentes a penicilina y que pueden ocasionar un síndrome clínico idéntico. En muchos países es una situación poco común, pero en África, Reino Unido, España, Argentina, Estados Unidos y Canadá, se ha notificado menor susceptibilidad de los meningococos a la penicilina (concentración inhibitoria mínima de 0.12 a 1.0 µg/ml).

Por consenso, se acepta que el tratamiento de la meningitis y la septicemia por meningococos debe durar siete días, aunque quizá tenga igual eficacia el que dura tres a cinco días. Aún más, se han obtenido resultados en situaciones de escasos recursos, con una sola dosis de ceftriaxona o una suspensión oleosa de cloranfenicol. No se han publicado datos que orienten en la duración del tratamiento de la infección meningocócica en otros focos (p. ej., neumonía, artritis); se continúa el tratamiento antimicrobiano hasta que desaparecen los signos de infección, clínicos y de los análisis de laboratorio.

Subsiste la controversia respecto del uso de glucocorticoides como complemento contra la meningitis meningocócica, porque no se han publicado estudios importantes que posean la suficiente fuerza para corroborar su eficacia real. En un gran estudio llevado a cabo en adultos, se destacó una tendencia benéfica, pero en la práctica clínica la decisión de utilizar dichos compuestos suele anteceder al diagnóstico definitivo. En la septicemia meningocócica, no se recomienda la utilización de dosis terapéuticas de los glucocorticoides, pero muchos especialistas en medicina intensiva recomiendan dosis de sustitución de ellos en pacientes en estado de choque resistente, que depende de una menor reactividad de las glándulas suprarrenales.

Se han analizado otras medidas terapéuticas complementarias contra la enfermedad por meningococos, pero pocas han sido objeto de estudios en seres humanos y hoy en día no se puede recomendar alguna de ellas. Un anticuerpo contra lipopolisacárido (HA1A) no logró generar un beneficio demostrable. En una investigación que no tuvo la suficiente fuerza para demostrar un efecto en las tasas de mortalidad, se probó una proteína con mayor permeabilidad-acción bactericida obtenida por bioingeniería; sin embargo, se observaron tendencias a la disminución de las tasas de mortalidad en individuos que recibieron la infusión completa y dicho grupo mostró un número menor de amputaciones, así como de transfusiones de hemoderivados y una mejoría notable en los resultados funcionales. Las concentraciones de la proteína C disminuyen en la enfermedad por meningococos, razón por la cual se ha pensado en usar la proteína C activada, desde que se demostró un beneficio en la supervivencia en investigaciones sobre septicemia de adultos; sin embargo, no se obtuvo beneficio en los estudios de septicemia en niños (de importancia particular en la enfermedad por meningococos) y señaló un riesgo posible de complicaciones hemorrágicas con el uso de proteína C activada.

El síndrome inflamatorio por complejos inmunitarios después de infección por meningococos ha sido tratado con antiinflamatorios no esteroideos, hasta que se logra la curación espontánea.



## ■ COMPLICACIONES

En promedio, 10% de los pacientes con enfermedad meningocócica fallece a pesar de contar con antimicrobianos y otras intervenciones intensivas de tipo médico. La complicación más frecuente de la enfermedad mencionada (10% de los casos) es la cicatriz después de necrosis de las lesiones purpúricas de la piel, en las cuales se necesita a veces colocar injertos cutáneos. Las extremidades inferiores son las afectadas con mayor frecuencia y le siguen en ese orden las superiores, el tronco y la cara. En promedio, hay afectación de 13% en la superficie cutánea. Se necesitan las amputaciones en ~2% de quienes sobreviven después de enfermedad meningocócica por la pérdida de viabilidad hística luego de isquemia periférica o síndromes de compartimiento musculoesquelético. Salvo que exista infección local, habrá que diferir la amputación para permitir que surja un límite entre el tejido viable y el no viable. En promedio, 4% de los individuos con enfermedad meningocócica presenta hipoacusia y 7% tiene complicaciones neurológicas. En una investigación, 21% de los sobrevivientes señaló dolor. En algunos estudios, la tasa de complicaciones fue mayor en la enfermedad por serogrupo C (casi siempre vinculada con el clon ST11) en comparación con la enfermedad por serogrupo B. En personas en choque hipovolémico profundo, tal vez disminuya el riesgo renal y es frecuente la insuficiencia prerrenal, pero rara vez se necesitan métodos de depuración extrarrenales de forma permanente.

Algunos estudios han generado datos que sugieren resultados psicosociales adversos después de enfermedad por meningococos por deterioro de la calidad de vida, disminución de la autoestima y desarrollo neurológico más deficiente, incluidas mayores tasas del trastorno de déficit de atención e hiperactividad y necesidades educativas especiales. En otros estudios, no se han obtenido datos de tales resultados.

## ■ PRONÓSTICO

Se han elaborado algunos sistemas de cuantificación pronóstica para identificar a los pacientes con enfermedad meningocócica que tienen menos posibilidades de sobrevivir. Entre los factores que conllevan un diagnóstico más insatisfactorio están estado de choque; los extremos del espectro de edad, así como la adolescencia; coma; púrpura fulminante; coagulación intravascular diseminada; trombocitopenia; leucopenia; ausencia de meningitis; acidosis metabólica; concentraciones plasmáticas menores de antitrombina y proteínas S y C; mayores niveles sanguíneos de PAI-1 y decremento de la velocidad de eritrosedimentación o de la concentración de proteína C reactiva. Es probable que el mejor sistema funcional de cuantificación estudiado hasta la fecha sea el Sistema Glasgow de Pronóstico de Septicemia por Meningococos y puede ser útil en clínica para valorar la gravedad de la enfermedad por dichos microorganismos. Sin embargo, los sistemas cuantitativos no orientan al clínico hacia intervenciones específicas y el aspecto prioritario en el tratamiento debe ser la identificación del deterioro de la ventilación, la respiración o la circulación y emprender intervenciones directas y urgentes. Muchos enfermos mejoran a breve plazo con antibióticos apropiados y medidas de apoyo. Hay mayor posibilidad de que la meningococemia fulminante culmine en muerte o isquemia con pérdida de la piel en comparación con la meningitis; el tratamiento óptimo de urgencia puede disminuir las tasas de mortalidad entre los enfermos afectados con mayor gravedad.

## ■ PROFILAXIS

Las tasas de mortalidad en sujetos con enfermedad por meningococos siguen siendo elevadas a pesar de que han mejorado los métodos de cuidados intensivos y, por ello, la vacunación es la única estrategia racional de prevención a nivel de población. Los casos secundarios son frecuentes entre contactos del círculo familiar y por “besarse” y, en estas situaciones, se recomienda ampliamente la profilaxis secundaria con tratamiento antimicrobiano (véase más adelante).

### Vacunas de polisacáridos

Desde el decenio de 1960, se ha utilizado el polisacárido capsular purificado para elaborar vacunas. Se dispone de vacunas con dicha sustancia en la modalidad bivalente (serogrupos A y C) o tetravalente (serogrupos A, C, Y y W135), las cuales tienen 50 µg de cada polisacárido por dosis. Incluso en 40% de los vacunados, pueden surgir reacciones locales (eritema, induración y dolor al tacto), pero sólo en contadas ocasiones se notifican efectos secundarios graves (que incluyen convulsiones de ori-

gen febril en niños de corta edad). En adultos las vacunas son inmunógenas, pero la inmunidad al parecer es relativamente breve (con concentraciones de anticuerpos por arriba de la línea basal sólo dos a 10 años) y dosis de refuerzo no inducen un nuevo incremento en la concentración de ellos. Por tal razón, se ha señalado de manera amplia un estado de hiporreactividad inmunitaria después de dosis de refuerzo con vacunas de polisacárido simple. Las unidades repetitivas de dichas vacunas establecen enlaces cruzados con los receptores de linfocitos B para inducir a los linfocitos B de memoria a transformarse en plasmocitos y producir anticuerpos. Los polisacáridos son antígenos que no dependen de linfocitos T, razón por la cual no se producen linfocitos B de memoria después de la vacunación y el conjunto de dichos linfocitos se agota al grado de que son pocas las células con especificidad de polisacáridos con que se cuenta para reaccionar a alguna nueva dosis de vacuna (fig. 143-6). Se desconoce la importancia clínica de la hiporreactividad. En general, las vacunas de polisacárido simples no son inmunógenas en la infancia temprana, quizá porque participan linfocitos B de zonas marginales en las respuestas de polisacáridos y la maduración de la zona marginal del bazo se completa después de los 18 meses hasta los dos años de vida. La eficacia del componente del serogrupo C meningocócico es >90% en adultos jóvenes; no se cuenta con datos de eficacia del serogrupo Y y de los polisacáridos W135 correspondientes a dicho grupo de edad.



Los polisacáridos de meningococos del grupo A tienen como carácter excepcional su eficacia para evitar la enfermedad en todas las edades. Se ha logrado una tasa de eficacia protectora >95% con dos dosis, con una diferencia de dos a tres meses en niños de tres a 18 meses de edad o una sola dosis administrada a niños de mayor edad o adultos. La vacuna se ha utilizado ampliamente para erradicar la enfermedad meningocócica en el llamado “cinturón” de meningitis en África. La duración de la protección al parecer es sólo de tres a cinco años.

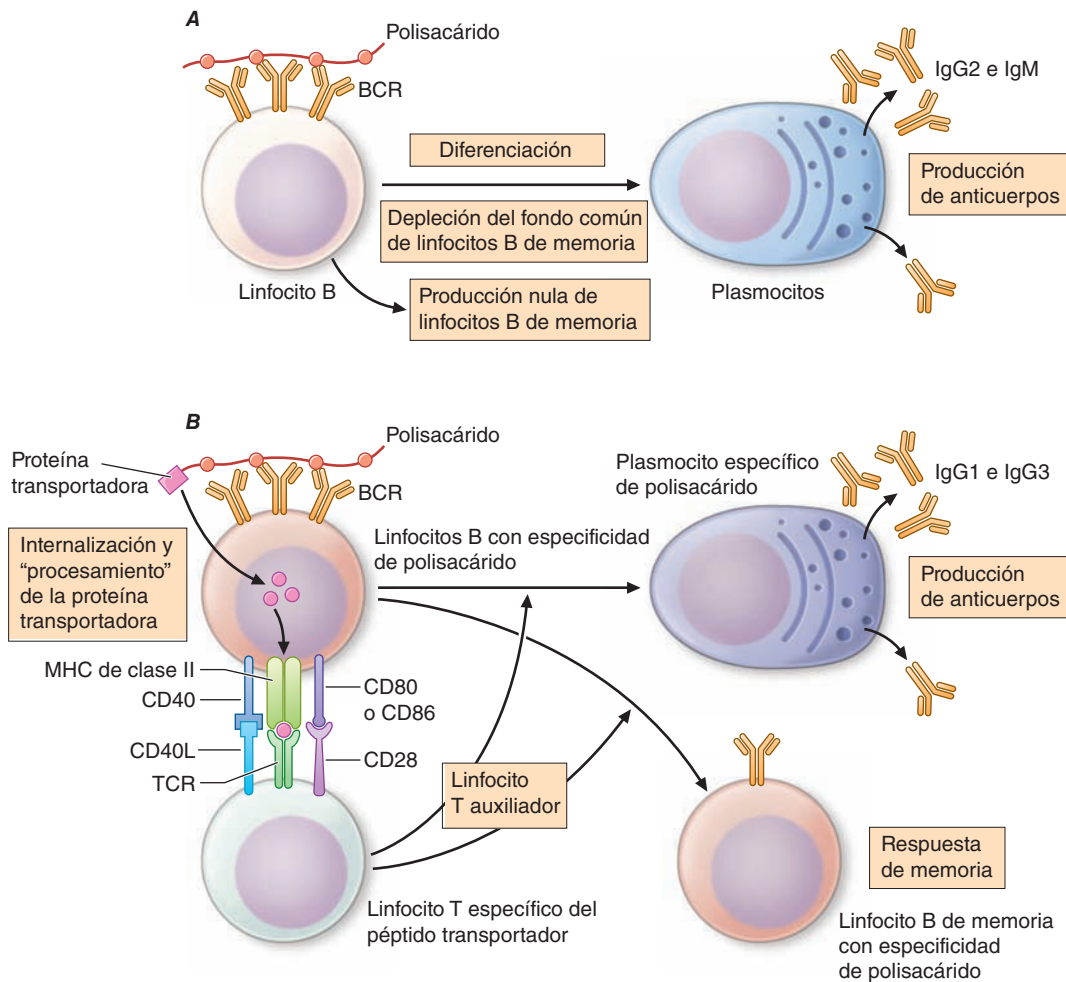
No se cuenta con una vacuna de polisacáridos simples del serogrupo B meningocócico porque el ácido  $\alpha$ -2,8-*N*-acetilneuramínico se expresa en la superficie de las células nerviosas del feto, al grado que el polisacárido B es percibido como “autóctono” y propio y, como consecuencia, no es inmunógeno en los seres humanos.

### Vacunas de conjugados

La escasa inmunogenicidad de las vacunas de polisacáridos simples en los lactantes se ha podido superar por medio de la conjugación química de los polisacáridos con una proteína portadora (CRM<sub>197</sub> o toxoide tetánico o diftérico). Se han elaborado conjugados que contienen el polisacárido del serogrupo C monovalente y vacunas tetravalentes con polisacáridos A, C, Y y W135, y también vacunas que incluyen los antígenos en diversas combinaciones. Después de la vacunación, se piensa de manera corriente que los péptidos provenientes de la proteína transportadora son “presentados” a linfocitos T específicos para péptido, en relación con moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase II (MHC, *major histocompatibility complex*) (algunos datos recientes sugieren que el péptido de la proteína transportadora en realidad puede ser presentado junto con un oligosacárido y con MHCII) por los linfocitos B específicos de polisacárido; el resultado es una respuesta inmunitaria que depende del linfocito T, la cual permite la generación de anticuerpos y de un conjunto más amplio de linfocitos B de memoria. A diferencia de las respuestas a las dos dosis de refuerzo de vacunas con polisacáridos simples, las respuestas a las dosis de refuerzo de vacunas de conjugados poseen las características de las respuestas de memoria. Por tal razón, las vacunas de conjugados han superado la hiporreactividad inducida por polisacáridos simples al “reponer” el fondo común de linfocitos de memoria. La capacidad de generar reacciones, propias de las vacunas de conjugados, es similar a la que poseen las vacunas de polisacáridos simples.



En el Reino Unido, en 1999 por primera vez se utilizó ampliamente la vacuna elaborada con conjugado del serogrupo C de meningococos (MenC, *serogroup C meningococcal conjugate vaccine*) después de un incremento en la tasa de enfermedad por el serogrupo C. Se emprendió una campaña de vacunación masiva que abarcó a todas las personas <19 años de edad y el número de casos de enfermedad disminuyó >1 000 en 1999 a apenas 28 en 2006. La eficacia del programa de vacunación se atribuyó a la protección directa de las personas vacunadas (inmunizadas) y a la disminución en la transmisión del microorganismo en la población, como consecuencia de la reducción en



**Figura 143-6** **A.** Los polisacáridos de bacterias encapsuladas que ocasionan enfermedad en niños de corta edad estimulan a los linfocitos B por enlaces cruzados con BCR al inducir la producción de inmunoglobulina. No se generan linfocitos B de memoria y puede agotarse el conjunto de tales células por el proceso presente, al grado de que disminuyen respuestas inmunitarias ulteriores. **B.** La proteína transportadora obtenida de vacunas de conjugados de proteína y polisacárido es “procesada”

por el linfocito B con especificidad de polisacárido y los péptidos son “presentados” a los linfocitos T específicos del péptido transportador con la generación ulterior de plasmocitos y linfocitos B de memoria. BCR, receptor del linfocito B; MHC, complejo principal de histocompatibilidad; TCR, receptor de linfocitos T. (Con autorización de Pollard et al., 2009.)

las tasas de colonización entre los inmunizados (inmunidad gregaria). Los datos sobre inmunogenicidad y eficacia han indicado que la protección es breve cuando la vacuna se aplica en la infancia temprana; por tal razón, se necesitan dosis de refuerzo para conservar la inmunidad gregaria o poblacional. A diferencia de ello, al parecer es duradera la inmunidad después de aplicar una dosis de vacuna en la adolescencia.

En el comienzo, se recomendó usar la primera vacuna tetravalente de conjugado meningocócico que contenía polisacáridos A, C, Y y W135 conjugados con toxoide diftérico, para todos los niños >11 años de vida en Estados Unidos en 2005. En 2007, la licencia y la aprobación se amplió para niños de alto riesgo de dos a 10 años de edad. En ese mismo año, se aprobó la vacuna en Canadá para usar en personas de dos a 55 años de edad. La captación fue lenta, pero datos preliminares sugieren que la tasa de eficacia fue >80%. Los pocos datos obtenidos del *Vaccine Adverse Events Reporting System* de Estados Unidos señalaron que podría haber un incremento a corto plazo en el riesgo de que aparezca síndrome de Guillain-Barré después de la vacunación con la vacuna a base del conjugado diftérico; sin embargo, nuevas investigaciones no han confirmado tal dato. En 2010, en Europa y Estados Unidos se aprobó otra vacuna tetravalente de conjugado (como proteína transportadora se usó CRM<sub>197</sub>) y una tercera vacuna se halla en fases finales de estudio y obtención.

Se elaboró una vacuna monovalente de serogrupo A; el uso de ésta se aprobó en 2010 y se encuentra en fase de aplicación en algunos países subsaharianos. Con ella se intenta erradicar la enfermedad epidémica por meningococos en el llamado “cinturón” de meningitis en África.

### Vacunas elaboradas con antígenos subcapsulares

La ausencia de inmunogenicidad de la cápsula del serogrupo B ha hecho que se elaboren vacunas con una base de antígenos subcapsulares. Se estudiaron diversos componentes superficiales en estudios de fase temprana en seres humanos. Las vesículas de la membrana externa (OMV, *outer-membrane vesicles*) contienen proteínas de esa membrana, así como fosfolípidos y lipopolisacáridos, los cuales pueden extraerse de cultivos de *N. meningitidis* al tratarlos con un detergente (fig. 143-7). Las OMV preparadas con esa técnica se utilizaron en estudios de eficacia con una cepa de un brote en Noruega y disminuyó 53% la incidencia de enfermedad por grupo B en escolares de 14 a 16 años de edad. De forma similar, las vacunas de tipo OMV elaboradas a base de cepas de brotes locales en Cuba y Nueva Zelanda han generado, según informes, tasas de eficacia >70%. Dichas vacunas al parecer generan respuestas inmunitarias específicas de las cepas y sólo hay una protección cruzada escasa; por tal razón, aquéllas son más idóneas para usar en brotes clonales (como los ocurridos en Cuba y Nueva Zelanda, así como en otros brotes en Noruega y la provincia de Normandía en Francia).

Se han valorado algunas proteínas purificadas de superficie en estudios clínicos de fase I, pero su obtención cesó por su variabilidad o escasa inmunogenicidad (p. ej., proteínas que se unen a transferrina, proteína A de superficie de *Neisseria*). Otras vacunas posibles de elegir se han identificado desde que se estableció la secuencia del genoma de meningococos. La vacuna por combinación que incluye OMV de Nueva Zelanda y tres proteínas (adhesina A de *Neisseria*; proteína que se une al



**Figura 143-7** Ilustración de la vesícula de la membrana externa del meningococo que tiene las estructuras de dicha membrana.

factor H y antígeno que se une a la heparina de *Neisseria* es inmunógena en lactantes y en fecha reciente se envió a las autoridades idóneas para su aprobación. Por último, está en fase de valoración en seres humanos una vacuna fuertemente inmunógena que se basa en dos variantes de la proteína que se liga al factor H.

### ■ TRATAMIENTO DE CONTACTOS

Los contactos cercanos (del círculo familiar y quienes se besan) de personas con enfermedad por meningococos están expuestos a un mayor peligro (1 000 veces mayor que la tasa correspondiente a la población general) de presentar enfermedad secundaria; el caso secundario aparece después, incluso en 3% de los casos esporádicos. En promedio, 20% de los casos secundarios en realidad son coprimarios, es decir, casos que surgen poco después del caso primario en los que se supone que la transmisión o contagio provino de la misma tercera persona. La tasa de casos secundarios alcanza su máximo durante la semana que sigue al cuadro inicial del primer caso o índice. El riesgo disminuye rápidamente, pero persiste por arriba de la cifra basal incluso hasta un año después del caso original o índice; 30% de los casos secundarios aparece en la primera semana; 20%, en la segunda y el resto, en su mayor parte, en las seis semanas subsiguientes. En brotes de enfermedad por meningococos, se ha recurrido a la profilaxis masiva; sin embargo, son escasos los datos que refuerzan la intervención a nivel poblacional y han surgido dudas graves en relación con efectos adversos y la aparición de resistencia. Por las razones anteriores, la profilaxis suele circunscribirse a: 1) personas en riesgo máximo que llevan relación íntima, contactos del círculo familiar del caso original o sujetos que poseen ambas características; 2) personal de atención a la salud que ha estado expuesto de manera directa a secreciones de vías respiratorias. En casi todos los casos, no

se ofrece profilaxis a miembros de comunidades más amplias (p. ej., escuelas o instituciones de educación superior).



El objetivo de la profilaxis es erradicar la colonización de contactos muy cercanos que tienen la cepa que causó la enfermedad invasora en el caso original o índice. Habrá que emprender la profilaxis en todos los contactos de forma simultánea para evitar la nueva colonización por parte de meningococos transmitidos de contactos no tratados y también debe utilizarse tan pronto sea posible para combatir la enfermedad incipiente en casos secundarios. Si el paciente original o índice recibe antibióticos que no eliminan con certeza la colonización (p. ej., penicilina), debe recibir un fármaco profiláctico al final del tratamiento para evitar la recurrencia o la transmisión repetida. La rifampicina se ha utilizado de modo muy amplio y estudiado, pero no es el medicamento óptimo porque no erradica el estado de portador en 15 a 20% de los casos, pero las cifras de efectos adversos con ella han sido grandes, no hay cumplimiento de órdenes médicas porque se necesitan cuatro dosis y se han señalado casos de resistencia nueva. La ceftriaxona en una sola inyección IM o IV es muy eficaz (97%) para la erradicación del estado de portador y se puede utilizar en personas de cualquier edad y en embarazadas. En ocasiones, se ha señalado menor susceptibilidad de las cepas a dicho antibiótico. En algunos países, se prefiere la ciprofloxacina o la ofloxacina; los fármacos en cuestión son muy eficaces y pueden administrarse por vía oral, pero no se recomienda su utilización en embarazadas. En Estados Unidos, Europa y Asia, se ha notificado resistencia de algunos meningococos a las fluoroquinolonas.

En enfermedad corroborada por serogrupos A, C, Y y W135, se planeará la vacunación a los contactos (de preferencia con una vacuna a base de conjugados) además de la profilaxis farmacológica para lograr protección más allá de la duración del tratamiento antimicrobiano. La vacunación masiva se ha utilizado con buenos resultados para erradicar la enfermedad durante brotes en comunidades cerradas (establecimientos educativos y militares) y también durante epidemias en comunidades abiertas.

### LECTURAS ADICIONALES

- CAUGANT DA, MAIDEN MC: Meningococcal carriage and disease—population biology and evolution. *Vaccine* 27(Suppl 2):B64, 2009
- HARRISON LH et al: Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 27:B51, 2009
- LAFORCE FM et al: Epidemic meningitis due to group A *Neisseria meningitidis* in the African meningitis belt: A persistent problem with an imminent solution. *Vaccine* 27:B13, 2009
- MILONOVICH LM: Meningococemia: Epidemiology, pathophysiology, and management. *J Pediatr Health Care* 21:75, 2007
- PACE D et al: Quadrivalent meningococcal conjugate vaccines. *Vaccine* 27:B30, 2009
- POLLARD AJ et al: Maintaining protection against invasive bacteria in childhood with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol* 9:213, 2009
- et al: Early management of meningococcal disease. *Arch Dis Child* 80:290, 1999
- SADARANGANI M, POLLARD AJ: Serogroup B meningococcal vaccines—an unfinished story. *Lancet Infect Dis* 10:112, 2010
- STEPHENS DS et al: Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 369:2196, 2007
- WRIGHT V et al: Genetic polymorphisms in host response to meningococcal infection: The role of susceptibility and severity genes. *Vaccine* 27:B90, 2009



# CAPÍTULO 144

## Infecciones gonocócicas

Sanjay Ram  
Peter A. Rice

### DEFINICIÓN

La gonorrea es una infección de transmisión sexual (STI, *sexually transmitted infection*) del epitelio que suele manifestarse como cervicitis, uretritis, proctitis y conjuntivitis. Si no se tratan, las infecciones de estas zonas pueden ocasionar complicaciones locales, como endometritis, salpingitis, absceso tuboovárico, bartholinitis, peritonitis y perihepatitis en la mujer; periuretritis y epididimitis en el varón y conjuntivitis gonocócica en el recién nacido.

La gonococemia diseminada es un fenómeno infrecuente, cuyas manifestaciones comprenden lesiones cutáneas, tenosinovitis, artritis y, en casos raros, endocarditis o meningitis.

### MICROBIOLOGÍA

*Neisseria gonorrhoeae* es un microorganismo gramnegativo, no móvil, no formador de esporas que crece aislado o en pares (es decir, en forma de monococo y diplococo, respectivamente). Es un agente patógeno exclusivo de seres humanos y posee en promedio tres copias de genoma por unidad cócica; esta poliploidía permite un alto nivel de variaciones antigénicas y de supervivencia del microorganismo en un hospedador. Los gonococos, como todas las restantes especies de *Neisseria*, son oxidasa positivos. Se diferencian de otras neisserias por su capacidad de crecer en medios selectivos y de utilizar glucosa, pero no maltosa, sacarosa o lactosa.

### EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la gonorrea ha disminuido en grado relevante en Estados Unidos, pero en 2008 seguía habiendo ~299 000 nuevos casos declarados. La gonorrea continúa siendo un problema importante de salud pública mundial, es una causa importante de morbilidad en los países pobres y puede desempeñar una función facilitadora de la transmisión del virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

La gonorrea afecta de manera predominante a los miembros jóvenes de las poblaciones urbanas, de raza diferente de la blanca, solteros y con menor nivel educativo. Probablemente el número de casos declarados constituye 50% de la cifra real: la discrepancia es consecuencia de muchos casos no declarados, de la automedicación por parte del paciente y de los tratamientos inespecíficos sin confirmar el diagnóstico por cultivo. El número de casos declarados de gonorrea en Estados Unidos aumentó de 250 000 a principios del decenio de 1960 hasta 1.01 millones en 1978. El máximo de incidencia de gonorrea registrado en los tiempos modernos se observó en 1975, con 468 casos por 100 000 habitantes en Estados Unidos. Este máximo fue atribuible a la interacción de unas cuantas variables, como la mejoría en la precisión diagnóstica y los cambios de hábitos en el empleo de anticonceptivos y la conducta sexual. La incidencia de la enfermedad ha disminuido de modo gradual y en el presente se calcula que es de unos 120 casos por 100 000, cifra que sigue siendo la más alta de los países industrializados. La continuación del declive de la incidencia global de la gonorrea en Estados Unidos puede ser reflejo de una mayor utilización del preservativo a causa del esfuerzo de salud pública realizado para reducir la transmisión del VIH en los últimos 20 años. A la fecha, la tasa de infección en Estados Unidos es más alta en mujeres de 15 a 19 años de edad y en varones de 20 a 24 años; 40% de los casos notificados ocurre en los dos grupos antes mencionados. La distribución étnica muestra máximas tasas en afroestadunidenses y mínimas en personas de ascendencia asiática o de las islas del Pacífico.



La incidencia de gonorrea es mayor en países en desarrollo que en naciones industrializadas. Es difícil establecer en los países pobres la incidencia exacta de cualquier STI por la limitada vigilancia y por criterios diagnósticos variables. Estudios en África han demostrado con claridad que las enfermedades de transmisión sexual no ulcerosas, como gonorrea (además de las STI que producen úlceras) son un factor de riesgo independiente para la transmisión de VIH (cap. 189).

La gonorrea se transmite con más eficacia de los varones a las mujeres que a la inversa. La tasa de transmisión a la mujer tras un único contacto sexual sin protección con un varón infectado es del orden ~40 a 60%. La gonorrea bucofaringea se da en ~20% de las mujeres que ejercen la felación con parejas infectadas. La transmisión en cualquiera de las dos direcciones con la estimulación vulvobucal es inusual.

En cualquier población, hay una minoría de individuos que tienen una alta tasa de adquisición de nuevas parejas. Estos "miembros de grupo nuclear" o "transmisores de alta frecuencia" son vitales para mantener la transmisión de las STI en la población. Otro instrumento de conservación de la gonorrea en la población es el gran número de individuos infectados asintomáticos o con síntomas leves a los que no conceden importancia. Estas personas, a diferencia de las sintomáticas, no interrumpen la actividad sexual, por lo cual continúan la transmisión. Esta situación subraya la importancia de rastrear los contactos y del tratamiento empírico de las parejas sexuales de los casos iniciales.

### PATOGENIA, INMUNOLOGÍA Y RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

#### Proteínas de la membrana externa

**Fimbrias (pili)** Los aislamientos clínicos recientes de *N. gonorrhoeae* forman al principio colonias con fimbrias distinguibles en el agar translúcido. La expresión de las fimbrias se desactiva pronto en el subcultivo no seleccionado a causa de reordenamientos de los genes de las fimbrias. Esta variación es el sustrato de la modificación de fase de los gonococos. Las cepas con fimbrias se adhieren mejor a las células derivadas de las superficies mucosas humanas y son más virulentas en modelos de cultivo de órganos y en experimentos de inoculación en seres humanos en comparación con las variantes que carecen de ellas. En un modelo de explante de trompa de Falopio, las fimbrias median el anclaje de los gonococos a las células no ciliadas del epitelio cilíndrico. Este suceso inicia la fagocitosis de los gonococos y el transporte a través de estas células a los espacios intercelulares próximos a la membrana basal o directamente a los tejidos subepiteliales. Las fimbrias son también fundamentales para la competencia genética y la transformación de *N. gonorrhoeae*, que permite la transferencia horizontal *in vivo* de material genético entre diferentes estirpes de gonococos.

**Proteína relacionada con opacidad** Otra proteína importante de la superficie gonocócica en la adherencia a las células epiteliales es la proteína relacionada con opacidad (Opa, denominada anteriormente proteína II). La Opa contribuye a la adherencia intergonocócica, determinante del carácter opaco de las colonias de gonococos en el agar translúcido y de la adherencia del microorganismo a diversas células eucariotas, entre ellas, los polimorfonucleares (PMN). Ciertas variantes de Opa promueven la invasión de células epiteliales y este efecto se ha relacionado con la capacidad de Opa de unirse a vitronectina, glucosaminoglucanos y a varios miembros de la familia de receptores de la molécula de adhesión celular relacionada con antígeno carcinoembrionario (CEACAM, *carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule*). Las proteínas Opa de *N. gonorrhoeae* que enlazan CEACAM 1, la cual se expresa en los linfocitos T primarios CD4+, suprimen la activación y la proliferación de estos linfocitos. Dicho fenómeno explica la reducción transitoria del linfocito T CD4+ con las infecciones gonocócicas.

**Porina** La porina (denominada en el pasado proteína I) es la proteína más abundante de la superficie gonocócica y supone >50% del total de proteína de la membrana externa del agente patógeno. Las moléculas de porina existen en forma de trímeros que proporcionan conductos acuosos aniónicos a través de la membrana externa, por lo demás hidrófoba. La porina muestra una variación antigénica estable entre cepas y

forma la base de la serotipificación gonocócica. Se han identificado dos serotipos principales: las cepas PorB.1A se vinculan con frecuencia con infección gonocócica diseminada (DGI, *disseminated gonococcal infection*), mientras que las cepas PorB.1B suelen provocar sólo infecciones genitales circunscritas. Las cepas de la DGI son, en general, resistentes a la acción bactericida del suero humano normal, no desencadenan una reacción inflamatoria local importante y, por tanto, tal vez no originen síntomas genitales. Estas características quizá se encuentren relacionadas con la habilidad de las cepas PorB.1A de unirse a moléculas reguladoras del complemento en el sentido de la regulación a la baja cuya consecuencia es mitigar la reacción inflamatoria. La porina puede trasladarse a la membrana citoplásmica de las células del hospedador, un proceso que podría iniciar la endocitosis y la invasión gonocócica.

**Otras proteínas de la membrana externa** Otra proteína de la membrana externa que vale la pena mencionar es la H.8, una lipoproteína que abunda en la superficie de todas las cepas de gonococo y que constituye un objetivo excelente para las pruebas de diagnóstico basadas en anticuerpos. Las proteínas de unión de transferrina (Tbp1 y Tbp2) y la proteína de unión de lactoferrina son necesarias para obtener el hierro de la transferrina y la lactoferrina *in vivo*. Se ha demostrado que la transferrina y el hierro aumentan la adherencia de *N. gonorrhoeae* privado de hierro a las células endometriales del ser humano. *N. gonorrhoeae* produce la proteasa IgA1 y quizá lo protege de la acción de la IgA mucosa.

### Lipooligosacárido

El lipooligosacárido (LOS, *lipooligosaccharide*) gonocócico consta de lípido A y de un núcleo de oligosacárido que carece de la cadena lateral antigénica de repeticiones de O-carbohidrato que se ve en otras bacterias gramnegativas (cap. 120). El LOS gonocócico posee una actividad notable de endotoxina y contribuye a los efectos citotóxicos locales del modelo de trompa de Falopio. Los carbohidratos del núcleo del LOS experimentan una gran variación antigénica en diferentes condiciones de crecimiento; esta variación es un reflejo de la regulación genética y de la expresión de genes de glucotransferasa que dirigen la estructura hidrocarbonada del LOS. Estas variantes fenotípicas pueden afectar las interacciones de *N. gonorrhoeae* con elementos del sistema inmunitario humoral (anticuerpos y complemento) y también puede influir en la unión directa de los microorganismos a fagocitos facultativos y no facultativos (células epiteliales). Por ejemplo, los gonococos sializados en sus lugares LOS se unen al factor H del complemento y modulan a la baja la vía alternativa del complemento. La sialización del LOS puede encubrir también los epítomos de unión de anticuerpos de la superficie del LOS y porina, así como disminuir la opsonofagocitosis e inhibir la explosión oxidativa en los polimorfonucleares. El residuo terminal de lactosamina del LOS carente de ácido siálico se une a un receptor de asialoglucoproteína de las células epiteliales que de otro modo facilitaría la unión y la posterior invasión gonocócica de estas células. Además, las estructuras con oligosacáridos LOS modulan las respuestas inmunitarias del hospedador. Por ejemplo, el monosacárido terminal expresado por LOS dispone cuál de los receptores de lectina tipo C en las células dendríticas es el destinatario de las bacterias. A su vez, cada receptor de lectina tipo C contribuye al tipo de respuesta que despierta, ya sea  $T_H1$  o  $T_H2$ ; esta última respuesta es menos favorable para eliminar la infección gonocócica.

### Factores del hospedador

Además de las estructuras gonocócicas que interactúan con las células epiteliales, los factores del hospedador parecen ser importantes en la mediación de la entrada de los gonococos en las células no fagocíticas. La activación de la fosfolipasa C específica de fosfatidilcolina y de una esfingomielinasa ácida por *N. gonorrhoeae*, cuyo resultado es la liberación de diacilglicerol y ceramida, es un requisito esencial para la entrada de *N. gonorrhoeae* en las células epiteliales. La acumulación de ceramida en el interior de las células origina la apoptosis, que puede quebrar la integridad epitelial y facilitar la entrada de gonococos en el tejido subepitelial. La liberación de factores quimiotácticos por efecto de la activación del complemento contribuye a la inflamación, al igual que el efecto tóxico del LOS, que provoca la liberación de citocinas inflamatorias.

La mejor forma de ilustrar la importancia de la inmunidad humoral en la defensa del hospedador contra las infecciones por *Neisseria* es la

predisposición de las personas con déficit de componentes terminales del complemento (C5 a C9) a sufrir infecciones gonocócicas bacteriémicas recurrentes y meningitis y meningococemia recurrente. La porina gonocócica induce respuestas proliferativas de células T en personas con afectación gonocócica genitourinaria. En sujetos con enfermedad gonocócica de las mucosas, se observa un aumento importante de los linfocitos T CD4+ productores de interleucina (IL) 4 y de linfocitos CD8+. Una parte de estos linfocitos que muestran una respuesta  $T_H2$  específica de porina podría dirigirse a las superficies mucosas y participar en la protección inmunitaria contra la enfermedad. Se cuenta con pocos datos que indiquen de manera clara que una infección gonocócica previa genere inmunidad protectora, aunque los anticuerpos bactericidas y opsonofagocíticos contra porina y LOS podrían brindar una protección parcial. Por otra parte, las mujeres infectadas y que adquieren altos títulos de anticuerpos contra otra proteína de la membrana externa, Rmp (proteína modificable por reducción [*reduction modifiable protein*], denominada en el pasado como proteína III), son especialmente propensas a la reinfección gonocócica, porque los anticuerpos Rmp bloquean el efecto de los anticuerpos bactericidas contra porina y LOS. La Rmp muestra, si acaso, poca variación antigénica entre una y otra cepa; por tanto, los anticuerpos contra Rmp pueden ser antagonistas potenciales de la destrucción de todos los gonococos mediada por anticuerpos. El mecanismo antagónico no ha sido caracterizado del todo, pero los anticuerpos contra Rmp no competitivos inhiben la unión de anticuerpos contra porina y LOS debido a la proximidad de tales estructuras en la membrana externa gonocócica. En varones voluntarios sin antecedentes de gonorrea, el efecto neto de estos sucesos puede influir en la evolución de la infección experimental por *N. gonorrhoeae*. Como la Rmp posee una estrecha homología con la OmpA de las enterobacterias y las proteínas de clase 4 meningocócicas, es posible que estos anticuerpos antagónicos sean una consecuencia de la exposición previa a proteínas de estas especies con reactividad cruzada y también pueden desempeñar una función en la primera infección por *N. gonorrhoeae*.

### Resistencia del gonococo a los antimicrobianos

No es de extrañar que *N. gonorrhoeae*, con su notable capacidad de alterar su estructura antigénica y adaptarse a los cambios en el microambiente, haya adquirido resistencia a varios antimicrobianos. Los primeros fármacos eficaces contra la gonorrea fueron las sulfonamidas, las cuales se introdujeron en el decenio de 1930 y que se tornaron ineficaces en el mismo lapso. Más tarde, se utilizó penicilina como fármaco preferente en el tratamiento de la gonorrea. Hacia 1965, 42% de las cepas clínicas de gonococo ya había generado cierta resistencia a la penicilina G. Después, surgió resistencia a causa de la producción de penicilinasas.

El gonococo adquirió resistencia contra los antimicrobianos, sea por mutaciones cromosómicas o al adquirir factores R (plásmidos). Se han descrito dos tipos de mutaciones cromosómicas. En el primero, que es específico de cada fármaco, aparece una mutación de un solo paso que origina una gran resistencia. La segunda variedad comprende mutaciones en varios loci cromosómicos que se combinan para definir tanto el grado como el modelo de resistencia. La primera vez que se observaron cepas con mutaciones en genes cromosómicos fue a fines del decenio de 1950. En el año 2004, se encontraron mutaciones cromosómicas para resistencia a penicilinas, tetraciclina o ambas en ~12% de las cepas analizadas en Estados Unidos.



Las cepas de *N. gonorrhoeae* productoras de lactamasas  $\beta$  (penicilinasas) (PPNG, *penicillinase-producing N. gonorrhoeae*) que portan plásmidos con el determinante  $Pc^+$  tuvieron rápida diseminación mundial al inicio del decenio de 1980. Las cepas de *N. gonorrhoeae* con plásmido que transporta la resistencia a las tetraciclinas (TRNG, *tetracycline resistance N. gonorrhoeae*) pueden movilizar algunos plásmidos de lactamasas  $\beta$  y pueden presentarse en conjunto PPNG y TRNG, en ocasiones con algunas cepas que muestran resistencia mediada por cromosomas (CMRNG, *chromosomally mediated resistance N. gonorrhoeae*). Penicilina, ampicilina y tetraciclina ya no son confiables como tratamiento de la gonorrea y no deben utilizarse.

También se recomienda utilizar regímenes con quinolonas en la gonorrea; las fluoroquinolonas tienen la ventaja de su actividad contra clamidia cuando se administran durante siete días. No obstante, *N. gono-*

*rrhoeae* resistente a las quinolonas (QRNG, *quinolone resistant N. gonorrhoeae*) apareció poco después de que estos fármacos se usaron por primera vez para el tratamiento de la gonorrea; QRNG es en particular común en islas del Pacífico (incluida Hawái) y Asia, donde en ciertas áreas todas las cepas de gonococo son resistentes a las quinolonas. A la fecha, QRNG es también común en partes de Europa y del Medio Oriente. En Estados Unidos, este microorganismo se ha identificado en regiones del medio oeste y del este, así como en estados de la costa del Pacífico, donde se observaron por primera vez las cepas resistentes. Como mecanismo de la resistencia a las fluoroquinolonas se han implicado alteraciones en la DNA girasa y en la topoisomerasa IV.

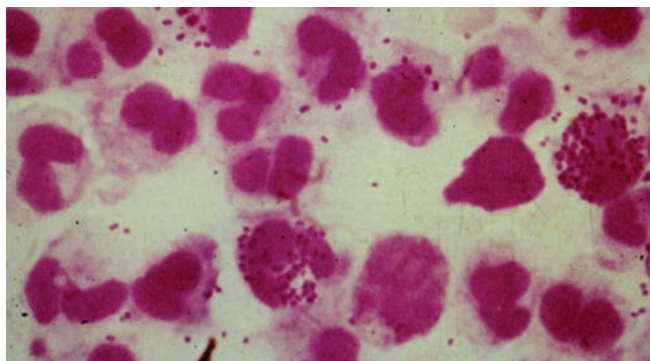
Se ha notificado resistencia a la espectinomicina, la cual en el pasado se utilizaba como medicamento alternativo. Este fármaco ya no suele vincularse con resistencia a otros antibióticos y, por tanto, la espectinomicina puede utilizarse para cepas de *N. gonorrhoeae* resistente a múltiples antibióticos. No obstante, los brotes epidémicos causados por cepas resistentes a la espectinomicina se han documentado en Corea e Inglaterra, donde el fármaco se utilizó como tratamiento de primera elección para la gonorrea.

Las cefalosporinas de tercera generación siguen siendo eficaces como tratamiento en una sola dosis de la gonorrea, no obstante la evidencia reciente de que su concentración inhibidora mínima (MIC, *minimal inhibitory concentration*) contra las cepas de *N. gonorrhoeae* se está incrementando. Si bien las MIC de la ceftriaxona contra ciertas cepas son hasta de 0.015 a 0.125 µg/ml (mayores que las MIC de 0.0001 a 0.008 µg/ml para las cepas susceptibles), esta concentración es excedida en la sangre, la uretra y el cuello uterino cuando se administra la dosis parenteral recomendada de ceftriaxona. Las cepas de *N. gonorrhoeae* con susceptibilidad reducida a la ceftriaxona y la cefixima (llamadas *cepas con resistencia intermedia a la cefalosporina*) contienen: 1) un alelo *penA* mosaico que codifica una proteína 2 de unión de penicilina (PBP 2, *penicillin-binding protein 2*), cuya secuencia difiere casi en 60 aminoácidos de la PBP 2 tipo silvestre y 2) otros factores que determinan la resistencia genética y que también son necesarios para una resistencia pronunciada a la penicilina.

## ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### Infección gonocócica en varones

La uretritis aguda es la manifestación clínica más frecuente de la gonorrea en los varones. El periodo de incubación habitual después de la exposición es de dos a siete días, aunque el intervalo puede ser mayor y algunos varones permanecen asintomáticos. Las cepas de serotipo PorB.1A tienden a causar mayor proporción de casos de uretritis leve y asintomática que las cepas PorB.1B. La secreción uretral y la disuria, por lo general sin polaquiuria o urgencia urinaria, son los principales síntomas. La secreción al inicio es escasa y mucóide y más tarde se torna profusa y purulenta en uno o dos días. La tinción de Gram de la secreción uretral puede revelar polimorfonucleares, así como monococos y diplococos intracelulares gramnegativos (fig. 144-1). Las manifestaciones clínicas de la uretritis gonocócica suelen ser más intensas y eviden-



**Figura 144-1** Tinción de Gram de secreción uretral de un paciente varón con gonorrea, en el cual se observan gonococos y diplococos intracelulares gramnegativos. (Tomada de la Public Health Agency of Canada.)

tes que las de la uretritis no gonocócica, que comprende la debida a *Chlamydia trachomatis* (cap. 176); sin embargo, son frecuentes las excepciones y a menudo resulta imposible distinguirlas sólo con base en el cuadro clínico. Hoy en día, la mayor parte de los casos de uretritis que ocurren en Estados Unidos no es originada por *N. gonorrhoeae* ni por *C. trachomatis*. Aunque la causa puede corresponder a muchos otros microorganismos, por lo general es imposible identificar ninguno específico.

La mayoría de los varones sintomáticos solicita tratamiento y deja de ser infecciosa. Los varones restantes, quienes en gran medida se encuentran asintomáticos, aumentan en número a lo largo del tiempo y en cualquier momento constituyen cerca de 66% de los varones infectados. Este grupo, junto con los varones que están incubando el agente patógeno (que liberan el microorganismo, pero están asintomáticos) sirven como fuente de propagación de la infección. Antes de la era antimicrobiana, los síntomas de la uretritis persistían durante unas ocho semanas. En el presente, la epididimitis es una complicación infrecuente y la prostatitis gonocócica es rara, si es que ocurre alguna vez. Otras complicaciones locales de la uretritis gonocócica fuera de lo común son el edema del pene por linfangitis o tromboflebitis dorsal, la infiltración submucosa inflamatoria “blanda” de la pared uretral, el absceso o las fístulas periuretrales, la inflamación o el absceso de la glándula de Cowper y la vesiculitis seminal. En varones incircuncisos, quizá surja una balanitis.

### Infecciones gonocócicas en mujeres

**Cervicitis gonocócica** La cervicitis mucopurulenta es el diagnóstico de STI más frecuente en las mujeres estadounidenses y puede deberse a *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* y otros microorganismos. La cervicitis puede coexistir con vaginitis por *Candida* o tricomonas. *N. gonorrhoeae* infecta sobre todo el epitelio cilíndrico del orificio cervical. En ocasiones, se infectan las glándulas de Bartholin.

Las mujeres infectadas por *N. gonorrhoeae* suelen presentar síntomas. No obstante, aquellas que permanecen asintomáticas o que sólo tienen síntomas leves pueden tardar en pedir atención médica. Estos síntomas menores comprenden secreción escasa de la vagina que proviene del cuello uterino inflamado (no por vaginitis o vaginosis) y disuria (a menudo sin urgencia ni frecuencia) acompañadas de uretritis gonocócica. Aunque el periodo de incubación de la gonorrea sigue estando menos definido en las mujeres que en los varones, suelen aparecer síntomas en el transcurso de los 10 días siguientes a la infección y son más agudos e intensos que en el caso de la cervicitis por clamidia.

La exploración física puede revelar una secreción mucopurulenta (mucopús) que sale del orificio cervical. Como la tinción de Gram carece de susceptibilidad para el diagnóstico de gonorrea en las mujeres, las muestras deben enviarse para cultivo o un análisis sin cultivo (véase más adelante en el presente capítulo). La ectopia cervical edematosa y friable, así como la hemorragia del endocervix inducida al pasar suavemente la torunda, son más frecuentes en la infección por clamidia. La infección gonocócica puede extenderse a los tejidos profundos para producir dispareunia, dolor hipogástrico o dolor lumbar. En tales casos, es imperativo considerar el diagnóstico de enfermedad inflamatoria pélvica (PID, *pelvic inflammatory disease*) e iniciar tratamiento para el padecimiento (caps. 130 y 176).

Se puede recuperar *N. gonorrhoeae* de la uretra o del recto de las mujeres con cervicitis, pero rara vez son los únicos lugares infectados. En la paciente, la uretritis puede producir síntomas de disuria interna, que a menudo se atribuyen a “cistitis”. La presencia de piuria en ausencia de bacteriuria en una tinción de Gram de orina no centrifugada, acompañada de urocultivos en los cuales no se produce crecimiento  $>10^5$  colonias de bacterias, como suele suceder en las infecciones urinarias, indica la posibilidad de uretritis por *C. trachomatis*. En este contexto, también puede haber infección uretral por *N. gonorrhoeae*, pero en este caso los cultivos uretrales suelen ser positivos.

**Vaginitis gonocócica** La mucosa vaginal de las mujeres sanas está revestida de un epitelio escamoso estratificado que no suele infectarse por *N. gonorrhoeae*. Sin embargo, puede darse una vaginitis gonocócica en anestrogenas (p. ej., prepubescentes y posmenopáusicas), en las cuales las capas de epitelio escamoso estratificado vaginal se adelgazan hasta el nivel basal, vulnerable a la infección por *N. gonorrhoeae*. Esta



intensa inflamación de la vagina determina que la exploración física (con espéculo y tacto bimanual) resulte dolorosa en sumo grado. La mucosa vaginal está roja y edematosa y existe una profusa secreción purulenta. La vaginitis gonocócica se acompaña muchas veces de infección de la uretra y de las glándulas de Skene y de Bartholin. También puede haber erosión inflamatoria del cuello uterino o absceso de los quistes de Naboth. La cervicitis coexistente puede producir pus en el endocervix.

### Gonorrea anorrectal

Como la anatomía femenina permite la propagación del exudado cervical al recto, a veces se recupera *N. gonorrhoeae* del recto de mujeres con cervicitis gonocócica sin complicaciones. Sólo 5% de mujeres con gonorrea presenta infección restringida exclusivamente al recto. Estas pacientes suelen encontrarse asintomáticas, pero en ocasiones presentan proctitis aguda que se manifiesta por dolor o prurito anorrectal, tenesmo, secreción rectal purulenta y hemorragia rectal. La frecuencia de infección gonocócica, incluida la afectación del recto, descendió  $\geq 90\%$  en los varones que tienen relaciones sexuales con varones (MSM, *men who have sex with men*) en la totalidad de Estados Unidos a principios del decenio de 1980, pero a lo largo de la década de 1990 se observó un resurgimiento de gonorrea en los varones homosexuales en varias ciudades. Los aislados de gonococo del recto en MSM tienden a ser más resistentes a los antimicrobianos que los gonococos aislados de otros sitios. Los gonococos aislados con una mutación en *mtrR* (represor transferible múltiple de resistencia [*multiple transferable resistance repressor*]) o en la región promotora del gen que codifica este represor de transcripción, generan mayor resistencia a los antimicrobianos hidrófobos, como ácidos biliares y ácidos grasos en las heces fecales, por lo cual son más frecuentes en los varones homosexuales. Esta situación ha podido ser causa de la mayor frecuencia de fracasos terapéuticos de la gonorrea rectal con las pautas terapéuticas antiguas con penicilina o tetraciclinas.

### Gonorrea faríngea

La gonorrea faríngea suele ser leve o asintomática, aunque en ocasiones se produce faringitis sintomática con linfadenitis cervical. La forma de contagio es la exposición sexual bucogenital y la felación es más eficaz en la propagación que la estimulación vulvobucal. La mayor parte de los casos se cura de manera espontánea y es rara la transmisión desde la faringe a los contactos sexuales. La infección faríngea casi siempre coexiste con infección genital. El exudado faríngeo debe sembrarse de manera directa sobre medios selectivos para gonococos. La colonización faríngea con *Neisseria meningitidis* debe diferenciarse de otros tipos de *Neisseria*.

### Gonorrea ocular en adultos

Esta entidad patológica en un adulto suele ser resultado de la autoinoculación a partir de una zona genital infectada. Como sucede en la infección genital, aquella puede manifestarse como un cuadro clínico grave o, en ocasiones, leve o asintomático. La variabilidad de las manifestaciones tal vez obedezca a diferencias en la capacidad de la cepa infecciosa de desencadenar una reacción inflamatoria. La infección llega a provocar un llamativo edema palpebral, intensa hiperemia y quemosis, así como una profusa secreción purulenta. La conjuntiva inflamada de forma masiva puede cubrir la córnea y el limbo. En ocasiones, las enzimas líticas de los polimorfonucleares que infiltran pueden provocar úlceras corneales y, rara vez, perforación.

La detección y el tratamiento tempranos de este trastorno tienen una importancia capital. La tinción de Gram y el cultivo de la secreción purulenta establecen el diagnóstico. También se deben realizar cultivos genitales.

### Gonorrea en embarazadas, recién nacidos y niños

En el embarazo, la gonorrea puede tener graves consecuencias para la madre y el niño. La identificación de una gonorrea en las fases tempranas de la gestación señala además una población de riesgo de otras

STI, en especial de infección por *Chlamydia* y sífilis. El riesgo de salpingitis y PID (trastornos relacionados con altas tasas de muerte fetal) es más elevado durante el primer trimestre. La infección faríngea, que más a menudo es asintomática, puede ser más común durante el embarazo por la modificación de las prácticas sexuales. Complicaciones frecuentes de la infección gonocócica materna al término del embarazo incluyen rotura prolongada de membranas, parto prematuro, corioamnionitis, infección del muñón del cordón umbilical y septicemia del recién nacido (con detección de *N. gonorrhoeae* en el aspirado gástrico del recién nacido durante el parto). Otros microorganismos y situaciones, como *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *C. trachomatis* y vaginosis bacteriana, se han relacionado con complicaciones similares.

La modalidad más habitual de gonorrea en los recién nacidos es la conjuntivitis gonocócica del recién nacido (oftalmía neonatal), consecuencia de la exposición a las secreciones infectadas del cuello uterino durante el parto. La instilación en los ojos del recién nacido de un fármaco profiláctico (p. ej., gotas de nitrato de plata al 1% o colirios con eritromicina o tetraciclina) es una medida rentable de prevención de la conjuntivitis gonocócica neonatal, pero no resulta eficaz para tratarla, para lo cual son necesarios antibióticos por vía sistémica. Las manifestaciones clínicas son agudas y comienzan a los dos a cinco días del nacimiento. Una conjuntivitis inespecífica inicial con secreción serosanguinolenta va seguida de edema tenso de los dos párpados, quemosis y secreción purulenta, espesa y profusa. Las úlceras corneales pueden provocar nébulas o, en caso de perforación, sinequias anteriores, estafiloma anterior, panofalmitis y ceguera. Las infecciones descritas en los lactantes en otras mucosas, como la vaginitis, la rinitis y la infección anorrectal, es probable que evolucionen sin síntomas. Se ha demostrado colonización faríngea en 35% de los lactantes con conjuntivitis gonocócica y, en esos casos, la tos es la manifestación más destacada. La artritis séptica (véase más adelante) es la manifestación más frecuente de la infección gonocócica general (infección gonocócica diseminada [DGI, *disseminated gonococcal infection*]) en el recién nacido. El inicio suele ser a los tres a 21 días de vida y es frecuente la afectación poliarticular. En casos infrecuentes, se producen septicemia, meningitis y neumonía.

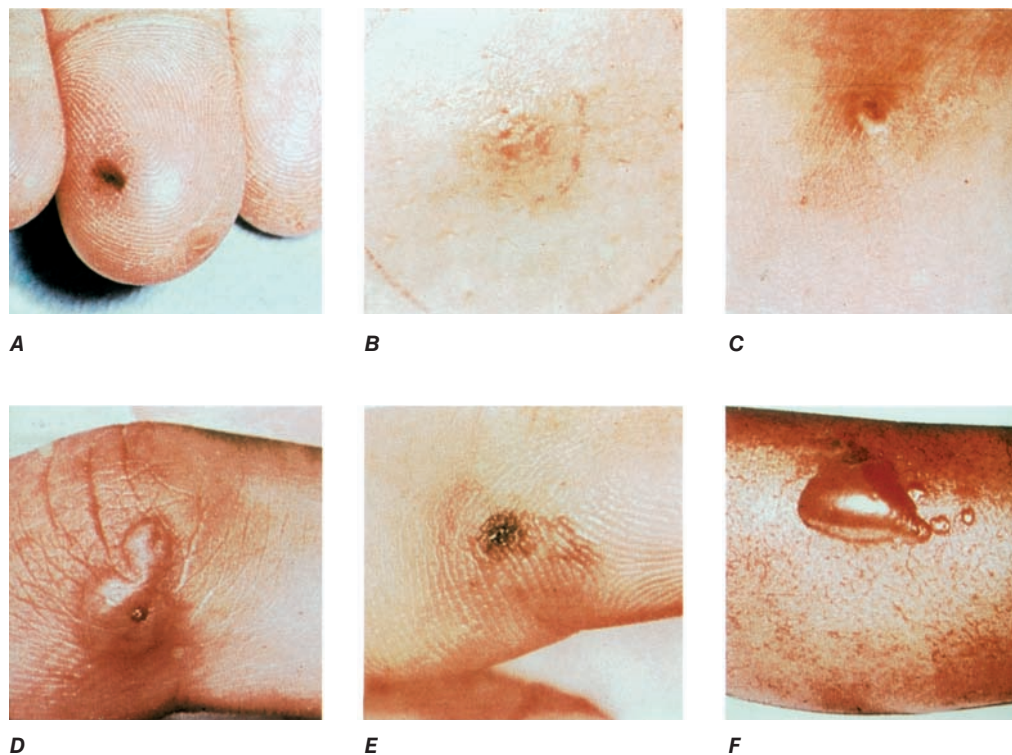
Cualquier STI en niños, una vez superado el período neonatal, suscita la posibilidad de abuso sexual. La manifestación más frecuente de infección gonocócica en pediatría, pasada la lactancia, es la vulvovaginitis gonocócica. Las infecciones anorrectales y faríngeas son habituales y a menudo asintomáticas en estas niñas. En ciertos casos están afectados la uretra, las glándulas de Bartholin o de Skene y el aparato genital superior. En todos los niños con infección gonocócica, se debe valorar la posibilidad de infección por clamidias, sífilis y posiblemente VIH.

### Artritis gonocócica (DGI)

La artritis gonocócica es consecuencia de la bacteriemia por gonococo. En el decenio de 1970, este tipo de artritis ocurría en casi 0.5 a 3% de las personas con una infección gonocócica de las mucosas sin tratamiento. La frecuencia reducida actual puede atribuirse probablemente al descenso en la prevalencia de ciertas cepas que suelen diseminarse. Las cepas de la artritis gonocócica son resistentes a la acción bactericida del suero humano y no suelen suscitar inflamación en la región genital, quizá por la producción limitada de factores quimiotácticos. Las cepas recuperadas de casos de DGI en el decenio de 1970 a menudo provenían del serotipo PorB.1A, eran muy susceptibles a la penicilina y tenían requerimientos especiales de crecimiento (entre otros, arginina, hipoxantina y uracilo) que hacían que el microorganismo tuviera crecimiento lento y fuera más difícil de aislar.

La menstruación es un factor de riesgo de diseminación y ~66% de los casos de DGI se da en mujeres. En casi 50% de los casos femeninos de DGI, los síntomas empiezan en el transcurso de los siete días siguientes al inicio de la menstruación. Los déficit de complemento y, en especial de los componentes que participan en el ensamblaje del complejo de ataque a la membrana (C5 a C9), predisponen a la bacteriemia por neisserias y, en las personas con más de un episodio de DGI, se debe realizar una prueba de detección de la actividad de complemento hemolítico total.

Las manifestaciones clínicas de la artritis gonocócica se han clasificado en dos fases: fase bacteriémica, menos frecuente hoy en día, y fase



**Figura 144-2** Lesiones cutáneas características en pacientes con bacteriemia gonocócica demostrada. Se observan lesiones en varias etapas de evolución. **A.** Petequia muy temprana en el dedo. **B.** Lesión papulosa inicial de 7 mm de diámetro en la extremidad inferior. **C.** Pústula con costra central como consecuencia de una

lesión petequeal temprana. **D.** Lesión pustulosa en el dedo. **E.** Lesión madura con necrosis central (zona negruzca) con base hemorrágica. **F.** Ampolla en la superficie tibial anterior. (Con autorización de KK Holmes et al: *Disseminated gonococcal infection. Ann Intern Med* 74:979, 1971.)

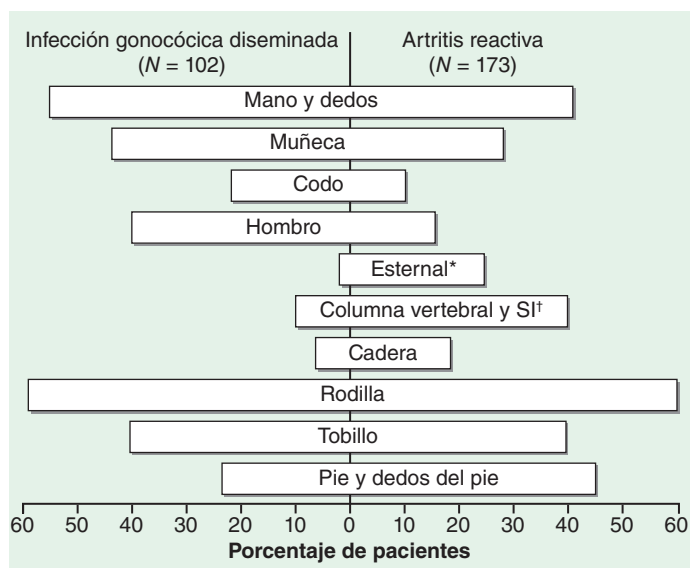
circunscrita a las articulaciones, con artritis supurativa. El avance no suele ser manifiesto. Los pacientes en fase bacteriémica tienen una temperatura más alta y la fiebre suele acompañarse de escalofríos. También es frecuente el dolor articular que a menudo conlleva tenosinovitis y lesiones cutáneas. La poliartralgia afecta casi siempre las rodillas, los codos y las articulaciones más distales; por lo general, elude los huesos de la cabeza y el tronco. Las lesiones cutáneas aparecen en ~75% de los pacientes y se caracterizan por pápulas y pústulas, a menudo con un componente hemorrágico (fig. 144-2, véase también fig. e7-44). Se han descrito otras manifestaciones de dermatitis no infecciosa, como lesiones nodulares, urticaria y eritema multiforme. Por lo general, estas lesiones se observan en las extremidades; su número varía entre cinco y 40. El diagnóstico diferencial de la etapa de bacteriemia de DGI incluye artritis reactiva, artritis reumatoide aguda, sarcoidosis, eritema nudoso, artritis farmacoinducida e infecciones virales (p. ej., hepatitis B e infección aguda por VIH). La distribución de los síntomas articulares en la artritis reactiva difiere de la que se observa en la DGI (fig. 144-3), al igual que las manifestaciones cutáneas y genitales (cap. 325).

La artritis supurativa afecta una o dos articulaciones, más a menudo (en frecuencia decreciente) rodillas, muñecas, tobillos y codos; en ocasiones, se afectan otras articulaciones. En la mayoría de los pacientes con artritis séptica gonocócica, no hay antecedente de poliartralgias o lesiones cutáneas previas; en ausencia de infección genital sintomática, esta enfermedad es indistinguible de la artritis séptica causada por otros microorganismos patógenos. El diagnóstico diferencial de la artritis aguda en adultos jóvenes se describe en el capítulo 334. A veces, la artritis séptica se complica con osteomielitis de las articulaciones pequeñas de las manos. La endocarditis gonocócica, aunque inusual en el presente, era relativamente frecuente en la época preantibiótica y fue la causa de 25% de los casos publicados de endocarditis. Otra complicación fuera de lo común de la DGI es la meningitis.

**Infección gonocócica en personas infectadas por VIH**

La relación entre la gonorrea y la adquisición del VIH se ha demostrado en varios estudios bien controlados, sobre todo en Kenia y Zaire. Las

STI no ulcerativas facilitan tres a cinco veces la transmisión del VIH, tal vez por el aumento de la eliminación de virus en personas con uretritis o cervicitis (cap. 189). Se ha detectado VIH mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) con mayor frecuencia en el eyaculado de varones VIH positivos con uretritis gonocócica que en los varones VIH positivos con uretritis no gonocócica. Los resultados positivos de la PCR disminuyen a la mitad después de



**Figura 144-3** Distribución de las articulaciones con artritis en 102 pacientes con infección gonocócica diseminada y 173 enfermos con artritis reactiva. \*Incluye las articulaciones esternoclaviculares. †SI, articulación sacroiliaca. (Con autorización de M Kousa et al: *Frequent association of chlamydial infection with Reiter's syndrome. Sex Trans Dis* 5:57, 1978.)

un tratamiento apropiado de la uretritis. La gonorrea no sólo facilita la transmisión del VIH, también puede aumentar el riesgo del sujeto de contraer la infección. Se ha propuesto que el mecanismo de este último hecho es un aumento relevante de linfocitos T CD4+ y de células dendríticas que se pueden infectar por VIH en las secreciones del endocervix de las mujeres con STI no ulcerativas, comparadas con las que sufren infecciones de transmisión sexual ulcerativas.

## ■ DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Se puede obtener un diagnóstico rápido de infección gonocócica en los varones mediante la tinción de Gram del exudado uretral (fig. 144-1). La detección de diplococos gramnegativos intracelulares suele ser muy específica y susceptible en el diagnóstico de la uretritis gonocócica en varones sintomáticos, pero su susceptibilidad para el diagnóstico de la cervicitis gonocócica sólo es ~50%. Las muestras se deben recolectar con torundas de dacrón o de rayón. Parte de la muestra se inocula en una placa de medio de Thayer-Martin modificado u otro medio selectivo de cultivo. Es importante procesar de inmediato todas las muestras, porque los gonococos no soportan la desecación. Si las placas no se pueden incubar de inmediato, se pueden mantener de manera segura durante varias horas a temperatura ambiental en recipientes de extinción de bujía antes de la incubación. Si la muestra se ha de procesar en 6 h o menos, su transporte se facilita con el empleo de sistemas de transporte de torundas no nutritivos, como el medio de Stuart o de Amies. Para periodos más largos (p. ej., cuando se deben remitir por correo las muestras para cultivo) se pueden emplear medios de cultivo con producción autónoma de CO<sub>2</sub>, que se encuentran disponibles en el comercio. También se deben obtener muestras para el diagnóstico de infección por clamidias (cap. 176).

En la tinción de Gram del endocervix, con frecuencia se observan polimorfonucleares (PMN) y su número excesivo (≥30 PMN por campo en cinco campos microscópicos de inmersión en aceite a 1 000×) establece la presencia de un exudado inflamatorio. Por desgracia, la presencia o la ausencia de diplococos gramnegativos intracelulares en los frotis cervicales no establece con precisión qué pacientes padecen gonorrea y el diagnóstico en estas circunstancias se debe hacer por medio de un cultivo o algún otro método apropiado de diagnóstico. La susceptibilidad de un único cultivo de endocervix es ~80 a 90%. Si hay antecedentes de sexo anal, se debe cultivar una extensión de la pared rectal (no contaminada con heces). Es imposible establecer un diagnóstico de presunción de gonorrea basado en la presencia de diplococos gramnegativos en el exudado faríngeo, porque otras especies de *Neisseria* forman parte de la microflora normal.

Cada vez es más frecuente que las sondas de ácidos nucleicos sustituyan al cultivo para la detección directa de *N. gonorrhoeae* en muestras genitourinarias. Un análisis común emplea una sonda de DNA quimioluminiscente no isotópica que produce hibridación específica con el RNA ribosómico 16S gonocócico; este análisis es tan sensible como las técnicas convencionales de cultivo. Una desventaja de los análisis no basados en cultivo es que no puede recuperarse a *N. gonorrhoeae* para cultivo a partir de los sistemas de transporte. Así, si se necesita una prueba de confirmación con cultivo y realización de pruebas formales de susceptibilidad a antimicrobianos, éstas no podrán llevarse a cabo. Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT, *nucleic acid amplification tests*) disponibles en el comercio ofrecen una ventaja: pueden realizarse pruebas en muestras de orina con una susceptibilidad similar a la obtenida cuando se obtienen muestras uretrales o del cuello uterino con hisopo para cultivo y para otras pruebas diferentes a las NAAT.

En vista de los problemas legales, el método que se prefiere utilizar para el diagnóstico de infección gonocócica en niños es el cultivo estandarizado. La presencia de dos NAAT positivas, cada una con una secuencia distinta de ácidos nucleicos como objetivo, pueden sustituirse con un cultivo del cuello uterino o la uretra como prueba legal de infección; no obstante, las muestras cervicales no se recomiendan en niñas prepúberes. La *Food and Drug Administration* de Estados Unidos no ha aprobado el uso de otras pruebas de infección gonocócica en muestras de faringe y recto de niños enfermos. Los cultivos se deben tomar de la faringe y el ano de niñas y niños, la vagina de niñas y la uretra de niños. Para los niños con secreción uretral, basta con una muestra de la se-

creción del meato urinario para el cultivo. Las supuestas colonias de *N. gonorrhoeae* deben identificarse de manera definitiva por lo menos a través de dos procedimientos independientes.

En los casos en los que se sospecha DGI, es indispensable obtener hemocultivos. El empleo de tubos de hemocultivo Isolator puede aumentar el rendimiento. La probabilidad de positividad del hemocultivo disminuye pasadas las primeras 48 h de enfermedad. El líquido sinovial se debe inocular en caldo de hemocultivo y sembrar en agar achocolatado, en lugar de hacerlo en medio selectivo, porque es improbable que este líquido esté contaminado con bacterias comensales. Es infrecuente recuperar gonococos de derrames articulares tempranos que contienen <20 000 leucocitos/μl, pero se pueden recuperar de derrames que contengan >80 000 leucocitos/μl. Es raro hallar el agente patógeno en la sangre y el líquido sinovial del mismo paciente.

## TRATAMIENTO Infecciones gonocócicas

El fracaso terapéutico puede conducir a la transmisión continua y al surgimiento de resistencias a los antibióticos. La importancia de un tratamiento adecuado con un régimen que el paciente pueda cumplir no ha de pasarse por alto. Así, se han creado regímenes terapéuticos de dosis única con alta eficacia para infecciones gonocócicas no complicadas. Los lineamientos terapéuticos actualizados a 2010 para las infecciones gonocócicas publicadas por los *Centers for Disease Control and Prevention* se resumen en el cuadro 144-1; las recomendaciones para la gonorrea no complicada aplican para los individuos infectados con VIH y para pacientes no infectados con dicho virus.

Hoy en día, el tratamiento tradicional de la infección gonocócica de uretra, cuello uterino, recto o faringe sin complicaciones consta de una sola dosis de ceftriaxona, cefalosporina de tercera generación, por vía intramuscular y cefixima ingerida, con las cuales casi siempre se logra la curación. Fuera de Estados Unidos, en ocasiones la cefixima ha fracasado contra las cepas de *N. gonorrhoeae* con MIC elevada de las cefalosporinas de tercera generación. En dicho país, ya no se recomienda la prescripción de regímenes que contienen quinolona como tratamiento de primera elección por la farmacorresistencia tan amplia contra estos antimicrobianos.

Es frecuente la infección simultánea por *C. trachomatis*, por lo cual el régimen inicial incorpora también algún fármaco (p. ej., azitromicina o doxiciclina) eficaz contra clamidia. Las embarazadas con gonorrea no deben recibir doxiciclina, por lo que las medidas terapéuticas constan de un macrólido contra la clamidia. El tratamiento con una sola dosis de 1 g de azitromicina, que es eficaz en las infecciones no complicadas por clamidia, logra una inaceptable tasa de curación muy reducida (93%) de las infecciones gonocócicas, por lo cual no se utiliza sola. Una sola dosis de azitromicina de 2 g, principalmente la presentación de microesferas de liberación prolongada, aporta azitromicina a la parte baja del aparato digestivo, lo cual mejora su tolerancia. La azitromicina es útil contra las cepas susceptibles, pero este medicamento es costoso, causa molestias digestivas y no se recomienda como tratamiento sistemático ni de primera elección de la gonorrea. También se ha utilizado espectinomina en las infecciones gonocócicas no complicadas en personas alérgicas a la penicilina fuera de Estados Unidos, pero hoy en día no se utiliza en ese país. Es importante señalar que la eficacia limitada de la espectinomina en el tratamiento de las infecciones faríngeas reduce su utilidad en las poblaciones con una frecuencia elevada de esta infección, como sucede entre los homosexuales.

Los pacientes con infecciones no complicadas que reciben un régimen recomendado, no necesitan volver a hacerse pruebas para demostrar la curación. Se deben realizar cultivos para *N. gonorrhoeae* si persisten los síntomas después del tratamiento con los lineamientos indicados y, en cualquier gonococo que se aísla, se ha de estudiar la susceptibilidad a los antimicrobianos.

La faringitis gonocócica sintomática es más difícil de erradicar que la infección genital. Las personas que no toleran las cefalosporinas o las quinolonas, se pueden tratar con espectinomina, si está



**CUADRO 144-1** Tratamiento recomendado para infecciones gonocócicas:  
Guías de 2010 de los *Centers for Disease Control and Prevention*

Diagnóstico	Tratamiento de elección <sup>a</sup>
Infección gonocócica no complicada de cuello uterino, uretra, faringe <sup>b</sup> o recto	
Regímenes de primera elección	Ceftriaxona (250 mg IM, dosis única) o Cefixima (400 mg por vía oral, dosis única) más Tratamiento contra <i>Chlamydia</i> si no se descarta infección por esta bacteria: Azitromicina (1 g por vía oral, dosis única) o Doxiciclina (100 mg por vía oral c/12 h por 7 días)
Regímenes alternativos	Ceftizoxima (500 mg IM, dosis única) o Cefotaxima (500 mg IM, dosis única) o Espectinomina (2 g IM, dosis única) <sup>c,d</sup> o Cefotetán (1 g IM, dosis única) más probenecid (1 g por vía oral, dosis única) <sup>c</sup> o Cefoxitina (2 g IM, dosis única) más probenecid (1 g por vía oral dosis única) <sup>c</sup>
Epididimitis	Véase capítulo 130
Enfermedad inflamatoria pélvica	Véase capítulo 130
Conjuntivitis gonocócica en adultos	Ceftriaxona (1 g IM, dosis única) <sup>e</sup>
Oftalmía neonatal <sup>f</sup>	Ceftriaxona (25-50 mg/kg IV, dosis única, no exceder 125 mg)
Infección gonocócica diseminada <sup>g</sup>	
Tratamiento inicial <sup>h</sup>	
Paciente que tolera los fármacos lactámicos β	Ceftriaxona (1 g IM o IV c/24 h; tratamiento recomendado) o Cefotaxima (1 g IV c/8 h) o Ceftizoxima (1 g IV c/8 h)
Paciente alérgico a los fármacos lactámicos β	Espectinomina (2 g IM c/12 h) <sup>d</sup>
Continuación del tratamiento	Cefixima (400 mg por vía oral c/12 h)
Meningitis o endocarditis	Véase texto <sup>i</sup>

<sup>a</sup> El fracaso verdadero del tratamiento con un régimen recomendado es infrecuente y obliga a buscar reinfección o a descartar otro diagnóstico.

<sup>b</sup> La ceftriaxona es el único fármaco recomendado para el tratamiento de las infecciones faríngeas.

<sup>c</sup> La espectinomina, el cefotetán y la cefoxitina, que son otras opciones, hoy en día no existen o son muy escasos en Estados Unidos.

<sup>d</sup> La espectinomina no siempre es eficaz en el tratamiento de la gonorrea faríngea.

<sup>e</sup> Además del lavado del ojo infectado con solución salina (en una ocasión).

<sup>f</sup> Los regímenes profilácticos se describen en el texto.

<sup>g</sup> Está indicado hospitalizar al paciente cuando el diagnóstico es incierto, en caso de artritis notable con derrame o cuando hay la posibilidad de que el paciente no cumpla el tratamiento.

<sup>h</sup> Los regímenes iniciales se prolongan durante 24 a 48 h después de la mejoría clínica y posteriormente se pueden sustituir por otro régimen de sostén hasta completar una semana de tratamiento antimicrobiano. Es indispensable administrar medidas terapéuticas contra clamidia cuando no se ha descartado esta infección. Las fluoroquinolonas constituyen una alternativa cuando es posible demostrar susceptibilidad a los antimicrobianos por medio de cultivo del microorganismo causal.

<sup>i</sup> Está indicado hospitalizar al paciente para excluir la posibilidad de meningitis o endocarditis.

disponible, pero este fármaco obtiene una tasa de curación  $\leq 52\%$ . En quienes se administra espectinomina, se obtiene una muestra faríngea para cultivo tres a cinco días después del tratamiento, como prueba de curación. Puede utilizarse una dosis única de 2 g de azitromicina en regiones donde hay baja tasa de resistencia a la azitromicina.

Los tratamientos de la epididimitis y de las PID gonocócicas se analizan en el **capítulo 130**. Las infecciones gonocócicas oculares de niños y adultos se deben tratar con una dosis única de ceftriaxona combinada con la irrigación de las conjuntivas con solución salina (ambas realizadas pronto) y se debe llevar a cabo una valoración oftalmológica cuidadosa en los pacientes, que incluya una exploración con lámpara de hendidura.

La DGI tal vez necesite dosis mayores y durante más tiempo (cuadro 144-1). Está indicado el ingreso hospitalario si el diagnóstico plantea dudas, si el paciente tiene enfermedad articular delimitada que requiere aspiración o si no es fiable respecto del cumplimiento terapéutico. Sólo de forma ocasional es necesario el drenaje abierto (p. ej., en infecciones de la cadera que pueden resultar difíciles de drenar por vía percutánea). Para aliviar el dolor y apremiar la mejoría de las articulaciones afectadas, cabe emplear antiinflamatorios no esteroideos. La meningitis y la endocarditis gonocócicas se deben tratar en el hospital con ceftriaxona por vía intravenosa en dosis altas (1 a 2 g cada 12 h); el tratamiento debe prolongarse durante 10 a 14 días en el caso de la meningitis y por lo menos cuatro semanas en la endocarditis. En todas las personas que sufren más de un episodio de DGI, se debe estudiar la posible existencia de un déficit de complemento.

## ■ PROFILAXIS Y CONTROL

Los preservativos, si se emplean de manera adecuada, confieren una protección eficaz contra la transmisión y la adquisición de gonorrea, así como ante otras infecciones transmitidas desde las superficies mucosas genitales o hacia ellas. Los espermicidas que se emplean con el diafragma o las esponjas cervicales que contienen nonoxinol 9 ofrecen cierta protección contra la gonorrea y las infecciones por clamidias. Sin embargo, la utilización frecuente de preparados que contienen nonoxinol 9 conlleva trastornos de la mucosa que, de manera paradójica, pueden facilitar el riesgo de infección por VIH en caso de exposición. Se debe aleccionar a todos los pacientes a que envíen a sus parejas sexuales para valoración y tratamiento. En todos los contactos sexuales de las personas con gonorrea, es indispensable estudiar y tratar las infecciones por *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* si el contacto con el paciente se produjo <60 días antes del inicio de los síntomas o del diagnóstico de la infección en el enfermo. Si el último contacto sexual del paciente tuvo lugar >60 días antes del inicio de los síntomas o del diagnóstico, es necesario tratar al contacto sexual más reciente. Los fármacos suministrados

por la pareja sexual o la emisión de prescripciones para obtener medicamentos para tratar la gonorrea y la clamidiosis, disminuyen la probabilidad de reinfección (o recurrencia) en sujetos infectados. En estados donde lo permite la ley, este método es una opción para el tratamiento de las parejas sexuales. Se debe inducir a los afectados a la abstinencia sexual hasta terminar las medidas terapéuticas y que desaparezcan los síntomas tanto en ellos como en los contactos. Es necesario hacer hincapié en la prevención mediante educación para la salud, la asesoría individual y la modificación de conductas. Es importante ofrecer a las personas con vida sexual activa, en especial a los adolescentes, una prueba para detectar STI. En varones, la presencia de NAAT en orina o una muestra uretral sirve para la detección. Prevenir la propagación de la gonorrea puede ayudar a reducir la transmisión del VIH. Todavía no se cuenta con una vacuna eficaz contra la gonorrea, pero se están probando inmunizaciones experimentales.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores reconocen las contribuciones de los doctores King K. Holmes y Stephen A. Morse al capítulo dedicado a esta materia en las ediciones precedentes.

## LECTURAS ADICIONALES

- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP); [www.cdc.gov/std/GISP/](http://www.cdc.gov/std/GISP/)
- : Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR Recomm Rep 59(RR-12):49, 2010
- GAYDOS CA: Nucleic acid amplification tests for gonorrhea and *Chlamydia*: Practice and applications. Infect Dis Clin North Am 19:367, 2005
- GOLDEN MR et al: Effect of expedited treatment of sex partners on recurrent or persistent gonorrhea or chlamydial infections. N Engl J Med 352:676, 2005
- HOOKE EW III, HOLMES KK: Gonococcal infections. Ann Intern Med 102:229, 1985
- LAGA M et al: Non-ulcerative sexually transmitted diseases as risk factors for HIV-1 transmission in women: Results from a cohort study. AIDS 7:95, 1993
- O'BRIEN JP et al: Disseminated gonococcal infection: A prospective analysis of 49 patients and a review of pathophysiology and immune mechanisms. Medicine (Baltimore) 62:395, 1983
- WORKOWSKI KA et al: Emerging antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: Urgent need to strengthen prevention strategies. Ann Intern Med 148:606, 2008
- ZHAO S et al: Genetics of chromosomally mediated intermediate resistance to ceftriaxone and cefixime in *Neisseria gonorrhoeae*. Antimicrob Agents Chemother 53:3744, 2009

# CAPÍTULO 145

## Infecciones por *Haemophilus* y *Moraxella*

Timothy F. Murphy



### HAEMOPHILUS INFLUENZAE

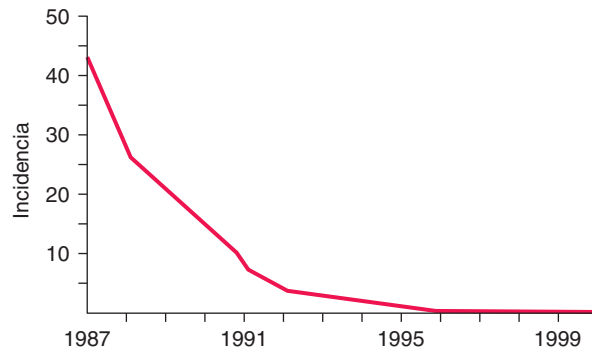
#### MICROBIOLOGÍA

*Haemophilus influenzae* fue identificado por vez primera en 1892 por Pfeiffer, quien llegó a la conclusión errónea que esta bacteria era la causa de la gripe (influenza). Este microorganismo es pequeño ( $1 \times 0.3 \mu\text{m}$ ), gramnegativo, de forma variable; por ello, se describe con frecuencia como coccobacilo pleomórfico. En las muestras clínicas, como la del líquido cefalorraquídeo (LCR) y la de esputo, a menudo captan muy poco la safranina como colorante y por ello con facilidad no se le identifica.

*Haemophilus influenzae* crece en medios aeróbicos y anaeróbicos. Su crecimiento aeróbico requiere dos factores: hemina (factor X) y dinucleótido de nicotinamida y adenina (factor V). Estos requisitos se utilizan en el laboratorio clínico para identificar la bacteria. Debe tenerse cuidado al distinguir *H. influenzae* de *H. haemolyticus*, un comensal del aparato respiratorio cuyas necesidades de crecimiento son idénticas. De manera clásica, se ha distinguido *H. haemolyticus* de *H. influenzae* por la hemólisis en agar de sangre de caballo. Sin embargo, una proporción importante de las cepas de *H. haemolyticus* recientemente se han reconocido como no hemolíticas. Un análisis de las secuencias ribosómicas 16S es un método fiable para distinguir estas dos especies.

Se han descrito seis serotipos principales de *H. influenzae*, designados por las letras *a* hasta *f*, con base en las cápsulas de polisacárido diferentes desde el punto de vista antigénico. Además, algunas cepas carecen de cápsula de polisacárido y se denominan cepas *no tipificables*. Las cepas tipo *b* y las no tipificables son las que presentan mayor relevancia clínica (cuadro 145-1), aunque también pueden causar enfermedad otras cepas encapsuladas diferentes de las del tipo *b*. *H. influenzae* fue el primer microorganismo de vida independiente cuyo genoma se secuenció en su totalidad.

La cápsula de tipo *b* característica desde el punto de vista antigénico es un polímero lineal constituido por fosfato de ribosilribitol. Las cepas de *H. influenzae* tipo *b* (Hib) afectan principalmente a lactantes y niños



**Figura 145-1** Incidencia estimada (por 100 000) de enfermedad invasora por *Haemophilus influenzae* tipo *b*, en niños menores de cinco años de edad: 1987-2000. Desde el año 2000 se han notificado menos de 40 casos. (Datos tomados de los Centers for Disease Control and Prevention.)

menores de seis años de edad. Las cepas no tipificables son de modo fundamental patógenas de las mucosas, aunque en ocasiones causan enfermedad invasora.

#### EPIDEMIOLOGÍA Y TRANSMISIÓN

*Haemophilus influenzae* es un agente patógeno exclusivamente humano. El microorganismo se transmite por pequeñas gotas de saliva a través del aire o por contacto directo con secreciones o fómites. La colonización por *H. influenzae* no tipificable es un proceso dinámico; se adquieren nuevas cepas y otras son sustituidas de manera periódica.



El uso tan extendido de vacunas a base de conjugado de Hib ha generado una reducción notable en la frecuencia de colonización nasofaríngea con Hib y de infección por este microorganismo (fig. 145-1). Sin embargo, la mayoría de los niños de todo el mundo sigue sin inmunizarse. La infección invasora por Hib ocurre a escala mundial de manera predominante en niños no inmunizados y en aquellos que no han completado la serie primaria de inmunización. Algunos grupos tienen mayor incidencia de enfermedad invasora por Hib, en comparación con la población general e incluyen niños de raza negra y estadounidenses nativos. Hasta la fecha no se ha explicado dicho incremento en la incidencia, pero algunos factores pueden ser importantes que incluyen la edad en la fecha de exposición a la bacteria, la situación socioeconómica y las diferencias genéticas.

#### PATOGENIA

Las cepas de Hib causan enfermedad de orden general por invasión y propagación hematogena a partir de las vías respiratorias hasta sitios distantes, como las meninges, los huesos y las articulaciones. El polisacárido tipo *b* capsular es un factor importante en la virulencia que influye en la capacidad de la bacteria para no oponizarse y ocasionar enfermedad de tipo general. Las cepas no tipificables originan enfermedad por invasión local de superficies mucosas. Aparece otitis media cuando la bacteria llega al oído medio a través de la trompa de Eustaquio. Los adultos con bronquitis crónica muestran recurrencias de infección en vías respiratorias inferiores por cepas no tipificables. Además, la colonización persistente por *H. influenzae* no tipificable de las vías respiratorias inferiores de adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC, *chronic obstructive pulmonary disease*), contribuye a la inflamación de dichas vías que es el signo característico de la enfermedad. Las cepas no tipificables que causan infección en adultos con EPOC difieren en su potencial patógeno y el contenido del genoma de otras que originan otitis media. Es pequeña la incidencia de enfermedad invasora causada por las cepas no tipificables. Las cepas que generan enfermedad invasora muestran diversidad genética y fenotípica.

#### RESPUESTA INMUNITARIA

Los anticuerpos frente a la cápsula son importantes como mecanismo de protección ante la infección por cepas de Hib. La concentración de

**CUADRO 145-1** Características de las cepas no tipificables y de tipo *b* de *Haemophilus influenzae*

Característica	Cepas tipo <i>b</i>	Cepas no tipificables
Cápsula	Fosfato de ribosilribitol	No encapsuladas
Patogenia	Infección agresiva por diseminación hematogena	Infecciones de las mucosas por diseminación contigua
Manifestaciones clínicas	Meningitis e infección agresiva en lactantes y niños con vacunación incompleta	Otitis media en lactantes y niños; infección de las vías respiratorias inferiores en adultos con bronquitis crónica
Evolución	Básicamente clonal	Diversas desde el punto de vista genético
Vacuna	Vacunas conjugadas altamente eficaces	No disponible; en investigación



anticuerpos séricos (adquiridos de la madre) frente al polisacárido capsular, que es un polímero de fosfato de ribosa de polirribitol (PRP, *polyribitol ribose phosphate*), disminuye desde el nacimiento hasta los seis meses de edad; en ausencia de vacunación, esta concentración sigue siendo baja hasta aproximadamente los dos o tres años de vida. La edad a la que se observa el nivel más bajo de anticuerpos coincide con la de máxima incidencia de la enfermedad tipo b. Los anticuerpos frente al PRP aparecen más tarde debido en parte a la exposición a Hib, o debido a antígenos de reacción cruzada. La enfermedad sistémica por Hib es infrecuente después de los seis años de edad a causa de la presencia de anticuerpos protectores. Se han elaborado vacunas en las que el PRP está conjugado con moléculas proteínicas transportadoras; hoy en día, estas vacunas se utilizan con mucha frecuencia. Ellas generan una respuesta de anticuerpos frente al PRP en los lactantes y son eficaces para prevenir las infecciones invasoras en lactantes y niños.

Debido a que las cepas no tipificables carecen de cápsula, la respuesta inmunitaria frente a la infección está dirigida contra antígenos no capsulares. Estos antígenos no capsulares de *Haemophilus influenzae* han generado un interés considerable como objetivos de la respuesta inmunitaria humana y como posibles componentes de vacunas. La respuesta inmunitaria del ser humano a las cepas no tipificables parece ser específica de cada cepa, lo cual explica en parte la tendencia que muestran estas cepas a producir otitis media recurrente y exacerbaciones periódicas de bronquitis crónica en hospedadores con inmunodepresión.

## ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### *Haemophilus influenzae* tipo b

La manifestación más grave de la infección por Hib es la meningitis (cap. 381), la cual afecta de modo predominante a niños menores de dos años de vida. Las manifestaciones clínicas de la meningitis producida por Hib son similares a las de la meningitis causada por cualquier otra bacteria patógena. Las características de inicio más frecuentes son la fiebre y las alteraciones funcionales del sistema nervioso central. La rigidez de nuca puede ser evidente o estar ausente. La complicación más habitual es el derrame subdural que se debe sospechar cuando, a pesar de dos o tres días de tratamiento antibiótico apropiado, el lactante presenta convulsiones, hemiparesia u obnubilación sostenida. La mortalidad global por meningitis causada por Hib es de ~5% y la tasa de morbilidad es elevada. Hasta 6% de los pacientes que sobreviven presenta sordera sensorial permanente y ~25% queda con alguna minusvalía relevante. Cuando se incluyen las minusvalías más leves, hasta 50% de los pacientes que sobreviven presenta algún tipo de secuelas neurológicas, como sordera parcial y retraso en el desarrollo del lenguaje.

La epiglotitis (cap. 31) es una infección potencialmente fatal que conlleva celulitis de la epiglotis y los tejidos supraglóticos y que puede causar obstrucción de las vías respiratorias superiores. Sus características epidemiológicas típicas son la aparición en un grupo de mayor edad (dos a siete años) en comparación con otras infecciones por Hib y su inexistencia en los indios navajos y esquimales de Alaska. El cuadro clínico de laringitis y fiebre evoluciona pronto hacia disfagia, babeo y obstrucción de las vías respiratorias. También ocurre epiglotitis en adultos.

La celulitis (cap. 125) por Hib afecta a niños pequeños. La localización más frecuente es la cabeza o el cuello y las zonas afectadas adquieren en ocasiones una coloración azul rojiza característica. La mayoría de los pacientes presenta bacteriemia y 10% muestra un foco adicional de infección.

*Haemophilus influenzae* tipo b causa neumonía en los lactantes. La infección es clínicamente indistinguible de otros tipos de neumonía bacteriana (p. ej., neumonía neumocócica) excepto por el hecho de que tiene mayor tendencia a afectar la pleura.

Algunos otros procesos invasores menos frecuentes pueden generar manifestaciones clínicas importantes de la infección por Hib en niños. Entre aquéllos se encuentran: osteomielitis, artritis séptica, pericarditis, celulitis orbitaria, endoftalmis, infección del aparato urinario, abscesos y bacteriemia sin foco identificable.

### *Haemophilus influenzae* no tipificable

La bacteria que con mayor frecuencia origina las exacerbaciones de EPOC es *H. influenzae* no tipificable; tales exacerbaciones se caracteri-

zan por incremento de la tos, producción de esputo y disnea (falta de aire). Surge febrícula y, en las radiografías de tórax, no se identifican infiltrados. Las cepas no tipificables también causan neumonía bacteriana de origen extrahospitalario en los adultos, en particular en pacientes de EPOC o sida. El cuadro clínico de la neumonía por *H. influenzae* es similar al que generan otros tipos de neumonía bacteriana (incluida la causada por neumococos).

*Haemophilus influenzae* no tipificable es una de las tres causas más frecuentes de otitis media en niños (las otras dos son *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*) (cap. 31). Los lactantes tienen fiebre y están irritables, en tanto que los niños de mayor edad señalan dolor en el oído. Antes de la otitis media, surgen síntomas de infección de las vías respiratorias superiores por virus. El diagnóstico se hace por otoscopia neumática. En lo que toca al diagnóstico etiológico, a pesar de no buscarle de modo sistemático, se le puede corroborar por timpanocentesis y cultivo del líquido del oído medio. Los signos clínicos que surgen en la otitis media por *H. influenzae* comprenden el antecedente de episodios repetitivos, ineficacia del tratamiento, conjuntivitis concomitante, otitis media bilateral y, en fecha reciente, tratamiento con antimicrobianos. El empleo cada vez mayor de vacunas hechas con conjugado del polisacárido de neumococos en lactantes ha generado un aumento relativo de la proporción de casos de otitis media causados por *H. influenzae*.

*Haemophilus influenzae* no tipificable también ocasiona infección puerperal y es causa importante de bacteriemia neonatal. Las cepas no tipificables en cuestión con semejanza esencial a *H. haemolyticus* tienden a ser del biotipo IV y originan enfermedad invasora después de colonizar el aparato genital de la mujer.

*Haemophilus influenzae* no tipificable causa sinusitis (cap. 31) en adultos y niños. Además, la bacteria es una fuente menos frecuente de algunas infecciones invasoras; estas comprenden empiema, epiglotitis del adulto, pericarditis, celulitis, artritis séptica, osteomielitis, endocarditis, colecistitis, infecciones intraabdominales, infecciones del aparato urinario, mastoiditis, infección de un injerto de aorta y bacteriemia sin un foco detectable. Muchas de las infecciones invasoras por *H. influenzae* en países en que se usan ampliamente vacunas contra VIH son generadas sobre todo por cepas no tipificables. Muchos pacientes con bacteriemia por *H. influenzae* tienen otro trastorno de "fondo", como infección por VIH, enfermedad cardiopulmonar, alcoholismo o cáncer.

## ■ DIAGNÓSTICO

El método más fiable para establecer el diagnóstico de infección por Hib es la recuperación del microorganismo en cultivo. La presencia de cocobacilos gramnegativos en muestras de LCR teñidas con Gram es un indicio fuerte de meningitis por Hib. La obtención del microorganismo en el LCR confirma el diagnóstico. Los cultivos de otros líquidos corporales normalmente estériles, como la sangre, el líquido articular, el líquido pleural, el líquido pericárdico y el derrame subdural, confirman otras infecciones.

La detección de PRP constituye un método auxiliar del cultivo para el diagnóstico rápido de meningitis por Hib. Las pruebas de inmunoelectroforesis, aglutinación del látex, coaglutinación e inmunoenzimología de adsorción son eficaces para detectar PRP. Estas determinaciones son de particular utilidad cuando los pacientes han recibido previamente tratamiento antimicrobiano y, por tanto, es probable que presenten cultivos negativos.

*Haemophilus influenzae* no tipificable es básicamente un agente patógeno de mucosas, razón por la cual forma parte de la flora mixta; ante tal situación, es muy difícil el diagnóstico etiológico. Un fuerte argumento a favor de la infección por *H. influenzae* no tipificable es el predominio de cocobacilos gramnegativos entre abundantes leucocitos polimorfonucleares en una muestra de esputo teñida con Gram y procedente de un paciente con sospecha de neumonía. Aunque en una pequeña proporción de enfermos con neumonía por *H. influenzae* no tipificable se puede detectar bacteriemia, la mayoría de estos individuos presenta hemocultivos negativos.

El diagnóstico de otitis media se realiza por la detección de líquido en el oído medio mediante otoscopia neumática. El diagnóstico etiológico requiere la timpanocentesis, pero no se realiza de manera sistemática. También es necesario un procedimiento con penetración corporal para

identificar la causa de la sinusitis; por tanto, el tratamiento suele ser empírico una vez que se sospecha el diagnóstico por los síntomas clínicos y los datos en las radiografías de senos.

## TRATAMIENTO *Haemophilus influenzae*

El tratamiento inicial en la meningitis por Hib debe consistir en una cefalosporina, como ceftriaxona o cefotaxima. En los niños, la dosis de ceftriaxona es de 75 a 100 mg/kg/día administrados en dos dosis con intervalo de 12 h. La dosis pediátrica de cefotaxima la conforman 200 mg/kg/día repartidos en cuatro dosis con intervalos de 6 h. La dosis en el adulto la constituyen 2 g cada 12 h en el caso de la ceftriaxona y 2 g cada 4 a 6 h con la cefotaxima. Otra opción terapéutica para el tratamiento inicial es la ampicilina (200 a 300 mg/kg/día repartidos en cuatro dosis) más cloranfenicol (75 a 100 mg/kg/día repartidos en cuatro dosis). El tratamiento se debe continuar durante un total de una a dos semanas.

La administración de glucocorticoides a los pacientes con meningitis por Hib reduce la incidencia de secuelas neurológicas. El mecanismo más probable es la reducción de la inflamación inducida por mediadores de la inflamación de la pared bacteriana cuando los microorganismos son destruidos por los antimicrobianos. La dexametasona (0.6 mg/kg/día por vía intravenosa, en cuatro dosis divididas, durante dos días) se recomienda para el tratamiento de la meningitis por Hib en niños mayores de dos meses de edad.

Las infecciones invasoras distintas de la meningitis se deben tratar con los mismos antimicrobianos. En la epiglotitis, la dosis de ceftriaxona es de 50 mg/kg/día y la de cefotaxima de 150 mg/kg/día, fraccionada cada 8 h. La epiglotitis constituye una urgencia médica en la que es absolutamente imprescindible mantener la permeabilidad de la vía respiratoria. La duración del tratamiento está determinada por la respuesta clínica. Suele ser apropiado un ciclo de una a dos semanas.

Muchas de las infecciones producidas por cepas no tipificables de *H. influenzae*, como la otitis media, la sinusitis y las exacerbaciones de EPOC, pueden tratarse con antimicrobianos por vía oral. Aproximadamente 20 a 35% de las cepas no tipificables produce lactamasa  $\beta$  (la proporción exacta depende de la ubicación geográfica) y éstas son resistentes a la ampicilina. Algunos fármacos poseen excelente actividad contra *H. influenzae* no tipificable e incluyen amoxicilina-ácido clavulánico, algunas cefalosporinas de espectro extendido y los macrólidos azitromicina y claritromicina.

Las fluoroquinolonas tienen gran actividad contra *H. influenzae* y son útiles en adultos con exacerbaciones de EPOC. Sin embargo, en el presente no se recomiendan las fluoroquinolonas para tratar a los niños o a las embarazadas debido a sus posibles efectos sobre el cartilago articular.

Además de la producción de lactamasas  $\beta$ , se ha detectado la alteración de proteínas fijadoras de penicilina (un segundo mecanismo de resistencia a la ampicilina) en cepas de *H. influenzae*. Aunque son inusuales en Estados Unidos, estas cepas resistentes a la ampicilina negativas para lactamasa  $\beta$  están aumentando su prevalencia en Europa y en Japón. Será importante la vigilancia constante de los modelos de susceptibilidad antimicrobiana evolutivos de *H. influenzae*.

## PREVENCIÓN

### Vacunación

(Véase también [cap. 122](#).) En Estados Unidos, se ha aprobado el uso de dos vacunas a base de conjugados que impiden las infecciones invasoras por Hib en lactantes y niños. Además de inducir la producción de anticuerpos protectores, las vacunas en cuestión impiden la enfermedad al disminuir las tasas de colonización faríngea por Hib. El empleo generalizado de vacunas conjugadas ha reducido de modo considerable la frecuencia de infección por Hib en países desarrollados. Aun cuando la producción de las vacunas de Hib sea costosa, la vacunación es rentable. La *Global Alliance for Vaccines and Immunizations* ha reconocido el uso insuficiente de vacunas conjugadas de Hib. Se

ha reducido la prevalencia de la enfermedad en los países en desarrollo que han implementado la vacunación sistemática (p. ej., en Gambia y Chile). Un obstáculo importante a la vacunación más generalizada es la falta de datos sobre las características epidemiológicas y la prevalencia de la infección por Hib en muchos países en desarrollo.

Todos los niños deben ser vacunados con una vacuna conjugada contra Hib; la primera dosis de ésta ha de administrarse hacia los dos meses de edad, el resto de la primera serie entre los dos y seis meses y una dosis de refuerzo a los 12 a 15 meses de edad. Las recomendaciones específicas presentan variaciones según las diferentes vacunas conjugadas. El lector debe remitirse a las recomendaciones de la *American Academy of Pediatrics* ([cap. 122](#) y [www.cisimmunize.org](http://www.cisimmunize.org)).

Hoy en día, no se dispone de vacunas para la profilaxis de la enfermedad causada por *H. influenzae* no tipificable. Sin embargo, una vacuna que contiene una proteína superficial de *H. influenzae* conjugada con polisacáridos de neumococo ha mostrado eficacia parcial para evitar la otitis media por *H. influenzae*. Se prevé que se conseguirán mayores adelantos en la obtención de vacunas contra *H. influenzae* no tipificable.

### Quimioprofilaxis

El riesgo de enfermedad secundaria es mayor del habitual en los contactos en el hogar de pacientes con infección por Hib. Por tanto, todos los miembros de la familia (niños y adultos con excepción de las embarazadas) que sean contactos menores de cuatro años de edad, deben recibir profilaxis con rifampicina oral. Cuando se han producido dos casos o más de enfermedad invasora por Hib, en un lapso de 60 días, en una guardería a la que acuden niños con vacunación incompleta, está indicado administrar rifampicina a todos los niños y al personal, como se ha descrito para los contactos domésticos. La quimioprofilaxis no está indicada en las guarderías ni en las personas que tienen contacto con un caso índice aislado. Se remite al lector a las recomendaciones de la *American Academy of Pediatrics*.

## HAEMOPHILUS DUCREYI

Este microorganismo es el agente causal del chancro blando o chancroide ([cap. 130](#)), una enfermedad de transmisión sexual caracterizada por úlceras genitales y linfadenitis inguinal. *H. ducreyi* constituye un problema de salud importante en los países en desarrollo. Además de ser una causa de morbilidad en sí mismo, el chancro blando se vincula con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) debido a su participación en la ulceración genital y la transmisión de VIH. El chancroide intensifica la eficacia, la transmisión y el grado de susceptibilidad a la infección por VIH.

### MICROBIOLOGÍA

*Haemophilus ducreyi* es una bacteria gramnegativa de tipo cocobacilo altamente trofoespecífica, cuyo crecimiento y proliferación necesita del factor X (hemina). A la luz de tal exigencia, dicha bacteria se ha clasificado dentro del género *Haemophilus*, pero la homología con el DNA y los estudios quimiotaxonómicos han identificado de manera probada diferencias sustanciales entre *H. ducreyi* y otras especies de *Haemophilus*. Es posible que en lo futuro se haga una reclasificación taxonómica del microorganismo, pero se necesitan más estudios al respecto. Las úlceras contienen de forma predominante linfocitos T. El que los pacientes que hayan tenido un chancroide puedan mostrar infecciones repetitivas, denota que la infección no confirió protección.

### EPIDEMIOLOGÍA Y PREVALENCIA

El chancroide es una causa frecuente de úlceras en genitales en países en desarrollo. En Estados Unidos, desde 1981, se han identificado algunos brotes de gran magnitud. Algunos puntos epidemiológicos recurrentes han surgido en dichas situaciones: 1) la transmisión ha sido sobre todo de tipo heterosexual; 2) la frecuencia de la afectación fue mucho mayor en varones que en mujeres en proporciones de 3:1 a 25:1; 3) las prostitutas han sido un factor importante en la transmisión de la infección, y 4) también ha habido un vínculo neto del chancroide con el consumo de fármacos ilícitos. El número anual de casos notificados en Estados Unidos ha permanecido estable desde el año 2000.





**Figura 145-2** Chancroide, con las úlceras penianas características y adenitis (buba) inguinal izquierda relacionada.

### ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección se adquiere debido a la rotura del epitelio durante el contacto sexual con una persona infectada. Tras un periodo de incubación de cuatro a siete días, aparece la lesión inicial, que consiste en una pápula rodeada por eritema. A los dos a tres días, la pápula se convierte en una pústula que se rompe de manera espontánea y da lugar a una úlcera bien circunscrita que casi nunca presenta induración (fig. 145-2). Las úlceras son dolorosas y sangran fácilmente; la piel adyacente muestra inflamación escasa o nula. Alrededor de 50% de los pacientes presenta linfadenopatía inguinal hipersensible que con frecuencia genera fluctuación y se rompe de forma espontánea. Por lo general, los pacientes buscan atención médica después de una a tres semanas de síntomas dolorosos.

La presentación del chancro blando casi nunca incluye todas las características clínicas clásicas y, en ocasiones, éstas son atípicas. Las úlceras múltiples pueden confluir y formar úlceras gigantes. Las úlceras suelen aparecer y después desaparecer, con linfadenitis inguinal (fig. 145-2) y supuración al cabo de una a tres semanas; el cuadro clínico se puede confundir con el propio del linfogranuloma venéreo (cap. 176). Las úlceras múltiples de pequeño tamaño pueden imitar una foliculitis. Otras consideraciones en el diagnóstico diferencial son las infecciones que conllevan ulceración genital, como la sífilis primaria, el condiloma plano de la sífilis secundaria, el herpes genital y la donovanosis. En casos infrecuentes, las lesiones del chancro blando son infectadas de modo secundario por bacterias y el resultado es una inflamación bastante extendida.

### ■ DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de chancro blando suele ser impreciso y siempre se debe intentar la confirmación analítica en los casos de sospecha. El diagnóstico preciso del chancro blando se realiza mediante el cultivo de *H. ducreyi* a partir de la lesión. Además, ha de valorarse el aspirado y el cultivo de la linfadenitis supurada. Debido a que el microorganismo tiene dificultades para el crecimiento en cultivo, es necesario utilizar medios selectivos y con complementos. Se ha perfeccionado un análisis basado en la reacción en cadena de la polimerasa múltiple para amplificar de manera simultánea los objetivos de DNA de *H. ducreyi*, *Treponema pallidum* y virus del herpes simple tipos 1 y 2. Cuando se encuentre en el comercio, este análisis será un método importante para el diagnóstico causal de las úlceras genitales.

### TRATAMIENTO *Haemophilus ducreyi*

Los regímenes terapéuticos recomendados por los *Centers for Disease Control and Prevention* en Estados Unidos comprenden: 1) azitromicina en una sola dosis ingerida de 1 g; 2) ceftriaxona (250 mg por vía intramuscular en una sola dosis); 3) ciprofloxacina (500 mg ingeridos dos veces al día durante tres días), y 4) eritromicina base (500 mg ingeridos tres veces al día durante siete días). Las cepas de los pacientes que no responden de inmediato al tratamiento deben ser objeto de estudios de susceptibilidad. En los sujetos con infección por VIH, la cicatrización es lenta y a veces se requiere un esquema más prolongado. El fracaso terapéutico en los individuos seropositivos para VIH refleja con frecuencia una infección concomitante, en particular por virus del herpes simple. Los contactos de los pacientes con chancroide se deben identificar y administrarles tratamiento a pesar de no manifestar síntomas, siempre y cuando hayan tenido relaciones sexuales con el paciente durante los 10 días previos al inicio de los síntomas.

### MORAXELLA CATARRHALIS

#### ■ MICROBIOLOGÍA

*Moraxella catarrhalis* es un diplococo gramnegativo no encapsulado, cuyo nicho ecológico son las vías respiratorias de seres humanos. Al principio, se le dio el nombre de *Micrococcus catarrhalis*, pero en 1970 se cambió a *Neisseria catarrhalis* por semejanzas fenotípicas con especies comensales de *Neisseria*. Con base en análisis más rigurosos de las afinidades genéticas, el nombre aceptado para estas especies es *Moraxella catarrhalis*.

#### ■ EPIDEMIOLOGÍA

La colonización nasofaríngea por parte de *M. catarrhalis* es frecuente en la lactancia y las tasas de tal fenómeno varían entre 33 y 100% según el sitio geográfico. Probablemente algunos factores explican tal variación geográfica que incluyen condiciones de vida, acudir a centros diurnos de atención (guarderías), higiene, tabaquismo en el hogar y genética poblacional. La prevalencia de la colonización ha disminuido de modo uniforme con la edad.



En algunos países, el empleo generalizado de vacunas elaboradas de conjugados neumocócicos ha alterado las características de la colonización nasofaríngea en poblaciones originales residentes. Se ha observado un incremento relativo de la colonización por serotipos del neumococo que no están en la vacuna, *H. influenzae* no tipificable y *M. catarrhalis*. Los cambios anteriores en los perfiles de colonización posiblemente alteren la distribución de agentes patógenos en la otitis media y la sinusitis en niños.

#### ■ PATOGENIA

*Moraxella catarrhalis* ocasiona infecciones de las mucosas de las vías respiratorias. Las cepas presentan notable diversidad genética y diferencias en sus propiedades de virulencia. Las especies están compuestas de dos "líneas" genéticas diferentes; la línea resistente al complemento tiene una virulencia mucho mayor en comparación con las que son sensibles a dicha fracción del suero (complemento).

La expresión de algunas moléculas de adhesina con especificidades diversas, por algunos receptores de las células del hospedador traduce la importancia de la adherencia a la superficie del epitelio de vías respiratorias en la patogenia de la infección. *M. catarrhalis* invade múltiples tipos celulares. Al estar dentro de las células de tejidos linfoides, se convierte en un reservorio potencial, para su persistencia en las vías respiratorias del ser humano.

#### ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En niños, *M. catarrhalis* causa de manera predominante infecciones de mucosas cuando la bacteria emigra de la nasofaringe al oído medio o los senos paranasales (cap. 31). El fenómeno inductor de la otitis media y la sinusitis suele ser una infección viral previa. De forma global, los culti-



vos del líquido de oído medio obtenido por timpanocentesis señalan que *M. catarrhalis* causa 15 a 20% de los casos de otitis media aguda; esta modalidad de la enfermedad causada por dicho microorganismo o por *H. influenzae* no tipificable, es menos grave desde el punto de vista clínico que la otitis media originada por *S. pneumoniae*, pues presenta una fiebre menos intensa y menor prevalencia de abombamiento y rubor de la membrana del tímpano. Sin embargo, el traslape importante, es decir, muchos puntos comunes, hace imposible anticipar el origen del problema en un niño individual, con base solamente en el cuadro clínico.

Una proporción pequeña de infecciones de las vías respiratorias superiores por virus es complicada por sinusitis bacteriana. Los cultivos del material sinusal aspirado por punción indican que *M. catarrhalis* es la fuente de ~20% de los casos de sinusitis bacteriana aguda en niños y de una proporción menor en adultos.

*Moraxella catarrhalis* es una causa frecuente de exacerbaciones en adultos con EPOC. No se le ha concedido importancia a esta bacteria en el entorno clínico porque desde hace mucho se le consideró una comensal y porque con facilidad se le confunde con especies comensales de *Neisseria* en cultivos de secreciones de vías respiratorias (véase más adelante el apartado de "Diagnóstico"). Algunas pautas independientes de pruebas han definido que *M. catarrhalis* es un agente patógeno en caso de EPOC; aquéllas incluyen: 1) demostración de la presencia de *M. catarrhalis* en las vías respiratorias inferiores durante las exacerbaciones; 2) vínculo de la exacerbación con la colonización por nuevas cepas; 3) incremento del número de marcadores inflamatorios vinculados con *M. catarrhalis*, y 4) aparición de respuestas inmunitarias específicas después de la infección. *M. catarrhalis* ocupa el segundo lugar en frecuencia como bacteria que causa exacerbaciones de EPOC (después de *H. influenzae*), como lo demuestran los datos de un estudio decenal prospectivo; en la [figura 145-3](#), se señala la distribución de colonizaciones por nuevas cepas. No se incluyen los casos en que no aparecen tales microorganismos en cultivo (negativos) y otros en los que con anterior-

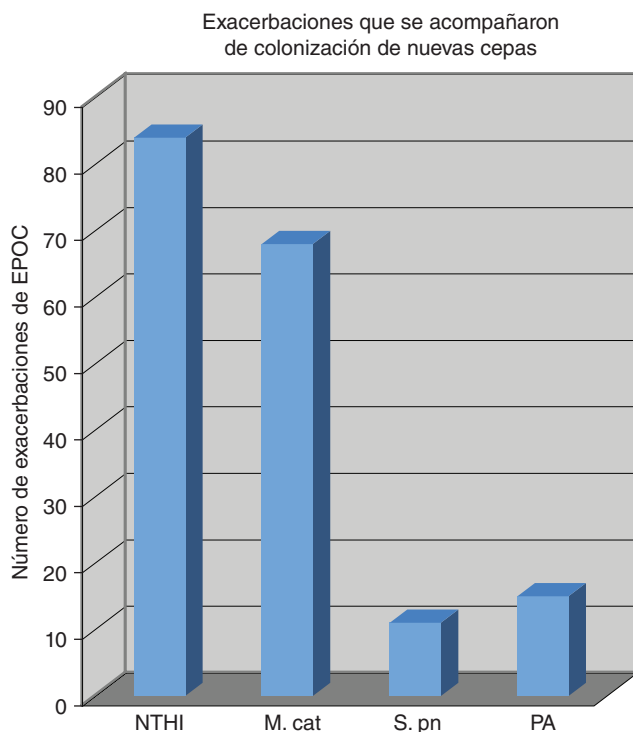
idad se aisló dicho agente patógeno. Con la aplicación de criterios clínicos rigurosos para definir el origen de las exacerbaciones (cultivos positivos y cultivos negativos), se supo que ~10% de todas las exacerbaciones en el mismo estudio fueron producidas por *M. catarrhalis*. El cuadro clínico de una exacerbación por dicho microorganismo es semejante al observado en las exacerbaciones por otras bacterias patógenas que incluyen *H. influenzae* y *S. pneumoniae*. Los síntomas más notables son tos con mayor producción de esputo, esputo purulento y disnea, en comparación con los síntomas iniciales.

La neumonía por *M. catarrhalis* afecta personas de edad avanzada, en particular dentro del marco de enfermedad cardiopulmonar de fondo o primaria, pero es poco frecuente. Son raras las infecciones invasoras, como bacteriemia, endocarditis, meningitis neonatal y artritis séptica.

## ■ DIAGNÓSTICO

La timpanocentesis se necesita para el diagnóstico etiológico de la otitis media, pero dicha técnica no se realiza de modo corriente. Por esta razón, el tratamiento de dicha infección suele ser empírico. De forma similar, para el diagnóstico causal de la sinusitis se necesita una técnica con penetración corporal que no suele practicar el clínico. El aislamiento de *M. catarrhalis* de una muestra de esputo expectorado de un adulto que presenta los síntomas clínicos de una exacerbación, sugiere que *M. catarrhalis* es la causa, pero no confirma el diagnóstico.

En los cultivos, las colonias de *M. catarrhalis* se semejan a las neisserias comensales que son parte de la flora normal de las vías respiratorias superiores. Como se mencionó, la dificultad para diferenciar entre las colonias de *M. catarrhalis* y las colonias de *Neisseria* en cultivos de secreciones de vías respiratorias, explica en parte el hecho de que no se identifique a este último microorganismo como un agente patógeno. A diferencia de estas especies de *Neisseria*, las colonias de *M. catarrhalis* se deslizan con la superficie de agar sin perder su forma (el "signo de disco de goma en el hockey sobre hielo"). Además, después de 48 h de proliferación, las colonias de *M. catarrhalis* adquieren un color rosa y tienden a ser de mayor tamaño que las de *Neisseria*. Por medio de diversos métodos bioquímicos, se puede diferenciar entre *M. catarrhalis* y *Neisseria*. En el comercio, se obtienen los estuches con los cuales se realizan dichas reacciones bioquímicas.



**Figura 145-3** Resultados acumulativos de un estudio prospectivo (1994-2004) de infección bacteriana en sujetos con EPOC, en el cual se conoce el origen de las exacerbaciones. La tasa de exacerbaciones en el esquema señala la colonización de una nueva cepa de forma simultánea con los síntomas clínicos de la exacerbación. NTHI, *H. influenzae* no tipificable; M. cat, *M. catarrhalis*; S. pn, *Streptococcus pneumoniae*; PA, *Pseudomonas aeruginosa*. (Con autorización de Murphy y Parameswaran. © 2009 Infectious Diseases Society of America.) EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

## TRATAMIENTO *Moraxella catarrhalis*

Entre los decenios de 1970 y 1980, *M. catarrhalis* adquirió rápidamente lactamasas  $\beta$ ; desde esas fechas, los perfiles de susceptibilidad a antimicrobianos han permanecido relativamente estables y >90% de las cepas produce ahora dicha enzima y éstas son resistentes a la amoxicilina. La otitis media en niños y las exacerbaciones de EPOC en adultos casi siempre se tratan con bases empíricas mediante antimicrobianos que son activos contra *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*. Muchas cepas de este último microorganismo son susceptibles a amoxicilina-ácido clavulánico, cefalosporinas de espectro extendido, macrólidos nuevos (azitromicina, claritromicina), trimetoprim-sulfametoxazol y fluoroquinolonas.

## LECTURAS ADICIONALES

- BROIDES A et al: Acute otitis media caused by *Moraxella catarrhalis*: Epidemiologic and clinical characteristics. *Clin Infect Dis* 49:1641, 2009
- DWORKIN MS et al: The changing epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* disease, especially in persons  $\geq$  65 years old. *Clin Infect Dis* 44:810, 2007
- MAWAS F et al: Current progress with *Moraxella catarrhalis* antigens as vaccine candidates. *Expert Rev Vaccines* 8:77, 2009
- MOHAMMED TT, OLUMIDE YM: Chancroid and human immunodeficiency virus infection—a review. *Int J Dermatol* 47:1, 2008
- MURPHY TF et al: Nontypeable *Haemophilus influenzae* as a pathogen in children. *Pediatr Infect Dis J* 28:43, 2009

— et al: *Haemophilus haemolyticus*: A human respiratory tract commensal to be distinguished from *Haemophilus influenzae*. *J Infect Dis* 195:81, 2007

MURPHY TF, PARAMESWARAN GI: *Moraxella catarrhalis*, a human respiratory tract pathogen. *Clin Infect Dis* 49:124, 2009

PRYMULA R et al: Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both

*Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: A randomised double-blind efficacy study. *Lancet* 367:740, 2006

SETHI S, MURPHY TF: Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 359:2355, 2008

WIRTH T et al: The rise and spread of a new pathogen: Seroresistant *Moraxella catarrhalis*. *Genome Res* 17:1647, 2007

## CAPÍTULO 146

# Infecciones por el grupo HACEK y diversas bacterias gramnegativas

Tamar F. Barlam  
Dennis L. Kasper

### EL GRUPO HACEK

Los microorganismos de esta categoría son un grupo de bacterias gramnegativas de proliferación lenta con gran trofoespecificidad; para la colonización, estas bacterias necesitan una atmósfera de dióxido de carbono. Las especies del grupo comprenden algunas de *Haemophilus*, *Aggregatibacter* (antes *Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*. Las bacterias de este grupo normalmente residen en la cavidad bucal y, según se sabe, han ocasionado infecciones locales en tal espacio. También se conoce que causan infecciones graves de índole general, muy a menudo endocarditis bacteriana, que pueden asentarse en las válvulas originales o en las protésicas (cap. 124).

### ■ ENDOCARDITIS POR MICROORGANISMOS HACEK

En una gran serie, se observó que incluso 3% de casos de endocarditis infecciosa se podía atribuir a microorganismos de ese nombre, muy a menudo *A. actinomycetemcomitans*, *Haemophilus* y *C. hominis*. De forma característica, la infección invasora aparece en individuos con los antecedentes de valvulopatía cardíaca, con frecuencia en el marco de algún trabajo odontológico reciente, infección nasofaríngea o maniobras de perforación o raspado de la lengua. Las válvulas aórtica y mitral son las afectadas de modo más habitual. La evolución clínica de la endocarditis por HACEK tiende a ser subaguda, aunque la embolización es frecuente. La prevalencia global de émbolos importantes causados por la endocarditis HACEK varía de 28 a 71% en series diferentes. En la ecocardiografía, se identifican vegetaciones valvulares incluso en 85% de los pacientes. Éstas suelen ser grandes, aunque el tamaño no ha mostrado relación directa con el riesgo de embolización. Los cultivos de sangre de individuos en quienes se sospecha endocarditis por HACEK pueden necesitar 30 días para ser positivos y hay que avisar al laboratorio de microbiología cuando se piensa que pueden estar presentes los microorganismos en cuestión. Sin embargo, en muchos de los cultivos en los que finalmente se identifica un microorganismo HACEK, se tornan positivos en los primeros siete días de realizados, en particular con mejores sistemas de cultivo como BACTEC. Además, las técnicas de reacción en cadena de polimerasa (p. ej., de material de las válvulas cardíacas) han facilitado el diagnóstico de infecciones por estos microorganismos. Ante la proliferación lenta de éstos, es difícil la valoración de antimicrobianos y quizá no se detecte la producción de lactamasa  $\beta$ . La

metodología de prueba E puede mejorar la precisión de las pruebas de susceptibilidad (antibiogramas).

### *Haemophilus*

*Haemophilus* se diferencia por las necesidades *in vitro* del factor X para la proliferación (hemina) y el factor V (dinucleótido de nicotinamida y adenina). *H. aphrophilus* sólo necesita el factor X para su proliferación, en tanto que las especies con el prefijo *para-* necesitan sólo del factor V. *H. aphrophilus* y *H. parainfluenzae* son las especies de *Haemophilus* aisladas más a menudo de sujetos con endocarditis por HACEK; es menos frecuente el ataque de *H. paraphrophilus*. De los individuos con endocarditis por HACEK causada por alguna especie de *Haemophilus*, 60% ha estado enfermo menos de dos meses antes del cuadro clínico inicial y 19 a 50% ha terminado por manifestar insuficiencia cardíaca congestiva. En series antiguas, se notificaron tasas de mortalidad incluso de 30 a 50%; sin embargo, estudios más recientes han corroborado tasas de mortalidad <5%. *H. aphrophilus* también causa infecciones invasoras en huesos y articulaciones y se ha aislado *H. parainfluenzae* de otras infecciones, como meningitis; abscesos en cerebro, piezas dentales e hígado; neumonía y septicemia.

### *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

Este microorganismo se puede aislar de infecciones de partes blandas y abscesos, junto con *Actinomyces israelii*. De forma típica, los pacientes que terminan por mostrar endocarditis por *A. actinomycetemcomitans* tienen grave enfermedad periodontal o en fecha reciente fueron objeto de métodos odontológicos, dentro del marco del daño de válvulas cardíacas “de fondo” o primario. La enfermedad es inconstante y las personas pueden estar enfermas varios meses antes del diagnóstico. Entre las complicaciones frecuentes están episodios embólicos, insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia renal. Se ha aislado *A. actinomycetemcomitans* de sujetos con abscesos cerebrales, meningitis, endoftalmítis, parotiditis, osteomielitis, infecciones del aparato urinario, neumonías y empiema, entre otras.

### *Cardiobacterium hominis*

El microorganismo en cuestión causa principalmente endocarditis en sujetos que tienen como enfermedad de fondo alguna valvulopatía cardíaca o prótesis valvulares. *Cardiobacterium hominis* muy a menudo afecta la válvula aórtica. Gran cantidad de enfermos tiene signos y síntomas de infección de vieja fecha, antes del diagnóstico, con manifestaciones de embolización arterial, vasculitis, apoplejías, glomerulonefritis por complejos inmunitarios o artritis, dentro del cuadro clínico inicial. Entre las complicaciones iniciales están embolización, aneurismas micóticos e insuficiencia cardíaca congestiva. Se ha descrito una segunda especie, *C. valvarum*, en casos de endocarditis.

### *Eikenella corrodens*

Este microorganismo se identificó en los sitios de infección junto con otras bacterias. Los sitios de los cuales se obtiene *E. corrodens* incluyen las mordeduras de seres humanos (en lesiones con el puño cerrado), endocarditis, infecciones de partes blandas, osteomielitis, infecciones de cabeza, cuello y vías respiratorias, corioamnionitis, infecciones del aparato genital de la mujer por dispositivos intrauterinos, meningitis y abscesos cerebrales, así como en vísceras.

**Kingella kingae**

Ante la mejoría de los métodos microbiológicos, se ha tornado cada vez más frecuente el aislamiento de *K. kingae*. La inoculación de las muestras clínicas (p. ej., el líquido sinovial) en recipientes para cultivo aeróbico de sangre mejora la identificación del microorganismo. Por medio de estudios con PCR de tiempo real específicos de líquido sinovial (articular), es posible identificar *K. kingae* en casos en que los cultivos han sido negativos. Las infecciones invasoras por *K. kingae* con bacteriemia coexisten con infecciones de las vías respiratorias superiores y estomatitis en 80% de los casos. Las tasas de colonización de bucofaringe por *K. kingae* alcanzan su máximo en los primeros tres años de vida y ello coincide con la mayor incidencia de infecciones esqueléticas por el microorganismo en cuestión. El cuadro clínico inicial por la bacteriemia de *K. kingae* incluye petequias semejantes a las que aparecen en la septicemia por *Neisseria meningitidis*.

En niños de mayor edad y adultos, se observa endocarditis infecciosa a diferencia de otras infecciones por *K. kingae*. La mayor parte de los enfermos ha tenido ya alguna valvulopatía; se advierte una elevada incidencia de complicaciones que comprenden émbolos arteriales, apoplejías, insuficiencia tricúspide e insuficiencia cardíaca congestiva con colapso cardiovascular.

**TRATAMIENTO** Endocarditis causada por microorganismos del grupo HACEK

Véase cuadro 146-1. La endocarditis de las válvulas originales del corazón debe tratarse con antibióticos durante cuatro semanas; en cambio, la que asienta en prótesis valvulares obliga a proporcionar tratamiento por seis semanas. Al parecer son grandes las tasas de curación de la endocarditis en prótesis valvulares por el grupo HACEK. A diferencia de la endocarditis de este último tipo causada por otros microorganismos gramnegativos, la endocarditis por el grupo HACEK suele curarse con la sola antibioticoterapia, es decir, sin intervención quirúrgica.

**OTRAS BACTERIAS GRAMNEGATIVAS**

**Achromobacter xylosoxidans**

*Achromobacter xylosoxidans* (llamada antes *Alcaligenes*), probablemente sea parte de la flora endógena del intestino y se le ha aislado de diversas fuentes de agua, incluidas la de pozos, soluciones IV y humidificadores. Están expuestos a un mayor peligro de infección los hospedadores inmunodeprimidos, incluidos los individuos con cáncer y neutropenia después de quimioterapia, cirrosis, insuficiencia renal crónica y fibrosis

quística. Los brotes nosocomiales y los seudobrotes de infección por *A. xylosoxidans* han sido atribuidos a líquidos contaminados y la enfermedad clínica se ha achacado a cepas obtenidas de muchos sitios, incluida la sangre (a menudo con la presencia de dispositivos intravasculares). Cuando hay neumonía, suele aparecer bacteriemia por *A. xylosoxidans* de origen extrahospitalario. En 20% de los casos, se identifican lesiones cutáneas y metastásicas. La tasa de mortalidad notificada es de 67%, similar a las tasas detectadas en otras neumonías por gramnegativos, bacteriémicas.

**TRATAMIENTO** Infecciones por *Achromobacter xylosoxidans*

El tratamiento se basa en datos de valoraciones de susceptibilidad *in vitro* (antibiogramas) de todas las cepas clínicamente importantes. De modo típico, los agentes más activos son imipenem, piperacilina-tazobactam y trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), aunque se han señalado cepas resistentes a múltiples fármacos y que son susceptibles sólo a la colistina.

**Aeromonas**

Más de 85% de las infecciones por *Aeromonas* es causado por *A. hydrophila*, *A. caviae* y *A. veronii* biovariedad *sobria*. *Aeromonas* prolifera en agua potable y dulce, así como en tierra. No se sabe si ella es una de las causas de gastroenteritis bacteriana; surge a menudo colonización asintomática del tubo digestivo por este microorganismo. Sin embargo, se ha demostrado que algunos casos inusuales del síndrome hemolítico-urémico después de la expulsión de diarrea sanguinolenta son consecuencia de la presencia de *Aeromonas*.

*Aeromonas* causa septicemia y bacteriemia en lactantes con múltiples trastornos médicos y en hospedadores inmunodeprimidos, en particular los que tienen cáncer o enfermedad hepatoiliar. La infección y la septicemia por dichos microorganismos aparecen en individuos que han sufrido traumatismos (inclusive los graves con mionecrosis) y en quemados expuestos a *Aeromonas* por contaminación de las heridas por alguna sustancia del entorno (agua dulce o tierra). Las tasas de mortalidad notificadas varían de 25% en adultos inmunodeprimidos, con septicemia, hasta >90% en individuos con mionecrosis. *Aeromonas* produce ectima gangrenoso (vesículas hemorrágicas rodeadas de una franja de eritema con necrosis y úlceras centrales; véase fig. e7-35), similar a las anomalías que aparecen en la lesión por *Pseudomonas aeruginosa*. *Aeromonas* ocasiona infecciones hospitalarias que guardan relación con catéteres o sondas, incisiones quirúrgicas o el uso de sanguijuelas. Otras manifestaciones comprenden fascitis necrosante, meningitis, peritonitis, neumonía e infecciones de los ojos.

**CUADRO 146-1** Tratamiento de la endocarditis causada por microorganismos del grupo HACEK<sup>a</sup>

Microorganismo	Tratamiento inicial	Otros fármacos alternativos	Comentarios
<i>Haemophilus</i> , <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	Ceftriaxona (2 g/día)	Ampicilina-sulbactam (3 g de ampicilina c/6 h) o fluoroquinolonas <sup>b</sup>	Cabe utilizar ampicilina ± un aminoglucósido si el microorganismo no produce lactamasa β <sup>c</sup>
<i>Cardiobacterium hominis</i>	Ceftriaxona (2 g/día)	Ampicilina-sulbactam (3 g de ampicilina c/6 h)	Penicilina (16-18 millones de unidades c/4 h) o ampicilina (2 g c/4 h), si el microorganismo es susceptible
<i>Eikenella corrodens</i>	Ampicilina (2 g c/4 h)	Ceftriaxona (2 g/d) o fluoroquinolonas <sup>b</sup>	De manera típica el microorganismo es resistente a clindamicina, metronidazol y aminoglucósidos
<i>Kingella kingae</i>	Ceftriaxona (2 g/día) o ampicilina-sulbactam (3 g de ampicilina c/6 h)	Fluoroquinolonas <sup>b</sup>	Va en aumento la prevalencia de cepas productoras de lactamasa β. Se ha demostrado mejor la eficacia del tratamiento de primera elección contra infecciones invasoras

<sup>a</sup> Habrá que practicar pruebas de susceptibilidad (antibiogramas) en todos los pacientes para orientar en el tratamiento. Véanse en el texto, los lapsos de tratamiento indicados.

<sup>b</sup> No se recomiendan las fluoroquinolonas para tratar niños <18 años de edad.

<sup>c</sup> Los lineamientos europeos en la endocarditis recomiendan agregar gentamicina (3 mg/kg/día en tres fracciones durante dos a cuatro semanas).



**TRATAMIENTO** Infecciones por *Aeromonas*

*Aeromonas* suele ser susceptible a fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacina en dosis de 500 mg ingeridos cada 12 h o 400 mg c/12 h por vía IV); cefalosporinas de la tercera generación, carbapenémicos y aminoglucósidos. Los miembros de este género producen varias lactamasas  $\beta$ , incluidas carbapenemasas, razón por la cual habrá que utilizar antibiogramas para orientar el tratamiento. Cuando se utilizan sanguijuelas con propósito medicinal, conviene la profilaxis con antibióticos (p. ej., con ciprofloxacina).

**Capnocytophaga**

El género recién mencionado de cocobacilos gramnegativos, fusiformes y trofoespecíficos incluye anaerobios facultativos que necesitan una atmósfera enriquecida con dióxido de carbono para su proliferación óptima. Se ha planteado que la presencia de *C. ochracea*, *C. gingivalis*, *C. haemolytica* y *C. sputigena* ha producido septicemia en hospedadores inmunodeprimidos, en particular sujetos neutropénicos con úlceras en la boca. También se han aislado los microorganismos mencionados de otros sitios en particular, como parte de una infección polimicrobiana. Muchas de las infecciones por *Capnocytophaga* están muy cerca de la bucofaringe (p. ej., enfermedad periodontal, infecciones de vías respiratorias, abscesos cervicales y endoftalmitis).

*Capnocytophaga canimorsus* y *C. cynodegmi* son microorganismos propios de la flora de la boca de perros (endógenos) (cap. e24). Las personas infectadas por dichos agentes patógenos a menudo han sido mordidas por perros o han estado expuestas a dichos animales, sin rasguños ni mordeduras. Cuadros clínicos predisponentes que pueden ocasionar septicemia grave con estado de choque y coagulación intravascular diseminada son asplenia, tratamientos con corticosteroides y abuso de alcohol. De forma típica, el paciente tiene petequias que evolucionan desde lesiones purpúricas hasta la gangrena. También se han vinculado con la presencia de tales microorganismos, trastornos como meningitis, endocarditis, celulitis, osteomielitis y artritis séptica.

**TRATAMIENTO** Infecciones por *Capnocytophaga*

Un hecho sabido es la producción cada vez mayor de lactamasa  $\beta$ , y, por tal razón, suele recomendarse un derivado penicilínico y además un inhibidor de lactamasa  $\beta$  (p. ej., ampicilina-sulbactam a razón de 1.5 a 3.0 g de ampicilina cada 6 h) en el tratamiento empírico de infecciones causadas por *Capnocytophaga*. Si se sabe que la cepa es susceptible, las infecciones por *C. canimorsus* deben tratarse con 12 a 18 millones de unidades de penicilina cada 8 h. *Capnocytophaga* también es susceptible a la clindamicina (600 a 900 mg cada 6 a 8 h); este régimen o la combinación de ampicilina-sulbactam deben usarse con propósito profiláctico en sujetos asplénicos que han sufrido mordeduras de perro.

**Chryseobacterium**

*Chryseobacterium* (antes *Flavobacterium*) *meningosepticum* constituye una causa importante de infecciones hospitalarias que comprenden brotes causados por líquidos contaminados (p. ej., desinfectantes y antibióticos en aerosol) e infecciones esporádicas por dispositivos colocados a permanencia, sondas de alimentación y otros aparatos en contacto con líquidos o soluciones. La infección nosocomial por *C. meningosepticum* suele afectar a recién nacidos o individuos con inmunodepresión de fondo (p. ej., aquéllos con cáncer). Según informes, *C. meningosepticum* ha originado meningitis (de manera predominante en recién nacidos), neumonía, septicemia, endocarditis, bacteriemia e infecciones de partes blandas.

*Chryseobacterium indologenes* ha ocasionado bacteriemia, septicemia y neumonía, de manera característica en pacientes inmunodeprimidos con dispositivos a permanencia.

**TRATAMIENTO** Infecciones por *Chryseobacterium*

Las criseobacterias suelen ser susceptibles a las fluoroquinolonas y a trimetoprim-sulfametoxazol. También pueden ser susceptibles a inhibidores de lactamasa  $\beta$  y lactámicos  $\beta$ , como piperacilina-tazobactam, pero pueden tener lactamasas  $\beta$  y metalolactamasas  $\beta$  de espectro extendido. Habrá que realizar pruebas de susceptibilidad (antibiogramas).

**Pasteurella multocida**

Este microorganismo es un cocobacilo gramnegativo con tinción bipolar que coloniza las vías respiratorias y el tubo digestivo de animales domésticos; las tasas de colonización de bucofaringe son de 70 a 90% en gatos y de 50 a 65% en perros. *Pasteurella multocida* se puede transmitir a los seres humanos por mordeduras o rasguños; a través de las vías respiratorias; a partir del contacto con polvo contaminado o gotitas infectantes de vías respiratorias o por el depósito del microorganismo en la piel lesionada o las superficies mucosas durante lamidas. Muchas de las infecciones de las personas afectan la piel y las partes blandas y ~66% de ellas es causada por gatos. Los individuos de los extremos del espectro de edad o con graves problemas de fondo (p. ej., cirrosis o diabetes) están expuestos a mayor riesgo de infecciones sistémicas que incluyen meningitis, peritonitis, osteomielitis y artritis séptica, endocarditis y choque séptico, pero se ha sabido de casos en personas sanas. *P. multocida* inhalada puede originar infecciones agudas de vías respiratorias, en particular en individuos con trastornos de fondo sinusales o neumopatías.

**TRATAMIENTO** Infecciones por *Pasteurella multocida*

*P. multocida* es susceptible a penicilina, ampicilina, ampicilina-sulbactam, cefalosporina de la segunda y la tercera generaciones, tetraciclinas y fluoroquinolonas. Se han señalado cepas productoras de lactamasa  $\beta$ .

**MICROORGANISMOS DIVERSOS**

*Rhizobium radiobacter* (antes *Agrobacterium*) se ha vinculado con infección en presencia de dispositivos médicos, como serían infecciones en catéteres endovasculares, infecciones de prótesis articulares y valvulares y peritonitis causadas por catéteres de diálisis. Muchos casos aparecen en hospedadores inmunodeprimidos, en particular sujetos con cánceres o con infección por VIH. Las cepas suelen ser susceptibles a fluoroquinolonas, cefalosporinas de tercera y cuarta generaciones y carbapenémicos.

*Shewanella putrefaciens* y *S. algae* son microorganismos distribuidos de manera muy amplia que residen sobre todo en agua marina. Los tejidos desvitalizados pueden ser colonizados por *Shewanella* y constituir nidos de infección sistémica. *Shewanella* origina infecciones de piel y partes blandas, úlceras crónicas de extremidades inferiores, infecciones de oídos y de conductos biliares, neumonía, fascitis necrosante, bacteriemia y septicemia. La evolución fulminante se observa en sujetos con cirrosis, cánceres u otros padecimientos graves de "fondo" o primarios. Los microorganismos suelen ser susceptibles a fluoroquinolonas, cefalosporinas de tercera y cuarta generaciones y aminoglucósidos.

*Chromobacterium violaceum* ha generado infecciones letales, con septicemia grave y abscesos metastásicos, en particular en los niños con deficiencias de la función de los neutrófilos (p. ej., los que tienen enfermedad granulomatosa crónica).

*Ochrobactrum anthropi* origina infecciones por la presencia de catéteres en venas centrales en hospedadores inmunodeprimidos; se han descrito otras infecciones invasoras. Otros microorganismos que al parecer intervienen en infecciones de seres humanos comprenden *Weeksella*; diversos grupos de CDC como EF4 y Ve-2; *Flavimonas* y *Sphingobacterium*, así como *Protomonas* y *Oligella urethralis*. Conviene que el lector consulte textos especializados y fichas bibliográficas para obtener datos que lo orienten en relación con dichos microorganismos.

- DAS M et al: Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms. *Annu Rev Med* 48:25, 1997
- DUBNOV-RAZ G et al: Invasive *Kingella kingae* infections in children: Clinical and laboratory characteristics. *Pediatrics* 122:1305, 2008
- HUNG PP et al: *Chryseobacterium meningosepticum* infection: Antibiotic susceptibility and risk factors for mortality. *J Microbiol Immunol Infect* 41:137, 2008
- JOLIVET-GOUGEON A et al: Antimicrobial treatment of *Capnocytophaga* infections. *Int J Antimicrob Agents* 29:367, 2007
- KRISTINSSON G, ADAM HM: *Pasteurella multocida* infections. *Pediatr Rev* 28:472, 2007

- LAMY B et al: Prospective nationwide study of *Aeromonas* infections in France. *J Clin Microbiol* 47:1234, 2009
- OEHLER RL et al: Bite-related and septic syndromes caused by cats and dogs. *Lancet Infect Dis* 9:439, 2009
- TENG SO et al: Complicated intra-abdominal infection caused by extended drug-resistant *Achromobacter xylosoxidans*. *J Microbiol Immunol Infect* 42:176, 2009
- UDAKA T et al: *Eikenella corrodens* in head and neck infections. *J Infect* 54:343, 2007
- YAGUPSKY P et al: Dissemination of *Kingella kingae* in the community and long-term persistence of invasive clones. *Pediatr Infect Dis J* 28:707, 2009

# CAPÍTULO 147

## Infección por *Legionella*

Miguel Sabria  
Victor L. Yu

El término *legionelosis* se refiere a los dos síndromes clínicos causados por las bacterias del género *Legionella*. La *fiebre de Pontiac* es un proceso agudo, febril y de evolución limitada que se ha relacionado, desde el punto de vista serológico, con especies de *Legionella*, mientras que la *enfermedad de los legionarios* es el término que designa la neumonía producida por estas especies. La enfermedad de los legionarios fue identificada inicialmente en 1976, cuando se produjo un brote de neumonía en un hotel de Filadelfia en el que se celebraba una reunión de la *American Legion*.

### ■ MICROBIOLOGÍA

La familia Legionellaceae comprende más de 50 especies con más de 70 serogrupos. *Legionella pneumophila* causa 80 a 90% de las infecciones en el ser humano e incluye por lo menos 16 serogrupos; los serogrupos 1, 4 y 6 son los implicados con mayor frecuencia en las infecciones del ser humano. Hasta el momento, aparte de *L. pneumophila*, otras 18 especies se han vinculado con infecciones en el ser humano, entre las cuales las más frecuentes son *L. micdadei* (agente de la neumonía de Pittsburgh), *L. bozemanii*, *L. dumoffii* y *L. longbeachae*. Los miembros de la familia Legionellaceae son bacilos aerobios, finos y gramnegativos que no crecen en los medios microbiológicos habituales. El medio que se utiliza para el crecimiento de *Legionella* es agar taponado con carbón y extracto de levadura (BCYE, *buffered charcoal yeast extract*).

### ■ ECOLOGÍA Y TRANSMISIÓN

Los hábitat naturales de *L. pneumophila* son las grandes masas de agua que incluyen lagos y corrientes. Se ha aislado a *L. longbeachae* de tierras naturales y de tierras comerciales encapsuladas. Las legionelas sobreviven en muy diversos medios externos; por ejemplo, vive años en muestras de agua refrigerada. Los cúmulos naturales de agua contienen solamente un escaso número de legionelas; sin embargo, una vez que ellas penetran en reservorios acuáticos contruidos por seres humanos (p. ej., los sistemas de agua potable), se multiplican y proliferan. Factores que inducen la colonización y la amplificación de legionelas incluyen temperaturas tibias (25 a 42°C), y *L. pneumophila* de escamas y sedimentos forman microcolonias dentro de las biocapas; la erradicación en los sistemas de agua potable obliga a usar desinfectantes que penetren la biocapa mencionada. Factores como la presencia de microorganismos simbióticos como algas, amebas, protozoos ciliados y otras bacterias acuícolas inducen la proliferación de legionelas. Los microorganismos

en cuestión invaden y se multiplican dentro de protozoos de vida libre. Entre los factores ambientales de riesgo, se han identificado la precipitación pluvial y la humedad.

Algunos casos esporádicos de enfermedad de los legionarios de origen extrahospitalario han sido vinculados con la colonización de abastos de agua de residencias, hoteles e industrias. Los sistemas de agua potable en hospitales e instalaciones de atención extendida se han relacionado también con enfermedad de los legionarios vinculada con los servicios de atención a la salud.

Se han sobreestimado las torres de enfriamiento y los condensadores por evaporación como fuentes de *Legionella*. Las investigaciones tempranas que achacaron el problema a las torres mencionadas se hicieron antes de que se supiera que el microorganismo también podía existir en agua potable. En muchos brotes atribuidos a las torres de enfriamiento, siguieron apareciendo casos de enfermedad de los legionarios a pesar de haber desinfectado las torres; el origen real fue el agua potable. Nunca se cumplieron los postulados de Koch en el caso de brotes vinculados con las torres de enfriamiento tal como se corroboró en el caso de la enfermedad mencionada adquirida en hospitales. Sin embargo, en ocasiones se han identificado dichas torres en brotes de origen extrahospitalario, incluido el que ocurrió en Murcia, España, donde en un lapso de tres semanas surgieron cientos de casos sospechosos de enfermedad de los legionarios. Como se mencionó, las infecciones por *L. longbeachae* se han vinculado con la tierra "encapsulada", pero no se ha dilucidado el mecanismo de transmisión.

Hay múltiples mecanismos de transmisión de *Legionella* al ser humano, entre los cuales están la dispersión de aerosoles, la aspiración y la instilación directa hacia los pulmones durante las manipulaciones del aparato respiratorio. Hoy en día, se sabe que la aspiración es un mecanismo de transmisión predominante, pero no se ha esclarecido si *Legionella* ingresa a los pulmones mediante la colonización bucofaringea o directamente por beber agua contaminada. Se ha demostrado la colonización bucofaringea en pacientes sometidos a trasplante, también una relación con las sondas nasogástricas y la enfermedad de los legionarios hospitalaria; la microaspiración de agua contaminada se consideró la posible forma de transmisión. La intervención quirúrgica con anestesia general es un factor de riesgo conocido, compatible con aspiración. Un dato apremiante es la incidencia notificada de 30% de enfermedad de los legionarios en el posoperatorio en individuos en quienes se practicó intervención quirúrgica de cabeza y cuello en un hospital con abasto de agua contaminada; en tales casos, una de las secuelas identificadas fue la broncoaspiración.

Los estudios efectuados en pacientes con enfermedad de los legionarios adquirida en el medio hospitalario han demostrado que estos enfermos fueron objeto de intubación endotraqueal con una frecuencia bastante mayor y una duración también muy alta en comparación con lo que corresponde a aquéllos con neumonía hospitalaria de otras causas.

La aerosolización de *Legionella* por aparatos o máquinas que utilizan agua corriente, como nebulizadores y humidificadores, ha originado casos de enfermedad de los legionarios. Un nebulizador ultrasónico de agua, en la sección de producción de un almacén de comestibles, se consideró como origen de un brote extrahospitalario. La fiebre de Pontiac se

ha relacionado con aerosoles de maquinaria que contiene agua, torres de refrigeración, sistemas de aire acondicionado y piscinas de hidromasaje que contienen *Legionella*.

## ■ EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de enfermedad de los legionarios depende del grado de contaminación del depósito de agua, la predisposición y las características inmunitarias de las personas expuestas al depósito, la intensidad de exposición y la disponibilidad de pruebas analíticas especializadas para realizar el diagnóstico. En múltiples estudios prospectivos, se ha observado que *Legionella* figura entre las cuatro causas más frecuentes de neumonía microbiana adquirida en el medio extrahospitalario (por detrás de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Chlamydomydia pneumoniae*) y que causa 2 a 9% de los casos. Con base en un estudio multicéntrico de neumonía extrahospitalaria en Ohio, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) estimaron que en Estados Unidos cada año se presentan 18 000 casos de legionelosis esporádica extrahospitalaria y que sólo 3% de estos casos se diagnostica de manera correcta. *Legionella* es la causa de 10 a 50% de los casos de neumonía intrahospitalaria cuando se coloniza con los microorganismos un sistema de agua de hospitales. La incidencia de enfermedad de los legionarios adquirida en hospitales depende del grado de contaminación del agua potable, definido por el índice de positividad de los sitios distales de agua (no definida de modo cuantitativo por el número de unidades formadoras de colonias, por mililitro).

Entre los factores de riesgo de que surja enfermedad de los legionarios están el tabaquismo (cigarrillos); la enfermedad pulmonar crónica; la senectud; las hospitalizaciones previas, con alta hospitalaria 10 días antes de que comenzaran los síntomas de neumonía; así como inmunodepresión. Entre las situaciones de este último problema que predisponen a la enfermedad de los legionarios están el trasplante de órganos o tejidos, la infección por VIH y la corticoterapia o la administración de antagonistas del factor de necrosis tumoral  $\alpha$ . Sin embargo, en un gran estudio prospectivo de neumonía de origen extrahospitalario, 28% de los sujetos con enfermedad de los legionarios no tuvo los factores clásicos de riesgo comentados. La intervención quirúrgica es un factor predisponente notable en el caso de infecciones de origen nosocomial y quienes muestran el máximo riesgo son los enfermos que reciben trasplante. Hoy en día, se han identificado casos de fuente hospitalaria entre recién nacidos y niños inmunodeprimidos.

La fiebre de Pontiac aparece durante epidemias y la alta tasa de ataque (>90%) indica transmisión aerógena.

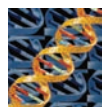
## ■ PATOGENIA E INMUNIDAD

*Legionella* penetra a los pulmones por aspiración o inhalación directa. La adherencia a las células del hospedador es mediada por las fimbrias de tipo IV de las bacterias; por proteínas propias del estado de choque térmico, una importante proteína del exterior de la membrana, así como el complemento. Debido a que los microorganismos poseen fimbrias que median la adherencia a células del epitelio de las vías respiratorias, situaciones que dificultan la "limpieza" mucociliar, las cuales incluyen fumar cigarrillos, enfermedades pulmonares o alcoholismo, predisponen a la enfermedad de los legionarios.

Las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas intervienen netamente en las defensas del hospedador. Los receptores tipo peaje median el reconocimiento de *L. pneumophila* por parte de los macrófagos alveolares e inducen el reclutamiento temprano de neutrófilos en el sitio de la infección. Tales macrófagos "fagocitan" las legionelas por un mecanismo corriente o de "espiral". En la proteína de superficie, la potenciación de la infectividad por el macrófago (MIP, *macrophage infectivity potentiation*) induce la infección de los macrófagos. Después de la fagocitosis, *L. pneumophila* escapa de la destrucción intracelular al inhibir la fusión del fagosoma y el lisosoma. Aunque muchas legionelas son destruidas, algunas proliferan en el medio intracelular hasta que se rompen las células; las bacterias luego son fagocitadas de nuevo por fagocitos recién alistados y comienza de nuevo el ciclo. La contribución de los neutrófilos a la inmunidad parece ser mínima: los pacientes con neutropenia no muestran predisposición a la enfermedad de los legionarios. Aunque *L. pneumophila* es sensible *in vitro* a los sistemas microbiológicos

dependientes del oxígeno, resiste la destrucción por parte de los neutrófilos. El sistema inmunitario humoral es activo frente a *Legionella*. Los anticuerpos IgM e IgG con especificidad de tipo se detectan a las pocas semanas de la infección. *In vitro*, los anticuerpos facilitan la destrucción de los microorganismos por parte de los fagocitos (neutrófilos, monocitos y macrófagos alveolares). Los animales inmunizados generan una respuesta específica de anticuerpos con resistencia luego de la inoculación de *Legionella*. Sin embargo, los anticuerpos no incrementan la lisis inducida por el complemento ni tampoco inhiben la multiplicación intracelular en los fagocitos.

Algunas cepas de *L. pneumophila* son claramente más virulentas que otras, aunque aún no se conocen con precisión los factores que median la virulencia. Por ejemplo, aunque muchas cepas pueden colonizar los sistemas de distribución de agua, sólo unas pocas causan enfermedad en los pacientes expuestos a agua contaminada. Por lo menos un epítipo de superficie de *L. pneumophila* serogrupo 1 se vincula con la virulencia. Asimismo, tal vinculación se ha atribuido al anticuerpo monoclonal subtipo mAb2. *L. pneumophila* serogrupo 6 está implicada con mayor frecuencia en la enfermedad de los legionarios de origen nosocomial y se relaciona con una evolución desfavorable.



Se ha determinado la secuencia del genoma de *L. pneumophila*. Se considera que una amplia gama de transportadores de membrana dentro del genoma optimiza la utilización de nutrimentos en el agua y el suelo.

## ■ CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO

### Fiebre de Pontiac

La fiebre de Pontiac es un padecimiento agudo, de evolución limitada y de tipo gripal que tiene un periodo de incubación de 24 a 48 h. En la fiebre de Pontiac, no se produce neumonía. Los síntomas más frecuentes son malestar, fatiga y mialgias, que se observan en 97% de los casos. La fiebre (por lo regular, con escalofríos) aparece en 80 a 90% de los pacientes, mientras que en 80% se produce cefalalgia. Otros síntomas (que se observan en <50% de los casos) son artralgias, náusea, tos, dolor abdominal y diarrea. En ocasiones, se detecta una ligera leucocitosis con predominio de neutrófilos. Después de unos días, el paciente se recupera del todo y no se necesita el tratamiento farmacológico. Unos cuantos enfermos experimentan lasitud durante semanas después de recuperarse. El diagnóstico se confirma mediante seroconversión de anticuerpos.

### Enfermedad de los legionarios (neumonía)

Esta entidad patológica suele incluirse en el diagnóstico diferencial de la "neumonía atípica", junto con las infecciones producidas por *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydomydia psittaci*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Coxiella burnetii* y algunos virus. Las similitudes clínicas entre estos tipos de neumonía incluyen tos relativamente no productiva e incidencia baja de eliminación de esputo purulento desde el punto de vista macroscópico. No obstante, las manifestaciones clínicas de la enfermedad de los legionarios suelen ser más graves que las de la mayor parte de las neumonías "atípicas" y su evolución y pronóstico son más parecidos a los de la neumonía neumocócica bacteriémica que a los de la neumonía producida por otros agentes patógenos "atípicos". Los pacientes con enfermedad de los legionarios adquirida en el medio extrahospitalario tienen una probabilidad bastante mayor, comparados con aquéllos con neumonía de otras causas, de ser internados en una unidad de cuidados intensivos tras el inicio del cuadro.

El periodo de incubación de la enfermedad de los legionarios suele ser de dos a 10 días, si bien se han documentado periodos de incubación más prolongados. Los síntomas y los signos van desde tos leve con febrícula hasta cuadros de estupor con infiltrados pulmonares diseminados e insuficiencia multisistémica. En las fases iniciales de la enfermedad, aparecen síntomas inespecíficos como malestar, fatiga, anorexia y cefalalgia. Las mialgias y las artralgias son infrecuentes, aunque en unos pocos pacientes pueden ser inusitadamente intensas. Son inusuales los síntomas de las vías respiratorias superiores, como la coriza.

A la tos leve de la enfermedad de los legionarios es poco productiva. En ocasiones, el esputo aparece manchado con sangre. El dolor precordial



### CUADRO 147-1 Datos clínicos que sugieren enfermedad de los legionarios

Diarrea
Fiebre alta (>40°C)
Abundantes neutrófilos con ausencia de microorganismos en la tinción de Gram de las secreciones respiratorias
Hiponatremia (concentración sérica de sodio <131 mg/100 ml)
Ausencia de respuesta frente a lactámicos β (penicilinas o cefalosporinas) y antimicrobianos aminoglucósidos
Aparición de la enfermedad en un contexto en el que se sabe que el sistema de aporte de agua está contaminado por <i>Legionella</i>
Inicio de los síntomas durante los 10 primeros días tras el alta hospitalaria

(pleurítico o no pleurítico) puede ser una característica llamativa y, cuando conlleva hemoptisis, tal vez conduzca a un diagnóstico incorrecto de embolia pulmonar. Entre 33 y 50% de los pacientes sufre disnea. Los trastornos del tubo digestivo a menudo son pronunciados; 10 a 20% de los pacientes muestra dolor abdominal, náusea y vómito. En 25 a 50% de los casos, se observa diarrea (acuosa más que sanguinolenta). Las alteraciones neurológicas más frecuentes son confusión o trastornos del estado mental; sin embargo, los síntomas neurológicos observados van desde cefalalgia y letargo hasta encefalopatía.

Los pacientes con enfermedad de los legionarios tienen fiebre en casi todos los casos. En un conjunto de estudio, 20% de los enfermos presentó temperaturas >40.5°C. Se ha exagerado la importancia de la bradicardia relativa como dato diagnóstico; es poco común y afecta ante todo a los sujetos de mayor edad con neumonía grave. La exploración torácica suele mostrar estertores desde las primeras fases del proceso, así como signos de consolidación a medida que evoluciona la enfermedad. La exploración abdominal puede revelar susceptibilidad generalizada o circunscrita.

El cuadro clínico que se considera clásico de legionelosis (cuadro 147-1) sugiere el diagnóstico, pero se ha demostrado en estudios prospectivos y comparativos que estos datos suelen ser inespecíficos y que la legionelosis en realidad es idéntica a la neumonía por otras causas. En una revisión de 13 estudios de neumonía extrahospitalaria, los datos clínicos más frecuentes en la legionelosis fueron diarrea, signos neurológicos (incluso confusión) y temperatura >39°C. Asimismo se observó hiponatremia, valores elevados en las pruebas de función hepática y hematuria, con mayor frecuencia en la legionelosis. Otras anomalías de laboratorio son incremento de la creatin fosfocinasa, hipofosfatemia, elevación de la creatinina sérica y proteinuria.



Los casos esporádicos de enfermedad de los legionarios al parecer son más graves que los que surgen en brotes o los adquiridos en nosocomios, quizá porque el diagnóstico no es inmediato y se torna tardío. Los resultados del estudio CAPNETZ alemán indicaron que entre los casos de neumonía por *Legionella* de origen extrahospitalario, hubo igual frecuencia de enfermos ambulatorios en comparación con los que necesitaron hospitalización.

#### Legionelosis extrapulmonar

Debido a que la puerta de entrada para *Legionella* es el pulmón en la mayoría de los casos, las manifestaciones extrapulmonares se deben casi siempre a la diseminación sanguínea del microorganismo desde el pulmón. *Legionella* ha sido identificada en el bazo, hígado y riñones en casos de enfermedad de los legionarios estudiados mediante necropsia. La localización extrapulmonar más frecuente de la legionelosis es el corazón; se han publicado muchos casos de pacientes con miocarditis, pericarditis, síndrome poscardiotomía y endocarditis sobre válvula protésica. La mayor parte de los casos corresponde a infecciones adquiridas en el medio hospitalario. En algunos pacientes sin signos manifiestos de neumonía, el microorganismo probablemente ingresó a través de una herida expuesta posoperatoria que tuvo contacto con agua de la llave contaminada o a través del orificio de inserción de una cánula mediastínica. En los individuos con inmunodepresión, se ha observado sinusitis, peritonitis, pielonefritis, infecciones cutáneas y de los tejidos blandos, artritis séptica y pancreatitis.

#### Radiografía torácica

Casi todos los sujetos con enfermedad de los legionarios presentan alteraciones en la radiografía del tórax, en la cual se pueden observar infiltrados pulmonares en el momento de la presentación clínica. En algunos casos de enfermedad nosocomial, la fiebre y los síntomas del aparato respiratorio preceden a la aparición de los infiltrados en la radiografía torácica. Los signos radiográficos son inespecíficos. Es evidente el derrame pleural en 28 a 63% de los enfermos al ingreso. En los pacientes inmunodeprimidos, en particular en quienes reciben tratamiento con glucocorticoides, se visualizan imágenes nodulares opacas redondeadas muy características; estas lesiones quizá se extiendan y se caviten (fig. 147-1). Asimismo, pueden aparecer abscesos pulmonares en personas con inmunodepresión.

Es frecuente el avance de los infiltrados en la radiografía torácica, a pesar del tratamiento antibiótico y la mejoría clínica precede a la mejoría radiográfica en varios días. La desaparición completa de los infiltrados radiográficos requiere uno a cuatro meses.

#### ■ DIAGNÓSTICO

Ante las manifestaciones clínicas inespecíficas de la enfermedad de los legionarios y las altas tasas de mortalidad cuando no es tratada, se recomienda practicar pruebas para identificar *Legionella*, en particular la



**Figura 147-1** Datos de la radiografía de tórax en un varón de 52 años que presentó neumonía y que más tarde recibió el diagnóstico de enfermedad de los legionarios. El paciente era un fumador con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y miocardiopatía alcohólica; había sido tratado con glucocorticoides. La tinción con anticuerpo fluorescente directo (DFA) y el cultivo de esputo permitieron identificar

*L. pneumophila*. **Izquierda (L, left):** radiografía previa al padecimiento actual en la que se observa cardiomegalia de larga evolución. **Centro (C):** radiografía en el momento del ingreso, en la cual se observan zonas nuevas de opacificación redondeadas. **Derecha (R, right):** radiografía tomada tres días después del ingreso, durante el tratamiento con eritromicina.

### CUADRO 147-2 Utilidad de las pruebas de laboratorio especiales para el diagnóstico de la enfermedad de los legionarios

Prueba	Susceptibilidad (%)	Especificidad (%)
Cultivo		
Espudo <sup>a</sup>	80	100
Aspirado transtraqueal	90	100
Tinción con DFA del espudo	50-70	96-99
Prueba de antígeno en orina <sup>b</sup>	70	100
Serología de anticuerpos <sup>c</sup>	40-60	96-99

<sup>a</sup> Utilización de múltiples medios selectivos con colorantes.

<sup>b</sup> Sólo para el serogrupo 1.

<sup>c</sup> Titulación de IgG e IgM en muestras de suero de la fase aguda y de la fase de convalecencia. Un único título  $\geq 1:256$  se considera sospechoso, mientras que la seroconversión cuádruple se considera definitiva.

DFA, anticuerpos fluorescentes directos.

búsqueda del antígeno del microorganismo en orina, en todo paciente con neumonía adquirida en el ámbito extrahospitalario, incluidos aquellos con neumonía de tipo ambulatorio y niños hospitalizados. Es importante realizar cultivos en busca de *Legionella* de la forma más amplia porque con la prueba de antígeno en orina se diagnostica sólo el serotipo 1 de *L. pneumophila*. En los hospitales donde se haya corroborado la colonización del agua potable por *Legionella*, deben practicarse cultivos de manera sistemática en busca de dicho microorganismo, en todos los pacientes con neumonía de origen hospitalario.

Para el diagnóstico de la enfermedad de los legionarios, se necesitan pruebas microbiológicas especiales (cuadro 147-2). La susceptibilidad de las muestras obtenidas por broncoscopio es semejante a la de las muestras de espudo en lo que toca al cultivo en medios selectivos; si no se dispone de espudo, en las muestras obtenidas por broncoscopia, se puede identificar el microorganismo. El líquido de lavado broncoalveolar genera tasas mayores de identificación del microorganismo que las muestras del lavado bronquial. Si se detecta derrame pleural, habrá que efectuar toracocentesis y valorar dicho líquido por medio de la tinción con anticuerpos fluorescentes directos (DFA, *direct fluorescent antibody*), cultivos y el método en busca de antígenos diseñado para utilizar en la orina.

#### Tinción

En ocasiones, la tinción de Gram del material procedente de sitios normalmente estériles, como el líquido pleural o el tejido pulmonar, sugiere el diagnóstico. La tinción de Gram del espudo para detectar *Legionella* revela de modo normal gran cantidad de leucocitos, pero no de microorganismos. Cuando se pueden observar, los agentes patógenos aparecen como bacilos pequeños, pleomórficos, gramnegativos y tenues. Los microorganismos de *L. micdadei* se pueden hallar como bacilos acidoresistentes débiles o parciales en las muestras clínicas.

La prueba con DFA es rápida y específica, pero tiene una susceptibilidad menor que el cultivo debido a que es necesaria una gran concentración de microorganismos para su observación microscópica. Esta prueba resulta positiva con mayor frecuencia en las fases avanzadas de la enfermedad que en los estadios iniciales.

#### Cultivo

La técnica definitiva para diagnosticar infección por *Legionella* es aislar el microorganismo de las secreciones de vías respiratorias, aunque se necesita el cultivo que dura tres a cinco días. Los antimicrobianos agregados al medio de cultivo suprimen la proliferación de la flora "competitiva" de sitios no estériles y, por medio de colorantes, se advierte el color de las colonias, el cual es un dato útil para la identificación. Para obtener susceptibilidad máxima, se necesita usar múltiples medios selectivos de BCYE. Cuando las placas de cultivo presentan un crecimiento excesivo de otra microflora, el tratamiento previo de la muestra con ácido o calor puede incrementar en sumo grado la posibilidad de

alcanzar el diagnóstico. *L. pneumophila* se aísla a menudo a partir de espudo que no es purulento ni desde el punto de vista macroscópico ni microscópico; el espudo que contiene más de 25 células epiteliales por campo de gran aumento (un dato que de manera característica sugiere contaminación) todavía puede resultar útil para la demostración de *L. pneumophila*.

#### Detección de anticuerpos

Es necesario realizar pruebas de anticuerpos en suero de la fase aguda y de convalecencia. Si la concentración se cuadruplica, el resultado es positivo; para encontrar una respuesta de anticuerpos, deben transcurrir unas 12 semanas. Un único título de 1:128 en un paciente con neumonía constituye un dato de sospecha (no de carácter definitivo) de enfermedad de los legionarios. La serología tiene aplicación principalmente en estudios epidemiológicos. La especificidad de la serología para las especies distintas de *L. pneumophila* no se ha esclarecido; hay reactividad cruzada con *L. pneumophila* y algunos bacilos gramnegativos.

#### Antígeno urinario

La titulación del antígeno soluble de *Legionella* en la orina es rápida, relativamente barata y fácil y posee alta especificidad con una susceptibilidad que sólo queda por detrás de la del cultivo. Se dispone en el comercio de diversos inmunoanálisis y de un análisis inmunocromatográfico rápido. El método inmunocromatográfico rápido es relativamente barato y fácil de llevar a cabo. El método para identificar antígeno en orina se puede usar sólo con el serogrupo 1 de *L. pneumophila* que causa en promedio 80% de las infecciones de *Legionella*. Incluso en 22% de las muestras de orina obtenidas de individuos cuya enfermedad se corroboró por medio de datos de cultivo, se ha detectado reactividad cruzada con otros serogrupos de *L. pneumophila* y otras especies de *Legionella*.

El antígeno en orina se detecta tres días después del comienzo de la enfermedad clínica y desaparece en el curso de dos meses; la positividad puede durar más si el enfermo recibió glucocorticoides. El método no es alterado por la administración de antimicrobianos.

#### Métodos moleculares

Por medio de la tinción para anticuerpos fluorescentes directos, se identifican diversas especies de *Legionella*. En el comercio es posible conseguir tinciones para anticuerpos policlonales y monoclonales. Aunque su aplicación se restringe aún actualmente a investigaciones, en teoría la reacción en cadena de polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*), con sondas de DNA, es más sensible y específica que otros métodos. Una sonda molecular está en fase de valoración. La PCR ha tenido alguna utilidad en la identificación de *Legionella* en muestras de agua del ambiente. Con el uso de PCR (a diferencia del cultivo) es imposible establecer vínculos epidemiológicos porque no se dispone del agente patógeno infectante para definir su subtipo molecular.

### TRATAMIENTO Infección por *Legionella*

*Legionella* es un microorganismo patógeno intracelular, razón por la cual hay mayor probabilidad de que sean eficaces los antimicrobianos que alcanzan grandes concentraciones dentro de las células. En el cuadro 147-3, se enumeran las dosificaciones de diversos medicamentos que se utilizan en el tratamiento de la infección por *Legionella*.

Hoy en día, los macrólidos más modernos (en especial, azitromicina) y las quinolonas para vías respiratorias, son los antimicrobianos preferentes y resultan eficaces como tratamiento monofármaco. Si se comparan con la eritromicina, los macrólidos tienen mejor actividad *in vitro*, mayor actividad intracelular y alcanzan una concentración más grande en las secreciones respiratorias y el tejido pulmonar y tienen menos efectos adversos. La farmacocinética de los macrólidos nuevos y las quinolonas hace posible, además, administrarlos una o dos veces al día. Las quinolonas son los antimicrobianos que se prefieren para los receptores de trasplantes, ya que

**CUADRO 147-3 Tratamiento farmacológico para la infección por *Legionella***

Antimicrobiano	Dosificación <sup>a</sup>
<b>Macrólidos</b>	
Azitromicina	500 mg <sup>b</sup> vía oral o IV <sup>c</sup> c/24 h
Clarithromicina	500 mg vía oral o IV <sup>c</sup> c/12 h
<b>Quinolonas</b>	
Levofloxacin	750 mg IV c/24 h
	500 mg <sup>b</sup> vía oral c/24 h
Ciprofloxacina	400 mg IV c/8 h
	750 mg vía oral c/12 h
Moxifloxacina	400 mg <sup>b</sup> vía oral c/24 h
<b>Cetólido</b>	
Telitromicina	800 mg vía oral c/24 h
<b>Tetraciclinas</b>	
Doxiciclina	100 mg <sup>b</sup> vía oral o IV c/12 h
Minociclina	100 mg <sup>b</sup> vía oral o IV c/12 h
Tetraciclina	500 mg vía oral o IV c/6 h
Tigeciclina	100 mg IV en carga, luego 50 mg IV c/12 h <sup>d</sup>
<b>Otras</b>	
Trimetoprim-sulfametoxazol	160/800 mg IV c/8 h
Rifampicina <sup>e</sup>	160/800 mg vía oral c/12 h
	300-600 mg vía oral o IV c/12 h

<sup>a</sup> Las dosificaciones se derivan de la experiencia clínica.

<sup>b</sup> Los autores recomiendan duplicar la primera dosis.

<sup>c</sup> La formulación intravenosa (IV) no está disponible en algunos países.

<sup>d</sup> La rifampicina se utiliza únicamente en combinación con un macrólido o una quinolona.

tanto los macrólidos como la rifampicina tienen interacciones farmacológicas con la ciclosporina y el tacrolímulo. Los estudios retrospectivos no comparativos han demostrado que las complicaciones de la neumonía son menos frecuentes y la respuesta clínica es más rápida en pacientes que reciben quinolonas en comparación con aquellos que reciben macrólidos. Fármacos que constituye otra opción comprenden la tetraciclina y sus análogos, doxiciclina y minociclina. La tigeciclina es activa *in vitro*, pero es muy poca la experiencia acumulada en seres humanos. Informes aislados han descrito buenos resultados y fracasos con trimetoprim-sulfametoxazol, imipenem y clindamicina. Para el tratamiento inicial de sujetos en muy grave estado con extensos infiltrados pulmonares, cabe pensar en una combinación de dos fármacos que incluya un macrólido o una quinolona nuevos, junto con rifampicina. Esta última es muy activa en los modelos *in vitro* y también en los celulares, pero es problemática su interacción con otros fármacos, incluidos los macrólidos. Las medidas terapéuticas iniciales deben administrarse por vía intravenosa. Por lo general, la respuesta clínica aparece al cabo de tres a cinco días, después de lo cual se puede pasar al tratamiento oral. La duración total recomendada del tratamiento en personas sin anomalías inmunitarias es de 10 a 14 días; quizá sea apropiado un ciclo de mayor duración (tres semanas) en los pacientes con inmunodepresión y en aquellos con enfermedad avanzada. Para la azitromicina, cuya semivida es prolongada, basta un esquema de cinco a 10 días.

En la fiebre de Pontiac, se administra únicamente el tratamiento sintomático y no es necesario utilizar antimicrobianos.

**■ PRONÓSTICO**

Las tasas de mortalidad de la enfermedad de los legionarios varían con el padecimiento subyacente del enfermo y su gravedad, su situación inmunitaria, la gravedad de la neumonía y el momento de administración de los antimicrobianos apropiados. Las tasas de mortalidad son máximas (80%) en inmunodeprimidos que no reciben tratamiento antimicrobiano apropiado al principio de la enfermedad. Con un tratamiento antibiótico apropiado y las pautas recomendadas, la mortalidad en los sujetos sin trastornos inmunitarios con enfermedad de los legionarios extrahospitalaria varía entre 0 y 11%; sin tratamiento, puede elevarse a 31%. En un estudio en el cual se mantuvo bajo observación a los sobrevivientes de un brote extrahospitalario de legionelosis, se advirtió fatiga, síntomas neurológicos y debilidad en 63 a 75% de los pacientes, 17 meses después de recibir el tratamiento.

**■ PROFILAXIS**

Como medida profiláctica de la enfermedad de los legionarios nosocomial, se recomienda realizar cultivos sistemáticos ambientales del suministro de agua del hospital. En toda Europa y en algunos estados de Estados Unidos, se han adoptado lineamientos que obligan a esta estrategia proactiva. Los cultivos positivos del suministro de agua obligan a la utilización de pruebas de laboratorio especializadas (sobre todo cultivo en medios selectivos y la prueba de antígeno urinario) en pacientes con neumonía intrahospitalaria. Los estudios han demostrado que ni un alto grado de limpieza externa del sistema de agua ni la aplicación sistemática de medidas de sostén disminuye la frecuencia o la intensidad de la contaminación con *Legionella*. Por consiguiente, los lineamientos de ingeniería y los reglamentos de construcción, aunque de modo sistemático recomendados como medidas preventivas, tienen poca repercusión en la presencia de *Legionella*.

La desinfección del abasto de agua potable es eficaz. Para ello, dos métodos han sido fiables y rentables. El método de sobrecalentamiento y arrastre incluye calentar el agua de modo que la temperatura en el punto de expulsión distal sea de 70 a 80°C y el arrastre de las tomas de salida distales con agua caliente durante 30 min, como mínimo. El método anterior es óptimo en situaciones de urgencia. En numerosos hospitales, los sistemas comerciales de ionización con cobre y plata han sido eficaces. Una modalidad promisoriosa es el dióxido de cloro. Los filtros de agua corriente han sido de utilidad en áreas de pacientes de alto riesgo, como aquellos que han recibido trasplantes o se encuentran en unidades de cuidados intensivos. No se recomienda realizar la hiperclorecinación porque es un método costoso, carcinógeno, corroe las tuberías y su eficacia no es confiable.

**LECTURAS ADICIONALES**

- CASATI S et al: Compost facilities as a reservoir of *Legionella pneumophila* and other *Legionella* species. *Clin Microbiol Infect* 16:945, 2010
- GREENBERG D et al: Problem pathogens: Paediatric legionellosis —implications for improved diagnosis. *Lancet Infect Dis* 6:529, 2006
- HOFMANN A et al: Fulminant legionellosis in two patients treated with infliximab for Crohn's disease: Case series and literature review. *Can J Gastroenterol* 23:829, 2009
- PEDRO-BOTET ML, YU VL: Treatment strategies for *Legionella* infection. *Expert Opin Pharmacother* 10:1109, 2009
- RICKETTS KD et al: Weather patterns and Legionnaires' disease: A meteorological study. *Epidemiol Infect* 137:1003, 2009
- SHIN S, ROY CR: Host cell processes that influence the intracellular survival of *Legionella pneumophila*. *Cell Microbiol* 10:1209, 2008
- SOPENA N et al: Sporadic and epidemic community legionellosis: Two faces of the same illness. *Eur Respir J* 29:138, 2007



SQUIER CL et al: A proactive approach to prevention of healthcare-acquired Legionnaires' disease: The Allegheny County (Pittsburgh) experience. *Am J Infect Control* 33:360, 2005

STOUT JE et al: Role of environmental surveillance in determining risk for hospital-acquired legionellosis: A national surveillance study with clinical correlations. *Infect Control Hosp Epidemiol* 28:818, 2007

Von BAUM H et al: Community-acquired *Legionella* pneumonia: New insights from the German Competence Network for Community Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis* 46:1356, 2008

YU VL, LEE TC: Neonatal legionellosis: The tip of the iceberg for pediatric hospital-acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis* 29:282, 2010

## CAPÍTULO 148

# Tos ferina y otras infecciones por *Bordetella*

Scott A. Halperin

La tos ferina es una infección aguda de las vías respiratorias causada por *Bordetella pertussis*. La denominación *tos ferina*, que significa “tos violenta”, denota de manera adecuada el signo más constante y destacado de la enfermedad. El sonido inspiratorio emitido al final de un paroxismo de tos se denomina “gallo (canto de gallo)”; sin embargo, esta característica es variable, infrecuente en lactantes de seis meses de edad o menos y a menudo falta en niños mayores y adultos. El nombre chino de la tos ferina es “la tos de los 100 días”, que indica con precisión la evolución clínica de la enfermedad. Después de que Bordet y Gengou identificaron a *B. pertussis*, en 1906, se produjeron vacunas durante los dos decenios siguientes.

### ■ MICROBIOLOGÍA

De las 10 especies identificadas del género *Bordetella*, sólo tres tienen importancia médica. *B. pertussis* infecta solamente al ser humano y es la *Bordetella* más importante que ocasiona enfermedad en las personas. *B. parapertussis* genera una entidad patológica del ser humano que es similar a la tos ferina, pero que de modo característico es más leve; se han documentado infecciones concomitantes con *B. parapertussis* y *B. pertussis*. *Bordetella bronchiseptica* es un microorganismo patógeno importante de animales domésticos que origina tos en los perros, rinitis atrófica y neumonía en los cerdos, así como neumonía en los gatos. De forma ocasional se han notificado infecciones respiratorias y oportunistas por *B. bronchiseptica* en seres humanos. Dos especies adicionales, *B. hinzii* y *B. holmesii*, son causas inusuales de bacteriemia; ambas se han aislado de pacientes con septicemia, con mucha frecuencia de pacientes con inmunodepresión.

Las especies de *Bordetella* son bacilos aerobios gramnegativos pleomórficos que comparten características genotípicas. *B. pertussis* y *B. parapertussis* son las especies más similares, pero difieren en que la segunda no expresa el gen que codifica la toxina de la tos ferina; *B. pertussis* es un microorganismo de crecimiento lento y exigente para el cultivo, que requiere un medio selectivo y que forma colonias pequeñas brillantes bifurcadas. La identificación de presunción de las colonias sospechosas se realiza con la prueba de anticuerpo fluorescente directo o mediante la aglutinación con suero específico de especie. *B. pertussis* se diferencia de las restantes especies de *Bordetella* por sus características bioquímicas y de motilidad.

*Bordetella pertussis* produce una amplia gama de toxinas y productos biológicamente activos de importancia en su patogenia y en la inmunidad. La mayor parte de estos factores de virulencia se encuentra bajo el control de un único locus genético que regula su producción, lo cual va

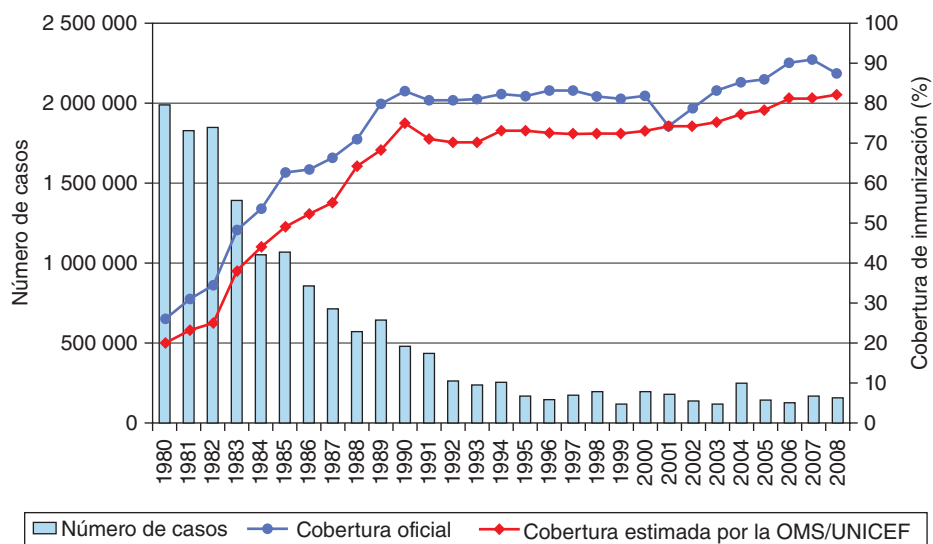
seguido de modulación antigénica y variación de fase. Aunque estos procesos ocurren tanto *in vitro* como *in vivo*, se ignora su importancia en la biopatología del microorganismo; tales procesos quizá desempeñen una función en la persistencia intracelular y en la propagación de una persona a otra. El factor de virulencia más importante del microorganismo es la toxina de la tos ferina, compuesta de una subunidad fijadora, el oligómero B, así como un protómero A activo desde el punto de vista enzimático que genera una ADP-ribosilación de una proteína reguladora de unión a nucleótidos de guanina (proteína G) en las células diana, cuya consecuencia son diversos efectos biológicos. La toxina de la tos ferina posee una importante actividad mitógena, afecta la circulación de los linfocitos y actúa como adhesina para la fijación bacteriana a las células ciliadas del epitelio respiratorio. Otros factores de virulencia y adhesinas de importancia son la *hemaglutinina filamentosa*, un componente de la pared celular, así como la *pertactina*, una proteína de la membrana externa. Las *fimbrias* son apéndices bacterianos que también participan en la fijación bacteriana, y constituyen los principales antígenos contra los que se dirigen los anticuerpos aglutinantes. Estos últimos han sido, históricamente, el método fundamental de serotipificación de las cepas de *B. pertussis*. Otros factores de virulencia son la citotoxina traqueal, que daña el epitelio respiratorio; la toxina de la ciclasa de adenilato, que altera la función de las células inmunitarias del hospedador; la toxina dermonecrótica, que puede contribuir al daño de la mucosa respiratoria, así como el lipooligosacárido, de propiedades análogas a las de otras bacterias gramnegativas.

### ■ EPIDEMIOLOGÍA

La tos ferina es una infección muy contagiosa, con tasas de afectación de 80 a 100% en contactos domésticos no vacunados y de 20% en los hogares de poblaciones bien inmunizadas. La infección se distribuye por todo el mundo y se producen brotes cíclicos cada tres a cinco años (un patrón que ha persistido a pesar de la vacunación generalizada). La tos ferina se presenta mensualmente, aunque en Norteamérica la actividad alcanza su máximo en verano y otoño.

En los países en vías de desarrollo, la tos ferina sigue siendo una causa importante de morbilidad y defunciones en lactantes. La frecuencia comunicada de esta enfermedad en todo el mundo ha disminuido como resultado de una mejor protección con vacunas. Sin embargo, las tasas de cobertura todavía son <50% en muchas naciones en desarrollo (fig. 148-1); la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que 90% de la prevalencia de la tos ferina ocurre en los países en vías de desarrollo. Además, la notificación excesiva de la protección con la inmunización y la comunicación insuficiente de la enfermedad dan por resultado una subestimación sustancial de la prevalencia global de la tos ferina. La OMS calcula que hubo 254 000 muertes de niños por esta enfermedad en 2004.

Antes de la implementación de programas amplios de inmunización en países desarrollados, la tos ferina era una de las causas infecciosas más frecuentes de morbilidad y muerte. En Estados Unidos, antes del decenio de 1940 se informaban entre 115 000 y 270 000 casos de esta enfermedad cada año, con un promedio anual de 150 casos por 100 000 habitantes. Con la inmunización infantil universal, el número de casos notificados se redujo un promedio >95% y las tasas de mortalidad disminuyeron aún más. Sólo se comunicaron 1 010 casos de tos ferina en



**Figura 148-1** Incidencia mundial anual publicada de tos ferina y tasa de cobertura con DTP3 (vacuna con toxoide diftérico, toxoide tetánico y tos ferina; 3 dosis), 1980-2008. © World Health Organization, 2009. Derechos reservados.

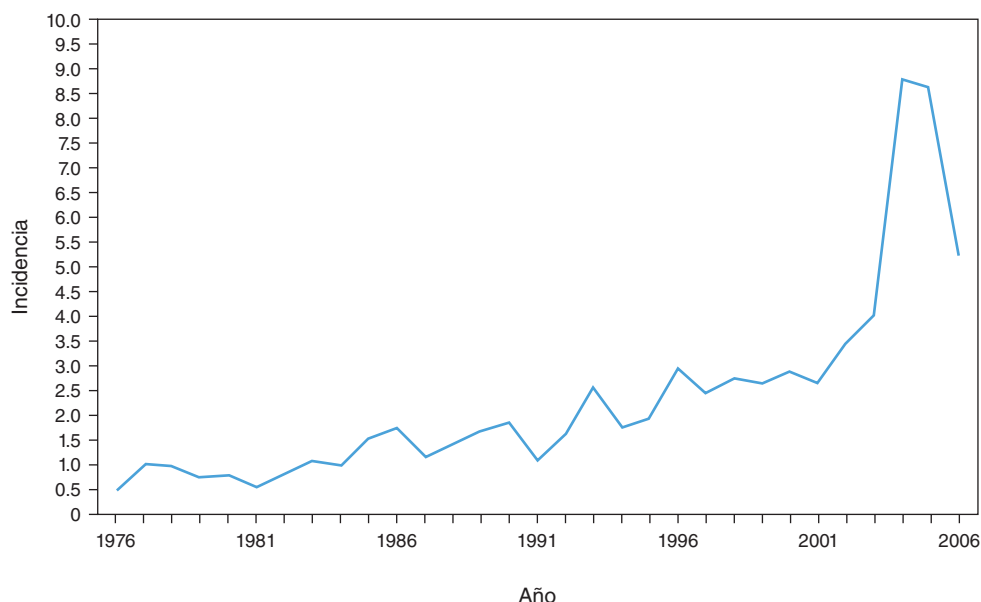
Tomada de [http://www.who.int/immunization\\_monitoring/diseases/pertussis/en/index.html](http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/pertussis/en/index.html).

Fuente: WHO/IVB database, 2009.

1976 (fig. 148-2). Luego de ese descenso histórico, las tasas de la infección aumentaron lentamente hasta alcanzar un nivel máximo >25 000 casos anuales en 2004 y 2005. En 2007, se notificaron 10 454 casos de tos ferina en Estados Unidos.

Aunque se considera una enfermedad de la infancia, la tos ferina puede afectar a personas de todas edades y se identifica cada vez más a menudo como causa de tos prolongada en adolescentes y adultos. En poblaciones no inmunizadas, la incidencia llega a su nivel máximo durante la edad preescolar y más de la mitad de los niños presenta la enfermedad antes de llegar a la etapa adulta. En poblaciones con inmunización intensa, como las de Norteamérica, la incidencia máxima se observa entre los lactantes menores de un año de edad que no han completado la serie de inmunización primaria de tres dosis. Sin embargo, las tendencias recientes muestran un aumento en la incidencia de tos ferina entre adolescentes y adultos. En Estados Unidos en 2007, aunque los lactantes menores de seis meses de edad tenían la mayor incidencia de este padecimiento, casi todos los casos se registraron en adolescentes y adultos. Además, estas cifras respecto de los adolescentes y los adultos

tal vez subestiman la enfermedad, porque en estos grupos de edad es más fácil que el trastorno no se identifique o no se declare. Algunos estudios sobre cuadros clínicos de tos prolongada sugieren que la tos ferina puede ser la causa de 12 a 30% de los casos de tos en adultos que no mejoran en el transcurso de dos semanas. En un estudio sobre la eficacia de la vacuna acelular contra tos ferina en adolescentes y adultos, la frecuencia de ésta en el grupo que recibió placebo fue de 3.7 a 4.5 casos por 1 000 personas por año. Si bien en este estudio prospectivo de cohortes, se obtuvo un cálculo inferior al de los estudios sobre enfermedades acompañadas de tos, sus resultados de todas formas corresponden a 600 000 a 800 000 casos de tos ferina en adultos por año en Estados Unidos. Sin embargo, la morbilidad y la mortalidad graves se limitan prácticamente a los lactantes. En Canadá, se produjeron 16 fallecimientos por tos ferina entre 1991 y 2001; todos los que murieron eran lactantes de seis meses de edad o menos. Aunque los niños en edad escolar son la fuente de infección en la mayor parte de los hogares, los adultos constituyen la fuente probable en lactantes de alto riesgo y pueden actuar como reservorio de la infección entre los años de epidemia.



**Figura 148-2** Incidencia de tos ferina (por 100 000 habitantes) por año, Estados Unidos, 1976-2006. [Tomada de Centers for Disease Control and Prevention, MMWR Morb Mortal Wkly Rep 55(53):60, 2008.]

## ■ PATOGENIA

La infección por *B. pertussis* se inicia por la unión del microorganismo a las células epiteliales ciliadas de la nasofaringe. La fijación está mediada por las adhesinas superficiales (p. ej., pertactina y hemaglutinina filamentosas), que se unen a proteínas de la superficie celular de la familia de la integrina, probablemente en conjunción con la toxina de la tos ferina. No se ha esclarecido por completo la contribución de las fimbrias en la adhesión o el mantenimiento de la infección. En el lugar de fijación, el microorganismo se multiplica, con generación de otras toxinas diversas que dañan localmente la mucosa (citotoxina traqueal, toxina dermonecrótica). *B. pertussis* altera las defensas del hospedador mediante la toxina de la tos ferina y la toxina de la adenilato-ciclasa. Se presenta invasión celular local, con persistencia intracelular de la bacteria; sin embargo, no se produce la diseminación generalizada. Las manifestaciones sistémicas (linfocitosis) son el resultado de los efectos de las toxinas.

Se conoce mal la patogenia de las manifestaciones clínicas de la tos ferina. Se desconoce qué produce la tos paroxística que constituye la característica clave de esta enfermedad. Se ha propuesto que la toxina de la tos ferina tiene una participación esencial. Quienes defienden este punto de vista señalan la eficacia de la prevención de los síntomas clínicos mediante una vacuna que contenga sólo toxoide de tos ferina. Los detractores argumentan que la toxina de la tos ferina no es el factor clave, porque también se produce tos paroxística en pacientes infectados por *B. parapertussis*, que no genera esta toxina. Se piensa que los procesos neurológicos observados en la tos ferina, como las convulsiones y la encefalopatía, son consecuencia de la hipoxia por los paroxismos de tos o la apnea, más que el efecto de productos bacterianos específicos. La neumonía por *B. pertussis*, la cual se da hasta en 10% de los lactantes con tos ferina, suele ser una infección primaria bilateral difusa. En niños mayores y en adultos con tos ferina, la neumonía se debe con frecuencia a infección bacteriana secundaria por estreptococos o estafilococos.

## ■ INMUNIDAD

En la tos ferina, se piensa que son importantes tanto la inmunidad humoral como la celular. Los anticuerpos contra la toxina de dicha enfermedad, contra la hemaglutinina filamentosas, la pertactina y las fimbrias son protectores en modelos animales. En los estudios iniciales con vacunas antitosferínicas de células enteras, se encontró relación de las aglutininas antitosferínicas con la protección. No se han identificado los correlativos serológicos de la protección que confieren las vacunas de la tos ferina acelulares, aunque en los estudios de eficacia de dos vacunas acelulares, la mejor correlación con la protección la mostraban los anticuerpos contra la pertactina y las fimbrias y, en menor medida, contra la toxina de la tos ferina. La duración de la inmunidad después de la vacunación contra la tos ferina con células enteras es corta y es poca la inmunidad que queda al cabo de 10 a 12 años. Después de una serie primaria infantil de tres dosis de vacuna acelular para tos ferina, la protección persiste al menos por cinco a seis años; todavía se ignora la duración de la inmunidad después de un esquema de cuatro o cinco dosis, pero los estudios serológicos y con modelos sugieren que podría necesitarse un refuerzo después de 10 años. Aunque se pensaba que la inmunidad después de la infección natural podía durar toda la vida, la evidencia serológica y epidemiológica demuestra que no es así y que los episodios subsiguientes de tos ferina clínica se previenen con la infección subclínica intermitente.

## ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La tos ferina es una enfermedad tusígena prolongada con manifestaciones clínicas que varían con la edad (cuadro 148-1). Aunque no es rara en adolescentes y adultos, la tos ferina clásica muy a menudo se presenta en niños preescolares y en edad escolar. Transcurrido un periodo de incubación que dura entre siete y 10 días, surge un cuadro clínico que no se diferencia del resfriado común y que se caracteriza por coriza, lagrimeo, tos leve, febrícula y malestar. Al cabo de una o dos semanas, esta *fase catarral* evoluciona a la *fase paroxística*: la tos se hace más frecuente y espasmódica con accesos repetidos de cinco a 10 golpes de tos, a veces en el transcurso de una única espiración. Es frecuente el vómito después de la tos y, en ocasiones, se expele un tapón de moco al final de

**CUADRO 148-1** Características clínicas de la tos ferina, por grupo de edad y situación diagnóstica

Característica	Porcentaje de pacientes		
	Adolescentes y adultos		Niños
	Confirmación de laboratorio	Sin confirmación de laboratorio	
Tos	95-100	95-100	95-100
Prolongada	60-80	60-80	60-95
Paroxística	60-90	50-90	80-95
Que trastorna el sueño	50-80	50-80	90-100
“Gallo”	10-40	5-30	40-80
Vómito tras la tos	20-50	5-30	80-90

un episodio. Los accesos pueden terminar con un “gallo” audible, que se produce en la inspiración rápida, con la glotis cerrada, al final del paroxismo. En el transcurso del espasmo, puede producirse una impresionante distensión de las venas del cuello, ojos saltones, protrusión lingual y cianosis. Los paroxismos se pueden desencadenar por el ruido, al comer o por el contacto físico. Entre los episodios el aspecto del paciente es normal, pero se hace evidente una fatiga creciente. La frecuencia de los paroxismos es muy variable, desde varios por hora hasta cinco a 10 en todo el día. Los episodios empeoran a menudo por la noche y pueden trastornar el sueño. No es inusual la pérdida de peso, por la interferencia con la ingestión de alimentos. La mayor parte de las complicaciones se produce durante la fase paroxística. La fiebre es infrecuente y sugiere la existencia de sobreinfección bacteriana.

Transcurridas dos a cuatro semanas, los episodios de tos se tornan menos frecuentes e intensos y esta variación anuncia el comienzo de la *fase de convalecencia*. Esta fase puede durar de uno a tres meses y se caracteriza por la desaparición gradual de los episodios de tos. Durante seis meses a un año, las infecciones virales intercurrentes se pueden vincular con el recrudescimiento de la tos paroxística.



No todos los niños que presentan tos ferina tienen la enfermedad clásica. Las manifestaciones clínicas en los adolescentes y los adultos son con mayor frecuencia atípicas. En un estudio alemán de tos ferina en adultos, más de dos tercios tenía tos paroxística y más de un tercio emitía el gallo. La enfermedad del adulto en Norteamérica difiere de esta experiencia: la tos puede ser intensa y prolongada, pero con menor frecuencia es paroxística y el gallo es infrecuente. El vómito con la tos es el mejor parámetro de predicción de tos ferina en la tos prolongada del adulto. Otras características que predicen la enfermedad son la tos por la noche y la exposición a otros sujetos con un trastorno tusígeno prolongado.

## ■ COMPLICACIONES

La tos ferina conlleva a menudo complicaciones, más frecuentes en lactantes que en niños mayores y adultos. A causa del aumento de la presión intratorácica que ocasionan los accesos de tos intensa, pueden producirse hemorragias subconjuntivales, hernias abdominales e inguinales, neumotórax y petequias en la cara y el tronco. Es posible la pérdida de peso por la disminución del aporte calórico. En una serie de más de 1 100 niños de menos de dos años de edad hospitalizados por tos ferina, 27.1% tuvo apnea, 9.4% neumonía, 2.6% convulsiones y 0.4% encefalopatía; 10 niños (0.9%) fallecieron. La neumonía tiene una frecuencia <5% entre adolescentes y adultos y aumenta después de los 50 años de edad. A diferencia de la neumonía primaria por *B. pertussis* en lactantes, la neumonía de adolescentes y adultos suele deberse a una infección secundaria por microorganismos encapsulados, como *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*. También se han publicado casos de neumotórax, reducción importante de peso, hernia inguinal, fractura costal, aneurisma carotídeo y síncope por tos en adolescentes y adultos con tos ferina.



## ■ DIAGNÓSTICO

Si existen los síntomas clásicos de tos ferina, el diagnóstico no resulta difícil. Sin embargo, sobre todo en niños mayores y adultos, no es fácil diferenciar las infecciones por *B. pertussis* y *B. parapertussis* de otras infecciones respiratorias mediante el cuadro clínico. Por tanto, habría que procurar obtener la confirmación del laboratorio en todos los casos. La linfocitosis (recuento absoluto de linfocitos  $>10^8$  a  $10^9/L$ ) es frecuente en niños pequeños (en los cuales aquélla es inusual en otras infecciones), pero no en adolescentes o adultos. El cultivo de las secreciones nasofaríngeas sigue siendo la norma estándar para el diagnóstico, si bien la detección de DNA mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) está sustituyendo al cultivo en muchos laboratorios debido a su mayor sensibilidad y en virtud de que los resultados se obtienen con más rapidez. La mejor muestra se obtiene mediante aspiración nasofaríngea, en la cual un catéter de plástico flexible fino adaptado a una jeringa de 10 ml se introduce en la nasofaringe y se retira mientras se aplica succión con suavidad. Puesto que *B. pertussis* es muy sensible a la sequedad, las secreciones para cultivo habrán de inocularse sin demora en el medio apropiado (de Bordet-Gengou o de Regan-Lowe) y se irrigará el catéter con una solución salina amortiguada con fosfato para cultivo o para PCR o para ambos procedimientos a la vez. Una alternativa al aspirado es un frotis nasofaríngeo con dacrón o rayón; de nuevo, la inoculación de las placas de cultivo debe ser inmediata o se utilizará un medio de transporte apropiado (p. ej., medio de carbón activado de Regan-Lowe). Los resultados de la PCR pueden obtenerse al cabo de algunas horas; los cultivos se vuelven positivos hacia el día cinco de la incubación. Es posible diferenciar *B. pertussis* y *B. parapertussis* mediante la aglutinación con antisueros específicos o con inmunofluorescencia directa.

Los cultivos nasofaríngeos en pacientes con tos ferina no tratada permanecen positivos durante una media de tres semanas después que comienza la enfermedad; estos cultivos se tornan negativos a los cinco días de instaurar tratamiento antimicrobiano apropiado. Se desconoce la duración de una PCR positiva en la tos ferina no tratada o después del tratamiento, pero sobrepasa a la de los cultivos positivos. Puesto que gran parte del periodo durante el cual el microorganismo puede obtenerse de la nasofaringe se encuentra en la fase catarral, cuando no se sospecha la causa de la infección, sólo hay una pequeña ventana de oportunidad para el diagnóstico demostrado mediante cultivo. Los cultivos de lactantes y niños pequeños son positivos con más frecuencia que los de niños de mayor edad y adultos; esta diferencia refleja la presentación más rápida del primer grupo de edad para recibir atención médica. Aunque en algunos laboratorios quizá se cuente todavía con las pruebas de anticuerpo fluorescente directo para el análisis directo de las secreciones nasofaríngeas, no se deben emplear por su baja sensibilidad y especificidad. Se conocen informes de pseudoepidemias de tos ferina debido a resultados positivos en la PCR. La mejor estandarización de la metodología para PCR tal vez resuelva este problema.

Ante las dificultades para el diagnóstico de laboratorio de la tos ferina en adolescentes y adultos, así como en cualquier paciente que haya tenido síntomas más de cuatro semanas, hoy se presta atención creciente al diagnóstico serológico. Se han perfeccionado inmunoanálisis enzimáticos que detectan anticuerpos IgA e IgG contra la toxina de la tos ferina, la hemaglutinina filamentosa, la pertactina y las fimbrias, y se está valo-

rando su reproducibilidad. Los aumentos de dos a cuatro veces en el anticuerpo sugieren tos ferina, aunque por la existencia de cierto grado de reactividad cruzada entre algunos antígenos (como la hemaglutinina filamentosa y la pertactina) en las diferentes especies de *Bordetella* se hace difícil depender para el diagnóstico de la seroconversión de un solo tipo de anticuerpo. La presentación tardía en busca de atención médica y la inmunización previa complican también el diagnóstico serológico, porque la primera muestra obtenida puede ser de hecho una muestra de la convalecencia. Los criterios para el diagnóstico serológico basado en la comparación de resultados de una sola muestra de suero con los valores establecidos de la población tienen cada vez más aceptación y es probable que la medición serológica de anticuerpos contra la toxina tóxicas se convierta en una herramienta estandarizada difundida y accesible para fines diagnósticos.

## ■ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Un niño que se presenta con tos paroxística, vómito posterior a la tos y el “gallo” típico es probable que tenga una infección por *B. pertussis* o *B. parapertussis*; la linfocitosis aumenta la probabilidad de que la causa sea *B. pertussis*. Se han aislado virus, como el sincitial respiratorio y adenovirus en pacientes con tos ferina clínica, pero es probable que correspondan a una infección concomitante.

En adolescentes y adultos que a menudo no tienen tos paroxística o el “gallo” característico, el diagnóstico diferencial de la enfermedad prolongada con tos es más amplio. Debe sospecharse tos ferina cuando cualquier paciente con tos no mejora en 14 días, en presencia de tos paroxística de cualquier duración, tos seguida de vómito (en adolescentes y adultos) o cualquier síntoma respiratorio después del contacto con un caso de tos ferina confirmado por laboratorio. Otras causas a considerar incluyen infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, adenovirus, virus de la influenza y otros virus respiratorios. El uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), la presencia de enfermedad reactiva de las vías respiratorias y enfermedad por reflujo gastroesofágico son causas no infecciosas bien descritas de tos prolongada en adultos.

## TRATAMIENTO Tos ferina

**ANTIBIÓTICOS** La finalidad de la antibioticoterapia en la tos ferina es erradicar la bacteria infectante de la nasofaringe; el tratamiento no modifica mayormente la evolución clínica, a menos que se administre al principio de la fase catarral. Los macrólidos son el fármaco de elección contra la tos ferina (**cuadro 148-2**); se ha informado sobre cepas de *B. pertussis* resistentes a los macrólidos, pero son infrecuentes. En las personas alérgicas a los macrólidos, la combinación de trimetoprim y sulfametoxazol constituye una buena opción.

**TRATAMIENTO DE SOSTÉN** Los lactantes pequeños sufren las mayores tasas de complicaciones y de mortalidad por tos ferina; por ello, se debe ingresar en el hospital a la mayoría de los lactantes y

**CUADRO 148-2** Tratamiento antimicrobiano para la tos ferina

Fármaco	Dosis diaria en adultos	Frecuencia	Duración (días)	Comentarios
Estolato de eritromicina	1-2 g	Cada 8 h	7-14	Efectos secundarios digestivos frecuentes
Claritromicina	500 mg	Cada 12 h	7	
Azitromicina	500 mg el primer día, 250 mg después	Una vez al día	5	
Trimetoprim-sulfametoxazol	160 mg de trimetoprim, 800 mg de sulfametoxazol	Cada 12 h	14	Para pacientes alérgicos a los macrólidos; la información sobre su eficacia es limitada

niños mayores con enfermedad grave. Un ambiente tranquilo puede disminuir la estimulación capaz de desencadenar los paroxismos. Algunos han propugnado el empleo de agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, glucocorticoides o ambos, pero su eficacia no está demostrada. Los supresores de la tos no resultan eficaces y no tienen cabida en el tratamiento de la tos ferina.

**MEDIDAS DE CONTROL DE LA INFECCIÓN** Los pacientes ingresados en el hospital deben mantenerse en aislamiento respiratorio, con utilización de las precauciones apropiadas contra la propagación de microorganismos patógenos por grandes gotitas respiratorias. Se ha de mantener el aislamiento durante cinco días después del inicio del tratamiento con eritromicina o durante tres semanas (es decir, hasta que los cultivos nasofaríngeos sean sistemáticamente negativos) en aquellos individuos que no toleran el tratamiento antimicrobiano.

## ■ PROFILAXIS

### Quimioprofilaxis

Como el riesgo de transmisión de *B. pertussis* en los hogares es alto, se recomienda en general quimioprofilaxis para los contactos domésticos de los casos de tos ferina. Aunque no está demostrada su eficacia, varios estudios epidemiológicos de brotes de tos ferina en centros y en la comunidad apoyan el empleo de la quimioprofilaxis. En el único estudio con asignación al azar controlado con placebo, el estolato de eritromicina (en dosis de 50 mg/kg/día repartidos en tres dosis; dosis máxima, 1 g/día) resultó eficaz para disminuir la tos ferina confirmada desde el punto de vista bacteriológico en 67%; sin embargo, no hubo disminución de los casos clínicos de enfermedad. A pesar de estos resultados decepcionantes, muchas autoridades todavía recomiendan la quimioprofilaxis, sobre todo en viviendas en las que habitan personas con alto riesgo de enfermedad grave (niños menores de un año de edad, embarazadas). No se dispone de datos sobre la utilización de los macrólidos más nuevos en la quimioprofilaxis, pero estos fármacos suelen usarse debido a su mayor tolerancia y eficacia.

### Inmunización

(Véase también cap. 122.) La clave de la prevención de la tos ferina es la inmunización activa. La vacuna contra la tos ferina ha estado disponible por más de 80 años y su uso se extendió en Norteamérica después de 1940; los casos declarados de este padecimiento se han reducido desde entonces un valor >90%. Las vacunas de células enteras se preparan por calentamiento, inactivación química y purificación de los microorganismos de *B. pertussis* completos. Aunque son eficaces (se calcula una eficacia media de 85%, con cifras, según los productos, de entre 30 y 100%), la aplicación de las vacunas de células enteras conlleva incidentes adversos, algunos frecuentes (fiebre; dolor en el lugar de inyección, eritema y tumefacción; irritabilidad) y otros infrecuentes (convulsiones febriles, episodios de respuesta disminuida e hipotonía). Las supuestas relaciones entre la vacuna contra la tos ferina de células enteras y la encefalopatía, el síndrome de muerte súbita del lactante y el autismo, aunque no se han demostrado, han generado un activo grupo de presión contra la inmunización. La creación de las vacunas acelulares contra la tos ferina, que son eficaces pero que generan menos reacciones, ha aliviado de modo notable las preocupaciones respecto a la inclusión de la vacuna contra la tos ferina en el calendario de vacunación infantil.



Aunque en el mundo todavía se utilizan ampliamente vacunas de células enteras, para la vacunación infantil se utilizan sólo vacunas antitosoferínicas acelulares en gran parte de los países desarrollados. En Norteamérica, estas vacunas se administran en una serie primaria de tres dosis a los dos, cuatro y seis meses de edad, con una más de refuerzo entre las edades de 15 y 18 meses y una complementaria entre los cuatro y seis años de edad.

Si bien se ha creado una amplia gama de vacunas acelulares de la tos ferina, sólo algunas todavía se comercializan de manera general; todas contienen toxoide de *B. pertussis* y hemaglutinina filamentosas. Una vacuna de *B. pertussis* acelular también contiene pertactina, en tanto que otra porta pertactina y dos tipos de fimbrias. En vista de los análisis de los estudios de eficacia de fase 3, la mayoría de los expertos ha concluido que las vacunas de *B. pertussis* acelulares de dos componentes son más eficaces que las vacunas de monocomponeente y que la adición de pertactina aumenta aún más la eficacia. La ulterior adición de fimbrias parece proporcionar algo de protección contra la enfermedad más leve. En dos estudios, la protección contra la tos ferina por las vacunas tenía una correlación máxima con la producción de anticuerpo contra pertactina, fimbrias y toxina de tos ferina.

Está demostrado que las formulaciones de vacunas acelulares de tos ferina para adultos son seguras, inmunógenas y eficaces en estudios clínicos con adolescentes y adultos; ya se recomiendan para la inmunización habitual en estos grupos en varios países, incluido Estados Unidos. En ese país, los adolescentes deben recibir una dosis de la formulación para adultos de la vacuna para difteria-tétanos-tos ferina acelular en la consulta médica previa a la adolescencia, y todos los adultos no vacunados deben recibir una dosis única de esta vacuna combinada. Además, se recomienda que todos los trabajadores de la salud de ese país se vacunen contra tos ferina. La cobertura con la vacuna entre los adolescentes estadounidenses aumentó de 10.8 a 30.4% entre 2006 y 2007. Las mejoras adicionales en la protección con vacuna entre adolescentes y adultos permitirían un mejor control de la tos ferina en todas las edades, con protección colateral para los lactantes que son demasiado jóvenes para inmunizarlos.

## LECTURAS ADICIONALES

- DE GREFF SC et al: Pertussis disease burden in the household: How to protect young infants. *Clin Infect Dis* 50:1339, 2010
- DE SERRES G et al: Morbidity of pertussis in adolescents and adults. *J Infect Dis* 182:174, 2000
- FORSYTH KD et al: Prevention of pertussis: Recommendations derived from the second Global Pertussis Initiative roundtable meeting. *Vaccine* 25:2634, 2007
- HALPERIN SA: The control of pertussis—2007 and beyond. *N Engl J Med* 356:110, 2007
- KRETSINGER K et al: Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: Use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for use of Tdap among health-care personnel. *MMWR Recomm Rep* 55(RR-17):1, 2006
- LEE GM et al: Pertussis in adolescents and adults: Should we vaccinate? *Pediatrics* 115:1675, 2005
- MATTOO S, CHERRY JD: Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. *Clin Microbiol Rev* 18:326, 2005
- WARD JI et al: APERT Study Group. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med* 353:1555, 2005
- WATERS V et al: Outbreak of atypical pertussis detected by polymerase chain reaction in immunized preschool-aged children. *Pediatr Infect Dis J* 28:582, 2009
- WENDELBOE AM et al: Infant Pertussis Study Group. Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Pediatr Infect Dis J* 26:293, 2007

# CAPÍTULO 149

## Enfermedades causadas por bacilos entéricos gramnegativos

Thomas A. Russo  
James R. Johnson



ejemplo, la colonización de la bucofaringe puede ocasionar neumonía. En general, en adultos, la incidencia de infección por los microorganismos mencionados aumenta con la edad. Con tal base, al elevarse la media de edad de la población también se incrementa el número de tales infecciones.

### ■ ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

Los GNB poseen una membrana externa extracitoplásmica, característica que, en general, comparten otras bacterias gramnegativas; la membrana externa mencionada se compone de una bicapa lipídica con la que coexisten proteínas, lipoproteínas y polisacáridos (cápsula) y lipopolisacáridos (LPS, *lipopolysaccharide*). La membrana externa linda con el entorno bacteriano que incluye el hospedador humano. Componentes de la membrana comentada son elementos determinantes que intervienen en la patogenicidad y la resistencia antimicrobiana.

### ■ PATOGENIA

En la patogenicidad de infecciones causadas por GNB, intervienen múltiples factores de virulencia bacteriana. La posesión de genes especializados de virulencia define a los agentes patógenos y los capacita para infectar de modo eficaz al hospedador. A través de la historia evolutiva, los hospedadores y sus microorganismos patógenos correspondientes han pasado por fases de coadaptación y se ha planteado que la infección es simplemente un punto en el espectro de las relaciones evolutivas entre los microorganismos y los hospedadores. En un extremo del espectro está la interacción entre comensal y simbiote (p. ej., mitocondrias [antes bacterias] y células eucariotas); en el otro extremo, se halla el resultado letal, que genera una relación terminal letal (p. ej., la del virus Ébola). Durante este “juego de ajedrez” entre hospedador y agente patógeno, en el transcurso del tiempo han surgido estrategias diversas y redundantes en los dos elementos del juego que permiten a ambos coexistir y perseverar (cuadro 149-1).

Las cepas patógenas extraintestinales de *E. coli* (ExPEC, *extraintestinal pathogenic strains of E. coli*) y los demás géneros expuestos en este capítulo originan infección fuera de los intestinos. Todos éstos son patógenos, básicamente extracelulares y, como consecuencia, comparten algunos signos patológicos. Los principales elementos de la defensa del hospedador son la inmunidad innata (que incluye las actividades de complemento, péptidos antimicrobianos y fagocitos especializados) y la de tipo humoral. Las dos formas de susceptibilidad y la gravedad de la infección se intensifican en casos de disfunción o deficiencia de los componentes (cap. 119). A diferencia de ello, los rasgos de virulencia de

### ■ CARACTERÍSTICAS Y PRINCIPIOS GENERALES

Los bacilos entéricos gramnegativos son causas frecuentes de infecciones muy variadas que afectan diversos sitios anatómicos en hospedadores sanos y en los inmunodeprimidos. Algunos miembros del grupo de microorganismos se han tornado cada vez más resistentes a los antimicrobianos y han surgido nuevos síndromes infecciosos. Por todo lo expuesto, para obtener buenos resultados se necesita el reconocimiento minucioso de los cuadros clínicos iniciales y de las posibilidades terapéuticas apropiadas.

### ■ EPIDEMIOLOGÍA

*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Morganella*, *Providencia* y *Edwardsiella* son componentes de la flora normal del colon de animales y seres humanos, así como de la flora de diferentes hábitat ambientales, incluidas las instituciones de cuidado de largo plazo (LTCF, *long-term-care facilities*) y los hospitales. Como resultado, salvo algunos “patotipos” de *E. coli* patógenos entéricos, los géneros en cuestión son agentes patógenos globales. En personas sanas, *E. coli* es la especie predominante de bacilos gramnegativos (GNB, *gram-negative bacilli*) en la flora del colon. Dichos bacilos (sobre todo *E. coli*, *Klebsiella* y *Proteus*) colonizan transitoriamente la bucofaringe y la piel de personas sanas. A diferencia de ello, en LTCF y hospitales, surge una variedad de GNB como la flora predominante en las superficies mucosas y cutáneas, en particular vinculadas con el uso de antimicrobianos, enfermedades graves y prolongación de la permanencia hospitalaria. Dicha colonización puede originar infección ulterior; por

**CUADRO 149-1** Interacciones de *Escherichia coli* patógena extraintestinal con el hospedador humano: ejemplo de microorganismos patógenos gramnegativos extraintestinales y extracelulares

“Objetivo” de la bacteria	Obstáculo para el hospedador	“Solución” por parte de la bacteria
Adherencia extraintestinal	Flujo de orina, capa mucociliar	Adhesinas múltiples (p. ej., tipo I, S y fimbrias F1C; pelos P)
Obtención de nutrientes para proliferación	Secuestro de nutrientes (p. ej., el hierro por medio de almacenamiento intracelular o mecanismos fagocíticos extracelulares, por medio de la lactoferrina y la transferrina)	Lisis celular (p. ej., hemolisina); mecanismos múltiples para establecer competencia por el hierro (como los sideróforos) y otros nutrientes
“Esquivamiento” inicial de la actividad bactericida del hospedador	Complemento, células fagocíticas, péptidos antimicrobianos	Polisacárido capsular, lipopolisacárido
Transmisión	?	Daño hístico por irritación que origina mayor excreción (p. ej., toxinas del tipo de la hemolisina)
Esquivamiento tardío de la actividad bactericida del hospedador	Inmunidad adquirida (p. ej., anticuerpos específicos); tratamiento con antibióticos	¿Penetración en la célula? Adquisición de resistencia a antimicrobianos



*E. coli* patógenos entéricos, es decir, las cepas características que causan enfermedad diarreica, en su mayor parte son diferentes de los rasgos de ExPEC y otros GNB que causan infecciones fuera del tubo digestivo. La diferenciación mencionada refleja diferencias topo-específicas en los entornos y los mecanismos de defensa del hospedador.

Los factores de virulencia de GNB patógenos extraintestinales desempeñan funciones diversas. Por lo regular, una cepa particular posee múltiples adhesinas para unirse a diversas células de hospedadores (p. ej., en el caso de *E. coli*: tipos 1, S y fimbrias F1C; pelos P). Adquisición de nutrientes (como serían el hierro a través de los sideróforos) obliga contar con muchos genes necesarios, pero no suficientes para la patogenicidad. Una de las características definitorias de un agente patógeno extracelular es su capacidad de resistir la actividad bactericida del complemento y los fagocitos, en ausencia de anticuerpos (p. ej., la que confiere la cápsula o el antígeno O de LPS). El daño hístico (p. ej., el mediado por la hemolisina en el caso de *E. coli*) puede facilitar la propagación dentro del hospedador. Sin duda, muchos de los genes importantes en la virulencia no se han identificado y apenas se vislumbran algunos conocimientos de aspectos de la patogenicidad de las infecciones por GNB (cap. 120).

Otro signo definitorio de los géneros en cuestión es su habilidad para inducir choque séptico. Los GNB constituyen una de las causas más frecuentes de dicho síndrome que puede ser letal. La fracción lipídica A de LPS (mediante la interacción con el receptor tipo peaje 4 del hospedador) y quizá también otros factores bacterianos estimulan en el hospedador una respuesta proinflamatoria que de ser notoriamente exuberante, culmina en estado de choque (cap. 271).

En casi todos los géneros de GNB, se detectan innumerables variantes antigénicas (serotipos); por ejemplo, en *E. coli* hay más de 150 antígenos O específicos y más de 80 antígenos capsulares; dicha variabilidad antigénica, que permite la evasión inmunitaria y también la infección repetitiva por cepas diferentes de la misma especie, ha impedido que se elaboren vacunas (cap. 122).

## ■ SÍNDROMES INFECCIOSOS

Algunas cepas de *E. coli* han evolucionado hasta ser patógenas estrictamente entéricas, que causan gastroenteritis por mecanismos patológicos peculiares, pero las infecciones extraintestinales constituyen el cuadro inicial predominante causado, en general, por GNB entéricos. Con arreglo a factores del hospedador y del agente patógeno, el GNB puede infectar prácticamente casi todos los órganos o cavidades corporales. La mayor parte de las infecciones fuera del tubo digestivo por GNB son originadas por *E. coli* y, en menor grado, por *Klebsiella* y *Proteus* y éstos son los microorganismos patógenos más virulentos dentro del grupo correspondiente. Sin embargo, otros géneros han adquirido cada vez mayor importancia, en particular en personas que residen en LTCF y sujetos hospitalizados. El espectro expandido de los géneros patógenos, antes mencionados, en gran parte proviene de la resistencia intrínseca o adquirida a antimicrobianos por parte de los microorganismos y el número cada vez mayor de personas con alteraciones o transgresiones de las defensas del hospedador. La tasa de mortalidad es grande en muchas infecciones por GNB y guarda relación con la gravedad y la intensidad de la enfermedad. Trastornos especialmente problemáticos son la neumonía y la bacteriemia (que proviene de cualquier fuente), cuando se complican con insuficiencia de órganos (septicemia profunda), estado de choque o de ambos trastornos y las tasas de mortalidad que éstos ocasionan son de 20 a 50%.

## ■ DIAGNÓSTICO

Aislar a los GNB de sitios anatómicos que de ordinario son estériles casi siempre denota la presencia de infección, en tanto que hacerlo de sitios no estériles, en particular de heridas abiertas de partes blandas y de las vías respiratorias, obliga a establecer correlaciones clínicas para diferenciar entre colonización e infección. Por lo regular, es factible una identificación tentativa con pruebas de laboratorio basadas en fermentación de la lactosa y producción de indol (descritas más adelante para cada uno de los géneros), antes de la identificación final del microorganismo y la cuantificación de susceptibilidades a antimicrobianos (antibiogramas) que puedan orientar en el tratamiento antimicrobiano empírico.

## TRATAMIENTO Infecciones causadas por bacilos entéricos gramnegativos

(Véase también cap. 133.) En este capítulo, se utiliza la clasificación de las cefalosporinas del *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI) y, con base en ella, se llamarán cefalosporinas I, II, III y IV a estos fármacos de la primera, la segunda, la tercera y la cuarta generaciones, respectivamente. De forma similar, no se usarán los términos *espectro extendido* o *expandido* que se usan para describir las cefalosporinas de tercera y cuarta generaciones. Evidencias cada vez más numerosas indican que el inicio del tratamiento antimicrobiano apropiado con bases empíricas al principio de las infecciones por GNB (en particular las graves) permite mejorar el pronóstico. Se necesita conocimiento esencial de los perfiles evolutivos de la resistencia a antimicrobianos en la afectación por GNB entéricos, para seleccionar el tratamiento empírico correcto, en particular ante el lapso de retraso de datos publicados y las tasas de resistencia en tiempo real, así como la prevalencia cada vez mayor de GNB resistentes a múltiples fármacos (MDR, *multidrug-resistant*). Sin embargo, si se ha comenzado el tratamiento con productos de amplio espectro y se cuenta con información de la susceptibilidad a antimicrobianos (antibiogramas), tiene la misma importancia utilizar el fármaco de espectro más específico o “angosto” apropiado. Dicha estrategia responsable con los antimicrobianos evitará la selección innecesaria y la posible infección sobreañadida con bacterias resistentes, disminuirá costos y se llevará al máximo la vida útil de los antimicrobianos disponibles. De modo similar, es importante no tratar a los enfermos colonizados, pero sin infección. Los perfiles de resistencia a antimicrobianos por parte de los GNB varían con la especie, el sitio geográfico, el uso regional de antimicrobianos y el sitio en el hospital (p. ej., las unidades de cuidados intensivos [ICU], en comparación con los pabellones). Hoy día, los fármacos con una actividad más fiable contra GNB entéricos son los carbapenémicos (como el imipenem), la amikacina, un aminoglucósido, la cefepima, una cefalosporina IV y la piperacilina-tazobactam.



Las lactamasas  $\beta$ , las cuales inactivan a los lactámicos  $\beta$ , son las mediadoras más importantes de la resistencia a tales fármacos en caso de GNB. La menor permeabilidad y la salida activa de los fármacos lactámicos  $\beta$ , o ambas características, aunque menos frecuentes, pueden ocurrir solas o en combinación con la resistencia mediada por lactamasa  $\beta$ . De manera habitual, las lactamasas  $\beta$  de *amplio espectro*, las cuales median la resistencia a muchas penicilinas y cefalosporinas I, se expresan con frecuencia en los GNB entéricos; tales enzimas son inhibidas por sustancias, como el ácido clavulánico. Las lactamasas  $\beta$  de *espectro extendido* (ESBL, *extended-spectrum  $\beta$ -lactamases*) confieren resistencia a los mismos fármacos que las lactamasas  $\beta$  de amplio espectro y también a las cefalosporinas III, al astreonam y, en algunos casos, a la cefalosporina IV. La prevalencia de genes que codifican ESBL adquirida, a través de plásmidos transferibles va en aumento en los GNB a escala mundial y las tasas varían de modo notable incluso de un hospital a otro en una región particular. Hasta la fecha las ESBL son las más prevalentes entre microorganismos como *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca* y *E. coli*, pero también pueden aparecer (quizá no se les identifique con la frecuencia debida) en *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Serratia* y otros GNB entéricos. En el presente, la prevalencia regional de GNB productora de ESBL ha disminuido en órdenes de rangos de esta manera: Latinoamérica > Pacífico occidental > Europa > Estados Unidos y Canadá. Inicialmente se describió la presencia de GNB productor de ESBL en hospitales (ICU más que en pabellones) y en LTCF. Sin embargo, en el último decenio se ha descrito con frecuencia cada vez mayor la presencia de ESBL CTX-M en cepas de origen extrahospitalario. Los brotes nosocomiales causados por cepas productoras de ESBL se han vinculado con el empleo extenso de cefalosporinas III, en particular ceftazidima. Los carbapenémicos constituyen los fármacos lactámicos  $\beta$  con actividad fiable contra cepas que expresan ESBL. Los GNB que expresan ESBL también tienen mutaciones de porinas que ocasionan menor captación de las cefalosporinas y combinaciones de lactámico  $\beta$ -inhibidor de lactamasa  $\beta$ . De esta manera, ha de considerarse que las cepas pro-

ductoras de ESBL son resistentes a todas las penicilinas, las cefalosporinas y el astreonam. El ceftobiprol, que en Estados Unidos está en fase de revisión por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA) es la cefalosporina primera en su clase con actividad contra *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y muchas de las Enterobacteriaceae; sin embargo, es poca su actividad *in vitro* contra GNB productor de ESBL. Son escasas las opciones ingeribles para tratar las cepas que expresan ESBL CTX-M (véase más adelante “Tratamiento de infecciones por *Escherichia coli* extraintestinales”).

Las lactamasas  $\beta$  AmpC confieren resistencia a los mismos sustratos que ESBL y, además, a las cefamicinas (p. ej., cefoxitina y cefotán). Las enzimas AmpC resisten la acción por parte de los inhibidores de lactamasa  $\beta$ . La presencia de lactamasas  $\beta$  AmpC cromosómicas constitutivas en casi todas las cepas de *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Proteus vulgaris*, *Providencia* y *Morganella* origina resistencia a las aminopenicilinas, la cefazolina y la cefoxitina. Además, algunas cepas de *E. coli*, *K. pneumoniae* y otras Enterobacteriaceae poseen plásmidos adquiridos que contienen genes de lactamasa  $\beta$  AmpC. La cefepima, una cefalosporina IV, es estable a la acción de las lactamasas  $\beta$  AmpC y constituye una opción terapéutica apropiada si es posible descartar la presencia concomitante de una ESBL.

Las carbapenemasas (p. ej., las familias IMP, VIM y KPC) confieren resistencia a los mismos fármacos que las ESBL y, además, a cefamicinas y carbapenémicos. Es frecuente la resistencia “común” a fluoroquinolonas y aminoglucósidos. En ocasiones, la resistencia a los fármacos carbapenémicos proviene del hecho de contar con una lactamasa  $\beta$ , así como con disminución de la permeabilidad. Por desgracia, ha aumentado cada vez más la frecuencia de aparición de GNB entéricos productores de carbapenemasa y también la infección por dichas cepas que se acompaña de mayores tasas de mortalidad. Los sistemas de susceptibilidad automatizados (antibiogramas automatizados) posiblemente no sean fiables para detectar carbapenemasas, en particular las que confieren resistencia al imipenem y al meropenem. La resistencia al ertapenem es el marcador más sensible de resistencia a un carbapenémico, según sistemas automatizados. El hecho de que aumente la concentración inhibidora mínima de un carbapenémico debe hacer que el clínico emprenda otros estudios, como la reacción en cadena de polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*), para identificar genes de resistencia o una prueba de Hodge modificada; los métodos mencionados son más fiables para detectar las cepas productoras de carbapenemasa. La tigeciclina y las polimixinas son las que muestran la mayor actividad *in vitro* contra tales cepas. Sin embargo, la tigeciclina alcanza sólo concentraciones pequeñas en suero y orina, característica que ha justificado la preocupación por su empleo en el tratamiento de la bacteriemia y las infecciones de vías urinarias (UTI, *urinary tract infections*). Aún más, la resistencia cada vez mayor a los dos fármacos conlleva el peligro de que comience una era posantimicrobiana en lo que toca al GNB.

La resistencia a las fluoroquinolonas casi siempre depende de alteraciones en el sitio de acción (girasa de DNA, topoisomerasa IV o ambas), con o sin decremento de la permeabilidad, menor reflujo activo o protección disminuida del sitio “activo”. La resistencia a las fluoroquinolonas ha tenido una prevalencia cada vez mayor entre GNB y se relaciona también con resistencia a otras clases de antimicrobianos; por ejemplo, 20 a 80% de GNB entéricos productores de ESBL también es resistente a las fluoroquinolonas. Hoy en día, habrá que considerar estas últimas como fármacos no fiables en el tratamiento empírico de infecciones por GNB en sujetos en estado crítico.

Ante la prevalencia cada vez mayor de GNB MDR es razonable (mientras llegan los resultados de los antibiogramas) combinar fármacos para el tratamiento empírico de las infecciones por GNB en sujetos en estado crítico. Es posible que por medio de pruebas *in vitro* no siempre se identifique la resistencia a antimicrobianos; por esta razón, es de gran trascendencia valorar la respuesta clínica al tratamiento. Aún más, la resistencia puede evolucionar durante este último (p. ej., por la desrepresión estable de lactamasas  $\beta$  AmpC). Además, para lograr la curación casi siempre se necesita drenar abscesos y eliminar cuerpos extraños infectados. Por lo regular, intervienen GNB en las infecciones polimicrobianas, pero no hay certeza de la participación de cada agente patógeno individual (cap. 164).

Algunos GNB son más patógenos que otros, pero suele ser prudente, en la medida de lo posible, “diseñar” un régimen con antimicrobianos que muestre actividad contra todos los GNB identificados, porque cada uno por sí mismo es capaz de generar anomalías. Por último, nunca debe olvidarse la posibilidad de una infección sobreañadida (como el caso de colitis por *Clostridium difficile*).

## ■ PROFILAXIS

(Véase también cap. 131.) Entre las medidas indispensables para evitar infecciones y la aparición ulterior de resistencia a antimicrobianos están el cumplimiento diligente de protocolos de la higiene de manos por parte del personal de atención a la salud y el uso correcto de antimicrobianos apropiados. Es necesario emprender precauciones “de contacto” en sujetos colonizados o infectados por GNB resistentes a carbapenémicos (y tal vez a otros MDR). De modo similar, entre las medidas que disminuyen el riesgo de infección están evitar el empleo de dispositivos a permanencia (p. ej., sondas vesicales y catéteres endovasculares, así como tubos endotraqueales) y, cuando son necesarias, han de ubicarse con arreglo a protocolos apropiados. Las posiciones precisas (p. ej., colocar la cabecera de la cama a  $\geq 30$  grados) y la buena higiene de la boca disminuyen la incidencia de neumonía en enfermos unidos a respiradores.

## INFECCIONES POR *ESCHERICHIA COLI*

### ■ CEPAS COMENSALES

La mayor parte de las variantes comensales de *E. coli* que constituyen el grueso de la flora entérica normal facultativa en muchos seres humanos, confieren beneficios al hospedador (p. ej., resistencia a la colonización por microorganismos patógenos). Las cepas en cuestión casi nunca tienen los rasgos de virulencia especializados que permiten a las cepas patógenas de *E. coli* extraintestinales y entéricas causar enfermedad fuera del tubo digestivo o dentro del mismo, respectivamente. Sin embargo, incluso las cepas comensales de *E. coli* pueden participar en infecciones extraintestinales en presencia de un factor de agravamiento, como la presencia de un cuerpo extraño (p. ej., una sonda vesical); deterioro inmunitario del hospedador (p. ej., las anomalías anatómicas o funcionales locales, como obstrucción de los conductos urinarios o biliares o inmunodepresión sistémica) o un inóculo tan grande que contiene una mezcla de especies bacterianas (p. ej., la contaminación fecal de la cavidad peritoneal).

### ■ CEPAS PATÓGENAS EXTRAINTESTINALES DE *E. COLI* (ExPEC)

Es posible diferenciar la mayor parte de las cepas de *E. coli* de las que intervienen en infecciones sintomáticas de vías urinarias, corriente sanguínea, líquido cefalorraquídeo, vías respiratorias y peritoneo (peritonitis bacteriana espontánea), por medio de sus perfiles característicos de factores de virulencia (cuadros 149-1 y 149-2) y “antecedentes” filogenéticos. Las ExPEC también causan infección de incisiones o heridas quirúrgicas, osteomielitis y miositis, pero el número de casos valorados hasta la fecha es demasiado pequeño como para hacer una valoración fiable de sus proporciones.

A semejanza de *E. coli* comensal (pero a diferencia de *E. coli* patógena entérica), a menudo se detectan ExPEC en la flora intestinal de sujetos sanos y no causan gastroenteritis en seres humanos. La adquisición de una cepa de ese tipo por parte del hospedador es un requisito para que se produzca infección por ella (ExPEC), pero no por la etapa cineticolimitante sino más bien por la penetración de una cepa ExPEC desde su sitio de colonización (p. ej., colon, vagina o bucofaringe) a un sitio extraintestinal normalmente estéril (p. ej., aparato urinario, cavidad peritoneal o pulmones). Las ExPEC tienen genes adquiridos que codifican diversos factores de virulencia extraintestinales que permiten a la bacteria ocasionar infecciones fuera del tubo digestivo en hospedadores normales y en aquéllos con inmunodepresiones (cuadro 149-1). Los genes de virulencia son, en su mayor parte, diferentes de los que permiten a las cepas patógenas entéricas ocasionar enfermedades diarreicas. Todos los grupos de edad, los tipos de hospedadores y la mayoría de los órganos y los sitios anatómicos son susceptibles de infectarse con ExPEC. Incluso hospedadores que habían estado sanos, pueden mostrar un cuadro clínico muy grave o fallecer si se infectan con ExPEC; sin embargo, la culminación adversa es más frecuente en hospedadores que

**CUADRO 149-2** *Escherichia coli* patógena intestinal

Patotipo <sup>a</sup>	Datos epidemiológicos	Síndrome clínico <sup>b</sup>	Definición del rasgo molecular	Elemento genético causal <sup>c</sup>
STEC-EHEC	Alimentos, agua, contagio de una persona a otra; afecta personas de cualquier edad, en países industrializados	Colitis hemorrágica, síndrome hemolítico-urémico	Toxina Shiga	Bacteriófago que codifica Stx2 o Stx1-similar a lambda
EPEC	Alimentos, agua; niños de corta edad que viven en países en desarrollo y viajeros que acuden a ellos	Diarrea de los viajeros	Enterotoxinas termoestable y termolábil; factores de colonización	Plásmidos de virulencia
EPEC	Contagio de una persona a otra, niños de corta edad y recién nacidos en países en desarrollo	Diarrea acuosa; diarrea persistente	Adherencia localizada, lesión por adherencia y borramiento del epitelio intestinal	El factor de adherencia de EPEC es una isla de patogenia en el plásmido (locus del borramiento del enterocito [LEE])
EIEC	Alimentos, agua; niños que viven en países en desarrollo y viajeros que a ellos acuden	Disentería	Invasión de las células epiteliales del colon; multiplicación intracelular, propagación de una célula a otra	Múltiples genes contenidos sobre todo dentro un plásmido de gran virulencia
EAEC	¿Alimentos?, agua; niños que viven en países en desarrollo y viajeros que a ellos acuden; personas de cualquier edad, en países industrializados	Diarrea de los viajeros; diarrea aguda o persistente	Adherencia enteroagregada-difusa; factores de virulencia regulados por AggR	Genes de adherencia y toxinas en cromosomas o en plásmido

<sup>a</sup> EAEC, *E. coli* enteroadherente; EHEC, *E. coli* enterohemorrágica; EIEC, *E. coli* enteroinvasora; EPEC, *E. coli* enteropatógena; ETEC, *E. coli* enterotoxigénica; STEC, *E. coli* productora de toxina Shiga.

<sup>b</sup> Síndromes clásicos; consúltese el texto en busca de detalles de la diversidad clínica de enfermedades.

<sup>c</sup> La patogenia incluye múltiples genes, que comprenden otros más, además de los enumerados en el cuadro.

también tienen otras enfermedades coexistentes o anomalías en sus defensas inmunitarias. *E. coli* es el GNB entérico más frecuente que causa infección extraintestinal extrahospitalaria, de LTCF y nosocomial. La diversidad y la trascendencia médica y económica de las infecciones por ExPEC se manifiestan si se analizan los siguientes síndromes específicos.

### Síndromes infecciosos extraintestinales

**Infección de vías urinarias** Estas últimas constituyen el sitio infectado con mayor frecuencia por ExPEC. Las UTI, las cuales son notablemente frecuentes en enfermos extrahospitalarios, comprenden 1% de las visitas de tipo ambulatorio en Estados Unidos y ocupan el segundo lugar después de infecciones de las vías respiratorias inferiores entre las infecciones que originan la necesidad de hospitalización. Las infecciones del aparato urinario son consideradas mejor con arreglo a su síndrome clínico (p. ej., cistitis y pielonefritis sin complicaciones y UTI por sondas), y dentro del contexto de hospedadores específicos (p. ej., premenopáusicas, hospedadores inmunodeprimidos; [cap. 288](#)). *E. coli* es el único microorganismo patógeno más frecuente de todas las combinaciones del síndrome de UTI-grupo de hospedadores. En Estados Unidos, *E. coli* cada año ocasiona 85 a 95% de los 6 a 8 millones de episodios estimados de cistitis no complicada en premenopáusicas y los costos directos en la atención de la salud según se estima son de 1 600 millones de dólares. Además, 20% de mujeres con un episodio inicial de cistitis termina por mostrar recurrencias frecuentes (0.3 a >20 por año).

La cistitis no complicada que es el síndrome de UTI agudo más frecuente, se caracteriza por disuria, polaquiuria y dolor suprapúbico. La aparición de fiebre, dorsalgia o ambas manifestaciones sugieren evolución hasta la modalidad de pielonefritis. Incluso con el tratamiento apropiado de la pielonefritis, a veces se necesita que transcurran cinco a siete días para que la fiebre desaparezca por completo. El incremento persistente de la temperatura o la fiebre cada vez más alta y un recuento cada vez mayor de neutrófilos debe obligar a la valoración en busca de abscesos intrarrenales o perirrenales, obstrucción o ambos trastornos. El daño del parénquima y la pérdida de la función de los riñones durante la pielonefritis se acompañan de manera predominante de obstruc-

ción de vías urinarias. Las embarazadas están expuestas a un riesgo notablemente grande de presentar pielonefritis y tal situación puede afectar de modo adverso la culminación del embarazo. Como consecuencia, la norma es emprender la detección sistemática de bacteriuria asintomática y tratarla desde la fase prenatal. En los varones, la infección de próstata es una posible complicación de UTI. El diagnóstico y el tratamiento de UTI, los cuales se detallan en el [capítulo 288](#), deben adaptarse a cada hospedador y también a la naturaleza y el sitio de la infección y los perfiles locales de susceptibilidad a antimicrobianos.

**Infección abdominal y pélvica** El abdomen y la pelvis constituyen el segundo sitio de asiento de infecciones extraintestinales por *E. coli*. En ambas zonas, surgen muy diversos síndromes clínicos que incluyen peritonitis aguda, como consecuencia de contaminación fecal, peritonitis bacteriana espontánea, peritonitis por diálisis, diverticulitis, apendicitis, abscesos intraperitoneales o viscerales (hepáticos, pancreáticos, esplénicos); pseudoquistes pancreáticos infectados, colangitis séptica, colecistitis o ambos padecimientos. En las infecciones intraabdominales, es posible aislar *E. coli* sola o, como suele ocurrir, en combinación con otros microorganismos facultativos, anaerobios o con ambas características, de la flora intestinal ([cap. 127](#)).

**Neumonía** Por lo regular, se considera que *E. coli* no es causa de neumonía ([cap. 257](#)). Por tal razón, los GNB entéricos explican sólo 2 a 5% de los casos de neumonía extrahospitalaria (CAP, *community-acquired pneumonia*), en parte porque los microorganismos en cuestión colonizan sólo de modo transitorio la bucofaringe en una minoría de sujetos sanos. Sin embargo, las tasas de colonización de la cavidad bucal por *E. coli* y otros GNB aumentan conforme la enfermedad es más grave y con el uso de antibióticos. Como consecuencia, los GNB son causa común de neumonía en residentes de LTCF y la fuente más habitual (60 a 70% de casos) de la neumonía hospitalaria (HAP, *hospital-acquired pneumonia*) ([cap. 127](#)), sobre todo en enfermos recién operados y en los atendidos en ICU (como la neumonía por el uso de respirador mecánico). La infección pulmonar suele adquirirse por la broncoaspiración de un volumen pequeño de material, pero a veces se genera por diseminación hematogénica y, en este caso, se identifican infiltrados nodulares multifo-



cales. Es frecuente la necrosis hística, posiblemente causada por citotoxinas producidas por GNB. A pesar de variaciones institucionales notables, por lo común *E. coli* ocupa el tercer o cuarto lugar entre los GNB aislados con mayor frecuencia en caso de neumonía de origen hospitalario y explica 5 a 8% de los episodios en los estudios estadounidenses y en los europeos. Sea cual sea el hospedador, la neumonía por GNB entéricos es una enfermedad grave y son altas sus tasas de mortalidad bruta y atribuible (20 a 60% y 10 a 20%, respectivamente).

**Meningitis** (Véase también cap. 381.) *E. coli* es una de las dos causas principales de meningitis de recién nacidos y la otra corresponde a *Streptococcus* del grupo B. Casi todas las cepas de *E. coli* que ocasionan la modalidad mencionada de meningitis poseen el antígeno capsular K1 y provienen de un número escaso de grupos clonales familiares vinculados con meningitis. Después del primer mes de vida, es poco frecuente la meningitis por *E. coli* y aparece de forma predominante en pacientes con transgresión de las meninges por craneotomía o traumatismo o en presencia de cirrosis. En cirróticos que terminan por enfermar de meningitis, tal vez hubo “siembra” de las meninges como consecuencia de la escasa eliminación hepática de la bacteriemia proveniente de la vena porta.

**Celulitis e infección del aparato locomotor** *Escherichia coli* contribuye a menudo a la infección de las úlceras por decúbito y a veces a la infección de úlceras y heridas de la extremidad inferior en diabéticos y otros hospedadores con deterioro de las funciones neurovasculares. En tales situaciones, a veces se observa osteomielitis consecutiva a la propagación contigua. *E. coli* también causa celulitis o infecciones en quemaduras o heridas quirúrgicas (genera, de hecho, 10% de las infecciones en sitios quirúrgicos), en particular si la infección nace cerca del perineo. La osteomielitis proveniente de diseminación hematógena, en especial la de cuerpos vertebrales, suele ser causada por *E. coli* en grado mayor del que se advierte; dicho microorganismo explica incluso 10% de los casos en algunas series (cap. 126). *E. coli* a veces causa infección originada en dispositivos ortopédicos o artritis séptica y rara vez origina miositis hematógena. La aparición de miositis o fascitis del muslo por *E. coli* debe obligar a emprender la valoración en busca de una causa abdominal con propagación contigua.

**Infección endovascular** *Escherichia coli*, a pesar de constituir una de las causas más comunes de bacteriemia, rara vez “se asienta” o siembra en válvulas cardiacas originales. Si el microorganismo no se implanta en válvulas nativas, por lo común lo hace en un entorno de valvulopatía previa. Son muy poco frecuentes las infecciones de aneurismas e injertos vasculares por *E. coli*.

**Infecciones diversas** *Escherichia coli* origina infecciones en casi todos los órganos y sitios anatómicos. A veces ocasiona mediastinitis posquirúrgica o sinusitis complicada y, contadas veces, genera endoftalmítis o abscesos cerebrales.

**Bacteriemia** La bacteriemia por *E. coli* nace de cualquier infección primaria en algún sitio extraintestinal. Además, la bacteriemia primaria por dicho microorganismo puede provenir de dispositivos endovasculares percutáneos o toma de tejido prostático por vía transrectal para biopsia o de una mayor permeabilidad de la mucosa intestinal en recién nacidos o en el marco de neutropenia y mucositis inducida por quimioterapéuticos, traumatismos y quemaduras. Un número casi igual de casos de bacteriemia por *E. coli* es de origen extrahospitalario y nosocomial. En muchos estudios, las dos cepas más frecuentes en sangre que tienen importancia clínica son *E. coli* y *S. aureus*. La primera, que origina 17 a 37% de los casos, es la cepa sanguínea de GNB más frecuente en sujetos ambulatorios y en muchas de las LTCF y situaciones nosocomiales. Aislar *E. coli* de la sangre casi siempre asume importancia clínica y se acompaña de manera típica del síndrome de septicemia, septicemia grave (disfunción inducida por septicemia de un órgano o sistema, por lo menos) o el estado de choque séptico (cap. 271). Los cálculos basados en estimados conservadores de la incidencia de infección (septicemia) grave (0.76/1 000), la contribución proporcional de *E. coli* a la septicemia grave (17%) y la mortalidad vinculada con la septicemia de 30% generan 265 000 fallecimientos cada año en el mundo, como cifra estimada (datos de censos del 2009).

Las vías urinarias son el sitio más común del que proviene la bacteriemia por *E. coli* y origina 50 a 66% de los episodios. La bacteriemia proveniente de tales vías es particularmente frecuente en personas con

pielonefritis, obstrucción de vías urinarias o instrumentación en ellas en presencia de orina infectada. Ocupa el segundo lugar como fuente, el abdomen y da lugar a 25% de los episodios. A pesar de que la obstrucción de los conductos biliares (por cálculos o tumores) y la pérdida de continuidad neta de intestinos que se manifiestan con gran facilidad, son las que causan muchos de los casos mencionados, algunas fuentes abdominales (p. ej., abscesos) son notablemente silenciosas en sus signos y necesitan identificarse por medio de estudios de imágenes (p. ej., tomografía computarizada). Por tal razón, el médico debe ser cauto al atribuir a las vías urinarias ser el punto de partida de la bacteriemia por *E. coli* en caso de no surgir los signos y los síntomas característicos de UTI. Otros puntos de origen de la bacteriemia por *E. coli* son partes blandas, huesos, pulmones e infecciones de catéteres endovasculares.

### Diagnóstico

Las cepas de *E. coli* que causan infecciones extraintestinales casi siempre proliferan en medios aerobios y también anaerobios en 24 h, en los medios diagnósticos corrientes y se pueden identificar con facilidad mediante análisis microbiológicos clínicos con arreglo a criterios bioquímicos habituales. Más de 90% de las ExPEC son fermentadoras rápidas de lactosa e indol positivas.

### TRATAMIENTO Infecciones por *Escherichia coli* extraintestinales

En el pasado, casi todas las cepas de *E. coli* eran muy susceptibles a antimicrobianos de muy diversa índole. Por desgracia, esta situación cambió y de las Enterobacteriaceae, *E. coli* es la especie en la cual evolucionó con mayor rapidez la resistencia. En general, la gran prevalencia de ella impide el uso de ampicilina y de amoxicilina-clavulanato con bases empíricas, incluso en infecciones de origen extrahospitalario. Va en aumento la prevalencia de resistencia a la cefalosporina I y al trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX, *trimethoprim-sulfamethoxazole*) en cepas de origen extrahospitalario en Estados Unidos (hoy en día, las tasas son de 10 a 40%) y es un problema todavía más frecuente fuera de dicho país. Hasta fecha reciente, en muchos sitios TMP-SMX constituye el fármaco más indicado para tratar cistitis no complicada. El empleo empírico ininterrumpido de TMP-SMX origina como un hecho anticipable tasas cada vez menores de curación, pero un cambio “global” a otros fármacos (p. ej., las fluoroquinolonas), acelera como algo predecible la aparición amplia de resistencia a tales antimicrobianos, como ha ocurrido en algunas áreas. Más de 90% de las cepas que causan cistitis no complicada todavía conserva la susceptibilidad a nitrofurantoína y fosfomicina. La prevalencia de resistencia a las fluoroquinolonas ha aumentado de manera progresiva en el último decenio (de 5 a 20% en Estados Unidos entre 2002 y 2005 y de 8 a 25% entre cepas que causan bacteriemia en el Reino Unido e Irlanda de 2001 a 2006) y es todavía mayor en otras regiones (México, India). Las tasas de prevalencia son todavía mayores en situaciones en que se usa de manera extensa la profilaxis con una fluoroquinolona (p. ej., en enfermos de leucemia, receptores de trasplante de órgano o tejido o los cirróticos) y entre cepas provenientes de LTCF y hospitales. Al igual que ocurre con la resistencia a una cefalosporina, los datos de la *National Healthcare Safety Network* (NHSN) en Estados Unidos indicaron que exactamente 6% de infecciones en sitios quirúrgicos provenientes de dispositivos con *E. coli*, se originaron de cepas resistentes a la cefalosporina III en 2006-2007. Sin embargo, fuera de dicho país se han señalado tasas notablemente mayores; 54% de las cepas valoradas por el *International Nosocomial Infection Control Consortium* (INICC) fue resistente de 2002 a 2007. Se observa prevalencia cada vez mayor de cepas que contienen ESBL entre cepas vinculadas con hospitales (5 a 10%) y servicios extrahospitalarios (tasas que dependen de regiones). Un número cada vez mayor de notificaciones describe que cepas de *E. coli* causan UTI de origen extrahospitalario, que contienen ESBL CTX-M. Los datos sugieren que la adquisición de cepas con CTX-M y las que son resistentes a una fluoroquinolona pueden ser consecuencia del consumo de productos de carne, obtenidos de animales alimentados y trata-

dos con cefalosporinas III y IV y fluoroquinolonas. Las opciones de administración de fármacos ingeribles son limitadas en el caso de tales cepas; sin embargo, los datos clínicos limitados e *in vitro* señalan que la fosfomicina y, en el caso de la cistitis, la nitrofurantoína, al parecer son opciones viables. Los carbapenémicos (imipenem) y la amikacina son de forma global los fármacos más activos como algo predecible, pero van en aumento las cepas productoras de carbapenemasa (1 a 5% en cepas obtenidas de instituciones de atención a la salud). La tigeciclina y la polimixina B se han utilizado más a menudo contra estas cepas que son casi panresistentes. A pesar de que esta resistencia evolutiva a los antimicrobianos origina graves preocupaciones, tiene igual importancia la necesidad de utilizar el fármaco más apropiado con el espectro más específico y estrecho en la medida de lo posible para evitar el tratamiento de sujetos colonizados pero no infectados, de modo que no se impulse necesariamente la selección creciente de bacterias cada vez más resistentes.

## ■ CEPAS PATÓGENAS ENTÉRICAS

Algunas cepas de *E. coli* son capaces de ocasionar enfermedades diarreicas. Otros agentes patógenos intestinales importantes se describen en los capítulos 128, 142 y 153 a 156. Por lo menos en lo que se refiere a países industrializados, en la flora fecal de personas sanas rara vez se identifican cepas patógenas intestinales de *E. coli* y en vez de ello al parecer son patógenos esencialmente obligados. Las cepas en cuestión tienen, gracias a la evolución, la capacidad especial de causar enteritis, enterocolitis y colitis cuando son ingeridas en número suficiente por algún hospedador no expuesto a ellas en el pasado. Se conocen como mínimo cinco patotipos diferentes de *E. coli* patógenas de tipo entérico: 1) *E. coli* productora de toxina Shiga (STEC, *Shiga toxin-producing E. coli*)-*E. coli* enterohemorrágica (EHEC, *enterohemorrhagic E. coli*); 2) *E. coli* enterotoxigénica (ETEC, *enterotoxigenic E. coli*); 3) *E. coli* enteropatógena (EPEC, *enteropathogenic E. coli*); 4) *E. coli* enteroinvasora (EIEC, *enteroinvasive E. coli*) y 5) *E. coli* enteroagregativa (EAEC, *enteroaggregative E. coli*). Otros supuestos fenotipos son *E. coli* con adherencia difusa (DAEC, *diffusely adherent E. coli*) y *E. coli* citodesprendible. La transmisión se hace más bien por medio de alimentos y agua contaminados en el caso de ETEC, STEC-EHEC, EIEC y EAEC y por propagación de una persona a otra en el caso de EPEC (y, a veces, STEC-EHEC). La acidez gástrica brinda moderada protección contra la infección; por tal razón, son especialmente susceptibles las personas en que disminuyen las concentraciones de acidez gástrica. Los seres humanos constituyen el principal reservorio (salvo en lo que toca a STEC-EHEC, respecto de los cuales los bovinos conforman las especies de mayor pre ocupación); la diversidad de hospedadores al parecer depende de factores de adherencia específicos de cada especie. Se advierte moderado traslape, pero cada patotipo posee una combinación propia de rasgo de virulencia que culmina en un mecanismo peculiar de patogenia entérica (cuadro 149-2). Las especies en cuestión son incapaces, en gran medida, de ocasionar enfermedad fuera del tubo digestivo. Salvo en los casos de STEC-EHEC y EAEC, la enfermedad causada por este grupo de agentes patógenos se observa más bien en países en desarrollo.


## ■ ESCHERICHIA COLI PRODUCTORA DE TOXINA SHIGA Y ENTEROHEMORRÁGICA

Las cepas STEC-EHEC constituyen un grupo novísimo de microorganismos patógenos que pueden originar colitis hemorrágica y el síndrome hemolítico-urémico (HUS, *hemolytic-uremic syndrome*). En los medios de comunicación, se ha concedido mucha atención a algunos grandes brotes que fueron consecuencia del consumo de verduras frescas (p. ej., lechugas, espinacas o germinados) y de carne de res molida mal cocida. El serotipo más notable es O157:H7, pero también se han vinculado con los síndromes los serogrupos O6, O26, O55, O91, O103, O111, O113 y OX3. Un factor decisivo en la expresión de la enfermedad clínica es la capacidad que tiene STEC-EHEC para producir toxina Shiga (Stx2, Stx1 o ambas toxinas) o toxinas similares. Las cepas de *Shigella dysenteriae* que genera Stx de toxina de Shiga muy similar, pueden ocasionar el mismo síndrome. Stx2 y su variante Stx2C (capaces de aparecer en grado variable en combinación con Stx2, Stx1 o ambas toxinas), al parecer tiene mayor importancia que Stx1 en la génesis de HUS. Todas


las toxinas de Shiga estudiadas hasta la fecha son multímeros que componen una subunidad A activa desde el punto de vista enzimático y cinco subunidades B idénticas que median la unión a las globosilo ceramidas, que son glucolípidos propios de la membrana, los cuales se expresan en algunas células de hospedadores. La subunidad A de Stx1 separa una adenina del rRNA 28S de las células del hospedador de modo que inhiben de manera irreversible la función ribosómica, en tanto que la subunidad A de Stx2 inactiva Bcl2 e induce la apoptosis.

Se necesitan propiedades adicionales, como la tolerancia a un medio ácido y la adherencia, para que se manifieste plenamente la patogenia entre cepas de STEC. Gran parte de las cepas patógenas posee el locus genómico para el borramiento de enterocitos (LEE, *locus for enterocyte effacement*). Dicha isla de patogenia fue descrita originalmente en cepas de EPEC y contiene genes que median la adherencia a células del epitelio intestinal. Las cepas EHEC integran el subgrupo de cepas de STEC que poseen *stx*<sub>1</sub>, *stx*<sub>2</sub> o ambas y también LEE.

Los rumiantes domésticos, en particular reses y terneras de corta edad, constituyen el reservorio principal de STEC-EHEC. La carne molida que conforma el origen más frecuente de cepas STEC-EHEC de alimentos, suele contaminarse durante su preparación. Además, el estiércol de reses u otros animales (incluida su modalidad de fertilizante) puede contaminar verduras, como patatas, lechugas, espinacas, germinados, manzanas caídas) y las heces que contienen microorganismos de ese origen contaminan los sistemas de agua. Otra fuente de infección son los cachorros que sirven de mascota. Se ha calculado que <10<sup>2</sup> unidades formadoras de colonias de STEC-EHEC causan enfermedad. Por tal razón, además de los niveles pequeños de contaminación ambiental o de alimentos (p. ej., el agua que deglute una persona al nadar) que culminan en enfermedad, también una vía importante de propagación secundaria es la transmisión de una persona a otra (p. ej., en los centros de cuidado diurno y en instituciones). Asimismo, pueden aparecer infecciones por análisis de laboratorio. Las enfermedades causadas por este grupo de microorganismos patógenos surgen en forma de brotes o de casos esporádicos y alcanzan su incidencia máxima en los meses cálidos de verano.

 A diferencia de otros patotipos entéricos, STEC-EHEC causan infecciones más a menudo en países industrializados que en regiones en desarrollo. Las cepas O157:H7 ocupan el cuarto lugar como la fuente notificada con mayor frecuencia de diarrea bacteriana en Estados Unidos (después de *Campylobacter*, *Salmonella* y *Shigella*). La colonización del colon y posiblemente del ileon origina síntomas después de un periodo de incubación de tres o cuatro días. El síndrome característico por STEC-EHEC, de diarrea fuertemente sanguinolenta (detectada por datos de anamnesis o exploración) en >90% de los casos, lo componen el edema del colon y la diarrea secretora inicialmente no sanguinolenta. Es frecuente que surjan dolor abdominal intenso y leucocitos en heces (70% de los casos) en tanto que no se detecta fiebre; el hecho de que no aparezca fiebre puede hacer que el clínico de manera equivocada piense que se trata de un trastorno no infeccioso (p. ej., invaginación o enfermedad inflamatoria o isquémica intestinal). En ocasiones, el cuadro inicial de infecciones por *C. difficile*, *K. oxytoca* (véase más adelante "Infecciones por *Klebsiella*"), *Campylobacter* y *Salmonella*. La enfermedad por STEC-EHEC suele curar por sí sola y dura cinco a 10 días. Una complicación poco frecuente pero temible de la infección es el síndrome hemolítico-urémico que se manifiesta dos a 14 días después de la diarrea en 2 a 8% de los casos y que más a menudo afecta personas en los extremos del espectro de edad. Se ha calculado que >50% de todos los casos de HUS en Estados Unidos y 90% de los mismos en niños son causados por STEC-EHEC. La complicación mencionada probablemente es mediada por la translocación sistémica de toxinas Shiga. Los eritrocitos pueden actuar como portadores de Stx a células endoteliales de vasos finos de los riñones y el cerebro. La aparición ulterior de microangiopatía trombótica (posiblemente con efectos mediados de forma directa por toxinas en varias células no endoteliales) suele ocasionar alguna combinación de fiebre, trombocitopenia, insuficiencia renal y encefalopatía. La tasa de mortalidad con el apoyo de la diálisis es <10%, pero pueden persistir disfunción renal y neurológica residual.

## ■ ESCHERICHIA COLI ENTEROTOXIGÉNA

 En países tropicales o en desarrollo, ETEC es la causa principal de diarrea endémica. Después del destete, los niños en tales sitios casi siempre experimentan episodios de infección por



EPEC en los primeros tres años de vida. La incidencia de enfermedad disminuye con la edad, características que guardan relación con la génesis de la inmunidad de la mucosa a los factores de colonización (p. ej., las adhesinas). En países industrializados, la infección suele aparecer después del viaje del paciente a áreas endémicas, aunque a veces surgen brotes ocasionales del origen alimentario. ETEC es el microorganismo más frecuente que interviene en la diarrea de los viajeros y causa 25 a 75% de los casos. La incidencia de infección puede disminuir si el sujeto evita de modo prudente el contacto con líquidos y alimentos que pudieran estar contaminados (cap. 123). La infección por ETEC no es frecuente en Estados Unidos y los brotes en tal país son consecuencia del consumo de productos alimenticios importados de áreas endémicas. Se necesita un inóculo grande ( $10^6$  a  $10^{10}$  CFU) para que aparezca enfermedad. Después de ingerir agua o alimentos contaminados (en particular los que están mal cocidos, con todo y cáscara o no refrigerados), en un lapso de 12 a 72 h, se observa la adherencia entérica mediada por factores de colonización.

La enfermedad es mediada de manera predominante por una toxina termolábil (LT-1, *heat-labile toxin*) y por otra toxina termoestable (STa, *heat-stable toxin*) o por ambas toxinas, que ocasionan secreción neta de líquidos, por medio de la activación de la adenilato ciclasa (LT-1), de la guanilato ciclasa (STa) o por ambas enzimas en el yeyuno y el íleon. El resultado es la diarrea acuosa acompañada de cólicos. LT-1 comprende una subunidad A y otra B, las cuales estructural y funcionalmente son similares a la toxina del cólera. La unión ávida de la subunidad B al gangliósido GM<sub>1</sub> en las células del epitelio intestinal, culmina en la translocación intracelular de la subunidad A, que actúa como una ADP-ribosiltransferasa. STa madura es un péptido secretado de 18 o 19 aminoácidos cuya actividad biológica es mediada por la unión a la guanilato ciclasa C que aparece en el borde en cepillo de los enterocitos; la unión ocasiona mayores concentraciones intracelulares de GMP cíclico. En la enfermedad mediada por ETEC, faltan de manera característica dichos cambios histopatológicos dentro del intestino delgado; moco, sangre y células de inflamación en las heces, así como fiebre. La diversidad de cuadros patológicos va desde una enfermedad de poca monta hasta un síndrome coleriforme letal. Los síntomas desaparecen por sí solos y de manera típica duran tres días, pero la infección puede ocasionar morbilidad y mortalidad importantes (sobre todo por la profunda depleción volumétrica), si son pocos los accesos a servicios de salud o no se cuenta con soluciones idóneas de rehidratación y cuando el problema afecta a niños de corta edad, desnutridos o que tienen ambas características.

### ■ ESCHERICHIA COLI ENTEROPATÓGENA



EPEC causa enfermedades en especial en niños de corta edad, incluidos los recién nacidos. El primer patotipo de *E. coli* identificado como agente causal de la enfermedad diarreaica (EPEC) fue el que ocasionó los brotes de diarrea en niños (algunos de ellos en salas de recién nacidos de hospitales) en países industrializados en los decenios de 1940 y 1950. En el presente, la infección por EPEC es una causa poco frecuente de diarrea en naciones desarrolladas, pero lo es (formas esporádicas o epidémicas) en lactantes de países en desarrollo. La leche materna disminuye la incidencia de infección por EPEC. A veces hay contagio rápido de una persona a otra. Una vez colonizado el intestino delgado, surgen los síntomas después de un lapso breve de incubación (uno o dos días). La adherencia circunscrita inicialmente origina el “borramiento” característico de las microvellosidades, con la formación de pedestales “caliciformes” con abundante actina. Están en fase de investigación constante los mecanismos reales de generación de la diarrea. Las heces diarreaicas suelen contener moco, pero no sangre. La diarrea por EPEC, a pesar de que cura por sí sola (dura cinco a 15 días), puede persistir semanas.

### ■ ESCHERICHIA COLI ENTEROINVASORA



EIEC, una causa relativamente inusual de diarrea, pocas veces se le identifica en Estados Unidos, aunque se han descrito unos cuantos brotes vinculados con alimentos. En países en desarrollo, casi nunca se identifica la enfermedad esporádica en niños y en viajeros. EIEC comparte muchas características genéticas y clínicas con *Shigella*; sin embargo, a diferencia de esta última, EIEC produce enfer-

medad sólo si está presente un inóculo ( $10^8$  a  $10^{10}$  CFU) y el cuadro clínico inicial suele surgir después de un periodo de incubación de uno a tres días. Se piensa que al principio las enterotoxinas inducen la diarrea secretora de intestino delgado. Más adelante, la colonización y la invasión de la mucosa del colon, a lo que sigue réplica y propagación de una célula a otra, culminan en la aparición de colitis inflamatoria que se caracteriza por fiebre, dolor abdominal, tenesmo y expulsión de escasas heces que contienen moco, sangre y células inflamatorias. Los síntomas suelen desaparecer por sí solos (siete a 10 días).

### ■ ESCHERICHIA COLI ENTEROAGREGADA Y CON ADHESIÓN DIFUSA



EAEC se ha descrito más bien en países en desarrollo y niños de corta edad. Sin embargo, estudios recientes señalan que puede ser una causa relativamente frecuente de diarrea en todos los grupos de edad en países industrializados. Se ha identificado con frecuencia cada vez mayor a EAEC como causa importante de diarrea de los viajeros. Se necesita un gran inóculo para que surja infección que se manifiesta en la forma de diarrea acuosa y a veces persistente en hospedadores sanos y en los infectados por VIH. *In vitro* los microorganismos siguen un perfil difuso o de “ladrillos apilados” de adherencia a las células epiteliales. Los factores de virulencia probablemente necesarios para que aparezca enfermedad son regulados en parte por AggR activador transcritivo e incluyen la fimbrias de adherencia agregada (AAF/I-III); la adhesina Hda; la dispersión proteínica superficial y las enterotoxinas Pet, EAST-1, ShET1 y ShET2. Algunas cepas de EAEC pueden ocasionar enfermedad diarreaica sobre todo en niños de dos a seis años de vida en algunos países en desarrollo y posiblemente manifiesten la diarrea de los viajeros. Las adhesinas Afa/Dr pueden contribuir en la patogenia de la infección.

### ■ DIAGNÓSTICO

Una estrategia práctica para la valoración de la diarrea es diferenciar los casos no inflamatorios, de los inflamatorios (cap. 128). Causas poco comunes de la diarrea no inflamatoria en Estados Unidos son ETEC, EPEC y DAEC; en dicho país, la incidencia de infección por EAEC no se identifica con la frecuencia debida. Para diagnosticar las infecciones mencionadas, se necesitan técnicas especiales (p. ej., los análisis basados en PCR para genes con especificidad de patotipo), de las cuales no se dispone de manera corriente y rara vez se necesitan porque las enfermedades en cuestión curan por sí solas. La ETEC genera la mayor parte de los casos y EAEC origina la fracción menor de los casos de diarrea no inflamatoria de los viajeros. Casi nunca se necesita el diagnóstico definitivo. Una estrategia razonable es la administración de antimicrobianos con bases empíricas (o sintomáticas) junto con rehidratación. Si a pesar del tratamiento persiste la diarrea, habrá que identificar *Giardia* o *Cryptosporidium* (o en hospedadores inmunodeprimidos otros microorganismos). El diagnóstico de infección por EIEC, una fuente inusual de diarrea inflamatoria en Estados Unidos, también obliga a utilizar métodos especializados. Sin embargo, conviene la valoración en busca de infección por STEC-EHEC, en particular cuando se señala u observa diarrea sanguinolenta. El método utilizado más frecuente para detectar ETEC-EHEC es la identificación de cepas de *E. coli* que no fermentan el sorbitol y, más adelante, establecer el serotipo de O157, pero las pruebas para hallar toxinas de Shiga o genes de toxinas son más sensibles, específicas y rápidas. Esta última estrategia tiene la ventaja adicional de encontrar cepas que no son ETEC-EHEC O157 y las cepas de O157:H7 que fermentan sorbitol, que por lo demás son difíciles de identificar. Están en fase de perfeccionamiento las técnicas basadas en DNA, enzimo-inmunoanálisis de adsorción y citotoxicidad, las cuales están consolidándose como los métodos diagnósticos de elección.

### TRATAMIENTO Infecciones intestinales por *Escherichia coli*

(Véase también cap. 128.) El elemento básico del tratamiento de todos los síndromes diarreaicos es la sustitución de agua y electrolitos. Es mejor no utilizar antibióticos con propósito profiláctico para evitar la diarrea de los viajeros, en especial ante las altas tasas de



resistencia a antimicrobianos. Sin embargo, en enfermos elegidos (p. ej., los que no pueden soportar una enfermedad breve o tienen mayor susceptibilidad a la infección), es razonable utilizar la rifaximina, que no es absorbible y es tolerada de manera adecuada. Si no se observa moco ni sangre en las heces, el tratamiento temprano iniciado por el paciente de la diarrea del viajero, con el empleo de una fluoroquinolona o la azitromicina, acorta la duración de la enfermedad y el uso de loperamida puede hacer que los síntomas duren sólo unas cuantas horas. La disentería causada por EIEC cura por sí sola, pero el tratamiento acelera la eliminación de los síntomas, sobre todo en casos graves. A diferencia de ello, será mejor no emprender el uso de antimicrobianos contra la infección por ETEC-EHEC (cuya presencia es sugerida por la diarrea fuertemente sanguinolenta, sin fiebre), porque los antibióticos pueden incrementar la incidencia de HUS (tal vez al aumentar la producción y liberación de Stx).

## INFECCIONES POR *KLEBSIELLA*



Entre las especies de *Klebsiella* la más importante es *K. pneumoniae* desde el punto de vista médico y origina infecciones de origen extrahospitalario, adquiridas en LTCF o de tipo nosocomial. *Klebsiella oxytoca* es más bien un agente patógeno en el entorno LTCF y hospitalario. *Klebsiella* prevalece de forma amplia en el ambiente y coloniza las superficies mucosas de los mamíferos. En seres humanos sanos, la prevalencia de colonización por *K. pneumoniae* es de 5 a 35% en el colon y de 1 a 5% en la bucofaringe; la piel suele ser colonizada sólo de manera transitoria. En el entorno de las LTCF y en los hospitales también se produce la colonización por *K. oxytoca* y la tasa de portador es elevada en el personal de atención a la salud y los pacientes. La forma predominante de contagio es la propagación de una persona a otra. Hoy en día, muchas de las infecciones por *Klebsiella* causadas por la “clásica” *K. pneumoniae* (cKP, “clásic” *K. pneumoniae*) se observan en hospitales y LTCF. Los síndromes clínicos más frecuentes causados por cKP son neumonía, UTI, infecciones abdominal, del dispositivo endovascular, del sitio quirúrgico y de partes blandas, así como bacteriemia ulterior. Un signo crítico de cKP como agente patógeno exitoso vinculado con instituciones de atención a la salud ha sido su evolución y transformación en un bacilo gramnegativo MDR. Las cepas MDR de cKP han ocasionado diversos brotes de infección nosocomial en ICU y salas de recién nacidos. Desde el punto de vista histórico, cKP ocasionó graves casos de neumonía de origen extrahospitalario principalmente en alcohólicos; aún se observa dicho síndrome con alguna frecuencia en África y Asia, pero en Estados Unidos y Europa se ha vuelto cada vez menos habitual. Las cepas cKP al parecer son diferentes desde el punto de vista genómico de *K. pneumoniae* hipervirulenta (hvKP, *hypervirulent K. pneumoniae*), un microorganismo patógeno muy nuevo, que en los últimos 20 años se ha identificado con frecuencia cada vez mayor (véase más adelante “Infección abdominal”); sin embargo, es posible que las cepas de cKP y hvKP tengan algunos factores de virulencia en común. *K. pneumoniae* subespecie *rhinoscleromatis* es el agente causal del rinoescleroma, una infección granulomatosa de la mucosa de las vías respiratorias superiores de evolución lenta (meses o años) que ocasiona necrosis y, a veces, obstrucción de las vías nasales. Se ha dicho que *K. pneumoniae* subespecie *ozaenae* es causa de rinitis atrófica crónica y rara vez de enfermedad invasora en hospedadores inmunodeprimidos. Por lo regular, las dos especies mencionadas de *K. pneumoniae* se detectan en individuos en climas tropicales y desde el punto de vista genómico son diferentes de cKP y hvKP.

## ■ SÍNDROMES INFECCIOSOS

### Neumonía

*Klebsiella pneumoniae* causa sólo una fracción pequeña de casos de CAP (cap. 257); sin embargo, CAP por *K. pneumoniae* es más frecuente en África y Asia que en Europa y Estados Unidos. La infección mencionada afecta de modo predominante hospedadores con padecimientos de “fondo” o primarios (p. ej., alcoholismo, diabetes o enfermedad pulmonar crónica). La infección pulmonar es en especial frecuente en personas que viven en LTCF y en individuos hospitalizados, dadas las tasas

mayores de colonización bucofaringea. La ventilación mecánica es un factor importante. Como ocurre con todas las neumonías causadas por GNB entéricos, signos típicos son la generación de esputo purulento y los datos de enfermedad broncoalveolar. El cuadro clínico inicial que incluye infección más temprana y menos extensa, es más común que el clásico cuadro clínico de infiltrado lobar con una cisura abombada. La necrosis pulmonar, el derrame pleural y el empiema surgen al evolucionar la enfermedad.

### Infecciones de vías urinarias

*Klebsiella pneumoniae* causa sólo 1 a 2% de episodios de UTI en adultos por lo demás sanos, pero ocasiona 5 a 17% de episodios de UTI complicados, que abarcan infecciones que aparecen por la presencia de sondas vesicales a permanencia.

### Infección abdominal



*Klebsiella* causa muy diversas infecciones abdominales similares a la que ocasiona *E. coli*, pero se le identifica con menor frecuencia en dichas infecciones. En los últimos 10 años, ha surgido una nueva variante hipervirulenta de *K. pneumoniae* (hvKP), notificada inicialmente en la costa del Pacífico, pero descrita más adelante en Estados Unidos, Canadá, Europa y otros países. En el comienzo, la infección por hvKP se caracterizó y diferenció de las infecciones corrientes causadas por cKP: por 1) el cuadro clínico inicial de un absceso hepático de origen comunitario; 2) afectación de personas sin antecedentes de enfermedad hepatobiliar, y 3) propensión a enviar metástasis a sitios distantes (p. ej., ojos, sistema nervioso central o pulmones) en 11 a 80% de los casos (fig. 149-1, izquierda). En fecha reciente, se ha identificado que dicha variante es la que ocasiona diversos abscesos e infecciones extrahepáticas graves. Las personas afectadas a menudo tienen diabetes mellitus y son de origen asiático; sin embargo, el trastorno puede afectar a personas no diabéticas y de cualquier grupo étnico. En ocasiones, los hospedadores son jóvenes y sanos. Las personas que sobreviven la propagación metastásica suelen tener complicaciones catastróficas, como ceguera y secuelas neurológicas.

### Otras infecciones

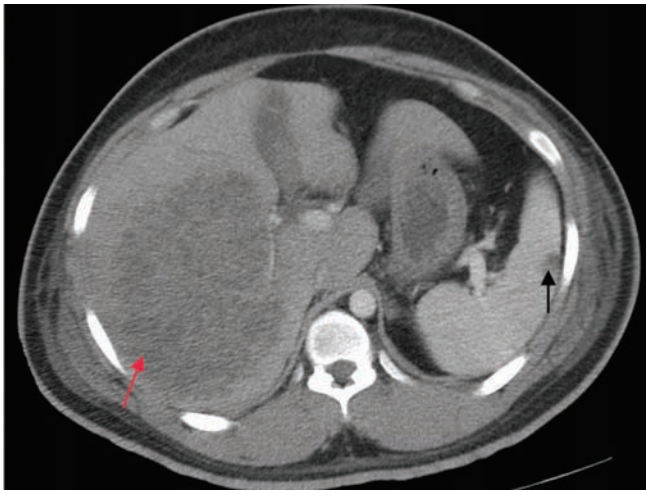
La celulitis o la infección de partes blandas por *Klebsiella* muy a menudo se asienta en tejido desvitalizado (p. ej., las úlceras por decúbito o de origen diabético y las quemaduras) y en hospedadores inmunodeprimidos. *Klebsiella* origina algunos casos de infecciones en el sitio quirúrgico, la endoftalmítis de origen hematógeno (en particular vinculada con un absceso hepático) y la sinusitis hospitalaria, además de casos ocasionales de osteomielitis en una zona vecina a una infección de partes blandas, miositis no tropical y meningitis (ambas durante el periodo neonatal y después de neurocirugía). Se ha dicho que las cepas de *K. oxytoca* productora de citotoxina ocasionan una colitis hemorrágica (pero no hemorrágica), por *C. difficile* sin vínculo alguno con antibióticos.

### Bacteriemia

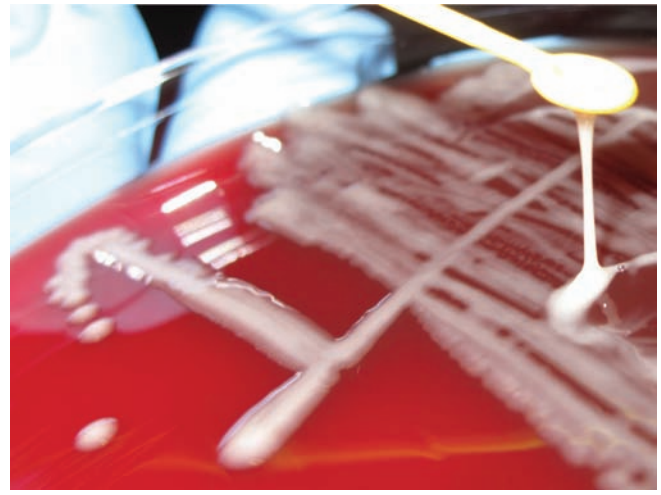
La infección por *Klebsiella* en cualquier sitio origina bacteriemia. De manera individual las infecciones de vías urinarias, vías respiratorias y abdomen (en especial absceso hepático) explican cada una 15 a 30% de episodios de bacteriemia por *Klebsiella*. Otro 5 a 15% de tales situaciones proviene de infecciones por catéteres endovasculares y el resto es causado por infecciones en sitios quirúrgicos y de diversa índole. *Klebsiella* es la causa de infecciones (septicemia) en recién nacidos y de bacteriemia en enfermos neutropénicos. A semejanza de los GNB entéricos, en general, *Klebsiella* rara vez genera endocarditis o infección endovascular.

## ■ DIAGNÓSTICO

Es fácil identificar y aislar *Klebsiella* en el laboratorio; éstas suelen fermentar la lactosa aunque no lo hacen las subespecies *rhinoscleromatis* y *ozaenae* y son indol negativas. La nueva variante clínica hipervirulenta muy a menudo es el serotipo capsular K1 o K2 y posee un fenotipo hipermucoviscoso (fig. 149-1, derecha).



**Figura 149-1** Variante nueva hipervirulenta de *K. pneumoniae* (hvKP). Izquierda. Imagen de CT abdominal de un varón vietnamita de 24 años que había estado sano y en quien se advierte un absceso hepático primario (flecha roja) con metástasis al bazo (flecha negra). (Con autorización de los Dres. Chiu-Bin Hsiao y Diana Pomakova.) Derecha. Se logró cultivar la cepa patógena hvKP de la sangre y el



absceso del paciente. Se vinculó el fenotipo hiper mucoviscoso con las cepas hvKP que causan absceso hepático primario de origen extrahospitalario. El fenotipo en cuestión se definió de manera semicuantitativa por medio de la "prueba de la cuerda" positiva (formación de una hebra >5 mm de largo cuando son distendidas por el asa de inoculación las colonias bacterianas en una placa de agar).

## TRATAMIENTO Infecciones por *Klebsiella*

*K. pneumoniae* y *K. oxytoca* tienen perfiles muy similares de resistencia a antibióticos. Las dos especies intrínsecamente son resistentes a ampicilina y ticarcilina y la nitrofurantoína apenas si es activa contra ellas. Los datos de NHSN señalaron que 24% de las infecciones por *K. pneumoniae* presente en dispositivos, dependió de cepas resistentes a la cefalosporina III, en 2006 a 2007. Fuera de Estados Unidos, se han notificado tasas todavía mayores y se supo que 68% de las cepas de INICC fue resistente, en 2002 a 2007; este incremento en la resistencia fue mediado sobre todo por ESBL codificado por plásmidos. Además, los plásmidos en cuestión casi siempre codifican la resistencia a aminoglucósidos, tetraciclinas y TMP-SMX. Aún más, se han obtenido de sujetos ambulatorios sin contacto reciente con personal o instituciones asistenciales, cepas de *K. pneumoniae* que contienen ESBL de tipo CTX-M (consultese *E. coli* respecto de las opciones terapéuticas). También se ha descrito con frecuencia cada vez mayor, en particular en países de Latinoamérica, resistencia a las combinaciones de lactámicos  $\beta$ -inhibidores de lactamasa  $\beta$  y de cefamicinas, independientes de los plásmidos que codifican ESBL. La prevalencia de la resistencia a fluoroquinolonas es de 15 a 20% de forma global y de 50% en cepas que contienen ESBL. Ante la poca conveniencia de tratar estas últimas cepas con penicilinas o cefalosporinas y la resistencia a fluoroquinolonas que suele vincularse con las ESBL, es prudente emprender el tratamiento empírico de infecciones por *Klebsiella* graves o que surgen en personal o instituciones asistenciales y para ello usar amikacina o carbapenémicos. Sin embargo, como hecho predecible, el uso de carbapenémicos "impulsado" por ESBL ha sido el elemento que ha permitido la aparición de cepas de *Klebsiella* que poseen carbapenemasas, las cuales confieren resistencia a los sustratos de ESBL y también a cefamicinas y carbapenémicos. En Estados Unidos, algunas cepas de *Klebsiella* poseen carbapenemasas de la familia KPC en plásmidos transferibles y también presentan resistencia a fluoroquinolonas y aminoglucósidos. Es muy difícil tratar las infecciones por las cepas mencionadas que tienen carbapenemasas y ellas cada vez se acercan más al estado panresistente. No hay certeza en cuanto al fármaco óptimo para el tratamiento. Los fármacos más activos *in vitro* y que se usan con mucha frecuencia son tigeciclina, polimixina B y polimixina E (colistina). Sin embargo, está por surgir la resistencia a tales fármacos y se han descrito en Estados Unidos y a escala mundial cepas de *Klebsiella* resistentes a todos los antimicrobianos conocidos. Hoy en día, contra ellas no existen opciones terapéuticas. Al tratar cepas que no son tan resis-

tentes a antimicrobianos es de máxima importancia utilizar, en la medida de lo posible, los fármacos de espectro muy particular y reducido.

## INFECCIONES POR *PROTEUS*

*Proteus mirabilis* causa 90% de infecciones por *Proteus*, que surgen en la comunidad, en LTCF y en hospitales. La afección por *P. vulgaris* y *P. penneri* origina en especial infecciones adquiridas en LTCF u hospitales. Algunas especies de *Proteus* son parte de la flora del colon de muy diversos mamíferos, aves, peces y reptiles. La capacidad de los GNB mencionados para generar histamina a partir de carne de peces contaminados, se ha dicho que es el punto de partida de la patogenia de la intoxicación por escómbridos (cap. 396). *P. mirabilis* coloniza el organismo de seres humanos sanos (prevalencia, 50%), en tanto que *P. vulgaris* y *P. penneri* han sido aislados de personas con enfermedades primarias o de fondo. Con mucho, el sitio más común de infecciones por *Proteus* son las vías urinarias y los principales factores identificados de urovirulencia son adhesinas, flagelos, proteasa de IgA y ureasa. En diversos sitios extra-intestinales, *Proteus* causa infecciones con menor frecuencia.

## ■ SÍNDROMES INFECCIOSOS

### Infecciones de vías urinarias

Muchas de las infecciones por *Proteus* se asientan en las vías urinarias. *Proteus mirabilis* origina sólo 1 a 2% de los casos de UTI en mujeres sanas y de forma colectiva la especie de *Proteus* causa únicamente 5% de los casos de UTI de origen hospitalario. Sin embargo, *Proteus* es el microorganismo que produce 10 a 15% de casos de UTI complicados, en particular los que provienen de sondeo vesical; por tal razón, en las cepas de UTI obtenidas en individuos con catéteres colocados por largo tiempo, la prevalencia de *Proteus* es de 20 a 45%; esta tasa elevada proviene en parte de la producción de ureasa por las bacterias, que hidroliza la urea hasta la forma de amoniaco y hace que la orina se alcalinice. Esta última, a su vez, origina la precipitación de compuestos orgánicos e inorgánicos, todo lo cual contribuye a la formación de cristales de estruvita y de carbonato-apatita, formación de biocapas en las sondas o aparición de cálculos netos o estas dos últimas complicaciones. La presencia de *Proteus* guarda relación con la aparición de cálculos y biocapas; como consecuencia, por lo regular los dos trastornos se erradican sólo por medio de la extracción de las concreciones o de las sondas. Con el paso del tiempo, se pueden formar cálculos en "asta de ciervo" dentro de la pelvis renal, lo cual origina obstrucción e insuficiencia renal. Por todo lo expuesto, las muestras de orina que tienen una alcalinidad inexplicable



deben cultivarse en busca de *Proteus* y, al identificar a tal microorganismo en la orina, se pensará seriamente en emprender una valoración en busca de urolitiasis.

### Otras infecciones

*Proteus* a veces origina neumonía (sobre todo en personas que residen en LTCF o en sujetos hospitalizados), sinusitis de origen nosocomial, abscesos intraabdominales, infección de conductos biliares y de sitios quirúrgicos y partes blandas (en particular úlceras de decúbito y de diabéticos) y osteomielitis (de manera predominante por contigüidad); en casos raros, produce miositis no tropical. Además, en pocas ocasiones *Proteus* genera meningitis de recién nacidos y se ha dicho que la fuente de los microorganismos es el ombligo; la enfermedad a menudo es complicada por la aparición de abscesos cerebrales. También se observan abscesos cerebrales otógenos.

### Bacteriemia

La mayor parte de los episodios de bacteriemia por *Proteus* proviene de las vías urinarias; sin embargo, otros de los puntos posibles de origen son cualquiera de los sitios menos frecuentes de infección y también dispositivos endovasculares. Es rara la infección endovascular. Algunas especies de *Proteus* son agentes ocasionales de septicemia en recién nacidos y de bacteriemia en pacientes neutropénicos.

### ■ DIAGNÓSTICO

Por medio de técnicas de laboratorio es fácil aislar e identificar *Proteus*; muchas de las cepas son lactosa negativas, producen H<sub>2</sub>S y presentan la característica motilidad de “enjambrón” en las placas de agar. *P. mirabilis* es indol negativo, en tanto que son indol positivos *P. vulgaris* y *P. penneri*.

### TRATAMIENTO Infecciones por *Proteus*

*Proteus mirabilis* suele ser susceptible a muchos de los antimicrobianos, excepto tetraciclina, nitrofurantoína, polimixina B y tigeciclina. La resistencia a las ampicilinas y a la cefalosporina I es de tipo adquirida en 10 a 50% de las cepas. De forma global, 10 a 15% de cepas de *P. mirabilis* es resistente a las fluoroquinolonas; 5% de las cepas en Estados Unidos produce ahora ESBL. Además, se han obtenido de sujetos ambulatorios sin contacto reciente con instituciones o personal de atención a la salud (véase *E. coli* para opciones terapéuticas), cepas de *P. mirabilis* que contienen ESBL CTX-M. *Proteus vulgaris* y *P. penneri* muestran una resistencia más extensa a fármacos que *P. mirabilis*. La norma es la resistencia a ampicilina y cefalosporinas y 30 a 40% de las cepas es resistente a las fluoroquinolonas. En 30%, incluso, de cepas de *P. vulgaris* se observa desrepresión de una lactamasa β AmpC cromosómica inducible (que no aparece en *P. mirabilis*). Algunos de los fármacos que muestran excelente actividad contra *Proteus* (90 a 100% de las cepas son susceptibles) son imipenem, cefalosporinas por vía IV (p. ej., cefepima), amikacina y TMP-SMX.

### INFECCIONES POR ENTEROBACTER

*Enterobacter cloacae* y *E. aerogenes* causan muchas de las infecciones por *Enterobacter* (65 a 75% y 15 a 25%, respectivamente); se aíslan con menor frecuencia *E. sakazakii* (su nuevo nombre es *Cronobacter sakazakii*) y *E. gergoviae* (1% y <1% de cepas de *Enterobacter*, respectivamente). Algunas especies de *Enterobacter* ocasionan sobre todo infecciones de origen nosocomial y vinculadas con instituciones o personal de atención a la salud de otro tipo. Los microorganismos se identifican ampliamente en alimentos, fuentes ambientales (incluido equipo de instalaciones de salud) y diversos animales. Pocos seres humanos sanos están colonizados, pero el porcentaje aumenta de manera notable en personas que viven en LTCF o que están hospitalizadas. La colonización es un antecedente importante para que surja infección, pero también se observa introducción directa por catéteres IV (p. ej., soluciones intravenosas o esfingomanómetros contaminados). Ha surgido extensa resistencia a

antibióticos en especies de *Enterobacter*, situación que posiblemente ha contribuido a que aparezcan dichos microorganismos como notables agentes patógenos de origen hospitalario. Los sujetos que previamente recibieron antibióticos tienen enfermedades coexistentes y que han sido tratados en ICU son quienes muestran el máximo riesgo de tener infecciones. *Enterobacter* origina muy diversas infecciones extraintestinales similares a las descritas en el caso de otros GNB.

### ■ SÍNDROMES INFECCIOSOS

Los síndromes que con mayor frecuencia atiende el clínico son neumonía, infecciones de vías urinarias (en particular las causadas por sondas vesicales), infecciones por dispositivos endovasculares, las que surgen en sitios quirúrgicos y las que aparecen en el abdomen (en especial después de intervenciones quirúrgicas o vinculadas con dispositivos, como endoprótesis de conductos biliares). Con menor frecuencia se identifican sinusitis de origen hospitalario, meningitis ocasionada por métodos neuroquirúrgicos (incluido el uso de medidores de la presión intracraneal), osteomielitis y endoftalmis después de cirugía ocular. *E. (C.) sakazakii* puede ocasionar meningitis y septicemia neonatal (en particular, en prematuros); se ha dicho que la infección proviene de la fórmula láctea contaminada, situación que suele complicarse con abscesos cerebrales o ventriculitis. La bacteriemia puede ser consecuencia de infección en cualquier sitio anatómico. Si la bacteriemia por *Enterobacter* no tiene un origen neto, habrá que pensar en la contaminación de soluciones intravenosas o fármacos inyectables, con hemoderivados o derivados de plasma, líquidos para purgar sondas o catéteres, medidores de presión y equipos de diálisis, sobre todo en caso de brotes. *Enterobacter* también causa bacteriemia en sujetos neutropénicos; la endocarditis por dicho microorganismo es inusual y surge en especial junto con el consumo intravenoso de fármacos ilícitos o la presencia de prótesis valvulares.

### ■ DIAGNÓSTICO

Es fácil aislar e identificar a *Enterobacter* con métodos de laboratorio. Casi todas las cepas son lactosa positivas e indol negativas.

### TRATAMIENTO Infecciones por *Enterobacter*

Entre las cepas de *Enterobacter*, existe notable resistencia a antimicrobianos. La ampicilina y las cefalosporinas I y II tienen nula o mínima actividad. El uso amplio de cefalosporina III ha hecho que aparezcan cepas con desrepresión en lo que se refiere a la producción de lactamasa β AmpC, que confiere resistencia a cefalosporina III, monobactámico (como aztreonam) y, en muchos casos, combinaciones de lactámicos β e inhibidor de lactamasa β. La resistencia puede aparecer durante el tratamiento y, en un estudio, la aparición de tal fenómeno se corroboró en 20% de los pacientes. Hay que pensar en la aparición de resistencia *de novo* si después de mejoría inicial, surge deterioro clínico y será mejor no utilizar cefalosporina III en el tratamiento de infecciones graves por *Enterobacter*. Los datos del *National Nosocomial Infections Surveillance System* de 2003 identificaron resistencia a la cefalosporina III en 31% de cepas aisladas en ICU y los datos de INICC correspondientes a 2002-2007 también señalaron la misma resistencia en 57% de las cepas aisladas. La cefepima es estable en presencia de lactamasas β AmpC; por tal razón constituye una opción idónea para tratar infecciones por *Enterobacter* en la medida en que no haya ESBL coexistente. Sin embargo, ha ido en aumento la prevalencia de la producción de ESBL en especies de *Enterobacter* (en particular *E. cloacae*) y hoy en día es de 5 a 30%. Las cepas con tal característica, que también son resistentes a la cefepima, pueden ser muy difíciles de combatir. Por fortuna, en Estados Unidos han conservado excelente actividad los carbapenémicos, la amikacina y las fluoroquinolonas (es susceptible a ellas 90 a 99% de las cepas aisladas). La experiencia clínica es escasa, pero la tigeciclina es muy activa *in vitro*. Una vez más, es de suma importancia utilizar el fármaco de espectro muy limitado y particular y más adecuado en la medida de lo posible.



## INFECCIONES POR *SERRATIA*

*Serratia marcescens* causa la mayor parte de las infecciones por este género (>90%); en ocasiones, se aíslan *S. liquefaciens*, *S. rubidaea*, *S. fonticola* y *S. odorifera*. Las *serratias* se identifican más bien en el entorno (incluidas instituciones de atención a la salud), en particular en medios húmedos. Estos microorganismos se han aislado de diversos animales, aunque en raras ocasiones colonizan seres humanos sanos. En LTCF o en hospitales, los reservorios para que permanezcan los microorganismos incluyen las manos y las uñas del personal asistencial, alimentos, leche (en unidades neonatales), vertederos, equipo para tratamiento respiratorio, esfigmomanómetros, soluciones intravenosas o fármacos parenterales (en particular, los elaborados en farmacias galénicas), recipientes de fármacos con múltiples dosis, hemoderivados (p. ej., plaquetas), jabones y lociones para manos, soluciones para lavado o irrigación e incluso desinfectantes. La infección es consecuencia de inoculación directa (p. ej., soluciones IV) o colonización (sobre todo en las vías respiratorias) y la infección ulterior. La infección esporádica es la más habitual, pero a veces surgen epidemias (en que participan a menudo cepas MDR en unidades de cuidados intensivos para adultos o recién nacidos) y brotes de origen común. La diversidad de infecciones extraintestinales causadas por *Serratia* es semejante a la que causan otros GNB. Por lo regular, se considera que *Serratia* es el agente causal en infecciones que surgen en instituciones o personal de salud y genera 1 a 3% de las infecciones de origen hospitalario. Sin embargo, los estudios de vigilancia de laboratorio basados en poblaciones de Canadá y Australia demostraron que las infecciones de origen extrahospitalario aparecen con mayor frecuencia que las observadas previamente.

### ■ SÍNDROMES INFECCIOSOS

Los sitios más habituales en que asienta la infección por *Serratia* y de los cuales surge la bacteriemia por dicho microorganismo son las vías respiratorias y genitourinarias, los dispositivos endovasculares y las heridas quirúrgicas. Surgen con menor frecuencia infecciones de partes blandas (que incluyen miositis), osteomielitis, infección de la cavidad abdominal y conductos biliares (después de efectuar procedimientos en ellas), queratitis por lentes de contacto, endoftalmitis, artritis séptica (de modo predominante por inyecciones intraarticulares) y bacteriemias por infusión. Las *serratias* son causas poco frecuentes de meningitis de recién nacidos o después de intervenciones quirúrgicas y de bacteriemia en individuos neutropénicos. Rara vez surge endocarditis.

### ■ DIAGNÓSTICO

Es fácil cultivar e identificar las *serratias* por medio de técnicas de laboratorio y suelen ser lactosa negativas e indol negativas. Algunas cepas de *S. marcescens* y *S. rubidaea* tienen pigmento rojo.

### TRATAMIENTO Infecciones por *Serratia*

Muchas cepas de *Serratia* (>80%) son resistentes a ampicilina, cefalosporina I, nitrofurantoína y polimixina B. En general, >90% de las cepas de *Serratia* es susceptible a otros antibióticos que son adecuados para utilizar contra GNB. Puede existir desde antes o surgir en el curso del tratamiento la desrepresión estable de las lactamasas  $\beta$  AmpC cromosómicas inducibles. En Estados Unidos y a escala mundial, la prevalencia de cepas productoras de ESBL es <5%.

## INFECCIONES POR *CITROBACTER*

*Citrobacter freundii* y *C. koseri* originan la mayoría de las infecciones por *Citrobacter* en seres humanos y guardan semejanza epidemiológica y clínica con las generadas por *Enterobacter*. *Citrobacter* suele estar presente en el agua, los alimentos, la tierra y algunos animales. *Citrobacter* es parte de la flora fecal normal en un escaso número de seres humanos sanos, pero las tasas de colonización aumentan en LTCF y hospitales (sitios en los cuales surgen casi todas las infecciones por *Citrobacter*). Las especies de este género explican 1 a 2% de las infecciones de origen hospitalario. Los hospedadores afectados suelen ser

personas inmunodeprimidas o que tienen otra enfermedad concomitante. *Citrobacter* causa infecciones extraintestinales similares a otras por GNB ya descritas.

### ■ SÍNDROMES INFECCIOSOS

Las vías urinarias son el asiento de 40 a 50% de las infecciones por *Citrobacter*; entre los sitios afectados con menor frecuencia están los conductos biliares (en particular con cálculos u obstrucciones), las vías respiratorias, sitios quirúrgicos, partes blandas (p. ej., las úlceras por decúbito), el peritoneo y dispositivos endovasculares. En contadas ocasiones se observan osteomielitis (casi siempre de un foco vecino), infecciones por neurocirugía y miositis. Entre las fuentes poco frecuentes de meningitis de recién nacidos está *Citrobacter* (en particular, *C. koseri*); los abscesos cerebrales complican 50 a 80% de los casos. Por lo regular, la bacteriemia es causada por UTI, infección de conductos biliares o cavidad abdominal e infección en un dispositivo endovascular. En ocasiones, *Citrobacter* genera bacteriemia en personas con neutropenia. Son inusuales la endocarditis y las infecciones endovasculares.

### ■ DIAGNÓSTICO

Las especies de *Citrobacter* se aíslan e identifican fácilmente; 35 a 50% de ellas son lactosa positivas y 100% son oxidasa negativas. *Citrobacter freundii* es indol negativa en tanto que *C. koseri* es indol positiva.

### TRATAMIENTO Infecciones por *Citrobacter*

*Citrobacter freundii* muestra una resistencia más extensa a los antibióticos en comparación con *C. koseri*. La ampicilina y las cefalosporinas I y II muestran escasa actividad. Algunas especies de *Citrobacter* poseen lactamasas  $\beta$  AmpC predecibles; la desrepresión estable puede existir desde antes o surgir durante el tratamiento. Es variable pero va en aumento la resistencia a penicilinas contra *Pseudomonas*, así como a aztreonam, fluoroquinolonas, gentamicina y cefalosporina III. La prevalencia de cepas productoras de ESBL es <5%. Los fármacos con mayor actividad son carbapenémicos, amikacina, cefepima, tigeciclina (de la que se ha acumulado escasa experiencia en seres humanos), ceftobiprol (está pendiente su aprobación por la FDA), fosfomicina (se distribuye en Estados Unidos sólo en la presentación oral) y las polimixinas (los fármacos de "último recurso" por sus efectos tóxicos potenciales) y más de 90% de las cepas son susceptibles.

## INFECCIONES POR *MORGANELLA* Y *PROVIDENCIA*

Algunos de los miembros de sus géneros respectivos que causan infecciones en seres humanos son *M. morganii*, *P. stuartii* y, con menor frecuencia, *P. rettgeri*. Desde el punto de vista de vínculos epidemiológicos, propiedades patógenas y manifestaciones clínicas, los microorganismos de este género guardan grandes semejanzas con *Proteus*; sin embargo, *Morganella* y *Providencia* se identifican con mayor frecuencia en personas que residen en LTCF y, en menor grado, en individuos hospitalizados.

### ■ SÍNDROMES INFECCIOSOS

Los miembros de las especies en cuestión básicamente causan enfermedades en vías urinarias y originan UTI, que muy a menudo depende del sondeo por largo tiempo (>30 días). Las infecciones comentadas suelen ocasionar la aparición de una biocapa y costras de la sonda (a veces la obstruyen) o el surgimiento de cálculos de estruvita en vejiga o riñones (a veces originan obstrucción de estos últimos y constituyen focos para la recurrencia). Otros síndromes infecciosos menos habituales comprenden infecciones en el sitio quirúrgico y en partes blandas (abarcan más bien las úlceras por decúbito y las de origen diabético), infección de quemaduras, neumonía (en particular, en sujetos unidos a respiradores), infección de dispositivos endovasculares e infección de cavidad abdominal. En raras ocasiones también se observan otras infecciones extraintestinales descritas por el ataque de GNB. Pocas veces se advierte bacteriemia; a pesar de que cualquier sitio infectado puede ser el punto

de origen, en las vías urinarias se asientan casi todas las infecciones y le siguen en frecuencia los sitios quirúrgicos, partes blandas y puntos de los conductos hepatobiliares.

#### ■ DIAGNÓSTICO

Es fácil aislar e identificar *M. morganii* y *Providencia*. Casi todas las cepas son lactosa negativas e indol positivas.

#### TRATAMIENTO Infecciones por *Morganella* y *Providencia*

*Morganella* y *Providencia* pueden ser ampliamente resistentes a los antibióticos. Muchas cepas son resistentes a ampicilina, cefalosporina I, nitrofurantoina, fosfomicina, tigeciclina y polimixina B; 40% son resistentes a las quinolonas. *Morganella* y *Providencia* poseen lactamasas  $\beta$  AmpC inducibles; la desrepresión estable puede existir desde antes o surgir durante el tratamiento. Está en fase de emergencia, pero su prevalencia es variable, la resistencia a penicilinas contra *Pseudomonas*, así como a aztreonam, gentamicina, TMP-SMX y cefalosporinas II y III. El tazobactam, inhibidor de lactamasas  $\beta$ , intensifica la susceptibilidad a los lactámicos  $\beta$ , pero no el sulbactam ni el ácido clavulánico. Los fármacos más activos son imipenem, amikacina y cefepima (>90% de las cepas es susceptible). Un factor decisivo para erradicar UTI es extraer una sonda colonizada o un cálculo.

#### INFECCIONES POR EDWARDSIELLA

*Edwardsiella tarda* es el único miembro del género *Edwardsiella* que puede generar enfermedad en seres humanos; éste existe predominantemente en agua dulce y en entornos marinos y las especies animales que en ellos pululan. El contagio en los seres humanos se produce sobre todo por la interacción con tales depósitos. La infección por *E. tarda* es inusual en Estados Unidos; los casos notificados recientemente provienen del sudeste asiático. El microorganismo patógeno en cuestión comparte manifestaciones clínicas con *Salmonella* (como agente patógeno diarreico; [cap. 153](#)) y *Vibrio vulnificus* (como microorganismo patógeno extraintestinal; [cap. 156](#)).

#### ■ SÍNDROMES INFECCIOSOS

La gastroenteritis es el síndrome infeccioso predominante (50 a 80% de las infecciones). Es frecuente que surja diarrea acuosa que desaparece por sí sola, pero también se observa colitis intensa. La infección extraintestinal más común es la que afecta heridas por inoculación directa y suele vincularse con lesiones ocurridas en agua dulce, agua de mar o por ofidios. Otros síndromes infecciosos son consecuencia de invasión del tubo digestivo y bacteriemia ulterior. Muchos de los hospedadores afectados tienen también otros cuadros patológicos (p. ej., enfermedad hepatobiliar, sobrecarga de hierro, cáncer o diabetes mellitus). El síndrome bacteriémico primario, complicado a veces por meningitis, tiene una tasa de letalidad de 40%. Es posible observar abscesos en vísceras (de manera predominante en hígado) e intraperitoneales.

#### ■ DIAGNÓSTICO

Es posible aislar e identificar fácilmente *E. tarda*, pero muchos laboratorios no investigan de forma sistemática ni identifican dicho microorga-

nismo en muestras de heces. Una característica bioquímica es la generación de ácido sulfhídrico (sulfuro de hidrógeno).

#### TRATAMIENTO Infecciones por *Edwardsiella*

*Edwardsiella tarda* es susceptible a muchos de los antimicrobianos, cuyo uso es apropiado contra GNB. La gastroenteritis por lo regular cura por sí sola, pero la administración de una fluoroquinolona puede acelerar la curación. En el marco de septicemia grave, los fármacos más inocuos son fluoroquinolonas, cefalosporinas III y IV, carbapenémicos y amikacina (solos o en combinación) mientras se obtiene mayor información de su susceptibilidad.

#### INFECCIONES CAUSADAS POR GÉNEROS DIVERSOS

En diversas muestras clínicas, como sangre, esputo, líquido cefalorraquídeo, líquido sinovial, bilis y heridas, a veces se aíslan *Hafnia*, *Kluyvera*, *Cedecea*, *Pantoea*, *Ewingella*, *Leclercia* y *Photorhabdus*. Los microorganismos en cuestión son raros y por lo regular causan infección en el hospedador inmunodeprimido o en un procedimiento con penetración corporal o en presencia de un cuerpo extraño.

#### LECTURAS ADICIONALES

- ENGEL HJ et al: *Serratia* sp. bacteremia in Canberra, Australia: A population-based study over 10 years. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 28:821, 2009
- FALAGAS ME et al: Fosfomicin: Use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *Clin Infect Dis* 46:1069, 2008
- FLORES J, OKHUYSEN PC: Enteroaggregative *Escherichia coli* infection. *Curr Opin Gastroenterol* 25:8, 2009
- FREEMAN JT et al: Emergence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in community hospitals throughout North Carolina: A harbinger of a wider problem in the United States? *Clin Infect Dis* 49:e30, 2009
- HIDRON AI et al: NHSN annual update: Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: Annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 29:996, 2008
- HOGENAUER C et al: *Klebsiella oxytoca* as a causative organism of antibiotic-associated hemorrhagic colitis. *N Engl J Med* 355:2418, 2006
- JOHNSON JR et al: Molecular analysis of *Escherichia coli* from retail meats (2002–2004) from the United States National Antimicrobial Resistance Monitoring System. *Clin Infect Dis* 49:195, 2009
- RODRIGUEZ-BANO J et al: Community-onset bacteremia due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*: Risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis* 50:40, 2010
- SAMONIS G et al: *Citrobacter* infections in a general hospital: Characteristics and outcomes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 28:61, 2009
- SOULI M et al: An outbreak of infection due to  $\beta$ -lactamase *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase 2-producing *K. pneumoniae* in a Greek university hospital: Molecular characterization, epidemiology, and outcomes. *Clin Infect Dis* 50:364, 2010

# CAPÍTULO 150

## Infecciones por *Acinetobacter*

David L. Paterson  
Anton Y. Peleg

Las infecciones por bacterias del género *Acinetobacter* se han convertido en un grave problema a nivel mundial. En este sentido, *Acinetobacter baumannii* es formidable en particular por su propensión a adquirir determinantes de resistencia a antibióticos. Los brotes de infección causados por cepas de *A. baumannii* resistente a múltiples clases de antibióticos, incluidos los carbapenémicos, plantean graves problemas en muchas unidades nosocomiales especializadas, incluidas las unidades de cuidados intensivos (ICU, *intensive care unit*). Las consecuencias más notables de la infección por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos es la necesidad de utilizar antibióticos de “última elección”, como colistina, polimixina B o tigeciclina, lo cual conlleva la posibilidad de tornar a las bacterias de este género resistentes a todos los antibióticos disponibles.

### DEFINICIÓN

*Acinetobacter* comprende coccobacilos gruesos gramnegativos, no fermentadores y carentes de motilidad, negativos para oxidasa, que proliferan bien a 37°C en condiciones aeróbicas, en muy diversos medios de laboratorio (como agar sangre). Algunas especies no proliferan en el agar de MacConkey. Es difícil diferenciar las especies de *Acinetobacter* con los medios con que cuentan de manera habitual muchos laboratorios de microbiología clínica, incluidos los que poseen sistemas de identificación semiautomatizados de tipo comercial. La hibridación de DNA-DNA es un método para identificar especies en laboratorios especializados. También se ha descrito la identificación de casi todas las especies importantes de *A. baumannii* en seres humanos, por detección del gen de carbapenemasa similar a *bla*<sub>OXA-51</sub> que es intrínseco de tal especie.

### ETIOLOGÍA

*Acinetobacter* está ampliamente distribuido en la naturaleza y se detecta en el agua, la tierra y las verduras. *Acinetobacter* es un componente de la flora de la piel del ser humano y, a veces, se identifica como contaminante de muestras de sangre obtenidas para cultivo. El estado de portador fecal se detecta en sujetos sanos y también en los hospitalizados. A pesar de la enorme distribución de algunas especies de *Acinetobacter*, no se ha definido con certeza el hábitat natural de *A. baumannii*.

### EPIDEMIOLOGÍA



Se han diagnosticado infecciones por *A. baumannii* en personas de todos los continentes habitados. La mayor parte de tales infecciones se produjo en sujetos hospitalizados y en otros pacientes en contacto notable con personal de la salud. Los brotes causados por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos plantean problemas graves en particular, de los cuales uno notable es la introducción de este microorganismo en los hospitales como consecuencia de transferencia del personal sanitario, en especial de procedencia nosocomial desde lugares donde es altamente endémico.

#### América

En 1991 y 1992, en un hospital de la ciudad de Nueva York, se generaron brotes de infección por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos. Posteriormente, surgieron otros brotes por el mismo microorganismo en diversos hospitales de Estados Unidos y Sudamérica. La incidencia de infecciones por dicho microorganismo entre el personal militar de Estados Unidos y Canadá aumentó desde 2002; 102 enfermos mostraron infecciones septicémicas en instalaciones que atendían personal militar estadounidense lesionado en Irak o Afganistán, desde el 1 de enero de

2002 al 31 de agosto de 2004. El estudio epidemiológico indicó que podía aislarse *A. baumannii* del lugar en el que estaban situados los hospitales de campo y que el genotipo de las cepas del entorno guardaba enorme semejanza con el de las cepas aisladas en clínica. También había un vínculo genotípico de las cepas de *A. baumannii* del personal militar lesionado, proveniente de Estados Unidos y del Reino Unido, dato que aportó mayor peso al planteamiento de que dicho microorganismo se adquiriría en hospitales de campo.

#### Europa

Las infecciones por *A. baumannii* han planteado graves problemas clínicos en muchas zonas de Europa desde el comienzo de la década de 1980. Las causas predominantes de la infección por dicho microorganismo en hospitales europeos fueron tres clonas (clonas europeas I, II y III). Un grave problema en muchos países de Europa, en particular el Reino Unido, Grecia, Italia, España y Turquía, ha sido la aparición de *A. baumannii* resistente a carbapenémicos.

#### Asia, Australia, el Medio Oriente y África

Los datos de vigilancia son escasos en muchas de las naciones de las regiones mencionadas, pero abundan los problemas con *A. baumannii* resistente a carbapenémicos. En el norte de Australia y algunas zonas de Asia se han descrito en detalle infecciones de origen extrahospitalario. Se ha observado que estas infecciones tienen mayor probabilidad de aparecer en varones >45 años de edad con antecedentes de tabaquismo (cigarrillos), alcoholismo, diabetes mellitus o enfermedad obstructiva crónica de vías respiratorias. Las cepas de origen extrahospitalario son más susceptibles a la acción de antimicrobianos que las de origen nosocomial.

### PATOGENIA

*A. baumannii* prolifera en personas expuestas a entornos hospitalarios fuertemente contaminados o en las manos del personal de salud que trabaja en tales sitios. La proliferación de las vías respiratorias superiores en individuos con respirador mecánico puede ocasionar neumonía de origen hospitalario. La proliferación en la piel puede ocasionar septicemia vinculada con la presencia de un catéter en vía central, así como la infección de vías urinarias (UTI, *urinary tract infection*) asociada a sondaje, la infección de heridas, o la meningitis posterior a procedimientos neuroquirúrgicos. El estado de portador faríngeo y la microaspiración pueden participar en la patogenia de la neumonía adquirida en la comunidad y causada por *A. baumannii*.

Poco se conoce acerca de los mecanismos de virulencia y las respuestas del huésped a *A. baumannii*, en comparación con lo que se sabe al respecto en relación a otras bacterias patógenas gramnegativas. Debido a la aparición de cepas resistentes a múltiples fármacos, incluidas las resistentes a todos los antibióticos de que se dispone, ha aumentado el interés por estudiar la patogenia de este microorganismo. Es preciso buscar nuevos objetivos que permitan el desarrollo de antibacterianos, y fármacos que posean mecanismos contra la virulencia y constituyan así nuevas opciones terapéuticas. Entre los mecanismos de virulencia específicos de *A. baumannii* están la captación de hierro y los sistemas de transporte; la proteína A de la membrana externa (OmpA, *outer-membrane protein A*), que en los mamíferos media la adherencia celular, la invasión y la citotoxicidad a través del daño de mitocondrias, y también el inicio de la apoptosis que depende de caspasa; lipopolisacárido (LPS, *lipopolysaccharide*); así como la capacidad de formar una biocapa en superficies abióticas y bióticas. La formación de la biocapa en superficies abióticas depende del sistema de ensamblado de pelos, a su vez controlado por un sistema regulador tradicional de dos componentes, mediado por *bfmR*. Otro elemento importante en la formación de la biocapa es su propia proteína asociada; OmpA; el gen *abaI*, de la autoinducción (quórum-sensing, detector de participación) y que controla la secreción de la lactona de 3-hidroxi-C<sub>12</sub>-homoserina, y el locus *pga* esencial para la síntesis del polisacárido poli-β-1,6-*N*-acetilglucosamina.

Se han descrito nuevos modelos para el estudio de la infección por *A. baumannii* que incluyen tanto los que no usan mamíferos (invertebrados) como los que sí lo hacen. Más aún, el empleo de bibliotecas de mutantes generados por transposones de *A. baumannii* en busca



de mutantes del crecimiento atenuado en líquidos biológicos humanos (suero y líquido de ascitis) ha permitido la identificación de nuevos mecanismos de virulencia. Éstos incluyen fosfolipasa D; producción de cápsula mediada por *ptk* y *epsA*; proteína 7/8 que se une a penicilina codificada por el gen *pbpG* y una glucosiltransferasa importante para la biosíntesis de LPS codificada por el gen *lpsB*.

El LPS de *A. baumannii* al parecer interviene de modo importante en la inducción de las respuestas del huésped. En estudios en ratones con genes inactivados, se demostró que el receptor 4 tipo-Toll y CD14 eran importantes para que el huésped reconociera las señales y produjera citocinas en respuesta a *A. baumannii*. También se han descrito respuestas de tipo humoral orientadas a las proteínas de la membrana exterior, reguladas por hierro y el componente de O-polisacárido de LPS.

#### ESTUDIO DEL PACIENTE

### Infección por *Acinetobacter*

Es importante pensar en la posibilidad de la infección por *Acinetobacter* por lo que debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de entidades patológicas, como neumonía de origen hospitalario, septicemia vinculada con el uso de un catéter en vía central, infección de heridas postraumáticas en personal militar que vuelve de campañas en Irak y Afganistán, y la meningitis ulterior a intervenciones neuroquirúrgicas.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### Neumonía

A veces es difícil diferenciar entre la proliferación de las vías respiratorias superiores por *A. baumannii* y la neumonía de origen hospitalario. Se ha calculado que 5 a 10% de los casos de neumonía por uso del ventilador mecánico es causado por dicho microorganismo, aunque se advierte notable variación regional. De manera típica, los individuos con la modalidad de neumonía mencionada tienen una estancia duradera en las unidades de cuidados intensivos; sin embargo, en caso de brotes, la persona puede contagiarse del microorganismo en un lapso de días tras su ingreso en la ICU.



En regiones tropicales de Australia y de Asia, se ha descrito la neumonía de origen extrahospitalario causada por *A. baumannii*. De manera característica, la enfermedad aparece durante la estación lluviosa en personas con el antecedente de abuso de alcohol. La infección a veces origina neumonía fulminante que obliga al traslado a una ICU, con una tasa de mortalidad de ~50%.

### Septicemia

*A. baumannii* causa sólo ~1 a 2% de las septicemias hospitalarias, pero las tasas brutas de mortalidad por tales infecciones pueden llegar al 40%. De manera característica, la infección de la corriente sanguínea proviene de un catéter en vena central, de neumonía primaria subyacente, UTI o infección de una herida.

### Traumatismos de tipo bélico y otras heridas

*A. baumannii* es un agente patógeno perfectamente identificado en unidades de atención a quemados. Casi siempre se le aísla de heridas de personal lesionado en combates en Irak o Afganistán; aquél constituyó el microorganismo aislado con mayor frecuencia en una valoración de las víctimas de guerra con fracturas tibiales abiertas, pero al parecer no contribuyó de forma directa a la falta de consolidación (pseudoartrosis) o a la necesidad de amputación.

### Meningitis

*A. baumannii* puede causar meningitis después de procedimientos neuroquirúrgicos. De manera típica, el paciente tiene un drenaje ventricular externo *in situ*.

### Infección del aparato urinario

En ocasiones, *A. baumannii* causa UTI vinculada con sondas. Es muy poco frecuente que el microorganismo origine UTI no complicadas en mujeres sanas.

## Otras manifestaciones clínicas

En un pequeño número de pacientes, se han señalado casos de endocarditis de prótesis valvulares y endoftalmitis con queratitis por *Acinetobacter*; esta última entidad patológica a veces depende del uso de lentes de contacto o de intervención quirúrgica ocular.

## DIAGNÓSTICO

El clínico debe sospechar la existencia de infección por *Acinetobacter* cuando en la tinción por el método de Gram se identifican cocobacilos gruesos a partir de muestras de las secreciones de vías respiratorias, hemocultivos, o líquido cefalorraquídeo. A veces resulta difícil teñir dichos microorganismos. Dado su pequeño tamaño, se pueden identificar de modo erróneo como cocos gramnegativos o grampositivos.

## TRATAMIENTO Infección por *Acinetobacter* (cuadro 150-1)

El tratamiento tropieza con el obstáculo de la extraordinaria habilidad de *A. baumannii* de promover o adquirir determinantes de resistencia a los antibióticos. El ejemplo más notable es el de las beta-lactamasas que incluyen aquéllas capaces de inactivar carbapenémicos, cefalosporinas y penicilinas. De forma típica, las enzimas mencionadas, que incluyen las lactamasas  $\beta$  de tipo OXA (p. ej., OXA-23) y las metalo-lactamasas  $\beta$ , son resistentes a los inhibidores de dichas enzimas, como el ácido clavulánico o el tazobactam. Los plásmidos que poseen genes que codifican dichas lactamasas  $\beta$  quizá posean otros que codifiquen la resistencia a los aminoglucósidos y los antibióticos sulfurados. El resultado final es que *A. baumannii* resistente a carbapenémicos puede ser realmente resistente a múltiples fármacos.

Es difícil seleccionar la antibioticoterapia empírica que se debería administrar ante la sospecha de la presencia de *A. baumannii* y, en esta situación, habrá que recurrir a los datos epidemiológicos locales. El intervalo que media entre el comienzo de la infección y el inicio del tratamiento empírico eficaz influye claramente en los resultados. Ante la diversidad de mecanismos de resistencia de *A. baumannii*, el tratamiento definitivo ha de apoyarse en los resultados de los antibiogramas para diversos antimicrobianos. Desde hace mucho, se ha considerado que los carbapenémicos (imipenem, meropenem y doripenem, pero no ertapenem) son los fármacos más indicados contra infecciones graves por *A. baumannii*. Sin embargo, la producción de carbapenemasas ha menoscabado en grado notable la utilidad clínica de dichos fármacos, como se ha descrito en párrafos anteriores. En vez de los carbapenémicos, la alternativa que cabe utilizar es el sulbactam. Este medicamento, a

### CUADRO 150-1 Opciones terapéuticas contra infecciones por *Acinetobacter*

Antibiótico	Comentarios
Sulbactam	Actividad intrínseca contra <i>Acinetobacter</i> , no vinculada con la inhibición de lactamasa $\beta$
Trimetoprim-sulfametoxazol	Podría ser una opción en caso de infección de aparato urinario o heridas
Meropenem	Se utiliza ampliamente en neumonía asociada a ventilación mecánica, pero la resistencia a los carbapenémicos es amplia
Amikacina	Sería una opción contra cepas resistentes a carbapenémicos
Tigeciclina	Podría emplearse si las cepas son resistentes a carbapenémicos, pero no es adecuada en infecciones del aparato urinario, septicemia o meningitis
Colistina o polimixina B	Podrían administrarse en el caso de cepas resistentes a carbapenémicos, pero se desconoce aún su farmacocinética

diferencia de otros inhibidores de beta-lactamasa (p. ej., ácido clavulánico y tazobactam), posee actividad intrínseca contra *Acinetobacter*, la cual está mediada por la unión del fármaco a la proteína 2 que se fija a penicilina y no por su capacidad de inhibir a las lactamasas  $\beta$ . El sulbactam está disponible en el mercado en formulaciones que asocian ampicilina o cefoperazona, y también se expende como fármaco único en algunos países. A pesar de que no se han publicado ensayos clínicos con asignación aleatoria, el sulbactam podría equivaler a los carbapenémicos en lo que respecta a su eficacia clínica contra cepas sensibles.

El tratamiento contra *A. baumannii* resistente a carbapenémicos es particularmente problemático. Los otros fármacos que pueden utilizarse son las polimixinas (colistina o polimixina B) o la tigeciclina, pero ninguna opción es perfecta. Polimixina B puede ser nefrotóxica y neurotóxica. Se desconoce la dosis óptima y el plan posológico de las polimixinas en enfermos de grupos vulnerables (como quienes necesitan métodos de depuración extrarrenal). Las dosis convencionales de tigeciclina quizá no generen concentraciones séricas adecuadas para tratar la septicemia. La resistencia de *A. baumannii* a la tigeciclina puede surgir durante el tratamiento con este fármaco. Sin duda, se necesitan nuevas opciones terapéuticas contra las infecciones graves por *A. baumannii*.

### ■ COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

Dada la tendencia de *A. baumannii* a causar infecciones en individuos en estado muy grave, atendidos en las ICU, no sorprende que dicho tipo de infecciones conlleve tasas elevadas de mortalidad. Por esa razón, una pregunta pertinente es saber si se pueden atribuir a las infecciones por *A. baumannii* tasas altas de mortalidad después de controlar la intensidad de la afección. Algunos estudios se han ocupado de este problema, pero sus resultados han sido desiguales. No se sabe si las diferencias metodológicas podrían ser la única explicación de los resultados discrepantes.

### ■ PROFILAXIS

*A. baumannii* resistente a múltiples fármacos origina, sin duda, brotes de infección; en muchos de ellos, se identifican solamente uno o dos tipos de cepas del microorganismo gracias al análisis epidemiológico molecular. Incluso en situaciones endémicas, predomina un reducido número de tipos de cepas. Por ejemplo, en los brotes de la ciudad de Nueva York, dos tipos de cepas contabilizaron más del 80% de los microorganismos aislados resistentes a carbapenémicos. Dicha "oligo-clonalidad" demostró claramente la importancia potencial de las intervenciones de control de la infección en respuesta a brotes de infección por *A. baumannii* resistente a múltiples fármacos.

El entorno hospitalario es un reservorio importante de microorganismos capaces de proliferar en enfermos y ocasionar infección. La fuente medioambiental de *A. baumannii* abarca teclados de ordenadores, glucómetros, viales con múltiples dosis de fármacos, equipos de nutrición

intravenosa, transductores de presión arterial no desechables y esterilizados de manera inadecuada, tubos de respirador, catéteres o sondas de aspiración, humidificadores, recipientes de agua destilada, orinales y artículos de cama húmedos. Un brote de infección por *A. baumannii* también se ha vinculado con el tratamiento de heridas por lavados pulsátiles (sistema de irrigación a gran presión, para desbridar heridas).

Es importante alejar del medio asistencial o someter a limpieza más intensiva los objetos inanimados contaminados del ambiente. A pesar de que son de importancia capital los métodos de aislamiento de contactos (uso de guantes y batas al atender a enfermos infectados o trabajar en su entorno), albergar a los pacientes en habitaciones individuales, y mejorar la higiene de las manos, quizá sea la atención al entorno asistencial del paciente la única medida que permita desterrar los brotes de infección por *A. baumannii*.

### LECTURAS ADICIONALES


- CHOI CH et al: Outer membrane protein 38 of *Acinetobacter baumannii* localizes to the mitochondria and induces apoptosis of epithelial cells. *Cell Microbiol* 7:1127, 2005
- DOI Y et al: Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Emerg Infect Dis* 15:980, 2009
- GADDY JA et al: Regulation of *Acinetobacter baumannii* biofilm formation. *Future Microbiol* 4:273, 2009
- GUERRERO DM et al: *Acinetobacter baumannii*-associated skin and soft tissue infections: Recognizing a broadening spectrum of disease. *Surg Infect* 11:49, 2010
- JACOBS AC et al: Inactivation of phospholipase D diminishes *Acinetobacter baumannii* pathogenesis. *Infect Immun* 78:1952, 2010
- KIM BN et al: Management of meningitis due to antibiotic-resistant *Acinetobacter* species. *Lancet Infect Dis* 9:245, 2009
- KNAPP S et al: Differential roles of CD14 and Toll-like receptors 4 and 2 in murine *Acinetobacter* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 173:122, 2006
- MUNOZ-PRICE LS, WEINSTEIN RA: *Acinetobacter* infection. *N Engl J Med* 358:1271, 2008
- PELEG AY et al: *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev* 21:538, 2008
- PEREZ F et al: Antibiotic resistance determinants in *Acinetobacter* spp and clinical outcomes in patients from a major military treatment facility. *Am J Infect Control* 38:63, 2010
- RODRIGUEZ-BANO J et al: Long-term control of hospital-wide, endemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* through a comprehensive "bundle" approach. *Am J Infect Control* 37:715, 2009
- SMITH MG et al: New insights into *Acinetobacter baumannii* pathogenesis revealed by high-density pyrosequencing and transposon mutagenesis. *Genes Dev* 21:601, 2007

# CAPÍTULO 151

## Infecciones por *Helicobacter pylori*

John C. Atherton  
Martin J. Blaser

### DEFINICIÓN


 *Helicobacter pylori* coloniza el estómago de ~50% de la población humana del planeta, durante toda su vida. Dicha colonización constituye el principal factor de riesgo de que surjan úlceras pépticas (cap. 293) y también adenocarcinoma gástrico y tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*) gástrica (cap. 91). El tratamiento contra *H. pylori* ha revolucionado la erradicación de la enfermedad ulceropéptica y, en muchos casos, ha permitido la curación permanente. El tratamiento en cuestión también constituye una estrategia de primera elección en sujetos con linfoma MALT gástrico de baja gradación. El tratamiento de *H. pylori* no brinda beneficio en la erradicación del adenocarcinoma gástrico, pero en alguna medida es útil para evitar la colonización por el microorganismo mencionado y, con ello, evitar cánceres gástricos y úlceras pépticas. A diferencia de lo señalado, un número cada vez mayor de datos indica que la colonización permanente por *H. pylori* puede brindar alguna protección contra complicaciones de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD, *gastroesophageal reflux disease*), incluido el adenocarcinoma gastroesofágico. Investigaciones recientes han intentado dilucidar si la colonización por *H. pylori* constituye un factor de riesgo de que surjan algunas enfermedades extragástricas y si brinda protección contra algunos trastornos médicos de aparición reciente, como asma y obesidad.

### ETIOLOGÍA

*Helicobacter pylori* es un bacilo gramnegativo que de forma natural ha colonizado a los seres humanos durante 50 000 años como mínimo y probablemente durante toda la evolución del hombre. Vive en el moco gástrico, con una proporción pequeña de las bacterias adheridas a la mucosa y tal vez un número todavía menor de ellas que penetran en las células o en la mucosa; su distribución nunca es sistémica. Su forma espiral y sus flagelos hacen que *H. pylori* sea móvil en el entorno mucoso. El microorganismo posee algunos mecanismos de resistencia al ácido, en particular una ureasa altamente expresada que cataliza la hidrólisis de la urea para generar amoníaco amortiguador. *H. pylori* es microaerófilo (necesita concentraciones pequeñas de oxígeno), su proliferación es lenta y necesita medios complejos para proliferar *in vitro*. La publicación de algunas secuencias genómicas completas de *H. pylori* desde 1997 ha permitido el progreso significativo en los conocimientos de los aspectos biológicos del microorganismo.

Una fracción pequeñísima de infecciones gástricas por *Helicobacter* es causada por *H. pylori* tal vez adquirida como zoonosis. No se sabe si dichas helicobacterias gástricas diferentes de *pylori* causan enfermedad. En hospedadores inmunodeprimidos, algunas especies de *Helicobacter* extragástricas (entéricas) originan enfermedad con manifestaciones clínicas similares a las de las infecciones por *Campylobacter*; la información sobre dichas especies se incluye en el capítulo 155.

### EPIDEMIOLOGÍA

 La prevalencia de *H. pylori* en adultos es de ~30% en Estados Unidos y otros países desarrollados, en comparación con >80% en muchas naciones en desarrollo. En dicho país, la prevalencia varía con la edad: ~50% en personas de 60 años; ~20%, personas de 30 años y <10% en niños muestran colonización. *H. pylori* suele contagiarse en la infancia. La vinculación con la edad depende sobre todo de un efecto de cohortes natales, en el cual los individuos que hoy tienen 60 años de edad

fueron colonizados con mayor frecuencia cuando eran niños, en comparación con los menores de la época actual. Muy pocas veces la adquisición o la pérdida espontánea de *H. pylori* acaece en la vida adulta. Otros notables factores del riesgo de colonización por *H. pylori* indican vida en apiñamiento y colonización de la madre. La pequeña incidencia en niños de países desarrollados proviene, por lo menos en parte, de menor colonización de la madre y el empleo cada vez mayor de antimicrobianos.

Los seres humanos constituyen el único reservorio importante de *H. pylori*. Los niños pueden contagiarse con esta bacteria de los progenitores (muy a menudo de la madre) o de otros niños. No se sabe si la transmisión se genera por la vía fecal-bucal o bucal-bucal, pero es fácil identificar *H. pylori* del cultivo del material vomitado y del que es expulsado por reflujo gastroesofágico; asimismo, la identificación es menos fácil si se cultivan las heces.

### ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO Y PATOGENIA

La colonización por *H. pylori* induce una respuesta hística en el estómago, la llamada *gastritis superficial crónica* que incluye infiltración de la mucosa por mononucleares y polimorfonucleares (el término *gastritis* debe usarse de manera específica para describir características histológicas; se ha utilizado también para caracterizar imágenes endoscópicas e incluso síntomas que no guardan relación con los signos microscópicos o incluso con la presencia de *H. pylori*). El microorganismo en cuestión es capaz de mostrar adaptaciones numerosas que impiden la estimulación excesiva del sistema inmunitario, pero la colonización se acompaña de una respuesta considerable y persistente de esa índole que incluye la producción de anticuerpos locales y sistémicos, así como respuestas mediadas por células. Sin embargo, las respuestas en cuestión no bastan para eliminar la bacteria. Este mecanismo ineficaz al parecer proviene en parte de que *H. pylori* menoscaba los elementos del sistema inmunitario, situación que permite su persistencia.

Muchas de las personas colonizadas por *H. pylori* no presentan secuelas clínicas; el hecho de que algunas presenten enfermedad evidente en tanto que otras no lo hacen depende de una combinación de factores: diferencias de las cepas bacterianas, susceptibilidad del hospedador a la enfermedad y factores del entorno.



Algunos factores de virulencia de *H. pylori* son más comunes entre cepas que generan enfermedad en comparación con aquellas que no la producen. La isla *cag* es un grupo de genes que codifican un sistema de secreción bacteriana, por medio del cual una proteína específica, CagA, es translocada al interior de las células epiteliales. La proteína en cuestión afecta la transducción de señales de células del hospedador e induce cambios proliferativos, del citoesqueleto e inflamatorios; una fracción de ratones transgénicos que expresan CagA en el estómago termina por mostrar adenocarcinoma gástrico. El sistema de secreción también logra la translocación de componentes solubles de la pared hecha de peptidoglucanos, al interior de las células del epitelio gástrico; los componentes mencionados son reconocidos por el receptor bacteriano Nod1 de “emergencia” intracelular, que estimula una respuesta proinflamatoria a base de citocinas, la cual culmina en intensificación de la inflamación gástrica. Los individuos con enfermedad ulceropéptica o adenocarcinoma gástrico tienen mayor probabilidad de ser colonizados por cepas que tienen *cag* que las personas sin las dos entidades patológicas. La proteína VacA secretada por *H. pylori* se manifiesta de varias formas. Las cepas que generan las formas más activas son aisladas más a menudo de sujetos con enfermedad ulceropéptica o carcinoma gástrico en comparación con las personas sin los dos padecimientos. Otros factores bacterianos que incrementan el riesgo de que aparezca la enfermedad incluyen las adhesinas como BabA y SabA y genes que no se han definido del todo como *dupA*.

Los determinantes mejor definidos de enfermedad en el hospedador son los polimorfismos genéticos que culminan en una mayor activación de la respuesta inmunitaria innata, como polimorfismos en los genes de citocina o los que codifican las proteínas de reconocimiento bacteriano, como los receptores tipo peaje (TLR, *Toll-like receptors*). Por ejemplo, las personas colonizadas con polimorfismos en el gen de interleucina 1 (IL) que origina la producción de grandes cantidades de dicha citocina en reacción a la infección por *H. pylori*, están expuestas a mayor peligro de presentar adenocarcinoma gástrico. Además, los cofactores ambientales



son importantes en la patogenia. El tabaquismo agrava los peligros de úlceras y de cánceres en personas que tienen *H. pylori*. Los alimentos con abundante cloruro de sodio y los conservados que tienen tal sustancia incrementan el riesgo de que surja cáncer, en tanto que las dietas con abundantes antioxidantes y vitamina C son protectoras.

Las características de la inflamación gástrica se vinculan con el riesgo de que aparezca enfermedad: la gastritis que se presenta de manera predominante en el antro muestra un vínculo muy esencial con úlceras duodenales, en tanto que la pangastritis quizá sea el antecedente de úlceras y adenocarcinoma gástricos. Dicha diferencia probablemente explica el hecho de que los pacientes con úlceras duodenales no tengan gran riesgo de presentar adenocarcinoma gástrico en etapas ulteriores de la vida, a pesar de estar colonizados por *H. pylori*. Se han obtenido algunos conocimientos más de la forma en que la colonización del estómago origina úlceras duodenales. La inflamación inducida por *H. pylori* disminuye el número de células T que producen somatostatina. Esta última sustancia inhibe la liberación de gastrina y, por tal razón, las concentraciones de gastrina son mayores que en las personas sin *H. pylori* y tales concentraciones aumentadas hacen que se incremente la secreción de ácido estimulada por alimentos, en el cuerpo gástrico, en comparación con la gastritis de predominio astral, la cual muestra sólo mínima inflamación. No hay certeza de la forma en que el cuadro anterior agrava el riesgo de úlcera duodenal, pero la mayor secreción de ácido puede contribuir a la formación de metaplasia gástrica, la cual puede ser protectora y que se identifica en el duodeno de individuos con úlcera duodenal. La metaplasia gástrica en el duodeno puede ser colonizada por *H. pylori* y más adelante mostrar inflamación y úlceras.

No se conocen en detalle las patogenias de las úlceras gástricas ni del adenocarcinoma gástrico, a pesar de que ambos trastornos tienen como antecedente concomitante la gastritis que predomina en el cuerpo o en todo el estómago. Aún se suceden los cambios hormonales descritos, pero la inflamación del cuerpo gástrico denota que produce menos ácido (hipoclorhidria), a pesar de la hipergastrinemia. Por lo regular, las úlceras gástricas aparecen en la unión de la mucosa antral y la del cuerpo del estómago y dicha región muestra inflamación parcial. El cáncer gástrico quizá surge por daño progresivo del DNA y la supervivencia de clones de células epiteliales anómalas. Según expertos, el daño del DNA

proviene principalmente de especies de oxígeno reactivas y de nitrógeno que son producidas por células de inflamación y tal vez en relación con las demás bacterias que sobreviven en el estómago hipoclorhídrico. Análisis longitudinales de muestras de biopsia gástrica, obtenidas con diferencias de años del mismo paciente, indican que el tipo *intestinal* común del adenocarcinoma gástrico presenta cambios graduales que van desde la gastritis sencilla hasta la atrofia gástrica, la metaplasia de tipo entérico y la displasia. Un segundo tipo *difuso* de adenocarcinoma gástrico puede surgir de manera directa de la sola gastritis crónica.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Esencialmente todas las personas colonizadas por *H. pylori* tienen respuestas del tejido gástrico, pero menos del 15% termina por mostrar enfermedades que provienen de úlcera péptica, adenocarcinoma o linfoma gástrico (fig. 151-1).



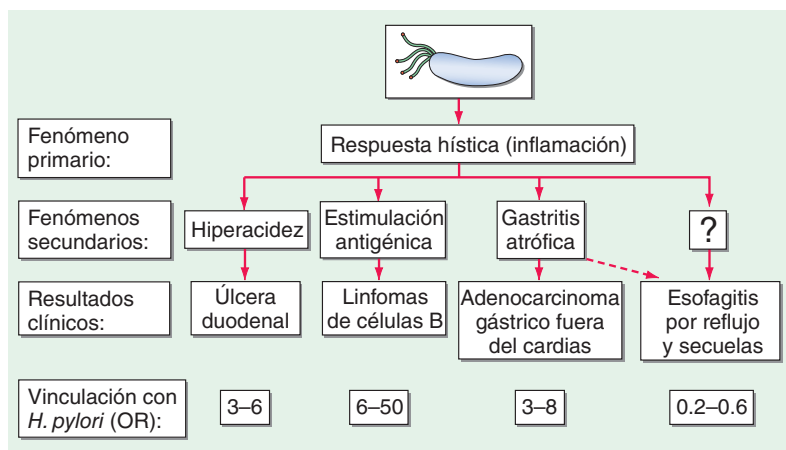
A escala mundial, >80% de las úlceras duodenales y >60% de las úlceras gástricas se vinculan con la colonización por *H. pylori* (cap. 293), aunque va en aumento la proporción de úlceras causadas por ácido acetilsalicílico y por antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), en particular en países desarrollados. Las pautas principales de las evidencias de la participación de *H. pylori* como elemento ulcerógeno son: 1) que la presencia del microorganismo en cuestión constituye un factor de peligro para que aparezcan las úlceras; 2) las úlceras no inducidas por NSAID rara vez aparecen en caso de no haber *H. pylori*; 3) la erradicación de *H. pylori* aminora en grado extraordinario las tasas de recurrencias de úlceras, y 4) la infección experimental por *H. pylori* de los hámsteres origina úlceras gástricas.

Estudios prospectivos de casos y testigos "particularizados" han indicado que la colonización por *H. pylori* constituye un factor de riesgo para que surjan adenocarcinomas de la zona distal gástrica (fuera del cardias) (cap. 91). La infección experimental por largo tiempo de los hámsteres también puede ocasionar adenocarcinoma gástrico. Aún más, la presencia de *H. pylori* guarda un vínculo íntimo con la aparición de linfoma gástrico primario, si bien tal trastorno es mucho menos frecuente. Muchos linfomas de células B gástricos de baja gradación que nacen de MALT son inducidos por proliferación de células T, la que a su vez es inducida por la estimulación de antígeno de *H. pylori*; las neoplasias estimuladas por dicho antígeno pueden mostrar regresión total o parcial después de erradicar el microorganismo, pero necesitan vigilancia cuidadosa por largo tiempo.

Muchos sujetos tienen manifestaciones de la porción superior del tubo digestivo, pero en la endoscopia de dicha zona los resultados son normales (la llamada dispepsia funcional o no ulcerosa; cap. 293). La presencia de *H. pylori* es frecuente, por lo cual los pacientes en cuestión serán colonizados por el microorganismo. La erradicación de *H. pylori* permite la curación sintomática moderada (7%) que es más habitual que la observada con la administración de placebo.

No se sabe si los enfermos en cuestión mostrarán úlceras pépticas en la fase de remisión hacia la fecha de la endoscopia o si un subgrupo pequeño de individuos con dispepsia funcional verdadera reaccionará al tratamiento de *H. pylori*.

Se ha prestado gran interés a la posible participación protectora de *H. pylori* contra la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD, *gastroesophageal reflux disease*) (cap. 292), el esófago de Barrett (cap. 292) y el adenocarcinoma esofágico y el cardias gástrico (cap. 91). Las principales pruebas en este sentido son: 1) que se advierte una relación cronológica entre la prevalencia decreciente de colonización gástrica por *H. pylori* y una incidencia creciente de tales padecimientos y 2) que en muchos estudios, la prevalencia de colonización por *H. pylori* (en particular cepas proinflamatorias *cagA*<sup>+</sup>) es notablemente menor en personas con dichas enfermedades esofágicas que en sujetos testigo. El mecanismo que explica dicho efecto protector al parecer incluye la hipoclorhidria inducida por *H. pylori*. De manera individual, los síntomas de GERD pueden disminuir, empeorar o no cambiar después del tratamiento orientado contra *H. pylori*, pero la preocupación respecto de GERD no debe modificar las decisiones con respecto al tratamiento de *H. pylori*, cuando existe tal indicación.



**Figura 151-1** Esquema de las relaciones entre la colonización por *Helicobacter pylori* y enfermedades de la zona alta de tubo digestivo en personas en países desarrollados. Prácticamente todas las personas colonizadas por *H. pylori* terminan por mostrar una respuesta de hospedador, que en general ha sido calificada como gastritis crónica. La naturaleza de la interacción del hospedador con la población bacteriana particular es el elemento que rige los resultados clínicos finales. La colonización por *H. pylori* incrementa el riesgo permanente de enfermar por úlcera péptica, cáncer fuera del cardias gástrico y linfoma gástrico no Hodgkin de células B (razón de oportunidad relativa [OR] para todos >3). A diferencia de ello, un cúmulo cada vez mayor de pruebas indica que la colonización por *H. pylori* (en particular con las cepas que tienen *cagA*<sup>+</sup>) protege de adenocarcinoma esofágico (y, en ocasiones, del cardias gástrico, zona afín) y de lesiones premalignas, como el esófago de Barrett (OR, <1). En países en desarrollo, están en fase de disminución la incidencia de enfermedad por úlcera péptica (casos que no provienen del uso de antiinflamatorios no esteroideos) y del cáncer fuera del cardias gástrico, pero está en fase de aumento rápido la incidencia de adenocarcinoma esofágico. Con autorización de MJ Blazer: *Hypothesis: The changing relationships of Helicobacter pylori and humans: Implications for health and disease, J. Infect Dis 179:1523,1999.*

Se ha identificado con frecuencia cada vez mayor la participación de *H. pylori* en otros cuadros patológicos gástricos. Tal vez este microorganismo sea el factor desencadenante inicial de la gastritis autoinmunitaria y de la anemia perniciosa y quizá también predisponga a algunos enfermos a la ferropenia, por medio de la pérdida oculta de sangre, la hipoclorhidria con menor absorción de hierro o por ambos factores. Además, algunas anomalías fuera del tubo digestivo han sido vinculadas con la colonización por *H. pylori*; aunque el peso orientado hacia la relación causal no es tanto. Algunos estudios pequeños del tratamiento de *H. pylori* en la púrpura trombocitopénica idiopática han descrito mejoría en el recuento plaquetario e incluso su normalización. Entre los vínculos que pueden ser importantes aunque más controvertidos están los que guarda con la cardiopatía isquémica y la apoplejía. Sin embargo, el peso y la potencia de estas últimas relaciones disminuye si se toman en consideración los factores de confusión y muchas autoridades consideran que tales vínculos no son causales. Estudios recientes han señalado una relación inversa de *H. pylori* que posee *cagA*<sup>+</sup> con asma infantil, rinitis alérgica primaveral y trastornos atípicos. No se ha dilucidado si la presencia y la actividad de *H. pylori* es simplemente un marcador de enfermedad o guarda un vínculo causal con la protección contra los padecimientos en cuestión.

## ■ DIAGNÓSTICO

Los métodos para identificar *H. pylori* se dividen en dos grupos: con penetración corporal, los cuales necesitan de la endoscopia de la zona alta del tubo digestivo y que se basan en el análisis de muestras gástricas de biopsias, y los métodos sin penetración corporal (cuadro 151-1). Los estudios endoscópicos casi nunca se practican en la fase inicial del tratamiento de jóvenes dispépticos sin síntomas “alarmantes”, pero suelen realizarse para descartar cánceres en pacientes de mayor edad y de edad avanzada. En caso de realizar la endoscopia, el método más cómodo basado en la biopsia es la prueba de ureasa en la muestra histopatológica, en la cual se colocan en un gel que contiene urea y un indicador, una gran muestra de tejido antral o dos muestras pequeñas del mismo. La presencia de ureasa proveniente de *H. pylori* altera el pH y con ello se produce un cambio colorimétrico, por lo regular en minutos, aunque quizá se necesite que transcurran 24 h. El análisis histológico de las muestras de biopsia en busca de *H. pylori* también es exacto, a condición de que se use un colorante especial (p. ej., Giemsa modificado o argéntico), que permita la visualización óptima del microorganismo. Si se obtienen muestras del antro y el cuerpo gástricos para análisis histopatológico, entonces se obtiene información adicional, como el grado y las características de la inflamación, la atrofia, la metaplasia y la displasia. El cultivo microbiológico es muy específico, pero a veces es insensible, dada la dificultad de aislar a *H. pylori*. Una vez identificado el microor-

ganismo en el cultivo, se puede confirmar su identidad por su aspecto típico con la tinción de Gramm y las reacciones positivas de oxidasa, catalasa y ureasa. Aún más, es posible precisar la susceptibilidad del microorganismo a los antibióticos, información que tal vez sea útil clínicamente en casos difíciles. Las muestras de biopsia ocasionales que contienen *Helicobacter* gástrico que no es *pylori* y que son menos frecuentes, arrojan sólo resultados débilmente positivos en la prueba de ureasa en material de biopsia. La identificación positiva de las bacterias en cuestión requiere la visualización de las formas espirales “ajustadas” y largas en los cortes histológicos.

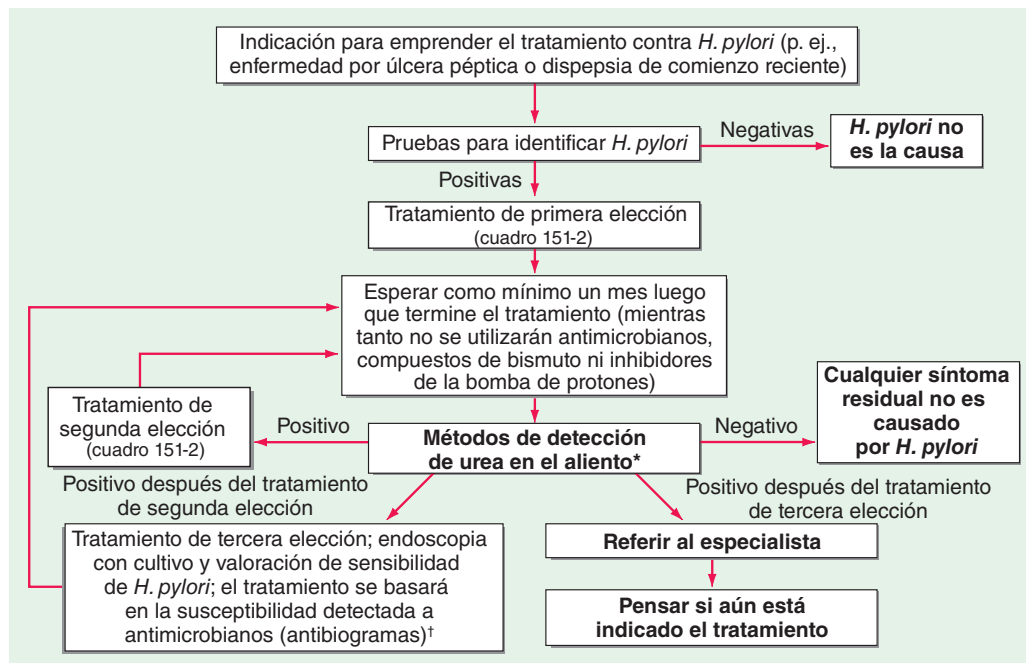
El método sin penetración corporal para identificar *H. pylori* es el fundamental y normativo, cuando no es necesario descartar el cáncer gástrico por endoscopia. La prueba que más a menudo genera resultados precisos es la de urea en el aliento. En este estudio sencillo, la persona bebe una solución de urea marcada con un isótopo no radiactivo (<sup>13</sup>C) y después sopla en el interior de un tubo. De existir ureasa de *H. pylori*, la urea es hidrolizada y se detecta en muestras de aliento del dióxido de carbono marcado. Es más cómoda la búsqueda de antígenos en heces, la cual constituye otra técnica sencilla y que puede ser menos costosa en comparación con la identificación de urea en el aliento, aunque es un poco menos exacta en algunos estudios comparativos. Los métodos más sencillos para conocer el estado de *H. pylori* son las técnicas serológicas que miden concentraciones específicas de IgG en el suero por medio de una técnica de enzimoanálisis de adsorción o inmunotransferencia. La mejor de dichas pruebas tiene la misma exactitud que otros métodos diagnósticos, pero no tienen tanta precisión muchos análisis comerciales (en particular los de realización rápida en el consultorio).

Los métodos de identificación de urea en el aliento, del antígeno en heces y los basados en biopsias pueden utilizarse en conjunto para valorar los buenos resultados del tratamiento (fig. 151-2). Sin embargo, dado que dichos estudios dependen del número de *H. pylori*, su empleo por menos de cuatro semanas después del tratamiento puede generar resultados negativos falsos. Además, las pruebas en cuestión no producen resultados fiables si se realizan luego de cuatro semanas de tratamiento intercurrente con antibióticos o compuestos de bismuto o después de dos semanas de haber interrumpido la administración de un inhibidor de bomba de protones (PPI, *proton pump inhibitor*). En la valoración de los resultados del tratamiento casi siempre se prefieren métodos sin penetración corporal; sin embargo, después de úlceras gástricas habrá que repetir la endoscopia para asegurar la curación y descartar carcinoma gástrico, con la obtención de nuevas muestras para análisis histopatológico.

Las pruebas serológicas no se utilizan para vigilar los buenos resultados del tratamiento, dado que la disminución gradual en el título de anticuerpos específicos de *H. pylori* es demasiado lenta como para tener utilidad práctica.

**CUADRO 151-1** Métodos más usados para detectar *Helicobacter pylori*

Método	Ventajas	Desventajas
<b>Con penetración corporal (basado en la obtención de material de biopsia por endoscopia)</b>		
Método de ureasa en material de biopsia	Rápido y sencillo	Algunos métodos comerciales no son totalmente sensibles antes de 24 h
Análisis histopatológico	Puede aportar información histopatológica adicional	Su susceptibilidad depende de la experiencia del operador y del uso de tinciones especiales
Cultivo	Permite identificar la susceptibilidad a antibióticos	La sensibilidad depende de la experiencia del operador
<b>Sin penetración corporal</b>		
Pruebas serológicas	Métodos baratos y cómodos; no sufren modificaciones con el uso reciente de antibióticos o de inhibidores de bomba de protones, en el mismo grado que las mostradas por los análisis de aliento y heces	No se pueden usar para la vigilancia temprana después del tratamiento; los resultados con algunos equipos comerciales no son exactos y todos son menos precisos que los obtenidos con la prueba del aliento
Prueba de urea marcada con <sup>13</sup> C en el aliento	Método más barato y sencillo que la endoscopia; es útil para vigilancia después del tratamiento	Obliga a ayuno por parte del paciente; no es tan cómodo como los métodos que utilizan sangre o heces
Prueba de antígeno en heces	Barato y cómodo; útil para vigilancia después del tratamiento; puede ser eficaz en niños	Personas de culturas diferentes sienten aversión; quizá sea menos preciso que la prueba de urea en aliento, cuando se usa para valorar los buenos resultados del tratamiento



**Figura 151-2** Algoritmo para el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. \* En ocasiones, se usa un método endoscópico y otro basado en biopsia en vez de la prueba de urea en el aliento en las citas de vigilancia después del tratamiento. La principal indicación para practicar estos estudios con penetración corporal es

la úlcera gástrica; en tal trastorno, a diferencia de la úlcera duodenal, es importante corroborar la curación y descartar un adenocarcinoma gástrico “de fondo” u oculto.† Algunas autoridades utilizan hoy regímenes de tercera elección, con bases empíricas y aquí se han descrito algunos de ellos.

### TRATAMIENTO Infecciones por *H. pylori*

Las indicaciones más irrefutables para iniciar el tratamiento son la presencia de úlceras duodenales o gástricas por *H. pylori* o un linfoma gástrico de células B de baja gradación. Es necesario erradicar *H. pylori* en personas con ulceropatía corroborada, estén o no activas las úlceras en el presente, para disminuir la posibilidad de recurrencia (fig. 151-2). Muchos lineamientos recomiendan erradicar *H. pylori* en la dispepsia simple no investigada después de diagnóstico por medios sin penetración corporal; otros especialistas también recomiendan el tratamiento en casos de dispepsia funcional, en el caso de que el paciente forme parte del grupo de 7%, tal vez (más allá de los efectos placebo) se beneficie del tratamiento mencionado. Los sujetos que tienen un antecedente familiar de gran peso en cuanto al cáncer gástrico deben ser tratados para erradicar *H. pylori*, con la esperanza de que al mismo tiempo disminuya el riesgo de cáncer. Hoy en día, en el ámbito extrahospitalario no se recomienda emprender los métodos de detección sistemática de *H. pylori* o el tratamiento como forma de profilaxis primaria del cáncer gástrico o las úlceras pépticas, porque no se sabe si las medidas terapéuticas contra dicho microorganismo aminoran el riesgo de cáncer en la misma medida de lo observado en personas que nunca se contagiaron con aquél. El estudio de mayor tamaño con testigos y asignación al azar, realizado hasta la fecha (en China) no detectó disminución del riesgo de cáncer durante los siete años de vigilancia, aunque el análisis después de ésta de los subgrupos corroboró mejoría en el grupo de participantes que no había tenido atrofia gástrica ni metaplasia intestinal. En otros estudios se ha identificado un menor riesgo de cáncer luego del tratamiento, pero no hay certeza de la magnitud de tal efecto en poblaciones diferentes y será mejor esperar los resultados de otras investigaciones a gran escala, prospectivas y por intervenciones. Otras razones para no tratar *H. pylori* en poblaciones asintomáticas incluyen: 1) los efectos adversos de los regímenes con múltiples antibióticos (que son frecuentes y pueden ser muy intensos en casos ocasionales); 2) resistencia a antibióticos que puede surgir en *H. pylori* u otras bacterias transportadas de manera accidental; 3) la ansiedad que surge en personas por lo demás sanas, en particular si no se tienen buenos resultados con el tratamiento, y

4) la existencia (aparente) de un subgrupo de sujetos que terminarán por mostrar síntomas de GERD después del tratamiento, aunque en “promedio” las medidas terapéuticas contra *H. pylori* no modifican los síntomas ni la intensidad de la GERD.

Aunque *H. pylori* es susceptible a antibióticos de muy diverso tipo *in vitro*, con la monoterapia no se obtienen buenos resultados, tal vez porque no hay un aporte adecuado del antibiótico hasta el nicho de colonización. La ineficacia de la monoterapia ha originado que se elaboren regímenes con múltiples fármacos y, de ellos, los más apropiados son las combinaciones triples y cuádruples. En el comienzo, los regímenes comentados generaron tasas de erradicación de *H. pylori* >90% en muchos estudios; sin embargo, en años recientes, se ha tornado cada vez más frecuente la resistencia a los antibióticos fundamentales, tendencia que ha hecho que las tasas de erradicación de *H. pylori* sean sólo de 75 a 80% en el caso de casi todos los regímenes utilizados. Los regímenes actuales consisten en un inhibidor de la bomba de protones (PPI) o citrato de bismuto, ranitidina o dos o tres antimicrobianos administrados durante siete a 14 días (cuadro 151-2). No cesa la investigación para optimizar las combinaciones farmacológicas y aumentar la eficacia y es posible que cambien los lineamientos conforme se amplíen los terrenos y los países individualicen cada vez más el tratamiento para adecuarlo a perfiles de resistencia local a antibióticos y necesidades económicas.

Los dos factores más importantes para que se obtengan buenos resultados con el tratamiento de *H. pylori* son el cumplimiento minucioso del régimen terapéutico por parte del paciente y la utilización de fármacos a los cuales la cepa de *H. pylori* del paciente no haya adquirido resistencia. La ineficacia terapéutica después de lapsos pequeños de incumplimiento es frecuente y suele culminar en resistencia adquirida al metronidazol o la claritromicina. Para insistir en la importancia de la colaboración y el cumplimiento, el paciente debe recibir instrucciones escritas y también explicaciones de los efectos adversos de poca intensidad del régimen. Un problema que ha despertado preocupación cada vez mayor es la resistencia a la claritromicina y, en menor magnitud, al metronidazol. La resistencia al primer antibiótico es menos común, pero en caso de haberla suele culminar en ineficacia terapéutica. Las cepas de *H. pylori* que aparentemente son resistentes al metronidazol son más fre-



**CUADRO 151-2** Regímenes terapéuticos recomendados contra *Helicobacter pylori*

Régimen (duración)	Fármaco 1	Fármaco 2	Fármaco 3	Fármaco 4
Régimen 1: OCM (7-14 días) <sup>a</sup>	Omeprazol <sup>b</sup> (20 mg c/12 h)	Claritromicina (500 mg c/12 h)	Metronidazol (500 mg c/12 h)	—
Régimen 2: OCA (7-14 días) <sup>a</sup>	Omeprazol <sup>b</sup> (20 mg c/12 h)	Claritromicina (500 mg c/12 h)	Amoxicilina (1 g c/12 h)	—
Régimen 3: OBTM (14 días) <sup>c</sup>	Omeprazol <sup>b</sup> (20 mg c/12 h)	Subsalicilato de bismuto (2 comp. c/6 h)	Clorhidrato de tetraciclina (500 mg c/6 h)	Metronidazol (500 mg c/8 h)
Régimen 4: <sup>d</sup> seriado (5 días + 5 días)	Omeprazol <sup>b</sup> (20 mg c/12 h)	Amoxicilina 1 g c/12 h		
	Omeprazol <sup>b</sup> (20 mg c/12 h)	Claritromicina (500 mg c/12 h)	Tinidazol (500 mg c/12 h)	
Régimen 5: <sup>e</sup> OAL (10 días)	Omeprazol <sup>b</sup> (20 mg c/12 h)	Amoxicilina (1 g c/12 h)	Levofloxacina (500 mg c/6 h)	

<sup>a</sup> Los datos del metaanálisis indican que un ciclo de tratamiento de 14 días genera resultados un poco mejores que los de un ciclo de siete días. Sin embargo, en poblaciones donde el tratamiento de siete días obtiene muy buenos resultados, suele utilizarse este ciclo más corto.

<sup>b</sup> Es posible sustituir al omeprazol por cualquier inhibidor de bomba de protones en una dosis equivalente o, en el caso de los regímenes 1 y 2, por sustrato de bismuto y ranitidina (400 mg).

<sup>c</sup> Los datos a favor de dicho régimen provienen más bien de Europa y se basan en el uso de subcitrate de bismuto y metronidazol (400 mg c/8 h); constituye el régimen de segunda elección más utilizado.

<sup>d</sup> Los datos a favor de este régimen provienen de Europa. A pesar de que se han utilizado de forma seriada los dos ciclos de cinco días con fármacos diferentes, datos recientes sugieren que con esta estrategia no se obtienen beneficios adicionales. Por esa razón, es posible obtener la misma eficacia mediante los ciclos de 10 días con los cuatro fármacos en combinación y quizá refuerzan el cumplimiento por parte del paciente.

<sup>e</sup> Los datos a favor de los regímenes segundo o tercero provienen de Europa. Los dos regímenes pueden ser menos eficaces en caso de que sean grandes las tasas de uso de una quinolona. En teoría, también puede ser conveniente evitar su uso en poblaciones donde es común la infección por *Clostridium difficile* después de usar antibióticos de amplio espectro.

cuentas, pero pueden ser eliminadas con regímenes que contienen dicho fármaco, en los cuales hay sólo reducción mínima de la eficacia. La valoración de la susceptibilidad a antibióticos antes de emprender el tratamiento sería una medida óptima, pero casi nunca se inicia porque se necesita endoscopia y biopsia de la mucosa para obtener *H. pylori* para cultivo y porque muchos laboratorios de microbiología no tienen experiencia en el cultivo de dicho microorganismo. En caso de no contar con datos sobre la susceptibilidad, habrá que obtener el antecedente del uso de antibióticos por parte del enfermo (incluso en fechas muy anteriores) en lo que toca a otras enfermedades; el uso del fármaco debe evitarse en la medida de lo posible, en particular en el caso de la claritromicina (p. ej., su uso previo en las infecciones de las vías respiratorias superiores). Cuando el tratamiento inicial contra *H. pylori* es ineficaz, cabe emprender una de dos estrategias (fig. 151-2). La más común es un nuevo tratamiento con otros fármacos y con bases empíricas, en particular aquél que incluya cuatro medicamentos (cuadro 151-2). La segunda estrategia abarca endoscopia, obtención de material de biopsia y cultivo además del tratamiento basado en la sensibilidad corroborada a antibióticos. Si fracasa el nuevo tratamiento, en circunstancias óptimas habría que repetir los estudios de susceptibilidad, aunque a menudo se utilizan medidas terapéuticas de tercera elección con bases empíricas.

Después de utilizar compuestos de bismuto solos o de regímenes con tres fármacos, pueden desaparecer las especies de *Helicobacter* gástrico diferentes de *pylori*. Sin embargo, al no contar con datos de investigaciones, no se sabe si dicho resultado constituye un tratamiento satisfactorio o la eliminación natural de la bacteria.

## ■ PROFILAXIS



El estado de portador de *H. pylori* tiene extraordinaria importancia en la salud pública de países desarrollados, en los cuales se le vincula con enfermedad por úlcera péptica y adenocarcinoma gástrico y, en países en desarrollo, en que el adenocarcinoma mencionado quizá sea una causa todavía más frecuente de muerte por cáncer en etapa ulterior de la vida.

Si se planea la profilaxis masiva, el método más obvio sería la vacunación y la vacunación experimental en animales ha generado resultados promisorios. Sin embargo, ante el hecho de que *H. pylori* ha mostrado

una evolución paralela con su hospedador humano en el curso de milenios, pueden tener desventajas netas la prevención o la eliminación de la colonización a escala poblacional. Por ejemplo, la ausencia permanente de *H. pylori* es un factor de peligro de que surjan complicaciones de GERD, las cuales incluyen el adenocarcinoma esofágico. Los autores han planteado de manera teórica que la desaparición de *H. pylori* podría acompañarse de mayor riesgo de aparición de enfermedades de otro tipo que reflejen aspectos del modo de vida actual de países occidentales, como asma, obesidad y, como algo concebible, incluso diabetes mellitus tipo 2.

## LECTURAS ADICIONALES

- ATHERTON JC, BLASER MJ: Co-adaptation of *Helicobacter pylori* and humans: Ancient history and modern implications. *J Clin Invest* 119:2475, 2009
- BACKERT S, SELBACH M: The role of type IV secretion in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Cell Microbiol* 10:1573, 2008
- CHEY WD et al: American College of Gastroenterology guidelines on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 102:1808, 2007
- EL-OMAR EM et al: Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 404:398, 2000
- LINZ B et al: An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature* 445:915, 2007
- MARSHALL BJ, WARREN JR: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1:1311, 1984
- OHNISHI N et al: Transgenic expression of *Helicobacter pylori* CagA induces gastrointestinal and hematopoietic neoplasms in mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:1003, 2008
- POLK DB, PEEK RM JR: *Helicobacter pylori*: Gastric cancer and beyond. *Nat Rev Cancer* 10:403, 2010
- WONG BC et al: *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: A randomized controlled trial. *JAMA* 291:187, 2004
- WU C-Y et al: Early *Helicobacter pylori* eradication decreases risk of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 137:1641, 2009

# CAPÍTULO 152

## Infecciones por *Pseudomonas* y microorganismos relacionados

Reuben Ramphal

Las bacterias del género *Pseudomonas* son un grupo heterogéneo de bacterias gramnegativas que tienen en común la incapacidad para fermentar lactosa. En el pasado clasificados dentro del género *Pseudomonas*, los miembros de este grupo en el presente están asignados a tres géneros importantes desde el punto de vista médico (*Pseudomonas*, *Burkholderia* y *Stenotrophomonas*) cuyos comportamientos biológicos comprenden tanto similitudes como diferencias pronunciadas, con repertorios genéticos que difieren en muchos aspectos. La patogenicidad de la mayor parte de las *Pseudomonas* depende del oportunismo; las excepciones son los microorganismos que causan melioidosis (*B. pseudomallei*) y muermo (*B. mallei*), los cuales se consideran agentes patógenos primarios.

*Pseudomonas aeruginosa*, el microorganismo patógeno principal de este grupo, es causa de numerosas infecciones en los pacientes hospitalizados y personas con fibrosis quística (CF, *cystic fibrosis*; cap. 259). Probablemente la quimioterapia con citotóxicos, el respirador artificial y los antibióticos de amplio espectro han preparado el camino para incrementar el número de pacientes colonizados e infectados por este microorganismo. Desde la implementación de estos avances en el tratamiento médico, la mayor parte de los trastornos que predisponen a las infecciones por *P. aeruginosa* se relacionan con reducción de las defensas del hospedador, con el uso de antibióticos de amplio espectro o con ambos. Otros miembros del género *Pseudomonas* (*P. putida*, *P. fluorescens* y *P. stutzeri*) infectan a seres humanos con poca frecuencia.

El género *Burkholderia* abarca más de 40 especies, de las cuales *B. cepacia* se encuentra con mayor frecuencia en los países occidentales. Al igual que *P. aeruginosa*, *B. cepacia* es un agente patógeno nosocomial y causa infección en individuos con CF. Los otros miembros de importancia médica de este género incluyen *B. pseudomallei* y *B. mallei*, los cuales causan melioidosis y muermo, respectivamente.

El género *Stenotrophomonas* contiene una especie de importancia médica, *S. maltophilia* (antes clasificada en el género *Pseudomonas* y *Xanthomonas*). Este microorganismo es un oportunista estricto que prolifera en situaciones en las que se emplean antibióticos de amplio espectro.

### PSEUDOMONAS AERUGINOSA

#### ■ EPIDEMIOLOGÍA

*Pseudomonas aeruginosa* se encuentra sobre todo en ambientes húmedos. La tierra, las plantas, los vegetales, el agua corriente y las cubiertas pueden actuar como reservorio para este microorganismo, el cual tiene necesidades nutricionales simples. Dada la ubicuidad de *P. aeruginosa*, es obvio que el simple contacto con el microorganismo no es suficiente para la colonización o la infección. Las observaciones clínicas o experimentales sugieren que la infección por *P. aeruginosa* a menudo ocurre de forma simultánea con disminución de las defensas del hospedador, traumatismos de la mucosa, alteraciones fisiológicas y supresión de la flora normal por el uso de antibióticos. Por tanto, no es de sorprender que la mayor parte de infecciones por *P. aeruginosa* ocurra en unidades de cuidados intensivos (ICU, *intensive care units*), donde con frecuencia convergen estos factores. Se cree que el microorganismo al inicio se adquiere del ambiente, pero también ocurre diseminación de paciente a paciente tanto en el entorno hospitalario como en el ámbito familiar.

En alguna ocasión se creyó que los pacientes quemados eran particularmente susceptibles a *P. aeruginosa*. Por ejemplo, entre 1959 y 1963, la causa principal de muerte en 60% de los pacientes quemados en el *Army Institute of Surgical Research* de Estados Unidos era la infección de las quemaduras por *Pseudomonas*. Por razones que se desconocen, la infección por *P. aeruginosa* en las quemaduras ya no constituye un problema tan importante como durante los decenios de 1950 y 1960. Asimismo, en el decenio de 1960, *P. aeruginosa* era un microorganismo patógeno frecuente en los pacientes que recibían quimioterapia con citotóxicos en numerosas instituciones en Estados Unidos, pero luego su importancia se redujo. Pese a este decremento, *P. aeruginosa* sigue siendo uno de los microorganismos patógenos más temidos en esta población por la mortalidad tan elevada que se le atribuye.



En algunas regiones de Asia y Latinoamérica, *P. aeruginosa* sigue siendo la causa más frecuente de bacteriemia por gramnegativos en los sujetos con neutropenia.

A diferencia de la tendencia para pacientes quemados y en individuos neutropénicos en Estados Unidos, la incidencia de esta infección en personas con CF no ha cambiado. *P. aeruginosa* es el factor que con mayor frecuencia contribuye a la insuficiencia respiratoria en casos de CF y causa la mayor parte de las muertes en este grupo de enfermos.

#### ■ PRUEBAS DE LABORATORIO

*Pseudomonas aeruginosa* es un bacilo gramnegativo móvil, que se cultiva con facilidad y que crece en la mayor parte de los medios de cultivo comunes, los cuales incluyen agar-sangre y agar de MacConkey. La identificación de este microorganismo es fácil en el laboratorio en el cultivo primario por la producción de un pigmento que le confiere un color amarillento verdoso o incluso azulado. Las colonias tienen un aspecto metálico brillante y un olor a frutas típico. Las dos características bioquímicas que permiten su identificación son la incapacidad para fermentar lactosa en el agar de MacConkey y la reacción positiva en la prueba de oxidasa. La mayor parte de las cepas se identifica con base en estas características de laboratorio, de sencilla detección, incluso antes de realizar pruebas bioquímicas amplias. Algunas cepas aisladas de los pacientes con CF se identifican sin problema por su aspecto mucoso, originado por la producción de grandes cantidades de exopolisacárido mucoso o alginato.

#### ■ PATOGENIA

Descubrir los mecanismos subyacentes a la producción de la enfermedad por *P. aeruginosa* ha demostrado su dificultad. De las bacterias gramnegativas comunes, ninguna otra especie genera un número tan grande de posibles factores de virulencia (cuadro 152-1). Este microorganismo rara vez inicia un proceso infeccioso en ausencia de lesión o

CUADRO 152-1 Posibles factores de virulencia para *Pseudomonas aeruginosa*

Sustancia y organelo	Función	Virulencia en la enfermedad en animales
Vellosidades	Adhesión a las células	?
Flagelos	Adhesión, motilidad, inflamación	Sí
Lipopolisacáridos	Actividad antifagocítica, inflamación	Sí
Sistema de secreción tipo III	Actividad citotóxica (ExoU)	Sí
Proteasas	Actividad proteolítica, citotoxicidad	?
Fosfolipasas	Citotoxicidad	?
Exotoxina A	Citotoxicidad	?

trastorno del hospedador. Se ha hallado que unos cuantos de estos posibles factores de virulencia participan en la enfermedad en seres humanos; *P. aeruginosa* tiene una ventaja no competitiva sobre otras bacterias entéricas en el tubo digestivo del ser humano; no es habitante normal del tubo digestivo humano pese a la exposición ambiental continua del hospedador al microorganismo.

### Atributos de virulencia que contribuyen a las infecciones agudas por *P. aeruginosa*

**Motilidad y colonización** Una creencia general de la patogenia bacteriana es que la mayor parte de las bacterias se adhiere a las superficies o coloniza un nicho del hospedador para suscitar la enfermedad. Casi todos los microorganismos patógenos examinados hasta ahora poseen factores de adherencia llamados *adhesinas*. *P. aeruginosa* no es la excepción. Entre sus numerosas adhesinas, se encuentran sus vellosidades, las cuales muestran propiedades adherentes para gran variedad de células y se fijan mejor a las superficies celulares dañadas. En el flagelo del microorganismo, la molécula de flagelina se adhiere a las células y la capucha flagelar lo hace al moco una vez que reconoce las cadenas de glucano. Las especies mutantes no flageladas de *P. aeruginosa* son menos virulentas o avirulentas en algunos modelos animales; sin embargo, se desconoce si esta virulencia atenuada es consecutiva a la pérdida de adherencia o de otras funciones flagelares. Otras adhesinas de *P. aeruginosa* incluyen la capa externa de lipopolisacáridos (LPS), la cual se une al regulador de conductancia transmembranosa de la fibrosis quística (CFTR, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) y ayuda a la internalización del microorganismo y la cubierta de alginato de las cepas mucoides, lo cual favorece la adhesión a las células y a la mucina. Además, las proteínas y la lecitina de la membrana tal vez actúan como factores de colonización. Parece que la delección de ciertas adhesinas no es suficiente para eliminar la capacidad de *P. aeruginosa* de colonizar superficies.

**Evasión de las defensas del hospedador** La transición de la colonización bacteriana a la enfermedad requiere que un número sustancial de bacterias evada las defensas del hospedador. *P. aeruginosa* parece estar bien preparada para la evasión. Las bacterias adheridas inyectan cuatro toxinas conocidas (ExoS, ExoU, ExoT y ExoY) a través de un sistema de secreción tipo III que permite que las bacterias esquiven a las células fagocíticas ya sea por citotoxicidad o por inhibición de la fagocitosis. Los mutantes con defectos en este sistema no se diseminan en algunos modelos de infección en animales. Las toxinas secretadas, como exotoxina A y leucocidina, pueden aniquilar fagocitos y numerosas proteasas secretadas degradan a las moléculas efectoras del hospedador, como citocinas y quimiocinas que se liberan como respuesta a la infección.

**Lesión hística** Entre las bacterias gramnegativas, *P. aeruginosa* es la que quizá produce el mayor número de sustancias que son nocivas para las células y que, por tanto, lastiman a los tejidos. Las toxinas secretadas por su sistema tipo III dañan a los tejidos. No obstante, para su distribución es necesario que el microorganismo se fije a las células. Por consiguiente, los efectos de estas toxinas probablemente son locales o bien dependen de la presencia de gran cantidad de bacterias. Por otro lado, una serie de toxinas que pueden difundirse, generadas por el sistema de secreción tipo II del microorganismo, actúan libremente donde tienen contacto con las células. *P. aeruginosa* produce exotoxina A, cuatro proteasas distintas, por lo menos dos fosfolipasas, ramnolípidos, pirocinina y ácido hidrocianico y todos ellos pueden dañar al hospedador.

**Componentes inflamatorios** Los componentes inflamatorios de *P. aeruginosa* (es decir, las respuestas inflamatorias contra el lípido A de los LPS y la flagelina, reguladas por el sistema de receptores tipo peaje [TLR, *toll-like receptor*] [sobre todo TLR4 y TLR5]) quizá constituyen el factor principal que origina la enfermedad. Si bien estas respuestas inflamatorias son necesarias para una defensa eficaz contra dicho microorganismo (es decir, en su ausencia los animales se encuentran sin defensa contra la infección), las respuestas exageradas probablemente originan la enfermedad. Cuando una infección por *P. aeruginosa* se acompaña de síndrome séptico y choque séptico, tal vez éstos son resultado de la res-

puesta del hospedador a una o ambas sustancias, pero el daño pulmonar que causan las toxinas de *Pseudomonas* también originan síndromes sépticos, quizás al provocar muerte celular y liberación de componentes celulares (p. ej., proteínas del choque térmico) que activan a los TLR o algún otro sistema proinflamatorio.

### Infecciones crónicas por *P. aeruginosa*

La infección crónica por este microorganismo ocurre sobre todo en pulmones en casos de enfermedad pulmonar estructural. El ejemplo clásico es la fibrosis quística, pero otros casos incluyen bronquiectasias y pan-bronquiolititis crónica recurrente, una enfermedad que se observa en Japón y en algunas islas del Pacífico. La característica distintiva de la enfermedad es la alteración de la eliminación mucociliar que produce acumulación de moco en los pulmones. Hay un probable factor común que favorece la colonización por *P. aeruginosa* en estas enfermedades pulmonares: quizá la adherencia de *P. aeruginosa* al moco, un fenómeno que no se observa en la mayor parte de las restantes bacterias gramnegativas, la habilidad de *P. aeruginosa* para evadir las defensas del hospedador en el moco o ambas. Además, esta bacteria parece cambiar en formas que le permiten prolongar su supervivencia en los pulmones sin un resultado letal temprano para el hospedador. Las cepas que se encuentran en pacientes con fibrosis quística muestran producción mínima de factores de virulencia. Algunas cepas incluso pierden su capacidad para producir vellosidades y flagelos y la mayor parte se torna sensible al complemento por la pérdida de la cadena lateral o de las moléculas de LPS. Un ejemplo del efecto de estos cambios se encuentra cuando el microorganismo interrumpe la producción de flagelina (tal vez la molécula proinflamatoria más potente) cuando se encuentra con moco purulento. Esto tal vez afecta la respuesta del hospedador, lo cual permite que el microorganismo sobreviva en el moco. También se cree que *P. aeruginosa* pierde su capacidad para secretar toxinas inyectables durante su proliferación en el moco. Aunque se cree que esta capa de alginato contribuye a la supervivencia del microorganismo, ella no es indispensable puesto que las cepas sin mucoides también predominan durante periodos prolongados. En resumen, quizá la virulencia en las infecciones crónicas está regulada principalmente por la respuesta inflamatoria atenuada del hospedador, que daña los pulmones a lo largo de varios decenios.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

*Pseudomonas aeruginosa* causa infecciones prácticamente en cualquier parte del organismo, pero tiene proclividad marcada por los pulmones. Las infecciones más frecuentes en los pacientes hospitalizados se describen a continuación.

#### Bacteriemia

Se han notificado tasas de mortalidad general que exceden el 50% en pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa*. Como consecuencia, ésta es una enfermedad muy temida, contra la cual se ha intentado el uso de múltiples antibióticos en el tratamiento. Publicaciones recientes informan tasas de mortalidad de 28 a 44% y la cifra precisa depende de lo adecuado de las medidas terapéuticas y de la gravedad de la enfermedad subyacente. En el pasado, el paciente con bacteriemia por *P. aeruginosa* casi siempre tenía neutropenia o una quemadura. Sin embargo, hoy en día una pequeña proporción de sujetos en estas categorías tiene infecciones con bacteriemia por *P. aeruginosa*; más a menudo, ésta se observa en personas internadas en la unidad de cuidados intensivos.

Las manifestaciones clínicas de bacteriemia por *P. aeruginosa* rara vez difieren de las que se observan en la septicemia en general (cap. 270). Por lo general, los pacientes tienen fiebre, pero aquéllos con enfermedad grave pueden encontrarse en estado de choque o incluso con hipotermia. El único punto de diferenciación entre esta entidad patológica y la septicemia por bacterias gramnegativas de otras causas quizá corresponda a las lesiones cutáneas distintivas (ectima gangrenoso) de la infección por *Pseudomonas*, la cual ocurre casi de forma exclusiva en pacientes con neutropenia marcada y en sujetos con sida. Estas lesiones pequeñas o grandes, dolorosas, eritematosas y maculopapulares tienen bordes irregulares; al inicio son rosadas y más tarde se oscurecen hasta adquirir un color purpúrico y, por último, se tornan negruzcas y necró-





**Figura 152-1** Ectima gangrenoso en un paciente neutropénico tres días después del inicio del padecimiento.

ticas (fig. 152-1). Los estudios histopatológicos indican que las lesiones son ocasionadas por invasión vascular, a menudo con abundantes bacterias. Aunque lesiones similares pueden aparecer en la aspergilosis y la mucormicosis, su aparición sugiere bacteriemia por *P. aeruginosa* como el diagnóstico más probable.

## TRATAMIENTO Bacteriemia

(Cuadro 152-2.) El tratamiento antimicrobiano de la bacteriemia por *P. aeruginosa* ha sido tema de controversia. Antes de 1971, el pronóstico de la bacteriemia por *Pseudomonas* en pacientes con neutropenia febril tratados con los fármacos disponibles (gentamicina y polimixinas) era malo. Estudios publicados en esas fechas indicaron que el tratamiento con carbenicilina, con o sin un aminoglucósido, mejoraba los resultados de manera notable. Hacia esas fechas, varios estudios retrospectivos sugirieron que el uso de dos fármacos que tenían propiedades sinérgicas contra agentes patógenos gramnegativos *in vitro*, producía mejores resultados en pacientes con neutropenia. Así, el tratamiento combinado se volvió la norma de atención, primero para la bacteriemia por *P. aeruginosa* en pacientes con neutropenia febril y más tarde para todas las infecciones por esta bacteria, ya sea que tuvieran o no neutropenia.

Con la introducción de nuevos fármacos con actividad contra *Pseudomonas*, varios de los estudios valoraron el tratamiento combinado y la monoterapia para bacteriemia por *Pseudomonas*. La mayoría de los expertos favorece el tratamiento combinado, pero los estudios observacionales indican que un lactámico  $\beta$  moderno con actividad contra *Pseudomonas*, del cual se identifica susceptibilidad a través de cultivos, es tan eficaz como el tratamiento combinado. En pacientes con riesgo más elevado de muerte temprana por bacteriemia por *P. aeruginosa* (p. ej., individuos con fiebre y neutropenia), la monoterapia empírica contra *Pseudomonas* parece ser tan eficaz como el tratamiento empírico combinado con base en los lineamientos prácticos de la *Infectious Diseases Society of America*. Una conclusión firme es que la monoterapia con un aminoglucósido no es óptima.



Hay centros hospitalarios y países donde las tasas de susceptibilidad de *P. aeruginosa* a los antibióticos de primera elección es <80%. Cuando un paciente séptico con alta probabilidad de infección por *P. aeruginosa* se encuentra en esta situación, debe iniciarse el tratamiento empírico combinado hasta que se identifique el agente patógeno y se obtengan datos de susceptibilidad. Por tanto, el uso de uno o dos fármacos es materia de preferencias individuales.

## Neumonía aguda

Las infecciones respiratorias son las más comunes de todas las infecciones causadas por *P. aeruginosa*. El microorganismo aparece en primer o segundo lugar en la mayor parte de las listas de causas de neumonía por uso de respirador mecánico (VAP, *ventilator-associated pneumonia*). Sin embargo, gran parte del debate se centra en la participación actual de *Pseudomonas aeruginosa* en el VAP. Muchos de los datos relevantes

se basan en cultivos de esputo o de aspirados a través de la sonda endotraqueal y pueden expresar colonización patógena del árbol bronquial, formación de biocapa sobre el tubo endotraqueal o una simple traqueo-bronquitis.

Los informes del pasado de neumonía por *P. aeruginosa* describían pacientes con un síndrome clínico agudo con fiebre, escalofríos, tos y neumonía necrosante que no se diferenciaba de otras neumonías por bacterias gramnegativas. Las descripciones tradicionales refieren infecciones fulminantes con cianosis, taquipnea, esputo abundante y toxicidad generalizada. Las radiografías torácicas mostraban neumonía bilateral, a menudo con densidades nodulares con o sin formación de cavidades. Estas manifestaciones clínicas son muy poco comunes hoy en día. Lo habitual es que el paciente utilice un respirador, tenga un infiltrado de progresión lenta y quizás haya sido colonizado por *P. aeruginosa* por varios días. Algunos casos avanzan con rapidez en 48 a 72 h, pero hay excepciones. Casi nunca se observan densidades nodulares. Sin embargo, los infiltrados pueden evolucionar a la necrosis. Se ha hallado neumonía necrosante en población extrahospitalaria (p. ej., después de la inhalación de agua de bañera contaminada con *P. aeruginosa*). El paciente típico tiene fiebre, leucocitosis y esputo purulento y la radiografía torácica muestra infiltrado nuevo o expansión del infiltrado preexistente. La exploración del tórax por lo general detecta estertores o matidez a la percusión. Estas manifestaciones son bastante comunes en quienes utilizan respirador en la ICU. La tinción de Gram del esputo muestra predominio de leucocitos polimorfonucleares (PMN) en combinación con cultivos positivos para *P. aeruginosa* en situaciones clínicas que sugieren el diagnóstico de neumonía por *P. aeruginosa*. No se sabe si un procedimiento con penetración (p. ej., lavado broncoalveolar u obtención de una muestra con cepillo de las vías respiratorias distales) es mejor que la aspiración traqueal para obtener muestras para cultivo pulmonar con el objetivo de demostrar la presencia de neumonía por *P. aeruginosa* y evitar de esta manera el uso excesivo de antibióticos.

## TRATAMIENTO Neumonía aguda

(Cuadro 152-2.) Los resultados del tratamiento de la neumonía por *P. aeruginosa* han sido insatisfactorios. Las publicaciones sugieren una tasa de mortalidad de 40 a 80%, pero no se sabe cuántas de estas muertes pueden atribuirse a la enfermedad de fondo. Los fármacos de elección contra la neumonía por *P. aeruginosa* son similares a los que se administran en caso de bacteriemia. El principal es algún lactámico  $\beta$  potente contra *Pseudomonas*. Cuando se han utilizado aminoglucósidos de forma aislada, la tasa de malos resultados ha sido elevada, quizá por su penetración reducida en las vías respiratorias y su fijación a las secreciones de las mismas. Por tanto, es imposible recomendar la adición de un aminoglucósido en el régimen utilizado contra los microorganismos susceptibles, sobre todo porque estos fármacos no son muy activos en el ámbito pulmonar a la concentración que normalmente alcanzan después de su administración intravenosa. Sin embargo, en clínica éstos se utilizan con frecuencia. Algunos expertos recomiendan una combinación de un lactámico  $\beta$  y una fluoroquinolona contra *Pseudomonas* cuando se desea un tratamiento combinado.

## Infecciones crónicas del aparato respiratorio



*Pseudomonas aeruginosa* causa infecciones crónicas de las vías respiratorias en presencia de diversas enfermedades o situaciones predisponentes, principalmente CF en la población caucásica (cap. 259). En algunas poblaciones asiáticas con bronquiolititis crónica o difusa, enfermedad de causa desconocida, se observa una colonización crónica desde la infancia. *P. aeruginosa* es uno de los microorganismos que coloniza los bronquios dañados en la bronquiectasia, enfermedad secundaria a causas múltiples donde las anomalías estructurales profundas de las vías respiratorias tienen como resultado estasis del moco.

**CUADRO 152-2** Tratamiento con antibióticos de la infección por *Pseudomonas aeruginosa* y especies relacionadas

Infección	Antibióticos y dosificación	Otras consideraciones
Bacteriemia Hospedador sin neutropenia	Monoterapia: Ceftazidima (2 g c/8 h IV) o cefepima (2 g c/12 h IV) Tratamiento combinado: Piperacilina y tazobactam (3.375 g c/4 h IV) o imipenem (500 mg c/6 h IV) o meropenem (1 g c/8 h IV) o doripenem (500 mg c/8 h IV) <i>más</i>	Añadir un aminoglucósido para pacientes en estado de choque y en regiones u hospitales donde las tasas de resistencia a los lactámicos $\beta$ primarios sean elevadas. La tobramicina puede utilizarse en lugar de la amikacina (con base en la susceptibilidad)
Hospedador con neutropenia	Amikacina (7.5 mg/kg c/12 h o 15 mg/kg c/24 h IV) Cefepima (2 g c/8 h IV) o todos los demás (con excepción de doripenem) a las dosis señaladas	
Endocarditis	Regímenes antibióticos similares a los de la bacteriemia por 6-8 semanas	Es habitual la resistencia durante el tratamiento. Es necesaria la intervención quirúrgica en casos de recurrencia
Neumonía	Fármacos y dosificación similares a los de bacteriemia, excepto que los carbapenémicos disponibles no deben ser los fármacos primarios por las altas tasas de resistencia durante el tratamiento	Las guías terapéuticas de la IDSA recomiendan la adición de un aminoglucósido o de ciprofloxacina. La duración del tratamiento es de 10-14 días
Infección ósea, otitis externa maligna	Cefepima o ceftazidima en las mismas dosis que para bacteriemia; los aminoglucósidos no son un componente necesario del tratamiento; puede usarse ciprofloxacina (500-750 mg c/12 h por vía oral)	La duración del tratamiento varía con el fármaco utilizado (p. ej., 6 semanas para lactámicos $\beta$ ; al menos 3 meses para tratamiento oral excepto para osteomielitis por heridas por punción, en las cuales la duración del tratamiento debe ser de 2-4 semanas)
Infección del sistema nervioso central	Ceftazidima o cefepima (2 g c/8 h IV) o meropenem (1 g c/8 h IV)	Los abscesos o infecciones en otros espacios cerrados pueden necesitar drenaje. La duración del tratamiento es $\geq 2$ semanas
Infección ocular Queratitis y úlcera	Tratamiento tópico con colirios de tobramicina-ciprofloxacina-levofloxacina	Se utilizan preparaciones en la mayor concentración disponible o preparaciones elaboradas por la farmacia
Endoftalmitis	Ceftazidima o cefepima en las mismas dosis que para la infección del sistema nervioso central <i>más</i> Tratamiento tópico	
Infección de vías urinarias	Ciprofloxacina (500 mg c/12 h por vía oral) o levofloxacina (750 mg c/24 h) o cualquier aminoglucósido (dosis total diaria una vez al día)	Pueden ocurrir recurrencias si hay obstrucción o cuerpo extraño
Infección por <i>P. aeruginosa</i> resistente a múltiples fármacos	Colistina (100 mg c/12 h IV) por el periodo más breve posible para obtener respuesta clínica	Las dosis utilizadas han variado. Es necesario el ajuste de la dosis en casos de insuficiencia renal. La colistina inhalada puede añadirse en casos de neumonía (100 mg c/12 h)
Infección por <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	TMP-SMX (1 600/320 mg c/12 h IV por 14 días) Ticarcilina-clavulanato (3.1 g c/4 h IV por 14 días)	Se ha incrementado la resistencia a todos los fármacos. La levofloxacina quizá sea una alternativa, pero hay poca experiencia clínica publicada con este fármaco
Infección por <i>Burkholderia cepacia</i>	Meropenem (1 g c/8 h IV por 14 días) TMP-SMX (1 600/320 mg c/12 h IV por 14 días)	Se ha incrementado la resistencia a ambos fármacos. No deben usarse en combinación por posible antagonismo
Melioidosis, muermo	Ceftazidima (2 g c/6 h por 2 semanas) o meropenem (1 g c/8 h por 2 semanas) o imipenem (500 mg c/6 h por 2 semanas) <i>seguido de</i> TMP-SMX (1 600/320 mg c/12 h por vía oral durante 3 meses)	Véase la sección de "Lecturas adicionales" para más detalles con respecto al tratamiento y las alternativas para estos fármacos

**Abreviaturas:** IDSA, *Infectious Diseases Society of America*; TMP-SMX, trimetoprim con sulfametoxazol.

## TRATAMIENTO Infecciones crónicas de las vías respiratorias

Aún se desconoce el mejor tratamiento de la infección crónica pulmonar por *P. aeruginosa*. Los pacientes responden clínicamente al tratamiento contra *Pseudomonas*, pero rara vez se erradica el microorganismo. Es poco probable la eliminación y, por tanto, el objetivo del tratamiento para la infección crónica es controlar la inflamación aguda. Los regímenes utilizados son similares a los de la neumonía, pero casi siempre se añade un aminoglucósido porque es común la resistencia en la enfermedad crónica. Quizá sea más apropiado utilizar una preparación de aminoglucósidos inhalados con el fin de

maximizar las concentraciones farmacológicas en las vías respiratorias.

### Infecciones endovasculares

Se observa endocarditis infecciosa por *P. aeruginosa* en usuarios de fármacos intravenosos con valvulopatía concomitante. También se han notificado casos de endocarditis de válvulas protésicas. Los sitios de lesión valvular previa por inyección de materiales extraños, como talco o fibras, probablemente actúen como nido para la fijación de bacterias a las válvulas cardíacas. Las manifestaciones de endocarditis por *P. aeruginosa* simulan otras modalidades de endocarditis aguda en usuarios de

fármacos intravenosos, excepto que la enfermedad tiene evolución más lenta que la endocarditis por *Staphylococcus aureus*. En la mayor parte de los casos, el padecimiento afecta las cavidades derechas del corazón, pero no es rara la afección de las cavidades izquierdas y la enfermedad de múltiples válvulas. La fiebre es una manifestación común, al igual que la afectación pulmonar (por la producción de émbolos sépticos a los pulmones). Por tanto, los pacientes también pueden experimentar dolor torácico y hemoptisis. La afección de las cavidades izquierdas del corazón puede conducir a manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca, embolia generalizada y cardiopatía local con abscesos en el seno de Val-salva y trastornos de la conducción. Las manifestaciones cutáneas son poco habituales en esta enfermedad y no se observa ectima gangrenoso. El diagnóstico se basa en hemocultivos positivos aunados a signos clínicos de endocarditis.

### TRATAMIENTO Infecciones endovasculares

(Cuadro 152-2.) Se acostumbra utilizar una combinación sinérgica de antibióticos para el tratamiento de la endocarditis por *P. aeruginosa*, por la aparición de resistencia durante el tratamiento con un fármaco lactámico  $\beta$  con actividad contra *Pseudomonas*. Es poco claro cuál es la combinación terapéutica preferible, porque con todas las combinaciones se han informado malos resultados terapéuticos. Los casos de endocarditis por *P. aeruginosa* que presentan recurrencia o fracaso terapéutico a menudo son causados por microorganismos resistentes y pueden necesitar tratamiento quirúrgico. Otras consideraciones para sustitución valvular son similares a las que se observan en otras modalidades de endocarditis (cap. 124).

### Infección ósea y articular

*Pseudomonas aeruginosa* es una causa poco común de infecciones óseas y articulares, pero se ha documentado que la bacteriemia o la endocarditis por *Pseudomonas* originada por la inyección de fármacos ilegales contaminada puede ocasionar osteomielitis vertebral y artritis esternoclavicular. La presentación clínica de osteomielitis vertebral por *P. aeruginosa* es de evolución más lenta que la osteomielitis estafilocócica. La duración de los síntomas en consumidores de fármacos intravenosos con osteomielitis vertebral por *P. aeruginosa* varía de semanas a meses. No siempre hay fiebre, pero cuando se presenta suele ser febrícula. Tal vez haya dolor leve a la palpación en el sitio afectado. Los hemocultivos suelen ser negativos a menos que haya endocarditis simultánea. La velocidad de eritrosedimentación (ESR, *erythrocyte sedimentation rate*) por lo general se encuentra elevada. También se ha notificado osteomielitis vertebral por *P. aeruginosa* en personas de edad avanzada a partir de una infección de vías urinarias (UTI, *urinary tract infections*). Por lo general, la infección afecta el área lumbosacra porque comparten el drenaje venoso (plexo de Batson) entre la columna lumbosacra y la pelvis. La artritis séptica esternoclavicular por *P. aeruginosa* se observa casi de manera exclusiva en consumidores de fármacos intravenosos. La enfermedad puede ocurrir con o sin endocarditis y casi nunca se encuentra el sitio de infección primaria. Las radiografías simples muestran afectación ósea o articular. Por lo regular, el tratamiento para estas modalidades de la enfermedad tiene buenos resultados.

La osteomielitis del pie por *Pseudomonas* más a menudo aparece después de heridas por punción a través de las sandalias y afecta con mayor frecuencia a niños. La manifestación principal es el dolor en el pie, en ocasiones con celulitis superficial alrededor del sitio de punción y dolor con la palpación profunda de la herida. Puede haber afección de múltiples huesos o articulaciones. Casi nunca hay manifestaciones generalizadas y los hemocultivos suelen ser negativos. Las radiografías pueden ser anormales, pero la gammagrafía ósea suele ser positiva, al igual que la imagen por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*). La aspiración con aguja por lo general confirma el diagnóstico. Se recomienda la intervención quirúrgica temprana con exploración del trayecto de punción y desbridamiento del hueso y el cartilago afectados, además del tratamiento antimicrobiano.

### Infecciones del sistema nervioso central (SNC)

Son poco comunes las infecciones del SNC por *P. aeruginosa*. La afectación del SNC casi siempre es consecuencia de procedimientos quirúrgicos o traumatismo cefálico. El trastorno observado más a menudo es la meningitis posoperatoria o postraumática. En ocasiones, la infección subdural o epidural es consecuencia de la contaminación de estas áreas. También se ha descrito enfermedad embólica que es originada por endocarditis en consumidores de fármacos intravenosos y produce abscesos cerebrales. El líquido cefalorraquídeo (LCR) en la meningitis por *P. aeruginosa* no difiere del que se encuentra en otras meningitis piógenas de cualquier causa.

### TRATAMIENTO Infecciones del sistema nervioso central

(Cuadro 152-2.) Es difícil el tratamiento de la meningitis por *Pseudomonas*; se ha publicado poca información y no se han llevado a cabo estudios con grupo testigo en seres humanos. Sin embargo, se aplican los principios generales para el tratamiento de la meningitis, lo cual incluye la necesidad de dosis altas de antimicrobianos bactericidas para lograr concentraciones farmacológicas elevadas en el LCR. El fármaco con el que más experiencia se tiene en la mayor parte de las publicaciones para la meningitis por *P. aeruginosa* es la ceftazidima, pero otros fármacos lactámicos  $\beta$  con actividad contra *Pseudomonas* alcanzan altas concentraciones en LCR, como cefepima y meropenem, los cuales también se han utilizado con buenos resultados. Otras modalidades de infección del SNC por *P. aeruginosa*, como absceso encefálico y empiema epidural y subdural, por lo general son indicación para drenaje quirúrgico además del tratamiento antimicrobiano.

### Infecciones oculares

Las infecciones oculares por *P. aeruginosa* ocurren sobre todo como consecuencia de la inoculación directa a los tejidos durante traumatismos o por lesiones superficiales por lentes de contacto. La queratitis y las úlceras corneales son los tipos más comunes de enfermedad ocular y a menudo se vinculan con la utilización de lentes de contacto (en especial con los de uso prolongado). La queratitis puede evolucionar con lentitud o con rapidez, pero la descripción clásica es de una enfermedad que progresa durante 48 h para afectar la totalidad de la córnea, con opacificación y, en ocasiones, perforación. La queratitis por *P. aeruginosa* debe considerarse como una urgencia porque evoluciona con rapidez hasta la ceguera. La endoftalmitis por *P. aeruginosa* consecutiva a bacteriemia es la infección ocular más devastadora por esta bacteria. La enfermedad es fulminante con dolor intenso, quemosis, disminución de la agudeza visual, uveítis anterior, afectación del vítreo y panofalmitis.

### TRATAMIENTO Infecciones oculares

(Cuadro 152-2.) El tratamiento habitual para la queratitis consiste en la administración de antibióticos tópicos. El tratamiento de la endoftalmitis incluye el uso de antibióticos locales y sistémicos en dosis altas (para lograr concentraciones elevadas del fármaco en el ojo) y la vitrectomía.

### Infecciones óticas

Las infecciones óticas por *P. aeruginosa* varían desde las modalidades leves, como el oído de nadador, hasta infecciones graves que ponen en riesgo la vida con secuelas neurológicas. El oído de nadador es habitual en niños y consiste en la infección de la piel macerada del conducto auditivo externo. La mayor parte de los casos desaparece con el tratamiento, pero algunos pacientes desarrollan secreción crónica. El oído de nadador se trata con antibióticos tópicos (soluciones óticas). La forma más grave de infección por *Pseudomonas* que afecta el oído ha recibido varios nombres: dos de estas denominaciones, otitis externa maligna y otitis externa necrosante, se utilizan hoy en día para la misma entidad patológica. El



padecimiento fue descrito originalmente en pacientes diabéticos de edad avanzada, en quienes aún ocurre la mayor parte de los casos. Sin embargo, se ha descrito en individuos con sida y en personas de edad avanzada sin diabetes o inmunodepresión subyacente. Los síntomas habituales de presentación son disminución de la agudeza auditiva y otalgia, la cual puede ser intensa e incapacitante. Por lo general, hay dolor en el pabellón auricular y en el conducto auditivo externo. Éste casi siempre muestra signos de inflamación, con tejido de granulación y exudado. El dolor a la palpación por delante del trago del pabellón auricular puede extenderse hasta la articulación temporomandibular y la apófisis mastoides. Una pequeña proporción de pacientes tiene síntomas generalizados. En quienes se establece el diagnóstico en etapas avanzadas se puede manifestar parálisis de los pares craneales o incluso trombosis del seno cavernoso venoso. Hay elevación de la ESR ( $\geq 100$  mm/h). El diagnóstico se establece con bases clínicas en casos graves; sin embargo, el método ideal para el diagnóstico de otitis externa por *P. aeruginosa* es una gammagrafía ósea con tecnecio-99. En pacientes diabéticos, una gammagrafía positiva es evidencia para el diagnóstico presuncional y esto constituye indicación para la biopsia o tratamiento empírico inmediato.

### TRATAMIENTO Infecciones óticas

(Cuadro 152-2.) La infección del cartílago auricular en ocasiones se complica con afección de la porción petrosa del hueso temporal y, por tanto, los pacientes con otitis externa maligna (necrosante) se tratan como si padecieran osteomielitis.

### Infecciones de vías urinarias

Las infecciones de vías urinarias por *P. aeruginosa* casi siempre ocurren como complicación de un cuerpo extraño en dichas vías, obstrucción del aparato genitourinario o por instrumentación o intervención quirúrgica de las vías urinarias. Sin embargo, tal infección causada por *P. aeruginosa* se ha descrito en pacientes pediátricos ambulatorios sin cálculos u obstrucción evidente.

### TRATAMIENTO Infecciones de vías urinarias

(Cuadro 152-2.) La mayor parte de las infecciones de vías urinarias por *P. aeruginosa* se considera como infecciones complicadas que deben tratarse por periodos más prolongados que la cistitis no complicada. En general, es suficiente un ciclo terapéutico de siete a 10 días, el cual se prolonga hasta dos semanas en casos de pielonefritis. Se retiran los catéteres urinarios, las endoprótesis o los cálculos para evitar recurrencias, las cuales son comunes y pueden ser ocasionadas por resistencia, pero también por otros factores, como cuerpos extraños o por obstrucción continua.

### Infecciones de piel y tejidos blandos

Además de la pioderma gangrenosa en los pacientes neutropénicos, se han descrito foliculitis y otras lesiones papulares o vesiculares por *P. aeruginosa* que se llaman en conjunto *dermatitis*. Múltiples brotes epidémicos se han vinculado con el uso de piscinas, baños públicos y tinas de hidromasaje. Para evitar los brotes epidémicos, debe controlarse la proliferación de *P. aeruginosa* en el hogar y en sitios de recreo con la cloración apropiada del agua. La mayor parte de los casos de foliculitis por uso de bañeras calientes cura de forma espontánea y sólo es necesario evitar la exposición al agua contaminada.



Las infecciones del espacio interdigital entre el primer y el segundo dedos del pie ocurre más a menudo en regiones tropicales, las cuales se conocen como "síndrome de uña verde" y éste es causado por una paroniquia por *P. aeruginosa* que aparece como consecuencia de la inmersión frecuente de los pies en el agua. En este último

trastorno, la coloración verdosa se produce por la difusión de piocianina en el lecho ungueal. *P. aeruginosa* es una causa prominente de infecciones en quemaduras en ciertas partes del mundo. El tratamiento es mejor si la atención de las quemaduras queda a cargo de especialistas.

### Infecciones en pacientes con neutropenia febril



En la neutropenia febril, *P. aeruginosa* ha sido de manera histórica el microorganismo al cual es esencial dirigir el tratamiento. En el decenio de 1960 y al inicio del decenio de 1970, la infección por *P. aeruginosa* ocurría con frecuencia en pacientes con neutropenia febril, con altas tasas de mortalidad. En países occidentales, estas infecciones son menos habituales hoy en día, pero su importancia no ha disminuido por las tasas de mortalidad persistentemente elevadas. En otras partes del mundo, *P. aeruginosa* continúa como un problema importante en casos de neutropenia febril y origina una gran proporción de infecciones en pacientes con neutropenia febril en comparación con cualquier otro microorganismo. Por ejemplo, *P. aeruginosa* causó casi 28% de las infecciones documentadas en 499 pacientes neutropénicos en un estudio del subcontinente de la India y 31% de estas infecciones en otro estudio. En un estudio grande de infecciones en pacientes con leucemia realizado en Japón, *P. aeruginosa* fue la causa documentada con mayor frecuencia de infección bacteriana. En un estudio realizado en Norteamérica, el norte de Europa y Australia, la incidencia de bacteriemia por *P. aeruginosa* en personas con neutropenia febril fue muy variable. En una revisión de 97 informes publicados entre 1987 y 1994, la incidencia notificada fue de 1 a 2.5% en sujetos con neutropenia febril que recibieron tratamiento empírico y de 5 a 12% entre individuos con infección documentada con estudios microbiológicos. Los síndromes clínicos encontrados con mayor frecuencia incluyeron bacteriemia, neumonía e infecciones de tejidos blandos que se manifestaron principalmente en forma de ectima gangrenoso.

### TRATAMIENTO Infecciones en pacientes con neutropenia febril

(Cuadro 152-2.) En comparación con las tasas observadas hace tres decenios, en muchos estudios se han informado mejores tasas de respuesta al tratamiento antimicrobiano. Un estudio de 127 pacientes demostró una reducción en las tasas de mortalidad de 71 a 25% con la introducción de la ceftazidima y el imipenem. Los neutrófilos constituyen el mecanismo de defensa normal del hospedador en contra de los microorganismos y se encuentran ausentes en pacientes con neutropenia febril; por tanto, deben utilizarse dosis máximas de antibióticos lactámicos  $\beta$  con actividad contra *Pseudomonas* para el tratamiento de la bacteriemia por *P. aeruginosa* en estas situaciones.

### Infecciones en pacientes con sida

Las infecciones hospitalarias y extrahospitalarias por *P. aeruginosa* se documentaron en individuos con sida antes del advenimiento del tratamiento antirretroviral. Desde la introducción de los inhibidores de la proteasa, las infecciones por *P. aeruginosa* en pacientes con sida han sido menos frecuentes, pero aún ocurren, sobre todo en forma de sinusitis. Las manifestaciones clínicas de infección por *Pseudomonas* (en especial, neumonía y bacteriemia) en pacientes con sida se caracterizan porque, aunque la enfermedad no parece tan grave, la infección puede ser letal. Los pacientes con bacteriemia pueden tener febrícula y ectima gangrenoso. La bacteriemia puede indicar enfermedad en otro sitio (a menudo neumonía o sinusitis). La neumonía con o sin bacteriemia es quizás el tipo más común de infección por *P. aeruginosa* en enfermos con sida. Los individuos con sida y neumonía por *P. aeruginosa* muestran signos y síntomas clínicos clásicos de neumonía como fiebre, tos productiva y dolor torácico. La infección puede ser lobular o multilobular y no muestra predisposición por una ubicación en particular. La característica más notable es la elevada frecuencia de enfermedad cavitaria.

**TRATAMIENTO Infecciones en pacientes con sida**

El tratamiento para esas enfermedades en pacientes con sida no difiere del que se administra a otros individuos. Sin embargo, la recurrencia es la regla a menos que el recuento de células T CD4+ se incremente hasta  $>50/\mu\text{l}$  o se administre tratamiento antimicrobiano supresor. En un intento por lograr la curación y evitar las recurrencias, las medidas terapéuticas tienden a ser más prolongadas que en un paciente con buena respuesta inmunitaria.

**Infecciones resistentes a múltiples fármacos**

(Cuadro 152-2.) *P. aeruginosa* se caracteriza por su resistencia a los antibióticos. Durante tres decenios se redujo la importancia de la resistencia por el rápido perfeccionamiento de fármacos potentes con actividad contra *Pseudomonas*. Sin embargo, la situación ha cambiado en fechas recientes con la selección de cepas a escala mundial que portan determinantes que median la resistencia a lactámicos  $\beta$ , fluoroquinolonas y aminoglucósidos. La situación se ha visto afectada por la carencia de nuevos fármacos con actividad contra *Pseudomonas* durante los últimos dos decenios. Los médicos utilizan medicamentos, como colistina y polimixina, los cuales fueron desechados hace algunos decenios. Estas alternativas para el tratamiento de *P. aeruginosa* resistente a múltiples fármacos se utilizaron hace tiempo en pacientes con fibrosis quística, los cuales recibían colistina (polimixina E) IV y en aerosol pese a su toxicidad renal. La colistina se ha vuelto el fármaco de último recurso, incluso en pacientes sin fibrosis quística infectados por *P. aeruginosa* resistente a múltiples fármacos.

Los resultados clínicos de las infecciones por *P. aeruginosa* resistente a múltiples fármacos y que han recibido tratamiento con colistina son difíciles de valorar con base en informes de caso, en especial dado que se han empleado múltiples medicamentos para el tratamiento de estos pacientes. Los informes iniciales describieron eficacia marginal, así como nefrotoxicidad y neurotoxicidad graves, pero notificaciones recientes han sido más alentadoras. La colistina muestra sinergia con otros antimicrobianos *in vitro* y es posible que se reduzca la dosificación (y, por tanto, la toxicidad) de este fármaco cuando se combine con antibióticos, como rifampicina y lactámicos  $\beta$ ; no obstante, no se cuenta con estudios en seres humanos o animales que apoyen estos tratamientos hoy en día.

**OTRAS PSEUDOMONAS****■ STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA**

Este microorganismo es el único agente patógeno potencial para seres humanos entre el género de los microorganismos ubicuos que se encuentran en la rizosfera (la tierra que rodea las raíces de las plantas). El microorganismo es un agente oportunista que se adquiere del entorno, pero tiene más limitaciones que *P. aeruginosa* en su capacidad para colonizar pacientes o causar infecciones. La inmunodepresión no es suficiente para permitir estos acontecimientos; se necesitan trastornos mayores de la flora humana para el establecimiento de *S. maltophilia*. Como consecuencia, la mayor parte de los casos de infecciones en seres humanos aparece después del tratamiento antimicrobiano de muy amplio espectro con cefalosporinas avanzadas y carbapenémicos, los cuales erradicar la flora normal y otros microorganismos patógenos. La notable habilidad de *S. maltophilia* para resistir prácticamente todas las clases de antibióticos se atribuye a la posesión de bombas para favorecer la eliminación de antibióticos y de dos lactamasas  $\beta$  (L1 y L2) que median la resistencia a los lactámicos  $\beta$ , lo cual incluye los carbapenémicos. Por fortuna, la virulencia de *S. maltophilia* parece ser limitada. Algunas cepas presentan proteasa de serina, pero tal vez la virulencia sea consecuencia de la respuesta inflamatoria del hospedador a los componentes del microorganismo, como LPS y flagelina. *S. maltophilia* se encuentra con mayor frecuencia en las vías respiratorias de pacientes con respirador mecánico, donde a menudo es difícil establecer la diferencia entre microorganismo colonizador y agente patógeno. No obstante, *S. maltophilia* causa neumonía y bacteriemia en tales pacientes y

estas infecciones conducen a estado de choque séptico. También es habitual la infección relacionada con catéteres venosos centrales (con o sin bacteriemia), la cual se ha notificado más a menudo en pacientes con cáncer. *S. maltophilia* es una fuente poco común de ectima gangrenoso en sujetos neutropénicos. Se le ha aislado en ~5% de pacientes con fibrosis quística, pero no se cree que sea un agente patógeno notable en estas situaciones.

**TRATAMIENTO Infecciones por *S. maltophilia***

La resistencia intrínseca del microorganismo a la mayor parte de los antibióticos hace difícil el tratamiento de esta infección. Los antibióticos a los cuales es susceptible más a menudo (aunque no de manera uniforme) son trimetoprim con sulfametoxazol (TMP-SMX), ticarcilina con clavulanato y levofloxacina (cuadro 152-2). Como consecuencia, se recomienda la combinación de TMP-SMX con ticarcilina y clavulanato para el tratamiento inicial. Deben retirarse los catéteres para el tratamiento de la bacteriemia con el fin de acelerar la curación y evitar recurrencias. El tratamiento de VAP por *S. maltophilia* es mucho más difícil que la bacteriemia y con frecuencia se generan resistencias durante las medidas terapéuticas.

**■ BURKHOLDERIA CEPACIA**

Esta bacteria ha ganado notoriedad porque causa un síndrome rápidamente letal de insuficiencia respiratoria y septicemia (síndrome de cepacia) en pacientes con fibrosis quística. En el pasado, se le había reconocido como un agente patógeno nosocomial resistente a antibióticos (antes designado como *P. cepacia*) en pacientes internados en la ICU. Los sujetos con enfermedades granulomatosas crónicas también tienen predisposición a la neumopatía por *B. cepacia*. El microorganismo ha sido reclasificado en nueve subgrupos y sólo algunos de éstos son comunes en la fibrosis quística. *B. cepacia* es un microorganismo ambiental que habita en entornos húmedos y se encuentra en la rizosfera. Este microorganismo posee factores de virulencia numerosos, los cuales intervienen en las enfermedades, así como factores de colonización que le permiten fijarse al moco pulmonar (capacidad que explica la predilección de *B. cepacia* por los pulmones en la fibrosis quística). *B. cepacia* secreta elastasa y posee componentes de un sistema de secreción de toxinas inyectables como el de *P. aeruginosa*; sus LPS son de los más potentes para estimular la respuesta inflamatoria en los pulmones. Quizá la inflamación constituye la causa principal de la enfermedad pulmonar que se observa en el síndrome por cepacia. Este microorganismo penetra en la superficie epitelial a través de motilidad e inhibición de las defensas inmunitarias innatas del hospedador. Además de infectar los pulmones en la CF, *B. cepacia* coloniza las vías respiratorias durante el tratamiento con antibióticos de amplio espectro y constituye una causa de VAP, infecciones por catéteres e infecciones de heridas.

**TRATAMIENTO Infecciones por *Burkholderia cepacia***

Ésta es una bacteria con resistencia intrínseca a muchos antimicrobianos. Por tanto, el tratamiento debe ajustarse con base en la susceptibilidad a dichos fármacos. El TMP-SMX, el meropenem y la doxiciclina son los fármacos más eficaces *in vitro* y pueden iniciarse como medicamentos de primera elección (cuadro 152-2). Algunas cepas son susceptibles a cefalosporinas de tercera generación y a fluoroquinolonas; estos fármacos pueden utilizarse contra microorganismos susceptibles. El tratamiento combinado para infección pulmonar grave (p. ej., en casos de fibrosis quística) sugiere la aparición de cepas resistentes a múltiples fármacos; sin embargo, la combinación de meropenem y TMP-SMX quizá tenga efectos de antagonismo. Durante el tratamiento, se ha comunicado resistencia a todos los fármacos utilizados.

## BURKHOLDERIA PSEUDOMALLEI



Es el microorganismo causal de la melioidosis, una enfermedad de seres humanos y animales que aparece de forma casi exclusiva en el sudeste asiático y en el norte de Australia, con casos ocasionales en países, como India y China. El microorganismo puede aislarse de individuos que regresan de estas regiones endémicas y de personal militar que ha estado asignado a regiones endémicas y que regresaron a su hogar después de detenerse en Europa. Los síntomas de la enfermedad pueden aparecer en etapas tardías por la capacidad del microorganismo para causar infecciones latentes. *B. pseudomallei* se encuentra en tierra y agua. Los seres humanos y los animales se infectan por inoculación, inhalación o ingestión; sólo en raras ocasiones el microorganismo se transmite de persona a persona. Los seres humanos no sufren colonización sin infección. Entre las bacterias del grupo de *Pseudomonas*, *B. pseudomallei* es tal vez la más virulenta. La afectación del hospedador no es un prerrequisito esencial para la enfermedad, aunque muchos pacientes tienen trastornos subyacentes comunes (p. ej., diabetes o insuficiencia renal). *B. pseudomallei* es un microorganismo intracelular facultativo cuya replicación en PMN y macrófagos puede facilitarse por la posesión de una cápsula de polisacáridos. El microorganismo también tiene elementos del sistema de secreción tipo III que participan en la supervivencia intracelular. Durante la infección, hay una respuesta inflamatoria abundante cuya participación en la enfermedad es poco clara.

*Burkholderia pseudomallei* causa una amplia gama de enfermedades, que van desde infección asintomática hasta abscesos, neumonía y enfermedad diseminada. Es una causa importante de neumonía extrahospitalaria letal y septicemia en áreas endémicas, con notificaciones de tasas de mortalidad en Tailandia de hasta 44%. Las infecciones pulmonares agudas son la modalidad más frecuente de melioidosis. La neumonía puede ser asintomática (con radiografías torácicas que muestran infiltrados sobre todo en los lóbulos superiores) o tal vez se manifieste como enfermedad necrosante grave. Asimismo, *B. pseudomallei* origina infecciones pulmonares crónicas con manifestaciones generalizadas que simulan tuberculosis, como tos crónica, fiebre, hemoptisis, diaforesis nocturna y enfermedad pulmonar cavitaria. Además de la neumonía, la otra forma principal de enfermedad por este microorganismo es ulceración cutánea con linfangitis concomitante y linfadenopatía regional. La diseminación a partir de pulmones o piel, que se documenta más a menudo en individuos debilitados, puede dar origen a modalidades septicémicas de melioidosis que se acompañan de altas tasas de mortalidad.

## TRATAMIENTO Infecciones por *Burkholderia pseudomallei*

(Cuadro 152-2.) Este agente patógeno es susceptible a penicilinas y cefalosporinas avanzadas, así como a carbapenem. El tratamiento se divide en dos etapas: una fase intensiva terapéutica de dos semanas con ceftazidima o un carbapenem, seguida por al menos 12 semanas de TMP-SMX oral para erradicar el microorganismo y evitar las recurrencias. La identificación de esta bacteria como posible microorganismo causal de una guerra biológica ha estimulado el interés en la creación de una vacuna.

## BURKHOLDERIA MALLEI

Ésta causa la enfermedad equina del muermo en África, Asia y Sudamérica. El microorganismo se erradicó de Europa y Norteamérica hace varios decenios. El último caso detectado en Estados Unidos ocurrió el año 2001 en un trabajador de un laboratorio; el caso previo de infección por *B. mallei* en ese país se detectó en 1949. A diferencia de los otros microorganismos revisados en este capítulo, *B. mallei* no es un agente patógeno que se encuentre en el entorno y no persiste fuera de sus hospedadores equinos. Como consecuencia, la infección por esta bacteria

es un riesgo ocupacional para manejadores de caballos, carniceros de caballos y para veterinarios en las áreas del mundo donde todavía existe la infección. La cápsula de polisacáridos es un determinante crítico de la virulencia; se cree que en individuos susceptibles a la infección por este microorganismo, diabéticos o no, el microorganismo se transmite de los animales a los seres humanos por inoculación a través de la piel, donde genera infección local con nódulos y linfadenitis. Es habitual la linfadenopatía regional. Las secreciones respiratorias de caballos infectados son sumamente contagiosas y la inhalación produce signos clínicos típicos de neumonía, pero también puede causar enfermedad febril aguda con ulceración de la tráquea. El microorganismo puede diseminarse a partir de la piel o pulmones para originar septicemia. Las modalidades septicémicas con frecuencia se vinculan con estado de choque y altas tasas de mortalidad. Asimismo, la infección quizás entre en una fase crónica y se manifiesta como abscesos diseminados. La infección por *B. mallei* puede aparecer uno o dos días después de la inhalación o tal vez no sea evidente por meses (en la enfermedad cutánea).

## TRATAMIENTO Infecciones por *Burkholderia mallei*

El patrón de susceptibilidad a los antibióticos de esta bacteria es similar al de *B. pseudomallei*; además, el microorganismo es susceptible a los nuevos macrólidos, como azitromicina y claritromicina. Esta infección debe tratarse con los mismos fármacos y el mismo tiempo que la melioidosis.

## LECTURAS ADICIONALES

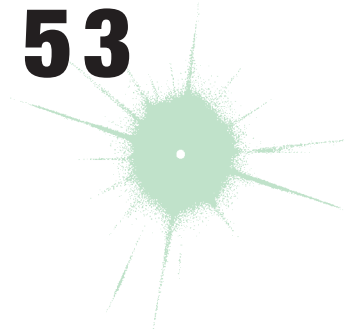
- CHASTRE J et al: Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: A randomized trial. *JAMA* 290:2588, 2003
- CURRIE BJ: *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia mallei*: Melioidosis and glanders, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2010, pp 2869–2879
- JOHNSON MP, RAMPHAL R: Malignant external otitis: Report on therapy with ceftazidime and review of therapy and prognosis. *Rev Infect Dis* 12:173, 1990
- KALLEL H et al: Colistin as a salvage therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant bacteria in the ICU. *Int J Antimicrob Agents* 28:366, 2006
- LODISE TP JR et al: Predictors of 30-day mortality among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: Impact of delayed appropriate antibiotic selection. *Antimicrob Agents Chemother* 51:3510, 2007
- MASCHMEYER G, GÖBEL UB: *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia cepacia* complex, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2010, pp 2861–2868
- MENDELSON MH et al: *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in AIDS. *Clin Infect Dis* 18:886, 1994
- MICEK ST et al: *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: Importance of appropriate antibiotic therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 49:1306, 2005
- OBRITSCH MD et al: Nosocomial infections due to multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Epidemiology and treatment options. *Pharmacotherapy* 25:1353, 2006
- PIER GB, RAMPHAL R: *Pseudomonas aeruginosa*, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2010, pp 2835–2860



# CAPÍTULO 153

## Salmonelosis

David A. Pegues  
Samuel I. Miller



Las bacterias del género *Salmonella* están muy adaptadas para proliferar tanto en seres humanos como en animales y causan una amplia variedad de enfermedades. Los tipos serológicos *S. typhi* y *S. paratyphi* proliferan de manera exclusiva en hospedadores humanos, en quienes causan fiebre entérica (tifoidea). El resto de los serotipos, denominados *Salmonella* no tifoídica o NTS (*nontyphoidal Salmonella*), colonizan el aparato digestivo de un gran número de animales mamíferos, reptiles, aves e insectos. Más de 200 de estos serotipos son patógenos para el ser humano, en el cual causan gastroenteritis y, en ocasiones, infecciones circunscritas, bacteriemia o ambas.

### ■ CAUSAS

El género *Salmonella*, que incluye innumerables bacilos gramnegativos dentro de la familia Enterobacteriaceae, está compuesto de dos especies: *S. enterica*, que a su vez tiene seis subespecies, y *S. bongori*. La subespecie I de *S. enterica* comprende casi todos los serotipos que son patógenos para el ser humano. Según el sistema de nomenclatura actual para *Salmonella*, la designación taxonómica completa de *Salmonella enterica* de la subespecie *enterica* del serotipo *typhimurium* puede acortarse a *Salmonella* del serotipo *typhimurium* o denominarse tan sólo *Salmonella typhimurium*.

Los miembros de las siete subespecies de *Salmonella* se clasifican en >2 500 serotipos (serovariedades) con base en el antígeno somático O (lipopolisacáridos [LPS] que componen la pared celular), el antígeno de superficie Vi (restringido a *S. typhi* y *S. paratyphi* C) y el antígeno flagelar H. Con fines de simplicidad, la mayor parte de los serotipos de *Salmonella* se denomina por la ciudad donde se identificaron, y el serotipo a menudo se utiliza para designar la especie.

Las salmonelas son bacilos anaerobios facultativos gramnegativos no formadores de esporas que miden 2 a 3 por 0.4 a 0.6  $\mu\text{m}$ . La identificación inicial de las salmonelas en el laboratorio clínico de microbiología se basa en las características de crecimiento. Al igual que otras enterobacterias, las salmonelas producen ácido con la fermentación de la glucosa, reducen los nitratos y no generan citocromo oxidasa. Además, todas las bacterias del género *Salmonella*, con excepción de *S. gallinarum-pullorum*, son móviles gracias a flagelos peritricosos y todas, excepto *S. typhi*, producen gas ( $\text{H}_2\text{S}$ ) con la fermentación de azúcares. Es notorio que sólo 1% de las colonias aisladas fermenta lactosa; debe tenerse en mente estas formas poco comunes que fermentan lactosa para detectarlas en clínica.

La serotipificación de todos los antígenos de superficie puede servir para la identificación formal, pero la mayor parte de los laboratorios realiza unas cuantas reacciones de aglutinación simple que definen los serogrupos específicos del antígeno O, designados A, B, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, D y E. Las cepas de estos seis serogrupos causan casi 99% de las infecciones por *Salmonella* en seres humanos y en animales de sangre caliente. En las investigaciones epidemiológicas, se usan métodos de tipificación molecular que incluyen electroforesis en gel de campos pulsados y la reacción de cadena de polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) de huella genética, para diferenciar las cepas de *Salmonella*, de un serotipo común.

### ■ PATOGENIA

Todas las infecciones por *Salmonella* comienzan con la ingestión de los microorganismos, muy a menudo en alimentos o agua contaminados. La dosis infectante es de  $10^3$ - $10^6$  unidades formadoras de colonias. Factores como los que disminuyen la acidez estomacal (tener <12 meses de vida, ingestión de antiácidos o enfermedad aclorhídrica) o la integridad

intestinal (enfermedad intestinal inflamatoria, intervención quirúrgica previa de tubo digestivo o alteración de la flora intestinal por administración de antibióticos) incrementan la susceptibilidad a la infección por dichos microorganismos.

Una vez que *S. typhi* y *S. paratyphi* llegan al intestino delgado, penetran en la capa mucosa de ese órgano y atraviesan la capa intestinal, a través de las células fagocíticas de los micropliegues (M) que están dentro de las placas de Peyer. Las salmonelas estimulan la formación de "festones" en la membrana de células epiteliales normalmente no fagocíticas. Dichos festones alcanzan y engloban bacterias adherentes dentro de grandes vesículas, en un fenómeno denominado *endocitosis mediada por bacterias* (BME, *bacteria-mediated endocytosis*), el cual depende de la llegada directa de proteínas de *Salmonella* al citoplasma de células epiteliales gracias a un sistema especializado de secreción bacteriana (*secreción de tipo III*). Esas proteínas bacterianas son las que median las alteraciones en el citoesqueleto de actina y son indispensables para la captación de *Salmonella*.

Después de cruzar la capa epitelial del intestino delgado, los macrófagos fagocitan *S. typhi* y *S. paratyphi*, que causan la fiebre tifoidea. Estas salmonelas sobreviven al entorno antimicrobiano de los macrófagos porque perciben las señales ambientales que desencadenan las alteraciones en los sistemas de regulación de las bacterias fagocitadas. Por ejemplo, PhoP/PhoQ (el sistema de regulación mejor identificado) desencadena la expresión de proteínas de membrana externa y actúa como mediador de la modificación de los LPS, de forma que la superficie bacteriana alterada resista las actividades microbicidas y pueda alterar la señalización de las células del hospedador. Además, las salmonelas codifican un segundo sistema de secreción tipo III que de forma directa suministra proteínas bacterianas a través de la membrana de los fagosomas hacia el citoplasma de los macrófagos. Este sistema de secreción sirve para remodelar las vacuolas que contienen a *Salmonella*, lo cual favorece la supervivencia y la replicación bacterianas.

Una vez fagocitadas, las salmonelas se diseminan por todo el organismo dentro de los macrófagos a través del sistema linfático y colonizan los tejidos reticuloendoteliales (hígado, bazo, ganglios linfáticos y médula ósea). En esta fase inicial de incubación, los enfermos tienen escasos síntomas o signos o están asintomáticos. Los signos y los síntomas incluyen fiebre y dolor abdominal, tal vez como consecuencia de la secreción de citocinas por parte de los macrófagos y de las células epiteliales en respuesta a los productos bacterianos, que son reconocidos por los receptores del sistema inmunitario innato cuando se ha replicado un número importante de microorganismos. Con el paso del tiempo es probable que la hepatoesplenomegalia se relacione con el reclutamiento de células mononucleares y con la generación de una respuesta inmunitaria adquirida de tipo celular, específica para la colonización por *S. typhi*. El reclutamiento de más células mononucleares y linfocitos en las placas de Peyer durante varias semanas después de la colonización-infección iniciales, puede aumentar de manera notable el tamaño de las placas de Peyer y la necrosis de la misma, lo cual quizás esté mediado por productos bacterianos que favorecen la muerte celular y la respuesta inflamatoria.

A diferencia de la fiebre entérica, que se caracteriza por infiltración de mononucleares en la mucosa del intestino delgado, la gastroenteritis por *Salmonella* no tifoídica se caracteriza por la infiltración masiva de polimorfonucleares (PMN) en la mucosa del colon y del intestino delgado. Esta respuesta parece depender de la inducción de la interleucina (IL) 8, un factor quimiotáctico potente para neutrófilos, que se secreta en las células intestinales como consecuencia de la colonización por *Salmonella* y de la translocación de proteínas bacterianas en el citoplasma del hospedador. La desgranulación y la producción de sustancias tóxicas por los neutrófilos puede lesionar la mucosa del intestino y causar diarrea de origen inflamatorio, la cual se observa en la gastroenteritis no tifoídica.

### FIEBRE ENTÉRICA (TIFOIDEA)

La fiebre entérica es una enfermedad general caracterizada por fiebre y dolor abdominal y producida por la diseminación de *S. typhi* o *S. paratyphi*. Al principio se denominó *fiebre tifoidea* por su similitud clínica

con el tífus. Sin embargo, a principios del siglo XIX, la fiebre tifoidea se definió como una enfermedad singular desde el punto de vista anatomopatológico y que se distingue por la hipertrofia de las placas de Peyer y de los ganglios linfáticos mesentéricos. Dada la localización anatómica de la infección, en 1869 se propuso el término *fiebre entérica* para distinguir la fiebre tifoidea del tífus. Sin embargo, hoy en día se utilizan ambos términos de manera indistinta.

## ■ EPIDEMIOLOGÍA

A diferencia de otros serotipos de *Salmonella*, los microorganismos causales de la fiebre entérica (*S. typhi* y *S. paratyphi*, serotipos A, B y C) no tienen otros hospedadores conocidos aparte del ser humano. Con mayor frecuencia, la transmisión a través del agua o los alimentos es consecuencia de la contaminación fecal por individuos enfermos o portadores asintomáticos crónicos. Se ha descrito la transmisión sexual entre varones. El personal de salud en ocasiones adquiere fiebre entérica después de estar en contacto con pacientes infectados o durante el procesamiento de muestras clínicas y cultivos.



Con el perfeccionamiento de las técnicas de manejo de los alimentos y del tratamiento del agua y el drenaje, la fiebre tifoidea se ha vuelto poco frecuente en las naciones desarrolladas. Sin embargo, se calcula que a escala mundial cada año surgen 22 millones de casos de fiebre entérica y que causan 200 000 muertes. La incidencia es más alta (>100 casos por 100 000 habitantes por año) en la región sur central y sureste de Asia y moderada (10 a 100 casos por 100 000 habitantes) en el resto del continente asiático, África, Latinoamérica y Oceanía (excepto Australia y Nueva Zelanda); es más baja en otras partes del mundo (fig. 153-1). La alta incidencia de fiebre entérica se correlaciona con malos sistemas de salud y la falta de acceso a agua potable. En las regiones endémicas, esta entidad patológica es más común en las zonas urbanas que en las rurales y en niños y adolescentes. Los factores de riesgo incluyen agua o alimentos contaminados, inundaciones, bebidas y alimentos adquiridos en la vía pública, frutas y verduras crudas cultivadas en campos fertilizados con aguas negras, contactos caseros enfermos, manos sucias y falta de acceso a retretes, así como datos de infección previa por *Helicobacter pylori* (una concomitancia que tal vez se relacione con la reducción crónica de la acidez gástrica). Se calcula que surge un caso de fiebre paratifoidea por cada cuatro casos de fiebre entérica, pero al parecer va en aumento la incidencia de infección por *S. paratyphi* A, sobre todo en India; tal incremento quizá sea consecuencia de la vacunación contra *S. typhi*.

En 1989, en China y en el sureste asiático, aparecieron cepas de *S. typhi* resistentes a múltiples fármacos (MDR, *multidrug-resistant*) y se han diseminado de manera amplia. Las cepas en cuestión contienen

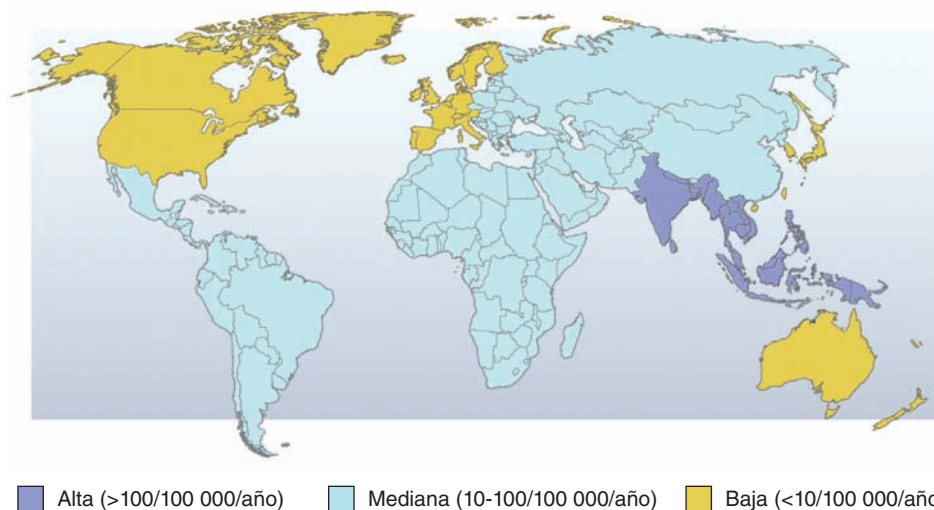
plásmidos que codifican la resistencia al cloranfenicol, la ampicilina y el trimetoprim, antibióticos usados desde hace mucho para el tratamiento de la fiebre intestinal o entérica. Con el empleo cada vez mayor de las fluoroquinolonas para combatir la fiebre entérica por MDR, en el decenio de 1990 surgieron cepas de *S. typhi* y *S. paratyphi* con menor susceptibilidad a la ciprofloxacina (concentración inhibitoria mínima [MIC, *minimal inhibitory concentration*] de 0.125 a 1 µg/ml) en el subcontinente indio, el sur de Asia y, recientemente, en países del África subsahariana y el resultado ha sido ineficacia del tratamiento clínico. Por medio del estudio de cepas en busca de resistencia a las quinolonas de la primera generación, como el ácido nalidíxico, se detectan muchas de las cepas (no todas) con menor susceptibilidad al antibiótico mencionado.

Se ha calculado que la incidencia de fiebre entérica en viajeros estadounidenses es de tres a 30 casos por 100 000 personas. De los 1 902 casos de fiebre entérica por *S. typhi* notificados a los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), entre 1999 y 2006, 79% se vinculó con viajes recientes a países extranjeros, muy a menudo a India (47%), Pakistán (10%), Bangladesh (10%), México (7%) y las Filipinas (4%). Sólo 5% de los viajeros a quienes se diagnosticó fiebre entérica había recibido vacuna contra *S. typhi*. De forma global, 13% de las cepas de *S. typhi* en Estados Unidos era resistente a ampicilina, cloranfenicol y trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) y la proporción de cepas resistentes al ácido nalidíxico aumentó de 19%, en 1999, a 58% en 2006. La infección por *S. typhi* resistente a ácido nalidíxico (NAR, *nalidixic acid-resistant*) se relacionó con viajes al subcontinente indio. De los 25 a 30% de casos notificados de fiebre entérica en Estados Unidos, que surgieron por mecanismos del propio país, la mayor parte fue esporádica, pero no han cesado los brotes que han dependido del consumo de productos alimenticios contaminados y de portadores crónicos que no habían sido identificados.

## ■ EVOLUCIÓN CLÍNICA

El término *fiebre entérica* o *intestinal* es equivoco porque son variables los signos característicos de la enfermedad (fiebre y dolor abdominal). La fiebre se ha corroborado como signo inicial en >75% de los casos, pero el dolor abdominal es señalado sólo en 30 a 40% de ellos. Por tal razón, se necesita que el personal de atención de la salud sospeche de manera decidida la posibilidad de que existe esta enfermedad sistémica letal cuando el cuadro clínico inicial de una persona es fiebre y hay antecedente de haber viajado recientemente a un país en desarrollo.

El periodo de incubación de *S. typhi* es de 10 a 12 días, pero varía de tres a 21 días, según el tamaño del inóculo y el estado general e inmunitario del hospedador. El síntoma más prominente es la fiebre prolongada (38.8 a 40.5°C), que puede continuar hasta por cuatro semanas si no se administra tratamiento. Se cree que *S. paratyphi* A causa una enfer-



**Figura 153-1** Incidencia anual de fiebre entérica (tifoidea) por 100 000 personas. (Con autorización de Crump JA et al. *The global burden of typhoid fever. Bull World Health Organ* 82:346, 2004.)





**Figura 153-2** “Roséola tifoídica”, que constituye el exantema de la fiebre entérica por *S. typhi* o *S. paratyphi*.

medad más leve que *S. typhi*, con predominio de los síntomas del tubo digestivo. No obstante, en un estudio prospectivo de 669 casos consecutivos de fiebre entérica en Katmandú, Nepal, se observó que las infecciones no se diferenciaban con bases clínicas. En esta serie, los síntomas notificados en la valoración médica inicial comprenden cefalea (80%), escalofrío (35 a 45%), tos (30%), diaforesis (20 a 25%), mialgias (20%), malestar (10%) y artralgias (2 a 4%). Los síntomas del tubo digestivo incluyeron anorexia (55%), dolor abdominal (30 a 40%), náusea (18 a 24%), vómito (18%) y diarrea (22 a 28%) con mayor frecuencia que el estreñimiento (13 a 16%). Los datos en la exploración física incluyeron lengua saburral (51 a 56%), esplenomegalia (5 a 6%) y dolor abdominal a la palpación (4 a 5%).

Alguno de los primeros signos físicos de la fiebre entérica son exantemas (“roséola tifoídica”, 30%); hepatoesplenomegalia (3 a 6%), epistaxis y bradicardia relativa en el punto más alto de la fiebre (<50%). La roséola tifoídica (fig. 153-2; véase también fig. e7-9) consiste en lesiones cutáneas maculopapulares, leves, de color asalmonado y que desaparecen con la presión, ubicadas sobre todo en el tronco y el tórax. La lesión cutánea es evidente en casi 30% de los pacientes al final de la primera semana y se resuelve sin dejar huellas después de dos a cinco días. Los enfermos pueden tener dos o tres grupos de lesiones y es posible cultivar *Salmonella* de las biopsias por sacabocados de dichas lesiones. La lesión cutánea suele ser leve, lo cual dificulta su detección en individuos de piel oscura.

La aparición de enfermedad grave (que ocurre en casi 10 a 15% de los pacientes) depende de factores del hospedador (inmunodepresión, tratamiento antiácido, exposición anterior y vacunación), virulencia de las cepas y tamaño del inóculo, así como de la elección del tratamiento antibiótico. La hemorragia del tubo digestivo (10 a 20%) y la perforación intestinal (1 a 3%) con mayor frecuencia ocurren en la tercera y cuarta semanas de la enfermedad y son consecuencia de hiperplasia, ulceración y necrosis de las placas de Peyer ileocecales en el sitio inicial de infiltración por *Salmonella*. Ambas complicaciones ponen en riesgo la vida y necesitan la administración inmediata de líquidos parenterales y la intervención quirúrgica, con la administración de antibióticos de amplio espectro para peritonitis polimicrobiana (cap. 127) y tratamiento de la hemorragia del tubo digestivo, lo cual incluye la resección intestinal. Puede haber manifestaciones neurológicas en 2 a 40% de los pacientes, como meningitis, síndrome de Guillain-Barré, neuritis y síntomas neuropsiquiátricos (conocidos como coma con vigilia), que corresponden a tirar de las ropas de cama o de objetos imaginarios.

Complicaciones poco frecuentes cuya incidencia se reduce con el tratamiento antibiótico oportuno incluyen coagulación intravascular diseminada, síndrome hematofagocítico, pancreatitis, absceso y granulomas hepáticos y esplénicos, endocarditis, pericarditis, miocarditis, orquitis, hepatitis, glomerulonefritis, pielonefritis y síndrome hemolítico-urémico, neumonía grave, artritis, osteomielitis y parotiditis. Hasta 10% de los pacientes sufre recurrencias leves, por lo general dos a tres semanas después de la desaparición de la fiebre y en relación con el mismo tipo de cepa y perfil de susceptibilidad.

Hasta 10% de los individuos con fiebre entérica que no recibieron tratamiento, elimina *S. typhi* en heces hasta por tres meses y de 1 a 4% desarrolla estado de portador crónico asintomático, con diseminación de *S. typhi* en heces u orina durante más de un año. El estado de portador crónico es más frecuente en mujeres, lactantes y personas con enfermedades de los conductos biliares o infección vesical concomitante con *Schistosoma haematobium*. Es probable que las anomalías anatómicas vinculadas con este último trastorno permitan la colonización prolongada.

## ■ DIAGNÓSTICO

El cuadro inicial de la fiebre entérica suele aportar pocos datos orientadores, lo que obliga al clínico a tenerla en cuenta cuando atiende a cualquier viajero febril que regrese de un país en desarrollo, en particular el subcontinente indio, las Filipinas o países de Latinoamérica. Otras entidades patológicas que deben considerarse en el diagnóstico de dicha población de pacientes son paludismo, hepatitis, enteritis bacteriana, dengue, rickettsiosis, leptospirosis, absceso hepático amebiano e infección aguda por VIH (cap. 123). Aparte del cultivo positivo, no existe una prueba de laboratorio específica para el diagnóstico de la fiebre entérica. Entre 15 y 25% de los casos muestra leucopenia y neutropenia. La leucocitosis es más frecuente en los niños, durante los primeros 10 días de la enfermedad y en casos complicados con perforación intestinal o infección secundaria. Otros datos inespecíficos de laboratorio incluyen alteración moderada de las pruebas de función hepática y de las concentraciones de enzimas musculares.

El diagnóstico definitivo de fiebre tifoidea requiere el aislamiento de *S. typhi* o de *S. paratyphi* en sangre, médula ósea u otros sitios estériles, “roséola tifoídica”, heces o secreciones del tubo digestivo. La susceptibilidad del cultivo de sangre es sólo de 40 a 80%, tal vez por la gran frecuencia del uso de antibióticos en áreas endémicas y la reducida concentración de *S. typhi* (p. ej., <15 microorganismo por mililitro) que aparece de manera típica en la sangre. Prácticamente la totalidad de *S. typhi* en sangre está presente en la fracción de mononucleares/plaquetas, razón por la cual la centrifugación de sangre y el cultivo de la capa leucocítica acortan de modo sustancial el lapso que media hasta el aislamiento del microorganismo, pero no mejoran la susceptibilidad.

La susceptibilidad del cultivo de médula ósea es de 55 a 90% y, a diferencia de lo observado con el cultivo de sangre, su tasa de confirmación diagnóstica no disminuye más de cinco días a partir de la antibioticoterapia previa. El cultivo de secreciones del tubo digestivo (obtenido mejor con la prueba de la cuerda duodenal, sin penetración corporal) puede generar resultados positivos a pesar de que el cultivo de médula ósea arroje resultados negativos. En el caso de cultivar sangre, médula ósea y secreciones intestinales, la tasa de confirmación diagnóstica es >90%. En la tercera semana de la infección en sujetos no tratados, quizá se tornen positivos los cultivos de heces, en tanto en la primera semana son negativos en 60 a 70% de los pacientes.

Se cuenta con algunos métodos serológicos, como la clásica prueba de Widal para detectar “aglutininas febriles”; sin embargo, ninguno de los métodos anteriores es lo suficientemente sensible o específico para sustituir los métodos basados en cultivos, para el diagnóstico de fiebre entérica en países desarrollados. Se cuenta con técnicas de PCR y con sondas de DNA para detectar *S. typhi* en sangre, pero no han sido perfeccionadas para su uso en seres humanos.

## ▶ TRATAMIENTO Fiebre entérica (tifoidea)

La administración oportuna de los antibióticos correctos evita las complicaciones graves de la fiebre tifoidea y reduce en tasas de mortalidad <1%. La elección inicial de antibióticos depende de la susceptibilidad de las cepas de *S. typhi* y *S. paratyphi* en el área de residencia o del viaje (cuadro 153-1). Para el tratamiento de fiebre entérica susceptible a fármacos, las fluoroquinolonas son los fármacos más eficaces, con tasas de curación cercanas al 98% y de recurrencias y estados de portador crónico <2%. La experiencia es más amplia con ciprofloxacina. El tratamiento con ofloxacina por ciclos cortos tiene éxito similar contra las infecciones causadas por cepas



**CUADRO 153-1 Tratamiento antibiótico para fiebre entérica (tifoidea) en adultos**

Indicación	Fármaco	Dosis (vía de administración)	Duración, días
<b>Tratamiento empírico</b>			
	Ceftriaxona <sup>a</sup>	1-2 g/día (IV)	7-14
	Azitromicina	1 g/día (vía oral)	5
<b>Susceptible por completo</b>			
	Ciprofloxacina <sup>b</sup> (tratamiento de primera elección)	500 mg c/12 h (vía oral) o 400 mg c/12 h (IV)	5-7
	Amoxicilina (tratamiento de segunda elección)	1 g c/8 h (vía oral) o 2 g c/6 h (IV)	14
	Cloranfenicol	25 mg/kg c/8 h (vía oral o IV)	14-21
	Trimetoprim-sulfametoxazol	160/800 mg c/12 h (vía oral)	7-14
<b>Resistente a múltiples fármacos</b>			
	Ciprofloxacina	500 mg c/12 h (vía oral) o 400 mg c/12 h (IV)	5-7
	Ceftriaxona	2-3 g/día (IV)	7-14
	Azitromicina	1 g/día (vía oral) <sup>c</sup>	5
<b>Resistente a ácido nalidíxico</b>			
	Ceftriaxona	2-3 g/día (IV)	7-14
	Azitromicina	1 g/día (vía oral)	5
	Ciprofloxacina en dosis altas	750 mg c/12 h (vía oral) o 400 mg c/8 h (IV)	10-14

<sup>a</sup> U otras cefalosporinas de tercera generación (p. ej., cefotaxima, 2 g c/8 h [IV] o cefixima, 400 mg c/12 h [vía oral]).

<sup>b</sup> U ofloxacina, 400 mg c/12 h (vía oral) por dos a cinco días.

<sup>c</sup> O 1 g en el primer día, seguido por 500 mg/día por vía oral por seis días.

susceptibles al ácido nalidíxico. Sin embargo, el incremento de la incidencia de cepas resistentes a ácido nalidíxico (NAR, *nalidixic acid-resistant*) en Asia (lo cual tal vez se relacione con la venta generalizada de fluoroquinolonas sin prescripción médica) está ahora limitando el uso de estos fármacos para el tratamiento empírico. Los pacientes infectados con cepas de *S. typhi* susceptibles a ácido nalidíxico deben recibir tratamiento con ceftriaxona, azitromicina o ciprofloxacina a dosis altas. En algunas situaciones, la administración de una fluoroquinolona a dosis grandes durante siete días contra la fiebre entérica NAR ha logrado la desaparición tardía de la fiebre y cifras grandes del estado de portador fecal durante la convalecencia. En el caso de cepas NAR, se prefiere usar dosis altas de ciprofloxacina durante 10 a 14 días.

La ceftriaxona, la cefotaxima y la cefixima ingeridas son eficaces para tratar la fiebre entérica MDR, incluida la causada por cepas NAR y resistentes a la fluoroquinolona. Con los fármacos en cuestión, la fiebre desaparece en una semana aproximadamente y los índices de ineficacia son de 5 a 10%, los de estado de portador fecal <3% y de recurrencias, de 3 a 6%. La azitromicina ingerida logra que la fiebre entre en fase de defervescencia en cuestión de cuatro a seis días y las tasas de recurrencia y estado de portador en heces en la convalecencia sean <3%.

Contra las cepas resistentes al ácido nalidíxico, la azitromicina logra cifras menores de ineficacia terapéutica y lapsos más breves de hospitalización en comparación con las fluoroquinolonas. A pesar de que las cefalosporinas de la primera y la segunda generaciones y también los aminoglucósidos son eficaces para la destrucción de *Salmonella in vitro*, no son efectivas en el tratamiento de infecciones clínicas.

Muchos enfermos de fiebre entérica sin complicaciones pueden ser tratados en el hogar con antibióticos y antipiréticos ingeridos. Los individuos en quienes persisten los vómitos, la diarrea, la distensión abdominal o todos estos signos juntos, deben ser hospitalizados y recibir atención de apoyo y también han de recibir alguna cefalosporina de la tercera generación o una fluoroquinolona parenteral, según el perfil de susceptibilidad. Las medidas terapéuticas deben continuarse durante 10 días como mínimo o cinco días después de que la fiebre desaparece.

En un estudio doble ciego, prospectivo, con asignación al azar, en sujetos en muy grave estado con fiebre entérica (p. ej., los que estaban en estado de choque y con hiporreflexia) en Indonesia, en los comienzos del decenio de 1980, la administración de dexametasona (dosis inicial de 3 mg/kg de peso seguida de ocho dosis de 1 mg/kg cada 6 h), junto con cloranfenicol, originó una tasa de mortalidad sustancialmente menor en comparación con el uso del cloranfenicol solo (10% frente a 55%). Este estudio no se repitió en la "era posterior al cloranfenicol", pero la fiebre entérica sigue siendo una de las pocas indicaciones para el tratamiento con glucocorticoides en caso de infección bacteriana aguda.

Los individuos que generan estado de portador crónico (1 a 5%) pueden tratarse durante cuatro a seis semanas con la ingestión de un antibiótico apropiado. El tratamiento oral con amoxicilina, trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), ciprofloxacina o norfloxacina tiene una eficacia cercana al 80% para erradicar el estado de portador crónico en microorganismos susceptibles. Sin embargo, en casos de anomalía anatómica (p. ej., cálculos renales o biliares), la erradicación a menudo precisa de tratamiento antibiótico y de corrección quirúrgica.

## ■ PREVENCIÓN Y CONTROL

En teoría, es posible eliminar las salmonelas que provocan la fiebre entérica porque las bacterias sólo sobreviven en los hospedadores humanos y se propagan con los alimentos y el agua contaminados. Sin embargo, dada la gran frecuencia de la enfermedad en los países en desarrollo que carecen de buenas instalaciones para la eliminación de las aguas residuales y para el tratamiento del agua, este objetivo no es realista en la actualidad.

Se debe aconsejar a las personas que viajan a países en desarrollo que vigilen con todo cuidado los alimentos y el agua que ingieren y que consideren la vacunación.

Se dispone de dos vacunas comerciales para tifoidea: 1) Ty21a, una vacuna oral de *S. typhi* atenuado (que se administra en los días 1, 3, 5 y 7, con refuerzos cada cinco años) y 2) Vi CPS, una vacuna parenteral constituida por polisacárido Vi purificado de la cápsula bacteriana (que se administra en una dosis con un refuerzo cada dos años). La vacuna

antigua, parenteral, elaborada con bacterias enteras de tifoidea-paratifoidea A y B ya no está autorizada, sobre todo por sus notables efectos secundarios (véase más adelante en este capítulo). Una vacuna de células enteras destruidas con acetona se encuentra disponible sólo para uso del ejército estadounidense. La edad mínima para la vacunación es de seis años para Ty21a y dos años para Vi CPS. A la fecha, no se ha autorizado una vacuna contra la fiebre paratifoidea.

En un metaanálisis a gran escala de estudios de vacunas, se compararon las vacunas de células enteras, Ty21a y Vi CPS en poblaciones de áreas endémicas y se observó que las tres vacunas tienen eficacias similares para el primer año, con una eficacia acumulada a tres años para las vacunas de células enteras mejor que la de Ty21a y Vi CPS (73, 51 y 55%, respectivamente). Además, las vacunas de células enteras destruidas con calor mantienen su eficacia por cinco años, en tanto que Ty21a y Vi CPS conservan su eficacia por cuatro y dos años, respectivamente. No obstante, las vacunas de células enteras se vinculan con una incidencia mucho más alta de efectos secundarios (en especial fiebre: 16% en comparación con 1 a 2%) que las otras dos vacunas.

La vacuna Vi CPS produce mala respuesta inmunitaria en niños menores de cinco años de edad porque depende de la actividad de las células T. Con una vacuna creada en fechas recientes, Vi-rEPA, Vi se une a una proteína recombinante no tóxica que es idéntica a la exotoxina de *Pseudomonas aeruginosa* A. En niños de dos a cuatro años de edad, dos inyecciones de Vi-rEPA inducen respuestas más notables de células T y mayores concentraciones de anticuerpos IgG séricos contra Vi en comparación con Vi CPS en niños de cinco a 14 años. En un estudio con dos dosis, realizado en niños de dos a cinco años de edad en Vietnam, Vi-rEPA tuvo una eficacia de 91% a 27 meses y de 88% a 43 meses, además de ser bien tolerada. Esta vacuna no se encuentra a la venta en Estados Unidos. Están en perfeccionamiento al menos tres nuevas vacunas con microorganismos vivos que han demostrado mayor eficacia y efectos más prolongados en comparación con las vacunas previas con microorganismos vivos.

No se exige la aplicación de la vacuna contra tifoidea en viajes internacionales, pero es recomendable usarla en personas que viajan a áreas en que existe un riesgo moderado o grande de exposición a *S. typhi*, en particular las personas cuyo destino es el sureste asiático y otras regiones en desarrollo de Asia, África, el Caribe, Centroamérica y Sudamérica y que se expondrán al consumo de alimentos y bebidas que pueden estar contaminados. Es indispensable pensar en la aplicación de la vacuna contra la tifoidea incluso en personas cuyo plan de viaje es menor de dos semanas a áreas de alto riesgo. Además, debe vacunarse el personal que se desempeña en laboratorios y que manipula *S. typhi*, así como los contactos en el hogar de portadores identificados de *S. typhi*. La eficacia protectora de la vacuna puede ser rebasada por un inóculo de grandes proporciones, como suele acaecer en las exposiciones a alimentos contaminados; por esta razón, la vacunación es un complemento, pero no sustituye la conducta de no consumir alimentos y bebidas de alto riesgo. No se recomienda la vacunación para adultos que residen en áreas endémicas de fiebre entérica o para tratar personas que pueden estar expuestas en un brote de origen comunitario.

La fiebre entérica es una enfermedad de notificación obligatoria en Estados Unidos. Cada departamento de salud posee sus propios lineamientos para permitir volver a sus labores a las personas enfermas o que manipulan alimentos colonizados o el personal de atención a la salud. El sistema de notificación permite a los departamentos de atención a la salud identificar a los posibles pacientes infectantes y tratar a los portadores crónicos para evitar que los brotes se tornen más amplios y frecuentes. Además, dado que 1 a 4% de individuos con infección por *S. typhi* se torna portador crónico, es importante vigilar a los pacientes, en especial a los que atienden niños y a manejadores de alimentos, en busca del estado de portador crónico y así combatir tal problema cuando así convenga.

## SALMONELOSIS NO TIFOÍDICA

### ■ EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos, en los últimos 20 años se ha duplicado la incidencia de la infección NTS; la cifra correspondiente a 2009 fue de ~14 millones de casos cada año. En 2007, la incidencia de la misma infección en

el país mencionado fue de 14.9 por 100 000 personas, la tasa más alta entre 11 microorganismos patógenos entéricos transmisibles por alimentos, bajo vigilancia activa. La mitad de las infecciones de 2007 en Estados Unidos fue producida por cinco serotipos: *typhimurium* (19%), *enteritidis* (14%), Newport (9%), Javiana (5%) y Heidelberg (4%).

La incidencia de salmonelosis no tifoídica es más alta durante la temporada de lluvias en climas tropicales y en los meses fríos en climas templados, lo cual coincide con la aparición de brotes epidémicos transmitidos a través de los alimentos. Las tasas de morbilidad y mortalidad relacionadas con salmonelosis no tifoídica es mayor en personas de edad avanzada, lactantes o individuos con inmunodepresión, como los individuos con hemoglobinopatías, infección por VIH o infecciones que bloquean el sistema reticuloendotelial (p. ej., bartonelosis, paludismo, esquistosomosis e histoplasmosis).

A diferencia de *S. typhi* y *S. paratyphi*, cuyo único reservorio son los seres humanos, la salmonelosis no tifoídica puede adquirirse de múltiples reservorios animales. La transmisión se relaciona más a menudo con productos animales, en especial huevos, pollo, carne mal cocida y alimentos lácteos, así como desechos animales contaminados.

Las infecciones por *S. enteritidis* relacionadas con huevo de pollo surgieron como la principal causa de transmisión de la enfermedad durante los decenios de 1980 y 1990. La infección por *S. enteritidis* de los ovarios y tejido de la porción superior del oviducto de gallinas origina contaminación del contenido del huevo antes de la formación del cascarón. La infección se disemina a los huevos de las gallinas que se alimentan de forma grupal y a través del contacto con roedores y ganado. De los 997 brotes epidémicos de *S. enteritidis* con fuente confirmada que fueron notificados a los CDC entre 1985 y 2003, 75% se vinculó con el consumo de huevos crudos o mal cocidos. Después de alcanzar su máximo en 3.9 casos por 100 000 habitantes estadounidenses en 1995, la incidencia de infección por *S. enteritidis* disminuyó de manera notable a 1.7 por 100 000 habitantes en 2003; es probable que esta reducción refleje el perfeccionamiento de las medidas de control en las granjas, la refrigeración y la educación de los consumidores, así como de los trabajadores de los servicios de alimentos. La transmisión a través de huevos contaminados puede evitarse si se cuecen los huevos hasta que se solidifique la yema y mediante la pasteurización de los productos de huevo.



La centralización del procesamiento de alimentos y la distribución generalizada de los mismos ha contribuido al incremento de la incidencia de salmonelosis no tifoídica en los países en desarrollo. Alimentos elaborados a los que se ha podido atribuir recientes brotes de *Salmonella* incluyen los preparados con crema de maní (cacahuete); productos lácteos, que comprenden fórmulas para lactantes y algunos alimentos preparados, como cereal empacado para desayuno (rápido), salsas, comidas preparadas y congeladas y botanas. Se han vinculado grandes brotes epidémicos con productos frescos, como brotes de alfalfa, melón, jugo de naranja fresco y tomates; estos artículos pueden contaminarse con el estiércol o el agua en un solo sitio y luego ser distribuidos de forma amplia.

Se calcula que 6% de las infecciones esporádicas por *Salmonella* en Estados Unidos puede atribuirse al contacto con reptiles y anfibios, en especial iguanas, serpientes, tortugas y lagartos. La infección por *Salmonella* relacionada con reptiles muy a menudo ocasiona hospitalización y afecta con más frecuencia a lactantes en comparación con otras infecciones por *Salmonella*. Otras mascotas, como erizos africanos, serpientes, aves, roedores, polluelos, patos, perros y gatos también son fuentes potenciales de salmonelosis no tifoídica.



El incremento de la resistencia a los antibióticos en el caso de la NTS es un problema global que se ha vinculado con el uso generalizado de antimicrobianos en animales para alimentación y en especial en alimento para animales. Al inicio del decenio de 1990, surgió en todo el mundo una cepa de *S. typhimurium*, un fago de tipo 104 (DT104), que se caracteriza por resistencia a cinco o más antibióticos (ampicilina, cloranfenicol, estreptomycin, sulfonamidas y tetraciclinas; ACSSuT tipo R). En 2005, la resistencia por lo menos a ACSSuT fue el fenotipo MDR más frecuente entre cepas de NTS en Estados Unidos. El contagio se relacionó con la exposición a animales enfermos de granja y a diversos productos de carne como carne de res molida, cruda o mal cocida. Las cepas DT104, a pesar de que quizá no fueron más virulentas que las cepas de *S. typhimurium* susceptibles, conllevan un mayor riesgo de infección de la corriente sanguínea (septice-

mia) y de hospitalización. Han comenzado a surgir, sobre todo en Inglaterra, cepas DT104 resistentes a NAR y a trimetoprim.

Ante el problema de una mayor resistencia a los antibióticos habituales, como la ampicilina y el TMP-SMX, han surgido las cefalosporinas y las fluoroquinolonas de espectro extendido como los fármacos más indicados para tratar las infecciones por NTS MDR. En 2005, fueron resistentes a la ceftriaxona 2% de todas las cepas NTS y 12.6% de las cepas *S. newport*. Se detectaron muchas de las cepas resistentes a ceftriaxona en niños <18 años de vida y en quienes la ceftriaxona es el antibiótico más indicado para tratar la infección por NTS invasora. Estas cepas contienen plásmidos que codifican lactamasas  $\beta$  AmpC que quizá se adquirieron por transferencia genética horizontal de cepas de *Escherichia coli* en alimentos elaborados con productos animales, un suceso vinculado con el uso generalizado de ceftiofur, una cefalosporina de utilización veterinaria.



La resistencia al ácido nalidíxico y a las fluoroquinolonas también ha empezado a surgir y con mayor frecuencia se asocia con mutaciones puntuales en los genes de la DNA girasa, así como *gyrA* y *gyrB*. La resistencia al ácido nalidíxico es un buen indicador de la reducción de la susceptibilidad a las fluoroquinolonas. De 1996 a 2005, la tasa de NTS resistente al ácido nalidíxico en Estados Unidos se incrementó cinco veces (0.5 hasta 2.4%). En Dinamarca, la infección con *S. typhimurium* DT104 resistente a ácido nalidíxico se relacionó con cerdos y se asoció al incremento de tres veces el riesgo de padecer enfermedad invasora o morir en los primeros 90 días. En Taiwán, en el año 2000, una cepa de *S. choleraesuis* resistente a ciprofloxacina (MIC,  $\geq 4$   $\mu\text{g/ml}$ ), causó un brote epidémico grande de infecciones invasoras que se relacionó con el uso de enrofloxacin en el alimento de los cerdos.

## ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### Gastroenteritis

La infección con NTS a menudo ocasiona gastroenteritis que es indistinguible de la causada por otros microorganismos patógenos entéricos. Aparecen náusea, vómito y diarrea seis a 48 h después de la ingestión de alimentos o agua contaminados. Los pacientes a menudo experimentan dolor abdominal tipo cólico y fiebre (38 a 39°C). Las heces suelen ser diarreicas, no sanguinolentas y con un volumen moderado. Sin embargo, puede haber evacuaciones acuosas voluminosas, hemorrágicas o con síntomas de disentería. Rara vez la NTS genera trastornos que simulan apendicitis o enfermedad intestinal inflamatoria.

La gastroenteritis causada por NTS suele curar de forma espontánea. La diarrea desaparece en tres a siete días y la fiebre en 72 h. Los cultivos de heces son positivos por cuatro a cinco semanas después de la infección y, en casos poco comunes, de estado de portador crónico (<1%) por más de un año. Casi nunca se recomienda la antibioticoterapia ya que puede prolongar el estado de portador fecal. Los recién nacidos, los enfermos de edad avanzada y las personas con inmunodepresión (p. ej., receptores de trasplante, personas infectadas con VIH) son en especial susceptibles a la deshidratación y la diseminación; en ocasiones, es indispensable la hospitalización y la administración de antibióticos. En un estudio reciente publicado en España, la gastroenteritis aguda por NTS se relacionó con el incremento de tres veces del riesgo de dispepsia y síndrome de colon irritable al año.

### Bacteriemia e infecciones endovasculares

Hasta 8% de los individuos con gastroenteritis por NTS genera bacteriemia; de éstos, 5 a 10% padece infecciones localizadas. La bacteriemia y las infecciones metastásicas son más frecuentes con *S. choleraesuis* y *S. dublin* y en lactantes, sujetos de edad avanzada e individuos con inmunodepresión. Debe pensarse en infecciones endovasculares por NTS en caso de bacteriemia grave, en especial con valvulopatía cardíaca preexistente, vasculopatía aterosclerótica, injertos vasculares protésicos o aneurisma aórtico. Hay que sospechar una arteritis en los individuos de edad avanzada con antecedentes de fiebre prolongada que presentan dolor de espalda, torácico o abdominal precedido de una gastroenteritis. La endocarditis y la arteritis son poco frecuentes (<1% de los casos), pero en ocasiones originan complicaciones que pueden llegar a ser graves. Las posibles complicaciones de la endocarditis comprenden la per-

foración valvular o los abscesos en el anillo o el tabique, mientras que la arteritis puede favorecer la aparición de aneurismas micóticos, aneurismas rotos u osteomielitis vertebral. En algunos países subsaharianos de África, algunas de las causas más frecuentes pueden ser NTS (o incluso la causa más habitual) de bacteriemia en niños. La bacteriemia por dichos microorganismos en los menores no se acompaña de diarrea y se ha vinculado con el estado nutricional y la infección por VIH

## Infecciones circunscritas

**Infecciones intraabdominales** Las infecciones intraabdominales por salmonelosis no tifoídica son poco frecuentes y por lo general se manifiestan como absceso hepático o esplénico o como colecistitis. Los factores de riesgo incluyen anomalías de la anatomía hepatobiliar (p. ej., cálculos biliares), cáncer abdominal y enfermedad de células falciformes (en especial con absceso esplénico). La erradicación de la infección a menudo necesita corrección quirúrgica de las anomalías y drenaje percutáneo de los abscesos.

**Infecciones del sistema nervioso central** La meningitis NTS surge más a menudo en lactantes de uno a cuatro meses de vida. A menudo produce secuelas graves (como convulsiones, hidrocefalia, infarto cerebral y retraso mental) con fallecimiento hasta en 60% de los casos. Otras infecciones poco frecuentes del sistema nervioso central incluyen ventriculitis, empiema subdural y absceso cerebral.

**Infecciones pulmonares** Las infecciones pulmonares por salmonelosis no tifoídica por lo general se manifiestan como neumonía lobular y las complicaciones incluyen absceso pulmonar, empiema y formación de fístula broncopulmonar. La mayor parte de los casos sucede en pacientes con cáncer pulmonar, enfermedad pulmonar estructural, enfermedad de células falciformes o uso de glucocorticoides.

**Infecciones del aparato genitourinario** Las infecciones urinarias causadas por salmonelosis no tifoídica se manifiestan como cistitis o pielonefritis. Los factores de riesgo incluyen cáncer, cálculos urinarios, anomalías estructurales, infección por VIH y trasplante renal. Las infecciones genitales por NTS son poco frecuentes e incluyen abscesos ováricos y testiculares, prostatitis y epididimitis. Al igual que otras infecciones focales, las infecciones genitourinarias pueden complicarse con la formación de abscesos.

**Infecciones óseas, articulares y de tejidos blandos** La osteomielitis por *Salmonella* afecta ante todo el fémur, la tibia, el húmero o las vértebras lumbares y suele aparecer vinculada con la enfermedad de células falciformes, las hemoglobinopatías o los trastornos óseos previos (p. ej., fracturas). Se recomienda administrar un tratamiento antibiótico prolongado para disminuir la incidencia de recurrencias y de osteomielitis crónica. La artritis séptica surge en la misma población de pacientes que la osteomielitis y suele afectar las articulaciones de la rodilla, la cadera o el hombro. La gastroenteritis por NTS puede desencadenar una artritis reactiva (síndrome de Reiter) que se observa ante todo en las personas con el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27. En muy pocas ocasiones, NTS provoca infecciones de los tejidos blandos, por lo general en zonas que han sufrido un traumatismo local en pacientes inmunodeprimidos.

## ■ DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de infección por NTS se basa en el aislamiento de microorganismos de heces frescas o de sangre o de otro tejido corporal que casi siempre es estéril. Todas las salmonelas aisladas en los laboratorios clínicos deben enviarse a los departamentos de salud pública local para que se realicen las pruebas de serotipificación. Los hemocultivos han de llevarse a cabo en todos los enfermos con fiebre prolongada o recurrente. Debe sospecharse infección endovascular si existe bacteriemia grave (>50% en tres o más cultivos positivos). La ecocardiografía, la tomografía computarizada y la gammagrafía con leucocitos marcados con indio permiten identificar la infección circunscrita. Cuando se sospecha otra infección circunscrita, es conveniente realizar cultivos de líquido articular, líquido cefalorraquídeo o del drenaje de abscesos, según lo indiquen los datos clínicos.



**TRATAMIENTO Salmonellosis no tifoídica**

Los antibióticos no deben administrarse de forma habitual para el tratamiento de gastroenteritis no complicada por NTS. Los síntomas casi siempre desaparecen de manera espontánea y la duración de la fiebre y la diarrea no disminuye de modo notable con el tratamiento antibiótico. Además, este último ha generado tasas mayores de recurrencia, un estado de portador del tubo digestivo duradero y efectos farmacológicos adversos. La deshidratación consecutiva a la diarrea se debe tratar con reposición de líquidos y electrolitos.

Es necesario pensar en la administración de antibióticos con propósitos profilácticos (cuadro 153-2) en el caso de pacientes con alto riesgo de sufrir NTS invasora, como los recién nacidos (tal vez hasta de tres meses de edad); las personas >50 años de edad con sospecha de aterosclerosis y los pacientes con inmunodepresión, anomalías endovasculares o de las válvulas cardíacas o con enfermedad articular notable. El tratamiento consiste en un antibiótico oral o intravenoso administrado por 48 a 72 h o hasta que el paciente permanezca afebril. Algunos individuos con inmunodepresión necesitan tratamiento hasta por siete a 14 días. Menos de 1% de las personas que presenta estado de portador crónico de NTS debe recibir tratamiento antibiótico durante periodos prolongados, como se describió antes para el estado de portador crónico por *S. typhi*.

Debido a que ha aumentado la prevalencia de resistencia a los antibióticos, el tratamiento empírico para la NTS que pone en riesgo la vida o para la infección focal o la bacteriemia por NTS debe

incluir cefalosporinas de tercera generación o una fluoroquinolona (cuadro 153-2). Si la bacteriemia es leve (<50% de hemocultivos positivos), el paciente debe recibir tratamiento durante siete a 14 días. Las personas con infección por VIH/sida y bacteriemia por NTS deben recibir antibióticos por vía IV durante una a dos semanas, para seguir con una fluoroquinolona ingerible, durante cuatro semanas. Los pacientes que sufran recurrencias de infecciones después de este régimen deben recibir tratamiento supresor a largo plazo con una fluoroquinolona o TMP-SMX, según lo indique la susceptibilidad bacteriana.

Si el enfermo tiene endocarditis o arteritis, está indicado el tratamiento durante seis semanas con un antibiótico lactámico  $\beta$  IV (como ceftriaxona o ampicilina). La administración de ciprofloxacina intravenosa seguida de un tratamiento prolongado oral es una opción, pero la experiencia publicada es escasa. Se recomienda la resección quirúrgica oportuna de aneurismas infectados u otros sitios endovasculares infectados. Los pacientes con injertos vasculares protésicos infectados que no pueden ser sometidos a resección, pueden mantenerse con buenos resultados mediante tratamiento de supresión oral crónico. En el caso de infecciones extraintestinales no vasculares, un ciclo de antibióticos durante dos a cuatro semanas (lo que depende del sitio de la infección) suele ser la medida terapéutica recomendada. En la osteomielitis crónica, los abscesos o las infecciones urinarias o hepatobiliares vinculados con anomalías anatómicas, quizá sea necesaria la resección quirúrgica o el drenaje, además del tratamiento antibiótico prolongado para la erradicación de la infección.

**CUADRO 153-2** Tratamiento con antibióticos contra infecciones por *Salmonella* no tifoídica en adultos

Indicación	Fármaco	Dosificación (vía de administración)	Duración, días
<b>Tratamiento preventivo<sup>a</sup></b>			
	Ciprofloxacina <sup>b</sup>	500 mg c/12 h (vía oral)	2-3
<b>Gastroenteritis grave<sup>c</sup></b>			
	Ciprofloxacina	500 mg c/12 h (vía oral) o 400 mg c/12 h (IV)	3-7
	Trimetoprim-sulfametoxazol	160/800 mg c/12 h (vía oral)	
	Amoxicilina	1 g c/8 h (vía oral)	
	Ceftriaxona	1-2 g/día (IV)	
<b>Bacteriemia</b>			
	Ceftriaxona <sup>d</sup>	2 g/día (IV)	7-14
	Ciprofloxacina	400 mg c/12 h (IV), más tarde 500 mg c/12 h (vía oral)	
<b>Endocarditis o arteritis</b>			
	Ceftriaxona	2 g/día (IV)	42
	Ciprofloxacina	400 mg c/8 h (IV), más tarde 750 mg c/12 h (vía oral)	
	Ampicilina	2 g c/4 h (IV)	
<b>Meningitis</b>			
	Ceftriaxona	2 g c/12 h (IV)	14-21
	Ampicilina	2 g c/4 h (IV)	
<b>Otras infecciones localizadas</b>			
	Ceftriaxona	2 g/día (IV)	14-28
	Ciprofloxacina	500 mg c/12 h (vía oral) o 400 mg c/12 h (IV)	
	Ampicilina	2 g c/6 h (IV)	

<sup>a</sup> Considérese su uso en recién nacidos, personas >50 años de edad con posible vasculopatía aterosclerótica y en pacientes con inmunodepresión, injertos endovasculares o prótesis articulares.

<sup>b</sup> U ofloxacin, 400 mg c/12 h (vía oral).

<sup>c</sup> Considérese de forma individual para pacientes con diarrea grave y fiebre alta que requieren hospitalización.

<sup>d</sup> O cefotaxima, 2 g c/8 h (IV).

## ■ PROFILAXIS Y CONTROL

Pese a los amplios esfuerzos para prevenir o reducir la contaminación bacteriana de los productos alimenticios derivados de animales y para ofrecer mejor información sobre la seguridad de los alimentos y capacitación en el manejo de los mismos, la disminución reciente de la incidencia de NTS en Estados Unidos ha sido poca en comparación con otros agentes patógenos transmitidos por alimentos. Es probable que esta observación refleje la compleja epidemiología de NTS. Para elaborar las estrategias eficaces que permitan reducir el riesgo, es indispensable vigilar cada paso en la producción de alimentos, desde el manejo de los productos animales crudos hasta la preparación de los alimentos terminados. Los alimentos contaminados pueden volverse seguros mediante la pasteurización, la radiación o el cocimiento apropiado. Todos los casos de infección por NTS deben notificarse a los departamentos de salud pública local, porque el rastreo y la vigilancia de estos casos permite identificar la fuente de infección y ayudar a las autoridades de salud a evitar brotes epidémicos grandes. Por último, el uso prudente de antimicrobianos tanto en seres humanos como en animales es necesario para limitar el surgimiento de *Salmonella* resistente a múltiples fármacos.

## LECTURAS ADICIONALES

COHEN JI et al: Extra-intestinal manifestations of *Salmonella* infections. *Medicine* 66:349, 1987

GLYNN MK et al: Emergence of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype *typhimurium* DT104 infections in the United States. *N Engl J Med* 338:1333, 1998

HARAGA A et al: *Salmonella* interplay with host cells. *Nat Rev Microbiol* 6:53, 2008

LIN FY et al: The efficacy of a *Salmonella typhi* Vi conjugate vaccine in two- to five-year-old children. *N Engl J Med* 344:1263, 2001

LYNCH MF et al: Typhoid fever in the United States, 1990–2006. *JAMA* 302:859, 2009

MASKEY AP et al: *Salmonella enterica* serovar Paratyphi A and *S. enterica* serovar Typhi cause indistinguishable clinical syndromes in Kathmandu, Nepal. *Clin Infect Dis* 42:1247, 2006

STEINBERG EB et al: Typhoid fever in travelers: Who should be targeted for prevention? *Clin Infect Dis* 39:186, 2004

SU LH et al: Antimicrobial resistance in nontyphoid *Salmonella* serotypes: A global challenge. *Clin Infect Dis* 39:546, 2004

THAYER D et al: Fluoroquinolones for treating typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). *Cochrane Database Syst Rev* CD004530, 2008

VARMA JK et al: Antimicrobial-resistant nontyphoidal *Salmonella* is associated with excess bloodstream infections and hospitalizations. *J Infect Dis* 191:554, 2005

# CAPÍTULO 154

## Shigelosis

Philippe Sansonetti  
Jean Bergounioux

El descubrimiento de *Shigella* como microorganismo causal de la disentería, un síndrome clínico caracterizado por fiebre, dolor abdominal tipo cólico y defecaciones frecuentes de poco volumen, sanguinolentas, mucopurulentas, se atribuye al microbiólogo japonés Kiyoshi Shiga, quien en el año 1897 aisló el bacilo de Shiga (conocido hoy en día como *Shigella dysenteriae* tipo 1) de las defecaciones de pacientes durante una epidemia prolongada y devastadora de disentería. *Shigella* no puede diferenciarse de *Escherichia coli* por hibridación de DNA y constituye una especie separada que comparte aspectos históricos y clínicos.

## ■ DEFINICIÓN

*Shigella* es una bacteria gramnegativa que no forma esporas y que a diferencia de *E. coli* no es móvil y tampoco produce gases a partir de azúcares, no genera descarboxilato de lisina ni hidroliza la arginina. Algunos serotipos producen indol y cepas ocasionales utilizan acetato de sodio. *Shigella dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii* y *S. sonnei* (serogrupos A, B, C y D, respectivamente) pueden diferenciarse con base en sus características bioquímicas y serológicas. La secuencia del genoma de *E. coli* K12, *S. flexneri* 2a, *S. sonnei*, *S. dysenteriae* tipo 1 y *S. boydii* han revelado que estas especies tienen cerca de 93% de genes en común. Las tres “firmas” genómicas de mayor importancia para *Shigella* son: 1) un plásmido de virulencia de 215 kb que porta la mayor parte de los genes necesarios para la patogenicidad (en particular su capacidad invasora); 2) falta o alteración de las secuencias genómicas que codifican productos (p. ej., lisina descarboxilasa) que, si se expresan, reducirían la patogenicidad, y 3) en *S. dysenteriae* tipo 1, la presencia de genes que codifican la toxina Shiga, la cual es una citotoxina potente.

## ■ EPIDEMIOLOGÍA

El tubo digestivo del ser humano constituye el mayor reservorio de *Shigella*, el cual también se encuentra (aunque con poca frecuencia) en los primates superiores. La excreción de shigelas alcanza su máximo en la fase aguda de la enfermedad, razón por la cual tales bacterias son transmitidas con mayor eficacia por la vía fecal-oral a través del estado de portador manual; sin embargo, algunos brotes provienen de la transmisión alimentaria o hídrica. En zonas pobres, las moscas pueden transmitir *Shigella*. El gran potencial infeccioso de *Shigella* se refleja en el inóculo tan pequeño necesario para provocar una infección experimental en voluntarios (100 unidades formadoras de colonias [CFU, *colony-forming units*]), por la tasa de ataque tan elevada durante los brotes en las guarderías (33 a 73%) y por la tasa tan alta de casos consecutivos entre los parientes de los niños enfermos (26 a 33%). La shigelosis también se transmite por vía sexual.

A lo largo de la historia, han ocurrido epidemias de shigelosis en situaciones de hacinamiento bajo condiciones inadecuadas de higiene, por ejemplo entre soldados en campañas, habitantes de ciudades sitiadas, grupos en peregrinación y refugiados en campos. La epidemia sigue un patrón cíclico en áreas como el subcontinente de la India y África subsahariana. Estas epidemias devastadoras fueron causadas en su mayor parte por *S. dysenteriae* tipo 1 y se caracterizan por altas tasas de ataque y de mortalidad. Por ejemplo, en Bangladesh una epidemia originada por *S. dysenteriae* tipo 1 se vinculó con incremento de 42% en la mortalidad en niños entre uno y cuatro años de edad. Además de las epidemias mencionadas, la shigelosis es más bien una enfermedad endémica: 99% de los casos de ella aparecen en países en desarrollo y las prevalencias máximas se identifican en muchas zonas muy pobres, en las cuales no se cumplen las normas de la higiene personal y general. Las cepas de *S. flexneri* predominan en regiones menos desarrolladas, en tanto *S. sonnei* prevalece más en países emergentes desde el punto de vista económico y en naciones industrializadas.

## Prevalencia en países en desarrollo

En una revisión publicada bajo los auspicios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se calculó que hacia 1966 a 1997, el número anual total de casos fue de 165 millones y, de ese total, 69% ocurrió en

niños menores de cinco años de vida. En la revisión mencionada, se calculó que el número total de fallecimientos varió entre 500 000 y 1.1 millones. Datos más recientes (2000 a 2004) de seis países asiáticos señalan que no obstante que la incidencia de la shigelosis ha permanecido estable, han disminuido en grado notable las tasas de mortalidad propias de la enfermedad, tal vez como consecuencia de la mejoría en el estado nutricional. Sin embargo, la disminución de las cifras mencionadas, tal vez dependa además del uso extenso y esencialmente no controlado de antibióticos que, por otro lado, también ha hecho que aumente la aparición de cepas de *Shigella* resistentes a múltiples fármacos. Una complicación que casi nunca se percibe de la shigelosis es el debilitamiento a corto y largo plazos del estado nutricional de niños infectados en áreas endémicas. En combinación con la anorexia, la enteropatía exudativa que es consecuencia de abrasiones en la mucosa, contribuye al deterioro rápido del estado nutricional del paciente. Por tal razón, la shigelosis es un factor que contribuye de manera importante al retraso del crecimiento en niños de países en desarrollo.

A pesar de que en la población de niños alcanza su máxima incidencia, la shigelosis endémica es rara en adultos jóvenes y en etapa media de la vida, posiblemente por la inmunidad adquirida de modo natural. En tales situaciones, la incidencia aumenta de nuevo en la población de personas de edad avanzada.

### Prevalencia en países industrializados

En poblaciones de niños, surgen brotes locales cuando no se cumplen las normas de higiene adecuadas y adaptadas en instituciones grupales, como los centros de atención diurna (guarderías) e instituciones para personas con retraso mental. En los adultos, al igual que en los niños, se observan casos esporádicos en viajeros que retornan de áreas endémicas y pueden surgir brotes inusuales de magnitud variable por infecciones adquiridas por medio del agua o los alimentos.

### PATOGENIA Y PATOLOGÍA

La infección por *Shigella* se presenta de manera esencial por contaminación oral, por medio de la transmisión directa fecal-oral, pues el microorganismo en general no está adaptado para vivir en el entorno. La resistencia a condiciones de pH bajo permite que la bacteria sobreviva al paso de la barrera gástrica, una capacidad que puede explicar que sea suficiente un inóculo tan pequeño (desde 100 CFU) para causar la infección.

La diarrea acuosa que suele preceder al síndrome disentérico se atribuye a la secreción activa y a una resorción anormal de agua, un efecto secretor al nivel del yeyuno que se describió en monos Rhesus infectados de forma experimental. Esto tal vez es consecuencia de la acción combinada de una enterotoxina (ShET-1) y la inflamación de la mucosa.

El síndrome disentérico, el cual se manifiesta con defecaciones sangui-nolentas y mucopurulentas, refleja la invasión de la mucosa.

La patogenia de *Shigella* está determinada de modo esencial por la gran virulencia de un plásmido de 214 kb que incluye aproximadamente 100 genes, de los cuales 25 codifican un sistema de secreción tipo III que se inserta en la membrana de la célula del hospedador para permitir a los efectores que transiten desde el citoplasma bacteriano hasta el citoplasma celular (fig. 154-1). Las bacterias son capaces de invadir las células del epitelio intestinal al introducir su propio material después de cruzar la barrera epitelial a través de las células M (translocación de células epiteliales especializadas en el folículo, relacionadas con los ganglios linfáticos del epitelio que recubre la mucosa). El microorganismo induce la apoptosis de los macrófagos subepiteliales residentes. Una vez en el interior del citoplasma de las células del epitelio intestinal, los efectores de *Shigella* desencadenan las modificaciones citoesqueléticas necesarias para dirigir la captación del microorganismo hacia las células epiteliales.

Las vacuolas que contienen *Shigella* a menudo se destruyen con rapidez, con liberación de la bacteria hacia el citosol.

*Shigella* intracelular utiliza los componentes del citoesqueleto para desplazarse hacia la célula infectada; cuando el microorganismo se mueve y la membrana celular permanece intacta, se forman protrusiones celulares que son incluidas en las células vecinas. Esta serie de fenómenos permite la propagación de una bacteria a otra.

Las citocinas liberadas por el número creciente de células epiteliales intestinales infectadas atrae un mayor número de células inmunitarias (en particular leucocitos polimorfonucleares [PMN]) al sitio de la infección, con lo cual se desestabiliza la barrera epitelial, se incrementa la inflamación y se produce la colitis aguda que caracteriza a la shigelosis. Estudios recientes indican que algunos de los efectores inyectados del sistema de secreción tipo III pueden controlar la extensión de la inflamación; esto facilita la supervivencia de la bacteria. La toxina de Shiga generada por *S. dysenteriae* tipo 1 agrava la intensidad de la enfermedad; dicha toxina pertenece a un grupo de toxinas proteínicas A1-B5, cuya subunidad B se une al receptor globotriaosilceramida en la superficie de la célula efectora y cuya subunidad catalítica A es internalizada por endocitosis mediada por el receptor, la cual interactúa con la maquinaria subcelular para inhibir la síntesis proteínica al expresar actividad de *N*-glucosidasa de RNA en el RNA 28S ribosómico. Tal proceso culmina en la inhibición de la unión de amino-acilo-tRNA a la subunidad ribosómica 60S y, de este modo, una anulación general de la biosíntesis de proteína de la célula. Las toxinas de Shiga son translocadas del intestino a la circulación. Después de la unión entre las toxinas y las células efectoras en el riñón, las alteraciones fisiopatológicas que surgen pueden ocasionar el síndrome hemolítico-urémico (HUS, *hemolytic-uremic syndrome*; véase adelante).

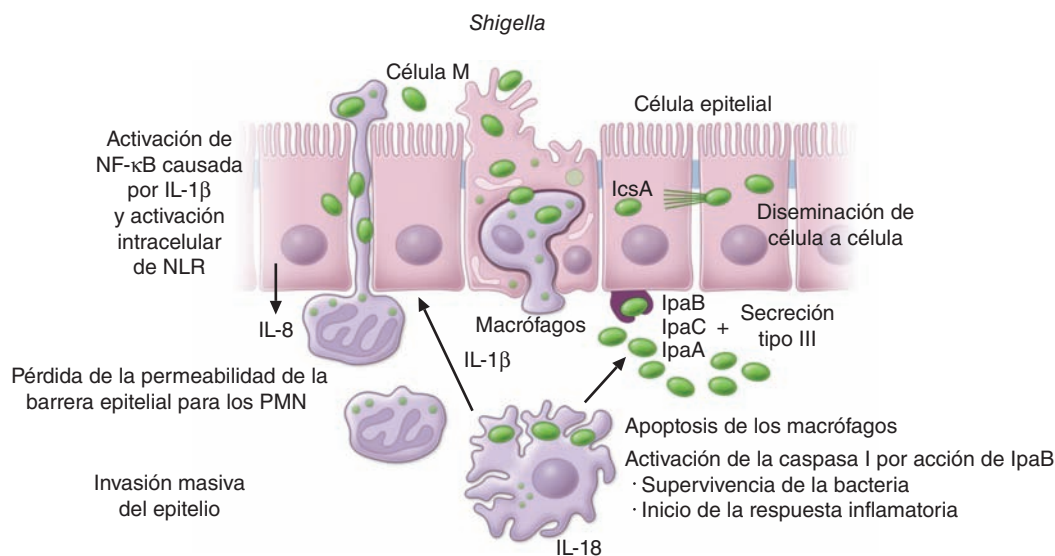


Figura 154-1 Estrategia de la invasión por parte de *Shigella flexneri*. IL, interleucina; NF-κB, factor nuclear κB; NLR, receptor similar a NOD; PMN, polimorfonuclear.



## ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico inicial y la gravedad de la shigelosis dependen en cierta medida del serotipo infectante, pero todavía en mayor grado, de la edad y el estado inmunitario y nutricional del hospedador. Pobreza y normas deficientes de higiene guardan una relación esencial con el número y la gravedad de los episodios diarreicos, en especial en niños menores de cinco años que ya no lactan.

De forma típica, la shigelosis evoluciona en cuatro fases: incubación, diarrea acuosa, disentería y fase posinfecciosa. El periodo de incubación suele durar uno a cuatro días, pero puede prolongarse a ocho días. Entre sus manifestaciones características están fiebre transitoria, diarrea acuosa que desaparece por sí sola, malestar general y anorexia. Los signos y los síntomas pueden variar desde molestias abdominales poco intensas hasta cólicos muy dolorosos, diarrea, fiebre, vómitos y tenesmo. Las manifestaciones casi siempre son más graves en los niños, en quienes se alcanzan temperaturas de 40 a 41°C y anorexia más profunda, así como diarrea acuosa. La fase inicial puede constituir la única manifestación clínica de la shigelosis, en particular en países desarrollados. Por lo demás, en cuestión de horas o días surge la disentería, la cual se caracteriza por excreción ininterrumpida de cantidades pequeñas de heces mucopurulentas y sanguinolentas, con mayor tenesmo y cólicos abdominales. En la fase en cuestión, *Shigella* produce colitis aguda que afecta sobre todo la zona distal del colon y el recto. A diferencia de muchos síndromes diarreicos, los disentéricos rara vez tienen como manifestación inicial la deshidratación como signo predominante. En la endoscopia, se advierte que la mucosa está edematosa y hemorrágica, con úlceras y posiblemente exudados suprayacentes que recuerdan las pseudomembranas. La magnitud de las lesiones guarda relación con el número y la frecuencia de defecaciones y con el grado de pérdida proteínica por mecanismos exudativos. Casi todos los episodios desaparecen por sí solos y muestran involución sin tratamiento, en cuestión de una semana. Con las medidas terapéuticas apropiadas, el sujeto se recupera en un plazo de días o una semana, sin secuelas.

Las complicaciones agudas y letales se identifican sobre todo en niños menores de cinco años de vida (en particular en los desnutridos) y, en personas de edad avanzada. Los factores de peligro de fallecimiento de un paciente clínicamente grave incluyen diarrea no sanguinolenta, deshidratación moderada o grave, bacteriemia, ausencia de fiebre, dolor abdominal a la palpación y prolapso rectal. Las complicaciones principales son intestinales de manera predominante (p. ej., megacolon tóxico, perforaciones intestinales, prolapso rectal) o metabólicas (p. ej., hipoglucemia, hiponatremia, deshidratación). La bacteriemia es poco común y se le ha señalado más a menudo en personas con desnutrición muy grave o infección por VIH. Pueden surgir alteraciones del estado de conciencia que incluyen convulsiones, delirio y coma, sobre todo en niños menores de cinco años de edad y conllevan mal pronóstico; la fiebre y las anomalías metabólicas graves más a menudo constituyen las causas principales de la alteración del estado de conciencia, en comparación con la meningitis o el síndrome de Ekiri (encefalopatía tóxica que se acompaña de posturas anómalas, edema cerebral y degeneración grasa de vísceras), cuadro clínico notificado en particular en niños japoneses. Rara vez se informan neumonía, vaginitis y queratoconjuntivitis por *Shigella*. En caso de no haber desnutrición grave, las manifestaciones clínicas graves y muy poco habituales como la meningitis, quizá provengan de defectos genéticos en las funciones inmunitarias innatas (p. ej., deficiencia de la cinasa 4 vinculada con el receptor de interleucina 1 [IRAK-4]), los cuales a veces obligan a la investigación genética.

Dos complicaciones de particular importancia son el megacolon tóxico y el HUS. El primero es consecuencia de inflamación grave que se extiende a la capa de músculo de fibra lisa del colon y que origina parálisis y dilatación. El cuadro clínico inicial es de distensión y dolor a la palpación en el abdomen, con signos de peritonitis circunscrita o generalizada o sin ellos. En la radiografía de abdomen, de manera característica se observa dilatación intensa del colon transversal (las zonas máximas de distensión se encuentran en los segmentos ascendente y descendente); el signo de la huella digital (fóvea) es causado por edema inflamatorio de la mucosa y pérdida del perfil normal de haustras, acompañado de seudopólipos que a menudo llegan al interior del intestino. Otro dato ocasional es la neumatosis coli. En caso de surgir perforación, se advertirán signos radiográficos de neumoperitoneo. Entre los

factores predisponentes por investigar están hipopotasemia y uso de opioides, anticolinérgicos, loperamida, semillas de *Psyllium* y antidepresores.



La toxina de Shiga producida por *S. dysenteriae* tipo 1 se ha vinculado con HUS en países en desarrollo, pero rara vez en naciones industrializadas, donde predomina *E. coli* enterohemorrágica (EHEC, *enterohemorrhagic E. coli*) como agente causal del síndrome. El HUS es una complicación temprana que a menudo surge después de varios días de diarrea. En la exploración física se encuentra palidez, astenia, irritabilidad y, en algunos casos, hemorragia nasal, gingivorragia, oliguria y edema progresivo. El HUS es una anemia hemolítica no inmunitaria (negativa en la prueba de Coombs) definida por una tríada diagnóstica: anemia hemolítica microangiopática (concentraciones de hemoglobina por lo general <80 g/L [ $<8$  g/100 ml]), trombocitopenia (moderada a grave; por lo general, recuento plaquetario <60 000/ $\mu$ l) e insuficiencia renal aguda por trombosis de los capilares glomerulares (con elevación notable de la creatinina). La anemia es pronunciada, con eritrocitos fragmentados (esquistocitos) en sangre periférica, con altas concentraciones de lactato deshidrogenasa y hemoglobina circulante libre con incremento en el recuento de reticulocitos. Ocurre insuficiencia renal aguda en 55 a 70% de los casos; sin embargo, la función renal se recupera en la mayor parte de los casos (hasta 70% en varias series). De manera concomitante con el síndrome hemolítico-urémico, en ocasiones se observa reacción leucemoide con recuentos de leucocitos de 50 000/ $\mu$ l.

La complicación inmunitaria posinfecciosa conocida como artritis reactiva puede aparecer semanas o meses después de la shigelosis, en especial en pacientes con expresión de antígeno de histocompatibilidad HLA-B27. En promedio, 3% de personas infectadas por *S. flexneri* más tarde presenta el síndrome, que incluye artritis, inflamación de ojos y uretritis, cuadro que a veces dura meses o años y que evoluciona hasta la artritis crónica difícil de tratar. Surge artropatía posinfecciosa luego de infección por *S. flexneri* y no ulterior a infección por otros serotipos de *Shigella*.

## ■ DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO



El diagnóstico diferencial en pacientes con síndrome disentérico depende de los contextos clínico y ambiental. En áreas en desarrollo, deben tenerse en mente las diarreas infecciosas causadas por otras bacterias patógenas invasoras (*Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, *Yersinia enterocolitica*) o parásitos (*Entamoeba histolytica*). Sólo el análisis bacteriológico y parasitológico de las heces puede diferenciar con precisión entre esos agentes patógenos. Debe pensarse en enfermedad intestinal inflamatoria, como enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa (cap. 295) en personas de países industrializados. Pese a los síntomas similares, la anamnesis diferencial entre shigelosis, la cual suele acompañarse de un viaje reciente a un área donde es endémica esta infección.

En la parasitosis por *E. histolytica*, el análisis microscópico de heces muestra la presencia de trofozoítos que fagocitan eritrocitos con muy pocos PMN, en tanto que las infecciones bacterianas enteroinvasoras (en particular shigelosis) se caracterizan por recuentos elevados de PMN en cada campo microscópico. Como la shigelosis a menudo se manifiesta únicamente con diarrea acuosa, los intentos sistemáticos para aislar *Shigella* son innecesarios.

El método ideal para el diagnóstico de infección por *Shigella* es el aislamiento y la identificación del microorganismo patógeno en las heces. Una de las principales dificultades, en particular en áreas endémicas donde los análisis de laboratorio no se encuentran fácilmente disponibles, es la fragilidad de *Shigella* y es común su desaparición durante el transporte, en especial con los cambios rápidos de temperatura y pH. En ausencia de un medio enriquecido fiable, puede utilizarse un medio de Cary-Blair o uno salino amortiguado con glicerol, pero es esencial la inoculación a un medio de aislamiento. La probabilidad de aislamiento es mayor si la muestra se obtiene de heces que contienen una proporción más elevada de material sanguinolento, mucopurulento o ambos. Es posible utilizar muestras en fresco con hisopo porque ofrecen la tasa de éxito más alta para el aislamiento durante la fase aguda de la enfermedad. Los cultivos son positivos en <5% de los casos y deben realizarse sólo cuando un paciente presenta manifestaciones clínicas de septicemia grave.

Además del procesamiento rápido, el uso de varios medios de cultivo incrementa la probabilidad de aislamiento exitoso: un medio no selectivo, como agar de lactosa con púrpura de bromocresol; un medio de baja selectividad, como el agar de MacConkey o con eosina-azul de metileno, así como un medio de alta selectividad, como el agar de Hektoen, *Salmonella-Shigella* o agar de xilosa-lisina-desoxicolato. Después de la incubación en estos medios de cultivo por 12 a 18 h a 37°C (98.6°F), aparece el crecimiento de *Shigella* en forma de colonias que no fermentan lactosa, que miden 0.5 a 1 mm de diámetro y que tienen superficie convexa, translúcida y lisa. Las colonias sospechosas obtenidas en medios no selectivos o de baja selectividad pueden cultivarse una vez más en medios de alta selectividad antes de realizar la identificación específica o puede llevarse a cabo la identificación directa por medio de sistemas comerciales estándar con base en cuatro características principales: positividad para glucosa (por lo general, sin producción de gas), negatividad para lactosa, negatividad para H<sub>2</sub>S y falta de motilidad. Los cuatro grupos de *Shigella* (A-D) pueden diferenciarse por características adicionales. Este método añade tiempo y dificultades al proceso de identificación y, por tanto, después del diagnóstico de presunción, debe considerarse el empleo de métodos serológicos (p. ej., aglutinación en portaobjetos con antisueros específicos para el grupo y más tarde para el tipo). Es posible obtener con facilidad antisueros con especificidad de grupo; a diferencia de ello, ante el gran número de serotipos y subserotipos, pocas veces se cuenta con antisueros con especificidad de tipo y son más costosos; por ello, éstos son del dominio de los laboratorios especializados.

## TRATAMIENTO Shigelosis

**SUSCEPTIBILIDAD DE SHIGELLA A ANTIBIÓTICOS** La shigelosis, por ser una enfermedad enteroinvasora, obliga a usar antibióticos contra ella. Sin embargo, desde mediados del decenio de 1960, un factor predominante en las decisiones terapéuticas ha sido la resistencia cada vez mayor y más frecuente a múltiples fármacos. Las tasas de resistencia dependen netamente de las áreas geográficas. A la resistencia a múltiples fármacos, contribuyen la propagación clonal de cepas particulares y la transferencia horizontal de determinantes de resistencia, en particular a través de plásmidos y transposones. El estado global actual, es decir, tasas grandes de resistencia a los clásicos antibióticos de primera elección, como la amoxicilina, ha hecho que se cambie rápidamente al uso de quinolonas, como el ácido nalidíxico. Sin embargo, la resistencia a la primera generación de ellas también es un hecho probado y que se propagó rápidamente como consecuencia de mutaciones cromosómicas que afectan la DNA girasa y la topoisomerasa IV; dicha resistencia ha obligado a utilizar las quinolonas de últimas generaciones como antibióticos de primera elección en muchas áreas. Por ejemplo, la revisión de la historia de la resistencia a antibióticos por parte de *Shigella* en India, indicó que después de haber sido introducida a finales del decenio de 1980, la segunda generación de quinolonas, como norfloxacin, ciprofloxacina y ofloxacin, mostró gran eficacia en el tratamiento de la shigelosis, incluidos casos por cepas de *S. dysenteriae* de tipo 1 resistentes a múltiples fármacos. Sin embargo, investigaciones de brotes ulteriores en India y Bangladesh detectaron resistencia a las tres quinolonas mencionadas, en 5% de las cepas. La incidencia de resistencia a múltiples fármacos muestra correspondencia con el uso muy amplio y sin restricciones de los antibióticos y obliga a utilizar de manera racional fármacos eficaces.

**TRATAMIENTO DE LA SHIGELOSIS CON ANTIBIÓTICOS (cuadro 154-1).** Es fácil la transmisión de *Shigella*, razón por la cual las recomendaciones actuales en salud pública en Estados Unidos indican que todos los pacientes han de tratarse con antibióticos. Se recomienda la ciprofloxacina como antibiótico de primera elección. Se han probado otros fármacos y han sido eficaces, como ceftriaxona, azitromicina, pivmecilinam y algunas quinolonas de quinta generación. Las infecciones causadas por microorganismos diferentes de *Shigella dysenteriae* en personas con buena respuesta inmunitaria, son tratadas de manera sistemática con un ciclo de antibióticos durante tres

**CUADRO 154-1** Antibióticos recomendados para el tratamiento de la shigelosis

Antibióticos	Esquema de tratamiento		Limitaciones
	En niños	En adultos	
<b>Primera elección</b>			
Ciprofloxacina	15 mg/kg	500 mg	
	Cada 12 h por 3 días por vía oral		
<b>Segunda elección</b>			
Pivmecilinam	20 mg/kg	100 mg	Costo
	Cada 6 h por 5 días por vía oral		No existe preparación pediátrica
			Administración frecuente
			Surge resistencia
Ceftriaxona	50-100 mg/kg	–	Eficacia no validada
	Una vez al día por vía intramuscular por 2-5 días		Se administra por inyección
Azitromicina	6-20 mg/kg	1-1.5 g	Costo
	Una vez al día por 1-5 días por vía oral		Eficacia no validada
			Concentración inhibitoria mínima cercana a la concentración sérica
			Surge resistencia con rapidez y diseminación a otras bacterias

**Fuente:** WHO Library Cataloguing-in-Publication Data: Guidelines for the control of shigellosis, including epidemics due to *Shigella dysenteriae* type 1 ([www.searo.who.int/LinkFiles/CAH\\_Publications\\_shigella.pdf](http://www.searo.who.int/LinkFiles/CAH_Publications_shigella.pdf)).

días, pero se recomienda que las infecciones por *S. dysenteriae* de tipo 1 sean tratadas durante cinco días y que las infecciones por *Shigella* en pacientes inmunodeprimidos reciban tratamiento durante siete a 10 días.

Las medidas terapéuticas para la shigelosis deben adaptarse al contexto clínico, en el entendido de que los pacientes más frágiles y débiles son los niños menores de cinco años de vida, que constituyen 66% de todos los casos a escala mundial. Son escasos los datos sobre el uso de las quinolonas en pacientes pediátricos, pero una indicación perfectamente identificada para usarlas es la disentería inducida por *Shigella*. La semivida de la ciprofloxacina es mayor en lactantes que en personas de más edad. En general, la dosis de dicho antibiótico recomendado para los niños es de 30 mg/kg de peso al día en dos fracciones. Los adultos que viven en áreas con normas estrictas de higiene, de manera muy probable mostrarán una enfermedad más breve y menos intensa, en tanto que los lactantes en áreas endémicas presentarán disentería grave y, a veces, letal. En el primer entorno, el tratamiento será mínimo y a menudo se obtienen las pruebas bacteriológicas de la infección después de la desaparición de los síntomas; en el segundo entorno, casi siempre se requiere tratamiento con antimicrobianos y medidas más críticas, que tal vez incluyan la reanimación.

**REHIDRATACIÓN Y NUTRICIÓN** La infección por *Shigella* rara vez causa deshidratación importante. Son poco comunes los casos que requieren rehidratación intensiva (en particular, en países industrializados). En naciones en desarrollo, la desnutrición es el principal indicador de muerte relacionada con diarrea, lo cual resalta la importancia de la nutrición en el tratamiento inicial. La rehidratación debe llevarse a cabo por vía oral a menos que el paciente se encuentre en coma o en estado de choque. La mejoría en la eficacia de la solución de rehidratación oral de baja osmolaridad (en especial

para niños con diarrea aguda no relacionada con cólera) ha hecho que la OMS y la UNICEF recomienden solución estándar con 245 mosm/L (sodio, 75 mmol/L; cloruro, 65 mmol/L; glucosa [anhidra] 75 mmol/L; potasio, 20 mmol/L; citrato, 10 mmol/L). En la shigelosis, puede haber trastorno variable del transporte acoplado de sodio con glucosa, pero la forma más fácil y eficaz de rehidratación, en particular en casos graves, lo constituye la rehidratación oral.

Es importante iniciar la nutrición a la brevedad posible, una vez que se completa el ciclo de rehidratación inicial. La reanudación temprana del consumo de alimentos es inocua y bien tolerada y brinda beneficios clínicos. El consumo de leche materna disminuye las pérdidas por diarrea y la rehidratación oral en lactantes, razón por la cual habrá que persistir en ella en caso de no haber contraindicaciones (p. ej., infección por VIH en la madre).

**TRATAMIENTO INESPECÍFICO DE TIPO SINTOMÁTICO** Se ha dicho que los fármacos antimotilidad intervienen en la prolongación de la fiebre en voluntarios con shigelosis. Se sospecha que tales fármacos agravan el riesgo de megacolon tóxico y, según expertos, han sido el origen de HUS en niños inafectados por cepas de EHEC. Por razones de seguridad, las personas con diarrea sanguinolenta no deben consumir estos medicamentos.

**TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES** No hay consenso con respecto al mejor tratamiento para el megacolon tóxico. El paciente debe ser valorado con frecuencia por el médico y por el cirujano. La anemia, la deshidratación y el déficit de electrolitos (en particular, la hipopotasemia) pueden agravar la atonía colónica y han de tratarse de forma activa. La aspiración nasogástrica ayuda a descomprimir el colon. No se ha demostrado que la nutrición parenteral sea benéfica. La fiebre que persiste por más de 48 a 72 h hace surgir la posibilidad de perforación o absceso localizado. Muchos estudios recomiendan la colectomía si persiste la distensión colónica por más de 48 a 72 h. Sin embargo, algunos médicos recomiendan continuar con el tratamiento médico hasta por siete días si parece haber mejoría clínica pese a la persistencia del megacolon sin manifestaciones de perforación. La perforación intestinal, ya sea aislada o como complicación del megacolon tóxico, es indicación de tratamiento quirúrgico y medidas médicas intensivas.

Es necesario tratar tan pronto como sea posible el prolapso rectal. El médico debe utilizar guantes quirúrgicos o compresas de agua tibia y se coloca al paciente en posición genupectoral; el recto prolapso se reduce con suavidad a su sitio. Si es evidente el edema de la mucosa rectal (lo que hace difícil la reducción), puede iniciarse tratamiento osmótico con una compresa impregnada con solución tibia saturada de sulfato de magnesio. A menudo hay recurrencias del prolapso rectal, pero por lo general se cura con la supresión de la disentería.

El síndrome hemolítico-urémico debe tratarse con restricción de agua, lo cual incluye la interrupción de la solución de rehidratación oral y de alimentos ricos en potasio. Suele ser necesaria la hemofiltración.

#### ■ PROFILAXIS

Se recomienda lavado de manos después de la defecación o de manejar heces de niños y antes de la preparación de alimentos. Medidas útiles para limitar la propagación de la infección durante brotes de ataque por *Shigella* son la descontaminación de heces (p. ej., con hipoclorito de sodio), junto con un protocolo de limpieza por parte del personal médico y de los pacientes. De forma ideal, los enfermos deben tener cultivos negativos de heces antes de que se considere curada la infección. Las recurrencias son poco comunes si se implementan medidas terapéuticas y preventivas de manera apropiada.

Se han producido varias vacunas atenuadas orales y parenterales y se encuentran en estudios clínicos, pero a la fecha no hay vacuna disponible para la shigelosis. Dado el rápido progreso de la resistencia a los antibióticos, se necesita con urgencia una vacuna contra *Shigella*.

#### LECTURAS ADICIONALES

- BENNISH ML, WOJTYNIAK BJ: Mortality due to shigellosis: Community and hospital data. *Rev Infect Dis* 13(Suppl 4):S245, 1991
- COSSART P, SANSONETTI PJ: Bacterial invasion: The paradigms of enteroinvasive pathogens. *Science* 304:242, 2004
- KOTLOFF KL ET AL: Overview of live vaccine strategies against *Shigella*, in *New Generation Vaccines*, 3d ed, MM Levine et al (eds). London, Informa Healthcare, 2004, pp 723–735
- et al: Global burden of *Shigella* infections: Implications for vaccine development and implementation of control strategies. *Bull World Health Organ* 77:651, 1999
- NIYOGI SK: Shigellosis. *J Microbiol* 43:133, 2005
- PHALIPON A, SANSONETTI PJ: *Shigella*'s ways of manipulating the host intestinal innate and adaptive immune system: A tool box for survival? *Immunol Cell Biol* 85:119, 2007
- TRAA BS et al: Antibiotics for the treatment of dysentery in children. *Int J Epidemiol* 39 (Suppl 1):i70, 2010
- VON SEIDLEIN L ET AL: A multicentre study of *Shigella* diarrhoea in six Asian countries: Disease burden, clinical manifestations, and microbiology. *PLoS Med* 3:e353, 2006
- WORLD HEALTH ORGANIZATION: Guidelines for the control of shigellosis, including epidemics due to *Shigella dysenteriae* type 1. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data ([www.searo.who.int/LinkFiles/CAH\\_Publications\\_shigella.pdf](http://www.searo.who.int/LinkFiles/CAH_Publications_shigella.pdf))



# CAPÍTULO 155

## Infecciones por *Campylobacter* y microorganismos relacionados

Martin J. Blaser



### DEFINICIÓN

Las bacterias del género *Campylobacter* y de los géneros relacionados *Arcobacter* y *Helicobacter* (cap. 151) son la causa de diversos trastornos inflamatorios. Aunque en general se trata de enfermedades diarreicas agudas, estos microorganismos pueden causar infección en casi cualquier parte del cuerpo, en particular en los hospedadores inmunodeprimidos y pueden tener secuelas no supurativas tardías. La denominación *Campylobacter* procede de la palabra griega “bacilo curvo” y se refiere a la forma del microorganismo, parecida a la de un vibrión.

### ETIOLOGÍA

*Campylobacter* es un bacilo gramnegativo curvo, móvil, no esporulador. Originalmente denominado *Vibrio fetus*, estos bacilos se volvieron a clasificar en un género nuevo en 1973, al comprobarse sus diferencias con otros vibriones. Desde entonces, se han identificado más de 15 especies. Estas especies se dividen hoy en día en tres géneros: *Campylobacter*, *Arcobacter* y *Helicobacter*. No todas las especies son patógenas para el ser humano. Los microorganismos patógenos humanos se dividen en dos grandes grupos: los que producen de manera fundamental diarrea y los que generan infección extraintestinal. El principal agente patógeno diarreico es *Campylobacter jejuni*, que origina 80 a 90% de todos los casos de enfermedad identificada originados por *Campylobacter* y géneros afines. Otros microorganismos que causan enfermedad diarreica incluyen *C. coli*, *C. upsaliensis*, *C. lari*, *C. hyointestinalis*, *C. fetus*, *A. butzleri*, *A. cryaerophilus*, *H. cinaedi* y *H. fennelliae*. Las dos especies de *Helicobacter* que causan enfermedad diarreica, *H. cinaedi* y *H. fennelliae*, son microorganismos intestinales, más que gástricos; desde el punto de vista de las características clínicas de la enfermedad que generan, estas bacterias son más parecidas a *Campylobacter* que a *H. pylori* (cap. 151) y, por tanto, se consideran en este capítulo.

La especie principal que ocasiona enfermedad extraintestinal es *C. fetus*. Sin embargo, también cualesquiera de los microorganismos que originan diarrea y que se han señalado, puede causar infección sistémica o circunscrita, en particular en sujetos con función inmunitaria deprimida. Estos microorganismos microaerófilos, que no son aerobios ni anaerobios estrictos, están adaptados para sobrevivir en la capa del moco gastrointestinal. El presente capítulo se centra en *C. jejuni* y *C. fetus*, que son los principales agentes patógenos y prototipos de sus respectivos grupos; las características esenciales de la infección aparecen por especie (excepto *C. jejuni*, descrito en detalle más adelante en este capítulo) en el cuadro 155-1.

### EPIDEMIOLOGÍA

*Campylobacter* se detecta en el aparato digestivo de muchos animales utilizados en la producción de alimentos (pollos, ganados bovino, ovino y porcino) y animales domésticos (aves, perros y gatos). En general, estos microorganismos no producen enfermedad en los hospedadores animales. En la mayor parte de los casos, *Campylobacter* se transmite al ser humano a través de alimentos crudos o poco cocinados o tras el contacto directo con animales infectados. En Estados Unidos y otros

países desarrollados, la ingestión de aves de corral contaminadas poco cocinadas es el medio más frecuente de transmisión de la infección (30 a 70% de los casos). Otros mecanismos incluyen la ingestión de leche cruda (no pasteurizada) o agua no tratada; contacto con mascotas en el hogar infectadas; viaje a naciones países en desarrollo (*Campylobacter* constituye una de las causas principales de diarrea de los viajeros; caps. 123 y 128), contacto sexual bucal-anal y a veces con un caso índice, que muestre incontinencia de heces (p. ej., un lactante).

Las infecciones por *Campylobacter* no son raras. Según diversos estudios, la enfermedad diarreica por *Campylobacter* en Estados Unidos es más frecuente que la producida por *Salmonella* y *Shigella* juntas. La infección ocurre durante todo el año, pero en particular en el verano y al principio del otoño. Se afectan las personas de todas las edades, si bien la tasa de morbilidad de *C. jejuni* es mayor entre los niños pequeños y los adultos jóvenes, mientras que *C. fetus* afecta a ambos extremos de edad. Las infecciones generales por *C. fetus* (y otras especies de *Campylobacter*) son más comunes en los hospedadores inmunodeprimidos. Entre las personas con mayor riesgo se encuentran los enfermos de sida, hipogammaglobulinemia, neoplasia, hepatopatía, diabetes mellitus o aterosclerosis generalizada, así como las embarazadas. Sin embargo, algunas personas aparentemente sanas (no embarazadas) padecen en ocasiones una bacteriemia transitoria por *Campylobacter* como parte del cuadro clínico digestivo.



En los países en desarrollo, las infecciones por *C. jejuni* son hiperendémicas, con incidencia máxima entre los niños menores de dos años de edad. Las tasas de infección disminuyen con la edad, al igual que el cociente enfermedad:infección; esto indica que la exposición frecuente a *C. jejuni* origina la adquisición de inmunidad.

### ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO Y PATOGENIA



Muchas infecciones por *C. jejuni* son subclínicas, sobre todo en hospedadores de naciones en desarrollo, que han tenido ya múltiples infecciones, por lo cual son parcialmente inmunes. Las infecciones sintomáticas aparecen en especial en dos a cuatro días (límites, uno a siete días) de exposición al microorganismo en alimentos o agua. La lesión hística se halla en yeyuno, íleon y colon. La biopsia muestra una reacción inflamatoria aguda inespecífica con neutrófilos, monocitos y eosinófilos en la lámina propia, así como lesión del epitelio, que se caracteriza por la pérdida de la capa de moco, degeneración glandular y abscesos en las criptas. Los datos de la biopsia pueden ser compatibles con una enfermedad de Crohn o una colitis ulcerosa, pero nunca deben diagnosticarse estas entidades patológicas inflamatorias crónicas “idiopáticas” a menos que se haya descartado una colitis infecciosa y, específicamente, la originada por infección por *Campylobacter*.

La gran frecuencia de infección por *C. jejuni*, su gravedad y las recurrencias en los enfermos con hipogammaglobulinemia indican que los anticuerpos son importantes, porque confieren inmunidad protectora. La patogenia de la infección se desconoce. En apariencia, la movilidad y la adherencia de la bacteria a los tejidos del hospedador favorecen la enfermedad, pero las enterotoxinas y las citotoxinas clásicas (aunque se han descrito, incluida la toxina disensora citoletal [CDT, *cytolethal distending toxin*]) no parecen desempeñar una función importante en la lesión hística ni en la producción de la enfermedad. En cambio, se han observado estos microorganismos en el epitelio, si bien en bajas concentraciones. La documentación de respuesta hística significativa y, en ocasiones, bacteriemia por *C. jejuni* sugiere que la invasión hística es de importancia clínica y los estudios *in vitro* son compatibles con esta característica patogenética.

La patogenia de las infecciones por *C. fetus* se conoce con más exactitud. Casi todas las poblaciones aisladas clínicas de *C. fetus* poseen una estructura de tipo capsular proteinácea (capa S) que otorga al microorganismo resistencia a la destrucción mediada por el complemento y a la opsonización. Como consecuencia, *C. fetus* puede producir bacteriemia y colonizar focos anatómicos más allá del tubo intestinal. La capacidad de este microorganismo para cambiar las proteínas de la capa S expresadas, fenómeno que origina la variabilidad antigénica, puede contribuir a la cronicidad y a la alta tasa de recurrencias de estas infecciones en los hospedadores inmunodeprimidos.

**CUADRO 155-1** Características clínicas vinculadas con la infección por *Campylobacter* “atípico” y especies relacionadas causantes de enfermedad en el ser humano

Especies	Características clínicas frecuentes	Características clínicas menos frecuentes	Información adicional
<i>Campylobacter coli</i>	Fiebre, diarrea, dolor abdominal	Bacteriemia <sup>a</sup>	Indistinguible de <i>C. jejuni</i> desde el punto de vista clínico
<i>Campylobacter fetus</i>	Bacteriemia, <sup>a</sup> septicemia, meningitis, infecciones vasculares	Diarrea, fiebre recurrente	No suele aislarse de medios con cefalotina ni incubarse a 42°C
<i>Campylobacter upsaliensis</i>	Diarrea acuosa, febrícula, dolor abdominal	Bacteriemia, abscesos	Difícil de aislar debido a la susceptibilidad a cefalotina
<i>Campylobacter lari</i>	Dolor abdominal, diarrea	Colitis, apendicitis	Las gaviotas están contaminadas con frecuencia; se transmite al ser humano a través del agua contaminada
<i>Campylobacter hyointestinalis</i>	Diarrea acuosa o sanguinolenta, vómito, dolor abdominal	Bacteriemia	Causa enteritis proliferativa en los cerdos
<i>Helicobacter fennelliae</i>	Diarrea crónica leve, calambres abdominales, proctitis	Bacteriemia <sup>a</sup>	El mejor tratamiento son las fluoroquinolonas
<i>Helicobacter cinaedi</i>	Diarrea crónica leve, calambres abdominales, proctitis	Bacteriemia <sup>a</sup>	El mejor tratamiento son las fluoroquinolonas; identificado en hámsteres (cricetos) sanos
<i>Campylobacter jejuni</i> subespecie <i>doylei</i>	Diarrea	Gastritis crónica, bacteriemia <sup>b</sup>	Función incierta como agente patógeno humano
<i>Arcobacter cryaerophilus</i>	Diarrea	Bacteriemia	Se cultiva en condiciones aerobias
<i>Arcobacter butzleri</i>	Fiebre, diarrea, dolor abdominal, náusea	Bacteriemia, apendicitis	Se cultiva en condiciones aerobias; enzoótico en primates no humanos
<i>Campylobacter sputorum</i>	Abscesos pulmonares, perianales, inguinales y axilares; diarrea	Bacteriemia	Tres biovariedades importantes en clínica: <i>sputorum</i> , <i>fecalis</i> y <i>paraureolyticus</i>

<sup>a</sup> En personas inmunodeprimidas, en especial con infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

<sup>b</sup> En niños.

**Fuente:** adaptado de BM Allos, MJ Blaser: Clin Infec Dis 20:1092, 1995.

## ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los cuadros clínicos de infecciones por *Campylobacter* y las especies afines *Arcobacter* y *Helicobacter* intestinal tienen aspectos muy semejantes. Es posible considerar a *C. jejuni* como el prototipo y ello se debe en parte a que es, con mucho, el agente patógeno intestinal más frecuente dentro del grupo. Entre 12 y 48 h antes del inicio de los síntomas diarreicos, aparece un síndrome prodrómico con fiebre, cefalea, mialgias y malestar general. Los síntomas más comunes en la fase intestinal comprenden diarrea, dolor abdominal y fiebre. La intensidad de la diarrea varía desde varias deposiciones blandas hasta deposiciones con sangre macroscópica; la mayoría de los pacientes que acuden al médico refiere la eliminación  $\geq 10$  evacuaciones durante el peor día de la enfermedad. El dolor abdominal suele ser espasmódico y a veces constituye el síntoma cardinal. El dolor suele ser generalizado, pero también puede circunscribirse; la infección por *C. jejuni* produce a veces una pseudoapendicitis. La fiebre constituye en ocasiones la única manifestación inicial de la infección por *C. jejuni*, con lo que puede simular las primeras etapas de la fiebre tifoidea. Algunos niños pequeños con fiebre sufren crisis convulsivas. La enteritis por *Campylobacter* suele ser un proceso que desaparece de forma espontánea, pero los síntomas persisten durante más de una semana en 10 a 20% de los enfermos que solicitan atención médica y surgen recurrencias en 5 a 10% de los enfermos no tratados. Los estudios de epidemias con una fuente común señalan que muy a menudo aparecen enfermedades de poca intensidad o incluso infecciones asintomáticas.

*C. fetus* causa enfermedad diarrea similar a la de *C. jejuni*, en especial en hospedadores normales. Este microorganismo también puede generar diarrea intermitente o dolor abdominal inespecífico sin signos circunscritos. Las secuelas son poco usuales y el pronóstico, favorable.

*C. fetus* también origina una enfermedad general recurrente y prolongada (con fiebre, escalofríos y mialgias) sin un foco primario evidente. Este tipo de manifestaciones es en especial frecuente en los hospedadores inmunodeprimidos. La colonización secundaria de un órgano (meninges, cerebro, huesos, aparato urinario o partes blandas) complica el cuadro clínico, el cual a veces es fulminante. Las infecciones por *C. fetus* muestran tropismo por los vasos sanguíneos; se han descrito endocarditis, aneurismas micóticos y tromboflebitis séptica. La infección durante el embarazo conduce a menudo a la muerte fetal. Una variedad de *Campylobacter* y *Helicobacter cinaedi* puede causar celulitis recurrente con fiebre y bacteriemia en los hospedadores inmunodeprimidos.

## ■ COMPLICACIONES

Excepto en el caso de las infecciones por *C. fetus*, la bacteriemia es inusual y ocurre sobre todo en los hospedadores inmunodeprimidos y en los dos extremos de edad. Se han descrito tres patrones de infección extraintestinal: 1) bacteriemia transitoria en un hospedador normal con enteritis (el pronóstico es favorable y no se requiere tratamiento específico); 2) bacteriemia mantenida o infección circunscrita en un hospedador normal (la bacteriemia se origina en la enteritis y el paciente responde de manera adecuada al tratamiento antimicrobiano), y 3) bacteriemia sostenida o infección focal en un hospedador inmunodeprimido. No siempre se puede demostrar la presencia de enteritis. Es necesario un tratamiento antimicrobiano, probablemente prolongado, para suprimir o curar la infección.

Las infecciones por *Campylobacter*, *Arcobacter* y *Helicobacter* intestinal en pacientes con sida o hipogammaglobulinemia pueden ser graves, persistentes y extraintestinales; la recurrencia después de la interrup-

ción del tratamiento es común. Los enfermos con hipogammaglobulinemia pueden generar osteomielitis y lesión cutánea similar a erisipela o celulitis.

Las complicaciones supurativas locales de la infección incluyen colecistitis, pancreatitis y cistitis; complicaciones distantes comprenden meningitis, endocarditis, artritis, peritonitis, celulitis y aborto séptico. Todas estas complicaciones son poco habituales, excepto en individuos con inmunodepresión. En ocasiones, la hepatitis, la nefritis intersticial y el síndrome hemolítico-urémico complican la infección aguda. Tal vez surjan artritis reactiva y otras molestias reumáticas varias semanas después de la infección, en especial en personas con fenotipo HLA-B27. El síndrome de Guillain-Barré o su variante de Miller Fisher (polineuropatía craneal) con poca frecuencia aparece después de infecciones por *Campylobacter* (en uno de cada 1 000 a 2 000 casos) o de ciertos serotipos de *C. jejuni* (como O19) en uno de cada 100 a 200 casos. Pese a la baja frecuencia de esta complicación, se calcula que las infecciones por *Campylobacter*, por su alta incidencia, pueden desencadenar 20 a 40% de todos los casos de síndrome de Guillain-Barré. El síndrome puede ser desencadenado por la infección asintomática con *Campylobacter*. La enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado (*enfermedad de cadena  $\alpha$* ), una modalidad de linfoma que se origina en el tejido linfoide relacionado con la mucosa del intestino delgado, se ha vinculado con *Campylobacter jejuni*; el tratamiento antimicrobiano produce mejoría clínica notable.

### ■ DIAGNÓSTICO

El recuento de leucocitos periféricos refleja la gravedad del proceso inflamatorio en la enteritis por *Campylobacter*. Sin embargo, las heces contienen leucocitos o eritrocitos en casi todos los pacientes infectados que solicitan atención médica en Estados Unidos. Los frotis fecales se deben analizar con tinción de Gram o de Wright en todos los casos sospechosos. Cuando se sospeche un diagnóstico de enteritis por *Campylobacter*, con base en los datos de diarrea inflamatoria (fiebre, leucocitos fecales), el médico puede solicitar al laboratorio que intente la observación directa de los microorganismos con su característica forma vibrioides mediante análisis microscópico directo de las heces con tinción de Gram o puede utilizarse microscopio de contraste de fases o de campo oscuro para observar la característica movilidad en “saeta” de este microorganismo. La confirmación del diagnóstico de la infección por *Campylobacter* se basa en el aislamiento de la bacteria en los cultivos de heces, sangre u otra ubicación. Deben utilizarse medios específicos para *Campylobacter* cuando se cultiven heces de todos los pacientes que presenten diarrea inflamatoria o sanguinolenta. Como todas las especies de *Campylobacter* requieren condiciones especiales de crecimiento, no pueden aislarse si no se utilizan medios de cultivo selectivos u otro tipo de técnicas selectivas. No todos los medios permiten aislar toda la gama de *Campylobacter*; por este motivo, la ausencia de aislamiento de *Campylobacter* en las heces no descarta por completo su presencia. La detección del microorganismo en las heces casi siempre implica una infección; existe un breve periodo de estado de portador en las heces después de la convalecencia, sin relación de comensal. En cambio, la presencia de *Campylobacter sputorum* y de otros microorganismos relacionados en la cavidad bucal no tiene significación patógena (se trata de comensales). Dados los niveles bajos de actividad metabólica del *Campylobacter* en los medios corrientes de cultivo de sangre, es difícil detectar bacteriemia por dicho microorganismo, salvo que los expertos de laboratorio revisen los resultados “positivos bajos” en las pruebas cuantitativas.

### ■ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los síntomas de la enteritis por *Campylobacter* no son lo bastante específicos como para diferenciar esta enfermedad de la producida por *Salmonella*, *Shigella* o *Yersinia*, entre otros agentes patógenos. La combinación de fiebre y presencia de leucocitos o eritrocitos en las heces indica una diarrea inflamatoria y el diagnóstico definitivo depende del cultivo o de la demostración de los microorganismos característicos en los frotis fecales teñidos. De modo similar, la enfermedad extraintestinal por *Campylobacter* se diagnostica también por el cultivo.

La infección por dicho microorganismo debe sospecharse en todos los casos de aborto séptico y en la infección por *C. fetus* en pacientes con tromboflebitis séptica. Conviene insistir en que: 1) la enteritis por *Campylobacter* puede imitar una colitis ulcerosa o una enfermedad de Crohn; 2) la enteritis por *Campylobacter* es mucho más frecuente que cualquiera de estos dos últimos trastornos (ante todo en los adultos jóvenes), y 3) la biopsia a veces no permite distinguir estas entidades patológicas. Por este motivo, el diagnóstico de enfermedad intestinal inflamatoria no debe establecerse hasta descartar una infección por *Campylobacter*, ante todo en las personas con antecedentes de haber realizado viajes al extranjero, contacto relevante con animales, inmunodeficiencia o prácticas que supongan un gran riesgo de contagio.

## TRATAMIENTO Infecciones por *Campylobacter*

La reposición hidroelectrolítica es capital para el tratamiento de las enfermedades diarreicas (cap. 128). Menos de 50% de los pacientes que acuden al médico con enteritis por *Campylobacter* se beneficia claramente del tratamiento antimicrobiano específico. Las indicaciones de este tipo de tratamiento comprenden fiebre alta, diarrea sanguinolenta, diarrea intensa, persistencia de ésta durante más de una semana y empeoramiento de los síntomas. El tratamiento recomendado consiste en un ciclo de cinco a siete días de eritromicina (250 mg por vía oral, cuatro veces al día; en niños, 30 a 50 mg/kg/día repartidos en varias dosis). Los estudios clínicos y las técnicas para medir susceptibilidad *in vitro* señalan que también son útiles otros macrólidos, incluida la azitromicina (un régimen de uno o tres días). Un régimen alternativo para adultos es la ciprofloxacina (ingestión de 500 mg cada 12 h) u otra fluoroquinolona por cinco a siete días, pero la resistencia a esta clase de fármacos y a la tetraciclina se ha incrementado. Los pacientes infectados con cepas resistentes a antibióticos se encuentran en alto riesgo de resultados adversos. No se recomienda la administración de antiperistálticos, ya que pueden prolongar la duración de los síntomas y se han vinculado con megacolon tóxico y casos de muerte.

En las infecciones generales, se debe iniciar tratamiento empírico con gentamicina (1.7 mg/kg IV cada 8 h después de una dosis de choque de 2 mg/kg), imipenem (500 mg IV cada 6 h) o cloranfenicol (50 mg/kg/día IV fraccionados en tres o cuatro dosis), pero siempre debe realizarse el antibiograma. En las cepas sensibles, se puede utilizar como alternativa la ciprofloxacina y la amoxicilina-ácido clavulánico.

En ausencia de inmunodepresión o infecciones endovasculares, el tratamiento se debe administrar durante 14 días. En los hospedadores inmunodeprimidos con infección sistémica por *C. fetus* y en los pacientes con infecciones endovasculares, suele ser necesario un tratamiento prolongado (de hasta cuatro semanas). Para infecciones recurrentes en hospedadores con inmunodepresión, en ocasiones es necesario el tratamiento-profilaxis de por vida.

### ■ PRONÓSTICO

Casi todos los enfermos se recuperan por completo de la enteritis por *Campylobacter*, ya sea de manera espontánea o con el tratamiento antimicrobiano. La disminución de volumen posiblemente contribuye al reducido número de defunciones que se han notificado. Como se indicó antes, algunos pacientes padecen artritis reactiva o síndrome de Guillain-Barré o sus variantes. La infección sistémica por *C. fetus* es letal con mayor frecuencia que la debida a especies relacionadas; esta mortalidad más alta refleja en parte las características de la población afectada. El pronóstico depende de la rapidez con la que se inicie el tratamiento. Los hospedadores por lo demás sanos generalmente sobreviven sin ninguna secuela a las infecciones por *Campylobacter fetus*. Los hospedadores con inmunodepresión a menudo presentan infecciones recurrentes o que ponen en riesgo la vida por diversas bacterias del género *Campylobacter*.



## LECTURAS ADICIONALES

- GRADEL KO et al: Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after *Salmonella* or *Campylobacter* gastroenteritis. *Gastroenterology* 137:495, 2009
- et al: Increased risk of zoonotic *Salmonella* and *Campylobacter* gastroenteritis in patients with haematological malignancies: A population-based study. *Ann Hematol* 88:761, 2009
- HELMS M et al: Adverse health events associated with antimicrobial drug resistance in *Campylobacter* species: A registry-based cohort study. *J Infect Dis* 191:1050, 2005
- LANG DR et al (eds): Development of Guillain-Barré syndrome following *Campylobacter* infection. *J Infect Dis* 176:S91, 1997
- LECUIT M et al: Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*. *N Engl J Med* 350:239, 2004

- MEAD PS et al: Food-related illness and death in the United States. *Emerg Infect Dis* 5:607, 1999
- NACHAMKIN I et al (eds): *Campylobacter jejuni*, 3rd ed. Washington, American Society for Microbiology, 2008
- NYLUND CM et al: Bacterial enteritis as a risk factor for childhood intussusception: A retrospective cohort study. *J Pediatr* 156:761, 2010
- SMITH KE et al: Quinolone-resistant *Campylobacter jejuni* infections in Minnesota, 1992–1998. Investigation Team. *N Engl J Med* 340:1525, 1999
- TRIBBLE DR et al: Traveler's diarrhea in Thailand: Randomized, double-blind trial comparing single-dose and 3-day azithromycin-based regimens with a 3-day levofloxacin regimen. *Clin Infect Dis* 44:338, 2007

# CAPÍTULO 156

## Cólera y otras vibriosis

Matthew K. Waldor  
Edward T. Ryan

Los miembros del género *Vibrio* producen diversos síndromes infecciosos de importancia. Clásico entre ellos es el cólera, enfermedad diarreica devastadora causada por *V. cholerae*, microorganismo causal de siete pandemias mundiales y con una repercusión relevante en los últimos dos siglos. El cólera epidémico sigue constituyendo un grave problema de salud pública en los países en desarrollo. Otras vibriosis causadas por especies alternativas del género *Vibrio* incluyen síndromes de diarrea, infección de tejidos blandos o septicemia primaria. Todas las especies del género *Vibrio* son bacilos gramnegativos curvos con uno o más flagelos, muy móviles, anaerobios facultativos. En la naturaleza, suelen residir en las desembocaduras de los ríos y en las bahías con salinidad moderada de sus aguas. Estos microorganismos proliferan durante los meses de verano, cuando la temperatura del agua es  $>20^{\circ}\text{C}$ . Como es de esperar, la frecuencia de las enfermedades que producen también aumenta en los meses cálidos.

## CÓLERA

### DEFINICIÓN


El cólera es una enfermedad diarreica aguda que, en cuestión de horas, puede producir una deshidratación profunda y de rápido avance que desemboca en la muerte. Además, el cólera grave (la variedad de cólera más intensa) es una enfermedad temible, ante todo cuando se manifiesta de manera epidémica. Por fortuna, la sustitución inmediata y radical de líquidos y las medidas de apoyo reducen la alta mortalidad que se ha descrito de manera tradicional en esta enfermedad. En ocasiones, el término *cólera* se ha aplicado a cualquier cuadro diarreico secretor, con deshidratación grave, de origen infeccioso o no, pero hoy en día se refiere precisamente a la enfermedad causada por *V. cholerae* serogrupo O1 u O139, es decir, serogrupos que pueden causar epidemias.

### MICROBIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

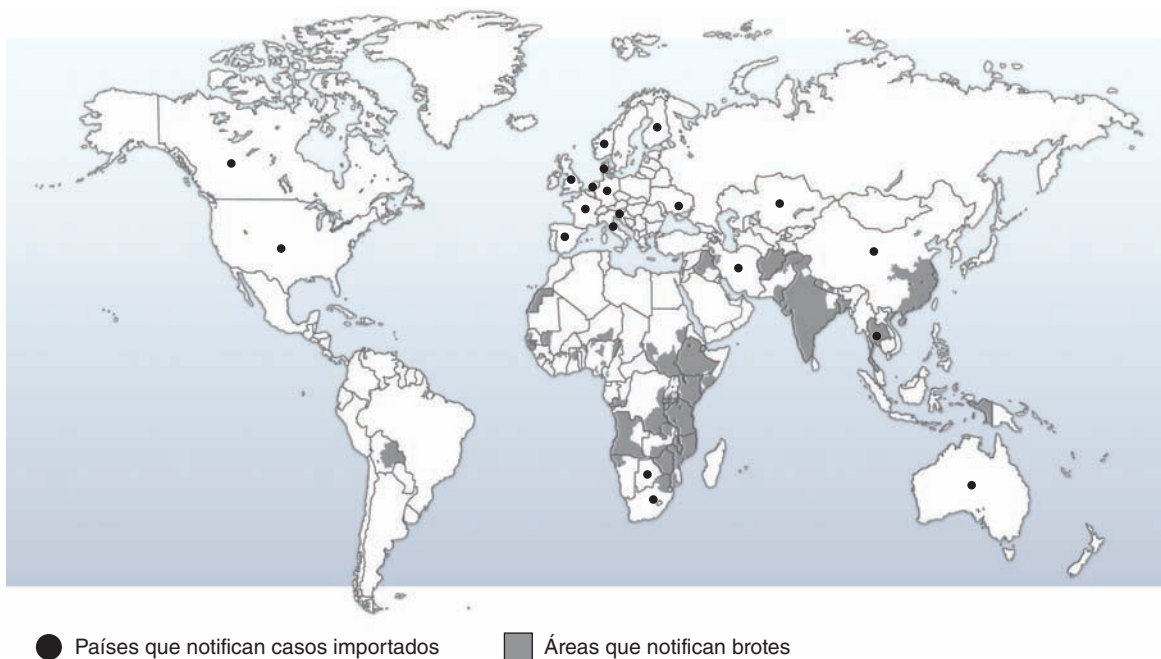
La especie *V. cholerae* se subdivide en más de 200 serogrupos con base en los determinantes de carbohidratos, que poseen sus antígenos O

lipopolisacáridos (LPS, *lipopolysaccharide*). Aunque algunas cepas de *V. cholerae* no O1 causan brotes esporádicos de diarrea, el serogrupo O1 fue, hasta la aparición del serogrupo O139, la causa exclusiva del cólera epidémico. Se han definido dos biotipos de *V. cholerae* O1, el clásico y el El Tor, cada uno de los cuales se subdivide en dos tipos serológicos (serotipos), llamados *Inaba* y *Ogawa*.

El hábitat natural de *V. cholerae* es el agua salada de la costa y los estuarios salobres, donde el microorganismo vive en estrecha vinculación con el plancton. Los seres humanos se infectan de forma accidental, pero una vez infectados, pueden actuar como vehículos de diseminación de la enfermedad. La ingestión de agua contaminada por las heces humanas infectadas constituye la vía más común de adquisición de *V. cholerae*. El consumo de alimentos contaminados en el hogar, los restaurantes o en los puestos ambulantes también contribuye a su propagación. No se conoce ningún reservorio animal. La dosis infecciosa es relativamente alta, pero disminuye mucho en sujetos con hipoclorhidria y en los que utilizan antiácidos o cuando el pH gástrico es neutralizado por alimentos. En regiones endémicas, el cólera es por lo regular una enfermedad pediátrica, pero cuando ha invadido recientemente a un grupo de población, afecta a niños y adultos por igual. En zonas endémicas, el número de casos de la enfermedad suele llegar a su máximo en las “estaciones de cólera”, los cuales surgen al haber temperaturas altas, precipitación pluvial abundante e inundaciones, pero el cólera aparece durante todo el año. Por razones no explicadas, el pertenecer al grupo sanguíneo ABO influye de modo notable en la susceptibilidad a padecer cólera; las personas con el tipo O están expuestas al máximo riesgo de enfermedad grave, si se infectan, en tanto que el riesgo de menor grado lo muestran quienes tienen el tipo AB.

 El cólera es una enfermedad nativa del delta del río Ganges en el subcontinente indio. Desde 1817, se han identificado siete pandemias y la última (la primera fue causada por el biotipo El Tor) comenzó en 1961 en Indonesia y se propagó por toda Asia conforme *V. cholerae* El Tor desplazó al biotipo clásico epidémico. En los comienzos del decenio de 1970, el cólera por el biotipo El Tor irrumpió en África y ocasionó graves epidemias antes de transformarse en un problema endémico persistente. En el presente,  $>90\%$  de los casos de cólera notificados cada año a la Organización Mundial de la Salud (OMS) proviene de África (fig. 156-1), pero se desconoce el número real de casos endémicos en África y en Asia, porque el diagnóstico suele ser sindromático y muchos países con la modalidad endémica de la enfermedad no la notifican a la OMS. Es posible que cada año se produzcan más de 3 millones de casos de cólera (de los cuales, unos 200 000 son informados a la OMS) que culminan en más de 100 000 fallecimientos al año (de los cuales,  $<5\ 000$  son notificados a dicha organización).

La historia reciente del cólera ha tenido entre sus puntos sobresalientes brotes grandes, en particular en personas muy pobres o desplazadas. Los brotes mencionados suelen ser desencadenados por guerras u otras



**Figura 156-1** Distribución mundial del cólera en 2009. (Adaptada de WHO: Cholera, 2009.)

contingencias que interrumpen las prácticas de salud pública. Ello fue lo que ocurrió en los campos de refugiados de Rwanda establecidos en 1994 alrededor de Goma, Zaire; en 2008 a 2009, en Zimbabue y, en 2010, en Haití. Desde 1973, las infecciones endémicas esporádicas causadas por cepas *V. cholerae* O1 provinieron de la cepa que originó la séptima pandemia identificada en la costa del Golfo de México que comparten Louisiana y Texas. De manera característica, las infecciones mencionadas provienen del consumo de mariscos locales contaminados. En ocasiones, casos de cólera de sitios alejados de la costa del Golfo han sido detectados y vinculados con pescados y mariscos provenientes de dicha región costera.

Después de que por más de un siglo no se identificaron casos de cólera en Latinoamérica, en 1991 surgió la pandemia que abarcó Centroamérica y Sudamérica. Después de que inicialmente atacó de modo rápido y abrumador a millones de personas (fig. 156-2), el grueso de la enfermedad disminuyó de modo notable en las dos regiones mencionadas, aunque, como se había observado en África 20 años antes, la cepa epidémica El Tor fue capaz de establecerse en corrientes de agua dulce de tierra adentro y no en su clásico nicho de aguas salinas costeras. En 2010, después de más de un siglo, el cólera reapareció en Haití.

En octubre de 1992, en la región sureste de la India, un nuevo serogrupo O139 causó un brote a gran escala. Dicho microorganismo, al parecer, deriva de El Tor O1, pero posee LPS diferentes y una cápsula de polisacárido con antígeno O, relacionado desde el punto de vista inmunitario (los microorganismos O1 no están encapsulados). Después de propagarse al principio en 11 países de Asia (fig. 156-3), de nuevo *V. cholerae* O139 ha sido sustituido en gran medida por O1, pero O139 origina aún una escasa cantidad de casos en algunos países asiáticos. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad generadas por *V. cholerae* O139 son idénticas a las del cólera por O1. Sin embargo, la inmunidad contra una variedad no protege contra los efectos de la otra.

**■ PATOGENIA**

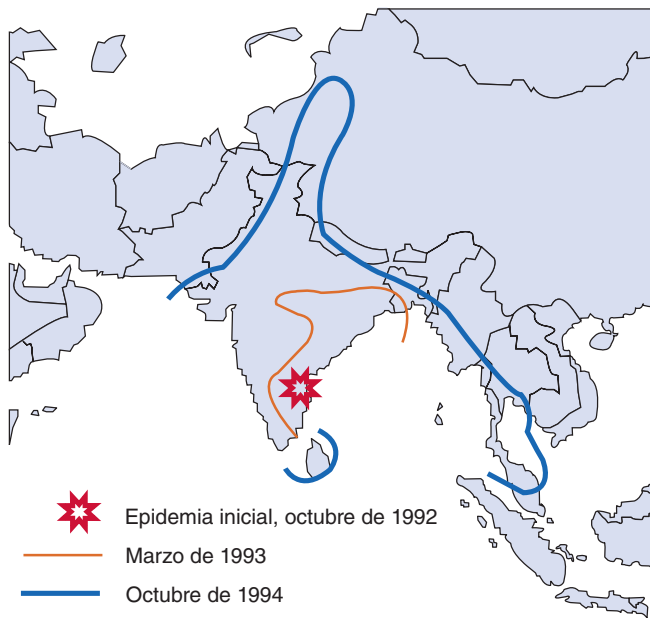
En el análisis final, el cólera es una enfermedad mediada por toxinas. La diarrea acuosa que le es característica, es producida por la toxina del cólera, potente enterotoxina proteínica elaborada por el vibrión homónimo en el intestino delgado. La fimbria corregulada por toxina (TCP, *toxin-coregulated pilus*) tiene tal denominación porque su síntesis es modulada en paralelo a la de la toxina del cólera y es esencial para que el vibrión mencionado sobreviva y se multiplique (colonice) en el intestino delgado. La toxina del cólera, la TCP y otros factores de virulencia

son regulados de manera coordinada por ToxR, proteína que modula la expresión de los genes que codifican los factores de virulencia en respuesta a señales del entorno, por medio de una cascada de proteínas reguladoras. Otros procesos moduladores más, que incluyen respuestas bacterianas al número de bacterias (población) (fenómeno conocido como *percepción del quórum*) controlan la virulencia de *V. cholerae*.

Una vez establecido en el intestino delgado del ser humano, el vibrión genera la toxina del cólera, la cual consiste en la fracción monomérica enzimática (subunidad A) y la fracción de unión pentamérica (subunidad B). El pentámero B se une al gangliósido GM<sub>1</sub>, un receptor glucolípido

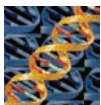


**Figura 156-2** Propagación de *Vibrio cholerae* O1 en América, 1991 a 1994. (Con autorización y por cortesía del Dr. Robert V. Tauxe, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta.)



**Figura 156-3** Propagación de *Vibrio cholerae* O139 en el subcontinente indio y otras partes de Asia, 1992 a 1994. (Con autorización y por cortesía del Dr. Robert V. Tauxe, CDC, Atlanta.)

pídico de la superficie de las células epiteliales para la toxina y esta unión hace posible la liberación de la subunidad A al citosol. La subunidad A activada ( $A_1$ ) transfiere de manera irreversible la ADP-ribosa desde el dinucleótido de nicotinamida y adenina a la proteína específica de esta subunidad, que es el componente regulador de la ciclasa de adenilato que se une al trifosfato de guanosa (GTP, *guanosine triphosphate*). La proteína G ribosilada por difosfato de adenosina (ADP, *adenosine diphosphate*) regula al alza la actividad de la ciclasa de adenilato; que resulta en la acumulación intracelular de concentraciones elevadas de monofosfato de adenosina (AMP, *adenosine monophosphate*) cíclico. Por su parte, el AMP cíclico inhibe el sistema de entrada de sodio de las células de las vellosidades y activa el sistema de salida de cloruro en las células de las criptas, lo cual determina la acumulación de cloruro sódico dentro de la luz intestinal. Como el agua se mueve pasivamente para mantener la osmolalidad, se acumula un líquido isotónico en la luz del intestino. Cuando el volumen de dicho líquido supera la capacidad de resorción del resto del intestino, se produce una diarrea acuosa. Si no se sustituyen de manera suficiente los líquidos y los electrolitos perdidos, se instaura el estado de choque (a causa de la deshidratación tan profunda) y la acidosis (por la pérdida de bicarbonato). Aunque la alteración de la vía de la ciclasa de adenilato es el principal mecanismo por el cual la toxina de cólera causa un exceso de secreción de líquidos, no es el único mecanismo que interviene. Cada vez es mayor el número de pruebas que indica que la toxina de cólera también potencia la secreción intestinal a través de las prostaglandinas y los receptores de histamina nerviosos.



El genoma de *V. cholerae* comprende dos cromosomas circulares. La transferencia génica lateral ha intervenido de manera decisiva en la evolución de *V. cholerae* epidémico. Los genes que codifican la toxina de cólera (*ctxAB*) forman parte del genoma de un bacteriófago denominado CTX $\Phi$ . El receptor de este fago sobre la superficie de *V. cholerae* es el TCP, factor esencial para la colonización entérica. Como *ctxAB* forma parte de un elemento genético móvil (CTX $\Phi$ ), la transferencia horizontal del fago puede ser la causa de la aparición de nuevos serogrupos toxígenos de *V. cholerae*. Hay otra serie de genes importantes para la patogenicidad de *V. cholerae*, como los genes que codifican la biosíntesis de TCP, los cuales codifican los factores complementarios de colonización y los que regulan la expresión de los factores de virulencia, que están agrupados en uno o dos cromosomas de *V. cholerae*. Estos grupos de genes de la virulencia se denominan islas de patogenicidad de *V. cholerae*. En otras

bacterias patógenas, también se observan agrupamientos similares de genes de la virulencia. Parece que estas islas de patogenicidad se adquieren a través de una transferencia génica horizontal. *Vibrio cholerae* O139 probablemente proviene de la cepa El Tor O1 que adquirió los genes para la síntesis del antígeno O139 por transferencia génica horizontal.

### ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las personas infectadas por *V. cholerae* O1 u O139 muestran manifestaciones clínicas muy diversas. Algunas no tienen síntomas o presentan sólo diarrea leve; otras tienen como cuadro clínico inicial diarrea explosiva y letal, que comienza de forma repentina (*cholera gravis*). No se conoce en detalle la explicación de los signos y los síntomas tan diversos, pero incluyen el nivel de inmunidad preexistente, el tipo de sangre y el estado nutricional. En la persona no inmune, después de un periodo de incubación de 24 a 48 h, la enfermedad comienza de modo característico con diarrea acuosa e indolora de inicio repentino, que puede tornarse abundante en muy breve plazo. Los sujetos suelen vomitar. En los casos más graves, el volumen fecal supera 250 ml/kg en las primeras 24 h. Si no se sustituyen los líquidos y los electrolitos, el enfermo sufre un choque hipovolémico y fallece. En general, no se observa fiebre. Los calambres originados por los trastornos electrolíticos son frecuentes. Las heces tienen un aspecto característico: líquido no bilioso, gris, ligeramente opaco, con restos de moco, sin sangre y con un olor ligeramente dulce, no molesto. Se ha aplicado el apodo de heces en “agua de arroz” por su semejanza con el agua en la que se ha lavado el arroz (fig. 156-4). Los síntomas clínicos son paralelos a la reducción de volumen: cuando la pérdida alcanza 5% del peso corporal normal, aparece sed; si la pérdida es de 5 a 10%, se observa hipotensión postural, debilidad, taquicardia y disminución de la turgencia cutánea; >10%, se observa oliguria, pulsos débiles o ausentes, hundimiento de los globos oculares (y en los lactantes de las fontanelas), fruncimiento de la piel (“piel de lavanderas”), somnolencia y coma. Las complicaciones derivan de manera exclusiva de los efectos de la pérdida de volumen y electrolitos y comprenden, entre otros, insuficiencia renal consecutiva a necrosis tubular aguda. Por tanto, las complicaciones se evitan con la administración de un trata-



**Figura 156-4** Heces en “agua de arroz” en el cólera. Se identifica el moco flotante y el aspecto grisáceo acuoso. (Con autorización y por cortesía del Dr. ASG Faruque, Internacional Centre for Diarrhoeal Disease Research, Dhaka.)



miento hidrosalino apropiado, con lo cual se limita el proceso, que desaparece en unos pocos días.

Los datos de laboratorio suelen revelar una elevación del hematócrito (debida a hemoconcentración) en enfermos sin anemia, leucocitosis neutrofílica leve, incrementos del nitrógeno de la urea sanguínea y de la creatinina compatibles con hiperazoemia prerrenal; concentraciones de sodio, potasio y cloruro normales; bicarbonato reducido de modo considerable (<15 mmol/L) y una elevación del desequilibrio aniónico (debido a aumento simultáneo de lactato, proteínas y fosfatos del suero). El pH en sangre arterial suele ser bajo (~7.2).

### ■ DIAGNÓSTICO

La sospecha clínica de cólera se puede confirmar al identificar *V. cholerae* en las heces; no obstante, debe solicitarse de forma específica la búsqueda de este microorganismo. En manos expertas, aquél puede detectarse de modo directo con el microscopio de campo oscuro en las preparaciones en fresco de heces recientes y es posible precisar el serotipo por inmovilización con antisueros específicos. El aislamiento del microorganismo en el laboratorio necesita la utilización de un medio selectivo como el de agar taurocolato-telurita-gelatina (TTG, *taurocholate-tellurite-gelatin*) o agar con tiosulfato-citrato-sales biliares-sacarosa (TCBS, *thiosulfate-citrate-bile salts-sucrose*). Si se prevé que las maniobras de preparación serán muy lentas y tardías, cabe utilizar el medio de transporte Carey-Blair, el medio enriquecido con agua peptonada-alcalinos o ambos tipos de medios. En áreas endémicas, casi no se necesita la confirmación ni la caracterización bioquímica, si bien tales procedimientos pueden ser útiles en sitios en que *V. cholerae* es un microorganismo poco común. Los métodos bioquímicos y microbiológicos corrientes para estudio de Enterobacteriaceae bastarán para identificar *V. cholerae*. Todos los vibriones son oxidasa positivos. En el presente, se dispone en el comercio de tiras para detección de antígeno del cólera, que se obtienen de puntos de venta, para utilizar en el campo o en aquellos sitios que no cuentan con instalaciones de laboratorio.

### TRATAMIENTO Cólera

La persona muere de cólera por choque hipovolémico y, por ello, en primer lugar y como factor prioritario es indispensable proporcionar tratamiento con líquidos y otras medidas de apoyo. Con base en el nivel de deshidratación (cuadro 156-1) y en la edad y el peso del enfermo, antes que nada es necesario recuperar con rapidez la euvolemia y, a partir de ese momento, conservar la hidratación adecuada para sustituir las pérdidas de líquidos constantes (cuadro 156-2). La administración de soluciones de rehidratación oral (ORS, *oral rehydration solution*) aprovecha los mecanismos del transporte conjunto de hexosa-Na<sup>+</sup> para desplazar el sodio ionizado a través de la mucosa intestinal junto con una molécula de transporte activo,

**CUADRO 156-1** Valoración del grado de deshidratación en enfermos de cólera

Grado de deshidratación	Manifestaciones clínicas
Ninguno o leve, pero presencia de diarrea	Sed en algunos casos; <5% de pérdida del peso corporal total
Moderado	Sed, hipotensión postural, debilidad, taquicardia, disminución de la turgencia cutánea, sequedad de boca y lengua, no hay lágrimas: 5 a 10% de pérdida del peso corporal total
Profundo	Sujeto inconsciente, con letargo o "laxitud"; pulso débil o ausencia de pulso; imposibilidad de beber; ojos hundidos en las órbitas (y en los lactantes, fontanelas hundidas); >10% de pérdida del peso corporal total

**CUADRO 156-2** Tratamiento del cólera, con base en el grado de deshidratación<sup>a</sup>

Grado de deshidratación y edad del paciente (peso)	Tratamiento
<b>Ninguno o leve, pero hay diarrea<sup>b</sup></b>	
<2 años	Un cuarto a media taza (50 a 100 ml) de ORS hasta un máximo de 0.5 L/día
2-9 años	Media a 1 taza (100 a 200 ml) de ORS, hasta un máximo de 1 L/día
≥10 años	Todo el volumen de ORS que se desee hasta un máximo de 2 L/día
<b>Moderado<sup>b,c</sup></b>	
<4 meses (<5 kg)	200-400 ml de ORS
4-11 meses (5-<8 kg)	400-600 ml de ORS
12-23 meses (8-<11 kg)	600-800 ml de ORS
2-4 años (11-<16 kg)	800-1 200 ml de ORS
5-14 años (16-<30 kg)	1 200-2 200 ml de ORS
≥15 años (≥30 kg)	2 200-4 000 ml de ORS
<b>Grave<sup>b</sup></b>	
Todas las edades y todos los pesos	Sustitución con solución de Ringer con lactato por vía IV (si no se dispone de ella, solución salina normal): 100 ml/kg en el primer período de 3 h (o el primer período de 6 h en niños <12 meses de vida); comenzar de forma rápida para después disminuir el ritmo; se administrará un total de 200 ml/kg en las primeras 24 h; continuar hasta que la persona esté consciente, ingiera ORS y hasta que el pulso no sea débil

**Nota:** continuar con la alimentación normal durante el tratamiento.

<sup>a</sup> Con autorización de World Health Organization: First steps for managing an outbreak of acute diarrhoea. Global Task Force on Cholera Control, 2009 ([www.who.int/topics/cholera](http://www.who.int/topics/cholera)). ORS, solución de rehidratación oral.

<sup>b</sup> Revalorar con regularidad y cuantificar la cantidad de heces y vómitos expulsados.

<sup>c</sup> Las cantidades de ORS señaladas deben administrarse en las primeras 4 horas.

como la de glucosa (o galactosa). Al Na<sup>+</sup> le siguen el Cl<sup>-</sup> y el agua. El mecanismo de transporte mencionado permanece intacto incluso en la fase en que es activa la toxina del cólera. Es posible elaborar ORS al agregar agua "segura" a bolsitas o saquitos preempacados que contengan sales y azúcar o al agregar media cucharadita cafetera de sal de mesa (NaCl; 3.5 g) y cuatro cucharadas soperas de azúcar de caña (glucosa; 40 g) a 1 L de agua limpia y segura. Hay que fomentar la ingestión de potasio en bananas o agua de coco verde. Se cuenta con diversas presentaciones de ORS y, hoy en día, la OMS recomienda ORS de "baja osmolaridad" para tratar a personas con diarrea deshidratante de cualquier causa (cuadro 156-3). Si es posible contar con ORS a base de arroz, se considera que es mejor que la ORS corriente en el tratamiento del cólera. En personas que no pueden ingerir líquidos, es posible administrar ORS a través de una sonda nasogástrica; sin embargo, el tratamiento óptimo de sujetos con deshidratación profunda incluye proporcionar soluciones y electrolitos por vía intravenosa (IV). En el grupo mencionado es frecuente que haya acidosis profunda (pH <7.2), razón por la cual la solución de Ringer con lactato es la más indicada entre los productos comerciales (cuadro 156-4). Es importante utilizar dicha solución y agregar complementos de potasio, de preferencia por vía oral. El déficit total de líquidos en personas con deshidratación profunda (>10% del peso corporal) puede ser sustituido de forma segura en las primeras 3 a 6 h de tratamiento y, de esa cantidad, la mitad se sustituye en la primera hora. Con frecuencia se observan calambres musculares y tetania transitorios. A continuación, en general se

**CUADRO 156-3** Composición de la solución de la hidratación oral (ORS) con menor osmolaridad de la Organización Mundial de la Salud<sup>a,b</sup>

Constitutivo	Concentración, mmol/L
Na <sup>+</sup>	75
K <sup>+</sup>	20
Cl <sup>-</sup>	65
Citrato <sup>c</sup>	10
Glucosa	75
Osmolaridad total	245

<sup>a</sup> Contiene (por sobre para agregar a 1 L de agua potable): NaCl, 2.6 g; Na<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>7</sub>·2H<sub>2</sub>O, 2.9 g; KCl, 1.5 g y glucosa (anhidra), 13.5 g.

<sup>b</sup> Si no se cuenta con ORS preempacada, se puede recurrir a otro preparado casero sencillo al combinar 3.5 g (media cucharadita cafetera) de cloruro de sodio con 50 g de cereal precocido de arroz o 40 g (cuatro cucharadas soperas) de azúcar corriente (sacarosa) en 1 L de agua potable. En ese caso, habrá que aportar por separado el potasio (es decir, el que se encuentra en el jugo de naranja o el agua de coco verde).

<sup>c</sup> Citrato, 10 mmol/L, que proporciona 30 mmol/L de HCO<sub>3</sub>.

prosigue con el tratamiento oral, en el cual se intenta aportar igual cantidad de líquidos que los excretados. Sin embargo, en los enfermos con diarrea abundante continua, quizá sea preciso el tratamiento intravenoso prolongado para compensar las pérdidas de líquido por el tubo digestivo. Puede aparecer hipopotasemia grave, pero ésta responde a los complementos de potasio intravenosos o ingeridos. Cuando no existe un equipo apropiado para vigilar la evolución del enfermo, la rehidratación oral y la administración de complementos de potasio orales resultan más seguros que el tratamiento intravenoso.

Aunque no es necesario para la curación del proceso, el uso de antibióticos a los que el microorganismo sea sensible reduce la duración y el volumen de las pérdidas hídricas y apresura la eliminación de agentes patógenos por las heces. La OMS recomienda administrar antibióticos a las personas con cólera sólo si están fuertemente deshidratadas, aunque suele estar justificado su empleo más amplio. La doxiciclina (una sola dosis de 300 mg) o la tetraciclina (12.5 mg/kg de peso cuatro veces al día durante tres días) puede ser eficaz en adultos, pero no se recomienda su uso en niños menores de ocho años de vida por su posible depósito en los huesos y en los dientes en desarrollo. Un problema perpetuo es la resistencia a nuevos fármacos. En el caso de adultos y mujeres no embarazadas que presentan cólera en que prevalece la resistencia a la tetraciclina, entre los sustitutos clínicamente eficaces están: ciprofloxacina (una sola dosis [30 mg/kg de peso, sin exceder un total de 1 g] o en un ciclo breve [15 mg/kg dos veces al día durante tres días, que no exceda un total diario de 1 g]); eritromicina (40 a 50 mg/kg

de peso diariamente en tres fracciones, durante tres días) o azitromicina (una sola dosis de 1 g). El tratamiento de embarazadas y niños suele ser a base de eritromicina o azitromicina (10 mg/kg de peso en niños).

### ■ PROFILAXIS

El abastecimiento de agua limpia, las instalaciones sanitarias higiénicas para la eliminación de las heces, la mejoría del estado de nutrición y las normas de higiene en la preparación y la conservación de los alimentos en el hogar podrían reducir sobremanera la incidencia del cólera.

Se ha prestado mucha atención en los dos últimos decenios a la preparación de una vacuna contra el cólera, centrada sobre todo en el empleo de una vacuna de cepas vivas por vía oral. La vacuna tradicional de bacterias muertas por vía intramuscular aporta muy poca protección a los sujetos no inmunizados y provoca reacciones adversas, como dolor en el lugar de inyección, malestar general y fiebre. La limitada eficacia de la vacuna se debe, por lo menos en parte, a su incapacidad para inducir una respuesta inmunitaria local en la superficie de la mucosa entérica.

Se están perfeccionando dos tipos de vacuna oral. La primera es la vacuna de células enteras (WC, *whole-cell*) muertas, preparada con y sin la subunidad B no tóxica de la toxina de cólera (vacuna WC/BS y vacuna WC, respectivamente). En estudios de campo en que los testigos recibieron placebo en Bangladesh, con las vacunas hechas de microorganismos muertos se logró protección notable contra el cólera en los primeros seis meses después de aplicada y las tasas de protección fueron de ~58% en el caso de la vacuna WC y de 85% para la vacuna WC/BS. Tres años después de aplicar la vacuna, la tasa de eficacia protectora de las dos vacunas disminuyó ~50%. La inmunidad se conservó relativamente en personas que fueron vacunadas después de los cinco años de vida, pero tal situación no se conservó de manera adecuada en personas de menor edad vacunadas. La vacuna WC/BS resultó eficaz en un estudio realizado en poblaciones de países subsaharianos de África, en que había una elevada prevalencia de infección por VIH. Las investigaciones con vacunas WC con microorganismos muertos, elaboradas localmente, han generado resultados promisorios en Vietnam y en Calcuta, India. Las vacunas orales con microorganismos muertos también confieren protección "colectiva" a personas no vacunadas que viven muy cerca de individuos vacunados. Hoy en día, la OMS recomienda que la vacunación contra el cólera sea parte de un plan mucho mayor en el caso de poblaciones en peligro de presentar cólera de tipo epidémico. Las vacunas orales con microorganismos muertos se distribuyen en Europa y Asia, pero (a semejanza de otras vacunas contra el cólera) no se cuenta con ellas en Estados Unidos.

El segundo tipo de vacuna contra el cólera que está en fase de perfeccionamiento entraña el uso de cepas vivas atenuadas y que pueden ingerirse de los microorganismos, las cuales se obtienen, por ejemplo, al aislar o crear mutantes que no poseen los genes que codifican la toxina del cólera. La CVD 103-HgR, una vacuna con tales características, fue inocua e inmunógena en estudios de fases 1 y 2, pero generó mínima protección en un gran estudio de campo en Indonesia. Se han preparado con la cepa El Tor y con *V. cholerae* O139, otras vacunas con microorganismos vivos atenuados que pueden ser útiles en el futuro y que se encuentran en fase de investigación en seres humanos. Constituye una prioridad la obtención de vacunas eficaces e inocuas contra el cólera y las estrategias gracias a las cuales se obtenga inmunidad protectora permanente de la mucosa, especialmente en adultos y niños desnutridos, pobres y que pueden estar infectados por VIH (las personas expuestas al mayor peligro de presentar cólera). Como se mencionó, no se distribuye la vacuna contra el cólera en el comercio de Estados Unidos.

### OTRAS ESPECIES DE VIBRIONES



El género *Vibrio* incluye algunos agentes patógenos para el ser humano que no causan el cólera clínico. Los vibriones no coléricos, los cuales abundan en aguas costeras de todo el mundo, pueden alcanzar un número importante en los tejidos de moluscos que se alimentan por medio de filtros. Como consecuencia, los seres humanos se infectan a menudo después de ingerir agua de mar o crustáceos crudos o mal cocidos (cuadro 156-5). En cultivos en agar de sangre o

**CUADRO 156-4** Composición electrolítica de las heces del cólera y la solución de rehidratación intravenosa

Sustancia	Concentración, mmol/L			
	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	Base
Heces				
Adulto	135	15	100	45
Niño	100	25	90	30
Ringer con lactato	130	4 <sup>a</sup>	109	28

<sup>a</sup> Se requieren complementos de potasio, de preferencia ingeridos, para compensar las pérdidas habituales de potasio en las heces.

**CUADRO 156-5** Características de algunos vibrios que no producen cólera

Microorganismo	Vehículo o actividad	Persona en riesgo	Síndrome
<i>V. parahaemolyticus</i>	Marisco, agua de mar	Normal	Gastroenteritis
	Agua de mar	Normal	Infección de las heridas
<i>V. cholerae</i> no O1/O139	Marisco, viajes	Normal	Gastroenteritis
	Agua de mar	Normal	Infección de las heridas, otitis media
<i>V. vulnificus</i>	Marisco	Inmunodeprimida <sup>a</sup>	Septicemia, celulitis secundaria
	Agua de mar	Normal, inmunodeprimida <sup>a</sup>	Infección de las heridas, celulitis
<i>V. alginolyticus</i>	Agua de mar	Normal	Infección de las heridas, celulitis, otitis
	Agua de mar	Quemaduras, hospedadores inmunodeprimidos	Septicemia

<sup>a</sup> En particular, hepatopatía o hemocromatosis.

Fuente: cuadro 161-3 en *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14a edición.

medio de MacConkey, es posible identificar a muchos de los vibriones no coléricos, ya que ambos contienen suficiente cloruro de sodio como para favorecer la proliferación de estas especies halófilas. En el laboratorio de microbiología, es posible diferenciar especies de los vibriones mencionados por medio de métodos bioquímicos corrientes. De los microorganismos en cuestión, los más importantes son *V. parahaemolyticus* y *V. vulnificus*.

Los dos grandes tipos de síndromes que ocasionan las especies de vibriones que se examinaron antes son las enfermedades del tubo digestivo (causadas por *V. parahaemolyticus*, *V. cholerae* no O1/O139, *V. mimicus*, *V. fluvialis*, *V. hollisae* y *V. furnissii*) e infecciones de partes blandas (originadas por *V. vulnificus*, *V. alginolyticus* y *V. damsela*). *Vibrio vulnificus* también causa septicemia primaria en algunos individuos inmunodeprimidos.

### ■ ESPECIES QUE CAUSAN PREDOMINANTEMENTE TRASTORNOS DEL TUBO DIGESTIVO

#### *Vibrio parahaemolyticus*



Este microorganismo halófilo, de distribución muy amplia en entornos marinos, causa enteritis de origen alimentario a escala mundial. Se pensó originalmente que dicha especie intervino en la enteritis en Japón en 1953 y, según un estudio, originó 24% de los casos notificados, cifra que posiblemente provino de la práctica común de ingerir mariscos crudos en tal país. En Estados Unidos, los brotes de un origen común de diarrea causados por tal microorganismo fueron atribuidos al consumo de mariscos mal cocidos o con manipulación inadecuada o de otros alimentos contaminados con agua de mar. Desde mediados del decenio de 1990, ha aumentado en varios países la incidencia de infecciones por *V. parahaemolyticus*, incluido Estados Unidos. Dicho incremento se puede explicar por la afición con serotipos O3:K6, O4:K68 y O1:K no tipificable, que están vinculados genéticamente entre sí. La enteropatogenicidad de *V. parahaemolyticus* depende de su capacidad de originar hemólisis en agar Wagatsuma (es decir, el fenómeno Kanagawa). El mecanismo por el cual dicho microorganismo origina diarrea no se ha dilucidado, pero la secuencia genómica de *V. parahaemolyticus* contiene dos sistemas de secreción de tipo III, que inyectan directamente proteínas bacterianas tóxicas en las células del hospedador. Se considerará *V. parahaemolyticus* como posible causa en los casos de diarrea que se pueden relacionar, desde el punto de vista epidemiológico, con el consumo de mariscos o con el mar en sí.

Las infecciones por *V. parahaemolyticus* originan dos trastornos entéricos diferentes en su presentación inicial. El más común de éstos (que comprende casi todos los casos en Estados Unidos) se caracteriza por diarrea acuosa, la cual suele aparecer junto con cólicos abdominales, náusea y vómito y que en ~25% de los pacientes se acompaña también de fiebre y escalofríos. Después de un periodo de incubación que va de 4 h a cuatro días, aparecen los síntomas, los cuales persisten tres días en

promedio. La disentería, que es el cuadro inicial menos frecuente, se caracteriza por cólicos abdominales intensos, náusea, vómito y expulsión de heces con sangre o moco. *Vibrio parahaemolyticus* también ocasiona casos raros de infección de heridas y otitis, así como de otros casos de septicemia todavía más inusuales.

Muchos de los cuadros clínicos de los trastornos del tubo digestivo vinculados con *V. parahaemolyticus*, sea cual sea su manifestación inicial, desaparecen por sí solos y no necesitan tratamiento con antimicrobianos ni hospitalización. Son muy infrecuentes las muertes de personas con buen funcionamiento inmunitario. Las infecciones graves surgen cuando existen enfermedades de “fondo” o primarias, como son diabetes, hepatopatía preexistente, estados de sobrecarga de hierro e inmunodepresión. Los casos graves ocasionales deben ser tratados con sustitución de líquidos y antibióticos, como se describió en los casos de cólera.

#### *Vibrio cholerae* no O1/O139 (no colérico)

Los microorganismos de *V. cholerae* que no son O1/O139, heterogéneos, no se distinguen de *V. cholerae* O1 o O139 por medio de análisis bioquímicos sistemáticos, pero no muestran aglutinación con el antisero O1 u O139. Las cepas que no son O1/O139 han ocasionado varios brotes de gastroenteritis de origen alimentario que han sido estudiados en detalle y han originado casos esporádicos de otitis media, infección de heridas y bacteriemia. Se sabe que surgen brotes de gastroenteritis, pero las cepas de *V. cholerae* que no son del subtipo O1/O139, no causan epidemias de cólera. A semejanza de otros vibriones, *V. cholerae* no O1 está distribuido ampliamente en los ambientes marinos. En muchas de estas situaciones, los casos identificados en Estados Unidos se han vinculado con el consumo de ostras (ostiones) crudas o con un viaje reciente, de manera clásica a México. El amplio espectro clínico de la enfermedad diarreica causada por tales microorganismos quizá proviene de sus atributos de virulencia heterogénea propia del grupo.

En Estados Unidos, ~50% de todos los microorganismos *V. cholerae* no O1/O139 aislados proviene de muestras de heces. El periodo habitual de incubación en caso de gastroenteritis por tales microorganismos es menor de dos días y el cuadro clínico dura dos a siete días. El individuo puede tener abundantes defecaciones acuosas o quizá las heces se encuentren parcialmente formadas, tal vez sean menos voluminosas y muestren sangre o moco. La diarrea origina deshidratación profunda. Muchos sujetos presentan cólicos abdominales, náusea, vómito y fiebre. A semejanza de los enfermos de cólera, los individuos gravemente deshidratados deben recibir soluciones orales o intravenosas; no se ha definido la utilidad de los antimicrobianos.

Las infecciones extraintestinales por *V. cholerae* no O1/O139 casi siempre aparecen después de la exposición a agua de mar, sea por motivos ocupacionales o recreativos. Cerca de 10% de *V. cholerae* no O1/O139 aislados proviene de personas con infección de heridas o incisiones; 10%, de casos de otitis media y 20% de quienes padecen bacterie-



mia (la cual tiene particular tendencia a aparecer en individuos con hepatopatías). Las infecciones extraintestinales deben tratarse con antimicrobianos. Son escasos los datos para orientar en la selección de dichos fármacos y sus dosis, pero muchas de las cepas son sensibles *in vitro* a tetraciclinas, ciprofloxacina y cefalosporinas de tercera generación.

## ■ ESPECIES QUE CAUSAN PREDOMINANTEMENTE INFECCIÓN DE PARTES BLANDAS O BACTERIEMIA

(Véase también cap. 125.)

### *Vibrio vulnificus*

La infección por este microorganismo es inusual, pero es la causa más común de infecciones graves por *Vibrio* en Estados Unidos. A semejanza de muchos vibriones, este agente patógeno prolifera en los meses cálidos del verano y para multiplicarse necesita un entorno salino. En dicho país, las infecciones en seres humanos suelen aparecer en los estados costeros entre mayo y octubre y afectan con mayor frecuencia a varones >40 años de edad. Se ha vinculado de manera inequívoca a *V. vulnificus* con dos síndromes diferentes: septicemia primaria, que suele afectar a individuos con alguna hepatopatía primaria, así como infección primaria de heridas e incisiones que por lo común ataca individuos sin alguna enfermedad primaria (*vulnificus* significa en latín vulnerable o que “causa heridas”). Algunos autores han sugerido que *V. vulnificus* también origina gastroenteritis, independiente de otras manifestaciones clínicas. Este microorganismo posee diversos atributos de virulencia que incluyen una cápsula que le confiere resistencia a la fagocitosis y a la actividad bactericida del suero humano, así como una citolisina. La virulencia del microorganismo, la cual se mide como 50% de la dosis letal en ratones, aumenta en grado considerable en casos de sobrecarga de hierro; la observación anterior es compatible con la propensión que tiene *V. vulnificus* de infectar a las personas con hemocromatosis.

La septicemia primaria suele aparecer en individuos cirróticos o con hemocromatosis. Sin embargo, la bacteriemia por *V. vulnificus* también puede afectar a personas con trastornos hematopoyéticos o insuficiencia renal crónica; a aquellas que utilizan fármacos inmunodepresores o consumen bebidas alcohólicas o (en casos raros) a individuos sin alguna enfermedad primaria identificada. Después de un periodo medio de incubación de 16 h, aparecen malestar generalizado, escalofríos, fiebre y postración. Se ha observado que 33% de los pacientes termina por mostrar hipotensión, la cual suele manifestarse desde la hospitalización. En casi todos los sujetos, aparecen manifestaciones cutáneas (por lo común en 36 h a partir del comienzo) y abarcan, de manera característica, las extremidades (las inferiores con mayor frecuencia que las superiores). En una sucesión habitual, después de las zonas eritematosas, aparecen equimosis, vesículas y ampollas. De hecho, la presencia de septicemia y lesiones ampollares hemorrágicas en la piel sugiere la identidad de la enfermedad en situaciones apropiadas. A veces se identifican necrosis y esfacelo. En las pruebas de laboratorio, se identifica leucopenia con mayor frecuencia que leucocitosis, trombocitopenia y mayores concentraciones de productos de degradación de fibrina. Ha sido posible cultivar *V. vulnificus* de la sangre o de lesiones cutáneas. La tasa de mortalidad se acerca a 50% y muchos de los individuos que fallecen lo hacen por la septicemia incontrolable. Por tal razón, es de máxima importancia el tratamiento inmediato, que debe incluir antibioticoterapia con bases empíricas, desbridamiento intensivo y medidas de apoyo general. *Vibrio vulnificus* es sensible *in vitro* a diversos antibióticos, incluidas tetraciclinas, fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera generación. Los datos obtenidos de modelos animales sugieren que para combatir la septicemia por *V. vulnificus* debe utilizarse una fluoroquinolona o la combinación de minociclina y cefotaxima.

*Vibrio vulnificus* puede infectar heridas o incisiones recientes o anti-guas que se pongan en contacto con agua marina; es posible que el individuo haya tenido (o no) alguna enfermedad primaria. Después de un

lapso de incubación breve (4 h a cuatro días; en promedio, 12 h) comienza la enfermedad, con signos como hinchazón, eritema y, en muchos pacientes, dolor intenso alrededor de la herida. Después de esos signos y síntomas aparece celulitis, la cual se propaga pronto y a veces se acompaña de lesiones vesiculosas, ampollares o necróticas. Pocas veces hay siembra metastásica de la infección. Muchos de los enfermos tienen fiebre y leucocitosis. Se puede cultivar *V. vulnificus* de las lesiones de piel y en ocasiones de la sangre. La curación suele conseguirse mediante tratamiento con antimicrobianos y desbridamiento inmediato.

### *Vibrio alginolyticus*

Esta microorganismo se identificó por primera vez como agente patógeno humano en 1973 y, en el presente, se sabe que provoca infecciones ocasionales en heridas, oídos y ojos. Es el vibrión con mayor tolerancia a la sal, ya que puede crecer en concentraciones salinas >10%. Casi todas las cepas clínicas proceden de heridas sobreinfectadas, posiblemente por contaminación en la playa. La gravedad de la infección es variable, pero el proceso no suele ser grave y responde de manera adecuada a los antimicrobianos y el drenado. Se han descrito algunos casos de otitis externa, otitis media o conjuntivitis. El tratamiento con tetraciclina suele conseguir la curación. *Vibrio alginolyticus* constituye una causa inusual de bacteriemia en el hospedador inmunodeprimido.

### AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen cumplidamente las contribuciones valiosas de los doctores Robert Deresiewicz y Gerald T. Keusch, coautores de este capítulo en las ediciones previas de esta obra.

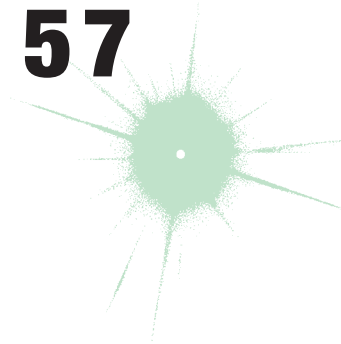
### LECTURAS ADICIONALES

- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Update on cholera—Haiti, Dominican Republic, and Florida, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 59:1637, 2010
- CHIN CS et al: The origin of the Haitian cholera outbreak strain. *N Engl J Med* 364:33, 2011
- LUCAS MES et al: Effectiveness of mass oral cholera vaccination in Beira, Mozambique. *N Engl J Med* 352:757, 2005
- RYAN ET: The cholera pandemic, still with us after half a century: Time to rethink. *PLoS Negl Trop Dis* 5:e1003, 2011
- SACK DA et al: Cholera. *Lancet* 363:223, 2004
- SAHA D et al: Single-dose azithromycin for the treatment of cholera in adults. *N Engl J Med* 354:2452, 2006
- SUR D et al: Efficacy and safety of a modified killed-whole-cell oral cholera vaccine in India: An interim analysis of a cluster-randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 374:1694, 2009
- VACCINE RESOURCE LIBRARY: Cholera Outbred Strains and Shigellosis (COTS) Program (<http://www.path.org/vaccineresources/details.php?i=736>)
- WORLD HEALTH ORGANIZATION: Cholera vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 85:117, 2010
- : *The Treatment of Diarrhoea: A Manual for Physicians and Other Senior Health Workers*. Geneva, World Health Organization, 2005 ([http://www.who.int/child\\_adolescent\\_health/documents/9241593180/en/index.html](http://www.who.int/child_adolescent_health/documents/9241593180/en/index.html))
- : Cholera: global surveillance summary 2008. *Wkly Epidemiol Rec* 84:309, 2009 (<http://www.who.int/wer/2009/wer8431/en/index.html>)
- : “Cholera” and “First steps for managing an outbreak of acute diarrhoea” ([www.who.int/topics/cholera/en/](http://www.who.int/topics/cholera/en/))

# CAPÍTULO 157

## Brucelosis

Michael J. Corbel  
Nicholas J. Beeching



### DEFINICIÓN

La brucelosis es una zoonosis bacteriana transmitida de forma directa o indirecta a los seres humanos por los animales infectados, en particular rumiantes y cerdos domésticos. Desde hace tiempo, su nombre coloquial ha sido *fiebre ondulante*, por su carácter remitente. Muestra distribución mundial, salvo unos cuantos países donde fue erradicada de los reservorios animales. El cuadro clínico inicial suele ser de una enfermedad febril aguda, pero sus manifestaciones clínicas suelen ser muy heterogéneas y no hay un signo patognomónico que oriente el diagnóstico. Por tal razón, el diagnóstico clínico debe ser reforzado por los resultados de análisis bacteriológicos o serológicos.

### ETIOLOGÍA

La brucelosis humana se debe a cepas de *Brucella*, género bacteriano que, según la información genética, abarca una sola especie, que es *Brucella melitensis*, con diversas variantes biológicas que muestran preferencias por hospedadores particulares. En fechas recientes, este punto de vista se ha puesto en duda con base en las diferencias detalladas en la estructura cromosómica y las preferencias del hospedador. Esta clasificación tradicional en especies *nomen* (con denominación) se ve favorecida tanto por las diferencias y por su esquema de clasificación que refleja de manera estrecha los modelos epidemiológicos de la infección. El sistema *nomen* identifica a *B. melitensis* como la principal causa de enfermedad sintomática en seres humanos y para los cuales el principal origen son ovejas, cabras y camellos; *B. abortus* suele adquirirse del ganado o de los búfalos; *B. suis* de los cerdos, pero existe una variedad enzoótica en renos y caribúes y en otros roedores; *B. canis* suele adquirirse más a menudo de perros; *B. ovis* causa enfermedad reproductiva en ovejas; *B. neotomae* es específica para roedores del desierto, y no tiene implicaciones claras en la enfermedad en seres humanos. Diversas brucelas se han aislado de mamíferos marinos y se han propuesto nombres nuevos para ellas, como especies nuevas *B. ceti* y *B. pinnipedialis*; por lo menos se ha descrito un caso de enfermedad en seres humanos adquirida en laboratorios, causada por una de las especies mencionadas y también se han notificado causas de infección natural (aparente) en personas. Al identificarse con frecuencia cada vez mayor las infecciones de mamíferos marinos, quizá se detecten más casos de infección zoonótica. Se han propuesto más especies nuevas que causan infección e incluyen especie nueva *B. microti* aislada de ratones de campo y especie nueva *B. inopinata* aislada de una persona a la que se colocó un implante de mama. Además, se ha observado que *Brucella* guarda gran semejanza con el género *Ochrobactrum*, el cual abarca bacterias del entorno que a veces aparecen en el caso de infecciones por microorganismos oportunistas.

Las brucelas son bacilos (o cocabacilos) no esporulados ni encapsulados, gramnegativos y pequeños. Proliferan en medio aerobio con peptona como sustancia base, incubados a 37°C; la proliferación de algunas especies es estimulada por la adición de CO<sub>2</sub> complementario. *In vivo*, las brucelas se comportan como parásitos intracelulares facultativos. Son susceptibles a la luz solar, la radiación ionizante y las temperaturas moderadas; se destruyen con la ebullición y la pasteurización, aunque son resistentes a la congelación y al secado (liofilización). Su resistencia al secado hace que sean estables en aerosol y ello facilita su transmisión por el aire. Las brucelas sobreviven incluso dos meses en quesos tiernos de leche de cabra u oveja; como mínimo, seis semanas en la tierra seca contaminada de orina, secreción vaginal o tejidos placentarios o fetales

infectados y como mínimo seis meses en tierra húmeda o estiércol líquido conservado en un medio frío y oscuro. Las bacterias son destruidas fácilmente con diversos desinfectantes de uso común, si se utilizan en circunstancias óptimas, pero posiblemente sean mucho más resistentes a bajas temperaturas o la presencia de contaminación orgánica intensa.

### EPIDEMIOLOGÍA



La brucelosis es una zoonosis cuya aparición guarda íntima relación con su prevalencia en los animales domésticos. La prevalencia global real de la brucelosis en seres humanos se desconoce, por la imprecisión del diagnóstico y la inadecuación de los sistemas de notificación y vigilancia de muchos países. Incluso en naciones desarrolladas, su verdadera incidencia quizá sea 10 a 20 veces mayor que las cifras informadas. La brucelosis de bovinos ha sido el objetivo de programas de erradicación en muchas partes del mundo y se le ha eliminado de conjuntos de bovinos de Australia, Nueva Zelanda, Bulgaria, Canadá, Chipre, Gran Bretaña (incluidas las islas del canal), Japón, Luxemburgo, Rumania, países de la Península Escandinava, Suiza y las Repúblicas Checa y Eslovaca, entre otras naciones. La incidencia de esta entidad patológica en ganado vacuno ha disminuido a un nivel muy bajo en Estados Unidos y en la mayor parte de los países de Europa occidental, con un cuadro clínico muy diverso en otras zonas del mundo. Se han señalado datos de que ha resurgido la enfermedad de manera moderada en el ganado bovino de la porción oriental de Europa después de los cambios económicos experimentados en años recientes y también han ocurrido nuevos brotes en Irlanda. Los intentos por erradicar la infección debida a *B. melitensis* en poblaciones de ovejas y cabras no han tenido tan buenos resultados. Dichos intentos han dependido sobre todo de programas de vacunación, que han fluctuado con los cambios en las situaciones económicas y políticas. En algunos países, como Israel, *B. melitensis* ha causado brotes graves en el ganado vacuno. La infección por este microorganismo representa todavía un grave problema de salud pública en países de la cuenca mediterránea, en las zonas occidental, central y sur de Asia y en parte de África, Sudamérica y Centroamérica.

La brucelosis humana suele vincularse con la exposición ocupacional o doméstica a animales infectados o sus productos. Entre las personas expuestas por su ocupación laboral a la infección están granjeros, ovejeros y cabreros, así como veterinarios y trabajadores de mataderos y plantas transformadoras de productos cárnicos en áreas endémicas. También están expuestos al peligro de contraer la enfermedad los miembros de la familia (incluidos niños) de las personas que intervienen en la cría de animales, aunque suele ser difícil diferenciar las infecciones de origen alimentario de la contaminación ambiental en esas circunstancias. Asimismo, están en peligro las personas que trabajan en laboratorios y que participan en la manipulación de cultivos o muestras infectadas. Los viajeros y los residentes urbanos suelen contagiarse de brucelosis por el consumo de alimentos contaminados. En países que han erradicado la enfermedad, los casos nuevos casi siempre provienen del contagio en naciones extranjeras. Los alimentos a los que se ha atribuido con mayor frecuencia el contagio son los productos lácteos, en particular los quesos tiernos, la leche no pasteurizada y los helados de leche; la carne y la médula ósea crudas pueden ser el punto de partida de la infección, pero ello ocurre en circunstancias excepcionales. Ha habido informes de casos de infección por contacto con productos cosméticos que contenían materiales fetales infectados. La transmisión de una persona a otra es muy rara y también lo es la infección por sangre o tejidos donados. La brucelosis es una infección intracelular crónica, pero no existe evidencia de incremento de la prevalencia o gravedad entre individuos con infección por VIH, estados de inmunodepresión u otras causas.

La brucelosis puede adquirirse por ingestión, inhalación o exposición percutánea o a través de las mucosas. La inyección accidental de cepas vivas de vacunas de *B. abortus* (19 y RB51) y *B. melitensis* (Rev 1) pueden causar enfermedad. *B. melitensis* y *B. suis* han sido creadas como armas biológicas por varios países y pueden explotarse con fines de bioterrorismo (cap. 221). Esta posibilidad debe hacer que se tenga en mente la posibilidad de un acontecimiento epidémico súbito inexplicado.

La exposición a brucelosis desencadena respuestas inmunitarias humoral y celular. Los mecanismos de protección inmunitaria contra la brucelosis en el ser humano parecen ser similares a los documentados en laboratorios con animales. La respuesta de infección y su resultado son influidos por la virulencia, la fase y la especie de la cepa infectante. Se han informado diferencias entre *B. abortus* y *B. suis* en los modos de penetración celular, compartimentación y procesamiento. Los anticuerpos favorecen la eliminación de las brucelas extracelulares por su acción bactericida y al facilitar la fagocitosis por polimorfonucleares y fagocitos mononucleares; no obstante, los anticuerpos solos no pueden erradicar la infección. Los microorganismos son captados por macrófagos y otras células y pueden establecer infección intracelular persistente. Las células diana son los macrófagos y los mecanismos bacterianos para suprimir la destrucción intracelular y la apoptosis generan poblaciones intracelulares muy grandes. Las bacterias que sufren opsonización son sometidas a fagocitosis activa por los neutrófilos y por monocitos. En éstas y en otras células, la unión inicial toma lugar a través de receptores específicos, lo cual incluye Fc, C3, fibronectina y proteínas transportadoras de manosa. Las bacterias que sufren opsonización desencadenan un estallido oxidativo en el interior de los fagocitos. Las bacterias que no tuvieron opsonización presentan internalización a través de receptores similares, pero con una eficacia mucho menor. Las cepas lisas entran en las células del hospedador a través de vías lipídicas. Los lipopolisacáridos (LPS, *lipopolysaccharide*), el glucano cíclico  $\beta$  y tal vez la proteína de invasión-unión (IalB) participan en este proceso. El factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor*  $\alpha$ ) que se produce en etapas tempranas de la infección, estimula a los linfocitos citotóxicos y activa los macrófagos, lo cual puede destruir a las brucelas intracelulares (quizás a través de la producción de oxígeno reactivo e intermediarios de nitrógeno) y puede eliminar la infección. Sin embargo, las brucelas virulentas pueden suprimir la respuesta del TNF- $\alpha$  y el control de la infección en esta situación depende de la activación de macrófagos y de interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Las citocinas, como la interleucina (IL) 12, favorecen la producción de IFN- $\gamma$ , lo cual desencadena respuestas de tipo  $T_H1$  y estimula la activación de los macrófagos. Las citocinas inflamatorias, incluidas IL-4, IL-6 e IL-10, debilitan la respuesta protectora. Como ocurre con otros tipos de infección intracelular, se supone que la réplica inicial de las brucelas acaece dentro de las células de los ganglios linfáticos que drenan la linfa del punto de entrada. La propagación hematogena ulterior puede originar una infección localizada crónica en cualquier sitio del organismo, aunque los afectados con mayor frecuencia son el sistema reticuloendotelial, los tejidos musculoesqueléticos y el aparato genitourinario. En la brucelosis, aparecen respuestas inflamatorias aguda y crónica y la reacción hística local puede incluir la formación de granulomas, con necrosis y caseificación o sin ellas. También pueden aparecer abscesos, sobre todo en la modalidad circunscrita crónica.

No se han definido con exactitud los factores que rigen la patogenia de *Brucella* y no se conocen en detalle los mecanismos que originan las manifestaciones de la enfermedad. El microorganismo es un agente patógeno "clandestino" cuya estrategia de supervivencia se centra en procesos gracias a los cuales no desencadena respuestas inmunitarias innatas y que le permiten vivir dentro de los monocitos. El LPS de *Brucella* (forma lisa), que posee una composición peculiar de cadena O, tiene actividad de endotoxina e interviene de manera decisiva en la capacidad pirógena y también en la resistencia a la fagocitosis y la destrucción en suero en el hospedador no inmune. Se cree que los lipopolisacáridos participan en la supresión de la fusión de fagosoma-lisosoma y desvían a las bacterias internalizadas hacia vacuolas ubicadas en el retículo endoplásmico, donde se lleva cabo la replicación intracelular. No se han aislado exotoxinas específicas, pero se ha identificado un tipo de sistema de secreción IV (VirB) que regula la supervivencia y el tránsito intracelulares. Con *B. abortus*, este sistema se activa por vía extracelular pero en *B. suis* se activa (por el pH bajo) sólo durante el crecimiento intracelular. *Brucella* produce proteínas estables al ácido que facilitan la supervivencia del microorganismo en los fagosomas y esto puede favorecer su resistencia a los intermediarios de oxígeno reactivo. También se ha notificado un sistema de secreción de tipo III con base en las estructuras flagelares modificadas. Las brucelas virulentas son resistentes a las defensas y producen una superóxido dismutasa de

Cu-Zn que incrementa su resistencia a productos intermediarios de oxígeno reactivo. Una proteína similar a la hemolisina puede inducir la liberación de brucelas a partir de células infectadas.

## ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La brucelosis casi siempre origina fiebre, que puede acompañarse de sudoración profusa, en especial por la noche. En áreas endémicas, la enfermedad es difícil de diferenciar de otras muchas que causan fiebre. Sin embargo, dos manifestaciones identificadas en el siglo XIX han permitido diferenciar la brucelosis de otras fiebres tropicales, como la tifoidea y el paludismo: 1) sin tratamiento, la fiebre de la brucelosis sigue un perfil ondulante que persiste semanas, antes de comenzar el periodo afebril, que puede ir seguido de recurrencias y 2) la fiebre de la brucelosis se acompaña de signos y síntomas musculoesqueléticos en ~50% de los pacientes.

Los síndromes clínicos causados por las diferentes especies (según la especie biológica afectada) son similares, aunque *B. melitensis* tiende a originar un cuadro clínico inicial más agudo y agresivo y *B. suis* induce abscesos circunscritos. Las infecciones por *B. abortus* pueden tener un comienzo más insidioso y con mayor facilidad se tornan crónicas. Hoy en día, se han notificado infecciones por *B. canis*, frecuentemente con la aparición de síntomas agudos del tubo digestivo.

El periodo de incubación varía de una semana a varios meses y la fiebre y otros síntomas pueden comenzar de manera repentina o inconstante. Además de la fiebre y la hiperhidrosis, hay apatía y fatiga cada vez más intensas; pérdida del apetito y de peso y un cuadro clínico inespecífico de mialgias, cefaleas y escalofríos. De modo general, el cuadro clínico inicial de la brucelosis sigue tres perfiles: enfermedad febril que se asemeja a la fiebre tifoidea, aunque menos intensa; fiebre con monoartritis aguda, normalmente en cadera o rodilla en niños de corta edad o fiebres de larga duración, postración y lumbalgia o coxalgia en pacientes de edad avanzada. En una zona endémica (p. ej., gran parte del Medio Oriente), cabría pensar en la posibilidad de brucelosis en toda persona con fiebre y dificultad para la ambulación que acude a la clínica, mientras no se demuestre lo contrario.

Datos que orientan para el diagnóstico en la anamnesis incluyen haber viajado a un área endémica; trabajar en un laboratorio de microbiología diagnóstica; consumir productos lácteos no pasteurizados (incluidos quesos blandos); contacto con animales, inoculación accidental con vacunas contra *Brucella* para animales (veterinaria) y, en zonas endémicas, antecedente de un cuadro similar en la familia (corroborado en casi 50% de los casos). En la mayoría de los enfermos, se advierten signos focales y los más habituales son dolor musculoesquelético y signos físicos en los huesos de las extremidades y de la cabeza y el tronco (~40% de los casos). La osteomielitis casi siempre afecta las vértebras lumbares y dorsales inferiores (torácicas), pero no las vértebras cervicales y dorsales superiores. Las articulaciones individuales más afectadas por la artritis séptica son las rodillas, las caderas, las sacroiliacas, los hombros y las esternoclaviculares y el dato característico puede ser monoartritis o poliartrosis. También puede acompañar a la artritis séptica una osteomielitis.

Además de las causas usuales de la osteomielitis vertebral o la artritis séptica, la entidad patológica más importante por incluir en el diagnóstico diferencial es la tuberculosis. El aspecto mencionado tiene una enorme trascendencia en la estrategia terapéutica y en el pronóstico, ya que algunos antimicrobianos usados contra la brucelosis también se utilizan como antifímicos. La artritis séptica en la brucelosis evoluciona lentamente y comienza con pequeñas erosiones pericapsulares. En las vértebras, las erosiones anteriores de la lámina terminal superior suelen ser los primeros signos, para terminar con afectación y esclerosis de toda la vértebra. A la postre surgen osteofitos anteriores, pero son raras la destrucción de las vértebras o la compresión de la médula espinal, datos que suelen sugerir la presencia de tuberculosis ([cuadro 157-1](#)).

Otros órganos o sistemas pueden verse afectados de una forma que podría sugerir fiebre tifoidea (salmonelosis). En promedio, 25% de los enfermos tiene tos seca, con escasos cambios identificables en las radiografías de tórax, aunque puede haber neumonía, empiema, adenopatía intratorácica o abscesos pulmonares. Se sabe que 25% de los pacientes tiene hepatoesplenomegalia y 10 a 20%, linfadenopatía notable; entre las entidades patológicas por incluir en el diagnóstico diferencial están los



**CUADRO 157-1** Diferenciación de la brucelosis y la tuberculosis en las radiografías de la columna vertebral

	Brucelosis	Tuberculosis
Localización	Zona lumbar y otras	Dorsolumbar
Vértabras	Múltiples o vecinas	Vecinas
Discitis	Tardía	Temprana
Cuerpo vertebral	Intacto hasta etapa tardía	Desde el comienzo se pierden los contornos morfológicos
Compresión del conducto raquídeo	Inusual	Frecuente
Epifisitis	Anterosuperior (signo de Pom)	General: región superior o inferior del disco, central o subperióstica
Osteofitos	Anterolateral (“pico de loro”)	Poco habitual
Deformidades	Pocas veces hay “deformidad en cuna”	Contornos cuneiformes anteriores, giba
Recuperación	Esclerosis, todo el cuerpo vertebral	Variable
Absceso paravertebral	Pequeño y circunscrito	Pérdida leve y circunscrita, apófisis transversa
Absceso del psoas	Raro	Más probable

padecimientos similares a la fiebre “glandular” (ganglionar), como la originada por el virus de Epstein-Barr, *Toxoplasma*, citomegalovirus, VIH o *Mycobacterium tuberculosis*. Incluso 10% de los varones tiene epididimoorquitis aguda que es necesario diferenciar de la parotiditis y de problemas quirúrgicos, como torsión del epidídimo. Aparecen prostatitis, inflamación de las vesículas seminales, salpingitis y pielonefritis. Se advierte mayor incidencia de pérdida fetal en las embarazadas infectadas, aunque no se han descrito cuadros teratógenos y la tendencia al aborto es menos notable en seres humanos que en animales de granja.

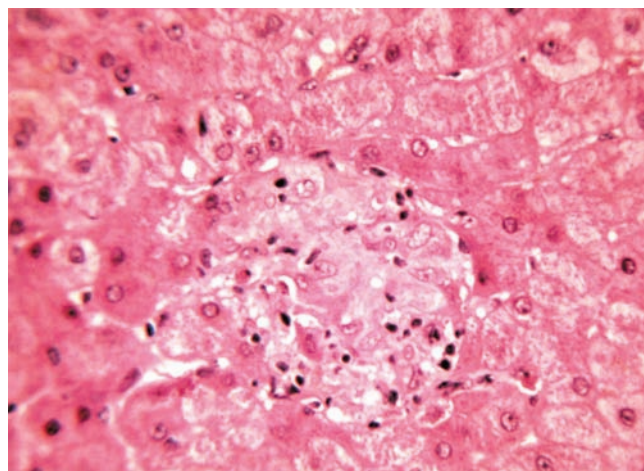
Es frecuente la afectación del sistema nervioso, con depresión y letargo, cuya intensidad no pueden advertir con precisión el paciente ni el médico, sino después del tratamiento. Una fracción pequeña de enfermos termina por mostrar meningoencefalitis linfocítica que remeda la neurotuberculosis, la leptoespirosis atípica y trastornos no infecciosos y que puede complicarse por un absceso intracerebral, diversos déficit de pares craneales o roturas de aneurismas micóticos.

La endocarditis aparece en ~1% de los casos y suele afectar la válvula aórtica (natural o protésica). La formación de abscesos metastásicos o la inflamación pueden hallarse en cualquier sitio del organismo; hay predilección por la glándula mamaria de la mujer y la tiroides. Pocas veces surgen maculopápulas inespecíficas y otras manifestaciones cutáneas y el paciente casi nunca se percató de ellas, incluso si aparecen.

**DIAGNÓSTICO**

El cuadro clínico de la brucelosis no es patognomónico y por ello el diagnóstico debe basarse en el antecedente de una posible exposición, manifestaciones iniciales compatibles con la enfermedad y el respaldo de los datos obtenidos en pruebas de laboratorio. La bioquímica habitual suele mantenerse dentro de límites normales, aunque puede haber un aumento de las concentraciones séricas de enzimas hepáticas y de la bilirrubina. El recuento de leucocitos en sangre periférica suele ser normal o bajo, con linfocitosis relativa. A veces se halla anemia leve. Pueden surgir trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada con aumento de las concentraciones de los productos de degradación del fibrinógeno. Por lo regular, la velocidad de eritrosedimentación y la concentración de proteína C reactiva son normales, pero pueden aumentar.

En líquidos corporales, como el líquido cefalorraquídeo (LCR) o el sinovial, la linfocitosis y las concentraciones bajas de glucosa son habi-



**Figura 157-1** Muestra de biopsia hepática de un paciente con brucelosis, donde se observa un granuloma no caseoso. (Con autorización de Mandell’s Atlas of Infectious Diseases, Vol II, in DL Stevens [ed]: Skin, Soft Tissue, Bone and Joint Infections, fig. 5-9.)

tuales. Resulta imposible utilizar el incremento de las concentraciones de la adenosina desaminasa en el LCR para diferenciar el trastorno de la meningitis tuberculosa, porque también aparece en la brucelosis. Las muestras de tejido para biopsia, por ejemplo de ganglios linfáticos o hígado, tal vez muestren granulomas no caseosos (fig. 157-1) sin bacilos acidoalcoholresistentes. En la brucelosis, los signos radiográficos de anomalía ósea surgen tardíamente y son mucho más leves comparados con los de la tuberculosis o la artritis séptica de otro origen, con menor destrucción de huesos y articulaciones. La gammagrafía con radioisótopos es más sensible que las radiografías simples y sigue generando resultados positivos mucho después de que el tratamiento erradique la enfermedad.

Es definitivo el aislamiento de brucelas de sangre, LCR, médula ósea o líquido sinovial o de material aspirado de tejidos o muestras para biopsia y en 50 a 70% de los enfermos los intentos de aislamiento de los microorganismos suelen resultar fructíferos. Los cultivos duplicados (en aire y en CO<sub>2</sub> al 10%, respectivamente) deben incubarse hasta por seis semanas. La concentración y la lisis de células de la capa leucocítica antes del cultivo pueden mejorar la tasa de aislamiento de dichos microorganismos. Los cultivos en sistemas modernos no radiométricos o de señales (p. ej., Bactec) se tornan positivos en siete a 10 días, pero deben conservarse como mínimo tres semanas antes de dictaminar que los resultados son negativos. Los cultivos deben ser manipulados bajo condiciones apropiadas para agentes patógenos peligrosos. Especies de *Brucella* pueden confundirse con *Agrobacterium*, *Ochrobactrum* o *Psychrobacter* (*Moraxella*) *phenylpyruvicus* mediante las tiras de identificación que se usan comúnmente para el diagnóstico en el laboratorio.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) realizada en sangre periférica tiene el enorme potencial de detectar bacteriemia, predecir la recurrencia y excluir “brucelosis crónica.” Tal vez la PCR sea más sensible y mucho más rápida que los hemocultivos y no conlleva el riesgo biológico que imponen los cultivos. Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos se utilizan en gran medida hoy en día, aunque no se han adoptado procedimientos estandarizados. Los preparadores para la región espaciadora entre los genes que codifican el RNA ribosómico de las fracciones 16S y 23S (*rrs-rrl*), la proteína de membrana externa *Omp2* (*outer-membrane protein*), la secuencia de inserción *IS711* y la proteína BCSP31 son sensibles y específicos. La sangre y otros tejidos son las muestras más apropiadas para análisis.

El análisis serológico suele aportar los únicos datos positivos de laboratorio en la brucelosis. En la infección aguda, aparecen de manera temprana anticuerpos de tipo IgM y poco después lo hacen los de tipo IgG e IgA. Todos ellos muestran actividad en las pruebas de aglutinación, sea en métodos realizados en tubo, placa o microaglutinación. En esta etapa, la mayoría de los enfermos tiene aglutininas detectables. Conforme evoluciona la enfermedad, las concentraciones de IgM disminuyen y cambian la avidéz y la distribución de subclases de IgG e IgA. Como

resultado, se reducen o se tornan indetectables los títulos de aglutininas. Sin embargo, si se usan otras pruebas podrán identificarse los anticuerpos y, entre ellas, están la prueba de fijación de complemento, la de antioglobulinas de Coombs y el enszimoinmunoanálisis de adsorción. No se ha establecido una cifra límite clara en cuanto a un título considerado como diagnóstico. Más bien, los resultados serológicos deben interpretarse en el contexto del antecedente de exposición y el cuadro clínico inicial. En zonas endémicas o en situaciones con posible exposición ocupacional, se consideran con certeza diagnóstica los títulos de aglutininas 1:320 a 1:640; en zonas no endémicas se considera de importancia el título  $\geq 1:160$ . Al repetir los análisis después de dos a cuatro semanas, se puede demostrar que han aumentado los títulos.

En casi todos los centros, el método estándar de aglutinación (SAT, *standard agglutination test*) sigue siendo el elemento básico para el diagnóstico serológico, aunque algunos investigadores confían más en la prueba del rosa de Bengala, que no ha sido totalmente validada para el diagnóstico en seres humanos. Las tiras reactivas que detectan IgM contra *Brucella* son útiles para el diagnóstico de infecciones agudas, pero son menos sensibles cuando los síntomas han durado varios meses. En un medio endémico, >90% de los pacientes con bacteriemia aguda muestra títulos de SAT de 1:320, como mínimo. En algunos centros, se usan otros métodos de detección inicial.

Todas las pruebas convencionales que utilizan células "lisas" de *B. abortus* como antígeno permiten detectar anticuerpos contra la cadena O de los LPS de *Brucella* (que es el antígeno dominante). Se observan reacciones cruzadas entre *B. abortus* y *B. melitensis* y *B. suis*, razón por la cual no tiene beneficio alguno duplicar las pruebas con los antígenos de estas últimas. También surgen reacciones cruzadas con las cadenas O de otras bacterias gramnegativas, como *Escherichia coli* O157, *Francisella tularensis*, *Salmonella enterica* grupo N, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Vibrio cholerae*. No se observan reacciones cruzadas entre los antígenos de superficie de cepas rugosas de *Brucella*, como *B. canis* o *B. ovis*; los métodos serológicos para estas especies deben utilizar un antígeno preparado de manera específica de una o de otra. La cepa de *B. abortus* viva en la vacuna RB51 no desencadena respuestas en los métodos serológicos estándar. Casi todos los antígenos proteínicos son compartidos por todas las cepas de *Brucella* y algunos son también comunes con *Ochrobactrum*. Los análisis de inmunotransferencia contra extractos proteínicos se han recomendado para el diagnóstico diferencial, pero no constituyen un procedimiento que haya sido validado.

## TRATAMIENTO Brucelosis

Los objetivos generales del tratamiento antimicrobiano contra la brucelosis son combatir la infección actual, aplacar los síntomas y evitar recurrencias. Los trastornos circunscritos pueden obligar a intervenciones quirúrgicas junto al tratamiento antimicrobiano más duradero y personalizado en cada caso. Además de la necesidad de siempre descartar la posibilidad de tuberculosis (o para evitar la aparición de resistencia), el régimen debe ser personalizado, bien para descartar de manera específica la monoterapia con un fármaco activo contra la tuberculosis (p. ej., la rifampicina) o para incluir un régimen antituberculoso completo.

La experiencia inicial con la estreptomycinina como monoterapia contra la brucelosis indicó que era frecuente la reaparición de la enfermedad y, desde entonces, se tornó la norma el uso de dos fármacos, como las tetraciclinas; sigue siendo la combinación más eficaz, pero cabe emplear otros esquemas (alternativos) y las opciones dependen de las normas locales o nacionales en cuanto a la utilización de rifampicina para tratar una infección no causada por micobacterias. En lo que se refiere a algunos antimicrobianos activos *in vivo*, es posible anticipar su eficacia mediante métodos *in vitro*. Sin embargo, innumerables cepas de *Brucella* muestran sensibilidad *in vitro* a muy diversos antimicrobianos que son ineficaces como métodos terapéuticos, incluidos diversos lactámicos  $\beta$ . Aún más, no hay consenso en cuanto al uso de las fluoroquinolonas, a pesar de mostrar actividad satisfactoria *in vitro* y una penetración de toda la célula por parte de muchos fármacos de esta categoría. Es probable

que el pH intravacuolar bajo sea un factor que explique la poca eficacia de tales fármacos.

En lo que toca a adultos con brucelosis no focal aguda (que haya durado menos de un mes), se necesita un ciclo de seis semanas de tratamiento que incorpore como mínimo dos antimicrobianos. La enfermedad compleja o focal obliga a usar las medidas terapéuticas tres meses o más. Es de gran importancia el cumplimiento exacto del régimen terapéutico, pues muchos casos de ineficacia manifiesta provienen de incumplimiento por parte del paciente; tal ineficacia casi nunca se origina de la aparición de resistencia a fármacos, aunque en un centro de atención de la salud se notificó una mayor resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX). Se han publicado pruebas satisfactorias de estudios retrospectivos donde un ciclo de tres semanas con dos fármacos brindó los mismos resultados adecuados en comparación con otro de seis semanas para el tratamiento y la prevención de recurrencias en niños, pero esta información no ha sido corroborada por estudios prospectivos.

El modelo de referencia para el tratamiento de la brucelosis en adultos comprende la aplicación intramuscular de estreptomycinina (0.75 a 1 g/día durante 14 a 21 días), junto con doxiciclina (100 mg dos veces al día por seis semanas). En investigaciones en seres humanos y estudios de observación, sólo 5 a 10% de los pacientes mostró recurrencias después del tratamiento comentado. El régimen alternativo usual (en la recomendación actual de la Organización Mundial de la Salud) incluye la rifampicina (600 a 900 mg/día), a la cual se agrega doxiciclina (100 mg dos veces al día) durante seis semanas. La tasa de recurrencia-ineficacia se acerca a 10%, pero aumenta a más de 20% en muchas situaciones no experimentales, tal vez porque disminuyen las concentraciones de doxiciclina y aumentan las tasas de eliminación (renal) con la administración concomitante de rifampicina. Los individuos que no toleran o no pueden tomar tetraciclinas (niños o embarazadas) pueden recibir dosis altas de TMP-SMX (dos a tres comprimidos de potencia normal dos veces al día en el caso de adultos, según su peso).

Un número cada vez mayor de datos confirma la utilidad de un aminoglucósido, como la gentamicina (5 a 6 mg/kg de peso al día durante dos semanas, como mínimo) en vez de la estreptomycinina. Ciclos breves han ocasionado altas tasas de ineficacia en adultos. Para niños con enfermedad no complicada, quizá baste un ciclo de cinco a siete días de administración de gentamicina y uno de tres semanas de TMP-SMX, pero aún se necesitan investigaciones prospectivas para basar tal recomendación. Las primeras experiencias con una fluoroquinolona como fármaco único fueron desalentadoras, aunque se sugirió que la combinación de ofloxacina o ciprofloxacina con la rifampicina durante seis semanas constituía una alternativa aceptable en vez de otros regímenes que duraban seis semanas para adultos. Sin embargo, los datos de un metaanálisis no corroboraron la utilidad de las fluoroquinolonas como fármacos de primera elección en tratamientos y el grupo de expertos por consenso (Grupo Ioannina) no recomienda la utilización de tales fármacos, excepto en el marco de estudios clínicos perfectamente diseñados. Se advirtió que el régimen con tres fármacos (doxiciclina y rifampicina en combinación con un ciclo inicial de un aminoglucósido) fue mejor que regímenes con dos antimicrobianos, según datos de un metaanálisis. Hay que pensar en el régimen con tres medicamentos en todo individuo con enfermedad complicada y en quienes posiblemente surja el problema del cumplimiento irregular de las recomendaciones terapéuticas.

La enfermedad neurológica grave por *Brucella* obliga a que el tratamiento sea duradero, es decir, tarde tres a seis meses, por lo general con un complemento de ceftriaxona agregado al régimen habitual. La endocarditis por *Brucella* se trata con tres fármacos, como mínimo (un aminoglucósido, una tetraciclina y una rifampicina) y muchos expertos añaden ceftriaxona, una fluoroquinolona o ambos medicamentos para disminuir la necesidad de una sustitución valvular. El tratamiento casi siempre se continúa como mínimo por seis meses y es difícil definir los criterios de valoración clínicos para interrumpirlo. Aún se necesita intervención quirúrgica para la mayor parte de los casos de infección de las prótesis valvulares cardíacas y articulares.

No existe una base de datos que oriente la profilaxis después de exposición a *Brucella* (p. ej., en el laboratorio) y en casos de vacunación inadvertida con vacuna de microorganismos vivos, cuyo uso está planeado para animales o la exposición a brucelas liberadas de forma deliberada. Muchas autoridades en la materia han recomendado la administración de rifampicina y además doxiciclina durante tres semanas luego de una exposición de bajo riesgo (p. ej., un accidente inespecífico de laboratorio) y seis semanas después de una exposición importante a aerosol o material inyectado. Sin embargo, los regímenes en cuestión casi no son tolerados y es posible sustituirlos con doxiciclina, como fármaco único, durante el mismo lapso. Habrá que omitir el uso de rifampicina después de exposición a la cepa de vacuna RB51, la cual es resistente a dicho antibiótico, pero sensible a la doxiciclina. Luego de exposición importante a la brucelosis es recomendable consultar con un experto en el caso de embarazadas o con posibilidad de embarazarse.

### ■ PRONÓSTICO Y VIGILANCIA

Se observan recurrencias hasta en 30% de aquellos individuos que no cumplen las normas terapéuticas. Con tal base, lo ideal sería vigilar clínicamente a dichos pacientes, incluso durante dos años para detectar recurrencias, situación que mejoraría con un ciclo más duradero de los mismos fármacos utilizados originalmente. Guías más útiles que los datos serológicos para indicar ausencia de recurrencia son el bienestar general y el peso corporal del individuo. Los títulos de anticuerpos de tipo IgG detectados por SAT y variantes de la prueba siguen estando dentro de límites diagnósticos incluso después de dos años de un tratamiento fructífero. Por lo común, los títulos de fijación de complemento se normalizan al cabo de 12 meses de la curación. La inmunidad no es absoluta ni permanente y a veces la persona se reinfecta después de exposiciones repetidas. Menos de 1% de los enfermos fallece de brucelosis. Si la infección culmina en la muerte, suele ser consecuencia de afectación cardíaca; en raras ocasiones es el resultado de una enfermedad grave del sistema nervioso. A pesar de la tasa reducida de mortalidad, la recuperación de la brucelosis es lenta y la enfermedad puede ocasionar inactividad duradera, con consecuencias domésticas y pecuniarias.

Sigue siendo tema de controversia la persistencia de brucelosis crónica prolongada tras un tratamiento exitoso. La valoración de pacientes en quienes se considera tal entidad patológica (a menudo con exposición laboral a brucelas) incluye descartar con todo cuidado casos de simulación, síndromes de fatiga crónica inespecíficos y otras causas de hiperhidrosis excesiva, como abuso de alcohol y obesidad. En el futuro, el hecho de contar con métodos más sensibles para detectar antígeno o DNA de *Brucella* será útil para identificar a individuos con infección activa.

### ■ PROFILAXIS

Las vacunas basadas en cepas de *Brucella* vivas atenuadas, como *B. abortus* 19BA o 104M, se han utilizado en algunos países para proteger

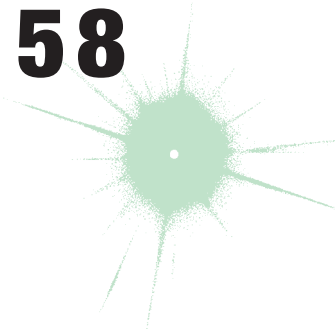
poblaciones de alto riesgo, pero se han desechado por su eficacia a corto plazo y su alta tasa de reacciones. Se han creado vacunas de subunidades, pero no se tiene certeza con respecto a su utilidad y, a la fecha, no pueden recomendarse. La investigación en esta área se ha visto estimulada por el interés en la biodefensa (cap. 221) y con el tiempo surgirán nuevos productos, algunos de los cuales quizá se sustenten en variantes vivas atenuadas WR 201 de cepas 16M de *B. melitensis*. El elemento clave de la profilaxis en veterinaria es la obligatoriedad nacional de someter a pruebas y sacrificar rebaños y bandadas infectados (con compensaciones para los propietarios), control de desplazamientos de animales y vacunación activa de los mismos. Por lo regular, las medidas mencionadas son suficientes para controlar la diseminación de la enfermedad en seres humanos. En ausencia de estas medidas, basta la pasteurización de todos los productos lácteos antes de su consumo para evitar el contagio de animales a seres humanos. Todos los casos de infección por *Brucella* en animales y seres humanos deben notificarse a las autoridades de salud pública pertinentes.

### LECTURAS ADICIONALES

- ARIZA J et al: Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: The Ioannina recommendations. *PLoS Med* 4:e317, 2007
- ASHFORD DA et al: Adverse events in humans associated with accidental exposure to the livestock brucellosis vaccine RB51. *Vaccine* 22:3435, 2004
- BARQUERO-CALVO E et al: *Brucella abortus* uses a stealth strategy to avoid activation of the innate immune system during the onset of infection. *PLoS ONE* 2:e631, 2007
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Laboratory-acquired brucellosis, Indiana and Minnesota, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 57:39, 2008
- CORBEL MJ (ed): Brucellosis in humans and animals. Geneva, World Health Organization in collaboration with Food and Agriculture Organization and World Organization for Animal Health, 2006
- , BANAI M: Genus *Brucella* Meyer and Shaw 1920,173AL, in *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, 2nd ed, vol 2: *The Proteobacteria*, DJ Brenner et al (eds). New York, Springer, 2006, pp 370–386
- FRANCO MP et al: Human brucellosis. *Lancet Infect Dis* 7:775, 2007
- PAPPAS G et al: The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis* 6:91, 2006
- QUEIPO-ORTUNO MI et al: Usefulness of a quantitative real-time PCR assay using serum samples to discriminate between inactive, serologically positive and active human brucellosis. *Clin Microbiol Infect* 14:1128, 2008
- SKALSKY K et al: Treatment of human brucellosis: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 336:701, 2008
- WHATMORE AM: Current understanding of the genetic diversity of *Brucella*, an expanding genus of zoonotic pathogens. *Infect Genet Evol* 9:1168, 2009



## Tularemia

Richard F. Jacobs  
Gordon E. Schutze

La tularemia es una zoonosis causada por *Francisella tularensis*. Los seres humanos de cualquier edad, género y raza están universalmente predispuestos a contraer esta infección general. La tularemia casi siempre es una enfermedad de los animales silvestres y persiste en los entornos contaminados, los ectoparásitos y los portadores animales. La infección humana es incidental y por lo general se debe a la interacción con insectos que pican o que succionan sangre, el contacto con animales silvestres o domésticos, la ingestión de agua o alimentos contaminados, o la inhalación de aerosoles infecciosos. La entidad patológica se caracteriza por varios síndromes clínicos y, de ellos, el más común consiste en una lesión ulcerada en el sitio de inoculación, con linfadenopatía y linfadenitis regionales. Las manifestaciones de índole general que incluyen neumonía, tularemia tifoidea, meningitis y fiebre sin signos de localización, constituyen un problema diagnóstico más grande.

## ■ ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA



La tularemia es frecuente en Arkansas, Oklahoma, Missouri y Dakota del Sur, estados que aportan más de 50% de todos los casos notificados en Estados Unidos. En la isla de Martha's Vineyard de Massachusetts, se han notificado pequeños brotes en poblaciones de más alto riesgo (p. ej., las personas dedicadas profesionalmente a la jardinería ornamental que cortan malezas, siegan y utilizan aspersores de hojas). La distribución irregular de los sujetos con tularemia a escala mundial es difícil de calcular, pero se han notificado con frecuencia cada vez mayor casos en países de la península escandinava, este de Europa y Siberia.

Con raras excepciones, la tularemia es la única enfermedad ocasionada por *F. tularensis* (un bacilo no esporógeno, no móvil, pleomórfico, gramnegativo de 0.2 por 0.2 a 0.7  $\mu\text{m}$ ). La tinción bipolar origina un aspecto cocoide. Presenta una delgada cápsula y es un aerobio estricto sin pelos que invade las células del hospedador. En la naturaleza, *F. tularensis* es un microorganismo resistente que persiste semanas o meses en el barro, el agua o los cadáveres de animales en descomposición. Hay docenas de insectos hematófagos y picadores que actúan como vectores de esta enfermedad, en particular las garrapatas y los tabánidos. Las garrapatas y los conejos silvestres son la fuente de infección de la mayor parte de los casos de seres humanos en las regiones endémicas del sudeste de Estados Unidos y de los estados de las Montañas Rocosas. En Utah, Nevada y California, los tabánidos son los vectores más habituales. Los reservorios animales son conejos silvestres, ardillas, pájaros, ovejas, castores, ratas almizcleras, así como perros y gatos domésticos. La transmisión interpersonal es rara o inexistente. La tularemia es más habitual en varones que en mujeres.

Las cuatro subespecies de *F. tularensis* son *tularensis*, *holarctica*, *novicida* y *mediasiatica*. La primera de las tres subespecies se detecta en Estados Unidos y de hecho solamente en esta zona se ha aislado la subespecie *tularensis*, la cual genera >70% de casos de tularemia y en seres humanos ocasiona un cuadro más grave que las demás subespecies (aunque, con tratamiento, la tasa de letalidad que ocasiona es <2%). La evolución de la enfermedad depende de la virulencia de la cepa infectante, la magnitud del inóculo, la vía de entrada y el estado inmunitario del hospedador. *F. tularensis* es un agente patógeno de clase A de bioterrorismo.

Las garrapatas transmiten a su descendencia *F. tularensis* vía transovárica. El microorganismo se detecta en las heces de la garrapata, pero no en cantidades grandes en las glándulas salivales del artrópodo. En Estados Unidos, los bacilos patógenos son transportados por *Dermacentor andersoni* (garrapata de la madera de las Montañas Rocosas);

*D. variabilis* (garrapata norteamericana del perro); *D. occidentalis* (garrapata canina de la costa del Pacífico) y *Amblyomma americanum* (garrapata americana). La transmisión del microorganismo causal suele ocurrir durante la succión de sangre de las garrapatas adosadas a la piel, después de horas en tal posición. En una zona contaminada por heces del artrópodo, la ingestión de sangre transmite al microorganismo. Sobre todo en la primavera y el verano del hemisferio septentrional se produce la transmisión a partir de garrapatas y tábanos. Sin embargo, se ha corroborado la transmisión continua en el invierno por medio de animales atrapados o cazados.

## ■ PATOGENIA Y ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICOS

La piel o las mucosas constituyen la vía de entrada más común de la infección en seres humanos, de manera directa (por la mordedura de garrapatas, picaduras de otros artrópodos o mordeduras de otros animales) o por abrasiones poco manifiestas. La inhalación o la ingestión del *F. tularensis* también culmina en infección. El microorganismo es notoriamente infectante: a pesar de que se necesitan >10<sup>8</sup> de microorganismos para generar infección a través de la vía oral (tularemia bucofaringea o del tubo digestivo), la presencia de 10 microorganismos, incluso, puede ocasionar infección si se inyectan en la piel (tularemia ulceroganglionar-ganglionar) o se inhalan (tularemia pulmonar). Después de ser inoculado en la piel, el cocobacilo se multiplica de forma local; en un lapso de dos a cinco días (límites, uno a 10 días), ocasiona una pápula eritematosa, dolorosa al tacto o pruriginosa. Ésta se agranda con rapidez y forma una úlcera con una base oscura (lesión chancriforme). La cocobacteria se propaga a los ganglios linfáticos regionales y en ellos ocasiona linfadenopatía (bubas). Todas las modalidades pueden originar bacteriemia con diseminación a órganos distantes que incluye el sistema nervioso central.

La tularemia se caracteriza por infiltración por células mononucleares con anatomía patológica piogranulomatosa. Los datos histopatológicos pueden ser bastante similares a los de la tuberculosis, aunque la tularemia se desarrolla con mayor rapidez. *F. tularensis* es una bacteria intracelular facultativa y puede parasitar células del hospedador tanto fagocíticas como no fagocíticas y sobrevivir en su interior durante periodos prolongados. En la fase aguda de la infección, los órganos afectados principalmente (piel, ganglios linfáticos, hígado y bazo) presentan zonas de necrosis focal, rodeadas al principio de leucocitos polimorfonucleares (PMN). A continuación se forman granulomas, con células epitelioides, linfocitos y células gigantes multinucleadas rodeados de zonas de necrosis. Estas zonas pueden imitar una necrosis caseificante, pero más adelante aquéllas coalescen para formar abscesos.

La inoculación conjuntival puede provocar una infección ocular, con tumefacción de los ganglios linfáticos regionales (adenopatía linfática preauricular, complejo de Parinaud). La pulverización y la inhalación o la diseminación hematogena de microorganismos pueden provocar neumonía. En el pulmón, surge una reacción inflamatoria con focos de necrosis alveolar e infiltración celular (al principio polimorfonuclear y más tarde mononuclear) con granulomas. Las radiografías de tórax suelen revelar infiltrados desiguales bilaterales más que grandes zonas de consolidación. Los derrames pleurales son frecuentes y pueden contener sangre. Aparecen adenopatías en las regiones que drenan órganos infectados. Por tanto, en la infección pulmonar, quizá sean evidentes las adenopatías mediastínicas, mientras que aquéllos con tularemia bucofaringea presentan adenopatías cervicales. En la tularemia del tubo digestivo o tifoidea, pueden aparecer linfadenopatías mesentéricas tras la ingestión de grandes cantidades de microorganismos (el término *tularemia tifoidea* puede utilizarse para describir la enfermedad bacteriémica grave, con independencia del modo de transmisión o de la vía de entrada). Se ha descrito la meningitis como manifestación primaria y secundaria de la bacteriemia. Al principio los pacientes también pueden presentar fiebre sin signos de localización.

## ■ INMUNOLOGÍA

No se tienen conocimientos completos y aceptados de manera unánime sobre la respuesta inmunitaria protectora a *F. tularensis*, pero en años recientes se han logrado progresos notables en el estudio de la inmuni-

dad natural y protectora, y es posible que en un futuro no lejano se logre elaborar una vacuna. El hecho de contar con cepas de *F. tularensis* atenuadas, obtenidas por manipulación genética, ha facilitado la investigación que ampliará los conocimientos en este terreno.

Algunos investigadores han estudiado modelos y han planteado hipótesis en cuanto a la inducción de inmunidad protectora contra *F. tularensis*. Se necesitan más investigaciones y al parecer un elemento indispensable para inducir la protección inmunitaria eficaz es la sinergia entre los mecanismos humorales inmunitarios y los de la inmunidad celular (CMI, *cell-mediated immune*). Los intentos de dilucidar los mecanismos moleculares por los cuales el cocobacilo de la tularemia “evade” la respuesta del hospedador, los perfiles moleculares propios del microorganismo patógeno y la protección eficaz de tipo inmunitario del hospedador han permitido elaborar nuevas estrategias de vacunación que se estudian en modelos animales. Se ha demostrado que los anticuerpos contra los receptores Fc en las células presentadoras de antígeno, generan protección en los modelos animales de tularemia pulmonar y ocasionan respuestas de mucosas y de la CMI. Los conocimientos más amplios sobre los anticuerpos de mucosa y séricos en combinación con una respuesta de CMI específica constituyen elementos muy promisorios para la obtención futura de una vacuna.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La tularemia a menudo se inicia con fiebre, escalofríos, cefalalgias, mialgias y artralgias generalizadas de comienzo súbito (cuadro 158-1). Este inicio de la enfermedad tiene lugar cuando el microorganismo penetra en la piel, es ingerido o es inhalado. Un periodo de incubación de dos a 10 días se sigue de la formación de una úlcera en el punto de penetración, con inflamación local. La úlcera puede persistir durante varios meses mientras los microorganismos son transportados por los vasos linfáticos hasta los ganglios linfáticos regionales. Estos ganglios se agrandan y pueden necrosarse y supurar. Si el microorganismo penetra en la corriente sanguínea, se diseminará ampliamente.

En Estados Unidos, la mayoría de los pacientes con tularemia (75 a 85%) adquiere la infección por inoculación cutánea. En los adultos, la modalidad circunscrita más frecuente es la adenopatía linfática inguinal o femoral; en los niños es la adenopatía linfática cervical. Alrededor de 20% de los pacientes manifiesta un exantema maculopapuloso que en ocasiones se vuelve pustuloso. De manera infrecuente aparece eritema nudoso. Las manifestaciones clínicas de la tularemia se han dividido en varios síndromes, que se mencionan en el cuadro 158-2.

#### Tularemia ulceroglandular o glandular

Estas dos formas de tularemia son causa de cerca de 75 a 85% de los casos. La más predominante en los niños consiste en adenopatías cervicales o auriculares posteriores y suele estar relacionada con mordeduras de garrapata en la cabeza y la región cervical. En los adultos, la modalidad más común es la adenopatía inguinal o femoral debida a la exposición de las extremidades inferiores a la picadura de insectos y

### CUADRO 158-2 Síndromes clínicos de la tularemia

Síndrome	Tasa de incidencia (%)	
	Niños	Adultos
Ulceroglandular	45	51
Glandular	25	12
Pulmonar (neumonía)	14	18
Bucofaringeo	4	—
Ocuglandular	2	—
Tifoídico	2	12
Sin clasificar	6	11

Fuente: adaptado con autorización de RF Jacobs, JP Narain: *Pediatrics* 76:818, 1985.

mordeduras de garrapatas. En los casos relacionados con venado silvestre, la vía de entrada habitual de *F. tularensis* es a través de una herida sufrida durante el despellejamiento o la limpieza del animal o por una mordedura (casi siempre en la mano). La linfadenitis epitroclear es habitual en los pacientes con lesiones relacionadas con mordeduras.

En la tularemia ulceroglandular, la úlcera es eritematosa, está indurada, no cicatriza y tiene un aspecto en sacabocados que dura entre una y tres semanas. La pápula puede comenzar como una lesión eritematosa que es hipersensible con la palpación o pruriginosa; evoluciona durante varios días hasta transformarse en una úlcera de bordes muy definidos que presenta un exudado amarillo. La úlcera genera de modo gradual una base negra al tiempo que los ganglios linfáticos aumentan de tamaño de manera notable y se tornan hipersensibles con la palpación (fig. 158-1). Los ganglios linfáticos afectados pueden hacerse fluctuantes y drenar de forma espontánea, pero en general el trastorno involuciona con un tratamiento eficaz. Se ha descrito una supuración tardía de los ganglios linfáticos hasta en 25% de los pacientes con tularemia ulceroglandular o glandular. El análisis del material obtenido de estos ganglios fluctuantes tardíos tras el tratamiento antimicrobiano correcto ha revelado la presencia de tejido necrótico estéril. En 5 a 10% de los sujetos, la lesión cutánea quizá no sea evidente, de modo que la adenopatía y los signos y los síntomas generales constituyen los únicos datos físicos (*tularemia glandular*). Por lo contrario, la mordedura de una garrapata o la picadura de una mosca del venado puede dar lugar a una úlcera en ausencia de una adenopatía evidente.

#### Tularemia oculoglandular

En ~1% de los pacientes, la vía de entrada de *F. tularensis* es la conjuntiva, en la cual este agente patógeno llega por el contacto con los dedos contaminados de la mano. La conjuntiva inflamada es dolorosa y presenta múltiples nódulos amarillentos y úlceras puntiformes. Resulta evidente la presencia de una conjuntivitis purulenta con adenopatía

### CUADRO 158-1 Cuadro clínico inicial de la tularemia

Signos o síntomas	Tasa de incidencia (%)	
	Niños	Adultos
Adenopatía	96	65
Fiebre ( $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ )	87	21
Úlcera, escara y pápula	45	51
Mialgias y artralgias	39	2
Cefalalgias	9	5
Tos	9	5
Faringitis	43	—
Diarrea	43	—

Fuente: adaptado con autorización de RF Jacobs, JP Narain: *Pediatrics* 76:818, 1985.



Figura 158-1 Niño de ocho años de edad con linfadenitis inguinal y sitio de mordedura de garrapata cercano característico de la tularemia ulceroglandular.

regional (preauricular, submandibular o cervical). El paciente puede solicitar atención médica debido a dolor debilitante antes de llegar a la adenopatía regional. Este trastorno es exclusivo de la tularemia y se distingue de la tuberculosis, la esporotricosis y la sífilis. Puede producirse perforación de la córnea.

### Tularemias bucofaringea y del tubo digestivo

En raras ocasiones, la tularemia aparece como consecuencia de la ingestión de carne contaminada poco cocida, la inoculación bucal de *F. tularensis* a partir de las manos en relación con el despiece y la limpieza del cadáver de un animal o por consumo de alimentos o agua contaminados. La inoculación por vía oral puede provocar faringitis aguda, exudativa o membranosa, aunada a adenopatía cervical o, en las lesiones ulcerativas entéricas, a adenopatía mesentérica, diarrea, dolor abdominal, náusea, vómito y hemorragia del tubo digestivo. Las amígdalas infectadas se hinchan y aparece una pseudomembrana de color blanco amarillento, que puede confundirse con la de la difteria. La gravedad clínica de la tularemia entérica varía desde la diarrea leve inexplicada y persistente en ausencia de síntomas adicionales, hasta una enfermedad fulminante y pronto letal. En los casos de fallecimiento, la extensa ulceración intestinal observada en la necropsia indica la existencia de un inóculo de grandes proporciones.

### Tularemia pulmonar

El cuadro clínico inicial de la neumonía por *F. tularensis* incluye infiltrados variables en el parénquima pulmonar que no mejoran con la administración de antimicrobianos lactámicos  $\beta$ . Es importante incluir la tularemia en las enfermedades por considerar en el diagnóstico diferencial de la neumonía atípica en un individuo con el antecedente de haber viajado a un área endémica. La enfermedad puede aparecer después de inhalar un aerosol infectante o propagarse a los pulmones y la pleura por medio de bacteriemia. Se ha descrito la neumonía vinculada con inhalación en personal de laboratorio después de que estuvieron expuestos a material contaminado y, en caso de no recibir tratamiento, la situación puede culminar en una tasa de mortalidad relativamente alta. Se ha descrito la exposición a *F. tularensis* en aerosoles de animales domésticos vivos o silvestres muertos (incluidos los pájaros) como causa de neumonía. La diseminación hematogena a los pulmones ocurre en 10 a 15% de los casos de tularemia ulceroglandular y en alrededor de 50% de los casos de tularemia tifoidea. En el pasado, se pensaba que la neumonía por tularemia era una enfermedad de pacientes mayores, pero hasta 10 a 15% de los niños con manifestaciones clínicas de tularemia presenta infiltrados parenquimatosos en las radiografías de tórax. Los sujetos con neumonía suelen tener tos no productiva y tal vez manifiesten disnea o dolor precordial de tipo pleurítico. Las radiografías de tórax suelen revelar la presencia de infiltrados bilaterales irregulares (descritos como derivados lobulares u ovoides), infiltrados parenquimatosos lobulares y lesiones cavitadas. Los derrames pleurales quizá contengan un predominio de leucocitos mononucleares o de polimorfonucleares (PMN) y, en ocasiones, de eritrocitos. Llega a presentarse empiema. Los individuos con neumonía por tularemia tal vez tengan hemocultivos positivos para *F. tularensis*.

### Tularemia tifoidea

En Estados Unidos, se considera que rara vez el padecimiento inicial es tifoídico. La infección en el caso de la tularemia tifoidea depende a menudo de la inoculación faríngea, del tubo digestivo o de ambos sitios o de la enfermedad bacteriémica. Casi siempre aparece fiebre sin lesiones cutáneas ni linfadenopatía manifiesta. Algunos pacientes tienen linfadenopatía cervical y mesentérica. En ausencia de antecedentes de un posible contacto con un vector, el diagnóstico puede resultar en extremo difícil. Los hemocultivos suelen ser positivos y los pacientes quizá presenten al principio septicemia o estado de choque séptico clásico en esta forma generalizada aguda de la infección. La tularemia tifoidea suele vincularse con un inóculo de enormes proporciones o con una situación previa de riesgo para la salud. Es frecuente observar fiebre alta continua, signos de infección (septicemia) y cefalea intensa. El paciente puede delirar y presentar postración y estado de choque. Si el tratamiento antimicrobiano con bases provisionales en casos de negatividad de cultivos, no incluye un aminoglucósido, la tasa de mortalidad calculada es relativamente elevada.

### Otras manifestaciones

La infección por *F. tularensis* ha ocasionado trastornos, como meningitis, pericarditis, hepatitis, peritonitis, endocarditis, osteomielitis e infección general (septicemia), así como choque séptico con rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda. En casos de meningitis por tularemia, se identifica de forma típica en el estudio del líquido cefalorraquídeo, un recuento medio de leucocitos de 1 788/ $\mu$ l, una respuesta predominantemente a base de mononucleares (70 a 100%), una concentración menor de glucosa, mayor concentración de proteínas y resultados negativos de la tinción de Gram.

### ■ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Si el padecimiento inicial de una persona de un área endémica incluye fiebre, lesiones ulcerosas crónicas de la piel y ganglios linfáticos agrandados y dolorosos (fig. 158-1), se puede plantear de manera provisional el diagnóstico de tularemia y emprender métodos confirmatorios y el tratamiento apropiado. Si se considera la posibilidad de que exista tularemia en un área no endémica, se intenta identificar el contacto con un posible animal vector. El clínico debe sospechar de manera decidida tal posibilidad en el caso de cazadores, tramperos, cuidadores de animales salvajes, jardineros ornamentales profesionales, veterinarios, personal de laboratorio y personas expuestas a insectos u otros animales vectores. Sin embargo, incluso en 40% de los sujetos con tularemia no existe el antecedente corroborado de contacto epidemiológico con un animal vector.

El cuadro característico inicial de la tularemia ulceroglandular no constituye un problema clínico, pero es importante diferenciar de otras enfermedades la evolución menos clásica de la linfadenopatía regional o de la tularemia glandular (cuadro 158-3). La lesión cutánea de la tularemia puede semejarse a la que surge en otras enfermedades, pero por lo común conlleva linfadenopatía regional más intensa. En los niños, resulta difícil diferenciar entre tularemia y linforreticulosis benigna, por la lesión papulovesiculosa crónica que aparece en la infección por *Bartonella henselae* (cap. 160). La tularemia bucofaringea se asemeja a la faringitis por otras bacterias o virus y debe diferenciarse de ésta. La neumonía tularémica puede simular cualquier neumonía atípica. La tularemia tifoidea y la meningitis tularémica pueden semejarse a diversas infecciones de otro tipo.

### ■ DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico de tularemia se confirma muy a menudo mediante las pruebas de aglutinación. La microaglutinación y la aglutinación en tubos de ensayo son las técnicas que más comúnmente se utilizan para detectar anticuerpo contra *F. tularensis*. En la prueba normalizada de aglutinación en tubo, un único título  $\geq 1:160$  se interpreta como un resultado positivo de presunción. Se considera diagnóstico un aumento de cuatro veces en los títulos determinados en dos muestras de suero recolectadas con un intervalo de dos a tres semanas. En las primeras fases de la infección, se obtienen respuestas serológicas negativas falsas; hasta 30% de los pacientes que llevan tres semanas infectados, tiene sueros cuyas pruebas resultan negativas. En fases más avanzadas de la infección es frecuente encontrar títulos que alcanzan los millares y durante años pueden persistir títulos de 1:20 a 1:80. El ensayo de inmunoadsorción ha demostrado ser útil en la detección tanto de antígenos como de anticuerpos.

El cultivo y el aislamiento de *F. tularensis* son difíciles. En un estudio, se aisló este microorganismo en tan sólo 10% de más de 1 000 casos humanos, 84% de los cuales se confirmó mediante serología. El medio preferente es el agar con cisteína-glucosa-sangre. *F. tularensis* puede aislarse directamente de raspados de úlcera infectada, muestras de biopsia de ganglios linfáticos, lavados gástricos, esputo y hemocultivos. Las colonias son de color azul-gris, redondas, lisas y ligeramente mucoides. En medios que contienen sangre, la colonia suele estar rodeada de una pequeña zona de hemólisis  $\alpha$ . Las pruebas de aglutinación en portaobjetos o las pruebas directas con anticuerpos fluorescentes con antisuero disponible en el mercado pueden aplicarse directamente a suspensiones de cultivo para la identificación. La mayor parte de los laboratorios clínicos no intenta el cultivo de *F. tularensis* por la infecciosidad del microorganismo en los medios de cultivo y el peligro que entraña de infección al personal del laboratorio. La tularemia no se propaga de una persona a otra, pero es posible inhalar el cocobacilo de las placas de cultivo e infec-



**CUADRO 158-3 Tularemia: diagnóstico diferencial con arreglo a la categoría de enfermedad clínica**

Modalidad glandular	Tipo bucofaringeo	Modalidad tifoidea	Modalidad neumónica
Infección bacteriana piógena <sup>a</sup>	Faringitis por estreptococo del grupo A	Fiebre tifoidea	Neumonía por <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Infección por micobacterias no tuberculosas	Faringitis por <i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Bacteriemias por otras salmonelas	Neumonía por <i>Chlamydia pneumoniae</i>
Esporotricosis	Difteria	Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas	Psitacosis
Tuberculosis	Mononucleosis infecciosa	Erliquiosis monocitotrópica del ser humano	Neumonía por <i>Legionella pneumophila</i>
Sífilis	Infecciones virales diversas <sup>b</sup>	Erliquiosis granulocitotrópica en el ser humano	Fiebre Q
Carbunco		Mononucleosis infecciosa	Histoplasmosis
Sodoku (fiebre por mordida de rata)		Brucelosis	Blastomicosis
Fiebre fluvial japonesa		Toxoplasmosis	Coccidioidomicosis
Peste		Tuberculosis	Virus diversos <sup>d</sup>
Linfogranuloma venéreo		Sarcoidosis	
Linforeticulosis benigna (enfermedad por arañazo de gato)		Cánceres <sup>c</sup>	

<sup>a</sup> *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*.

<sup>b</sup> Adenovirus, enterovirus, virus de parainfluenza, virus de gripe A y B, virus sincitial respiratorio.

<sup>c</sup> Cánceres de la sangre y el sistema reticuloendotelial.

<sup>d</sup> Virus de gripe A y B, virus de parainfluenza, virus sincitial respiratorio, adenovirus, enterovirus, hantavirus.

tar inadvertidamente al personal del laboratorio. En muchos laboratorios clínicos se recomiendan prácticas de bioseguridad de nivel 2 para manipular pruebas clínicas en las que se sospeche la presencia de *F. tularensis*; se necesitan prácticas de bioseguridad en nivel 3 en el caso de procedimientos que generan aerosoles o gotitas durante la manipulación de cultivos que contienen el microorganismo o que quizá lo posean.

Se han utilizado diversas técnicas de la reacción en cadena de polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) para detectar el DNA de *F. tularensis* en muchas muestras clínicas, pero de manera predominante en la enfermedad ulceroganglionar. La mayor parte de estos métodos se centra en los genes que codifican las proteínas de la membrana externa (p. ej., *fopA* o *tul4*). Si la información clínica no permite que el clínico sospeche la posibilidad de tularemia, quizá sea útil la PCR con identificación de la secuencia 16S del rDNA.

**TRATAMIENTO Tularemia**

En el presente, la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos ha aprobado sólo los aminoglicósidos, las tetraciclinas, el cloranfenicol y la rifampicina como fármacos idóneos para tratar la tularemia. Se considera que el medicamento más indicado para adultos y niños es la gentamicina. En los primeros, la dosis de esta última es de 5 mg/kg de peso al día en dos fracciones y, en los segundos, es de 2.5 mg/kg de peso tres veces al día o 5 mg/kg de peso cada 12 h. La administración de la gentamicina de forma típica se continúa durante siete a 10 días; sin embargo, en casos leves o moderados de tularemia en que la fiebre desaparece en las primeras 48 a 72 h luego del consumo de gentamicina, se han obtenido buenos resultados con un ciclo de cinco a siete días del antimicrobiano.

Si está disponible, la estreptomina por vía intramuscular también es eficaz. La dosis de adultos es de 2 g/día en dos fracciones. En niños, la dosis es de 30 mg/kg de peso al día en dos fracciones (dosis diaria máxima, 2 g). Si en un lapso de tres a cinco días se demuestra mejoría clínica, es posible disminuir la dosis infantil a 10 a 15 mg/kg de peso al día en dos fracciones. La duración total del tratamiento con estreptomina en adultos y niños suele ser de 10 días. A diferencia de la estreptomina y la gentamicina, la tobramicina es inútil en el tratamiento de la tularemia y es mejor no usarla.

La doxiciclina es un fármaco bacteriostático contra *F. tularensis*, razón por la cual existe el riesgo de recurrencia si el tratamiento no dura el tiempo suficiente. Por tal razón, en caso de utilizar dicho antimicrobiano, éste se administra durante 14 días como mínimo.

El hecho de no disponer de cloranfenicol limita la utilidad del mismo como una opción terapéutica viable. Se han utilizado las fluoroquinolonas y, en particular, la ciprofloxacina y la levofloxacina con buenos resultados para combatir las infecciones causadas por la subespecie *holarctica* que muy a menudo se identifica en Europa. El hecho de no contar con datos de la eficacia de los fármacos mencionados contra la subespecie *tularensis* frena su utilización en Estados Unidos por el momento.

*Francisella tularensis* no puede ser objeto de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana estandarizada en virtud de que el microorganismo no proliferará en los medios utilizados. Una amplia gama de antimicrobianos, incluidos todos los lactámicos  $\beta$  y las cefalosporinas más recientes, es ineficaz para tratar la tularemia. Algunos estudios sugerían que las cefalosporinas de tercera generación eran eficaces *in vitro* frente a *F. tularensis*, pero los informes de casos clínicos indicaron que existía una tasa de malos resultados casi universal de la ceftriaxona en los pacientes pediátricos con tularemia. Aunque los datos *in vitro* indican que el imipenem puede ser activo, el tratamiento con éste, las sulfanilamidas y los macrólidos no se recomienda hoy en día, debido a la falta de información clínica.

Prácticamente todas las cepas de *F. tularensis* son sensibles a la estreptomina y la gentamicina. En los pacientes tratados con éxito, la defervescencia suele ocurrir a los dos días, pero las lesiones cutáneas y los ganglios linfáticos quizá tarden entre una y dos semanas en curar. Cuando no se inicia el tratamiento en los primeros días de la enfermedad, la defervescencia puede retrasarse. Las recurrencias son infrecuentes con estreptomina y gentamicina. Pero, en ~40% de los niños, se produce una supuración tardía del ganglio linfático, con independencia del tratamiento recibido. Se ha comprobado que estos ganglios contienen característicamente tejido necrótico estéril en ausencia de indicios de infección activa. Los pacientes con ganglios fluctuantes deben recibir tratamiento antimicrobiano durante varios días antes de realizar el drenaje, con el propósito de llevar al mínimo el riesgo para el personal hospitalario.

**■ PRONÓSTICO**

Sin tratamiento, los síntomas de la tularemia suelen durar entre una y cuatro semanas, pero pueden persistir durante meses. La tasa de mortalidad como consecuencia de la infección grave no tratada (incluidos los casos de neumonía por tularemia y de tularemia tifoidea) puede llegar a ser hasta de 30%. No obstante, la tasa de mortalidad global de la tularemia no tratada es <8%. Con tratamiento apropiado, la tasa de mortalidad es <1%. Los resultados inadecuados suelen depender del retraso prolon-

gado para confirmar el diagnóstico y emprender el tratamiento. Después de padecer tularemia, la persona queda con inmunidad permanente.

## ■ PROFILAXIS

La prevención de la tularemia se basa en evitar la exposición a insectos picadores y hematófagos, en particular garrapatas y moscas de venado. Están en fase de valoración diferentes estrategias para la obtención de la vacuna, pero aún no se cuenta con ella ni ha sido aprobada contra la tularemia. La profilaxis de la tularemia no ha demostrado ser eficaz en pacientes con garrapatas incrustadas o picaduras de insectos. Sin embargo, en los individuos con una exposición conocida a grandes cantidades de microorganismos (p. ej., en el laboratorio) y que han estado incubando una infección por *F. tularensis*, el tratamiento temprano puede prevenir la aparición de una enfermedad clínica importante.

## LECTURAS ADICIONALES

BARNES SM et al: Detection of diverse new *Francisella*-like bacteria in environmental samples. *Appl Environ Microbiol* 71:5494, 2005

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Tularemia—Missouri, 2000–2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:744, 2009

ELIASSON H et al: The 2000 tularemia outbreak: A case-control study of risk factors in disease-endemic and emergent areas, Sweden. *Emerg Infect Dis* 8:956, 2002

HOFINGER DM et al: Tularemic meningitis in the United States. *Arch Neurol* 66:523, 2009

IKÄHEIMO I et al: In vitro antibiotic susceptibility of *Francisella tularensis* isolated from humans and animals. *J Antimicrob Chemother* 46:287, 2000

JOHANSSON A et al: In vitro susceptibility to quinolones of *Francisella tularensis* subspecies *tularensis*. *Scand J Infect Dis* 34:327, 2002

JOUNIO U et al: An outbreak of holarctica-type tularemia in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 29:160, 2010

KIRIMANJESWARA GS et al: Humoral and cell-mediated immunity to the intracellular pathogen *Francisella tularensis*. *Immunol Rev* 225:244, 2008

OYSTON PCF et al: Tularaemia: Bioterrorism defense renews interest in *Francisella tularensis*. *Nat Rev Microbiol* 2:967, 2004

SJOSTEDT A: Tularemia: History, epidemiology, pathogen physiology, and clinical manifestations. *Ann NY Acad Sci* 1105:1, 2007

STAPLES JE et al: Epidemiology and molecular analysis of human tularemia, United States, 1964–2004. *Emerg Infect Dis* 12:1113, 2006

TÄRVNIK A et al: New approaches to diagnosis and therapy of tularemia. *Ann NY Acad Sci* 1105:378, 2007

# CAPÍTULO 159

## Peste y otras yersiniosis

Michael B. Prentice

## PESTE

La peste es una zoonosis de orden general (sistémica) causada por *Yersinia pestis*; afecta de manera predominante roedores pequeños en áreas rurales de África, Asia y el Continente Americano y suele transmitirse a los seres humanos por un artrópodo vector (pulga). Con menor frecuencia, la infección es consecuencia del contacto con tejidos animales o gotitas de vías respiratorias. La peste es una enfermedad febril aguda que puede tratarse con antimicrobianos, pero las tasas de mortalidad son elevadas en individuos no tratados. El cuadro clínico inicial puede asumir las modalidades bubónica, septicémica o neumónica de la enfermedad. En el público en general hay preocupación por la propagación epidémica de la peste por la vía respiratoria, pero ésta no es la más usual en la transmisión del padecimiento y se cuenta con medidas de erradicación de la infección, establecidas contra la peste de tipo respiratorio. Sin embargo, el número de fallecimientos que surgen con la peste y la capacidad de infección a través del aparato respiratorio indican que *Y. pestis* posee las características adecuadas para ser usada en ataques bioterroristas. Como consecuencia, se han emprendido medidas para restringir el acceso al microorganismo, que incluyen leyes que rigen los métodos diagnósticos y de investigación en algunos países (p. ej., Estados Unidos).

## ■ ETIOLOGÍA

El género *Yersinia* comprende bacterias gramnegativas de la familia Enterobacteriaceae (proteobacterias  $\gamma$ ). Las evidencias taxonómicas abrumadoras indican que las cepas de *Y. pestis* constituyen un grupo clonal dentro de *Y. pseudotuberculosis* y sugieren una evolución reciente de este último microorganismo (patógeno entérico de mamíferos, el cual se propaga por la vía fecal-oral y que, como consecuencia, tiene un fenotipo totalmente diferente al de *Y. pestis*). Al intentar su proliferación *in vivo* o a 37°C, *Y. pestis* forma una cápsula amorfa, compuesta de una proteína específica de plásmido, de las fimbrias, Caf (o franjas) o el anti-

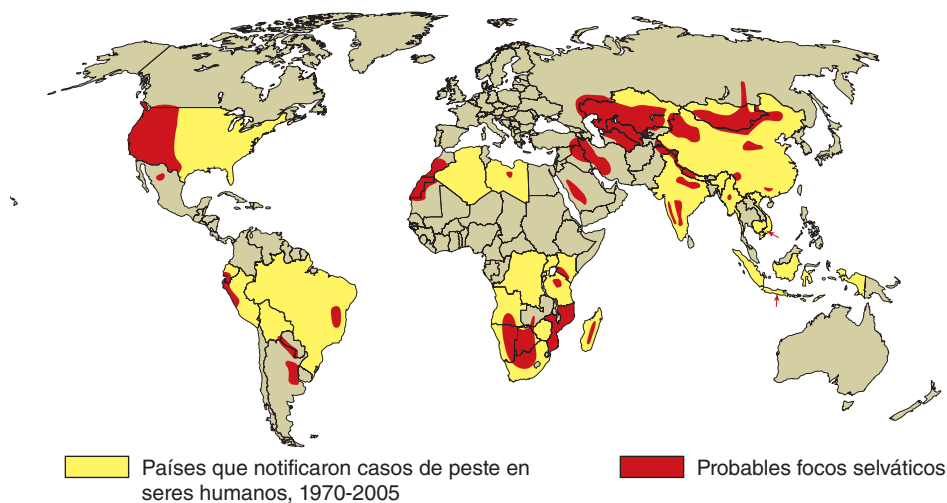
geno de fracción 1 (F1), que constituye un marcador inmunodiagnóstico de la infección.

## ■ EPIDEMIOLOGÍA

Por lo regular, la peste entre los seres humanos es consecuencia de un brote en alguna población de roedores hospedadores (epizootia). La muerte masiva entre los roedores que actúan como hospedadores primarios obliga a las pulgas a buscar nuevos hospedadores y, como consecuencia, surge la infección imprevista de otros mamíferos. La causa desencadenante de una epizootia quizá provenga en definitiva de factores climáticos o ambientales o de otro tipo. El reservorio de *Y. pestis* que ocasiona la peste enzoótica, en focos endémicos naturales entre una y otra epizootia (es decir, en un sitio y un momento en que el microorganismo puede ser difícil de detectar en roedores o pulgas), es tema de investigación incesante y posiblemente no sea el mismo en todas las regiones. El cuadro enzoótico-epizoótico tal vez sea consecuencia de las interacciones dinámicas complejas de los hospedadores roedores que muestran diferentes susceptibilidades a la peste, así como pulgas vectoras diferentes; como otra posibilidad, quizá sea importante el reservorio ambiental.

## ■ CARACTERÍSTICAS A ESCALA MUNDIAL

En general, las áreas enzoóticas de la peste son regiones poco pobladas de Asia, África y el Continente Americano (fig. 159-1). Entre 1989 y 2003, fueron notificados a la Organización Mundial de la Salud (OMS), por medio de las Normas Internacionales de Salud entonces vigentes, 38 359 casos de peste, lo cual obligó a las autoridades nacionales a informar todos los casos de esta enfermedad en su jurisdicción y, con base en tales normas, la peste fue considerada una de las tres enfermedades infecciosas con notificación obligatoria. Más de 80% de tales casos provino de África y, en el lapso mencionado, aumentó el porcentaje de todos los enfermos en dicho continente; la mayor parte de los casos fue notificada de la región oriental de África y de la isla de Madagascar. En 2007, comenzó la vigencia de la segunda edición de las Normas Internacionales de Salud que amplió la notificación a cualquier cuadro patológico que pudiera tener trascendencia grave en la salud pública o propagarse a muy breve plazo en el ámbito internacional. En el caso de la peste, esta exigencia obliga a la notificación específica de la peste neumónica o cualquier caso sospechado de dicha enfermedad en un área en la cual no se tiene conocimiento de que el padecimiento sea endémico. Los brotes recientes de peste neumónica fueron informados en Uganda, la República Democrática del Congo y China.



**Figura 159-1** Distribución global aproximada de *Yersinia pestis*. [Datos reunidos por OMS, CDC y países afiliados. Con autorización de DT Dennis, GL Campbell: *Plague and other Yersinia infections*, en *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. AS Fauci et al (eds). New York, McGraw-Hill, Chap. 152, 2008.]

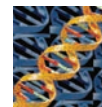
La peste fue introducida en Estados Unidos a través del puerto de San Francisco en 1900 como parte de la Tercera Pandemia, que se propagó a todo el mundo desde Hong Kong. Hoy en día, el trastorno es enzoótico en la zona occidental del continente desde la porción suroeste de Canadá hasta México. Casi todos los casos de seres humanos en Estados Unidos se registran en cuatro regiones: “Cuatro Rincones” (el ángulo de unión de Nuevo México, Arizona, Colorado y Utah), en particular la zona septentrional de Nuevo México y de Arizona y la zona meridional de Colorado, así como el lejano oeste en California, la región meridional de Oregon y occidental de Nevada (<http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/plague/epi.htm>). De 1990 a 2005 en Estados Unidos, se detectaron 107 casos de peste con una mediana de siete casos al año. Casi todos los casos se produjeron entre mayo y octubre, es decir, el lapso del año en que las personas están al aire libre y abundan los roedores y sus pulgas. Muy a menudo la infección se propaga por medio de la picadura de pulgas en entornos peridomésticos; también puede acaecer por la manipulación de pequeños mamíferos vivos o muertos (p. ej., conejos, liebres y perrillos de pradera) o carnívoros salvajes (p. ej., gatos salvajes, coyotes y pumas). Los perros y los gatos pueden llevar pulgas infectadas al hogar y los gatos infectados pueden transmitir directamente la peste a los seres humanos por las vías respiratorias. El último caso registrado de transmisión de una persona a otra en Estados Unidos fue en 1925.

La peste puede surgir en áreas con desaseo e higiene deficiente e infestaciones por ratas, en particular aquellas donde se distribuyen ampliamente *Rattus rattus* y la rata parda *R. norvegicus* (que sirve como modelo de peste en el laboratorio). La erradicación de ratas en almacenes e instalaciones de embarque ha sido identificada como un factor importante para evitar la propagación de la enfermedad, desde los comienzos del siglo xx y se ha incorporado a las Normas Internacionales de Salud de la OMS vigentes. Los roedores en zonas urbanas se contagian de los animales silvestres y la proximidad de los primeros con los seres humanos incrementa el peligro de transmisión. La pulga oriental *Xenopsylla cheopis* constituye el vector más eficaz para transmitir la enfermedad entre las ratas y, como etapa siguiente, a las personas, en Asia, África y Sudamérica.

La peste bubónica a escala mundial constituye la modalidad predominante notificada (80 a 95% de los casos sospechados), con tasas de mortalidad de 10 a 20%. Esta tasa es mayor (22%) en una fracción pequeña de pacientes (10 a 20%), que presentan peste septicémica primaria (es decir, septicemia sistémica por *Y. pestis* sin bubones; véase más adelante “Manifestaciones clínicas”) y la tasa es todavía más elevada en el caso de la peste pulmonar primaria; en esta última, que constituye uno de los cuadros clínicos iniciales menos frecuentes de la peste “clásica”, la tasa de mortalidad se acerca a 100% sin tratamiento con antimicrobianos y es >50% incluso con dicho tratamiento. Se han notificado brotes aislados de peste faríngea después de consumir carne cruda o mal cocida de camello o cabra.

En Estados Unidos, de 1990 a 2005, un total de 81 (76%) de los 107 casos de peste notificados fueron de enfermedad bubónica primaria; 19 (18%), de enfermedad septicémica primaria y cinco (5%), de enfermedad neumónica primaria; dos casos (2%) escaparon a la clasificación. Se supo que 11 casos (10%) fueron letales.

## PATOGENIA



Como se describió, los datos de orden genético sugieren que *Y. pestis* es un clon proveniente de *Y. pseudotuberculosis*, agente patógeno entérico, en los últimos 9 000 a 40 000 años de evolución. El cambio de infección de la vía fecal-oral a un ciclo de vida bifásico, en que alternan el parasitismo de artrópodos y hospedadores mamíferos, fue seguido por la adquisición de dos plásmidos (pFra y pPst), junto con alguna adaptación de las propiedades preexistentes del antepasado *Y. pseudotuberculosis*

que incluyó la presencia de un tercer plásmido, pYV. En la fase de parasitación del artrópodo en el ciclo vital, *Y. pestis* se multiplica y forma agregados dentro de biocapas en el intestino medio de la pulga, después de ingerir sangre que contiene bacterias. En algunas pulgas, al final las bacterias dentro de la biocapa llenan el proventrículo (válvula que conecta el esófago con el intestino medio) y bloquean la alimentación normal con sangre. Las pulgas “bloqueadas” mueren en cuestión de días, pero en el lapso intermedio hacen intentos persistentes por alimentarse, con regurgitación del contenido esofágico y la inoculación de *Y. pestis* en cada sitio de picadura. La capacidad de *Y. pestis* para colonizar y multiplicarse en la pulga, necesita de la fosfolipasa D codificada por el gen *ymt* en el plásmido pFra y la síntesis de la biocapa necesita que se comparta el locus *hms* cromosómico, con *Y. pseudotuberculosis*. Se necesitan días o semanas para que acaezca el bloqueo, después de la infección inicial de la pulga, para surgir después de la muerte del artrópodo. Históricamente, se pensaba que el bloqueo era un elemento necesario para la transmisión eficaz, pero de hecho muchas pulgas vectoras (incluidas *X. cheopis*) pueden transmitir la peste en un estado temprano sin bloquear o sin bloqueo.

*Yersinia pestis* se disemina del sitio de inoculación en el mamífero hospedador en un proceso que depende inicialmente de Pla, activador de plasminógeno, codificado por el plásmido pPst pequeño; dicha proteasa de superficie activa el plasminógeno de mamíferos, degrada el complemento y se adhiere a la laminina, componente de matriz extracelular. Pla es esencial para la virulencia de nivel alto de *Y. pestis* en los ratones que reciben en inyección subcutánea o intradérmica un inóculo (“sucédáneos” de las picaduras de pulga, en el laboratorio) y para que surja y se desarrolle la peste neumónica primaria. Cuando en modelos murinos se utiliza la inoculación real con picaduras de pulga, la proteína formadora de cápsula de franjas (fimbrias) (Ca1 o fracción 1; antígeno F1) codificada en pFra incrementa la eficacia de la transmisión y se necesita el activador de plasminógeno para que se formen los bubones. Los sistemas antifagocíticos de *Y. pestis* no funcionan totalmente en el momento de la inoculación en el mamífero hospedador, razón por la cual el microorganismo es captado por los macrófagos en el sitio de inoculación y transportado a ganglios linfáticos regionales. Después de réplica intracelular, *Y. pestis* cambia a una fase de réplica extracelular con expresión plena de sus sistemas antifagocíticos: el aparato de secreción de tipo III y sus efectores codificados por pYV y también por la cápsula F1. La producción excesiva del sustrato de secreción de tipo III y la proteína de translocación LcrV ejercen un efecto antiinflamatorio, con aplacamiento de las respuestas inmunitarias del hospedador. De modo similar, el polisacárido de *Y. pestis* es modificado para llevar al mínimo la estimulación del receptor tipo peaje 4 del hospedador y, con ello, disminuyen las respuestas inflamatorias protectoras del hospedador durante la infección periférica y prolonga la supervivencia del hospedador con bacteriemia de grado alto (efecto que probablemente



intensifica la transmisión ulterior del agente patógeno por medio de la picadura de pulga).

La réplica de *Y. pestis* en un ganglio linfático regional hace que éste aumente de volumen, lo cual abarcará la región periganglionar, situación conocida como *bubón*. En el análisis histológico, se advierte que el ganglio está hemorrágico o necrótico, con trombosis de vasos sanguíneos y que las células linfoides y la estructura normal han sido sustituidas por gran número de bacterias y fibrina. Los tejidos periganglionares están inflamados y también contienen gran número de bacterias en un exudado gelatinoso serosanguinolento.

La propagación ininterrumpida por medio de los vasos linfáticos a ganglios vecinos genera bubones primarios de segundo orden. La infección inicialmente queda confinada a los ganglios regionales infectados, aunque se detecta a veces bacteriemia transitoria. Al evolucionar el padecimiento, la propagación a través de los linfáticos eferentes hasta el conducto torácico genera bacteriemia de grado alto. La diseminación hematogena a bazo, hígado y bubones secundarios constituye la siguiente fase y, más adelante, ahí surge septicemia no controlada, choque endotóxico y coagulación intravascular diseminada que culmina en la muerte. En algunos enfermos, la fase septicémica mencionada se produce sin que aparezcan previamente bubones netos ni enfermedad pulmonar (peste septicémica). La diseminación hematogena a los pulmones ocasiona neumonía secundaria por peste y, en el comienzo, hay un mayor número de bacterias en el plano intersticial que en los espacios aéreos (el cuadro contrario se observa en la neumonía primaria por peste). A veces se observa propagación hematogena a otros órganos, incluidas las meninges.

## ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### Peste bubónica

Después de un periodo de incubación de dos a seis días, la peste bubónica comienza de manera repentina y tal situación se caracteriza por fiebre ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), mal estado general, mialgias, mareos y dolor cada vez más intenso por la linfadenitis progresiva en ganglios regionales cerca de la picadura de la pulga o de otro sitio de inoculación. La linfadenitis se manifiesta por ganglios hinchados, tensos y dolorosos al tacto (bubones) que cuando se palpan presentan una consistencia coriácea con un centro duro. En términos generales, se detecta un bubón doloroso y eritematoso y, a su alrededor, edema periganglionar. El bubón más a menudo se sitúa en la ingle aunque puede también ser crural, axilar (fig. 159-2), cervical o submaxilar, según el sitio de la picadura. Tal vez surja dolor abdominal por ataque a ganglios del interior del vientre, sin otros signos visibles. Hay mayor posibilidad de que el cuadro clínico inicial en niños sea bubones cervicales o axilares.

Las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial comprenden linfadenopatía focal aguda de otras causas, como la que depende de infección estreptocócica o estafilocócica, tularemia, linforreticulosis benigna, tífus por garrapatas, mononucleosis infecciosa o filariosis linfática. Estas infecciones no evolucionan con la misma rapidez que la peste ni son tan dolorosas y se acompañan de celulitis visible o linfangitis ascendente (estos dos últimos signos no se observan en la peste).

Sin tratamiento, se produce la diseminación de *Y. pestis* y causa un cuadro clínico grave que incluye neumonía (peste secundaria neumónica) y meningitis. La peste recién mencionada puede ser fuente de transmisión de infecciones respiratorias de una persona a otra por la tos productiva (infección por gotitas infectantes), con la aparición y evolución ulteriores de neumonía primaria por peste. El tratamiento apropiado de la peste bubónica permite la desaparición de la fiebre en un lapso de dos a cinco días, aunque no disminuyen de volumen los bubones durante más de una semana de tratamiento inicial y pueden mostrar fluctuación.

### Peste septicémica primaria

El cuadro inicial de un reducido número de infecciones por *Y. pestis* (10 a 25%) es el de septicemia por gramnegativos (hipotensión, estado de choque) sin linfadenopatía previa. La peste septicémica afecta a todos los grupos de edad, pero están más expuestos de padecerla personas  $>40$  años de edad. La *peste septicémica* puede ser desorientadora porque muchos enfermos con bubones tienen, en alguna fase de la enfermedad, bacteriemia detectable con signos sistémicos de septicemia o sin ellos.



**Figura 159-2** Persona enferma de peste en la región sudoccidental de Estados Unidos con un bubón en la axila izquierda y una úlcera y una escara poco comunes por peste en el sitio de la picadura infectante de pulga. (Con autorización de DT Dennis, GL Campbell: *Plague and other Yersinia infections*, en Harrison's *Principles of Internal Medicine*, 17th ed. AS Fauci et al (eds). New York, McGraw-Hill, Chap. 152, 2008.)

Pero, en experimentos de laboratorio, la enfermedad septicémica sin cambios histológicos en los ganglios linfáticos se detecta en un corto número de ratones infectados por medio de picaduras de pulgas.

### Peste neumónica

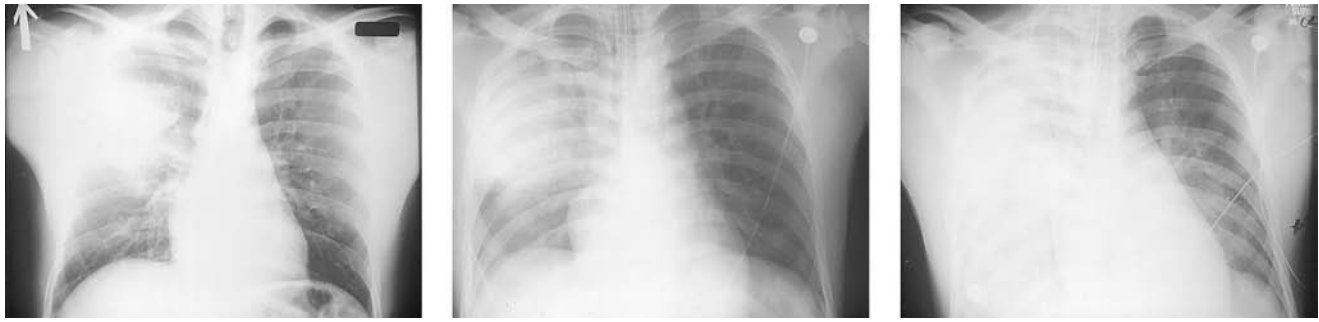
La peste neumónica primaria es consecuencia de la inhalación de bacterias infectantes en gotitas expulsadas por otra persona o por un animal con la neumonía primaria o secundaria por peste. El síndrome muestra un lapso de incubación breve que va de unas horas a dos a tres días (límites de uno a siete días) y se caracteriza por un cuadro clínico de comienzo repentino que incluye fiebre, cefalea, mialgias, debilidad, náusea, vómito y mareos. De forma típica, después de 24 h aparecen signos de vías respiratorias, como tos, disnea, dolor de tórax y producción de esputo con hemoptisis. En ocasiones, se observa la evolución de la neumonitis segmentaria inicial a la forma de neumonía lobar y después a la afectación de ambos pulmones (fig. 159-3). Un aspecto que ha despertado gran interés en salud pública ha sido la posible liberación de *Y. pestis* en aerosol en un ataque bioterrorista que se manifieste por un brote de peste neumónica primaria en zonas no endémicas o en el entorno urbano en que pocas veces surge la peste. La peste neumónica secundaria es consecuencia de la bacteriemia presente en 10 a 15% de individuos con peste bubónica. En las radiografías de tórax, se identifican infiltrados alveolares bilaterales y es típica la neumonitis intersticial difusa con producción escasa de esputo.

### Meningitis

La peste meníngea es poco común y se observa en  $\leq 6\%$  de los casos de peste notificados en Estados Unidos. Típicamente, el cuadro clínico (cefalea y fiebre), aparece más de una semana después de comenzar la peste bubónica o septicémica y quizá se deba al tratamiento subóptimo con antimicrobianos (retraso en las medidas terapéuticas, administración de penicilina o tetraciclina en dosis baja) y bubones cervicales o axilares.

### Faringitis

La faringitis sintomática por peste puede aparecer después de consumir carne contaminada de un animal que murió por peste o que tuvo contacto con personas o animales con peste neumónica. El trastorno se asemeja a la amigdalitis, a un absceso periamigdalino y a la linfadenopatía cervical. En personas que han estado en contacto cercano con enfermos de peste neumónica, tal vez surja también el estado de portador asintomático de *Y. pestis* en faringe.



**Figura 159-3** Serie de radiografías de tórax de un paciente con neumonía letal primaria por peste. **Izquierda:** radiografía posteroanterior con sujeto erecto, obtenida al ingresar en el departamento de urgencias de un hospital, en el tercer día de la enfermedad. Se observa consolidación segmentaria del lóbulo superior derecho. **Centro:** radiografía anteroposterior obtenida con equipo portátil 8 h después del internamiento. Se identifica extensión de la neumonía a los lóbulos medio e inferior derecho. **Derecha:** radiografía anteroposterior obtenida con equipo portátil 13 h

después de la hospitalización (el enfermo tenía manifestaciones clínicas del síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto). Se identifica la infiltración difusa en todo el pulmón derecho e infiltración irregular en la mitad inferior del pulmón izquierdo. Más adelante surgió una cavidad en el sitio de consolidación inicial del lóbulo superior derecho. (Con autorización de DT Dennis, GL Campbell: *Plague and other Yersinia infections*, en *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. AS Fauci et al (eds). New York, McGraw-Hill, Chap. 152, 2008.)

### ■ DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO



Ante la escasez de laboratorios clínicos en regiones donde es más frecuente la infección por *Y. pestis* en humanos y ante la posible importancia de aislar el microorganismo en áreas no endémicas en una zona en que durante muchos años no se detectó caso alguno de peste en humanos, la OMS recomienda un diagnóstico provisional inicial, seguido de confirmación con datos por un laboratorio especializado (cuadro 159-1). En Estados Unidos, se ha contado con instalaciones integrales diagnósticas a escala nacional de la peste desde que se estableció en 1999 la llamada *Laboratory Response Network* (LRN; [www.bt.cdc.gov/lrn/](http://www.bt.cdc.gov/lrn/)) federal para detectar el uso posible de agentes patógenos de bioterrorismo, incluida *Y. pestis*. Los laboratorios corrientes de microbiología clínica para el diagnóstico que se incluyen en dicha red y que actúan como “centinelas”, usan protocolos mixtos de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) y de la *American Society for Microbiology* para identificar cepas sospechosas de *Y. pestis* y enviar las muestras a laboratorios de la LRN especializados para la práctica de estudios confirmatorios. Se ha designado a *Y. pestis* como un “agente selecto”, cubierto por la llamada *Public Health Security and Bioterrorism Preparedness and Response Act* (Acta de Seguridad de Salud Pública y Preparación y Respuesta contra el Bioterrorismo) de 2002. Las condiciones de dicha acta y la llamada *Patriotic Act* (Acta Patriótica) de 2001 son válidas para todos los laboratorios estadounidenses y personas que trabajan con *Y. pestis*. Los CDC aportan información sobre los detalles de las normas aplicables.

Las especies de *Yersinia* son cocobacilos gramnegativos (bacilos cortos con extremos redondeados) de 1 a 3  $\mu\text{m}$  de longitud y 0.5 a 0.8  $\mu\text{m}$  de diámetro. El aspecto de *Y. pestis* particularmente es bipolar (una imagen similar a la de un “alfiler de seguridad cerrado”) y es pleomórfico cuando se le tiñe con un colorante policromático (Wayson o Wright-Giemsa; fig. 159-4). La inmovilidad de *Y. pestis* la distingue de otras especies de *Yersinia* que son móviles a 25°C y no móviles a 37°C. El medio de transporte (p. ej., el de Cary-Blair) conserva la viabilidad del microorganismo en caso de que se retrase el traslado.

Las muestras adecuadas para el diagnóstico de peste bubónica, neumónica o septicémica son el material de aspiración de un bubón, el líquido de lavado broncoalveolar o el esputo, y la sangre, respectivamente. Asimismo, es posible confirmar el diagnóstico con los datos de cultivo de muestras *post mortem* de órganos, estudiadas por medio de biopsia. Para aspirar el bubón, se inyecta en el ganglio hinchado 1 ml de solución salina normal estéril bajo anestesia local y se aspira una cantidad pequeña de líquido (por lo común, sanguinolento). La tinción de Gram de dichas muestras puede detectar la presencia de bacilos gramnegativos, los cuales son bipolares después de efectuar la tinción con colorantes de Wayson o Wright-Giemsa. Las bacterias en cuestión se pueden identificar en frotis directos de sangre en casos de peste septicémica (fig. 159-4); el dato anterior denota que circulan cantidades notablemente grandes de bacterias, todo lo cual conlleva un mal pronóstico.

*Yersinia pestis* prolifera en agar nutritivo y otros medios habituales de laboratorio, pero forma colonias de menor tamaño que las de otras

Enterobacteriaceae. Las muestras deben inocularse en medios con abundantes nutrientes, como el agar con sangre de carnero (SBA, *sheep blood agar*), en caldos con muchos nutrientes, como el de infusión de cerebro-corazón y en medios de agar selectivos, como el de MacConkey o de azul de metileno-eosina (EMB, *eosin methylene blue*). El agar CIN (cefsulodina, triclosán [Irgasan] y novobiocina) específico de *Yersinia* quizá sea útil para el cultivo de muestras contaminadas, como las de esputo. La sangre debe cultivarse en un sistema estándar de cultivo. La temperatura óptima para proliferación es <37°C, que permite detectar las colonias solamente en SBA a las 24 h. La proliferación más lenta se produce a 37°C. *Y. pestis* es un microorganismo oxidasa negativo, catalasa positivo, urea negativo, indol negativo y lactosa negativo. Con los sistemas automatizados de identificación bioquímica es fácil confundir a *Y. pestis*, con *Y. tuberculosis* u otros géneros bacterianos.

Los métodos en laboratorios especializados para la identificación definitiva de cepas incluyen inmunofluorescencia directa para detectar antígeno F1; reacción en cadena de polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) específica, en la cual se pretende encontrar de manera específica elementos, como el antígeno F1, el gen de pesticina y el gen del activador de plasminógeno, así como la lisis de bacteriófago específico. La PCR se aplica a muestras para diagnóstico y también la inmunofluorescencia directa al antígeno F1 (producida en grandes cantidades por *Y. pestis*), por microscopía de laminilla. En Madagascar, se ha creado una tira inmunocromatográfica para detección del antígeno F1 por medio de anticuerpos monoclonales y muestras clínicas. El método en cuestión es eficaz para usar en laboratorios y en la cabecera del enfermo, pero aún no se distribuye en el comercio. En años recientes, se han descrito otros elementos diagnósticos rápidos para combatir posibles agentes patógenos en actos de bioterrorismo que incluyen *Y. pestis*, pero ninguno se utiliza de manera amplia para identificación primaria o en un laboratorio especializado.

Al no contar con otros métodos positivos de diagnóstico en el laboratorio, se puede elaborar un diagnóstico serológico retrospectivo con base en los títulos crecientes de anticuerpo hemaglutinantes de antígeno F1. También se cuenta con enzimoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) para detectar anticuerpos de tipo IgG e IgM contra el antígeno F1.

En general, hay incremento del recuento leucocítico (WBC, *white blood cell*) que a veces llega a ser de 10 000 a 20 000/ $\mu\text{l}$  en la peste, con abundancia de neutrófilos y un desplazamiento de la imagen a la izquierda (innumerables neutrófilos inmaduros); sin embargo, en algunos casos, el recuento leucocítico es normal o surge leucopenia. Los recuentos de leucocitos a veces son muy grandes, en particular en niños (>100 000/ $\mu\text{l}$ ). Las concentraciones de productos de degradación de fibrinógeno aumentan en la mayoría de los pacientes, pero el recuento plaquetario suele ser normal o subnormal. Sin embargo, en una minoría importante de pacientes se observa coagulación intravascular diseminada, con plaquetopenia, prolongación de los tiempos de protrombina, disminución de la concentración de fibrinógeno y mayor cantidad de los productos de degradación de este último elemento.

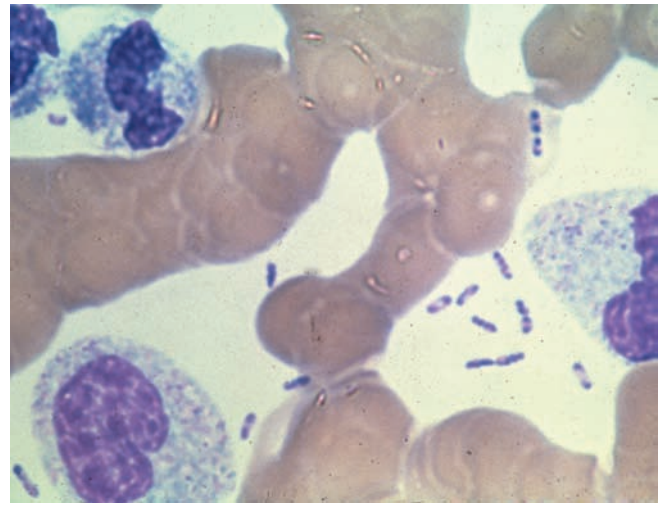
**CUADRO 159-1** Definiciones de casos de peste por parte de la Organización Mundial de la Salud

<b>Caso sospechoso</b>	Cuadro clínico inicial compatible  Signos epidemiológicos congruentes como la exposición a animales o seres humanos infectados, signos de picaduras de pulga o ambos factores, vivir o viajar a un foco endémico reconocido en los últimos 10 días o los tres factores
<b>Caso presunto</b>	Cumplir con la definición del caso sospechoso <b>y además</b> <b>Un supuesto foco nuevo o que vuelve a surgir:</b> $\geq 2$ de los siguientes estudios, positivos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Microscopia: cocobacilos gramnegativos en material del bubón, la sangre o el esputo; imagen bipolar con tinción de Wayson o Wright-Giemsa</li> <li>• Detección del antígeno F1 en material aspirado del bubón, en sangre o esputo</li> <li>• Un solo estudio serológico en que se detecta anti-F1 sin manifestaciones de infección o inmunización previas contra <i>Y. pestis</i></li> <li>• Detección de <i>Y. pestis</i> en material de aspiración del bubón, en sangre o esputo, por empleo de PCR</li> </ul> <b>Foco endémico identificado:</b> $\geq 1$ de las siguientes pruebas, positivas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Signos microscópicos de cocobacilos gramnegativos o bipolares (tinción de Wayson o Wright-Giemsa) de material obtenido del bubón, la sangre o la muestra de esputo</li> <li>• Una sola serología con identificación de anti-F1 sin pruebas de infección o inmunización previas contra la peste</li> <li>• Antígeno F1 detectado en material de aspiración del bubón, la sangre o el esputo</li> <li>• Detección de <i>Y. pestis</i> por medio de PCR en material de aspiración del bubón, la sangre o el esputo</li> </ul>
<b>Caso confirmado</b>	Cumple con las condiciones que definen un caso sospechoso <b>y además</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificación de una cepa de una muestra clínica, como <i>Y. pestis</i> (morfología de las colonias y positividad de 2 de los 4 estudios siguientes: lisis de fagos de cultivos entre 20-25°C y 37°C; detección del antígeno F1; PCR; perfil bioquímico de <i>Y. pestis</i>)</li> <li>• Incremento al cuádruple en el título de anticuerpos anti-F1 en pares de muestras de suero</li> <li>• En áreas endémicas en que no se practican otros estudios confirmatorios, una prueba diagnóstica rápida positiva con inmunocromatografía para detectar el antígeno F1</li> </ul>

**Fuente:** Interregional Meeting on Prevention and Control of Plague, Antananarivo, Madagascar, 7-11 Abril 2006 ([www.who.int/entity/csr/resources/publications/WHO\\_HSE\\_EPR\\_2008\\_3w.pdf](http://www.who.int/entity/csr/resources/publications/WHO_HSE_EPR_2008_3w.pdf)).

**TRATAMIENTO** Peste

Los lineamientos para el tratamiento de la peste se incluyen en el [cuadro 159-2](#). Se recomienda administrar antimicrobianos durante 10 días. Desde el punto de vista histórico, la estreptomycinina ha sido el tratamiento parenteral más indicado contra la peste y en Estados Unidos ha recibido aprobación para tal indicación por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA). La gentamicina, a pesar de que la FDA no la ha aprobado para uso en la peste, ha sido inocua y eficaz en estudios clínicos en Tanzania y en Madagascar, así como en algunos casos retrospectivos de revisión en Estados Unidos. Ante el perfil de efectos adversos y la disponibilidad limitada de la estreptomycinina, en vez de ella algunos expertos recomiendan ahora la gentamicina. De forma similar, si bien en países de escasos recursos



**Figura 159-4** Frotis de sangre periférica en una persona con septicemia letal por peste y estado de choque. Se observan las imágenes características de *Yersinia pestis* con captación bipolar de la tinción (tinción de Wright e inmersión en aceite). (Con autorización de DT Dennis, GL Campbell: *Plague and other Yersinia infections*, en *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. AS Fauci et al (eds). New York, McGraw-Hill, Chap. 152, 2008.)

**CUADRO 159-2** Lineamientos para el tratamiento de la peste

Fármaco	Dosis diaria	Intervalo en horas	Vía
<b>Gentamicina</b>			
Adulto	5 mg/kg <sup>a</sup>	24	IM/IV
	3-5 mg/kg	8 (2 mg/kg de peso como dosis inicial seguida de 1.7 mg/kg c/8 h y para seguir con 1 mg/kg c/8 h tan pronto sea posible, según convenga clínicamente)	IM/IV
Niños	5 mg/kg <sup>a</sup>	24	IM/IV
	7.5 mg/kg	8 (2.5 mg/kg tid)	IM/IV
<b>Estreptomycinina</b>			
Adultos	2 g	12	IM
Niños	30 mg/kg	12	IM
<b>Doxiciclina</b>			
Adulto	200 mg	12 o 24	Vía oral/IV
Niños $\geq 8$ años	4.4 mg/kg	12 o 24	Vía oral/IV
<b>Tetraciclina</b>			
Adulto	2 g	6	Vía oral/IV
Niños $\geq 8$ años	25-50 mg/kg	6	Vía oral/IV
<b>Cloranfenicol</b>			
Adulto	50 mg/kg	6	Vía oral/IV
Niños $\geq 1$ año	50 mg/kg	6	Vía oral/IV

<sup>a</sup> Es necesario hacer ajustes en las dosis en enfermos con disminución de la función renal. No existen datos publicados de estudios de la administración de gentamicina una vez al día como tratamiento de la peste en adultos o niños, pero el régimen mencionado es eficaz en casos de septicemia por otros gramnegativos y ha producido buenos resultados en un brote creciente de peste neumónica en la República Democrática del Congo. Los neonatos incluso de una semana de vida y los prematuros deben recibir 2.5 mg/kg de peso por vía IV dos veces al día.

**Fuente:** Inglesby et al, 2000.



afectados de modo predominante por la peste se cuenta con el cloranfenicol por vía sistémica, hay menor posibilidad de contar con él o usarlo en naciones de ingresos altos, por el tipo de efectos adversos. Asimismo, las tetraciclinas son eficaces y pueden administrarse por vía oral, aunque no se recomienda su utilización en niños menores de siete años de edad porque mancha la dentadura. La doxiciclina es la tetraciclina más indicada; una dosis de 100 mg ingerida dos veces al día de dicho fármaco tuvo la misma eficacia que la gentamicina intramuscular (2.5 mg/kg cada 12 h) en una investigación en Tanzania.

*Yersinia pestis* es sensible a los fármacos lactámicos  $\beta$  *in vitro* y esta categoría de fármacos ha sido eficaz contra la peste en algunos modelos animales, pero la respuesta a las penicilinas ha sido inadecuada en algunos casos clínicos; por todo lo expuesto, en general no se recomienda el uso de los lactámicos  $\beta$  y los macrólidos como fármacos de primera elección. El cloranfenicol, solo o en combinaciones, se recomienda contra algunas complicaciones focales de la peste (p. ej., meningitis, endoftalmitis o miocarditis), porque penetra de modo adecuado a los tejidos. Las fluoroquinolonas que han sido eficaces *in vitro* y en modelos animales, son recomendables en los lineamientos contra la peste neumónica causada por posibles actos de bioterrorismo y se le utiliza cada vez más en el tratamiento, aunque los únicos datos de eficacia en seres humanos se han obtenido de una notificación de caso. Los datos de estudios en animales e *in vitro* sugieren que las fluoroquinolonas en dosis utilizadas contra la septicemia sistémica por gramnegativos deben tener eficacia como tratamiento de la peste: por ejemplo, ciprofloxacina (400 mg cada 12 h por vía IV; 500 mg cada 12 h por vía oral); levofloxacina (500 mg/día por vía IV o por la boca); ofloxacina (400 mg cada 12 h por vía IV o por vía oral) o moxifloxacina (400 mg/día IV o ingeridos).

## PROFILAXIS



En zonas endémicas, la erradicación de la peste en seres humanos se basa en la disminución de la posibilidad de ser picado por pulgas infectadas o quedar expuesto a gotitas infectadas provenientes de personas o animales con neumonía por peste. En Estados Unidos, algunos de los principales factores de riesgo de la infección son vivir en áreas rurales y tener actividad al aire libre en estados de la zona occidental en que surgen epizootias. Para valorar los posibles riesgos a los seres humanos en áreas específicas, de forma regular se realizan revisiones de vigilancia en busca de infección por *Y. pestis* en animales hospedadores y vectores y también en respuesta a muertes de animales observadas. Las medidas de protección personal comprenden evitar áreas donde se han identificado y difundido zonas de epizootia de la peste (p. ej., por medio de signos precautorios o el cierre de campamentos). Es importante que el público en general no manipule animales enfermos o muertos. Los cazadores y los zoológicos deben usar guantes cuando manejen cadáveres de animales salvajes en áreas endémicas. Son apropiadas medidas generales para evitar la picadura de pulgas de roedores durante actividades al aire libre y éstas incluyen el empleo de repelentes de insectos, insecticidas y uso de ropas protectoras. Son recomendables las medidas generales para disminuir el contacto peridoméstico y laboral de personas con roedores e incluyen edificios a prueba de ellos y depósitos para desperdicios de alimentos, así como eliminación de los posibles hábitat de los roedores (p. ej., pilas de madera y de basura). Una forma eficaz de llevar al mínimo el contacto de seres humanos con la peste si se identifica alguna epizootia en unas zonas vecinas a las de habitación de personas, es el control de las pulgas de roedores salvajes con tratamiento a base de insecticidas. Cualquier intento de disminuir el número de roedores debe ser antecedido por supresión de las pulgas para aminorar la migración de estos insectos a las personas hospedadoras.

Es importante observar en aislamiento a los enfermos sospechosos de tener peste neumónica, así como aplicar precauciones contra gotitas de vías respiratorias hasta después de descartar la neumonía o administrar antimicrobianos eficaces por 48 h. La revisión de las publicaciones antes de contar con antimicrobianos sugiere que el principal riesgo infectante lo tenían los enfermos en las fases finales de la enfermedad, dado que expulsaban a través de la tos abundante esputo con sangre visible o pus o ambos. En tales circunstancias, las mascarillas de algodón

**CUADRO 159-3** Lineamientos para la profilaxis de la peste

Fármaco	Dosis diaria	Intervalo en horas	Vía
<b>Doxiciclina</b>			
Adulto	200 mg	12 o 24	Vía oral
Niños $\geq 8$ años	Si pesa $\geq 45$ kg, administrar la dosis de adulto; si pesa $< 45$ kg, administrar 2.2 mg/kg vía oral c/12 h (máximo, 200 mg/día)	12	Vía oral
<b>Tetraciclina</b>			
Adulto	1-2 g	6 o 12	Vía oral
Niños $\geq 8$ años	25-50 mg/kg	6 o 12	Vía oral
<b>Ciprofloxacina</b>			
Adulto	1 g	12	Vía oral
Niños	40 mg/kg	12	Vía oral
<b>Trimetoprim-sulfametoxazol</b>			
Adulto	320 mg <sup>a</sup>	12	Vía oral
Niños $\geq 2$ meses	8 mg/kg <sup>a</sup>	12	Vía oral

<sup>a</sup> Componente del trimetoprim.

**Fuente:** DT Dennis, GL Campbell: Plague and other *Yersinia* infections, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. AS Fauci et al (eds). New York, McGraw-Hill, Chap. 152, 2008.

y gasa brindaban protección. Las mascarillas quirúrgicas son capaces de brindar protección "de barrera" contra gotitas, incluidas grandes partículas de vías respiratorias; no se necesita un respirador que elimine partículas (p. ej., N95 o de mayor tamaño).

## Profilaxis antimicrobiana

La profilaxis antimicrobiana por unos siete días después de exposición es recomendable luego de contactos muy cercanos en el círculo familiar, hospitales u otros muy íntimos con personas con peste neumónica no tratada (se define al *contacto cercano* como aquel que se tiene con un paciente a una distancia  $< 2$  m). La doxiciclina quizá sea el fármaco más indicado para la profilaxis (cuadro 159-3).

## Vacunación

Los estudios con vacunas contra la peste (aún en fase de investigación) en modelos animales, indican que con los anticuerpos neutralizantes se obtiene protección contra la exposición, pero es de importancia decisiva la inmunidad mediada por células para la protección del hospedador y la eliminación de *Y. pestis*. Fue necesario usar múltiples dosis de una vacuna elaborada con microorganismos completos muertos, la cual originó reacciones locales sistémicas notables, pero no la protección contra la peste neumónica; en el presente, no se cuenta con ella en Estados Unidos. En algunos países de la antigua Unión Soviética, se tiene todavía una vacuna elaborada con microorganismos vivos atenuados de la cepa EV76, pero sus efectos adversos o secundarios son intensos. Muchas investigaciones hasta la fecha se han orientado a una vacuna hecha de subunidades de proteínas F1 (rF1) o V (rV) obtenida por bioingeniería y producida en *Escherichia coli*, en combinación con una proteína de fusión o en forma de una mezcla, purificada y adsorbida en hidróxido de aluminio para su inyección. La combinación mencionada protege a los ratones de la peste bubónica y la neumónica y ha llegado a estudios de fase 2 en seres humanos. Se planean estudios de fase 3, pero consideraciones éticas especiales con estudios comparativos de la peste en seres humanos hacen que existan pocas probabilidades de efectuar estudios de eficacia de campo. Por todo lo comentado, en Estados Unidos la FDA está preparada para valorar la utilización de la vacuna comentada en seres humanos bajo la llamada Norma Animal, para lo cual utiliza datos de eficacia y

otros resultados de estudios en animales ([www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/ScienceResearch/BiologicResearchAreas/ucm127288.htm](http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/ScienceResearch/BiologicResearchAreas/ucm127288.htm)). Entre los adelantos futuros pueden estar vacunas no penetrantes (por administración intranasal o inhalación de polvo seco que incorpore los antígenos mencionados u otros más) y la aplicación de proteínas microencapsuladas en las mucosas. Están en investigación otros antígenos que quizá se agreguen a este tipo de vacuna de subunidades. El interés por la exploración de los antígenos anteriores se ha renovado por: 1) la recuperación de cepas de *Y. pestis* F1 negativas de fuentes naturales y 2) la observación de que no se necesite el antígeno F1 para la virulencia en modelos de peste neumónica en primates.

## YERSINIOSIS

La *yersiniosis* es una infección zoonótica con una especie de *Yersinia* enteropatógena, casi siempre *Y. enterocolitica* o *Y. pseudotuberculosis*. Los hospedadores usuales de los microorganismos son los cerdos y otros animales domésticos y salvajes; por lo regular, los seres humanos se infectan por la vía oral y se producen brotes a partir de alimentos contaminados. La *yersiniosis* es más frecuente en niños y en climas más templados. El cuadro clínico inicial incluye dolor abdominal y a veces diarrea (la cual quizá no aparezca en 50% de los casos). Por lo general, la afectación por *Y. enterocolitica* ocasiona sobre todo ileítis terminal y el trastorno por *Y. pseudotuberculosis* origina adenitis mesentérica, pero los dos microorganismos pueden ocasionar adenitis mesentérica y síntomas de dolor espontáneo a la palpación del vientre, los cuales pueden culminar en un cuadro clínico de pseudoapendicitis con extirpación quirúrgica del apéndice normal. El diagnóstico se basa en el cultivo del microorganismo o el estudio del suero del convaleciente. Hay una predisposición especial por parte de *Y. pseudotuberculosis* y otras cepas poco comunes de *Y. enterocolitica* a ocasionar infección sistémica, la cual también aparece con mayor frecuencia en diabéticos o personas con sobrecarga de hierro. La septicemia sistémica es tratable con antimicrobianos, pero la artropatía posinfecciosa casi no mejora con ellos. Hoy día, se han identificado otras 10 especies de *Yersinia*, pero ninguna posee el plásmido pYV de virulencia, el cual también tienen *Y. pestis*, *Y. pseudotuberculosis* y *Y. enterocolitica*, que, en general, se consideran patógenos u oportunistas en seres humanos, en el mejor de los casos (*Y. aldovae*, *Y. bercovieri*, *Y. frederiksenii*, *Y. intermedia*, *Y. kristensenii*, *Y. massiliensis*, *Y. mollaretti*, *Y. rohdei*, *Y. similis* y *Y. ruckeri*).

## ■ EPIDEMIOLOGÍA

### *Yersinia enterocolitica*



Este microorganismo se distribuye mundialmente y ha sido aislado de varios animales salvajes y domésticos, así como en muestras del entorno, incluidas las de alimentos y agua. Las cepas se diferencian por combinaciones de reacciones químicas (biovariedad) y por serogrupos. Muchas de las infecciones en seres humanos son causadas por los serogrupos O:3, O:9 y O:5,27 y hay un número cada vez menor de infecciones por O:8 en Estados Unidos. La *yersiniosis*, causada de preferencia por *Y. enterocolitica* ocupa el tercer lugar en frecuencia entre las zoonosis notificadas en Europa; muchos de los señalamientos provienen del norte de ese continente, en particular, Alemania y países escandinavos. La incidencia alcanza su máximo en niños y es posible que el cuadro clínico inicial en menores de cuatro años de edad sea diarrea, en comparación con los de mayor edad. El dolor abdominal con adenitis mesentérica e ileítis terminal es más notable en niños de mayor edad y en adultos. Hay mayor posibilidad de que surja septicemia en sujetos con padecimientos preexistentes, como diabetes mellitus, hepatopatías, cualquier trastorno en que intervenga la sobrecarga de hierro (incluidas talasemia y hemocromatosis), edad avanzada, cánceres e infección por VIH/sida. Como ocurre en la enteritis causada por otras bacterias, las complicaciones ulteriores a la infección, como la artritis reactiva, surgen sobre todo en personas con HLA-B27 positivo. El eritema nudoso (fig. e7-40) después de la infección por *Yersinia* no se vincula con HLA-B27 y es más común en mujeres que en varones.

El consumo o la preparación de productos crudos de cerdo (como las vísceras o las tripas) u otros productos preparados del mismo animal guarda una relación bastante sólida con la infección, ante el elevado porcentaje de cerdos que porta las cepas de *Y. enterocolitica* patógena. Algunos brotes de infección por dicho microorganismo se han vinculado con

el consumo de leche (pasteurizada, no pasteurizada o con sabor de chocolate) y algunos alimentos contaminados con agua de manantial. En unos cuantos casos, se sospecha transmisión de una persona a otra (p. ej., los brotes nosocomiales y los de tipo familiar), pero hay menor posibilidad de que intervenga *Y. enterocolitica* en comparación con otras causas de infección del tubo digestivo, como *Salmonella*. Los datos de un estudio multivariado señalan que el contacto con animales “compañeros” constituye un factor de riesgo de infección por *Y. enterocolitica* en niños suecos y se ha señalado una colonización de grado pequeño de perros y gatos por *Y. enterocolitica*. Ha sido difícil erradicar la septicemia por transfusiones, causada por *Y. enterocolitica*, aunque desde hace cerca de 30 años se le ha identificado como un problema raro aunque a menudo letal.

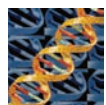
### *Yersinia pseudotuberculosis*

Las notificaciones de *Y. pseudotuberculosis* como causa de enfermedad en seres humanos son mucho menos frecuentes que en el caso de *Y. enterocolitica*; asimismo, hay mayor posibilidad de que la infección por dicho microorganismo se manifieste inicialmente por fiebre y dolor abdominal, causados por linfadenitis mesentérica. *Y. pseudotuberculosis* está presente en mamíferos salvajes (roedores, conejos y venados), aves y cerdos domésticos. Las cepas se diferencian por medio de reacciones bioquímicas combinadas (biovariedades) y serogrupos. Por lo general los brotes son raros, pero en fechas recientes algunos surgieron en Finlandia y se les vinculó con el uso de lechuga y zanahorias crudas.

## ■ PATOGENIA

La vía usual de infección es la oral. Los estudios con *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* en modelos animales sugieren que después de la réplica inicial en el intestino delgado, los microorganismos invaden las placas de Peyer en la zona distal del íleon y para ello se valen de las células M, con una propagación anterógrada hasta llegar a los ganglios linfáticos mesentéricos. Después de la infección por vía oral, tal vez haya afectaciones hepática y esplénica. La imagen histológica característica de la invasión de *Yersinia* enteropatógena en los tejidos del hospedador es de microabscesos extracelulares rodeados por una lesión granulomatosa epiteloide.

Los experimentos llevados a cabo por medio de la infección bucal de ratones con *Y. enterocolitica* marcada indicaron que sólo una fracción muy pequeña de las bacterias en el intestino invade los tejidos. Las bacterias individuales forman clones de un conjunto inoculado por la boca para originar los microabscesos en la placa de Peyer y el hospedador “confina” la invasión de las placas de Peyer ya infectadas. Al parecer no es adecuado un modelo antiguo que planteaba la propagación bacteriana progresiva desde las placas de Peyer y los ganglios mesentéricos, hasta el hígado y el bazo: la propagación de clones “marcados” de modo individual de *Y. pseudotuberculosis* al hígado y al bazo de ratones, se produce de manera independiente de la colonización de ganglios regionales e incluso en ratones que no poseen las placas mencionadas.



Para que ocurra la invasión, se necesita la expresión de algunas adhesinas que no provienen de las franjas como la invasina (Inv) y en el caso de *Y. pseudotuberculosis-yersinia*, la adhesina A (YadA). Inv interactúa directamente con las integrinas  $\beta_1$ , que se expresan en las superficies apicales de las células M, pero no en los enterocitos. YadA de *Y. pseudotuberculosis* interactúa con proteínas de la matriz extracelular como la colágena y la fibronectina para facilitar la “vinculación” con la integrina de células del hospedador y la invasión. YadA de *Y. enterocolitica* no posee la región N-terminal crucial y se une a la colágena y la laminina, pero no a la fibronectina y no permite la invasión. Inv es codificada de manera cromosómica, en tanto que YadA es codificada en el plásmido pYV. YadA participa en la obtención de resistencia sérica al unirse a reguladores de complemento del hospedador, como el factor H y la proteína de unión C4. Otro gen cromosómico, *ail* (unión y locus de invasión), codifica la proteína extracelular Ail, que también confiere resistencia sérica al unirse a tales reguladores del complemento.

YadA, al unirse a las superficies de las células del hospedador, permite que actúe en las células efectoras inmunitarias del sistema de secreción de tipo III codificado por el plásmido pYV (inyectisoma). Como consecuencia, se altera la respuesta inmunitaria innata del hospedador;

en macrófagos, neutrófilos y células dendríticas del hospedador, son inyectadas las toxinas (proteínas externas de *Yersinia* o Yops), lo cual afecta las vías de transducción de señales y origina que disminuya la fagocitosis y quede inhibida la producción de las especies del oxígeno reactivas, por parte de los neutrófilos, lo cual induce la apoptosis de los macrófagos. Otros factores que intervienen en la enfermedad invasora incluyen la yersiniabactina (Ybt), un sideróforo producido por algunas cepas de *Y. pseudotuberculosis* y *Y. enterocolitica*, al igual que otras Enterobacteriaceae. La yersiniabactina permite que las bacterias obtengan hierro de la lactoferrina saturada durante la infección y disminuye la producción de las especies del oxígeno reactivo por células efectoras de la inmunidad innata, con lo cual aminora la destrucción de bacterias.

### ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La manifestación inicial señalada con mayor frecuencia en caso de infección por *Y. enterocolitica* patógena es la diarrea que desaparece por sí sola, en especial en niños de cuatro años de edad, que integran el grupo de mayor magnitud en casi todas las series de casos. En las heces diarreicas se puede detectar sangre. Hay mayor posibilidad de que los niños de mayor edad, en comparación con los de menor edad, así como los adultos tengan como manifestación inicial dolor abdominal ubicado en la fosa iliaca derecha, situación que a veces termina en laparotomía por una supuesta apendicitis (seudoapendicitis). La apendicectomía no está indicada en caso de infección por *Yersinia* que origina pseudoapendicitis. Por medio de endoscopia y ecografía, se observa engrosamiento de la zona terminal del íleon y el ciego, con lesiones elevadas redondas u ovals que pueden quedar sobre las placas de Peyer. Hay agrandamiento de los ganglios linfáticos mesentéricos. En la endoscopia, se advierten úlceras de la mucosa. Entre las complicaciones del tubo digestivo están apendicitis granulomatosa, un cuadro inflamatorio crónico que ataca el apéndice y que causa  $\leq 2\%$  de los casos de apendicitis; en la minoría de los casos, participa *Yersinia*. La infección por *Y. enterocolitica* puede asumir inicialmente la forma de faringitis aguda, con otros síntomas del tubo digestivo o sin ellos. Se ha señalado faringitis letal por *Y. enterocolitica*. Después de la bacteriemia por *Y. enterocolitica*, puede surgir un aneurisma micótico y también una infección focal (absceso) en otros sitios y compartimientos corporales (hígado, bazo, riñones, huesos, meninges y endocardio).

En todos los grupos de edad, hay mayor posibilidad de que la afectación por *Y. pseudotuberculosis* asuma la modalidad inicial de dolor abdominal y fiebre, mas no diarrea. Cepas que se detectan en el este de Rusia, vinculadas con la fiebre escarlatiniiforme del Lejano Oriente, producen una toxina superantigénica (mitógeno de *Y. pseudotuberculosis* [YPM, *Y. pseudotuberculosis* mitogen]), una enfermedad de niños que incluye exantema con descamación, artralgias y estado de choque tóxico. En Japón (fiebre Izumi) y en Corea, se ha identificado una enfermedad similar. Se han detectado semejanzas con la enfermedad de Kawasaki que es la vasculitis sistémica aguda de tipo idiopático en niños. Se observa un vínculo epidemiológico entre la exposición de las poblaciones a *Y. pseudotuberculosis* superantígeno positiva y una mayor incidencia de la enfermedad de Kawasaki.

La septicemia por *Y. enterocolitica* o *Y. pseudotuberculosis* es una enfermedad grave que incluye fiebre y leucocitosis, a menudo sin signos circunscritos, que se acompaña en grado notable de padecimientos pre-disponentes, como diabetes mellitus, hepatopatías y sobrecarga de hierro. La hemocromatosis combina algunos de los factores de riesgo mencionados. La administración de quelantes de hierro, como la desferrioxamina que aporta hierro que puede obtener *Yersinia* (lo cual ejerce el efecto inhibitorio de la función de neutrófilos), puede ocasionar septicemia por *Yersinia* en pacientes con sobrecarga de hierro, que tal vez por lo demás tengan una infección leve del tubo digestivo. La infección por VIH/sida se ha vinculado con septicemia por *Y. pseudotuberculosis*. El fenómeno poco común de septicemia postransfusional depende de la capacidad de *Y. enterocolitica* para multiplicarse a temperatura de refrigeración (psicotrofia). De forma típica, la unidad para transfusión fue almacenada por más de 20 días y se piensa que una escasa concentración de yersinias de un donante aparentemente sano con bacteriemia subclínica, mostró amplificación hasta alcanzar cifras muy grandes por proliferación dentro del recipiente a  $\leq 4^{\circ}\text{C}$  y, como consecuencia, la aparición de estado de choque séptico después de la transfusión. No se ha

creado un método para evitar este hecho rarísimo (con límites de un caso en 500 000, a un caso en varios millones de unidades de sangre o hemoderivados transfundidos, en países como Estados Unidos y Francia), sin restricción inaceptable en el aporte y el abasto de sangre.

### ■ FENÓMENOS POSINFECCIOSOS

Al igual que ocurre con otras infecciones entéricas invasoras (salmoneosis, shigelosis), surge artritis reactiva (artritis de múltiples articulaciones que aparece y evoluciona en dos a cuatro semanas luego de la infección precedente), como consecuencia de la actividad autoinmunitaria desencadenada por el depósito de componentes bacterianos (no bacterias viables) en las articulaciones, en combinación con la respuesta inmunitaria a las bacterias invasoras. La mayor parte de sujetos afectados por artritis reactiva causada por *Yersinia* son HLA-B27 positivos. En el caso de la artritis reactiva vinculada con *Yersinia*, puede surgir miocarditis y anomalías en el segmento ST electrocardiográfico. Muchos de los casos por *Yersinia* aparecen después de la infección por *Y. enterocolitica* (quizá porque es más habitual que la infección por otras especies), pero en Finlandia se ha corroborado con certeza la aparición de artritis reactiva, vinculada con *Y. pseudotuberculosis*, país donde las infecciones esporádicas y de brotes por *Y. pseudotuberculosis* han sido más frecuentes que en otras naciones. De las personas infectadas e identificadas en un brote por *Y. pseudotuberculosis* serotipo O:3 en el país mencionado, 12% terminó por mostrar artritis reactiva de articulaciones pequeñas de manos y pies y otras, como rodillas, tobillos y hombros, que duraron más de seis meses en muchos casos. Surge eritema nudoso después la infección por *Yersinia* (con mayor frecuencia en mujeres) sin signo alguno de unión con HLA-B27 (fig. e7-40).

Se ha identificado un vínculo de vieja fecha entre los anticuerpos antitiroideos y los que surgen contra *Yersinia*. En el decenio de 1970, se identificaron por primera vez anticuerpos provenientes de una infección previa por *Y. enterocolitica* en la enfermedad de Graves y mayores títulos del anticuerpo antitiroideo en individuos con anticuerpos contra *Y. enterocolitica*. Esta última tiene un sitio de unión con la hormona estimulante de la tiroides (TSH, *thyroid stimulating hormone*), reconocido por los anticuerpos anti-TSH provenientes de individuos con la enfermedad de Graves. En algunas series de dichos enfermos, pero no en otros, se han detectado mayores títulos de anticuerpos contra *Y. enterocolitica* completa y también contra Yops. En un estudio danés de gemelos, no se identificaron pruebas de un vínculo entre la infección asintomática por *Yersinia* (que se manifestara por títulos de anticuerpos contra Yop) y anticuerpos antitiroideos en sujetos eutiroideos, en tanto que en otro estudio del mismo origen efectuado en gemelos con enfermedad de Graves o sin ella, se advirtió que con dicha enfermedad se vinculaban concentraciones de anticuerpos contra Yop. No hay certeza de que la reactividad cruzada mencionada sea un factor importante entre las causas de la enfermedad de Graves.

### ■ DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Se pueden utilizar los métodos corrientes de cultivo en el laboratorio para aislar *Yersinia* enteropatógena de muestras estériles, incluidos sangre y líquido cefalorraquídeo. La base de muchos esquemas para aislar *Yersinia* de heces u otras muestras no estériles corresponde al cultivo en medios selectivos específicos (agar CIN), con enriquecimiento previo en caldo o solución salina amortiguada con fosfato (o sin enriquecimiento) a 4 o 16°C. En algunos laboratorios, por medio de alguna solicitud, se practican cultivos específicos, fuera de áreas de alta incidencia identificadas. Es factible aislar de cultivos de heces de sujetos asintomáticos, en particular después de crioenriquecimiento, cepas de *Y. enterocolitica* sin plásmidos de virulencia. Las cepas casi siempre muestran diferencias en su biotipo (de manera característica, la biovariedad 1a) de otras que poseen plásmidos de virulencia; a pesar de que algunas al parecer poseen patogenidad en modelos murinos, las cepas sin plásmidos de virulencia no son aceptadas comúnmente como agentes patógenos de seres humanos. Ante la frecuencia con la cual se pierde el plásmido de virulencia en subcultivos de laboratorio, por lo regular se necesita la identificación bioquímica combinada (con biotipificación según un esquema corriente) y la identificación serológica, para interpretar la importancia de una cepa de *Y. enterocolitica* obtenida de un sitio no estéril. Casi todas las cepas de *Y. enterocolitica* patógena aisladas



hoy día de los seres humanos pertenecen al serogrupo O:3/biovariedad 4 o al serogrupo O:9/biovariedad 2; el perfil anterior vale en Estados Unidos, donde predominaban las cepas biovariedad 1b/serogrupo O:8. Se han descrito muchas pruebas de PCR múltiples autovalidadas que permiten detectar *Y. enterocolitica* en muestras clínicas (y algo más para su detección en alimentos), pero ninguna de las técnicas se utiliza ampliamente fuera del laboratorio de origen. La *International Organization for Standardization* está en fase de preparar una norma para la detección por medio de PCR en muestras de alimentos.

En el diagnóstico retrospectivo de infecciones por *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis*, se usan los títulos de anticuerpos aglutinantes o por ELISA contra tipos de antígeno específicos. Los anticuerpos de tipo IgA e IgG persisten en sujetos con artritis reactiva. Las reacciones serológicas cruzadas entre el serogrupo O:9 de *Y. enterocolitica* y *Brucella* dependen de la semejanza de sus estructuras de tipo lipopolisacárido. Se necesitan múltiples biocuantificaciones para abarcar incluso los serogrupos predominantes (*Y. enterocolitica* O:3, O5,27 y O:9; *Y. pseudotuberculosis* O:1a, O:1b y O:3), aunque las técnicas anteriores casi siempre se practican sólo en laboratorios especializados. En algunos laboratorios, también se utilizan los métodos ELISA y los Western para anticuerpos contra Yops, que son expresados por cepas patógenas de *Y. enterocolitica* y *Yersinia tuberculosis*; gran parte de la positividad de tales técnicas posiblemente depende de la infección previa con *Y. enterocolitica*.

## TRATAMIENTO Yersiniosis

Muchos de los casos de diarrea causados por *Yersinia* enteropatógena curan por sí solos. Datos de estudios en seres humanos no confirman la utilidad de los antimicrobianos para tratar a adultos o niños con diarrea por *Y. enterocolitica*. En general, se necesitan dichos antimicrobianos en el caso de infecciones de orden general con bacteriemia o infecciones focales fuera del aparato digestivo. Los lactantes menores de tres meses de vida con infección corroborada por *Y. enterocolitica* pueden necesitar antimicrobianos, ante la posibilidad mayor de que en dicho grupo de edad surja bacteriemia. Las cepas de *Y. enterocolitica* casi siempre expresan lactamasas  $\beta$ . Ante la rareza relativa de la infección sistémica por *Y. enterocolitica*, no se cuenta con datos de estudios en personas para orientar en la selección de antimicrobianos o que surgieran las dosis y la duración óptimas del tratamiento. Con base en una serie retrospectiva y de datos de antibiogramas (sensibilidad *in vitro*), la administración de una fluoroquinolona es eficaz contra la bacteriemia en adultos; por ejemplo, se proporciona ciprofloxacina en una dosis típica de 500 mg cada 12 h, ingerida o 400 mg dos veces al día por vía IV durante dos semanas, como mínimo (por más tiempo si los cultivos de sangre persisten positivos). Otra posibilidad es recurrir a una cefalosporina de la tercera generación, por ejemplo, cefotaxima (dosis clásica, 6 a 8 g/día en tres o cuatro fracciones). En niños, son eficaces las cefalosporinas de la tercera generación; por ejemplo, la cefotaxima se administra en niños de un mes de vida o mayores con una dosis típica de 75 a 100 mg/kg/día en tres o cuatro fracciones, con incrementos hasta llegar a 150 a 200 mg/kg/día en casos graves (dosis máxima 8 a 10 g). En algunas series de casos, han sido poco eficaces la amoxicilina y la combinación de amoxicilina con clavulanato. *In vitro* son activos trimetoprim-sulfametoxazol, gentamicina e imipenem. Las cepas de *Y. pseudotuberculosis* no expresan lactamasa  $\beta$ , pero son intrínsecamente resistentes a la polimixina. La infección de seres humanos por *Y. pseudotuberculosis* es menos frecuente que la originada por *Y. enterocolitica*; por esa razón, se dispone de menores datos al respecto; sin embargo, los estudios en ratones sugieren que la ampicilina es ineficaz. Es necesario utilizar fármacos semejantes a los usados contra *Y. enterocolitica* y los mejores resultados se han obtenido con una quinolona.

En algunos estudios de tratamiento de prueba contra artritis reactiva (con una gran fracción de casos por *Yersinia*), se observó que la administración de ciprofloxacina ingerida durante 90 días no modificaba los resultados. En una investigación, se administró el mismo tratamiento específicamente contra la artritis reactiva causada por *Y. enterocolitica* y se advirtió que si bien no se modificaban los resul-

tados finales, surgía una tendencia a una remisión más rápida de los síntomas en el grupo tratado. Los estudios de vigilancia llevados a cabo cuatro a siete años después del tratamiento antimicrobiano inicial contra la artritis reactiva (sobre todo después de infecciones por *Salmonella* y *Yersinia*) mostraron eficacia en la prevención de artritis crónica en sujetos HLA-B27 positivos. Un estudio demostró que la administración de azitromicina no modificaba los resultados en la artritis reactiva; este estudio incluyó casos que, en opinión de los autores, surgieron después de la yersiniosis, aunque no se señaló estratificación de los mismos. Está en marcha la revisión de Cochrane que valora el uso de antibióticos contra la artritis reactiva.

## PROFILAXIS Y CONTROL

Las medidas actuales de control (erradicación) son similares a las utilizadas contra otros microorganismos patógenos entéricos, como *Salmonella* y *Campylobacter* que colonizan el intestino de animales comestibles. El objetivo es hacer que la manipulación y la preparación de alimentos sean seguras e inocuas. Ninguna vacuna es eficaz para evitar la colonización entérica de animales que sirven de alimento, por parte de *Yersinia* enteropatógena. Es importante no consumir alimentos elaborados con carne cruda de cerdo (costumbre muy difundida de Alemania y Bélgica), porque es imposible eliminar la contaminación por cepas de *Yersinia* enteropatógena que aparece prácticamente en todos los cerdos. No es recomendable exponer a los lactantes a intestinos crudos de cerdo durante la preparación doméstica de tripas fritas o preparadas. La modificación de las técnicas de rastros en países de la península escandinava, a partir del decenio de 1990, incluyó la extracción de los intestinos de cerdo en bolsas de plástico cerradas; con ello, disminuyeron los niveles de contaminación de la carne de los cadáveres por *Y. enterocolitica*, pero no se eliminó del todo. En Noruega, se han establecido pjaras experimentales de cerdo sin *Y. enterocolitica* O:3 patógena (también libres de *Salmonella*, *Toxoplasma* y *Trichinella*) y pueden ser comercializadas en lo futuro gracias a que son más seguras e inocuas. En la industria alimentaria, se necesita vigilancia ante la posibilidad de que surjan grandes brotes incluso si unas pocas yersinias enteropatógenas contaminan alimentos listos para consumo, cuya conservación segura se basa en su refrigeración antes de la ingestión.

Ha sido imposible erradicar el fenómeno inusual de contaminación de sangre para transfusión. Sin embargo, en el presente, en muchos centros de transfusión, se practica la leucodepleción de la sangre sobre todo para evitar reacciones no hemolíticas febriles postransfusionales y la aloimmunización contra antígenos HLA. Tal medida disminuirá pero no eliminará el peligro de contaminación de la sangre por *Yersinia*.

En algunos países, es obligatoria la notificación de la yersiniosis.

## LECTURAS ADICIONALES

- ABDEL-HAQ NM et al: *Yersinia enterocolitica* infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 19:954, 2000
- BOQVIST S et al: Sources of sporadic *Yersinia enterocolitica* infection in children in Sweden, 2004: A case-control study. *Epidemiol Infect* 137:897, 2009
- GAGE KL, KOSOY MY: Natural history of plague: Perspectives from more than a century of research. *Annu Rev Entomol* 50:505, 2005
- INGLESBY TV et al: Plague as a biological weapon: Medical and public health management. Working Group on Civilian Biodefense. *JAMA* 283:2281, 2000
- KOOL JL: Risk of person-to-person transmission of pneumonic plague. *Clin Infect Dis* 40:1166, 2005
- LONG C et al: *Yersinia pseudotuberculosis* and *Y. enterocolitica* infections, FoodNet, 1996–2007. *Emerg Infect Dis* 16:566, 2010
- PERDIKOGIANNI C et al: *Yersinia enterocolitica* infection mimicking surgical conditions. *Pediatr Surg Int* 22:589, 2006
- PRENTICE MB, RAHALISON L: Plague. *Lancet* 369:1196, 2007
- WILLIAMSON ED: Plague. *Vaccine* 27(Suppl 4):D56, 2009
- WORLD HEALTH ORGANIZATION: International Meeting on Preventing and Controlling Plague: The old calamity still has a future. *Wkly Epidemiol Rec* 28:278, 2006

# CAPÍTULO 160

## Bartonelosis, incluida la enfermedad por arañazo de gato

Michael Giladi  
Moshe Ephros

*Bartonella* es una bacteria gramnegativa de proliferación lenta, intracelular facultativa y trofoespecífica que causa diversas enfermedades en los seres humanos; el género en cuestión incluye como mínimo 27 especies propias o subespecies y, de ellas, como mínimo, 13 constituyen agentes patógenos confirmados o posibles de seres humanos; las identificadas más a menudo son *B. bacilliformis*, *B. quintana* y *B. henselae* (cuadro 160-1). Casi todas las especies de este género se han adaptado plenamente a la supervivencia en mamíferos específicos de tipo doméstico o salvaje. La infección intraeritrocítica duradera en tales animales hace que se vuelvan un reservorio de infecciones para seres humanos. Las excepciones de la regla son *B. bacilliformis* y *B. quintana*, que no son zoonóticas. Suelen participar artrópodos vectores. El aislamiento y la identificación de *Bartonella* es una tarea difícil y para ambos se necesitan técnicas especiales. El cuadro clínico inicial suele depender de la especie infectante y del estado inmunitario de la persona infectada. Las especies de este género son susceptibles a la acción de innumerables antibióticos, *in vitro*; sin embargo, las respuestas de seres humanos al tratamiento y los estudios en modelos animales sugieren que las concentraciones inhibitorias mínimas de muchos antimicrobianos casi no guardan relación con la eficacia *in vivo* de los fármacos, en sujetos con bartonelosis.

### ENFERMEDAD POR ARAÑAZO DE GATO (LINFORRETICULOSIS BENIGNA)

#### DEFINICIÓN Y CAUSAS

La enfermedad por arañazo de gato (CSD, *cat-scratch disease*) (linforreticulosis benigna) es un padecimiento que suele desaparecer por sí solo y tiene dos cuadros clínicos iniciales de tipo general. La más común es la modalidad *típica*, que se caracteriza por linfadenopatía regional subaguda; la otra variedad es la *atípica* que corresponde al rubro global de innumerables manifestaciones extraganglionares en que participan varios órganos. El principal agente etiológico de la CSD es *B. henselae*. Casos ocasionales se han vinculado con el ataque de *Afipia felis* y con *B. quintana*; a veces también interviene *B. clarridgeiae* en la enfermedad.

#### EPIDEMIOLOGÍA



La enfermedad por arañazo de gato se manifiesta a escala mundial y lo hace de preferencia en climas cálidos y húmedos. En climas templados, la incidencia alcanza el máximo en el otoño y el invierno, en tanto que en los trópicos aparece durante todo el año. La frecuencia de afectación en adultos es casi igual a la de niños. Rara vez hay agrupamiento intrafamiliar y no se ha observado transmisión de una persona a otra. Al parecer los gatos sanos son el principal reservorio de *B. henselae* y las pulgas del gato (*Ctenocephalides felis*) quizá sean las que transmiten el microorganismo de un gato a otro. Por lo regular, después de contacto con gatos (en particular los de corta edad) suele aparecer la CSD, pero se ha dicho que otros animales, como los perros, pueden ser reservorios, en casos aislados. En Estados Unidos, la incidencia calculada de la enfermedad es de unos 10 casos por 100 000 personas. Aproximadamente 10% de los pacientes termina por ser hospitalizado.

#### PATOGENIA

Como consecuencia de un rasguño o una mordedura de un gato, por lo regular hay inoculación de *B. henselae*, tal vez por medio de las heces de pulgas contaminadas. Posiblemente participan también la exposición a membranas mucosas o conjuntivas por gotitas o saliva de lameduras. En

**CUADRO 160-1** Especies de *Bartonella* patógenas para el ser humano o con sospecha de serlo

Especies de <i>Bartonella</i> <sup>a</sup>	Enfermedad	Reservorio-hospedador <sup>b</sup>	Artrópodo vector
<i>B. henselae</i>	Enfermedad por arañazo de gato, angiomas y peliosis bacilar, bacteriemia, endocarditis	Gatos y otros felinos	Pulgas de gato ( <i>Ctenocephalides felis</i> ): vinculado con transmisión de un gato a otro, pero no de un gato a un ser humano
<i>B. quintana</i>	Fiebre quintana, bacteriemia crónica, angiomas bacilar, endocarditis	Seres humanos	Piojos del cuerpo del ser humano ( <i>Pediculus humanus corporis</i> )
<i>B. bacilliformis</i>	Bartonelosis (enfermedad de Carrion)	Seres humanos	Moscas de arena ( <i>Lutzomyia verrucarum</i> )
<i>B. elizabethae</i>	Endocarditis	Ratas y perros	Se desconoce
<i>S. grahamii</i>	Retinitis	Ratones y ratas de campo	Pulgas
Subespecies de <i>B. vinsonii</i> , <i>arupensis</i>	Endocarditis	Ratones	Garrapatas
Subespecies de <i>B. vinsonii</i> , <i>berkhofii</i>	Endocarditis	Perros domésticos, coyotes y zorros grises	Garrapatas
<i>B. washoensis</i>	Miocarditis, meningitis	Ardillas y posiblemente otros roedores	Pulgas
<i>B. alsatica</i>	Endocarditis	Conejos	Se desconoce
<i>B. koehlerae</i>	Endocarditis	Gatos	Se desconoce
<i>B. clarridgeiae</i>	Posiblemente enfermedad por arañazo de gato	Gatos	Se desconoce
<i>B. rochalimae</i>	Bacteriemia, fiebre, esplenomegalia	Se desconoce	Posiblemente pulgas
<i>B. tamiae</i>	Bacteriemia, fiebre, mialgias, exantemas	Se desconoce	Se desconoce

<sup>a</sup> Hay otras especies de *Bartonella*, pero no se les ha identificado como patógenas para seres humanos.

<sup>b</sup> Se dice que participan los animales cuando las pruebas existentes corroboran su infección por *Bartonella*. No se cuenta con datos que refuercen la transmisión de un animal a un ser humano.

el caso de los hospedadores con buena función inmunitaria, el drenaje linfático se hace a uno o más ganglios regionales y por ello una respuesta  $T_H1$  puede ocasionar linfadenitis granulomatosa necrosante. Las células dendríticas y las quimiocinas que generan, intervienen en la respuesta inflamatoria del hospedador y en la formación de granuloma.

### ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICO

De las personas con CSD, 85 a 90% tiene la enfermedad típica. En el sitio de inoculación (por lo común, asiento de un arañazo o una mordedura) surge la lesión primaria que es una pápula o una pústula eritematosa indolora y pequeña (0.3 a 1.0 cm) en un lapso de días a dos semanas, en ~33% de los enfermos (fig. 160-1A, B). Después del contacto con el gato, aparece la linfadenopatía en cuestión de una a tres semanas o más. Los ganglios afectados aumentan de tamaño y suelen ser dolorosos y, en ocasiones, tienen eritema en el plano superior y en 10 a 15% de los casos, supuración (fig. 160-1C, D y E). Muy a menudo se observa afectación de los ganglios axilares y epitrocleares y le siguen en frecuencia los de la cabeza y el cuello y, por último, los ganglios inguinales y femorales. En promedio, 50% de los enfermos tiene fiebre, malestar general y anorexia. Una proporción menor presenta adelgazamiento y sudores nocturnos que remedan las manifestaciones iniciales de un linfoma. Por lo regular, surge febrícula pero en raras ocasiones la fiebre llega a ser  $\geq 39^\circ\text{C}$ . Su curación es lenta y para ello se necesita el transcurso de semanas (en lo que se refiere a la fiebre, el dolor y los signos y los síntomas acompañantes) o meses (para que los ganglios recuperen su volumen original).

En 10 a 15% de los pacientes, la forma atípica de la enfermedad por arañazo de gato se manifiesta por un cuadro clínico extraganglionar o complicado, con la presencia de linfadenopatía o sin esta última. La enfermedad atípica comprende el síndrome oculoganglionar de Parinaud (llamado también oculoglandular) (conjuntivitis granulomatosa con linfadenitis preauricular y colateral; fig. 160-1E); hepatitis/esplenitis granulomatosa, neurorretinitis (con un cuadro inicial frecuente de deterioro unilateral de la visión; fig. 160-1F) y otras manifestaciones

oftalmológicas. Además, se advierten signos de afectación del sistema nervioso (encefalopatía, convulsiones, mielitis, radiculitis, cerebelitis, parálisis de nervio facial o de otros pares craneales o nervios periféricos), fiebre de origen desconocido (FUO, *fever of unknown origin*), mialgias debilitantes, artritis o artralgiás (que afectan más bien a mujeres >20 años de edad); osteomielitis (que incluye enfermedad multifocal), tendinitis, neuralgia y manifestaciones dermatológicas (incluido eritema nudoso; fig. e7-40) y a veces con una artropatía acompañante. Otras manifestaciones y síndromes que han sido vinculados con la CSD son: neumonitis, derrame pleural, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura de Henoch-Schönlein, eritema multiforme (fig. e7-25), hipercalcemia, glomerulonefritis y miocarditis. En personas >60 años de edad, casi nunca surge linfadenopatía pero en ellas son más comunes la encefalitis y la FUO, que en sujetos de menor edad. En personas con buena función inmunitaria, la CSD (típica o atípica) suele mostrar involución sin tratamiento y no deja secuelas. La norma es la inmunidad permanente.

### ■ DIAGNÓSTICO

Los resultados de los análisis corrientes de laboratorio casi siempre son normales o inespecíficos. El cuadro histopatológico en el comienzo incluye hiperplasia linfoide y más adelante aparecen granulomas estrellados, con necrosis, microabscesos que coalescen y, a veces, células gigantes multinucleadas, manifestaciones que a pesar de ser inespecíficas, acortan el número de entidades patológicas que pueden incluirse en el diagnóstico diferencial. Los métodos de laboratorio para el diagnóstico más usados son los serológicos (inmunofluorescencia o enzimo-inmunoanálisis), cuya sensibilidad y especificidad son variables. Para que ocurra seroconversión, se necesita que transcurran algunas semanas. Otros métodos tienen poca sensibilidad (cultivo, tinción argéntica de Warthin-Starry), poca especificidad (citología, histopatología) o se le practica escasamente en los laboratorios diagnósticos habituales (reacción en cadena de polimerasa, inmunohistoquímica). Una técnica muy sensible y específica es la reacción en cadena de polimerasa (PCR, *poly-*



A



B

**Figura 160-1** Manifestaciones de la enfermedad por arañazo de gato. **A.** lesión por inoculación primaria. Dos semanas después, surgió linfadenitis axilar y epitrocLEAR. **B.** lesión por inoculación primaria. La linfadenitis submentoniana surgió 10 días después. **C.** linfadenopatía axilar de dos semanas de duración. La piel supra-

yacente tiene aspecto normal. **D.** linfadenopatía cervical, de seis semanas de duración. La piel que cubre los ganglios está enrojecida. Se aspiró pus espeso inodoro (12 ml). **E.** linfadenopatía preauricular. **F.** neurorretinitis del ojo izquierdo. Se destacan el papiledema y los exudados maculares en estrella ("estrella macular").

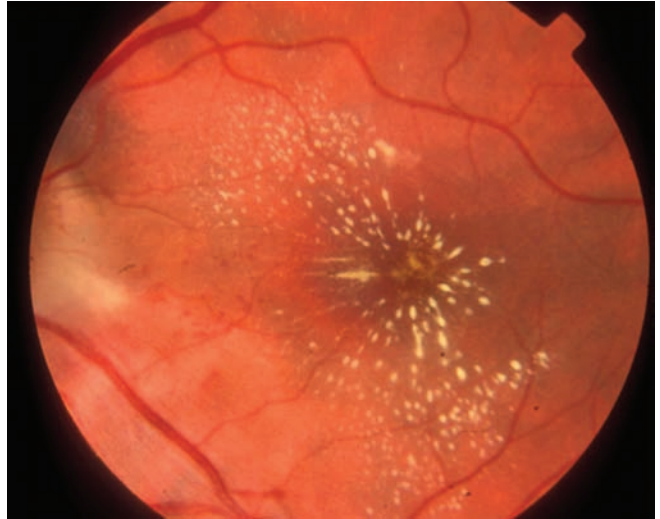




C



E



F

Figura 160-1 (Continuación)

merase chain reaction) de tejido de ganglios linfáticos, pus o la lesión primaria por inoculación y es especialmente útil para el diagnóstico definitivo y rápido en sujetos seronegativos.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Enfermedad por arañazo de gato

Elementos que sugieren fuertemente la posibilidad de CSD son el antecedente de contacto con un gato, una lesión primaria por inoculación y la linfadenopatía regional. El diagnóstico adquiere mayor verosimilitud por la evolución clínica característica y los resultados confirmatorios de las pruebas de laboratorio. Por lo contrario, si los sueros de fase aguda y de convalecencia son negativos (como ocurre en 10 a 20% de sujetos con linforreticulosis), cuando no se produce la regresión espontánea en el tamaño del ganglio linfático y en particular si persisten síntomas de orden general, habrá que descartar la presencia de un cáncer.

También hay que pensar en entidades patológicas, como linfadenitis piógena, infección por micobacterias, brucelosis, sífilis, tularemia, peste, toxoplasmosis, esporotricosis e histoplasmosis. Si se sospecha con bases clínicas la presencia de linforreticulosis en un sujeto seronegativo, quizá sea adecuada la aspiración con aguja fina y la PCR puede confirmar el diagnóstico. Si los datos no corroboran

plenamente la presencia de la linforreticulosis, se prefiere en vez de la aspiración mencionada, la obtención de un fragmento de ganglio linfático para biopsia. La biopsia temprana es importante para corroborar un diagnóstico específico en sujetos seronegativos con linforreticulosis, linfadenopatía y complicaciones graves (p. ej., encefalitis o neurorretinitis).

TRATAMIENTO Enfermedad por arañazo de gato

(Cuadro 160-2.) Los regímenes terapéuticos se basan solamente en datos mínimos. Habrá que drenar ganglios supurados por aspiración con una aguja gruesa y no mediante incisión y drenaje, para evitar que se formen fístulas crónicas. Es indispensable tratar siempre a los sujetos inmunodeprimidos con antimicrobianos de acción sistémica.

PROFILAXIS

Las opciones en el caso de sujetos con funciones inmunitarias deficientes y para los que tienen alguna valvulopatía cardíaca, incluyen evitar el contacto con los gatos (en particular los de corta edad que se usan como mascotas) y emprender la erradicación de las pulgas.

**CUADRO 160-2 Tratamiento antimicrobiano contra enfermedades causadas por *Bartonella* en adultos**

Enfermedad	Tratamiento antimicrobiano
Enfermedad por arañazo de gato típica	No hay un tratamiento sistemático; en personas con linfadenopatía extensa, pensar en el uso de azitromicina (500 mg por vía oral en el primer día para seguir con 250 mg vía oral c/24 h durante 4 días)
Retinitis de la enfermedad por arañazo de gato	Doxiciclina (100 mg vía oral, c/12 h) y además rifampicina (300 mg vía oral c/12 h), durante 4 a 6 semanas
Otras manifestaciones atípicas de la reticulocitosis benigna <sup>a</sup>	Igual que el caso de la retinitis: la duración del tratamiento debe individualizarse para cada enfermo
Fiebre quintana o bacteriemia crónica por <i>B. quintana</i>	Gentamicina (3 mg/kg IV c/24 h durante 14 días) y además doxiciclina (200 mg vía oral c/24 h o 100 mg vía oral c/12 h durante 6 semanas)
Sospecha de endocarditis por <i>Bartonella</i>	Gentamicina <sup>b</sup> (1 mg/kg IV c/8 h durante $\geq 14$ días) y además doxiciclina (100 mg vía oral/IV c/12 h durante 6 semanas <sup>c</sup> ) y además ceftriaxona (2 g IV c/24 h durante 6 semanas)
Endocarditis por <i>Bartonella</i> confirmada	Igual que en el caso de sospecha de endocarditis por <i>Bartonella</i> , pero sin ceftriaxona
Angiomatosis bacilar	Eritromicina <sup>d</sup> (500 mg vía oral c/6 h durante 3 meses) o Doxiciclina (100 mg vía oral c/12 h durante 3 meses)
Peliosis bacilar	Eritromicina <sup>d</sup> (500 mg vía oral c/6 h durante 4 meses) o Doxiciclina (100 mg vía oral c/12 h durante 4 meses)
Bartonelosis (enfermedad de Carrion)	
Fiebre de Oroya	Cloranfenicol (500 mg vía oral/IV c/6 h durante 14 días) y además otro antibiótico (es preferible un lactámico $\beta$ ) o Ciprofloxacina (500 mg vía oral c/12 h durante 10 días)
Verruga peruana	Rifampicina (10 mg/kg vía oral c/24 h, hasta un máximo de 600 mg, durante 14 días) o Estreptomicona (15 a 20 mg/kg IM c/24 h durante 10 días)

<sup>a</sup> No se cuenta con datos sobre la eficacia del tratamiento contra la encefalitis y la linforreticulosis hepatoesplénica. Es razonable emprender un tratamiento semejante al que se realiza contra la retinitis.

<sup>b</sup> Algunos expertos recomiendan gentamicina a dosis de 3 mg/kg por vía IV c/24 h. Si dicho antibiótico está contraindicado, cabe agregar rifampicina (300 mg vía oral c/12 h) a la doxiciclina en el caso de endocarditis corroborada por *Bartonella*.

<sup>c</sup> Algunos expertos recomiendan prolongar el tratamiento con doxiciclina oral durante tres a seis meses.

<sup>d</sup> Otros macrólidos probablemente sean eficaces y pueden utilizarse en lugar de la eritromicina o la doxiciclina.

**Fuente:** se incluyen las recomendaciones modificadas de Rolain et al, 2004.

**FIEBRE QUINTANA Y BACTERIEMIA CRÓNICA****DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA**

La fiebre recién mencionada, llamada de cinco días o *quintana*, es un cuadro febril causado por *B. quintana*. Se le describió originalmente como forma de epidemia en las trincheras de la Primera Guerra Mundial y reapareció en fecha reciente en la modalidad de bacteriemia crónica en sujetos sin hogar (conocida también como *fiebre de trinchera urbana* o *contemporánea*).

**EPIDEMIOLOGÍA**

Además de las epidemias ocurridas durante la Primera y la Segunda Guerras Mundiales, en diversas regiones del mundo se han notificado brotes esporádicos de la fiebre quintana o de las trincheras. También se ha detectado como el vector al piojo corporal de seres humanos (*Pediculus humanus corporis*) y a las personas como único reservorio identificado. Después de un lapso de varios decenios en que casi desapareció la fiebre de las trincheras, se notificaron de forma esporádica, en particular en Estados Unidos y Francia, en sujetos sin hogar y no infectados por VIH, grupos pequeños de casos de bacteriemia crónica por *B. quintana*. Se hallaron como factores de riesgo el alcoholismo y la infestación por piojos.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

El clásico periodo de incubación es de 15 a 25 días (límites, tres a 38 días). La fiebre "clásica" como fue descrita en 1919, varía desde un cua-

dro febril de poca intensidad, hasta una enfermedad repetitiva, duradera y debilitante. El cuadro clínico puede comenzar de manera repentina o ser antecedido por un pródromo de días. La fiebre suele ser periódica y dura cuatro a cinco días, con intervalos de cinco días entre un episodio y otro (límites, tres a ocho días). Otras manifestaciones comprenden cefalea, dorsalgia y dolor de extremidades, hiperhidrosis, escalofríos, mialgias, artralgias, esplenomegalia o maculopápulas en casos ocasionales y, en otros más, rigidez de nuca. Sin tratamiento, la enfermedad suele durar cuatro a seis semanas. Pocos pacientes mueren. El espectro clínico de la bacteriemia por *B. quintana* en personas sin hogar varía desde una infección asintomática hasta un cuadro febril que incluye cefalea, dolor intenso de extremidades inferiores y trombocitopenia. A veces aparece endocarditis.

**DIAGNÓSTICO**

Para el diagnóstico definitivo se necesita aislar *B. quintana* en cultivos de sangre. En algunos pacientes, los cultivos de ese tipo son positivos varias semanas. En individuos con la típica fiebre quintana, surgen títulos importantes de anticuerpos contra *Bartonella*, en tanto que pueden ser seronegativos los sujetos con bacteriemia crónica por ese mismo microorganismo.

Es importante buscar la presencia de endocarditis en pacientes con títulos altos de anticuerpos de tipo IgG. En epidemias, habrá que diferenciar la fiebre quintana del tifo epidémico por piojos y la fiebre recurrente, que surgen en situaciones similares y que comparten innumerables signos.

**TRATAMIENTO** Bacteriemia

(Cuadro 160-2.) En un pequeño estudio en que los testigos recibieron placebo y se hizo asignación al azar, en que participaron personas sin hogar que tenían bacteriemia por *B. quintana*, el tratamiento basado en gentamicina y doxiciclina fue mejor que la administración de placebo para erradicar la bacteriemia. El tratamiento de dicha manifestación es importante incluso en casos de poca intensidad, para evitar la endocarditis. No hay certeza de cuál es el tratamiento óptimo para la fiebre quintana sin bacteriemia corroborada.

**ENDOCARDITIS POR BARTONELLA****DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA**

Los agentes patógenos (cap. 124) más frecuentes en la endocarditis con negatividad de cultivos son *Coxiella burnetii* (cap. 174) y *Bartonella*. Por ejemplo, en Francia se identificó *Bartonella* como agente causal en 28% de 348 enfermos cuya endocarditis mostraba negatividad de los cultivos. Sin embargo, la prevalencia del trastorno varía con el sitio geográfico y el entorno epidemiológico. Además de las especies *B. quintana* y *B. henselae* (las dos especies de *Bartonella* más comunes que intervienen en la endocarditis, en que la frecuencia de la primera es mayor que la segunda), según informes, otras especies de *Bartonella* han causado casos ocasionales (cuadro 160-1).

**EPIDEMIOLOGÍA**

La endocarditis por *Bartonella* ha sido registrada a escala mundial. La mayor parte de los pacientes es adulta y hay una frecuencia de afectación del género masculino mayor que la del género femenino. Entre los factores de riesgo que acompañan a la endocarditis por *B. quintana* están no tener hogar, alcoholismo e infestación de piojos corporales; sin embargo, las personas sin factores de riesgo han mostrado endocarditis por *B. henselae* y los pacientes con esta última complicación han estado expuestos a gatos. Muchos de los casos comprenden alteración de las válvulas naturales y no de prótesis; la válvula aórtica es el asiento en ~60% de los casos. Los individuos con endocarditis por *B. henselae* casi siempre tienen la valvulopatía desde antes, en tanto que *B. quintana* suele infectar válvulas normales.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Éstas suelen ser características de la endocarditis subaguda de cualquier origen. Sin embargo, un número importante de enfermos muestra un cuadro clínico duradero, inconstante, con fiebre mínima o incluso sin ella y también con síntomas poco intensos e inespecíficos que duran semanas o meses, antes de confirmar el diagnóstico. En la ecocardiografía inicial, quizá no se identifiquen vegetaciones. La enfermedad excesiva y aguda es inusual.

**DIAGNÓSTICO**

Los microorganismos se pueden identificar en los cultivos de sangre, incluso con técnicas especiales, sólo en ~25% de los casos (centrifugación con lisis o tubos que contienen ácido etilendiaminotetraacético), sobre todo los causados por *B. quintana* y, sólo en contadas ocasiones, en los originados por *B. henselae*. Se necesita incubación duradera de los cultivos (incluso seis semanas). Por estudios serológicos, como inmunofluorescencia o enzimo-inmunoanálisis, suelen demostrarse títulos altos de anticuerpos de tipo IgG contra *Bartonella*. Por medio de estudios serológicos, a causa de la antigenicidad cruzada, es imposible diferenciar entre *B. quintana* y *B. henselae*; también pueden haber títulos bajos, por reactividad cruzada con otros agentes patógenos, como *C. burnetii* y *Chlamydo-phila*. Por lo común, la identificación de *Bartonella* en cuanto a las especies se logra por medio de métodos basados en la PCR en el tejido valvular.

**TRATAMIENTO** Endocarditis por *Bartonella*

(Cuadro 160-2.) En el caso de enfermos de endocarditis con negatividad en cultivos, en quienes se sospecha que aquélla es causada por

*Bartonella*, el tratamiento en sí comprende gentamicina, doxiciclina y ceftriaxona y la participación principal de esta última en tal régimen es tratar de modo adecuado otras causas posibles de endocarditis con negatividad de cultivos, que incluyan miembros del grupo HACEK, (*Haemophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*). Una vez confirmado el diagnóstico de endocarditis por *Bartonella*, se interrumpe el uso de la ceftriaxona. En el régimen, se incluirán durante dos semanas o más los aminoglucósidos, los únicos antibióticos con acción bactericida contra *Bartonella*. Las indicaciones para realizar cirugía valvular son iguales a las que se siguen en la endocarditis subaguda por otros microorganismos patógenos; sin embargo, es grande la fracción de sujetos a quienes debe realizarse intervención quirúrgica (~60%), tal vez como consecuencia del diagnóstico tardío.

**ANGIOMATOSIS BACILAR Y PELIOSIS****DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA**

La angiomatosis bacilar (llamada a veces *angiomatosis epitelioides bacilar* o *epitelioides*) es una enfermedad de personas con grave deterioro del sistema inmunitario y es causada por *B. henselae* o *B. quintana* y se caracteriza por lesiones proliferativas neovasculares de la piel y de otros órganos. Las dos especies originan lesiones cutáneas; únicamente *B. henselae* causa lesiones hepatoesplénicas, en tanto que *B. quintana* muy a menudo produce anomalías subcutáneas y líticas óseas. La peliosis bacilar es un trastorno angioproliferativo muy similar, causado por *B. henselae* y que afecta de modo predominante el hígado (*peliosis hepatis*) y también el bazo y los ganglios linfáticos. La peliosis mencionada se caracteriza por estructuras quísticas llenas de sangre, que van desde microscópicas hasta algunas con un diámetro de varios milímetros.

**EPIDEMIOLOGÍA**

La angiomatosis y la peliosis bacilares aparecen de manera predominante en personas infectadas por VIH (cap. 189) cuyo recuento de linfocitos T CD4+ es <100 células/μl, pero también afecta a otros pacientes con inmunodeficiencia y, en casos raros, incluso a individuos con buena función inmunitaria. Ha disminuido la incidencia publicada de un caso, en promedio, por cada 1 000 personas con VIH y la disminución reciente se puede atribuir más bien al tratamiento antirretroviral eficaz y al empleo sistemático de rifabutina y macrólidos para evitar la infección por el complejo de *Mycobacterium avium* en personas con sida. El contacto con gatos o pulgas incrementa el riesgo de infección por *B. henselae*. Entre los factores de riesgo de que surja la infección por *B. quintana* están pobreza, falta de un techo e infestación por piojos del cuerpo.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

El cuadro clínico inicial de la angiomatosis bacilar incluye más a menudo una o más lesiones cutáneas indoloras, de color bronceado, rojo o violeta. También se observan masas o nódulos subcutáneos, placas superficiales ulceradas (fig. 160-2) y neoformaciones verrugosas. Las formas nodulares se asemejan a las observadas en micosis o infecciones por micobacterias. Los nódulos subcutáneos a menudo son dolorosos al tacto. Las lesiones óseas dolorosas, que suelen abarcar huesos largos, pueden hallarse debajo de las anomalías cutáneas y a veces surgen en su ausencia. En casos infrecuentes, la angiomatosis bacilar afecta otros órganos. Por lo regular, los enfermos muestran síntomas generales que incluyen fiebre, escalofríos, malestar general, cefalea, anorexia, adelgazamiento y sudoración nocturna. En la afectación ósea, casi siempre se identifican lesiones líticas en los estudios radiográficos y el gammagrama con tecnecio indica captación focal del radionúclido. Entre las entidades patológicas por incluir en el diagnóstico diferencial de la angiomatosis bacilar cutánea están el sarcoma de Kaposi, el granuloma piógeno, los tumores subcutáneos y la verruga peruana. En la peliosis bacilar, por lo general se detectan áreas hipodensas hepáticas en los estudios de imagen. En sujetos con inmunodeficiencia avanzada, *B. henselae* y *B. quintana* son causas importantes de fiebre de origen desconocido. A veces se observa bacteriemia intermitente con positividad de cultivos de sangre, con endocarditis o sin ella.





**Figura 160-2** Lesión nodular de la angiomatosis bacilar con úlcera superficial en una persona con sida e inmunodeficiencia avanzada. [Reproducida con autorización de DH Spach y E Darby; *Bartonella Infections, Including Cat-Scratch Disease*, en *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed, AF Fauci et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2008, p 989.]

### ■ ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

La angiomatosis bacilar consiste en proliferaciones lobulillares de vasos finos, por acción del agrandamiento de células endoteliales intercaladas con infiltrados mixtos de neutrófilos y linfocitos, con predominio de los primeros. En el estudio histológico de los órganos afectados de peliosis bacilar, se identifican lesiones quísticas pequeñas llenas de sangre, revestidas parcialmente de células endoteliales de varios milímetros de diámetro. Las lesiones pelióticas están rodeadas de estroma fibromixoi-de que contiene células de inflamación, capilares dilatados y cúmulos de material granuloso. Con la tinción argéntica de Warthin-Starry, en la angiomatosis y la peliosis bacilares se identifican cúmulos de bacilos. Los cultivos casi siempre son negativos.

### ■ DIAGNÓSTICO

Las dos entidades patológicas mencionadas se diagnostican gracias a estudios histológicos. Los cultivos de sangre pueden ser positivos.

### TRATAMIENTO Angiomatosis bacilar y peliosis

(Cuadro 160-2.) Se recomienda, contra los dos padecimientos, la administración duradera de un macrólido o de doxiciclina.

### ■ PROFILAXIS

Entre las estrategias razonables en el caso de personas infectadas por VIH están la erradicación de la infestación por pulgas de gato y evitar arañazos de dicho animal (para evitar *B. henselae*) e impedir la infestación de pulgas corporales y también combatir el trastorno (para evitar el ataque de *B. quintana*). No se recomienda la profilaxis primaria, pero en sujetos infectados por VIH que tienen angiomatosis o peliosis bacilares está indicado el tratamiento supresor con un macrólido o la doxiciclina hasta que el recuento de linfocitos T CD4+ sea >200 células/ $\mu$ l. A veces, la recurrencia obliga a la administración de medidas terapéuticas supresoras permanentes en casos individuales.

## BARTONELOSIS (ENFERMEDAD DE CARRIÓN)

### ■ DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

La bartonelosis es una enfermedad bifásica causada por *B. bacilliformis*. La modalidad sistémica, bacteriémica inicial es la llamada *fiebre de Oroya* y la manifestación tardía por exantema es la *verruga peruana*.

### ■ EPIDEMIOLOGÍA Y PROFILAXIS



La infección es endémica en los valles andinos geográficamente "aislados" de Perú con Ecuador y Colombia (de 500 a 3 200 m sobre el nivel del mar). Se observan epidemias esporádicas. El trastorno es transmitido por una mosca flebótoma *Lutzomyia verrucarum*. Los seres humanos constituyen el único reservorio identificado de *B. bacilliformis*. Las medidas para erradicar la mosca vectora (insecticidas) y también las de protección personal (repelentes, cuadros con malla de alambre, mosquiteros) pueden disminuir el riesgo de infección.

### ■ PATOGENIA

Después de la inoculación por la mosca, las bacterias penetran en el endotelio de vasos sanguíneos y proliferan y pueden llegar al sistema reticuloendotelial de algunos órganos. Al entrar de nuevo *B. bacilliformis* en los vasos sanguíneos, invade los eritrocitos, se duplica en su interior y termina por destruirlos; como consecuencia, hay hemólisis masiva y anemia grave repentina. La trombosis microvascular culmina en isquemia de órgano terminal. Los pacientes que sobreviven a veces muestran lesiones hemangiomatosas cutáneas que se caracterizan por la presencia de diversas células de inflamación y proliferación endotelial, así como por el hallazgo de *B. bacilliformis*.

### ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El periodo de incubación es de tres semanas (límites de dos a 14 semanas). Al principio, la fiebre de Oroya corresponde a un trastorno febril, bacteriémico e inespecífico sin anemia o el de anemia hemolítica grave y aguda con hepatomegalia e ictericia de comienzo rápido que culminan en colapso vascular y obnubilación. También pueden observarse mialgias, artralgias, linfadenopatía y dolor abdominal. La temperatura aumenta, pero no demasiado y la fiebre alta sugiere a veces una infección intercurrente. También se sabe de infecciones asintomáticas subclínicas. En el caso de la verruga peruana, semanas o meses después del cuadro general o incluso sin antecedentes sugerentes, pueden surgir lesiones vasculares cutáneas similares a hemangiomas, rojas, de diversos tamaños. Ellas persisten durante meses hasta un año. También pueden aparecer lesiones de la mucosa e internas.

### ■ DIAGNÓSTICO Y ESTUDIO DEL PACIENTE

El trastorno sistémico (con anemia o sin ella) o la aparición de lesiones cutáneas en una persona que retornó de un área endémica, plantea la posibilidad de infección por *B. bacilliformis*. También se advierten anemia profunda con reticulocitosis exuberante y, a veces, trombocitopenia. En los frotis de sangre teñidos con el colorante Giemsa, se advierten los típicos bacilos dentro de eritrocitos y hay positividad, es decir, los mismos bacilos, en cultivos de sangre y médula ósea. Las biocuantificaciones serológicas pueden ser útiles. En ocasiones se necesita la biopsia para confirmar el diagnóstico de verruga peruana. Las entidades patológicas por incluir en el diagnóstico diferencial incluyen toda la variedad de enfermedades febriles de índole general, coendémicas (p. ej., fiebre tifoidea, paludismo o brucelosis) así como otras que generan lesiones de vasos cutáneos (p. ej., hemangiomas, angiomatosis bacilar y sarcoma de Kaposi).

### TRATAMIENTO Bartonelosis

(Cuadro 160-2.) Por lo regular, la antibioticoterapia contra la infección sistémica por *B. bacilliformis* logra la defervescencia rápida. A menudo se necesitan otros antibióticos adicionales contra la infección intercurrente (en particular salmonelosis). Asimismo, a veces se requiere transfusión de sangre. Casi nunca se necesita tratamiento de la verruga peruana, aunque tal vez sea necesario extirpar grandes lesiones o aquellas que interfieren en algunas funciones. Los individuos con numerosas lesiones, en particular las que han persistido sólo lapsos breves pueden responder bien a la antibioticoterapia.

■ **COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO**

Se ha informado que las tasas de mortalidad por la fiebre de Oroya, sin tratamiento, pueden llegar a ser de 40%, pero con medidas terapéuticas quizá sean mucho menores (~10%). A menudo se observan complicaciones, como infección bacteriana sobreañadida y manifestaciones neurológicas y cardíacas. El edema masivo generalizado (anasarca) y las petequias tienen mal pronóstico. Por lo regular, la inmunidad residual es permanente.

**LECTURAS ADICIONALES**

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. *MMWR Recomm Rep* 58:1, 2009

FLORIN TA et al: Beyond cat scratch disease: Widening spectrum of *Bartonella henselae* infection. *Pediatrics* 121:e1413, 2008

FOURNIER PE et al: Epidemiologic and clinical characteristics of *Bartonella quintana* and *Bartonella henselae* endocarditis: A study of 48 patients. *Medicine (Baltimore)* 80:245, 2001

KOEHLER JE et al: Molecular epidemiology of *Bartonella* infections in patients with bacillary angiomatosis-peliosis. *N Engl J Med* 337:1876, 1997

MAGUINA C et al: Bartonellosis (Carrión's disease) in the modern era. *Clin Infect Dis* 33:772, 2001

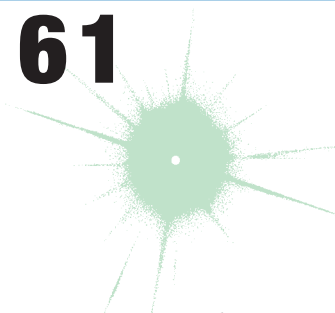
ROLAIN JM et al: Recommendations for treatment of human infections caused by *Bartonella* species. *Antimicrob Agents Chemother* 48:1921, 2004

SLATER LN, Welch DF: *Bartonella* including cat scratch disease, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2010, pp 2995-3009

# CAPÍTULO 161

## Donovanosis

Nigel O'Farrell



La donovanosis es una infección bacteriana progresiva y crónica que suele afectar la región genital. Suele considerarse como una infección de transmisión sexual de escasa infecciosidad. Ha tenido otros nombres y el más común es *granuloma inguinal*.

■ **ETIOLOGÍA**

El microorganismo causal ha sido clasificado de nuevo como *Klebsiella granulomatis comb nov* con base en el análisis filogenético, aunque no ha cesado el debate en cuanto a tal decisión. Algunos autores piensan que es más adecuada la nomenclatura original (*Calymmatobacterium granulomatis*), que se sustenta en el análisis de las secuencias génicas de rRNA 16S.

La donovanosis fue descrita originalmente en Calcuta en 1882; en 1905, en Madras, Charles Donovan identificó al microorganismo causal. Él detectó los cuerpos de Donovan característicos, que medían 1.5 por 0.7 µm en macrófagos de la capa de Malpighi. Se pudo cultivar y reproducir el microorganismo apenas en el decenio de 1990, en que se señaló su aislamiento en monocitos de sangre periférica y estirpes de células epiteliales de seres humanos.

■ **EPIDEMIOLOGÍA**

La donovanosis tiene una distribución geográfica poco común que incluye Papúa-Nueva Guinea, partes del sur de África, India, la Guyana Francesa, Brasil y comunidades de aborígenes en Australia. En este último continente, se ha eliminado prácticamente la donovanosis gracias a un programa sostenido, reforzado por compromisos políticos fuertes y recursos a nivel de la asistencia primaria de salud. Son pocos los casos notificados en Estados Unidos, pero alguna vez la donovanosis fue prevalente en ese país y, en 1947, se registraron 5 000 a 10 000 casos. La epidemia de mayor magnitud registrada fue la de Guinea del Sur Holandesa, en la cual, entre 1922 y 1952, se identificaron 10 000 casos en una población de 15 000 personas (la tribu Marind-anim).

La donovanosis se relaciona de manera sustancial con el desaseo; es más frecuente en grupos socioeconómicos bajos que en los de estratos superiores y es una enfermedad que afecta sobre todo a varones en comparación con mujeres. Sólo en grado limitado infecta a los compañeros sexuales del caso índice. La donovanosis constituye un factor de riesgo de infección por VIH ([cap. 189](#)).

De forma global, en época reciente ha disminuido en grado notable la incidencia de la enfermedad, lo cual quizá refleja una "concentración" mayor en el tratamiento eficaz de las úlceras genitales, por su participación como elemento que facilita la transmisión del VIH.

■ **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

En el comienzo, la lesión tiene el aspecto de una pápula o un nódulo subcutáneo que más tarde se ulcera después de traumatismo. No se ha precisado el periodo de incubación, pero las infecciones experimentales en seres humanos indican que es de ~50 días. Se han descrito cuatro tipos de lesiones: 1) la clásica lesión ulcerogranulomatosa ([fig. 161-1](#)), una úlcera roja de aspecto cárneo la cual fácilmente sangra si se le toca; 2) una úlcera hipertrófica o verrugosa con borde irregular elevado; 3) una úlcera necrótica fétida que causa destrucción tisular, y 4) una lesión esclerótica o cicatrizal con tejido fibroso y cicatrices.

En el 90% de los pacientes, la región afectada son los genitales y, la zona inguinal, en 10% de los casos. Los sitios más habituales de afectación son el prepucio, el surco coronal, el frenillo y el glande en varones y los labios menores y la horquilla en mujeres. Las lesiones cervicouterinas pueden remedar el carcinoma cervical. En los varones, las lesiones aparecen en los circuncidados. Pocas veces hay linfadenitis. En 6% de los casos, surgen lesiones extragenitales que pueden abarcar el labio, las encías, los carrillos, el paladar, la faringe, la laringe y el tórax. Ha habido señalamientos de la propagación hematogena de *K. granulomatis comb nov* a hígado y huesos. En el embarazo, las lesiones se desarrollan con mayor rapidez y reaccionan con mayor lentitud cuando se aplica tratamiento. Entre las complicaciones raras están la poliartritis y la osteomielitis. En recién nacidos, el trastorno puede asumir la forma de una



**Figura 161-1** Lesión ulcerogranulomatosa de la donovanosis en el pene con algunos signos hipertróficos.



infección del oído. Se han atribuido algunos casos en niños al haberse sentado en el regazo de adultos infectados. Conforme ha disminuido la incidencia de donovanosis, al parecer va en aumento al número de informes inusuales de casos.

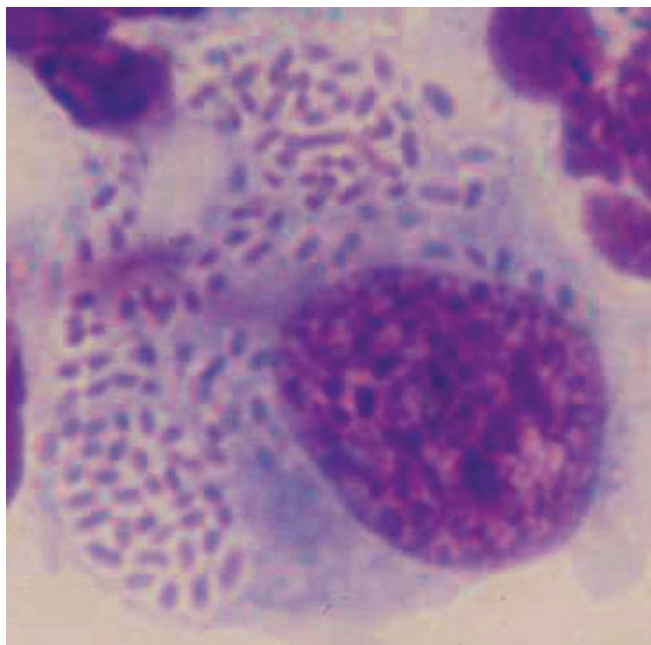
Entre las complicaciones están cambios neoplásicos, pseudoefantiasis y estenosis de la uretra, la vagina o el ano.

## ■ DIAGNÓSTICO

El facultativo experto plantea el diagnóstico clínico de la donovanosis con base en el aspecto de la lesión y casi siempre tiene un gran valor predictivo positivo. El diagnóstico se confirma mediante la identificación microscópica de cuerpos de Donovan (fig.161-2) en frotis de tejido. Es importante que la preparación del frotis tenga buena calidad. Si con base en elementos clínicos se sospecha la presencia de donovanosis, hay que obtener material para la extensión en busca de cuerpos de Donovan, antes de estudiar las muestras obtenidas por aplicador e investigar otras causas de úlceras genitales para que se reúna suficiente material de la úlcera. El operador rodrará con firmeza el aplicador sobre la úlcera que estaba limpia, por medio de la aplicación de un dispositivo seco y algodón para eliminar restos. Se revisan los frotis en el entorno clínico por medio de microscopio directo con tinción de Giemsa o Wright. Como otra posibilidad, se tritura un fragmento de tejido de granulación y se extiende entre dos laminillas. Se identifican cuerpos de Donovan en mononucleares (Pund) en la forma de quistes intracitoplásmicos gramnegativos con corpúsculos que se tiñen fuertemente y que pueden tener el aspecto de un “alfiler de seguridad”. Los quistes al final se rompen y liberan los microorganismos infectantes. Entre los cambios histológicos están la inflamación crónica con infiltración de plasmacitos y neutrófilos. Entre los cambios epiteliales, se encuentran úlceras, microabscesos y elongación de los bordes de la red de Malpighi.

Se elaboró una reacción en cadena de polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) para el diagnóstico ante la observación de que dos cambios peculiares y únicos en la base del gen *phoE* eliminaban los sitios de destrucción Hae111 y así se podía diferenciar *K. granulomatis comb nov* de especies de *Klebsiella* similares. El análisis por medio de PCR con un sistema de detección colorimétrico puede utilizarse en los laboratorios comunes de diagnóstico. También se ha creado PCR múltiplex de úlceras genitales que incluye *K. granulomatis*. Las pruebas serológicas son muy poco específicas y no se utilizan.

Las entidades patológicas por incluir en el diagnóstico diferencial son: chancro sifilítico primario, sífilis secundaria (condilomas planos), chancroide, linfogranuloma venéreo, herpes genital, neoplasias y ame-



**Figura 161-2** Célula Pund teñida con la técnica de Giemsa rápida (RapiDiff), en la cual se identifican innumerables cuerpos de Donovan.

## CUADRO 161-1 Antibióticos eficaces en el tratamiento de la donovanosis

Antibiótico	Dosis oral
Azitromicina	1 g en el día 1, para seguir con 500 mg/día durante 7 días o 1 g c/semana durante 4 semanas
Trimetoprim-sulfametoxazol	960 mg c/12 h durante 14 días
Doxiciclina	100 mg c/12 h durante 14 días
Eritromicina	500 mg c/6 h durante 14 días en embarazadas
Tetraciclina	500 mg c/6 h durante 14 días

bosis. Son frecuentes las infecciones mixtas. Es necesario diferenciar las imágenes histológicas de las que corresponden al rinoscleroma, la leishmaniasis y la histoplasmosis.

## TRATAMIENTO Donovanosis

Los individuos con donovanosis acuden al médico en fecha muy tardía, con úlceras extensas. Pueden sentir gran vergüenza y poca autoestima debido a su enfermedad. Se necesita tranquilizarlos verbalmente al señalar que el problema es tratable y que hay necesidad de administrar antibióticos; es indispensable vigilarlos durante un intervalo adecuado (véase adelante). Es recomendable el tratamiento epidemiológico de los compañeros sexuales y aconsejar sobre las formas de mejorar la higiene de genitales.

En el cuadro 161-1, se incluyen los regímenes farmacológicos recomendados contra la donovanosis. Si la respuesta es lenta, es posible agregar gentamicina; también son eficaces ceftriaxona, cloranfenicol y norfloxacina. Las personas tratadas durante 14 días deben vigilarse hasta que las lesiones hayan curado por completo y quienes recibieron azitromicina probablemente no necesiten de vigilancia rigurosa ulterior.

En lesiones muy avanzadas, quizás está indicada la cirugía.

## ■ CONTROL Y PROFILAXIS

La donovanosis probablemente es la causa de úlceras en genitales que se pueden identificar con facilidad con bases clínicas. Hoy en día, se circunscribe a unos cuantos sitios específicos y es una posibilidad neta erradicarla en el ámbito mundial.

## LECTURAS ADICIONALES

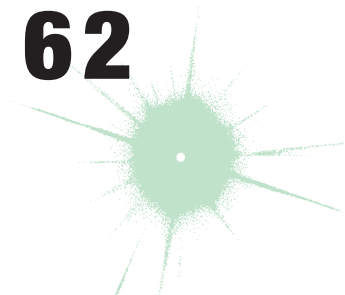
- BOWDEN FJ: Donovanosis in Australia: Going, going.... Sex Transm Infect 81:365, 2005
- CARTER J et al: Phylogenetic evidence for reclassification of *Calymmatobacterium granulomatis* as *Klebsiella granulomatis comb nov*. Int J Syst Bacteriol 49:1695, 1999
- KHARSANY AB et al: Phylogenetic analysis of *Calymmatobacterium granulomatis* based on 16S sequences. J Med Microbiol 48:841, 1999
- MACKAY IM et al: Detection and discrimination of herpes simplex viruses, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, and *Calymmatobacterium (Klebsiella) granulomatis* from genital ulcers. Clin Infect Dis 42:1431, 2006
- O'FARRELL N: Donovanosis, in *Sexually Transmitted Diseases*, 4th ed, KK Holmes et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2008, pp 700–708
- et al: Risk factors for HIV-1 in heterosexual attendees at a sexually transmitted diseases clinic in Durban, South Africa. S Afr Med J 80:17, 1991
- RAJAM RV, RANGIAH PN: Donovanosis, granuloma inguinale, granuloma venereum. Geneva, World Health Organization, 1954, pp 1–72



## CAPÍTULO 162

## Nocardiosis

Gregory A. Filice



Las nocardias son actinomicetos aerobios saprófitos, habitantes habituales del suelo, donde contribuyen a la degradación de la materia orgánica. Están identificadas más de 50 especies, en especial con base en las secuencias genéticas para el rRNA de la subunidad 16S. Más de 30 especies se relacionan con la enfermedad en el ser humano. Hasta fecha reciente, las cepas aisladas a partir de casi todos los casos de neumonía y enfermedad sistémica se identificaban como *Nocardia asteroides*, pero hoy en día es rara la enfermedad causada por este microorganismo. Las nocardias muestran inactividad relativa en las pruebas bioquímicas ordinarias y la identificación de su especie es difícil o imposible si no se cuenta con técnicas moleculares de tipo filogenético. La mayoría de los laboratorios clínicos carece de capacidad para identificar a las especies aisladas de manera precisa y podría tan sólo notificarlas como *N. asteroides* o *Nocardia*.

Se conocen nueve especies o complejos de especies que se relacionan con más frecuencia con la enfermedad en el ser humano (cuadro 162-1). La mayor parte de las modalidades de la enfermedad sistémica se debe a *N. cyriacigeorgica*, *N. farcinica*, *N. pseudobrasiliensis* y a especies

de los complejos *N. transvalensis* y *N. nova*. *Nocardia brasiliensis* suele vincularse con la enfermedad que se limita a la piel. El actinomicetoma (una enfermedad indolente de progresión lenta en la piel y los tejidos subcutáneos que se caracteriza por abultamientos nodulares y zonas de drenaje) suele relacionarse con *N. brasiliensis*, *N. otitidiscaviarum*, cepas del complejo *N. transvalensis* u otros actinomicetos.

## ■ EPIDEMIOLOGÍA



La nocardiosis ocurre en todo el mundo. La incidencia anual se encuentra calculada para tres regiones (Norteamérica, Europa y Australia) y corresponde a ~0.375 casos por 100 000 personas. La enfermedad es más frecuente en adultos que en niños y aparece más en varones que en mujeres. Casi todos los casos son esporádicos, pero algunos brotes se han relacionado con contaminación del entorno hospitalario, las soluciones o el equipo para inyectar fármacos. No se ha corroborado la propagación de una persona a otra y tampoco se ha dilucidado si el ataque sigue una pauta estacional.

Más de 90% de los casos de enfermedad pulmonar o diseminada afectan a personas con alteraciones del sistema de defensas. Casi todos tienen deficiencia de la inmunidad mediada por células, en especial del tipo que se relaciona con el linfoma, el trasplante, el tratamiento con glucocorticoides o el sida. La frecuencia es de ~140 tantos más alta en pacientes con sida y ~340 tantos mayor en receptores de trasplante de médula ósea en comparación con la población general. En el sida, la nocardiosis suele afectar a personas con un recuento de linfocitos T CD4+ <250/μl. La nocardiosis también se ha relacionado con proteino-

**CUADRO 162-1** Especies de *Nocardia* que se relacionan con más frecuencia con enfermedad en el ser humano y sus patrones de sensibilidad *in vitro*

Especies	Sensibilidad a	Resistencia a
<i>N. abscessus</i>	Amikacina, amoxicilina/ácido clavulánico, ampicilina, cefotaxima, ceftriaxona, gentamicina, linezolid, minociclina, sulfametoxazol	Ciprofloxacina, claritromicina, eritromicina, imipenem (v) <sup>a</sup>
Complejo <i>N. brevicatena/paucivorans</i> ( <i>N. brevicatena</i> , <i>N. paucivorans</i> , <i>N. carnea</i> , otras)	Amikacina, amoxicilina/ácido clavulánico, ampicilina, cefotaxima, ceftriaxona, ciprofloxacina, linezolid, minociclina, tobramicina, sulfametoxazol	Ciprofloxacina, claritromicina, eritromicina, gentamicina, imipenem (v)
Complejo <i>N. nova</i> ( <i>N. nova</i> , <i>N. veterana</i> , <i>N. africana</i> , <i>N. kruczakiae</i> , <i>N. elegans</i> , otras)	Amikacina, ampicilina, ceftriaxona, claritromicina, eritromicina, imipenem, linezolid, minociclina, sulfametoxazol	Amoxicilina/ácido clavulánico, ciprofloxacina, gentamicina
Complejo <i>N. transvalensis</i> ( <i>N. blacklockiae</i> , <i>N. wallacei</i> , otras)	Cefotaxima (v), ceftriaxona (v), ciprofloxacina, imipenem, linezolid, sulfametoxazol	Amikacina, ampicilina, claritromicina, eritromicina, gentamicina
<i>N. farcinica</i>	Amikacina, ciprofloxacina, imipenem, linezolid, sulfametoxazol	Ampicilina, cefotaxima, ceftriaxona, claritromicina, eritromicina, gentamicina, tobramicina
<i>N. cyriacigeorgica</i>	Amikacina, cefotaxima, ceftriaxona, imipenem, linezolid, minociclina (v), sulfametoxazol	Amoxicilina/ácido clavulánico, ampicilina (v), ciprofloxacina, eritromicina, gentamicina
<i>N. brasiliensis</i>	Amikacina, amoxicilina/ácido clavulánico, cefotaxima, ceftriaxona, minociclina, sulfametoxazol	Ampicilina, ciprofloxacina, claritromicina, imipenem
<i>N. pseudobrasiliensis</i>	Amikacina, cefotaxima (v), ceftriaxona (v), ciprofloxacina, claritromicina, sulfametoxazol	Amoxicilina/ácido clavulánico, ampicilina, imipenem, minociclina
Complejo <i>N. otitidiscaviarum</i>	Amikacina, ciprofloxacina, gentamicina, sulfametoxazol	Amoxicilina/ácido clavulánico, ampicilina, ceftriaxona, imipenem

<sup>a</sup> (v), variable.

Fuente: adaptado de Brown-Elliott et al, 2006.

sis alveolar pulmonar, tuberculosis y otros trastornos micobacterianos, enfermedad granulomatosa crónica, deficiencia de interleucina 12 y tratamiento con anticuerpos monoclonales para el factor de necrosis tumoral. En todo niño con nocardiosis y sin alguna causa conocida de inmunosupresión, habrá que efectuar pruebas para determinar si es adecuado el estallido fagocítico respiratorio.

Los casos de actinomietoma se detectan sobre todo en regiones tropicales y subtropicales, en especial en México, Centroamérica, Sudamérica, África e India. El factor de riesgo más importante es el contacto frecuente con la tierra o la materia vegetal, en particular en los trabajadores agrícolas.

## ■ ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO Y PATOGENIA

Se piensa que la neumonía y la enfermedad diseminada siguen a la inhalación de micelios bacterianos fragmentados. La característica histológica típica de la nocardiosis es un absceso intensamente infiltrado con neutrófilos y necrosis notoria. Suele haber un tejido de granulación que rodea la lesión y es inusual encontrar fibrosis o encapsulación importante. El actinomietoma se caracteriza por una inflamación supurativa con formación de trayectos fistulosos. En ocasiones, en las preparaciones histológicas se observan gránulos (microcolonias compuestas de densas masas de filamentos bacterianos que se extienden radialmente desde un núcleo central). A menudo, éstos se encuentran en las secreciones liberadas de las lesiones de actinomietoma, pero prácticamente nunca en las de las lesiones de otras formas de nocardiosis. En contadas ocasiones se han aislado, en el mismo enfermo, nocardias y otros agentes patógenos de evolución inconstante, entre ellos hongos o micobacterias.

Las nocardias han desarrollado diversas propiedades que les permiten sobrevivir en el interior de los fagocitos: neutralizan los oxidantes, impiden la fusión de lisosomas y fagosomas y evitan la acidificación de estos últimos. Los neutrófilos fagocitan a los microorganismos y limitan su crecimiento, pero no pueden eliminarlos de modo eficaz. La inmunidad celular es muy importante para el control definitivo y la erradicación de estos microorganismos.

## ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

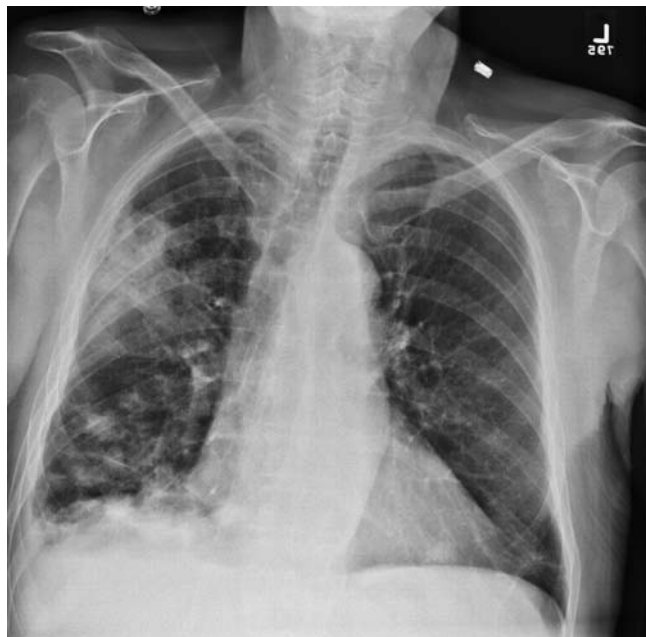
### Enfermedades del sistema respiratorio

La neumonía, que es la modalidad más frecuente de nocardiosis en el sistema respiratorio, de manera típica es subaguda; por lo general, los síntomas han estado presentes durante días o semanas al momento de la presentación. En los pacientes inmunodeprimidos, el comienzo puede ser más agudo. La tos es importante y produce pequeñas cantidades de esputo denso y purulento, pero no maloliente. Son frecuentes la fiebre, la anorexia, la pérdida de peso y el malestar general, en tanto que la disnea, el dolor pleural y la hemoptisis son más inusuales. Suelen generarse remisiones y exacerbaciones a lo largo de varias semanas. Los patrones radiográficos son variables, pero ciertos datos son muy característicos de la neumonía por *Nocardia*. Los infiltrados muestran tamaños distintos y su densidad suele ser por lo menos moderada. Son frecuentes los nódulos solitarios o múltiples (figs. 162-1 y 162-2), que en ocasiones sugieren la existencia de tumores metastásicos. Los infiltrados y los nódulos tienden a cavitarse (fig. 162-2). El empiema se detecta en 25% de los casos.

La nocardiosis puede propagarse directamente desde los pulmones hasta los tejidos adyacentes, ya que se han descrito casos de pericarditis, mediastinitis y síndrome de la vena cava superior. La laringitis, la traqueítis y la bronquitis por *Nocardia* son mucho menos frecuentes que la neumonía por *Nocardia*. En las vías respiratorias principales, la enfermedad a menudo se presenta como una tumoración nodular o granulomatosa. En ocasiones, las nocardias se aíslan a partir de las secreciones respiratorias de personas que no presentan enfermedad aparente por el microorganismo, por lo general individuos que presentan anomalías subyacentes en pulmones y vías respiratorias.

### Enfermedad extrapulmonar

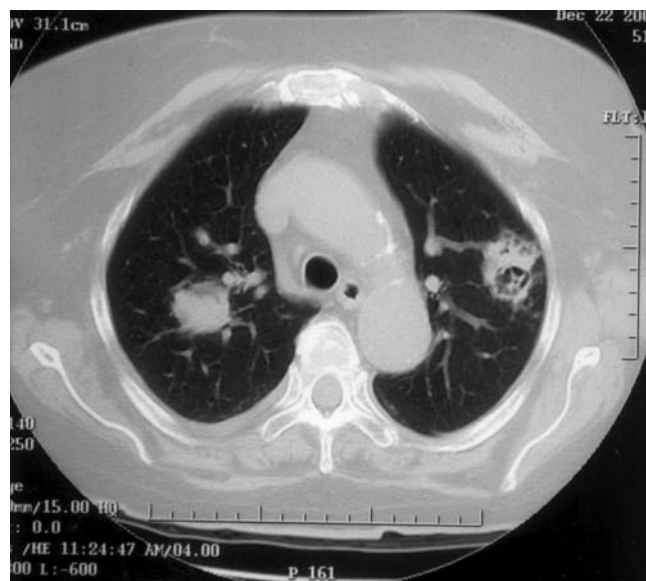
En cerca de 50% de todos los casos de nocardiosis pulmonar, la enfermedad se encuentra también fuera de los pulmones. En 20% de los pacientes con enfermedad diseminada no se halla afectación pulmonar



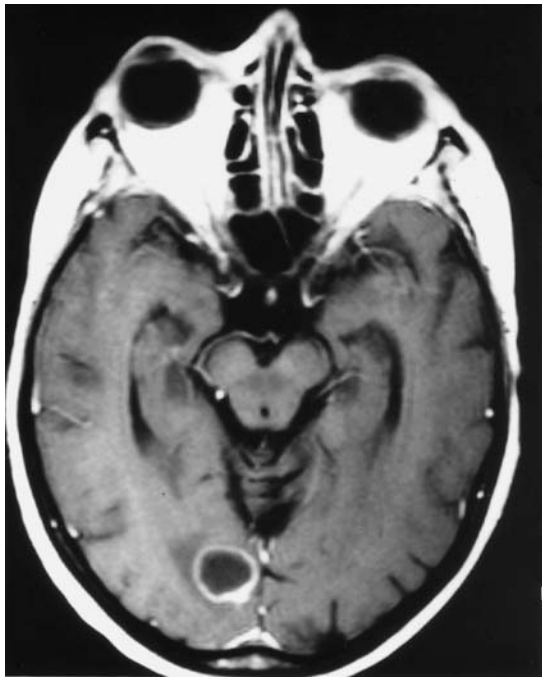
**Figura 162-1** Neumonía por *Nocardia*. Se observa un infiltrado denso con posible cavitación y varios nódulos en el pulmón derecho.

evidente. El lugar de diseminación más habitual es el encéfalo. Otras ubicaciones comunes son piel y estructuras de sostén, riñones, huesos y músculos, aunque prácticamente cualquier órgano puede verse afectado. Se refiere peritonitis en pacientes que son objeto de diálisis peritoneal. Se han aislado nocardias de la sangre en algunos casos de neumonía, enfermedad diseminada o infección de catéter venoso central. La endocarditis por *Nocardia* casi nunca se presenta y puede afectar las válvulas naturales o las protésicas.

La manifestación típica de la diseminación extrapulmonar es un absceso subagudo. Una proporción pequeña de los abscesos no situados en los pulmones ni en el sistema nervioso central (SNC) forman fistulas, por las cuales se excretan cantidades escasas de pus. En las infecciones del SNC, los abscesos cerebrales suelen ser supratentoriales, así como



**Figura 162-2** Neumonía por *Nocardia*. Un estudio de tomografía computarizada muestra nódulos bilaterales, con formación de una cavidad en el nódulo del pulmón izquierdo.



**Figura 162-3** Abscesos originados por *Nocardia* en la porción derecha del cerebelo.

multiloculados y quizá sean únicos o múltiples (fig. 162-3). Los abscesos cerebrales tienden a avanzar hacia los ventrículos o hacia el espacio subaracnoideo. Los síntomas y los signos son algo menos intensos en comparación con los de los abscesos cerebrales originados por otras bacterias. Es raro encontrar meningitis y este proceso suele deberse a la diseminación a partir de un foco encefálico cercano. No es fácil aislar al microorganismo en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

#### Enfermedad consecutiva a la inoculación transcutánea

Como se mencionó antes, la infección que sigue a la inoculación transcutánea suele adoptar una de las tres modalidades siguientes: celulitis, síndrome linfocutáneo o actinomietoma.

La *celulitis* suele comenzar de una a tres semanas después de que aparezca una lesión cutánea reconocida, con frecuencia una herida contaminada con tierra. En un plazo de días o semanas, se produce una celulitis subaguda con dolor, tumefacción, eritema y calor. Las lesiones suelen ser firmes y no fluctuantes. El proceso puede progresar y afectar músculos, tendones, huesos y articulaciones subyacentes. La diseminación es inusual. *Nocardia brasiliensis* y el complejo *N. otitidiscaviarum* son los más habituales en los casos de celulitis.

En la *enfermedad linfocutánea*, se observa una lesión clásica de tipo piodermia en el lugar de la inoculación, con ulceración central y una secreción purulenta o de color miel. A lo largo de los vasos linfáticos que drenan la lesión primaria, a menudo aparecen nódulos subcutáneos. La mayor parte de los casos de síndrome linfocutáneo se debe a *N. brasiliensis*. Otros agentes patógenos generan una enfermedad similar, de manera relevante *Sporothrix schenckii* (sporotricosis, cap. 206).

El *actinomietoma* (fig. 162-4) suele comenzar con una tumefacción nodular, a veces en el lugar de un traumatismo local. Es frecuente que las lesiones aparezcan en los pies o en las manos, pero pueden presentarse en la parte posterior del cuello, la región superior de la espalda, la cabeza u otros lugares. Los nódulos terminan por romperse, dando lugar a una fístula a la que de manera típica pronto siguen otras. Las fístulas tienden a abrirse y cerrarse, con formación de las nuevas a medida que curan las antiguas. La secreción es serosa o purulenta, puede ser sanguinolenta y suele contener gránulos blancos de 0.1 a 2 mm, formados por masas de micelios. Las lesiones se propagan con lentitud a lo largo de los planos aponeuróticos y alteran zonas adyacentes de la piel, el tejido subcutáneo y el hueso. Con el paso de meses o años, quizá se generen extensas deformaciones del área dañada. Las lesiones observadas en los tejidos blandos son sólo ligeramente dolorosas, en tanto que



**Figura 162-4** Actinomietoma nocardico que ilustra las características comunes, como edema, múltiples fístulas y afectación del pie (imagen proporcionada por Amor Khachemoune y Ronald O. Perelman, New York University School of Medicine).

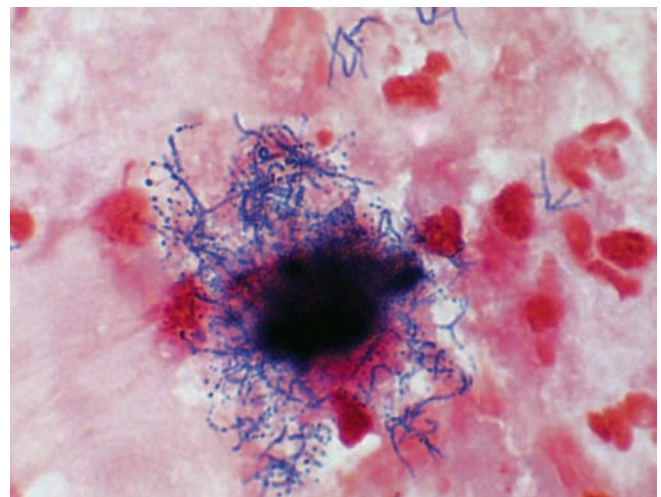
las de los huesos o las articulaciones lo son más. Los síntomas generales son mínimos o faltan por completo. Es inusual que la infección se disemine a partir de un actinomietoma y las lesiones de las manos y los pies sólo suelen originar una discapacidad local. Las lesiones de la cabeza, el cuello y el tronco pueden progresar de manera circunscrita, con alteración de los órganos profundos y producción de incapacidades graves o incluso la muerte.

#### Infecciones oculares

Las especies del género *Nocardia* (en particular *N. asteroides*) son causas infrecuentes de queratitis subaguda, por lo general consecutiva a traumatismo ocular. La endoftalmitis por *Nocardia* puede presentarse después de intervenciones quirúrgicas oculares. En una serie, las nocardias contribuyeron a más de 50% de los casos de endoftalmitis demostrados mediante cultivo después de cirugías por catarata. La endoftalmitis también surge durante la enfermedad diseminada. Se ha comunicado infección por *Nocardia* de las glándulas lagrimales.

#### ■ DIAGNÓSTICO

El primer paso para el diagnóstico de la nocardiosis es el estudio del esputo o del pus, con búsqueda de filamentos grampositivos con forma de rosario, ramificados y curvos de 1  $\mu\text{m}$  de diámetro y hasta 50  $\mu\text{m}$  de longitud (fig. 162-5). Si se utiliza un ácido débil para la coloración en las



**Figura 162-5** Esputo con tinción de Gram obtenido de un paciente con neumonía por *Nocardia* (imagen proporcionada por Charles Cartwright y Susan Nelson, Hennepin County Medical Center, Minneapolis, MN).



extensiones directas (p. ej., los métodos de Kinyoun modificado, Ziehl-Neelsen o Fite-Faraco), la mayor parte de las nocardias es acidorresistente. El microorganismo suele teñirse con las técnicas de plata. La recuperación del microorganismo a partir de muestras que contienen flora mixta puede ser más propicia si se utilizan medios selectivos (agar colistina-ácido nalidíxico, agar modificado de Thayer-Martin o agar amortiguado carbón-extracto de levadura). Las nocardias crecen bien en la mayor parte de los medios para hongos y micobacterias, pero los procedimientos que se utilizan para descontaminar las muestras para el cultivo de micobacterias pueden matar a las nocardias, de manera que no deben utilizarse cuando se sospecha la existencia de estos microorganismos. Las nocardias crecen con lentitud relativa; tal vez las colonias requieran hasta dos semanas para aparecer y no desarrollen su aspecto característico (blancas, amarillas o naranjas, con micelios aéreos y micelios de sustrato con ramificaciones dicotómicas delicadas) hasta por cuatro semanas. Varios sistemas para hemocultivo permiten el crecimiento de las nocardias; no obstante, éstas quizá no se detecten por dos semanas. El crecimiento de las nocardias es tan diferente del que muestran otros agentes patógenos frecuentes que debe alertarse al laboratorio acerca de la sospecha de nocardiosis con el objetivo de incrementar al máximo la probabilidad de aislamiento.

En la neumonía por *Nocardia*, las extensiones suelen ser negativas. A menos que sea posible establecer el diagnóstico en estos casos al obtener muestras de lesiones de otras zonas más accesibles, suele ser necesario el uso de broncoscopia o de aspiración pulmonar. Para valorar la posibilidad de diseminación en los pacientes con neumonía por *Nocardia*, se efectúa una anamnesis cuidadosa y se lleva a cabo una exploración física meticulosa. Los síntomas o los signos sospechosos deben investigarse con pruebas diagnósticas. Si hay signos que apunten hacia una afección cerebral, ha de obtenerse una tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) o una imagen por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) craneal, con o sin contraste. Muchos expertos recomiendan realizar un estudio mediante técnicas de imagen en todos los casos de enfermedad pulmonar o diseminada. Cuando esté clínicamente indicado, se debe concentrar y cultivar el LCR o la orina. El actinomicetoma, el eumicetoma (casos en que están implicados hongos; [cap. 206](#)) y la botriomicosis (casos en que participan cocos o bacilos, muchas veces *Staphylococcus aureus*) son difíciles de distinguir desde la perspectiva clínica, pero pueden diferenciarse con facilidad mediante pruebas microbiológicas. Deben buscarse gránulos en cualquier secreción. Las partículas sospechosas se lavan con solución salina, se analizan con microscopio y se cultivan. En el caso del actinomicetoma, los gránulos suelen ser blancos, amarillo pálido, rosas o rojos. Si se les observa en el microscopio, están conformados por masas apretadas de filamentos finos (0.5 a 1 µm de diámetro transversal) que irradian hacia el exterior a partir de un núcleo central. Los gránulos del eumicetoma son blancos, amarillos, pardos, negros o verdes. Mediante microscopía, se observan como masas de filamentos más anchos (2 a 5 µm de diámetro transversal), contenidos en una matriz. Los gránulos de la botriomicosis se observan como cúmulos poco condensados de cocos o bacilos. Los microorganismos también pueden observarse en la secreción de la herida o en muestras histológicas. La opción más confiable para diferenciar los distintos microorganismos relacionados con el micetoma es el cultivo.

En ocasiones, el crecimiento de *Nocardia* en el esputo indica proliferación, infección transitoria o contaminación. Las muestras teñidas con Gram son negativas y los cultivos son positivos sólo de modo intermitente. Un cultivo positivo del esputo en un paciente inmunodeprimido suele reflejar enfermedad. Cuando se aíslan nocardias de un paciente sin anomalías inmunitarias sin enfermedad evidente por nocardias, el enfermo debe ser objeto de observación cuidadosa sin tratamiento. En general, debe administrarse antibioticoterapia a quienes presenten un defecto de inmunidad que aumente el riesgo de presentar nocardiosis.

## TRATAMIENTO Nocardiosis

El *Clinical Laboratory Standards Institute* autorizó un protocolo para estudio de sensibilidad a antimicrobianos mediante dilución de caldo de cultivo para las cepas de *Nocardia* aisladas en el ser huma-

no. Los procedimientos difieren de los que se utilizan para las bacterias patógenas frecuentes y la mayor parte de los laboratorios clínicos no tiene experiencia suficiente con la *Nocardia* como para obtener resultados confiables. Debido a que la nocardiosis es rara, los datos relativos al vínculo que existe entre los resultados de las pruebas de sensibilidad a fármacos específicos y la evolución clínica de los pacientes tratados con esas sustancias son escasos. Se recomienda el tratamiento empírico con los fármacos que se analizan más adelante para los casos de diagnóstico reciente. De ser posible, en especial en los casos graves o en aquellos que no mejoran con rapidez al utilizar las medidas terapéuticas empíricas, los clínicos deben solicitar la realización de pruebas de sensibilidad a un laboratorio con experiencia en la microbiología de la *Nocardia*, como el *Mycobacteria/Nocardia Laboratory* en el *University of Texas Health Science Center* (11937 US Highway 271, Tyler, TX 75708-3154; teléfono, 903-877-7685; fax, 903-877-7652).

Las sulfonamidas son los fármacos de elección en la nocardiosis (cuadros 162-1 y 162-2). La combinación de sulfametoxazol (SMX) y trimetoprim (TMP) probablemente es equivalente a las sulfonamidas; algunos expertos consideran que la combinación es de hecho más eficaz, pero también conlleva un riesgo moderadamente mayor de toxicidad hematológica. Al principio, se administra TMP a razón de 10 a 20 mg/kg y SMX a dosis de 50 a 100 mg/kg/día fraccionados en dos dosis. Más tarde, las dosis diarias se disminuyen a un mínimo de 5 y 25 mg/kg, respectivamente. En personas con alergias a las sulfonamidas, la desensibilización por lo general permite continuar el tratamiento con estos fármacos eficaces y poco costosos.

La experiencia clínica con otros fármacos orales es limitada. La minociclina (100 a 200 mg c/12 h) es eficaz con frecuencia; por lo general, otras tetraciclinas son menos útiles. La linezolidina tiene actividad *in vitro* contra todas las especies y mostró eficacia en algunos casos clínicos; no obstante, los efectos adversos de este fármaco son comunes cuando se utiliza por tiempo prolongado. La tigeciclina parece ser activa *in vitro* contra algunas especies, pero no se refiere experiencia clínica relevante. La amoxicilina (875 mg) combinada con ácido clavulánico (125 mg) que se administra dos veces al día, es eficaz en algunos casos pero debe evitarse en personas que padecen enfermedad por cepas del complejo *N. nova*, en las cuales el clavulanato induce la producción de lactamasas β. Entre las quinolonas, la ciprofloxacina se ha estudiado con más frecuencia, pero hoy en día al parecer la moxifloxacina y la gemifloxacina son más activas.

**CUADRO 162-2 Duración del tratamiento de la nocardiosis**

Enfermedad	Duración
Pulmonar o general	
Defensas del huésped intactas	6-12 meses
Defensas del huésped deficientes	12 meses <sup>a</sup>
Afectación del SNC	12 meses <sup>b</sup>
Celulitis, síndrome linfocutáneo	2 meses
Osteomielitis, artritis, laringitis, sinusitis	4 meses
Actinomicetoma	6-12 meses después de la curación clínica
Queratitis	Tópico: hasta que la curación sea evidente General: hasta 2-4 meses después de la curación manifiesta

<sup>a</sup> En algunos pacientes con sida y recuento de linfocitos T CD4+ <200 células/µl o con enfermedad granulomatosa crónica, el tratamiento de la enfermedad pulmonar o sistémica debe continuarse de manera indefinida.

<sup>b</sup> Si se ha resecado toda la afección evidente del sistema nervioso central (SNC), la duración del tratamiento puede reducirse a seis meses.

La amikacina, el fármaco parenteral de actividad mejor establecida excepto en los casos que incluyen al complejo *N. transvalensis*, se administra en dosis de 5 a 7.5 mg/kg c/12 h, 15 mg/kg c/24 h. Deben vigilarse las concentraciones séricas del medicamento durante el tratamiento prolongado en los pacientes con disminución de la función renal y en las personas de edad avanzada. Cefotaxima, ceftriaxona e imipenem suelen ser eficaces, excepto en los casos que se señalan en el cuadro 162-1.

Los pacientes con enfermedad grave se tratan al inicio con una combinación que incluya TMP-SMX, amikacina y ceftriaxona o imipenem. Suele observarse mejoría clínica después de una o dos semanas de tratamiento, pero quizá se requiera más tiempo, en especial cuando está afectado por la enfermedad el SNC. Una vez que se obtiene mejoría clínica definitiva, las medidas terapéuticas pueden continuarse con un solo fármaco (por lo general, uno que se pueda ingerir) en la mayor parte de los casos. Algunos expertos utilizan dos o más fármacos durante todo el ciclo terapéutico en ciertos individuos, pero se desconoce si el uso de varios medicamentos es mejor que el de uno solo; la administración de fármacos adicionales aumenta el riesgo de toxicidad. En pacientes con nocardiosis que requieren inmunodepresión por alguna anomalía subyacente o la prevención de un rechazo de trasplante, debe continuarse el tratamiento inmunosupresor.

El uso de TMP-SMX en poblaciones de riesgo alto para prevenir la enfermedad por *Pneumocystis* o las infecciones de vías urinarias parece reducir, mas no eliminar, el riesgo de nocardiosis. La incidencia de nocardiosis es tan baja que no se recomienda la profilaxis si el único objetivo es prevenir la enfermedad.

El tratamiento quirúrgico del padecimiento por *Nocardia* es similar al de otras entidades patológicas bacterianas. Los abscesos cerebrales habrán de aspirarse, drenarse o extirparse si el diagnóstico no es definitivo, si el absceso es grande y accesible o si no responde a la antibioticoterapia. Los abscesos pequeños y los inaccesibles o situados en regiones vitales se tratan médicamente. En estos casos, la mejoría clínica debe ser evidente en un plazo de una a dos semanas. Deben repetirse los estudios de diagnóstico por imagen para comprobar la involución de las lesiones, aunque la curación anatómica suele ser más tardía que la clínica.

El tratamiento antimicrobiano suele bastar para los actinomicetomas por *Nocardia*. En caso de enfermedad profunda o extensa, el drenaje o la extirpación de los tejidos muy afectados facilitará su cicatrización, pero es necesario conservar la estructura y la función siempre que ello sea posible. La queratitis se trata mediante la aplica-

ción tópica de una sulfonamida o gotas de amikacina más una sulfonamida, o algún fármaco alternativo que se proporcione por vía oral.

Dado que las infecciones por *Nocardia* tienden a recurrir (ante todo en el paciente con enfermedad granulomatosa), es necesario proporcionar ciclos prolongados de antibióticos (cuadro 162-2). Cuando la enfermedad es especialmente extensa, el enfermo está inmunodeprimido o la respuesta al tratamiento es lenta, deben superarse las recomendaciones mostradas en el cuadro 162-2.

Con el tratamiento apropiado, la tasa de mortalidad por nocardiosis pulmonar o diseminada fuera del SNC debe ser <5%. La enfermedad en el SNC conlleva la tasa de mortalidad más alta. Debe realizarse una meticulosa vigilancia de los pacientes durante por lo menos seis meses tras la finalización del tratamiento.

## LECTURAS ADICIONALES

- AMEEN M, ARENAS R: Developments in the management of mycetomas. *Clin Exp Dermatol* 34:1, 2009
- BROWN-ELLIOTT BA et al: Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. based on current molecular taxonomy. *Clin Microbiol Rev* 19:259, 2006
- FILICE GA: Nocardiosis in persons with human immunodeficiency virus infection, transplant recipients, and large, geographically defined populations. *J Lab Clin Med* 145:156, 2005
- HEARNE CB et al: The gardener's cellulitis. *Am J Med* 122:27, 2009
- JODŁOWSKI TZ et al: Linezolid for the treatment of *Nocardia* spp. infections. *Ann Pharmacother* 41:1694, 2007
- KHAN BA et al: *Nocardia* infection in lung transplant recipients. *Clin Transplant* 22:562, 2008
- MARAKI S et al: Nocardial infection in Crete, Greece: Review of fifteen cases from 2003 to 2007. *Scand J Infect Dis* 41:122, 2009
- MINERO MV et al: Nocardiosis at the turn of the century. *Medicine (Baltimore)* 88:250, 2009
- PINTADO V et al: Infection with *Nocardia* species: Clinical spectrum of disease and species distribution in Madrid, Spain, 1978–2001. *Infection* 30:338, 2002
- POONYAGARIYAGORN HK et al: Challenges in the diagnosis and management of *Nocardia* infections in lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 10:403, 2008

# CAPÍTULO 163

## Actinomicosis

Thomas A. Russo

La actinomicosis es una infección poco perceptible de evolución lenta causada por una bacteria anaeróbica o microaerófila sobre todo del género *Actinomyces* que prolifera en la boca, el colon y la vagina. La transgresión de la integridad de la mucosa puede originar infección en casi todos los puntos del organismo. La proliferación *in vivo* de los actinomicetos suele originar la formación de los grupos o los cúmulos característicos llamados *granos* o *gránulos de azufre*. Son muchos los cuadros clínicos iniciales de la actinomicosis; antes de que se contara con antibióticos era una enfermedad común, pero su incidencia ha disminuido porque se le identifica de manera oportuna. La actinomicosis ha sido calificada como la enfermedad que con mayor frecuencia se diagnostica de manera equivocada y se ha mencionado que ningún otro trastorno pasa inadvertido con tanta frecuencia para los clínicos expertos como ella; por esa razón, es muy difícil su diagnóstico.

Los tres cuadros clínicos iniciales que obligan al facultativo a pensar en esta infección peculiar son: 1) la combinación de un carácter crónico; evolución que transgrede fronteras históricas y características de “masa” (remeda un cáncer y se le confunde a menudo con él); 2) la aparición de un trayecto fistuloso que de manera espontánea muestra a veces resolución, pero que reaparece, y 3) una infección resistente o recurrente después de un ciclo breve de tratamiento, porque la curación de la actinomicosis establecida obliga a que las medidas terapéuticas se lleven a cabo por largo tiempo. Tener idea y conciencia del gran pleomorfismo que asume la enfermedad y que despierta la sospecha clínica, será útil para facilitar su diagnóstico y tratamiento y así llevar al mínimo las intervenciones quirúrgicas innecesarias, la morbilidad y la mortalidad que han sido señaladas con gran frecuencia.

### ■ ETIOLOGÍA

La actinomicosis suele ser causada por *A. israelii*. Causas definidas, pero menos frecuentes son *A. naeslundii*, *A. odontolyticus*, *A. viscosus*, *A. meryeri* y *A. gerencseriae*. Es probable que la mayoría de las infecciones actinomicóticas (y tal vez todas) sean polimicrobianas. Con frecuencia se identifican junto con los actinomicetos en diversas combinaciones, *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans*, *Eikenella corrodens*, Enterobacteriaceae y *Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Capnocytophaga*, *Staphylococcus* y *Streptococcus*, según el sitio de la



infección. No hay certeza del grado en que contribuyen las demás especies mencionadas en la patogenia de la actinomicosis.

La definición de las secuencias del gen de rRNA 16S comparativas ha permitido identificar la lista cada vez más grande de especies de *Actinomyces* y reclasificar algunos actinomicetos como *Arcanobacterium*. Datos cada vez más frecuentes apoyan la posibilidad de que entre las causas adicionales de actinomicosis de seres humanos estén especies de *Actinomyces* como *A. europaeus*, *A. neuii*, *A. radingae*, *A. graevenitzii*, *A. turicensis*, *A. cardiffensis*, *A. houstonensis*, *A. hongkongensis*, *A. lingnae* y *A. funkei*, así como dos especies antiguas de *Actinomyces* clasificadas hoy como *Arcanobacterium* (*A. pyogenes* y *A. bernardiae*).

## ■ EPIDEMIOLOGÍA

La actinomicosis no está circunscrita geográficamente y ataca a personas de cualquier edad, aunque muestra una incidencia máxima en los decenios intermedios de la vida. Los varones tienen una incidencia de presentación tres veces mayor que las mujeres, tal vez por la deficiente higiene dental, los traumatismos más frecuentes o ambos factores. Entre los elementos que probablemente contribuyeron a la disminución de la incidencia de actinomicosis desde que se contó con antibióticos están la mejoría de la higiene dental y el comienzo del tratamiento antimicrobiano antes de que se desarrolle plenamente la enfermedad. Las personas que no solicitan o no tienen acceso a los servicios asistenciales, las mujeres que tienen colocado un dispositivo intrauterino (IUCD, *intrauterine contraceptive device*) por largo tiempo (consúltese “Enfermedad pélvica” más adelante) y las que reciben bisfosfonatos con propósito terapéutico (consúltese más adelante “Enfermedad bucocervicofacial”) probablemente son quienes están expuestas a mayor riesgo de padecer la actinomicosis.

## ■ PATOGENIA Y ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

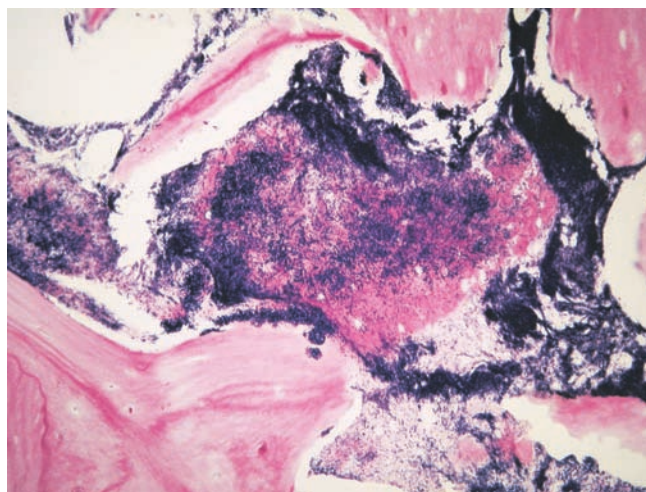
Los agentes etiológicos de la actinomicosis son miembros de la flora normal de la boca y a menudo se les cultiva también de los bronquios, el tubo digestivo y el aparato genital de la mujer. La fase crítica en la génesis y la evolución de la enfermedad es la transgresión de la barrera mucosa. Después de ella puede haber infección local. Una vez establecida, la actinomicosis se propaga de zonas contiguas de manera lenta y transgrede planos histicos. En el sitio de la infección, al inicio surge inflamación aguda, pero el signo definitorio de la enfermedad es la característica fase no perceptible crónica que se manifiesta por lesiones que suelen tener el aspecto de induraciones únicas o múltiples. Aparece una zona de necrosis central que contiene neutrófilos y gránulos de azufre y es un signo prácticamente diagnóstico. De forma típica, se han descrito las paredes fibróticas de la masa como “leñosas”. Los factores causales bacterianos, del hospedador o de ambos, no se han identificado. Con el transcurso del tiempo, pueden formarse trayectos fistulosos a la piel, órganos vecinos o huesos. En casos raros, se produce la “siembra” hematogena a distancia. Como se mencionó, estas características peculiares de la actinomicosis son semejantes a las del cáncer y con él se le confunde con frecuencia.

Los cuerpos extraños al parecer facilitan la infección y tal vínculo suele comprender a menudo los IUCD. En algunos informes, se ha descrito una relación de la actinomicosis con la infección por VIH; los trasplantes; el tratamiento a base de infliximab, glucocorticoides o bisfosfonatos o la radioterapia y la quimioterapia. Las infecciones ulceradas de la mucosa (p. ej., las generadas por virus de herpes simple o el citomegalovirus) pueden facilitar la aparición y la evolución de la actinomicosis.

## ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### Enfermedad bucocervicofacial

La actinomicosis aparece con mayor frecuencia en la boca, el cuello o la cara, a menudo en la forma de hinchazón de partes blandas, abscesos o una masa anormal que de modo habitual es tomada de forma errónea por una neoplasia. Por lo regular, afecta el ángulo del maxilar inferior, pero hay que pensar en la posibilidad de actinomicosis ante cualquier



**Figura 163-1** Osteomielitis maxilar superior con el uso de bisfosfonatos, causada por *A. viscosus*. Dentro del hueso se identifican gránulos de azufre. (Con autorización de NH Naik and TA Russo. © 2009 University of Chicago Press.)

masa patológica o infección recurrente de la cabeza o el cuello (cap. 31). Los factores contribuyentes reconocidos comprenden la mayor incidencia de infección actinomicótica de los maxilares inferior y superior (fig. 163-1), la radioterapia, y en particular la administración de bisfosfonatos. Asimismo, quizá surgen otitis, sinusitis y canaliculitis (más a menudo causadas por *Propionibacterium propionicum*). Es variable la aparición notificada de dolor, fiebre y leucocitosis. Entre las secuelas posibles están la extensión a las zonas contiguas en el cráneo, la columna cervical o el tórax.

### Enfermedad del tórax

La actinomicosis del tórax suele seguir una evolución progresiva e inconstante y afecta el parénquima pulmonar, el espacio pleural o ambos sitios. A menudo surgen dolor torácico, fiebre y adelgazamiento. Si aparece tos, ésta muestra grados variables de “productividad”. El signo radiográfico común es el de una tumoración patológica o de neumonías. En la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*), se identifican áreas centrales de baja atenuación e intensificación con un borde anular. Pueden aparecer enfermedad cavitada o adenopatía hiliar. Más de 50% de los casos comprende engrosamiento pleural, derrame o empiema (fig. 163-2). En contadas ocasiones aparecen nódulos pulmonares o lesiones endobronquiales. Las lesiones pulmonares que sugieren actinomicosis pueden “cruzar” cisuras o la pleura; quizás afecten el mediastino, los huesos vecinos o la pared torácica o tal vez se acompañen de algún trayecto fistuloso. En caso de no surgir tales signos, la actinomicosis torácica suele interpretarse de manera errónea como una neoplasia o como neumonía de causas más comunes.

La infección mediastínica es poco habitual y suele surgir de la extensión torácica, pero rara vez aparece por perforación del esófago, traumatismo o enfermedades de cabeza, cuello o abdomen. Las estructuras intramediastínicas y el corazón pueden ser afectados en combinaciones diversas y, como consecuencia, los cuadros iniciales posibles también son heterogéneos. Se han descrito endocarditis primaria y enfermedad aislada de la mama.

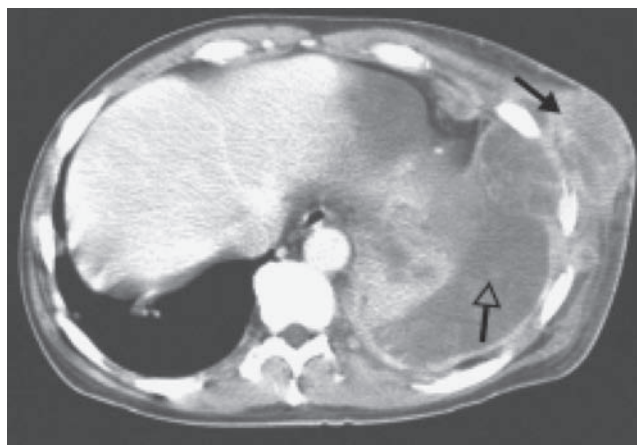
### Enfermedad abdominal

La actinomicosis abdominal conlleva grandes dificultades para el diagnóstico. Pueden transcurrir meses o años desde el hecho desencadenante (p. ej., apendicitis, diverticulitis, ulceropatía péptica, derrame de bilis o cálculos vesiculares durante la colecistectomía por laparoscopia, perforación por cuerpo extraño, intervención quirúrgica intestinal o ascenso en caso de enfermedad pélvica, por la presencia de IUCD) hasta la identificación clínica. Dado el flujo del líquido peritoneal, la extensión directa de la enfermedad primaria o ambos factores, puede haber afectación de cualquier órgano, región o espacio del abdomen. El cuadro





A



B

**Figura 163-2 Actinomicosis torácica.** A. Masa en la pared de tórax por extensión de la infección pulmonar. B. La infección pulmonar se complica con la presencia de empiema (flecha abierta) y la extensión a la pared del tórax (flecha cerrada). (Por

cortesía de Dr. C. B. Hsiao, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, State University of New York at Buffalo.)

clínico inicial suele ser de un absceso, una masa o una lesión mixta que suele quedar fijada al tejido subyacente y que se le considera de manera errónea como un tumor. En la CT, el contraste muy a menudo es heterogéneo y hay engrosamiento de algún asa intestinal vecina. Pueden aparecer trayectos fistulosos a la pared abdominal, región perianal o entre el intestino y otros órganos y remedar enfermedad intestinal inflamatoria (cap. 295). La enfermedad recurrente o la presencia de una herida o una fístula que no curan sugieren la presencia de actinomicosis.

La infección hepática suele manifestarse en el comienzo por uno o más abscesos o tumores (fig. 163-3). La enfermedad aislada probablemente surge por siembra hematogénea de focos crípticos. Los estudios de imagen y percutáneos han mejorado el diagnóstico y el tratamiento.

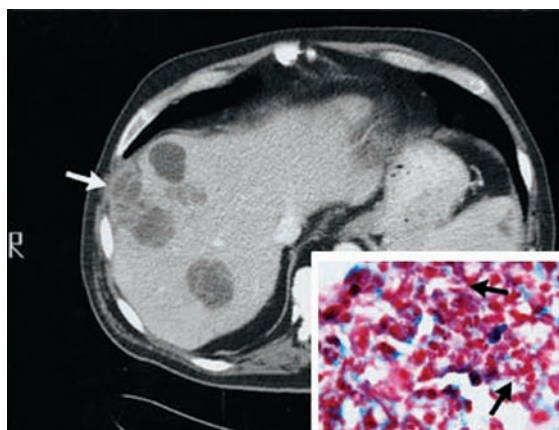
La actinomicosis puede afectar cualquier nivel del aparato genitourinario. La enfermedad renal suele asumir inicialmente la forma de pielonefritis o abscesos renales y perirrenales o las tres entidades patológicas. La alteración de la vejiga, causada por la extensión de la enfermedad pélvica, suele obstruir los uréteres o crear fístulas con intestinos, piel o útero. Se puede detectar *Actinomyces* en orina por medio de tinciones y cultivos apropiados.

### Enfermedad pélvica

La afectación actinomicótica de la pelvis surge más a menudo por la presencia de un IUCD. Cuando el dispositivo está colocado en fecha

reciente se extrajo, los síntomas pélvicos deben hacer que el médico piense en actinomicosis. El riesgo, a pesar de no haber sido cuantificado, al parecer es pequeño. La enfermedad rara vez aparece cuando el dispositivo ha estado colocado menos de un año, pero aumenta con el paso del tiempo. La actinomicosis también puede surgir meses después de que se extrajo el IUCD. Los síntomas de modo típico son inconstantes y los más frecuentes son fiebre, adelgazamiento, dolor abdominal y expulsión de sangre o secreción anormales por la vagina. La etapa incipiente de la enfermedad (con frecuencia endometritis) suele evolucionar y llegar a la forma de masas pélvicas o un absceso tuboovárico (fig. 163-4). Por desgracia, dado que el diagnóstico se hace de forma tardía, para la fecha en que se identifica el trastorno surgió ya la “pelvis congelada” que se parece a un cáncer o la endometriosis.

La identificación de microorganismos de tipo *Actinomyces* (ALO, *Actinomyces-like organisms*) en muestras teñidas con colorante de Papanicolaou, que se observa, en promedio, en 7% de las mujeres que utilizan un dispositivo intrauterino tiene escaso valor predictivo positivo, en lo que se refiere al diagnóstico de infección del aparato genital de la mujer (infección pélvica). El riesgo al parecer es pequeño, pero son grandes las consecuencias de la infección. Por esa razón, mientras no se cuente con más datos cuantitativos, es prudente extraer el IUCD en caso de surgir síntomas que no pueden ser explicados por él, independientemente de que se hayan detectado ALO; si se descarta enfermedad avan-



A



B

**Figura 163-3 Actinomicosis de hígado y bazo.** A. Tomograma computarizado en que se identifican múltiples abscesos hepáticos y una pequeña lesión en el bazo, por *A. israelii*. La flecha señala la extensión por fuera del hígado. Cuadrado inserto: tinción de Gram del líquido del absceso, en que se identifican microorganismos

baciliformes grampositivos filamentosos con cuentas. B. Formación ulterior de un trayecto fistuloso. (Con autorización de Saad M: *Actinomyces hepatic abscess with cutaneous fistula*. *N Engl J Med* 353:e16, 2005. © 2005 Massachusetts Medical Society.)



**Figura 163-4** Tomograma computarizado en que se observa actinomicosis pélvica que surgió por la presencia de un dispositivo intrauterino anticonceptivo. El dispositivo está rodeado por fibrosis endometrial (*flecha negra*); también se identifica la fibrosis paraendometrial (*punta de flecha triangular abierta*) y una zona de supuración (*flecha abierta*).

zada, se inicia un ciclo de tratamiento empírico durante 14 días contra la posible actinomicosis pélvica incipiente. La detección de ALO, en caso de no haber síntomas, justifica orientar a la mujer y hacer una vigilancia muy detallada pero sin extraer el dispositivo, salvo que ella acepte otra técnica anticonceptiva idónea.

#### Enfermedad del sistema nervioso central

La actinomicosis del sistema nervioso central (SNC) es inusual. Los abscesos cerebrales únicos o múltiples son más frecuentes. El absceso casi siempre se manifiesta en la CT en la forma de una lesión anular de mayor contraste, con una pared gruesa que puede ser irregular o nodular. Se han descrito también signos en la perfusión con orientación mediante resonancia magnética y espectroscopia, así como meningitis, infección epidural o del espacio subdural y el síndrome del seno cavernoso.

#### Infección musculoesquelética y de partes blandas

Por lo común, la infección actinomicótica de huesos proviene de una infección de partes blandas vecinas, pero puede depender de traumatismo (p. ej., fractura del maxilar inferior), osteorradionecrosis por bisfosfonatos (circunscrita a los maxilares inferior y superior) o propagación hematógena. Dada la evolución lenta de la enfermedad, se observan de manera concomitante la formación de hueso nuevo y la destrucción de hueso.

La infección de alguna extremidad es poco frecuente y suele ser consecuencia de un traumatismo. La enfermedad ataca piel, tejido subcutáneo, músculos y hueso (con periostitis u osteomielitis aguda o crónica), solos o en combinaciones. A menudo aparecen trayectos fistulosos en la piel.

#### Enfermedad diseminada

La diseminación hematógena de la enfermedad desde cualquier sitio, casi siempre origina afectación de múltiples órganos. Los órganos atacados con mayor frecuencia son los pulmones y el hígado y la aparición inicial de nódulos múltiples semeja un cáncer diseminado. El cuadro clínico de inicio puede ser sorprendentemente leve, ante la extensión de la enfermedad.

#### ■ DIAGNÓSTICO

Rara vez se piensa en la existencia de actinomicosis como entidad diagnóstica. Con gran frecuencia el patólogo, después de la intervención

quirúrgica extensa, es el que menciona por primera vez su existencia. Generalmente el tratamiento médico solo es suficiente para obtener curación; por ello, el gran problema del clínico es pensar en la posibilidad de actinomicosis, diagnosticarla con la menor penetración corporal posible y evitar la intervención quirúrgica innecesaria. En párrafos anteriores, se señalaron los cuadros clínicos y radiográficos iniciales que sugieren actinomicosis.

Como un aspecto por destacar, se ha demostrado hipermetabolismo por medio de tomografía por emisión de positrones en la enfermedad actinomicosa. La aspiración y la obtención de tejido para biopsia (con guía mediante CT o ecografía o sin ellas) se han utilizado con buenos resultados para obtener material clínico para el diagnóstico, aunque a veces se necesita intervención quirúrgica. Por lo general, el diagnóstico se confirma mediante la identificación microscópica de los gránulos de azufre (en la forma de una matriz *in vivo* de bacterias, fosfato de calcio y material del hospedador) en medio de pus o de tejido. A veces, los gránulos se detectan a simple vista al salir de las fistulas húmedas o del pus. Los gránulos en cuestión constituyen una característica definitoria de la actinomicosis, pero también aparecen en el micetoma (**caps. 162 y 206**) y la botriomicosis (infección bacteriana supurada crónica de partes blandas o, en casos raros, tejido visceral que incluye cúmulos de bacterias que recuerdan gránulos). Las entidades patológicas mencionadas se pueden diferenciar fácilmente de la actinomicosis por medio de estudios histopatológicos y microbiológicos apropiados. La identificación microbiológica de los actinomisetos suele impedirse debido a la administración previa de antimicrobianos o al hecho de no haber realizado cultivos microbiológicos apropiados. Para la máxima confirmación diagnóstica, es indispensable evitar el uso de antibióticos, incluso una sola dosis de ellos. El aislamiento primario suele tardar cinco a siete días, pero quizá necesite incluso dos a cuatro semanas. No se utilizan de manera sistemática métodos, como la amplificación y la secuenciación del gen de rRNA 16S, pero se han aplicado con buenos resultados para mejorar la sensibilidad diagnóstica. Los actinomisetos son componentes de la flora normal de la boca y de las vías genitales, razón por la cual su identificación en caso de no haber gránulos de azufre en el esputo, material de lavado bronquial y secreciones cervicovaginales, asume mínima importancia.

#### TRATAMIENTO Actinomicosis

Las decisiones respecto del tratamiento se basan en la experiencia colectiva de los últimos 50 años. La enfermedad necesita tratamiento duradero con dosis grandes de antimicrobianos. Es posible que la necesidad de tratamiento intensivo dependa de la escasa penetración de las masas de pared gruesa por parte de fármacos, cuya presencia es frecuente en dicha infección, los gránulos de azufre mismo o ambos factores, que pudieran representar una biocapa. El tratamiento debe individualizarse, pero un lineamiento razonable en caso de infecciones graves y enfermedad voluminosa es la administración IV de 18 a 24 millones de unidades de penicilina todos los días durante dos a seis semanas, a la que seguirá el suministro oral de penicilina o amoxicilina (duración total, seis a 12 meses). La enfermedad menos extensa y en particular la que afecta la región bucocervicofacial puede curarse con un ciclo más breve. Si el tratamiento se prolonga más allá de la desaparición de la enfermedad medible, se llevará al mínimo el peligro de recurrencia, que constituye un signo característico de la infección; en general, la CT y la MRI son las técnicas más sensibles y objetivas para alcanzar dicho objetivo.

Otra estrategia similar es razonable en el caso de los sujetos con deficiencias del sistema inmunitario, aunque se han descrito casos de enfermedad resistente en individuos infectados por VIH. En el **cuadro 163-1**, se incluyen antimicrobianos alternativos e idóneos y los que al parecer no son fiables. A pesar de que no se ha dilucidado la función que desempeñan los microorganismos “compañeros” en la actinomicosis, muchos de ellos son patógenos por derecho propio y es razonable emprender un régimen que los combata, durante el tratamiento inicial.

**CUADRO 163-1** Antibióticos apropiados e inapropiados contra la actinomicosis<sup>a</sup>

Categoría	Fármaco
Experiencia clínica con buenos resultados y extensa <sup>b</sup>	Penicilina: 3-4 millones de unidades IV c/4 h Amoxicilina: 500 mg vía oral c/6 h Eritromicina: 500-1 000 mg IV c/6 h o 500 mg vía oral c/6 h Tetraciclina: 500 mg vía oral c/6 h Doxiciclina: 100 mg IV o vía oral c/12 h Minociclina: 100 mg IV o vía oral c/12 h Clindamicina: 900 mg IV c/8 h o 300-450 mg vía oral c/6 h
Experiencia clínica con buenos resultados ocasionales	Ceftriaxona <sup>c</sup> Ceftizoxima Imipenem-cilastatina Piperacilina-tazobactam
Fármacos que es mejor no utilizar	Metronidazol Aminoglucósidos Oxacilina Dicloxacilina Cefalexina
Fármacos supuestamente eficaces con base en su actividad <i>in vitro</i>	Moxifloxacina Vancomicina Linezolid Quinupristina-dalfopristina Ertapenem <sup>c</sup> Azitromicina <sup>c</sup>

<sup>a</sup> A veces se necesita protección adicional contra bacterias "compañeras" concomitantes.

<sup>b</sup> No se han realizado valoraciones comparativas. La dosis y la duración obligan a individualización con arreglo al hospedador, el sitio y la extensión de la infección. Por norma general, en caso de infecciones graves o enfermedad voluminosa se necesita una dosis máxima del antimicrobiano por vía parenteral durante dos a seis semanas, seguida del tratamiento oral con una duración total de seis a 12 meses, en tanto que a veces basta un ciclo más breve en el caso de enfermedad menos extensa, en particular en la región bucocervicofacial. Si así conviene, es recomendable la vigilancia seriada con CT o MRI para conocer los resultados del tratamiento.

<sup>c</sup> Cabe considerar el uso de dicho fármaco en el tratamiento parenteral en el hogar.

En algunos informes, aún se recomienda la combinación de tratamientos médico y quirúrgico. Sin embargo, un conjunto cada vez mayor de publicaciones se inclina por un intento inicial de curación con el solo tratamiento médico, incluso en casos de enfermedad extensa. Para vigilar la respuesta a dicha medida terapéutica, habrá que utilizar CT e MRI. En casi todos los casos es posible no efectuar cirugía o utilizar un método menos extenso; tal criterio es útil en particular para conservar órganos de suma importancia, como la vejiga o el aparato reproductor en mujeres en edad de procreación. En el caso de un absceso definido, una técnica razonable sería el drenaje percutáneo en combinación con medidas médicas. Si está afectado un sitio de gran importancia (p. ej., el espacio epidural o el SNC) o si es ineficaz el tratamiento médico idóneo, quizá convenga la intervención quirúrgica.

**LECTURAS ADICIONALES**

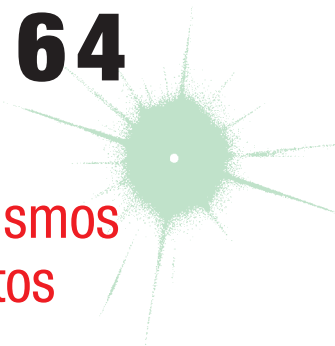
- COHEN RD et al: Pulmonary actinomycosis complicating infliximab therapy for Crohn's disease. *Thorax* 62:1013, 2007
- HO L et al: Actinomycosis mimicking anastomotic recurrent esophageal cancer on PET-CT. *Clin Nucl Med* 31:646, 2006
- JOSHI C et al: Pelvic actinomycosis: A rare entity presenting as a tubo-ovarian abscess. *Arch Gynecol Obstet* 281:305, 2010
- NAIK NH, RUSSO TA: Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: The role of *Actinomyces*. *Clin Infect Dis* 49:1729, 2009
- RUSSO TA: Agents of actinomycosis, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 2010, pp 3209-3219
- VYAS JM et al: Abdominal abscesses due to actinomycosis after laparoscopic cholecystectomy: Case reports and review. *Clin Infect Dis* 44:e1, 2007
- WANG S et al: Actinomycotic brain infection: Registered diffusion, perfusion MR imaging and MR spectroscopy. *Neuroradiology* 48:346, 2006
- WESTHOFF C: IUDs and colonization or infection with *Actinomyces*. *Contraception* 75:S48, 2007



# CAPÍTULO 164

## Infecciones por microorganismos anaerobios mixtos

Dennis L. Kasper  
Ronit Cohen-Poradosu



### DEFINICIONES

Las *bacterias anaerobias* son microorganismos cuya proliferación requiere una tensión de oxígeno reducida, por lo que dejan de crecer en la superficie de los medios sólidos de cultivo expuestos al aire con 10% de CO<sub>2</sub>. (En cambio, las *bacterias microaerófilas* pueden crecer en atmósferas con CO<sub>2</sub> al 10% o en condiciones aerobias o anaerobias, aunque crecen mejor en presencia de sólo una pequeña cantidad de oxígeno atmosférico, mientras que las *bacterias facultativas* pueden crecer en presencia de aire o sin él.) En el presente capítulo se describen las infecciones originadas por bacterias anaerobias no esporuladas. La mayor parte de los anaerobios de importancia, tales como *Bacteroides fragilis*, *Prevotella melaninogenica* y *Fusobacterium nucleatum*, tienen tolerancia relativa al ambiente aerobio. Si bien pueden sobrevivir durante periodos prolongados en presencia de una concentración de 2 a 8% de oxígeno, por lo general no se multiplican en este ambiente. Un número mucho menor de bacterias anaerobias patógenas, que también forman parte de la microflora normal, muere tras un breve contacto con el oxígeno, incluso en concentraciones bajas.

La mayor parte de las superficies mucocutáneas en el ser humano alberga una flora abundante compuesta de bacterias aerobias y anaerobias. Estas superficies se encuentran dominadas por bacterias anaerobias, que con frecuencia constituyen entre 99 y 99.9% de la flora cultivable y varían en concentración desde 10<sup>9</sup>/ml en la saliva hasta 10<sup>12</sup>/ml en los raspados gingivales y del colon. La mayor parte de la flora anaerobia normal no puede crecer o clasificarse con el uso de los métodos de laboratorio existentes. Sus reservorios principales son la boca, la porción inferior del tubo digestivo, la piel y el aparato genital femenino

(cuadro 164-1). En la boca, la proporción de bacterias anaerobias respecto a las aerobias es variable, desde 1:1 en la superficie de los dientes hasta 1 000:1 en el espacio subgingival. En la porción superior del intestino normal, las bacterias anaerobias no se hallan en una cantidad importante hasta el íleon distal. En el colon, la proporción de anaerobios aumenta en grado considerable, conforme lo hacen los recuentos totales de bacterias. Por ejemplo, en el colon hay 10<sup>11</sup> a 10<sup>12</sup> microorganismos/g de heces, y >99% de ellos son anaerobios, con una proporción aproximada de 1 000:1 entre anaerobios y aerobios. En el aparato genital femenino hay alrededor de 10<sup>9</sup> microorganismos/ml de secreción, con una proporción de aproximadamente 10:1 entre anaerobios y aerobios.

Los comensales anaerobios están implicados como mediadores cruciales de actividades fisiológicas, metabólicas e inmunológicas del mamífero hospedador. Uno de los papeles más importantes que cumplen los anaerobios como componentes de la flora colónica normal es la resistencia contra la colonización, en cuyo caso su presencia interfiere de manera efectiva la colonización por especies bacterianas con potencial patógeno mediante la depleción de oxígeno y nutrientes, la producción de enzimas y productos finales tóxicos, y la modulación de la respuesta inmunitaria innata del intestino del hospedador. *Bacteroides* y otras bacterias intestinales fermentan los carbohidratos y generan ácidos grasos volátiles, que se reabsorben y el hospedador utiliza como fuente de energía. La microflora intestinal anaerobia también es responsable de la síntesis de productos que se secretan y promueven la salud del ser humano (p. ej., vitamina K y ácidos biliares).

La flora intestinal anaerobia influye en el desarrollo de una mucosa íntegra y del tejido linfóide asociado a la mucosa. La colonización de ratones libres de gérmenes por una sola especie, *Bacteroides thetaiotaomicron*, afecta la expresión de distintos genes del hospedador y corrige deficiencias de captación de nutrientes, metabolismo, angiogénesis, función de la barrera mucosa y desarrollo del sistema nervioso entérico. El factor de simbiosis polisacárido A de *B. fragilis* influye sobre el desarrollo normal y la función del sistema inmunitario mamífero y, en un modelo de enfermedad intestinal inflamatoria, protege a los ratones contra la colitis.

Hay cientos de especies distintas de microorganismos anaerobios que forman parte de la microflora normal del ser humano. A pesar de esta compleja variedad de bacterias en la microflora normal, en las infecciones del ser humano son relativamente pocas las especies que se aíslan con frecuencia. Las infecciones por anaerobios se producen cuando se rompe el equilibrio armónico entre hospedador y bacterias. Cualquier región del cuerpo es vulnerable a la infección por estos microorganismos endógenos al debilitarse las barreras cutáneas y mucosas por intervenciones quirúrgicas, traumatismos, tumores, isquemia o necrosis, lo

CUADRO 164-1 Flora humana anaerobia: generalidades

Sitio anatómico	Número total de bacterias <sup>a</sup>	Razón de bacterias aerobias/anaerobias	Patógenos potenciales
<b>Cavidad bucal</b>			
Saliva	10 <sup>8</sup> –10 <sup>9</sup>	1:1	<i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Prevotella melaninogenica</i> , grupo de <i>Prevotella oralis</i> , grupo de <i>Bacteroides ureolyticus</i> , especies de <i>Peptostreptococcus</i>
Superficie de los dientes	10 <sup>10</sup> –10 <sup>11</sup>	1:1	
Hendiduras gingivales	10 <sup>11</sup> –10 <sup>12</sup>	10 <sup>3</sup> :1	
<b>Tubo digestivo</b>			
Estómago	0–10 <sup>5</sup>	1:1	Especies de <i>Bacteroides</i> (principalmente miembros del grupo de <i>B. fragilis</i> ), especies de <i>Prevotella</i> , <i>Clostridium</i> y de <i>Peptostreptococcus</i>
Yeyuno/íleon	10 <sup>4</sup> –10 <sup>7</sup>	1:1	
Íleon terminal y colon	10 <sup>11</sup> –10 <sup>12</sup>	10 <sup>3</sup> :1	
<b>Aparato reproductor femenino</b>	10 <sup>7</sup> –10 <sup>9</sup>	10:1	Especies de <i>Peptostreptococcus</i> y de <i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella bivia</i>

<sup>a</sup> Por gramo o mililitro.

cual reduce localmente la capacidad oxidorreductora de los tejidos. Como las zonas colonizadas por anaerobios contienen muchas especies bacterianas, la rotura de las barreras anatómicas favorece la penetración de múltiples microorganismos, dando lugar a infecciones mixtas en las que intervienen múltiples especies de anaerobios, junto con microorganismos facultativos o microaerófilos. Este tipo de infecciones mixtas se observa en la cabeza y el cuello (sinusitis crónica, otitis media crónica, angina de Ludwig y abscesos periodontales). Las infecciones por anaerobios más frecuentes del sistema nervioso central (SNC) son los abscesos cerebrales y el empiema subdural. Los anaerobios son responsables de procesos pleuropulmonares como la neumonía por aspiración, la neumonía necrosante, los abscesos de pulmón o los empiemas. También desempeñan un papel importante en diversas infecciones abdominales, como las peritonitis y los abscesos hepáticos e intraabdominales (cap. 127). Asimismo se aíslan con frecuencia en infecciones del aparato genital femenino como la salpingitis, la peritonitis pélvica, los abscesos tuboováricos, los abscesos vulvovaginales, los abortos sépticos y la endometritis (cap. 130). Las bacterias anaerobias son igualmente frecuentes en las infecciones de la piel, los tejidos blandos y los huesos.

### ■ ETIOLOGÍA

La clasificación taxonómica de los anaerobios muestra evolución rápida y surgen cambios frecuentes en la nomenclatura, a causa de las relaciones recién descubiertas entre especies bacterianas. Las infecciones debidas a bacterias anaerobias se deben en la mayor parte de las ocasiones a más de un microorganismo. Estas infecciones polimicrobianas pueden generarse por una o más especies anaerobias, o por una combinación de microorganismos anaerobios y bacterias microaerófilas o facultativas que actúan de manera sinérgica. Los principales cocos anaerobios grampositivos patógenos son las especies de *Peptostreptococcus*. Las especies más notables de este género que originan infecciones son *Peptostreptococcus micros*, *P. magnus*, *P. asaccharolyticus*, *P. anaerobius* y *P. prevotii*. Los clostridios (cap. 142) son bacilos grampositivos que han sido aislados de heridas, abscesos, sitios de infección abdominal y sangre. Pocas veces los bacilos no esporógenos anaerobios grampositivos producen infección en el ser humano. *Propionibacterium acnes* es un componente de la flora cutánea y es una causa infrecuente de infecciones por cuerpos extraños, es uno de los pocos bacilos grampositivos no clostridios que originan infecciones. Los principales bacilos anaerobios gramnegativos que se identifican en infecciones en seres humanos pertenecen al grupo de *Bacteroides fragilis* y son también especies de *Fusobacterium*, *Prevotella* y *Porphyromonas*.

Los anaerobios más importantes con potencial patógeno que se ubican en las vías respiratorias superiores y se aíslan a partir de muestras clínicas en caso de infecciones bucales y pleuropulmonares son las especies de *Fusobacterium*: *F. necrophorum*, *F. nucleatum* y *F. varium*; *P. melaninogenica*, el grupo de *Prevotella oralis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Porphyromonas asaccharolytica*, especies de *Peptostreptococcus* y el grupo de *Bacteroides urealyticus*.

El grupo *B. fragilis* contiene patógenos anaerobios que con mayor frecuencia se aíslan en las infecciones clínicas. Los miembros de este grupo son parte de la flora intestinal normal; incluyen diversas especies, como *B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*, *B. uniformis*, *B. ovatus* y *Parabacteroides distasonis*. El más importante en clínica es *B. fragilis*, que se aísla en cultivo. Sin embargo, se detecta en la flora fecal normal en número que el de otras especies de *Bacteroides*.

En las infecciones del aparato genital femenino, las cepas más frecuentes corresponden a los microorganismos que colonizan normalmente la vagina, como *Prevotella bivia* y *Prevotella disiens*. Sin embargo, *B. fragilis* es también habitual.

### ■ PATOGENIA

Las infecciones por bacterias anaerobias suelen producirse cuando las barreras anatómicas se interrumpen y la microflora local penetra hasta zonas previamente estériles. Debido a las exigencias específicas de crecimiento de los anaerobios y a su presencia como comensales en la superficie de las mucosas, deben cumplirse ciertas condiciones para que puedan atravesar las barreras mucosas y penetrar en tejidos con una capacidad de oxidorreducción disminuida. Por tanto, la isquemia histi-

ca, los traumatismos, las intervenciones quirúrgicas, la perforación de las vísceras, el choque o la aspiración proporcionan un ambiente propicio para la proliferación de estos microorganismos. La introducción de muchas especies bacterianas en sitios estériles en otros sentidos conduce a una infección polimicrobiana en la cual predominan ciertos microorganismos. En la patogenia de las infecciones anaerobias se encuentran involucrados tres factores principales: sinergia bacteriana, factores de virulencia bacterianos y mecanismos para formación de abscesos. La capacidad que tienen distintas bacterias anaerobias para actuar de manera sinérgica durante una infección polimicrobiana contribuye a la patogenia de las infecciones por anaerobios. Se postula que los microorganismos facultativos tienen como función reducir el potencial de oxidorreducción en el microambiente, con lo que permiten la propagación de los anaerobios obligados. Los anaerobios pueden producir compuestos tales como el ácido succínico y los ácidos grasos de cadena corta, que inhiben la capacidad de los fagocitos para eliminar a los microorganismos facultativos. En modelos experimentales, los anaerobios facultativos y obligados potencian en forma sinérgica la formación del absceso. Los factores de virulencia relacionados con los anaerobios de manera característica confieren la capacidad de evadir las defensas del hospedador, de adherirse a las superficies celulares, de producir toxinas, enzimas o ambas, o de expresar estructuras de superficie tales como los polisacáridos capsulares y lipopolisacáridos (LPS, *lipopolysaccharide*) que contribuyen al potencial patógeno. Para que se establezca la infección es importante la capacidad de adherencia de los microorganismos a los tejidos del hospedador. Algunas especies bucales se adhieren al epitelio de la cavidad bucal. En realidad, *Prevotella melaninogenica* se une a otros microorganismos; *P. gingivalis* es una cepa que a menudo se identifica en la enfermedad periodontal. Estos microorganismos poseen fimbrias que facilitan su fijación. Al parecer, algunas cepas de *Bacteroides* no encapsulados poseen prolongaciones que explican su capacidad de adherencia.

El factor de virulencia estudiado de manera más amplia de los anaerobios que no forman esporas es el complejo capsular de polisacáridos de *B. fragilis*. Este microorganismo es singular entre los anaerobios por su potencial para virulencia durante la proliferación en sitios que suelen ser estériles. Aunque constituye sólo 0,5 a 1% de la flora colónica normal, *B. fragilis* es el anaerobio aislado con mayor frecuencia en las infecciones intraabdominales y bacteriemia. Un polisacárido de *B. fragilis*, el polisacárido A, tiene una unidad (*motif*) de carga positiva y negativa única de carbohidratos con carga que confieren propiedades biológicas distintas, como la capacidad de favorecer la formación de abscesos. La inducción de abscesos intraabdominales guarda relación con la capacidad del polisacárido de estimular la liberación de citocinas, en especial de interleucina (IL) 8, IL-17 y del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor-alpha*) por las células peritoneales residentes. La liberación de citocinas y quimiocinas da lugar a quimiotaxis de neutrófilos polimorfonucleares (PMN) al peritoneo, donde se adhieren a las células mesoteliales inducidas por el TNF- $\alpha$  para estimular su expresión de la molécula de adherencia intercelular 1 (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule 1*). Los PMN adheridos a las células que expresan ICAM-1 probablemente representen el nido en el que se origina el absceso. El polisacárido A también activa a las células T para que produzcan ciertas citocinas, que incluyen a la IL-17 y al interferón  $\gamma$ , que son necesarios para la formación de abscesos. Por otra parte, cuando el mismo polisacárido se administra a animales de experimentación, ya sea en forma profiláctica o terapéutica, le confiere protección contra la inducción de abscesos tras un reto con microorganismos con capacidad para generarlos. Esta protección se encuentra mediada por células T que producen IL-10.

Las bacterias anaerobias producen diversas exoproteínas que son capaces de potenciar su virulencia. La colagenasa elaborada por *P. gingivalis* puede acentuar la destrucción histica. Se ha identificado una enterotoxina en cepas de *B. fragilis* vinculada a enfermedad diarreica en animales y niños pequeños. Las exotoxinas sintetizadas por especies de clostridios, entre las que se encuentran las toxinas botulínicas, la tetánica, las A y B de *C. difficile*, y cinco toxinas que produce *C. perfringens*, se encuentran entre los productos bacterianos más virulentos según los estudios de potencial letal en ratones.

Las bacterias anaerobias gramnegativas como *B. fragilis* poseen LPS (endotoxinas) que tienen 100 a 1 000 veces menos potencia biológica

que las endotoxinas relacionadas con bacterias aerobias gramnegativas. Esta relativa inactividad biológica puede explicar la menor frecuencia de coagulación intravascular diseminada y púrpura en la bacteriemia por *Bacteroides* en comparación con la bacteriemia por bacilos gramnegativos aerobios y facultativos. Una excepción son los LPS de *Fusobacterium*, que explican la gravedad del síndrome de Lemierre.

#### ESTUDIO DEL PACIENTE

### Infecciones por microorganismos anaerobios mixtos

El médico debe tomar en consideración varios puntos cuando estudie a pacientes con posibles infecciones por bacterias anaerobias.

1. Casi todos los microorganismos colonizan sitios en mucosas y son comensales inocuos; muy pocos causan enfermedad. Cuando estos microorganismos provocan una enfermedad, a menudo ocurre en proximidad con la mucosa que colonizan.
2. Para que estos agentes produzcan una infección deben extenderse más allá de las barreras normales de las mucosas.
3. Es necesario que se den las condiciones que favorecen la propagación de estas bacterias, en particular un descenso importante de la capacidad de oxidorreducción. Entre esas condiciones aparecen las regiones traumatizadas, las zonas de destrucción hística o con deterioro del riego sanguíneo y las complicaciones de una infección previa que producen necrosis.
4. Hay una abundante y compleja microflora infecciosa. Por ejemplo, en el mismo foco de supuración se pueden aislar hasta 12 tipos diferentes de microorganismos.
5. Los anaerobios se encuentran ante todo en las cavidades con abscesos o en los tejidos que son asiento de necrosis. El dato de un absceso en un enfermo en el que los cultivos habituales no logran aislar microorganismos es un dato esencial para sospechar que ese absceso contiene bacterias anaerobias. Es frecuente que los frotis de este "pus estéril" muestren gran abundancia de bacterias en la tinción de Gram. Aunque algunos microorganismos facultativos, como *Staphylococcus aureus*, son asimismo capaces de producir abscesos, los abscesos viscerales o de los tejidos profundos deben hacer pensar en la posibilidad de una infección por anaerobios.
6. En las infecciones de tejidos profundos por anaerobios en muchos casos se encuentra gas, pero su presencia no es diagnóstica porque también puede ser producido por bacterias aerobias.
7. Si bien una infección o la secreción de olor pútrido se considera diagnóstico de infección por anaerobios, esta manifestación suele presentarse en etapas avanzadas de la evolución y se presenta en sólo 30 a 50% de los casos.
8. Algunas especies (el mejor ejemplo es el grupo de *B. fragilis*) requieren un tratamiento específico. No obstante, muchas de estas infecciones sinérgicas pueden curar con antibióticos que actúan contra algunos, aunque no todos, los microorganismos causales. El tratamiento antimicrobiano, combinado con desbridamiento y drenaje, desorganiza e interrumpe las relaciones de interdependencia que mantienen las bacterias, y algunas de las especies que son resistentes al antibiótico no sobreviven sin los demás microorganismos infecciosos.
9. En los enfermos con infecciones por anaerobios puras son raras las manifestaciones de coagulación intravascular diseminada.

#### ■ EPIDEMIOLOGÍA

Las dificultades para obtener cultivos apropiados, la contaminación de estos cultivos por la microflora normal o por bacterias aerobias y la falta de técnicas de cultivo fidedignas y de fácil ejecución han hecho que no dispongamos de datos exactos sobre la incidencia o la prevalencia de las infecciones por anaerobios. Sin embargo, estas infecciones son comunes en los hospitales con servicios de cirugía, traumatología, obstetricia y ginecología. Dependiendo de la institución, las bacterias anaerobias constituyen casi 0.5 a 12% de todos los casos de bacteriemia.

#### ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

##### Infecciones por anaerobios en boca, cabeza y cuello

(Véase también cap. 31.) Las bacterias anaerobias con frecuencia participan en infecciones de boca, cabeza y cuello. Los aislados predominantes son componentes de la flora normal de las vías respiratorias superiores, sobre todo del grupo de *Bacteroides oralis*, especie de *Prevotella pigmentada*, *P. asaccharolytica*, especie de *Fusobacterium*, peptoestreptococos y estreptococos microaerofílicos.

Las infecciones de tejidos blandos de la región oral-facial pueden o no tener origen dental. Las infecciones dentales (sobre todo caries dental y enfermedad periodontal) son comunes y suelen tener consecuencias locales (en especial la pérdida de los dientes) y la posible diseminación a los tejidos aponeuróticos profundos de cabeza y cuello, una complicación que pone en riesgo la vida. Las infecciones de la boca pueden originarse en la placa dental subgingival o supragingival compuesta por bacterias que colonizan la superficie de los dientes. La formación de la placa supragingival inicia con la adherencia de bacterias grampositivas a la superficie del diente. Esta formación de placa se ve influida por los componentes de la saliva y de la alimentación, la higiene oral y factores locales del hospedador. La placa supragingival puede producir caries dental e invasión adicional, pulpitis (infección endodóntica) que puede perforar aún más el hueso alveolar y producir absceso periapical. La placa subgingival se asocia con infecciones periodontales (p. ej., gingivitis, periodontitis y absceso periodontal) que se diseminan a estructuras adyacentes como la mandíbula, lo que produce osteomielitis de los senos maxilares. La periodontitis también puede producir infección diseminada que afecta el hueso o tejidos blandos adyacentes. En el tejido periodontal sano, la microflora escasa consiste sobre todo en microorganismos grampositivos tales como *Streptococcus sanguinis* y especies de *Actinomyces*. En presencia de gingivitis, existe una desviación de la proporción de bacilos gramnegativos anaerobios en la flora gingival, en que predomina *Prevotella intermedia*. En la periodontitis franca, la complejidad de la flora se incrementa aún más. Las cepas aisladas que predominan son *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *Aggregatibacter* (antes *Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola* y *Tannerella forsythensis*.

##### Gingivitis ulcerosa necrosante

La gingivitis puede convertirse en una infección necrosante (boca de trinchera, estomatitis de Vincent). El comienzo de la enfermedad suele ser repentino y se vincula con encías sensibles y sangrantes, halitosis y mal sabor de boca. La mucosa gingival, ante todo las papilas interdentarias, se ulceran y pueden estar cubiertas de exudado grisáceo fácil de desprender con una presión ligera. Puede haber manifestaciones generales, como fiebre, adenopatías cervicales y leucocitosis. A veces la gingivitis ulcerosa se extiende a la mucosa bucal, los dientes y el maxilar, provocando una extensa destrucción ósea y de tejidos blandos. Esta infección se denomina *mucositis ulcerosa necrosante aguda* (úlceras oral, gangrena). Destruye pronto los tejidos, provocando la caída de los dientes y el desprendimiento de amplias zonas óseas, incluso de toda la mandíbula. Es frecuente un olor pútrido intenso, aunque las lesiones no son dolorosas. Por último, las lesiones gangrenosas curan dejando grandes defectos desfigurantes. Esta infección se observa ante todo después de enfermedades debilitantes o en niños con intensa desnutrición. Se ha observado también como complicación de la leucemia y en individuos con déficit genético de catalasa.

##### Infecciones necrosantes agudas de la faringe

Suelen acompañar a la gingivitis ulcerosa. Se produce una faringitis intensa, halitosis y mal sabor de boca, junto con sensación de ahogo y fiebre. La exploración de la faringe revela inflamación edematosa de los pilares faríngeos, que aparecen rojos, ulcerados y cubiertos por una membrana grisácea que se desprende fácilmente. Son frecuentes la linfadenopatía y la leucocitosis. La enfermedad puede durar unos días o, si no recibe tratamiento, persiste durante semanas. Las lesiones comienzan siendo unilaterales, pero pueden propagarse al otro lado de la faringe o a la laringe. Si el paciente aspira material infectado se producirán abscesos pulmonares.



### Infecciones del espacio perifaríngeo

Estas infecciones se originan por la diseminación de microorganismos de las vías respiratorias superiores a espacios potenciales formados por planos aponeuróticos de la cabeza y cuello. La causa suele ser polimicrobiana y está constituida por flora normal de la mucosa del sitio en que se originó la infección.

El absceso periamigdalino es una complicación de la amigdalitis aguda causada sobre todo por flora mixta que contiene anaerobios y estreptococos del grupo A. En la infección del espacio submandibular (*angina de Ludwig*), 80% de los casos es causado por la infección de tejidos blandos que rodean el segundo y tercer molares. Esta infección produce inflamación local notable de los tejidos con dolor, trismo y desplazamiento de la lengua en dirección superior y posterior. El edema submandibular del cuello puede alterar la deglución y causar obstrucción respiratoria. En algunos casos la traqueostomía puede salvar la vida. La *actinomicosis cervicofacial* (cap. 163) es causada por un anaerobio estricto/facultativo, ramificado, grampositivo, que no forma esporas, y que forma parte de la flora bucal normal. Es una enfermedad crónica que se caracteriza por formación de abscesos, trayectos fistulosos con secreción a través de los mismos, destrucción ósea y fibrosis. Puede confundirse con facilidad con cáncer o enfermedad granulomatosa. La actinomicosis afecta con menos frecuencia al tórax, abdomen, pelvis y SNC.

### Sinusitis y otitis

Se ha implicado a las bacterias anaerobias en la sinusitis crónica, pero tienen una escasa participación en la sinusitis aguda. En varios estudios sobre sinusitis crónica se encontraron bacterias anaerobias en 12 a 93% de los casos, lo que dependió del método utilizado para la recolección de las muestras. Las cepas predominantes eran *Prevotella* pigmentada, *Fusobacterium* y especies de *Peptostreptococcus*. Los bacilos gramnegativos aerobios y *S. aureus* también se encuentran implicados en la sinusitis crónica. La infección polimicrobiana es frecuente y puede tener efecto sinérgico.

Las bacterias anaerobias intervienen con mucho mayor frecuencia en la otitis media supurativa crónica que en la otitis media aguda. El exudado purulento de las otorreas crónicas contiene anaerobios, en particular especies de *Bacteroides*, hasta en 50% de los enfermos. *B. fragilis* se aísla hasta en 28% de los enfermos con otitis media crónica.

### Complicaciones de las infecciones por anaerobios de cabeza y cuello

La diseminación por contigüidad en sentido craneal de estas infecciones puede originar una osteomielitis del cráneo o de la mandíbula o infecciones intracraneales, como abscesos cerebrales o empiema subdural. La propagación en sentido caudal puede ocasionar mediastinitis o infecciones pleuropulmonares. También pueden producirse complicaciones hematógenas a partir de infecciones de cabeza y cuello por anaerobios. La bacteriemia, que a veces es polimicrobiana, puede ocasionar una endocarditis u otras infecciones a distancia. El síndrome de Lemierre se ha convertido en un trastorno poco común en la era de los antimicrobianos, y consiste en la infección orofaríngea aguda con tromboflebitis séptica secundaria de la vena yugular interna y con metástasis frecuentes, más a menudo al pulmón. *F. necrophorum* es la causa habitual. Esta infección por lo común inicia con una faringitis, seguida de invasión local en el espacio faríngeo lateral con la tromboflebitis resultante de la vena yugular interna. Una tríada clínica típica reportada en series recientes consiste en faringitis, hinchazón dolorosa del cuello e infiltrados pulmonares sin formación de cavidades.

### Infecciones del sistema nervioso central

Las infecciones de este sistema asociadas con bacterias anaerobias son absceso cerebral (cap. 381), absceso epidural y empiema subdural. La meningitis por anaerobios es poco frecuente y sólo está relacionada con acumulaciones parameningeas o infección de vías de derivación. Si se emplean técnicas bacteriológicas óptimas, hasta en 85% de los abscesos cerebrales se cultivan bacterias anaerobias, que suelen originarse de

infecciones otorrinolaringeas. Sin embargo, las infecciones intraabdominales o pélvicas pueden en ocasiones inducir bacteriemia por algún microorganismo anaerobio que se disemine a la corteza cerebral. Bacterias aisladas comúnmente incluyen especies de *Peptostreptococcus*, de *Fusobacterium*, de *Bacteroides*, de *Prevotella*, de *Propionibacterium*, de *Eubacterium*, de *Veillonella* y de *Actinomyces*. Los estreptococos facultativos o microaerofílicos y las bacterias coliformes a menudo forman parte de la flora mixta en los abscesos cerebrales.

### Infecciones pleuropulmonares

Las infecciones pleuropulmonares por anaerobios se originan por aspiración del contenido de la bucofaringe, debida en muchos casos a una alteración del estado de conciencia o a la ausencia del reflejo nauseoso. Hay cuatro síndromes clínicos relacionados con la infección pleuropulmonar por anaerobios secundaria a aspiración: neumonía simple por aspiración, neumonía necrosante, absceso pulmonar y empiema. Muchas de estas infecciones tienen una evolución indolente que podría utilizarse como indicio clínico para diferenciarlas, como por ejemplo, de la neumonía neumocócica, que muchas veces se presenta con inicio agudo, escalofríos intensos y evolución rápida.

**Neumonitis por aspiración** La neumonitis por aspiración bacteriana debe distinguirse de otros síndromes clínicos vinculados a aspiración que no son de origen bacteriano. Hay un síndrome debido a la aspiración de un cuerpo sólido, por lo general alimentos. Es frecuente la obstrucción de los bronquios principales con la consiguiente atelectasia e inflamación inespecífica moderada. El tratamiento consiste en la extracción del cuerpo extraño.

El segundo síndrome de aspiración se confunde más fácilmente con la aspiración bacteriana. Es el llamado *síndrome de Mendelson*, una neumonitis química que se produce por regurgitación del contenido gástrico y aspiración de sustancias químicas, por lo común jugo gástrico. Con gran rapidez se produce inflamación pulmonar, con destrucción del revestimiento alveolar y trasudación de líquido hacia el espacio alveolar. Es característica la aparición de este síndrome horas después de la anestesia, cuando el reflejo nauseoso está deprimido. El enfermo presenta taquipnea, hipoxia y fiebre. Puede haber leucocitosis y la radiografía de tórax suele pasar pronto de la normalidad a la opacidad bilateral completa en un plazo de 8 a 24 h. La expectoración es mínima. Los signos y los síntomas pulmonares pueden resolverse pronto con el tratamiento sintomático o producir una insuficiencia respiratoria en cuestión de días debida al ulterior desarrollo de una sobreinfección bacteriana. No está indicado el tratamiento con antibióticos, excepto si sobreviene una infección bacteriana.

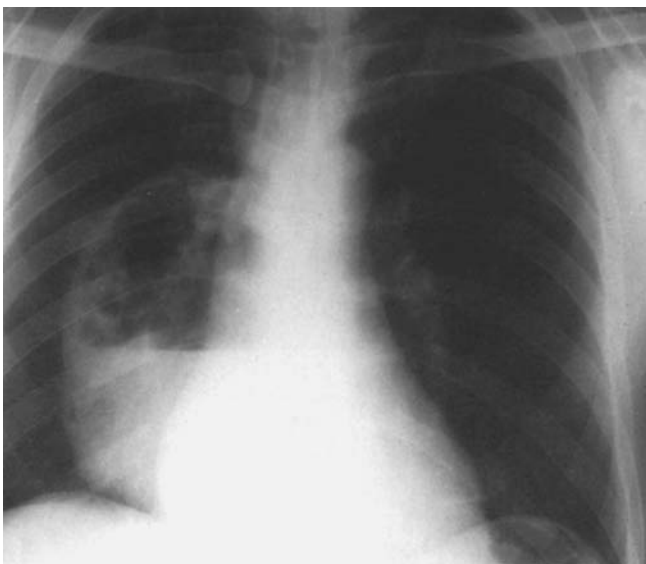
A diferencia de estos síndromes, la neumonía bacteriana por broncoaspiración se desarrolla a lo largo de varios días o semanas, y no en unas cuantas horas. Se observa en pacientes hospitalizados con depresión del reflejo nauseoso, alteraciones de la deglución, portadores de sondas nasogástricas o endotraqueales, o en ancianos y en personas que sufren un deterioro transitorio de la conciencia después de una crisis convulsiva, una apoplejía o un episodio de amnesia de origen alcohólico. Es frecuente que aquellos con este síndrome que ingresan en el hospital lleven varios días enfermos, quejándose por lo general de febrícula, malestar y expectoración. En algunos pacientes, la pérdida de peso y anemia reflejan un proceso más crónico. Por lo general los antecedentes del paciente revelan factores predisponentes para la broncoaspiración, como consumo excesivo de alcohol o residir en asilos. En la exploración a menudo se encuentra evidencia de enfermedad periodontal. El esputo en forma característica no es fétido, a menos que el proceso haya durado al menos una semana. En la tinción de Gram del esputo se hace evidente la presencia de flora bacteriana mixta con abundantes polimorfonucleares. El esputo expectorado es poco fiable para los cultivos por anaerobios por la inevitable contaminación con flora bucal normal. Pueden obtenerse muestras fiables para cultivo a través de broncoaspiración transtraqueal o transtorácica, técnicas que rara vez se utilizan en la actualidad. El cultivo de muestras obtenidas con cepillo protegido o con líquido de lavado broncoalveolar obtenido por broncoscopia es tema de controversia.

La radiografía torácica muestra consolidación en segmentos pulmonares declives: los segmentos basales de los lóbulos inferiores si el

paciente sufrió la broncoaspiración en posición erecta y en los segmentos posteriores del lóbulo superior (por lo general en el lado derecho) o en el segmento superior del lóbulo inferior si el paciente sufre broncoaspiración en decúbito dorsal. El microorganismo aislado de los pulmones refleja la flora faríngea; las bacterias aisladas más a menudo incluyen especies de *Prevotella* pigmentada y no pigmentada, especies de *Peptostreptococcus*, de *Bacteroides*, de *Fusobacterium* y cocos anaerobios. Mientras la mayor parte de los pacientes con neumonía por aspiración extrahospitalaria cuenta con una infección mixta causada por anaerobios y estreptococos aerobios o microaerofílicos, los individuos que desarrollan aspiración en el hospital también pueden cursar con una infección mixta que incluya bacilos entéricos gramnegativos. En un estudio de microbiología de neumonía por broncoaspiración grave en pacientes ancianos en instituciones de cuidado a largo plazo, se cultivaron bacilos gramnegativos en 49% de los casos (con recuperación de anaerobios en 14% de los casos en este grupo), anaerobios en 16% y *S. aureus* en 12%.

**Neumonitis necrosante** Esta forma de neumonitis por anaerobios se caracteriza por múltiples abscesos pequeños que se extienden y afectan a varios segmentos pulmonares. El proceso puede ser insidioso o fulminante, y es un síndrome menos frecuente que la neumonía por aspiración o que el absceso pulmonar, ofreciendo manifestaciones de ambos tipos de infección.

**Abscesos pulmonares por anaerobios** Se producen a causa de una infección pulmonar subaguda por anaerobios. En general, el síndrome clínico consiste en el antecedente de síntomas generales, como malestar, adelgazamiento, fiebre, escalofríos y esputo maloliente, que pueden durar semanas (cap. 257). Es característico que los enfermos que presentan abscesos pulmonares tengan infecciones dentales y periodontales, pero se han señalado abscesos de pulmón en enfermos desdentados. Las cavidades con abscesos pueden ser únicas o múltiples y suelen localizarse en segmentos pulmonares declives (fig. 164-1). Los abscesos por anaerobios deben distinguirse de los vinculados a la tuberculosis, a las neoplasias y a otros procesos. Predominan los anaerobios bucales y se encuentran en 60 a 80% de los casos. Existe una participación importante de los estreptococos microaerofílicos como *S. milleri*, y también pueden encontrarse *S. aureus* y bacilos gramnegativos entéricos. La embolia pulmonar séptica puede originarse de la cavidad abdominal o de infecciones en el aparato reproductor femenino y además causar neumonía por anaerobios y abscesos.



**Figura 164-1** Radiografía de tórax de un absceso en el lóbulo inferior del pulmón derecho en un alcohólico de 60 años. [De: GL Mandell (ed): *Atlas of Infectious Diseases*, Vol VI. Philadelphia, Current Medicine Inc, Churchill Livingstone, 1996; con autorización.]

**Empiema** El empiema es manifestación de una infección pulmonar por anaerobios de larga evolución. Las manifestaciones clínicas son similares a las de otras infecciones pulmonares por anaerobios, entre ellas el esputo fétido. Los enfermos pueden quejarse de dolor precordial pleurítico y de intensa hipersensibilidad de la pared torácica.

El empiema puede quedar encubierto por una neumonitis agregada, y deberá sospecharse especialmente cuando la fiebre persista en un paciente que recibe antibióticos. Una exploración clínica diligente y una ecografía para localizar un empiema tabicado son los métodos de diagnóstico más importantes. Es frecuente la obtención de un exudado fétido mediante toracocentesis. Los cultivos del líquido pleural infectado dan una media de 3.5 especies de anaerobios y 0.6 especies de bacterias facultativas o aerobias. Es necesario el drenaje. Pueden transcurrir varios meses para que desaparezca la fiebre, se recupere la sensación de bienestar y se resuelva del proceso.

La extensión a partir de una infección subdiafragmática también puede ocasionar un empiema por anaerobios.

### Infecciones intraabdominales

Las infecciones intraabdominales (sobre todo peritonitis y abscesos) suelen ser polimicrobianas y representan la flora intestinal normal (en especial del colon). Estas infecciones suelen seguir roturas en la mucosa que ocurren como consecuencia de apendicitis, diverticulitis, cánceres, enfermedad intestinal inflamatoria, operaciones o traumatismos. En promedio, se aíslan cuatro a seis especies por muestra enviada a laboratorio de microbiología, con predominio de bacilos gramnegativos aerobios/facultativos entéricos, anaerobios y estreptococos/enterococos. Los aislados más comunes son *Escherichia coli* y *B. fragilis*. La enfermedad que se origina de perforaciones proximales refleja la flora de este sitio, con predominio de bacterias grampositivas aerobias y anaerobias y *Candida*.

En un número reducido de niños pequeños y adultos, se ha relacionado *B. fragilis* enterotoxígeno con diarrea acuosa. En estudios de casos y testigos de niños con diarrea no diagnosticada se aisló este microorganismo en un número bastante mayor de niños con diarrea que en los testigos. La enterocolitis neutropénica (tiflitis) se ha relacionado con infección por anaerobios en el ciego, pero (en el contexto de la neutropenia [cap. 86]) puede afectar a la totalidad del intestino. Los pacientes suelen presentar fiebre, dolor, hipersensibilidad, distensión abdominal y diarrea acuosa. La pared intestinal está edematosa, con hemorragias y necrosis. Algunos expertos consideran que el patógeno primario es *Clostridium septicum*, pero también se ha implicado a otros clostridios y a infecciones mixtas por anaerobios. Más de 50% de los pacientes con signos clínicos tempranos puede beneficiarse del tratamiento antibiótico y del reposo intestinal. En ocasiones resulta necesaria cirugía para retirar intestino gangrenoso. **El capítulo 127 presenta una descripción completa de las infecciones intraabdominales.**

### Infecciones pélvicas

La vagina de la mujer sana es uno de los principales reservorios de bacterias aerobias y anaerobias. En la microflora normal del aparato genital femenino los anaerobios superan a los aerobios en una proporción aproximada de 10:1, y también se encuentran cocos grampositivos y especies de *Bacteroides* (cuadro 164-1). Los anaerobios se aíslan en la mayoría de los pacientes con infecciones genitales no originadas por un microorganismo patógeno de transmisión sexual. Los principales agentes patógenos anaerobios son *B. fragilis*, *P. bivia*, *P. disiens*, *P. melaninogenica*, cocos anaerobios y especies de clostridios. Los anaerobios se identifican con frecuencia en abscesos de la glándula de Bartholin, salpingitis, abscesos tuboováricos, abortos sépticos, piometra, endometritis e infecciones de heridas quirúrgicas, en particular tras la histerectomía. Aunque con frecuencia estas infecciones son mixtas, con participación de anaerobios y coliformes, las infecciones por anaerobios puras, sin coliformes ni otras especies de bacterias facultativas, son más frecuentes en las infecciones pélvicas que en las intraabdominales. Estas infecciones pueden complicarse con tromboflebitis supurativa de las venas pélvicas y desencadenar episodios repetidos de embolias pulmonares sépticas. **En el capítulo 130 se presenta una descripción completa sobre la enfermedad inflamatoria pélvica.**

Las bacterias anaerobias se consideran factores que contribuyen a la causa de la vaginosis bacteriana. Este síndrome de origen desconocido se caracteriza por descargas malolientes profusas y un cambio en la ecología bacteriana que resulta de la sustitución de la flora normal dominada por *Lactobacillus* por un sobrecrecimiento de especies bacterianas que incluyen *Gardnerella vaginalis*, especies de *Prevotella*, especies de *Mobiluncus*, peptoestreptococos y micoplasmas genitales. Un estudio basado en la identificación de la fracción 16S de rRNA encontró que predominaron otros anaerobios en los casos pero no en los testigos: *Atopobium*, *Leptotrichia*, *Megasphaera* y *Eggerthella*. Las infecciones pélvicas por especies de *Actinomyces* se han asociado con el uso de dispositivos intrauterinos (cap. 163).

### Infecciones de la piel y de los tejidos blandos

Las lesiones cutáneas, óseas o de los tejidos blandos por traumatismos, isquemia o intervenciones quirúrgicas crean un medio apropiado para las infecciones por anaerobios. Dichas infecciones se producen con mayor frecuencia en las regiones predispuestas a la contaminación con heces o con secreciones de las vías respiratorias superiores, como infecciones que acompañan a la cirugía intestinal, las úlceras por decúbito o las mordeduras infligidas por seres humanos. Estos microorganismos se han aislado también en abscesos cutáneos, abscesos rectales o infecciones de las glándulas sudoríparas axilares (hidradenitis supurativa). A menudo se cultivan anaerobios en las úlceras de los pies de pacientes diabéticos. Las infecciones de tejidos blandos profundas asociadas con bacterias anaerobias presentan celulitis con crepitación, celulitis sinérgica, gangrena y fascitis necrosante (caps. 125 y 142).

Estas infecciones cutáneas o de tejidos blandos suelen ser polimicrobianas. Se puede aislar un promedio de 4.8 especies bacterianas, con una proporción aproximada de 3:2 entre anaerobios y aerobios. Los microorganismos que se encuentran más a menudo son especies de *Bacteroides*, especies de peptoestreptococos, enterococos, especies de clostridios y especies de *Proteus*. La presencia de anaerobios en este tipo de infecciones se vincula con una mayor frecuencia de fiebre, lesiones malolientes, presencia de gas en los tejidos o una úlcera visible en el pie.

La gangrena sinérgica de bacterias anaerobias (*gangrena de Meleney*) es una infección poco común de las aponeurosis superficiales y se caracteriza por dolor bien localizado, eritema e hinchazón seguida de induración. Se observa un eritema que rodea una zona central de necrosis. A medida que la necrosis y el eritema se extienden hacia la periferia, en el centro se forma una úlcera con tejido de granulación. El único síntoma es el dolor; la fiebre no es frecuente. En la mayor parte de estas infecciones suelen intervenir combinaciones de especies de *Peptostreptococcus* y *S. aureus*; la localización habitual de la infección es una herida quirúrgica abdominal o la zona que rodea la úlcera de una extremidad. El tratamiento consiste en extirpación quirúrgica del tejido necrótico y la administración de antimicrobianos.

La *fascitis necrosante* es una enfermedad destructiva de rápida diseminación que afecta las aponeurosis, y que por lo general se atribuye al estreptococo del grupo A (cap. 136), pero que también puede ser una infección mixta con anaerobios y aerobios, que ocurre por lo general después de intervenciones quirúrgicas y en pacientes con diabetes o vasculopatía periférica. Los anaerobios aislados con mayor frecuencia en tales infecciones son especies de *Peptostreptococcus* y de *Bacteroides*. Es posible encontrar gas en los tejidos. De la misma forma, la mionecrosis puede ir acompañada de infección mixta por anaerobios. La *gangrena de Fournier* consiste en una celulitis que afecta al escroto, el perineo y la pared abdominal anterior, donde la microflora anaerobia mixta se propaga a lo largo de los planos aponeuróticos externos profundos y ocasiona una extensa pérdida cutánea.

### Infecciones óseas y articulares

Aunque la actinomicosis (cap. 163) es, en todo el mundo, la causa más común de infecciones del hueso por anaerobios, también pueden aislarse otros microorganismos, como especies de *Peptostreptococcus* o cocos microaerófilos, especies de *Bacteroides*, de *Fusobacterium* y de *Clostridium*. Estas infecciones a menudo causan infecciones de los tejidos blandos adyacentes; la siembra hematógena en el hueso no es frecuente.

En las infecciones del maxilar superior y la mandíbula se encuentran especies de *Prevotella* y *Porphyromonas*, mientras que en las osteomielitis de los huesos largos que siguen a fracturas o traumatismos se han descrito como microorganismos anaerobios especies de *Clostridium*. También se han aislado fusobacterias en cultivos puros de osteomielitis adyacentes a los senos paranasales. En las infecciones que afectan al cráneo, la mastoides y los implantes protésicos en el hueso se han descrito especies de *Peptostreptococcus* y cocos como microorganismos patógenos importantes. En los pacientes con osteomielitis (cap. 126), la muestra para cultivo más fiable es una muestra de biopsia ósea sin tejido cutáneo o subcutáneo normal no infectado. En los pacientes con osteomielitis por anaerobios con frecuencia se aísla una flora mixta a partir de una muestra de biopsia ósea.

En la artritis séptica por anaerobios se aíslan principalmente especies de *Fusobacterium*. Casi todos estos enfermos presentan infecciones periamigdalinas no controladas que evolucionan hacia la tromboflebitis séptica de las venas del cuello (síndrome de Lemierre) y acaban en una diseminación hematógena que muestra predilección por las articulaciones. A diferencia de la osteomielitis por anaerobios, la mayor parte de las pioartritis por anaerobios no son polimicrobianas y pueden adquirirse por vía hematógena. Los anaerobios son patógenos importantes en las infecciones de las prótesis articulares: los agentes causales de estas infecciones (como especies de *Peptostreptococcus* y *P. acnes*) forman parte de la microflora normal de la piel.

### Bacteriemia

La bacteriemia transitoria es un acontecimiento bien conocido que se observa en personas sanas cuando se lesiona la barrera anatómica de las mucosas (p. ej., extracciones dentales o raspado dental). Estos episodios bacteriémicos, que a menudo se deben a anaerobios, no suelen tener consecuencias patológicas. No obstante, las bacterias anaerobias se encuentran en hemocultivos de pacientes con enfermedad grave cuando se utilizan las técnicas de cultivo apropiadas. Los anaerobios representan 2 a 5% de todas las bacteriemias, lo que depende de la institución hospitalaria. *Bacteroides fragilis* es el anaerobio único cultivado más a menudo del torrente sanguíneo, y representa 35 a 80% de las bacteriemias por anaerobios. La tasa se redujo desde la década de 1970 y hasta los primeros años de la de 1990. Este cambio puede estar relacionado con la administración de profilaxis con antibióticos antes de cirugía intestinal, la identificación temprana de infecciones localizadas y el uso empírico de antibióticos de amplio espectro para supuestas infecciones. Sin embargo, es posible que esté resurgiendo la bacteriemia por anaerobios. Al comparar dos periodos (1993 a 1996 y 2001 a 2004), investigadores de las *Mayo Clinics* encontraron un incremento de 74% en la incidencia de bacteriemia por anaerobios por 100 000 días-paciente; este dato contrasta con 45% de disminución en la incidencia entre 1977 a 1988 en la misma institución hospitalaria.

Una vez identificado el microorganismo, por lo general es posible deducir la puerta de entrada al torrente sanguíneo y el problema subyacente que condujo a la invasión de la sangre conociendo su lugar de residencia habitual. Por ejemplo, la bacteriemia mixta por anaerobios, incluido *B. fragilis*, indica una afección del colon con interrupción de la mucosa por neoplasias, diverticulitis u otras lesiones inflamatorias. Las manifestaciones iniciales están condicionadas por la puerta de entrada y reflejan la localización del proceso. Cuando se produce una invasión del torrente circulatorio los pacientes pueden presentar muy mal estado general, con escalofríos y fiebre hética. El cuadro clínico se parece al de la septicemia por bacilos aerobios gramnegativos. Aunque en la bacteriemia por anaerobios se han señalado otras complicaciones, como tromboflebitis séptica y choque séptico, su incidencia vinculada a la bacteriemia por anaerobios es escasa. La bacteriemia por anaerobios es un proceso potencialmente letal que exige un diagnóstico rápido y un tratamiento apropiado. La mortalidad parece aumentar con la edad del paciente (con tasas comunicadas superiores a 66% en los pacientes mayores de 60 años), con los aislamientos polimicrobianos en el torrente circulatorio y con la imposibilidad de extirpar el foco de infección por vía quirúrgica. La tasa de mortalidad atribuible a la bacteriemia que se relaciona con el grupo de *B. fragilis* se examinó en un estudio de casos y controles comparables. Los pacientes con bacteriemia por el grupo



*B. fragilis* presentó una tasa de mortalidad significativamente más alta (28 vs 8%), con una tasa de mortalidad atribuible de 19.3% y un índice de riesgo de mortalidad de 3.2.

### Endocarditis y pericarditis

(Véase también el cap. 124.) La endocarditis por anaerobios es poco frecuente. Sin embargo, los estreptococos anaerobios, que con frecuencia se clasifican incorrectamente, son responsables de esta enfermedad con mayor frecuencia de lo que suele creerse. Los anaerobios gramnegativos sólo en raras ocasiones producen endocarditis. Los signos y síntomas de endocarditis por anaerobios son semejantes a los de la endocarditis por microorganismos facultativos. La mortalidad relacionada con la endocarditis por anaerobios se ha situado entre 21 y 43%.

Los anaerobios, en particular *B. fragilis* y las especies de *Peptostreptococcus*, sólo excepcionalmente se encuentran en el líquido pleural infectado. La pericarditis por anaerobios se vincula con una tasa de mortalidad superior a 50%. Los anaerobios pueden llegar al espacio pericárdico mediante diseminación hematogena, por extensión a partir de un órgano en contigüidad (p. ej., corazón o esófago) o por inoculación directa a causa de un traumatismo o una operación.

### ■ DIAGNÓSTICO

Hay tres pasos decisivos en el diagnóstico de la infección por anaerobios: 1) obtención correcta de las muestras; 2) traslado rápido de las mismas al laboratorio de microbiología, preferentemente en medios para anaerobios, y 3) manipulación adecuada de las muestras en el laboratorio. La toma de muestras debe realizarse meticulosamente en los focos infectados, evitando la contaminación con microflora normal. Si la contaminación es probable, la muestra no deberá aceptarse para estudio en el laboratorio. Son ejemplos de muestras inaceptables para cultivo de anaerobios el esputo recogido de la expectoración o por aspiración nasotraqueal, las muestras tomadas con broncoscopio, las tomas directas a través de la cúpula vaginal, las muestras de orina recogidas por micción y las heces. Las muestras apropiadas para cultivo por anaerobios incluyen líquidos corporales estériles como sangre, líquido pleural, líquido peritoneal, LCR y aspirados o biopsias de sitios que son estériles en condiciones normales. Como regla general, se prefieren muestras de líquidos o tejidos; deben evitarse las muestras obtenidas con hisopo.

Incluso una exposición breve al oxígeno puede destruir algunos microorganismos anaerobios, lo que produce fracaso en el aislamiento en el laboratorio; por tanto, antes de aspirar la cavidad del absceso, se expulsa el aire de la jeringa y la aguja debe ser cubierta con un tapón de goma estéril. También es importante recordar que el tratamiento previo con antibióticos reduce el cultivo de estas bacterias. Las muestras pueden inyectarse en frascos de transporte que contienen un medio reducido o llevarlos inmediatamente, dentro de la propia jeringa al laboratorio. Un retraso en el traslado puede motivar un fracaso en el aislamiento de los anaerobios, debido al contacto con el oxígeno o a la proliferación de microorganismos facultativos que eliminan o encubren a los anaerobios existentes. Todas las muestras procedentes de presuntas infecciones por anaerobios deben ser teñidas con tinción de Gram y examinadas en busca de microorganismos con una forma característica. No es raro que los microorganismos aparezcan en la tinción de Gram pero que no se aislen en los cultivos.

La dificultad y el tiempo que se tarda en aislar las bacterias anaerobias con frecuencia obligan a basar el diagnóstico de estas infecciones en los signos de sospecha. Existen pocos indicios clínicos en cuanto a la presencia potencial de bacterias anaerobias en los sitios infectados. La afectación de ciertos puntos en los que existe potencial bajo de oxidorreducción (p. ej., tejidos necróticos avasculares) y la presencia de un absceso sugieren el diagnóstico de infección por anaerobios. Si las infecciones aparecen en la vecindad de superficies mucosas, normalmente colonizadas por microflora anaerobia, como el tubo digestivo, el aparato genital femenino o la bucofaringe, deberá pensarse en los anaerobios como posibles agentes causales. Es frecuente un olor pútrido, ya que los anaerobios producen ciertos ácidos orgánicos cuando proliferan en el tejido necrótico; su presencia es casi patognomónica de infección por anaerobios, pero su ausencia no excluye a estos microorganismos

como posibles agentes causales. Como los anaerobios a menudo coexisten con otras bacterias para producir infecciones sinérgicas o mixtas, los exudados teñidos con Gram con frecuencia revelan abundantes bacilos y cocos polimorfos, compatibles con microorganismos anaerobios. Algunas veces, estos microorganismos ofrecerán las características morfológicas propias de especies bien definidas.

La presencia de gas en los tejidos es un sólido argumento a favor de una infección por anaerobios, pero no es diagnóstica. Cuando los cultivos a partir de zonas claramente infectadas resultan negativos, o crecen nada más estreptococos o una sola especie aerobia (como *Escherichia coli*), habiéndose demostrado por tinción de Gram una microflora mixta, debe suponerse que los anaerobios no crecieron por algún error del transporte o de las técnicas de cultivo. El hecho de que un enfermo no mejore con antibióticos que no son activos contra los anaerobios, como los aminoglucósidos y, en algunas circunstancias, la penicilina, las cefalosporinas y las tetraciclinas, indica la posibilidad de una infección por anaerobios.

## TRATAMIENTO Infecciones por anaerobios

El tratamiento exitoso de las infecciones por anaerobios requiere la administración de la combinación apropiada de antibióticos, resección quirúrgica, desbridamiento de los tejidos desvitalizados y drenaje, ya sea por medios quirúrgicos o por vía percutánea (guiado por técnicas de imagen como tomografía computarizada [CT, *computed tomography*], resonancia magnética [MRI, *magnetic resonance imaging*] o ecografía). Se deben cerrar inmediatamente las perforaciones, drenar los espacios cerrados, descomprimir los compartimientos hísticos y asegurar un riego sanguíneo suficiente. El drenaje de los abscesos cavitados debe efectuarse tan pronto como se localicen o aparezca fluctuación.

**ANTIBIOTICOTERAPIA Y RESISTENCIA** La elección del tratamiento inicial suele basarse en los modelos de resistencia conocidos de ciertas especies, con la probabilidad de encontrar determinada especie en el caso en cuestión y en los resultados de la tinción de Gram. Los antibióticos activos contra anaerobios de relevancia clínica pueden agruparse en cuatro categorías con base en su actividad esperada (**cuadro 164-2**). (Prácticamente todos los fármacos relacionados tienen efectos secundarios tóxicos, que se describen en detalle en el **cap. 133**.) En muchas infecciones los anaerobios tienden a estar mezclados con coliformes y otros microorganismos facultativos, por lo que en general se aconseja emplear fármacos activos contra ambas clases de microorganismos, aerobios y anaerobios. La elección empírica de los antibióticos para los anaerobios en las infecciones mixtas podrá realizarse casi siempre de modo fiable, puesto que es fácil pronosticar el modelo de sensibilidad antimicrobiana (**cap. 133** y cuadro 164-2).

La obtención de antibiogramas de bacterias anaerobias ha sido una labor difícil y ha dado resultados controvertidos. La lentitud con que proliferan muchos anaerobios, la falta de métodos estandarizados y de normas de interés clínico en cuanto a resistencia, así como los resultados generalmente satisfactorios obtenidos con el tratamiento empírico, han mermado el interés por estudiar la sensibilidad de dichos microorganismos a los antibióticos. No obstante, un estudio reciente de pacientes tratados con antibióticos, en los cuales se aisló *Bacteroides* en sangre encontró tasas de mortalidad de 45% entre aquellos aislados que parecían resistentes a los fármacos utilizados y de 16% entre los individuos que mostraron sensibilidad. Esta cifra sugiere que deben realizarse pruebas de sensibilidad *in vitro* para *Bacteroides* en pacientes hospitalizados con bacteriemia y que los resultados de dichas pruebas deben guiar el tratamiento. En términos generales, pueden lograrse tasas de curación superiores a 80% entre pacientes infectados con *Bacteroides* que recibieron el tratamiento antimicrobiano apropiado y se sometieron a drenaje. De los fármacos activos contra los anaerobios más relevantes en la clínica se prefieren las combinaciones de metronidazol, lactámicos beta/inhibidores de la lactamasas beta y carbapenémicos.

**CUADRO 164-2 Tratamiento antimicrobiano para infecciones por bacilos anaerobios gramnegativos encontrados con frecuencia**

Categoría 1 (<2% de resistencia)	Categoría 2 (<15% de resistencia)	Categoría 3 (resistencia variable)	Categoría 4 (resistencia)
Carbapenémicos (imipenem, meropenem, doripenem)	Tigeciclina	Cefamicinas	Aminoglucósidos
Metronidazol <sup>a</sup>	Penicilinas con actividad contra <i>Pseudomonas</i> en dosis altas	Clindamicina	Monobactámicos
Combinación de lactámico beta/inhibidor de la lactamasa beta (ampicilina/sulbactam, ticarcilina/ácido clavulánico, piperacilina/tazobactam)		Penicilina	Trimetoprim/sulfametoxazol
Cloranfenicol <sup>b</sup>		Cefalosporinas	
		Tetraciclina	
		Vancomicina	
		Eritromicina	
		Moxifloxacina	

<sup>a</sup> Por lo general es necesario que se administre en combinación con antibióticos con espectro para bacterias aerobias. Para infecciones que se originan por debajo del diafragma es esencial la administración de antibióticos con actividad contra gramnegativos aerobios. Para infecciones de origen bucal se añaden fármacos con espectro contra bacterias aerobias grampositivas. El metronidazol no tiene actividad contra *Actinomyces*, *Propionibacterium* u otros bacilos grampositivos no formadores de esporas (p. ej., *Eubacterium*, *Bifidobacterium*) y es poco fiable contra peptostreptococos.

<sup>b</sup> El cloranfenicol probablemente no sea tan eficaz como otros antimicrobianos de la categoría 1 para el tratamiento de infecciones por anaerobios.

Un problema creciente es el surgimiento de cepas de bacterias anaerobias resistentes a los antibióticos. Las tasas de resistencia varían según la institución y la región geográfica. En años recientes, se redujo la actividad de clindamicina, cefoxitina, cefotetán y moxifloxacina contra *B. fragilis* y las cepas relacionadas (*B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. uniformis*, *B. vulgatus*). Casi todos los microorganismos en el grupo de *B. fragilis* (>97%) son resistentes a la penicilina G. Las tasas de resistencia a los fármacos lactámicos beta entre anaerobios diferentes a *Bacteroides* fueron mucho más bajas pero más variables. Las combinaciones de lactámicos beta/inhibidores de las lactamasas beta, como ampicilina/sulbactam, ticarcilina/ácido clavulánico y piperacilina/tazobactam suelen ser una buena opción, pero en un estudio de Bélgica se observó reducción de la sensibilidad hasta en 10% de las cepas aisladas del grupo de *B. fragilis*. Las tasas de resistencia a las cefamicinas (cefotetán y cefoxitina) varían entre 8 y 33% en distintos censos. El metronidazol es eficaz contra anaerobios gramnegativos, lo que incluye al grupo de *B. fragilis*; la resistencia es poco común, pero se ha reportado. La resistencia a metronidazol es más común entre anaerobios grampositivos, lo que incluye *P. acnes*, especies de *Actinomyces*, lactobacilos y estreptococos anaerobios. En Estados Unidos, las tasas de resistencia a clindamicina entre aislados de *B. fragilis* se incrementaron de 3% en 1982, a 16% en 1996 y 26% en el año 2000, con cifras de incluso 44% en algunas series. Las tasas de resistencia a clindamicina entre anaerobios diferentes a *Bacteroides* son mucho menores (<10%). Los carbapenémicos (ertapenem, doripenem, meropenem e imipenem) tienen actividad idéntica contra anaerobios, y <1% de las cepas de *B. fragilis* muestra resistencia. La tigeciclina tiene actividad contra algunas bacterias anaerobias, entre las que se encuentran *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*, *Prevotella*, *Fusobacterium* y la mayor parte de las especies de *Bacteroides*. Su eficacia para el tratamiento de las infecciones intraabdominales fue comparable con la que logró el imipenem en dos estudios clínicos de fase 2. Se han observado tasas de resistencia bajas (cerca de 4%). Se informan tasas de resistencia altas a la moxifloxacina entre especies de *Bacteroides* y *Prevotella*, y variaron hasta 32% en un censo reciente realizado en Grecia.

Si un paciente no responde a un fármaco de la categoría 1 o de la categoría 2 (cuadro 164-2), debe valorarse la administración del tratamiento alternativo y de establecer los patrones de resistencia entre los aislados de *Bacteroides*. No se ha reportado resistencia *in vitro* de especies de *Bacteroides* al cloranfenicol, pero es posible que este fármaco no sea tan eficaz como otros fármacos de la categoría 1.

**TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES DE LUGARES ESPECÍFICOS** En el contexto clínico es preciso ajustar los regímenes específicos de tra-

tamiento al foco de infección inicial. La duración del tratamiento también depende del foco de infección; el lector deberá consultar las recomendaciones en los capítulos específicos relativos a cada foco de infección determinado.

Las infecciones que ocurren por arriba del nivel del diafragma suelen corresponder a flora bucodental, lo que no incluye al grupo de *B. fragilis*. Se refiere la producción de lactamasas beta en cepas anaerobias que suelen aislarse a partir de infecciones que se originan por arriba del diafragma. Hasta 60% de las cepas clínicas clasificadas, como *Prevotella*, las especies de *Porphyromonas*, las especies de *Bacteroides* distintas a *B. fragilis* y las especies de *Fusobacterium* producen lactamasa beta; de esta manera, todos los medicamentos betalactámicos (penicilinas y cefalosporinas) constituyen una mala opción. Debido a que la mayor parte de estas infecciones cuenta con etiología mixta que incluye a estreptococos microaerofílicos y aerobios, se recomiendan los antibióticos que cubran tanto bacterias aerobias como anaerobias. Los regímenes que se prefieren incluyen clindamicina, una combinación de lactámico beta con un inhibidor de la lactamasa beta, o metronidazol con un medicamento activo contra estreptococos microaerofílicos y aerobios.

Aunque una gran parte de las infecciones por anaerobios bucales y la mayor parte de los casos de neumonía por anaerobios siguen respondiendo al tratamiento con penicilina, algunas infecciones originadas por microorganismos bucales no responden a este fármaco, y en estos casos se recomienda el uso de antibióticos eficaces contra los anaerobios resistentes a la penicilina (cuadro 164-2). Las infecciones que pueden poner en peligro la vida en las que interviene microflora anaerobia de la boca, como las de los espacios de la cabeza y el cuello, deben ser tratadas empíricamente como si se tratara de anaerobios resistentes a la penicilina. Las infecciones menos graves con participación de la microflora bucal pueden ser tratadas sólo con penicilina; si el paciente responde mal a este tratamiento se añadirá metronidazol (o se sustituirá la penicilina por clindamicina). La broncoscopia en caso de absceso pulmonar sólo está indicada para descartar la obstrucción de las vías respiratorias y no favorece el drenaje; en cualquier caso, debe postergarse hasta que el régimen antimicrobiano comience a modificar el proceso de la enfermedad, de tal manera que el procedimiento no disemine la infección. Casi nunca está indicada la cirugía debido al riesgo de diseminación del contenido del absceso hacia los pulmones.

El cloranfenicol se ha utilizado con éxito frente a las infecciones por anaerobios del SNC en dosis de 30 a 60 mg/kg al día. La dosis exacta depende de la gravedad de la enfermedad. No obstante, la bencilpenicilina y el metronidazol también pueden cruzar la barrera hematoencefálica y son bactericidas para muchos microorganismos anaerobios (cap. 381).

Las infecciones por anaerobios que se originan por debajo del diafragma (p. ej., infecciones colónicas e intraabdominales) deben tratarse específicamente con fármacos activos frente a las especies de *Bacteroides* (cuadro 164-2). En la septicemia intraabdominal (cap. 127), el uso de antibióticos eficaces contra los anaerobios resistentes a la penicilina ha reducido mucho la incidencia de infecciones posoperatorias y de complicaciones infecciosas graves. Específicamente, para una cobertura de amplio espectro debe incluirse un fármaco de la categoría 1 (cuadro 164-2). En el cuadro 164-3 se presentan las dosis recomendadas para los fármacos de la categoría 1 de uso habitual. El tratamiento de la septicemia intraabdominal debe incluir también fármacos activos frente a la microflora aerobia gramnegativa del intestino. Si se sospecha la participación de bacterias grampositivas como enterococos, debe añadirse ampicilina o vancomicina. Un metaanálisis de 40 estudios clínicos con asignación al azar, o casi al azar, de 16 regímenes de antibióticos por peritonitis secundaria mostró éxito clínico equivalente para todos los regímenes.

Los casos de osteomielitis por anaerobios en los que se aísla una microflora mixta de una muestra de biopsia ósea deben tratarse con una pauta activa contra todas las cepas. Cuando se identifica un microorganismo anaerobio como el principal o el único agente infeccioso en una articulación, la duración del tratamiento debe ser similar a la utilizada para la artritis causada por bacterias aerobias (cap. 334). El método debe consistir en el tratamiento de cualquier enfermedad subyacente, la administración de antimicrobianos apropiados, la inmovilización articular temporal, el drenaje percutáneo de los derrames y, por lo común, el retiro de las prótesis o los dispositivos de fijación interna infectados. Para la eliminación del tejido necrótico que puede albergar y mantener las infecciones por

anaerobios son esenciales los procedimientos de drenaje quirúrgico y desbridamiento como la secuestrectomía.

Se ha demostrado que el pronóstico de la bacteriemia por anaerobios es mucho mejor en los pacientes que reciben al principio el tratamiento apropiado o que cambian al tratamiento adecuado en función de los resultados de la sensibilidad a los antibióticos.

**FRACASO DEL TRATAMIENTO** Las infecciones por anaerobios que dejan de responder al tratamiento o que reaparecen deben volver a valorarse. Hay que replantear el drenaje o el desbridamiento quirúrgico y descartar la sobreinfección por bacterias gramnegativas aerobias o facultativas resistentes. También hay que descartar resistencia a los fármacos; si esto sucede, al repetir los cultivos es posible que se siga aislando el microorganismo inicial.

**MEDIDAS DE SOSTÉN** Otras medidas de sostén para tratar las infecciones por anaerobios son atender el equilibrio hidroelectrolítico (ya que la formación de extensos edemas locales puede provocar hipoalbuminemia); apoyo hemodinámico en caso de choque séptico; inmovilización de la extremidad infectada; nutrición adecuada durante las infecciones crónicas mediante alimentación parenteral; alivio del dolor y anticoagulación con heparina para evitar la tromboflebitis. Algunos autores recomiendan el tratamiento con oxígeno hiperbárico para los pacientes con infecciones graves de los tejidos blandos por anaerobios, aunque no se ha demostrado su utilidad en estudios comparativos.

**CUADRO 164-3 Dosis y pautas de tratamiento de las infecciones graves por bacilos anaerobios gramnegativos comunes**

Tratamiento de primera línea	Dosis	Esquema <sup>a</sup>
Metronidazol <sup>b</sup>	500 mg	Cada 6 h
Ticarcilina-ácido clavulánico	3.1 g	Cada 4 h
Piperacilina-tazobactam	3.375 g	Cada 6 h
Imipenem	0.5 g	Cada 6 h
Meropenem	1.0 g	Cada 8 h

<sup>a</sup> En los capítulos relativos a las enfermedades en cuestión pueden consultarse las recomendaciones específicas.

<sup>b</sup> En general debe utilizarse en combinación con fármacos activos frente a microorganismos aerobios o facultativos.

**Nota:** todos los fármacos se administran por vía intravenosa.

## LECTURAS ADICIONALES

- CHUNG H, KASPER DL: Microbiota-stimulated immune mechanisms to maintain gut homeostasis. *Curr Opin Immunol* 22:455, 2010
- COHEN-PORADOSU R et al: Anaerobic infections: General concepts, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2010, p 3083
- LASSMAN B et al: Reemergence of anaerobic bacteremia. *Clin Infect Dis* 44:895, 2007
- MAZMANIAN SK et al: The love-hate relationship between bacterial polysaccharides and the immune system. *Nat Rev Immunol* 6:849, 2006
- SNYDMAN DR et al: Lessons learned from the anaerobe survey: Historical perspective and review of the most recent data (2005-2007). *Clin Infect Dis* 50:S26, 2010
- SOLOMKIN JS et al: Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infections in adults and children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 50:133, 2010
- WEXLER HM: *Bacteroides*: The good, the bad, and the nitty-gritty. *Clin Microbiol Rev* 20:593, 2007



## CAPÍTULO 165

## Tuberculosis

Mario C. Raviglione  
Richard J. O'Brien

La tuberculosis (TB), una de las enfermedades más antiguas que ha afectado a seres humanos y que tal vez existió desde las épocas de los prehomínidos, es una causa importante de muerte a nivel mundial. Esta enfermedad es causada por una bacteria del complejo de *Mycobacterium tuberculosis* que suele afectar pulmones y hasta en 33% de los casos hay afectación de otros órganos. Si se trata correctamente, la TB por cepas farmacosensibles se cura prácticamente en todos los casos, pero sin tratamiento 50 a 65% de los enfermos puede morir en un plazo de cinco años.

El contagio suele ocurrir por vía aérea, a través de las gotitas que expulsan los pacientes con TB contagiosa.

## ETIOLOGÍA

Las micobacterias pertenecen a la familia Mycobacteriaceae y al orden Actinomycetales. De las especies patógenas que forman parte del complejo de *M. tuberculosis*, el agente más importante y frecuente de enfermedad en seres humanos es *M. tuberculosis*. El complejo incluye *M. bovis* (bacilo tuberculoso bovino que en forma característica es resistente a pirazinamida, en alguna ocasión fue una causa importante de tuberculosis transmitida por leche no pasteurizada, y a la fecha causa un pequeño porcentaje de casos en todo el mundo), *M. caprae* (relacionado con *M. bovis*), *M. africanum* (aislado en casos en África oriental, central y occidental), *M. microti* (el “bacilo del campañol” o rata de campo, un microorganismo poco virulento y rara vez encontrado), *M. pinnipedii* (un bacilo que afecta focas y leones marinos en el hemisferio sur y que en fechas recientes se ha aislado en seres humanos), y *M. canetti* (rara vez aislado en el este africano, produce colonias lisas en medios sólidos y tiene una relación estrecha con su supuesto progenitor).

*Mycobacterium tuberculosis* es una bacteria aerobia fina, no esporógena, bacilar, que mide 0.5 por 3  $\mu\text{m}$ . Las micobacterias, incluida la cepa mencionada, suelen no captar el colorante de Gram (son neutras). Sin embargo, una vez teñidos, los bacilos no pueden cambiar de color con el alcohol ácido, una propiedad que los caracteriza como bacilos acidorresistentes (AFB, *acid-fast bacilli*; fig. 165-1). Esa resistencia a la coloración se debe principalmente a que estos microorganismos tienen en la pared celular gran cantidad de ácidos micólicos, de ácidos grasos de cadena larga y enlaces cruzados, y de otros lípidos. Hay otros microorganismos distintos de las micobacterias que son también acidorresistentes, como las especies de *Nocardia* y *Rhodococcus*, *Legionella micdadei*, y los protozoarios *Isospora* y *Cryptosporidium*. En la pared celular de las micobacterias, los lípidos (p. ej., los ácidos micólicos) están unidos a los arabinogalactanos y a los peptidoglucanos subyacentes. Esta estructura es causa de la escasa permeabilidad de la pared celular y, por tanto, de la ineficacia que muestran contra este microorganismo la mayor parte de los antibióticos.

Otra molécula más que también forma parte de la pared de las micobacterias, el lipoarabinomanano, interviene en la patogenia de la interacción agente patógeno-hospedador y favorece la supervivencia de *M. tuberculosis* en el interior de los macrófagos. La secuencia genómica completa de *M. tuberculosis* comprende 4 043 genes que codifican 3 993 proteínas y 50 genes que codifican RNA; tiene un alto contenido en guanina más citosina (65.6%) que indica un comportamiento aerobio. Una

gran proporción de los genes se dedica a producir enzimas que intervienen en el metabolismo de la pared celular.

## EPIDEMIOLOGÍA



En el año 2009 se reportaron a la Organización Mundial de la Salud (OMS) más de 5.8 millones de nuevos casos de TB (todas las formas, pulmonar y extrapulmonar); 95% de los casos se reportaron en los países en vías de desarrollo. Sin embargo, por la insuficiente detección de casos y la notificación incompleta, los casos reportados constituyen sólo 63% (intervalo, 60 a 67%) de la estimación de casos totales. La OMS calcula que en 2009 ocurrieron alrededor de 9.4 millones (intervalo, 8.9 a 9.9 millones) de nuevos casos de TB en todo el mundo, 95% de los cuales ocurrió en países en vías de desarrollo en el continente asiático (5.2 millones), África (2.8 millones) y en el Medio Oriente (0.7 millones), y América Latina (0.3 millones). Se estima, que en 2008 acaecieron 1.7 millones de fallecimientos por TB (intervalo, 1.5 a 1.9 millones), incluidos 0.4 millones en personas que también tenían infección por VIH, y 96% de ellas pertenecía a países en desarrollo. Las estimaciones de las tasas de incidencia de TB (por 100 000 habitantes) y la cifra de muertes relacionadas con TB en el año 2008 se presentan en las figuras 165-2 y 165-3, respectivamente. Durante los últimos años del decenio de 1980 y a inicios del decenio de 1990, las cifras de casos reportados de TB se incrementaron en los países industrializados. Estos incrementos estuvieron relacionados en gran medida con la inmigración desde países con alta prevalencia de TB; infección con VIH; problemas sociales como incremento de la pobreza urbana, del número de indigentes y de consumidores de drogas, así como la desaparición de los servicios para atención de la TB. Durante los últimos años se han reducido las cifras de casos reportados, y se ha iniciado su reducción o estabilización en naciones industrializadas. En Estados Unidos, con la implantación de programas más estrictos para el control de la TB disminuyeron las cifras observadas en 1993. En el año 2009 se reportaron a los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) 11 540 casos de TB (3.8 por 100 000 habitantes).

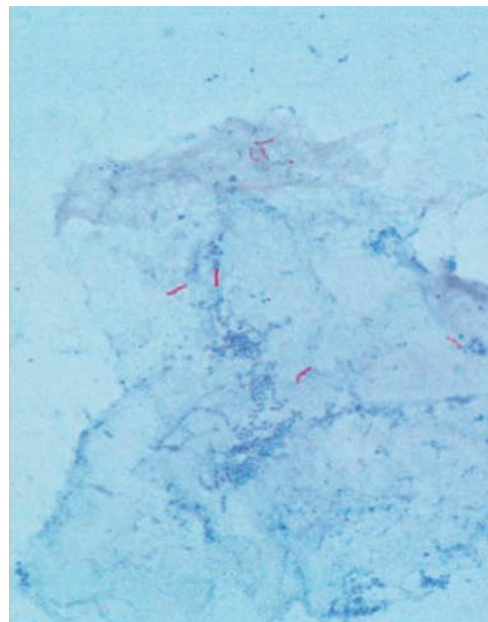
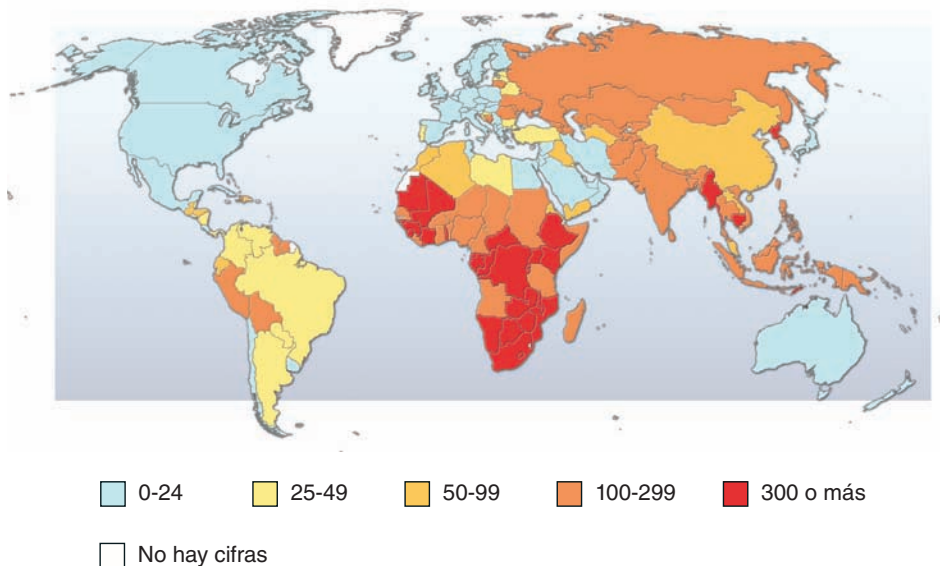


Figura 165-1 Frotis para la detección de bacilos acidorresistentes (AFB) en donde se identifican bacilos de *M. tuberculosis*. (Por cortesía de CDC, Atlanta.)



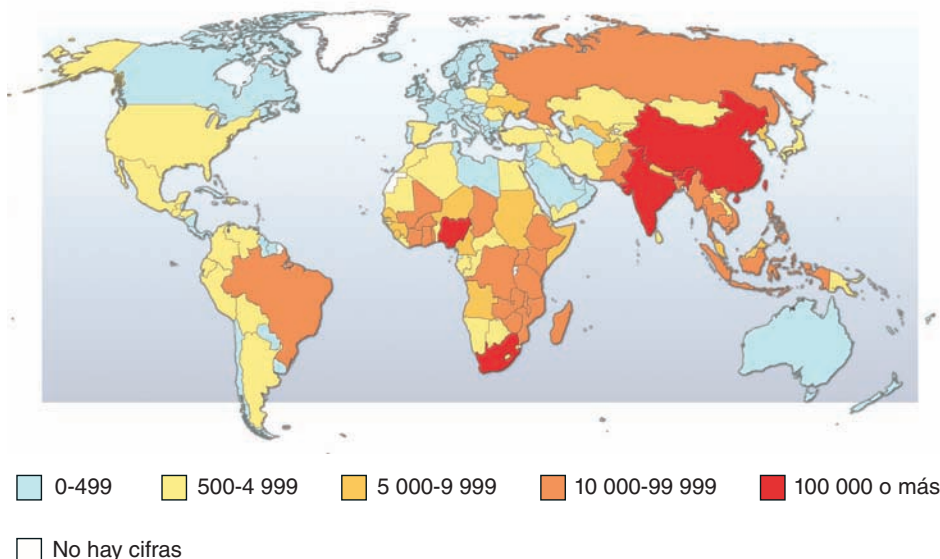
**Figura 165-2** Cifras estimadas de incidencia de tuberculosis (por 100 000 personas) en 2008. Las designaciones utilizadas y la presentación del material del mapa no denotan opinión alguna de parte de la OMS en lo que se refiere al estado legal de ningún país, territorio, ciudad o sector, ni sobre sus autoridades ni en cuanto a la delimitación por fronteras o límites. Las líneas en los mapas representan la posición aproximada de las fronteras, si bien no hay aceptación unánime al respecto. (Cortesía de Stop TB Department, WHO.)

En Estados Unidos la TB es poco frecuente entre los adultos jóvenes de origen europeo, que sólo rara vez han estado expuestos durante los últimos decenios a la infección por *M. tuberculosis*. A diferencia de ello, dado que en el pasado existía un gran peligro de transmisión, la prevalencia de infección por *M. tuberculosis* es relativamente alta en sujetos blancos ancianos. Sin embargo, las personas de raza negra son las que comprenden la mayor proporción de casos (41.4% de 4 499) en personas nacidas en Estados Unidos. La tuberculosis en el país mencionado es también una enfermedad de los adultos que integran la población infectada por VIH, la pobla-

ción de personas nacidas en países extranjeros (60% de todos los casos en 2009) y poblaciones desfavorecidas/marginales. En forma global, se han notificado más casos de TB en personas de origen hispánico que en otros grupos étnicos; le siguen en frecuencia casos en asiáticos y sujetos de raza negra, y los índices más altos por persona se identifican en asiáticos. En forma similar, en Europa la TB ha reaparecido como un problema importante de salud pública, más bien como consecuencia del índice de casos en inmigrantes que provienen de países con elevada prevalencia del trastorno y en poblaciones marginales. En muchos países del oeste de Europa se identifican más casos en poblaciones de extranjeros que en las de los nativos.

Datos recientes sobre tendencias globales señalan que para 2009 la incidencia de la enfermedad era estable o disminuía en muchas regiones; tal tendencia comenzó en 2004 y al parecer persiste, con una disminución promedio anual <1% en todo el mundo; dicha disminución mundial proviene más bien de disminución (después de un punto máximo en 2004), en países subsaharianos, en los cuales la incidencia aumentó progresivamente desde el decenio de 1980 como consecuencia de la epidemia de VIH y la precariedad de sistemas y servicios sanitarios. En el este de Europa, la incidencia aumentó durante el decenio de 1990, por el deterioro de la situación socioeconómica y de la infraestructura sanitaria; sin embargo, después de alcanzar un punto máximo en 2001, la cifra ha disminuido poco a poco.

De los 9.4 millones de casos nuevos estimados en 2009, 12% (1.1 millones) coexistió con VIH y 80% de estos últimos se presentó en África. Se calcula que 0.4 millones de fallecimientos por TB que surgieron junto con VIH, se produjeron en 2008. Aún más, en 2008 aparecieron 440 000 casos calculados de TB resistente a múltiples fármacos (MDR-TB, *multidrug-resistant TB*), una forma de la enfermedad causada por bacilos resistentes por lo menos a isoniazida y rifampicina. En la actualidad no se han identificado >90% de dichos casos porque no existe la capacidad de muchas instituciones de diversas zonas del mundo para practicar cultivos en el laboratorio y métodos de valoración de la susceptibilidad a fármacos. Los estados independientes de la antigua Unión Soviética han señalado los índices más altos de MDR-TB en casos nuevos (incluso 20% o más); le siguen en frecuencia algunas provincias de China, con cifras máximas de 10%. En general, 60% de todos los casos de MDR-TB se localiza en India, China y la Federación Rusa. Desde 2006, 58 países, incluido Estados Unidos, notificaron casos de TB con farmacoresistencia extensa (XDR-TB), situación en que además de MDR-TB surge resistencia adicional a muchos de los antitubercos potentes de segunda línea (fluoroquinolonas y, como mínimo, uno de los medicamentos inyectables como amikacina, kanamicina y capreomicina). Es probable que en promedio, 10% de los casos de MDR-TB a nivel mundial corresponda a XDR-TB, pero siguen sin ser diagnosticados la mayor parte de los casos de XDR.



**Figura 165-3** Número estimado de fallecimientos por tuberculosis en 2008. (Véase también el pie de la fig. 165-2. Cortesía de Stop TB Department, WHO.)

## ■ DE LA EXPOSICIÓN A LA INFECCIÓN

*Mycobacterium tuberculosis* se transmite casi siempre desde un paciente con TB pulmonar contagiosa a otras personas por medio de las gotitas respiratorias que la tos, el estornudo o la fonación convierten en un aerosol. Estas gotas diminutas se secan pronto; las menores (<5 a 10 µm de diámetro) pueden permanecer suspendidas en el aire durante horas y alcanzar las vías respiratorias terminales al ser inhaladas. Con cada golpe de tos se pueden expulsar nada menos que 3 000 gotitas contagiosas. Las demás vías de contagio del bacilo tuberculoso, como la piel o la placenta, son raras y no tienen significación epidemiológica. Las probabilidades de entrar en contacto con un caso de TB, la duración e intimidad de ese contacto, el grado de contagiosidad y el ambiente que se comparte con la persona enferma son, todos ellos, factores importantes para la probabilidad de transmisión. En varios estudios sobre la intimidad de los contactos se ha demostrado claramente que los pacientes tuberculosos cuyos esputos contienen AFB visibles con el microscopio son los que más influyen en la propagación de la infección. Estos pacientes suelen padecer una TB pulmonar cavitaria, o una TB laríngea (con menor frecuencia) y eliminan esputos que contienen 10<sup>5</sup> a 10<sup>7</sup> AFB/ml. Los individuos con resultado negativo del frotis de esputo y resultado positivo del cultivo son menos infectantes, aunque de ellos haya provenido incluso 20% del contagio, según algunos estudios de Estados Unidos, y son esencialmente no infectantes los que muestran TB pulmonar y TB extrapulmonar con cultivos negativos. Las personas con infección por VIH y TB tienen menos probabilidad de tener cavitaciones, y por tanto pueden ser menos infecciosas que las personas sin infección simultánea por VIH. Uno de los factores más importantes para la transmisión de los bacilos tuberculosos es el hacinamiento en espacios mal ventilados, porque se intensifica el contacto con el enfermo.

En resumen, el riesgo de adquirir la infección tuberculosa depende sobre todo de factores exógenos. Debido al retraso en acudir al médico y en el establecimiento del diagnóstico, se calcula que en lugares con alta prevalencia, cada caso de AFB-positivo habrá contagiado a 20 personas antes de que se haya diagnosticado TB en el caso índice.

## ■ DE LA INFECCIÓN A LA ENFERMEDAD

A diferencia de lo que ocurre con el riesgo de adquirir la infección por *M. tuberculosis*, el riesgo de enfermar después de infectarse depende ante todo de factores endógenos, como las defensas innatas inmunológicas y no inmunológicas y la eficacia funcional de la inmunidad celular (CMI, *cell-mediated immunity*). La enfermedad clínica que aparece poco después de la infección se clasifica como *tuberculosis primaria* y es común en niños en los primeros años de vida y en individuos con inmunodepresión. La tuberculosis primaria puede ser grave y diseminada, pero en términos generales no se asocia con alta contagiosidad. Cuando la infección se adquiere en etapas avanzadas de la vida, es mayor la probabilidad de que el sistema inmunitario maduro contenga la infección, al menos en forma temporal. Sin embargo, el bacilo inactivo puede persistir por años antes de reactivarse y producir *tuberculosis secundaria* (o *posprimaria*) que, a causa de la formación frecuente de cavitación, es más infecciosa que la enfermedad primaria. En general, se calcula que incluso 10% de las personas infectadas terminará por mostrar TB activa en algún momento de su vida, y la mitad de ese grupo lo hará en el primer año después de la infección. El riesgo es mucho más elevado en personas infectadas con VIH. La reinfección de un individuo previamente infectado, que es común en áreas con altas tasas de TB, también puede favorecer el desarrollo de la enfermedad. En el punto más álgido del resurgimiento de la TB en Estados Unidos a principios del decenio de 1990, la tipificación y comparación moleculares de las cepas de *M. tuberculosis* sugirieron que casi 33% de los casos de TB activa en algunas comunidades suburbanas era consecuencia de transmisión reciente, más que de reactivación de infecciones latentes. Otro factor importante que influye en el riesgo de enfermar después de la infección es la edad. Entre las personas infectadas, la incidencia de la TB es máxima al final de la adolescencia y comienzos de la edad adulta; las razones de esto no se conocen bien. En las mujeres se observa una incidencia máxima entre los 25 y 34 años de edad. En este grupo de edad, la incidencia es mayor en las mujeres que en los varones, pero a edades más avanzadas, ocurre lo contrario. El riesgo de enfermar puede ser mayor

## CUADRO 165-1 Factores de riesgo de tuberculosis activa en personas infectadas por bacilos de la tuberculosis

Factor	Riesgos relativos y posibilidades <sup>a</sup>
Infección reciente (menos de un año)	12.9
Lesiones fibróticas (que curaron espontáneamente)	2–20
Otros trastornos coexistentes	
Infección por VIH	21 a >30
Silicosis	30
Insuficiencia renal crónica o hemodiálisis	10–25
Diabetes	2–4
Consumo de drogas intravenosas	10–30
Tratamiento inmunodepresor	10
Gastrectomía	2–5
Derivación yeyunoileal	30–60
Periodo ulterior al trasplante (renal o cardíaco)	20–70
Tabaquismo	2–3
Desnutrición y gran reducción de peso	2

<sup>a</sup> Infección antigua = 1.

en los ancianos debido posiblemente al deterioro de la inmunidad y a la coexistencia de otras enfermedades.

Hay varias enfermedades y condiciones que favorecen el desarrollo de una TB activa (cuadro 165-1). En términos absolutos el factor de riesgo más importante es sin duda la infección simultánea por VIH, que suprime la inmunidad celular. El riesgo de que una infección latente por *M. tuberculosis* se convierta en un proceso activo depende directamente del grado de inmunodepresión del paciente. En un estudio de infectados por VIH con positividad a la prueba cutánea de tuberculina (TST, *tuberculin skin test*) ese riesgo osciló entre 2.6 y 13.3 casos por 100 personas-año, y aumentó al disminuir el número de células T CD4+.

## ■ EVOLUCIÓN NATURAL DE LA ENFERMEDAD

Los estudios que se realizaron en varios países antes de la introducción de la quimioterapia demostraron claramente que la TB no tratada suele ser letal. Alrededor de 33% de los pacientes fallecía en el primer año tras el diagnóstico, y la mitad en los cinco años posteriores al mismo. Los pacientes con frotis del esputo positivo tuvieron una mortalidad a cinco años de 65%. Alrededor de 60% de quienes sobrevivían a los cinco años consiguió una remisión espontánea, pero los demás seguían expulsando bacilos tuberculosos. Si los pacientes se someten a quimioterapia eficaz, oportuna y adecuada, tienen gran posibilidad de curar. Sin embargo, a pesar de que disminuye la cifra de mortalidad, el uso inapropiado de antimicrobianos también origina un gran número de casos infecciosos crónicos, a menudo con bacilos farmacorresistentes.

## PATOGENIA E INMUNIDAD

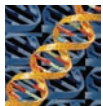
### ■ INFECCIÓN E INVASIÓN DE MACRÓFAGOS

La interacción de *M. tuberculosis* con el hospedador humano comienza cuando las gotitas infecciosas de los pacientes contagiosos son inhaladas por alguna persona. La mayoría de los bacilos queda atrapada en las vías respiratorias superiores y son expulsados por el barrido ciliar de las células de la mucosa, pero una parte de ellos (por lo general menos de 10%), llega hasta los alvéolos. Ahí, los macrófagos alveolares que no han sido activados fagocitan a los bacilos. La unión de las micobacterias con los macrófagos es consecuencia en gran medida de la fijación de la



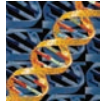
pared celular bacteriana con diversas moléculas de superficie de los macrófagos, lo que incluye receptores de complemento, receptores de manosa, receptores de inmunoglobulina GFc $\gamma$  y receptores depuradores tipo A. La fagocitosis se favorece por la activación del complemento, lo que ocasiona opsonización de los bacilos con productos de la activación de C3 como C3b. Después de la formación de un fagosoma, la supervivencia de *M. tuberculosis* en su interior parece depender de la reducción de la acidificación por la falta de acumulación de protones vesiculares de trifosfatos de adenosina. Probablemente se genere una serie de eventos complejos por acción de la pared celular bacteriana con glucolípidos de lipoarabinomano. El glucolípido en cuestión inhibe el incremento intracelular de calcio; de este modo, se altera la vía de Ca<sup>2+</sup>/calmodulina (que culmina en la fusión fagosoma-lisosoma) y los bacilos pueden sobrevivir dentro de los fagosomas. Se ha observado que el fagosoma de *M. tuberculosis* inhibe la producción de fosfatidilinositol 3-fosfato (PI3P). En circunstancias normales el PI3P asigna los fagosomas para selección de membrana y maduración incluida la formación del fagolisosoma que destruirá a la bacteria. Los factores bacterianos también bloquean la defensa del hospedador recién identificada, que es la autofagia, y en la cual la célula secuestra al fagosoma dentro de una vesícula de doble membrana (*autofagosoma*), destinada a fusionarse con los lisosomas. Si los bacilos logran detener la maduración del fagosoma comenzará la réplica y al final el macrófago se romperá y liberará los bacilos de su interior. Como paso siguiente se agregan otros fagocitos no infectados para perpetuar el ciclo de infección, al ingerir macrófagos en fase terminal y su contenido bacilar, terminarán por ser infectados y así se expandirá la infección.

### ■ VIRULENCIA DE LOS BACILOS TUBERCULOSOS



Desde que en 1998 se conoció el genoma de *M. tuberculosis*, se han generado grandes cúmulos de mutantes y se han identificado muchos genes bacterianos que contribuyen a la virulencia de la micobacteria en cuestión. Se han definido perfiles diferentes de defectos de virulencia en algunos modelos animales, predominantemente ratones, pero también cobayos, conejos y primates no humanos. El gen *katG* codifica la enzima catalasa/peroxidasa que protege de la agresión oxidativa (estrés oxidativo) y que se necesita para la activación de la isoniazida y la consecuente actividad bactericida. La región de la diferencia 1 (RD1, *region of difference 1*), es un locus de 9.5 kb que codifica dos antígenos proteínicos pequeños fundamentales [antígeno secretor temprano 6 (ESAT-6, *early secretory antigen-6*), y proteína de filtrado en cultivo 10 (CFP-10, *culture filtrate protein 10*)], y también el supuesto aparato de secreción que puede facilitar su expulsión. Se ha demostrado que la ausencia de dicho locus en la cepa *E. bovis* de la vacuna del bacilo Calmette-Guérin (BCG) constituye un elemento fundamental para la atenuación de la mutación. Una observación reciente hecha en *Mycobacterium marinum*, cuya validez debe ser confirmada en *M. tuberculosis* señaló que la mutación en el locus de virulencia RD1 que codifica el sistema de secreción ESX1 altera la capacidad de macrófagos apoptóticos de incorporar células no infectadas para limitar más la infección. Los resultados incluyen menor réplica y la formación de menos granulomas nuevos. Los mutantes que no tienen las enzimas fundamentales para la biosíntesis bacteriana se tornan auxotróficos para el sustrato faltante y por lo regular son totalmente incapaces de proliferar en animales; comprenden los mutantes *leuD* y *panCD* que necesitan leucina y ácido pantoténico, respectivamente. El gen *icl1* de la isocitrato liasa codifica una fase decisiva en la vía colateral de glioxilato que facilita la proliferación bacteriana en sustratos de ácidos grasos; el gen mencionado es necesario para la persistencia duradera de la infección por *M. tuberculosis* en ratones con TB crónica. Los mutantes de *M. tuberculosis* en los genes reguladores como el factor C sigma y el factor H sigma (*sigC* y *sigH*), se vinculan con la proliferación bacteriana normal en ratones pero no desencadenan alteraciones histológicas plenas. Por último, tal parece que la proteína CarD de la micobacteria, identificada recientemente (expresada por el gen *carD*) es esencial para el control de la transcripción de rRNA necesaria para la réplica y persistencia en las células del hospedador. Al desaparecer, la micobacteria queda expuesta a la agresión oxidativa (estrés oxidativo), a la inanición, al daño de DNA y al final es sensible a ser destruida por diversos mutágenos y mecanismos de defensa del hospedador.

### ■ RESISTENCIA INNATA A LA INFECCIÓN



Varias observaciones sugieren que los factores genéticos participan en la resistencia no inmunitaria innata a la infección por *M. tuberculosis* y al desarrollo de la enfermedad. La existencia de esta resistencia, que es de naturaleza poligénica, se sugiere por los diferentes grados de susceptibilidad a la TB en diferentes poblaciones. En ratones, un gen denominado *Nramp1* (proteína de macrófagos relacionada con resistencia natural 1 [*natural resistance-associated macrophage protein 1*]) desempeñó la función reguladora en la resistencia/susceptibilidad a las micobacterias. El homólogo humano NRAMP1, que se ha ubicado en el cromosoma 2q, puede participar en el establecimiento de la susceptibilidad a la TB, como lo sugiere un estudio realizado en individuos de África occidental. Estudios recientes de genética murina identificaron un nuevo gen de resistencia del hospedador, *ipr1*, codificado dentro del locus *sst1*; este gen codifica una proteína nuclear inducible por interferón (IFN) que interactúa con otras proteínas nucleares en los macrófagos preparados con interferones o infectados por *M. tuberculosis*. Además el polimorfismo en múltiples genes, como aquellos que codifican alelos del antígeno leucocítico de histocompatibilidad (HLA, *histocompatibility leukocyte antigen*), interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), factor de crecimiento de las células T beta (TGF- $\beta$ , *T cell growth factor-beta*), interleucina (IL) 10, proteína fijadora de manosa, receptor de IFN- $\gamma$ , receptor tipo Toll (TLR, *Toll-like receptor*) 2, receptor de vitamina D e IL-1 se han asociado con susceptibilidad a la tuberculosis.

### ■ RESPUESTA DEL HOSPEDADOR Y FORMACIÓN DE GRANULOMAS

En la fase inicial de la interacción entre el hospedador y la bacteria antes de que comience la respuesta de inmunidad adquirida mediada por células, *M. tuberculosis* pasa por un periodo de proliferación extensa dentro de macrófagos indiferenciados inactivados, y al granuloma incipiente se incorporan más macrófagos indiferenciados. Los estudios sugieren que *M. tuberculosis* utiliza un mecanismo de virulencia específico para trastocar las señales celulares del hospedador e inducir una respuesta proinflamatoria temprana que estimule la expansión del granuloma y la proliferación bacteriana durante esta fase incipiente decisiva. Los datos de un estudio reciente hecho en peces cebra infectados por *M. marinum* han definido el mecanismo molecular posible por el cual las micobacterias inducen la formación de granuloma. La proteína micobacteriana ESAT-6 induce la secreción de la metaloproteinasa de matriz 9 (MMP9, *matrix metalloproteinase 9*) por parte de las células epiteliales cercanas que están en contacto con los macrófagos infectados. A su vez, dicha enzima estimula la incorporación de macrófagos indiferenciados, y de este modo induce la maduración del granuloma y la proliferación bacteriana. La perturbación de la función de la MMP9 hace que disminuya la proliferación bacteriana. Los datos de otro estudio han indicado que el fagosoma dentro de los macrófagos del hospedador secreta AMP cíclico derivado de *M. tuberculosis*, y con ello trastoca las vías de transducción de señales de las células, y estimula un incremento en la secreción del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) más incorporación de células proinflamatorias. Al final, los quimioatrayentes y los productos bacterianos liberados durante los ciclos repetidos de lisis celular e infección de macrófagos nuevos permiten a las células dendríticas tener acceso a los bacilos. Dichas células migran a los ganglios linfáticos regionales y presentan los antígenos micobacterianos a los linfocitos T. En ese momento inicia el desarrollo de la inmunidad celular (CMI) y de la inmunidad humoral. Estas etapas iniciales de la infección suelen ser asintomáticas.

Después de dos a cuatro semanas de infección se desarrollan dos respuestas del hospedador a *M. tuberculosis*: respuesta inmunitaria celular con activación de macrófagos y una respuesta que produce lesión a los tejidos. La *respuesta de activación de los macrófagos* es un fenómeno mediado por las células T que produce la activación de macrófagos capaces de destruir y digerir a los bacilos tuberculosos. La *respuesta de lesión a los tejidos* es consecuencia de la hipersensibilidad tardía (DTH, *delayed-type hypersensitivity*) a varios antígenos bacilares; destruye macrófagos inactivados que contienen múltiples bacilos pero que también causa necrosis caseosa de los tejidos afectados (véase más adelante). Ambas respuestas pueden inhibir el crecimiento de las micobacterias pero su equilibrio determina la forma en que se desarrollará más tarde la TB.

Con el desarrollo de la inmunidad específica y la acumulación de grandes cantidades de macrófagos activados en el sitio de la lesión pri-

maria, se forman lesiones granulomatosas (tubérculos). Estas lesiones son acumulaciones de linfocitos y macrófagos activados que evolucionan a células epitelioides y células gigantes. Al inicio, esta respuesta de daño a los tejidos puede limitar el crecimiento de las micobacterias en el interior de los macrófagos. Como se comentó antes, esta respuesta, mediada por diversos productos bacterianos, no sólo destruye los macrófagos sino que también produce necrosis sólida en el centro del tubérculo. Aunque *M. tuberculosis* puede sobrevivir, su crecimiento se inhibe en el interior del entorno necrótico por la baja tensión de oxígeno y el pH ácido. En este punto, algunas lesiones pueden cicatrizar por fibrosis, con la calcificación subsiguiente, en tanto que ocurren inflamación y necrosis en otras lesiones. Algunas observaciones han rebatido el criterio tradicional de que cualquier encuentro entre las micobacterias y los macrófagos culmina en infección crónica. Es posible que a veces surja como consecuencia una respuesta inmunitaria capaz de erradicar la infección incipiente, por ejemplo, de mutaciones discapacitantes en los genomas micobacterianos que tornan ineficaz su réplica.

### ■ RESPUESTA DE ACTIVACIÓN DE LOS MACRÓFAGOS

La inmunidad celular en esta primera fase es esencial. En la mayoría de las personas infectadas los macrófagos locales se activan cuando los antígenos bacilares procesados por los macrófagos estimulan a los linfocitos T para que liberen diversas linfocinas. Los macrófagos activados se acumulan rodeando el centro de la lesión y neutralizan eficazmente los bacilos tuberculosos sin provocar más destrucción hística. En el centro de la lesión, el material necrótico se asemeja al queso blando (*necrosis caseosa*), fenómeno también observado en otras enfermedades, como las neoplasias. Aunque haya curación hay bacilos viables que permanecen en estado latente dentro de los macrófagos o del material necrótico durante muchos años. Estas lesiones “curadas” del parénquima pulmonar y de los ganglios linfáticos hiliares pueden calcificarse más adelante.

### ■ HIPERSENSIBILIDAD TARDÍA

En una menor parte de casos, la respuesta de activación de macrófagos es débil y la proliferación micobacteriana sólo puede ser inhibida si se intensifica la reacción de DTH, que provoca destrucción hística. En ese caso, la lesión tiende a aumentar de tamaño y a extenderse cada vez más al tejido circundante. En el centro de la lesión, el material caseoso se licua. Se produce entonces la invasión y destrucción de las paredes bronquiales y de los vasos sanguíneos, seguido de la formación de cavitación. El material caseoso licuado, abundante en bacilos, se expulsa a través de los bronquios. En la cavidad, el bacilo tuberculoso se multiplica, se derrama hacia las vías respiratorias y se elimina hacia el medio a través de maniobras espiratorias como la tos y al hablar. En las fases tempranas de la infección, por lo general los macrófagos transportan a los bacilos a los ganglios linfáticos regionales, y a partir de ellos pueden penetrar en el retorno venoso central; de las venas regresan de nuevo a los pulmones y también se pueden diseminar más allá de los vasos pulmonares a todo el organismo por medio de la circulación general. Las lesiones resultantes pueden evolucionar de la misma forma que las pulmonares, aunque gran parte tiene tendencia a curar. En los niños pequeños, con escasa inmunidad natural, la diseminación hematógena puede acabar en una TB miliar letal o en una meningitis tuberculosa.

### ■ PARTICIPACIÓN DE LOS MACRÓFAGOS Y MONOCITOS

Mientras que la inmunidad celular confiere protección parcial contra *M. tuberculosis*, la inmunidad humoral realiza una función menos definida en la protección (aunque hay pruebas de la existencia de anticuerpos para lipoarabinomano, los cuales pueden prevenir la diseminación de la infección en niños). En el caso de la inmunidad celular, son esenciales dos tipos de células: macrófagos, que realizan la fagocitosis directa de los bacilos tuberculosos, y las células T (sobre todo los linfocitos T CD4+), que inducen protección a través de la producción de citocinas, en especial IFN- $\gamma$ . Después de la infección con *M. tuberculosis*, los macrófagos alveolares secretan varias citocinas causantes de numerosos hechos (p. ej., la formación de granulomas) así como efectos sistémicos (p. ej., fiebre y pérdida de peso). Los monocitos y macrófagos atraídos al sitio son componentes fundamentales de la respuesta inmunitaria. Su mecanismo primario

probablemente está relacionado con la producción de óxido nítrico, el cual posee actividad antimicobacteriana e incrementa la síntesis de citocinas como TNF- $\alpha$  e IL-1, que a su vez regulan la liberación de intermediarios reactivos de nitrógeno. Además, los macrófagos pueden sufrir apoptosis, un mecanismo de defensa que evita la liberación de citocinas y de bacilos a través de su secuestro en las células que sufren apoptosis.

### ■ PARTICIPACIÓN DE LOS LINFOCITOS T

Los macrófagos alveolares, monocitos y células dendríticas también son decisivos en el procesamiento y presentación de antígenos a los linfocitos T, sobre todo linfocitos T CD4+ y T CD8+; el resultado es activación y proliferación de linfocitos T CD4+, los cuales son de gran importancia para la defensa del hospedador contra *M. tuberculosis*. Los defectos cuantitativos y cualitativos en las células T CD4+ explican la incapacidad de los individuos infectados con VIH para contener la proliferación micobacteriana. Los linfocitos T CD4+ activados pueden diferenciarse en células T<sub>H</sub>1 y T<sub>H</sub>2 productoras de citocinas. Las células T<sub>H</sub>1 producen IFN- $\gamma$ , un activador de los macrófagos y monocitos, e IL-2. Las células T<sub>H</sub>2 producen IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 y también pueden favorecer la inmunidad humoral. La interrelación de diversas citocinas y su regulación cruzada determina la respuesta del hospedador. La participación de las citocinas en la promoción de la destrucción intracelular de micobacterias no se ha dilucidado por completo. El IFN- $\gamma$  puede inducir la generación de intermediarios reactivos de nitrógeno y regula los genes que participan en los efectos bactericidas. El TNF- $\alpha$  también parece ser importante. Observaciones realizadas originalmente en ratones transgénicos con bloqueo génico, y en fechas más recientes en humanos, sugieren que otros subgrupos de células T, en especial las células T CD8+, pueden tener una función importante. Las células T CD8+ se han asociado con actividades protectoras por medio de respuestas citotóxicas y destrucción de las células infectadas así como por la producción de IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ . Por último, los linfocitos citolíticos naturales actúan como corre reguladores de las actividades líticas de las células T CD8+, lo que hace pensar que las células T  $\gamma\delta$  participan cada vez más en respuestas protectoras en seres humanos.

### ■ LÍPIDOS Y PROTEÍNAS MICOBACTERIANAS

Los lípidos se han involucrado en la identificación micobacteriana por el sistema inmunitario innato, y se ha demostrado que las lipoproteínas (como la lipoproteína de 19 kDa) desencadenan señales muy potentes a través de receptores tipo Toll presentes en las células dendríticas sanguíneas. *M. tuberculosis* posee varias proteínas antigénicas. Algunas se encuentran presentes en el citoplasma y en la pared celular; otras son secretadas. Esta última es la más importante en desencadenar la respuesta de linfocitos T, lo que se ha sugerido por experimentos que documentan la aparición de inmunidad protectora en animales después de la vacunación con micobacterias vivas secretoras de proteínas. Entre los antígenos que pueden participar en la función protectora se encuentran un antígeno de 30 kDa (85B) y ESAT-6. La inmunidad protectora probablemente es el resultado de la reactividad a muchos antígenos micobacterianos distintos.

### ■ PRUEBA DE REACTIVIDAD CUTÁNEA

Coincidente con la aparición de inmunidad se desarrolla hipersensibilidad tardía a *M. tuberculosis*. Esta reactividad es la base para las pruebas cutáneas con tuberculina (TST), que se utilizan para detectar la infección por *M. tuberculosis* en individuos asintomáticos. Los mecanismos celulares que participan en esta reactividad para TST tienen relación sobre todo con linfocitos T CD4+ previamente sensibilizados, los cuales son atraídos al sitio de la piel donde se realiza la prueba. Allí proliferan y producen citocinas. Mientras la hipersensibilidad tardía se asocia con inmunidad protectora (las personas con resultados positivos en la TST son menos susceptibles a nuevas infecciones por *M. tuberculosis* que las personas con respuesta negativa), esto no significa protección contra reactivación. De hecho, los casos de TB activa a menudo se acompañan de reacciones cutáneas fuertemente positivas. También hay evidencia de reinfección con nuevas cepas de *M. tuberculosis* en pacientes tratados con anterioridad por enfermedad activa. Esta evidencia resalta el hecho

de que la TB previa, latente o activa, quizá no confiera una completa inmunidad protectora.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La tuberculosis suele dividirse en pulmonar, extrapulmonar o ambas. Antes de que se conociera la infección por el VIH, alrededor de 80% de todos los casos de TB se localizaba en los pulmones. Sin embargo, hasta dos tercios de los pacientes infectados por el VIH y que enferman de TB pueden padecer una enfermedad pulmonar y extrapulmonar, o sólo extrapulmonar.

## TUBERCULOSIS PULMONAR

Por costumbre, se ha clasificado a la TB pulmonar en primaria o posprimaria (del adulto o secundaria); la diferenciación anterior ha sido rebatida por conocimientos moleculares obtenidos de áreas en que la TB es endémica y que denotan que un gran porcentaje de casos de la forma pulmonar del adulto es consecuencia de infección reciente (primaria o una forma de reinfección), y no es producto de reactivación.

### Enfermedad primaria

La tuberculosis pulmonar primaria aparece poco después de la infección inicial por bacilos de TB. Puede ser asintomática o tener en sus inicios fiebre y a veces dolor pleurítico. En áreas con altas tasas de transmisión de TB, esta forma de enfermedad a menudo se observa en niños. Como la mayor parte del aire inspirado se distribuye en las zonas media e inferior de los pulmones, estas áreas pulmonares a menudo se afectan con TB primaria. Después de la infección inicial (foco de Ghon) suele aparecer una lesión periférica que conlleva adenopatías hiliares o paratraqueales transitorias que pueden pasar inadvertidas en la radiografía de tórax. Algunos pacientes muestran eritema nudoso en las piernas o conjuntivitis flictenular. En la mayor parte de los casos la lesión cura de manera espontánea y se manifiesta sólo en la forma de un pequeño nódulo calcificado. También es frecuente la reacción de la pleura que cubre a un foco subpleural. El foco de Ghon, con reacción pleural suprayacente o sin ella, engrosamiento y linfadenopatía regional, es conocido como *complejo de Ghon*.

En niños de corta edad con inmadurez de la respuesta inmunitaria celular y en personas con deterioro de la inmunidad (como las desnutridas o infectadas por VIH), la TB pulmonar primaria puede evolucionar a muy breve plazo y transformarse en enfermedad clínica. La lesión inicial se agranda y puede evolucionar de distintas maneras. En 66% de los casos se presenta derrame pleural, que se debe a la penetración en el espacio pleural de los bacilos procedentes de un foco subpleural adyacente. En los casos graves, la lesión primaria aumenta pronto de tamaño, presenta necrosis en su parte central y forma cavitación (*tuberculosis primaria progresiva*). En los niños pequeños, la TB casi siempre conlleva adenopatías hiliares o paratraqueales que aparecen tras la propagación de los bacilos desde el parénquima pulmonar a los vasos linfáticos. Las adenomegalias pueden comprimir bronquios, y causar su obstrucción total con colapso distal, o su obstrucción parcial, con la aparición de sibilancias de vías respiratorias de grueso calibre, o un efecto de válvula esférica con hiperinflación segmentaria/lobar. Los ganglios linfáticos también pueden romperse y vaciar su contenido en la vía respiratoria, y surgir así neumonía, que suele incluir áreas de necrosis y cavitación en sentido distal a la obstrucción. En cualquier segmento/lóbulo dañado por una neumonía caseosa progresiva puede surgir bronquiectasia. La diseminación hematogena oculta suele aparecer después de la infección primaria. Sin embargo, en caso de que no se produzca una respuesta inmunitaria adquirida suficiente que “contenga la infección”, puede haber enfermedad diseminada o miliar (fig. 165-4). En múltiples órganos aparecen pequeñas lesiones granulomatosas que puedan ocasionar enfermedad localmente progresiva o culminar en meningitis tuberculosa; este es un problema de gran trascendencia en niños de muy corta edad y en sujetos con deficiencia inmunitaria (como los que tienen infección por VIH).

### Enfermedad posprimaria o del adulto

La enfermedad en cuestión también se conoce como *tuberculosis secundaria* o por *reactivación* y probablemente el término más preciso sea



**Figura 165-4** Radiografía de tórax en que se observan infiltrados miliares bilaterales (del tamaño de una semilla de mijo) en un niño. (Por cortesía del Prof. Robert Gie, Department of Paediatrics and Child Health, Stellenbosch University, South Africa.)

*tuberculosis del adulto* porque puede ser consecuencia de la reactivación endógena de una infección latente distal o de otra reciente (infección primaria, o reinfección). Por lo común está localizada en los segmentos apical y posterior de los lóbulos superiores, en donde la tensión media de oxígeno que es sustancialmente mayor (en comparación con la de zonas más bajas) facilita la proliferación de micobacterias. Muy a menudo hay afectación de los segmentos superiores de los lóbulos inferiores. El grado de afectación parenquimatosa varía mucho, desde pequeños infiltrados hasta un proceso cavitario extenso. Al formarse las cavitaciones, su contenido necrótico y licuado acaba pasando a las vías respiratorias, y se disemina por vía broncogénica dando lugar a lesiones parenquimatosas satélite que también pueden acabar cavitándose (figs. 165-5 y 165-6).

Cuando, debido a la confluencia de varias lesiones, se afecta masivamente un segmento o lóbulo pulmonar, el resultado es una neumonía caseosa. Si bien se señala que hasta 33% de los pacientes con tuberculosis pulmonar grave fallece algunos meses después del comienzo (lo que se conocía en el pasado como “consumción galopante”), otros experimentan un proceso de remisión espontánea o siguen una evolución crónica progresivamente más debilitante (“consumción” o tisis). En esas circunstancias, algunas lesiones pulmonares se vuelven fibrosas y más tarde pueden calcificarse, pero las cavitaciones persisten en otras zonas de los pulmones. Los individuos que padecen estas formas crónicas siguen expulsando bacilos tuberculosos al exterior. La mayoría de los pacientes responde al tratamiento con desaparición de la fiebre, disminución de la tos, aumento de peso y mejoría y bienestar general en varias semanas.

En las primeras fases evolutivas de la enfermedad las manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas e insidiosas, consistiendo ante todo en fiebre y sudores nocturnos por la desaparición de la misma, adelgazamiento, anorexia, malestar general y debilidad. Sin embargo, incluso en 90% de los casos, al final surge tos, que en el comienzo no es productiva y se circunscribe a la mañana, y más tarde se acompaña de la expulsión de esputo purulento a veces con estrías sanguinolentas. En 20 a 30% de los enfermos aparece hemoptisis y si es masiva, puede ser consecuencia de la erosión de un vaso sanguíneo en la pared de una cavitación. En ocasiones aparece hemoptisis por la rotura de un vaso dilatado en una cavitación (*aneurisma de Rasmussen*) o por la formación de un aspergilo en una cavitación antigua. En los pacientes con lesiones parenquimatosas o con enfermedad pleural o subpleural a veces existe dolor pleurítico.

Las formas extensas de la enfermedad pueden producir disnea y, en ocasiones, síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto (*adult*





**Figura 165-5** Radiografía de tórax que muestra infiltrado en el lóbulo superior derecho y cavidades con niveles hidroaéreos en un paciente con tuberculosis activa. (Cortesía del Dr. Andrea Gori, Department of Infectious Diseases, S. Paolo University Hospital Milan, Italy, con autorización.)

respiratory distress syndrome, ARDS). Los signos físicos son poco útiles en la TB pulmonar. Muchos pacientes no tienen cambios detectables en la exploración del tórax; en otros se oyen estertores inspiratorios en las zonas afectadas, especialmente después de toser. En ocasiones pueden oírse roncus originados por la obstrucción parcial de los bronquios, y el clásico soplo anfórico en las zonas con cavernas grandes. Entre los síntomas generales están la fiebre en 80% de los casos, a menudo ligera e intermitente, y la consunción. Sin embargo, la ausencia de fiebre no excluye TB. En algunos casos se desarrollan palidez e hipocratismo digital. Las manifestaciones hematológicas más comunes son anemia poco intensa, leucocitosis y trombocitosis, con mínimo incremento de la velocidad de eritrosedimentación, del valor de proteína C reactiva o de ambos elementos. Ninguna de las manifestaciones anteriores es compatible ni suficientemente precisa para fines diagnósticos. También se ha



**Figura 165-6** CT que muestra una gran cavidad en el pulmón derecho de un paciente con tuberculosis activa. (Cortesía del Dr. Enrico Girardi, National Institute for Infectious Diseases, Spallanzani Hospital, Roma, Italy; con autorización.)

descrito hiponatremia debida al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

## ■ TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR

Fuera del pulmón, los sitios donde con mayor frecuencia se localiza la TB son, por orden de frecuencia: ganglios linfáticos, pleura, aparato genitourinario, huesos y articulaciones, meninges, peritoneo y pericardio. Pero prácticamente todos los órganos y aparatos pueden resultar afectados. Dada la diseminación hematogena en los individuos infectados por el VIH, la TB extrapulmonar es más frecuente hoy en día que tiempo atrás.

### Tuberculosis de ganglios linfáticos (linfadenitis tuberculosa)

La afectación de ganglios linfáticos es particularmente frecuente en sujetos infectados por VIH y en niños, y constituye el cuadro inicial más frecuente de TB extrapulmonar en sujetos VIH-seronegativos y en los infectados por VIH (35% en términos generales y >40% de los casos en Estados Unidos, según datos de una serie reciente). En Estados Unidos, los niños y las mujeres (ante todo si no son de origen caucásico) parecen particularmente vulnerables. La linfadenitis tuberculosa, que en la actualidad es producida con mayor frecuencia por *M. tuberculosis*, alguna vez fue causada esencialmente por *M. bovis*. El ataque ganglionar tuberculoso tiene como manifestación inicial la adenomegalia indolora, con gran frecuencia en los ganglios cervicales y supraclaviculares (trastorno conocido en la historia con el nombre de *escrófula*). En los comienzos de la enfermedad los ganglios linfáticos por lo común están perfectamente definidos, pero terminan por formar una “masa” confluyente no dolorosa al tacto con el paso del tiempo y pueden originar un trayecto fistuloso, del que mana material caseoso. En <50% de los pacientes hay también neumopatía y son poco comunes los síntomas de orden general, salvo en individuos infectados por VIH. El diagnóstico se establece por una biopsia de aspiración con aguja fina (que permite la confirmación diagnóstica incluso en 80% de los casos), o de la biopsia de una pieza obtenida por extirpación. La confirmación bacteriológica se logra en la mayor parte de los casos, y se identifican de manera típica lesiones granulomatosas con bacilos acidorresistentes visibles o sin ellos y los cultivos muestran positividad en 70 a 80% de los casos. En sujetos infectados por VIH los granulomas no están satisfactoriamente organizados y a menudo faltan del todo, pero el número de bacterias es mucho mayor que en sujetos VIH-seronegativos, en que hay índices de confirmación diagnóstica mayores, gracias a la microscopía y al cultivo. El diagnóstico diferencial incluye diversos trastornos infecciosos, enfermedades neoplásicas como linfomas o carcinomas metastásicos y trastornos poco comunes como las enfermedades de Kikuchi (linfadenitis histiocítica necrosante), de Kimura y de Castleman.

### Tuberculosis pleural

La afectación de la pleura se observa en 20%, aproximadamente, de casos extrapulmonares en Estados Unidos y otros países. El derrame pleural aislado suele reflejar infección primaria reciente y la acumulación de líquido en el espacio pleural constituye una respuesta de hipersensibilidad a los antígenos micobacterianos. La enfermedad pleural también puede ser consecuencia de propagación en el parénquima contiguo, como ocurre en muchos casos de pleuritis que acompaña a la enfermedad posprimaria. Dependiendo de la extensión de la reactividad, el derrame puede ser pequeño, permanecer inadvertido y resolverse en forma espontánea o puede tener un tamaño suficiente para causar síntomas como fiebre, dolor pleurítico y disnea. Los datos en la exploración física son los propios de derrame pleural: matidez a la percusión y ausencia de ruidos respiratorios. La radiografía torácica revela derrame y hasta en 33% de los casos, también muestra lesión parenquimatosa. Es necesaria la toracocentesis para establecer la naturaleza del derrame y para diferenciarlo de las manifestaciones de otros trastornos. El líquido es de color pajizo y en ocasiones hemorrágico; es un exudado con concentraciones de proteínas >50% en comparación con el suero (por lo común alrededor de 4 a 6 g/100 ml), concentración de glucosa normal o baja, pH de casi 7.3 (en ocasiones <7.2) y leucocitos detectables (por lo general 500 a 6 000/μl). Los neutrófilos pueden predominar en las etapas iniciales, en tanto que las células mononucleares aparecen en etapas

tardías. Las células mesoteliales suelen estar ausentes o se hallan en cifras bajas. Se observan bacilos acidorresistentes en el frotis directo en solamente 10 a 25% de los casos, pero los cultivos pueden ser positivos para *M. tuberculosis* en 25 a 75% de los casos; los cultivos positivos son más comunes en casos de enfermedad posprimaria. La determinación de las concentraciones pleurales de adenosina desaminasa (ADA, *adenosine deaminase*) es una prueba de detección útil: se excluye prácticamente el diagnóstico de TB si las concentraciones son bajas. La lisozima también aparece en el derrame pleural. Puede ser útil medir el IFN- $\gamma$  de manera directa o por medio de la estimulación de linfocitos T sensibilizados con antígenos micobacterianos. La biopsia con aguja de la pleura a menudo es necesaria para el diagnóstico y revela granulomas o cultivos positivos hasta en 80% de los casos. Esta forma de TB pleural responde bien a la quimioterapia y puede resolverse en forma espontánea. La administración simultánea de glucocorticoides puede acortar la duración de la fiebre, del dolor torácico o tener ambos efectos, pero no tiene beneficio corroborado.

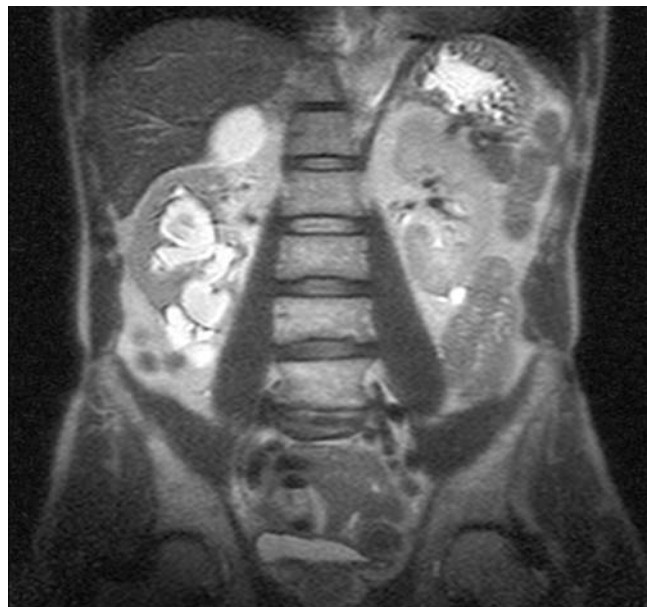
El empiema tuberculoso es una complicación menos común de la TB pulmonar. Suele ser consecuencia de la rotura de una cavitación, con derrame de grandes cantidades de microorganismos hacia la cavidad pleural. Este proceso puede crear una fístula broncopleural, con aire evidente en la cavidad pleural. Una radiografía torácica muestra hidroneumotórax con un nivel hidroaéreo. El líquido pleural es purulento y viscoso y contiene grandes cantidades de linfocitos. La tinción para bacilos acidorresistentes y los cultivos para micobacterias a menudo son positivos. Suele ser necesario el drenaje quirúrgico además de la quimioterapia antimicrobiana. El empiema tuberculoso puede producir fibrosis pleural grave y neumatía restrictiva. En ocasiones es necesaria la eliminación de la pleura visceral engrosada (descorticación) para mejorar la función pulmonar.

### Tuberculosis de las vías respiratorias superiores

Estas formas de TB casi siempre son una complicación de la TB pulmonar cavitada avanzada y pueden afectar a la laringe, la faringe y la epiglotis. Los síntomas consisten en ronquera y disfagia, además de tos y expectoración crónicas. Los signos dependen de la localización, es posible observar úlceras en la laringoscopia. El frotis acidorresistente del esputo suele ser positivo, pero a veces se necesita biopsia para confirmar el diagnóstico. El carcinoma laríngeo puede causar manifestaciones parecidas, pero no suele producir dolores.

### Tuberculosis genitourinaria

La tuberculosis genitourinaria constituye 10 a 15% de todos los casos de TB extrapulmonar en Estados Unidos y en cualquier lado, y puede afectar cualquier parte del aparato genitourinario. Predominan los síntomas locales e incluso en 75% de los pacientes se detectan anomalías en las radiografías de tórax que sugieren alguna neumatía previa o concomitante. Las manifestaciones urinarias más comunes incluyen poliuria, disuria, nicturia, hematuria y dolor abdominal o del flanco. Sin embargo, los pacientes pueden cursar asintomáticos y la enfermedad se descubre sólo después que se han desarrollado lesiones destructoras de los riñones. El análisis de orina reporta resultados anormales en 90% de los casos, con piuria y hematuria. La documentación de piuria con cultivos negativos en una orina ácida hace surgir la sospecha de TB. La urografía excretora, la tomografía computarizada (*computed tomography*, CT) o la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) del abdomen (fig. 165-7) pueden mostrar deformidades y obstrucciones; las calcificaciones y estenosis ureterales son datos sugestivos de la enfermedad. Se obtiene un diagnóstico seguro en cerca de 90% de los casos cultivando tres muestras de la primera orina de la mañana. Las estenosis ureterales intensas pueden producir hidronefrosis y lesiones renales. La tuberculosis genital se diagnostica con mayor frecuencia en las mujeres que en los varones. En ellas afecta trompas de Falopio y endometrio, pudiendo causar infertilidad, dolores pélvicos y trastornos menstruales. Para establecer el diagnóstico se necesitan biopsias o el cultivo de muestras obtenidas por dilatación y legrado. En varones, la TB afecta preferentemente al epidídimo, donde induce la formación de una tumoración ligeramente dolorosa que puede abrirse y drenar a través de una fístula; también suele haber orquitis y prostatitis. En casi 50% de los casos de TB genitourinaria hay también lesiones de las vías urina-

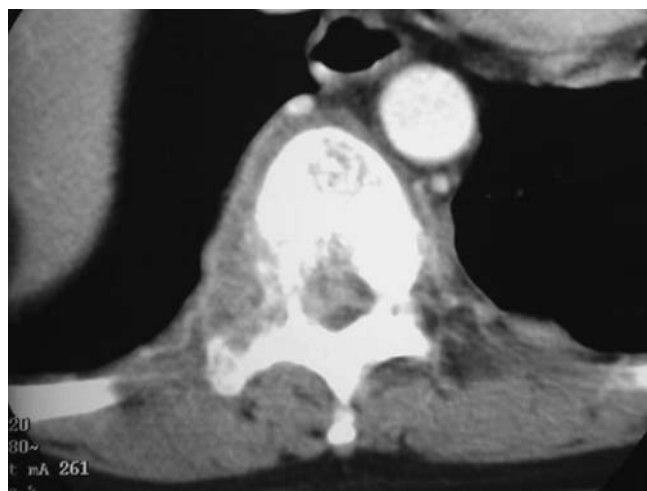


**Figura 165-7** MRI de tuberculosis renal confirmada por cultivo. MRI coronal en T2: los cortes coronales muestran varias lesiones renales en la corteza y en la médula del riñón derecho. (Cortesía del Dr. Alberto Matteelli, Department of Infectious Diseases, University of Brescia, Italy; con autorización.)

rias. La TB genitourinaria responde bien a la quimioterapia antimicrobiana.

### Tuberculosis osteoarticular

En Estados Unidos, la TB de huesos y articulaciones es causa de aproximadamente 10% de los casos de enfermedad extrapulmonar. La patogenia de la TB osteoarticular guarda relación con la reactivación de focos hematógenos o con una diseminación procedente de los ganglios linfáticos paravertebrales próximos. Las articulaciones que soportan peso son las afectadas con mayor frecuencia: columna vertebral en 40% de los casos, cadera en 13% y rodillas en 10%. La TB vertebral (enfermedad de Pott o espondilitis tuberculosa; fig. 165-8) a menudo afecta dos o más cuerpos vertebrales adyacentes. La porción superior de la columna vertebral torácica es el sitio afectado más a menudo con TB vertebral en



**Figura 165-8** Tomografía computarizada en donde se observa destrucción del pedículo derecho de la décima vértebra torácica, por enfermedad de Pott. La paciente, de 70 años y de origen asiático, tuvo como cuadro inicial dorsalgia y adelgazamiento, y en la biopsia se corroboró la presencia de tuberculosis. (Por cortesía de Charles L. Daley, M.D., University of California, San Francisco; con autorización.)

niños, mientras que en adultos suele afectarse la porción inferior de la columna torácica y la porción superior de la lumbar. Desde la porción anterosuperior o ángulo inferior del cuerpo vertebral, la lesión alcanza con lentitud los cuerpos adyacentes, y más tarde afecta los discos intervertebrales. Con la enfermedad avanzada, el colapso de los cuerpos vertebrales produce cifosis (*giba*). También puede formarse un absceso paravertebral “frío”. En la porción superior de la columna vertebral, este absceso puede penetrar hacia la pared torácica, manifestándose en forma de una tumoración de tejidos blandos; en la porción inferior de la columna vertebral puede alcanzar el ligamento inguinal o manifestarse como absceso del psoas. La CT o la MRI revelan las lesiones características y sugieren su causa. El diagnóstico diferencial incluye tumores y otras infecciones. La osteomielitis piógena afecta a los discos en etapa muy temprana y produce esclerosis rápida. La aspiración del absceso o la biopsia ósea confirman el origen tuberculoso, porque los cultivos suelen ser positivos y los resultados histológicos son muy típicos. Una complicación catastrófica de la enfermedad de Pott es la paraplejía, que suele ser consecuencia de un absceso o lesión que comprime la médula espinal. La paraparesia por un gran absceso es una urgencia médica y requiere drenaje inmediato. La TB de cadera suele afectar la cabeza del fémur y produce dolor; la TB de la rodilla produce dolor e hinchazón. Si la enfermedad no se reconoce puede haber destrucción articular. Para el diagnóstico es necesario el análisis de líquido sinovial, el cual adquiere un aspecto viscoso con altas concentraciones de proteínas y recuentos variables de células. El cultivo de líquido sinovial es positivo en un alto porcentaje de los casos, pero puede ser necesaria la biopsia sinovial y el cultivo de tejidos para establecer el diagnóstico. La TB ósea responde a la quimioterapia antimicrobiana, pero en los casos graves podría ser necesaria la operación.

### Meningitis tuberculosa y tuberculoma

La tuberculosis del sistema nervioso central (SNC) representa cerca de 5% de los casos de TB extrapulmonar en Estados Unidos. Es más frecuente en los niños pequeños, pero también afecta a los adultos, en particular a los infectados por el VIH. La meningitis tuberculosa se debe a una diseminación hematológica de la TB pulmonar primaria o posprimaria, o a la rotura de un tubérculo subependimario hacia el espacio subaracnoideo. En más de 50% de los casos en la radiografía de tórax se observan signos de una antigua lesión tuberculosa pulmonar o un patrón miliar. La enfermedad a menudo se manifiesta como cefalea leve y cambios ligeros en el estado mental después de un periodo prodrómico de semanas con febrícula, malestar general, anorexia e irritabilidad. Si no se reconoce, la TB meníngea puede evolucionar a un cuadro agudo con cefalea intensa, confusión, letargo, alteración del sensorio y rigidez de cuello. Por lo común la enfermedad evoluciona a lo largo de una o dos semanas, una evolución más prolongada que en la meningitis bacteriana. La afectación meníngea es intensa en la base del cerebro, y por ello signos frecuentes son las parestias de pares craneales (los nervios ópticos en particular), y la afectación de arteriales cerebrales puede ocasionar isquemia focal. La evolución final es hacia el coma, con hidrocefalia e hipertensión intracraneal.

La punción lumbar es la base para el diagnóstico. En general, el examen de líquido cefalorraquídeo (LCR) revela cifras elevadas de leucocitos (hasta 1 000/ $\mu$ l), por lo general con predominio de linfocitos, pero en ocasiones con predominio de neutrófilos en etapas iniciales; contenido de proteínas de 1 a 8 g/L (100 a 800 mg/100 ml), y concentraciones bajas de glucosa. Sin embargo, cualesquiera de estos tres parámetros puede encontrarse en cifras normales. Se observan bacilos acidorresistentes en el frotis directo del sedimento del LCR hasta en 33% de los casos, pero las punciones lumbares repetidas incrementan los resultados. El cultivo de LCR es diagnóstico hasta en 80% de los casos y es aún el método ideal para el diagnóstico. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) tiene sensibilidad de incluso 80%, pero las tasas de resultados positivos falsos alcanzan 10%. Los estudios de imagen (CT e MRI) pueden mostrar hidrocefalia con reforzamiento anormal de las cisternas basales o del epéndimo. Si no se establece el diagnóstico, la meningitis tuberculosa es letal. Responde a la quimioterapia antimicrobiana; sin embargo, se documentan secuelas neurológicas hasta en 25% de los casos tratados, en la mayor parte de los cuales hubo retraso en el diagnóstico. Los estudios clínicos han demostrado

que los pacientes que reciben glucocorticoides en forma simultánea con los antituberculosos pueden experimentar una resolución más rápida de las anomalías del LCR y de la hipertensión intracraneal. En un estudio reciente, la administración de dexametasona (0.4 mg/kg/día IV con reducción gradual de la dosis en 0.1 mg/kg/semana hasta la cuarta semana, en la que se habrá administrado 0.1 mg/kg/día; seguidos de 4 mg/día por vía oral con reducción gradual de la dosis 1 mg por semana hasta la cuarta semana, en la que se habrá administrado 1 mg por día) mejoró de manera significativa la posibilidad de supervivencia en personas mayores de 14 años de edad pero no redujo la frecuencia de secuelas neurológicas.

El tuberculoma es una forma poco frecuente de la TB del SNC, que consiste en la formación de una o más lesiones ocupantes de espacio, las cuales suelen manifestarse por convulsiones y signos neurológicos focales. La CT o la MRI muestran lesiones anulares con refuerzo del contraste, pero para confirmar el diagnóstico es necesaria la biopsia.

### Tuberculosis gastrointestinal

La TB gastrointestinal es poco común y constituye 3.5% de los casos extrapulmonares de TB en Estados Unidos. Participan varios mecanismos fisiopatológicos: deglución del esputo con diseminación directa, diseminación hematológica (sobre todo en regiones subdesarrolladas) por ingestión de leche de vacas enfermas de TB bovina. Puede afectar cualquier porción del tubo digestivo, pero el íleon terminal y el ciego son los sitios afectados con mayor frecuencia. Manifestaciones comunes al momento de presentación incluyen dolor abdominal (en ocasiones similar al de apendicitis aguda) y distensión, obstrucción intestinal, rectorragia y tumoración abdominal palpable. También son comunes fiebre, adelgazamiento, anorexia y diaforesis nocturna. Con la afectación de la pared intestinal, las ulceraciones y fistulas pueden simular enfermedad de Crohn; el diagnóstico diferencial suele ser difícil. La presencia de fistulas anales obliga a descartar inmediatamente una TB rectal. Como la mayor parte de las veces es necesaria la intervención quirúrgica, el diagnóstico se puede confirmar realizando un estudio histológico y cultivando las muestras obtenidas en el acto operatorio.

La peritonitis tuberculosa aparece después de una siembra directa de bacilos tuberculosos procedentes de ganglios linfáticos rotos y de los órganos intraabdominales (p. ej., TB genital en mujeres) o bien a causa de una diseminación hematológica. La peritonitis tuberculosa debe sospecharse en presencia de dolores abdominales inespecíficos, fiebre y ascitis. El diagnóstico se complica si coexiste cirrosis ([cap. 307](#)). En la peritonitis tuberculosa, la paracentesis da salida a un líquido exudativo, rico en proteínas y con leucocitosis, donde abundan los linfocitos, aunque en ocasiones predominan los neutrófilos. Pocas veces se descubren AFB en los frotis y los cultivos; el cultivo de un gran volumen de líquido ascítico puede aumentar el número de casos positivos, pero muchas veces se necesita una biopsia peritoneal (la mejor manera de obtener la muestra es por laparoscopia) para confirmar el diagnóstico.

### Tuberculosis pericárdica (pericarditis tuberculosa)

La tuberculosis pericárdica, causada por extensión directa desde ganglios linfáticos mediastínicos o hiliares o por propagación hematológica, es una enfermedad de ancianos en países con una prevalencia baja de TB. Sin embargo, aparece a menudo en sujetos infectados por VIH. En algunas series, las tasas de mortalidad llegan hasta 40%. El comienzo puede ser subagudo, pero también suele manifestarse de forma aguda con fiebre, dolor sordo retroesternal y frote pericárdico. En muchos casos acaba apareciendo un derrame que, en último término, puede causar los síntomas y signos cardiovasculares de un taponamiento cardíaco ([cap. 239](#)). En presencia de derrame, cabe sospechar TB si el paciente pertenece a poblaciones de alto riesgo (individuos infectados con VIH, personas originarias de países con alta prevalencia); si hay evidencia de TB previa en otros órganos o si la ecocardiografía, CT o MRI muestran derrame y engrosamiento del espacio pericárdico. Puede obtenerse el diagnóstico definitivo mediante pericardiocentesis bajo guía ecocardiográfica. El líquido pericárdico se envía para estudio bioquímico, citológico y microbiológico. El derrame es de naturaleza exudativa, con cifras elevadas de linfocitos y monocitos. Es frecuente el derrame hemorrágico. Rara vez es positivo el examen directo del frotis del líquido. El cultivo de líquido



pericárdico revela *M. tuberculosis* hasta en 66% de los casos, en tanto que la biopsia pericárdica tiene resultados más elevados. Concentraciones elevadas de ADA, lisozima, e IFN- $\gamma$  también sugieren causa tuberculosa. También es útil determinar la concentración de PCR.

Sin tratamiento, la TB pericárdica suele ser letal. Incluso con tratamiento pueden aparecer complicaciones, como pericarditis constrictiva crónica con engrosamiento del pericardio, fibrosis y en ocasiones calcificación pericárdica, que a veces se detecta en una radiografía de tórax. Los datos de revisiones sistemáticas y de metaanálisis indican que la corticoterapia complementaria sigue siendo un tema controvertido sin pruebas concluyentes de beneficios en todos los resultados finales de la pericarditis, es decir, no ha tenido utilidad notable en la resolución del derrame; no ha generado alguna diferencia significativa en el estado funcional después del tratamiento y tampoco ha disminuido en grado real la frecuencia con que surge la constricción o la muerte. Sin embargo, en sujetos infectados por VIH los medicamentos en cuestión mejoran el estado funcional después del tratamiento.

La miocarditis tuberculosa es un trastorno extraordinariamente raro, causado por extensión directa desde el pericardio o por diseminación linfática retrógrada desde ganglios linfáticos mediastínicos. Por lo común es fatal y se le diagnostica en la necropsia.

### Tuberculosis miliar o diseminada

La tuberculosis miliar consiste en una diseminación hematogena de bacilos tuberculosos. En los niños suele deberse a una infección primaria reciente, pero en los adultos puede ser secundaria tanto a una infección reciente como a la reactivación de focos diseminados antiguos. Las lesiones suelen consistir en granulomas amarillentos de 1 o 2 mm de diámetro que son similares a las semillas de mijo (de ahí el término *miliar*, acuñado por los anatomopatólogos del siglo XIX).

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y variadas, dependiendo de la localización predominante. En la mayor parte de los casos los primeros síntomas son fiebre, sudores nocturnos, anorexia, debilidad y pérdida de peso. A veces hay tos y otros síntomas respiratorios originados por la participación pulmonar, y también puede haber molestias abdominales. En la exploración física se encuentran hepatomegalia, esplenomegalia y adenopatías. En 30% de los casos el examen ocular puede descubrir tubérculos en la coroides que son patognomónicos de la TB miliar. Hay meningismo en menos de 10% de los casos. Es necesario sospechar siempre este proceso para diagnosticar la tuberculosis miliar. A menudo, en la radiografía de tórax (fig. 165-4) se observa un dibujo reticulonodular miliar (más fácilmente visible en las radiografías poco penetradas), pero en las primeras fases del proceso y en los pacientes infectados por el VIH quizá no se encuentre ninguna alteración radiográfica temprana. Otros signos radiológicos consisten en infiltrados extensos; infiltración intersticial (ante todo en los pacientes infectados por VIH), y derrames pleurales. El frotis del esputo es negativo en 80% de los casos. Puede haber varias alteraciones hemáticas, como anemia con leucopenia, linfopenia, leucocitosis por neutrófilos y reacciones leucemoides, así como policitemia. Se han descrito casos de coagulación intravascular diseminada. En los pacientes con afectación hepática intensa hay concentraciones altas de fosfatasa alcalina y de otras pruebas funcionales hepáticas. La TST puede ser negativa hasta en cerca de 50% de los casos, pero durante la quimioterapia antituberculosa puede recuperarse la reactividad. Lo más probable es que el lavado broncoalveolar y la biopsia transbronquial confirman bacteriológicamente el diagnóstico; además, en muchos pacientes se encuentran granulomas en las muestras de biopsia del hígado o de la médula ósea. Si no se diagnostica, la TB miliar es fatal; pero si el tratamiento es correcto se consigue la curación. No se ha demostrado aún que el tratamiento con glucocorticoides sea eficaz.

Una forma poco frecuente de presentarse la enfermedad en los ancianos es la *tuberculosis miliar críptica*, que tiene una evolución crónica caracterizada por febrícula intermitente, anemia y, en último término, afectación meníngea que precede a la muerte. Muy rara vez se observa también una forma septicémica aguda, la *tuberculosis miliar no reactiva*, que se debe a diseminación hematogena masiva de bacilos tuberculosos. En esta forma, que lleva pronto a la muerte, es común la pancitopenia. En la necropsia se descubren múltiples lesiones necróticas pero sin la formación de granulomas (“no reactiva”).

### Formas extrapulmonares menos frecuentes

La tuberculosis puede producir coriorretinitis, uveítis, panoftalmítis y conjuntivitis flictenular dolorosa por reacción de hipersensibilidad. La otitis tuberculosa es rara y produce sordera, otorrea y perforación del tímpano. La TB nasofaríngea puede confundirse con granulomatosis con poliangeítis (de Wegener). Las manifestaciones cutáneas de la TB comprenden la infección primaria debida a inoculación directa, abscesos, úlceras crónicas, escrofulodermia, lupus vulgar (una enfermedad quemante con nódulos, placas y fisuras), lesiones miliares y eritema nudoso. La mastitis tuberculosa es consecuencia de la propagación retrógrada por linfáticos, a menudo desde los ganglios axilares. La TB suprarrenal es un signo de enfermedad avanzada que provoca síntomas de insuficiencia suprarrenal. Por último, la TB congénita consiste en infección del feto por el paso de los bacilos tuberculosos a través de la placenta o por la deglución de líquido amniótico contaminado. Es una enfermedad rara que afecta al hígado, el bazo, los ganglios linfáticos y otros órganos.

### Tuberculosis aunada a VIH

(Véase también el cap. 189.) La TB es una enfermedad oportunista importante en personas infectadas por VIH en todo el mundo y la principal causa de muerte. En algunos países de África, la frecuencia de infección por dicho virus en tuberculosos puede llegar a ser de 70 a 80% en algunos núcleos urbanos. Cuando una persona que tiene respuesta positiva a TST se infecta por VIH, tiene un riesgo anual de 3 a 13% de desarrollar TB activa. Una nueva infección tuberculosa adquirida por un individuo infectado con VIH puede evolucionar a enfermedad activa en el lapso de pocas semanas en vez de meses o años. La TB aparece en cualquier fase de la infección por VIH, y el cuadro inicial varía según el estadio de la enfermedad. Cuando sólo hay deterioro parcial de la inmunidad mediada por células, la TB pulmonar aparece con sus características típicas (figs. 165-4 y 165-5) que incluyen infiltrados y cavitaciones en los lóbulos superiores, sin linfadenopatía notable ni derrame pleural. En etapas tardías de la infección por VIH es más frecuente observar un patrón similar a la TB primaria con infiltrados intersticiales o miliares difusos, escasa o nula cavitación y linfadenopatía intratorácica. Sin embargo, las formas mencionadas se han tornado cada vez menos frecuentes gracias al empleo amplio de antirretrovirales (ART). En forma global la frecuencia de positividad en frotis de esputo puede ser menor entre tuberculosos con infección por VIH, que en quienes no tienen la infección; de este modo, el diagnóstico de TB puede ser extraordinariamente difícil, en particular ante la presencia de muy diversos trastornos pulmonares vinculados con VIH, que simulan TB. La TB extrapulmonar es frecuente en personas infectadas por VIH. En algunas series de casos la presencia de esta enfermedad, sola o junto con alguna neumopatía, fue corroborada en 40 a 60% de todos los casos en sujetos que también tenían infección por VIH. Las formas más frecuentes son la linfática, la diseminada, la pleural y la pericárdica. También son comunes la micobacteriemia y la meningitis, particularmente en la fase avanzada de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. El diagnóstico de TB en las personas con infección por VIH puede ser difícil, no sólo por la mayor frecuencia de negatividad en los frotis de esputo (incluso en 40% de los casos de afectación pulmonar demostrada por cultivo), sino también por los signos radiográficos atípicos, la ausencia de granulomas clásicos en las etapas tardías, y los resultados negativos en TST. Los retrasos del tratamiento pueden tener consecuencias desastrosas.

Las exacerbaciones en las manifestaciones sistémicas o de vías respiratorias, signos y datos de estudios de laboratorio o radiográficos de la TB (conjunto conocido como *síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria* [IRIS, *immune reconstitution inflammatory syndrome*]), han sido vinculadas con la administración de antirretrovirales. El síndrome IRIS que suele aparecer uno a tres meses después de comenzar la administración de tales fármacos, es más común en personas con inmunodeficiencia avanzada y TB extrapulmonar. También puede aparecer “IRIS evidente” después de comenzar el uso de antirretrovirales en individuos en los que no se había diagnosticado TB subclínica. La supuesta patogenia de IRIS es una respuesta inmunitaria desencadenada por los antígenos liberados cuando se destruyen los bacilos durante la farmacoterapia eficaz y está cronológicamente vinculada con mejoría de la función

inmunitaria. La prioridad absoluta en el tratamiento de un caso posible de IRIS es asegurar que el síndrome clínico en cuestión no constituya ineficacia del tratamiento antituberculoso o la presentación de otra infección. Las reacciones paradójicas poco intensas se tratan con medidas sintomáticas. En caso de reacciones más graves se han utilizado glucocorticoides, aunque su empleo en tales situaciones no ha sido valorado formalmente en estudios en humanos.

En los párrafos siguientes se harán recomendaciones sobre la prevención y el tratamiento de la TB en personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

## DIAGNÓSTICO

Lo esencial para diagnosticar la tuberculosis es mantener siempre un alto índice de sospecha sobre esta enfermedad. El diagnóstico no es difícil en los pacientes de alto riesgo, por ejemplo, en un alcohólico indigente que presenta los síntomas habituales y una radiografía de tórax con las lesiones típicas de infiltrados y cavitaciones en los lóbulos superiores (fig. 165-5). En cambio, el proceso puede pasar inadvertido en un anciano que habita en un asilo, o en un adolescente que presenta un infiltrado focal. Muchas veces el diagnóstico se sospecha cuando se encuentra una radiografía de tórax anormal en un paciente que se está estudiando a causa de síntomas respiratorios. Si no hay algún otro proceso o complicación que favorezca la inmunodepresión, en la radiografía de tórax pueden encontrarse los signos característicos: infiltrados y cavitación de los lóbulos superiores (fig. 165-5). Cuanto más tiempo transcurre entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico, más probable es el hallazgo de enfermedad cavitaria. En cambio, los pacientes inmunodeprimidos, como los infectados por el VIH, pueden tener signos “atípicos” en la radiografía de tórax, por ejemplo, infiltrados en los campos inferiores sin formación de cavernas.

### EXAMEN MICROSCÓPICO DE LOS AFB

Muchas veces el diagnóstico se plantea por vez primera ante el dato de AFB en un frotis realizado con una muestra de esputo o de tejido (p. ej., la biopsia de un ganglio linfático) obtenido con fines diagnósticos. Aunque es rápida y poco costosa, la microscopía en busca de bacilos acidorresistentes tiene baja sensibilidad (40 a 60%) en casos de TB pulmonar confirmados por cultivo. A pesar de todo, el método tradicional (estudio microscópico de muestras teñidas con los colorantes de Ziehl-Neelsen de fucsina básica) sigue siendo satisfactorio, aunque es lento. Muchos laboratorios actuales estudian gran número de muestras diagnósticas y utilizan la tinción con auramina-rodamina y la microscopía por fluorescencia. Se cuenta con microscopios de fluorescencia con diodo fotoemisor (LED; *light-emitting diode*) menos caros y con el paso del tiempo seguramente sustituirán a los estudios microscópicos convencionales y a los de fluorescencia, en particular al facilitar el empleo de esta tecnología en países en desarrollo. Cuando se sospecha una TB pulmonar, el paciente debe recoger dos o tres muestras de esputo, preferentemente por la mañana, y enviarlas al laboratorio para realizar un frotis en busca de AFB y un cultivo microbiológico. Revisiones recientes han destacado que las dos muestras reunidas en la misma visita pudieran tener la misma eficacia que tres muestras. Si se ha obtenido una muestra de tejido, resulta esencial que la parte destinada al cultivo no se coloque en formaldehído. El empleo del microscopio óptico para investigar AFB en la orina o el líquido de lavado gástrico tiene limitaciones, porque esos líquidos contienen micobacterias comensales que pueden dar lugar a resultados positivos falsos.

### CULTIVO DE MICOBACTERIAS

El diagnóstico definitivo depende del aislamiento e identificación de *M. tuberculosis* en muestras clínicas o bien, la identificación de secuencias específicas de DNA en las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (véase más adelante). Las muestras pueden inocularse en medios de agar o de huevo (p. ej., Löwenstein-Jensen o Middlebrook 7H10) y se incuban a 37°C (con CO<sub>2</sub> al 5% para el medio de Middlebrook). La mayor parte de las especies de micobacterias, incluido *M. tuberculosis*, crece con lentitud y se requieren cuatro a ocho semanas para la detección del crecimiento. *M. tuberculosis* puede identificarse presuntamente con base en el tiempo de crecimiento y la pigmentación y morfología de las colonias, pero se han

utilizado diversas pruebas bioquímicas en forma tradicional para identificar aislados de micobacterias. En los laboratorios modernos y equipados perfectamente, el empleo de cultivo en líquido para aislamiento e identificación de especie por métodos moleculares o cromatografía líquida de alta presión de ácidos micólicos, ha sustituido al aislamiento en medios sólidos y a la identificación por pruebas bioquímicas. Para identificar especies del complejo *M. tuberculosis* en cepas de cultivo, también puede utilizarse una técnica de flujo lateral inmunocromatográfica que es rápida y barata, la cual se basa en la detección del antígeno MTP64. Los métodos nuevos, que seguramente pronto comenzarán a usarse en países en desarrollo, han acortado el tiempo necesario para confirmación bacteriológica de la TB a dos a tres semanas.

### AMPLIFICACIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS

Se dispone de varios sistemas de pruebas basados en amplificación de ácidos nucleicos de micobacterias. Estos sistemas permiten el diagnóstico de TB en unas cuantas horas, con alta especificidad y sensibilidad, similar a la que se obtiene con los cultivos. Estas pruebas son más útiles para la confirmación rápida de TB en personas con muestras positivas para bacilos acidorresistentes, pero también son de utilidad para el diagnóstico de TB pulmonar y extrapulmonar con resultado negativo en las pruebas para detección de bacilos acidorresistentes. En situaciones en que se pueden practicar dichas pruebas, habrá que realizar el método de amplificación de ácido nucleico, cuando menos en una muestra de las vías respiratorias de sujetos que están siendo valorados por la sospecha de TB pulmonar.

### PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD A FÁRMACOS

La cepa inicial de *M. tuberculosis* debe ser estudiada para valorar su susceptibilidad a la isoniazida y la rifampicina y así detectar si es resistente a múltiples fármacos (MDR-TB), en particular si se identifican uno o más factores de riesgo de que surja la resistencia farmacológica, si la persona no mejora con el tratamiento inicial o si muestra una recidiva después de completar el tratamiento (consultar “Fracasos terapéuticos y recidivas”, más adelante). Además, cuando se detecta MDR-TB, es indispensable realizar pruebas de susceptibilidad ampliada para antituberculosos de segunda línea (en particular las fluoroquinolonas y medicamentos inyectables). Los estudios de sensibilidad pueden realizarse en forma directa (con la muestra clínica) o indirecta (por medio de cultivos de micobacterias) en medios sólidos o líquidos. Los resultados se obtienen más rápidamente empleando métodos directos en medios sólidos, y el tiempo promedio para la obtención de los resultados es de tres semanas. Con los métodos indirectos en un medio sólido es posible que los resultados tarden ocho semanas o más en estar disponibles. Se han elaborado métodos moleculares para la identificación rápida de mutaciones genéticas que se vinculan con resistencia a la rifampicina y a la isoniazida (como métodos de sonda de lineal) y se practican ampliamente para la identificación primaria de pacientes expuestos a un mayor peligro de tener TB farmacorresistente. Mientras no se desarrolle plenamente la capacidad de las pruebas moleculares, pueden ser útiles en situaciones con escasos recursos unos cuantos métodos no comerciales de cultivo y pruebas de susceptibilidad (p. ej., observación microscópica de la susceptibilidad a medicamentos; técnicas con nitrato reductasa y mediciones con un indicador colorimétrico redox). Su uso está circunscrito a laboratorios de referencia nacionales con eficiencia indiscutible y control de calidad externo adecuado.

### TÉCNICAS RADIOGRÁFICAS

Como se señaló anteriormente, la TB pulmonar se sospecha al principio por los signos anormales visibles en la radiografía de tórax de un paciente que presenta síntomas respiratorios. El cuadro “clásico” es el de enfermedad de lóbulo superior con infiltrados y cavidades (fig. 165-5), pero puede detectarse prácticamente cualquier imagen radiográfica que va desde la de una radiografía normal, la de un nódulo pulmonar solitario, hasta infiltrados alveolares difusos en un sujeto con síndrome de dificultad respiratoria del adulto. En la época actual en que abundan los casos de sida, ninguna imagen radiográfica se puede considerar como patognomónica. La CT (fig. 165-6) puede ser útil en la interpretación de datos dudosos en la radiografía torácica simple y puede ser de utilidad en el diagnóstico de algunas formas de TB extrapulmonar [por ejemplo, enfermedad de Pott (fig. 165-8)]. La MRI es útil en el diagnóstico de TB intracraneal.

## ■ OTRAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

Cuando se sospecha una TB pulmonar se pueden emplear otras técnicas diagnósticas. La nebulización ultrasónica de una solución salina hipertónica que es inhalada por el paciente favorece la expectoración de los pacientes que no expectoran espontáneamente. A menudo, los pacientes con signos radiográficos anormales compatibles con otras enfermedades (p. ej., carcinoma broncogénico) deben someterse a una broncoscopia de fibra óptica (fibrobroncoscopia) acompañada de cepillado bronquial y endobronquial o de una biopsia transbronquial de la lesión sospechosa. También puede efectuarse el lavado broncoalveolar del segmento pulmonar donde se encuentra la lesión. En todos los casos resulta esencial enviar las muestras para buscar los AFB en los frotis y para cultivar las micobacterias. Para diagnosticar la TB pulmonar en los niños, que a menudo no expectoran, muchas veces se recurre a obtener muestras del lavado gástrico extraído por la mañana, de donde pueden obtenerse cultivos positivos.

Las técnicas diagnósticas que implican penetración corporal están indicadas en los pacientes con presunta TB extrapulmonar. Además de tomar muestras de los sitios afectados (p. ej., LCR en la meningitis tuberculosa, líquido pleural y biopsia pleural en las formas de TB pleural), muchos casos de TB diseminada (miliar) se diagnostican mediante biopsia y cultivo hístico del hígado y de la médula ósea, en particular en los pacientes infectados por el VIH, en quienes también se observa un gran número de hemocultivos positivos. En algunos casos los cultivos serán negativos, y el diagnóstico de TB deberá apoyarse en pruebas epidemiológicas firmes (p. ej., el antecedente de un contacto cercano con un paciente contagioso), en el resultado positivo de la TST o el análisis de liberación de IFN- $\gamma$  (IGRA, ver más adelante), y en una mejoría clínica y radiográfica obtenida con el tratamiento. En Estados Unidos y otros países industrializados, donde la incidencia de TB es baja, algunos pacientes con pocos signos radiográficos y un esputo AFB-positivo están infectados por micobacterias no tuberculosas, en especial por el complejo de *M. avium* (MAC, *M. avium complex*) o por *M. kansasii* (cap. 167). Los factores que apoyan el diagnóstico de un proceso debido a micobacterias no tuberculosas son la ausencia de factores de riesgo para la TB, un resultado negativo de TST o IGRA y una enfermedad pulmonar obstructiva crónica subyacente.

Los pacientes con TB vinculada al VIH plantean varios problemas diagnósticos (véase antes en este capítulo “Tuberculosis aunada a VIH”). Es más, los pacientes infectados por el VIH con AFB y cultivo del esputo positivos pueden tener una radiografía de tórax normal. Al contar con el tratamiento con ART, ha disminuido mucho la frecuencia de enfermedad por complejo de *M. avium* diseminada, que pueda confundirse con TB.

## ■ PRUEBAS SEROLÓGICAS Y OTRAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA TUBERCULOSIS ACTIVA

Varias pruebas serológicas que se basan en la detección de anticuerpos contra diversos antígenos micobacterianos se comercializan en los países en vías de desarrollo, no en Estados Unidos. La valoración independiente cuidadosa de estas pruebas sugiere que no son de utilidad para el diagnóstico, en especial en personas con baja probabilidad de TB. Se encuentran en investigación varios métodos dirigidos a la detección de antígenos micobacterianos en muestras diagnósticas, pero a la fecha se ven limitados por su baja sensibilidad. La medición de las concentraciones de ADA e IFN- $\gamma$  en líquido pleural pueden ser útiles como pruebas complementarias en el diagnóstico de TB pleural; la utilidad de esta prueba para el diagnóstico de otras formas de TB extrapulmonar es poco clara (p. ej., pericárdica, peritoneal, meníngea).

## ■ DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN LATENTE POR *M. TUBERCULOSIS*

### Prueba cutánea de tuberculina

En 1891, Robert Koch descubrió que los componentes de *M. tuberculosis* en un medio de cultivo concentrado (que más tarde se denominó “tuberculina antigua”) eran capaz de desencadenar una reacción cutánea cuando se inyectaban por vía subcutánea a pacientes con TB. En 1932, Seibert y Munday purificaron este producto por precipitación con sulfato de amonio para producir una fracción de proteínas activas conocida como

derivado proteínico purificado de tuberculina (PPD, *purified protein derivative*). En 1941, Seibert y Glenn desarrollaron el PPD-S, que se eligió como estándar internacional. Más tarde, la OMS y la UNICEF patrocinaron la producción a gran escala de un lote maestro de PPD (RT23) y estuvo disponible para uso general. La mayor limitación del PPD es su falta de especificidad para las especies micobacterianas, que se debe a la gran cantidad de proteínas en este producto que se conservan en gran medida en las varias especies incluidas. Además, la utilidad del PPD se ve limitada por la subjetividad de la interpretación de la reacción cutánea, por el deterioro del producto y por variaciones entre uno y otro lote.

La prueba cutánea con tuberculina-PPD (TST) se utiliza ampliamente para la detección de infección latente por *M. tuberculosis* (LTBI, *latent tuberculosis infection*). La prueba es de utilidad limitada en el diagnóstico de TB activa por su relativamente baja sensibilidad y especificidad y por su incapacidad para diferenciar entre infección activa y latente. Son comunes las reacciones negativas falsas en individuos con inmunodepresión y en aquellos con TB grave. Las reacciones positivas falsas pueden ser causadas por infecciones con micobacterias no tuberculosas (cap. 167) y por la vacunación con BCG.

### Análisis de liberación de IFN- $\gamma$

Se encuentran disponibles en el comercio dos análisis *in vitro* que miden la liberación de IFN- $\gamma$  por las células T en respuesta a la estimulación con antígenos específicos para TB, ESAT-6 y CFP-10. T-SPOT.TB® (Oxford Immunotec, Oxford, Reino Unido) es un análisis de inmunotransferencia enzimática (ELISpot) y QuantiFERON-TB Gold® (Cellestis Ltd., Carnegie, Australia) es una prueba de inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) que se realiza en sangre entera para la medición de IFN- $\gamma$ . El método llamado QuantiFERON-TB Gold In-Tube, que facilita la obtención de sangre y la incubación inicial, también contiene otro antígeno específico, TB7.7.

Los análisis de liberación de IFN- $\gamma$  (IGRA, *IFN- $\gamma$  release assays*) son más específicos que la TST porque producen menos reactividad cruzada por la vacunación con BCG y la sensibilización por micobacterias no tuberculosas. Aunque la sensibilidad diagnóstica para LTBI no puede estimarse en forma directa por la ausencia de métodos ideales, esta prueba ha mostrado mejor correlación que la TST para la investigación de contactos con *M. tuberculosis* en situaciones de baja incidencia de la enfermedad. Sin embargo, ha habido gran variación en su utilidad en casos en los que hay un gran número de pacientes con TB, VIH o ambas enfermedades. Estudios comparativos directos de los dos métodos en la práctica diaria, aunque escasos, sugieren que ELISpot tiene un índice menor de resultados indeterminados y probablemente un grado mayor de sensibilidad diagnóstica que ELISA realizado en sangre completa. Otra ventaja potencial de IGRA incluye la conveniencia logística, la necesidad de menos consultas para completar la prueba, evitar mediciones poco fiables y subjetivas, por ejemplo induración cutánea y la capacidad de realizar pruebas seriadas sin inducir fenómenos de reforzamiento (una falsa conversión de la TST por reforzamiento de la reactividad en pruebas subsiguientes realizadas en personas vacunadas con BCG y en los que están infectados con otras micobacterias). Para practicar los IGRA se necesita extraer la sangre de los pacientes y enviarla de manera oportuna al laboratorio. Por su alta especificidad y otras ventajas potenciales, es probable que IGRA sustituya a la TST para el diagnóstico de LTBI en situaciones de baja incidencia y altos ingresos, donde la reactividad cruzada por BCG podría tener un efecto adverso en la interpretación y utilidad de la TST.

Se han publicado lineamientos estadounidenses para utilizar IGRA para pruebas de LTBI. En Estados Unidos se prefiere realizar IGRA en lugar de TST en la mayoría de los sujetos mayores de cinco años que se someten a detección de LTBI. Sin embargo, en sujetos con gran riesgo de evolucionar a TB activa (como las personas infectadas por VIH), se puede usar una u otra (o ambas) pruebas, para llevar la sensibilidad a nivel óptimo. Ante la escasez de datos sobre el método IGRA en niños, en Estados Unidos se prefiere TST, y no LTBI para niños menores de cinco años. En Canadá y algunos países europeos se recomienda seguir una estrategia bifásica para personas con positividad en TST, es decir, después de TST inicial, se practica IGRA. Sin embargo, una TST puede reforzar una respuesta de IGRA si el intervalo entre una y otra es mayor de tres días.



**TRATAMIENTO Tuberculosis**

Los dos objetivos del tratamiento de la tuberculosis son: 1) interrumpir la transmisión al lograr que los pacientes no sean infectantes y 2) evitar la morbilidad y la muerte al curar a los enfermos de TB y al mismo tiempo evitar que surja resistencia a fármacos. El tratamiento farmacológico de la TB pudo iniciarse cuando se descubrió la estreptomocina, en 1943. Los ensayos clínicos aleatorizados indicaron claramente que la administración de estreptomocina a los pacientes con TB crónica disminuía la mortalidad y en la mayor parte de los casos lograba la curación. Sin embargo, esta monoterapia iba seguida muchas veces de la aparición de resistencia a la estreptomocina y del consiguiente fracaso terapéutico. Con la introducción del ácido para-aminosalicílico (PAS; *para-aminosalicylic acid*) y la isoniazida en la práctica clínica en los comienzos del decenio de 1950, se tornó un axioma que para curar la TB se necesitaba la administración concomitante de por lo menos dos fármacos, a los cuales el microorganismo fuese susceptible. Más tarde, los primeros ensayos clínicos demostraron que era preciso un tratamiento de larga duración (es decir, de 12 a 24 meses) para evitar las recidivas. Con la introducción de la rifampicina a comienzos de 1970 se inició la época de una quimioterapia eficaz de corta duración (<12 meses). El descubrimiento de que la pirazinamida, utilizada por primera vez en 1950, aumentaba la potencia de las pautas de isoniazida-rifampicina dio paso al ciclo terapéutico habitual de seis meses con estos tres fármacos.

**FÁRMACOS** Se considera que cuatro fármacos importantes son los de primera línea para tratar la tuberculosis: isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol (cuadro 165-2). Todos ellos se absorben satisfactoriamente por la vía oral, y entre 2 y 4 h después de su ingestión alcanzan niveles séricos máximos, para ser eliminados casi por completo en un plazo de 24 h. Estos fármacos se han recomendado por su actividad bactericida (capacidad de disminuir rápidamente el número de microorganismos viables y dejar al paciente sin la infección); su actividad esterilizante (capacidad de destruir todos los

bacilos y con ello esterilizar los tejidos afectados, lo cual se mide por su capacidad de evitar recidivas), y la cifra baja de inducción de resistencia a fármacos. En Estados Unidos existen también la rifapentina y la rifabutina, dos fármacos afines a la rifampicina que son útiles en determinados pacientes. [En el capítulo 168 se encuentra un análisis detallado de los fármacos utilizados para tratar la tuberculosis.](#)

Suelen utilizarse diversos fármacos de segunda línea, dado que cuentan con menor eficacia y un mayor grado de intolerabilidad y efectos tóxicos, solamente para tratar a personas con TB resistente a los fármacos de primera línea. En este grupo se incluyen aminoglucósidos inyectables como estreptomocina (antes fármaco de primera línea), kanamicina y amikacina; la capreomicina, un polipéptido inyectable; fármacos orales como etionamida, cicloserina, y PAS; y fluoroquinolonas. De las quinolonas se prefieren los fármacos de tercera generación: levofloxacina, gatifloxacina (ya no se comercializa en Estados Unidos por su alta toxicidad) y moxifloxacina. En la actualidad muy pocas veces se utiliza la amitiozona (tiacetazona) (más bien contra MDR-TB), porque origina reacciones cutáneas graves y a veces letales en sujetos infectados por VIH. Otros fármacos de eficacia no probada que se han utilizado para tratar individuos con resistencia a gran parte de los agentes de primera y segunda líneas son clofazimina, amoxicilina/ácido clavulánico, claritromicina, imipenem y linezolid. Dos fármacos nuevos en fase de investigación, OPC-67683, un nitroimidazol; y TMC207, una diarilquinolina, son activos contra MDR-TB y promisorios para acortar la duración del tratamiento necesario también para la TB farmacosuceptible. La moxifloxacina y la gatifloxacina (véanse párrafos anteriores) están en fase final de estudio clínico, como regímenes que acortan el tratamiento de cuatro meses en casos de TB farmacosuceptible.

**REGÍMENES** Los regímenes cortos estándar se dividen en los que tienen una fase inicial o bactericida, y otra fase de continuación o fase esterilizante. En la fase inicial se destruye la mayor parte de los bacilos tuberculosos, hay resolución de los síntomas y el paciente se torna no infeccioso. La fase de continuación es necesaria para eliminar las micobacterias persistentes y evitar recidivas. El régimen terapéutico más indicado contra casi todas las formas de TB en adultos y niños consiste en una fase inicial con duración de dos meses en la que se administran isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, seguida de una fase de continuación (cuatro meses) con el uso de isoniazida y rifampicina (cuadro 165-3). En los niños, es posible tratar casi todas las formas sin etambutol, en la fase intensiva. La administración de los fármacos puede ser diaria durante todo el ciclo o intermitente (tres veces por semana durante todo el ciclo o dos veces por semana después de la fase inicial del tratamiento diario, aunque la OMS no recomienda la opción de dos veces a la semana). Sin embargo, los pacientes infectados con VIH deben recibir su régimen en la fase inicial diariamente. La fase de continuación, consistente en rifapentina e isoniazida una vez por semana, es igualmente eficaz en individuos VIH-seronegativos con TB pulmonar no cavitaria, cuyos cultivos de esputo son negativos a los dos meses. El tratamiento intermitente es de particular utilidad en pacientes sometidos a tratamiento bajo observación directa (véase más adelante). En personas con TB pulmonar cavitaria y retraso en la conversión del cultivo de esputo (es decir, aquellos cuyo cultivo sigue siendo positivo a los dos meses), se ampliará el tratamiento tres meses más, para lograr un ciclo total de nueve meses. En pacientes con TB pulmonar cuyo cultivo de esputo es negativo, la duración del tratamiento puede disminuirse hasta un total de cuatro meses. Para evitar la neuropatía por isoniazida, habrá que agregar al régimen 10 a 25 mg/día de piridoxina, en personas muy propensas a sufrir deficiencia de vitamina B<sub>6</sub> (como los alcohólicos y desnutridos, las embarazadas, mujeres que amamantan y pacientes con trastornos como insuficiencia renal crónica, diabetes e infección por VIH, que también conllevan riesgo de neuropatía). El ciclo completo de tratamiento se define con mayor precisión por el número total de dosis recibidas que por la duración del régimen. En Estados Unidos, la *American Thoracic Society*, la *Infectious Diseases Society*

**CUADRO 165-2** Dosis recomendada<sup>a</sup> para el tratamiento inicial de la tuberculosis en adultos<sup>b</sup>

Fármaco	Dosis	
	Dosis diaria	Dosis tres veces por semana <sup>c</sup>
Isoniazida	5 mg/kg, máx. 300 mg	10 mg/kg, máx. 900 mg
Rifampicina	10 mg/kg, máx. 600 mg	10 mg/kg, máx. 600 mg
Pirazinamida	25 mg/kg, máx. 2 g	35 mg/kg, máx. 3 g
Etambutol <sup>d</sup>	15 mg/kg	30 mg/kg

<sup>a</sup> La duración de tratamiento para cada fármaco varía según el régimen, como se muestra en el cuadro 165-3.

<sup>b</sup> Las dosis para niños son similares, excepto que algunos autores recomiendan dosis más altas de isoniazida (10-15 mg/kg/día; 20-30 mg/kg intermitente) y rifampicina (10 a 20 mg/kg).

<sup>c</sup> Las dosis para administración una o dos veces por semana son las mismas para isoniazida y rifampicina, pero son más altas para pirazinamida (50 mg/kg con un máximo de 4 g/día) y etambutol (40 a 50 mg/día).

<sup>d</sup> En algunas circunstancias el etambutol puede sustituirse en la fase inicial del tratamiento con estreptomocina (15 mg/kg/día, con una dosis máxima de 1 g o 25-30 mg/kg tres veces por semana con una dosis máxima de 1.5 g). No obstante, la estreptomocina ya no se considera como fármaco de primera línea con base en las recomendaciones de ATS, IDSA o los *Centers for Disease Control and Prevention* de Estados Unidos.

**Fuente:** con base en las recomendaciones de la *American Thoracic Society*, la *Infectious Diseases Society of America*, y los *Centers for Disease Control and Prevention* de la Organización Mundial de la Salud.

**CUADRO 165-3** Regímenes antituberculosos recomendados

Indicación	Fase inicial		Fase de continuación	
	Duración en meses	Fármacos	Duración en meses	Fármacos
Casos nuevos con positividad en frotis o cultivos	2	HRZE <sup>a,b</sup>	4	HR <sup>a,c,d</sup>
Casos nuevos con negatividad de cultivos	2	HRZE <sup>a</sup>	4	HR <sup>a</sup>
Embarazo	2	HRE <sup>e</sup>	7	HR
Recidivas e ineficacia terapéutica (mientras llegan los resultados de los estudios de susceptibilidad)	3	HRZES <sup>f</sup>	5	HRE
Ineficacia <sup>g</sup> (fracaso)	—	—	—	—
Resistencia o intolerancia a H	Seis meses completos	RZE <sup>h</sup>		
Resistencia o intolerancia a R	El lapso completo de 12 a 18 meses	HZEQ <sup>i</sup>		
Resistencia a H + R	Durante 20 meses, como mínimo	ZEQ + S (u otro agente inyectable <sup>j</sup> )		
Resistencia a todos los fármacos de primera línea	Durante 20 meses, como mínimo	1 fármaco inyectable <sup>j</sup> + 3 de los 4 fármacos siguientes: etionamida, cicloserina, Q, PAS		
Intolerancia a Z	2	HRE	7	HR

<sup>a</sup> Todos los fármacos se pueden administrar diariamente o en forma intermitente (tres veces por semana en el lapso prefijado). A veces se recurre a un régimen que incluye la administración dos veces por semana después de dos a ocho semanas de terapia diaria, durante la fase inicial, aunque la OMS no lo recomienda.

<sup>b</sup> Se puede utilizar estreptomicina en vez del etambutol, pero ya no se le considera como fármaco de primera línea, según ATS/IDSA/CDC.

<sup>c</sup> La fase de continuación se extenderá a siete meses en el caso de pacientes con tuberculosis pulmonar cavitaria, en quienes persiste la presencia de micobacterias en el cultivo de esputo después de la fase inicial de tratamiento.

<sup>d</sup> Los individuos sin VIH y que tienen tuberculosis pulmonar no cavitaria en quienes los frotis de esputo en busca de micobacterias arrojan resultados negativos después de la fase inicial de tratamiento, pueden recibir en la fase de continuación rifapentina/isoniazida una vez por semana.

<sup>e</sup> Es probable utilizar un régimen de seis meses a base de pirazinamida de modo seguro durante el embarazo, y lo recomiendan la OMS y la *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*. Si el régimen inicial de tratamiento no incluyó a la pirazinamida, la duración mínima del tratamiento es de nueve meses.

<sup>f</sup> Después de dos meses se interrumpirá el uso de estreptomicina. Los resultados de susceptibilidad a fármacos son los que rigen la mejor opción medicamentosa.

<sup>g</sup> El régimen se ajusta con base en los resultados de los estudios de susceptibilidad a fármacos. El hecho de contar con métodos moleculares rápidos para identificar resistencia a fármacos permite emprender un régimen adecuado desde el comienzo del tratamiento.

<sup>h</sup> La inclusión de una fluoroquinolona puede reforzar el régimen en el caso de sujetos con enfermedad extensa.

<sup>i</sup> La estreptomicina en los primeros dos meses puede reforzar el régimen en el caso de pacientes con enfermedad extensa.

<sup>j</sup> Amikacina, kanamicina o capreomicina. Los agentes mencionados deben utilizarse durante seis meses como mínimo, y cuatro meses después de la conversión del cultivo. Si se confirma la susceptibilidad a la estreptomicina se podrá utilizar como fármaco inyectable.

**Abreviaturas:** E, etambutol; H, isoniazida; PAS, ácido para-aminosalicílico; Q, una quinolona; R, rifampicina; S, estreptomicina; Z, pirazinamida.

of America y los CDC han publicado conjuntamente recomendaciones específicas sobre el número necesario de dosis en cada uno de los regímenes terapéuticos. En algunos países en vías de desarrollo, donde hay limitada capacidad para asegurar el cumplimiento del tratamiento, es aceptable un régimen de continuación con isoniazida y etambutol administrados en forma diaria por seis meses. Sin embargo, el régimen mencionado se acompaña de un índice mayor de recidiva e ineficacia, en particular en sujetos infectados por VIH, y por esa razón la OMS no lo recomienda más.

El incumplimiento de los regímenes terapéuticos, observado en todo el mundo, constituye el impedimento más importante para la curación. Además, los bacilos tuberculosos tienden más a la farmacoresistencia en las personas que no cumplen el régimen. El cumplimiento del tratamiento puede verse perturbado por factores tanto del paciente como del personal de salud. Entre los primeros están la incredulidad de que la enfermedad sea grave o la de que el tratamiento será beneficioso; la coexistencia de otros trastornos médicos (en particular el consumo de estupefacientes); la falta de una red de apoyo social y la pobreza, ligada al desempleo y la indigencia. Entre los factores propios de los prestadores de servicios que mejoran el cumplimiento terapéutico están la enseñanza y el aliento brindado a los pacientes, el ofrecimiento de horarios cómodos para la atención clínica y la procuración de incentivos y otras provisiones, como alimentos y dinero para el transporte. Además de medidas específicas contra el incumplimiento se aplican otras dos estrategias:

tratamiento bajo observación directa y uso de productos con combinaciones farmacológicas en dosis fijas. Ya que es tan difícil prever qué pacientes cumplirán con el tratamiento, se debe practicar la supervisión directa, particularmente en la fase inicial. En Estados Unidos, los programas de control de la TB aplicados por las autoridades locales de salud pública incluyen la supervisión del tratamiento. Esta previsión ha incrementado la proporción de pacientes que completan sus regímenes y ha aminorado enormemente la probabilidad de recidiva y resistencia adquirida a fármacos. Se cuenta con productos de combinación farmacológica en dosis fijas (como isoniazida/rifampicina, isoniazida/rifampicina/pirazinamida e isoniazida/rifampicina/pirazinamida/etambutol) (excepto la combinación de cuatro fármacos en Estados Unidos), que se han recomendado decididamente para llevar al mínimo la probabilidad de errores de prescripción y la aparición de resistencia favorecida por la monoterapia. Con algunas de estas presentaciones combinadas se ha observado que la biodisponibilidad de la rifampicina es inferior. En Estados Unidos y en Europa, las autoridades competentes aseguran que las presentaciones combinadas son de buena calidad, pero no es posible garantizar esta clase de vigilancia en países con menos recursos. En el cuadro 165-3 se presentan otras pautas dirigidas a pacientes que presentan intolerancia o efectos secundarios a los fármacos. Sin embargo, es raro que los efectos secundarios desfavorables obliguen a interrumpir cualesquiera de los fármacos de primera línea y a sustituirlos por estas otras pautas alternativas.

**VIGILANCIA DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y DE LOS EFECTOS TÓXICOS** El estudio bacteriológico es esencial para vigilar la respuesta al tratamiento de la TB. El esputo de los pacientes con lesiones pulmonares debe analizarse mensualmente hasta que los cultivos se vuelvan negativos. Con el régimen recomendado, el esputo se negativiza en más de 80% de los pacientes al final del segundo mes de tratamiento. Y al final del tercero, los cultivos de esputo deberán ser negativos prácticamente en todos los enfermos. En algunos, en particular los que tienen una forma cavitaria extensa y abundantes microorganismos, el cultivo se negativiza antes que el frotis del esputo. Este fenómeno se debe probablemente a que en la expectoración y en el examen microscópico se encuentran bacilos muertos. Como se señaló en párrafos anteriores, requerirá tratamiento ampliado todo individuo con enfermedad cavitaria en quien no se logre la conversión del cultivo de esputo en dos meses. Cuando los cultivos del esputo sigan siendo positivos pasados tres o más meses debe sospecharse resistencia a los fármacos y fracaso del tratamiento o poco apego al régimen terapéutico (véase más adelante). Al final del tratamiento debe recogerse una muestra del esputo para verificar que se haya conseguido la curación. Si no son prácticos los cultivos en busca de micobacterias, se emprenderá la vigilancia por medio del examen de frotis en busca de AFB, a los dos, cinco y seis meses. En caso de que los frotis sigan siendo positivos a los dos meses, se repetirá dicho estudio a los tres meses. Los casos con frotis que resulten positivos después de tres meses de tratamiento con certeza plena de que el paciente cumplió con la farmacoterapia, señalan ineficacia terapéutica y posible resistencia a fármacos. Por tal razón, habrá que practicar métodos para valorar la susceptibilidad a fármacos. Es más difícil la vigilancia bacteriológica de sujetos con TB extrapulmonar y a menudo es imposible. En tales casos, habrá que valorar sobre bases clínicas y radiográficas la respuesta al tratamiento.

No se aconseja vigilar la respuesta mediante radiografías de tórax seriadas durante la quimioterapia antimicrobiana, ya que los cambios radiográficos se pueden presentar después de la respuesta bacteriológica y tienen poca sensibilidad. Una vez finalizado el tratamiento no se recomienda mantener la vigilancia por medio del esputo ni de la radiografía de tórax. Ahora bien, al terminar el tratamiento se puede obtener una radiografía de tórax para fines comparativos en el caso de que el paciente presentara síntomas de recidiva de la TB meses o años después. Hay que pedir a los pacientes que informen inmediatamente y pidan ayuda médica en el caso de que vuelvan a tener síntomas.

Durante el tratamiento hay que vigilar la posible aparición de efectos secundarios originados por los fármacos (cuadro 165-3). La reacción secundaria más importante es la hepatitis. Los pacientes deben conocer en detalle los síntomas de la hepatitis inducida por los fármacos (p. ej., orina oscura, pérdida de apetito), y siempre que aparezcan esos síntomas hay que aconsejarles que interrumpan de inmediato el tratamiento y acudan a su médico. Aunque no se aconseja sistemáticamente la vigilancia bioquímica, todos los pacientes adultos deben tener unos valores basales de las pruebas funcionales hepáticas (p. ej., análisis de las aminotransferasas hepáticas y de la bilirrubina sérica). Los pacientes mayores, los que tienen antecedente de hepatopatía (especialmente hepatitis C) y los que consumen alcohol a diario deben estar vigilados de modo estricto (es decir, cada mes), con determinaciones repetidas de las aminotransferasas durante la primera fase del tratamiento. Hasta 20% de los pacientes experimenta ligeras elevaciones de la aspartato aminotransferasa (hasta el triple del límite superior normal) pero sin síntomas asociados ni consecuencia alguna. El tratamiento debe interrumpirse en los pacientes con síntomas de hepatitis y en los que tienen elevaciones intensas (cinco o seis veces lo normal) de la aspartato aminotransferasa, para volver a administrar los fármacos, uno a uno, después de que la función hepática se haya normalizado. Las reacciones de hipersensibilidad suelen obligar a suspender todos los fármacos y a probar nuevamente su tolerancia para descubrir al medicamento causante. Puesto que hay muchas pautas terapéuticas, no suele ser necesario desensibilizar al paciente (aunque se puede hacer). La hiperuricemia y las artralgias causadas por la pirazinami-

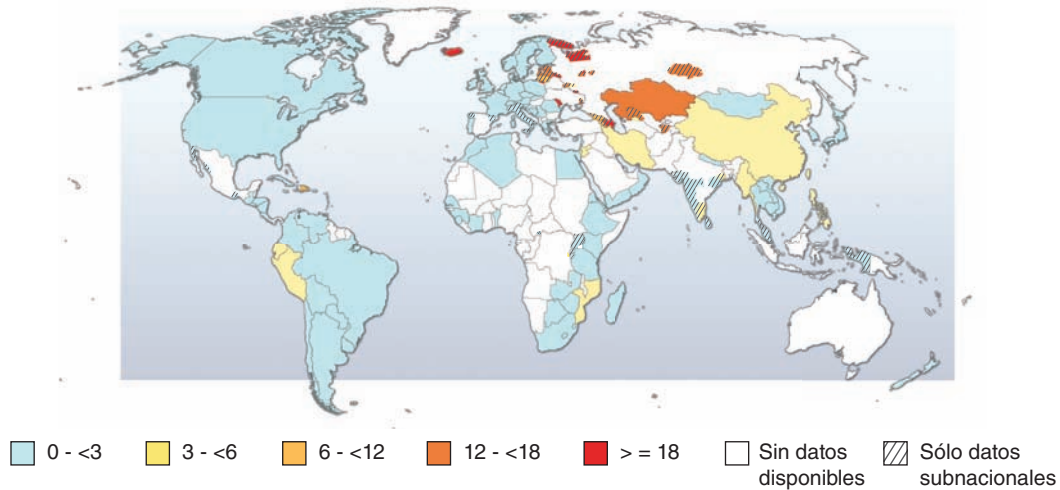
da en general se pueden tratar con ácido acetilsalicílico; sin embargo, la pirazinamida debe suspenderse si aparece artritis gotosa. Los pacientes que presentan trombocitopenia autoinmunitaria secundaria al tratamiento con rifampicina no deben tomar ese fármaco en lo sucesivo. Igualmente, la aparición de neuritis óptica debida al etambutol y de lesión del octavo par craneal a causa de la estreptomycinina son signos que obligan a interrumpir definitivamente los fármacos correspondientes. Otras manifestaciones frecuentes de intolerancia a los fármacos, como el prurito y las molestias digestivas, se pueden tratar como de costumbre sin necesidad de interrumpir el tratamiento.

**FRACASOS TERAPÉUTICOS Y RECIDIVAS** Como ya se ha señalado, se debe sospechar fracaso terapéutico cuando el frotis, los cultivos del esputo, o ambos sigan siendo positivos al cabo de tres meses de tratamiento. Para poder tratar a estos pacientes es indispensable probar la sensibilidad de la cepa aislada en ese momento frente a los fármacos de primera y segunda líneas. Si se cuenta con tecnología habrá que realizar un método molecular inicial para valorar la resistencia a la rifampicina. Si se supone que los resultados de esas pruebas de sensibilidad se conocerán en pocas semanas, se puede posponer la nueva pauta terapéutica hasta ese momento. Pero si la situación clínica del paciente se deteriora, quizá convenga realizar un primer cambio de pauta. En este último caso se añade siempre, por norma, más de un fármaco a la pauta que ha fracasado; se deben añadir dos o, mejor aún, tres fármacos nuevos no utilizados anteriormente a los cuales el bacilo pueda ser susceptible. El paciente puede seguir tomando isoniazida y rifampicina junto con los nuevos fármacos hasta que se obtengan los resultados de las pruebas de sensibilidad.

En las personas que muestran recidiva después de que, al parecer, se obtuvieron buenos resultados con el tratamiento (recaídas), son menores las posibilidades de que tengan cepas farmacorresistentes (véase adelante), que los pacientes en que ha sido ineficaz el tratamiento. Ahora bien, si la pauta administrada al principio no contenía rifampicina, es muy probable que exista resistencia a la isoniazida. La resistencia adquirida es rara en los pacientes que recaen tras finalizar un ciclo terapéutico corto. Sin embargo, es prudente empezar a tratar todas las recidivas con los cuatro fármacos de primera línea más estreptomycinina, mientras se esperan los resultados de las pruebas de sensibilidad. En países con menores recursos y en otras situaciones en que no se dispone sistemáticamente de medios e instituciones que se encarguen del cultivo y métodos de susceptibilidad a fármacos, la OMS recomienda utilizar en todos los casos de recidiva e ineficacia terapéutica un régimen estándar con los cuatro fármacos de primera línea al que se agregará estreptomycinina. Los individuos en quienes el tratamiento fue ineficaz deben ser sometidos a un régimen empírico que incluya fármacos de segunda línea con base en sus antecedentes de tratamiento antituberculoso y los perfiles de resistencia a medicamentos en esa población (cuadro 165-3). Una vez que se cuente con los resultados de los estudios de susceptibilidad a fármacos habrá que hacer ajustes en el régimen medicamentoso con base en tales datos.

**TUBERCULOSIS RESISTENTE A LOS FÁRMACOS** La resistencia de una cepa de *M. tuberculosis* a un determinado fármaco se adquiere a través de mutaciones puntuales espontáneas que se producen en el genoma de la micobacteria, un fenómeno que ocurre con una frecuencia escasa, pero previsible ( $10^{-7}$ ,  $10^{-10}$  en fármacos clave). Como no existe resistencia cruzada entre los fármacos de uso habitual, las probabilidades de que una cepa sea resistente a dos medicamentos se pueden calcular multiplicando las probabilidades de resistencia a cada fármaco por separado y, por tanto, serán bajas. La aparición de TB resistente a los fármacos se debe siempre al uso de la monoterapia (es decir, a que el médico no ha prescrito por lo menos dos medicamentos con actividad contra el bacilo tuberculoso) o a que el paciente no ha tomado correctamente el tratamiento prescrito. La resistencia de la TB a los fármacos puede ser primaria o adquirida. Se conoce como resistencia primaria a aquella en que surge una cepa que infecta a un paciente que no había recibido tratamiento. La





**Figura 165-9** Porcentaje de nuevos casos de tuberculosis que mostraron resistencia a múltiples fármacos en todos los países encuestados por la OMS/Union Global Drug Resistance Surveillance Project durante el periodo 1994 a 2008. (Véase también el pie de la figura 165-2. Cortesía del Stop TB Department, WHO; con autorización.)

resistencia adquirida aparece y evoluciona durante la práctica de un régimen inapropiado. En Estados Unidos y el occidente de Europa, en términos generales son bajos los índices de resistencia primaria y la más común es la resistencia a la isoniazida. En Estados Unidos las cifras de resistencia primaria a isoniazida han mostrado estabilidad en niveles de 7 a 8%, pero el índice de MDR-TB primaria ha disminuido de 2.5% en 1993 a 1% a partir del año 2000. Los índices de resistencia son mayores en sujetos nacidos en otras naciones y en personas infectadas por VIH. Como se describió, la MDR-TB ha sido un problema cada vez más grave en algunas zonas, en particular en algunos estados de la antigua Unión Soviética y otras zonas de Asia (fig. 165-9). Un hecho cada vez más grave es la aparición reciente de XDR-TB prácticamente imposible de tratar, causada por cepas MDR resistentes a todas las fluoroquinolonas, y como mínimo a uno de los fármacos inyectables de tercera línea (amikacina, kanamicina y capreomicina). La TB resistente se puede evitar cumpliendo los principios fundamentales del tratamiento: empleo de dos fármacos bactericidas por lo menos a los que el microorganismo es sensible, el uso de productos de combinación farmacológica en dosis fija y comprobación de que los pacientes cumplen el tratamiento durante el periodo prescrito.

El régimen de seis meses que se describe en el cuadro 165-3 suele ser eficaz en pacientes cuya enfermedad fue resistente a la isoniazida en un principio, pero es prudente incluir por lo menos al etambutol y quizá a la pirazinamida durante los seis meses completos. En tales casos la isoniazida probablemente no contribuye a un resultado satisfactorio y será mejor omitirla. En sujetos con enfermedad extensa se puede agregar una fluoroquinolona. Los individuos cuyas cepas muestran monoresistencia a la rifampicina deben ser sometidos a un régimen que contenga isoniazida, pirazinamida, etambutol y una fluoroquinolona, durante 12 a 18 meses. La TB de tipo MDR es más difícil de tratar que la causada por un microorganismo farmacosensible, en particular porque es muy frecuente la resistencia a otros productos de primera línea y también a la isoniazida y la rifampicina. Para tratar la TB por cepas resistentes a la isoniazida y la rifampicina habrá que recurrir a combinaciones de una fluoroquinolona, etambutol, pirazinamida y estreptomina, o en el caso de cepas resistentes también a este último antibiótico, usar otro fármaco inyectable (amikacina, kanamicina o capreomicina). En los pacientes con bacilos resistentes a todos los fármacos de primera línea se puede obtener la curación administrando cuatro fármacos de segunda línea, uno de ellos inyectable (cuadro 165-3). En estos casos se desconoce la duración más idónea del tratamiento, pero se recomienda mantenerlo hasta 20 meses. Los individuos afectados por XDR-TB tienen menos opciones terapéuticas y su pronóstico es

mucho más grave. Sin embargo, estudios de observación han señalado que el tratamiento intensivo de casos, que comprende valoración temprana de susceptibilidad a fármacos, combinación racional de al menos cinco medicamentos, reajuste del régimen, terapia con observación directa estricta, vigilancia bacteriológica y apoyo intensivo al paciente, puede culminar en índices de curación de 60%, e incluso puede impedir el fallecimiento. El cuadro 165-4 describe la forma de tratar a los enfermos de XDR-TB. En el caso de enfermedad localizada y suficiente reserva pulmonar cabe pensar en la lobectomía y la neumectomía. El tratamiento de individuos con MDR-TB y XDR-TB se complica por intervención de factores sociales y médicos, razón por la cual la atención de ellos óptimamente debería realizarse en centros especializados o en el caso de no contar con ellos, en el contexto de programas que cuenten con recursos y capacidad adecuados.

**TUBERCULOSIS QUE ACOMPAÑA A INFECCIÓN POR VIH** En términos generales, los regímenes terapéuticos estándar son igualmente eficaces en individuos con ataque por VIH y sin él. Sin embargo, en enfermos infectados de VIH pueden ser intensos los efectos adversos de los fármacos. Se han planteado tres consideraciones importantes en el tratamiento antifímico de pacientes infectados por VIH: la mayor frecuencia de reacciones paradójicas, de interacciones medicamentosas entre ART y las rifamicinas, y la aparición de monoresistencia a la rifampicina con la administración intermitente demasiado espaciada. IRIS, es decir la exacerbación de síntomas y signos de TB, fue un cuadro que se describió en párrafos anteriores. Todos los individuos con TB e infección por VIH son candidatos para ART y habrá que comenzarla en forma óptima tan pronto sea posible dentro de las primeras ocho semanas de la terapia antituberculosa. La rifampicina, inductor potente de enzimas del sistema del citocromo P450, disminuye las concentraciones séricas de muchos inhibidores de proteasa de VIH y de algunos inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, fármacos esenciales utilizados en la ART. En los casos en cuestión, en vez de la rifampicina se ha recomendado usar rifabutina, que posee una actividad inductora de enzimas mucho menor. Sin embargo, se necesitan ajustes de la dosis de la rifabutina, de los antirretrovirales o de ambos tipos de fármacos. Las recomendaciones a menudo no están actualizadas, razón por la cual se recomienda consultar el sitio de los CDC ([www.cdc.gov/tb](http://www.cdc.gov/tb)). Algunos estudios en seres humanos han observado que los individuos con TB y también infección por VIH, en fase avanzada de la inmunodepresión (recuento de linfocitos T CD4+ <100/μl) son propensos a ineficacia terapéutica y recidiva por parte de microorganismos resistentes a la rifampicina cuando son tratados con

### CUADRO 165-4 Lineamientos terapéuticos para pacientes que tienen XDR-TB confirmada o sospecha de la misma

1. Utilizar cualesquiera de los fármacos orales de primera línea que puedan ser eficaces.
2. Utilizar un fármaco inyectable al cual sea susceptible la cepa y pensar en la duración amplia de su uso (12 meses o tal vez todo el periodo de tratamiento). Si la cepa es resistente a todos los fármacos inyectables, se recomienda utilizar un fármaco que no haya recibido el enfermo.<sup>a</sup>
3. Utilizar una fluoroquinolona de la última generación como moxifloxacina.
4. Utilizar todos los agentes orales de segunda línea (ácido para-aminosalicílico, cicloserina, etionamida o protionamida), que no hayan sido utilizados ampliamente en un régimen previo, o si existe la posibilidad de que sean eficaces.
5. Usar dos o más de los fármacos siguientes, de utilidad “incierto”: clofazimina, amoxicilina/ácido clavulánico, claritromicina, imipenem, linezolid y tiacetazona.
6. Pensar en el tratamiento con dosis altas de isoniazida si se corrobora un bajo nivel de resistencia a ella.
7. Pensar en la cirugía complementaria en caso de enfermedad localizada.
8. Imponer medidas enérgicas de control de la infección.
9. Empezar el tratamiento directamente observado estricto y el cumplimiento absoluto y también vigilancia integral de tipo bacteriológico y clínico.

<sup>a</sup> Se plantea esta recomendación porque a pesar de que son satisfactorias la reproducibilidad y confiabilidad de los métodos de valoración de susceptibilidad con agentes inyectables, son escasos los datos de la correlación de la eficacia clínica con los resultados de pruebas. Son muy escasas las opciones con XDR-TB, y algunas cepas pueden ser afectadas *in vivo* por un fármaco inyectable a pesar de que son resistentes *in vitro*.

**Fuente:** adaptado de la Organización Mundial de la Salud, 2008.

regímenes que contienen dicho antibiótico en un esquema “altamente intermitente” (es decir una o dos veces por semana). En consecuencia, se recomienda que dichos pacientes reciban tratamiento diario, por lo menos durante la fase inicial.

**SITUACIONES CLÍNICAS ESPECIALES** Aunque hay pocos estudios clínicos comparativos sobre el tratamiento de la TB extrapulmonar, las pruebas disponibles indican que gran parte de las formas de esta enfermedad puede tratarse con la pauta de seis meses de duración que se aconseja a los pacientes con TB pulmonar. La *American Academy of Pediatrics* recomienda que los niños con TB osteoarticular, meningitis tuberculosa o TB miliar se traten por lo menos durante nueve a 12 meses. El tratamiento de la TB puede complicarse si coexisten otros problemas médicos subyacentes que exigen atención especial. En general, a los pacientes con insuficiencia renal crónica no se les deben administrar aminoglucósidos, y el etambutol sólo debe utilizarse si se pueden vigilar sus concentraciones séricas. La isoniazida, la rifampicina y la pirazinamida se pueden prescribir en las dosis habituales cuando la insuficiencia renal es leve o moderada, pero las dosis de isoniazida y pirazinamida deben reducirse en todos los pacientes con insuficiencia renal grave, salvo en los sometidos a hemodiálisis. Los pacientes con hepatopatía plantean un problema especial dada la hepatotoxicidad de la isoniazida, la rifampicina y la pirazinamida. Los pacientes con hepatopatía grave pueden recibir tratamiento con etambutol, estreptomina y tal vez con otro fármaco (p. ej., una fluoroquinolona); si es necesario puede administrarse isoniazida y rifampicina bajo supervisión estrecha. La pirazinamida debe evitarse en los pacientes con insuficiencia hepática. La silicotuberculosis obliga a prolongar el tratamiento otros dos meses como mínimo.

La mejor pauta para las embarazadas (cuadro 165-3) consiste en nueve meses de tratamiento con isoniazida y rifampicina complementados con etambutol durante los dos primeros meses. La OMS ha recomendado el uso sistemático de pirazinamida en mujeres embarazadas, pero este fármaco ya no se recomienda en Estados Unidos porque se carece de datos suficientes para documentar su

seguridad en el embarazo. La estreptomina está contraindicada porque se sabe que lesiona el octavo par craneal del feto. El tratamiento de la TB no es una contraindicación para la lactancia; la mayor parte de los fármacos administrados aparece en pequeñas cantidades en la leche materna, pero en concentraciones tan bajas que carecen de utilidad profiláctica o terapéutica para el niño.

La valoración médica de casos de difícil tratamiento la proporcionan los *CDC Regional Training and Medical Consultation Centers* ([www.cdc.gov/tb/education/rtmc/](http://www.cdc.gov/tb/education/rtmc/)).

### PREVENCIÓN

Lo mejor para evitar la TB es diagnosticar y aislar rápidamente los casos infecciosos y emprender el tratamiento apropiado hasta que los pacientes sean calificados como no infectantes (por lo común dos a cuatro semanas después de comenzar el tratamiento apropiado) y se considere que la enfermedad ya curó. Otras estrategias consisten en la vacunación con BCG y el tratamiento de la infección tuberculosa latente en los individuos muy proclives a avanzar hasta la enfermedad activa.

### VACUNACIÓN CON BCG

La BCG se obtuvo de una cepa atenuada de *M. bovis* y se administró por primera vez al ser humano en 1921. En todo el mundo se dispone de diversas vacunas BCG; todas se derivan de la cepa original, pero las vacunas varían en eficacia, que va desde 80% hasta prácticamente cero en estudios clínicos con asignación al azar y comparados con placebo. En los recientes estudios de observación (estudios de casos y testigos, de cohortes históricas y transversales) se ha encontrado una gama igualmente amplia de eficacia en las regiones donde los lactantes son vacunados al nacer. Estos estudios también han demostrado que, con la vacunación, los lactantes y los niños pequeños quedan muy protegidos frente a las formas relativamente graves de la TB, como la meningitis tuberculosa y la TB miliar. La vacuna BCG es inocua y rara vez causa complicaciones graves. La respuesta hística local comienza dos o tres semanas después de la vacunación, con formación de cicatrices y curación en un plazo de tres meses. En 1 a 10% de las personas vacunadas aparecen efectos secundarios; el más frecuente una úlcera en el sitio de la vacunación y una linfadenitis regional. Las cepas de las vacunas han producido osteomielitis casi una vez por cada millón de dosis, aproximadamente. La infección diseminada (“BCGitis”) y la muerte debida a la BCG han ocurrido en uno a 10 casos por cada 10 millones de dosis administradas, aunque estos problemas han afectado casi exclusivamente a las personas con déficit inmunitarios, como los niños con el síndrome de inmunodeficiencia combinada grave o los adultos infectados por el VIH. Tras la vacunación con BCG aparece positividad a la prueba de TST, que tiende a desvanecerse con el tiempo. La positividad o el tamaño de las reacciones cutáneas a la TST que se observan después de la vacunación no permiten prever el grado de protección conseguida.

En los países con gran prevalencia de TB se aconseja la vacunación sistemática con BCG al nacer. Pero en Estados Unidos, dado el escaso riesgo de transmisión de la TB y el carácter inseguro de la protección conferida por la BCG, nunca se ha recomendado su empleo generalizado. Los adultos y niños infectados con VIH no deben recibir la vacuna BCG. Tampoco deben recibirla los lactantes de quienes se desconoce su estado en relación con VIH, pero que tienen signos y síntomas compatibles con la infección por dicho virus o que nacieron de madres infectadas.

### TRATAMIENTO Tuberculosis latente

El tratamiento de personas selectas con LTBI se dirige a prevenir la enfermedad activa. Esta medida (conocida como *quimioterapia preventiva* o *quimioprofilaxis*) se basa en los resultados obtenidos en gran número de estudios clínicos aleatorizados comparados con placebo donde se ha demostrado que un ciclo de seis a 12 meses de isoniazida disminuye en 90% el riesgo de que las personas infectadas

**CUADRO 165-5** Diámetro de reacción a la tuberculina y tratamiento de la infección latente por *M. tuberculosis*

Grupo de riesgo	Diámetro (en mm) de la reacción a la tuberculina
Personas infectadas por VIH o sujetos que reciben tratamiento con inmunosupresores	≥5
Contacto muy estrecho con tuberculosos	≥5 <sup>a</sup>
Lesiones fibróticas en las radiografías de tórax	≥5
Infección reciente (2 años o menos)	≥10
Trastornos médicos de alto riesgo <sup>b</sup>	≥10
Personas con bajo riesgo <sup>c</sup>	≥15

<sup>a</sup> Los contactos tuberculino-negativos, en particular los niños, deben recibir profilaxis dos a tres meses después de concluida la fase de contacto, tras lo cual se repite la prueba de TST. Las personas cuyos resultados siguen siendo negativos podrán interrumpir las medidas profilácticas. Los contactos infectados por VIH deben recibir un ciclo completo de tratamiento, sean cuales sean los resultados de la TST.

<sup>b</sup> Incluye diabetes mellitus, algunas enfermedades de la sangre y el sistema reticuloendotelial, consumo de drogas inyectables (con seronegatividad de VIH), nefropatía terminal y situaciones clínicas que implican adelgazamiento rápido.

<sup>c</sup> TST no está indicada en personas de bajo riesgo, excepto para propósitos laborales donde se anticipa detección longitudinal por TST. La decisión de emprender tratamiento debe basarse en consideraciones individuales de riesgo/beneficio.

padezcan una TB activa. Cuando se analizan los datos disponibles se observa que la duración óptima del tratamiento es de nueve a 10 meses. Si no hay reinfecciones, se supone que el efecto protector durará toda la vida. Los ensayos clínicos han demostrado también que la isoniazida disminuye los casos de TB entre las personas TST-positivas infectadas por el VIH. Los estudios realizados en los pacientes infectados por el VIH han demostrado la eficacia de ciclos terapéuticos más cortos con rifampicina.

Los sujetos que requieren tratamiento de TB latente (cuadro 165-5) se descubren en ciertos grupos de población gracias a la ejecución de la prueba de TST o IGRA. Para realizar dicha prueba deben inyectarse por vía intradérmica 5 U de tuberculina del PPD estabilizado con polisorbato en la superficie de flexión del antebrazo (técnica de Mantoux). Ya no se recomiendan las pruebas por multipunción. Las reacciones se leen en 48 a 72 h en su diámetro transversal de induración (en milímetros); no se considera el diámetro del eritema. En algunas personas, la reactividad a la TST se va perdiendo con el tiempo, pero se puede recuperar practicando una segunda prueba después de una semana o más de la primera (es decir, prueba en dos tiempos). En las personas que se someten periódicamente a la prueba de TST, como los profesionales sanitarios o los individuos ingresados en centros de cuidados crónicos, una primera prueba en dos tiempos puede evitar que las reacciones de reforzamiento se interpreten erróneamente como casos en los que la TST se ha vuelto positiva. El límite que separa a una prueba cutánea positiva (y por tanto la indicación terapéutica) de otra negativa depende de las probabilidades de que la reacción corresponda a una verdadera infección y de que el individuo, si está verdaderamente infectado, enferme de TB (cuadro 165-5). De ahí que las reacciones con una induración ≥5 mm de diámetro se consideren positivas en quienes han tenido contactos con casos contagiosos, en las personas infectadas por el VIH, sujetos que toman fármacos inmunodepresores, y en las personas sin tratamiento anterior cuyas radiografías de tórax sean compatibles con una TB curada. El límite de 10 mm se considera positivo para casi todas las demás personas expuestas al riesgo; y el límite de 15 mm para los que tienen muy poco riesgo de padecer la TB si se infectan. (Excepto con fines de reclutamiento laboral, donde se anticipa la detección longitudinal, no está indicada la prueba cutánea con tuberculina para personas con bajo riesgo.) El tratamiento debe considerarse para personas con TB en países donde la TB es endémica o que tienen antecedente de vacu-

nación con BCG. Una reacción positiva en un análisis IGRA se basa en las recomendaciones de los fabricantes. En lo que se refiere al método ELISpot, se detecta una zona de incertidumbre (5 a 7 puntos) en que son los factores epidemiológicos y clínicos los que guían la decisión de emprender tratamiento con LTBI. La estrategia anterior también ha sido sugerida ante la interpretación de resultados con una técnica a base de sangre completa, que sean cercanos a los límites recomendados en lo que se refiere a positividad de una prueba (0.35 UI de IFN- $\gamma$ ). También son aptos para el tratamiento algunos individuos con resultados negativos de TST e IGRA. Los lactantes y los niños que han estado en contacto con casos contagiosos deben ser tratados y sometidos a otra prueba cutánea dos o tres meses después de cesar el contacto. Es necesario interrumpir el tratamiento en personas cuyos resultados de la prueba siguen siendo negativos. Los individuos infectados por VIH que han estado expuestos a un tuberculoso infectante deben recibir tratamiento independientemente de los resultados de TST. Es importante la detección inicial y cuidadosa de cualquier candidato infectado por VIH para recibir tratamiento contra LTBI para descartar TB activa, y en tal caso se necesitaría tratamiento completo.

La isoniazida se toma diariamente en dosis de 5 mg/kg (hasta 300 mg/día) durante nueve meses (cuadro 165-6). Basándose en los análisis de rentabilidad tiempo atrás se recomendaba que el tratamiento durara seis meses, y esta norma puede mantenerse en los adultos VIH-negativos que tienen una radiografía de tórax normal cuando las cuestiones económicas son importantes. Si se puede y se desea realizar un tratamiento supervisado, la isoniazida debe ser administrada en dosis de 15 mg/kg (hasta 900 mg) dos veces por semana. Otro régimen para adultos consiste en la administración diaria de rifampicina durante cuatro meses. En el Reino Unido se recomienda un régimen de tres meses con isoniazida y rifampicina para adultos y niños. Un régimen que solía recomendarse, de rifampicina y pirazinamida durante dos meses, se vio aunado a efectos tóxicos hepáticos muy graves y a veces fatales, así que en general no se recomienda. El régimen de rifampicina debe considerarse en personas que pudieran estar infectadas por una cepa resistente a la isoniazida. Mientras se cuenta con los resultados de un estudio a gran escala del tratamiento para la LTBI realizado en Estados Unidos por los CDC, es posible que constituya una opción un régimen de isoniazida y rifampentina, una vez por semana durante 12 semanas. Aún más, están en marcha estudios en seres humanos para valorar la eficacia de la administración de isoniazida a largo plazo (p. ej., durante tres años, como mínimo). No debe administrarse isoniazida a pacientes con hepatopatía activa. Los más propensos a sufrir efectos tóxicos hepáticos (los que beben alcohol todos los días y los que tienen el antecedente de hepatopatía), deben someterse siempre a evaluación basal de la función hepática que luego se repite cada mes. Todos los pacientes deben recibir instrucciones detalladas sobre la hepatitis y sobre la necesidad de suspender el tratamiento en cuanto aparezcan síntomas de ésta. Es más, mensualmente hay que observar e interrogar a los pacientes durante todo el tratamiento sobre la posible aparición de efectos desfavorables y, en cada visita, sólo se les deben proporcionar los fármacos que necesiten para un mes.

A veces es más difícil conseguir que cumplan el tratamiento las personas con infección latente que las afectadas por una TB activa. Si se trata a los familiares de un caso de TB activa, probablemente será más fácil conseguir la vigilancia y cumplimiento del tratamiento de esas personas. Si es posible supervisar el tratamiento dos veces por semana aumenta la probabilidad de cumplirlo en su totalidad. También puede resultar útil el empleo de incentivos, igual que se hace para tratar los casos activos.

**PRINCIPIOS DE CONTROL DE LA TUBERCULOSIS**

La máxima prioridad de cualquier campaña de prevención de la tuberculosis es diagnosticar de inmediato a los pacientes afectados y tratarlos bajo observación directa con un ciclo corto de quimioterapia antimicrobiana. Además, en los países con baja incidencia de la enfermedad y con recursos suficientes (esto también sucede cada vez más en los países en desarrollo) se aconseja la detección sistemática de las poblaciones de



**CUADRO 165-6** Regímenes farmacológicos revisados para tratar la infección tuberculosa latente (LTBI) en adultos

Fármaco	Intervalo y duración	Comentarios <sup>a</sup>	Cuantificación <sup>b</sup> (evidencia <sup>c</sup> )	
			VIH negativo	Infectados por VIH
Isoniazida	Diario por 9 meses <sup>d,e</sup>	En personas con infección por VIH puede administrarse isoniazida junto con inhibidores nucleosídicos de transcriptasa inversa; inhibidores de proteasa o NNRTI	A (II)	A (II)
	Dos veces por semana durante 9 meses <sup>d,e</sup>	Si se utiliza el esquema de dos dosis por semana, habrá que emprender DOT	B (II)	B (II)
	Diario por 6 meses <sup>e</sup>	Este régimen no está indicado en personas con infección por VIH, con lesiones fibróticas en la radiografía de tórax, ni en niños	B (I)	C (I)
	Dos veces por semana durante 6 meses <sup>e</sup>	El DOT se utilizará en el esquema de dos dosis por semana	B (II)	C (I)
Rifampicina <sup>f</sup>	Diario por 4 meses	El régimen se utiliza en contactos de pacientes con tuberculosis resistente a isoniazida, pero sensible a rifampicina. En individuos infectados por VIH no deben administrarse junto con rifampicina muchos de los inhibidores de proteasa, ni la delavirdina. La rifabutina, con ajustes apropiados de dosis, se puede usar junto con inhibidores de proteasa (el saquinavir debe adicionarse con ritonavir) y NNRTI (excepto delavirdina). Se recomienda consultar sitios apropiados de Internet para actualizarse en las recomendaciones específicas	B (II)	B (III)
Rifampicina y pirazinamida	Diario por 2 meses	En general será mejor evitar este régimen para tratar la LTBI, independientemente de que la persona tenga o no infección por VIH	D (II)	D (II)
	Dos veces por semana durante 2-3 meses		D (III)	D (III)

<sup>a</sup> Las interacciones con fármacos utilizados contra el VIH son objeto de actualización frecuente, la cual puede consultarse en [www.aidsinfo.nih.gov/guidelines](http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines).

<sup>b</sup> Solidez de la recomendación: A. Evidencia contundente de la eficacia y del beneficio clínico sustancial, que permiten recomendar su empleo. Siempre se debe ofrecer. B. Evidencia moderada de eficacia o evidencia contundente de eficacia pero sólo un beneficio clínico limitado apoya la recomendación de su empleo. En términos generales habrá que ofrecerse. C. La evidencia de su eficacia es insuficiente para apoyar la recomendación a favor o en contra de su uso, o la evidencia de eficacia no rebasa las consecuencias adversas (como serían efectos tóxicos o interacciones de fármacos) o el costo del tratamiento o estrategias distintas. Opcional. D. Evidencia moderada de ineficacia o de resultados adversos apoya la recomendación en contra de su empleo. En términos generales será mejor no ofrecerlo. E. Evidencia satisfactoria de ineficacia o de resultados adversos apoya la recomendación en contra de su uso. Nunca se ofrece.

<sup>c</sup> La calidad de la evidencia apoya la recomendación: I. Evidencia proveniente de por lo menos un estudio adecuadamente aleatorizado. II. Evidencia proveniente de por lo menos un estudio clínico bien diseñado sin aleatorización, de estudios de cohortes o analíticos de casos y controles (de preferencia de varios centros hospitalarios), de múltiples estudios de series cronológicas o de resultados impresionantes en experimentos sin controles. III. Evidencia proveniente de opiniones de autoridades respetadas, basadas en la experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos.

<sup>d</sup> Régimen recomendado para personas menores de 18 años.

<sup>e</sup> Régimen recomendado para embarazadas.

<sup>f</sup> No se recomienda sustituir la rifampicina por rifampentina, porque la inocuidad y la eficacia de esta última no se han definido en enfermos con LTBI.

**Abreviaturas:** DOT, tratamiento directamente observado; NNRTI, inhibidores no nucleosídicos de transcriptasa inversa.

**Fuente:** adaptado de CDC: Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR 49;RR-6, 2000.

alto riesgo como inmigrantes procedentes de países con gran prevalencia, trabajadores migratorios, prisioneros, indigentes, adictos y personas VIH-seropositivas. Las personas con TST-positivas de alto riesgo deben recibir el tratamiento de la infección latente. Las pesquisas para detectar la cadena de contagios constituyen un elemento importante para controlar eficazmente la TB. En Estados Unidos y en otros países del mundo se ha prestado mucha atención a la transmisión de la TB (en particular de las formas vinculadas a la infección por el VIH) en los centros de atención, como hospitales, alojamientos para indigentes y cárceles. Las medidas para evitar los contagios en esos lugares comprenden el aislamiento respiratorio de las personas sospechosas de padecer TB hasta demostrar que no son contagiosas (p. ej., por la negatividad del frotis del esputo en busca de AFB), la ventilación adecuada de las habitaciones de los pacientes con formas contagiosas de la enfermedad, el empleo de luz ultravioleta en las zonas de mayor riesgo de contagio de la TB, y la ejecución periódica de pruebas de detección sistemática del personal que está en contacto con casos sospechosos o diagnosticados de TB. Antigualmente, para descubrir los casos nuevos se realizaban sondeos radiográficos, en particular utilizando equipos portátiles y miniplacas. Sin embargo, en la actualidad la prevalencia de la TB en los países industrializados es lo bastante baja como para que no resulte rentable la práctica de realizar “radiografías miniaturizadas masivas”.

En países con alta prevalencia, muchos programas para el control de la TB han hecho grandes progresos para reducir la morbilidad y mortalidad durante 15 años al adoptar e implantar la estrategia DOTS (tratamiento directamente observado, esquema corto [*directly observed therapy, short-course*]) que recomienda la OMS. Entre 1995 y 2008, se logró la curación de 36 millones de tuberculosos y se impidió la muerte de más de 6 millo-

nes de personas en comparación con el periodo anterior al DOTS. La estrategia consta de: 1) compromiso político con incremento sostenido del financiamiento; 2) detección de casos a través de estudios bacteriológicos de calidad segura (que comience con el estudio microscópico del esputo en individuos que tosen durante dos a tres semanas o más, cultivo y posiblemente métodos de susceptibilidad de fármacos); 3) emprender farmacoterapia estandarizada por un lapso breve bajo supervisión directa y con el apoyo del paciente; 4) un sistema eficaz para el suministro de fármacos y de tratamiento, y 5) vigilancia y valoración sistemática con medición del impacto (lo que incluye la valoración de los resultados del tratamiento, p. ej., curación, tratamiento completo sin prueba bacteriológica de curación, muerte, fracaso terapéutico y omisión; en todos los casos registrados y notificados). En el año 2006, la OMS declaró que, aunque DOTS es un componente esencial de cualquier estrategia de control, deben llevarse a cabo medidas adicionales para alcanzar la meta de control de la TB en el año 2015, dentro del marco de los objetivos de las *United Nations Millennium Development Goals*. Así, se ha promovido la nueva “Estrategia para detener la TB” de seis componentes: 1) expansión y fortalecimiento del sistema DOTS con mecanismos que aseguren su alta calidad; 2) ocuparse de la TB acompañada de infección por VIH, MDR-TB y las necesidades de poblaciones pobres y vulnerables; 3) contribuir al fortalecimiento del sistema de salud; 4) incluir a todo el personal sanitario; 5) facultar a las personas con TB y a sus comunidades, y 6) apoyar a la investigación. Como parte del cuarto componente se han introducido en fechas recientes nuevos estándares internacionales basados en evidencia para la atención de la TB, que se dirigen al diagnóstico, tratamiento y responsabilidades de salud pública, para la adopción amplia por sociedades profesionales y médicas, instituciones académicas y todos los médicos

activos del mundo. En países en desarrollo son particularmente difíciles la asistencia y el control de enfermos de TB relacionada con VIH, porque las intervenciones existentes exigen la colaboración entre los programas destinados a VIH/sida y TB y también los servicios estándar. En los programas contra la TB es necesario estudiar a todos los pacientes en busca de infección por VIH y así tener acceso a la profilaxis a base de trimetoprim-sulfametoxazol contra las infecciones comunes y ART, pero los programas destinados contra VIH/sida deben someter a detección sistemática y regular a personas que viven con VIH/sida, en busca de TB activa y emprender el tratamiento contra LTBI. Se considera una intervención importante la detección temprana y activa de casos no sólo en personas infectadas por VIH/sida, sino también en otras poblaciones vulnerables, porque disminuye la transmisión o contagio en la comunidad y se obtiene así atención eficaz temprana. Para obtener buenos resultados en los intentos de erradicación de la TB, los programas deben llevar a nivel óptimo su rendimiento e incluir la intervenciones adicionales descritas. Sin embargo, las normas obligadas en cuanto a salud pública deben ser llevadas a la práctica para reforzar las tareas en cuanto a erradicación y atención de la TB. Las normas en cuestión incluyen acceso libre a esquemas de diagnóstico y tratamiento, como mínimo para los pacientes más pobres; reglas estrictas para asegurar el control de calidad de fármacos; empleo racional de medicamentos por parte de todo el personal asistencial; redes de laboratorios equipados con la tecnología más reciente para el diagnóstico rápido; y control de la infección de transmisión aérea en todas las instituciones y en los medios de reunión a los que acuden los tuberculosos, en particular en zonas en que es grande la prevalencia de VIH. Por último, la eliminación de TB obliga al control y disminución de muchos factores de riesgo (como VIH, tabaquismo y diabetes), y determinantes socioeconómicos (pobreza extrema, condiciones inadecuadas de vida y albergue ineficiente, alcoholismo, desnutrición y contaminación aérea en sitios cerrados) con normas claras en los sectores sanitarios y otros más vinculados con el progreso y el bienestar humanos.

## LECTURAS ADICIONALES

- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Control of tuberculosis in the United States: Recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 54:RR-12, 2005
- LIENHARDT C et al: New drugs and new regimens for the treatment of tuberculosis: Review of the drug development pipeline and implications for national programmes. *Curr Opin Pulmon Med* 16:186, 2010
- LÖNNROTH K et al: Tuberculosis control and elimination 2010–50: Cure, care, and social development. *Lancet* 375:1814, 2010
- MENZIES D et al: Effect of duration and intermittency of rifampin on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine* 6:e1000146, 2009
- PAI M et al: Evidence-based tuberculosis diagnosis. *PLoS Medicine* 5:e156, 2008
- RAVIGLIONE MC (ed): *Tuberculosis, The Essentials. Lung Biology in Health and Disease*, vol 237, 4th ed. New York, Informa Health Care USA, 2009
- TUBERCULOSIS COALITION FOR TECHNICAL ASSISTANCE: International standards for tuberculosis care (ISTC), 2d ed. The Hague, 2009
- WORLD HEALTH ORGANIZATION: Treatment of tuberculosis: Guidelines, 4th ed. Geneva, WHO, 2009 ([www.who.int/tb/publications/2009/who\\_htm\\_tb\\_2009\\_420\\_beforeprint.pdf](http://www.who.int/tb/publications/2009/who_htm_tb_2009_420_beforeprint.pdf))
- : Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. Geneva, WHO, 2008
- WRIGHT A: Epidemiology of anti-tuberculosis drug resistance 2002–2007: An updated analysis of the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *Lancet* 373:1861, 2009

## CAPÍTULO 166

## Lepra

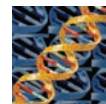
Robert H. Gelber

La lepra, descrita por vez primera en los antiguos textos indios del siglo VI a.C., es una enfermedad infecciosa crónica no fatal debida a *Mycobacterium leprae*, cuyas manifestaciones clínicas se localizan principalmente en la piel, el sistema nervioso periférico, las vías respiratorias superiores, los ojos y los testículos. El peculiar tropismo de *M. leprae* por los nervios periféricos (desde los grandes troncos nerviosos hasta las fibras cutáneas microscópicas) y ciertos estados de reacción inmunitaria, son los principales factores causales de la morbilidad de la lepra. La tendencia de la enfermedad no tratada a producir deformidades características y la idea común de casi todas las culturas de que la enfermedad se contagia de persona a persona han marcado históricamente a la lepra con un fuerte estigma social. Hoy en día, con un diagnóstico precoz y un tratamiento antimicrobiano apropiado y eficaz, los pacientes pueden disfrutar de una vida productiva en la sociedad, y se puede evitar gran parte de las deformidades y demás manifestaciones visibles.

## ■ ETIOLOGÍA

*M. leprae* es un bacilo intracelular estricto (de 0.3 a 1 µm de amplitud y 1 a 8 µm de longitud) que está confinado a seres humanos, armadillos y determinados lugares, así como musgo esfagnáceo. El microorganismo

es acidorresistente, indistinguible en el examen microscópico de otras micobacterias, y en condiciones ideales es detectado en cortes de tejido mediante una tinción de Fite modificada. En fecha reciente se identificó variabilidad entre cepas de este microorganismo. *M. leprae* no produce toxinas identificadas y se ha adaptado de manera adecuada para penetrar y residir dentro de los macrófagos, si bien puede vivir meses fuera del cuerpo. Los pacientes no tratados sólo albergan cerca de 1% de los organismos viables de *M. leprae*. El índice morfológico (MI, *morphologic index*), que mide el número de bacilos acidorresistentes (AFB, *acid-fast bacilli*) que se tiñen intensamente en las muestras de raspado de la piel, guarda relación con esa viabilidad. El índice bacteriológico (BI, *bacteriologic index*), una medida logarítmica de la densidad de *M. leprae* en la dermis, puede ser de 4+ a 6+ en los pacientes no tratados, y desciende una unidad por año de tratamiento eficaz; la velocidad de ese descenso no depende de la potencia relativa del tratamiento antimicrobiano. Una elevación del índice bacteriológico o del índice morfológico debe propiciar la sospecha de una recidiva y si el paciente se está tratando, quizá sea un dato de resistencia farmacológica. La resistencia a fármacos se puede confirmar o descartar en el modelo murino de lepra, y se corrobora la resistencia a la dapsona y la rifampicina por la identificación de los genes mutantes. Sin embargo, está muy limitada la disponibilidad de tales métodos.



Como resultado de la evolución reductiva, casi la mitad del genoma de *M. leprae* contiene genes no funcionales; sólo 1 605 genes codifican proteínas, y 1 439 genes son compartidos con *Mycobacterium tuberculosis*. En cambio, *M. tuberculosis* utiliza 91% de su genoma para codificar 4 000 proteínas. Entre los genes perdidos de *M. leprae* están los que intervienen en las vías catabólica y respiratoria; en sistemas de transporte, y en la síntesis de purina, metionina y glutamina; y regulación de nitrógeno. El genoma de *M. le-*

*prae* aporta una base teórica metabólica de su existencia intracelular obligada y la dependencia que tiene de apoyos bioquímicos del hospedador, lo cual podría servir de modelo para objetivos para el desarrollo de fármacos y, al final, una vía para cultivos. El observar la variabilidad entre las cepas de *M. leprae* aisladas ha representado una herramienta poderosa con la cual abordar de nuevo la epidemiología y patobiología del microorganismo y determinar si la recaída representa reactivación o recidiva de la infección. La pared celular del complejo de la bacteria contiene gran cantidad de glucolípidos fenólicos (PGL-1, *phenolic glycolipid*) específicos de *M. leprae*, los cuales se detectan en estudios serológicos. El trisacárido singular de *M. leprae* se une a la lámina basal de las células de Schwann; esta interacción probablemente es relevante respecto al hecho de que *M. leprae* es la única bacteria que invade nervios periféricos.

*M. leprae* fue la primera bacteria que se asoció etiológicamente a una enfermedad humana, pero sigue siendo una de las pocas especies bacterianas que aún no han podido cultivarse en medios artificiales ni en cultivos de tejidos. Gracias a la multiplicación de *M. leprae* en la almohadilla plantar del ratón (aunque con dificultades y con un tiempo de duplicación de unas dos semanas) se dispone de un arma para evaluar a los antimicrobianos, para supervisar los estudios clínicos y para seleccionar las vacunas. *M. leprae* crece preferentemente en los tejidos corporales más fríos (piel, nervios periféricos, cámara anterior del ojo, vías respiratorias superiores y testículos) y respeta las zonas más calientes de la piel (axilas, ingles, cuero cabelludo y línea media de la espalda).

## ■ EPIDEMIOLOGÍA

### Demografía

La lepra es una enfermedad casi exclusiva de los países en vías de desarrollo que afecta a zonas de Asia, África, Latinoamérica y el Pacífico (fig. 166-1). África tiene la mayor prevalencia, pero la mayor parte de los casos aparece en Asia. Más de 80% de los casos de todo el mundo se producen en unos pocos países: India, China, Myanmar, Indonesia, Brasil, Nigeria, Madagascar y Nepal. Dentro de las zonas endémicas, la lepra se distribuye de modo muy irregular: hay regiones de gran prevalencia que limitan con otras donde hay pocos o ningún caso. En Brasil, la mayor parte de los casos se da en la cuenca del Amazonas y dos estados occidentales, mientras que la lepra en México está confinada ante todo a la costa del Pacífico. A excepción de los casos importados, en Estados Unidos, Canadá y el noroeste de Europa prácticamente no hay lepra. En Estados Unidos hay unos 4 000 leproso y cada año se declaran 100 a 200 casos nuevos, la mayor parte de ellos en California, Texas, Nueva York y Hawai,

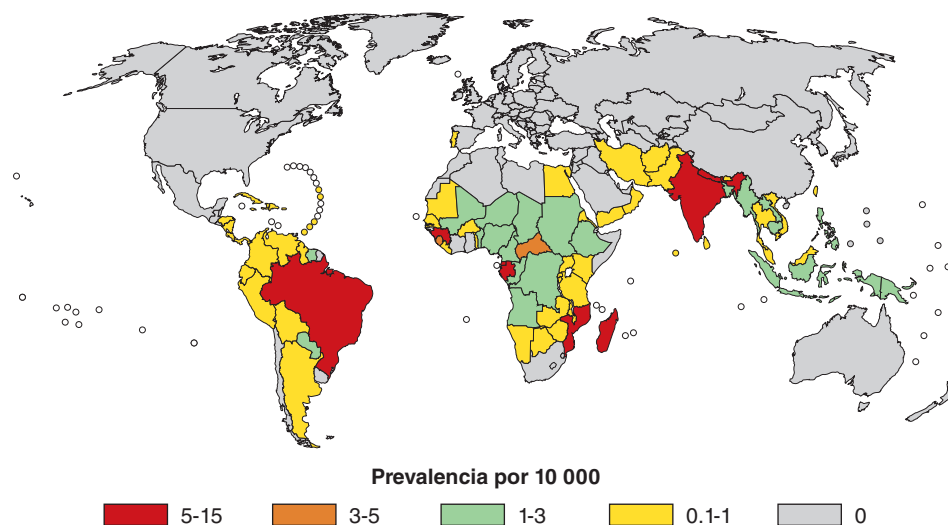
que afectan a los inmigrantes de México, sudeste asiático, las Filipinas y el Caribe. La genómica comparativa de los polimorfismos de un solo nucleótido apoya la posibilidad de que existen cuatro cepas distintas, las cuales se originaron en África oriental o Asia Central. Una mutación se difundió a Europa y ulteriormente experimentó dos mutaciones diferentes que luego se difundieron a África occidental y América.

Es difícil determinar la prevalencia mundial de la lepra, ya que muchos lugares que tienen una alta prevalencia carecen de infraestructuras médicas o sanitarias suficientes. Se calculan cifras que varían entre 0.6 y 8 millones de individuos afectados. La cifra menor abarca únicamente a las personas que no han terminado de cumplir la pauta quimioterapéutica, excluyendo a los que pueden estar lesionados física o psicológicamente por la lepra y que aún pueden recaer o presentar ciertas reacciones inmunitarias; la cifra mayor incluye a los pacientes que probablemente ya están curados y a muchos que no tienen deformidades ni incapacidades derivadas de la lepra. Si bien son debatibles las cifras sobre la prevalencia mundial de la lepra, la frecuencia de la enfermedad no está descendiendo; se estiman unos 600 000 casos nuevos cada año, 60% de los cuales se presentan en la India.

La lepra aparece junto con la pobreza y la vida rural. No parece asociarse al sida, quizá por el largo periodo de incubación de esta enfermedad. La mayoría de las personas parece gozar de inmunidad natural frente a la lepra y no presentan manifestaciones de la misma después de exponerse al contagio. La incidencia es máxima durante la segunda y tercera décadas de la vida. La forma más grave, la lepra lepromatosa, es dos veces más frecuente en los varones que en las mujeres, y es raro observarla en los niños. La frecuencia de las formas polares de la lepra en diferentes países ha variado ampliamente, lo cual quizá se deba en parte a mecanismos genéticos. Algunas relaciones y vínculos con el antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) se han detectado en ambas formas polares de la lepra (véase más adelante). Aún más, las variaciones en los genes inmunorreguladores se acompañan de mayor susceptibilidad a la lepra, en particular la forma multibacilar. En India y África 90% de los casos es tuberculoide, en el sureste asiático 50% es tuberculoide y 50% lepromatosa, y en México 90% es lepromatosa. Las definiciones de los tipos de la enfermedad pueden verse en el cuadro 166-1 y en “Espectro clínico, histológico e inmunitario”, más adelante en este capítulo.

### Transmisión

La vía de transmisión de la lepra sigue siendo dudosa y puede ser variada; se ha pensado que la infección por gotitas nasales, el contacto con el suelo infectado, e incluso los insectos vectores son los principales candi-



**Figura 166-1** Prevalencia estimada de la lepra al término del milenio. Dado que los datos sobre la prevalencia de la lepra en muchos países endémicos no son fiables, es difícil evaluar la prevalencia global con cierta exactitud; sin embargo, no

está disminuyendo (véase texto). (Cortesía de Patrick J. Brennan, PhD, con autorización.)



**CUADRO 166-1** Espectro clínico, bacteriológico, patológico e inmunológico de la lepra

Manifestaciones	Lepra tuberculoide (TT, BT)	Lepra limitrofe (BB, BL)	Lepra lepromatosa (LL)
Lesiones cutáneas	Sólo algunas máculas o pápulas asimétricas anulares bien definidas o placas con una tendencia a bordes elevados y limpios	Intermedia entre las lesiones tipo BT y LL; placas mal definidas con un borde definido ocasional, escasas o múltiples	Nódulos y placas simétricas, con bordes mal definidos, múltiples e infiltrados o infiltración difusa; xantomatoides o de dermatofibroma; facies leonina y alopecia de cejas
Lesiones neurológicas	Lesiones cutáneas con anestesia en la etapa inicial; lesiones de nervios contiguos a veces aumentados de tamaño, los abscesos neurales son más comunes en el BT	Lesiones cutáneas hipoestésicas o anestésicas; parálisis de focos nerviosos, en ocasiones simétricas	La hipoestesia es un signo tardío; las parálisis de nervio son variables; es común la anestesia de extremidades, distal y simétrica
Bacilos acidorresistentes (BI <sup>a</sup> )	0–1+	3–5+	4–6+
Linfocitos	2+	1+	0–1+
Diferenciación de macrófagos	Epiteliode	Epiteliode en BB; por lo general indiferenciada, pero puede tener cambios espumosos en BL	El cambio espumoso es la regla; puede ser indiferenciada en las lesiones incipientes
Células gigantes de Langhans	1–3+	—	—
Prueba cutánea de lepromina	+++	—	—
Prueba de transformación de linfocito	Por lo general positiva	1–10%	1–2%
Cociente de linfocitos T CD4+/CD8+ en lesiones	1.2	BB (NT); BL: 0.48	0.50
Anticuerpos PGL-1 contra <i>M. leprae</i>	60%	85%	95%

<sup>a</sup> Véase texto.

**Abreviaturas:** BB, limitrofe-leve; BL, lepromatosa limitrofe; BT, tuberculoide limitrofe; TT, tuberculoide polar; LL, lepromatosa polar; BI, índice bacteriológico; NT, no probado (*not tested*); PGL-1, glucolípidio fenólico 1.

datos. Los aerosoles que contienen *M. leprae* pueden provocar la infección en los ratones inmunodeprimidos, y el estornudo de un paciente lepromatoso no tratado puede contener  $>10^{10}$  AFB. Además, se han encontrado anticuerpos IgA anti-*M. leprae*, así como los genes de este microorganismo [demostrables por la reacción en cadena de polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*)] en las fosas nasales de los individuos sin signos de lepra que residen en las zonas endémicas y en 19% de las personas contagiadas en el medio laboral por los pacientes lepromatosos. Hay varias pruebas que apoyan el contagio de la lepra a través del suelo: 1) En las zonas endémicas, como la India, la lepra es una enfermedad rural, no de las zonas urbanas. 2) En las zonas endémicas se han detectado productos de *M. leprae* en el suelo. 3) La lepra se puede transmitir por inoculación cutánea directa (p. ej., por un tatuaje), y las localizaciones habituales de la lepra en los niños son las nalgas y los muslos, sugiriendo que la enfermedad se puede transmitir por microinoculación desde el suelo infectado. Los indicios sobre el contagio de la lepra por insectos vectores comprenden la demostración de que las chinches y los mosquitos próximos a una leprosería por lo general albergan *M. leprae* y que los mosquitos infectados experimentalmente pueden transmitir la infección a los ratones. Se considera que los contactos piel-piel no suelen ser una vía importante de transmisión.

En los países endémicos, aproximadamente 50% de los pacientes leproso tiene una historia de contacto íntimo con una persona infectada (con frecuencia un familiar o una persona que convive en la misma casa) pero, por razones desconocidas, ese tipo de contagio sólo se produce en 10% de los leproso en los lugares no endémicos. Es más, el contacto doméstico con un caso de lepra lepromatosa lleva consigo un riesgo aproximado de adquirir la enfermedad de casi 10% en las zonas endémicas y de sólo 1% en los lugares no endémicos. El contacto con un caso de lepra tuberculoide implica un riesgo muy bajo. Los médicos y las enfermeras que tratan a los leproso y los que asisten a estos pacientes no están expuestos a contraer la lepra.

En términos generales, los estudios como la repetición en tándem de nucleótidos cortos de número variable en múltiples loci (VNTR, *multilocus variable-number short-nucleotide tandem-repeat*) han demostrado enorme variabilidad entre una cepa y otra, y se han obtenido

resultados muy semejantes e incluso idénticos a los de VNTR, con cepas de un número escaso de familias con múltiples casos. Aún más, los resultados de VNTR han sido semejantes en el caso de cepas dentro de algunas zonas geográficas, y diferentes en cepas de otras zonas. Los datos anteriores sugieren que los análisis genómicos pueden ser útiles en el futuro para definir los perfiles de transmisión de *M. leprae*.

*Mycobacterium leprae* causa enfermedad preferentemente en seres humanos. Sin embargo, en Texas y Louisiana 15% de los armadillos de nueve bandas están infectados, y el contacto con ellos ha ocasionado enfermedad en algunas personas; después de la inoculación intravenosa de *M. leprae* vivos, los armadillos mostraron infección diseminada.

## ■ ESPECTRO CLÍNICO, HISTOLÓGICO E INMUNITARIO

El periodo de incubación que precede a las manifestaciones clínicas de la enfermedad varía desde dos hasta 40 años, aunque por lo común dura de cinco a siete años. Es probable que dicho periodo de incubación largo sea consecuencia, cuando menos en parte, del lapso de duplicación extraordinariamente largo de *M. leprae* (14 días en los ratones en comparación con tiempos de duplicación *in vitro* de un día y 20 minutos en caso de *M. tuberculosis* y *Escherichia coli*, respectivamente). La lepra abarca un conjunto de manifestaciones clínicas que ofrecen una equivalencia bacteriológica, anatomopatológica e inmunitaria. Sus variedades, que son la forma tuberculoide polar (TT), la tuberculoide limitrofe (BT, *borderline tuberculoid*), la forma semilimitrofe (BB, *mid-borderline*) que se encuentra muy pocas veces, la forma lepromatosa limitrofe (BL, *borderline lepromatous*) y la lepra lepromatosa polar (LL), se vinculan con una evolución que va de máculas y placas asimétricas localizadas hasta manifestaciones cutáneas simétricas generalizadas nodulares e induradas, un volumen creciente de bacterias y pérdida de la inmunidad celular frente a *M. leprae* (cuadro 166-1). La diferenciación de las características dermatopatológicas incluye el número de linfocitos, células gigantes y AFB, y también la naturaleza de la diferenciación de células epitelioides. El lugar que ocupa la persona dentro del espectro clínico es el elemento que rige en gran medida el pronóstico, las complicaciones, los estados reactivos y la intensidad del tratamiento antimicrobiano necesario.



**Figura 166-2** Lepra tuberculoide (TT): una mácula anestésica bien definida, hipopigmentada con anhidrosis y un margen granuloso elevado (*cabeza de flecha*).

### Lepra tuberculoide

En el extremo menos grave del espectro patológico está la lepra tuberculoide, que incluye la enfermedad TT y BT. En términos generales, dichas formas de lepra originan síntomas limitados a la piel y nervios periféricos. Las lesiones cutáneas en la lepra tuberculoide consisten en una o pocas máculas o placas hipopigmentadas (fig. 166-2) perfectamente demarcadas e hipoestésicas; con bordes eritematosos o elevados y que no tienen los elementos normales de la piel (glándulas sudoríparas y folículos pilosos), razón por la cual la zona está seca, escamosa y anhidrótica. En términos generales, no se detectan AFB o su número es pequeño.

Los individuos con la lepra tuberculoide pueden presentar engrosamiento asimétrico de uno o más nervios periféricos. Por tal razón, las únicas enfermedades de seres humanos que conllevan hipertrofia de nervios periféricos son la lepra y algunas neuropatías hereditarias raras. Cualquier nervio periférico puede mostrar engrosamiento (incluidos los finos nervios interdigitales y supraclaviculares), pero los más afectados son el cubital, el retroauricular, el nervio safeno interno y el tibial posterior, y su ataque conlleva hipoestesia y miopatías. La lepra TT es la forma más común que se observa en la India y África, pero prácticamente no se detecta en el sudeste asiático, región en donde es frecuente la lepra tuberculoide limitrofe.

En la lepra tuberculoide, las células T desgarran el perineuro y puede haber signos de destrucción de las células de Schwann y de los axones, todo lo cual acaba en fibrosis del epineuro, con sustitución del endoneuro por granulomas epiteliales y, en ocasiones, en necrosis caseosa. Esta invasión y destrucción de los nervios de la dermis por las células T es patognomónica de la lepra.

Los linfocitos circulantes de pacientes con lepra tuberculoide fácilmente reconocen *M. leprae* y sus proteínas componentes, los pacientes tienen pruebas cutáneas para la lepromina que son positivas (véase después “Diagnóstico”) y, en virtud de una distribución de citocina tipo 1 en los tejidos tuberculoideos, la activación potente de los linfocitos T y de los macrófagos produce una infección circunscrita. En los tejidos de la lepra tuberculoide predominan en una proporción 2:1 los linfocitos T CD4+ colaboradores sobre los CD8+. En los tejidos con lesiones tuberculoideas abunda el mRNA de la familia T<sub>H</sub>1 de las citocinas proinflamatorias: interleucina (IL) 2, interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), e IL-12; en cambio, escasea el mRNA de las IL-4, IL-5 e interleucina 10.

### Lepra lepromatosa

El cuadro inicial de esta forma de lepra incluye la distribución simétrica de nódulos cutáneos (fig. 166-3), placas elevadas o infiltración dérmica difusa, que si ocurre en el rostro origina la facies leonina. Entre las manifestaciones tardías están la pérdida de las cejas (al principio solamente los bordes laterales) y las pestañas, lóbulos péndulos de la oreja, y



**Figura 166-3** Lepra lepromatosa (LL): lesiones nodulares avanzadas.

piel seca y escamosa, particularmente en los pies. En la lepra LL abundan los bacilos en la piel (llegan a ser hasta  $10^9/g$ ), donde a menudo están en grandes cúmulos (*globos*) y en los nervios periféricos, en los que al principio invaden las células de Schwann, de lo cual surge una mielinización degenerativa espumosa y degeneración axónica, y más tarde de tipo walleriano. Además, abundan los bacilos en la sangre circulante y en todos los órganos y sistemas, excepto en los pulmones y el sistema nervioso central. No obstante, los individuos no tienen fiebre ni manifestaciones de disfunciones graves de órganos y sistemas. Hay una forma de lepra lepromatosa, denominada *lepromatosis difusa*, que se observa casi exclusivamente en el oeste de México y el Caribe, y que cursa sin lesiones visibles en la piel, pero con una evidente infiltración y engrosamiento difuso de la dermis. En la lepra lepromatosa, la lesión que produce engrosamiento de los nervios tiende a la simetría a causa de una verdadera invasión por los bacilos; son lesiones más graduales pero acaban siendo más extensas que las de la lepra tuberculoide. En los pacientes con lepra LL, la neuropatía periférica que afecta a las extremidades es distal y simétrica, y tiende a producir un engrosamiento simétrico de los troncos nerviosos. También puede haber síntomas y signos secundarios a la afectación de las vías respiratorias superiores, de la cámara anterior del ojo y de los testículos.

En los pacientes con LL sin tratar, los linfocitos por lo común no reconocen a *M. leprae* ni a sus proteínas constitutivas, y las pruebas cutáneas de la lepromina son negativas (véase “Diagnóstico”, más adelante). Esta pérdida de la inmunidad celular, con su función protectora, parece ser específica de los antígenos de *M. leprae*, ya que los pacientes no suelen ser vulnerables a las infecciones oportunistas, al cáncer, ni al sida, y conservan la hipersensibilidad tardía frente a *Candida*, *Trichophyton*, parotiditis, toxoide tetánico, e incluso frente al derivado proteínico purificado de la tuberculina. A veces, la anergia específica para *M. leprae* es reversible cuando se administra una quimioterapia eficaz. En los tejidos con LL, los linfocitos T CD8+ y CD4+ se encuentran en una proporción 2:1. En los pacientes con lepra LL se detecta un predominio de respuesta T<sub>H</sub>2 e hiperglobulinemia, y los tejidos con LL muestran un perfil de citocinas T<sub>H</sub>2, que es rico en el mRNA de las IL-4, IL-5 e IL-10, y escaso en el de IL-2, IFN- $\gamma$  e IL-12. Al parecer, las citocinas actúan en la lepra mediando una respuesta hística protectora, ya que al inyectar IFN- $\gamma$  o IL-2 en las lesiones lepromatosas desaparecen los AFB y se observa una transformación histológica de las lesiones hacia la forma tuberculoide. Los macrófagos de los pacientes con lepra lepromatosa parecen estar funcionalmente íntegros; los monocitos circulantes conservan su función microbicida y su reactividad normal al IFN- $\gamma$ .



## Estados reactivos

Las reacciones leprosas abarcan varios cuadros inflamatorios, por lo común mediados por mecanismos inmunitarios y que originan una considerable morbilidad. Algunas de estas reacciones anteceden al diagnóstico y la instauración del tratamiento antimicrobiano eficaz; de hecho, a estas reacciones se debe que el paciente busque atención médica y se le establezca el diagnóstico. Se presentan otras reacciones después del inicio de la quimioterapia antimicrobiana apropiada y harán que los enfermos perciban que se está agravando su enfermedad y que pierdan la confianza en el tratamiento estándar. Sólo si el médico advierte a los pacientes leprosos sobre la posibilidad de estas reacciones y describe sus manifestaciones podrá tratarles sin perder credibilidad.

**Reacciones leprosas tipo 1 (reacciones de reducción y de reversión)** Este tipo de reacciones ocurren en casi la mitad de los pacientes con formas limitrofes de lepra pero no en aquellos con enfermedad lepromatosa pura. Las reacciones se caracterizan porque en el seno de las máculas, las pápulas y las placas preexistentes aparecen los signos clásicos de la inflamación, acompañándose en ocasiones por nuevas lesiones cutáneas, de neuritis y, con menos frecuencia, por fiebre, que suele ser ligera. El tronco nervioso que más veces se afecta en estos casos es el nervio cubital a nivel del codo, que puede ser doloroso y muy sensible al contacto o la presión. Si un paciente con los nervios afectados no es tratado inmediatamente con glucocorticoides (véase más adelante), puede quedar con una lesión nerviosa irreversible en 24 h. La manifestación más espectacular es el pie péndulo que se produce por la lesión del nervio safeno interno.

Cuando las reacciones leprosas tipo 1 aparecen antes de emprender el tratamiento se denominan *reacciones de degradación*, y el proceso desde el punto de vista histológico se aproxima más a la forma lepromatosa; en cambio, cuando esas reacciones aparecen después de emprender el tratamiento antimicrobiano apropiado se denominan *reacciones de inversión*, y el proceso se acerca más a la forma tuberculoide. Es frecuente que las reacciones de inversión aparezcan en los primeros meses o años tras el comienzo del tratamiento, pero también pueden hacerlo varios años después.

El cambio microscópico más característico de las lesiones leprosas tipo 1 es el edema, que se diagnostica principalmente por el cuadro clínico. Las reacciones de inversión se identifican por un perfil de citocinas tipo  $T_H1$ , junto con la afluencia de linfocitos  $CD4+$  cooperadores y de concentraciones altas de  $IFN-\gamma$  y de  $IL-2$ . Además, las reacciones tipo 1 contienen gran número de células T portadoras de receptores  $\gamma/\delta$ , un dato que es exclusivo de la lepra.

**Reacciones leprosas tipo 2: eritema nodular leproso** El eritema nodular leproso (ENL) (fig. 166-4) ocurre exclusivamente en pacientes cercanos al extremo lepromatoso de la gama de trastornos que constituyen la lepra (BL-LL), y afecta a casi 50% de este grupo. El ENL puede manifestarse antes del diagnóstico y de emprender el tratamiento de la lepra (a



**Figura 166-4** Lesiones cutáneas moderadamente graves de eritema nodular leproso (ENL), algunas con formación de pústulas y ulceración.

veces es lo que permite sospechar el diagnóstico de la enfermedad), pero en 90% de los casos aparece al iniciar la quimioterapia antimicrobiana específica, por lo general en los dos primeros años. Los signos más frecuentes del ENL son brotes de pápulas eritematosas y dolorosas que desaparecen espontáneamente en pocos días o semanas pero que pueden recidivar; malestar general y fiebre, que puede ser intensa. Sin embargo, también suelen aparecer otros síntomas, como neuritis, linfadenitis, uveítis, orquitis y glomerulonefritis, y a veces hay anemia, leucocitosis y alteraciones de las pruebas funcionales hepáticas, con elevación especial de las concentraciones de las aminotransferasas. Cada paciente puede tener un solo brote de ENL, o bien manifestaciones recidivantes crónicas de éste. Los brotes pueden ser leves, o graves y generalizados; en raras ocasiones el ENL provoca la muerte. En la biopsia cutánea de las pápulas del ENL se encuentran signos de vasculitis o de paniculitis, a veces con abundantes linfocitos, pero también es característica la presencia de leucocitos polimorfonucleares.

Se ha comprobado que en el ENL existen concentraciones elevadas del factor de necrosis tumoral (TNE, *tumor necrosis factor*) circulante, el cual puede desempeñar una función esencial en la biopatología de este proceso. Se supone que el ENL se produce por el depósito de complejos inmunitarios, dado su perfil de citocinas  $T_H2$  y las grandes concentraciones de  $IL-6$  e  $IL-8$ . Sin embargo, se sospecha que pueden existir otros mecanismos, porque el tejido del ENL contiene antígeno del grupo HLA-DR de las células epidérmicas (que está considerado como un marcador de las reacciones de hipersensibilidad tardía) y unos niveles altos de  $IL-2$  y de  $IFN-\gamma$ , como suelen observarse en la forma lepromatosa polar.

**Fenómeno de Lucio** Esta rara reacción se observa exclusivamente en los pacientes del Caribe y de México que padecen la forma lepromatosa denominada lepromatosis difusa, en particular si no están tratados. Los pacientes afectados por esta reacción presentan brotes repetidos de grandes lesiones ulcerosas de bordes muy bien delimitados, situados particularmente en los miembros inferiores, pero que pueden generalizarse, en cuyo caso es frecuente que causen la muerte debido a las infecciones secundarias y de la bacteriemia séptica subsiguiente. Histológicamente, las lesiones se caracterizan por necrosis isquémica de la epidermis y la dermis superficial, con intensa parasitación por AFB de las células endoteliales, y por una proliferación endotelial con formación de trombos en los vasos más gruesos de la capa más profunda de la dermis. Quizá la reacción de Lucio, lo mismo que el ENL, depende de la formación de complejos inmunitarios.

## Complicaciones

**Extremidades** Las complicaciones que aparecen en las extremidades de los pacientes leprosos son secundarias principalmente a la neuropatía que provoca insensibilidad y miopatía. La hipoestesia/anestesia afecta al tacto discriminatorio, al dolor y a los receptores del calor, pero en general respeta la sensibilidad vibratoria y postural. El nervio más afectado es el cubital a nivel del codo, cuya lesión produce retracción (en garra) de los dedos cuarto y quinto con atrofia de los músculos interóseos dorsales de la mano afectada y pérdida de la sensibilidad en esos territorios. En la lepra, la lesión del nervio mediano dificulta el movimiento de oposición del pulgar y el agarre, mientras que la afectación del nervio radial, aunque es rara en la lepra, produce caída de la muñeca. Un intercambio de tendones a veces permite recuperar la función de la mano, pero esta intervención no debe realizarse hasta seis meses después de comenzar el tratamiento antimicrobiano y que hayan finalizado los episodios de neuritis aguda.

Las úlceras plantares, particularmente a nivel de las cabezas de los metatarsianos, son quizá la complicación más frecuente de la neuropatía leprosa. El tratamiento obliga a desbridamiento cuidadoso; administración de antibióticos apropiados; evitar el apoyo del peso corporal hasta que curen las úlceras, y después emprender progresivamente la ambulación, así como el uso de calzado especial para evitar las recidivas.

El pie péndulo que resulta de la parálisis del nervio safeno interno debe tratarse con una ortesis no metálica simple dentro del zapato, o corrección quirúrgica por transferencia de tendones. A pesar de ser una entidad poco común, la articulación de Charcot y en particular la de pies y tobillos, puede ser consecuencia de la lepra.



La pérdida de la punta de los dedos en la lepra es consecuencia de la insensibilidad, los traumatismos, las infecciones secundarias y, en los pacientes lepromatosos, de un proceso osteolítico que todavía no se conoce por completo y que a veces es intenso. En los últimos tiempos ha disminuido bastante la frecuencia y gravedad de las amputaciones de los dedos gracias a una protección eficaz de las extremidades al cocinar y trabajar, y a la instauración precoz del tratamiento de la lepra.

**Nariz** En la lepra lepromatosa, la invasión de la mucosa nasal por los bacilos puede producir congestión nasal crónica y epistaxis. Las gotas nasales de solución salina pueden aliviar estos síntomas. Además, la lepra LL no tratada durante mucho tiempo es capaz de destruir el cartílago nasal con la consiguiente deformidad de la nariz (en silla de montar) o con anosmia (más frecuente en la época preantibiótica que ahora). Las intervenciones de reconstrucción de la nariz pueden aliviar estos importantes defectos estéticos.

**Ojo** Debido a la parálisis de los pares craneales, la lepra puede producir lagofthalmía e insensibilidad corneal que pueden complicarse con infecciones y traumatismos secundarios, y (si no se tratan) con la aparición de úlceras y opacidades corneales. Los pacientes pueden protegerse de estas consecuencias con colirios durante el día y con pomadas por la noche. Además, en la lepra LL, la cámara anterior del ojo está invadida de bacilos, y el ENL puede causar una uveítis con las consiguientes cataratas y glaucoma. De ahí que la lepra sea una causa importante de ceguera en los países en vías de desarrollo. El examen con la lámpara de hendidura suele descubrir una imagen de "córnea en rosario", que está integrada por globos de *M. leprae*.

**Testículos** *M. leprae* invade los testículos, mientras que el ENL puede producir orquitis. Por eso, los varones con lepra lepromatosa suelen tener trastornos importantes de la función testicular, acompañados de elevación de las hormonas luteinizante y foliculoestimulante, disminución de la testosterona, y aspermia o hipospermia en 85% de los pacientes con LL, pero sólo en 25% de los casos de BL. Los pacientes con LL pueden acabar padeciendo impotencia e infertilidad. La impotencia a veces responde al tratamiento de sustitución con testosterona.

**Amiloidosis** La amiloidosis secundaria es una complicación de la lepra LL y del ENL que en la época de los antibióticos se observa con escasa frecuencia. Esta complicación puede causar alteraciones de la función hepática y, en particular, de la función renal.

**Abscesos de los nervios** Los pacientes con distintas formas de la lepra, pero ante todo los que padecen la forma BT, pueden presentar abscesos de los nervios (en particular del cubital) junto con un aspecto celulítico de la piel adyacente. En esos casos, el nervio afectado está hinchado y es sumamente doloroso. Los glucocorticoides pueden reducir los signos inflamatorios, pero se necesita una descompresión quirúrgica rápida para evitar las secuelas irreversibles.

## ■ DIAGNÓSTICO

La lepra se manifiesta principalmente por lesiones cutáneas y por una histología característica de la piel. Por tanto, la enfermedad debe sospecharse cuando un paciente que habita en una zona endémica presenta lesiones cutáneas sugestivas o una neuropatía periférica; el diagnóstico se debe confirmar histológicamente. En la lepra tuberculoide hay que someter a biopsia las zonas lesionadas (de preferencia su borde de avance) porque en la piel de aspecto normal no se encuentran datos histológicos anormales. En la lepra lepromatosa, los mejores sitios para hacer biopsia son los nódulos, las placas y las zonas induradas, pero el examen histológico de la piel macroscópicamente normal también suele tener valor diagnóstico. La lepra lepromatosa se acompaña de hiperglobulinemia difusa, de lo cual pueden resultar estudios serológicos positivos falsos (p. ej., *Venereal Disease Research Laboratory* [VDRL], artritis reumatoide y anticuerpos antinucleares) y en consecuencia ocasionar confusión diagnóstica. En ocasiones, las lesiones tuberculoides: 1) son atípicas, 2) no son hipoestésicas y 3) no contienen granulomas sino sólo unos infiltrados linfocíticos inespecíficos. En esos casos se considera que dos de las tres características citadas son suficientes para establecer el diagnóstico. Es preferible diagnosticar de lepra a un paciente sin esta enfermedad, que dejar sin tratar a un paciente leproso.

En 95% de los pacientes con lepra lepromatosa no tratada se encuentran anticuerpos IgM contra el PGL-1; los títulos disminuyen cuando se aplica un tratamiento eficaz. Ahora bien, en la lepra tuberculoide (la forma que más dudas diagnósticas plantea dada la ausencia de AFB), sólo 60% de los pacientes tiene un título importante de anticuerpos anti-PGL-1; es más, en las zonas de lepra endémica, los individuos expuestos a ese riesgo pero sin lepra clínica pueden tener anticuerpos contra el PGL-1. Por eso, la serología del PGL-1 tiene poco valor diagnóstico en la lepra tuberculoide. Para obtener una prueba cutánea se han utilizado como antígeno *M. leprae* muertos por calor (lepromina). En general, los pacientes con lepra tuberculoide reaccionan a la lepromina pero también se obtiene una reacción positiva en las personas sin lepra, y es negativa en los pacientes con lepra lepromatosa; por consiguiente, no tiene mucho valor diagnóstico. Por desgracia, aunque la PCR de la piel para detectar a *M. leprae* es positiva en las formas LL y BL de la lepra, resulta negativa en 50% de los casos de lepra tuberculoide, y tampoco es de mucha ayuda diagnóstica.

En el diagnóstico diferencial de lesiones que semejan a la lepra se consideran: sarcoidosis, leishmaniosis, lupus vulgar, dermatofibroma, histiocitoma, linfoma, sífilis, frambesia, granuloma anular y otros trastornos diversos que producen hipopigmentación (principalmente pitiriasis alba, tiña y vitíligo). La sarcoidosis puede producir inflamación perineural, pero la formación de verdaderos granulomas en los nervios de la dermis es patognomónica de la lepra. En la lepra lepromatosa, las muestras del esputo pueden estar repletas de AFB, un dato que podría atribuirse en forma errónea a una tuberculosis pulmonar.

## TRATAMIENTO Lepra

### TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

**Fármacos activos** Los fármacos de uso establecido en el tratamiento de la lepra son la dapsona (50 a 100 mg/día), la clofazimina (50 a 100 mg/día, 100 mg tres veces por semana o 300 mg al mes) y la rifampicina (600 mg/día o mensuales; véase "Regímenes de elección" más adelante). Sólo la rifampicina es bactericida. Las sulfonas (antagonistas de los folatos), la más antigua de las cuales es la dapsona, fueron los primeros antimicrobianos que mostraron eficacia frente a la lepra y siguen siendo el pilar del tratamiento. Cuando se administran sulfonas, las lesiones cutáneas desaparecen y disminuye el número de bacilos viables de la piel. Aunque su acción es principalmente bacteriostática, la monoterapia con dapsona sólo produce 2.5% de recidivas originadas por resistencia; después de 18 o más años de tratamiento e interrupción subsiguiente, únicamente se observan recidivas en otro 10% de pacientes, en los que aparecen nuevos nódulos "histioides", brillantes y por lo común asintomáticos. La dapsona es en general inocua y barata. Las personas con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa que se tratan con dapsona pueden sufrir un cuadro de hemólisis grave, y quienes no tienen ese déficit también muestran una supervivencia abreviada de los eritrocitos y un descenso de la hemoglobina de 1 g/100 ml en promedio. En ocasiones, el empleo de la dapsona está limitado por la aparición de dermatitis alérgica y, con menor frecuencia, por el síndrome de las sulfonas (que consiste en fiebre alta, anemia, dermatitis exfoliativa y un cuadro hemático del tipo de la mononucleosis). Conviene recordar que la rifampicina induce a las enzimas microsómicas, lo cual obliga a aumentar la dosis de ciertos medicamentos, como los glucocorticoides y los anovulatorios orales. A menudo, la clofazimina produce una coloración roja oscura de la piel que resulta estéticamente inaceptable para los pacientes leproso de piel clara, porque al colorearse en particular las zonas cutáneas que tienen lesiones, el proceso se manifiesta claramente a los ojos de los demás miembros de la comunidad.

Otros antimicrobianos activos contra *M. leprae* en los animales y en las dosis que por lo común se utilizan en los estudios clínicos, son la etionamida/protionamida; los aminoglucósidos estreptomina, kanamicina y amikacina (pero no la gentamicina ni la tobramicina); la minociclina; la claritromicina, y algunas fluoroquinolonas, en

particular la ofloxacin. Después de la rifampicina, los fármacos más bactericidas contra *M. leprae* parecen ser la minociclina, la claritromicina y la ofloxacin, pero estos medicamentos no se han usado ampliamente en las campañas contra la lepra. En fecha más reciente se ha advertido que la rifapentina y la moxifloxacina han sido especialmente potentes contra *M. leprae* en ratones. En un estudio de lepra lepromatosa en seres humanos se obtuvieron resultados profundamente bactericidas con la moxifloxacina, cuya potencia fue igual a la de la rifampicina.

**Regímenes de elección** Es necesario individualizar el tratamiento antimicrobiano de la lepra basándose en la forma anatomoclínica de la enfermedad. La lepra tuberculoide, que origina un escaso número de bacterias y con una respuesta defensiva de la inmunidad celular, es la forma más fácil de tratar y puede curarse con seguridad con un ciclo de quimioterapia de duración limitada. En cambio, la lepra lepromatosa, que puede tener un volumen de bacilos mucho mayor que cualquier otra enfermedad bacteriana humana y en la que no existe un repertorio de células T defensivas, exige un tratamiento antimicrobiano prolongado o incluso de por vida. Por eso es importante identificar con todo cuidado las distintas formas de la lepra antes de emprender tratamiento alguno.

En los países desarrollados hay poca experiencia sobre la clasificación clínica de la lepra, pero afortunadamente se cuenta con los recursos necesarios para la biopsia cutánea, el examen microscópico y la interpretación anatomopatológica. Los países en vías de desarrollo tienen más experiencia clínica, aunque ahora puede estar disminuyendo desde que la asistencia a los leproso se ha incorporado a los servicios generales de salud. Además, suele haber restricciones para acceder a los servicios de histopatología dermatológica. En esos casos, los frotis cutáneos pueden resultar útiles, aunque en muchos sitios no hay facilidades para su preparación e interpretación. La Organización Mundial de la Salud (OMS) no recomienda ya el examen de frotis de material cutáneo, que en muchos casos se ha sustituido por el simple recuento de las lesiones; esto, junto con la ausencia de anomalías histológicas, pudiera afectar de manera negativa las decisiones en cuanto a la quimioterapia antimicrobiana, incrementar la posibilidad de algunas reacciones y empeorar el pronóstico definitivo. Aunque la pauta terapéutica contra la lepra esté bien meditada puede causar desconcierto debido a varias razones:

1. Aun sin tratamiento, la lepra TT puede curarse espontáneamente, y la monoterapia prolongada con dapsona (incluso en la LL) por lo general consigue la curación en 80% de los casos.
2. En la forma tuberculoide no suelen encontrarse bacilos en la piel antes del tratamiento, por lo cual no existe un parámetro objetivo del éxito terapéutico. Además, aunque el tratamiento sea suficiente, las lesiones de la lepra TT y, en particular de la lepra BT, no se resuelven o lo hacen de manera incompleta, en tanto que las recidivas pueden ser difíciles de distinguir de las reacciones leprosas tardías tipo 1.
3. En los pacientes con LL suelen persistir *M. leprae* viables después de un tratamiento intensivo y prolongado; se ignora la razón de la tendencia de estos microorganismos a provocar recidivas clínicas. Como la recidiva de los pacientes de LL después de interrumpir las pautas basadas en la rifampicina suelen tardar en aparecer siete a

10 años, se necesita un seguimiento muy prolongado para evaluar el resultado clínico obtenido a la larga.

4. La resistencia primaria a la dapsona es sumamente rara y por lo general se aconseja un tratamiento con varios fármacos (al menos en la lepra lepromatosa), pero hay pocos datos apoyados en los animales de experimentación y en los estudios clínicos que ayuden a elegir la combinación más idónea de fármacos antimicrobianos para tratar la lepra, la mejor pauta de dosificación, y la duración óptima del tratamiento.

En 1982, la Organización Mundial de la Salud (OMS) aconsejó unas pautas de “quimioterapia para las campañas de lucha contra la lepra”. Estas recomendaciones se hicieron después de demostrarse el éxito relativo de la monoterapia prolongada con dapsona y en un ambiente de inquietud por la posible resistencia al medicamento. Otros aspectos que complicaron el problema fueron la escasez de recursos para curar la lepra en las mismas zonas donde la enfermedad es más prevalente, así como la insatisfacción y el desaliento que sentían los pacientes y los gestores de las campañas cuando anteriormente se les había exigido un tratamiento que para muchos leproso debía durar toda la vida. Por vez primera, la OMS trazó las líneas de un tratamiento de duración restringida para todas las formas de lepra, y dado el costo prohibitivo de la administración diaria de rifampicina en los países en vías de desarrollo, se aconsejó una dosis mensual dentro de una pauta terapéutica de varios medicamentos combinados. En los años posteriores se han aplicado ampliamente estas recomendaciones de la OMS, al tiempo que se ha abreviado progresivamente la duración necesaria del tratamiento, ante todo el de la lepra lepromatosa. La OMS distingue con fines terapéuticos a los pacientes *paucibacilares* y *multibacilares*. Al principio, los pacientes sin AFB demostrables en la dermis se asignaron al grupo paucibacilar, y los que tenían AFB se consideraron multibacilares. En la actualidad, ante la poca certeza percibida de frotis provenientes de material cutáneo en trabajos de campo, se clasifica a los pacientes como poseedores de la forma multibacilar si tienen seis o más lesiones cutáneas y de la forma paucibacilar si tienen un número menor de ellas (por desgracia, el método de clasificación mencionado es deficiente, porque algunos enfermos cercanos al polo lepromatoso tienen sólo una o pocas lesiones en la piel). La OMS aconseja que los adultos paucibacilares se traten con 100 mg/día de dapsona y con 600 mg de rifampicina mensuales (bajo supervisión) durante seis meses (**cuadro 166-2**). En individuos con la lepra paucibacilar y lesión única, otra opción que recomienda la OMS es la que consiste en administrar una sola dosis de rifampicina (600 mg), ofloxacin (400 mg) y minociclina (100 mg). Los adultos multibacilares deben tratarse con 100 mg de dapsona más 50 mg de clofazimina diarios (sin supervisión), y con 600 mg de rifampicina más 300 mg de clofazimina mensuales (con supervisión). Al principio, la OMS recomendaba que los pacientes lepromatosos se trataran durante dos años o hasta que los frotis fueran negativos (por lo general unos cinco años); pero después, y dado el curso favorable de la campaña, la duración del tratamiento se redujo a un año, cambio que sigue siendo motivo de polémica dada la ausencia de estudios clínicos.

### CUADRO 166-2 Pautas antimicrobianas recomendadas para el tratamiento de la lepra de los adultos

Forma de lepra	Régimen más intensivo	Régimen aconsejado por la OMS (1982)
Tuberculoide (paucibacilar)	Dapsona (100 mg/día) durante cinco años	Dapsona (100 mg/día, sin supervisión) <i>más</i> rifampicina (600 mg/mes, con supervisión), durante seis meses
Lepromatosa (multibacilar)	Rifampicina (600 mg/día) durante tres años <i>más</i> dapsona (100 mg/día) por tiempo indefinido	Dapsona (100 mg/día) <i>más</i> clofazimina (50 mg/día), sin supervisión; y rifampicina (600 mg) <i>más</i> clofazimina (300 mg) mensuales (con supervisión) durante uno a dos años

**Nota:** véanse en el texto los comentarios y la comparación entre las recomendaciones de la OMS y la pauta más intensiva, así como un régimen alternativo de la OMS para lepra paucibacilar con una sola lesión.

Algunos factores han llevado a varias autoridades a cuestionar las recomendaciones de la OMS y a inclinarse por una estrategia más intensiva. Entre esos factores destacan (en el caso de enfermos "multibacilares") un alto índice de recidivas en tres sitios (que alcanzan 20 a 40% en un sitio, una cifra directamente relacionada con la cantidad inicial de bacterias) y, en el caso de sujetos con la forma paucibacilar, actividad lesional demostrable durante años en la mitad completa de los enfermos, una vez terminado el tratamiento. La estrategia más intensiva (cuadro 166-2) señala que debe tratarse la lepra tuberculoides con dapsona (100 mg/día) durante cinco años, y la lepromatosa, con rifampicina (600 mg/día) durante tres años y con dapsona (100 mg/día) durante toda la vida.

Cuando el tratamiento antimicrobiano resulta eficaz, dejan de aparecer lesiones cutáneas nuevas y lo mismo sucede con los signos y síntomas de la neuropatía periférica. Los nódulos y las placas de la lepra lepromatosa se aplanan visiblemente en uno o dos meses y desaparecen en uno o unos pocos años, mientras que las lesiones cutáneas tuberculoides pueden desaparecer, mejorar, o persistir con cambios apenas perceptibles. La neuropatía periférica de la lepra puede mejorar algo en los primeros meses del tratamiento, pero pocas veces lo hace de manera relevante.

Ante el hallazgo reciente de que moxifloxacina, a semejanza de la rifampicina, es profundamente bactericida en leproso y que es posible la farmacoterapia breve contra tuberculosis sólo cuando se utilizan dos o más agentes bactericidas, al parecer es promisorio el régimen de moxifloxacina/rifampicina incluidas minociclina o claritromicina; habría que probar una capacidad curativa más fiable con dicho régimen en comparación con el tratamiento con múltiples agentes recomendado por la OMS contra la lepra lepromatosa, y así acortar notablemente la duración del tratamiento.

#### TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES

**Tipo 1** Las reacciones tipo 1 de la lepra se tratan mejor con glucocorticoides como prednisona, en dosis iniciales de 40 a 60 mg/día. Al ceder la inflamación es posible disminuir poco a poco la dosis de dicho fármaco, pero la corticoterapia debe continuarse durante un mínimo de tres a seis meses, porque de otra manera surgen recidivas. Ante los muchos efectos tóxicos de la corticoterapia prolongada, las indicaciones para emprenderla se limitan estrictamente a las lesiones cuya inflamación intensa conlleva el peligro de úlceras; lesiones en sitios estéticamente importantes, como la cara, y casos en que existe neuritis. Es necesario tolerar las reacciones leves o moderadas de la lepra que no satisfacen tales criterios, y no emprender la glucocorticoterapia. La talidomida es ineficaz contra las reacciones tipo 1; la clofazimina (200 a 300 mg/día) genera beneficios cuestionables pero, como sea, no tiene la misma eficacia que los glucocorticoides.

**Tipo 2** El tratamiento de ENL debe individualizarse. Si el trastorno es leve (sin fiebre ni ataque de otros órganos, y en que ocasionalmente surgen brotes de sólo unas cuantas pápulas en la piel), puede tratarse con antipiréticos solos. Sin embargo, en caso de que surjan muchas lesiones de la piel, fiebre, malestar general y ataque de otros tejidos, suelen ser eficaces los ciclos breves (una a dos semanas) a base de glucocorticoides (al principio 40 a 60 mg/día). Con tratamiento o sin él las pápulas inflamadas individuales persisten por más de una semana. Los buenos resultados del tratamiento se definen por la interrupción en la formación y evolución de las lesiones de la piel y la desaparición de otros signos y síntomas de índole general. Si a pesar de dos ciclos de corticoterapia el ENL da indicios de reaparecer y persistir, habrá que emprender el uso de talidomida (100 a 300 mg por las noches) en una dosis que dependerá de la intensidad inicial de la reacción. Incluso una sola dosis de talidomida administrada al principio del embarazo puede ocasionar graves defectos congénitos, incluida la focomelia, razón por la cual el empleo de dicho fármaco en Estados Unidos para tratar a mujeres en edad reproductiva está estrictamente regulado y obliga a contar con un consentimiento informado, pruebas previas para detectar embarazo y el mantenimiento de medidas estrictas de control natal. No se conocen en detalle los mecanismos del impresionante efecto

que ejerce la talidomida contra el ENL, pero la eficacia de este medicamento quizá pueda atribuirse a que disminuye los niveles del TNF y la síntesis de IgM y retarda la migración de polimorfonucleares. Una vez controlada la reacción, son eficaces dosis menores de talidomida (50 a 200 mg por la noche) para evitar recidivas de ENL. La clofazimina en dosis altas (300 mg por la noche) ha tenido alguna eficacia contra ENL, pero su empleo permite sólo una disminución pequeña en la dosis de glucocorticoides necesaria para controlar el ENL.

**Fenómeno de Lucio** Los glucocorticoides y la talidomida no son eficaces contra dicho síndrome. Conviene el cuidado óptimo de las heridas y el tratamiento contra la bacteriemia. Las úlceras tienden a volverse crónicas y cicatrizan con enorme lentitud. En casos graves ha sido útil la exanguinotransfusión.

#### ■ PROFILAXIS Y CONTROL

Se ha comprobado que la vacunación al nacer con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) confiere una protección variable frente a la lepra que varía entre 80% de eficacia y una ineficacia total. Si se añaden *M. leprae* muertos por el calor a la BCG no aumenta la eficacia de esta vacuna. Como las micobacterias completas contienen gran cantidad de lípidos y carbohidratos que, según se ha comprobado *in vitro*, deprimen la función inmunitaria de los linfocitos y los macrófagos, es posible que las proteínas de *M. leprae* sean mejores que las vacunas. Los datos que se han obtenido en un modelo de ratones apoyan esta posibilidad.

La quimioprofilaxis con dapsona puede disminuir el número de casos de lepra tuberculoides, pero no de lepra lepromatosa, por lo cual tampoco se recomienda su uso ni siquiera para los contagios domésticos. Al parecer, el contagio de la lepra exige un contacto doméstico íntimo y prolongado, por ello no es necesario que los pacientes con lepra sean hospitalizados.

En 1992, la OMS, con base en sus propias recomendaciones terapéuticas, emprendió una campaña decisiva para eliminar la lepra como problema de salud pública para el año 2000 y, como objetivo, se planteó la existencia de menos de un caso por 10 000 personas. Esa campaña movilizó e impulsó a organizaciones no gubernamentales y servicios sanitarios nacionales, para combatir la lepra con múltiples fármacos y desechar registros obsoletos; en este sentido se obtuvieron resultados extraordinarios, ya que más de seis millones de pacientes completaron el tratamiento. Sin embargo, no se alcanzó el objetivo de eliminar del todo la enfermedad. De hecho, el éxito de la campaña de la OMS para disminuir el número de casos en el mundo se ha atribuido en gran medida a la redefinición de lo que constituye un caso de lepra. En épocas pasadas el cálculo se basaba en la prevalencia de la enfermedad, mientras que ahora el recuento de casos se circunscribe a los pacientes que no han sido tratados con fármacos múltiples. En cada uno de los 23 países con el mayor número de casos de lepra, la incidencia anual de la enfermedad es estable o en realidad va en aumento. Además, una vez terminado el tratamiento, cuando se considera que el paciente ya no representa un "caso", 50% de ellos sigue teniendo actividad de la enfermedad durante años; las tasas de recidiva (por lo menos en lo que toca a pacientes multibacilares) son inaceptablemente altas; siguen surgiendo en forma irrestricta discapacidades y deformidades y subsiste el estigma social que impone la enfermedad.

En gran parte del siglo xx, algunas organizaciones no gubernamentales, en particular misioneros cristianos, proporcionaron infraestructura médica para atender y tratar a los leproso (la envidia de aquellos que tienen otras prioridades médicas en los países en desarrollo). Una vez que el público percibió que era factible la erradicación casi total de la lepra, los recursos para la atención de los enfermos se redirigieron con gran rapidez, y la responsabilidad del cuidado del paciente se delegó a servicios de salud nacionales inexistentes o sobrecargados, y a profesionales asistenciales sin los medios ni las capacidades necesarias para diagnosticar y clasificar la enfermedad y emprender medidas especializadas (en particular en casos de neuritis reactiva). Por tales motivos no se han cumplido los prerrequisitos para lograr resultados positivos, situación que quizá persistirá por largo tiempo.



- COLE ST et al: Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature* 409:1007, 2001
- FAJARDO TT et al: A comparative clinical trial in multibacillary leprosy with long-term relapse rates of four different multidrug regimens. *Am J Trop Med Hyg* 81:330, 2009
- GELBER RH et al: The relapse rate in MB leprosy patients treated with 2-years of WHO-MDT is not low. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 72:493, 2004
- LOCKWOOD D: Leprosy elimination—a virtual phenomenon or a reality? *BMJ* 324:1516, 2002

- MODLIN RL, REA TH: Immunology of leprosy granulomas. *Springer Semin Immunopathol* 10:359, 1998
- MONET M et al: On the origin of leprosy. *Science* 308:1040, 2005
- PARDILLO FE et al: Powerful bactericidal activity of moxifloxacin in human leprosy. *Antimicrob Agents Chemother* 52:3113, 2008
- RIDLEY DS: Histological classification and the immunological spectrum of leprosy. *Bull World Health Organ* 51:451, 1974
- WHO EXPERT COMMITTEE ON LEPROSY: Seventh Report. WHO Tech Rep Ser No. 874. Geneva, World Health Organization, 1998
- ZHANG FR et al: Genomewide association study of leprosy. *N Engl J Med* 361:2609, 2010

# CAPÍTULO 167

## Infecciones por micobacterias no tuberculosas

Steven M. Holland

Los términos micobacterias no tuberculosas (NTM, *nontuberculous mycobacteria*), micobacterias atípicas, micobacterias distintas de las tuberculosas y micobacterias ambientales denotan los microorganismos diferentes de *Mycobacterium tuberculosis*, sus parientes cercanos (*M. bovis*, *M. caprae*, *M. africanum*, *M. pinnipedii*, *M. canetti*) y *M. leprae*. El número de especies de NTM identificadas va en aumento y no cesará tal tendencia, gracias al empleo de la tipificación de secuencias de DNA para definir la especie. El número de especies identificadas rebasa las 150. Las NTM son muy adaptables y habitan en entornos hostiles que incluyen solventes industriales.

### ■ EPIDEMIOLOGÍA

Las micobacterias no tuberculosas abundan en la tierra y el agua. Algunos microorganismos específicos tienen nichos “recurrentes” como sería el caso de *M. simiae* en algunos acuíferos; *M. fortuitum* en aguas de pedicura y *M. immunogenum* en líquidos para trabajar metales. Muchas micobacterias de esta índole causan enfermedad en humanos sólo en raras ocasiones, salvo que se deteriore o disminuya algún elemento de las defensas del hospedador, como en la bronquiectasia, o que haya transgresión como por inoculación (como la liposucción o el traumatismo). No se conocen casos de transmisión de NTM de una persona a otra. Las infecciones por NTM son notificadas rara vez a las instituciones asistenciales y su identificación a veces es problemática, razones por las cuales no se cuenta con datos fiables sobre su incidencia y prevalencia. La enfermedad diseminada denota notable disfunción inmunitaria (como el caso de la infección por VIH avanzada), en tanto que la enfermedad de los pulmones, que es mucho más frecuente, guarda íntima relación con defectos del epitelio pulmonar, pero no con inmunodeficiencia a nivel general.

En Estados Unidos, durante muchos años la incidencia y la prevalencia de infección pulmonar por NTM, casi siempre vinculada con bronquiectasia (cap. 258), se han incrementado varias veces, en comparación con las cifras correspondientes a la tuberculosis, y los índices de la primera van en aumento en ancianos. En personas con fibrosis quística que a menudo tienen bronquiectasia, los índices de infección clínica por NTM varían de 3 a 15%, con cifras todavía mayores en ancianos. Es posible identificar NTM en el esputo de muchas personas, pero es de suma importancia diferenciar entre la enfermedad activa y el comensalismo de algunos microorganismos. En Estados Unidos la *American Thoracic Society* ha elaborado un esquema que puede ser útil en el diagnóstico apropiado de infección pulmonar causada por NTM y se usa ampliamente. La mayor parte de los casos de enfermedad por micobacterias no tuberculosas en Estados Unidos es causada por *M. kansasii*,

componentes del complejo de *M. avium* (MAC, *M. avium complex*) y por *M. abscessus*.



En Europa, Asia y Australia, la distribución de NTM en piezas clínicas es muy similar a la que se localiza en Estados Unidos, las que se encuentran con más frecuencia son especies del MAC y microorganismos de proliferación rápida como *M. abscessus*. En el norte de Europa destacan particularmente *M. xenopi* y *M. malmoense*. *M. ulcerans* ocasiona la peculiar entidad clínica llamada úlcera de Buruli, que se observa en todas las zonas tropicales, en particular en el oeste de África. *M. marinum* es causa frecuente de infecciones de piel y tendones en regiones costeras y en personas en contacto con tanques de peces o albercas.

Es difícil precisar la verdadera epidemiología internacional de infecciones causadas por NTM, porque el aislamiento de los microorganismos en cuestión no es notificado y tampoco se definen sus especies. La facilidad cada vez mayor de identificación y asignación de especie en lo que toca a dichos microorganismos seguramente trascenderá de manera importante en la descripción de su epidemiología internacional en los próximos años.

### ■ PATOBIOLOGÍA

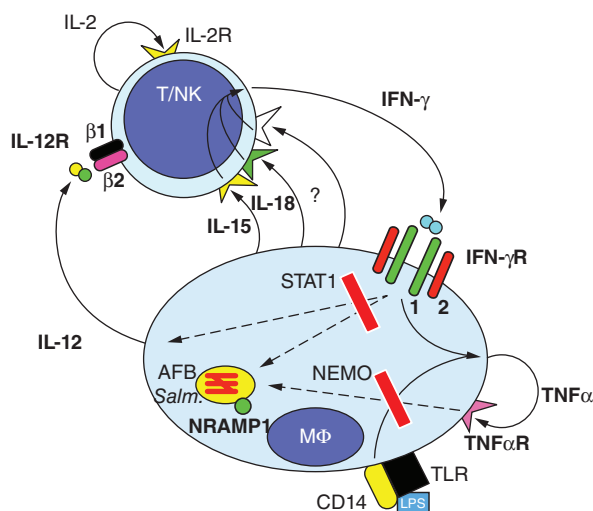
La exposición a NTM en esencia es universal, pero la enfermedad es rara; ante tal situación cabe suponer que deben ser potentes las defensas normales del hospedador contra dichos gérmenes y que personas por lo demás sanas en las que aparece enfermedad grave muy probablemente tienen factores de susceptibilidad específicos que permiten el establecimiento de NTM, su multiplicación y su capacidad patógena, es decir, que causen enfermedad. Con el advenimiento de la infección por VIH, se reconoció que los linfocitos T CD4+ constituían células efectoras decisivas contra NTM; la aparición y propagación de enfermedad por MAC diseminada guardó íntima relación con la disminución en el número de los linfocitos recién mencionados. También se ha dicho que la disminución comentada interviene en la infección por MAC diseminada en sujetos con linfocitopenia T CD4+ idiopática. Los inhibidores potentes del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ; *tumor necrosis factor*  $\alpha$ ), como infliximab, adalimumab, certolizumab y etanercept neutralizan dicha citocina que es muy importante. El resultado ocasional es la infección micobacteriana o micótica muy grave; tales vínculos señalan que TNF- $\alpha$  es un elemento crucial en el control micobacteriano. Sin embargo, en casos en que no se encuentran los factores de riesgo mencionados, gran parte de las bases genéticas de la susceptibilidad a la infección diseminada por NTM lo explican las mutaciones específicas en la síntesis de interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )/interleucina 12 (IL-12), y en las vías de respuesta.

En forma característica las micobacterias son fagocitadas por macrófagos que reaccionan con la producción de IL-12, heterodímero compuesto de las fracciones IL-12p35 e IL-12p40 que en conjunto integran IL-12p70. IL-12 activa a los linfocitos T y linfocitos citolíticos naturales, por medio de la unión con su receptor (compuesto de IL-12R $\beta$ 1 e IL-12R $\beta$ 2/IL-23R) con fosforilación resultante de STAT4. La estimulación de STAT4 por parte de IL-12 hace que se secrete IFN- $\gamma$ , lo cual activa a neutrófilos y macrófagos para producir oxidantes reactivos, intensificar la expresión del complejo de histocompatibilidad mayor y los receptores Fc, y concentrar en el interior de la célula a algunos antibióticos. El envío de señales por parte de IFN- $\gamma$  por medio de su recep-

tor (compuesto de IFN- $\gamma$ R1 y de IFN- $\gamma$ R2) origina fosforilación de STAT1 que a su vez regula los genes que reaccionan a IFN- $\gamma$ , como los que codifican IL-12 y TNF- $\alpha$ . Este último envía señales a través de su propio receptor por medio de un complejo anterógrado que contiene al modulador esencial del factor nuclear  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) (NEMO). En consecuencia, el asa de retroalimentación positiva entre IFN- $\gamma$  e IL-12/IL-23 activa la respuesta inmunitaria ante las micobacterias y otros cuadros de infección intracelular. Los genes mencionados son de importancia decisiva en la vía del control de micobacterias: se han identificado mutaciones mendelianas específicas en IFN- $\gamma$ R1, IFN- $\gamma$ R2, STAT1, IL-12A, IL-12R $\beta$ 1, y en NEMO (fig. 167-1). A pesar de la identificación de genes vinculados con la enfermedad diseminada sólo la mitad de los casos de infecciones diseminadas de tipo micobacteriano no tuberculoso que no están relacionadas con la infección por VIH tiene un origen genético; la deducción es que quedan por identificar más genes de susceptibilidad a micobacterias y vías correspondientes.

A diferencia de los genes y mecanismos identificados, que intervienen en la infección por micobacterias no tuberculosas diseminadas, el cuadro primario mejor identificado de infección pulmonar por NTM es la bronquiectasia (cap. 258). Muchas de las formas perfectamente definidas de la bronquiectasia, que incluyen fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, síndrome de hiper-IgE con deficiencia de STAT3, y bronquiectasia idiopática, tienen vínculos importantes con la infección por micobacterias no tuberculosas. No se conoce el mecanismo exacto mediante el cual la bronquiectasia predispone a afectación local y destructiva, pero no a la de tipo general o sistémico.

A diferencia de la infección diseminada o pulmonar, el llamado “pulmón por bañeras calientes” representa hipersensibilidad de dichos órganos a NTM, muy a menudo microorganismos del MAC que proliferan en bañeras calientes poco cloradas, a menudo situadas bajo techo.



**Figura 167-1** Interacciones de citocinas de macrófagos infectados (Mφ) con linfocitos T y citolíticos naturales (NK). La infección de los macrófagos con micobacterias (AFB) induce la liberación de interleucina 12 heterodimérica (IL-12), misma que actúa en su complejo de receptor y surge como consecuencia activación de STAT4 y producción del interferón- $\gamma$  homodimérico (IFN- $\gamma$ ). El IFN- $\gamma$  actúa por medio de su receptor para activar STAT1, estimular la producción del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), y destruir microorganismos intracelulares como micobacterias, salmonelas y algunos hongos. TNF- $\alpha$  homotrimerico actúa por medio de su receptor y requiere modulador esencial del factor nuclear  $\kappa$ B (NEMO) para activar al factor nuclear  $\kappa$ B, que también contribuye a la destrucción de bacterias intracelulares. La participación de IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  hace que aumente el número de moléculas de IL-12. Los anticuerpos que bloquean TNF- $\alpha$  actúan al bloquear al ligando (infliximab, adalimumab, certolizumab) o al aportar un receptor soluble (etanercept). Las mutaciones en IFN- $\gamma$ R1, IFN- $\gamma$ R2, IL-12p40, IL-12R $\beta$ 1, STAT1 y NEMO, se han vinculado con una predisposición a padecer infecciones por micobacterias. Otras citocinas como IL-15 e IL-18 contribuyen también a la producción de IFN- $\gamma$ . El envío de señales a través del complejo formado por el receptor similar a Toll (TLR) y por CD14 también incrementa la producción de TNF- $\alpha$ . LPS, lipopolisacárido; NRAMP1, proteína natural del macrófago vinculada con resistencia 1.

■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Enfermedad diseminada

Las infecciones por MAC o *M. kansasii* diseminadas, en sujetos con infección por VIH avanzada son poco comunes en Estados Unidos, gracias a la profilaxis antimicobacteriana eficaz y la mejoría en el tratamiento de la infección por VIH. En la época en que era común dicha enfermedad por micobacterias, el sitio de penetración era el intestino, y de ahí se propagaba a la médula ósea y al torrente sanguíneo. Como dato sorprendente, son muy raras en pacientes infectados por VIH las infecciones diseminadas causadas por NTM de proliferación rápida (como *M. abscessus*, *M. fortuitum*), incluso en los que están en etapa muy avanzada de la infección por dicho virus. Los microorganismos mencionados tienen baja virulencia intrínseca y se diseminan sólo cuando hay deficiencia inmunitaria; por esa razón, la enfermedad diseminada suele ser indolente y progresiva en el curso de semanas o meses. Las manifestaciones típicas de malestar general, fiebre y adelgazamiento suelen acompañarse de organomegalia, linfadenopatía y anemia. Se necesitan cultivos o tinciones especiales para identificar los microorganismos, razón por la cual el elemento crítico en el diagnóstico es la sospecha de la existencia de infección por NTM. Los cultivos de sangre pueden ser negativos, pero en forma característica, los órganos afectados pueden tener un número importante de los microorganismos, a veces con una respuesta granulomatosa fuertemente deteriorada. En el niño, la afectación diseminada (la afectación de dos o más órganos), sin una causa yatrogénica de fondo debe obligar al médico a investigar la vía de IFN- $\gamma$ /IL-12. De manera típica, las mutaciones recesivas en IFN- $\gamma$ R1 e IFN- $\gamma$ R2 ocasionan infección grave por NTM. A diferencia de ello, las mutaciones negativas dominantes de IFN- $\gamma$ R1 que originan acumulación excesiva de un receptor mutante defectuoso interfieren en la superficie celular, inhiben el envío normal de señales por parte del IFN- $\gamma$ , todo lo cual culmina en osteomielitis por micobacterias no tuberculosas. Las mutaciones negativas dominantes en STAT1 y las mutaciones recesivas en IL-12R $\beta$ 1 tienen fenotipos variables congruentes con sus capacidades residuales de síntesis y respuesta de IFN- $\gamma$ . Es importante buscar en los varones que tienen infecciones diseminadas por micobacterias no tuberculosas junto con dientes cónicos, en clavija o anodoncia y un perfil anormal del cabello, defectos en la vía que activa el NF $\kappa$ B por medio de NEMO. Los pacientes en cuestión tienen también defectos en las inmunoglobulinas. Un grupo recientemente identificado de pacientes a menudo presentó infecciones diseminadas causadas por NTM de proliferación rápida (predominantemente por *M. abscessus*), y también otras infecciones por oportunistas, que muestran títulos altos de autoanticuerpos neutralizantes contra IFN- $\gamma$ . Hasta el momento, el síndrome mencionado ha sido notificado más a menudo en mujeres del este asiático.

Los catéteres intravenosos pueden infectarse con NTM, que suele acaecer por contacto con agua contaminada. En ocasiones *M. abscessus* y *M. fortuitum* infectan catéteres profundos a permanencia y también las soluciones utilizadas en cirugía oftalmológica, inyecciones subcutáneas y anestésicos locales. Es importante retirar los catéteres infectados.

Neumopatía

La enfermedad de pulmones es, con mucho, la forma más frecuente de infección por micobacterias no tuberculosas en Estados Unidos y en el resto del mundo industrializado. El cuadro inicial en forma típica, consiste en “aclerar” la garganta, tos molesta, y fatiga progresiva, todo ello durante meses o años. Los pacientes a menudo han acudido múltiples veces a médicos y han recibido tratamiento sintomático o transitorio antes de que se entrevea el diagnóstico y se envíen muestras para practicar tinciones y cultivos en busca de micobacterias. No todos los pacientes generan esputo y por esa razón se necesita a veces broncoscopia para el diagnóstico. El típico retraso entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico es de unos cinco años en ancianas. Entre los factores predisponentes están neumopatías de fondo, como bronquiectasia (cap. 258), neumoconiosis (cap. 256), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 260), discinesia ciliar primaria (cap. 258), deficiencia de antitripsina  $\alpha$ -1 (cap. 309) y fibrosis quística (cap. 259). A menudo coexisten la bronquiectasia y la infección por micobacterias no tuberculosas y evolucionan en forma sucesiva. La situación mencionada hace que sea difícil identificar la causa en un caso inicial particular, pero sin duda la bronquiectasia constituye uno de los factores predisponentes de mayor importancia, que es exacerbada por la infección.

Los componentes del MAC son las causas más frecuentes de infección micobacteriana pulmonar no tuberculosa en Estados Unidos, pero las cifras de frecuencia varían moderadamente en cada región. La infección por los gérmenes en cuestión muy a menudo aparece en el sexto o séptimo decenio de la vida en mujeres que durante meses o años han tenido tos y fatiga intermitentes y persistentes, con generación de esputo (o sin ella) o dolor torácico. El conjunto de manifestaciones de la enfermedad pulmonar causada por NTM en una mujer alta y delgada que pudiera tener algunas anomalías de la pared torácica, en algunos sitios ha sido conocida como síndrome de Lady Windermere, en recuerdo del personaje del mismo nombre, de la obra de Oscar Wilde. De hecho, la infección pulmonar por MAC afecta a mujeres blancas ancianas que no fuman, en grado mayor que los varones, y comienza aproximadamente a los 60 años. Las pacientes tienden a ser más altas y delgadas que las personas de la población general y en ellas se advierte con gran frecuencia escoliosis, prolapso de la válvula mitral y los tipos de anomalías torácicas. Los fumadores varones con enfermedad cavitada del lóbulo superior tienden a mostrar la misma cepa única de MAC por tiempo indefinido; las mujeres no fumadoras, con bronquiectasia nodular tienden a mostrar algunas cepas de MAC, simultáneamente, que cambian durante la evolución de su enfermedad.

*M. kansasii* origina un síndrome clínico que se asemeja decididamente a la tuberculosis y que incluye hemoptisis, dolor del tórax y neumopatía cavitada. Las NTM de proliferación rápida, como *M. abscessus*, se han relacionado con problemas de la motilidad esofágica como acalasia. Los individuos con proteinosis alveolar pulmonar fácilmente presentan infecciones pulmonares por micobacterias no tuberculosas y al mismo tiempo *Nocardia*; el mecanismo básico pudiera ser la inhibición de la función de macrófagos alveolares causada por los autoanticuerpos contra el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos que aparecen en dichos enfermos.

### Ganglios linfáticos cervicales

La forma más frecuente de infección por micobacterias no tuberculosas en niños de corta edad en Estados Unidos es la linfadenopatía cervical aislada, causada a menudo por microorganismos del MAC, pero también por otras NTM. El abultamiento cervical se muestra firme y con poco dolor, y son escasos los signos de índole general. Entre las entidades patológicas por incluir en el diagnóstico diferencial de la adenopatía indolora están cánceres, razón por la cual se hace el diagnóstico inadvertidamente de muchos niños con infección por NTM en el estudio histopatológico (biopsia); es posible que no se hayan solicitado cultivos y tinciones especiales porque entre las entidades por considerar en el diagnóstico diferencial no ocupan los primeros lugares las enfermedades por micobacterias. Las fístulas locales por lo regular muestran resolución completa con la extirpación, la antibioterapia o ambos métodos. En forma similar, por lo regular se plantea equivocadamente que la entidad de infección micobacteriana no tuberculosa intratorácica aislada en niños que tal vez se relacione con infección de ganglios cervicales, es cáncer. En las infecciones cervicales aisladas o en las intratorácicas aisladas causadas por NTM, no se han identificado niños con defectos inmunitarios subyacentes, y los niños afectados no terminan desarrollando infecciones por otros microorganismos oportunistas.

### Enfermedad de piel y tejidos blandos

La afectación cutánea por NTM obliga a que haya una solución de continuidad en la piel para que por ella se introduzcan las bacterias. Hay mayor posibilidad de que surja infección por *M. fortuitum*, en el agua que se usa en los baños de pedicuros si antes de que se realice tal maniobra se produjo alguna abrasión cutánea (p. ej., durante el rasurado de la pierna). Los brotes de infección de la piel suelen ser causados por NTM de proliferación rápida (en particular *M. abscessus*, *M. fortuitum* y *M. chelonae*), que penetran por medio de la contaminación de la piel, por instrumentos quirúrgicos (en particular, en la cirugía estética), inyecciones y otras técnicas. En forma típica, las infecciones en cuestión se acompañan de nódulos subcutáneos eritematosos y dolorosos que drenan, sin que exista fiebre o síntomas generales concomitantes.

*M. marinum* vive en muchas fuentes de agua y puede llegar a los humanos desde tanques de cría de peces, albercas, peceras o escamas de peces; de manera característica dicho microorganismo causa pápulas o úlceras (“granuloma del tanque de peces”), pero la infección evolucio-

na hasta llegar a la tendinitis con disminución importante de la destreza manual. Las lesiones aparecen días o semanas después de la inoculación de los agentes patógenos por un pequeño traumatismo (como sería durante la limpieza de botes o la manipulación de peces). Los nódulos dolorosos al tacto causados por *M. marinum* tienden a avanzar en sentido ascendente en el brazo siguiendo un patrón que también se observa en *Sporothrix schenckii* (propagación esporotricóide). La típica afectación del tendón del carpo puede ser la primera manifestación detectable y a veces es el motivo por el cual se hace exploración quirúrgica o inyección de esteroides. El médico debe sospechar fuertemente la posibilidad de infecciones por *M. marinum* y asegurar que se han obtenido muestras adecuadas durante los procedimientos y que se enviaron para cultivo.

*M. ulcerans*, patógeno de la piel que se detecta en el agua aparece más bien en zonas tropicales, en particular las de África. La infección aparece después de traumatismos de la piel o picaduras de insectos por las cuales penetra agua contaminada. Las lesiones cutáneas típicamente son indoloras, son úlceras limpias que se esfacelan y que también pueden acompañarse de osteomielitis. La toxina micolactona es la que ocasiona la moderada respuesta inflamatoria del hospedador y las úlceras indoloras.

### ■ DIAGNÓSTICO

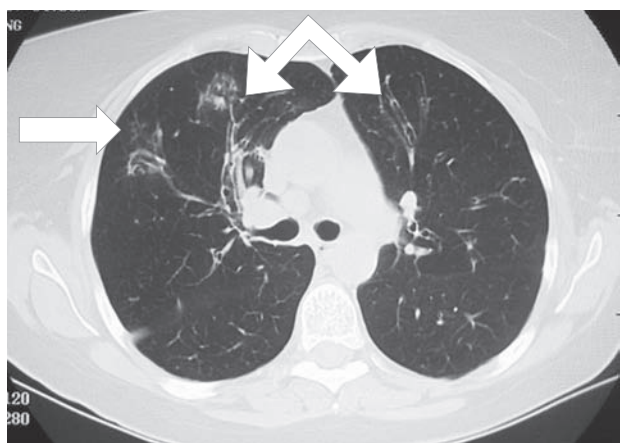
Es posible detectar micobacterias no tuberculosas en frotis de esputo u otros líquidos corporales en busca de bacilos acidorresistentes o frotis con fluorocromo. Si el número de microorganismos es grande, el aspecto es de collares de bacilos grampositivos, pero tal signo no es fiable (a diferencia de ello, las nocardias pueden tener el aspecto de gérmenes grampositivos con cuentas pero son bacterias filamentosas). Una vez más, el requisito y el elemento más sensible del diagnóstico de cualquier enfermedad por micobacterias es pensar en ellas e incluirlas en el diagnóstico diferencial. En casi todos los laboratorios, se realizan por separado y no como parte de los estudios bacteriológicos sistemáticos, la preparación de la muestra, la tinción y el cultivo en busca de micobacterias; por tal razón, muchas infecciones no son diagnosticadas porque el médico no solicitó que se practicara la prueba apropiada. Además, las micobacterias necesitan medios de cultivo en sangre, separados. Las NTM se pueden diferenciar, de manera general, en las formas de proliferación rápida (<7 días) y proliferación lenta (≥7 días). En forma típica *M. tuberculosis* necesita dos semanas o más para proliferar, razón por la cual muchos laboratorios sólo transmiten los resultados del cultivo hasta que han transcurrido seis semanas. Las nuevas técnicas con medios líquidos de cultivo permiten el aislamiento más rápido de micobacterias a partir de muestras, en comparación con lo que es posible con los medios tradicionales. Entre las especies que se detectan con mayor facilidad en incubación a 30°C están *M. marinum*, *M. haemophilum* y *M. ulcerans*. *M. haemophilum* prefiere que se agregue al medio de cultivo hierro o sangre, en tanto que *M. genavense* necesita un complemento de micobactina J, que se agrega al medio. Para ayudar a clasificar a las NTM se utiliza la formación bacteriana del pigmento en un medio luminoso (fotocromogenicidad) o en la oscuridad (escotocromogenicidad) o el hecho de que no se forme el pigmento por la bacteria (no cromogenicidad). A diferencia de NTM, el aspecto de las colonias de *M. tuberculosis* tiene color beige, son ásperas, secas y planas. Los esquemas de identificación actuales utilizan con bastante certeza elementos como composición bioquímica, ácidos nucleicos o integración de la pared de la micobacteria, y para ello se valen de la cromatografía en líquido de alto rendimiento o la espectrometría de masas, para definir la especie. Con la disminución extraordinaria en el número de casos de tuberculosis en Estados Unidos en los últimos decenios, la NTM se ha tornado la micobacteria aislada más a menudo en seres humanos de dicho país. Sin embargo, no todas las cepas de NTM aisladas y en particular en el pulmón, son patógenas ni necesitan tratamiento. La identificación de un microorganismo en la sangre o en una muestra de un órgano para biopsia, en una situación clínica compatible, confirma el diagnóstico, pero la *American Thoracic Society* recomienda plantear el diagnóstico de infección pulmonar por NTM sólo cuando se demuestra claramente la enfermedad, es decir, en una situación clínica y radiográfica apropiada (nódulos, bronquiectasia, cavidades) y que repetidas veces se aisle NTM del esputo expectorado o se le identifique en muestras obtenidas por broncoscopia o biopsia. Ante el gran número de especies de NTM y la importancia del diagnóstico preciso para emprender el tratamiento apropiado, lo ideal es que la identificación de dichos microorganismos se realice a nivel de especie.



El derivado proteínico purificado (PPD, *purified protein derivative*) de la tuberculina se aplica por vía intradérmica para desencadenar la respuesta de las células T de memoria a los antígenos de las micobacterias. Otros nombres de la prueba son: cutirreacción tuberculínica, y prueba de Mantoux. Por desgracia, la respuesta inmunitaria cutánea a dichas proteínas filtradas y obtenidas de bacilos tuberculosos no permite diferenciar con precisión entre la infección por NTM y la causada por *M. tuberculosis*. Puede haber traslape e innumerables puntos comunes entre las reacciones intermedias (en promedio, 10 mm) al PPD en la tuberculosis latente y en las infecciones por micobacterias no tuberculosas, razón por la cual la disminución progresiva en los casos de tuberculosis activa en Estados Unidos significa que probablemente NTM constituye la causa de una cifra cada vez mayor de casos de reactividad al PPD. Además, el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) puede originar algún grado de reactividad cruzada y ello impone problemas de interpretación en el caso de pacientes a los que se ha aplicado la vacuna BCG. La base de las pruebas de liberación de interferón- $\gamma$  (IGRA, *IFN- $\gamma$ -release assays*) son las cuantificaciones de la elaboración de IFN- $\gamma$  en respuestas a las proteínas ESAT6 y CFP10 que son relativamente específicas de tuberculosis. Las mediciones mencionadas se realizan en sangre entera o en membranas. Es importante destacar que *M. marinum*, *M. kansasii* y *M. szulgai* también tienen ESAT6 y CFP10 y pueden ocasionar reacciones positivas falsas en IGRA. A pesar de la reactividad cruzada con NTM, las reacciones grandes al PPD (>15 mm) muy a menudo denotan la presencia de tuberculosis.

Identificar NTM en muestras de sangre es una prueba clara de enfermedad. Las micobacterias de proliferación rápida pueden multiplicarse en los medios de cultivo con sangre sistemáticos, pero las de proliferación lenta no lo hacen; de este modo, es indispensable sospechar el diagnóstico y utilizar los recipientes precisos para los cultivos. Aislar NTM de una muestra de biopsia constituye una prueba de peso de que existe infección, pero se conocen casos de contaminación en el laboratorio. Identificar los microorganismos en los cortes teñidos de material de biopsia confirma la autenticidad del cultivo. Algunas NTM necesitan temperaturas menores de incubación (*M. genavense*), o aditivos especiales (*M. haemophilum*) para proliferar. Algunas NTM (como *M. tuberculosis*) no pueden ser cultivadas pero es posible identificarlas con técnicas moleculares en las muestras clínicas.

La imagen radiográfica de la enfermedad por micobacterias no tuberculosas en los pulmones depende del trastorno primario o de fondo, de la gravedad de la infección y de la modalidad imagenológica utilizada. El hecho de contar con CT y su empleo cada vez más frecuente ha permitido identificar los cambios característicos que casi siempre se observan en las infecciones por micobacterias no tuberculosas, como el perfil de "árbol floreciendo" de la inflamación bronquiolar (fig. 167-2). En la tomografía computarizada de tórax suele identificarse afectación de los lóbulos superior y medio derecho, pero es difícil detectar tal situación en la radiografía simple. En la enfermedad avanzada a menudo se advierte bronquiectasia grave con formación de cavitación. Genera confusión el aislamiento de



**Figura 167-2** Tomografía computarizada de tórax en una persona con infección pulmonar por MAC. Las flechas señalan el perfil en "árbol floreciendo" de la inflamación bronquiolar (zona periférica del pulmón derecho) y bronquiectasia (centro de los pulmones derecho e izquierdo).

NTM de las muestras de vías respiratorias. *M. gordonae* suele recuperarse de dichas muestras, pero por lo regular no se le identifica en los frotis, y casi nunca constituye un microorganismo patógeno. Los individuos con bronquiectasia a veces tienen NTM, obtenidas en el cultivo del esputo, pero no detectadas en el frotis. En Estados Unidos la *American Thoracic Society* ha elaborado lineamientos para el diagnóstico de infección por MAC, *M. abscessus* y *M. kansasii*. Para considerar como positivo el diagnóstico se necesita que proliferen NTM en dos de tres muestras de esputo, independientemente de los hallazgos en el frotis; positividad de una muestra alveolar obtenida por broncoscopio, sin importar los hallazgos en el frotis; o un resultado histopatológico de la biopsia del parénquima pulmonar con inflamación granulomatosa o micobacterias en el corte, y NTM en el cultivo. Los lineamientos anteriores posiblemente sean válidos también en el caso de otras NTM.

Muchos laboratorios utilizan sondas de DNA para identificar *M. tuberculosis*, MAC, *M. gordonae* y *M. kansasii*, pero la definición de la especie de NTM es útil para seleccionar los antimicrobianos por usar en el tratamiento. Es conveniente practicar únicamente pruebas en busca de la susceptibilidad del MAC a la claritromicina y de *M. kansasii*, a la rifampicina; son pocos los datos en pro de otros métodos *in vitro* para valorar la susceptibilidad, por más atractivos que parezcan ser. Los MAC aislados que no han sido expuestos a macrólidos, casi siempre son susceptibles a ellos. En el caso de NTM que ha persistido después de un ciclo de antimicrobianos, suele valorarse su susceptibilidad a antibióticos, pero no se ha sabido de la utilidad y el significado de tales pruebas.

#### ■ PROFILAXIS

La profilaxis de la enfermedad por el MAC en los infectados por VIH comienza cuando el número de linfocitos T CD4+ disminuye a <50 células/ $\mu$ l. Son eficaces fármacos como azitromicina (1 200 mg a la semana); claritromicina (1 000 mg al día), o rifabutina (300 mg al día). No se ha validado en estudios prospectivos la profilaxis con macrólidos en individuos con inmunodeficiencia que son susceptibles a las NTM (los que tienen defectos en el eje IFN- $\gamma$ /IL-12) pero sería prudente hacerlo.

#### TRATAMIENTO Micobacterias no tuberculosas

Las micobacterias de esta categoría causan infecciones crónicas que evolucionan relativamente lento, en un lapso de semanas o años. Por tal razón, rara vez se necesita emprender tratamiento de emergencia, antes de que el diagnóstico sea irrefutable y se identifique la especie infectante. El tratamiento de cuadros por NTM es complejo, a menudo se tolera poco y puede ser tóxico. Al igual que se observa en la tuberculosis, la monoterapia inadecuada casi siempre se acompaña de la aparición de resistencia a antimicrobianos y recidiva de la infección.

La infección por el MAC obliga a utilizar múltiples fármacos, y el esquema básico incluye un macrólido (claritromicina o azitromicina); etambutol y una rifamicina (rifampicina o rifabutina). En el caso de enfermedad diseminada causada por micobacterias no tuberculosas en enfermos infectados de VIH, el empleo de las rifamicinas impone problemas especiales que son las interacciones de dicho fármaco con los inhibidores de proteasa. En el caso de la enfermedad pulmonar por el MAC, se han obtenido buenos resultados con la administración de un macrólido, una rifamicina y etambutol, tres veces por semana. La terapia se continúa por lo regular durante 12 meses después de conversión de los cultivos; en forma típica un ciclo dura 18 meses, como mínimo. Otros fármacos que son activos contra microorganismos del MAC incluyen aminoglucósidos, fluoroquinolonas y clofazimina por vía IV y por aerosol. En los ancianos, la rifabutina ocasiona toxicidad notable. Sin embargo, sólo con pocos esfuerzos, muchos de los pacientes toleran sin problemas casi todos los regímenes con antimicrobianos. Algunos se inclinan por la extirpación de las lesiones cavitadas o de los segmentos con bronquiectasia grave, en particular aquellos que tienen infecciones resistentes a macrólidos. Los buenos resultados del tratamiento para las infecciones pulmonares por el MAC dependen de que sean nodulares o cavitadas y de que estén en etapa temprana o avanzada, y varían de 20 a 80%.

La enfermedad pulmonar por *M. kansasii* es semejante a la tuberculosis en muchos aspectos y se le trata eficazmente con isoniazida (300 mg/día), rifampicina (600 mg/día) y etambutol (15 mg/kg al día). Otros fármacos con un nivel de actividad muy grande contra *M. kansasii* son claritromicina, fluoroquinolonas y aminoglucósidos. El tratamiento debe continuar hasta que se negativizan los cultivos durante por lo menos un año. En casi todos los casos se cura fácilmente la infección por dicha micobacteria.

Las micobacterias de proliferación rápida plantean problemas terapéuticos especiales. La enfermedad extrapulmonar en un hospedador con buena función inmunitaria suele provenir de inoculación (p. ej., por operaciones, inyecciones o traumatismos), o de infección de catéteres y se le trata satisfactoriamente con un macrólido u otro fármaco. (La selección del mismo se basa en la susceptibilidad *in vitro*) junto con la eliminación del foco patógeno. A diferencia de ello, la enfermedad pulmonar, en particular la causada por *M. abscessus*, es muy difícil de curar. Los ciclos repetidos de tratamiento suelen ser eficaces para disminuir el número de microorganismos infectantes y los síntomas. En la terapia por lo regular se incluye a un macrólido junto con un fármaco de administración IV como amikacina, un carbapenémico, ceftoxitina o tigeciclina. Otros fármacos orales (que se utilizan según las pruebas de susceptibilidad *in vitro* y la tolerancia), comprenden fluoroquinolonas, doxiciclina y linezolid. Las infecciones por micobacterias no tuberculosas son crónicas, razón por la cual se tendrá gran cuidado en el empleo a largo plazo de medicamentos neurotóxicos, como la linezolid y el etambutol. En dichos casos se ha sugerido usar la piridoxina con fin profiláctico. Es difícil anticipar la duración del tratamiento contra la enfermedad pulmonar por *M. abscessus*, dado que en muchos casos son trastornos crónicos y necesitan terapia intermitente. Se recomienda decididamente consultar con un experto y que él se encargue del tratamiento.

Una vez identificada la infección por *M. marinum* reacciona excelentemente a la terapia con antimicrobianos y cura con relativa facilidad con cualquier combinación de un macrólido, etambutol y rifamicina. El tratamiento debe continuarse durante uno a dos meses después de que mostró resolución clínica el trastorno aislado de tejidos blandos; la afectación de tendones y huesos obliga a usar ciclos más largos, a la luz de la evolución clínica. Otros fármacos activos contra *M. marinum*, comprenden sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol, doxiciclina y minociclina.

El tratamiento de las otras NTM no se ha definido con tanta certeza, pero suelen ser eficaces los macrólidos y los aminoglucósidos, con la adición de otros fármacos, según estén indicados. Sería una actitud muy adecuada consultar con un experto en infecciones difíciles o poco comunes causadas por NTM.

## ■ PRONÓSTICO

El pronóstico de las infecciones por micobacterias no tuberculosas depende íntimamente del cuadro subyacente (p. ej., un defecto en la vía de IFN- $\gamma$ /IL-12; fibrosis quística) y varía desde la recuperación hasta la muerte. Si no se da tratamiento o es inadecuado, los síntomas y los signos pueden ser debilitantes e incluyen tos persistente, fiebre, anorexia y destrucción intensa de tejido pulmonar. Por lo general, con el tratamiento los pacientes recuperan su potencia y su energía. Se desconoce la duración óptima del tratamiento cuando persisten NTM en el esputo, pero en tal situación, el manejo puede ser prolongado.

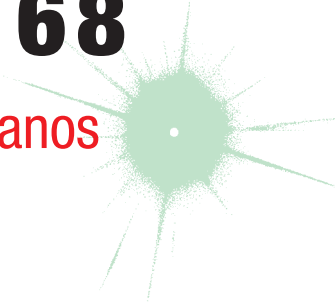
## LECTURAS ADICIONALES

- BROWNE SK, HOLLAND SM: Anticytokine autoantibodies in infectious diseases: Pathogenesis and mechanisms. *Lancet Infect Dis* 10:875, 2010
- Changing epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacteria infections. *Emerg Infect Dis* 16:1576, 2010
- DALEY CL, GRIFFITH DE: Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections. *Int J Tuberc Lung Dis* 14:665, 2010
- FALKINHAM JO III: Surrounded by mycobacteria: Nontuberculous mycobacteria in the human environment. *J Appl Microbiol* 107:356, 2009
- GRIFFITH DE et al: American Thoracic Society: Diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 175:367, 2007
- KIM RD et al: Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease: Prospective study of a distinct preexisting syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 178:1066, 2008
- PREVOTS DR et al: Nontuberculous mycobacterial lung disease prevalence at four integrated health care delivery systems. *Am J Respir Crit Care Med* 182:970, 2010
- SOLOGUREN I et al: Partial recessive IFN- $\gamma$ R1 deficiency: Genetic, immunological and clinical features of 14 patients from 11 kindreds. *Hum Mol Genet* 20:1509, 2011
- VAN DE VOSSE E et al: Genetic deficiencies of innate immune signalling in human infectious disease. *Lancet Infect Dis* 9:688, 2009
- WALLIS RS: Infectious complications of tumor necrosis factor blockade. *Curr Opin Infect Dis* 22:403, 2009

# CAPÍTULO 168

## Antimicobacterianos

Max R. O'Donnell  
Jussi J. Saukkonen



Los fármacos utilizados para tratar las infecciones por micobacterias, incluidas tuberculosis (TB), lepra (enfermedad de Hansen) e infecciones por micobacterias no tuberculosas (NTM, *nontuberculous mycobacteria*), forman parte de regímenes con múltiples fármacos, durante ciclos duraderos. En la actualidad se han identificado más de 150 especies de micobacterias y la mayor parte de ellas no ocasiona enfermedad en seres humanos. En Estados Unidos ha disminuido la incidencia de cuadros patológicos causados por *M. tuberculosis*, pero en los países en desarrollo la tuberculosis sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, particularmente en los países subsaharianos

en que hace estragos la epidemia de infección por VIH. Se necesitan no sólo regímenes medicamentosos eficaces; además, se requieren infraestructuras perfectamente organizadas para el diagnóstico y el tratamiento de la TB, y sin ellos los intentos terapéuticos y de erradicación quedarían obstaculizados gravemente. Las infecciones por NTM han alcanzado gran notoriedad clínica en Estados Unidos y otros países desarrollados; estos microorganismos que en gran medida son parte del entorno, suelen ocasionar infecciones en enfermos con deficiencias inmunitarias o en sujetos con neumopatías estructurales.

## TUBERCULOSIS

### ■ PRINCIPIOS GENERALES

Algunos de los primeros casos registrados de TB en seres humanos, ocurrieron hace 9 000 años. A finales del siglo XIX, las modalidades iniciales de tratamiento como sangrías fueron sustituidas por regímenes de sanatorio. El descubrimiento de la estreptomina en 1943 marcó el inicio de la antibioticoterapia contra la TB. En decenios siguientes, el descubrimiento de más agentes y el uso de regímenes con múltiples fármacos permitió acortar poco a poco la duración del tratamiento, de años, a un lapso no mayor de seis meses, con el régimen contra la TB farmacosu-

**CUADRO 168-1** Regímenes para tratar la infección tuberculosa latente (LTBI) en adultos

Régimen	Plan	Duración	Comentarios
Isoniazida	300 mg al día (5 mg/kg) Otra posibilidad: 900 mg 2 veces por semana (15 mg/kg)	9 meses	Complementar con 25 a 50 mg de piridoxina al día Los regímenes de administración 2 veces por semana requieren tratamiento directamente observado
Rifampicina	600 mg al día (10 mg/kg)	4 meses	Se necesitan estudios de eficacia más amplios
Isoniazida más rifapentina <sup>a</sup>	900 mg semanalmente + 900 mg semanalmente (15 mg/kg)	4 meses	Los regímenes semanales requieren tratamiento directamente observado Complementar con 25 a 50 mg de piridoxina al día

<sup>a</sup> En investigación.

ceptible. La infección tuberculosa latente (LTBI) y la enfermedad activa se diagnostican por datos de la anamnesis y la exploración física, cutirreacciones tuberculínicas, métodos de liberación de interferón  $\gamma$ , estudios radiográficos, cultivos en busca de micobacterias o todas estas técnicas en forma conjunta. La LTBI se trata con isoniazida durante nueve meses o con rifampicina (durante cuatro meses) (cuadro 168-1).

En el caso de TB activa o si se sospecha de la misma, los factores clínicos que incluyen infección concomitante por VIH, duración de los síntomas, imágenes radiográficas y aspectos de interés en salud pública en cuanto a la transmisión de la TB, son los puntos de partida en la selección de métodos diagnósticos y para el comienzo del tratamiento. Los regímenes polifarmacológicos se utilizan para tratar la enfermedad tuberculosa (cuadro 168-2). En el comienzo, la fase intensiva comprende cuatro fármacos (isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, durante dos meses) para después seguir con la fase de continuación con isoniazida y rifampicina durante cuatro meses, de modo que todo el tratamiento dure seis meses. En caso que no se complete el ciclo de dos meses con pirazinamida o, en pacientes con TB pulmonar cavitada, si los cultivos de esputo siguen siendo positivos después de dos meses de tratamiento (conversión tardía de los cultivos), la fase de continuación se amplía a siete meses (para una duración total del tratamiento de nueve meses).

El tratamiento de la TB en personas que también están infectadas por VIH conlleva extraordinarios problemas, pero se han hecho algunos adelantos al respecto. Datos recientes indicaron prolongación de la supervivencia si se inicia pronto el tratamiento antirretroviral (ART, *antiretroviral therapy*) en el tratamiento antituberculoso. Las interacciones de la rifampicina con los inhibidores de proteasa o con los inhibidores de nucleótidos de la transcriptasa inversa son importantes y exigen vigilancia minuciosa y diversos ajustes de dosis. El síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS, *immune reconstitution inflammatory syndrome*) en el caso de la TB puede surgir incluso una semana después de comenzar el ART, y se manifiesta por empeoramiento para-

dójico o desenmascaramiento de una infección tuberculosa existente. Las medidas conservadoras comprenden la administración ininterrumpida de ART y antifímicos; sin embargo, en ocasiones el IRIS grave o debilitante se trata con dosis variables de glucocorticoides. El tratamiento intermitente en personas infectadas con VIH y con *M. tuberculosis* al mismo tiempo, se ha relacionado con concentraciones plasmáticas bajas de algunos antifímicos indispensables y con índices mayores de ineficacia terapéutica o de recidiva; por esta razón, no se recomienda el tratamiento intermitente de dos veces por semana en tuberculosos que también están infectados por VIH.

El cumplimiento de la farmacoterapia es de importancia máxima para lograr la curación con los antimicobacterianos, por ello se recomienda lo que se conoce como tratamiento observado directamente (DOT, *directly observed therapy*) por parte de personal capacitado, ya sea en la clínica o en el hogar. Además, es recomendable suministrar cada mes los antituberculosos, dado que es esencial la vigilancia clínica mensual en todos los pacientes en busca de efectos hepatotóxicos por estos fármacos. Interrumpir el uso de medicamentos de los que se sospecha toxicidad al comienzo de los síntomas de hepatitis, aminora el peligro de que evolucione y llegue a la forma letal. La vigilancia clínica incluye la valoración mensual (como mínimo) en busca de síntomas (náusea, vómitos, molestias abdominales y fatiga inexplicable) y manifestaciones de hepatotoxicidad (ictericia, coluria, acolia y prurito difuso), aunque estos últimos representan manifestaciones comparativamente tardías (cuadro 168-3). La presencia de todas las manifestaciones señaladas obliga a interrumpir provisionalmente los fármacos que pueden ser hepatotóxicos. También conviene practicar estudios bioquímicos para valorar como mínimo la alanina aminotransferasa sérica y los valores de bilirrubina total, y descartar otras causas de tales anomalías. En el caso de personas con TB activa se recomienda cada mes hacer cultivos de esputo en busca de micobacterias, hasta que se tenga la certeza de que se han eliminado los microorganismos y el enfermo ha mejorado con el tratamiento, o hasta que no se disponga de esputo para cultivos.

**CUADRO 168-2** Esquema simplificado para el tratamiento de la tuberculosis activa en adultos

Resultados de cultivo	Fase intensiva	Fase de continuación	Extensión del tratamiento total
Cultivo positivo	HRZE durante 2 meses, cada día o en forma intermitente (con ajuste de dosis)	HR $\times$ 4 meses, cada día o 5 días $\times$ semana o HR $\times$ 4 meses, intermitente (con ajuste de dosis)	Hasta 9 meses si no se completan 2 meses con Z o la conversión de cultivos es prolongada <sup>a</sup> y/o si se corrobora cavitación
Cultivo negativo	HRZE durante 2 meses	2 meses	Hasta 6 meses si el paciente está infectado con VIH
Resistente a H	RZE o S (Q <sup>b</sup> ) durante 6 meses	...	Conversión prolongada de cultivos; cavitación
Resistencia a R	HZEQ <sup>b</sup> (IA <sup>c</sup> ) durante 2 meses	HEQ(S) durante 10 a 16 meses	Conversión prolongada de cultivo, respuesta tardía
Resistencia a HR <sup>d</sup>	ZEQ <sup>b</sup> (IA <sup>c</sup> ) $\pm$ otros fármacos <sup>e</sup> durante 18 a 24 meses	...	Conversión prolongada de cultivos

<sup>a</sup> Después de 2 meses.

<sup>b</sup> Las fluoroquinolonas preferidas son moxifloxacin y levofloxacin; es mejor no usar ciprofloxacina.

<sup>c</sup> Agentes inyectables: estreptomycin, amikacin, kanamicin y capreomicin.

<sup>d</sup> Es importante emprender el tratamiento de TB resistente a politerapia, por parte de un clínico experto en dicha enfermedad o en consulta detallada. También hay que pensar en la posibilidad de tratamiento quirúrgico.

<sup>e</sup> Otros fármacos: cicloserina, etionamida, ácido para-aminosalicílico, claritromicina, linezolid y amoxicilina-clavulanato.

**Abreviaturas:** E, etambutol; H, isoniazida; IA, fármaco inyectable; Q, fluoroquinolona; R, rifampicina; S, estreptomycin; Z, pirazinamida.



**CUADRO 168-3** Vigilancia y tratamiento clínico de la terapia antituberculosa en adultos<sup>a</sup>

Fármaco	Valoración	Tratamiento
<b>Tratamiento de la infección tuberculosa latente (LTBI)</b>		
Con factores de riesgo hepático, <sup>b</sup> cuantificar ALT y bilirrubina desde la primera sesión. Si la ALT es $\geq 3 \times \text{ULN}$ o la bilirrubina total es $>2$ , diferir el tratamiento y valorar de nuevo		
Isoniazida	Confirmar si existen factores de riesgo hepáticos y en caso de haberlos, en la primera sesión y en forma periódica, medir ALT y la bilirrubina	Si la ALT es $5 \times \text{ULN}$ (o $3 \times \text{ULN}$ con síntomas) <sup>c</sup> o la bilirrubina alcanza niveles de ictericia (por lo común $>2 \times \text{ULN}$ ), interrumpir el tratamiento. Una vez normalizada la situación, pensar en el uso de otro fármaco
Rifampicina	Igual	Igual
<b>Tratamiento de la tuberculosis</b>		
En la primera sesión cuantificar ALT, bilirrubina, plaquetas, creatinina y practicar el conjunto de pruebas para detectar hepatitis en todos los pacientes. En caso que existan factores de riesgo hepáticos, cuantificar ALT y bilirrubina cada mes		
Isoniazida	Si la ALT es $>5 \times \text{ULN}$ (o $>3 \times \text{ULN}$ con síntomas de hepatitis) <sup>c</sup>	Identificar el antecedente de consumo de alcohol y drogas o fármacos concomitantes. En casi todos los casos interrumpir el uso de H, Z, R y otros fármacos hepatotóxicos y pensar en otros medicamentos. Practicar serologías para valorar la hepatitis viral. Reintroducción de fármacos: ya normalizadas las enzimas hepáticas introducir de nuevo y en forma seriada R y después H. Si no reaparece la hepatotoxicidad no se reanudará el uso de Z. Se han planteado otros protocolos para la reintroducción de fármacos
Rifampicina	Si se advierte incremento primario en los niveles de bilirrubina y fosfatasa alcalina, muy probablemente será la rifampicina	Interrumpir R si la bilirrubina alcanza niveles de ictericia (por lo común $>2 \times \text{ULN}$ ). Hacer intentos de reintroducción de fármacos, y si no son tolerados se puede sustituir Q
Etambutol	Disminución de la agudeza visual o la visión cromática o el aspecto, en las sesiones de detección sistemática mensual	Interrumpir el uso del etambutol y repetir el examen ocular. La neuropatía periférica puede anteceder a la toxicidad ocular y en caso de surgir pensar en la repetición del examen de los ojos
Pirazinamida	Si ALT es $>5 \times \text{ULN}$ (o $>3 \times \text{ULN}$ con síntomas) <sup>c</sup>	Igual que en el caso de H
Fluoroquinolona	Si se identifica por casualidad en ECG prolongación del intervalo QT <sub>c</sub>	Valorar la audiometría y cuando menos cuantificar BUN y creatinina cada mes
Aminoglucósido	Resultados anormales en la valoración audiométrica, medir BUN, creatinina, electrolitos en la primera sesión o en la valoración mensual	Interrumpir el uso del aminoglucósido si no hay MDR-TB. Según convenga, valorar la función renal, corregir electrolitos o solicitar la consulta del especialista en otorrinolaringología

<sup>a</sup> En todos los regímenes se necesita vigilancia clínica cada mes.

<sup>b</sup> Factores de riesgo hepáticos: consumo de alcohol por largo tiempo, hepatitis viral, hepatopatía preexistente, embarazo o 90 días después del parto, fármacos hepatotóxicos.

<sup>c</sup> Entre las manifestaciones más notables están náusea, vómitos, dolor abdominal, ictericia o fatiga inexplicable.

**Abreviaturas:** ALT, alanina aminotransferasa; BUN, nitrógeno ureico en sangre; H, isoniazida; Q, fluoroquinolona; R, rifampicina; Z, pirazinamida; Q, fluoroquinolona; ULN, límite superior de lo normal; MDR-TB, tuberculosis resistente a múltiples fármacos; ENT, otorrinolaringología.

Si no se logra mejoría clínica importante o el estado del paciente se deteriora durante el tratamiento, entre las posibilidades que expliquen tal situación están ineficacia terapéutica porque el paciente no cumplió los lineamientos terapéuticos; absorción deficiente de los fármacos, o la aparición de resistencia. En personas que tienen la infección por *M. tuberculosis* y también por VIH, una posibilidad al respecto es el llamado síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS, *immune reconstitution inflammatory syndrome*) y es un diagnóstico de exclusión, o habrá que sospechar que apareció resistencia de las micobacterias. En este punto habrá que repetir estudios de susceptibilidad a fármacos y si se corrobora la resistencia o hay un alto nivel de sospecha, habrá que agregar al régimen terapéutico, como mínimo, dos medicamentos eficaces a los que sea susceptible la micobacteria aislada o que no haya recibido el enfermo.

La TB resistente a múltiples fármacos (MDR-TB, *multidrug-resistant tuberculosis*), se define como la enfermedad causada por una cepa del bacilo tuberculoso que es resistente a la isoniazida y a la rifampicina, que son los medicamentos de primera elección más eficaces contra la enfermedad. El riesgo de MDR-TB aumenta en individuos que provienen de áreas geográficas en que  $\geq 5\%$  de la incidencia de TB corresponde a la variante MDR-TB y en pacientes que han recibido tratamiento previo para esta enfermedad. Los regímenes terapéuticos contra MDR-TB suelen incluir una fluoroquinolona de última generación y un fármaco inyectable de segunda elección (como capreomicina, amikacina o kanamicina). En el tratamiento de la MDR-TB se recomiendan regímenes que incluyan como mínimo cinco fármacos. En diversas partes del mundo se utilizan regímenes estandarizados, optimizados/personalizados. Se define a la TB ampliamente farmacoresistente (XDR-TB, *extensively drug-resistant tuberculosis*) como MDR-TB que tiene resistencia adicional a cualquier

fluoroquinolona, y como mínimo, a alguno de los agentes inyectables de segunda elección. El tratamiento de la variante XDR-TB se individualiza con base en antibiogramas ampliados. Es importante elaborar regímenes terapéuticos contra las dos variantes (MDR-TB o XDR-TB) con la participación de clínicos expertos en el tratamiento antifímico.

### ■ ANTITUBERCULOSOS DE PRIMERA ELECCIÓN

#### Isoniazida

La isoniazida es un elemento decisivo en la farmacoterapia de la TB y de la LTBI. Posee excelente actividad bactericida contra las variantes intracelular y extracelular de *M. tuberculosis* en fase de división activa. También es bacteriostático contra los microorganismos de división lenta. En el tratamiento de la LTBI se considera como fármaco de primera elección porque es tolerado satisfactoriamente, su eficacia está establecida sin duda alguna, y no es un producto caro. En dicha situación, se administra todos los días o en forma intermitente (dos veces por semana, por ejemplo), como parte del DOT durante nueve meses. El ciclo que dura este tiempo es más eficaz que el que dura seis meses (75 a 90% en comparación con  $\leq 65\%$ ), pero ampliar el tratamiento a 12 meses posiblemente no agregue mayor protección. Se considera como una terapia de segunda elección, pero aceptable, administrar la isoniazida diariamente o en forma intermitente durante seis meses.

Para tratar la TB la isoniazida se combina con otros fármacos para asegurar la destrucción de *M. tuberculosis* en fase de división activa y también microorganismos “persistentes” de proliferación más lenta. Salvo que la micobacteria sea resistente, el régimen corriente comprende isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida (cuadro 168-2). Por

lo común se administra la isoniazida junto con 25 a 50 mg de piridoxina al día, para evitar la neuropatía periférica farmacoinducida.

**Mecanismo de acción** La isoniazida es un profármaco activado por la catalasa/peroxidasa KatG de la micobacteria y se acopla con el dinucleótido de adenina y nicotinamida (NADH, *nicotinamide adenine dinucleotide*) reducido. El complejo resultante de acil-NADH isonicotínico bloquea la cetoenolreductasa de la micobacteria, conocida como InhA, al unirse a su sustrato e inhibir la acción de la sintasa de ácidos grasos y por último la síntesis de ácido micólico. Los ácidos micólicos son sustancias esenciales para la síntesis de la pared de las micobacterias. La activación de KatG de la isoniazida también hace que se liberen radicales libres que poseen actividad antimicobacteriana, incluido el óxido nítrico.

Las concentraciones inhibitorias mínimas (MIC, *minimal inhibitory concentrations*) de isoniazida contra cepas susceptibles naturales (no tratadas) son <0.1 µg/ml para *M. tuberculosis* y de 0.5 a 2 µg/ml contra *M. kansasii*.

**Farmacología** La isoniazida es la hidrazida del ácido isonicotínico, una molécula hidrosoluble pequeña. Con la dosis diaria usual que ingiere un adulto, que es de 300 mg, se logran concentraciones máximas de 3 a 5 µg/ml en suero, en término de 30 min a 2 h después de ingerida; ello rebasa las MIC de casi todas las cepas susceptibles de *M. tuberculosis*. Con las presentaciones ingerible e intramuscular de isoniazida se alcanzan concentraciones satisfactorias en el cuerpo, aunque los antiácidos y comidas con abundantes carbohidratos pueden interferir en la absorción posprandial. La isoniazida se difunde satisfactoriamente en todo el organismo y alcanza concentraciones terapéuticas en cavidades y líquidos corporales; las que se observan en el líquido cefalorraquídeo (LCR) son similares a las que aparecen en el suero.

La isoniazida es metabolizada en el hígado por medio de acetilación por la *N*-acetiltransferasa 2 (NAT2, *N-acetyltransferase 2*) y por hidrólisis. Se observan los fenotipos de acetilación rápida y también lenta y los individuos que son "acetiladores rápidos" pueden mostrar niveles séricos de isoniazida menores, en tanto que los lentos pueden tener niveles mayores y presentar más efectos tóxicos. Los niveles satisfactorios del fármaco se alcanzan en la mayor parte de los acetiladores rápidos homocigotos NAT2 si reciben una dosis de 6 mg/kg de peso, y en la mayor parte de los acetiladores homocigotos lentos si reciben una dosis de 3 mg/kg de peso. Se ha utilizado con frecuencia cada vez mayor la identificación del genotipo para conocer las respuestas farmacogenómicas propias de la isoniazida.

Las interacciones de la isoniazida con otros medicamentos provienen más bien de que inhibe el sistema del citocromo P450. Entre los fármacos que interactúan en grado importante con ella están warfarina, carbamazepina, benzodiazepinas, paracetamol, clopidogrel, maraviroc, dronedarona, salmeterol, tamoxifén, eplerenona y fenilhidantoína.

**Dosis** La dosis diaria recomendada para tratar la TB en estadounidenses es de 5 mg/kg en adultos y 10 a 20 mg/kg en niños, con una dosis máxima diaria de 300 mg para ambos grupos. En el caso de terapia intermitente en adultos (por lo regular, dos veces por semana), la dosis es de 15 mg/kg con una dosis máxima diaria de 900 mg. No se necesitan ajustes de dosis en individuos nefrópatas.

**Resistencia** La isoniazida, junto con la rifampicina, constituye uno de los fármacos básicos en los regímenes antifímicos, pero, en promedio, 7% de *M. tuberculosis* aislados clínicamente en Estados Unidos es resistente a ella. Los índices de resistencia primaria a dicho fármaco en sujetos no tratados son significativamente mayores en personas de poblaciones que nacieron fuera de dicho país. Se han identificado cuatro vías independientes para que surja la resistencia a isoniazida. Muchas cepas muestran cambios de aminoácidos en el gen de catalasa/peroxidasa (*katG*) o el gen de cetoenolreductasa micobacteriano (*inhA*). Con menor frecuencia, las alteraciones en *kasA* (el gen de la enzima que participa en la elongación del ácido micólico) y la pérdida de la actividad de la NADH deshidrogenasa 2 confieren resistencia a la isoniazida.

**Efectos secundarios** En términos generales, la isoniazida es tolerada satisfactoriamente, pero entre sus efectos adversos notables están la lesión hepática farmacoinducida y la neuropatía periférica. El fármaco puede ocasionar incremento transitorio asintomático de las concentraciones de aminotransferasa (llamado a menudo *adaptación hepática*) hasta en 20% de quienes la reciben. Otras reacciones adversas compren-

den erupción (2%), fiebre (1.2%), anemia, acné, síntomas artríticos y un síndrome similar al lupus eritematoso sistémico, atrofia del nervio óptico, convulsiones y síntomas psiquiátricos. En menos de 0.1% de las personas que reciben la isoniazida sola para tratar LTBI surge hepatitis sintomática, y en menos de 0.01% aparece hepatitis fulminante con insuficiencia hepática. La hepatitis que ocasiona la isoniazida es idiosincrásica, pero su incidencia aumenta con la edad, con el consumo diario de alcohol y en mujeres que están dentro de un lapso de 90 días posparto.

En personas con hepatopatías o infección por VIH, en embarazadas o mujeres en un lapso de 90 días de haber dado a luz; en quienes tienen el antecedente de hepatopatías (como hepatitis B o C, hepatitis alcohólica o cirrosis), que consumen regularmente bebidas alcohólicas o que tienen múltiples problemas médicos u otros factores de riesgo de padecer hepatopatía crónica, es importante comparar los riesgos y los beneficios del tratamiento de LTBI. Si se emprende la terapia, es importante medir las concentraciones séricas basales de alanina aminotransferasa (ALT, *alanine aminotransferase*). Es opcional medir la ALT basal sistemáticamente con base sólo en el hecho de que el paciente tenga >35 años, y dependerá de aspectos individuales. La medición bioquímica mensual durante la administración de isoniazida está indicada en individuos cuyos estudios iniciales de función hepática aportaron resultados anormales y en individuos en peligro de presentar alguna hepatopatía, que incluyen los grupos mencionados. Los lineamientos recomiendan interrumpir el uso de isoniazida si hay manifestaciones de hepatitis o ictericia y el valor de ALT es tres veces mayor que el límite superior normal o en caso de no haber síntomas con ALT cinco veces mayor que el límite superior normal (cuadro 168-3).

La neuropatía periférica que aparece con el uso de isoniazida se observa hasta en 2% de pacientes que reciben 5 mg/kg de peso. Al parecer el antifímico en cuestión interfiere en el metabolismo de la piridoxina (vitamina B<sub>6</sub>). El riesgo de neurotoxicidad por isoniazida es mayor en sujetos con trastornos previos que también conllevan el peligro de neuropatía, como la infección por VIH; en quienes tienen diabetes mellitus, abusan del alcohol o están desnutridos; y entre quienes reciben simultáneamente otros fármacos que pueden ser neuropáticos como la estavudina. En todos ellos hay que administrar 25 a 50 mg de piridoxina/día con fines profilácticos.

### Rifampicina

La rifampicina es un derivado semisintético de *Amycolatopsis rifamycinica* (conocida anteriormente como *Streptomyces mediterranei*). Este es el antimicobacteriano más activo con que se cuenta, y es un elemento fundamental en el tratamiento de primera elección de la TB. Se comenzó a usar en 1968 y al final permitió un acortamiento impresionante del tratamiento antifímico. La rifampicina muestra actividad bactericida contra *M. tuberculosis* en fase de división y cuando no se divide, y tiene actividad esterilizante. También muestra actividad contra otros microorganismos diversos que incluyen algunas bacterias grampositivas y gramnegativas como *Legionella*, *M. kansasii* y *M. marinum*.

La rifampicina administrada durante cuatro meses constituye una alternativa en vez de la isoniazida para tratar LTBI, aunque por el momento son pocos los datos sobre su eficacia al respecto. Se ha observado que un ciclo de tres meses con rifampicina sola tiene eficacia similar a otro de seis meses con isoniazida. No se ha comparado el régimen de cuatro meses de rifampicina con nueve meses de isoniazida, pero los estudios aleatorizados de inocuidad y tolerabilidad indican que las cifras de interrupción, hepatotoxicidad y reacciones adversas son menores con la primera que con la segunda. También son mayores las cifras de culminación del tratamiento para el régimen de rifampicina de cuatro meses.

**Mecanismo de acción** La actividad bactericida de la rifampicina se ejerce dentro y fuera de las células. A semejanza de otras rifamicinas, la rifampicina se une específicamente a la RNA polimerasa dependiente de DNA de la micobacteria, y la inhibe, y con ello bloquea la síntesis de RNA. Las concentraciones de 1 µg/ml de rifampicina inhiben las cepas susceptibles de *M. tuberculosis* y también de *M. kansasii* y de *M. marinum*.

**Farmacología** La rifampicina es una molécula macrocíclica compleja liposoluble que se absorbe fácilmente después de ingerida. Las concentraciones séricas de 10 a 20 µg/ml se alcanzan 2.5 h después de ingerir la dosis usual del adulto, de 10 mg/kg (administrada sin alimento). La semivida de la rifampicina es de 1.5 a 5 h. Se distribuye satisfactoria-

mente en casi todos los tejidos corporales, incluido el LCR. El fármaco hace que líquidos corporales como la orina, la saliva, el esputo y las lágrimas tengan un color naranja rojizo, efecto que termina por ser una forma sencilla de valorar el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente. La rifampicina se excreta en su mayoría por la bilis y se incorpora a la circulación enterohepática; <30% de la dosis se excreta por los riñones.

La rifampicina, por ser inductora potente del sistema de citocromo P450 del hígado acorta la semivida de algunos fármacos como digoxina, warfarina, fenilhidantoína, prednisona, ciclosporina, metadona, anti-conceptivos orales, claritromicina, antimicóticos azólicos, quinidina y antirretrovirales inhibidores de proteasa e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa. En Estados Unidos los *Centers for Disease Control and Prevention* han publicado lineamientos para el tratamiento de las interacciones medicamentosas durante el tratamiento de infecciones por VIH y *M. tuberculosis* de consumo ([www.cdc.gov/tb/](http://www.cdc.gov/tb/)).

**Dosis** La dosis diaria de rifampicina es de 10 mg/kg para adultos y de 10 a 20 mg/kg para niños, y el máximo para ambos es de 600 mg/día. El fármaco se administra una vez diaria, o dos o tres veces por semana. En caso de insuficiencia renal no es necesario hacer ajustes en la dosis o en la frecuencia de administración.

**Resistencia** La resistencia a la rifampicina por parte de *M. tuberculosis*, *M. leprae* y otros microorganismos es consecuencia de las mutaciones puntuales espontáneas, en su mayor parte de tipo finalizador en la región central del gen bacteriano que codifica la subunidad  $\beta$  de la RNA polimerasa (*rpoB*). La RNA polimerasa alterada en la forma mencionada ya no puede ser inhibida por la rifampicina. Casi todas las micobacterias no tuberculosas de proliferación rápida o lenta poseen resistencia intrínseca a la rifampicina, por mecanismos aún no identificados.

**Efectos secundarios** Los efectos de este tipo con el uso de la rifampicina son poco frecuentes y por lo común leves. La hepatotoxicidad por la rifampicina sola es poco común en caso de no haber alguna hepatopatía preexistente y suele consistir en hiperbilirrubinemia aislada en lugar de incremento de las aminotransferasas. Otras reacciones adversas incluyen erupciones, prurito, síntomas gastrointestinales y pancitopenia. En contadas ocasiones surge una reacción de hipersensibilidad con el tratamiento intermitente, que se manifiesta por fiebre, escalofrío, malestar general, erupciones y en algunos casos, insuficiencia renal y hepática.

### Etambutol

El etambutol es un antimicobacteriano bacteriostático que fue sintetizado originalmente en 1961. Es un componente de los regímenes estándar de primera elección; genera sinergia con los demás fármacos de dicho régimen y por lo común es tolerado de manera satisfactoria. Entre las especies susceptibles están *M. tuberculosis*, *M. marinum*, *M. kansasii* y microorganismos del complejo *M. avium* (MAC, *M. avium complex*); sin embargo, entre los medicamentos de primera elección el etambutol es el menos potente contra *M. tuberculosis*. Se usa también en combinación con otros fármacos en la fase de continuación del tratamiento en personas que no toleran la isoniazida ni la rifampicina o que están infectadas por microorganismos resistentes a cualquiera de los dos medicamentos recién mencionados.

**Mecanismos de acción** El etambutol es bacteriostático contra *M. tuberculosis*. Su principal mecanismo de acción es la inhibición de las arabinosiltransferasas que participan en la síntesis de la pared de la micobacteria, lo cual probablemente inhibe la formación de arabinogalactano y lipoarabinomano.

**Farmacología y dosis** Se sabe que se absorbe 75 a 80% de una sola dosis de etambutol en término de 2 a 4 h de haberla administrado. Los niveles séricos alcanzan su máximo al llegar a 2 a 4  $\mu\text{g/ml}$  después de recibir la dosis estándar diaria del adulto de 15 mg/kg. El fármaco se distribuye satisfactoriamente en todo el cuerpo, excepto en el LCR y se necesita una dosis de 25 mg/kg para que en dicho líquido el nivel alcance la mitad de la que corresponde al suero. En el caso del tratamiento intermitente la dosis es de 50 mg/kg dos veces por semana. Para evitar los efectos tóxicos es necesario disminuir la dosis y también la frecuencia de administración en el caso de enfermos con insuficiencia renal.

**Efectos secundarios** El etambutol por lo regular es tolerado adecuadamente y no presenta interacciones notables con otros fármacos. La reacción adversa más grave que se ha notificado es la neuritis óptica que suele aparecer como disminución de la agudeza visual, un escotoma central e imposibilidad de distinguir el color verde (o con menor frecuencia, el color rojo). Se desconoce la causa de dicha neuritis, pero puede depender de un efecto del etambutol en las células amacrinias y bipolares de la retina. Por lo regular los síntomas aparecen meses después de haber comenzado el tratamiento, pero se han descrito casos de toxicidad ocular poco después de comenzar el uso del fármaco. El riesgo de que surja esta última complicación depende de la dosis con una frecuencia de 1 a 5% de los pacientes y puede intensificarse en casos de insuficiencia renal. No se recomienda el empleo sistemático de etambutol en niños de corta edad, porque es difícil en ellos identificar las complicaciones visuales. Si se sospecha que la TB es farmacorresistente cabe utilizar etambutol en los niños.

En todo paciente que comienza a recibir etambutol se necesita la valoración inicial de funciones como la agudeza visual, los campos visuales y la visión cromática y se emprenderá un examen del fondo de ojo. Cada mes hay que vigilar la agudeza visual y la visión de color o con menor frecuencia según se necesite. La interrupción del uso del fármaco en respuesta a los primeros síntomas de toxicidad ocular por lo regular hace que se corrija el déficit en cuestión de meses. En ocasiones transcurre un año para que se recupere toda la función visual. En los ancianos y en individuos en quienes no se identifican oportunamente los síntomas, los déficit pueden ser permanentes. Algunos expertos piensan que la suplementación a base de hidroxibalaminas (vitamina B<sub>12</sub>) es beneficiosa en individuos con toxicidad ocular vinculada con el etambutol.

Otros efectos secundarios del etambutol son raros y en contadas ocasiones se identifica una neuropatía sensitiva periférica.

**Resistencia** La resistencia al etambutol en caso de *M. tuberculosis* y NTM se vincula más bien con mutaciones de terminación del gen *embB* que codifica la arabinosiltransferasa. También se han identificado mutaciones en cepas resistentes en el codón 306, en 50 a 70% de los casos. Las mutaciones en *embB306* originan incremento notable de la MIC del etambutol con lo cual surge resistencia clínica.

### Pirazinamida

La pirazinamida, un análogo de nicotinamida, es un fármaco bactericida importante que se utiliza en la fase inicial del tratamiento antifímico. Su administración en los primeros dos meses del empleo junto con rifampicina e isoniazida, permite acortar el tratamiento de nueve meses a seis meses y disminuir los índices de recidiva.

**Mecanismo de acción** La actividad antimicobacteriana de la pirazinamida se circunscribe esencialmente a *M. tuberculosis*. El fármaco tiene mayor actividad contra los microorganismos cuya réplica es lenta, que contra aquellos que tienen réplica activa. La pirazinamida es un profármaco transformado por la piramidasa de la micobacteria hasta la forma activa, que es el ácido pirazinoico (POA, *pyrazinoic acid*), sustancia que es activo únicamente en entornos ácidos (pH <6.0), que está presente en el interior de los fagocitos o de los granulomas. No se conoce a ciencia cierta el mecanismo exacto del POA, pero la sintetasa I de ácido graso pudiera ser la molécula primaria por modificar el principal sitio de acción en *M. tuberculosis*.

**Farmacología y dosis** Después de ingerida la pirazinamida se absorbe satisfactoriamente y 1 a 2 h después de ingerir la dosis diaria recomendada del adulto, que es de 15 a 30 mg/kg (máximo, 2 g/día), se alcanzan las concentraciones máximas de 20 a 60  $\mu\text{g/ml}$  en el suero. Se distribuye de manera adecuada en todos los compartimientos corporales incluido el LCR, y es un componente importante en el tratamiento de la meningitis tuberculosa. La semivida sérica del fármaco es de 9 a 11 h, en el caso de que las funciones de riñones e hígado sean normales. La pirazinamida es metabolizada en el hígado hasta POA, 5-hidroxipirazinamida y 5-hidroxi-POA. Una elevada proporción del fármaco y sus metabolitos (en promedio, 70%), es excretada por la orina. Es necesario ajustar las dosis según el nivel de función renal en sujetos que muestran disminución de la depuración de creatinina.



**Efectos secundarios** Con las dosis altas que se utilizaban, surgía hepatotoxicidad incluso en 15% de enfermos que recibían pirazinamida. Sin embargo, con las dosis actuales, tal complicación surge con menor frecuencia cuando se administra el fármaco junto con isoniazida y rifampicina en el tratamiento de la TB. Factores como senectud, hepatopatía activa, infección por VIH e hipoalbuminemia pueden intensificar el peligro de hepatotoxicidad. No se recomienda combinar la pirazinamida con la rifampicina para tratar la LTBI, por los índices inaceptablemente altos de hepatotoxicidad y muerte en tal situación. La hiperuricemia es un efecto adverso frecuente del uso de la pirazinamida, y por lo regular se puede corregir por medios conservadores. La gota clínica es rara.



Las organizaciones internacionales contra la TB recomiendan el uso de pirazinamida en forma sistemática en embarazadas, pero en Estados Unidos no se recomienda, por datos inadecuados de teratogenicidad.

**Resistencia** El origen de la resistencia de *M. tuberculosis* a la pirazinamida es la mutación en el gen *pncA* que codifica la pirazinamidasa, la enzima que transforma el profármaco en POA activo. La resistencia a la pirazinamida se acompaña de pérdida de la actividad de la enzima mencionada, que impide que la pirazinamida sea convertida en POA. De las cepas de *M. tuberculosis* aisladas que son resistentes a la pirazinamida, 72 a 98% presenta mutaciones en *pncA*. Los métodos convencionales para valorar la susceptibilidad a la pirazinamida pueden generar resultados falsos positivos y falsos negativos porque el entorno muy ácido necesario para que se active el fármaco también inhibe la proliferación de *M. tuberculosis*. Persiste la controversia en cuanto a la importancia clínica de la resistencia a la pirazinamida *in vitro*.

## ■ FÁRMACOS COMPLEMENTARIOS DE PRIMERA ELECCIÓN

### Rifabutina

La rifabutina un derivado semisintético de la rifamicina S, inhibe la RNA polimerasa dependiente de DNA de las micobacterias. Es activa *in vitro* contra algunas cepas de *M. tuberculosis* resistentes a rifampicina, pero no hay certeza de la utilidad clínica del fármaco en dicha situación. La rifabutina es más activa que la rifampicina contra los microorganismos MAC y otros NTM *in vitro*.

La rifabutina se recomienda para sustituir a la rifampicina en el tratamiento de individuos que también están infectados por VIH y que reciben inhibidores de proteasa o inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, en particular la nevirapina. El efecto de la rifabutina en la inducción de enzimas hepáticas es menos intenso que el observado con la rifampicina. Los inhibidores de proteasa pueden hacer que aumenten en grado notable las concentraciones de rifabutina, a través de la inhibición del metabolismo hepático.

**Farmacología** A semejanza de la rifampicina, la rifabutina es lipófila y se absorbe rápidamente después de administrarla por vía oral, y los niveles máximos séricos se alcanzan 2 a 4 h después de ingerida. El fármaco se distribuye mejor en los tejidos, y en ellos alcanza concentraciones cinco a 10 veces mayores que las observadas en plasma. A diferencia de la rifampicina, el sistema de microsomas hepáticos elimina parcialmente a la rifabutina y sus metabolitos. Su eliminación lenta hace que la semivida sérica media sea de 45 h, lapso mucho mayor que la semivida de 3 a 5 h que es propia de la rifampicina. Al parecer, la claritromicina (pero no la azitromicina) y el fluconazol incrementan las concentraciones de rifabutina al inhibir el metabolismo hepático.

**Efectos secundarios** En términos generales, la rifabutina es tolerada satisfactoriamente y surgen sus efectos secundarios sólo con dosis más elevadas. Los más comunes se observan en el tubo digestivo; otras reacciones comprenden erupciones, cefalea, astenia, dolor torácico, mialgias e insomnio. Entre los efectos secundarios menos frecuentes están fiebre, escalofríos, un síndrome similar a la gripe, uveítis anterior, hepatitis, diarrea por *Clostridium difficile*, un síndrome de polimialgia difusa y manchas amarillas de la piel ("seudoictérica"). Entre las anomalías de estudios de laboratorio están neutropenia, leucopenia, trombocitopenia y elevación de las enzimas hepáticas.

**Resistencia** La resistencia a la rifabutina es mediada por algunas mutaciones en el gen *rpoB*.

### Rifapentina

La rifapentina es la ciclopentil rifamicina semisintética, que comparte un mecanismo de acción con la rifampicina. La rifapentina es lipófila y su semivida duradera permite administrarla una o dos veces por semana (todavía están en fase de estudio su posología y la frecuencia de administración). La rifapentina, por generar índices más altos de recidiva, no ha sido aprobada para administrar a pacientes que también tienen enfermedad por VIH. Está en fase de estudio para el tratamiento de LTBI un régimen semanal combinado con la isoniazida que se administra durante tres meses (en comparación con el régimen estándar que dura nueve meses).

**Farmacología** La absorción satisfactoria de la rifapentina es todavía mayor si se ingiere junto con alimentos. Después de ingerido el fármaco alcanza concentraciones máximas en suero en término de 5 a 6 h, para llegar a un estado de equilibrio dinámico en cuestión de 10 días. La semivida de la rifapentina y su metabolito activo, la 25-desacetil rifapentina es de unas 13 h. La dosis administrada se excreta por el hígado (70%).

**Efectos secundarios** El perfil de efectos secundarios de la rifapentina es similar al de otras rifamicinas. Es un fármaco teratógeno en modelos animales y por ello está relativamente contraindicado en embarazadas.

**Resistencia** La resistencia a la rifapentina está mediada por mutaciones en el gen *rpoB*. Las mutaciones que originan resistencia a la rifampicina también tienen la misma acción con la rifapentina.

### Estreptomina



La estreptomina fue el primer antimicobacteriano utilizado para tratar la TB. El fármaco, derivado de *Streptomyces griseus*, es bactericida contra *M. tuberculosis* en fase de división, pero su actividad bactericida temprana es baja. La estreptomina se administra únicamente por vías IM e IV. En países desarrollados se utiliza poco por sus efectos tóxicos, la incomodidad de las inyecciones y la resistencia farmacológica. Sin embargo, en países en desarrollo se utiliza por ser un fármaco barato.

**Mecanismo de acción** La estreptomina inhibe la síntesis proteínica al unirse a un sitio en el ribosoma 30S de la micobacteria.

**Farmacología y dosis** Las concentraciones séricas de la estreptomina alcanzan su máximo en 25 a 45 µg/ml después de administrar una dosis de 1 g; el fármaco casi no penetra en el LCR en donde sus concentraciones son sólo 20% de las que se encuentran en el suero. La dosis diaria usual de dicho antibiótico (por vía IM diariamente o cinco días por semana) es de 15 mg/kg en adultos y de 20 a 40 mg/kg en niños, con una dosis máxima de 1 g/día para ambos grupos de edad. En personas ≥60 años se recomienda como dosis diaria 10 mg/kg, con un máximo de 750 mg/día. La estreptomina es eliminada casi exclusivamente por los riñones, razón por la cual será mejor no utilizarla en sujetos con disfunción renal o hacerlo con gran cautela, y para ellos se usarán dosis menores y una administración menos frecuente.

**Efectos secundarios** Las reacciones adversas surgen a menudo con la estreptomina (10 a 20% de los pacientes); las más comunes y más graves son ototoxicidad (principalmente vestibulotoxicidad), neuropatía y efectos tóxicos en riñones. Estos últimos, que suelen manifestarse por insuficiencia renal no oligúrica, son menos frecuentes con la estreptomina que con otros aminoglucósidos de uso común como la gentamicina. Entre las manifestaciones de toxicidad vestibular están pérdida del equilibrio, vértigo y tinnitus. Es necesario vigilar con gran cuidado a individuos que reciben estreptomina para identificar dichos efectos secundarios y practicar audiometría desde el comienzo y después, cada mes.

**Resistencia** Son relativamente frecuentes las mutaciones espontáneas que confieren resistencia a la estreptomina y surgen en uno de cada 10<sup>6</sup> microorganismos. En 66% de las cepas de *M. tuberculosis* resistentes a la estreptomina, y que muestran resistencia de alto nivel, se han identificado mutaciones en uno de dos genes: el gen rRNA de 16S (*rrs*) o el gen que codifica la proteína ribosómica S12 (*rpsL*). Según expertos, los dos genes en que actúa el fármaco intervienen en la unión ribosómica

de la estreptomina. Sin embargo, la resistencia de bajo nivel que se identifica en aproximadamente 33% de las cepas resistentes aisladas, no lleva consigo una mutación para resistencia. En fecha reciente se identificó un gen (*gidB*) que confiere resistencia de bajo nivel a la estreptomina. Las cepas de *M. tuberculosis* resistentes a la estreptomina por lo común no muestran la resistencia cruzada con capreomicina ni con amikacina.

## ■ ANTITUBERCULOSOS DE SEGUNDA ELECCIÓN

Los antituberculosos de segunda elección están indicados para tratar la TB farmacorresistente en sujetos que no toleran los de primera elección o son alérgicos a ellos, o cuando no se dispone de fármacos de primera elección complementarios.

### Fluoroquinolonas

Las fluoroquinolonas inhiben la DNA girasa y la topoisomerasa IV de las micobacterias con lo cual se impide la réplica y la síntesis de proteínas y son bactericidas. Las fluoroquinolonas moxifloxacina y levofloxacina de última generación son las más activas contra *M. tuberculosis* y se está investigando su potencial para acortar el tratamiento antifímico. A pesar de que se estudia a la gatifloxacina para acortar el tratamiento, ocasiona notable disglucemia. No se recomienda ya usar ciprofloxacina como antifímico, por su poca eficacia.

Después de ingeridas las fluoroquinolonas se absorben satisfactoriamente, alcanzan altas concentraciones séricas y se distribuyen de modo adecuado en tejidos y líquidos corporales. Su absorción disminuye si se ingieren simultáneamente con productos que contienen cationes multivalentes, como los antiácidos. Los efectos secundarios son relativamente poco frecuentes (0.5 a 10% de los pacientes) y comprenden intolerancia gastrointestinal, erupciones, mareos y cefaleas. Muchos de los estudios sobre efectos secundarios de estos fármacos se han basado en la administración por lapsos relativamente breves contra infecciones bacterianas, pero los estudios han señalado la inocuidad y tolerabilidad relativas de las fluoroquinolonas administradas durante meses en el tratamiento antifímico en adultos. Un punto que ha despertado preocupación con el uso de estos fármacos es la posibilidad de que prolonguen el intervalo QT<sub>c</sub> y provoquen arritmias cardíacas. La prolongación del intervalo QT<sub>c</sub> que obliga a interrumpir el tratamiento, es poco común. Ha surgido un interés cada vez mayor por las fluoroquinolonas en niños, en los que por lo general se ha evitado su uso ante los peligros de rotura de tendones y daño de cartílagos, dado que los beneficios para tratar TB farmacorresistente pueden ser mayores que los riesgos.

Si de manera inadvertida se administra una fluoroquinolona sola puede surgir rápidamente resistencia de las micobacterias. La terapia empírica con estos fármacos contra la supuesta neumonía de origen comunitario se acompaña de mayor resistencia por parte de *M. tuberculosis*. Se ha dicho que en muchos de los casos de resistencia clínica a las fluoroquinolonas intervienen mutaciones en los genes que codifican la DNA girasa (*gyrA* y *gyrB*), aunque no aparece en todos los casos.

### Capreomicina

La capreomicina, un antibiótico péptido cíclico derivado de *Streptomyces capreolus*, es un fármaco importante de segunda elección para el tratamiento de la MDR-TB, en particular cuando se corrobora resistencia adicional a los aminoglucósidos. El fármaco se administra por la vía IM y está en estudio la presentación por inhalación. Se administra una dosis de 15 mg/kg de peso al día cinco a siete veces por semana (dosis máxima diaria, 1 g), con lo cual se obtienen concentraciones máximas en sangre de 20 a 40 µg/ml. La dosis se puede disminuir a 1 g dos a tres veces por semana, dos a cuatro meses después de que se negativizan los cultivos de micobacterias. En personas ≥60 años habrá que disminuir la dosis a 10 mg/kg al día (dosis máxima diaria, 750 mg). En sujetos con insuficiencia renal habrá que administrar intermitentemente el fármaco y en dosis menores (12 a 15 mg/kg dos o tres veces por semana). Para tratar la MDR-TB se recomienda que el tratamiento dure, como mínimo, tres meses. Se piensa que es insuficiente la penetración de la capreomicina en el líquido cefalorraquídeo.

No se conoce en detalle el mecanismo de acción de la capreomicina, pero comprende interferencia con el ribosoma de la micobacteria e inhibición de la síntesis proteínica. La resistencia a la capreomicina pro-

viene de mutaciones que inactivan la metilasa ribosómica (TlyA), o de las que codifican genes de la subunidad ribosómica 16S (*rrs*). Es frecuente observar resistencia cruzada con la kanamicina y la amikacina. Sin embargo, algunas de las cepas que son resistentes a la estreptomina, la kanamicina y la amikacina por lo común siguen siendo susceptibles a la capreomicina.

Los efectos secundarios de la capreomicina son relativamente frecuentes y se han señalado hipotasemia e hipomagnesemia notables y también ototoxicidad y nefrotoxicidad.

### Amikacina y kanamicina

Estos dos antibióticos son aminoglucósidos que poseen actividad micobactericida al unirse a la subunidad ribosómica 16S. Los microorganismos contra los cuales la amikacina y la kanamicina ejercen actividad antibiótica incluyen *M. tuberculosis*, varias especies de NTM y bacterias aerobias gramnegativas y grampositivas. La amikacina es muy activa contra *M. tuberculosis*, pero se le usa poco por sus notables efectos secundarios. La dosis diaria usual para adultos de los dos antibióticos es de 15 a 30 mg/kg por vía IM o IV (dosis diaria máxima, 1 g), y se disminuye a 10 mg/kg en personas ≥60 años. En individuos con insuficiencia renal habrá que disminuir la dosis y la frecuencia de administración (12 a 15 mg/kg dos o tres veces por semana). La resistencia de las micobacterias depende de mutaciones en los genes que codifican el gen del RNA ribosómico 16S. Es frecuente que surja resistencia cruzada entre kanamicina, amikacina y capreomicina. Las cepas resistentes a la estreptomina suelen ser susceptibles a la amikacina o la kanamicina. Entre los efectos secundarios de la amikacina están ototoxicidad (hasta en 10% de quienes la reciben, y surge con mayor frecuencia disfunción auditiva que vestibulotoxicidad), nefrotoxicidad y neurotoxicidad. La kanamicina muestra un perfil de efectos secundarios similar, pero, según expertos, las reacciones adversas son menos frecuentes y menos intensas.

### Etionamida

La etionamida es un derivado del ácido isonicotínico. Según se piensa, actúa por medio de la inhibición del producto del gen *ingA*, la reductasa de proteína transportadora enoilacil (acp) que interviene en la síntesis del ácido micólico. La etionamida tiene acción bacteriostática contra *M. tuberculosis* metabólicamente activa y algunas NTM. Se usa para tratar la tuberculosis farmacorresistente, pero su empleo es frenado por las reacciones gastrointestinales graves (que incluyen dolor abdominal, náusea y vómito), así como notables efectos secundarios en el sistema nervioso central y periférico; hepatitis reversible (en aproximadamente 5% de quienes la reciben), reacciones de hipersensibilidad e hipotirodismo. La etionamida debe ingerirse con alimentos para disminuir los efectos en tubo digestivo y también junto con piridoxina (50 a 100 mg/día) para limitar los efectos secundarios neuropáticos.

### Ácido paraaminosalicílico

El ácido para-aminosalicílico (PAS, *4-aminosalicylic acid*) es un fármaco oral que se utiliza para tratar las formas MDR y XDR de la TB. Su actividad bacteriostática depende de la inhibición de la síntesis de ácido fólico y de la captación de hierro. El PAS ejerce actividad relativamente baja como antifímico, porque causa náusea, vómitos y diarrea, con dosis altas. Puede también ocasionar hemólisis en sujetos con deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Es importante ingerir el fármaco con alimentos ácidos, para mejorar su absorción. Al parecer son mejor tolerados los gránulos de PAS con capa entérica (4 g ingeridos cada 8 h) que otras presentaciones, y con ello se obtienen concentraciones sanguíneas terapéuticas más altas. El PAS tiene una semivida breve (1 h), y 80% de la dosis se excreta por la orina.

### Cicloserina

La cicloserina es un análogo del aminoácido D-alanina e impide la síntesis de la pared de la micobacteria. Inhibe la acción de enzimas como serían la alanina racemasa, que interviene en la producción de peptidoglucano. La cicloserina muestra actividad contra bacterias muy diversas, entre otras *M. tuberculosis*. No se conocen en detalle los mecanismos de la resistencia de las micobacterias, pero la sobreexpresión de la alanina

racemasa podría conferir resistencia en el caso de *M. smegmatis*. La cicloserina se absorbe satisfactoriamente después de ingerida y se distribuye en forma amplia por todos los líquidos corporales, incluido el LCR. La dosis usual del adulto es de 250 mg dos o tres veces al día. Entre los posibles efectos secundarios graves están convulsiones y psicosis (que culminan en suicidio en algunos casos), neuropatía periférica, cefalea, somnolencia y reacciones alérgicas. Es importante medir en forma seriada las concentraciones del fármaco, para alcanzar la dosis óptima y disminuir el riesgo de efectos secundarios, en particular en personas con insuficiencia renal. Es importante administrar la cicloserina en DOT sólo con precauciones y con el apoyo de médicos especializados en TB, a pacientes con epilepsia, a los que abusan activamente del alcohol, y a los que tienen insuficiencia renal grave o tienen el antecedente de depresión o psicosis.

## ■ ANTITUBERCULOSOS NUEVOS EN ESTUDIOS CLÍNICOS

### Linezolid

La linezolid es una oxazolidinona utilizada más bien para tratar infecciones por grampositivos farmacoresistentes. Sin embargo, el fármaco es activo *in vitro* contra *M. tuberculosis* y NTM. Los datos de series de casos han sugerido que dicho fármaco podría eliminar con rapidez relativa microorganismos si se incluye en un régimen terapéutico contra las formas complejas de MDR y XDR de TB. La linezolid actúa al interrumpir la síntesis de proteínas al unirse al ribosoma bacteriano 50S. La biodisponibilidad después de ingerida se acerca al 100% y hay penetración adecuada en los tejidos y en los líquidos, incluido el LCR. Se han señalado casos de resistencia clínica a la linezolid, pero no hay certidumbre del mecanismo por el que surgen. Entre los efectos secundarios pueden estar la neuropatía óptica y periférica, la pancitopenia y la acidosis láctica. La linezolid es un débil inhibidor de MAO y a veces ocasiona un síndrome serotoninérgico si se administra junto con fármacos serotoninérgicos (predominantemente antidepresivos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina). La administración duradera contra la TB y otras infecciones por micobacterias puede acompañarse de un índice mayor de efectos secundarios.

### TMC207

TMC207 es una diarilquinolina nueva con un mecanismo de acción innovador: inhibición de la bomba de protones de la sintetasa de ATP de la micobacteria. El fármaco en estudio es bactericida de cepas farmacoresistentes y MDR de *M. tuberculosis*. Se ha señalado resistencia y proviene de las mutaciones puntuales en el gen que codifica la bomba de protones de la ATP sintetasa. En un estudio comparativo con asignación al azar de fase 2 en seres humanos se demostró mejoría sustancial en los índices de conversión de cultivos a los dos meses, y en los cultivos de micobacterias de pacientes de MDR-TB mejoró la eliminación de las mismas. El fármaco es metabolizado por el citocromo CYP3A4 del hígado. La rifampicina disminuye a la mitad las concentraciones de TMC207 y también interactúan significativamente con el fármaco los inhibidores de proteasa. Al parecer es excelente la biodisponibilidad de TMC207 después de ingerido. Su dosis es de 400 mg/día en las primeras dos semanas, para seguir con 200 mg tres veces por semana. La semivida de eliminación es larga (>14 días). Según señalamientos, los efectos secundarios son mínimos e incluyen náuseas y moderada prolongación del intervalo QT<sub>c</sub>.

### OPC-67683 y PA 824

Los profármacos OPC-67683 y PA 824 son nuevos derivados de nitrohidroimidazoxazol, cuya actividad antimicobacteriana es atribuible a la inhibición de la biosíntesis del ácido micólico. Están en marcha algunos de los primeros estudios clínicos de los dos compuestos.

## MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS

Se han identificado más de 150 especies de micobacterias no tuberculosas (NTM) y solamente unos cuantos de estos microorganismos del entorno, cuya presencia es amplia en la tierra y el agua, tienen actividad patógena importante para los seres humanos. Las NTM originan enfermedad extensa más bien en personas que desde antes tenían alguna enferme-

dad de pulmones o deficiencia de su sistema inmunitario, pero pueden ocasionar enfermedad nodular/ bronquiectásica en hospedadores por lo demás aparentemente normales. También son causas importantes de infecciones en el entorno quirúrgico. Las dos clases principales de NTM son las especies de proliferación lenta y las de proliferación rápida. Los subcultivos de estos últimos proliferan en término de una semana. Las características de crecimiento de NTM tienen implicaciones diagnósticas, terapéuticas y en el pronóstico. La rapidez de proliferación aporta datos preliminares útiles dentro del contexto clínico específico, en que la proliferación en término de dos a tres semanas muy probablemente denota la presencia de NTM, y no *M. tuberculosis*. Cuando proliferan en los cultivos NTM habrá que diferenciar la colonización, de la enfermedad activa, para así llevar a un punto óptimo el riesgo y el beneficio del tratamiento prolongado con múltiples fármacos. Las manifestaciones clínicas notables, los signos radiográficos y del esputo o los dos factores en cuestión que señalan enfermedad progresiva compatible con ataque de NTM y también un cultivo reproducible de esputo o un solo cultivo positivo, son condiciones necesarias para diagnosticar enfermedad pulmonar por NTM, según las recomendaciones de la *American Thoracic Society* y la *Infectious Diseases Society of America*. Aislar NTM de la sangre o de un sitio extrapulmonar al parecer infectado como partes blandas o hueso, por lo regular denota una infección diseminada o local por NTM (cap. 167). El tratamiento de la enfermedad por NTM es duradero y obliga a usar múltiples fármacos. Frecuentemente surgen efectos secundarios de los regímenes utilizados y para mitigar estos problemas suele recurrirse al tratamiento intermitente. Los regímenes terapéuticos dependen de la especie de NTM, la magnitud o el tipo de la enfermedad, y en cierto grado, los resultados de las pruebas de susceptibilidad. En términos generales, la forma bronquiectásica nodular de la infección por el MAC se trata tres veces a la semana, en tanto que la infección fibrocavitada o diseminada por MAC se trata todos los días.

## ■ CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS PARA NTM ESPECÍFICAS

### Complejo *M. avium*

Entre las NTM, los microorganismos del MAC son los que comúnmente ocasionan enfermedad en seres humanos. En los hospedadores con buena función inmunitaria, muy a menudo se detectan especies del MAC junto con algún cuadro de enfermedad pulmonar primaria importante, como la enfermedad obstructiva crónica o la bronquiectasia. En el caso de pacientes de enfermedad nodular o bronquiectásica del pulmón por el MAC, se somete a prueba un régimen inicial con claritromicina o azitromicina, o se administra rifabutina y etambutol tres veces por semana (en el caso de que los cultivos persistentemente sean positivos para NTM). Se recomienda una etapa inicial de prueba en forma sistemática para valorar la resistencia a los macrólidos, como sería someterlos a prueba a los seis meses en regímenes ineficaces (p. ej., en el caso de que de manera persistente los cultivos sean positivos para NTM).

En personas con deficiencia inmunitaria la infección diseminada causada por el MAC se trata con claritromicina, etambutol y rifabutina. Si el paciente no tolera claritromicina, puede sustituirse por azitromicina. La amikacina y las fluoroquinolonas a menudo se utilizan en regímenes “de salvamento”. El tratamiento de la infección por MAC diseminada, en sujetos con sida, puede ser permanente, en ausencia de la reconstitución inmunitaria. Pueden bastar como mínimo 12 meses de tratamiento contra el MAC y seis meses de reconstitución inmunitaria eficaz.

### *Mycobacterium kansasii*

*M. kansasii* ocupa el segundo lugar en frecuencia entre las NTM que causan enfermedad de seres humanos. También ocupa el segundo lugar como causa de enfermedad pulmonar por NTM en Estados Unidos, donde se le notifica más a menudo en la región sureste. La infección por dicha micobacteria se trata con isoniazida, rifampicina y etambutol y el tratamiento prosigue durante 12 meses después de la conversión de los cultivos. *M. kansasii* resistente a rifampicina ha sido tratada con claritromicina, trimetoprim-sulfametoxazol y estreptomina.

### Micobacterias de proliferación rápida

Entre las micobacterias de la categoría mencionada que causan enfermedad de humanos están *M. abscessus*, *M. fortuitum* y *M. chelonae*. El



tratamiento de estos microorganismos es complejo y para emprenderlo hay que contar con la asesoría de médicos expertos. Se recomienda un periodo de prueba para identificar resistencia a macrólidos. Sin embargo, en micobacterias de proliferación rápida el gen inducible *erm* puede conferir una resistencia *in vivo* a macrólidos a las cepas que son susceptibles *in vitro*.

### ***Mycobacterium marinum***

La micobacteria en cuestión es una NTM que aparece en el agua salada o dulce, e incluye la de piscinas y tanques de peces. Causa infecciones localizadas en tejidos blandos y a veces requiere tratamiento quirúrgico. Los regímenes combinados incluyen la claritromicina y etambutol o la rifampicina. Otros fármacos activos contra *M. marinum* comprenden doxiciclina, minociclina y trimetoprim-sulfametoxazol.

## ■ FÁRMACOS PARA TRATAR NTM

### **Claritromicina**

La claritromicina es un antibiótico macrólido con amplia actividad contra muchas bacterias grampositivas y gramnegativas y también contra NTM. Es activa contra las cepas del MAC y varias especies de NTM, pues inhibe la síntesis proteínica al unirse a la subunidad ribosómica 50S de la micobacteria. La resistencia de NTM a los macrólidos probablemente proviene de la sobreexpresión del gen *ermB* con metilación ulterior del sitio de unión. La claritromicina se absorbe perfectamente después de ingerida y se distribuye de manera adecuada en los tejidos. Es eliminada por el hígado y los riñones, y en caso de insuficiencia renal será necesario disminuir su dosis. La claritromicina es un sustrato del citocromo 3A4 y lo inhibe, y será mejor no administrarla junto con cisaprida, pimozida o terfenadina, porque pueden surgir arritmias cardíacas. Innumerables fármacos interactúan con ella, a través de la vía metabólica de CYP3A4. La rifampicina disminuye las concentraciones de claritromicina, y por lo contrario esta última hace que aumenten los de rifampicina. Sin embargo, al parecer no es importante la trascendencia clínica de tal interacción.

En el caso de sujetos con infección nodular/bronquiectásica por el MAC, la dosis de la claritromicina es de 500 mg, por la mañana y por la noche, tres veces por semana. En el tratamiento de la infección fibrocavitada o la nodular/bronquiectásica grave por MAC, todos los días el enfermo recibe una dosis de 500 a 1 000 mg. La infección diseminada causada por el MAC se trata con 1 000 mg diarios. La claritromicina se utiliza en combinaciones que de manera típica incluyen etambutol y una rifamicina, para evitar la aparición de resistencia a macrólidos. Entre los efectos secundarios están intolerancia gastrointestinal frecuente, hepatotoxicidad, cefalea, erupciones y en raros casos, hipoglucemia. La claritromicina está contraindicada en embarazadas porque es teratogénica en modelos animales.

### **Azitromicina**

La azitromicina es un derivado de la eritromicina. Técnicamente es un azárido y no un macrólido, pero actúa en forma similar a los macrólidos al inhibir la síntesis proteínica al unirse a la subunidad ribosómica 50S. La resistencia a la azitromicina casi siempre se acompaña de resistencia cruzada y completa a la claritromicina. Después de ingerida la azitromicina se absorbe satisfactoriamente con penetración adecuada en tejidos y tiene una semivida duradera (en promedio 48 h). La dosis usual para tratar la infección por el MAC es de 250 mg al día o 500 mg tres veces

por semana. La azitromicina se utiliza en combinación con otros fármacos para evitar que surja resistencia. Para impedir la infección por MAC diseminada en personas con deficiente función inmunitaria se administra una dosis de 1 200 mg una vez por semana. La azitromicina no es metabolizada por el citocromo P450 y por ello interactúa con pocos fármacos. No se necesita ajustar la dosis según la función renal.

### **Cefoxitina**

La cefoxitina es una cefalosporina parenteral de segunda generación que es activa contra NTM de proliferación rápida, en particular *M. abscessus*, *M. marinum* y *M. chelonae*. Se desconoce su mecanismo de acción contra NTM, pero puede comprender la inactivación de las enzimas que intervienen en la síntesis de la pared de las micobacterias. Para tratar la infección por NTM se utilizan dosis elevadas: 200 mg/kg por vía IV tres o cuatro veces al día, con una dosis máxima diaria de 12 g. La semivida de la cefoxitina es de 1 h en promedio, y en forma preferente se elimina por los riñones, lo cual obliga a hacer ajustes en las dosis en caso de insuficiencia renal. Los efectos secundarios son poco comunes, pero incluyen manifestaciones gastrointestinales, erupciones, eosinofilia, fiebre y neutropenia.

## CONCLUSIÓN

El tratamiento de las infecciones por micobacterias obliga a usar regímenes politerápicos que a menudo ocasionan notables efectos secundarios, con la posibilidad de limitar la tolerabilidad. La mayor duración del tratamiento mejoró enormemente los resultados en comparación con los obtenidos en decenios pasados, pero aún se necesitan fármacos y regímenes que acorten la duración de la terapia y limiten la aparición de efectos secundarios de los medicamentos.

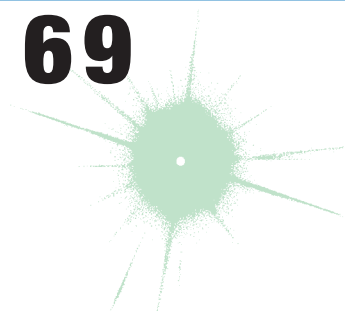
## LECTURAS ADICIONALES

- ABDOOL KARIM SS et al: Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 372:697, 2010
- AMERICAN THORACIC SOCIETY/CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION/INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA: Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 167:603, 2003
- CROFTON J, MITCHISON DA: Streptomycin resistance in pulmonary tuberculosis. *BMJ* 2:1009, 1948
- DIACON AH et al: The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 360:2397, 2009
- GRIFFITH D et al: An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of non-tuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 175:367, 2007
- MENZIES D et al: Adverse events with 4 months of rifampin therapy or 9 months of isoniazid therapy for latent tuberculosis infection: A randomized trial. *Ann Intern Med* 149:689, 2008
- MITNICK C et al: Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 359:563, 2008
- SAUKKONEN JJ et al: An official ATS statement: Hepatotoxicity of anti-tuberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 174:935, 2006
- WORLD HEALTH ORGANIZATION: Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Report No. 4. Geneva, WHO, 2008
- YEW WW et al: Outcomes of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treated with ofloxacin/levofloxacin-containing regimens. *Chest* 117:744, 2000

## CAPÍTULO 169

## Sífilis

Sheila A. Lukehart



## DEFINICIÓN

La sífilis es una infección crónica generalizada causada por *Treponema pallidum*, subespecie *pallidum*, la cual se transmite por vía sexual y se caracteriza por fases de actividad separadas por periodos de latencia. Después de un periodo de incubación de dos a seis semanas, aparece la lesión primaria, que con frecuencia conlleva la aparición de linfadenopatía regional. La fase de bacteriemia secundaria, que por lo general se vincula con lesiones mucocutáneas diseminadas y linfadenopatías generalizadas, va seguida de una fase latente de infección subclínica que dura años o decenios. Es posible que se presente afectación del sistema nervioso central (SNC) en una fase temprana de la infección, que puede o no tener manifestaciones clínicas. En cerca de 33% de los casos no tratados aparece el periodo terciario, el cual se caracteriza por lesiones mucocutáneas, musculoesqueléticas o parenquimatosas de carácter destructivo, por aortitis o manifestaciones tardías del SNC.

## ETIOLOGÍA

La familia Spirochaetales comprende cuatro géneros que son patógenos para el ser humano y para algunos animales: *Leptospira*, que induce leptospirosis (cap. 171); *Borrelia*, que causa la fiebre recurrente y la enfermedad de Lyme (caps. 172 y 173); *Brachyspira*, que origina infecciones intestinales y *Treponema*, que ocasiona las enfermedades llamadas treponematosis (cap. 170). Entre las especies de *Treponema* están *T. pallidum* subespecie *pallidum*, causante de la sífilis venérea; *T. pallidum* subespecie *pertenue*, la cual produce el pian y la frambesia; *T. pallidum* subespecie *endemicum*, que ocasiona el bejel o la sífilis endémica y, *T. carateum*, que es el microorganismo causal de la pinta. Hasta fecha reciente, las subespecies se diferenciaban predominantemente por los síndromes clínicos que generaban. Los investigadores han identificado signos moleculares que permiten diferenciar las tres subespecies de *T. pallidum* por medio de técnicas que se basan en la reacción en cadena de polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*), independientes de cultivos. Otras especies de *Treponema* encontradas en la boca, la mucosa de genitales y el tubo digestivo de seres humanos se han vinculado con enfermedades (p. ej., periodontitis), pero no hay certeza de que sean microorganismos etiológicos primarios.

*Treponema pallidum* subespecie *pallidum* (en todo el texto que sigue se menciona simplemente como *T. pallidum*), el cual es una espiroqueta fina que muestra alrededor una membrana citoplásmica trilaminar, capa delicada de peptidoglucanos que le confiere rigidez estructural, así como una membrana exterior con abundantes lípidos que contiene una cantidad relativamente pequeña de proteínas integrales de membrana. El microorganismo se desplaza gracias a endoflagelos que lo rodean en forma espiral en el espacio periplásmico. *Treponema pallidum* no puede cultivarse *in vitro* y se sabía poco de su metabolismo hasta que en 1998 se definió la secuencia de su genoma. Este microorganismo posee muy pocas capacidades metabólicas porque no tiene los genes necesarios para la síntesis *de novo* de muchos aminoácidos, nucleótidos y lípidos. Además, tampoco posee los genes que codifican las enzimas del ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa. Para compensarlo, *T. pallidum* contiene muchos genes que codifican a los portadores de aminoácidos, carbohidratos y cationes. Asimismo, gracias al análisis del genoma y a otros

estudios, se ha descubierto que existe una familia de genes (*tpr*), formada por 12 miembros, que tiene semejanzas con los antígenos variables de la membrana externa de otras espiroquetas. Un miembro, TprK, tiene regiones variables (V) circunscritas que generan modificaciones antigénicas en el curso de la infección, quizá como un mecanismo de evasión inmunitaria.

El único hospedador natural de *T. pallidum* es el ser humano. Las espiroquetas infectan innumerables animales, pero sólo los seres humanos, los simios superiores y unas cuantas especies de laboratorio presentan de manera regular lesiones sífilíticas. En conejos, se cultivan cepas virulentas del microorganismo.

## TRANSMISIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Casi todos los casos de sífilis se adquieren a través de contacto sexual con personas portadoras de lesiones contagiosas (a saber, chancro, placas mucosas, exantemas cutáneos o condilomas planos [fig. e7-20]). El contagio es menos frecuente a través de contactos no venéreos o de una transfusión de sangre contaminada, así como la infección intrauterina y el trasplante de órgano.

## SÍFILIS EN ESTADOS UNIDOS

Al contar con la penicilina, el número total de casos de sífilis notificados cada año en ese país disminuyó de modo significativo a un mínimo de 31 575 en el año 2000, lo cual representó un descenso de 95% en relación con las cifras de 1943, con <6 000 casos informados de sífilis primaria y secundaria. Desde el año 2000, el número de casos de sífilis infecciosa primaria y secundaria (un indicador más preciso de la actividad de la enfermedad) aumentó hasta más del doble y, en 2008, se informaron 13 500 casos. Éstos se distribuyen en particular entre varones que tienen relaciones sexuales con varones (MSM, *men who have sex with men*), muchos de los cuales presentan coinfección por VIH. Este brote en MSM se detecta en toda Norteamérica. El incremento del número de casos entre mujeres en Estados Unidos en los años recientes, indica que la transmisión heterosexual se está haciendo más común. La vigilancia del número de casos nuevos de sífilis primaria y secundaria reveló ciclos múltiples de siete a 10 años, que se atribuyen a una inmunidad gregaria en poblaciones en riesgo. No obstante, la repetición del análisis de los datos en fecha reciente no pudo dar respaldo a esta conclusión y se proponen explicaciones alternativas para la elevación y la caída periódicas de los casos de sífilis infecciosa, entre las cuales se hace referencia a los cambios de los comportamientos sexuales y los esfuerzos realizados para controlar el proceso.

Las poblaciones expuestas a un mayor peligro de contraer la enfermedad han cambiado con el paso del tiempo y se ha sabido de brotes en varones homosexuales de 1975 a 1985 y también hoy en día. La epidemia que alcanzó su punto máximo en 1990 afectó de modo predominante a varones y a mujeres heterosexuales afroestadounidenses y se produjo más bien en áreas urbanas, en las cuales la sífilis infecciosa tuvo una relación notable por el intercambio de favores sexuales por crack (cocaína). Si bien la tasa de sífilis primaria y secundaria entre afroestadounidenses declinó desde 1996 y hasta 2003, casi se duplicó desde entonces y sigue siendo más alta que para otros grupos raciales y étnicos.

La incidencia de sífilis congénita corresponde, a grandes rasgos, a la de la sífilis infecciosa en mujeres. En 2008, se informaron 431 casos en lactantes menores de un año de edad. La definición de casos de sífilis congénita se amplió en 1989 y ahora incluye a todos los productos vivos o mortinatos nacidos de mujeres con sífilis no tratada o tratada de forma inadecuada.

Se sabe que de 33 a 50% de las personas señaladas como contactos sexuales de individuos con sífilis infecciosa terminaron por infectarse. Muchos contactos de ese tipo ya habrán manifestado signos de sífilis cuando sean atendidos por primera vez y ~30% de los contactos asintó-

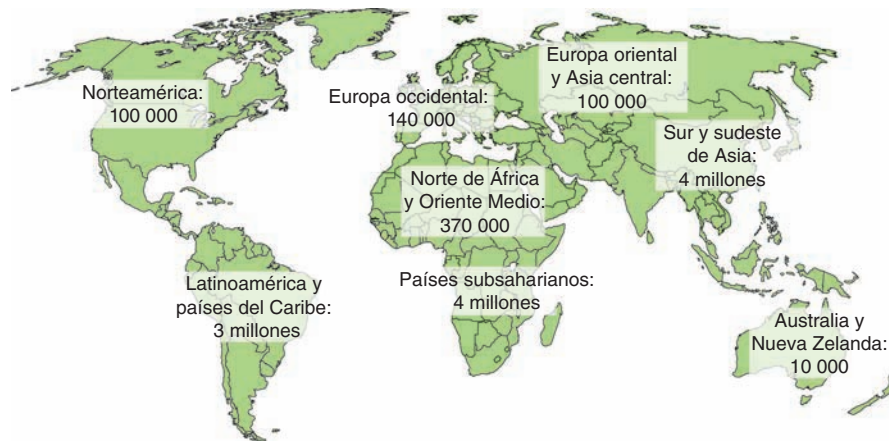


Figura 169-1 Estimación anual de casos nuevos de sífilis en adultos, 1999. (Cortesía de la Organización Mundial de la Salud.)

máticos revisados en el transcurso de 30 días de la exposición en realidad se encuentra en un lapso de incubación de la enfermedad y luego presentará sífilis infecciosa si no reciben tratamiento. Así, la identificación y el tratamiento de todas las parejas sexuales con exposición reciente siguen siendo aspectos importantes para el control de la sífilis.

### ■ SÍFILIS EN TODO EL MUNDO

La sífilis sigue siendo un grave problema de salud en todo el mundo y el número de casos de infección nueva se calcula cada año en 12 millones. Las regiones más afectadas incluyen los países subsaharianos de África, Sudamérica, China y el sudeste de Asia (fig. 169-1). Durante el último decenio, el número de casos informados en China se incrementó 10 veces y se refieren tasas más altas entre MSM en muchos países europeos. En todo el mundo, se informa que la sífilis congénita genera hasta 50% de los casos de mortinatalidad y se calcula que se presentan entre 50 000 y 1.5 millones de cuadros clínicos de sífilis congénita cada año.

### EVOLUCIÓN NATURAL Y PATOGENIA DE LA SÍFILIS NO TRATADA

*Treponema pallidum* atraviesa rápidamente las mucosas íntegras o las erosiones microscópicas de la piel y, en pocas horas, penetra en los vasos linfáticos y en la sangre y produce una infección generalizada con focos metastásicos alejados antes de que aparezca la lesión primaria. La sangre de un paciente con sífilis temprana o en fase de incubación es contagiosa. Se calcula que el tiempo de reproducción *in vivo* de *T. pallidum* durante la fase activa de la sífilis temprana es de casi 30 h y el periodo de incubación de la sífilis es inversamente proporcional al número de microorganismos inoculados. Se ha calculado que la dosis infectante (50%) para inoculación intradérmica en seres humanos es de 57 microorganismos y la concentración de treponemas por lo común llega a  $10^7$ /g de tejido antes de que surja la lesión clínica. La mediana de incubación en personas (~21 días) sugiere que para que aparezca una enfermedad adquirida por mecanismos naturales se necesita que el inóculo tenga en promedio 500 a 1 000 microorganismos infecciosos; el periodo de incubación rara vez excede de seis semanas.

La lesión primaria aparece en el sitio de inoculación, persiste cuatro a seis semanas y después cura de manera espontánea. En el análisis histopatológico, se observa infiltración perivascular, en particular con linfocitos T CD4+ y CD8+, plasmocitos y macrófagos, con proliferación del endotelio capilar y obliteración de vasos finos. La infiltración por células muestra un perfil de citocinas de tipo linfocitos T colaboradores ( $T_H1$ , *helper T*), el cual es compatible con la activación de macrófagos. La fagocitosis de microorganismos opsonizados por macrófagos activados al final los destruye, con lo cual el chancro muestra involución espontánea.

Las manifestaciones generalizadas parenquimatosas, generales y mucocutáneas de la sífilis secundaria casi siempre aparecen en seis a

ocho semanas después de curar el chancro. En promedio, 15% de los sujetos con la forma secundaria sigue teniendo chancros activos o en cicatrización y las fases pueden superponerse con mayor frecuencia en individuos que también están infectados por VIH. En otros pacientes, las lesiones secundarias aparecen varios meses después de curar el chancro y algunos individuos pueden pasar a la fase latente sin haber tenido nunca lesiones secundarias identificables. Los signos histopatológicos de las lesiones cutáneas maculopapulosas del periodo secundario incluyen hiperqueratosis de la epidermis, proliferación capilar con tumefacción endotelial en el corion superficial y afluencia de leucocitos polimorfonucleares en las papilas dérmicas, mientras que en el corion profundo hay infiltración perivascular por linfocitos T CD8+ y CD4+, macrófagos y células plasmáticas. Los microorganismos se encuentran en muchos tejidos, incluidos el humor acuoso y el líquido cefalorraquídeo (LCR). La invasión del SNC por *T. pallidum* se produce en las primeras semanas o meses de la infección y hasta 40% de los pacientes muestra alteraciones de la composición del LCR durante el periodo secundario. Las manifestaciones clínicas de hepatitis y de glomerulonefritis inducida por inmunocomplejos son raras, pero bien conocidas durante la sífilis secundaria; las pruebas funcionales hepáticas pueden ser anormales hasta en 25% de los pacientes con sífilis temprana. Se notan linfadenopatías generalizadas no dolorosas en 85% de los pacientes con sífilis secundaria. No tiene explicación la paradoja de que aparezcan manifestaciones de la sífilis secundaria a pesar de existir títulos altos de anticuerpos (incluido el anticuerpo de inmovilización) contra *T. pallidum*, aunque podrían deberse a la variación antigénica o a cambios en la expresión de los antígenos de superficie. Las lesiones secundarias remiten en dos a seis semanas y después la infección pasa por una fase latente que sólo se detecta con las pruebas serológicas. En la época preantibiótica, 25% de los pacientes no tratados experimentaba por lo menos una recurrencia de las lesiones mucocutáneas generalizadas o circunscritas, casi siempre durante el primer año. Por eso era de máxima importancia descubrir y explorar a las parejas sexuales de los pacientes que padecían sífilis de menos de un año de duración.

Antes de contar con los antibióticos, 33% de las personas con sífilis latente no tratada terminaba por manifestar la enfermedad terciaria. En el presente, en países industrializados se ha eliminado casi por completo tal modalidad del trastorno, gracias al tratamiento específico de la sífilis temprana y latente y también a las medidas terapéuticas complementarias, excepto los casos de neurosífilis en personas infectadas por VIH. En el pasado, los tipos más frecuentes de ataque terciario incluían gomas (una lesión granulomatosa por lo común benigna); sífilis cardiovascular (que afectaba por lo regular las *vasa vasorum* de la aorta ascendente y que ocasionaban un aneurisma) y la neurosífilis sintomática (tabes dorsal y paresias). Sin embargo, la afección asintomática del SNC se puede demostrar hasta en 25% de los pacientes con sífilis latente tardía. Se desconocen los factores que favorecen el desarrollo y el empeoramiento progresivo de la sífilis terciaria.

La evolución de la sífilis no tratada se estudió de manera retrospectiva en un grupo de casi 2 000 pacientes con sífilis primaria o secundaria que



se había diagnosticado clínicamente (el *Oslo Study*, 1891-1951) y de manera prospectiva en 431 varones afroestadounidenses con sífilis latente seropositiva de tres o más años de duración (el famoso *Tuskegee Study*, 1932-1972). En el *Oslo Study*, 24% de los pacientes sufrió lesiones secundarias recurrentes en los cuatro años siguientes y 28% padeció al final una o varias manifestaciones de sífilis terciaria. Se detectó sífilis cardiovascular, incluida la aortitis, en 10% de los pacientes; 7% de los enfermos manifestó neurosífilis sintomática y 16% presentó sífilis terciaria benigna con gomas. La sífilis fue la principal causa de la muerte en 15% de los varones y 8% de las mujeres. La sífilis cardiovascular se comprobó en la necropsia de 35% de los varones y en 22% de las mujeres. En general, las complicaciones tardías graves fueron casi dos veces más frecuentes en los varones que en las mujeres.

En el *Tuskegee Study* se demostró que la tasa de mortalidad de los varones afroestadounidenses (de 25 a 50 años de edad) enfermos de sífilis no tratados era 17% mayor que la de sujetos sin infección y que 30% de todas las muertes podía atribuirse a sífilis cardiovascular o, en menor grado, del SNC. Se encontraron lesiones anatómicas de aortitis en 40 a 60% de las necropsias de los sujetos sifilíticos (en comparación con 15% en el grupo de referencia), pero sólo se detectó 4% de casos con sífilis del SNC. Las tasas de hipertensión arterial fueron más altas en los sujetos infectados. Por último, los problemas éticos que planteó este estudio y que se iniciaron en la época preantibiótica pero que continuaron hasta comienzos de 1970, influyeron de forma importante en la elaboración de las normas actuales de experimentación médica con seres humanos. La historia del estudio tal vez siga contribuyendo a la negativa de algunos afroestadounidenses a participar en los estudios de la investigación clínica.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### Sífilis primaria

El chancro primario típico suele comenzar con una sola pápula indolora que pronto se erosiona y endurece, cuyo borde así como la base de la úlcera luego adquieren una consistencia cartilaginosa, muy característica a la palpación. Se observan lesiones primarias múltiples en una minoría de pacientes. En varones heterosexuales, el chancro suele ubicarse en el pene (fig. 169-2), en tanto en los varones homosexuales podría encontrarse en el conducto anal, el recto, la boca o los genitales externos. En las mujeres, las localizaciones más frecuentes son el cuello uterino y los labios vulvares. Por consiguiente, la sífilis primaria pasa inadvertida con mayor frecuencia en las mujeres y los varones homosexuales que en los varones heterosexuales.

A menudo, las lesiones primarias son atípicas. Su aspecto depende del número de treponemas inoculados y del estado inmunitario del paciente. En voluntarios no inmunes, un inóculo grande produce una lesión ulcerosa cuyo análisis en campo oscuro resulta positivo, pero en los individuos con antecedentes de sífilis ese mismo inóculo puede generar una pequeña pápula que resulta negativa en el estudio sobre campo



Figura 169-2 Sífilis primaria con un chancro firme no doloroso al tacto.

oscuro o una infección latente asintomática pero seropositiva o una ausencia completa de respuesta. Los inóculos pequeños pueden originar únicamente una lesión papulosa, incluso en las personas no inmunes. Por tanto, la sífilis debe sospecharse siempre que se valora una lesión genital atípica, aunque sea negativa en el análisis en campo oscuro y por banal que sea. Entre las lesiones de los genitales que deben distinguirse con mayor frecuencia de las de la sífilis primaria, están las causadas por el virus del herpes simple (cap. 179), chancroide (cap. 145), traumatismos y donovanosis (cap. 161). La lesión sifilítica primaria por lo general se acompaña de linfadenopatías regionales (usualmente inguinales) que aparecen en la primera semana tras el comienzo de la infección. Los ganglios son indoloros, de consistencia firme y no supuran. Estas linfadenopatías inguinales son bilaterales y pueden aparecer tanto en el chancro anal como en el chancro de los genitales externos. El chancro se cura casi siempre en cuatro a seis semanas (límites de dos a 12 semanas), pero las linfadenopatías pueden persistir meses.

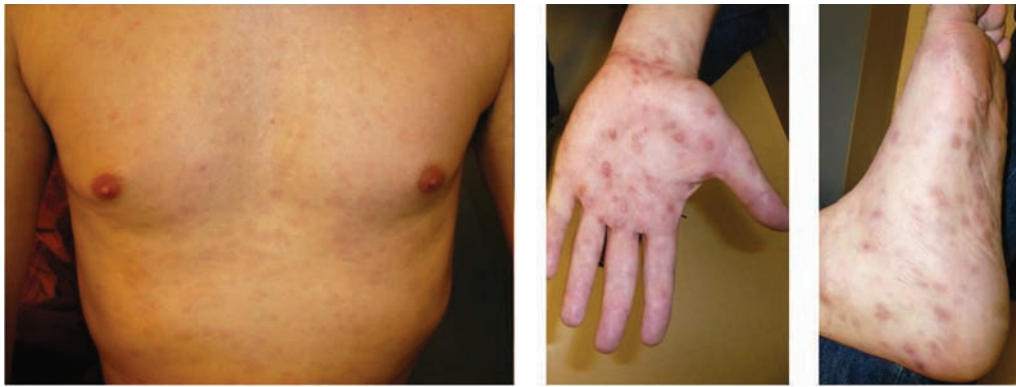
### Sífilis secundaria

Entre las manifestaciones múltiples de la sífilis secundaria suelen contarse lesiones mucocutáneas y linfadenopatía generalizada no dolorosa. El chancro primario en fase de cicatrización puede persistir incluso en 15% de los enfermos y a menudo hay superposición de fases en individuos que también tienen infección por VIH, en comparación con quienes no la tienen. El exantema cutáneo consiste en lesiones maculosas, papulosas, papuloescamosas y, a veces, pustulosas llamadas sifilides; con frecuencia coexisten varias lesiones de distinta morfología. El exantema puede ser muy leve y alrededor de 25% de los pacientes con un exantema visible de sífilis secundaria puede ignorar la existencia de estas lesiones cutáneas. Las lesiones iniciales incluyen máculas de color rojo pálido o rosa, circunscritas y no pruriginosas repartidas en el tronco y la zona proximal de las extremidades, que evolucionan a lesiones papulosas distribuidas ampliamente, las cuales a menudo afectan palmas de las manos y plantas de los pies (fig. 169-3; véanse también figs. e7-18 y e7-19). En raras ocasiones surgen lesiones necróticas graves (*lúes maligna*); se detectan con más frecuencia en individuos con infección por VIH. La alteración de los folículos pilosos puede originar alopecia irregular en la piel cabelluda, los párpados o la barba incluso en 5% de los casos.

En áreas intertriginosas calientes y húmedas (por lo común en la zona perianal, la vulva y el escroto) las pápulas se pueden agrandar hasta originar lesiones amplias, húmedas, de color rosa o gris blanquecinas muy infectantes (*condilomas planos* [fig. e7-20]) en 10% de las personas con sífilis secundaria. Las erosiones de la mucosa superficial (*placas mucosas*) aparecen en 10 a 15% de los enfermos y casi siempre lo hacen en la mucosa de la boca o los genitales. La típica placa mucosa es una erosión indolora de color gris plateado, con la periferia roja.

Los síntomas generales que pueden preceder o acompañar a la sífilis secundaria son: dolor faríngeo (15 a 30%), fiebre (5 a 8%), pérdida de peso (2 a 20%), malestar general (25%), anorexia (2 a 10%), cefalalgia (10%) y meningismo (5%). Sólo en 1 a 2% de los casos se observa *meningitis aguda*, pero hasta en 40% de los pacientes se detecta elevación del recuento celular así como de la concentración de proteínas en LCR y, en 30% de los casos de sífilis primaria y secundaria, se aísla *T. pallidum* en dicho líquido; este último dato muchas veces, aunque no siempre, se vincula con otras alteraciones del LCR.

Las complicaciones menos frecuentes de la sífilis secundaria comprenden hepatitis, nefropatía, lesiones digestivas (gastritis hipertrófica, placas de proctitis, colitis ulcerosa o una tumoración rectosigmoidea), artritis y periostitis. Los signos oculares que sugieren sífilis secundaria son alteraciones pupilares y neuritis óptica, así como las clásicas iritis o uveítis. El diagnóstico de sífilis secundaria suele plantearse sólo cuando se advierte que el paciente no responde al tratamiento con esteroides. Se han publicado casos de uveítis anterior en 5 a 10% de los pacientes con sífilis secundaria y se ha aislado *T. pallidum* en el humor acuoso de estos enfermos. La afección del hígado es más frecuente en la sífilis; si bien por lo general se mantienen asintomáticos, hasta 25% de los enfermos puede tener anomalías en las pruebas de la función hepática. Quizá se observe *hepatitis sifilítica* evidente. La *afección renal* suele deberse al depósito de complejos inmunitarios y desencadena proteinuria vinculada con un síndrome nefrótico agudo. A semejanza de lo que ocurre con



**Figura 169-3** Sífilis secundaria. *Izquierda:* exantema maculopapular en el tórax. *Centro:* pápulas en la palma de la mano. *Derecha:* pápulas en la planta del pie. (Cortesía de Hill McKenzie y Christina Marra).

la sífilis primaria, las manifestaciones de la sífilis secundaria muestran involución espontánea en uno a seis meses.

### Sífilis latente

El diagnóstico de sífilis latente se establece en una persona sin tratamiento al encontrar pruebas serológicas positivas con resultados normales en el análisis del líquido cefalorraquídeo y ausencia de las manifestaciones clínicas de esta enfermedad. El proceso suele sospecharse por los antecedentes de lesiones de la sífilis primaria o secundaria, por el antecedente de una exposición a la sífilis o por el nacimiento de un neonato afectado de sífilis congénita. La duración que ha tenido la infección latente (que influye en la selección del tratamiento apropiado) se puede averiguar cuando existe una prueba serológica anterior que dio un resultado negativo o si se conocen las fechas de aparición de las lesiones o del contacto sospechoso. La sífilis *latente temprana* se limita al primer año después de la infección, en tanto que la modalidad *tardía*, persiste un año o más (o un lapso desconocido). *Treponema pallidum* puede aparecer de forma intermitente en la sangre durante la fase de latencia y, en la embarazada, la enfermedad puede infectar al feto. Además, se ha transmitido la espiroqueta y contagiado la enfermedad por transfusiones de sangre u órganos donados de individuos con sífilis latente. Se pensaba que la forma latente tardía sin tratamiento tendría tres culminaciones posibles: 1) infección permanente y persistente; 2) aparición de sífilis tardía, o 3) curación espontánea con negativización de métodos serológicos. Sin embargo, se sabe ahora que rara vez las pruebas basadas en anticuerpos contra *treponema* más sensibles (si es que alguna vez lo hacen) se tornan negativas, sin tratamiento. Hoy en día, es muy inusual la evolución hasta la forma clínica tardía, pero hay duda en cuanto a la curación espontánea de la enfermedad.

### Afectación del sistema nervioso central

De modo tradicional, se ha considerado que la neurosífilis es una manifestación tardía de la sífilis, lo cual constituye un concepto inexacto. La sífilis del SNC se extiende por una escala que abarca desde la invasión temprana (por lo común las primeras semanas o meses de la infección), pasando por una afección asintomática que dura meses o años y, en algunos casos, hasta el surgimiento de manifestaciones neurológicas tempranas o tardías.

**Neurosífilis asintomática** El diagnóstico de ésta se hace en personas sin síntomas ni signos del sistema nervioso, pero que muestran anomalías del LCR, como pleocitosis por mononucleares, elevación de las concentraciones de proteínas o reactividad del LCR en la prueba *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL). Pueden demostrarse alteraciones en el LCR hasta en 40% de los casos de sífilis primaria o secundaria y en 25% de los pacientes con sífilis latente. Hasta en 30% de los sujetos con sífilis primaria o secundaria es posible recuperar *T. pallidum* mediante inoculación del LCR en ratones, pero rara vez esto puede lograrse con muestras obtenidas de personas con sífilis latente. La presencia de *T. pallidum* en el LCR suele relacionarse con otras anomalías del mismo; no obstante, es posible obtener microorganismos a partir de líquidos en otro sentido

normales. Si bien las implicaciones en cuanto al pronóstico de estos datos en la sífilis temprana son inciertas, tal vez sea apropiado concluir que incluso los pacientes con sífilis temprana que presentan este tipo de datos, cursan de hecho con neurosífilis asintomática y deben ser tratados en consecuencia; este tratamiento es en particular importante en individuos con coinfección por VIH. En fecha anterior al advenimiento de la penicilina, el riesgo de padecer neurosífilis clínica entre las personas asintomáticas que no recibían tratamiento, era en general proporcional a la intensidad de los cambios en el LCR, con una probabilidad acumulada de evolución a neurosífilis clínica de ~20% durante los primeros 10 años, pero que se incrementaba con el transcurso del tiempo. La mayoría de los expertos concuerda que la neurosífilis es más común en personas con infección por VIH, en tanto es probable que los individuos sin trastornos inmunitarios, con sífilis latente, que no reciben tratamiento y con un análisis normal del LCR corran un riesgo muy bajo de presentar neurosífilis de forma subsiguiente. En varios estudios recientes, la neurosífilis se relacionó con un título de reagin rápida en plasma  $\geq 1:32$ , de manera independiente al estadio clínico o a la coexistencia de infección por VIH.

**Neurosífilis sintomática** Las variantes clínicas principales de la neurosífilis sintomática incluyen sífilis meníngea, meningovascular y parenquimatosa. Esta última comprende parálisis general y tabes dorsal. El inicio de los síntomas suele tener lugar menos de un año después de la infección en el caso de la sífilis meníngea, hasta 10 años después de adquirida la infección en la sífilis meningovascular, ~20 años en el caso de la parálisis general y entre 25 y 30 años en la tabes dorsal. Sin embargo, desde la introducción de los antibióticos, la neurosífilis no suele manifestarse con su cuadro clínico clásico, sino más bien como un síndrome mixto, leve o incompleto.

La *sífilis meníngea* puede manifestarse por cefalea, náusea, vómito, rigidez de nuca, afectación de pares craneales, convulsiones y cambios en el estado psíquico. El cuadro clínico anterior coincide cronológicamente con la etapa secundaria o aparece después de ella. Las personas que se presentan por uveítis, iritis o hipoacusia con frecuencia padecen sífilis meníngea, pero estos datos clínicos también pueden observarse en individuos con LCR normal.

La *sífilis meningovascular* corresponde a un cuadro clínico de meningitis aunada a vasculitis que afecta vasos de pequeño, mediano o grueso calibre. La manifestación más frecuente es un estado de choque por afección de la arteria cerebral media en un adulto relativamente joven; sin embargo, a diferencia de los estados de choque habituales de origen trombótico o embólico que son de comienzo súbito, es frecuente que la sífilis meningovascular se manifieste después de unos pródomos de encefalitis subaguda (con cefalea, vértigo, insomnio y trastornos psicológicos) que van seguidos gradualmente por una apoplejía.

Las manifestaciones de la *parálisis general* indican la existencia de una lesión parenquimatosa extensa y corresponden mnemotécnicamente a la palabra inglesa *paresis*: personalidad, afectos, reflejos (exaltados), eye (ojo en castellano; p. ej., pupilas de Argyll-Robertson), sensorio (ilusiones, ideas delirantes, alucinaciones), intelecto (disminución de la memoria reciente y de la capacidad de orientación, cálculo, juicio y razonamiento) y speech (el habla, en castellano). La *tabes dorsal* produce los signos y los

síntomas correspondientes a la desmielinización de los cordones posteriores, las raíces y los ganglios dorsales. Los síntomas consisten en ataxia de la marcha con ampliación de la base de sustentación y caída del pie, parestesias, trastornos vesicales, impotencia, arreflexia y pérdida de sensibilidad a la posición, el dolor profundo y la temperatura. La reducción de sensibilidad al dolor puede ir seguida de una degeneración trófica articular (articulaciones de Charcot) y de úlceras perforantes de los pies. Las pupilas de Argyll-Robertson, pequeñas e irregulares, que es un signo propio de tabes y la parálisis general, conservan la reacción a la acomodación, pero no al estímulo de la luz. En la tabes también es frecuente la *atrofia óptica*.

### Otras manifestaciones de la sífilis tardía

La enfermedad inflamatoria de evolución lenta que culmina con signos de sífilis terciaria comienza en fecha temprana de la patogenia de la sífilis, aunque quizá no se manifieste clínicamente durante años o decenios. La aortitis sífilítica temprana se hace aparente poco después de que desaparecen las lesiones secundarias y es probable que años antes los tejidos hayan quedado infectados con treponemas que desencadenaron la aparición de gomas.

**Sífilis cardiovascular** Las manifestaciones cardiovasculares que suelen aparecer 10 a 40 años después de la infección, son atribuibles a la endarteritis obliterante de los *vasa vasorum* que se encargan de llevar sangre a los grandes vasos. Ha sido posible detectar el DNA de *T. pallidum* mediante PCR en el tejido aórtico. La afectación cardiovascular da origen a aortitis no complicada, insuficiencia aórtica, aneurisma sacular (casi siempre en la aorta ascendente) o estenosis en los orificios coronarios. Antes de existir los antibióticos, las complicaciones cardiovasculares aparecían en ~10% de los individuos con sífilis tardía no tratada, pero se demostraba la presencia de aortitis sífilítica en la necropsia del 50% de los varones afroestadounidenses con la enfermedad no tratada. Hoy en día, en países desarrollados rara vez se identifica esta forma de sífilis tardía. La calcificación lineal de la aorta ascendente en las radiografías de tórax sugiere aortitis sífilítica asintomática, dado que la sola arteroesclerosis rara vez ocasiona tal signo. Los aneurismas sífilíticos (por lo común, saculares y a veces fusiformes) no desencadenan disección aórtica. Sólo en uno de 10 casos de aneurismas aórticos de origen sífilítico está afectada la aorta abdominal.

**Sífilis benigna tardía (gomas)** Las gomas suelen ser lesiones solitarias muy pequeñas o de varios centímetros de diámetro. En el estudio histopatológico, se observa inflamación granulomatosa con una zona necrótica central por endarteritis obliterante. Si bien es inusual detectar a *T. pallidum* mediante microscopía, ha sido posible identificarlo en estas lesiones por medio de PCR o aislarlo, al tiempo que el tratamiento con penicilina permite su eliminación rápida, lo cual confirma que el treponema constituyó el estímulo para que apareciera la inflamación. Entre los sitios más habituales están la piel y el esqueleto; sin embargo, puede afectar cualquier órgano (lo cual incluye cerebro). Las gomas cutáneas originan lesiones nodulares o ulcerosas indolores, inconstantes e induradas que se asemejan a otros cuadros granulomatosos crónicos, como los de tuberculosis, sarcoidosis, lepra y micosis profundas. Las gomas en esqueleto con frecuencia afectan huesos largos, aunque pueden hacerlo en cualquier hueso. Las gomas en la porción alta de las vías respiratorias pueden perforar el tabique nasal o el paladar.

### Sífilis congénita

La transmisión de *T. pallidum* de una mujer sífilítica al feto a través de la placenta puede producirse en cualquier momento del embarazo, pero las lesiones de la sífilis congénita aparecen por lo general pasado el cuarto mes de la gestación, cuando el feto comienza a generar inmunidad. Esta cronología sugiere que la patogenia de la sífilis congénita, al igual que la del adulto, depende más de la respuesta inmunitaria del hospedador que del efecto tóxico directo de *T. pallidum*. Se calcula que el riesgo de infección del feto a partir de una madre con sífilis temprana no tratada es de ~75 a 95% y que desciende alrededor de 35% en las madres con sífilis de más de dos años de duración. El tratamiento adecuado de la mujer antes de la decimosexta semana de la gestación debe evitar el daño al feto y el tratamiento de la madre antes del tercer trimestre sirve para atender de modo adecuado al producto infectado. Las infecciones maternas no tratadas tal vez causen la pérdida fetal hasta en 40% de los

casos (con mayor frecuencia de mortinatos, que de abortos, porque las lesiones fetales son tardías), premadurez, muerte neonatal o sífilis congénita si el lactante sobrevive. La sífilis congénita fulminante es la única que se manifiesta clínicamente en el momento del parto, cuando el lactante nace vivo y su pronóstico es muy desfavorable. El problema clínico más frecuente es el del lactante en apariencia sano que nace de una madre con pruebas serológicas positivas. Se considera que las pruebas serológicas sistemáticas realizadas al comienzo del embarazo son útiles y rentables prácticamente siempre, incluso en zonas con escasa prevalencia de sífilis prenatal. Se están desarrollando equipos para prueba portátiles que requieren poca tecnología para facilitar el estudio prenatal en zonas con pocos recursos. Si la prevalencia de sífilis es alta o si la paciente tiene riesgo intenso de reinfección, las pruebas serológicas de la sífilis deben repetirse en el tercer trimestre y en el momento del parto. Es indispensable diferenciar la sífilis congénita neonatal, de otras infecciones congénitas generalizadas, como rubéola, infección por citomegalovirus o del herpes, toxoplasmosis y, por último, de la eritroblastosis fetal.

Las manifestaciones de la sífilis congénita incluyen: 1) manifestaciones tempranas, que aparecen en los dos primeros años de la vida (a menudo entre las dos y las 10 semanas de vida), son contagiosas y similares a las manifestaciones de la sífilis secundaria del adulto; 2) manifestaciones tardías, que aparecen después de dos años y no son contagiosas, y 3) los estigmas residuales. Las primeras manifestaciones de la sífilis congénita (que aparecen dos a seis semanas después del parto) incluyen rinitis o "coriza" (23%), lesiones mucocutáneas (35 a 41%), cambios óseos (61%) que incluyen osteocondritis, osteítis y periostitis detectable por estudios radiográficos de huesos largos, hepatoesplenomegalia (50%), linfadenopatía (32%), anemia (34%), ictericia (30%), trombocitopenia y leucocitosis. En 22% de los recién nacidos infectados, se puede detectar invasión del SNC por *T. pallidum*. La muerte neonatal es causada por hemorragia pulmonar, infección bacteriana secundaria o hepatitis grave.

La sífilis congénita tardía (no tratada después de los dos años de edad) es subclínica en 60% de los casos; el espectro clínico en el resto de los pacientes puede incluir queratitis intersticial (que aparece entre los cinco y los 25 años de edad), sordera del par VIII y artropatía recurrente. Los derrames bilaterales de la rodilla se denominan *articulaciones de Clutton*. Alrededor de 33% de los pacientes no tratados padece neurosífilis asintomática y 25% de los mayores de seis años de edad presenta manifestaciones clínicas de la neurosífilis. La periostitis gomosa aparece entre los cinco y los 20 años de edad e igual que en la sífilis endémica no venérea, tiene tendencia a originar lesiones destructivas del paladar y del tabique nasal.

Los estigmas clásicos comprenden *dientes de Hutchinson* (incisivos superiores centrales muy espaciados con una muesca en el centro y en forma de clavija); los molares en "mora" (molares del sexto año con múltiples cúspides mal desarrolladas); el puente nasal en "silla de montar" y las tibias en sable.

## ESTUDIOS DE LABORATORIO

### Demostración del microorganismo

No se puede detectar *T. pallidum* por medio de cultivos. En el pasado, se ha utilizado la microscopía de campo oscuro y la tinción con anticuerpos inmunofluorescentes para identificar esta espiroqueta en muestras de lesiones húmedas, como chancros o condilomas planos. Hoy en día, casi no se practican estas pruebas fuera de los laboratorios de investigación. Se han creado estudios más sensibles de PCR, pero no se encuentran en el comercio, no obstante algunos laboratorios llevan a cabo pruebas internas de PCR.

*Treponema pallidum* puede identificarse en los tejidos por medio de tinciones argénticas apropiadas, pero hay que interpretar con cautela los resultados pues suelen surgir artefactos similares a *T. pallidum*. Los treponemas en los tejidos se pueden mostrar con mayor certeza en los laboratorios de investigación por medio de técnicas, como PCR o de inmunofluorescencia o inmunohistoquímica con utilización de anticuerpos monoclonales o policlonales específicos contra *T. pallidum*.

### Pruebas serológicas de la sífilis

Hay dos clases de pruebas serológicas para investigar la sífilis: treponémicas y no treponémicas. Ambas son positivas en las personas que pre-



sentan cualquier infección causada por treponemas, como pian, pinta y sífilis endémica.

Las pruebas más usadas para identificar sífilis por medio de anticuerpos no treponémicos son la reagina plasmática rápida (RPR, *rapid plasma reagin*) y el VDRL, que cuantifican la concentración de IgG e IgM contra un complejo antigénico de cardiolipina-lectina y colesterol. La prueba RPR es más fácil de usar y se realiza con suero no calentado; es el método más adecuado para el diagnóstico serológico rápido y puede automatizarse. La prueba VDRL sigue siendo la norma para el estudio del LCR. Las pruebas RPR y VDRL se recomiendan para el cribado inicial o para la cuantificación de los anticuerpos séricos. El título obtenido manifiesta la actividad de la enfermedad, aumenta durante la evolución de la sífilis temprana y a menudo rebasa la concentración de 1:32 en la sífilis secundaria. Después de un tratamiento para la sífilis temprana, una reducción persistente de cuatro diluciones o más (p. ej., una disminución de 1:32 a 1:8) se considera una respuesta adecuada. Los títulos de VDRL no tienen correspondencia directa con los de RPR y es necesario emplear como prueba única la cuantificación seriada (como lo que ocurriría en respuesta al tratamiento). Como se analiza más adelante (en la sección "Valoración de la neurosífilis"), el título de RPR puede ser de utilidad para determinar qué pacientes pueden beneficiarse del análisis del LCR.

Las pruebas treponémicas cuantifican los anticuerpos con antígenos nativos o recombinantes de *T. pallidum* y entre ellas se encuentran la prueba fluorescente de absorción de anticuerpos antitreponémicos (FTA-ABS, *fluorescent treponemal antibody-absorbed*) y la aglutinación de partículas de *T. pallidum* (TPPA, *T. pallidum particle agglutination*), ambas más sensibles para la sífilis primaria que las pruebas de hemaglutinación que se utilizaban en el pasado. La prueba de hemaglutinación de *T. pallidum* (TPHA, *T. pallidum hemagglutination*) se usa de forma amplia en Europa, pero no se encuentra disponible en Estados Unidos. Cuando se utiliza para confirmar resultados positivos con estudios no treponémicos, los métodos treponémicos tienen un valor predictivo positivo muy alto para el diagnóstico de la enfermedad. Sin embargo, en el entorno de la detección primaria (cribado), estos métodos originan resultados positivos falsos incluso en 1 a 2% de los sujetos estudiados. Las pruebas treponémicas tienen posibilidad de seguir presentando reactividad incluso tras un tratamiento adecuado y no permiten diferenciar entre una infección previa por *T. pallidum* de una activa.

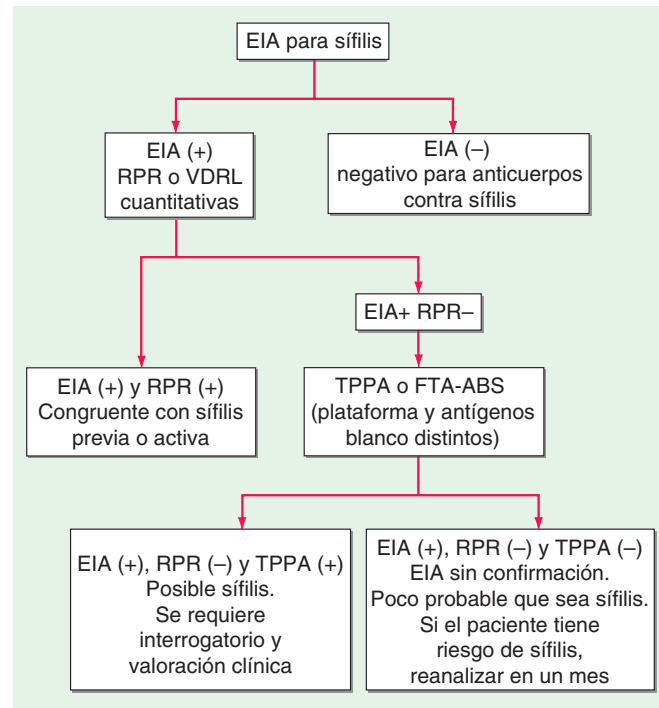
También se crearon pruebas treponémicas de tira inmunocromatográfica (ICS, *immunochromatographic strip*) y los enzimoanálisis (EIA, *enzyme immunoassays*), que dependen en gran medida de la reactividad a antígenos recombinantes. Los EIA treponémicos se encuentran autorizados como pruebas de confirmación y, debido a la facilidad con que se automatiza su proceso, se usan ahora con propósito de detección en algunos laboratorios grandes. Debido a que las pruebas treponémicas no distinguen la sífilis activa de la tratada o pueden arrojar resultados falsos de reactividad, los clínicos quizá tengan incertidumbre en torno a la forma en que debe interpretarse un resultado reactivo tras la detección con EIA. En la **figura 169-4**, se presenta un algoritmo que se sugiere para el tratamiento de estos casos.



En fecha reciente se generó gran interés en torno a las pruebas portátiles de ICS, que se usan en el campo o en sitios con escasos recursos. La utilización de estas pruebas treponémicas no se encuentra autorizada aún en Estados Unidos; no obstante, éstas se valoran en clínicas de atención prenatal en distintos países en desarrollo.

Tanto las pruebas no treponémicas como las treponémicas pueden generar resultados negativos en la sífilis primaria temprana, si bien las segundas son un tanto más sensibles (85 a 90%) durante esta fase en comparación con las primeras (~80%). Todas las pruebas son reactivas en la sífilis secundaria (<1% de los pacientes con títulos altos tiene alguna prueba no treponémica sin reactividad o con reactividad débil con el suero sin dilución, aunque muestra reactividad con el suero diluido: el *fenómeno de prozona*). La sensibilidad y los títulos del VDRL y la RPR podrían declinar en personas con sífilis latente o tardía, pero las pruebas treponémicas retienen su sensibilidad en estas fases. Ya sea que los títulos de la prueba no treponémica disminuyan o la prueba pierda su reactividad tras el tratamiento de la sífilis temprana, las pruebas treponémicas muchas veces conservan su reactividad luego del tratamiento y no son útiles para dilucidar el estado de infección en sujetos con sífilis previa.

Para fines prácticos, los clínicos deben conocer en detalle los tres usos de los estudios serológicos de sífilis: 1) propósitos de detección inicial o



**Figura 169-4** Algoritmo para la interpretación de los resultados de los enzimoanálisis (EIA) que se utilizan para la detección de la sífilis. RPR, reagina rápida en plasma; VDRL, *Venereal Disease Research Laboratory*; TPPA, aglutinación de partículas de *T. pallidum*; FTA-ABS, prueba fluorescente de absorción de anticuerpos antitreponémicos. (Con base en las *2010 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines* de los Centers for Disease Control and Prevention.)

diagnóstico (RPR o VDRL); 2) medición cuantitativa de anticuerpos para evaluar la actividad de la sífilis clínica o vigilar la respuesta al tratamiento (RPR o VDRL), y 3) confirmación del diagnóstico de sífilis en individuos que muestran reactividad a las pruebas RPR o VDRL (FTA-ABS, TPPA, EIA). Los estudios no muestran que las pruebas de IgM tengan utilidad en adultos con sífilis. En tanto los títulos de IgM parecen declinar tras el tratamiento, la presencia o la ausencia de IgM específica no guarda correlación estrecha con la infección por *T. pallidum*. Por otra parte, no se recomienda alguna de las pruebas de IgM disponibles en el comercio para la valoración de recién nacidos con sospecha de sífilis congénita.

#### Métodos serológicos con resultados positivos falsos para sífilis

Los antígenos lípidos de los métodos no treponémicos son similares a los presentes en los tejidos del ser humano y estas pruebas pueden ser reactivas, es decir, generar resultados positivos (por lo común, con títulos  $\leq 1:8$ ) en personas sin infección treponémica. Entre los individuos en quienes se lleva a cabo la detección de la sífilis debido a la existencia de factores de riesgo, sospecha clínica o antecedente de exposición, ~1% de los estudios reactivos correspondió a pruebas positivas falsas. Las pruebas VDRL y RPR modernas son muy específicas y las reacciones positivas falsas se limitan en gran medida a sujetos con cuadros autoinmunitarios o consumo de fármacos inyectables. La prevalencia de resultados positivos falsos aumenta con el envejecimiento y se acerca a 10% en individuos >70 años de edad. En un sujeto en que la prueba no treponémica fue positiva falsa, se descarta la sífilis mediante un método treponémico no reactivo.

#### Valoración de la neurosífilis

La afectación del SNC se detecta por medio de la investigación de pleocitosis en el análisis de LCR (>5 leucocitos/ $\mu$ l), la mayor concentración de proteínas (>45 mg/100 ml) o la reactividad en la prueba VDRL. El incremento del recuento celular y la concentración de proteínas en el LCR no son específicos de la neurosífilis y pueden generar confusión con la coinfección por VIH. Dado a que la pleocitosis en el LCR quizá también se deba al VIH, algunos estudios sugieren el uso de un valor de corte de leucocitos en el LCR de 20 células/ $\mu$ l para el diagnóstico de neurosífilis en pacientes con coinfección por VIH y sífilis. La prueba del

### CUADRO 169-1 Indicaciones para realizar el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) en adultos con sífilis en cualquier fase

#### Todos los pacientes

Signos o síntomas de afectación del sistema nervioso central [p. ej., meningitis, hipoacusia, disfunción de pares craneales, alteración del estado mental, afectación oftálmica (p. ej., uveítis, iritis, anomalías pupilares), ataxia, pérdida de la sensibilidad a la vibración] o

Título de RPR o VDRL  $\geq 1:32$  o  
Sospecha de falla terapéutica

#### Indicaciones adicionales en personas con infección por VIH

Recuento de linfocitos T CD4+  $\leq 350$  células/ $\mu\text{l}$  o

Algunos expertos recomiendan el análisis del LCR en todas las personas con infección por VIH

**Fuente:** Adaptado de 2010 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines de los Centers for Disease Control and Prevention.

VDRL en el LCR es muy específica y, si muestra reactividad, se considera diagnóstica de neurosífilis; a pesar de esto, la prueba es insensible y puede carecer de reactividad incluso en personas con neurosífilis sintomática. La prueba de FTA-ABS en el LCR es reactiva con frecuencia por mucho más que el VDRL en dicho líquido en todas las fases de la sífilis, pero su reactividad tal vez corresponda a la transferencia pasiva del anticuerpo sérico al LCR. A pesar de esto, una prueba de FTA-ABS sin reactividad en el LCR puede utilizarse a fin de descartar neurosífilis asintomática. Un estudio reciente demostró la utilidad de la cuantificación de CXCL13 en el LCR para distinguir las anomalías de la neurosífilis de las relacionadas con el VIH.

Resulta claro que todos los pacientes con infección por *T. pallidum* que muestran signos o síntomas congruentes con afectación neurológica (p. ej., meningitis, hipoacusia) u oftálmica (p. ej., uveítis, iritis) deben ser objeto de análisis del LCR, de manera independiente a la fase en que se encuentre la enfermedad. La atención apropiada de los individuos asintomáticos se encuentra definida con menos precisión. La punción lumbar en todos los pacientes asintomáticos que no han recibido tratamiento por sífilis resulta impráctica e innecesaria. Dado que el tratamiento estándar con penicilina G benzatínica no permite la obtención de concentraciones treponemicidas del fármaco en el LCR, resulta importante identificar a las personas que tienen riesgo más alto de padecer o generar neurosífilis, de manera tal que se les proporcione un tratamiento apropiado. Gracias a los estudios prospectivos a gran escala, se cuenta ahora con lineamientos que se basan en la evidencia para la identificación de los pacientes con sífilis, que podrían beneficiarse en mayor grado con el análisis del LCR en búsqueda de datos de neurosífilis. De manera específica, los sujetos con títulos de RPR  $\geq 1:32$  se encuentran en riesgo más alto de padecer neurosífilis (11 veces más en personas con infección por VIH y seis veces más en individuos sin tal infección), al igual que los pacientes con infección por VIH y recuento de linfocitos T CD4+  $\leq 350$  células/ $\mu\text{l}$ . Las recomendaciones vigentes para el análisis del LCR se muestran en el [cuadro 169-1](#).

#### Valoración de la sífilis en pacientes infectados por el VIH

Como las personas más expuestas a contraer la sífilis son también las más expuestas a adquirir la infección por el VIH, es frecuente que estas dos infecciones coexistan en el mismo paciente. Hay pruebas que la sífilis y otras enfermedades causantes de úlceras genitales pueden ser factores de riesgo importantes para adquirir y transmitir la infección por el VIH. Algunas manifestaciones de la sífilis pueden alterarse en los pacientes con una infección simultánea por el VIH y muchas de las recurrencias neurológicas después del tratamiento habitual se han informado en estos pacientes. *Treponema pallidum* ha sido aislado en el LCR de varios pacientes (con o sin infección concomitante por VIH) después de tratar su sífilis temprana con penicilina G benzatínica.

Es importante efectuar estudios para la detección de sífilis en toda persona con infección por VIH recién diagnosticada y, a la inversa, investigar infección por este virus en todo sujeto con sífilis recién diagnosticada. Algunos autores están convencidos por los informes que indican la persistencia de *T. pallidum* en el LCR de los sujetos infectados por el VIH después de cumplir el tratamiento habitual de la sífilis temprana y recomiendan por ello que se analice el LCR en busca de indicios de neurosífilis en todos los pacientes con ambas infecciones, sea cual fuere el periodo clínico de la sífilis y que se aplique tratamiento de la neurosífilis si el LCR presenta anomalías. Otros, con base en su propia experiencia clínica, consideran que las medidas terapéuticas estándar (sin análisis del LCR) resulta suficiente en todos los casos de sífilis temprana en los pacientes con infección por VIH y sin manifestaciones neurológicas. Como ya se describió, es posible usar el título de la RPR y el recuento de células T CD4+ para identificar a los individuos con riesgo más alto de presentar neurosífilis y someterlos a punción lumbar, no obstante estos criterios carezcan de capacidad para identificar algunos casos de neurosífilis. En el cuadro 169-1, se resumen los lineamientos que sugieren los estudios publicados. Es importante llevar a cabo pruebas serológicas tras el tratamiento en todos los pacientes con sífilis, en particular los afectados también por el VIH.

## TRATAMIENTO Sífilis



**TRATAMIENTO DE LA SÍFILIS ADQUIRIDA** Las directrices de los CDC para 2010 en cuanto al tratamiento de la sífilis se resumen en el [cuadro 169-2](#) y se exponen en los párrafos siguientes. El mejor fármaco para todos los periodos de la sífilis es la penicilina G que, en bajas concentraciones, destruye a *T. pallidum*, aunque se necesita un lapso prolongado de contacto con el antibiótico debido a la lentitud con que se multiplica este microorganismo. La eficacia de la penicilina en la sífilis sigue sin disminuir después de 60 años de utilización para tratar esta enfermedad. Otros antibióticos eficaces en la sífilis son las tetraciclinas y las cefalosporinas. Los aminoglucósidos y la espectinomocina sólo inhiben *T. pallidum* en dosis muy altas y las sulfonamidas así como las quinolonas son ineficaces. La azitromicina ha sido muy promisorio como fármaco eficaz por vía oral contra *T. pallidum*; sin embargo, las cepas que alojan mutaciones del rRNA 23S que confieren resistencia a macrólidos, tienen distribución amplia; estas cepas constituyen más de 50% de los aislamientos recientes en Seattle y San Francisco y se han identificado en distintas regiones de Norteamérica y Europa. Las mutaciones de resistencia a macrólidos se identifican en casi todas las muestras recolectadas en China. En contraste, tres estudios conducidos en África (Uganda, Tanzania y Madagascar) documentaron la eficacia clínica de la azitromicina y no hallaron evidencia molecular de la mutación en el subgrupo de muestras analizadas. En resumen, la prevalencia de las cepas resistentes varía en gran medida de acuerdo con la localización geográfica y no se recomienda el tratamiento sistemático de la sífilis con azitromicina. En todos los casos, debe asegurarse un seguimiento cuidadoso de cualquier paciente tratado por sífilis con este último fármaco.

**Pacientes con sífilis temprana y sus contactos** La penicilina G benzatínica es el fármaco más utilizado para tratar dicha modalidad de sífilis; se recomienda una sola dosis de 2.4 millones de unidades. También son recomendables medidas preventivas en sujetos que han estado expuestos en los 90 días anteriores a sífilis infectante. *Los regímenes recomendados para profilaxis son iguales a los que se indican para la sífilis temprana.* La penicilina G benzatínica cura más de 95% de los casos de sífilis temprana; no obstante, puede haber recurrencia clínica después del tratamiento, en particular en individuos con infección concomitante por VIH. Debido a que el riesgo de recurrencia neurológica quizá sea mayor en pacientes con infección por VIH, se recomienda el análisis del LCR en los sujetos seropositivos al virus y con sífilis en cualquier fase, sobre todo aquéllos con un título de RPR en suero  $\geq 1:32$  o un recuento de linfocitos T CD4+  $\leq 350$  células/ $\mu\text{l}$ . Debe administrarse un tratamiento apropiado contra la neurosífilis si existe cualquier evidencia de afectación del SNC.

**CUADRO 169-2** Recomendaciones para el tratamiento de la sífilis<sup>a</sup>

Etapa de la sífilis	Pacientes sin alergia a la penicilina	Pacientes con alergia confirmada a la penicilina <sup>b</sup>
Primaria, secundaria o temprana latente	<i>LCR normal o no analizado:</i> penicilina G benzatínica (dosis única de 2.4 mU por vía IM) <i>LCR anormal:</i> tratar como neurosífilis	<i>LCR normal o no analizado:</i> clorhidrato de tetraciclina (500 mg PO cuatro veces al día) o doxiciclina (100 mg PO dos veces al día) por dos semanas <i>LCR anormal:</i> tratar como neurosífilis
Tardía latente (o latente de duración no precisada), cardiovascular o terciaria benigna	<i>LCR normal o no analizado:</i> penicilina G benzatínica (2.4 mU IM, cada semana durante tres semanas) <i>LCR anormal:</i> tratar como neurosífilis	<i>LCR normal y paciente sin infección por VIH:</i> clorhidrato de tetraciclina (500 mg PO cuatro veces al día) o doxiciclina (100 mg PO dos veces al día) durante cuatro semanas <i>LCR normal y paciente con infección por VIH:</i> desensibilización y tratamiento con penicilina si no es posible asegurar la observancia terapéutica <i>LCR anormal:</i> tratar como neurosífilis
Neurosífilis (asintomática o sintomática)	Penicilina G cristalina acuosa (18-24 mU/día IV, con la administración de 3-4 mU c/4 h o infusión continua IV) durante 10-14 días  o Penicilina G procaínica acuosa (2.4 mU/día IM) y, además, probenecid oral (500 mg cuatro veces al día), ambos durante 10-14 días	Desensibilización y tratamiento con penicilina <sup>c</sup>
Sífilis en el embarazo	Según la etapa clínica	Desensibilización y tratamiento con penicilina

<sup>a</sup> Véanse las indicaciones para el análisis del LCR en el cuadro 169-1 y el texto.

<sup>b</sup> Debido a la presencia comprobada de resistencia a macrólidos en muchas cepas de *T. pallidum* en Norteamérica, Europa y China, debe usarse la azitromicina con cautela y sólo cuando el tratamiento con penicilina o doxiciclina no sea factible. La azitromicina no debe administrarse en varones que tienen relaciones sexuales con varones o en embarazadas.

<sup>c</sup> Datos limitados sugieren que puede usarse ceftriaxona (2 g/día, ya sea IM o IV durante 10 a 14 días); sin embargo, es posible que se presente reactividad cruzada entre la penicilina y la ceftriaxona.

**Abreviaturas:** LCR, líquido cefalorraquídeo; mU, millón de unidades.

**Fuente:** con base en las 2010 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines de los Centers for Disease Control and Prevention.

**Sífilis latente y tardía** Si se identifican anomalías en el LCR, habrá que instituir medidas terapéuticas contra la neurosífilis; cuando los datos del LCR son normales, el tratamiento recomendado incluye penicilina G benzatínica (7.2 millones de unidades en total; cuadro 169-2). La respuesta clínica al tratamiento de la sífilis terciaria benigna suele ser impresionante. Sin embargo, los resultados de las medidas terapéuticas contra sífilis cardiovascular no son notables porque los antibióticos no revierten la aparición del aneurisma ni de la insuficiencia aórtica.

**Pacientes alérgicos a la penicilina** En caso que el sífilítico sea alérgico a la penicilina, se recomienda un ciclo de dos semanas (sífilis temprana) o cuatro semanas (sífilis tardía o latente tardía) con doxiciclina o tetraciclina. Estos regímenes al parecer son eficaces en la sífilis temprana, pero no han sido valorados en las dos últimas modalidades de la enfermedad y puede haber problemas con el cumplimiento de las órdenes terapéuticas. Pocos estudios sugieren que la administración intramuscular (IM) o intravenosa (IV) de 1 g/día de ceftriaxona durante ocho o 10 días sea eficaz contra la sífilis temprana. Los regímenes mencionados que no incluyen penicilina se han valorado con detenimiento en sujetos infectados por VIH y hay que utilizarlos con cautela. Si no hay seguridad del cumplimiento de las órdenes terapéuticas ni de las visitas seriadas, habrá que desensibilizar a todo individuo infectado por VIH y alérgico a penicilina y que tiene las formas latente tardía o tardía de la sífilis y después administrar penicilina.

**Neurosífilis** La penicilina G benzatínica en dosis totales incluso de 7.2 millones de unidades no produce concentraciones detectables del fármaco en líquido cefalorraquídeo y será mejor no utilizarlas para tratar la neurosífilis. El episodio neurológico asintomático puede reaparecer después de usar penicilina benzatínica y el riesgo de recurrencia quizá sea mayor en individuos infectados con VIH. Tanto los pacientes con neurosífilis sintomática como asintomática deben recibir tratamiento con penicilina acuosa. Al parecer, con la administración por vía IV de las dosis recomendadas de penicilina cristalina G acuosa o penicilina G procaínica acuosa más probenecid, se puede asegurar la aparición de concentraciones treponemicidas del fármaco

en el LCR. La respuesta clínica a la penicilina en la sífilis meníngea es impresionante, pero el tratamiento en la neurosífilis en que existe daño del parénquima, quizá sólo frene la evolución de la enfermedad. Se refiere recurrencia neurológica tras el tratamiento de la neurosífilis con penicilina IV en dosis altas en un paciente con infección por VIH. No se han estudiado otras opciones terapéuticas, pero resulta esencial realizar una vigilancia ulterior minuciosa ya que en esos pacientes está justificado repetir el tratamiento. No hay datos que sugieran que el tratamiento adicional (p. ej., penicilina G benzatínica durante tres semanas) sea benéfica tras el tratamiento de la neurosífilis.

El uso de antibióticos distintos a la penicilina G para el tratamiento de la neurosífilis no se ha estudiado, no obstante que datos muy limitados sugieren que la ceftriaxona quizá sea una opción. En individuos con alergia a la penicilina demostrada por medio de pruebas cutáneas, se recomiendan la desensibilización y el uso de penicilina.

**Tratamiento de la sífilis en el embarazo** En la primera visita prenatal, toda embarazada ha de ser objeto de una prueba no treponémica, misma que habrá de repetirse en el tercer trimestre y en el parto en toda paciente con riesgo alto de exposición. En la embarazada no tratada en quien se sospeche sífilis, resulta esencial la valoración expedita y el comienzo de un tratamiento acorde a la fase de la enfermedad. Habrá que indicar por anticipado a la mujer el riesgo de que surja una reacción de Jarisch-Herxheimer que puede traer consigo contracciones uterinas prematuras leves que pocas veces culminan en parto prematuro.

La penicilina es el único fármaco recomendado contra la sífilis en el embarazo. Si la mujer tiene alergia corroborada a dicho antibiótico, habrá que efectuar desensibilización y administrar penicilina según los lineamientos terapéuticos de los CDC para el 2010. Una vez finalizado el tratamiento, hay que repetir cada mes una prueba no treponémica cuantitativa durante todo el embarazo para valorar la eficacia terapéutica. Las mujeres tratadas cuyos títulos se incrementan cuatro veces o no se reducen a la cuarta parte a lo largo de un periodo de tres meses, deben recibir un nuevo tratamiento.

**VALORACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA SÍFILIS CONGÉNITA** Los recién nacidos (infectados o no) nacidos de una madre con pruebas sero-



lógicas reactivas, por sí solos pueden mostrar reactividad a ellas, debido a la transferencia transplacentaria del anticuerpo IgG de la madre. En el lactante asintomático nacido de una mujer que fue tratada de modo adecuado con penicilina durante el primer o segundo trimestre del embarazo, se pueden practicar cada mes estudios cuantitativos no treponémicos para evaluar la disminución apropiada de los títulos de anticuerpos. Los títulos crecientes o persistentes denotan infección y el lactante debe recibir tratamiento. La detección de anticuerpo IgM en fase neonatal puede ser útil, pero hoy en día no se recomienda llevar a cabo alguno de los métodos comerciales.

*El lactante debe ser tratado desde su nacimiento en las situaciones siguientes:* si se desconoce la situación terapéutica de la mujer seropositiva; si ella recibió de manera inadecuada penicilina o fármacos no penicilínicos; si se le aplicó tratamiento con penicilina en el tercer trimestre o si es difícil vigilar de modo seriado al niño. El LCR debe estudiarse para obtener valores “iniciales” antes del tratamiento. La penicilina es el único fármaco recomendado para tratar la sífilis en lactantes. En los lineamientos de 2010 de los CDC, se incluyen recomendaciones específicas para tratar a lactantes y niños de mayor edad.

**REACCIÓN DE JARISCH-HERXHEIMER** Al comenzar el tratamiento contra la sífilis puede surgir una reacción impresionante, aunque por lo regular benigna, que comprende fiebre, escalofríos, mialgias, cefaleas, taquicardia, taquipnea, neutrofilia y vasodilatación con hipotensión leve; al parecer, dicha reacción surge a las lipoproteínas liberadas por *T. pallidum* en fase de muerte. La reacción de Jarisch-Herxheimer aparece en ~50% de los pacientes con sífilis primaria, en 90% de los que tienen la enfermedad secundaria y en una proporción menor de aquéllos con enfermedad en etapa ulterior. El cuadro clínico se reduce en un lapso de 12 a 24 h. El eritema y el edema de las lesiones mucocutáneas se acentúan en los sujetos con sífilis secundaria. Es necesario advertir a los pacientes sobre la posible aparición de estas molestias y que pueden tratarse de manera sintomática. Para atender esta respuesta, que es leve y transitoria, no se necesitan esteroides ni otros antiinflamatorios.

**VALORACIÓN SERIADA DE RESPUESTAS AL TRATAMIENTO** La eficacia de las medidas terapéuticas debe valorarse por medios clínicos, al tiempo que se vigila que el título determinado mediante VDRL o RPR disminuya a la cuarta parte (p. ej., de 1:32 a 1:8). Los individuos con sífilis primaria o secundaria deben valorarse seis y 12 meses tras recibir tratamiento y las personas con sífilis latente a los seis, 12 y 24 meses. Se recomienda una revisión clínica y serológica más frecuente (tres, seis, nueve, 12 y 24 meses) en aquéllos con infección concomitante por VIH, de manera independiente a la fase en que se encuentre la sífilis.

Después de tratar de manera correcta la sífilis primaria o secundaria seropositiva, en su primer episodio, disminuyen poco a poco los títulos de VDRL o RPR y se negativizan a los 12 meses en 40 a 75% de los casos primarios seropositivos y en 20 a 40% de los casos secundarios. Los individuos con infección por VIH o antecedente de algún cuadro previo de sífilis tienen menos probabilidad de perder la reactividad en las pruebas de VDRL o RPR. La velocidad de decremento de los títulos de la serología parece ser menor y las fallas terapéuticas que se definen a partir de la serología son más comunes en pacientes con infección por VIH que entre quienes no la presentan; a pesar de esto, tal vez ocurra que el tratamiento antirretroviral eficaz limitará esta diferencia. Hay que pensar en repetir el tratamiento si las respuestas serológicas no son adecuadas o si persisten o reaparecen los signos clínicos. Es difícil diferenciar el fracaso terapéutico de una reinfección y por ello es indispensable estudiar el LCR y proporcionar tratamiento de la neurosífilis si hay anomalías en él; pero si éste es normal, se administran medidas contra la sífilis latente tardía.

A menudo los individuos con esta última forma de sífilis al inicio tienen títulos bajos de VDRL o RPR y quizá no tengan la disminución cuádruple después de recibir penicilina. En estos pacientes no está justificado repetir el tratamiento, salvo que aumente el título o

aparezcan signos y síntomas de sífilis. Las pruebas treponémicas pueden seguir siendo positivas a pesar de tratar la sífilis seropositiva, razón por la cual los estudios en cuestión son inútiles en la vigilancia de la respuesta a las medidas terapéuticas.

La actividad de la neurosífilis (sintomática o asintomática) tiene su relación más fuerte con la pleocitosis en el LCR y tal variable constituye el índice más sensible de respuesta al tratamiento. El análisis del LCR debe repetirse cada seis meses hasta que el recuento celular sea normal. La pleocitosis en el LCR disminuye a valores normales tras un lapso de tres a 12 meses en personas tratadas de manera adecuada que no tengan infección por VIH. La persistencia de pleocitosis leve en personas infectadas por VIH quizá se deba a la presencia de éste en el LCR; a veces es difícil distinguir entre esta situación y la ineficacia terapéutica. La elevación de las proteínas en el LCR disminuye con más lentitud y el título de VDRL en dicho líquido disminuye poco a poco en el transcurso de años. En personas tratadas por neurosífilis, una reducción a la cuarta parte del título de RPR en suero guarda correlación positiva con la desaparición de las anomalías del LCR; esta correlación es más intensa en personas sin infección por VIH y en quienes sí la presentan, pero reciben tratamiento antirretroviral eficaz.

## INMUNIDAD A LA SÍFILIS

La rapidez de la aparición y la evolución de la resistencia adquirida a *T. pallidum* después de infección natural o experimental depende de la magnitud del estímulo antigénico, el cual a su vez obedece al tamaño del inóculo infectante (cantidad de microorganismos) y la duración de la infección antes del tratamiento. Se considera que tanto la reacción humoral como la celular tienen importancia central para la aparición de inmunidad y para la cicatrización de las lesiones tempranas. La infiltración celular, sobre todo a base de linfocitos T y de macrófagos, genera un entorno de citocinas T<sub>H</sub>1 compatible con la eliminación de microorganismos por parte de los macrófagos activados. Los anticuerpos específicos intensifican la fagocitosis, que es necesaria para la destrucción de *T. pallidum* mediada por macrófagos. Algunos datos recientes revelan variación antigénica de la proteína TprK, que quizá permita la persistencia de la infección y determine cierta susceptibilidad a la reinfección por otra cepa. Estudios comparativos del genoma detectaron algunas variaciones de secuencia entre las cepas de *T. pallidum*. Las cepas pueden diferenciarse por medio de métodos de tipificación molecular y se está estudiando una correlación potencial entre el tipo molecular y las manifestaciones clínicas.

## LECTURAS ADICIONALES

- BREBAN R et al: Is there any evidence that syphilis epidemics cycle? *Lancet Infect Dis* 8:577, 2008
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recommend Rep* 59(RR-12): 1-110, 2010
- GHANEM KG et al: Lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis and no neurologic symptoms. *Clin Infect Dis* 48:816, 2009
- LA FOND RE, LUKEHART SA: Biological basis for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 19:29, 2006
- MARRA CM et al: Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: Association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis* 189:369, 2004
- et al: Normalization of serum rapid plasma reagin titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis. *Clin Infect Dis* 47:893, 2008
- et al: CXCL13 as a cerebrospinal fluid marker for neurosyphilis in HIV-infected patients with syphilis. *Sex Transm Dis* 37:283, 2010
- STAMM LV: Global challenge of antibiotic-resistant *Treponema pallidum*. *Antimicrob Agents Chemother* 54:583, 2010
- TUCKER JD et al: Lues maligna in early HIV infection: Case report and review of the literature. *Sex Transm Dis* 36:512, 2009


# CAPÍTULO 170

## Treponematosi s endémicas

Sheila A. Lukehart

Las treponematosi s endémicas o no venéreas son infecciones bacterianas producidas por microorganismos emparentados con la subespecie *pallidum* de *Treponema pallidum*, el agente causal de la sífilis venérea (cap. 169). El pian, la pinta y la sífilis endémica se diferencian de manera tradicional de la sífilis venérea por su forma de transmisión, la edad de adquisición, la distribución geográfica y las características clínicas. Estas infecciones se concentran principalmente en las regiones rurales de los países en vías de desarrollo, y sólo se observan en los países desarrollados entre personas que migraron en fecha reciente a partir de regiones endémicas. La mayor parte de nuestros conocimientos acerca de las treponematosi s endémicas procede de las impresiones y observaciones de los trabajadores sanitarios que han visitado las zonas endémicas; no se ha realizado prácticamente ningún estudio bien diseñado sobre la evolución natural, el diagnóstico o el tratamiento de estas infecciones. En el cuadro 170-1 se incluye una comparación de las infecciones producidas por treponemas.

### ■ EPIDEMIOLOGÍA

 Las treponematosi s endémicas son enfermedades crónicas transmitidas por contacto directo durante la niñez y, a semejanza de la sífilis, originan manifestaciones tardías graves años después de la infección inicial. En una campaña de erradicación masiva auspiciada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), de 1952 a 1969, se revisó a más de 160 millones de personas en África, Asia y América del Sur en busca de treponematosi s y recibieron tratamiento más de 50 millones de enfermos, contactos y personas con infecciones latentes. La campaña disminuyó la prevalencia de pian activo de más de 20% a menos de 1% en muchas áreas. En decenios recientes, el hecho de que no se contara con vigilancia bien enfocada y el desvío de recur-

sos, permitieron que en algunas regiones pudiera documentarse el resurgimiento de estas infecciones. En la figura 170-1 se señala la distribución geográfica estimada de las treponematosi s endémicas en el decenio de 1990. La evaluación más reciente de la OMS (1997) sugiere que han surgido 460 000 nuevos casos por año, y que existe una prevalencia de 2.5 millones de personas infectadas; durante la década siguiente se registró aumento de la incidencia en algunos países. Entre las zonas en que reaparecieron las complicaciones del pian están África occidental (Costa de Marfil, Ghana, Togo, Benín), la República Centroafricana, Nigeria y zonas rurales de la República Democrática del Congo. Se ha calculado que la prevalencia de sífilis endémica es mayor de 10% en algunas regiones de Ghana, Mali, Níger, Burkina Faso y Senegal. En Asia y las islas del Pacífico, notificaciones recientes sugieren brotes activos de pian en Papúa-Nueva Guinea, Timor Oriental, Vanuatu, Laos, Kampuchea e Indonesia. La India renovó de manera activa su estrategia de erradicación del pian en 1996 y no ha informado sobre casos nuevos desde 2003. En el continente americano persisten los focos del pian en Haití y otras islas del Caribe, Perú, Colombia, Ecuador, Brasil, Guyana y Surinam. El mal del pinto se limita a América Central y la parte septentrional de América del Sur, en sitios en los cuales aparece en raras ocasiones y sólo en aldeas remotas. La evidencia de enfermedad similar al pian y serorreactividad en gorilas y babuinos salvajes en África dio pie a la especulación de que podrían existir muchos reservorios animales para el pian, no obstante las cepas aisladas en fecha reciente a partir de humanos y primates no se han sometido a alguna comparación molecular. En una sola cepa aislada en 1996 en un babuino se identificaron varias diferencias genéticas respecto de las muestras disponibles derivadas de humanos.

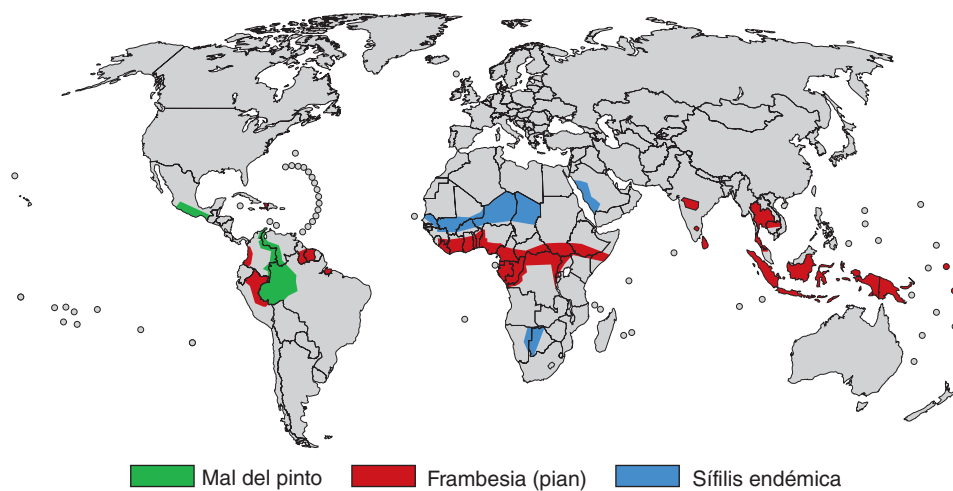
### ■ MICROBIOLOGÍA

Los agentes causales de las treponematosi s endémicas son la subespecie *pertenue* de *T. pallidum* (pian), la subespecie *endemicum* de *T. pallidum* (sífilis endémica) y *T. carateum* (pinta). Estos microorganismos, que han sido muy poco estudiados, son morfológicamente idénticos a la subespecie *pallidum* de *T. pallidum* y hasta el momento no se han observado diferencias antigénicas definitivas entre los diferentes treponemas patógenos. Existe controversia sobre la posibilidad de que las treponematosi s estén producidas por microorganismos diferentes. Tres de los

**CUADRO 170-1** Comparación de los treponemas y las enfermedades que causan

Característica	Sífilis venérea	Pian	Sífilis endémica	Pinta
Microorganismo	Subespecie <i>pallidum</i> de <i>T. pallidum</i>	Subespecie <i>pertenue</i> de <i>T. pallidum</i>	Subespecie <i>endemicum</i> de <i>T. pallidum</i>	<i>T. carateum</i>
Forma de transmisión	Sexual, transplacentaria	Contacto piel-piel	Contacto ámbito doméstico: boca a boca o al compartir utensilios de bebida/comida	Contacto piel-piel
Edad habitual de adquisición	Edad adulta o <i>in utero</i>	Niñez temprana	Niñez temprana	Niñez tardía
Lesión primaria	Úlcera cutánea (chancro)	Papiloma, a menudo ulcerativo	No se suele observar	Pápula no ulcerada con lesiones satélite, prurito
Localización	Genital, bucal, anal	Extremidades	Bucal	Extremidades, cara
Lesiones secundarias	Lesiones mucocutáneas; condiloma plano	Lesiones papuloescamosas cutáneas; osteoperiostitis	Lesiones mucocutáneas floridas (placas mucosas, pápulas escindidas, condiloma plano); osteoperiostitis	Píntides, pigmentadas, pruriginosas
Recidivas infecciosas	Aproximadamente, 25%	Frecuentes	Desconocida	Ausente
Complicaciones tardías	Lesiones gomosas, afección cardiovascular y del SNC <sup>a</sup>	Lesiones gomosas destructivas en piel, hueso, cartilago	Lesiones gomosas destructivas en piel, hueso, cartilago	Máculas no destructivas, discrómicas, acrómicas

<sup>a</sup> La afección del SNC en las treponematosi s endémicas ha sido postulada por algunos investigadores (véase el texto).



**Figura 170-1** Distribución geográfica de las treponematosis endémicas en el decenio de 1990. (Cortesía de la Organización Mundial de la Salud; [www.who.int/yaws/epidemiology/Map\\_yaws\\_90s.jpg](http://www.who.int/yaws/epidemiology/Map_yaws_90s.jpg))

cuatro microorganismos han sido situados en la misma especie debido a su similitud genética; el cuarto (*T. carateum*) se sigue considerando una especie distinta debido sencillamente a que no ha sido posible conseguir microorganismos para su estudio genético. Varios loci genéticos distinguen a los agentes que inducen infecciones treponémicas venéreas y de otros tipos, y las firmas moleculares (detectadas mediante amplificación por reacción en cadena de la polimerasa de los genes *trp*, a la vez que digestión restrictiva) tienen capacidad para diferenciar a los distintos agentes causantes de la sífilis venérea, el pian y el bejel. No se sabe si tales diferencias genéticas tienen alguna relación con la evolución clínica peculiar de cada enfermedad.

### ■ CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Todas las infecciones producidas por treponemas se caracterizan por una serie de fases definidas de la enfermedad con una lesión primaria local, lesiones secundarias diseminadas, periodos de latencia y posibles lesiones tardías. En el pian y la sífilis endémica las manifestaciones primarias y secundarias suelen presentar sobreposición con gran frecuencia; las manifestaciones tardías de la pinta son muy leves en comparación con las lesiones destructivas de las otras treponematosis. Hoy en día se prefiere clasificar la evolución clínica de las treponematosis endémicas en fases “inicial” y “tardía”.

Las diferencias clínicas principales entre la sífilis venérea y las infecciones no venéreas son la ausencia de transmisión congénita y de afección del sistema nervioso central (SNC) en las infecciones no venéreas. No se sabe si estas distinciones son precisas. Debido al alto grado de identidad genética entre estos microorganismos, existen pocas razones biológicas para suponer que la subespecie *endemicum* de *T. pallidum* y la subespecie *pertenue* de *T. pallidum* no pueden atravesar la barrera hematoencefálica o invadir la placenta. Estos microorganismos se pueden diseminar a otros tejidos a partir del punto de infección primaria y pueden persistir durante decenios, por lo cual se comportan como la subespecie *pallidum* de *T. pallidum*. El hecho de que no haya una infección congénita identificada quizá dependa de que las infecciones en la niñez con frecuencia se encuentren en la etapa latente (escaso número de bacterias), antes que las niñas lleguen a la madurez sexual. Es posible que no se identifique el ataque del sistema nervioso porque no se cuenta con personal médico experto en las regiones endémicas, por la diferencia de varios años entre la infección y las posibles manifestaciones en el SNC, o por el bajo índice de enfermedad sintomática del mismo. Algunos datos publicados refuerzan la existencia de transmisión congénita y también la afección del aparato cardiovascular, ojos y SNC en el pian. Los estudios publicados han sido pequeños, no han controlado otras causas de anomalías en el SNC, no han incluido estudios serológicos treponémicos específicos y no han analizado la respuesta al tratamiento; sin embargo, sería erróneo aceptar sin cuestionamiento la

opinión frecuente de que tales microorganismos no originan las manifestaciones comentadas.

### Pian

Esta enfermedad, conocida también como *frambesia* o *bouba* se caracteriza por el desarrollo de una o varias lesiones primarias (“pian madre”), a las que siguen lesiones cutáneas numerosas diseminadas. Todas las lesiones tempranas en la piel son infectantes y persisten durante meses; en los primeros cinco años es frecuente observar reaparición de ellas en la piel. Las manifestaciones tardías que afectan al 10% de sujetos afectados son destructivas y pueden afectar piel, huesos y articulaciones.

La infección es transmitida por contacto directo con lesiones infectantes, a menudo durante el juego o al dormir en grupo y puede ser facilitada por la pérdida de continuidad de la piel por

picaduras de insectos o abrasiones. Después de tres a cuatro semanas en promedio, surge la primera lesión en la forma de una pápula (por lo común en una extremidad), que se agranda (en particular en climas calientes y húmedos) para asumir un aspecto papulomatoso o “en frambuesa” (de ahí el nombre de “frambesia”) (fig. 170-2, izquierda). Surge linfadenopatía regional y la lesión por lo común cura en un plazo de seis meses; al parecer, la diseminación se produce en las primeras semanas de la infección. En forma concomitante con la lesión primaria o después de ella, surge una erupción secundaria generalizada acompañada de linfadenopatía generalizada, que puede asumir algunas formas (maculosa, papulosa o papilomatosa) que puede mostrar infección secundaria por otras bacterias. Las lesiones papilomatosas dolorosas en la planta de los pies ocasionan una marcha dolorosa “de cangrejo” (“pian cancrizante”) y la periostitis puede ocasionar dolor nocturno de huesos y polidactilitis. El pian tardío se manifiesta por gomas de piel y huesos largos; zonas hiperqueratóticas de palmas de las manos y plantas de los pies, osteitis y periostitis e hidrartrosis. Las gomas tardías, de modo característico, son extensas. Recibe el nombre de *gangosa* la destrucción de la nariz, el maxilar superior, el paladar y la faringe y es semejante a las lesiones destructivas de la lepra y la leishmaniosis.

### Sífilis endémica

Las lesiones tempranas de la sífilis endémica (*bejel*, *siti*, *dichuchwa*, *njovera*, *skerljevo*) se distribuyen sobre todo en las superficies mucocutáneas y mucosas. Se refiere que la infección se transmite mediante contacto directo, por medio de besos, o al compartir bebidas y cubiertos. Se ha sugerido que participan en la transmisión algunos insectos, aunque no se ha corroborado. La lesión inicial por lo común una pápula intrabucal (fig. 170-2, centro), suele pasar inadvertida, y después aparecen “parches” o zonas circunscritas en la mucosa de la boca y lesiones mucocutáneas que se asemejan a los condilomas planos de la sífilis secundaria. La erupción puede durar meses o incluso años y en las lesiones incipientes se demuestra fácilmente la presencia de treponemas. Es común observar periostitis y linfadenopatía regional. Después de un lapso variable de latencia aparecen a veces signos tardíos que incluyen gomas en huesos y piel. Las gomas destructivas, la osteitis y la gangosa son más frecuentes en la sífilis endémica que en el pian tardío.

### Pinta

La pinta (*mal del pinto*, *carate*, *azul* o *purupuru*) constituye la forma más benigna de las infecciones treponémicas. Esta enfermedad presenta tres fases que se caracterizan por cambios importantes en la coloración de la piel (fig. 170-2, derecha), pero al parecer no da lugar a lesiones destructivas ni afecta a otros tejidos. La pápula inicial se localiza con mayor frecuencia en las extremidades o la cara y es pruriginosa. Tras un perio-





**Figura 170-2** Manifestaciones clínicas de las treponematoses endémicas. **Izquierda:** lesiones primarias papilomatosas del pían. **Centro:** pápulas escindidas de la sífilis endémica inicial. **Derecha:** máculas pigmentadas de la pinta. [Fotos publica-

das con autorización del Profesor H. Assé, Costa de Marfil (izquierda), y de PL Perine et al: *Handbook of Endemic Treponematoses*, Geneva, World Health Organization, 1984 (centro y derecha).]

do que va desde uno a muchos meses de infección, aparecen múltiples lesiones secundarias diseminadas (*píntides*). Al principio estas lesiones tienen una coloración roja, pero más tarde adquieren una fuerte pigmentación hasta alcanzar finalmente un color azul pizarra oscuro. Las lesiones secundarias son infecciosas y muy pruriginosas, y pueden persistir durante años. Las lesiones pigmentadas tardías se denominan *máculas discrómicas* y contienen treponemas. Con el paso del tiempo, la mayor parte de las lesiones pigmentadas presenta diferentes grados de despigmentación, adoptando un color marrón o incluso blanco y dando a la piel un aspecto moteado. Las lesiones acrómicas blancas son características de la fase tardía.

#### ■ DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las treponematoses endémicas se realiza con base en las manifestaciones clínicas y, cuando se tienen a disposición, las pruebas serológicas. Las mismas pruebas serológicas que se utilizan en la sífilis venérea ([cap. 169](#)) desarrollan reactividad en todas las infecciones treponémicas. Si bien se han evaluado varios blancos para practicar un serodiagnóstico específico, hasta la fecha no existe alguna prueba que permita discriminar las distintas infecciones. Las infecciones treponémicas no venéreas se deben considerar en la valoración diagnóstica de una serología sifilítica reactiva en cualquier persona que proceda de una región endémica.

#### TRATAMIENTO Treponematoses endémicas

El fármaco recomendado por la OMS en los enfermos y sus contactos es la penicilina benzatínica (1.2 millones de unidades por vía intramuscular [IM] en adultos; 600 000 U para niños menores de 10 años). Dicha dosis es la mitad de la recomendada contra la sífilis venérea temprana y no se han realizado estudios comparativos de eficacia. Tampoco se cuenta con pruebas definitivas de resistencia a la penicilina, aunque se han señalado después de penicilinoterapia en Papúa-Nueva Guinea lesiones recidivantes. Son escasos los datos que sugieren eficacia de la tetraciclina para tratar la frambesia, pero tampoco existe información de ese tipo en el caso de otras trepanomatoses endémicas. De la experiencia acumulada con la sífilis vené-

rea, se deduce que la doxiciclina y la tetraciclina (en las dosis apropiadas contra la sífilis; [cap. 169](#)) constituyen opciones terapéuticas para sujetos alérgicos a la penicilina. Se han identificado mutaciones de resistencia a macrólidos en *T. pallidum* subespecie *pallidum*, pero no se dispone de información sobre las mutaciones potenciales en los treponemas que no causan afecciones venéreas. En ocasiones, después de tratar las treponematoses endémicas surge la reacción de Jarisch-Herxheimer ([cap. 169](#)). Los títulos serológicos no treponémicos (con el método del *Venereal Disease Research Laboratory* [VDRL] o con la reagin plasmática rápida [*rapid plasma reagin*, RPR]) suelen disminuir después del tratamiento eficaz, pero a veces persiste la seropositividad.

#### ■ CONTROL

Por efecto de la carencia de vigilancia persistente para las treponematoses endémicas, las autoridades sanitarias no identifican a estas lesiones potencialmente destructivas y que rara vez emprenden campañas de erradicación, a pesar de que la penicilinoterapia es barata y eficaz. Ha surgido la preocupación de que al propagarse la infección por VIH en países en desarrollo, modifique sustancialmente las manifestaciones y la transmisión de las treponematoses endémicas.

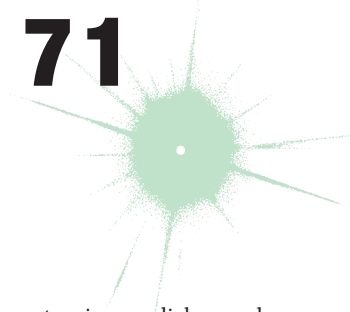
#### LECTURAS ADICIONALES

- ANTAL GM et al: The endemic treponematoses. *Microbes Infect* 4:83, 2002
- ASEIDU K et al: Yaws eradication: Past efforts and future perspectives. *Bull WHO* 86:499, 2008
- CENTURION-LARA A et al: Molecular differentiation of *Treponema pallidum* subspecies. *J Clin Microbiol* 44:3377, 2006
- GERSTL S et al: Prevalence study of yaws in the Democratic Republic of Congo using the lot quality assurance sampling method. *PLoS ONE* 4:e6338, 2009
- RINALDI A: Yaws: A second (and maybe last?) chance for eradication. *PLoS Negl Trop Dis* 2:e275, 2008
- SATTER E, TOKARZ VA: Secondary yaws: An endemic treponemal infection. *Ped Dermatol* 27:364, 2010

# CAPÍTULO 171

## Leptospirosis

Joseph M. Vinetz



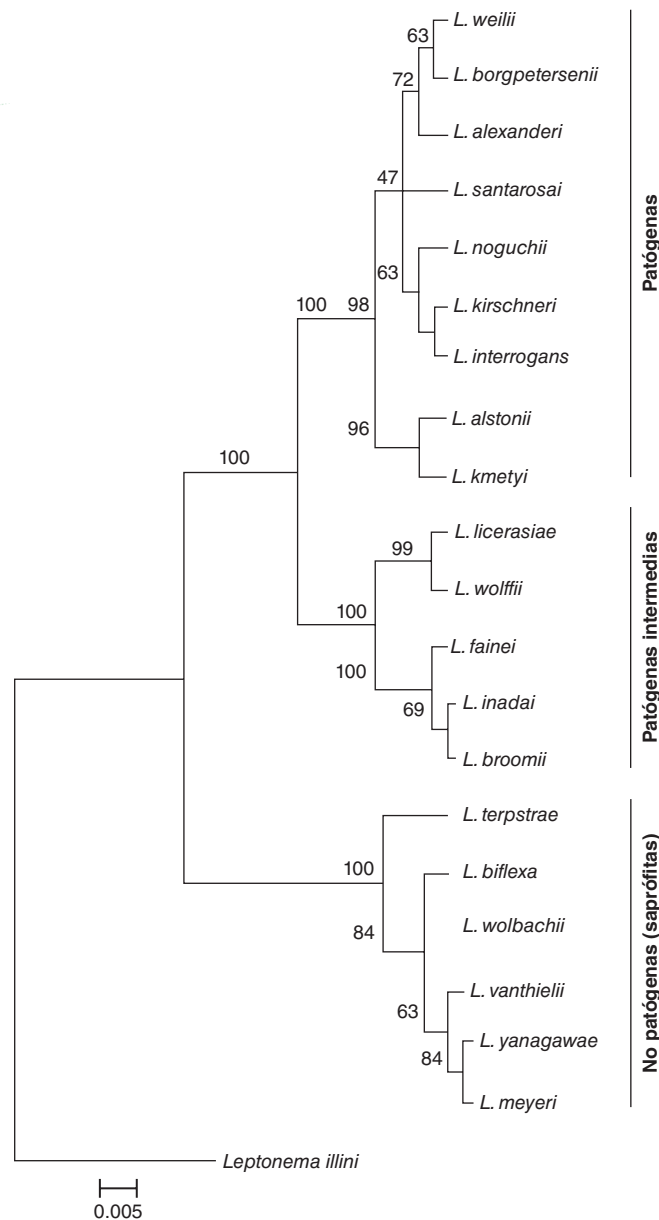
La leptospirosis es una zoonosis de importancia mundial causada por espiroquetas del género *Leptospira* (fig. 171-1). En 1885, Adolf Weil describió los signos clínicos definitorios de la enfermedad, como un trastorno agudo caracterizado por esplenomegalia, ictericia y nefritis. Con el paso del tiempo, el epónimo, *enfermedad de Weil*, terminó por calificar a la leptospirosis grave que comprendía diversos signos clínicos, en particular, fiebre, ictericia, daño renal agudo, estado de choque persistente y hemorragia (en particular de pulmones). Es difícil cuantificar la carga onerosa que impone la leptospirosis a la salud pública, a causa de las dificultades que surgen en su diagnóstico clínico y del hecho de no contar con métodos confirmatorios y eficaces de laboratorio, lo cual entorpece la notificación a autoridades de salud.

### ■ ETIOLOGÍA

El género *Leptospira* (orden Spirochetales, familia Leptospiraceae) comprende la estirpe más antigua de espiroquetas que son patógenas para seres humanos y las únicas que viven en animales y también libres en el ambiente. El género mencionado incluye 20 especies reconocidas, de las cuales nueve son clasificadas como patógenas, cinco como patógenas intermedias y seis como no patógenas (saprófitas), con base en el análisis filogenético molecular (fig. 171-2). De las especies patógenas e intermedias de *Leptospira*, más de 250 serovariedades (clasificadas con base en métodos de aglutinación con antiserosos específicos) ocasionan enfermedad en seres humanos y animales. No cesa la identificación de especies y serovariedades nuevas. A pesar de que todas las especies, serovariedades y cepas son idénticas desde el punto de vista morfológi-



**Figura 171-1** Micrografía electrónica de transmisión de *Leptospira interrogans* serovariedad Icterohaemorrhagiae.



**Figura 171-2** Diferenciación de especies de *Leptospira* patógenas, con patogenicidad intermedia y no patógenas (saprófitas) con base en el análisis filogenético molecular con utilización del gen de rRNA 16S. La barra a escala indica el índice de sustitución de nucleótidos por cada par de bases.

co, las leptospirosis se describen con arreglo a su serovariedad, por razones clínicas y epidemiológicas.

Las dimensiones y la movilidad de las leptospirosis (en promedio 0.1 × 6-20 μm) les permite pasar a través de filtros utilizados para esterilizar los medios de cultivo. Los microorganismos en cuestión tienen espiras regulares y "cerradas" con terminaciones semicirculares características (se les ha dado el nombre de *interrogans*, por su semejanza con el signo de interrogación) y son fuertemente móviles, giran alrededor de su eje longitudinal y se mueven de manera alterna. Es imposible identificarlas con el microscopio corriente de luz y para visualizarlas de manera directa en cultivos o en muestras clínicas hay que recurrir a microscopio de campo oscuro o de contraste de fase. Con facilidad se confunden con leptospirosis, las pequeñas cadenas de proteínas que parecen tener movimiento browniano. En los tejidos, las leptospirosis se visualizan con impregnación argéntica (como la tinción de Warthin-Starry), por inmunohistoquímica o microscopía por inmunofluorescencia.

Es difícil aislar las leptospirosis en el cultivo puro de muestras clínicas, como sangre, orina y líquido cefalorraquídeo (LCR), aunque algunas

especies y serovariedades (p.ej., *L. interrogans* serovariedad Copenhageni) proliferan más fácilmente que otras. Los microorganismos poseen necesidades nutricionales peculiares, en particular el hecho de que no pueden fermentar la glucosa y, además, emplean al parecer exclusivamente ácidos grasos de cadena larga para generar energía y metabolitos para su división y proliferación. Los medios estándar para cultivos de leptospira (el de Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris [EMJH]) contienen polímeros de ácido oleico (Tween60 y Tween40) como fuentes de ácidos grasos. Las espiroquetas mencionadas no proliferan en el medio que se utiliza de manera clásica para las técnicas automatizadas de cultivo de sangre, pero pueden identificarse si se lleva a cabo subcultivo de las muestras en un lapso de una semana, en los medios EMJH, de Stuart, de Fletcher o de Korthoff. El medio EMJH, el medio estándar para aislar *Leptospira* de muestras clínicas, es un líquido de polisorbato-Tween al que se agrega agar al 0.1% (a veces se agregan antibióticos para evitar que proliferen contaminantes). El aislamiento primario de *Leptospira* obliga a contar con una fase sólida en el medio, misma que aportan las partículas de agar. Los cultivos se conservan en la oscuridad a 28 a 30°C y son revisados a intervalos semanales por medio de microscopia de campo oscuro en un lapso de tres meses. Después de algunas semanas, la proliferación muy abundante en ocasiones genera un anillo denso de microorganismos, llamado de Dinger, exactamente debajo de la superficie del medio de cultivo.

## ■ EPIDEMIOLOGÍA

La leptospirosis es una zoonosis y no se observa transmisión de un ser humano a otro. Puede infectar a más de 100 especies de mamíferos diferentes, pero los vectores más importantes de transmisión a seres humanos son ratas, perros, ganado bovino y cerdos. Las ratas no se enferman por la infección con leptospirosis, pero los perros terminan por mostrar un cuadro grave semejante al de las personas: la infección puede ocasionar capacidad de reproducción insuficiente en ganado bovino y porcino. Incluso después de vacunados, perros, reses y cerdos asintomáticos pueden expulsar leptospirosis por la orina y así transmitir la infección a los seres humanos. Entre los binomios clásicos de serovariedades animales (pero no excluyentes) están *Icterohaemorrhagiae* y *Copenhageni* en ratas caseras (*Rattus norvegicus*, *R. rattus*), *Grippytypsosa* en mapaches y zarigüeyas (que han emergido en Estados Unidos y Canadá, por no haber una vacuna que proteja contra dicha serovariedad), *Canicola* en perros, *Hardjo* en ganado bovino y bisontes y *Pomona* en cerdos.

Los patrones característicos de la transmisión de la leptospirosis son de tipo epidémico, endémico y esporádico. Los factores que facilitan la infección de seres humanos son aquellos que colocan a los sujetos susceptibles en contacto directo con orina contaminada de animales, a través de aguas superficiales, tierra húmeda u otros entornos húmedos o en contacto directo con orinas y otras excretas (p. ej., productos del parto, placenta y otros) de hembras infectadas. En años recientes, se han detectado menos casos de origen laboral y más del tipo vinculado con exposición al ambiente. Los factores más importantes en la aparición de leptospirosis epidémica son las lluvias estacionales y, con ellas, las inundaciones. Factores importantes para la transmisión endémica lo constituyen el entorno húmedo tropical, las deficiencias higiénicas que ocasionan infestación por roedores y poblaciones no controladas de perros. La leptospirosis esporádica se acompaña de contacto del ser humano con entornos contaminados, en diversos sitios: en el trabajo (veterinarios, limpiadores de bañales y trabajadores de rastros), en callejones y barriadas pobres y desaseados, durante viajes de aventuras y otras actividades sin relación laboral, al aire libre, y durante ejercicios de entrenamiento militar en regiones endémicas.

Son escasos los datos fiables sobre la incidencia de leptospirosis y las cifras de morbilidad y mortalidad acompañantes y, por lo común, se han obtenido de series hospitalarias sesgadas o de registros gubernamentales que incluyen resultados serológicos notificados de manera pasiva. En Estados Unidos, se eliminó la leptospirosis de la lista de enfermedades notificables en el decenio de 1990. Aproximadamente 50 a 100 casos notificados pasivamente cada año a los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) representan netamente una cifra menor de la real y la mayoría de los pacientes proviene de Hawai y otros adquieren la enfermedad de manera esporádica en entornos pobres de ciudades o la relación con entornos, como granjas, lagos y locales de aventuras deportivas. En grandes centros urbanos de Brasil sometidos a inundaciones estacio-

nales (p. ej., Sao Paulo, Río de Janeiro y Salvador), se estima que cada año surgen decenas de miles de casos. Los estudios de cohortes prospectivos y basados en poblaciones en Salvador señalan que 5% de los habitantes de barrios bajos se infecta cada año y algunos individuos se infectan de nuevo. Las tasas de letalidad en personas hospitalizadas en Sao Paulo pueden llegar a ~20%, en promedio, a pesar de ser atendidas en unidades de cuidados intensivos actualizadas y con medidas de apoyo. En la Amazonia de Perú, 30 a 50% de los pacientes con fiebre aguda indiferenciada fue identificado como portador de leptospirosis y de dicho porcentaje, en una minoría la enfermedad es grave (<2%); tales casos intensos suelen provenir del contagio urbano de la infección. Los varones son afectados más a menudo por la enfermedad clínica que las mujeres.

La infección por *Leptospira* no se produce por inhalación y la leptospirosis es una causa inusual de infección adquirida en el laboratorio. Las cepas de laboratorio utilizadas a menudo para diagnóstico serológico han sido objeto de pasos seriados por largo tiempo y casi siempre han perdido su virulencia.

## Características mundiales



La leptospirosis afecta por igual poblaciones urbanas y rurales en países industrializados y en desarrollo. La máxima "carga" de la enfermedad se impone a personas de niveles socioeconómicos bajos, cuyas actividades de la vida diaria las ponen en contacto con aguas superficiales contaminadas con la orina de animales que portan la infección. En todas las regiones tropicales, se identifican tasas elevadas de leptospirosis endémica que se manifiesta por formas leves o graves de la enfermedad. Las inundaciones torrenciales estacionales en zonas con gran densidad de población (p. ej., las barriadas pobres en diversas ciudades de Brasil, India y Tailandia) constituyen el factor de riesgo principal de epidemias graves de la enfermedad. En 2009, los brotes después de tifones en Filipinas afectaron grandes poblaciones al grado que el Ministerio de Salud tuvo que emprender la quimioprofilaxis antimicrobiana para millones de personas; se desconoce la eficacia de dicha intervención.

El entrenamiento militar, las actividades deportivas al aire libre y los viajes de aventuras han ocasionado brotes identificados y casos esporádicos de leptospirosis. Entre los ejemplos clásicos están la aparición frecuente de leptospirosis en soldados estadounidenses que recibieron entrenamiento selvático en Panamá (y en ese contexto, se emprendió el primer estudio de profilaxis con antibióticos en seres humanos), balseiros de ríos y lagos en Costa Rica y prácticamente 50% de las participantes en el torneo *Eco-Challenge Sabah* en Borneo, Malasia, en 2000.

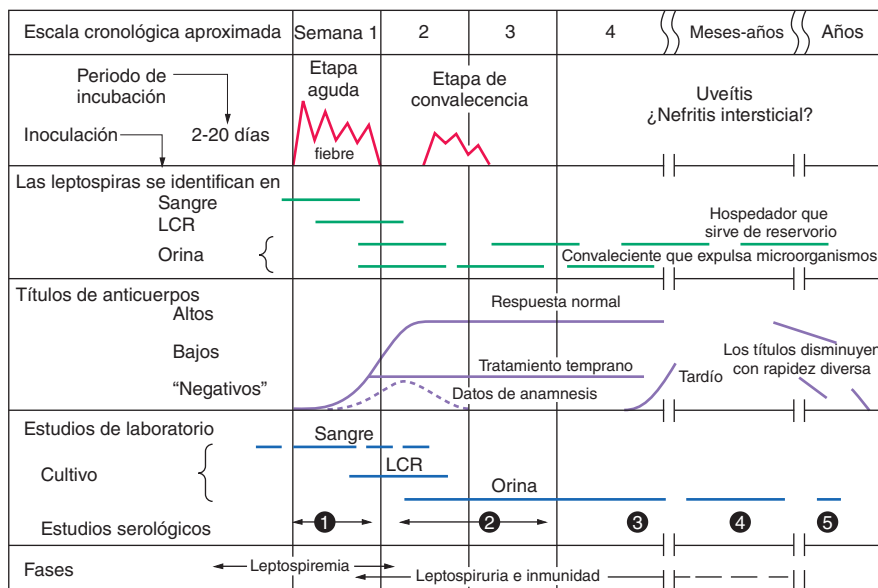
En general, la leptospirosis esporádica, que posiblemente sea bastante frecuente pero que no se le detecta con la frecuencia debida en zonas rurales y urbanas, suele identificarse cuando las manifestaciones de la enfermedad son graves y el médico sospecha fuertemente su presencia.

## ■ PATOGENIA

Las leptospirosis infectan a los seres humanos a través de la mucosa (por lo general, la de la conjuntiva y tal vez la de la boca o las amígdalas palatinas) o por maceraciones, punciones o abrasiones de la piel. Los microorganismos resisten las defensas inmunitarias innatas (p. ej., el complemento), proliferan en la corriente sanguínea o a nivel extracelular dentro de los órganos, para diseminarse por vía hematogena a todos los órganos. El periodo de incubación es de cinco a 14 días (límites de dos a 30 días); en los primeros tres a 10 días de enfermedad clínica, es posible identificar las leptospirosis en la sangre (fig. 171-3). Conforme surgen los anticuerpos, desaparecen las leptospirosis de la sangre pero persisten en varios órganos, como cerebro (meninges y posiblemente otros sitios), hígado, pulmones, corazón y riñones. El ciclo vital se completa conforme las leptospirosis atraviesan los espacios intersticiales de los riñones, penetran la membrana basal de los túbulos renales proximales, cruzan las células epiteliales de dichos túbulos y de ahí son excretadas en la orina. En seres humanos y otros mamíferos hospedadores, la proliferación persistente y crónica de los riñones puede durar semanas o años y se desconocen sus consecuencias fisiopatológicas.

Se han señalado casos graves de enfermedad en seres humanos causada por una variedad amplia de leptospirosis, pero algunos de los microorganismos que intervienen, según expertos, son más patógenos intrínsecamente que otros. *L. interrogans* de ratas, serovariedad *Icterohaemorrhagiae* y *Copenhageni*, son aquellas que con mayor frecuencia ocasionan la enfer-





**Figura 171-3** Naturaleza bifásica de la leptospirosis e investigaciones importantes en diferentes fases de la enfermedad. Las muestras 1 y 2 para estudios serológicos incluyen las de suero de fase aguda; la muestra 3 es de suero en fase de convalecencia que puede facilitar la detección de una respuesta inmunitaria tardía; las muestras 4 y 5 son de suero “de vigilancia”, con las cuales se puede obtener información epidemiológica, como el supuesto serogrupo infectante. (Adaptada por Levitt [de Turner LH: *Leptospirosis*. *BMJ* 1:231, 1969] con autorización de the American Society for Microbiology and the BMJ Publishing Group.)

medad de Weil; también se han notificado manifestaciones, como ictericia, insuficiencia renal, estado de choque y hemorragia originadas por otras especies y serovariedades. No se han identificado determinantes moleculares específicos ni mecanismos de virulencia que causen manifestaciones patológicas. Una estructura inusual de lípido A hace que pueda aprovecharse, en sistemas experimentales, el lipopolisacárido de leptospiras, de baja capacidad endotóxica. Muchos estudios *in vitro* han señalado que las leptospiras y sus extractos son tóxicos para las células; sin embargo, no se ha precisado la naturaleza bioquímica del daño a las células del hospedador y los mecanismos fundamentales.

Los signos patológicos muestran especificidad para determinados órganos. Las inflamaciones aguda y crónica en el riñón se acompañan de necrosis tubular aguda y nefritis intersticial. En los estudios de necropsia, se han observado regulación alterada de los transportadores de líquidos y electrolitos [incluyen la isoforma 3 del intercambiador endógeno de sodio-hidrógeno (NHE 3, *hydrogen exchanger isoform 3*), acuaporinas 1 y 2, ATPasa  $\alpha$  de sodio y potasio y el cotransportador de sodio-potasio y cloruro (isoforma NKCC2)], en presencia y en ausencia de necrosis tubular aguda. La lesión primaria de los túbulos contorneados proximales constituye la lesión fisiopatológica primaria de riñones en la leptospirosis aguda, con incremento secundario de la excreción de potasio en túbulo distal, hipopotasemia y poliuria.

La estructura histopatológica hepática en casos letales incluye pérdida de la cohesión celular, obturación de conductillos biliares, infiltrados inflamatorios agudos ocasionales y necrosis celular periporta así como esteatosis focal, pero no se identifica necrosis hepatocelular amplia. Los sujetos con síndrome de hemorragia pulmonar grave que son estudiados en las necropsias, tienen como signos característicos la ausencia de inflamación, la escasez de microorganismos visibles por tinción inmunohistoquímica o argéntica y la hemorragia evidente y muy manifiesta (fig. 171-4). Entre los signos ultraestructurales del pulmón en unos cuantos casos letales publicados extra hinchazón, aumento en las vesículas pinocitóticas y cuerpos densos gigantes en el citoplasma de las células epiteliales; las anomalías anteriores se circunscriben a áreas hemorrágicas y se conservan las uniones intercelulares. Las plaquetas se adhieren a células endoteliales activadas, pero de aspecto alterado. Al parecer las lesiones capilares septales están vinculadas con la muerte y culminan en hemorragia pulmonar; en modelos animales y humanos, se ha demostrado el depósito de inmunoglobulina y complemento en el tejido pulmonar afectado por hemorragia originada por leptospiras.

Desde hace mucho, se ha debatido la relación de la coagulación intravascular diseminada con la leptospirosis. En la leptospirosis grave, no necesariamente aumentan los tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial activada y hay incremento típico de las concentraciones de fibrinógeno. La trombocitopenia es característica y quizá manifiesta consumo plaquetario en la superficie endotelial activada; el recuento de plaquetas es menor en la leptospirosis grave que en la leve. Sin embargo, en casos de leptospirosis en Tailandia se ha observado incremento en los productos proteolíticos del fibrinógeno (p. ej., los dímeros D), de los complejos de trombina-anti-trombina III y de fragmentos 1,2 de protrombina (aunque sin diferencia entre los casos graves y los no graves), signo que denota activación patológica del sistema de coagulación en la leptospirosis.

En el corazón, lesiones patológicas que aparecen en la leptospirosis grave son hemorragia pericárdica y endocárdica, pérdida de la organización de fibras del miocardio y necrosis diseminada de miocitos (acompañada, a simple vista de dilatación de los ventrículos derecho e izquierdo).

A pesar del criterio tradicional de que la leptospirosis se caracteriza por vasculitis, no se ha demostrado vínculo alguno en la patogenia de la enfermedad, con la presencia formal de infiltrados inflamatorios de cualquier vaso sanguíneo. Una posibilidad mayor es que las leptospiras induzcan disfunción de células endoteliales, junto con disfunción orgánica y enfermedad sistémica, pero no se ha corroborado tal hipótesis.

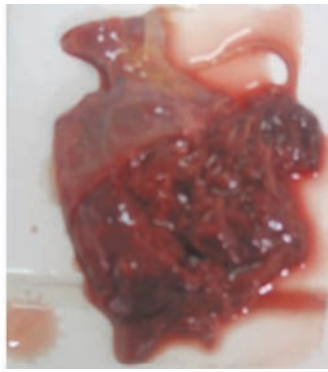
### ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La expresión clínica de la infección por *Leptospira*, que se ha relacionado con disfunción de diversos órganos focales, incluye infección subclínica, un cuadro febril indiferenciado y enfermedad de Weil, que es la modalidad más grave. De forma clásica se describe que la enfermedad es bifásica (fig. 171-3). La fiebre aguda en la fase leptosirémica inicial dura tres a 10 días y en ese lapso es posible cultivar el microorganismo a partir de la sangre. En una fase inmunitaria ulterior, la fiebre no reacciona a la antibioticoterapia pero es posible aislar las leptospiras de la orina. A diferencia de las modalidades más leves, la enfermedad de Weil también puede ser monofásica y fulminante.

En la exploración clínica, pueden identificarse cualesquiera de los signos siguientes, pero ninguno es patognomónico de la leptospirosis: dilatación de vasos conjuntivales (esta dilatación no se acompaña de secreción); eritema faríngeo sin exudado; dolor muscular a la palpación; estertores en la auscultación de pulmones o matidez en la percusión del tórax en áreas de hemorragia pleural; exantema (macular, maculopapular, eritematoso, petequeal o equimótico); ictericia; meningismo e hiporreflexia o arreflexia, sobre todo en las extremidades inferiores.

La evolución natural de la leptospirosis no complicada y leve por lo común culmina en la curación espontánea en un lapso de siete a 10 días, sin dejar secuelas, pero la dificultad para hacer el diagnóstico rápido impide emprender el tratamiento antimicrobiano específico. No se dispone de biomarcadores que anticipen la progresión hasta la modalidad de enfermedad grave. Algunos pacientes muestran la reaparición de fiebre, cefalea y otros síntomas de tipo general después de tres a 10 días (la fase inmune), junto con la desaparición de las leptospiras en sangre y la aparición de anticuerpos; dicha fase de enfermedad no mejora con la administración de antibióticos.

La enfermedad de Weil se caracteriza por las combinaciones variables de ictericia, lesión renal aguda, hipotensión y hemorragia, que más a menudo afecta los pulmones (fig. 171-4), pero que puede alterar el tubo digestivo, el plano retroperitoneal, el pericardio y el cerebro. Otras manifestaciones incluyen meningitis aséptica, uveítis, colecistitis, cuadro abdominal agudo y pancreatitis (con hipoglucemia o hiperglucemia). La ictericia no siempre acompaña a la necrosis fulminante ni al daño hepatocelular, sino más bien surge junto con valores anormales de laboratorio



**Figura 171-4 Hemorragia pulmonar grave en la leptospirosis.** *Izquierda:* Radiografía de tórax. *Derecha:* Aspecto macroscópico del lóbulo inferior derecho del pulmón en la necropsia. El paciente, un joven de 15 años de edad de la ciudad de Iquitos en la Amazonia peruana, falleció días después de mostrar un cuadro clínico inicial de ataque agudo, ictericia y hemoptisis. En los cultivos de sangre, se identificaron *Leptospira interrogans* serovariedad Copenhageni/cterohaemorrhagiae. (Adaptada con autorización de Segura et al. 2005. © 2005 por la Infectious Diseases Society of America.)

(véase más adelante “Diagnóstico”). El hígado puede tener mayor tamaño y presentar dolor a la palpación; en unos cuantos casos, se ha señalado esplenomegalia. La lesión renal aguda se manifiesta después de varios días de enfermedad y puede ser no oligúrica u oligúrica y las anomalías de electrolitos en suero reflejan la disfunción del túbulo renal proximal. La hipopotasemia y la hipomagnesemia son frecuentes en la insuficiencia renal no oligúrica; la hipomagnesemia puede originar grave debilidad muscular. La hipotensión proviene de la necrosis tubular aguda y la oliguria, lo cual obliga a administrar hidroterapia, uso ocasional de vasopresores y hemodiálisis. De forma característica, la función renal se normaliza en las personas que sobrevivieron la enfermedad grave. La hemorragia pulmonar grave en la leptospirosis es un problema clínico, siempre que el padecimiento sea endémico, y se manifieste por tos, dolor torácico y hemoptisis, aunque sin esputo purulento.

La afección cardíaca suele expresarse en el trazo electrocardiográfico en la forma de cambios inespecíficos en las ondas ST y T, pero también en la aparición del bloqueo de rama derecha del haz de His y dilatación de los ventrículos derecho, izquierdo o ambas cavidades, lo cual denota miocardiitis. El ataque del músculo de fibra estriada se manifiesta en la forma de mialgias intensas, de manera característica en las extremidades inferiores (en particular, en las pantorrillas), pero también en los músculos abdominales (similar a abdomen agudo); los síntomas anteriores se acompañan de una elevación moderada en la concentración de creatina cinasa, la cual, por sí misma, no basta para ocasionar lesión aguda del riñón. Entre las alteraciones de la piel están las petequias y las equimosis, así como máculas y maculopápulas. Los signos neurológicos comprenden meningitis aséptica (la pleocitosis en LCR puede variar desde unas pocas células hasta  $>1\ 000$  células/ $\mu\text{l}$ , con predominio de polimorfonucleares) e hiporreflexia o arreflexia, sobre todo de extremidades inferiores.

## ■ DIAGNÓSTICO

El médico debe sospechar leptospirosis con base en los datos de la anamnesis adecuada que incluya la exposición a los vectores, en combinación con cualquiera de las manifestaciones proteiformes de la infección. Es de suma importancia el intento decidido de indagación por parte del personal asistencial en que la anamnesis en cuanto a la exposición, sea detallada y oriente en la práctica de pruebas confirmatorias (véase adelante). Por lo regular, la leptospirosis se produce después de hechos obvios de exposición que rebasan las actividades casuales, como simplemente haber estado en una granja o en un callejón pobre. La persona infectada casi siempre estuvo en contacto pleno con orina del animal contaminado o se expuso a la secreción mucosa o percutánea del vector. La infección por leptospirosis como consecuencia de la mordedura de rata u otro animal es infrecuente.

Los datos bioquímicos, hematológicos y del análisis de orina en la leptospirosis aguda son inespecíficos, pero algunas tendencias sugieren el diagnóstico. En el contexto del antecedente de exposición apropiada y en ausencia de una explicación más plausible, la presencia de la enfermedad clásica de Weil la sugieren las mayores concentraciones de nitrógeno ureico en sangre y creatinina sérica, en combinación con una mezcla de

hiperbilirrubinemia conjugada y no conjugada, con incremento de la concentración de aminotransferasa hasta un nivel  $<5$  veces el límite superior de lo normal. En todas las modalidades de leptospirosis (no sólo la enfermedad de Weil), se observan varias anomalías. En el análisis de orina, se detectan alteraciones del sedimento (de leucocitos, eritrocitos, cilindros hialinos y granulados). La elevación de la isoforma extracardíaca de la creatina cinasa puede denotar daño del músculo de fibra estriada. En la leptospirosis, no se han estudiado adecuadamente las concentraciones de troponina que denoten miocardiitis. Las anomalías hematológicas son variables, pero frecuentes: leucocitosis (típica de la enfermedad grave), leucopenia, anemia hemolítica, anemia leve o moderada y trombocitopenia.

En las radiografías de tórax, la imagen de los campos pulmonares es variable. Predominan los infiltrados alveolares y se acompañan de hemoptisis, pero no de esputo purulento. Otros signos incluyen infiltrados intersticiales difusos que corresponden a la enfermedad de membranas hialinas (síndrome de insuficiencia respiratoria aguda) e infiltrados a base de nódulos pequeños y densidades pleurales que representan hemorragia.

Confirmar la presencia de leptospirosis obliga a practicar pruebas de laboratorio. El diagnóstico definitivo depende de demostrar la presencia del microorganismo, por medio de aislamiento en cultivos, detección de ácidos nucleicos o antígeno en líquidos corporales o visualización inmunohistoquímica en tejidos. El estudio directo de la orina o de la sangre por medio de microscopía de campo oscuro tiene la posibilidad de confirmar el diagnóstico rápido, pero no se recomienda porque genera artefactos de complicación. Los cultivos en busca de leptospirosis no adquieren carácter positivo durante semanas, razón por la cual no pueden orientar en la atención clínica. Se han utilizado en laboratorios de investigación métodos basados en la reacción en cadena de polimerasa para detectar DNA de leptospirosis, pero no se dispone de ellos en el trabajo clínico corriente. Además, un resultado negativo no descarta el diagnóstico: la sensibilidad de las técnicas no es suficiente si el nivel de bacteriemia no alcanza un límite o umbral detectable, e inhibidores en la sangre y la orina interfieren en los resultados de tales métodos.

Las técnicas serológicas constituyen el elemento básico para el diagnóstico de la leptospirosis. En Estados Unidos, el método normativo, que es la prueba de aglutinación microscópica (MAT, *microscopic agglutination test*), se realiza únicamente en los CDC; de forma similar, en otros países la práctica de dicha prueba se centra casi siempre en laboratorios especializados. La práctica de MAT entraña la integración de un conjunto de serovariedades que representan 26 serogrupos de leptospirosis; la incubación de una cantidad estándar de leptospirosis con el suero del paciente, en una laminilla de microtitulación y la detección de la aglutinación por medio del microscopio de campo oscuro. Se notifica como título la máxima dilución del suero que genera aglutinación notable (50%). Se han señalado títulos de anticuerpos según la serovariedad, pero un resultado MAT positivo significa presencia únicamente de anticuerpos específicos de *Leptospira* y no se puede usar para identificar con exactitud la serovariedad infectante, porque una serovariedad puede inducir anticuerpos que muestren reacción cruzada con otras serovariedades. Cuando los pacientes muestran una gran probabilidad de leptospirosis desde antes de la prueba, se considera que el título único de anticuerpos  $>1:200$  constituye evidencia de gran peso de la infección; sin embargo, en regiones en que es frecuente la transmisión de leptospirosis y la enfermedad subclínica, por lo general se exige que haya títulos más altos para hacer un diagnóstico confiable, por la presencia de anticuerpos muy antiguos después de una infección previa. La MAT suele ser negativa en los primeros siete a 10 días de haber comenzado la infección, razón por la cual se prefieren muestras de suero en pares, de fases aguda y de convalecencia, con el propósito de corroborar la seroconversión o un incremento cuádruple en el título de ellas.

Otros métodos serológicos para diagnosticar leptospirosis (p. ej., la del enzoinmunoanálisis de adsorción, la hemaglutinación indirecta, la electrotransferencia puntual y el flujo lateral) se basan en métodos de fase sólida y algunos de ellos se hallan en el comercio. Las técnicas de titulación mencionadas utilizan la leptospira saprófita (no patógena)

*L. biflexa* como antígeno; tal microorganismo posee epítomos de lipopolisacáridos en común con especies de *Leptospira* patógena. Los métodos basados en *L. biflexa*, a pesar de que son útiles en algunas regiones del mundo, son relativamente insensibles (a causa de la variación regional de leptospirosis) e inespecíficos (por la exposición previa) y hay que interpretarlos con cautela.

Las leptospirosis se pueden cultivar de sangre y líquido cefalorraquídeo en los primeros siete a 10 días de la enfermedad y de orina; para ello, se comienza en la segunda semana. Los cultivos por lo regular adquieren carácter positivo después de dos a cuatro semanas (límites, una semana a seis meses). Los cultivos de orina pueden permanecer positivos durante meses o años a pesar de la antibioticoterapia. Ante el hecho de que las leptospirosis permanecen viables incluso durante 10 días, en promedio, a la temperatura ambiente, las muestras podrán enviarse a laboratorios especializados, en sangre con anticoagulante (heparina, citrato y ácido etilendiaminotetraacético). Los microorganismos en cuestión no proliferan en el medio utilizado en los sistemas automatizados de detección de cultivos de sangre, por lo cual los recipientes inoculados pueden ser subcultivados en un medio de cultivo para leptospira en el lapso de una semana después de la inoculación, para el intento de aislamiento.

### ■ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Son muchas las entidades clínicas por incluir en el diagnóstico diferencial de la leptospirosis aguda, lo cual traduce las innumerables presentaciones clínicas iniciales y el antecedente de viajes y de exposiciones del enfermo, así como la región geográfica de la presentación. Si predominan la fiebre y la mialgia intensa, suele pensarse en influenza, aunque también la ausencia de coriza, faringitis y tos no es compatible con el diagnóstico de la enfermedad. Otras posibilidades importantes comprenden paludismo, rickettsiosis, infecciones por arbovirus (p. ej., dengue y chikungunya), fiebre tifoidea, infecciones por virus Hanta (fiebre hemorrágica con síndrome renal o síndrome cardiopulmonar por virus Hanta) y hepatitis viral.

### TRATAMIENTO Leptospirrosis

En estudios en seres humanos, no se ha corroborado la utilidad de los antimicrobianos (cuadro 171-1) y el inicio inmediato de su uso probablemente acorta la evolución de la leptospirosis intensa y evita la progresión de la enfermedad poco grave. A pesar de los debates respecto de la eficacia de los antimicrobianos (de manera típica penicilina, ceftriaxona o cefotaxima), es necesario utilizarlos para combatir la leptospirosis intensa en fase última. La leptospirosis

**CUADRO 171-1 Tratamiento y profilaxis farmacológica de la leptospirosis en adultos<sup>a</sup>**

Indicación	Régimen
<b>Tratamiento</b>	
Leptospirosis leve	Doxiciclina (100 mg PO dos veces al día) <i>o</i> Amoxicilina (500 mg PO tres veces al día) <i>o</i> Ampicilina (500 mg PO tres veces al día)
Leptospirosis moderada a grave	Penicilina (1.5 millones de unidades por vía IV o IM cada 6 h) <i>o</i> Ceftriaxona (1 g/día IV) <i>o</i> Cefotaxima (1 g IV cada 6 h)
<b>Profilaxis con fármacos<sup>b</sup></b>	
	Doxiciclina (200 mg PO una vez por semana) <i>o</i> Azitromicina (250 mg PO una o dos veces a la semana)

PO, por vía oral.

<sup>a</sup> Todos los regímenes se continúan durante siete días.

<sup>b</sup> No se ha confirmado la eficacia de la profilaxis con doxiciclina en medios endémicos o epidémicos. Los datos de experimentos en modelos animales y un modelo de rentabilidad, señalan que la azitromicina posee características que la tornarían eficaz en el tratamiento y en la profilaxis, pero no se han efectuado estudios clínicos en este sentido.

poco intensa casi nunca se identifica de manera específica y por lo regular muestra involución sin antibioticoterapia. Si la sospecha clínica es grande o los datos de laboratorio dentro del contexto apropiado sugieren o confirman el diagnóstico (como sería el cuadro clínico inicial, el antecedente de exposición), la enfermedad leve debe tratarse con antibióticos ingeridos (en particular, la doxiciclina), sobre todo si coexisten de forma endémica las rickettsiosis (incluido el tsutsugamushi). Los datos sólidos de estudios de animales señalan que quizá la azitromicina ingerible sea útil en la leptospirosis leve. A semejanza de innumerables enfermedades agudas de tipo bacteriano que se manifiestan por disfunción de múltiples órganos y sistemas, la leptospirosis grave obliga a menudo a comenzar sobre bases empíricas, el tratamiento parenteral con productos de amplio espectro, antes de confirmar el diagnóstico.

En contadas ocasiones, la descompensación aguda después de comenzar el uso de antimicrobianos surge de modo concomitante con una respuesta de Jarisch-Herxheimer y hay que recurrir a medidas de apoyo. El plasma fresco congelado, la plasmaféresis, los glucocorticoides y la proteína C activada no tienen utilidad probada en el tratamiento de la leptospirosis. Informes de tipo anecdótico donde se obtuvieron buenos resultados con el óxido nítrico inhalado en personas con leptospirosis y afección pulmonar grave, deben confirmarse antes de recomendar un tratamiento de ese tipo.

### ■ PRONÓSTICO

El elemento determinante en el pronóstico es la gravedad de la enfermedad, desde los puntos de vista de la disfunción pulmonar y renal. El mal pronóstico proviene de factores, como senectud extrema, afección pulmonar clínicamente manifiesta, mayor concentración de creatinina sérica, oliguria y trombocitopenia. No se ha confirmado que la disfunción hepática en la leptospirosis aguda constituya un factor independiente de riesgo de muerte. El alcoholismo crónico al parecer se acompaña de padecimiento grave. Las tasas notificadas de mortalidad en pacientes hospitalizados han variado de ser <5% a ser >20%.

En general, se piensa que la leptospirosis no deja secuelas permanentes, aunque la disfunción renal, que se manifiesta por desequilibrios de electrolitos, puede persistir días o semanas después de desaparecer la enfermedad aguda. Se sabe que la hemorragia pulmonar y la hepatopatía graves no culminan en disfunción persistente o progresiva de órganos. Algunas autoridades han sugerido que después de la enfermedad grave, tal vez surjan trastornos neuropsiquiátricos. Se necesitan estudios clínicos prospectivos para valorar tales conclusiones.

### ■ PROFILAXIS

No se cuenta con vacuna alguna para combatir la leptospirosis de seres humanos. Las estrategias preventivas, que incluyen profilaxis con doxiciclina, han tenido eficacia variable en diversas situaciones. Cabe pensar en la profilaxis con antibióticos en el caso de exposiciones perfectamente definidas por breve plazo y previstas, como serían las que ocurren durante el entrenamiento militar o los viajes de aventuras específicos (p. ej., en caso de nadar en aguas dulces). Se ha demostrado que la profilaxis a largo plazo con antibióticos es ineficaz para evitar la infección en situaciones endémicas con transmisión elevada. Se recomiendan medidas generales de higiene (p. ej., control de roedores) y no nadar en sitios potencialmente contaminados (p. ej., los que están destinados a recreo), pero es difícil aplicar de modo constante tales medidas.

### LECTURAS ADICIONALES

- AUAJUO ER et al: Acute kidney injury in human leptospirosis: An immunohistochemical study with pathophysiological correlation. *Virchows Arch* 456:367, 2010
- BHARTI AR et al: Leptospirosis: A zoonotic disease of global importance. *Lancet Infect Dis* 3:757, 2003
- FAINE S et al (eds): *Leptospira and Leptospirosis*. Melbourne, MedScience, 1999
- GANOZA CA et al: Determining risk for severe leptospirosis by molecular analysis of environmental surface waters for pathogenic *Leptospira*. *PLoS Med* 3:E308, 2006



GOUVEIA EL et al: Leptospirosis-associated severe pulmonary hemorrhagic syndrome, Salvador, Brazil. *Emerg Infect Dis* 14:505, 2008

KO AI et al: *Leptospira*: The dawn of the molecular genetics era for an emerging zoonotic pathogen. *Nat Rev Microbiol* 7:736, 2009

— et al: Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. *Lancet* 354:820, 1999

MEDEIROS FD et al: Leptospirosis-associated disturbances of blood vessels, lungs and hemostasis. *Acta Trop* 115:155, 2010

SEGURA E et al: Clinical spectrum of pulmonary involvement in leptospirosis in an endemic region, with quantification of leptospiral burden. *Clin Infect Dis* 40:343, 2005

VINETZ JM et al: Sporadic urban leptospirosis. *Ann Intern Med* 125:794, 1996

## CAPÍTULO 172

### Fiebre recurrente

Mark S. Dworkin

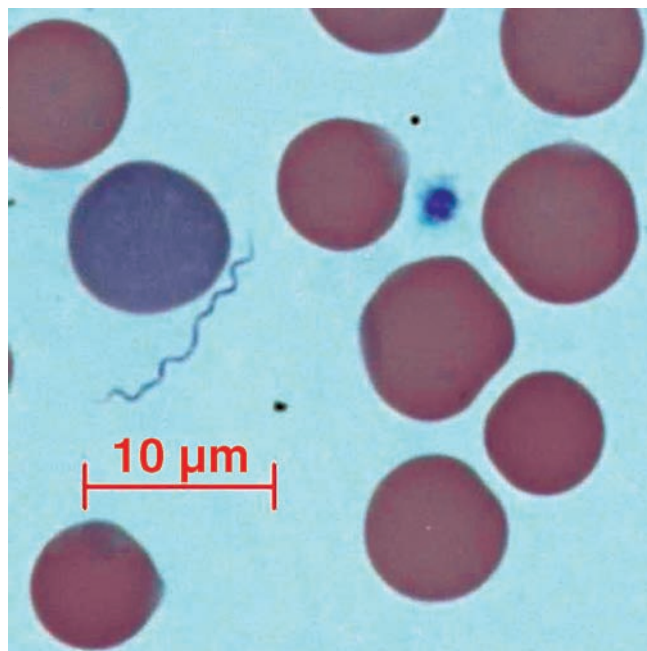
La fiebre recurrente es una enfermedad que se caracteriza por episodios de fiebre y síntomas inespecíficos (p. ej., cefalea, mialgia, artralgias, escalofríos intensos y síntomas abdominales) de repetición, que siguen a la infección por alguna *Borrelia*.

#### ■ DISTRIBUCIÓN GLOBAL

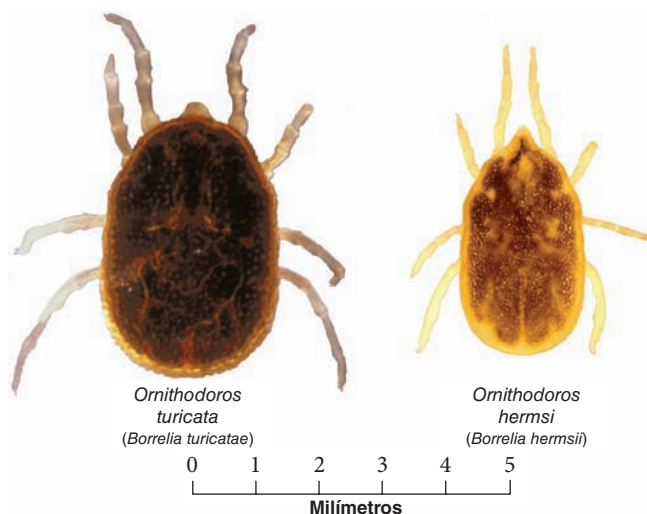
En Norteamérica, la fiebre recurrente (una zoonosis) se transmite por la mordedura de una garrapata *Ornithodoros*. En muchas otras partes del mundo, entre las que se encuentran África y Asia, la fiebre recurrente es endémica y surge después de la mordedura de una garrapata o el piojo del cuerpo (*Pediculus humanus*). La borreliosis por mordedura de garrapata (TBRF, *tick-borne relapsing fever*) también se detecta en otros países del Medio Oriente, entre los cuales se encuentran Israel, Irán y Jordania. La borreliosis transmitida por piojos (LBRF, *louse-borne relapsing fever*) en ocasiones es llevada a Estados Unidos por algún viajero. La TBRF rara vez causa la muerte en Norteamérica, donde las más de las veces es esporádica; en algunos países africanos (p. ej., Senegal y Tanzania), la TBRF es una infección bacteriana de mayor relevancia, que provoca enfermedad y muerte. Las condiciones que favorecen la infestación por *P. humanus*, como vivir en campos de refugiados o en otras situaciones de estrés en las que existe hacinamiento y no se cuenta con acceso a medidas de higiene y de nutrición adecuadas, han permitido la aparición de brotes intensos de LBRF con tasas sustanciales de morbilidad y mortalidad; de esta manera, la LBRF también se conoce como *fiebre recurrente epidémica*.

#### ■ ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Las borrelias son espiroquetas con movimiento helicoidal u ondulatorio cuya longitud varía entre 3 y 25  $\mu\text{m}$  y tienen un diámetro transversal de 0.2 a 0.3  $\mu\text{m}$ . Cuando se observan en frotis con tinción diferencial de Wright, los microorganismos parecen resortes de asa abierta (fig. 172-1). *Borrelia* se transmite a los seres humanos mediante la mordedura de alguna garrapata *Ornithodoros* infectada (en la TBRF) o por la exposición a la hemolinfa de un piojo del cuerpo infectado, que podría alojarse en la ropa (en la LBRF). En el caso de la enfermedad transmitida por piojos, no es la mordedura del insecto la que media la transmisión; más bien, las espiroquetas ingresan cuando se aplasta al piojo (p. ej., mediante rascado) y su hemolinfa infectada se libera y contamina la piel lesionada o normal, así como las mucosas. La fiebre recurrente ocurre cuando la variación de los antígenos de superficie de *Borrelia* permite la bacteriemia de repetición y ocurre estimulación del sistema inmunitario por efecto de cada antígeno nuevo. Cada vez que el microorganismo modifica sus antígenos de superficie, con lo que evade al sistema inmunitario, se presenta otra respuesta febril. *Borrelia recurrentis* causa la LBRF, en tanto otras especies de *Borrelia*, cuyos nombres en ocasiones corresponden a la garrapata vector, producen la TBRF. Por ejemplo, la garrapata *O. hermsi* transmite a *B. hermsii*, en tanto *O. turicata* transmite a *B. turicatae* (fig. 172-2).



**Figura 172-1** Microfotografía de una espiroqueta que causa fiebre recurrente transmitida por garrapatas (*Borrelia hermsii*) en un frotis de sangre periférica con tinción de Wright-Giemsa. [Con autorización de Dennis DT: *Relapsing fever*, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed, AF Fauci et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2008, p. 1054.]



**Figura 172-2** *Ornithodoros turicata* y *O. hermsi*, dos de las muchas especies de garrapatas blandas hematófagas que transmiten la fiebre recurrente. (Dworkin et al., 2008, con autorización de Elsevier.)

## ■ EPIDEMIOLOGÍA



La TBRF es endémica en el oeste de Estados Unidos, la región sur de la Columbia Británica, la meseta central de México, Centroamérica y Sudamérica, el Mediterráneo, Asia Central y gran parte de África. En Estados Unidos, de manera característica no se informa en el este, más allá de Montana, Colorado, Nuevo México y Texas; no obstante, se conocen casos adquiridos en Oklahoma, Kansas y Ohio y se comunicó un caso en Wyoming. Se describe la detección de una espiroqueta relacionada con fiebre recurrente en Florida, muy al este, pero no se refieren infecciones en seres humanos en ese estado. En Estados Unidos, los sitios en que ocurre la exposición se caracterizan por ser zonas boscosas en distintas altitudes de regiones montañosas (que varían desde Cascada, Montañas Rocosas, San Bernardino y Sierra Nevada), así como cuevas de caliza en Texas. De igual manera, las cuevas pueden ser una fuente importante de TBRF en otras regiones del mundo, como Israel y Jordania. Casas, cabañas y establos han sido implicados como puntos de origen de la infección, por efecto de la anidación de roedores infestados por garrapatas. El vector más frecuente en Estados Unidos, *O. hermsi*, se encuentra con frecuencia en bosques de coníferas con altitud de entre 450 y 2 500 m, donde se alimenta sobre todo de ardillas de tierra, arbóreas o listadas que viven cerca de lagos de agua dulce que atraen a seres humanos, quienes pudieran vivir o rentar cabañas cercanas. La enfermedad tiende a ser más común en los sitios en que las personas entran en contacto con los roedores diurnos y sus garrapatas. Sólo en 13 condados ocurrió ~50% de todos los casos estadounidenses. La vigilancia epidemiológica de la TBRF no es obligatoria en todos los estados (de Estados Unidos) en que la enfermedad es endémica y es probable que existan informes excesivos sustanciales en los que sí cuentan con un sistema de vigilancia. Por ende, la distribución precisa de la enfermedad se desconoce.

Muchos casos de TBRF en el oeste de África se atribuyen a la infección por *B. crocidurae*, que es transmitida por la garrapata *O. sonrai*. En Senegal, esta enfermedad se identificó como la infección bacteriana que produce enfermedad febril con más frecuencia. De esta manera, esta infección constituye una causa importante para el diagnóstico diferencial cuando se sospecha paludismo en el oeste de África, donde no se han descrito casos de LBRF durante muchos decenios. La coinfección por *Plasmodium* se informó en más de 33% de los frotis sanguíneos obtenidos de pacientes senegaleses con TBRF. En la región del este subsahariano de África, *B. duttonii* tiene una prevalencia más alta. La TBRF se ha detectado (no obstante con menos frecuencia) en el norte de África (p. ej., Marruecos), donde se han identificado *B. hispanica* y *B. crocidurae*.

La epidemiología de la LBRF no está tan bien descrita como la correspondiente a la TBRF, quizás en parte por la prevalencia más alta de la primera en regiones con pocos recursos relativos para la vigilancia de las enfermedades con importancia epidemiológica. Durante muchos años, la LBRF se ha referido en Norteamérica y Europa, pero hoy en día sólo se informa con frecuencia baja en estas regiones. La LBRF se encuentra relativamente bien descrita en el este de África. Se han informado brotes en Sudán y Etiopía. Los informes de la enfermedad en las regiones altas de Etiopía incluyen muchos casos documentados, no obstante, se observa una declinación reciente; en ese país, se han presentado más casos en varones que en mujeres. No se refiere un patrón estacional constante.

### ESTUDIO DEL PACIENTE

#### Fiebre recurrente

La presentación de cuadros febriles recurrentes en un paciente que habita en o ha viajado en fecha reciente a alguna región geográfica en la que se sabe existe fiebre recurrente, debe obligar a la consideración de este diagnóstico, el cual en ocasiones se retrasa debido a que la atención se concentra en otros de los síntomas y no en la recurrencia de la fiebre, como diarrea, trombocitopenia y parálisis de pares craneales. La incapacidad para establecer con rapidez el diagnóstico de fiebre recurrente puede permitir la aparición de una enfermedad prolongada (sin tratamiento) y generar costos excesivos (prevenibles) por atención médica. Un paciente podría presentarse con un cuadro que se asemeje a la meningitis, otro con una enfermedad similar a la influenza y otros con afecciones febriles del tubo digestivo o sin datos físicos. En todos los casos, el sujeto puede

ser objeto de distintas pruebas con penetración corporal o conservadoras que son innecesarias. Además, algunos individuos quizá padezcan más de una enfermedad (p. ej., LBRF y tífus); por ende, deben tenerse en mente otras anomalías locales transmitidas por garrapatas o piojos durante la valoración.

## ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El periodo de incubación promedio es de siete días en el caso de la TBRF (intervalo, cuatro a 14 días o más) y de ocho días para la LBRF (intervalo, cinco a 15 días; en ocasiones, un periodo más corto en el norte de África). De manera independiente a si el vector es una garrapata o un piojo, las manifestaciones clínicas de la fiebre recurrente son similares, pero no son idénticas. Los signos y los síntomas registrados en una serie de casos grande de TBRF se listan junto con su frecuencia en el **cuadro 172-1**. La alteración del sensorio, el dolor abdominal y el vómito son frecuentes. La diarrea puede generarse hasta en 25% de los casos. Ictericia, afectación del sistema nervioso central (SNC), petequias en tronco, extremidades y mucosas, epistaxis y expectoración sanguinolenta tienen más probabilidad de presentarse en la LBRF. Algunas manifestaciones raras de la fiebre recurrente incluyen irititis, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, uveítis, iridociclitis, miocarditis y rotura esplénica. La parálisis de los pares craneales y otras manifestaciones neurológicas son muchas veces reversibles. Pueden existir datos neurológicos en 10 a 30% de los casos, y son más comunes en la LBRF. Estos datos pueden incluir signos de meningitis con o sin anomalías en el líquido cefalorraquídeo, convulsiones, deficiencias focales, hemiplejía, paraplejía, parestias, psicosis, alucinaciones y delirio. Ciertas especies de *Borrelia* transmitidas por garrapatas tienen frecuencia peculiar en los casos con complicaciones neurológicas (*B. duttonii* y *B. turicatae*).

La duración promedio del primer cuadro de TBRF es de tres días (intervalo, 12 h a 17 días) y el episodio termina con una crisis. En contraste, la duración promedio del primer cuadro de LBRF es de 5.5 días (intervalo, cuatro a 10 días). Los episodios febriles recurrentes subsiguientes de manera característica tienen duración menor. El periodo promedio entre el primer cuadro y la primera recurrencia es de siete días en el caso de la TBRF y de nueve días en la LBRF. Durante los intervalos afebriles, el paciente podría presentar síntomas (p. ej., malestar general) o sentirse bien.

Entre otras, las enfermedades infecciosas que deben formar parte del diagnóstico diferencial de aquellas que producen fiebre con potencial de recurrencia o con patrones bifásicos son fiebre por la garrapata de Colorado, fiebre amarilla, dengue, coriomeningitis linfocítica, brucelosis,

**CUADRO 172-1** Manifestaciones de la fiebre recurrente transmitida por garrapatas adquirida en el noroeste de Estados Unidos y el suroeste de la Columbia Británica

Signo o síntoma	%	Signo o síntoma	%
Cefalea	94	Fotofobia	25
Mialgias	92	Dolor cervical	24
Escalofríos	88	Exantema	18
Náusea	76	Disuria	13
Artralgias	73	Ictericia	10
Vómito	71	Hepatomegalia	10
Dolor abdominal	44	Esplenomegalia	6
Confusión	38	Hiperemia conjuntival	5
Tos seca	27	Escaras	2
Dolor ocular	26	Meningitis	2
Diarrea	25	Rigidez de nuca	2
Mareo	25		

**Fuente:** tomado de una revisión de 182 casos informados entre 1980 y 1995 (Dworkin et al. © 1998 Clinical Infectious Diseases).

paludismo, leptospirosis, meningococemia crónica, fiebre por mordedura de rata e infección por ecovirus 9 o *Bartonella*. Entre los muchos otros diagnósticos cuyos síntomas podrían sobreponerse a la fiebre recurrente se encuentran el tifo y la fiebre tifoidea. Los antecedentes de viajes, sitios de residencia y exposición a animales resulta útil cuando los pacientes muestran estos patrones febriles.

## ■ DIAGNÓSTICO

### Detección y aislamiento de las espiroquetas

Durante los intervalos asintomáticos, las borrelias que causan la fiebre recurrente no son detectables en el torrente sanguíneo si se buscan mediante microscopía. La confirmación por medio de pruebas de laboratorio requiere la detección o el aislamiento de las espiroquetas a partir de la sangre durante un episodio febril. El número de espiroquetas puede ser elevado en la sangre. De manera característica, se observa un promedio de cinco microorganismos por campo de alto poder en los frotis sistemáticos con fijación diferencial que se obtienen durante la fase de febril aguda de la enfermedad. Un frotis en capa fina o una gota gruesa de sangre se aplica sobre un portaobjetos ordinario, se tiñe con reactivo de Wright o Giemsa y se examina con un microscopio de luz a 1 000x, utilizando aceite de inmersión. Las espiroquetas también pueden visualizarse mediante tinción para inmunofluorescencia directa o indirecta, así como con microscopía de fluorescencia. Es posible utilizar un microscopio de campo oscuro para observar las espiroquetas en la sangre. Sin embargo, la observación de las espiroquetas mediante microscopía es una prueba con insensibilidad relativa. Un método alternativo corresponde al análisis cuantitativo en la capa leucocítica. Otros métodos se utilizan con más frecuencia con fines de investigación. Pueden usarse la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) y los anticuerpos monoclonales para determinar la especie de *Borrelia*. Para los laboratorios

que cuentan con tecnología y experiencia en la realización de PCR, este método resulta más sensible que la microscopía.

### Serología

La confirmación serológica de la TBRF depende de una elevación de cuatro veces del título de anticuerpos detectados en el suero del paciente durante la fase aguda y la convalecencia o mediante un valor diagnóstico de reactividad de una sola muestra de suero obtenida durante la convalecencia. A pesar de esto, la serología quizá no proporcione resultados confiables debido a que se carece de estandarización. Los pacientes infectados antes por otras espiroquetas tal vez presenten reacciones positivas falsas en el enzimoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) y el análisis de anticuerpo fluorescente indirecto (IFA, *indirect fluorescence antibody*). El método más confiable (la prueba de GIpQ recombinante) no se encuentra disponible en muchos sitios. Por ende, es frecuente que las muestras sanguíneas se estudien mediante ELISA o IFA y, si el resultado es positivo (p. ej., un título IFA de 1:128 a 1:256 o mayor), debe recurrirse a un análisis de inmunotransferencia para determinar el patrón de la reactividad. Este procedimiento ha permitido la identificación de pacientes con diagnóstico erróneo de enfermedad de Lyme, que de hecho evolucionaban con TBRF.

### TRATAMIENTO Fiebre recurrente

Las opciones terapéuticas para los adultos que presentan fiebre recurrente se resumen en la [figura 172-3](#). Las espiroquetas que causan la fiebre recurrente suelen ser sensibles a antibióticos, como doxiciclina y eritromicina. En general, se recomienda el tratamiento con dosis única en el caso de la LBRF, en tanto casi siempre se utiliza un ciclo

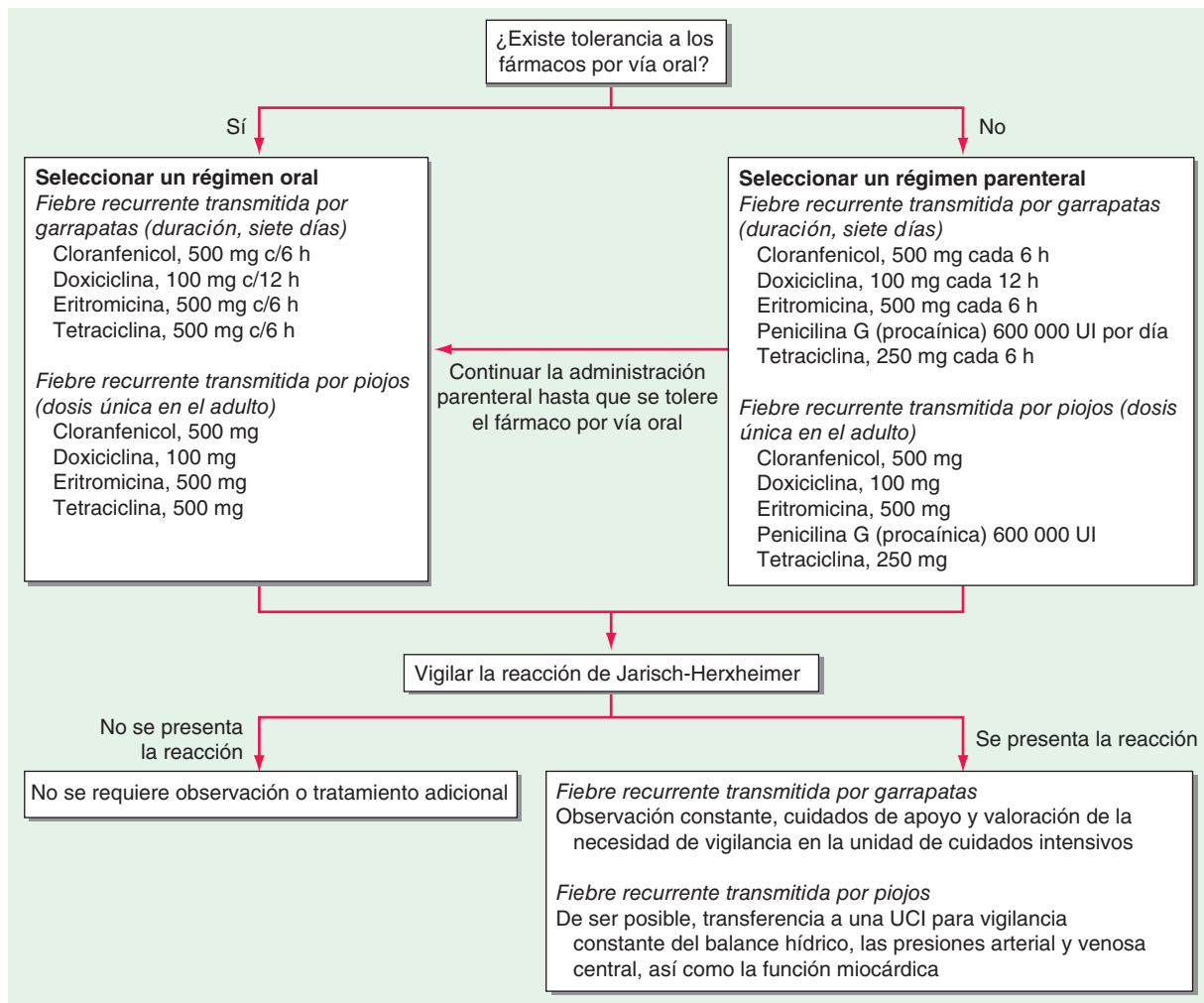


Figura 172-3 Tratamiento de la fiebre recurrente y de la reacción de Jarisch-Herxheimer. UCI, unidad de cuidados intensivos.



de siete días para la TBRF. Se dispone de información insuficiente sobre la eficacia del tratamiento con dosis única para la TBRF.

Debe valorarse la realización de punción lumbar si existen signos de meningitis o encefalitis; la evidencia de cambios propios de estas condiciones en el líquido cefalorraquídeo sugiere la necesidad de administrar un régimen antibiótico por vía intravenosa. Esta situación es en especial relevante en el caso de la TBRF producida por ciertas especies, como *B. duttonii* en África y *B. turicatae* en el suroeste de Estados Unidos, debido a que muestran una tendencia mayor a invadir el SNC y pueden reingresar al torrente sanguíneo una vez terminado el tratamiento antibiótico si no se utiliza un fármaco que atraviese de forma adecuada la barrera hematoencefálica.

Los niños menores de ocho años de edad y las embarazadas con fiebre recurrente deben recibir tratamiento con penicilina o eritromicina. Si se presenta una reacción de Jarisch-Herxheimer (misma que resulta impredecible), el cuadro clínico puede ser más leve en niños que en adultos. Se recomienda la vigilancia de los pacientes para detectar esta reacción durante las 12 h posteriores a la administración de la primera dosis del antibiótico (véase más adelante).

### ■ COMPLICACIONES

Un dato característico en la TBRF aguda es la trombocitopenia moderada o intensa; no obstante, no se relaciona con una evolución letal. En la LBRF son más frecuentes complicaciones por hemorragia, como epistaxis, púrpura, hemoptisis, hematemesis, diarrea sanguinolenta, hematuria, hemorragia subaracnoidea o intracerebral, rotura esplénica y hemorragia retiniana. Si bien es raro que se presente muerte a consecuencia de la TBRF en Norteamérica, esta infección se relaciona con complicaciones durante el embarazo, que incluyen aborto espontáneo, nacimiento prematuro o muerte neonatal.

La reacción de Jarisch-Herxheimer es una exacerbación aguda de los síntomas, que pudiera presentarse al iniciar el tratamiento de la fiebre recurrente con un antibiótico eficaz. En esta reacción, las espiroquetas desaparecen con rapidez de la circulación y ocurre una liberación masiva de citocinas. La posibilidad de que se presente una reacción de Jarisch-Herxheimer no puede predecirse con exactitud en la TBRF; la reacción es frecuente en los episodios de LBRF que se tratan con tetraciclina. El tratamiento con penicilina modifica con rapidez la morfología de las espiroquetas en división, lo cual las hace susceptibles a la fagocitosis. Los síntomas de la reacción de Jarisch-Herxheimer muchas veces incluyen hipotensión, taquicardia, escalofríos leves o intensos, diaforesis y elevación marcada de la temperatura corporal. La reacción de manera característica inicia en el transcurso de 1 a 4 h de la primera dosis del antibiótico y los síntomas pueden ser en extremo graves. De ser posible, los pacientes con LBRF que generan una reacción de Jarisch-Herxheimer deben ser transferidos a una unidad de cuidados intensivos con el propósito de vigilar de forma constante el equilibrio hídrico, las presiones arterial y venosa central, así como la función del miocardio. Se informan casos de muerte (la mayor parte de las veces consecutiva a colapso cardiovascular) como complicación de la reacción en pacientes con LBRF. Los sujetos con TBRF y reacción de Jarisch-Herxheimer también deben vigilarse de manera constante; sin embargo, no se han informado fallecimientos por esa reacción en pacientes con fiebre recurrente adquirida en Norteamérica, no obstante su gravedad. Se demostró que un agonista parcial de opioides, el meptazina, reduce la gravedad de los síntomas, pero este tratamiento no se ha estudiado con profundidad.

### ■ PRONÓSTICO

Es más probable que se presente la muerte si la fiebre recurrente se transmite a través de un piojo que de una garrapata. El estado nutricional puede desempeñar una función importante en la evolución. La LBRF con frecuencia ocurre en situaciones de hambruna o hacinamiento, en que la nutrición quizá sea deficiente y algunas enfermedades adicionales quizá compliquen el establecimiento del diagnóstico o el curso de la enfermedad. Entre los individuos que reciben tratamiento, la tasa de mortalidad es de 5% en caso de LBRF, misma que es mucho menor para la TBRF. Dos especies de *Borrelia* relacionadas con una tasa alta relativa de mortalidad por fiebre recurrente son *B. recurrentis* (transmitida por piojos) y *B. duttonii* (transmitida por garrapatas).

### ■ PREVENCIÓN

La prevención de la TBRF requiere impedir el contacto con los sitios donde hay infestación por roedores y garrapatas, así como ámbitos naturales infestados, como las madrigueras o las cuevas. Es posible consultar a los especialistas en salud ambiental de los departamentos de salud y los servicios de eliminación de pestes locales respecto de la detección de roedores en las casas y en las cabañas de uso vacacional, así como de la reducción del hábitat de los roedores en las zonas cercanas a las casas (p. ej., mediante la eliminación del material que utilizan los roedores para formar nidos y que obtienen de paredes, techos y pisos). Sólo los especialistas en control de plagas deben aplicar tratamientos químicos en áreas con infestación por roedores. El contacto con las garrapatas y los hospedadores animales potenciales sólo debe permitirse con el uso de guantes, dado que la TBRF puede adquirirse si la piel entra en contacto con la sangre contaminada (p. ej., por accidentes en el laboratorio y transfusiones sanguíneas). El uso de ropa que protege la piel (p. ej., pantalones largos y camisas de manga larga) y la aplicación de repelentes contra insectos, como el DEET y la permetrina, sobre la piel expuesta y la ropa, respectivamente, puede prevenir la transmisión de la enfermedad por garrapatas duras y quizás algunas garrapatas blandas en ciertas situaciones (p. ej., dentro de cuevas o, a manera de medida parcial de protección, durante el sueño). La protección mientras se duerme en sitios que puedan estar infestados es posible de lograr mediante repelentes tópicos. Ha de evitarse dormir sobre el suelo o en alguna cama que entra en contacto con la pared.

Para prevenir la LBRF, se necesita evitar la infestación por piojos mediante la promoción de la higiene personal (p. ej., baño) y la eliminación sistemática de piojos (p. ej., aplicación de permetrina en la ropa). Otra medida importante es el lavado o la eliminación de la ropa personal y de cama infestadas. Para el control de las epidemias quizá se requiera la administración generalizada de antibióticos.

Los casos de TBRF pueden informarse en Estados Unidos a través de los departamentos de salud locales en algunos estados en que la enfermedad es endémica (cada departamento de salud cuenta con un listado de enfermedades con vigilancia epidemiológica). En estos estados, se invita a la referencia de los casos diagnosticados; los datos censales que derivan resultan vitales para tener un conocimiento más detallado sobre esta enfermedad transmitida por garrapatas. La notificación de los casos de TBRF también puede permitir la prevención y la instrucción del público y los médicos en cuanto a la epidemiología y la presentación clínica de la enfermedad.

### LECTURAS ADICIONALES

- CADAVID D, BARBOUR AG: Neuroborreliosis during relapsing fever: Review of the clinical manifestations, pathology, and treatment of infections in humans and experimental animals. *Clin Infect Dis* 26:151, 1998
- DWORKIN MS et al: Tick-borne relapsing fever. *Infect Dis Clin North Am* 22:449, 2008
- et al: Tick-borne relapsing fever in the northwestern United States and southwestern Canada. *Clin Infect Dis* 26:122, 1998
- GRIFFIN GE: Cytokines involved in human septic shock—the model of the Jarisch-Herxheimer reaction. *J Antimicrob Chemother* 41(Suppl A):25, 1998
- LUNDQVIST J et al: Concomitant infection decreases the malaria burden but escalates relapsing fever borreliosis. *Infect Immun* 78:1924, 2010
- RAMOS JM et al: Results of a 10-year survey of louse-borne relapsing fever in southern Ethiopia: A decline in endemicity. *Ann Trop Med Parasitol* 102:467, 2008
- SCHWAN TG et al: Phylogenetic analysis of the spirochetes *Borrelia parkeri* and *Borrelia turicatae* and the potential for tick-borne relapsing fever in Florida. *J Clin Microbiol* 43:3851, 2005
- et al: *Borrelia*, in *Manual of Clinical Microbiology*, 7th ed, PR Murray et al (eds). Washington, DC, American Society for Microbiology, 1999
- VIAL L et al: Incidence of tick-borne relapsing fever in west Africa: Longitudinal study. *Lancet* 368:37, 2006

# CAPÍTULO 173

## Borreliosis de Lyme

Allen C. Steere

### DEFINICIÓN

La borreliosis de Lyme es causada por una espiroqueta, *Borrelia burgdorferi sensu lato*, transmitida por las garrapatas del complejo *Ixodes ricinus*. La infección suele comenzar con alguna lesión cutánea en expansión, de manera característica el eritema migratorio (EM, *erythema migrans*; etapa 1, infección circunscrita). Tras varios días o semanas, la espiroqueta puede diseminarse por vía hematológica a muchos lugares (estadio 2, infección diseminada). Las posibles manifestaciones de la infección diseminada comprenden lesiones cutáneas anulares, meningitis, neuritis craneal o periférica, carditis, bloqueo del nódulo aurículo-ventricular o dolor musculoesquelético migratorio. Meses o años después, casi siempre después de periodos de infección latente, puede aparecer una artritis intermitente o crónica, encefalopatía o polineuropatía crónica o acrodermatitis (estadio 3, infección persistente). La mayoría de los enfermos presenta los síntomas iniciales de la enfermedad durante el verano, pero la infección no produce síntomas hasta que alcanza el estadio 2 o 3.

La enfermedad de Lyme se reconoció como una entidad patológica independiente en 1976, tras la observación de su agrupamiento geográfico entre niños de la población de Lyme, Connecticut, que en ese momento se creía tenían artritis reumatoide juvenil. Pronto se observó que era una enfermedad generalizada que afectaba sobre todo la piel, el sistema nervioso, el corazón y las articulaciones. Estudios epidemiológicos en sujetos con EM han atribuido a algunas garrapatas del género *Ixodes* la función de vectores de la enfermedad. En los comienzos del siglo xx se describió el EM en Europa, que se atribuyó a las mordeduras de las garrapatas *I. ricinus*. En 1982, una espiroqueta desconocida, la ahora llamada *Borrelia burgdorferi*, se aisló a partir de garrapatas *Ixodes scapularis* y después en seres humanos con enfermedad de Lyme. El padecimiento se conoce ahora con el nombre de enfermedad o borreliosis de Lyme.

### ETIOLOGÍA

*Borrelia burgdorferi*, el microorganismo causal de la enfermedad de Lyme, es una bacteria microaerófila trofoespecífica. Su genoma es muy pequeño (~1.5 Mb) y se conforma por un cromosoma lineal muy peculiar de 950 kb, a la vez que por 17 a 21 plásmidos lineales y circulares. El aspecto más notable del genoma de *B. burgdorferi* es que incluye secuencias que tienen más de 100 lipoproteínas identificadas o previstas, lo cual constituiría un número mayor que en cualquier otro microorganismo. La espiroqueta tiene pocas proteínas con actividad biosintética y depende de su hospedador para satisfacer gran parte de sus necesidades nutricionales. No posee secuencias de toxinas reconocibles.

Hoy en día, se conoce en forma global como *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*B. burgdorferi* en sentido general) a unas 13 especies de *Borrelia* muy similares y en relación esencial. La borreliosis de Lyme, infección de seres humanos, es originada de manera predominante por tres genoespecies patógenas: *B. burgdorferi sensu stricto* (*B. burgdorferi* en sentido estricto, que se le llamará a partir de este momento, *B. burgdorferi*), *Borrelia garinii* y *Borrelia afzelii*. *B. burgdorferi* es la causa única de la infección en Estados Unidos; las tres genoespecies se identifican en Europa y las últimas dos en Asia.

Las cepas de *B. burgdorferi* se subdividen de acuerdo con varios esquemas de tipificación, entre los cuales se encuentra uno que se basa en la variación de la secuencia de la proteína C de superficie externa (OspC, *outer-surface protein C*) y otra más que depende de las diferencias en la región espaciadora intergenética del rRNA 16S-23S (RST o IGS). A partir de estos sistemas de tipificación, resulta aparente que las

cepas de *B. burgdorferi* difieren en cuanto a patogenicidad. Las cepas con OspC tipo A (RST1) parecen ser en particular virulentas y podrían guardar relación con la emergencia de la variante epidémica de la enfermedad de Lyme al final del siglo xx.

### EPIDEMIOLOGÍA

Las 13 genoespecies conocidas de *B. burgdorferi sensu lato* viven en la naturaleza en ciclos enzoóticos, observados en 14 especies de garrapatas que son parte del complejo *I. ricinus*. *Ixodes scapularis* (fig. 397-1) es el principal vector en la región nororiental de Estados Unidos, de Maine a Georgia, y en los estados del medio oeste, como Wisconsin, Minnesota y Michigan. *Ixodes pacificus* es el vector en los estados occidentales, como California y Oregon. La enfermedad se transmite en toda Europa (desde Gran Bretaña hasta la península escandinava y los países de la porción europea de Rusia) y en ella el vector es *I. ricinus*, en tanto en la región asiática de Rusia, China y Japón, el vector es *I. persulcatus*. Estas garrapatas también transmiten otras enfermedades. En Estados Unidos, *I. scapularis* transmite la babesiosis y la anaplasmosis que afecta al ser humano; en Europa y Asia, *I. ricinus* e *I. persulcatus* transmiten la encefalitis por garrapatas.

Las garrapatas del complejo *I. ricinus* pasan por las fases de larva, ninfa y adulta; en cada una de ellas necesitan sangre para alimentarse. El riesgo de infección en una zona particular depende en gran medida del número de garrapatas en el entorno, así como de sus hábitos de alimentación y de los animales que las hospedan, que evolucionaron de manera diferente en cada región. El ratón de patas blancas y algunos otros roedores es el hospedador preferido de las larvas inmaduras y las ninfas de las garrapatas *I. scapularis* en el noreste. Es fundamental que la garrapata se alimente del mismo hospedador en estos dos estadios inmaduros, porque el ciclo vital de la espiroqueta depende de la transmisión horizontal: al comienzo del verano pasa de las ninfas infectadas a los ratones y al final del mismo de los ratones infectados a las larvas, que luego mudan y se transforman en ninfas infectadas que reinician el ciclo al año siguiente. Es la diminuta ninfa de la garrapata la principal fuente de transmisión de la enfermedad en el ser humano durante los primeros meses del verano. El venado cola blanca, que no participa en el ciclo de vida de la espiroqueta, es el hospedador favorito de la fase adulta de *I. scapularis* y al parecer resulta crítico para la supervivencia de la garrapata.

La enfermedad de Lyme constituye la infección más frecuente en Estados Unidos y Europa propagada por un vector. Desde que los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) comenzaron la vigilancia en 1982, el número de casos en Estados Unidos se incrementó de manera notable. En el presente, se notifican más de 25 000 casos nuevos cada verano. En Europa, las frecuencias máximas notificadas de la enfermedad corresponden a la zona central del continente y a la península escandinava.

### PATOGENIA E INMUNIDAD

*Borrelia burgdorferi*, para conservar su ciclo enzoótico complejo, debe adaptarse a dos entornos totalmente diferentes: la garrapata y el mamífero hospedador. La espiroqueta expresa la proteína A de superficie externa (OspA, *outer-surface protein A*) en el intestino medio de la garrapata, en tanto que la OspC presenta regulación positiva al tiempo que el microorganismo se desplaza hacia la glándula salival del artrópodo. En ese sitio, la OspC se une a una proteína de la glándula salival del insecto (Salp15), necesaria para infectar al mamífero hospedador. La garrapata suele permanecer adherida durante 24 h, como mínimo, para que sea posible la transmisión de *B. burgdorferi*.

*Borrelia burgdorferi*, después de ser inoculada a la piel del ser humano, puede migrar hacia el exterior y producir EM o propagarse por vía hematológica o en el líquido linfático a otros órganos. Los únicos factores conocidos de virulencia de este microorganismo son las proteínas de superficie, que permiten a la espiroqueta unirse a proteínas, integrinas, glucosaminoglucanos o glucoproteínas del mamífero. Por ejemplo, la propagación por la piel y otras matrices hísticas se facilita por la unión de plasminógeno humano y sus activadores a la superficie de la espiroqueta. Algunas especies de *Borrelia* se ligan a proteínas de superficie que



adquieren regulador de complemento (FHL-1/reconectina o factor H), que ayudan a proteger a la espiroqueta de la lisis mediada por el complemento. La diseminación del microorganismo por la sangre se facilita al unirse al receptor de fibrinógeno sobre plaquetas activadas ( $\alpha_{IIb}\beta_3$ ) y al receptor de la vitronectina ( $\alpha_v\beta_3$ ) en las células del endotelio. Como su nombre lo indica, las proteínas A y B de unión a la decorina de la espiroqueta se unen a esa sustancia, un glucosaminoglucano que se ubica en las fibrillas de colágena; esta unión quizás explique porqué el microorganismo suele estar alineado con las fibrillas mencionadas en la matriz extracelular en el corazón, el sistema nervioso o las articulaciones.

Para controlar y erradicar a *B. burgdorferi*, el hospedador activa sus respuestas inmunitarias innata y adaptativa, con lo cual la espiroqueta es destruida por macrófagos y por mediación de anticuerpos. Como parte de la respuesta inmunitaria innata, el complemento puede causar lisis de la espiroqueta en la piel. Las quimiocinas liberadas por las células constituyentes de la piel inducen el reclutamiento de neutrófilos y macrófagos; estos últimos liberan citocinas proinflamatorias potentes. La finalidad de esta respuesta inmunitaria adaptativa al parecer es la producción de anticuerpos específicos que opsonizan a la espiroqueta (un paso necesario para su destrucción óptima). Los estudios realizados con matrices proteínicas que expresaban ~1 400 proteínas de *B. burgdorferi*, detectaron respuestas mediadas por anticuerpos contra un total de 89 proteínas de la espiroqueta (en particular, las lipoproteínas de la parte externa de la superficie) en una población de pacientes con artritis de Lyme. La exploración histológica de todos los tejidos afectados revela infiltración por linfocitos, macrófagos y células plasmáticas, con algún grado de daño vascular (el cual incluye vasculitis leve u oclusión con hipervascularidad). Los datos anteriores sugieren que la espiroqueta quizás estuvo presente en el interior de los vasos sanguíneos o en torno a ellos.

En la infección endozoótica, las espiroquetas *B. burgdorferi* deben sobrevivir este asalto inmunitario sólo durante los meses del verano y antes de regresar a las larvas de garrapata para reiniciar el ciclo al año siguiente. En contraste, la infección del ser humano constituye un evento terminal para la espiroqueta. En el transcurso de meses o años, los mecanismos inmunitarios innatos y adaptativos (incluso sin tratamiento antibiótico) controlan en gran medida la infección diseminada y los síntomas sistémicos desaparecen. A pesar de esto, si no se administra un tratamiento antibiótico, las espiroquetas podrían sobrevivir en nichos circunscritos durante varios años más. Por ejemplo, en Estados Unidos la infección por *B. burgdorferi* puede provocar artritis persistente o, en casos aislados, encefalopatía leve o polineuropatía. De esta manera, los mecanismos inmunitarios parecen lograr de manera eventual la erradicación total o casi total de *B. burgdorferi* de los mismos nichos, entre los cuales se encuentran las articulaciones y el sistema nervioso.

## ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### Infección temprana: fase 1 (infección localizada)

Ante la pequeñez de las ninfas de las garrapatas ixodidas, muchos enfermos no recuerdan las mordeduras previas. Después de un periodo de incubación de tres a 32 días, suele observarse el eritema migratorio en el punto de mordedura de la garrapata, que suele aparecer como mácula o pápula roja que se extiende poco a poco hasta formar una lesión anular grande (fig. 173-1). Al tiempo que el diámetro de la lesión aumenta, suele generar un borde externo rojo vivo con palidez central parcial. A veces, el centro de las lesiones se vuelve intensamente eritematoso e indurado, vesiculoso o necrótico. Otras veces, la lesión expansiva conserva por igual su color rojo intenso, se observan varios anillos rojos por dentro del más externo o la zona central se vuelve azulada antes de que desaparezca la lesión. Aunque el EM puede aparecer en cualquier lugar, las localizaciones más frecuentes son los muslos, las ingles y las axilas. La lesión se palpa caliente, pero suele ser indolora. Hasta 20% de los pacientes carece de esta manifestación cutánea característica.

### Infección temprana: etapa 2 (infección diseminada)

En pacientes de Estados Unidos, *B. burgdorferi* suele propagarse por vía hematogena a diversos sitios, en el transcurso de días o semanas de haber comenzado el eritema migratorio. En estos casos, los individuos



**Figura 173-1** Lesión clásica del eritema migratorio (9 cm de diámetro) cerca de la axila derecha. En el centro, la lesión tiene aclaramiento parcial, un borde externo rojo vivo y centro en diana. (Con autorización y por cortesía de Vijay K. Sikand, MD.)

presentan con frecuencia lesiones cutáneas anulares secundarias que tienen una apariencia similar a la de la lesión inicial. La afección cutánea a menudo se acompaña de cefalalgia intensa, rigidez leve del cuello, fiebre, escalofríos, artromialgias migratorias, artralgias, malestar general profundo y fatiga. Manifestaciones menos frecuentes son linfadenopatía generalizada, esplenomegalia, hepatitis, dolor faríngeo, tos seca, conjuntivitis, iritis o edema testicular. Excepto la fatiga y el letargo, que suelen ser constantes, los signos y los síntomas tempranos de la enfermedad de Lyme son de ordinario intermitentes y cambiantes. Los síntomas mencionados suelen mejorar o desaparecer en varias semanas, incluso en los pacientes no tratados. En ~15% de los pacientes, la infección se manifiesta por estos síntomas sistémicos inespecíficos.

En la enfermedad de Lyme, los síntomas que sugieren irritación meníngea pueden aparecer en una fase incipiente cuando hay EM, pero no suelen acompañarse de pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR) ni de déficit neurológico objetivo. Varias semanas o meses después, en casi 15% de los enfermos aparecen alteraciones neurológicas notables, como meningitis, signos leves de encefalitis, neuritis de los pares craneales (como parálisis facial bilateral), radiculoneuropatía sensitiva o motora, neuropatía periférica, mononeuritis múltiple, ataxia cerebelosa o mielitis, de manera aislada o en diversas combinaciones. El cuadro clínico habitual en Estados Unidos consiste en síntomas fluctuantes de meningitis acompañados de parálisis facial y radiculoneuropatía periférica. En el líquido cefalorraquídeo, suele haber pleocitosis linfocitaria (~100 células/ $\mu$ l), que con frecuencia coincide con elevación de proteínas y glucosa normal o con reducción leve. En Europa y Asia, el primer signo neurológico es de forma característica el dolor radicular, al que sigue la aparición de pleocitosis en el LCR (lo cual se denomina meningopolineuritis o *síndrome de Bannwarth*), aunque no suele haber signos meníngeos o encefalíticos. En los niños quizá se observe afectación del nervio óptico por la inflamación o la hipertensión intracraneal, lo cual culmina a veces en ceguera. Esas anomalías neurológicas tempranas suelen desaparecer por completo en meses, pero en casos raros se presenta más tarde alguna neuropatía crónica.

Unas semanas después del comienzo de la enfermedad, ~8% de los enfermos genera un trastorno cardíaco. La alteración más frecuente consiste en distintos grados de bloqueo auriculoventricular (de primer grado, de Wenckebach, o bloqueo cardíaco completo). Algunos enfermos tienen una afectación cardíaca más difusa, con cambios electrocardiográficos de miopericarditis aguda, trastornos de la función del ventrículo izquierdo en la gammagrafía isotópica o, rara vez, cardiomegalia o pancarditis. La anomalía cardíaca suele durar sólo unas semanas, pero puede recurrir. En Europa, se han observado casos de miocardiopatía crónica causada por *B. burgdorferi*.

En esta fase es frecuente el dolor musculoesquelético. Lo típico es el carácter migratorio del dolor en articulaciones, tendones, bolsas serosas, músculos o huesos, por lo general sin edema articular, que dura horas o días en una o dos ubicaciones al mismo tiempo.



### Infección tardía: estadio 3 (infección persistente)

Meses después del comienzo de la infección, aproximadamente 60% de los pacientes en Estados Unidos que no han recibido tratamiento antibiótico presenta una artritis notable. La sintomatología típica la constituyen los episodios intermitentes de artritis oligoarticular de grandes articulaciones, en particular las rodillas, que duran semanas o meses en una misma articulación. También pueden afectarse unas pocas articulaciones pequeñas o sitios periarticulares, en especial durante los primeros episodios. El número de enfermos que siguen teniendo crisis recurrentes disminuye cada año. Sin embargo, en un pequeño porcentaje de personas, la afección de las grandes articulaciones, casi siempre una o ambas rodillas, se torna crónica y puede producir erosiones del cartílago y del hueso.

El recuento de leucocitos en el líquido articular varía entre 500 y 110 000/μl (en promedio, 25 000/μl), siendo la mayor parte leucocitos polimorfonucleares. Las valoraciones del factor reumatoide o los anticuerpos antinucleares suelen ser negativas. La biopsia sinovial muestra depósitos de fibrina, hipertrofia de vellosidades, proliferación vascular, lesiones microangiopáticas y una densa infiltración por linfocitos y células plasmáticas.

Muchos de los sujetos con artritis de Lyme reaccionan de manera satisfactoria a los antibióticos, pero un porcentaje bajo en el noreste de Estados Unidos muestra artritis persistente durante meses o incluso años después de la erradicación total o casi total de las espiroquetas de las articulaciones, gracias a la antibioticoterapia. En comparación con los individuos que responden a los antibióticos, los que muestran artritis resistente a ellos tienen con más frecuencia infección por cepas RST1 de *B. burgdorferi*, muestran expresión más común de ciertas moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (en particular moléculas del HLA-DRB1\*0401 o HLA-DRB1\*0101) que se unen a un epítipo de OspA (OspA<sub>163-175</sub>) y a menudo presentan reconocimiento de este epítipo por parte de las células T. Además, estos enfermos tienen concentraciones mayores notables de quimiocinas y citocinas proinflamatorias en el líquido sinovial (en particular CXCL9 e interferón  $\gamma$ ) en comparación con los individuos que responden a los antibióticos; estas concentraciones más altas persisten en el periodo posterior a la antibioticoterapia, durante el cual los resultados de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) para la detección de DNA de *B. burgdorferi* son negativos en todos los casos. Se ha planteado que en estas personas con susceptibilidad genética, *B. burgdorferi* puede desencadenar autoinmunidad dentro del entorno proinflamatorio de las articulaciones.

La afectación neurológica crónica, aunque menos frecuente, quizá se manifieste meses o años después de que comenzó la infección, a veces luego de largos periodos de infección latente. La forma más habitual de alteración crónica del SNC es la encefalopatía leve que afecta la memoria, el estado de ánimo o el sueño, en tanto la variante más común de neuropatía periférica es la polineuropatía axónica que se manifiesta por parestesias distales o dolor radicular. Los pacientes con encefalopatía tienen con frecuencia datos de disfunción de la memoria en las pruebas neuropsicológicas y resultados anormales en los análisis del LCR. El estudio electromiográfico por lo general muestra alteraciones extensas de los segmentos nerviosos proximales y distales en los casos de polineuropatía. La encefalomielitis o leucoencefalitis, una rara manifestación de la borreliosis de Lyme que se vincula en especial con la infección por *B. garinii* en Europa, es un trastorno neurológico grave que puede ocasionar paraparesia espástica, disfunción vesical por lesión de la motoneurona superior y, raras veces, lesiones en la sustancia blanca periventricular.



La acrodermatitis crónica atrófica, que es la manifestación cutánea tardía de la enfermedad, se relaciona sobre todo con la infección por *B. afzelii* en Europa y Asia. Se observa principalmente en mujeres de edad avanzada. Las lesiones cutáneas, que suelen localizarse en la superficie acral de la extremidad superior o la inferior, comienzan de manera inconstante con un cambio de coloración (rojizo-violáceo) y se tornan escleróticas o atróficas con el paso de los años.

Las características básicas de la borreliosis de Lyme son semejantes en todo el mundo, pero se han detectado variaciones regionales, que predominan entre la enfermedad que aparece en Norteamérica, causada de manera exclusiva por *B. burgdorferi* y la variante de Europa, que se debe en especial a *B. afzelii* y *B. garinii*. Con cada una de las especies de *Borrelia*,

la infección suele comenzar con el EM. Sin embargo, *B. burgdorferi* suele diseminarse con amplitud, la cual es una especie con potencial singular para la inducción de artritis y puede inducir enfermedad resistente a antibióticos. De modo típico, *B. garinii* muestra una diseminación menos amplia, pero manifiesta gran neurotropismo y puede originar encefalomielitis por *Borrelia*. Muchas veces, *B. afzelii* sólo infecta la piel, pero puede persistir en la misma y provocar diferentes dermatoborreliosis, entre las cuales se encuentra la acrodermatitis crónica atrófica.

### Síndrome posterior a la enfermedad de Lyme (enfermedad de Lyme crónica)

Aunque hay resolución de las manifestaciones objetivas de la infección con el tratamiento antibiótico, en un porcentaje reducido de pacientes persisten los síntomas de dolor y neurocognitivos o fatiga durante meses o años. Este síndrome se asemeja o es indistinguible del síndrome de fatiga crónica (cap. 389) y la fibromialgia (cap. 335). En comparación con los síntomas de la enfermedad de Lyme activa, los que se presentan después tienden a ser más generalizados o discapacitantes. Éstos incluyen fatiga intensa, cefalea grave, dolor musculoesquelético difuso, dolor a la palpación de puntos simétricos múltiples con ubicación característica, dolor y rigidez de muchas articulaciones, parestesias difusas, dificultad para la concentración y trastornos del sueño. Los pacientes con este trastorno carecen de inflamación articular, cuentan con resultados normales en las pruebas neurológicas y quizá padezcan ansiedad y depresión. En contraste, las manifestaciones tardías de la enfermedad de Lyme, entre las que se encuentran artritis, encefalopatía y neuropatía, suelen vincularse con síntomas sistémicos mínimos. Hoy en día, no se cuenta con evidencia que indique que los síntomas subjetivos persistentes tras los ciclos terapéuticos antibióticos recomendados se deban a una infección activa.

### ■ DIAGNÓSTICO

La identificación de *B. burgdorferi* en el cultivo con medio de Barbour-Stoenner-Kelly (BSK) permite el diagnóstico definitivo, pero este método se ha utilizado sólo en estudios de investigación. Además, con escasas excepciones, los cultivos han sido positivos sólo en una fase temprana de la enfermedad (en particular en muestras de biopsia de lesiones cutáneas del EM, con menos frecuencia en muestras de plasma y, en ocasiones, en las de líquido cefalorraquídeo). En etapa ulterior de la infección, la prueba de PCR es mucho mejor en comparación con el cultivo, para detectar el DNA de *B. burgdorferi* en el líquido sinovial (en la enfermedad de Lyme, la PCR tiene su principal aplicación). Sin embargo, ha sido mucho menor la sensibilidad de las valoraciones que usan PCR en LCR obtenido de individuos con neuroborreliosis. La PCR parece tener escasa o nula utilidad en la detección del DNA de *B. burgdorferi* en muestras de sangre o de orina. Además, el procedimiento ha de controlarse de forma cuidadosa para evitar la contaminación.

Debido a los problemas que plantea la detección directa de *B. burgdorferi*, la enfermedad de Lyme suele diagnosticarse por medio de la identificación de un cuadro clínico característico, con confirmación serológica. En los métodos serológicos, los resultados pueden ser negativos en las primeras semanas de la infección, pero en muchos enfermos hay una respuesta de anticuerpos positiva a *B. burgdorferi* después de esa fecha. La limitación que tienen los métodos serológicos es que no diferencian claramente entre la infección activa y la inactiva. En pacientes con antecedente de enfermedad de Lyme, en particular los que evolucionaron hasta las etapas tardías, con frecuencia la seropositividad persiste varios años, incluso después de administrar una antibioticoterapia adecuada. Además, ~10% de individuos es seropositivo a causa de una infección asintomática. En ellos, si más tarde aparece otra enfermedad, la obtención de una prueba positiva para la enfermedad de Lyme puede originar confusión diagnóstica. De acuerdo con un algoritmo publicado por el *American College of Physicians* (cuadro 173-1), se recomienda usar los métodos serológicos para detección de la enfermedad de Lyme sólo en pacientes que tienen por lo menos una probabilidad intermedia de padecerla antes de la prueba, como quienes además padecen artritis oligoarticular. El método no debe utilizarse como técnica de detección en personas con síndromes de dolor o fatiga. En ellas, la probabilidad de que un resultado serológico sea positivo falso es mayor que la posibilidad de obtener un resultado positivo verdadero.

### CUADRO 173-1 Algoritmo para la elección de estudios y el tratamiento de la enfermedad de Lyme

Probabilidad previa a la prueba	Ejemplo	Recomendación
Alta	Personas con eritema migratorio	Tratamiento empírico con antibióticos sin pruebas serológicas
Intermedia	Pacientes con artritis oligoarticular	Pruebas serológicas y tratamiento con antibióticos si los resultados son positivos
Baja	Personas con síntomas inespecíficos (mialgias, artralgias, fatiga)	No se necesitan análisis serológicos ni tratamiento con antibióticos

**Fuente:** adaptado de las recomendaciones del *American College of Physicians*. (Con autorización de G Nichol et al: *Ann Intern Med* 128:37, 1998.)

En lo que se refiere al análisis serológico de la enfermedad de Lyme en Estados Unidos, los CDC recomiendan seguir una estrategia bifásica, en la cual en primer lugar las muestras se someten a un ensayo inmunoenzimático de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) para después aplicar la técnica *Western blot* en caso de que los resultados sean dudosos o positivos. Durante el primer mes de la infección, se deben valorar las respuestas de anticuerpos IgM e IgG contra la espiroqueta, de preferencia en muestras de suero de fases aguda y de convalecencia. Se ha observado que ~20 a 30% de los pacientes tiene una respuesta positiva detectable en muestras de suero de fase aguda, mientras que ~70 a 80% presenta esta respuesta durante la convalecencia (dos a cuatro semanas después). Luego de cuatro a ocho semanas de la infección, periodo tras el cual casi todos los individuos con enfermedad activa de Lyme tienen infección diseminada, son muy altas la sensibilidad y la especificidad de la respuesta de IgG contra las espiroquetas (del orden de 99%), según se ha establecido mediante la estrategia dual con ELISA y técnica de *Western blot*. En ese punto y más adelante, suele bastar una sola prueba (casi siempre para detectar IgG). En personas que han estado enfermas más de dos meses, la positividad de una sola prueba para valorar la IgM posiblemente constituya un resultado positivo falso, por lo cual no debe utilizarse para reforzar el diagnóstico.

Según los criterios actuales adoptados por los CDC, se considera que el método de *Western blot* de IgM es positivo si aparecen dos de las tres bandas siguientes: 23, 39 y 41 kDa. Sin embargo, incluso la combinación de las bandas de 23 y 41 kDa podría representar un resultado positivo falso. El uso o la interpretación inadecuado de la *Western blot* para IgM han influido para el diagnóstico incorrecto de la enfermedad de Lyme en pacientes con otras anomalías. Se considera positiva una prueba de inmunotransferencia de IgG si aparecen cinco de las 10 bandas siguientes: 18, 23, 28, 30, 39, 41, 45, 58, 66 y 93 kDa. En enfermos de Europa, ha habido menor expansión de la respuesta de anticuerpos y no se cuenta con un solo conjunto de criterios para interpretar los datos de inmunotransferencia, con lo cual se obtienen niveles altos de sensibilidad y especificidad en todos los países.

La prueba serológica de segunda generación más promisoriosa es el ELISA para IgG contra el péptido C6, que utiliza un 26-mero de la sexta región constante de la lipoproteína VlsE de *B. burgdorferi*. Los resultados que se obtienen con esta prueba son similares a los que derivan de la estrategia estándar con dos pruebas (IgM insonada y ELISA para IgG con *Western blot*). La ventaja principal del ELISA para péptido C6 es la detección temprana de una respuesta mediada por IgG, que hace innecesaria la prueba de IgM. Sin embargo, no todos los pacientes con enfermedad de Lyme en fase avanzada tienen una respuesta contra el péptido C6 y esta prueba no es tan específica como la técnica de *Western blot* insonada. De esta manera, hoy en día sigue recomendándose una estrategia dual que incluya dicha técnica. Al igual que las respuestas a la prueba insonada, la respuesta al péptido VlsE pueden persistir durante meses o años tras el tratamiento antibiótico exitoso; por ende, la persistencia del anticuerpo contra VlsE no puede interpretarse como permanencia de las espiroquetas en la enfermedad de Lyme.

### ■ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El EM clásico es un exantema de expansión lenta, muchas veces con lesiones que presentan aclaramiento central. Cuando la lesión se extiende poco, puede ser una pápula roja generada por una mordedura no infectada de la garrapata. Si la lesión se extiende con rapidez, quizá sea la manifestación de una celulitis (p. ej., celulitis estreptocócica) o una reacción alérgica, tal vez por la saliva de la garrapata. En los pacientes con lesiones anulares secundarias, se puede considerar la posibilidad de un eritema multiforme, pero la infección por *B. burgdorferi* no suele acompañarse de lesiones mucosas ampollas ni de afección de palmas de las manos o plantas de los pies. En el sureste de Estados Unidos, puede aparecer una lesión cutánea similar al EM, que en ocasiones conlleva síntomas generalizados leves, en casos de mordedura por la garrapata *Amblyomma americanum*. Sin embargo, no se ha identificado la causa de esta enfermedad exantematosa vinculada con garrapatas del sur (STARI, *Southern tick-associated rash illness*).

En Estados Unidos, las garrapatas del género *I. scapularis* podrían transmitir *Babesia microti*, un parásito de los eritrocitos (cap. 211) o *Anaplasma phagocytophilum*, el microorganismo causante de la anaplasmosis granulocitotrópica humana (llamada antes ehrlichiosis granulocitotrópica humana; cap. 174) y no sólo *B. burgdorferi*. No obstante, la babesiosis y la anaplasmosis suelen ser asintomáticas, la infección por cualesquiera de los tres microorganismos puede ocasionar síntomas generalizados inespecíficos y, en caso de coexistencia de las infecciones, puede haber síntomas más intensos o persistentes que en el individuo con un solo microorganismo infectante. Las biometrías hemáticas habituales pueden aportar datos en cuanto a la presencia de infección concomitante. La anaplasmosis puede ocasionar leucopenia o trombocitopenia y la babesiosis quizás origine trombocitopenia o, en casos graves, anemia hemolítica. La respuesta serológica de tipo IgM puede confundir el diagnóstico. Por ejemplo, *A. phagocytophilum* tal vez desencadene una respuesta de IgM positiva contra *B. burgdorferi*. La frecuencia de infecciones coexistentes en estudios diferentes ha sido variable. En una investigación prospectiva, 4% de los sujetos con EM mostró signos de una infección concomitante.

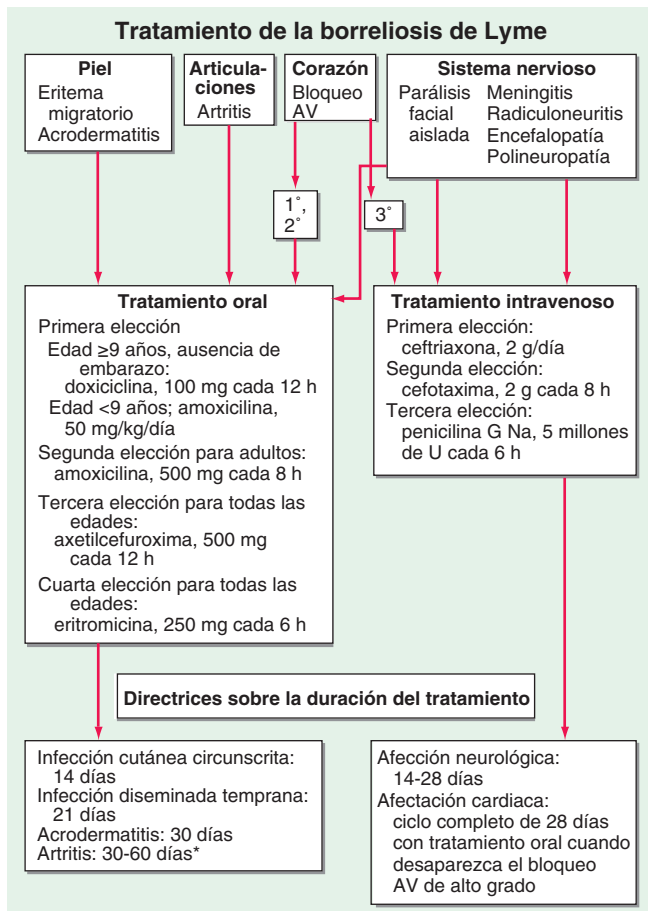
La parálisis facial causada por *B. burgdorferi* que aparece al principio de la fase diseminada de la infección (con frecuencia en julio, agosto o septiembre), por lo general se identifica por acompañarse de EM. Sin embargo, en casos aislados, la parálisis sin el eritema quizá sea la manifestación inicial de la enfermedad de Lyme. En esos casos, las respuestas de IgM e IgG a la espiroqueta suelen ser positivas. Los microorganismos infecciosos que más frecuentemente originan la parálisis facial son el virus del herpes tipo 1 (parálisis de Bell; cap. 179) y el virus de varicela-zoster (síndrome de Ramsay Hunt; cap. 180).

En una fase posterior de la infección, la artritis monoarticular de Lyme muy a menudo se asemeja a la artritis reactiva en un adulto o a la forma oligoarticular de la artritis juvenil idiopática en un niño. Por lo regular, las personas con artritis de Lyme muestran las respuestas máximas de anticuerpos IgG que se observan en esta borreliosis y son reactivas a muchas proteínas de la espiroqueta.

El problema diagnóstico más frecuente es confundir la enfermedad tardía de Lyme con el síndrome de fatiga crónica (cap. 389) o la fibromialgia (cap. 335). Este problema se complica porque un pequeño porcentaje de enfermos experimenta estos síndromes de dolor o fatiga crónicos a la par de la enfermedad de Lyme o poco tiempo después. Por otra parte, surgió una tendencia contraria que adscribe los síndromes de dolor y fatiga a la enfermedad de Lyme crónica cuando existe poca o nula evidencia de infección por *B. burgdorferi*. En estos casos, el concepto enfermedad de Lyme crónica es erróneo al considerarse equivalente a la infección crónica por *B. burgdorferi* y, en tal caso, no se justifica el uso de antibioterapia prolongada, que conlleva riesgos y es costosa.

### TRATAMIENTO Borreliosis de Lyme

**TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO** Como lo ilustra el algoritmo de la figura 173-2, las diferentes manifestaciones de esta enfermedad suelen tratarse con éxito mediante antibióticos por vía oral, excepto las alteraciones neurológicas y el bloqueo auriculoventricular de tercer grado que, por lo general, se tratan con antibióticos intravenosos. Para la fase inicial de la enfermedad de Lyme, la doxiciclina resulta eficaz en



**Figura 173-2** Algoritmo para tratar las manifestaciones agudas o crónicas de la borreliosis de Lyme. AV, auriculoventricular. \*En el caso de la artritis de Lyme, también es eficaz la ceftriaxona intravenosa, en dosis de 2 g una vez al día durante 14 a 28 días y es necesario usarla en una pequeña proporción de los pacientes; sin embargo, en comparación con el tratamiento oral, el régimen es menos cómodo, tiene más efectos adversos y es más costoso.

varones y en mujeres no embarazadas. Una de las ventajas de este régimen radica en su eficacia adicional frente al microorganismo *A. phagocytophilum*, transmitido por la misma garrapata que inocula el agente de la enfermedad de Lyme. Amoxicilina, axetilcefuroxima y eritromicina o sus congéneres constituyen alternativas de segunda, tercera o cuarta elección, respectivamente. En los niños, la amoxicilina resulta eficaz (no más de 2 g/día); en casos de alergia a la penicilina, puede darse axetilcefuroxima o eritromicina. A diferencia de las cefalosporinas de segunda y tercera generaciones, las de la primera, como la cefalexina, son ineficaces. En el caso de personas con infección limitada a la piel, casi siempre basta un ciclo de 14 días de tratamiento; en cambio, en individuos con infección diseminada se recomienda que el ciclo sea de 21 días. Casi 15% de los pacientes presenta una reacción similar a la de Jarisch-Herxheimer en las primeras 24 h del tratamiento. En estudios multicéntricos, más de 90% de individuos cuya enfermedad de Lyme en fase temprana fue tratada con estos regímenes, tuvo resultados satisfactorios. Algunos individuos indicaron haber tenido síntomas después del tratamiento, pero rara vez hubo pruebas objetivas de persistencia o recurrencia de la infección y casi nunca fue necesario emprender de nuevo el tratamiento.

Como tratamiento inicial de la artritis de Lyme en individuos que no tienen simultáneamente afección neurológica, se recomienda el uso de doxiciclina o amoxicilina durante 30 días. En sujetos con artritis que no mejora con los antibióticos orales, conviene administrar un tratamiento con ceftriaxona intravenosa durante 28 días. En individuos con artritis en quienes la inflamación articular persiste meses o incluso años después de la administración oral o intravenosa de antibióticos, no obstante que sean negativos los resultados de

la identificación del DNA de *B. burgdorferi* por medio de PCR en líquido sinovial, pueden obtenerse buenos resultados con antiinflamatorios o con sinovectomía.

En el caso de las anomalías neurológicas objetivas (con la posible excepción de la parálisis facial aislada), en Estados Unidos suele utilizarse la administración parenteral de antibióticos. La ceftriaxona intravenosa, proporcionada durante 14 a 28 días, se utiliza con mayor frecuencia con este propósito, aunque la cefotaxima intravenosa o la penicilina G intravenosa administrada durante el mismo periodo también puede ser eficaz. En Europa, se obtienen resultados similares con la doxiciclina oral y los antibióticos IV en el tratamiento de la neuroborreliosis aguda. En los pacientes con bloqueo auriculoventricular de alto grado o un intervalo PR  $> 0.3$  s, se recomienda el tratamiento por vía intravenosa por lo menos en parte del proceso y vigilancia cardíaca, pero no es necesario colocar un marcapasos a permanencia.

No hay certeza sobre la conveniencia de tratar la infección asintomática ni sobre la forma de hacerlo, pero los individuos con este tipo de infección con frecuencia reciben un ciclo de antibioticoterapia por vía oral. Al parecer, pocas veces o nunca ocurre transmisión materno-fetal de *B. burgdorferi*, razón por la cual se recomienda aplicar en la embarazada el tratamiento estándar contra las manifestaciones de la enfermedad. Después del tratamiento con los regímenes recomendados, en ninguna serie grande de enfermos se ha corroborado persistencia prolongada de *B. burgdorferi*. Por esa razón, no hay indicación para usar ciclos repetitivos múltiples de antibioticoterapia para tratar la enfermedad de Lyme, aunque en alguna ocasión un paciente tal vez requiera un segundo ciclo antibiótico.

**ENFERMEDAD DE LYME CRÓNICA** Después de combatir adecuadamente esta enfermedad, un porcentaje pequeño de enfermos sigue teniendo síntomas subjetivos, en particular dolor del aparato locomotor, dificultades neurocognitivas o fatiga. Esta entidad patológica se ha denominado enfermedad de Lyme crónica o síndrome ulterior a la enfermedad de Lyme y es un padecimiento discapacitante semejante al síndrome de fatiga crónica o la fibromialgia. En un gran estudio, un grupo de personas con el síndrome ulterior a la enfermedad de Lyme recibió ceftriaxona intravenosa durante 30 días, seguida de doxiciclina por vía oral durante 60 días; asimismo, otro grupo recibió preparados intravenosos y placebo oral por el mismo lapso. No se identificaron diferencias relevantes entre los grupos en cuanto al número de pacientes que señalaron reducción, empeoramiento o ningún cambio en los síntomas. Estos individuos se tratan mejor con medidas sintomáticas y no con ciclos largos de antibióticos.

**PROFILAXIS TRAS UNA MORDEDURA DE GARRAPATA** El riesgo de infección por *B. burgdorferi* después de una mordedura corroborada de garrapata es tan bajo, que no está indicada de forma sistemática la profilaxis con antibióticos. Sin embargo, si se detecta una ninfa de *I. scapularis* ingurgitada y adherida o si se prevé que será difícil la vigilancia, se puede administrar una sola dosis de 200 mg de doxiciclina, con la cual se evita de manera eficaz la enfermedad de Lyme si aquella se proporciona en las siguientes 72 h de ocurrida la mordedura.

## ■ PRONÓSTICO

La respuesta a las medidas terapéuticas es mejor al inicio de la enfermedad. El tratamiento de la borreliosis de Lyme en una fase tardía del tras-torno también es útil, pero la convalecencia en este caso quizá sea más prolongada. Por último, la mayoría de los pacientes alcanza la recuperación completa sin secuelas.

## ■ INFECCIÓN RECURRENTE

Ésta puede ocurrir tras un episodio de EM por el que los pacientes recibieron tratamiento con antimicrobianos. En estos casos, la respuesta inmunitaria no es suficiente para proteger frente a una nueva infección. Sin embargo, los pacientes que presentan una respuesta inmunitaria suficiente frente a la espiroqueta durante un periodo de varios meses (como los que padecen artritis de Lyme) mantienen una inmunidad con carácter protector durante varios años y no vuelven a adquirir la infección.



## ■ PREVENCIÓN

Algunas medidas protectoras para evitar la enfermedad de Lyme son evitar el ingreso a zonas infestadas por garrapatas, usar repelentes y acaricidas, hacer revisiones en busca de los artrópodos y modificar los entornos que rodean las zonas residenciales o que están en su interior. Se contaba con una vacuna contra la enfermedad, pero el fabricante dejó de elaborarla. Por tal razón, no existe en el mercado alguna vacuna para evitar esta infección.

## LECTURAS ADICIONALES

FEDER HM JR et al: A critical appraisal of "chronic Lyme disease." *N Engl J Med* 357:1422, 2007

KLEMPNER MS et al: Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 345:85, 2001

NADELMAN RB et al: Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after *Ixodes scapularis* tick bite. *N Engl J Med* 345:79, 2001

STEEER AC: Lyme disease. *N Engl J Med* 345:115, 2001

——, ANGELIS SM: Therapy for Lyme arthritis: Strategies for the treatment of antibiotic-refractory arthritis. *Arthritis Rheum* 54:3079, 2006

—— et al: Prospective study of serologic tests for Lyme disease. *Clin Infect Dis* 47:188, 2008

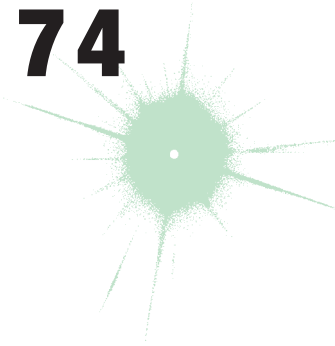
—— et al: The emergence of Lyme disease. *J Clin Invest* 113:1093, 2004

WORMSER GP et al: The clinical assessment, treatment and prevention of Lyme disease, anaplasmosis, and babesiosis: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 43:1089, 2006

## CAPÍTULO 174

## Rickettsiosis

David H. Walker  
J. Stephen Dumler  
Thomas Marrie



Las rickettsias constituyen un grupo heterogéneo de cobicilos y bacilos gramnegativos cortos pequeños, intracelulares obligados, y de ellos muchos son transmitidos por vectores como garrapatas, ácaros, pulgas o piojos. Salvo el tifus transmitido por piojos, los humanos son hospedadores accidentales. Las rickettsias, *Coxiella burnetii*, *Rickettsia prowazekii* y *R. typhi* tienen la capacidad perfectamente corroborada de vivir largo tiempo fuera del reservorio o del vector y ser extraordinariamente infectantes: basta inhalar una sola *Coxiella* para originar neumonía. Entre las amenazas del bioterrorismo están la posibilidad de ocasionar enfermedades graves y altamente infecciosas después de inhalar microorganismos como *R. prowazekii*, *R. rickettsii*, *R. typhi*, *R. conorii* y *C. burnetii*.

Las infecciones clínicas se clasifican con base en: 1) la taxonomía y las características microbianas diversas de los microorganismos que pertenecen a seis géneros (*Rickettsia*, *Orientia*, *Ehrlichia*, *Anaplasma*, *Neorickettsia* y *Coxiella*); 2) aspectos epidemiológicos, o 3) manifestaciones clínicas. Estas últimas son similares en todas las enfermedades en su etapa inicial aguda en los primeros cinco días: fiebre, cefalea y mialgias con náusea o sin ella, vómito y tos. Al evolucionar el trastorno, las manifestaciones varían de una enfermedad a otra e incluyen la aparición de máculas, maculopápulas o vesículas, escaras, neumonitis y meningoencefalitis. Ante los 14 microorganismos causales que poseen diversos mecanismos de transmisión, su distribución geográfica y las manifestaciones patológicas que los acompañan, constituye un problema importante identificar las rickettsiosis como entidades independientes (cuadro 174-1).

Corroborar el diagnóstico etiológico de la rickettsiosis es tarea muy difícil en la etapa aguda y para la comprobación definitiva por lo general se necesita el estudio de muestras pareadas durante la convalecencia. Una sospecha clínica intensa deriva de datos epidemiológicos, antecedentes de exposición a vectores o animales reservorios, viaje a sitios endémicos, manifestaciones clínicas (que a veces incluyen erupción o escara) y datos característicos de laboratorio (como trombocitopenia, cifras normales o bajas de leucocitos, mayor concentración de enzimas hepáticas e hiponatremia). La sospecha anterior debe obligar a iniciar inmediatamente el tratamiento empírico. La doxiciclina es el fármaco de elección para casi todas estas infecciones. Sólo *C. burnetii* origina enfermedad crónica como hecho corroborado. Otro microorganismo, *R. prowazekii* origina la enfermedad de Brill-Zinsser por recurrencia, cuando la infección latente se reactiva años después de que mostró resolución el episodio agudo.

Las rickettsiosis en que predomina la fiebre pueden mostrar resolución sin seguir adelante en su evolución. A pesar de ello, después de manifestaciones iniciales inespecíficas, los trastornos pueden seguir una o varias de las siguientes evoluciones clínicas: 1) aparición de máculas o maculopápulas; 2) aparición de una escara en el sitio en que la garrapata o ácaro extrajo sangre; 3) aparición de exantema vesiculoso (a menudo en la rickettsiosis pustulosa y la fiebre por garrapatas africanas); 4) aparición de neumonitis con opacidades en la radiografía de tórax, estertores o ambos signos [fiebre Q y casos graves de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas (RMSF, *Rocky Mountain spotted fever*), fiebre manchada del Mediterráneo (MSF, *Mediterranean spotted fever*), tifus por

piojos, erliquiosis monocitotrópica humana (*human monocytotropic ehrlichiosis*, HME), anaplasmosis granulocitotrópica humana (HGA, *human granulocytotropic anaplasmosis*), tsutsugamushi (fiebre fluvial japonesa) y tifus murino]; 5) aparición de meningoencefalitis (fiebre por piojos y casos graves de RMSF, fiebre fluvial japonesa, HME, tifus murino, MSF y en raras ocasiones fiebre Q), y 6) hipotensión progresiva e insuficiencia de múltiples órganos como se observa en la septicemia o síndrome de choque tóxico (RMSF, MSF, tifus por garrapatas, tifus murino, fiebre fluvial japonesa, HME y HGA).

Los datos epidemiológicos que hacen sospechar la transmisión de un patógeno particular incluyen: 1) exposición ambiental a garrapatas, pulgas o ácaros durante la estación de actividad de la especie vectora de la enfermedad en la región geográfica apropiada (fiebre exantemática y rickettsiosis del tipo del tifus, fiebre fluvial japonesa, erliquiosis y anaplasmosis); 2) viajar a una región geográfica endémica o vivir en ella, durante el periodo de incubación (cuadro 174-1); 3) haber estado en contacto con rumiantes, gatos y perras durante el parto (fiebre Q); 4) exposición a ardillas voladoras (infección por *R. prowazekii*), y 5) antecedente de tifus por piojos (tifus recrudesciente).

Algunos datos de laboratorio como trombocitopenia (particularmente en fiebre manchada, rickettsiosis tífica, erliquiosis, anaplasmosis y fiebre fluvial japonesa), cifras normales o bajas de leucocitos, incrementos leves o moderados de aminotransferasas hepáticas séricas e hiponatremia, sugieren algunos mecanismos fisiopatológicos comunes.

Para la aplicación de los principios clínicos, epidemiológicos y de laboratorio habrá que considerar la posibilidad del diagnóstico de rickettsiosis y también tener conocimiento de las enfermedades específicas.

#### RICKETTSIOSIS TRANSMITIDAS POR GARRAPATAS, ÁCAROS, PIOJOS Y PULGAS

Estas enfermedades, causadas por microorganismos de los géneros *Rickettsia* y *Orientia* de la familia Rickettsiaceae, son consecuencia de la infección endotelial y una mayor permeabilidad vascular. Las especies patógenas de rickettsias tienen relación muy cercana, genomas pequeños (como resultado de la evolución reductiva que eliminó genes para la biosíntesis de moléculas disponibles dentro de la célula) y por costumbre se les separa en grupos causantes del tifus y de la fiebre exantemática, con base en sus antígenos lipopolisacáridos. Algunas enfermedades y los microorganismos que las causan (como *R. africae*, *R. parkeri* y *R. sibirica*), son muy semejantes al grado que no necesitan descripciones separadas. De hecho, las similitudes entre la MSF (todas las cepas de *R. conorii*) y *R. massiliae*, el tifus por garrapata del norte de Asia (*R. sibirica*), la fiebre manchada japonesa (*R. japonica*) y la fiebre manchada de la isla Flinders (*R. honei*) superan por mucho sus diferencias discretas. Las Rickettsiaceae que originan infecciones letales, en orden descendente de mortalidad, son: *R. rickettsii* (RMSF), *R. prowazekii* (tifus transmitido por piojos), *Orientia tsutsugamushi* (fiebre tsutsugamushi), *R. conorii* (MSF), *R. typhi* (tifus murino) y, en raras ocasiones, otros microorganismos que originan fiebres exantemáticas. Nunca se ha corroborado que causen enfermedad fatal algunos microorganismos (como *R. parkeri*, *R. africae*, *R. akari*, *R. slovacca*, *R. honei*, *R. felis*, *R. massiliae*, *R. helvetica*, *R. heilongjiangensis*, *R. aeschlimannii* y *R. monacensis*).

#### ■ FIEBRE MANCHADA DE LAS MONTAÑAS ROCOSAS (RMSF)



Esta enfermedad se identifica en 47 estados (prevalencia máxima en los estados de la zona sur central y sur oriental de Estados Unidos) y también en Canadá, México, América Central y del Sur. La infección es transmitida por *Dermacentor variabilis* (en la lengua vernácula, garrapata norteamericana del perro) en las dos terceras partes orientales de Estados Unidos y en California; por *D. andersoni*

CUADRO 174-1 Características de algunas rickettsiosis

Enfermedad	Microorganismo	Transmisión	Localización geográfica	Periodo de incubación (días)	Duración (días)	Erupción (%)	Escara (%)	Linfadenopatía <sup>a</sup>
Fiebre manchada de las Montañas Rocosas	<i>Rickettsia rickettsii</i>	Picadura de garrapata: <i>Dermacentor andersoni</i> , <i>D. variabilis</i>  <i>Amblyomma cajennense</i> , <i>A. aureolatum</i>  <i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Estados Unidos  América Central/ del Sur  México, Brasil, Estados Unidos	2–14	10–20	90	<1	+
Fiebre manchada del Mediterráneo	<i>R. conorii</i>	Picadura de garrapata: <i>R. sanguineus</i> , <i>R. pumilio</i>	Sur de Europa; África, Oriente Cercano, Asia central	5–7	7–14	97	50	+
Fiebre por picadura de garrapata africana	<i>R. africae</i>	Picadura de garrapata: <i>A. hebraeum</i> , <i>A. variegatum</i>	Países subsaharianos, Antillas	4–10	?	50	90	++++
Rickettsiosis macular	<i>R. parkeri</i>	<i>A. maculatum</i>	Estados Unidos, América del Sur	2–10	?	88	94	++
Rickettsiosis pustulosa	<i>R. akari</i>	Picadura de ácaro: <i>Liponyssoides sanguineus</i>	Estados Unidos, Ucrania, Turquía, México, Croacia	10–17	3–11	100	90	+++
Linfadenopatía inducida por garrapatas	<i>R. slovaca</i>	Picadura de garrapata: <i>Dermacentor marginatus</i> , <i>D. reticularis</i>	Europa	7–9	17–180	5	100	++++
Fiebre exantemática transmitida por pulgas	<i>R. felis</i>	Pulgas (no se ha identificado un mecanismo): <i>Ctenocephalides felis</i>	Mundial	8–16	8–16	80	15	—
Tifus epidémico	<i>R. prowazekii</i>	Heces de piojos: <i>Pediculus humanus corporis</i> , pulgas y piojos de ardillas voladoras o recrudescencia	Mundial	7–14	10–18	80	Ninguna	—
Tifus murino	<i>R. typhi</i>	Heces de pulga: <i>Xenopsylla cheopis</i> , <i>C. felis</i> , otras	Mundial	8–16	9–18	80	Ninguna	—
Erlíquiosis monocitotrópica humana	<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	Picadura de garrapata: <i>Amblyomma americanum</i> , <i>D. variabilis</i>	Estados Unidos	1–21	3–21	26	Ninguna	++
Erlíquiosis tipo ewingii	<i>E. ewingii</i>	Picadura de garrapata: <i>A. americanum</i>	Estados Unidos				Ninguna	
Anaplasmosis granulocitotrópica humana	<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	Picadura de garrapata: <i>Ixodes scapularis</i> , <i>I. ricinus</i> , <i>I. pacificus</i> , <i>I. persulcatus</i>	Estados Unidos, Europa, Asia	4–8	3–14	Rara	Ninguna	—
Fiebre fluvial japonesa	<i>Orientia tsutsugamushi</i>	Picadura de ácaros: <i>Leptotrombidium deliense</i> y otros	Asia, Australia, Nueva Guinea, islas del Pacífico	9–18	6–21	50	35	+++
Fiebre Q	<i>Coxiella burnetii</i>	Inhalación de aerosoles de material infectado del parto (ovejas, perras y otros animales); ingestión de leche o productos lácteos infectados	Mundial	3–30	5–57	<1	Ninguna	—

<sup>a</sup> +++++, grave; +++, intenso; ++, moderado; +, presente en una pequeña fracción de pacientes; —, no constituye un signo sobresaliente.

(el nombre vernáculo es la garrapata de la madera de las Montañas Rocosas), en la zona occidental de Estados Unidos; por *Rhipicephalus sanguineus* en México, Arizona y quizá en Brasil, y por *Amblyomma cajennense* en América Central y del Sur. *Rickettsia rickettsii*, que permanece viva principalmente por transmisión transovárica de una generación de garrapatas a la siguiente, puede afectar garrapatas sanas por la ingestión de sangre de pequeños mamíferos rickettsiémicos.

Las personas adultas se infectan durante la estación en que proliferan las garrapatas (en el hemisferio norte, de mayo a septiembre), aunque algunos casos aparecen en invierno. La mortalidad era de 20 a 25% antes de contar con antibióticos; actualmente es de casi 3 a 5% y se debe más

bien al retraso en el diagnóstico y el tratamiento. La mortalidad aumenta con cada decenio de la vida por arriba de los 20 años.

#### Patogenia

*Rickettsia rickettsii* es inoculada en la dermis junto con las secreciones de las glándulas salivales de la garrapata, después de 6 h o más de succionar sangre. Las rickettsias se diseminan por vía linfohematógena a todo el cuerpo e infectan innumerables focos de células endoteliales contiguas. El periodo de incubación que depende del inóculo y es de una semana en promedio (límites, dos a 14 días). Las lesiones fundamentales de tejidos y órganos no son la trombosis oclusiva ni la necrosis isquémica. En su lugar



se incrementa la permeabilidad vascular y, como consecuencia, ocurren edema, hipovolemia e isquemia. El consumo de plaquetas origina trombocitopenia en 32 a 52% de los pacientes, pero rara vez aparece coagulación intravascular diseminada con hipofibrinogenemia. La activación de plaquetas, la generación de trombina y la activación del sistema fibrinolítico al parecer son respuestas homeostáticas ante la lesión del endotelio.

### Manifestaciones clínicas

Al inicio de la enfermedad, cuando la persona acude por primera vez al médico, es difícil diferenciar RMSF de muchas enfermedades virales autolimitadas. Los síntomas más comunes en los primeros tres días son fiebre, cefalea, malestar general, mialgias, náusea, vómito y anorexia. El estado del individuo se agrava cada vez más al avanzar la infección y el daño vascular. En una serie grande, sólo se estableció un diagnóstico de presunción de RMSF en una fase temprana de la evolución clínica en una tercera parte de los pacientes, que recibieron tratamiento ambulatorio apropiado. En el tercer nivel de atención muy a menudo se identifica la RMSF sólo cuando han aparecido manifestaciones tardías graves, al final de la primera semana o en la segunda semana en individuos que no recibieron tratamiento apropiado, no retornaron inmediatamente al médico o al hospital o no ingresaron a una unidad de cuidados intensivos.

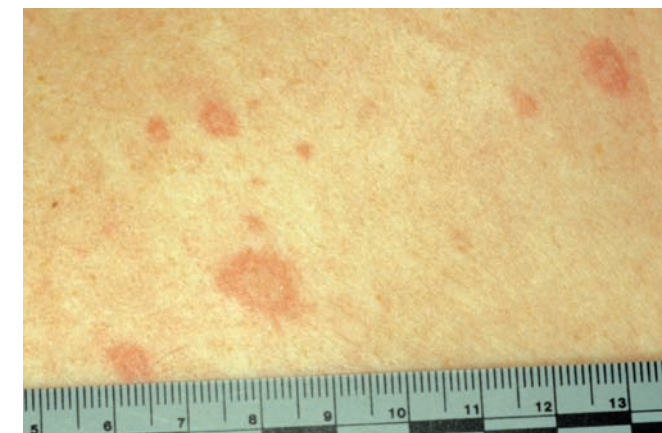
La naturaleza progresiva de la infección se manifiesta claramente en la piel. Las erupciones se identifican sólo en 14% de los pacientes en el primer día de la enfermedad y en 49% únicamente, en las primeras 72 h. Las máculas (1 a 5 mm) aparecen originalmente en las muñecas y los tobillos, para después abarcar al resto de las extremidades y el tronco. Más adelante, el daño más grave en los vasos origina hemorragia franca en el centro de la maculopápula y así surge una petequia que no desaparece al ser comprimida (fig. 174-1). La sucesión de fenómenos a veces no aparece en forma temprana o es eliminada por el tratamiento eficaz. Sin embargo, la erupción es una manifestación variable y surge en el sexto día o más adelante en 20% de los casos, o no aparece absolutamente en 9 a 16% de los enfermos. Las petequias se identifican en 41 a 59% de los pacientes y aparecen en el sexto día o después de él en 74% de los casos que incluyen erupción. El ataque de las palmas de las manos y las plantas de los pies, a menudo considerado como signo de importancia diagnóstica, por lo general surge en una fecha relativamente ulterior (después del quinto día en 43% de los casos) o no surge en 18 a 64% de los pacientes.

La hipovolemia origina hiperazoemia prerrenal y, en 17% de los casos, hipotensión. La infección de la microcirculación pulmonar ocasiona edema pulmonar no cardiogénico; 12% de los enfermos tiene grave ataque de vías respiratorias, y 8% necesita respiración mecánica. La afección del corazón que se manifiesta en la forma de disritmias se observa en 7 a 16% de los casos.

Además de la insuficiencia respiratoria, el ataque del sistema nervioso central (SNC) es el otro factor determinante de la evolución de la RMSF. La encefalitis, cuyas manifestaciones iniciales son confusión o letargo, se observa en 26 a 28% de los enfermos. La forma progresivamente grave de esta última, que se manifiesta por estupor o delirio, se identifica en 21 a 26% de los casos, en la forma de ataxia en 18%, coma en 10% más y convulsiones en 8% de los enfermos. Se han señalado innumerables deficiencias neurológicas focales. La meningoencefalitis origina pleocitosis de líquido cefalorraquídeo (LCR) en 34 a 38% de los individuos; por lo general se observan entre 10 y 100 células/ $\mu$ l con predominio de mononucleares, aunque en algunas ocasiones hay más de 100 células/ $\mu$ l con predominio de polimorfonucleares. La concentración de proteínas en el LCR aumenta en 30 a 35% de los casos, pero la concentración de glucosa suele ser normal.

La insuficiencia renal, que suele ser reversible con la rehidratación, es causada por necrosis tubular aguda en casos graves con choque. El daño hepático en que hay incremento de las concentraciones séricas de aminotransferasa (38% de los casos) se debe a la necrosis focal de hepatocitos individuales, sin insuficiencia hepática. La ictericia se reconoce en 9% de los casos y la mayor concentración de bilirrubina sérica en 18 a 30% de los pacientes.

La hemorragia letal es rara. Aparece anemia en 30% de los pacientes y es grave en 11% de ellos, como para realizar transfusiones. La sangre se detecta en las heces o el vómito de 10% de los pacientes y algunas personas mueren después de una hemorragia masiva en la porción superior del aparato gastrointestinal.



**Figura 174-1** Arriba: Lesiones petequiales de la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas en piernas y plantas de los pies de un sujeto que había estado sano. Abajo: Acercamiento de lesiones, del mismo paciente. (Por cortesía del Dr. Lindsey Baden.)

Otros datos característicos en estudios de laboratorio clínico son mayores concentraciones plasmáticas de proteínas de la respuesta de fase aguda (proteína C reactiva, fibrinógeno, ferritina y otras más), hipoalbuminemia e hiponatremia (en 56% de los casos), por la secreción apropiada de hormona antidiurética en reacción al estado hipovolémico. La miositis se observa sólo ocasionalmente, acompañada de incrementos extraordinarios en los valores de la cinasa de creatina sérica, con rabdomionecrosis multifocal. La afección de los ojos incluye conjuntivitis en 30% de los casos e ingurgitación venosa retiniana, hemorragias en llama, oclusión arterial y papiledema con presión normal de LCR en otros más.

Los enfermos no tratados suelen fallecer ocho a 15 días después del inicio de su enfermedad. Una variante infrecuente, la RMSF fulminante, induce la muerte en el transcurso de cinco días de su inicio. Este cuadro fulminante se observa con más frecuencia en varones de raza negra con deficiencia de deshidrogenasa de la glucosa-6-fosfato (*glucose-6-phosphate dehydrogenase*, G6PD) y se puede vincular con un efecto indefinido de la hemólisis sobre la infección causada por la rickettsia. No obstante las personas que sobreviven a la RMSF por lo general recuperan el estado de salud previo, después de un cuadro grave pueden quedar secuelas permanentes como deficiencias neurológicas y gangrena que obliga a amputar alguna extremidad.

### Diagnóstico

El diagnóstico de RMSF en su fase aguda es más difícil de lo que suele advertirse. El factor epidemiológico más importante es el antecedente de exposición a un entorno que puede estar infestado de garrapatas, en un término de 12 días antes de que comenzara la enfermedad, en una estación en que haya posible actividad de los artrópodos. Sin embargo, sólo 60% de los enfermos recuerda en realidad haber sido mordido por una garrapata en el periodo de incubación.

Las entidades a considerar en el diagnóstico diferencial en la etapa clínica temprana de la RMSF (fiebre, cefalea y mialgia sin erupción), incluyen influenza, infección por enterovirus, mononucleosis infecciosa, hepatitis viral, leptospirosis, fiebre tifoidea, septicemia bacteriana por gramnegativos o grampositivos, HME, HGA, tífus murino, tífus selvático causado por ardillas voladoras y rickettsiosis pustulosa. La presencia de enterocolitis puede ser sugerida por signos como náusea, vómito y dolor abdominal; la hipersensibilidad abdominal como signo sobresaliente, a veces ha hecho que se practique laparotomía exploradora. La afección del sistema nervioso central puede ser considerada erróneamente como meningoencefalitis bacteriana o viral. La tos, los signos pulmonares y las opacidades en las radiografías de tórax pueden hacer que el médico piense en bronquitis o neumonía como entidades diagnósticas.

Durante los primeros tres días de la enfermedad, solamente 3% de los enfermos presenta la tríada clásica de fiebre, erupción y el antecedente de exposición a garrapatas. Al aparecer la erupción hay que pensar en la posibilidad de RMSF como diagnóstico. Sin embargo, muchas enfermedades incluidas las que se consideran en el diagnóstico diferencial, también pueden presentar inicialmente erupción e incluyen rubéola, sarampión, meningococemia, infección gonocócica diseminada, sífilis secundaria, síndrome de choque tóxico, hipersensibilidad a fármacos, la púrpura trombocitopénica idiopática o trombótica, el síndrome de Kawasaki y la vasculitis por complejos inmunitarios. Por lo contrario, cualquier persona en un área endémica, a la que se ha hecho el diagnóstico provisional de algunas de las enfermedades mencionadas, puede tener en realidad RMSF. Por esta razón, si se sospecha una infección viral durante la estación en que prevalece la RMSF en un área endémica, no se olvidará jamás que la RMSF puede simular esa enfermedad al inicio de su evolución; si la enfermedad empeora en las siguientes 48 h del inicio, es necesario que el médico valore de nuevo al paciente.

El procedimiento serológico más común para confirmar el diagnóstico en la clínica es la inmunofluorescencia indirecta. Sólo después de que han transcurrido siete a 10 días desde el comienzo, se detecta la cuantificación diagnóstica de 1:64 o mayor. La sensibilidad y la especificidad de la inmunofluorescencia indirecta son de 94 a 100 y 100%, respectivamente. Es importante saber que los estudios serológicos para identificar la RMSF por lo general son negativos al inicio de la enfermedad, cuando acude la persona por primera vez para ser atendida por el médico y no diferir el tratamiento mientras llegan resultados serológicos positivos.

El único estudio diagnóstico que es útil en la fase aguda es el estudio inmunohistológico de una muestra de piel obtenida de una lesión erupitiva por *R. rickettsii*. El estudio de un fragmento de 3 mm de piel obtenida por técnica de sacabocado, de la lesión, muestra sensibilidad de 70% y especificidad de 100%. La sensibilidad de la amplificación mediante la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) y la detección del DNA de *R. rickettsii* en sangre periférica está mejorando. Las rickettsias se identifican en gran cantidad en focos fuertemente infectados de células endoteliales, pero su número es relativamente pequeño en la circulación. El cultivo de las rickettsias por técnicas celulares es factible pero rara vez se realiza por problemas de bioseguridad. El incremento dramático reciente de la incidencia de RMSF se correlaciona con el uso de serología de cuantificación única mediante inmunoenálisis enzimático con reactividad cruzada para el grupo de la fiebre manchada, mediante el cual sólo es posible identificar en pocos casos la relación causal específica de *R. rickettsii*.

## TRATAMIENTO Fiebre manchada de las Montañas Rocosas

El medicamento de elección para tratar a niños y adultos con RMSF es la doxiciclina, excepto en el caso de una mujer embarazada o si la persona es alérgica al antibiótico (véase más adelante en este capítulo). Ante la gravedad de la enfermedad hay que pensar seriamente en la administración inmediata de este antibiótico sobre bases empíricas, en toda persona con un cuadro clínico congruente con el entorno epidemiológico apropiado. La doxiciclina se administra por vía oral (o en presencia de coma o vómito, por vía intravenosa), a dosis de 200 mg/día en dos fracciones. Si se sospecha RMSF en niños se pueden utilizar en ellos incluso cinco ciclos de administración de doxiciclina con riesgo mínimo de dejar manchas en los dientes. Otros regímenes

incluyen tetraciclina oral (25 a 50 mg/kg/día) en cuatro fracciones. El empleo de cloranfenicol, un fármaco menos efectivo, sólo se recomienda en mujeres embarazadas o en individuos alérgicos a la doxiciclina. El fármaco antirickettsiósico se administrará hasta que haya cedido la fiebre y haya mejoría clínica durante dos a tres días. En el tratamiento de la RMSF carecen de utilidad los lactámicos beta, la eritromicina y los aminoglucósidos, y es probable que las sulfas exacerben la infección. Es escasa la experiencia clínica con fluoroquinolonas, claritromicina y azitromicina y por ello no son recomendables. Las personas con la forma muy grave de la enfermedad deben ser tratadas en unidades de cuidados intensivos y se utilizarán con cuidado los líquidos para lograr riego hístico óptimo sin desencadenar edema pulmonar no cardiogénico. En algunos individuos en muy grave estado, la hipoxemia obliga a la intubación y la ventilación mecánica; la insuficiencia renal aguda oligúrica o anúrica exige el uso de hemodiálisis; las convulsiones requieren de anticonvulsivos; la anemia o la hemorragia grave se tratan inmediatamente con transfusiones de concentrado eritrocítico (paquete globular) o en el caso de la hemorragia con trombocitopenia profunda, habrá que transfundir plaquetas. La heparina no es un componente útil del tratamiento y no hay datos de que con los glucocorticoides se modifiquen los resultados.

## Prevención

Evitar la picadura de garrapatas constituye la única estrategia preventiva disponible. El riesgo de infección disminuye con el uso de ropas protectoras y con repelentes de garrapatas; con la revisión del cuerpo una o dos veces al día y con la separación de los artrópodos antes de que inoculen rickettsias.

## ■ FIEBRE MANCHADA DEL MEDITERRÁNEO (RICKETTSIOSIS EXANTEMÁTICA DE CONOR), FIEBRE POR PICADURA DE GARRAPATAS AFRICANAS Y OTRAS FIEBRES EXANTEMÁTICAS TRANSMITIDAS POR GARRAPATAS



*Rickettsia conorii* prevalece en el sur de Europa, en África y la zona sur occidental y sur central de Rusia. Algunos nombres regionales del trastorno originado por este microorganismo son la fiebre exantemática mediterránea, el tífus por garrapatas de Kenia o de la India, la fiebre exantemática israelí y de Astrakán. El trastorno se caracteriza por fiebre elevada, erupción y en muchos sitios geográficos, por una escara en el punto de inoculación (*mancha negra*) en que la garrapata succionó sangre. Se observa una variante grave de la enfermedad (con mortalidad de 50%) en diabéticos, alcohólicos o personas con insuficiencia cardíaca.

La fiebre por picadura de garrapata africana causada por *R. africae* se observa en zonas rurales de países subsaharianos y en islas del Caribe y es transmitida por las garrapatas *Amblyomma hebraeum* y *A. variegatum*. El periodo promedio de incubación es de cuatro a 10 días. El ataque leve incluye cefalea, fiebre, una escara y linfadenopatía regional. Las garrapatas del género *Amblyomma* suelen alimentarse en grupos y como consecuencia surgen múltiples escaras. La erupción puede ser vesiculosa, escasa o definitivamente no aparecer. Durante los viajes turísticos a países subsaharianos de África, la fiebre por garrapata africana es la rickettsiosis importada más a menudo a Europa y América del Norte. Una enfermedad semejante causada por *R. parkeri*, microorganismo muy similar, es transmitida por *A. maculatum* en Estados Unidos y *A. triste* en América del Sur.

*Rickettsia japonica* origina la fiebre exantemática japonesa que también aparece en Corea. Los microorganismos *R. sibirica* y *R. heilongjiangensis* producen enfermedades similares en el norte de Asia. El tífus por garrapata de Queensland, causado por *R. australis* es transmitido por *Ixodes holocyclus*. La fiebre exantemática de la isla Flinders, que toma su nombre de este sitio geográfico, aparece también en otras partes de Tasmania, en Australia continental y en el sureste asiático; es causada por *R. honei*. En Europa, los enfermos infectados por *R. slovacica* después de la picadura invernal de *Dermacentor*, muestran una enfermedad afebril con una escara (por lo general en la piel cabelluda) y linfadenopatía regional dolorosa.

## Diagnóstico

El diagnóstico de las fiebres exantemáticas transmitidas por garrapatas se basa en signos clínicos y epidemiológicos, y es confirmado por datos



serológicos y de inmunohistoquímica de la presencia de rickettsias en muestras de piel (para biopsia), aislamiento de los microorganismos en cultivo celular, o PCR del fragmento de piel para biopsia o de muestra de sangre. La identificación serológica de la especie etiológica obliga a conocer todos los posibles microorganismos, pero para ello se necesitan la adsorción cruzada en el suero del paciente, que es difícil y cara. En un área endémica, los pacientes con fiebre, erupción, alguna lesión cutánea que consista en un área necrótica oscura o una costra rodeada de eritema, o todas las manifestaciones anteriores, se pensará en algunas de estas fiebres exantemáticas por rickettsias.

### TRATAMIENTO Fiebres exantemáticas transmitidas por garrapatas

Los fármacos que son efectivos incluyen doxiciclina (100 mg dos veces al día por vía oral durante uno a cinco días); ciprofloxacina (750 mg dos veces al día por vía oral durante cinco días) y cloranfenicol (500 mg cuatro veces al día por vía oral durante siete a 10 días). Las embarazadas pueden recibir josamicina (3 g/día por vía oral durante cinco días). Es importante que los datos sobre la eficacia del uso de claritromicina o azitromicina en niños con sintomatología leve no sean extrapolados a adultos o a pacientes con la forma moderada o grave de la enfermedad.

### RICKETTSIOSIS PUSTULOSA

*Rickettsia akari* infecta a los ratones y sus ácaros (*Liponyssoides sanguineus*), lo que perpetúa los microorganismos por transmisión transovárica.

#### Epidemiología



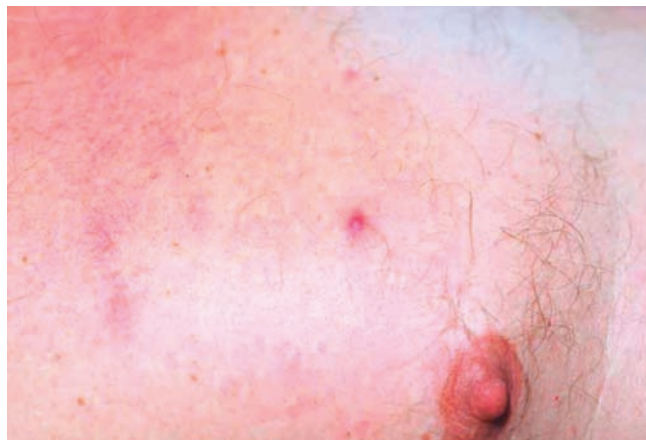
La rickettsiosis pustulosa es identificada predominantemente en Nueva York, pero se han localizado casos en otras urbes y zonas rurales en Estados Unidos y Ucrania, Croacia, México y Turquía. La investigación de escaras en las que se sospecha la presencia de carbunco cutáneo producido por actos de bioterrorismo ha indicado que la rickettsiosis pustulosa aparece con mayor frecuencia de la que se pensaba.

#### Manifestaciones clínicas

Se forma una pápula en el sitio de la picadura y succión del ácaro, surge una vesícula central y más adelante se transforma en una escara de una costra negra e indolora de 1 a 2.5 cm de diámetro, rodeada por un eritema (fig. 174-2). El crecimiento de los ganglios regionales en los que drena la linfa de la escara sugiere propagación linfógena inicial. Después de un periodo de incubación de 10 a 17 días en el cual no se percibe la escara ni la linfadenopatía regional, el inicio se caracteriza por malestar general, escalofrío, fiebre, cefalea y mialgia. Entre dos y seis días después del comienzo, surgen máculas que evolucionan en forma seriada y se



**Figura 174-2** Escara en el punto de picadura del ácaro en una persona con rickettsiosis pustulosa. (Con autorización de A Krusell et al.: *Emerg Infect Dis* 8:727, 2002. Fotografía utilizada con permiso del Dr. Kenneth Kaye.)



**Figura 174-3** Arriba: Lesiones papulovesiculosas en el tronco del paciente de rickettsiosis pustulosa de la figura 174-2. Abajo: Acercamiento de lesiones del mismo paciente. (Con autorización de A Krusell et al.: *Emerg Infect Dis* 8:727, 2002. Fotografías utilizadas con autorización del Dr. Kenneth Kaye.)

transforman en pápulas, vesículas y costras que curan sin dejar cicatriz (fig. 174-3). La erupción puede seguir siendo maculosa o maculopapulosa. Algunos enfermos presentan náusea, vómito, dolor abdominal, tos, conjuntivitis o fotofobia. Sin tratamiento, la fiebre dura entre seis y 10 días.

#### Diagnóstico y tratamiento

Los datos clínicos, epidemiológicos y los obtenidos del suero de convalecientes corroboran el diagnóstico de alguna rickettsiosis del grupo de las fiebres exantemáticas, que mostró remisión en un momento particular. La doxiciclina es el fármaco de elección.

### FIEBRE EXANTEMÁTICA TRANSMITIDA POR PULGAS



A nivel mundial probablemente se ha observado una rickettsiosis de aparición reciente causada por *R. felis*. Es perpetuada por mecanismos transováricos dentro del territorio geográfico de la pulga felina *Ctenocephalides felis* y se ha dicho que la infección muestra intensidad moderada e incluye fiebre, erupción, cefalea y síntomas del sistema nervioso central (SNC), gastrointestinales y pulmonares.

### TIFUS MURINO ENDÉMICO

#### Epidemiología

*Rickettsia typhi* es perpetuada en ciclos de mamíferos hospedadores/pulgas y el nicho zoonótico clásico son las ratas (*Rattus rattus* y *R. norvegicus*) y la pulga de la rata oriental (*Xenopsylla cheopis*). Las pulgas se contagian con *R. typhi* de ratas rickettsiémicas y transportan el microorganismo durante toda su vida. Las ratas y los humanos no inmunes se infectan de heces de ratas con abundantes rickettsias y contaminan las lesiones pruriginosas por picaduras; con menor frecuencia, la picadura



de pulga transmite los microorganismos. La transmisión también puede ocurrir por medio de inhalación de rickettsias en aerosol, provenientes de heces de pulgas. Las ratas infectadas pueden parecer sanas, aunque muestran rickettsemia durante dos semanas en promedio.



El tifus murino aparece principalmente en el sur de Texas y de California en sitios en que no se observa el ciclo clásico de rata/pulga y es notable el ciclo de pulgas de zarigüeyas/gatos (*C. felis*). En forma global, el tifus endémico aparece todo el año y lo hace principalmente en zonas cálidas (a menudo costas) en los trópicos y los subtropicales, en los que prevalece enormemente a pesar de que con frecuencia no se le identifica. La incidencia es máxima de abril a junio en el sur de Texas y durante los meses cálidos del verano y comienzos del otoño en otros sitios geográficos. Las personas rara vez recuerdan haber estado expuestas a las pulgas, aunque se ha notificado en 40% de los casos, aproximadamente, la exposición a animales como gatos, zarigüeyas y ratas.

### Manifestaciones clínicas

El periodo de incubación del tifus murino experimental es de 11 días, en promedio (límites, ocho a 16 días). Entre uno y tres días antes de que comiencen el escalofrío y la fiebre, se manifiestan cefalea, mialgias, artralgias, náusea y malestar general. Prácticamente todos los enfermos tienen náusea y vómito al inicio de su enfermedad.

Sin tratamiento, la enfermedad dura aproximadamente 12 días (límites, nueve a 18 días). La erupción aparece sólo en 13% de los individuos que acuden por primera vez al médico (por lo general cuatro días después de comenzar la fiebre) y en promedio, se presenta unos dos días más tarde en la mitad de los enfermos restantes, pero nunca se manifiesta en los demás. Las máculas iniciales suelen ser detectadas por la revisión cuidadosa de las axilas o la cara interna del brazo. Más adelante, la erupción se torna maculopapulosa y abarca el tronco con más frecuencia que las extremidades, rara vez es petequiral y sólo en contadas ocasiones afecta cara, palmas de las manos o plantas de los pies. Se identifica una erupción solamente en 20% de individuos con piel muy pigmentada.

El ataque pulmonar suele ser un signo sobresaliente; 35% de los enfermos tiene tos perruna, no productiva y 23% de los sujetos a quienes se practica radiografía de tórax tiene densidades pulmonares por neumonía intersticial, edema pulmonar y derrames pleurales. El signo pulmonar más frecuente es el de estertores en ambas bases. Algunas manifestaciones menos comunes son dolor abdominal, confusión, estupor, convulsiones, ataxia, coma e ictericia. En los estudios de laboratorio clínico a menudo se identifican anemia y leucopenia al inicio de la enfermedad; leucocitosis, a finales de la misma, trombocitopenia, hiponatremia, hipoalbuminemia, incremento mínimo de las aminotransferasas hepáticas en suero hiperazoemia prerrenal. Las complicaciones pueden abarcar insuficiencia respiratoria, hematemesis, hemorragia cerebral y hemólisis. La sintomatología grave obliga a internar en la unidad de cuidados intensivos a 10% de enfermos hospitalizados. El agravamiento del trastorno suele vincularse con factores como vejez, un episodio primario y administración de alguna sulfonamida; el índice de mortalidad es de 1%. En un estudio de niños con tifus murino, la mitad sufrió sólo fiebres nocturnas y se sintieron lo suficientemente bien para realizar juegos diurnos activos.

### Diagnóstico y tratamiento

Por medio del cultivo, PCR y estudios de adsorción cruzada en sueros obtenidos en fase aguda y de convalecencia, se puede confirmar un diagnóstico específico y se han creado métodos inmunohistoquímicos para identificar antígenos tíficos con especificidad de grupos. A pesar de todo, muchos de los enfermos son tratados sobre bases empíricas con doxiciclina (100 mg dos veces al día por vía oral durante siete a 15 días), medida fundada sólo en la sospecha clínica. La ciprofloxacina constituye una alternativa si la doxiciclina está contraindicada. Los métodos serológicos por lo general se utilizan cuando se busca la confirmación del diagnóstico por estudios de laboratorio.

### ■ TIFUS EPIDÉMICO (TRANSMITIDO POR PIOJOS)

El piojo del cuerpo de los humanos (*Pediculus humanus corporis*) reside en ropas de personas desaseadas y por lo general en zonas frías pobres. Los piojos se contagian de *R. prowazekii* al ingerir sangre de un individuo rickettsiémico. Las rickettsias se multiplican en las células epiteliales del intestino medio del piojo y son expulsadas con las heces del

vector. El piojo infectado abandona a la persona febril y deposita sus heces infectadas en el siguiente hospedador, en el momento en que succiona sangre, el individuo se autoinocula los microorganismos por rascado. El artrópodo termina por morir a causa de las rickettsias y por ello no transmite *R. prowazekii* a sus descendientes.



El tifus endémico asola regiones afligidas por guerras y desastres. En 1997 en Burundi un brote afectó a 100 000 personas en campamentos de refugiados. En 1998 se produjo un pequeño foco en Rusia; se han señalado casos esporádicos en Argelia y han surgido brotes frecuentes en Perú. Las ardillas voladoras de la zona oriental (*Glaucomys volans*) y sus piojos y pulgas perpetúan *R. prowazekii* en un ciclo zoonótico. Las pulgas transmiten la infección en forma esporádica a las personas.

La enfermedad de Brill-Zinsser es una enfermedad recrudesciente que surge años después del tifus epidémico agudo, quizá como consecuencia de deterioro de la inmunidad. *Rickettsia prowazekii* permanece latente durante años; su reactivación origina casos esporádicos de la enfermedad en poblaciones sin piojos o en epidemias en poblaciones infestadas por estos parásitos.

Las rickettsias podrían ser microorganismos que se usen en ataques de bioterrorismo (cap. 221). La infección por las especies *R. prowazekii* y *R. rickettsii* origina índices altos de mortalidad. Los dos microorganismos ocasionan enfermedades difíciles de diagnosticar, son altamente infectantes cuando se inhalan en aerosoles y han sido escogidos por su resistencia a la tetraciclina o al cloranfenicol en el laboratorio.

### Manifestaciones clínicas

Después de un periodo de incubación de una a dos semanas, la enfermedad comienza en forma repentina, con signos como postración, cefalea intensa y fiebre que rápidamente llega a 38.8 a 40.0°C. La tos es notable y afecta a 70% de los pacientes. Las mialgias suelen ser intensas. En un brote ocurrido en Burundi se conoció a la enfermedad como sutama (“actitud agachadiza”) para denotar la postura de los individuos en intentos por aliviar el dolor. La erupción comienza en la mitad superior del tronco, por lo general al quinto día para después generalizarse y abarcar todo el cuerpo, excepto la cara, las palmas de las manos y las plantas de los pies. Al inicio la erupción es maculosa y sin tratamiento se torna maculopapulosa, petequiral y confluyente. La erupción a menudo no se identifica en la piel de personas hiperpigmentadas; 60% de sujetos africanos tiene tifus epidémico sin erupción. Es frecuente que haya fotofobia con notable hiperemia conjuntival y dolor ocular. La lengua puede estar seca, parda y saburral. Frecuentemente hay confusión y coma. En casos graves a veces aparecen necrosis cutánea y gangrena de los dedos de la mano, así como neumonía intersticial. Sin tratamiento, la enfermedad culmina en la muerte entre 7 y 40% de los casos y el desenlace depende en forma predominante del estado del hospedador. Los individuos con infecciones no tratadas presentan insuficiencia renal y afectación de múltiples órganos, en que suelen destacar las manifestaciones neurológicas. En forma global, 12% de los individuos con tifus epidémico muestra afectación del sistema nervioso. La infección que se vincula con las ardillas voladoras de Estados Unidos es de poca intensidad; no se sabe si esta enfermedad menos grave se explica por factores del hospedador (mejor salud) o virulencia atenuada.

### Diagnóstico y tratamiento

El tifus epidémico a veces es diagnosticado en forma errónea y se le designa como fiebre tifoidea en países tropicales (cap. 153). En sitios donde prevalece el tifus transmitido por piojos no se cuenta con los medios para practicar estudios serológicos. Las epidemias se identifican por diagnóstico serológico o inmunohistoquímico de un solo caso o por detección de *R. prowazekii* en un piojo de algún paciente. Por medio de los estudios de anticuerpos fluorescentes indirectos (IFA, *indirect fluorescent antibody*) por adsorción cruzada es factible diferenciar entre las infecciones por *R. prowazekii* y las causadas por *R. typhi*. La doxiciclina (a razón de 200 mg/día en dos fracciones) se administra por vía oral o, si la persona está en coma o vomita, por vía intravenosa. En epidemias se ha corroborado la eficacia de una sola dosis de 200 mg, pero el tratamiento por lo general se continúa incluso dos a tres días después de la defervescencia. Es necesario evaluar de manera individual a todas las embarazadas y tratarlas con cloranfenicol al inicio de la gestación, o si es necesario, con el uso de doxiciclina en fase tardía del embarazo.

## Prevención

La prevención del tifus epidémico comprende el control y erradicación de los piojos corporales. Es necesario cambiar regularmente los vestidos y utilizar insecticidas cada seis semanas para erradicar la población de piojos.

## FIEBRE DE TSUTSUGAMUSHI

*Orientia tsutsugamushi* difiere sustancialmente de las especies de *Rickettsia*, en su constitución genética y su composición de la pared celular (p. ej., no posee lipopolisacáridos ni peptidoglucanos). Este microorganismo es perpetuado por transmisión transovárica de insectos trombicúlidos. Después de poner sus huevecillos, las larvas infectadas (las larvas rojas de los ácaros trombicúlidos, son las únicas que se alimentan del hospedador) inoculan microorganismos en la piel. Las larvas rojas infectadas se identifican particularmente en zonas donde hay vegetación espesa de matorrales, durante la temporada de lluvias en que los ácaros ponen sus huevecillos.



La fiebre fluvial japonesa es endémica en las zonas oriental y meridional de Asia, norte de Australia e islas de los océanos Pacífico en su región occidental e Índico. Las infecciones son prevalentes en estas regiones; en algunas zonas más de 3% de la población tiene la infección o queda reinfecteda cada mes. La inmunidad desaparece después de uno a tres años y el microorganismo muestra una notable diversidad antigénica.

## Manifestaciones clínicas

La enfermedad varía desde leve y autorremite hasta la forma letal. Después de un periodo de incubación de seis a 21 días, el comienzo se caracteriza por fiebre, cefalea, mialgias, tos y síntomas gastrointestinales. Algunos individuos se recuperan de manera espontánea después de unos días. La descripción de un caso clásico incluye una escara en el sitio donde se alimentó el trombicúlido, linfadenopatía regional y maculopápulas, signos que rara vez aparecen en pacientes nativos. Menos de 50% de personas del hemisferio occidental muestra una escara y menos de 40% presenta una erupción (entre el cuarto y el sexto días de la enfermedad). En forma típica los casos graves incluyen encefalitis y neumonía intersticial por daño vascular. El índice de mortalidad en casos clásicos no tratados es de 7%, pero quizá sea menor si se diagnostican todos los casos leves o benignos.

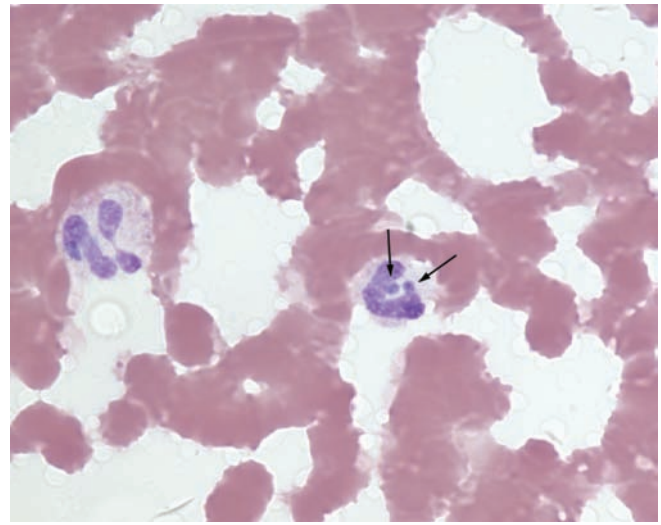
## Diagnóstico y tratamiento

Los elementos básicos del diagnóstico de laboratorio son los métodos serológicos (IFA, inmunoperoxidasa indirecta y enzimoimmunoanálisis), y la amplificación de los genes de *Orientia* a partir de las escaras y la sangre utilizando PCR también es una estrategia efectiva. Los pacientes son tratados con doxiciclina (100 mg dos veces al día por vía oral durante siete a 15 días), azitromicina (500 mg por vía oral durante 3 días) o cloranfenicol (500 mg cuatro veces al día por vía oral durante siete a 15 días). Algunos casos de fiebre fluvial japonesa en Tailandia son causados por cepas resistentes a doxiciclina o cloranfenicol, pero susceptibles a la azitromicina y la rifampicina.

## ERLIQUIOSIS Y ANAPLASMOSIS

Las erliquiosis son infecciones febriles agudas causadas por miembros de la familia Anaplasmataceae, compuestas de microorganismos intracelulares obligados, transmitidos por garrapatas; la componen cuatro géneros: *Ehrlichia*, *Anaplasma*, *Wolbachia* y *Neorickettsia*. Las bacterias residen en reservorios vertebrados y tienen como destino las vacuolas de células hematopoyéticas (fig. 174-4). Dos especies de *Ehrlichia* y otra de *Anaplasma* son transmitidas al humano por las garrapatas e inducen una infección que puede ser grave y tener prevalencia alta. *Ehrlichia chaffeensis*, microorganismo de la HME, infecta predominantemente células fagocíticas mononucleares. *Ehrlichia ewingii* y *A. phagocytophilum* infectan neutrófilos.

*Ehrlichia* y *Anaplasma* se perpetúan por la transmisión horizontal de garrapata-mamífero-garrapata y sólo en forma accidental e inadvertida son infectados los humanos. *Wolbachia* origina enfermedades humanas causadas por filariosis, porque son importantes para la viabilidad y patogenicidad de estas últimas; una estrategia para controlar la filariosis es que los



**Figura 174-4** Frotis de sangre periférica de una persona con anaplasmosis granulocitotrófica humana. Un neutrófilo contiene dos mórulas (vacuolas llenas de *A. phagocytophilum*). (Por cortesía del Dr. J. Stephen Dumler.)

antibióticos actúen predominantemente contra wolbachiae. Las neorickettsias parasitan duelas que a su vez parasitan caracoles acuáticos, peces e insectos. Se ha descrito solamente una forma humana de neorickettsiosis: la fiebre sennetsu, una infección similar a la mononucleosis, identificada por primera vez en 1953, y que quizá se deba a la ingestión de carne cruda de peces que portan duelas infectadas por *N. sennetsu*.

## ERLIQUIOSIS MONOCITOTRÓFICA HUMANA

### Epidemiología

Hasta noviembre de 2009, se habían notificado 5 496 casos de infección por *E. chaffeensis* a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sin embargo la vigilancia prospectiva activa ha demostrado una incidencia incluso de 414 casos por 100 000 personas en algunas regiones de ese país. Muchas de las infecciones por *E. chaffeensis* son identificadas en estados de las zonas surcentral, suroriental y de la mitad de la costa atlántica, pero también se ha sabido de casos en California, Nueva York y Minnesota. La garrapata texana (*A. americanum*) es el vector que en todas las fases de su vida se alimenta del venado cola blanca, que es el principal reservorio. Los perros y los coyotes también fungen como reservorios y suelen carecer de manifestaciones clínicas. Los pacientes señalan picaduras y exposición a garrapatas, a menudo en áreas rurales y sobre todo de mayo a julio. La mediana de edad de personas con HME es de 53 años; aunque se sabe de algunas infecciones graves y fatales en niños. De los sujetos con HME, 61% es del sexo masculino.

### Manifestaciones clínicas

*Ehrlichia chaffeensis* se disemina por vía hematogena desde el depósito de sangre de la piel, creado por la garrapata al alimentarse. Después de un periodo de incubación con una mediana de ocho días aparece la enfermedad. Las manifestaciones clínicas son indiferenciadas y comprenden fiebre (96% de los casos), cefalea (72%), mialgias (68%) y malestar general (77%). Algunos signos observados con menor frecuencia son náusea, vómito y diarrea (25 a 57%); tos (28%); eritemas (26% en forma global y 6% como sintomatología inicial), y confusión (20%). La HME puede ser grave: 62% de individuos con la enfermedad corroborada requiere hospitalización y en promedio, 3% fallece. Las complicaciones graves incluyen síndromes similares a choque, de tipo tóxico o séptico, síndrome de disnea del adulto, insuficiencia cardíaca, hepatitis, meningoencefalitis, hemorragia y en personas inmunodeficientes, infección sobreaguda. Los datos de estudios de laboratorio son útiles para el diagnóstico diferencial de HME; 61% de los enfermos tiene leucopenia (inicialmente linfopenia y más adelante neutropenia); 73% tiene trombocitopenia y 84%, mayores valores séricos de aminotransferasas hepáticas. A pesar de las cifras bajas en las biometrías hemáticas, la médula ósea es hiper celular y puede haber

granulomas no caseosos. La vasculitis no es componente de erliquiosis monocitotrófica humana (HME).

### Diagnóstico

La HME puede ser fatal y por ello se necesita la antibioticoterapia de tipo empírico basada en el diagnóstico clínico; los elementos para fundar el diagnóstico son fiebre con la exposición sabida a garrapatas en las tres semanas anteriores, trombocitopenia, leucopenia, o ambas y mayor actividad de aminotransferasas séricas. En <10% de los frotis de sangre periférica se identifican mórulas. La HME aguda se confirma por la técnica de amplificación de PCR de ácidos nucleicos de *E. chaffeensis* en sangre obtenida antes de comenzar la administración de doxiciclina. El serodiagnóstico en retrospectiva necesita que el cuadro clínico sea congruente y constante y que haya un incremento en las concentraciones de anticuerpos de *E. chaffeensis* de cuatro tantos, hasta  $\geq 1:64$  en pares de sueros obtenidos con una diferencia de casi tres semanas. Se necesitan para identificar HME y HGA métodos diagnósticos específicos independientes.

### ■ ERLIQUIOSIS TIPO EWINGII

*Ehrlichia ewingii*, originalmente un patógeno de neutrófilos que originaba cojera febril en perros, se asemeja a *E. chaffeensis* en su garrapata vectora (*A. americanum*) y en lo referente a vertebrados que actúan como reservorios (venado cola blanca y perros). La enfermedad por *E. ewingii* es semejante, aunque menos intensa que la HME. La mayor parte de los casos se ha observado en personas inmunodeficientes. No se cuenta con un método diagnóstico específico de la erliquiosis tipo ewingii.

### TRATAMIENTO Erliquiosis

La doxiciclina es eficaz contra HME y contra la erliquiosis ewingii. La administración de este antibiótico (100 mg por vía oral o intravenosa dos veces al día) o tetraciclina (250 a 500 mg por vía oral cada 6 h) disminuye la hospitalización y acorta la duración de la fiebre. *Ehrlichia chaffeensis* no es susceptible al cloranfenicol *in vitro* y el empleo de este antibiótico ha generado controversias. Algunos señalamientos corroboran la persistencia de *E. chaffeensis* en seres humanos, pero el dato es raro; muchas infecciones son curadas por ciclos breves de doxiciclina (continuar su administración tres a cinco días después de la defervescencia). La rifampicina, a pesar de no haber sido estudiada de manera adecuada, pudiera ser un fármaco útil en casos en que esté contraindicada la doxiciclina.

### Prevención

La HME y la erliquiosis ewingii se evitan si la persona no tiene contacto con garrapatas en áreas endémicas. El empleo de ropas protectoras y repelentes contra los ácaros, la búsqueda cuidadosa de su presencia en el cuerpo después de exposiciones y la eliminación inmediata de las garrapatas adheridas, disminuyen notablemente el riesgo de infección.

### ■ ANAPLASMOSIS GRANULOCITOTRÓFICA DE SERES HUMANOS

#### Epidemiología

En Estados Unidos, hasta el mes de noviembre de 2009 se habían notificado 6 218 casos de HGA a los CDC, muchos de ellos provenientes de estados del medio oeste y el noreste; la distribución por casos es similar a la de la enfermedad de Lyme, porque comparten la misma garrapata vectora, *I. scapularis*. En Estados Unidos, los ratones de patas blancas, las ardillas y el venado cola blanca, y en Europa el venado rojo son reservorios naturales de *A. phagocytophilum*. La incidencia de HGA alcanza su máximo de mayo a julio, pero la enfermedad puede surgir en cualquier mes del año, después de exposición a las garrapatas *Ixodes*. La HGA suele afectar varones (57%) y adultos mayores (mediana de edad, 51 años).

#### Manifestaciones clínicas

La frecuencia serológica es importante en regiones endémicas y por ello es posible que muchos sujetos presenten infecciones subclínicas. El periodo de incubación de la HGA es de cuatro a ocho días y después de él la enfermedad se manifiesta en la forma de fiebre (91% de los casos),

mialgias (77%), cefalea (77%) y malestar general (94%). Pocos pacientes presentan náusea, vómito o diarrea (16 a 38%); tos (21%), o confusión (17%). Casi invariablemente la erupción (6%) es eritema migratorio confluyente atribuible a enfermedad de Lyme. Muchas personas presentan trombocitopenia (69%), leucopenia (48%) o ambas, con aumento de la actividad de aminotransferasa hepática en suero (71%).

Las complicaciones graves aparecen más a menudo en los ancianos e incluyen síndrome de disnea del adulto, un síndrome similar al choque tóxico e infecciones por oportunistas, que pueden ser fatales. La meningocelalitis no ha sido corroborada concluyentemente junto con HGA, pero se han señalado casos de afección del plexo braquial y polineuropatía desmielinizante. En lo referente a la HGA, 7% de los pacientes necesita cuidados intensivos y el índice de mortalidad es de 0.5%. La vasculitis y los granulomas no son componentes de HGA. Se sabe de infecciones coexistentes por *Borrelia burgdorferi* y *Babesia microti* (transmitidas por las mismas garrapatas), pero son pocas las pruebas de que realmente las entidades coexistan o persistan.

### Diagnóstico

Es importante incluir en el diagnóstico diferencial a padecimientos similares a influenza, durante estaciones en que está activa la garrapata *Ixodes* (mayo a diciembre) y HGA, especialmente después de picadura o exposición a garrapatas. La trombocitopenia, la leucopenia o el incremento de los valores séricos de aminotransferasa de alanina o aspartato, todas ellas coincidentes, incrementan la posibilidad de HGA. Muchos individuos con HGA generan anticuerpos contra el microorganismo de la enfermedad de Lyme, sin que presenten signos clínicos compatibles con esta entidad. De este modo, se debe incluir a la HGA en el diagnóstico diferencial de alguna sintomatología atípica de enfermedad grave de Lyme. En 20 a 75% de las infecciones el diagnóstico se puede confirmar por los datos del estudio de un frotis de sangre periférica en busca de mórulas y neutrófilos. La práctica de PCR en sangre de individuos con enfermedad activa antes de recibir doxiciclina es una técnica sensible y específica. El diagnóstico serológico tiene carácter retrospectivo y necesita que se demuestre un incremento cuádruple en la cuantificación de anticuerpos contra *A. phagocytophilum* (hasta  $\geq 1:80$ ) en pares de muestras de suero obtenidas con una diferencia de un mes. Puesto que la seroprevalencia es alta en ciertas regiones, no debe utilizarse una sola cuantificación durante la fase aguda para establecer el diagnóstico.

### TRATAMIENTO Anaplasmosis granulocitotrófica humana

No se han realizado estudios prospectivos de tratamiento de la HGA. Sin embargo, es eficaz la doxiciclina (100 mg, dos veces al día). El uso de la rifampicina se acompaña de mejoría de la HGA en embarazadas y niños. La defervescencia se observa en término de 24 a 48 h en muchos pacientes tratados.

### Prevención

La prevención de la HGA exige evitar el contacto con garrapatas. La transmisión se corrobora incluso 4 h después de la picadura de los insectos.

### FIEBRE Q

El agente que causa la fiebre Q es *C. burnetii*, un microorganismo intracelular pequeño que sólo pudo cultivarse hasta fecha reciente en un medio acelular. *Coxiella burnetii*, un cocobacilo pleomórfico con una pared celular gramnegativa, sobrevive en ambientes adversos; escapa a la eliminación intracelular en los macrófagos al inhibir el paso final de la maduración del fagosoma (fusión de la catepsina), y presenta adaptación al medio ácido interno de ese organelo mediante la producción de superóxido dismutasa. La infección por *C. burnetii* induce distintas respuestas de inmunomodulación, que varían desde la inmunosupresión en la fiebre Q crónica hasta la producción de anticuerpos, en particular contra el músculo liso y el cardíaco.

La fiebre Q comprende dos síndromes clínicos amplios: infección aguda o crónica. La respuesta inmunitaria del hospedador (más que la cepa infectante) es el elemento que muy probablemente rija la aparición de la fiebre Q crónica. *Coxiella burnetii* sobrevive en monocitos de individuos con fiebre Q crónica, pero no en las mismas células de personas



con fiebre Q aguda o de individuos no infectados. La anulación de la actividad bactericida del monocito infectado por *C. burnetii* al parecer se asocia a producción excesiva de interleucina 10. La relación CD4+/CD8+ disminuye en la endocarditis por fiebre Q. En personas con la fiebre aguda se identifican muy pocos microorganismos y una intensa reacción celular, en tanto que en la forma crónica se identifican muchos microorganismos y una respuesta celular moderada. El control inmunitario de *C. burnetii* depende de los linfocitos T, pero entre 80 y 90% del material de aspiración de la médula ósea obtenido después que el paciente se restableció de la fiebre Q, contiene DNA del microorganismo.

## Epidemiología

La fiebre Q es una zoonosis. Los animales a partir de los cuales se produce la infección de humanos incluyen ganado vacuno, ovino y caprino infectado. Sin embargo, se sabe también que gatos, conejos, palomas y perros transmiten el microorganismo a los humanos. El reservorio silvestre lo constituyen muchas especies, como garrapatas, coyotes, zorros grises, zorrillos, mapaches, conejos, venados, ratones, osos, aves y zari-güeyas. En las hembras, *C. burnetii* se localiza en el útero y las glándulas mamarias. La infección se reactiva durante el embarazo y después de la aplicación de radioterapia en modelos animales. En la placenta se identifica un número importante de *C. burnetii* y en el momento del parto, estos microorganismos son liberados al aire y la infección aparece después que el hospedador susceptible inhala las partículas en aerosol. Las tormentas de viento pueden generar aerosoles de *C. burnetii* meses después de que el suelo fuera contaminado durante el parto. Se ha sabido de casos de infección de personas a 18 km de la fuente de contaminación. Puesto que se dispersa con facilidad como aerosol, *C. burnetii* constituye un agente con potencial de uso en ataques bioterroristas, con una tasa de infectividad alta y neumonía como manifestación principal.

La identificación de la fuente de un brote de fiebre Q puede constituir un reto. En 2005, un brote de fiebre Q en un rancho para embarque de caballos en Colorado se debió a la diseminación de la infección a partir de dos rebaños de cabras que habían sido compradas por los dueños del lugar. Las pruebas de PCR confirmaron la presencia de *C. burnetii* en la tierra y entre las cabras. De 138 personas que habitaban en un área de 1.6 km en torno al rancho y que también se sometieron a análisis, 11 (8%) mostraron pruebas de infección por *C. burnetii*, y ocho de estos individuos no habían tenido contacto directo con el rancho.

Los individuos en riesgo de contagiarse de la fiebre incluyen los que trabajan en rastros, veterinarios, granjeros y otras personas en contacto con animales infectados, particularmente los neonatos o productos de la concepción. La hembra expulsa el microorganismo por la leche, semanas a meses después del parto. La ingestión de leche contaminada en algunas regiones geográficas probablemente constituye la vía principal de transmisión en humanos, si bien los datos experimentales sobre esta situación son contradictorios. En casos raros, se ha sabido de transmisión entre seres humanos luego que una mujer infectada dio a luz a su hijo, después de autopsia de un sujeto infectado o por transfusión de sangre. Algunos datos sugieren que *C. burnetii* también puede ser transmitida por contacto sexual. Sin embargo, la mayor parte de los casos de la enfermedad son consecuencia de inhalación de aerosoles contaminados. El hecho de aplastar una garrapata infectada con los dedos ha permitido la transmisión de la fiebre Q; la implicación de este fenómeno es que puede presentarse inoculación por vía percutánea.



Las infecciones por *C. burnetii* aparecen en casi todos los sitios geográficos, excepto en Nueva Zelanda y la Antártida. De esta manera, la fiebre Q puede relacionarse con los viajes. El número de casos informados de fiebre Q en Estados Unidos varía entre 28 y 54 por año. Más de 70% de los mismos afectan a varones, y los meses de abril a junio constituyen el periodo más común para el contagio. La fiebre Q sigue siendo frecuente en Australia, donde ocurren 30 casos por millón de habitantes cada año. Los casos entre trabajadores de rastros en Australia declinaron en forma dramática como resultado de un programa de vacunación. En Nueva Zelanda tuvo inicio un brote de fiebre Q en 2007, y para agosto de 2009 se habían comunicado más de 2 000 casos. La neumonía constituyó una manifestación común en este brote, que pareció deberse de manera primordial a la transmisión a partir de cabras infectadas.

Las manifestaciones principales de la fiebre Q aguda varían de acuerdo con la región geográfica (p. ej., neumonía en Nueva Escocia y hepa-

titis granulomatosa en Marsella). Las diferencias quizá traduzcan la vía que sigue la infección, es decir, en el caso de la hepatitis, la ingestión de leche contaminada y en el de la neumonía, la inhalación de aerosoles contaminados.

La niñez y la juventud al parecer son elementos que protegen de la infección por *C. burnetii*. En un gran brote ocurrido en Suiza, la frecuencia de infección sintomática fue cinco veces mayor en sujetos que tenían más de 15 años de edad, que entre quienes tenían menos de esa edad. En muchos brotes, hay un mayor ataque de varones que de mujeres; para explicar este fenómeno se propone que las hormonas femeninas tienen un efecto protector parcial.

## Manifestaciones clínicas

**Fiebre Q aguda** Después de un periodo de incubación de tres a 30 días, 1 070 enfermos con fiebre Q aguda en el sur de Francia presentaron hepatitis (40%), neumonía y hepatitis (20%), neumonía (17%), fiebre aislada (14%), afectación del SNC (2%), y pericarditis y miocarditis (1%). Otras manifestaciones menos comunes son colecistitis alitiásica, pancreatitis, linfadenopatía, rotura esplénica espontánea, anemia hipoplásica transitoria, necrosis de la médula ósea, anemia hemolítica, hemofagocitosis histiocítica, neuritis óptica y eritema nudoso.

Los síntomas de la fiebre Q aguda son inespecíficos y los más frecuentes son fiebre, fatiga extraordinaria y cefalea muy intensa, con frecuencia retroorbitaria. Otros más incluyen escalofrío, sudor, náusea, vómito y diarrea, que aparecen en 5 a 20% de los pacientes. La tos afecta aproximadamente a 50% de los individuos, con neumonía por fiebre Q. Pocas veces se observan manifestaciones de la fiebre aguda en el sistema nervioso; sin embargo, en un brote en el Reino Unido, 23% de 102 individuos tuvo signos y síntomas neurológicos como manifestaciones principales. En 4 a 18% de los enfermos puede surgir una erupción inespecífica. El recuento de la biometría hemática y de los leucocitos es normal. La trombocitopenia aparece aproximadamente en 25% de los pacientes y a menudo durante la etapa de recuperación hay trombocitosis reactiva (el número de plaquetas a veces rebasa los  $10^6/\mu\text{l}$ ). En la radiografía de tórax se advierten a veces opacidades similares a las que se identifican en la neumonía por otras causas, pero la presencia de opacidades esféricas múltiples en individuos que se encuentran en áreas endémicas sugiere el diagnóstico de neumonía por fiebre Q.

En ocasiones la fiebre Q aguda complica el embarazo. En una serie, el ataque durante el embarazo originó nacimiento prematuro en 35% de las mujeres, y aborto o muerte neonatal en 43%. La muerte neonatal (previa o reciente) y el peso bajo al nacer son tres veces más frecuentes en mujeres con seropositividad para *C. burnetii*.

**Síndrome de fatiga posterior a fiebre Q** Es posible que se presente fatiga durante un periodo largo tras la fiebre Q, y puede acompañarse de una constelación sintomática que incluye cefalea, sudoración, artralgia, mialgia, visión borrosa, fasciculaciones, y linfadenopatía dolorosa. En las personas afectadas se detectó la persistencia crónica de un complejo de componentes celulares de *Coxiella* sin capacidad infectante pero que no sufre biodegradación, a la vez que sus antígenos y lipopolisacáridos específicos. Los pacientes que desarrollan este síndrome son portadores con más frecuencia de HLA-DRB1\*11 y del genotipo 2/2 del microsatélite del intrón 1 del interferón gamma.

**Fiebre Q crónica** La variante crónica de la fiebre Q, que denota casi siempre la presencia de endocarditis, se observa a menudo en personas que tenían ya una valvulopatía cardíaca, inmunosupresión o insuficiencia renal crónica. Por lo general no hay fiebre o surge febrícula. Las vegetaciones valvulares se detectan solamente en 12% de sujetos por ecocardiografía transtorácica, pero el índice de detección es mayor si se usa la ecocardiografía transesofágica. Las vegetaciones observadas en la endocarditis por fiebre Q crónica son diferentes de las que aparecen en la endocarditis bacteriana y se manifiestan en las valvas en la forma de nódulos cubiertos por endotelio. Se necesita que el médico sospeche su presencia para hacer un diagnóstico preciso. Los pacientes con fiebre Q crónica muchas veces padecen la infección durante más de un año antes de que se establezca el diagnóstico. Es importante suponer que existe la enfermedad en toda persona con endocarditis y negatividad de cultivos. Además, todos los pacientes con valvulopatía cardíaca y una erupción purpúrica inexplicable, insuficiencia renal, accidente vascular cerebral,

insuficiencia cardiaca congestiva o con varias de las manifestaciones, deben ser sometidos a pruebas para detectar infección por *C. burnetii*. Las personas con fiebre Q crónica tienen hepatomegalia, esplenomegalia o ambas, que en combinación con la presencia de factor reumatoide, aceleración de la velocidad de eritrosedimentación, una concentración alta de proteína C reactiva, mayores concentraciones de globulina gamma (incluso 60 a 70 g/L), solas o combinadas, sugieren el diagnóstico. Otras manifestaciones de fiebre Q crónica son la infección de prótesis vasculares, aneurismas y huesos, así como infección crónica de incisiones en esternón. Las manifestaciones poco comunes comprenden trombocitopenia crónica, crioglobulinemia mixta y *livedo reticularis*.

### Diagnóstico

El aislamiento de *C. burnetii* a partir de la capa de leucocitos de muestras de sangre o de muestras hícticas mediante la técnica de centrifugación y cultivo es sencilla, pero se requiere para su realización un laboratorio con nivel 3 de bioseguridad. La PCR permite la detección de DNA de *C. burnetii* en especímenes hícticos, sin excepción de las muestras incluidas en parafina. Los estudios serológicos son el recurso diagnóstico más utilizado. La inmunofluorescencia indirecta es una técnica sensible y específica y constituye la más indicada. El factor reumatoide debe ser adsorbido de la muestra antes de realizar la prueba. La cuantificación de IgG de 1:800 o mayor, contra el antígeno de fase I (es decir, *C. burnetii* en condiciones naturales, con lipopolisacáridos conservados) sugiere fiebre Q crónica; en la infección de este tipo, la cuantificación de anticuerpos contra el antígeno de fase I suele ser mucho mayor que contra el antígeno de fase II (es decir, *C. burnetii* con lipopolisacáridos truncados, que se asocian a delecciones genéticas ocurridas en el transcurso de las diluciones en el laboratorio). La situación contraria es válida en la infección aguda, donde puede demostrarse un incremento de cuatro tantos en la concentración de las muestras de suero de fase aguda y de convalecencia.

### TRATAMIENTO Fiebre Q

Por lo general se obtienen buenos resultados con la administración de 100 mg de doxiciclina dos veces al día durante 14 días, en la fiebre Q aguda. Las quinolonas también son eficaces. Cuando se diagnostica fiebre Q en una embarazada, se recomienda utilizar trimetoprim-sulfametoxazol durante toda la gestación. Un estudio mostró que no existieron muertes fetales pero sí reducción sustancial de las complicaciones obstétricas en un grupo de pacientes con fiebre Q tratadas con trimetoprim-sulfametoxazol.

El tratamiento de la fiebre Q crónica es difícil y obliga a la vigilancia cuidadosa. La adición de hidroxiquina (para alcalinizar el fagolisosoma) hace que la doxiciclina adquiera capacidad bactericida contra *C. burnetii* y en la actualidad esta combinación es el régimen preferido. La combinación de doxiciclina (100 mg dos veces al día) e hidroxiquina (200 mg tres veces al día; la concentración plasmática se conserva en valores de 0.8 a 1.2 µg/ml) durante 18 meses, es mejor que la combinación de doxiciclina y ofloxacina. Entre 21 pacientes que recibieron doxiciclina e hidroxiquina, uno murió a consecuencia de una complicación quirúrgica, dos aún se encontraban en tratamiento al concluir el estudio, uno todavía se estaba evaluando y en 17 se había logrado la curación. La duración promedio del tratamiento fue de 31 meses. En el grupo con ofloxacina y doxiciclina, en que se incluyeron 14 pacientes, uno murió, uno aún se encontraba en tratamiento, siete habían presentado recaída y cinco se encontraban curados al concluir el estudio. El tratamiento óptimo de la endocarditis por fiebre Q obliga a cuantificar la concentración inhibitoria mínima (MIC, *minimal inhibitory concentration*) de doxiciclina, propia del microorganismo que afecta al paciente y a medir los valores del antibiótico en suero. La relación de la concentración sérica/MIC de doxiciclina de una unidad o mayor se acompaña con disminución rápida en la concentración de anticuerpos de fase I con el régimen de doxiciclina-hidroxiquina. Es importante advertir a toda persona que recibirá el régimen anterior, la posibilidad de fotosensibilidad y efectos tóxicos en retina. La combinación de doxiciclina-hidroxiquina obtuvo buenos resultados en una

persona con infección por VIH y endocarditis por fiebre Q. El tratamiento de la fiebre Q crónica a veces es complicado por la reacción de Jarisch-Herxheimer. El tratamiento de los aneurismas aórticos infectados por *C. burnetii* es el mismo que se hace en la endocarditis por fiebre Q. A menudo se necesita una intervención quirúrgica.

Si es imposible utilizar la combinación de doxiciclina e hidroxiquina, el régimen debe incluir como mínimo dos antibióticos activos contra *C. burnetii*. Se ha utilizado con buenos resultados rifampicina (300 mg una vez al día) en combinación con doxiciclina (100 mg dos veces al día) o ciprofloxacina (750 mg dos veces al día). No se ha precisado la duración óptima de la antibioticoterapia contra la fiebre Q crónica. Se recomienda un mínimo de tres años de tratamiento e interrumpirlo sólo si la cuantificación de anticuerpos IgA de fase I es de 1:50 o menor y la de IgG de fase I es de 1:200 o menor.

Los pacientes con fiebre Q aguda y lesiones en válvulas cardiacas nativas (p. ej., válvula aórtica bivalva), válvulas protésicas o material protésico intravascular, deben someterse a vigilancia serológica cada cuatro meses durante dos años. Si la cuantificación de IgG contra antígenos de fase I es >1:800, se justifica la realización de otras pruebas. Algunos expertos recomiendan que los pacientes con valvulopatía y fiebre Q aguda reciban doxiciclina e hidroxiquina para prevenir la evolución a fiebre Q crónica. En las mujeres en que se detecta un perfil serológico compatible con fiebre Q crónica tras el parto, deben administrarse hidroxiquina y doxiciclina durante un año.

**TRATAMIENTO CON FÁRMACOS BIOLÓGICOS MODIFICADORES** El interferón gamma produjo buenos resultados en el tratamiento de un niño de tres años con fiebre, dolor abdominal y trombocitopenia por *C. burnetii*, que no había sido erradicada con los antibióticos comunes. Muchas personas con hepatitis granulomatosa por fiebre Q presentan fiebre persistente que no mejora con los antibióticos. En estos casos, la administración de 0.5 mg de prednisona/kg de peso ha logrado defervescencia en término de dos a 15 días y se disminuye en los siguientes 30 días paulatinamente la dosis del glucocorticoide.

### Profilaxis

La vacuna con microorganismos completos (Q-Vax) autorizada y distribuida en Australia evita eficazmente la fiebre Q en trabajadores de rastos. Antes de aplicarla, se practica una cutirreacción intradérmica con vacuna diluida de *C. burnetii*, se hacen estudios serológicos y se busca el antecedente de posible fiebre Q. La vacuna se usa solamente en individuos sin el antecedente de la fiebre y con resultados negativos en los estudios serológicos y las cutirreacciones.

Las prácticas adecuadas en la cría de animales son importantes para evitar la contaminación amplia del entorno con *C. burnetii*. Entre ellas están aislar a las hembras que abortan, hasta 14 días; elevar la altura de los comederos para que las excretas no contaminen el alimento; destruir materiales abortados (p. ej., quemar y enterrar membranas fetales y animales mortinatos) y utilizar mascarillas y guantes al manipular los materiales de un aborto. En el entorno de investigación se utilizarán únicamente hembras preñadas seronegativas y sólo se permitirá el uso de animales seronegativos en unidades de convivencia con mascotas.

Durante un brote de fiebre Q y hasta cuatro semanas después de controlarlo, no deben aceptarse donaciones de sangre de las personas que habitan en el área afectada.

### AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen cumplidamente las contribuciones del Dr. Didier Raoult en las ediciones previas de este capítulo.

### LECTURAS ADICIONALES

- BAKKEN JS, DUMLER S: Human granulocytic anaplasmosis. *Infect Dis Clin North Am* 22:433, 2008
- BECHAH Y et al: Epidemic typhus. *Lancet Infect Dis* 8:417, 2008
- CHAPMAN AS et al: Cluster of sylvatic epidemic typhus cases associated with flying squirrels, 2004–2006. *Emerg Infect Dis* 15:1005, 2009
- et al: Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever, ehrlichioses, and anaplasmosis—United States. *MMWR Recomm Rep* 55:1, 2006

DE SOUSA R et al: Host- and microbe-related risk factors for and pathophysiology of fatal *Rickettsia conorii* infection in Portuguese patients. *J Infect Dis* 198:576, 2008

HARRIS RJ et al: Long-term persistence of *Coxiella burnetii* in the host after primary Q fever. *Epidemiol Infect* 124:543, 2000

HECHEMY KE et al (eds): *Century of Rickettsiology: Emerging, Reemerging Rickettsioses, Molecular Diagnostics, and Emerging Veterinary Rickettsioses*. Malden, MA, Blackwell Scientific, 2006

HOLMAN RC et al: Analysis of risk factors for fatal Rocky Mountain spotted fever: Evidence for superiority of tetracyclines for therapy. *J Infect Dis* 184:1437, 2001

MCQUISTON JH et al: National surveillance and the epidemiology of Q fever in the United States, 1978–2004. *Am J Trop Med Hyg* 75:36, 2006

PADDOCK CD et al: *Rickettsia parkeri* rickettsiosis and its clinical distinction from Rocky Mountain spotted fever. *Clin Infect Dis* 47:1188, 2008

RAOULT D et al: Q fever 1985–1998. Clinical and epidemiologic features of 1,383 infections. *Medicine (Baltimore)* 79:109, 2000

WALKER DH: Rickettsiae and rickettsial infections: The current state of knowledge. *Clin Infect Dis* 45(Suppl1):539, 2007

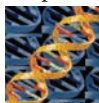
— et al: Emerging and re-emerging tick-transmitted rickettsial and ehrlichial infections. *Med Clin North Am* 92:1345, 2008

# CAPÍTULO 175

## Infecciones por micoplasmas

R. Doug Hardy

Los micoplasmas son procariotas de la clase Mollicutes. Su tamaño (150 a 350 nm) se acerca más al de los virus que al de las bacterias. Sin embargo, a diferencia de los primeros, los micoplasmas crecen en un medio de cultivo libre de células; de hecho, son los microorganismos más pequeños capaces de tener multiplicación independiente.



Se secuenciaron los genomas completos de muchas especies de *Mycoplasma*, y se observó que son de los genomas procariotas más pequeños. La información obtenida de la secuenciación de estos genomas ayudó a identificar al grupo de genes que se requiere como mínimo para la vida celular. La ausencia de genes relacionados con la síntesis de aminoácidos, y con el metabolismo de los ácidos grasos y el colesterol determinan la dependencia parasitaria o saprofítica de los micoplasmas de un hospedador para la obtención de nutrientes exógenos, y hace necesario el uso de medios de cultivo complejos para microorganismos de cultivo difícil. Los micoplasmas carecen de pared celular y se encuentran sólo limitados por una membrana celular. La ausencia de la pared celular explica la inactividad de los antibióticos betalactámicos (penicilinas y cefalosporinas) contra las infecciones producidas por estos microorganismos.

En el ser humano se han aislado por lo menos 13 especies de *Mycoplasma*, dos especies *Acholeplasma* y dos más de *Ureaplasma*. Se piensa que la mayor parte de estas especies forma parte de las floras normales de las membranas mucosas oral y urogenital. Sólo se ha demostrado de manera definitiva que cuatro especies (*M. pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* y *Ureaplasma parvum*) son patógenas en personas inmunocompetentes. *Mycoplasma pneumoniae* afecta sobre todo las vías respiratorias, en tanto *M. hominis*, *U. urealyticum* y *U. parvum* se relacionan con distintos trastornos genitourinarios e infecciones neonatales. Algunos datos indican que *Mycoplasma genitalium* puede desencadenar enfermedad en el ser humano. Otros micoplasmas pueden producir enfermedad en personas inmunocomprometidas.

### MYCOPLASMA PNEUMONIAE

#### PATOGENICIDAD

Suele considerarse que *M. pneumoniae* actúa como un patógeno extracelular. Si bien se ha demostrado que el microorganismo se ubica y multiplica en el interior de las células humanas, no se sabe si estos sucesos intracelulares contribuyen a la patogénesis de la enfermedad. *Mycoplasma pneumoniae* se adhiere a las células ciliadas del epitelio respiratorio por medio de un organelo terminal complejo que se encuentra en

uno de sus polos. La citoadherencia se produce por mediación de adhesinas de interacción y proteínas accesorias acumuladas en este organelo. Después de la unión extracelular, *M. pneumoniae* causa lesión al tejido respiratorio del hospedador. Se piensa que el mecanismo de lesión ocurre por medio de la producción de peróxido de hidrógeno, así como de una citotoxina de ribosilación del ADP que genera vacuolización y se identificó en fecha reciente, que guarda mucha similitud con la toxina pertussis. Debido a que los micoplasmas carecen de pared celular, tampoco cuentan con los estimuladores del sistema inmunitario innato que derivan de la pared celular, como el lipopolisacárido, el ácido lipoteicoico y los fragmentos de mureína (peptidoglucano). A pesar de esto, las lipoproteínas de la membrana celular del micoplasma parecen tener propiedades inflamatorias, quizá al actuar a través de los receptores tipo Toll (TLR, *toll-like receptors*; en especial, TLR2) sobre los macrófagos y otras células. Los especímenes de biopsia pulmonar obtenidos de pacientes con infección respiratoria por *M. pneumoniae* revelan un proceso inflamatorio que afecta a la tráquea, los bronquiolos y el tejido peribronquial, con un infiltrado monocítico que coincide con un exudado luminal de leucocitos polimorfonucleares.

La evidencia experimental indica que la mayor parte de las defensas del hospedador contra la infección por micoplasma en los pulmones deriva de la inmunidad innata, en tanto la inmunidad celular podría de hecho desempeñar una función inmunopatogénica, al exacerbar la neumatía generada por el micoplasma. La inmunidad humoral parece proveer protección contra la diseminación de la infección por *M. pneumoniae*; los pacientes con inmunodeficiencias de tipo humoral no desarrollan neumatía más grave que aquéllos con inmunocompetencia durante las fases agudas de la infección, pero padecen con más frecuencia infecciones diseminadas que tienen como consecuencia varios síndromes; a saber: artritis, meningitis y osteomielitis. La inmunidad que se genera después de las infecciones graves por *M. pneumoniae* confiere una protección mayor y es más duradera que la que se adquiere tras las infecciones leves. Se refieren segundos cuadros reales de neumonía por *M. pneumoniae* con poca frecuencia.

#### ■ EPIDEMIOLOGÍA



La infección por *M. pneumoniae* se detecta en todo el mundo. Es probable que la incidencia de la enfermedad en vías respiratorias superiores por *M. pneumoniae* sea hasta 20 veces la correspondiente a la neumonía que genera el microorganismo. La infección se disemina de una persona a otra mediante gotas finas de secreciones respiratorias, que se expulsan al toser, y se calcula que induce enfermedad clínica en 80% de los casos. El periodo de incubación de *M. pneumoniae* es de dos a cuatro semanas; por ende, la evolución temporal de la infección en una población específica puede ser de varias semanas. Las tasas de enfermedad intrafamiliar alcanzan hasta 84% entre los niños y 41% en los adultos. Es frecuente que se presenten brotes de enfermedad por *M. pneumoniae* en instituciones, como bases militares, escuelas con internado y campamentos de verano. Las infecciones tienden a ser endémicas, con epidemias esporádicas cada cuatro a siete años. No existe una pauta estacional.



Más importante aún, *M. pneumoniae* es una causa importante de enfermedad respiratoria adquirida en la comunidad, tanto en niños como en adultos, y con frecuencia se le agrupa con *Chlamydia pneumoniae* y especies de *Legionella* como los agentes bacterianos más importantes entre los que causan neumonía “atípica” adquirida en la comunidad. En el caso de la neumonía adquirida en la comunidad en el adulto, *M. pneumoniae* es el microorganismo “atípico” que se detecta con más frecuencia. Un análisis de 13 estudios de neumonía adquirida en la comunidad que se publicaron desde 1995 (e incluyeron a 6 207 adultos ambulatorios y hospitalizados), mostró que la prevalencia general de *M. pneumoniae* era de 22.7%; en comparación, la prevalencia de *C. pneumoniae* fue de 11.7% y la de especies de *Legionella* de 4.6%. La neumonía por *M. pneumoniae* también se conoce como neumonía por agente de Eaton (puesto que el microorganismo fue aislado por vez primera por Monroe Eaton a principios del decenio de 1940), neumonía atípica primaria y neumonía “ambulatoria”.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### Infecciones de vías respiratorias superiores y neumonía

Las infecciones agudas por *M. pneumoniae* suelen manifestarse como faringitis, traqueobronquitis, cuadros con hiperreactividad de las vías aéreas o sibilancias, o síndrome respiratorio inespecífico de vías aéreas superiores. Existe poca evidencia que respalde la creencia común de que este microorganismo es una causa importante de otitis media, con o sin miringitis bulosa. La neumonía se desarrolla en 3 a 13% de los individuos infectados; su instauración suele ser gradual, en el transcurso de varios días, pero puede ser más abrupta. Si bien la neumonía por *Mycoplasma* puede iniciar con irritación faríngea, el síntoma de presentación más frecuente es la tos. De forma característica, la tos no es productiva, pero algunos pacientes presentan expectoración. Cefalea, malestar general, escalofríos y fiebre se observan en casi todos los individuos.

En la exploración física se detectan sibilancias o estertores en cerca de 80% de los pacientes con neumonía por *M. pneumoniae*. Sin embargo, en muchas personas sólo es posible diagnosticar la neumonía a partir de la radiografía de tórax. El esquema radiológico más frecuente es el de una neumonía peribronquial con engrosamiento de la pared bronquial, líneas de infiltración intersticial y áreas de atelectasia subsegmentaria. La consolidación segmentaria o lobar no es rara. Si bien los derrames pleurales con manifestaciones clínicas son infrecuentes, las proyecciones en decúbito lateral revelan que hasta 20% de los pacientes las presentan.

En general, el cuadro clínico vinculado con la neumonía no es útil para diferenciar la producida por *M. pneumoniae* de la de otros tipos adquiridos en la comunidad. La posibilidad de que exista una infección por *M. pneumoniae* merece consideración particular cuando una neumonía adquirida en la comunidad no responde al tratamiento con una penicilina o cefalosporina (antibióticos que no son efectivos contra los micoplasmas). Los síntomas suelen resolverse en el transcurso de dos o tres semanas tras el inicio del cuadro. Si bien la neumonía por *M. pneumoniae* suele ser autolimitada, la terapia antimicrobiana apropiada acorta en forma importante la duración del cuadro clínico. Es raro que la infección desencadene enfermedad crítica, y sólo rara vez causa la muerte. En algunos pacientes puede observarse recurrencia de sibilancias a largo plazo, tras la resolución de la neumonía. El significado de la infección crónica, en especial su relación con el asma, es un área de investigación activa.

### Manifestaciones extrapulmonares

Quizá se desarrollen distintas manifestaciones extrapulmonares durante una infección por *M. pneumoniae*. Las más relevantes son las neurológicas, las dermatológicas, las cardíacas, las reumatológicas y las hematológicas. Las manifestaciones extrapulmonares pueden deberse a la infección activa (p. ej., artritis séptica) o constituir un fenómeno autoinmunitario posinfeccioso (p. ej., síndrome de Guillain-Barré). En general, estos cuadros son raros, dada la frecuencia de la infección por *M. pneumoniae*. Resalta que muchos pacientes con enfermedad extrapulmonar por *M. pneumoniae* no desarrollan afección respiratoria.

Entre las erupciones cutáneas que se describen con la infección por *M. pneumoniae* se encuentran los exantemas eritematosos (maculares o

maculopapulares), vesiculares, bulosos, petequiales y urticarianos. En algunos informes, 17% de los pacientes con neumonía por *M. pneumoniae* había desarrollado exantema. El eritema multiforme mayor (síndrome de Stevens-Johnson) es la erupción cutánea más importante que se vincula con la infección por *M. pneumoniae*; al parecer, ocurre con más frecuencia con este microorganismo que con otros agentes infecciosos.

Se refiere un espectro diverso de manifestaciones neurológicas con la infección por *M. pneumoniae*. Las más frecuentes son meningoencefalitis, encefalitis, síndrome de Guillain-Barré y meningitis aséptica. *Mycoplasma pneumoniae* se encuentra implicado como agente etiológico en 5 a 7% de los casos de encefalitis. Otras manifestaciones neurológicas podrían ser neuropatía de pares craneales, psicosis aguda, ataxia cerebelosa, encefalomielitis desmielinizante aguda, accidentes tromboembólicos cerebrovasculares y mielitis transversa. El lugar que ocupan los fármacos antimicrobianos, los glucocorticoides y la inmunoglobulina IV en el tratamiento de la enfermedad neurológica debida a *M. pneumoniae* aún se desconocen.

Entre las manifestaciones hematológicas de la infección por *M. pneumoniae* se encuentran anemia hemolítica, anemia aplásica, cuadros por aglutininas frías, coagulación intravascular diseminada e hipercoagulabilidad. Cuando ocurre anemia, suele desarrollarse durante la segunda o la tercera semana de la enfermedad.

Además, se han adjudicado de manera convincente cuadros de hepatitis, glomerulonefritis, pancreatitis, miocarditis, pericarditis, rhabdomiólisis y artritis (séptica y reactiva) a la infección por *M. pneumoniae*. La artritis séptica se describe con más frecuencia en pacientes con hipogammaglobulinemia.

## DIAGNÓSTICO (CUADRO 175-1)

Los hallazgos clínicos, las pruebas de laboratorio distintas a las microbiológicas y los estudios radiográficos no son útiles para diferenciar a la neumonía por *M. pneumoniae* de otros tipos de enfermedad adquirida en la comunidad. Además, puesto que *M. pneumoniae* carece de pared celular, no se visualiza con la tinción de Gram. Si bien resulta de interés histórico, la cuantificación de aglutininas frías ya no se recomienda para el diagnóstico de la infección por *M. pneumoniae* debido a que sus hallazgos son inespecíficos, y en la actualidad se dispone de ensayos específicos para *M. pneumoniae*.

La infección aguda por *M. pneumoniae* puede diagnosticarse mediante la detección del microorganismo utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) en secreciones de las vías respiratorias, o mediante aislamiento del microorganismo en cultivo. Los especímenes orofaríngeos, nasofaríngeos y pulmonares son aceptables para el diagnóstico de la neumonía por *M. pneumoniae*. Otros fluidos corporales, como el líquido cefalorraquídeo, resultan aceptables en caso de infección extrapulmonar. El cultivo de *M. pneu-*

**CUADRO 175-1** Pruebas diagnósticas para la infección respiratoria por *Mycoplasma pneumoniae*<sup>a</sup>

Prueba	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Comentarios
Cultivo de especímenes respiratorios	≤60	100	—
PCR en especímenes respiratorios	65–90	90–100	—
Estudios serológicos	55–100	55–100	Se recomienda el análisis de muestras de suero en fase aguda y de convalecencia

<sup>a</sup> Se sugiere combinar la PCR y la serología para el diagnóstico de rutina. En caso de que se sospeche resistencia a macrólidos es posible que tenga utilidad el cultivo de *M. pneumoniae*, para obtener un aislamiento que permita llevar a cabo pruebas de sensibilidad.

**Abreviatura:** PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

*moniae* (para el cual se necesita un medio especial) no se recomienda para el diagnóstico de rutina debido a que es posible que se requieran varias semanas para que el microorganismo crezca, y suele ser difícil de aislar a partir de los especímenes obtenidos por medios clínicos. En contraste, la PCR permite un diagnóstico específico rápido y más temprano en la evolución de la enfermedad.

El diagnóstico también se puede establecer mediante pruebas serológicas de detección de anticuerpos IgM e IgG contra *M. pneumoniae* en muestras pareadas de suero (de fase aguda y de convalecencia); se recomienda como método serológico el inmunoensayo ligado a enzimas. Una sola muestra de fase aguda no es apropiada para el diagnóstico, puesto que los anticuerpos contra *M. pneumoniae* pudieran no desarrollarse sino hasta dos semanas después del inicio de la enfermedad; por ende, es importante analizar pruebas pareadas. Además, los anticuerpos tipo IgM contra *M. pneumoniae* pueden persistir hasta durante un año tras la infección aguda. Así, su presencia puede corresponder a una infección reciente y no al cuadro agudo.

La combinación de PCR en secreciones de vías respiratorias y las pruebas serológicas constituye la estrategia más sensible y rápida para la confirmación de la infección por *M. pneumoniae*.

## TRATAMIENTO Infecciones por *Mycoplasma pneumoniae* (cuadro 175-2)

Si bien en la mayor parte de los casos sin tratamiento los síntomas se resuelven en el transcurso de dos o tres semanas sin morbilidad asociada importante, la neumonía por *M. pneumoniae* puede representar una enfermedad grave que responda a un tratamiento antimicrobiano apropiado. Los estudios aleatorizados doblemente ciegos y controlados con placebo demuestran que la terapia antimicrobiana reduce en forma significativa la duración de fiebre, tos, malestar general, hospitalización y anomalías radiológicas en la neumonía por *M. pneumoniae*. Las opciones terapéuticas en caso de infección aguda por *M. pneumoniae* incluyen macrólidos (p. ej., azitromicina oral, 500 mg el día uno, y luego 250 mg/día los días dos a cinco), tetraciclinas (p. ej., doxiciclina oral, 100 mg dos veces por día durante 10 a 14 días) y fluoroquinolonas con actividad en vías respiratorias. Sin embargo, la ciprofloxacina y la ofloxacina no se recomiendan, toda vez que se requieren concentraciones inhibitorias mínimas altas para que tengan efecto contra cepas aisladas de *M. pneumoniae* y por su desempeño deficiente en estudios experimentales. Al parecer resulta apropiado un ciclo terapéutico de 10 a 14 días.



En Japón y China, se refieren niveles altos de resistencia a macrólidos en *M. pneumoniae*. En Europa y en grado menor en Estados Unidos, se encuentran en emergencia las cepas de *M. pneumoniae* con resistencia a macrólidos. Si se sospecha o es prominente la resistencia a macrólidos en una región geográfica, debe considerarse el uso de un antibiótico de otra clase para el tratamiento; además, el cultivo de *M. pneumoniae* puede ser útil en

estos casos, y permite la obtención de una cepa aislada en la que es posible analizar la sensibilidad.

Las observaciones clínicas y los datos experimentales sugieren que la adición de glucocorticoides al régimen antibiótico puede ser de utilidad en el tratamiento de la neumonía grave o refractaria debida a *M. pneumoniae*. A pesar de esto, aún se cuenta con experiencia clínica relevante limitada. No obstante la terapia antibiótica apropiada reduce en forma significativa la duración del cuadro respiratorio, no parece acortar el periodo durante el cual es posible detectar *M. pneumoniae* mediante cultivo o PCR; de esta manera, no se sugiere solicitar alguna prueba para confirmar la curación o la erradicación.

## MICOPLASMAS UROGENITALES (VÉASE TAMBIÉN EL CAP. 130)

### ■ EPIDEMIOLOGÍA

*Mycoplasma hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum* y *U. parvum* pueden causar enfermedad en el sistema urogenital. La importancia del aislamiento de estos microorganismos en varios síndromes más se desconoce, y en algunos casos se está investigando. No se ha demostrado que *Mycoplasma fermentans* desencadene enfermedad en el humano.

Mientras que los micoplasmas urogenitales pueden transmitirse al feto durante su paso a través de un canal del parto colonizado, el contacto sexual constituye la modalidad principal de transmisión, y el riesgo de colonización se incrementa de manera dramática al aumentar el número de parejas sexuales. En las mujeres asintomáticas estos micoplasmas pueden encontrarse en todo el sistema urogenital bajo. La vagina aloja el número más alto de microorganismos; las estructuras que muestran la densidad de colonización que le sigue son el área periuretral y el cuello uterino. Los ureaplasmas se aíslan con menos frecuencia de la orina que en el cuello uterino, pero *M. hominis* se detecta con casi la misma frecuencia en los dos sitios. Los ureaplasmas se aíslan a partir de la vagina de 40 a 80% de las mujeres asintomáticas con actividad sexual, y *M. hominis* en 21 a 70%. Los dos microorganismos coexisten en 31 a 60% de las mujeres. En el varón, la colonización por estos microorganismos tiene una prevalencia más baja. Se han aislado micoplasmas de la orina, el semen y la uretra distal de varones asintomáticos.

### ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

#### Uretritis, pielonefritis y cálculos urinarios

En muchos cuadros de uretritis no gonocócica negativa a *Chlamydia*, los ureaplasmas podrían ser el agente causal. Estos microorganismos también provocan síntomas miccionales crónicos en las mujeres. La presencia frecuente de ureaplasmas en la uretra de varones asintomáticos sugiere ya sea que sólo ciertos serotipos son patogénicos o que deben existir factores predisponentes, como la carencia de inmunidad, en las personas que desarrollan infección sintomática. De manera alternativa, es posible que sólo se desarrolle enfermedad ante la primera exposición a los ureaplasmas. Se ha implicado a los ureaplasmas en la epididimitis. Al parecer, *M. genitalium* también induce uretritis. Ni *M. genitalium* ni los ureaplasmas cuentan con algún papel en la prostatitis. *Mycoplasma hominis* no parece desempeñar algún papel etiológico importante en la uretritis, la epididimitis o la prostatitis.

La evidencia sugiere que *M. hominis* produce hasta 5% de los casos de pielonefritis aguda. Los ureaplasmas no se encuentran relacionados con esta enfermedad.

Los ureaplasmas desempeñan un papel limitado en la formación de cálculos urinarios. La frecuencia con la cual los ureaplasmas alcanzan el riñón, los factores predisponentes que les permiten hacerlo y la frecuencia relativa con que este microorganismo induce la formación de cálculos en las vías urinarias (en comparación con otros microorganismos) se desconocen.

#### Enfermedad pélvica inflamatoria

*Mycoplasma hominis* puede producir enfermedad pélvica inflamatoria. En la mayor parte de los casos, *M. hominis* se detecta como parte de una infección polimicrobiana, pero el organismo puede tener una participación independiente en un número limitado de personas. Algunos datos

**CUADRO 175-2** Antimicrobianos de elección para las infecciones por micoplasma<sup>a</sup>

Microorganismo	Fármacos
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Azitromicina, claritromicina, eritromicina, doxiciclina, levofloxacina, moxifloxacina, gemifloxacina (no ciprofloxacina)
<i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Ureaplasma parvum</i>	Azitromicina, claritromicina, eritromicina, doxiciclina
<i>Mycoplasma hominis</i>	Doxiciclina, clindamicina
<i>Mycoplasma genitalium</i>	Azitromicina

<sup>a</sup>Se refiere resistencia a antimicrobianos en los micoplasmas, según se describe en el texto.

también respaldan una relación entre *M. genitalium* y la enfermedad pélvica inflamatoria. Se piensa que los ureaplasmas no la causan.

### Infección puerperal

Algunos estudios implican a *M. hominis* como el patógeno principal en 5 a 10% de las mujeres que presentan fiebre tras el parto o el aborto; los ureaplasmas se encuentran implicados en menor medida. Estas infecciones suelen ser autolimitadas; sin embargo, si los síntomas persisten, debe administrarse tratamiento antimicrobiano específico. Los ureaplasmas también parecen tener alguna participación en las infecciones de la herida tras la cesárea.

### Infección no urogenital

*Mycoplasma hominis* rara vez produce infecciones distintas a las urogenitales, como absceso cerebral, infección de heridas, mediastinitis posesternotomía, endocarditis y meningitis neonatal. Estas infecciones son más frecuentes en pacientes con inmunosupresión e hipogammaglobulinemia. Los ureaplasmas y *M. hominis* pueden provocar artritis séptica en pacientes con inmunodeficiencia. Es probable que los ureaplasmas produzcan neumonitis neonatal; su función relevante en el desarrollo de la displasia broncopulmonar, la enfermedad pulmonar crónica de los recién nacidos, se documentó en distintos estudios. No queda claro si los ureaplasmas y *M. hominis* inducen infertilidad, aborto espontáneo, trabajo de parto prematuro, peso bajo al nacer o corioamniotitis.

### ■ DIAGNÓSTICO

El cultivo y la PCR son los métodos más apropiados para el aislamiento de los micoplasmas urogenitales. A pesar de ello, el cultivo de estos microorganismos requiere técnicas y medios especiales, que por lo general sólo se encuentran disponibles en centros médicos grandes y laboratorios de referencia. Las pruebas serológicas no se recomiendan para el diagnóstico clínico de las infecciones urogenitales por micoplasma.

### TRATAMIENTO Infecciones urogenitales por micoplasma (cuadro 175-2)

Puesto que la colonización por micoplasmas urogenitales es frecuente, al parecer su aislamiento de las vías urogenitales en ausencia de enfermedad no suele justificar el tratamiento en la actualidad. Los macrólidos y la doxiciclina se consideran los fármacos anti-

crobianos de elección en las infecciones por *Ureaplasma*. Se refiere resistencia de *Ureaplasma* a macrólidos, doxiciclina, quinolonas y cloranfenicol. *Mycoplasma hominis* es resistente a los macrólidos. La doxiciclina suele ser el medicamento de elección para las infecciones por *M. hominis*, no obstante se informan casos de resistencia. La clindamicina también suele ser activa contra *M. hominis*. Las quinolonas tienen actividad *in vitro* contra *M. hominis*. En el caso de *M. genitalium*, el medicamento de elección parece ser la azitromicina; se sabe de fallas terapéuticas con otros macrólidos y también con quinolonas.

### LECTURAS ADICIONALES

- BAKA S et al: Prevalence of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in women with chronic urinary symptoms. *Urology* 74:62, 2009
- CHRISTIE LJ et al: Pediatric encephalitis: What is the role of *Mycoplasma pneumoniae*? *Pediatrics* 120:305, 2007
- HARDY RD et al: Analysis of pulmonary inflammation and function in the mouse and baboon after exposure to *Mycoplasma pneumoniae* CARDS toxin. *PLoS One* 4:e7562, 2009
- KANNAN TR, BASEMAN JB: ADP-ribosylating and vacuolating cytotoxin of *Mycoplasma pneumoniae* represents unique virulence determinant among bacterial pathogens. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:6724, 2006
- LI X et al: Emerging macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae* in children: Detection and characterization of resistant isolates. *Pediatr Infect Dis J* 28:693, 2009
- MCCRACKEN GH: Current status of antibiotic treatment for *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Pediatr Infect Dis* 5:167, 1986
- MENA LA et al: A randomized comparison of azithromycin and doxycycline for the treatment of *Mycoplasma genitalium*-positive urethritis in men. *Clin Infect Dis* 48:1649, 2009
- SUZUKI S et al: Clinical evaluation of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 50:709, 2006
- TAGLIABUE C et al: The impact of steroids given with macrolide therapy on experimental *Mycoplasma pneumoniae* respiratory infection. *J Infect Dis* 198:1180, 2008
- WAITES KB et al: New insights into the pathogenesis and detection of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Future Microbiol* 3:635, 2008



# CAPÍTULO 176

## Infecciones por clamidias

Charlotte A. Gaydos  
Thomas C. Quinn

Las clamidias son bacterias intracelulares obligadas que producen una gran cantidad de enfermedades en seres humanos y animales.

### ETIOLOGÍA

Las clamidias se clasificaron en un inicio en cuatro especies que pertenecían al género *Chlamydia*: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* y *Chlamydia pecorum* (la última especie se identifica en rumiantes). El grupo de *C. psittaci* se separó en tres especies: *C. psittaci*, *Chlamydia felis* y *Chlamydia abortus*. La cepa de la neumonitis del ratón (MoPn) se clasifica ahora como *Chlamydia muridarum*, y la cepa que causa la conjuntivitis de inclusión en el cobayo (GPIC, *Guinea pig inclusion conjunctivitis*) se designa ahora *Chlamydia caviae*.

*Chlamydia trachomatis* se divide en dos biotipos: tracoma y linfogranuloma venéreo (LGV, *lymphogranuloma venereum*). El biotipo tracoma produce las variedades principales de enfermedad en el ser humano: tracoma ocular, que es la causa infecciosa principal de ceguera prevenible en el mundo en desarrollo, e infecciones urogenitales, que son de transmisión sexual y neonatal. Los 18 serotipos de *C. trachomatis* se incluyen en tres grupos: los serotipos A, B, Ba y C de tracoma, los serotipos oculogenitales D a K, y los serotipos L<sub>1</sub> a L<sub>3</sub> de LGV. Los serotipos se pueden distinguir mediante tipificación serológica con anticuerpos monoclonales o por genética molecular. Sin embargo, la identificación de un serotipo no tiene relevancia clínica, puesto que la pauta de sensibilidad a antibióticos es la misma para los tres grupos. La única excepción corresponde al caso en que existe sospecha de LGV con base en el cuadro clínico; en esta situación, la determinación del serotipo resulta importante debido a que se requiere un tratamiento más prolongado para las cepas del LGV.

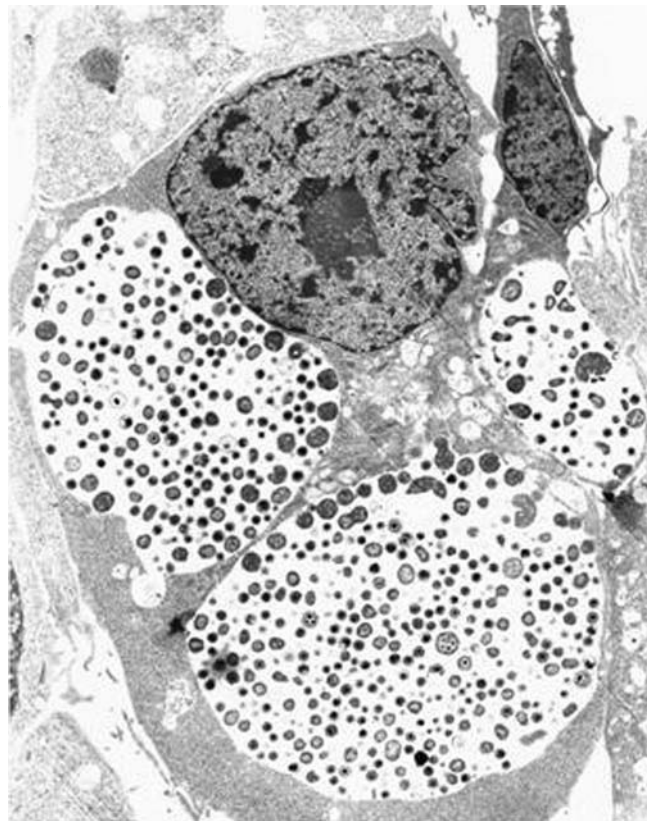
### BIOLOGÍA, CICLO DE CRECIMIENTO Y PATOGENIA

#### BIOLOGÍA

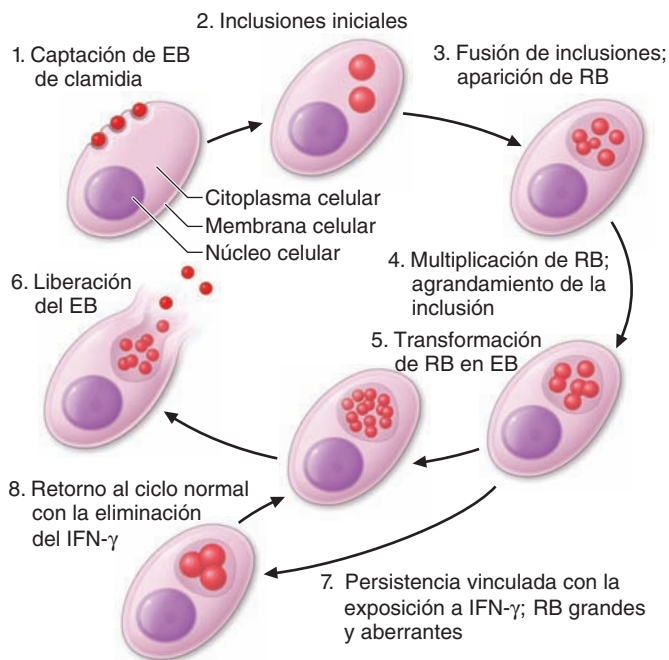
Durante su proceso de crecimiento intracelular, las clamidias forman inclusiones intracitoplásmicas características que pueden observarse mediante fluorescencia directa con anticuerpos (DFA, *direct fluorescent antibody*) o tinción de Giemsa de los fómites, tales como los raspados de la conjuntiva o las células del epitelio cervicouterino o uretral. Las clamidias son bacterias gramnegativas intracelulares obligadas que carecen de movilidad y se multiplican en el citoplasma de las células del hospedador, para constituir inclusiones características limitadas por una membrana, que aportan la base para ciertas pruebas diagnósticas. En su origen consideradas como virus grandes, las clamidias difieren de éstos al poseer RNA y DNA, así como una pared celular bastante similar en estructura a la de las bacterias gramnegativas típicas. Sin embargo, las clamidias carecen de peptidoglicano; su integridad estructural depende así de los enlaces disulfuro de las proteínas de la membrana externa.

#### CICLO DE CRECIMIENTO

Entre las características que definen a las clamidias se encuentra un ciclo de crecimiento único que implica su paso por dos variantes morfológicas muy especializadas (figs. 176-1 y 176-2): el cuerpo elemental (EB, *elementary body*), que constituye la forma infectante y tiene adaptación específica para la sobrevivencia extracelular, y el cuerpo reticulado (RB, *reticulate body*), con metabolismo activo y capacidad de replicación, que no es infectante, se encuentra adaptado para el ambiente intracelular y no sobrevive en forma adecuada fuera de la célula hospedadora. El ciclo



**Figura 176-1** Inclusiones intracelulares de *Chlamydia*, llenas de pequeños corpúsculos elementales densos y cuerpos reticulados de mayor tamaño. [Reimpresión con autorización de WE Stamm: *Chlamydial Infections*, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed, AS Fauci et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2008, p 1070.]



**Figura 176-2** Ciclo vital de las clamidias. EB, cuerpos elementales; RB, cuerpos reticulados; IFN-γ, interferón gamma. [Reimpresión con autorización de WE Stamm: *Chlamydial Infections*, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed, AS Fauci et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2008, p 1071.]

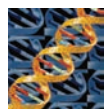
de crecimiento bifásico comienza con la adherencia del EB (diámetro, 0.25 a 0.35  $\mu\text{m}$ ) a sitios específicos en la superficie de la célula hospedadora. El EB ingresa a la célula a través de un proceso similar a la endocitosis mediada por receptores y reside dentro de una inclusión, donde completa todo su ciclo de crecimiento. Las clamidias impiden la fusión de los fagosomas y los lisosomas. La membrana de la inclusión se modifica por medio de la inserción de antígenos de la clamidia. Una vez que el EB ingresa a la célula, se reorganiza y transforma en RB, que es más grande (0.5 a 1  $\mu\text{m}$ ) y contiene más RNA. Después de casi 8 h, el RB comienza a dividirse mediante fusión binaria. El tamaño del cuerpo de inclusión intracitoplásmico limitado por membrana que contiene los RB aumenta al tiempo que estos últimos se multiplican. Entre 18 y 24 h después de que ocurre la infección a la célula, estos RB comienzan a convertirse en EB mediante un proceso de reorganización o condensación que se conoce poco. Después de la rotura del cuerpo de inclusión, los EB se liberan para iniciar otro ciclo de infección.

Las clamidias son sensibles a muchos antibióticos de amplio espectro y poseen distintas enzimas, pero tienen una capacidad metabólica muy limitada. Ninguna de sus reacciones metabólicas genera energía. Así, las clamidias se consideran parásitos energéticos que utilizan el ATP que produce la célula del hospedador para cumplir sus propias funciones metabólicas. Muchos aspectos de la biología molecular de la clamidia no se conocen bien, pero la secuenciación de varios de sus genomas y la investigación reciente sobre proteómica aportaron a los investigadores muchos instrumentos importantes para dilucidar la biología del ciclo de vida.

## ■ PATOGENIA

Las infecciones genitales se deben en su mayoría a los serotipos D a K de *C. trachomatis*, y los que se encuentran implicados con más frecuencia son los D, E y F. La tipificación molecular del gen principal de la proteína de la membrana externa (*omp1*, *outer-membrane protein gene*) a partir del cual derivan las diferencias que definen los serotipos, se utilizó para demostrar que es posible que existan polimorfismos en cepas aisladas de pacientes que se expusieron con frecuencia a infecciones distintas, y que se observa menos variación en las cepas aisladas de poblaciones con menos actividad sexual. Los polimorfismos de la proteína principal de la membrana externa pueden definir variación antigénica, y las variantes que surgen hacen factible su persistencia en la comunidad debido a que la inmunidad contra una de ellas no protege contra las otras.

El biotipo tracoma es en esencia un parásito de las células del epitelio plano estratificado; el biotipo del LGV es más invasivo y afecta a las células linfoides. Como resulta característico en las clamidias, las cepas de *C. trachomatis* son capaces de inducir infecciones crónicas subclínicas y asintomáticas. Puesto que la duración del ciclo de crecimiento de la clamidia es de entre 48 y 72 h, el periodo de incubación de las infecciones de transmisión sexual por clamidias es relativamente largo, por lo general, de una a tres semanas. *Chlamydia trachomatis* produce la muerte celular como consecuencia de su ciclo de replicación y puede causar daño a la célula en tanto persiste. Sin embargo, se han demostrado pocos efectos tóxicos, y la muerte de la célula por efecto de la multiplicación de la clamidia no resulta suficiente para explicar las manifestaciones de la enfermedad, la mayor parte de las cuales se debe a mecanismos inmunopatogénicos o respuestas inespecíficas del hospedador contra el microorganismo o sus productos metabólicos.



En los años recientes se secuenciaron los genomas completos de distintas especies de clamidias, se desarrolló el campo de la proteómica, se definió de manera más precisa la inmunidad innata en el hospedador y se condujeron estudios innovadores de interacción célula del hospedador-clamidia. El resultado es que existió un avance importante en torno a la forma en que las clamidias se adaptan y multiplican en su ambiente intracelular, y cómo generan enfermedad. Estos conocimientos sobre la patogenia incluyen información sobre la regulación de la expresión de genes, la localización de las proteínas, el sistema de secreción tipo III, los papeles de los linfocitos T CD4+ y CD8+ en la respuesta del hospedador, y el tráfico de los linfocitos T.

La proteína del choque de calor de la clamidia, que comparte epítomos antigénicos con proteínas similares de otras bacterias y con la proteína de choque térmico del ser humano, puede sensibilizar al hospedero y las infecciones repetidas pudieran producir daño celular en el mismo. Las

infecciones persistentes o recurrentes por clamidia se relacionan con fibrosis, cicatrización y complicaciones tras infecciones epiteliales simples. Una evolución común de estos efectos tardíos es la cicatrización de las membranas mucosas. Las complicaciones genitales pueden inducir enfermedad pélvica inflamatoria (PID, *pelvic inflammatory disease*) y sus complicaciones tardías de infertilidad, embarazo ectópico y dolor pélvico crónico, al tiempo que las infecciones oculares pueden desencadenar ceguera por tracoma. Las concentraciones altas de anticuerpos contra la proteína del choque de calor del humano se relacionan con infertilidad por factor tubario y embarazo ectópico. Sin una terapia adecuada, las infecciones por clamidia pueden persistir varios años, no obstante por lo general los síntomas, si existen, se abaten.

Los mecanismos patogénicos de *C. pneumoniae* aún deben definirse con detalle. Lo mismo es válido para *C. psittaci*, excepto porque este agente infecta de manera muy eficiente a las células y produce una enfermedad que pudiera corresponder a sus efectos citopáticos directos.

## INFECCIONES POR CHLAMYDIA TRACHOMATIS

### ■ INFECCIONES GENITALES

#### Espectro

Si bien las clamidias causan distintas enfermedades en el ser humano, las localizadas en las estructuras inferiores del aparato reproductor que se deben a *C. trachomatis*, así como las secuelas que generan, son las más importantes en función de su impacto médico y económico. Las infecciones oculogenitales producidas por los serotipos D a K de *C. trachomatis* se transmiten por medio de contacto sexual o de la madre al neonato durante el parto, y se relacionan con muchos síndromes, entre los que se encuentran cervicitis, salpingitis, síndrome uretral agudo, endometritis, embarazo ectópico, infertilidad y PID en mujeres; en el varón se presentan uretritis, proctitis y epididimitis; en neonatos y lactantes se desarrollan conjuntivitis y neumonía. La carga más intensa de morbilidad se detecta en las mujeres, por efecto de las secuelas graves de estas infecciones. Las infecciones que no reciben tratamiento inducen PID, y los episodios múltiples de esta enfermedad pueden desencadenar infertilidad por factor tubario y dolor pélvico crónico. Los estudios calculan que hasta 80 a 90% de las mujeres y más de 50% de los varones con infecciones genitales por *C. trachomatis* carecen de síntomas; otros pacientes presentan sintomatología muy discreta. De esta manera, un reservorio grande de personas infectadas sigue transmitiendo la infección a sus compañeros sexuales.

Como lo indica su denominación, los serotipos del LGV ( $L_1$ ,  $L_2$  y  $L_3$ ) provocan linfogranuloma venéreo, una enfermedad de transmisión sexual (STD, *sexually transmitted disease*) invasiva que se caracteriza por linfadenopatía aguda con formación de bubones, proctitis hemorrágica aguda, o ambas (véase la sección "Linfogranuloma venéreo", más adelante).

#### Epidemiología



Las infecciones genitales por *C. trachomatis* tienen distribución mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que cada año se presentan más de 89 millones de casos en todo el mundo. En Estados Unidos estos cuadros son los que se informan con más frecuencia entre las enfermedades de tipo infeccioso. En 2009, se informaron 1.24 millones de casos a los U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); sin embargo los CDC calculan que se presentan entre 2 y 3 millones de casos nuevos cada año y existe subreporte sustancial debido a la falta de detección en ciertas poblaciones. Las tasas de infección aumentan cada año; las tasas más altas entre mujeres que entre varones reflejan el interés en la ampliación de los programas de detección en las mujeres durante los últimos 20 años, el uso de pruebas diagnósticas cada vez más sensibles, el aumento del énfasis en el reporte de los casos y el mejoramiento de los sistemas de información que se utilizan para este fin. Los CDC y otras organizaciones profesionales recomiendan que se lleve a cabo una detección anual en todas las mujeres con actividad sexual, de 25 años de edad o menos, así como la repetición de la prueba en individuos con infección previa, tres meses después del cuadro. Las mujeres jóvenes tienen las tasas de infección más altas; en 2008 las cifras fueron de 3 275.8 y 3 179.9 casos por 100 000 habitantes en los grupos de 15 a 19 años y 20 a 24 años de edad, respectivamente.



Las tasas por grupo de edad entre varones, si bien mucho más bajas que las identificadas en mujeres, alcanzaron su máximo en el grupo de edad de 20 a 24 años, con 1 056.1 casos por 100 000 habitantes. En 2008, las tasas se incrementaron en todos los grupos raciales y étnicos; sin embargo, la tasa en personas de raza negra fue más de ocho veces mayor que la detectada en individuos de raza blanca, con 1 519.3 y 173.6 casos por 100 000 habitantes, respectivamente. Las tasas entre nativos americanos y de Alaska (808.8) y latinos (510.4) fueron 4.7 y 2.9 veces más altas, respectivamente, en comparación con las obtenidas en individuos de raza blanca. Estas disparidades son un reflejo importante de la inequidad de los servicios de salud en Estados Unidos.

Las estadísticas previas se basan en el informe de casos. Los estudios que se basan en censos para detección calculan que la prevalencia de la infección cervicouterina por *C. trachomatis* en Estados Unidos es de 5% entre estudiantes universitarias asintomáticas y pacientes que acuden para control prenatal, mayor de 10% en mujeres que se atienden en clínicas de planeación familiar y más de 20% en mujeres que reciben atención en clínicas de STD. La prevalencia de las infecciones genitales por *C. trachomatis* varía en grado sustancial de acuerdo con la ubicación geográfica, y las tasas más altas se registran en el sureste de Estados Unidos. Sin embargo, se han detectado infecciones asintomáticas en más de 8 a 10% de las reclutas militares jóvenes que provienen de todo el país. La prevalencia de *C. trachomatis* en el cuello uterino de la mujer embarazada es entre cinco y 10 veces mayor que la de *Neisseria gonorrhoeae*. La prevalencia de infección genital por cualquiera de estos dos agentes es más alta en las mujeres de entre 18 y 24 años, solteras y que no son de raza caucásica (p. ej., afroestadounidenses, latinas, asiáticas y de las islas del Pacífico). Las infecciones recurrentes afectan con frecuencia a estos mismos grupos de riesgo y en muchas ocasiones se adquieren a partir de parejas sexuales que no han recibido tratamiento. El uso de anticonceptivos orales y la presencia de ectopía cervicouterina también confieren aumento del riesgo. La proporción de infecciones asintomáticas parece ser mayor para *C. trachomatis* que para *N. gonorrhoeae*, en tanto las infecciones sintomáticas por *C. trachomatis* son menos graves. Las infecciones tubarias leves o asintomáticas por *C. trachomatis* producen, sin embargo, daño tubario persistente e infertilidad. Los costos que generan las infecciones por *C. trachomatis* y sus complicaciones al sistema de atención de la salud estadounidense se proyectan en más de 2.4 miles de millones de dólares cada año.

### Manifestaciones clínicas

**Uretritis no gonocócica y posgonocócica** *Chlamydia trachomatis* es el agente causal más frecuente de la uretritis no gonocócica (NGU, *nongonococcal urethritis*) y uretritis posgonocócica (PGU, *postgonococcal urethritis*). El concepto PGU hace referencia a una NGU que se desarrolla en varones dos o tres semanas después del tratamiento de la uretritis gonocócica mediante la administración de dosis únicas de fármacos como la penicilina o las cefalosporinas, que carecen de actividad antimicrobiana contra las clamidias. Puesto que los regímenes terapéuticos de la gonorrea se modificaron e incluyen en la actualidad una combinación de tetraciclina, doxiciclina o azitromicina, todas las cuales son efectivas contra la infección concomitante por clamidia, tanto la incidencia de la PGU, como la participación causal de *C. trachomatis* en el síndrome, declinaron.

En Estados Unidos, la mayor parte de los 2 millones de casos calculados de uretritis aguda corresponden a NGU, y *C. trachomatis* se encuentra implicada en 30 a 50% de ellos. La etiología de la mayor parte de los casos remanentes de NGU es incierta, pero existe evidencia reciente que sugiere que *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* y el virus del herpes simple (HSV, *herpes simplex virus*) inducen algunos casos. La tasa de participación de *C. trachomatis* en la infección uretral varía entre 3 y 7% en varones asintomáticos y 15 a 20% en varones sintomáticos que acuden a clínicas para atención de STD. Un estudio multicéntrico reciente realizado en varones de Baltimore, Seattle, Denver y San Francisco informó una prevalencia general de infección por clamidia de 7% en muestras de orina analizadas mediante pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT, *nucleic acid amplification test*). Al igual que en la mujer, la infección en el varón guarda relación con la edad, y el factor de riesgo más importante para padecer uretritis por clamidia es ser joven. La prevalencia en varones alcanza su máximo entre los 20 y los 24 años de edad. En las clínicas para STD, la uretritis suele tener prevalencia menor en varones que tienen contacto sexual con varones (MSM, *men who have*

*sex with men*) que entre varones heterosexuales, y casi siempre es mucho más común entre varones de raza negra que en los de raza blanca. Un estudio informó prevalencias de 19 y 9% entre varones heterosexuales de raza distinta a la blanca y de raza blanca, respectivamente.

La NGU se diagnostica al identificar un exudado uretral leucocítico, y por la exclusión de gonorrea mediante tinción de Gram o cultivo. La uretritis por *C. trachomatis* suele ser menos intensa que la gonocócica, no obstante no es posible diferenciar estas dos variantes de uretritis de manera confiable en un individuo sólo por las manifestaciones clínicas. Sus síntomas incluyen secreción uretral (muchas veces blanquecina y mucoide más que purulenta), disuria y prurito uretral. La exploración física puede revelar eritema y dolor a la palpación en el meato urinario, así como exudado uretral que muchas veces sólo puede identificarse al ordeñar la uretra.

Por lo menos una tercera parte de los pacientes varones con infección uretral por *C. trachomatis* carece de signos o síntomas claros de uretritis. La disponibilidad de NAAT para estudiar especímenes del chorro inicial de la orina facilita la realización de estudios para detectar la infección asintomática en pacientes varones. El resultado es que ha sido posible demostrar uretritis asintomática por clamidia en 5 a 10% de los adolescentes varones con actividad sexual que se someten a detección en clínicas escolares o en centros comunitarios. Estos pacientes suelen presentar piuria ( $\geq 15$  leucocitos por campo con resolución de 400 $\times$  en el sedimento del chorro inicial de la orina), una prueba positiva de esterasa leucocítica o un incremento del conteo de leucocitos en un frotis con tinción de Gram que se prepara a partir de un exudado urogenital, que se obtiene mediante la inserción de un hisopo entre 1 y 2 cm en la uretra anterior. Para diferenciar la uretritis real de los síntomas funcionales en pacientes sintomáticos, o para establecer un diagnóstico de presunción de infección por *C. trachomatis* en varones de alto riesgo pero sin sintomatología (p. ej., varones que acuden a clínicas para STD, parejas sexuales de mujeres con salpingitis gonocócica o cervicitis mucopurulenta, padres de hijos con conjuntivitis de inclusión), resulta útil el análisis de una muestra endouretral para identificar el incremento de los leucocitos, en caso de que no se disponga de pruebas diagnósticas específicas para clamidias. De manera alternativa, la uretritis puede valorarse por medios no invasivos a partir de la identificación de piuria en una muestra del chorro inicial de la orina, ya sea mediante microscopía o pruebas para esterasa leucocítica. La orina (o un exudado uretral) también puede estudiarse en forma directa mediante métodos de amplificación del DNA para la detección de clamidias, que se describen más adelante (véase "Métodos para detección").

**Epididimitis** La uretritis por clamidia puede ir seguida de epididimitis, pero esta condición es rara y suele ocurrir en pacientes con vida sexual activa menores de 35 años de edad; en los varones mayores la epididimitis casi siempre se vincula con una infección bacteriana por gramnegativos, procedimientos de instrumentación o ambos. Se calcula que entre 50 y 70% de los casos de epididimitis aguda se debe a *C. trachomatis*. Esta condición suele manifestarse por dolor escrotal unilateral con hipersensibilidad a la palpación, edema y fiebre en un varón joven, y es frecuente que ocurra en asociación con una uretritis por clamidia. La enfermedad puede ser tan leve que resulta suficiente tratarla con antibióticos orales fuera del hospital, o adquirir gravedad que se requerirá hospitalización y terapia parenteral. Debe excluirse una torsión testicular con rapidez mediante un estudio con radionúclidos, ultrasonido con Doppler de flujo, o exploración quirúrgica en pacientes adolescentes o adultos jóvenes que se presentan con dolor testicular unilateral agudo y sin uretritis. La posibilidad de que exista un tumor testicular o una infección crónica (p. ej., tuberculosis) debe excluirse en los pacientes con dolor intraescrotal unilateral y edema que no responde a una terapia antimicrobiana apropiada.

**Artritis reactiva** La artritis reactiva (conocida antes como síndrome de Reiter) se caracteriza por conjuntivitis, uretritis (o, en mujeres, cervicitis), artritis y lesiones mucocutáneas características. Puede desarrollarse en 1 a 2% de los casos de NGU, y se piensa que es el tipo más frecuente de artritis inflamatoria periférica en varones jóvenes. Es posible recuperar a *C. trachomatis* a partir de la uretra en 16 a 44% de los individuos con artritis reactiva, y en 69% de los varones con signos de inflamación urogenital en el momento de la exploración. También se han detectado anticuerpos contra *C. trachomatis* en 46 a 67% a los pacientes con artritis reactiva, y se documentó inmunidad celular específica contra clamidia



en 72%. Además, se aisló *C. trachomatis* a partir de muestras de biopsia sinovial en 15 de 29 pacientes incluidos en varias series pequeñas, y en una proporción menor de muestras de líquido sinovial. Se han identificado ácidos nucleicos de clamidia en las membranas sinoviales y EB en el líquido articular. La patogenia de la artritis reactiva no está bien definida, pero quizá esta condición represente una respuesta anómala del hospedador ante distintos agentes infectantes, que incluyen los relacionados con la gastroenteritis bacteriana (p. ej., *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* o *Campylobacter*), o a la infección por *C. trachomatis* o *N. gonorrhoeae*. Puesto que más de 80% de los pacientes afectados cuenta con el fenotipo HLA-B27 y debido a que otras infecciones mucosas desencadenan un síndrome idéntico, se piensa que la infección por clamidia da inicio a una respuesta inmunitaria hiperactiva aberrante que genera inflamación en los órganos blanco afectados en estos individuos con predisposición genética. La evidencia de respuestas inmunitarias celulares y humorales exageradas a los antígenos de la clamidia en la artritis reactiva respalda esta hipótesis. El hallazgo de EB y DNA de clamidia en el líquido articular y el tejido sinovial de pacientes con artritis reactiva sugiere que este microorganismo de hecho podría diseminarse desde los tejidos genitales hasta las articulaciones, quizá dentro de los macrófagos.

La NGU es la manifestación inicial de la artritis reactiva en 80% de las personas, y se desarrolla de manera característica en el transcurso de 14 días de la exposición sexual. La uretritis puede ser leve e incluso pasar desapercibida por el individuo. De manera similar, la uretritis gonocócica puede preceder a la artritis reactiva, pero la coinfección con un microorganismo causal de NGU es difícil de descartar. La secreción uretral puede ser purulenta o mucopurulenta, y los pacientes pueden o no referir disuria. Se describe prostatitis concomitante, por lo general asintomática. La artritis suele comenzar cerca de cuatro semanas después del inicio de la uretritis, pero puede desarrollarse más rápido o, en un porcentaje bajo de casos, preceder a la uretritis. Las rodillas se afectan con más frecuencia; sigue en frecuencia la afectación de los tobillos y las articulaciones pequeñas de los pies. En dos terceras partes de los pacientes se documenta sacroilítis, ya sea simétrica o asimétrica. En ocasiones existen conjuntivitis bilateral leve, iritis, queratitis o uveítis, pero sólo persisten algunos días. Por último, hay manifestaciones dermatológicas hasta en 50% de los pacientes. Las lesiones iniciales, por lo general pápulas con una mácula amarilla central, se observan con más frecuencia en las plantas y las palmas, y en casi 25% de los pacientes de forma eventual se epitalizan y engrosan hasta producir queratoderma blenorragico. La balanitis circinada suele ser indolora, y afecta a menos de la mitad de los pacientes. El cuadro inicial de artritis reactiva persiste las más de las veces entre dos y seis meses.

**Proctitis** La infección anal o rectal primaria por *C. trachomatis* se describe en mujeres y en MSM que practican el coito anal. En estas infecciones la afectación rectal se caracteriza al inicio por dolor anorrectal intenso, secreción hemática mucopurulenta y tenesmo. Se descubrió que los serotipos urogenitales D a K, y los serotipos L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> y L<sub>3</sub> de LGV causan proctitis. Los serotipos del LGV son mucho más invasivos y producen una enfermedad con sintomatología mucho más intensa, que incluye a la proctocolitis ulcerosa grave, cuya clínica puede confundirse con la proctitis por HSV. Desde la perspectiva histológica, la proctitis por LGV puede simular a la enfermedad de Crohn en relación con la formación de células gigantes y granulomas. En Estados Unidos y Europa, los casos de proctitis relacionada con el LGV se presentan casi de manera exclusiva en MSM, muchos de los cuales padecen infección por VIH.

Los serotipos de *C. trachomatis* menos invasivos distintos a los LGV inducen proctitis leve. Muchos de los individuos infectados se mantienen asintomáticos, y en estos casos la infección se diagnostica mediante un cultivo de rutina o una NAAT en exudado rectal. El número de leucocitos en heces suele ser anormal tanto en los casos asintomáticos como en los sintomáticos. La sigmoidoscopia puede tener hallazgos normales o revelar cambios inflamatorios leves o erosiones pequeñas, o bien folículos en los 10 cm distales del recto. El estudio histológico de las biopsias rectales suele revelar criptas anales y folículos prominentes, así como infiltración por neutrófilos en la lámina propia. La proctitis por clamidia se diagnostica con más precisión mediante el aislamiento de *C. trachomatis* a partir del recto, y la documentación de respuesta a la terapia. Se refiere que el isopado rectal para NAAT es más sensible que el cultivo para el diagnóstico, y que también es específica.

**Cervicitis mucopurulenta** Si bien muchas mujeres con infecciones por clamidia en el cuello uterino carecen de síntomas, casi la mitad presenta signos locales de infección en el momento de la exploración. La cervicitis suele caracterizarse por la presencia de secreción mucopurulenta con más de 20 neutrófilos por campo, que se visualizan contenidas en hebras de moco cervical en el frotis fino de secreción endocervical teñido con Gram. También puede observarse ectopia hipertrófica del cuello uterino, a manera de una zona edematosa cerca del orificio exterior del cuello, que se encuentra congestionada y sangra con facilidad con los traumatismos leves (p. ej., cuando se colecta una muestra utilizando un hisopo). Un frotis de Papanicolaou revela aumento del número de neutrófilos, así como una pauta característica de células inflamatorias mononucleares entre las que se encuentran células plasmáticas, linfocitos transformados e histiocitos. La biopsia cervical revela un infiltrado con predominio mononuclear en el estroma subepitelial. La experiencia clínica y los estudios de colaboración indican que un límite superior de 30 leucocitos polimorfonucleares (PMN)/campo con resolución de 1 000× del moco cervical teñido con Gram se correlaciona con más precisión con la cervicitis por clamidia o gonococo.

El reconocimiento clínico de la cervicitis por clamidia depende de un alto índice de sospecha y una exploración física cuidadosa del cuello uterino. No existen síntomas genitales que guarden correlación específica con la infección cervicouterina por clamidia. El diagnóstico diferencial en caso de secreción mucopurulenta en el canal endocervical en mujeres jóvenes con vida sexual activa incluye endocervicitis gonocócica, salpingitis, endometritis e inflamación inducida por dispositivo intrauterino. El diagnóstico de cervicitis se basa en la presencia de PMN en un frotis cervicouterino, como se mencionó antes; la presencia de clamidia se confirma ya sea mediante cultivo o NAAT.

**Enfermedad pélvica inflamatoria** La inflamación de distintas porciones de la trompa de Falopio suele denominarse salpingitis o PID. La proporción de casos de salpingitis aguda producidos por *C. trachomatis* varía con la región geográfica y la población estudiada. Se calcula que *C. trachomatis* genera hasta 50% de los casos de PID en Estados Unidos. La PID se desarrolla por la diseminación ascendente intraluminal de *C. trachomatis* o *N. gonorrhoeae*, a partir de las estructuras genitales inferiores. A la cervicitis mucopurulenta siguen con frecuencia la endometritis, la endosalpingitis y, por último, la peritonitis pélvica. Es frecuente encontrar evidencia de cervicitis mucopurulenta en las mujeres con salpingitis confirmada por medios laparoscópicos. De manera similar, en la mayor parte de las mujeres con salpingitis por clamidia (o gonococo) identificada por laparoscopia, se documenta endometritis, que se confirma mediante una biopsia endometrial que revela infiltración de células plasmáticas en el epitelio del endometrio. La endometritis por clamidia también puede presentarse sin evidencia clínica de salpingitis. La evidencia histológica de endometritis se correlaciona con un síndrome que consiste en hemorragia transvaginal, dolor en hipogastrio e hipersensibilidad uterina a la palpación en ausencia de sintomatología en anexos. La salpingitis por clamidia desencadena síntomas más leves que la producida por gonococo, y puede relacionarse con hipersensibilidad a la palpación menos intensa en los anexos. De esta manera, la hipersensibilidad leve a la palpación de los anexos o el útero en una mujer con actividad sexual que padece cervicitis sugiere una PID por clamidia.

La inflamación endometrial y tubaria crónica que no recibe tratamiento puede desencadenar cicatrización en las trompas, alterar su función, e inducir oclusión en ellas e infertilidad, incluso en personas que no refieren algún tratamiento previo por PID. *Chlamydia trachomatis* se encuentra en particular implicada en la PID "subclínica", con base en la carencia de antecedente de esa enfermedad en mujeres seropositivas a clamidia con daño tubario, y en la detección de DNA o antígenos de ese microorganismo en mujeres asintomáticas con infertilidad tubaria. Estos datos sugieren que la estrategia más apropiada para prevenir la PID y sus secuelas consiste en la vigilancia y el control de las infecciones del aparato genital bajo, a la par del diagnóstico y el tratamiento en las parejas sexuales y la prevención de infecciones. La promoción del reconocimiento de los síntomas tempranos y de la consulta clínica puede reducir la frecuencia y la gravedad de las secuelas de la PID.

**Perihepatitis** El síndrome de Fitz-Hugh-Curtis se describió en su origen como una complicación de una PID por gonococo. Sin embargo, los estudios realizados en los últimos decenios sugieren que la infección

por clamidia se relaciona con más frecuencia con perihepatitis que aquella por *N. gonorrhoeae*. La perihepatitis debe sospecharse en mujeres jóvenes con vida sexual activa que desarrollan dolor en el cuadrante superior derecho, fiebre o náusea. Puede encontrarse o no evidencia de salpingitis en la exploración clínica. Es frecuente que la perihepatitis guarde relación intensa con cicatrización extensa de las trompas, adherencias e inflamación, que se observan mediante laparoscopia, así como cuantificaciones altas de anticuerpos contra la proteína de choque térmico de 57 kDa de la clamidia. En tres cuartas partes de las mujeres con este síndrome se identifica evidencia de infección por *C. trachomatis* mediante cultivo, serología o ambos.

**Síndrome uretral en la mujer** En ausencia de infección por patógenos urinarios como los coliformes o *Staphylococcus saprophyticus*, *C. trachomatis* es el patógeno que más se aísla en mujeres universitarias con disuria, poliaquiuria y piuria. Los estudios para detección permiten recuperar a *C. trachomatis* tanto del cuello uterino como de la uretra; hasta en 25% de las mujeres infectadas el microorganismo sólo se aísla a partir de la uretra. El síndrome uretral en las mujeres consiste en disuria y poliaquiuria, junto con uretritis por clamidia, piuria, y ausencia de bacteriuria o patógenos en la orina. Si bien los síntomas del síndrome uretral pueden desarrollarse en algunas mujeres con infección por clamidia, la mayor parte de las pacientes que acuden a clínicas de STD por una infección uretral debida a clamidia no presenta disuria o poliaquiuria. Incluso en mujeres con uretritis por clamidia que desencadena síndrome uretral agudo, los signos de uretritis como secreción uretral, eritema del meato y edema son infrecuentes. Sin embargo, la cervicitis mucopurulenta en una mujer que refiere disuria y poliaquiuria sugiere con intensidad una uretritis por *C. trachomatis*. Otros datos que se relacionan con síndrome uretral por clamidia incluyen disuria de más de siete a 10 días de evolución, y ausencia de hematuria o hipersensibilidad a la palpación suprapúbica. Una tinción de Gram del exudado uretral que revela más de 10 PMN/campo con resolución de 1 000× en mujeres con disuria pero sin identificación de coliformes en la orina, respalda el diagnóstico de uretritis por clamidia. Otros diagnósticos potenciales incluyen la infección uretral por gonococos o tricomonas.

**Infección durante el embarazo y el periodo neonatal** Las infecciones durante el embarazo pueden transmitirse a los neonatos en el momento del parto. Cerca de 20 a 30% de los neonatos expuestos a *C. trachomatis* en el canal del parto desarrolla conjuntivitis, y entre 10 y 15% desarrolla neumonía de manera subsecuente. En consecuencia, todos los neonatos reciben profilaxia ocular en el momento del nacimiento para prevenir la oftalmía neonatal. Sin tratamiento, es usual que se desarrolle conjuntivitis entre cinco y 19 días después del nacimiento, y en muchas ocasiones produce la secreción mucopurulenta profusa. Casi la mitad de los neonatos infectados desarrolla evidencia clínica de conjuntivitis de inclusión. Sin embargo, es imposible diferenciar la conjuntivitis por clamidia de otras variantes de conjuntivitis neonatal (p. ej., las debidas a *N. gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* o HSV) a partir del cuadro clínico; de esta manera, se requieren estudios de laboratorio. En los frotis de secreción conjuntival con tinción de Giemsa es frecuente encontrar inclusiones en las células epiteliales, pero estas pruebas son mucho menos sensibles que los cultivos o la NAAT para clamidia. Los frotis con tinción de Gram pueden revelar gonococos o, en ocasiones, cocobacilos gramnegativos pequeños en caso de conjuntivitis por *Haemophilus*, pero estos estudios deben ir acompañados de cultivo o NAAT para estos agentes.

También se ha aislado *C. trachomatis* con frecuencia y de manera persistente de la faringe, el recto y la vagina de neonatos y lactantes infectados, en ocasiones durante más de un año si no se administra tratamiento. En algunos casos se presenta otitis media a partir de una infección por clamidia adquirida en el periodo perinatal. La neumonía puede desarrollarse en neonatos y lactantes de dos semanas a cuatro meses de edad. Se calcula que *C. trachomatis* causa entre 20 y 30% de los casos de neumonía en neonatos y lactantes menores de seis meses. Los estudios epidemiológicos vinculan a la infección pulmonar por clamidia en neonatos y lactantes con aumento de la incidencia de enfermedad pulmonar subaguda (bronquitis, asma, sibilancias) en una etapa posterior de la niñez.



**Linfogranuloma venéreo** Los serotipos L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> y L<sub>3</sub> de *C. trachomatis* inducen LGV, una STD sistémica invasiva. La incidencia máxima del LGV corresponde a la edad en que se mantiene una

actividad sexual mayor: el segundo y el tercer decenios de la vida. Hay datos mundiales de que la incidencia de LGV va en disminución, pero la enfermedad aún es endémica y constituye una causa importante de morbilidad en ciertas regiones de Asia, África, Sudamérica y el Caribe. El LGV es raro en países industrializados; durante más de un decenio, la incidencia informada en Estados Unidos ha sido de sólo 0.1 caso por 100 000 habitantes. En las Bahamas se describió un brote aparente de LGV relacionado con un aumento concomitante de infección heterosexual por VIH. Los informes sobre brotes debidos a la variante recién identificada L<sub>2b</sub> en Europa, Australia y Estados Unidos indican que el LGV está adquiriendo una prevalencia más alta en MSM. Estos casos solieron presentarse como proctocolitis hemorrágica en varones positivos a VIH. El uso más amplio de NAAT para la identificación de las infecciones en el recto pudiera haber facilitado el reconocimiento de estos cuadros.

Se piensa que la frecuencia con que se presenta la infección tras la exposición es mucho menor para el LGV que para la gonorrea y la sífilis. Las manifestaciones tempranas se reconocen en más ocasiones en varones que en mujeres, que suelen presentarse por complicaciones tardías. En Estados Unidos, donde el índice de casos que se informa entre varones y mujeres es de 3.4:1, la mayor parte de los casos afecta a MSM e individuos que regresan del extranjero (viajeros, navegantes y personal militar).

El LGV comienza como una pápula indolora pequeña que tiende a ulcerarse en el sitio de la inoculación, y que muchas veces escapa a la atención. Esta lesión primaria sana tras algunos días sin dejar cicatriz e incluso, cuando se identifica, suele reconocerse como LGV sólo en retrospectiva. En ocasiones, las cepas de LGV de *C. trachomatis* se recuperan a partir de úlceras genitales y de la uretra en varones y el endocérvix en mujeres que presentan adenopatía inguinal; en algunos casos estas áreas pueden corresponder a los sitios de infección primaria. La proctitis es más frecuente en personas que practican el coito anal receptivo, y el conteo leucocítico elevado en exudados anorrectales puede predecir el desarrollo de LGV en estos pacientes. La formación de una úlcera puede facilitar la transmisión de la infección por VIH y otras afecciones de transmisión sexual o hemática.

Puesto que las NAAT para *C. trachomatis* se utilizan con más frecuencia, se reconoce un número cada vez más alto de casos de proctitis por LGV en MSM. Estos pacientes se presentan con dolor anorrectal y secreción rectal hemática mucopurulenta. Si bien estos individuos pueden referir diarrea, en muchas ocasiones no desarrollan un cuadro de ese tipo pero refieren un deseo frecuente de defecar, que produce dolor y es infructuoso (tenesmo). La sigmoidoscopia revela proctitis o proctocolitis ulcerosa, con exudado purulento y hemorragia de la mucosa. Los hallazgos histopatológicos en la mucosa del recto incluyen granulomas con células gigantes, abscesos en las criptas e inflamación extensa. Estos hallazgos clínicos, sigmoidoscópicos e histopatológicos pueden guardar similitud estrecha con la enfermedad de Crohn en el recto.

El cuadro de presentación más frecuente en varones heterosexuales y mujeres es el *síndrome inguinal*, que se caracteriza por linfadenopatía inguinal dolorosa que inicia entre dos y seis semanas después de la exposición sospechosa; en casos infrecuentes, el cuadro se desencadena después de algunos meses. La adenopatía inguinal es unilateral en dos terceras partes de los casos, y con frecuencia puede palparse adenopatía iliaca y femoral ipsolateral. En un inicio, los ganglios son discretos, pero la periadenitis progresiva desencadena la formación de una masa confluyente de ganglios que desarrolla fluctuación y supuración. La piel suprayacente queda fija, se inflama y adelgaza, y por último se desarrollan fístulas múltiples que presentan drenaje. El crecimiento extenso de estas cadenas de ganglios inguinales por arriba y por abajo del ligamento inguinal (“el signo del surco”) es inespecífico y, si bien no es raro, sólo se documenta en una minoría de casos. El análisis histológico temprano revela que los ganglios infectados presentan abscesos estrellados pequeños característicos, circundados por histiocitos. Estos abscesos coalescen para constituir un solo foco supurativo necrótico grande. Suele verificarse resolución espontánea después de varios meses; las cicatrices o las masas granulomatosas inguinales de distintos tamaños persisten durante toda la vida. La linfadenopatía pélvica masiva puede llevar a una laparotomía exploradora.

Los síntomas constitucionales son comunes durante la fase de linfadenopatía regional y, en caso de proctitis, pueden incluir fiebre, esca-

fríos, cefalea, meningismo, anorexia, mialgias y artralgias. En presencia de linfadenopatía, estos hallazgos en ocasiones se interpretan de manera errónea como un linfoma maligno. Otras complicaciones sistémicas son infrecuentes, pero incluyen artritis con derrame estéril, meningitis aséptica, meningoencefalitis, conjuntivitis, hepatitis y eritema nudoso (fig. e7-40). Se ha llegado a recuperar *C. trachomatis* del líquido cefalorraquídeo y en un caso pudo aislarse de la sangre, en un paciente con síntomas constitucionales intensos, resultado que revela la diseminación de la infección. Las infecciones adquiridas en el laboratorio, de las que se sospecha relación con la inhalación de aerosoles, se asocian a linfadenitis mediastínica, neumonitis y derrame pleural.

Entre las complicaciones de la infección anorrectal no tratada se encuentran el absceso perirrectal y las fistulas anales, rectovaginales, rectovesicales e isquiorrectales. La infección bacteriana secundaria quizá contribuya a estas complicaciones. La estenosis del recto es una complicación tardía de la infección anorrectal y suele desarrollarse a una distancia de entre 2 y 6 cm del orificio anal, es decir, en un punto que se ubica al alcance durante el tacto rectal. La extensión de varios centímetros de la estenosis en dirección proximal puede conducir a establecer un diagnóstico clínico y radiológico erróneo de carcinoma. Un porcentaje bajo de casos de LGV en varones se presenta como lesiones infiltrativas, ulcerativas o fistulosas crónicas progresivas en el pene, la uretra o el escroto. La obstrucción linfática relacionada puede dar lugar a elefantiasis. Cuando se desarrolla una estenosis uretral, suele afectar a la uretra posterior y genera incontinencia o dificultad para la micción.

## Diagnóstico

**Métodos para detección** Las clamidias siempre se cultivaron en el saco vitelino de huevos embrionados. Estos organismos pueden crecer con más facilidad en un cultivo de tejidos, pero el cultivo celular, una vez considerado el estándar de oro diagnóstico, se sustituyó por pruebas que no requieren cultivo (cuadro 176-1). En general, el cultivo de las clamidias en especímenes clínicos se lleva a cabo ahora tan sólo en laboratorios especializados. Las primeras pruebas que no recurrían al cultivo, como la tinción DFA de especímenes clínicos y el inmunoanálisis enzimático (EIA, *enzyme immunoassay*) fueron sustituidos por pruebas moleculares que amplifican los ácidos nucleicos que contienen los especímenes clínicos. Los CDC recomiendan estas NAAT (Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos) en la actualidad como los estudios diagnósticos de elección.

**Selección de la muestra** Los exudados cervicouterino y uretral se han utilizado de manera tradicional para el diagnóstico de las STD en mujeres y en varones, respectivamente. Sin embargo, dado el incremento notorio de la sensibilidad y la especificidad de las NAAT, pueden utilizarse muestras que se obtienen por métodos menos cruentos (p. ej., orina en ambos sexos y exudado vaginal en mujeres). Para llevar a cabo la detección en mujeres asintomáticas, los CDC recomiendan ahora el uso de exudados vaginales recolectados por la paciente, en los que la sensibilidad es mayor. No obstante, las pruebas para detección en orina se aplican con frecuencia para programas para detección amplios. En las mujeres asintomáticas que se someten a una exploración ginecológica, es deseable la obtención de muestras del exudado cervicouterino debido a que presentan un conteo un poco alto de clamidia. En los pacientes varones, la muestra de elección es un espécimen de orina.

**Especímenes alternativos** Las muestras oculares obtenidas en bebés y adultos podrán valorarse mediante NAAT. Sin embargo, puesto que los equipos comerciales para NAAT que tienen ese propósito aún no se encuentran autorizados por la U.S. Food and Drug Administration (FDA), los laboratorios deben llevar a cabo sus propios estudios de verificación. Se han utilizado con éxito muestras obtenidas de recto y faringe para la detección de clamidias, pero de nuevo, los laboratorios deben verificar el desempeño de las pruebas.

**Otras cuestiones diagnósticas** Debido a que las NAAT cuantifican los ácidos nucleicos y no los microorganismos vivos, deben utilizarse con cautela como análisis para confirmar la curación. El ácido nucleico residual de las células que dejan de ser infectantes por la acción de los antibióticos pueden dar resultados positivos de NAAT hasta por tres

semanas después del tratamiento, periodo en que los microorganismos vivos ya se erradicaron. De esta manera, los clínicos no deben utilizar las NAAT para confirmar la curación sino hasta después de tres semanas. En la actualidad los CDC no recomiendan llevar a cabo un estudio para confirmar la curación después del tratamiento de la infección por *C. trachomatis*. Sin embargo, debido a que los estudios sobre incidencia demostraron que la infección previa por clamidia aumenta la probabilidad de una reinfección, los CDC recomiendan que los individuos con infección previa vuelvan a someterse a detección tres meses después del tratamiento.

**Serología** Las pruebas serológicas pueden ser de utilidad para el diagnóstico del LGV y la neumonía neonatal inducida por *C. trachomatis*. La prueba serológica de elección es la microinmunofluorescencia (MIF), en la cual un título alto de EB purificados mezclados con material del saco vitelino embrionado de pollo se fijan a un portaobjetos, sobre el cual se aplica suero con distintas diluciones. Después de su incubación y lavado, se aplica anticuerpo IgG o IgM conjugado a fluoresceína. La prueba se interpreta utilizando un microscopio para epifluorescencia, y la cuantificación se determina a partir de la dilución más alta del suero con la que se genera una fluorescencia visible. La prueba de MIF no está disponible en cualquier sitio, y es muy laboriosa. Si bien también puede utilizarse la prueba de fijación del complemento (CF, *complement fixation*), sólo utiliza lipopolisacárido (LPS) como antígeno, y por ende identifica al patógeno con base en su género. Los títulos mayores de 1:64 respaldan el diagnóstico de LGV, en el cual es difícil demostrar la existencia de títulos de anticuerpos en elevación, es decir, es difícil obtener muestras pareadas del suero, puesto que por su naturaleza la enfermedad hace que el médico atienda al paciente una vez concluida la fase aguda. Cualquier cuantificación de anticuerpo mayor de 1:16 se considera demostración relevante de exposición a clamidia. Sin embargo, no se recomienda el uso de las pruebas serológicas para el diagnóstico de las infecciones genitales no complicadas que afectan al cuello uterino, la uretra y la porción inferior del aparato genital, o para la detección de *C. trachomatis* en individuos asintomáticos.

## TRATAMIENTO Infecciones genitales por *C. trachomatis*

Es posible utilizar un ciclo de siete días con tetraciclina (500 mg cuatro veces por día), doxiciclina (100 mg dos veces por día), eritromicina (500 mg cuatro veces por día) o una fluoroquinolona (ofloxacina, 300 mg dos veces por día, o levofloxacina, 500 mg/día) en caso de infecciones por clamidia no complicadas. Una sola dosis oral de 1 g de azitromicina tiene la misma efectividad que un ciclo de siete días con doxiciclina para el tratamiento de las infecciones genitales no complicadas por *C. trachomatis* en adultos. La azitromicina produce menos reacciones adversas gastrointestinales que otros macrólidos más antiguos, como la eritromicina. El régimen con una sola dosis de azitromicina resulta muy atractivo para los pacientes que cursan con una infección simple por clamidia (en especial aquéllos sin síntomas o en quienes existe el potencial de apego deficiente), así como para los compañeros sexuales de los individuos infectados. Estas ventajas deben ponderarse con el costo considerablemente más alto de la azitromicina. Siempre que sea posible debe administrarse la dosis única de 1 g de ésta bajo observación directa. Si bien no se encuentra autorizado por la FDA durante el embarazo, dicho régimen parece ser seguro y efectivo con ese propósito. Sin embargo, también puede administrarse amoxicilina (500 mg tres veces por día durante siete días) a mujeres embarazadas. Las fluoroquinolonas se encuentran contraindicadas durante el embarazo. Se recomienda un ciclo terapéutico de dos semanas en las infecciones por clamidia que presentan complicaciones (p. ej., PID, epididimitis) y por lo menos un ciclo de tres semanas con doxiciclina (100 mg vía oral dos veces por día) o eritromicina base (500 mg vía oral cuatro veces por día) en caso de LGV. La falla terapéutica con tetraciclina en las infecciones genitales suele revelar un apego terapéutico deficiente o la reinfección, más que la participación de una cepa resistente a fármacos. Hasta la



**CUADRO 176-1** Pruebas diagnósticas para la infección de transmisión sexual y perinatal por *Chlamydia trachomatis*

Infección	Signos y síntomas sugerentes	Diagnóstico presuncional <sup>a</sup>	Método de confirmación de elección
<b>Varones</b>			
NGU, PGU	Secreción, disuria	Tinción de Gram con más de cuatro neutrófilos por campo de inmersión; sin gonococos	NAAT en orina o secreción uretral en busca de <i>C. trachomatis</i>
Epididimitis	Edema ipsilateral intraescrotal, dolor espontáneo y a la palpación; fiebre, NGU	Tinción de Gram con más de cuatro neutrófilos por campo de inmersión; sin gonococos; piuria en examen general de orina	NAAT en orina o secreción uretral en busca de <i>C. trachomatis</i>
<b>Mujeres</b>			
Cervicitis	Secreción mucopurulenta del cuello uterino, hemorragia y edema de la zona de ectopia cervical	Tinción de Gram con 20 neutrófilos o más por campo de inmersión, del moco cervical	NAAT en orina, material cervical o vaginal en busca de <i>C. trachomatis</i>
Salpingitis	Dolor en hipogastrio; dolor a la movilización del cuello uterino, tumoraciones o abscesos en anexos	Existe un potencial permanente de que <i>C. trachomatis</i> se detecte en la salpingitis	NAAT en orina, material cervical o vaginal en busca de <i>C. trachomatis</i>
Uretritis	Disuria y poliaquiuria sin hematuria	MPC; piuria estéril; urocultivos de rutina negativos	NAAT en orina o secreción uretral en busca de <i>C. trachomatis</i>
<b>Adultos de ambos sexos</b>			
Proctitis	Dolor, secreción, tenesmo y hemorragia rectales; antecedente de coito anorrectal receptivo	Cultivo y tinción de gramnegativos a gonococos; por lo menos un neutrófilo por campo de inmersión, en la tinción de Gram del material rectal	NAAT en material rectal o cultivo en busca de <i>C. trachomatis</i>
Artritis reactiva	NGU, artritis, conjuntivitis y lesiones cutáneas típicas	Tinción de Gram con más de cuatro neutrófilos por campo de inmersión; la ausencia de gonococos sugiere NGU	NAAT en orina o material uretral en busca de <i>C. trachomatis</i>
LGV	Adenopatía regional, lesiones primarias, proctitis, síntomas sistémicos	Ninguno	Cultivo de la cepa de LGV, obtenida de ganglios o recto, y a veces de la uretra o el cuello uterino; se practica NAAT en estos sitios en busca de <i>C. trachomatis</i> ; título de LGV en CF $\geq 1:64$ ; título de micro-IF $\geq 1:512$
<b>Neonatos</b>			
Conjuntivitis	Secreción purulenta en conjuntiva entre 6 y 18 días después del nacimiento	Cultivo y tinción de Gram sin gonococo, especies de <i>Haemophilus</i> , neumococos o estafilococos	NAAT en material conjuntival en busca de <i>C. trachomatis</i> ; tinción con FA en material de raspado conjuntival
Neumonía neonatal	Paciente afebril, tos quintosa, estertores generalizados, hiperinsuflación bilateral, infiltrados intersticiales	Ninguno	Cultivo para <i>Chlamydia</i> o NAAT en esputo, material de faringe, ojos o recto; anticuerpos por micro-IF contra <i>C. trachomatis</i> ; incremento de cuatro veces del título de anticuerpos IgG o IgM

<sup>a</sup> Suele establecerse un diagnóstico presuncional de clamidiosis en los síndromes mencionados cuando no se identifican gonococos. La presencia (positividad) de *Neisseria gonorrhoeae* no descarta la participación de *C. trachomatis*, que suele detectarse en sujetos con gonorrea.

**Abreviaturas:** CF, fijación de complemento (*complement-fixing*); FA, anticuerpos fluorescentes (*fluorescent antibody*); LGV, linfogranuloma venéreo; micro-IF, microinmunofluorescencia; MPC, cervicitis mucopurulenta (*mucopurulent cervicitis*); NAAT, prueba de amplificación de ácidos nucleicos (*nucleic acid amplification test*); NGU, uretritis no gonocócica (*nongonococcal urethritis*); PGU, uretritis posgonocócica (*postgonococcal urethritis*).

**Fuente:** Reimpreso con autorización de WE Stamm. Chlamydial infections, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed, AS Fauci et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2008, p. 1075.

fecha, no se ha observado resistencia farmacológica con relevancia clínica en *C. trachomatis*.

El tratamiento o la realización de pruebas para detección de clamidia deben valorarse en individuos infectados por *N. gonorrhoeae*, por efecto de la frecuencia de coinfección. Se recomienda el tratamiento sistémico con eritromicina en caso de oftalmía del recién nacido, y también para la neumonía por *C. trachomatis* en neonatos y lactantes. Una sola dosis de 1 g de azitromicina tuvo la misma efectividad que un tratamiento estandarizado de 10 días con doxiciclina para el tratamiento de la conjuntivitis de inclusión en adultos. Los regímenes terapéuticos que se recomiendan tanto para el LGV bubónico como el anogenital, incluyen tetraciclina, doxiciclina o eritromicina durante 21 días.

**PAREJAS SEXUALES** La continua prevalencia elevada de las infecciones por clamidias en la mayor parte de Estados Unidos se debe sobre todo a la incapacidad para diagnosticar (y por tanto, administrar tratamiento) a los pacientes con infección sintomática o asintomática y sus parejas sexuales. La infección uretral o cervical por *C. trachomatis* se registra a menudo en un porcentaje alto de compañeros sexuales de enfermos con NGU, epididimitis, artritis reactiva, salpingitis o endocervicitis. Si es posible, deben realizarse pruebas de laboratorio para confirmar la presencia de *Chlamydia* en estos pacientes, aunque debe ofrecerse tratamiento incluso a quienes, sin tener manifestaciones clínicas de la enfermedad, se expusieron en fecha reciente a un individuo con sospecha o diagnóstico de infección por clamidia (p. ej., NGU). Una estrategia nueva es ampliar el

tratamiento administrado a la pareja sexual, es decir, el tratamiento para los infectados se hace extensivo, a través del envío de una dosis única de azitromicina, a sus compañeros sexuales.

**NEONATOS Y LACTANTES** En los recién nacidos con conjuntivitis o los lactantes con neumonía se administra etilsuccinato o estolato de eritromicina por vía oral en dosis de 50 mg/kg/día, de preferencia en cuatro fracciones diarias durante dos semanas. Debe prestarse atención especial al apego terapéutico (un problema común). Las recidivas de la infección ocular son frecuentes tras el tratamiento tópico con ungüentos oftálmicos de eritromicina o tetraciclina, y lo mismo puede ocurrir después del tratamiento con eritromicina por vía oral. De esta manera, deben llevarse a cabo cultivos para seguimiento posteriores al manejo. Hay que estudiar a los progenitores en busca de infección por *C. trachomatis*, y si las pruebas diagnósticas no pueden realizarse, se les debe administrar doxiciclina o azitromicina.

### Prevención

Puesto que las infecciones por clamidia son asintomáticas, el control de la prevención efectiva debe incluir la realización periódica de estudios para detección en individuos en riesgo. Se desarrollaron criterios para detección selectivos, que son efectivos de acuerdo con su costo. Entre las mujeres, ser joven (por lo general, edad menor de 25 años) es un factor de riesgo crítico para las infecciones por clamidia en casi todos los estudios. Otros factores de riesgo incluyen la cervicitis mucopurulenta, los compañeros sexuales varones múltiples, nuevos o sintomáticos, y no utilizar un método anticonceptivo de barrera. En algunas situaciones, la detección que se lleva a cabo en personas jóvenes puede ser tan sensible como los criterios que incorporan medidas conductuales y clínicas. Otra estrategia es la realización de estudios a todos los pacientes que acuden a clínicas con prevalencia alta de la enfermedad (p. ej., clínicas para STD, instituciones de reclusión juvenil y clínicas de planeación familiar).

La efectividad de la detección selectiva para la reducción de la prevalencia de la infección por clamidia en mujeres se demostró en varios estudios. En la región noroeste del Pacífico, donde se inició la detección amplia en las clínicas de planeación familiar en 1998 y en las clínicas para STD en 1993, la prevalencia declinó de 10% durante el decenio de 1980 hasta menos de 5% en el año 2000. En otro sitio se observaron tendencias similares vinculadas con los programas para detección. Además, la detección tiene capacidad para reducir el número de casos de enfermedad en las estructuras altas del aparato genital. En Seattle, las mujeres que pertenecían a una organización grande para mantenimiento de la salud y se sometieron a detección de la infección por clamidia de manera rutinaria presentaron una incidencia más baja de PID sintomática que las mujeres que recibieron la atención ordinaria y se sometieron a detección más selectiva.

En ámbitos en los que existe prevalencia moderada, debe identificarse el índice de prevalencia con el cual la detección selectiva adquiere más efectividad según su costo, en comparación con la detección general. La mayor parte de los estudios concluye que la detección general es preferible en los ámbitos en los que la prevalencia de clamidia varía entre 3 y 7% o más. De acuerdo con los criterios utilizados, la detección selectiva tiene probabilidad de ser más efectiva con base en su costo una vez que es menor de 3%. En la actualidad, casi todas las regiones de Estados Unidos llevan a cabo programas de detección, en particular en clínicas para planeación familiar y STD. Junto con la terapia de dosis única, la disponibilidad de NAAT con sensibilidad y especificidad diagnósticas altas en especímenes de orina y frotis vaginales obtenidos por la paciente con hisopo hace posible que se integre un programa de control efectivo contra *Chlamydia* a nivel nacional, en que la detección se lleva a cabo en individuos con riesgo alto en instituciones tradicionales de atención de la salud, así como en servicios para extensión de cobertura y ubicados en las comunidades.

## ■ TRACOMA

### Epidemiología



El tracoma, una secuela de la enfermedad oftálmica en los países en desarrollo, sigue siendo la causa principal de ceguera prevenible de tipo infeccioso en todo el mundo. La OMS calcula que cerca de 6 millones de personas han desarrollado ceguera por efecto

del tracoma y que alrededor de 1.3 millones de individuos en los países en desarrollo aún la padecen, no obstante es una enfermedad sensible a la prevención; es un hecho que cientos de millones de personas viven en áreas en que el tracoma es endémico. En Australia, el sur del Pacífico y Latinoamérica persisten focos de tracoma. Los serotipos A, B, Ba y C se aíslan a partir de pacientes con tracoma clínico en regiones endémicas en los países en desarrollo de África, Medio Oriente, Asia y Sudamérica.

Las regiones en que el tracoma es hiperendémico son África del norte y subsahariana, Medio Oriente, regiones secas del subcontinente indio y el sureste de Asia. En las regiones hiperendémicas la prevalencia del tracoma es en esencia de 100% para el segundo o el tercer año de la vida. La enfermedad activa es más frecuente en niños pequeños, que constituyen el reservorio para el tracoma. Para la edad adulta, la infección activa es infrecuente, pero sus secuelas inducen ceguera. En estas regiones el tracoma constituye una etiología importante de ceguera.

El tracoma se transmite mediante el contacto con secreciones que derivan de los ojos de los individuos infectados. La transmisión es más frecuente cuando existen condiciones de higiene deficientes y en la mayor parte de los casos ocurre entre miembros de la familia o entre familias que viven en una misma casa. Las moscas también pueden transferir las secreciones oculares mucopurulentas, portan los microorganismos en sus patas y los transmiten de una persona a otra. La *International Trachoma Initiative*, fundada por la OMS en 1998, pretende eliminar el tracoma que causa ceguera en todo el mundo hacia el año 2020.

### Manifestaciones clínicas

Tanto el tracoma endémico como la conjuntivitis de inclusión del adulto se manifiestan al inicio como una conjuntivitis que se caracteriza por folículos linfoides pequeños en la conjuntiva. En las regiones donde existe el tracoma hiperendémico clásico causante de ceguera, la enfermedad comienza de manera insidiosa antes de los 2 años de edad. La reinfección es frecuente y ello, quizá contribuya a la patogenia del tracoma. Los estudios que recurren a la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) u otras NAAT indican que el DNA de las clamidias se detecta a menudo en las secreciones de los pacientes con tracoma, incluso en ausencia de cultivos positivos. De este modo, la infección persistente podría ser más frecuente de lo que se pensaba.

La córnea se afecta y desarrolla infiltrados leucocitarios inflamatorios y vascularización superficial (formación del paño corneal). Al persistir la inflamación, aparecen cicatrices conjuntivales que por último deforman los párpados, retrayéndolos hacia adentro, de modo que las pestañas erosionan en forma constante el globo ocular (triquiasis y entropión); en ocasiones aisladas el epitelio corneal se erosiona y puede ulcerarse, tras lo cual ocurren cicatrización corneal y ceguera subsecuentes. La destrucción de las células caliciformes de la conjuntiva, los conductos lagrimales y la glándula lagrimal puede producir síndrome de "ojo seco", que genera opacidad corneal por efecto de la sequedad (xerosis) o úlceras corneales bacterianas secundarias.

Las comunidades con tracoma productor de ceguera sufren con frecuencia epidemias estacionales de conjuntivitis bacteriana por *H. influenzae*, que contribuyen a intensificar el proceso inflamatorio. En esas regiones, el proceso infeccioso activo suele resolverse en forma espontánea hacia los 10 a 15 años de edad, pero las cicatrices conjuntivales siguen retrayéndose, lo que genera triquiasis y entropión con cicatrización corneal ulterior en la edad adulta. En las regiones donde la enfermedad es más leve y menos frecuente, el proceso puede ser mucho más lento y se mantiene activo hasta la edad adulta; en estos casos la ceguera es rara.

La infección ocular por cepas oculogenitales de *C. trachomatis* en adultos jóvenes con vida sexual activa se manifiestan como una conjuntivitis folicular unilateral de inicio agudo con adenopatía preauricular, similar a la que se observa en la conjuntivitis aguda por adenovirus o HSV. Si no recibe tratamiento, la enfermedad puede persistir durante seis semanas y hasta dos años. A menudo se relaciona con queratitis, que se manifiesta por opacidades discretas ("infiltrados"), erosiones epiteliales puntiformes y grados menores de vascularización superficial de la córnea. Es casos muy infrecuentes se desarrollan cicatrización conjuntival y deformidad palpebral, en especial en las personas tratadas durante muchos meses con glucocorticoides tópicos. Las infecciones oculares recurrentes se observan casi siempre en los enfermos cuyas parejas sexuales no reciben tratamiento antimicrobiano.

## Diagnóstico

Es posible establecer el diagnóstico clínico del tracoma clásico si existen dos de los signos siguientes: 1) folículos linfoides en la conjuntiva del tarso palpebral superior; 2) cicatrices conjuntivales típicas; 3) paño corneal vascular, o 4) folículos en el limbo esclerocorneal o sus secuelas, llamadas depresiones de Herbert. El diagnóstico clínico del tracoma endémico se debe confirmar con pruebas de laboratorio en los niños que presentan grados de inflamación más bien intensos. En 10 a 60% de los frotis conjuntivales teñidos con Giemsa en esos grupos de enfermos se detectan inclusiones intracitoplásmicas de clamidias, pero son más sensibles las NAAT para clamidias y suelen ser positivas cuando los frotis o los cultivos resultan negativos. La conjuntivitis folicular de los pacientes europeos o americanos adultos que viven en regiones tracomatosas rara vez se debe a tracoma.

## TRATAMIENTO Tracoma

La conjuntivitis de inclusión en el adulto muestra una respuesta favorable a los mismos regímenes que se usan para combatir las infecciones de genitales no complicadas, de manera específica, azitromicina (dosis oral única de 1 g) o doxiciclina (100 mg dos veces por día durante siete días). También se requiere el tratamiento simultáneo de los contactos sexuales de la persona, para evitar la reinfección ocular y la enfermedad genital por clamidia. No se necesitan antibióticos tópicos en pacientes que reciben antibióticos sistémicos.

## PSITACOSIS

Las aves psitácidas y muchas otras especies actúan como reservorios naturales de los microorganismos del tipo de *C. psittaci*, patógenos comunes en mamíferos y aves domésticos. La especie *C. psittaci*, que incluye en la actualidad tan sólo cepas aviares sólo afectan a los humanos como una zoonosis (las otras cepas que se consideraban antes parte de esta especie se distribuyeron en otras distintas, en correspondencia a los animales que infectan: *C. abortus*, *C. muridarum*, *C. suis*, *C. felis* y *C. caviae*). No obstante, todas las aves son susceptibles, las que se tienen por mascotas (pericos, periquitos australianos, guacamayas, cacatúas) y de corral (pavos y patos) participan con más frecuencia en la transmisión de *C. psittaci* al humano. La exposición alcanza su máximo en quienes trabajan en el procesamiento de aves de corral, así como en los dueños de aves de compañía. Las formas infectantes de los microorganismos se eliminan tanto de aves sintomáticas como de otras en apariencia saludables, y pueden continuar siendo viables durante varios meses. *Chlamydia psittaci* puede transmitirse al humano mediante contacto directo con aves infectadas o por la inhalación de aerosoles que derivan de la descarga nasal de aquéllas, así como de polvos fecales o de plumas con capacidad infectante. La transmisión de persona a persona nunca se ha demostrado.

El diagnóstico suele establecerse por medios serológicos. La psitacosis en el humano puede presentarse como una neumonía atípica primaria aguda (que puede causar la muerte hasta en 10% de los casos que no reciben tratamiento), como una neumonía crónica grave, o como una enfermedad leve o infección asintomática en individuos expuestos a las aves infectadas.

## EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos, cada año se informan menos de 50 casos confirmados de psitacosis, no obstante es probable que ocurran muchos más. El control de la psitacosis depende del control de las fuentes de infección aviares. En una ocasión, se abatió una pandemia de psitacosis mediante la prohibición del embarque o la importación de aves psitácidas. Las aves pueden recibir profilaxis por medio de alimentos que contienen tetraciclina. Las aves importadas se mantienen en la actualidad en cuarentena, para recibir un tratamiento de 30 días.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas característicos incluyen fiebre, escalofríos, dolorimiento y mialgias, cefalea intensa, hepatomegalia, esplenomegalia, hepatoesple-

nomegalia y síntomas gastrointestinales. Las complicaciones cardiacas pueden incluir endocarditis y miocarditis. En la era previa al uso de antibióticos los casos letales eran frecuentes. Como resultado de la cuarentena de las aves importadas y el mejoramiento de las medidas de higiene veterinaria, ahora son raros los brotes y los casos esporádicos de psitacosis. Puede desarrollarse una neumonía grave, que requiera manejo en la unidad de cuidados intensivos. Pueden ocurrir endocarditis, hepatitis y complicaciones neurológicas, y se refieren casos mortales. El periodo de incubación varía por lo general entre cinco y 19 días, pero puede prolongarse hasta 28 días.

## DIAGNÓSTICO

Antes, la prueba serológica de uso más amplio para el diagnóstico de las infecciones por clamidia era la CF específica para el género, en la cual el estudio de especímenes de suero pareados revelaba con frecuencia incrementos de los títulos de anticuerpos de cuatro o más veces. La prueba de CF sigue siendo útil, pero el estándar de oro entre las pruebas serológicas corresponde ahora a la MIF (microinmunofluorescencia), que tiene ahora gran disponibilidad (véase la sección previa sobre diagnóstico de la infección genital por *C. trachomatis*). Cualquier título de anticuerpos superior a 1:16 se considera evidencia significativa de exposición a clamidia, y puede utilizarse un incremento de cuatro veces el título en sueros pareados combinado con un síndrome clínico compatible para establecer el diagnóstico de psitacosis. Algunas pruebas serológicas que se encuentran disponibles en el mercado y se basan en la cuantificación de anticuerpos contra el LPS pueden ser útiles cuando el diagnóstico clínico coincide con exposición a aves; sin embargo, puesto que estas pruebas son reactivas a todas las clamidias (en vista de que todas las clamidias contienen LPS) debe tenerse cautela al interpretarlas.

## TRATAMIENTO Psitacosis

El antibiótico de primera elección es la tetraciclina; la dosis para adultos es de 250 mg cuatro veces por día, que se continúa durante por lo menos tres semanas para evitar la recaída. Los pacientes muy enfermos podrían requerir apoyo cardiovascular y respiratorio. La eritromicina (500 mg cuatro veces por día, por vía oral) constituye una terapia alternativa.

## INFECCIONES POR CHLAMYDIA PNEUMONIAE

*Chlamydia pneumoniae* es una causa frecuente de enfermedades respiratorias en el ser humano, como neumonía y bronquitis. Se refiere que este microorganismo induce hasta 10% de los casos de neumonía adquirida en la comunidad, la mayor parte de los cuales se diagnostica mediante serología. Los estudios serológicos vincularon a *C. pneumoniae* con la aterosclerosis; también se refiere su aislamiento y detección mediante PCR en tejidos cardiovasculares. Estos hallazgos sugieren que *C. pneumoniae* genera un mayor número de enfermedades y síndromes. El papel de *C. pneumoniae* en la etiología de la aterosclerosis se discute desde 1988, año en que investigadores finlandeses presentaron evidencia serológica de una asociación de este microorganismo con la cardiopatía coronaria y el infarto agudo del miocardio. En forma subsecuente, el microorganismo se identificó en las lesiones ateroscleróticas mediante cultivo, PCR, inmunohistoquímica y microscopía electrónica; sin embargo, los resultados de los estudios discrepan (entre los que se encuentran los realizados en animales) y el fracaso de estudios terapéuticos a gran escala generaron dudas en torno al papel etiológico de *C. pneumoniae* en la aterosclerosis. En fecha reciente, los estudios de cohortes de casos a gran escala demostraron cierta relación entre *C. pneumoniae* y el cáncer pulmonar, con base en pruebas serológicas.

## EPIDEMIOLOGÍA

La infección primaria ocurre sobre todo en niños en edad escolar, en tanto la reinfección se presenta en adultos. Las tasas de prevalencia serológica de entre 40 y 70% muestran que *C. pneumoniae* tiene distribución amplia tanto en los países industrializados





como en aquéllos en desarrollo. La seropositividad suele detectarse primero a edad escolar, y las tasas suelen incrementarse casi 10% por decenio. Alrededor de 50% de los individuos presenta anticuerpos detectables a los 30 años de edad y casi toda la población tiene anticuerpos al alcanzar el octavo decenio de la vida. Si bien la evidencia serológica sugiere que *C. pneumoniae* puede relacionarse hasta con 10% de los casos de la neumonía adquirida en la comunidad, la mayor parte de ella no tiene como base, en las muestras pareadas de suero, sino la identificación de un solo título alto de IgG. Existe cierta duda en torno a la prevalencia real y al papel etiológico de *C. pneumoniae* en la neumonía atípica, en especial puesto que los informes de reactividad cruzada generan interrogantes en cuanto a la especificidad de la serología cuando sólo se recurre a una muestra de suero para establecer el diagnóstico.

## ■ PATOGENIA

Se sabe poco acerca de la patogenia de la infección por *C. pneumoniae*. Comienza en las vías respiratorias superiores, y en muchas personas persiste como una afección asintomática crónica en las superficies mucosas de las vías respiratorias. Sin embargo, la evidencia en cuanto a su replicación dentro del endotelio vascular y las membranas sinoviales muestra que, por lo menos en algunas personas, el microorganismo se transporta hacia sitios distantes, quizá dentro de los macrófagos. Una proteína de la membrana externa de *C. pneumoniae* podría inducir respuestas inmunitarias en el hospedador, cuya reactividad cruzada con proteínas humanas tiene como consecuencia una reacción autoinmune.

Como se mencionó, los estudios epidemiológicos demostraron un vínculo entre la evidencia serológica de infección por *C. pneumoniae* y la enfermedad aterosclerótica coronaria y en otras arterias. Además, se identificó a *C. pneumoniae* en las placas ateroscleróticas mediante microscopía electrónica, hibridización de DNA e inmunohistoquímica. El microorganismo se ha recuperado mediante cultivo a partir de placas ateromatosas, resultado que revela la presencia de bacterias viables capaces de multiplicarse dentro de los vasos sanguíneos. La evidencia que deriva de modelos animales respalda la hipótesis de que a la infección por *C. pneumoniae* en las vías respiratorias superiores sigue la recuperación del microorganismo a partir de lesiones ateromatosas de la aorta, y que la infección acelera el proceso de aterosclerosis, en especial en animales con hipercolesterolemia. El tratamiento antimicrobiano en los animales infectados revierte el aumento del riesgo de aterosclerosis. En el ser humano, dos estudios clínicos pequeños realizados en personas con angina inestable o infarto del miocardio reciente sugirieron que los antibióticos reducen el riesgo de eventos cardíacos indeseables subsecuentes. A pesar de esto, los estudios clínicos a mayor escala no registraron que los regímenes usados contra la *Chlamydia* tuvieran algún efecto sobre el riesgo de presentar estos eventos.

## ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En un inicio, a *C. pneumoniae* se le refirió como el agente etiológico de la neumonía atípica leve en reclutas militares y estudiantes universitarios. El espectro clínico de la infección por *C. pneumoniae* incluye la faringitis aguda, la sinusitis, la bronquitis y la neumonitis, en especial en adultos jóvenes. Las manifestaciones clínicas de la infección primaria parecen ser más graves y prolongadas que las correspondientes a la reinfección. La neumonitis propia de la neumonía por *C. pneumoniae* se asemeja a la propia de la neumonía por *Mycoplasma* en el sentido de que es frecuente que no exista leucocitosis y que los pacientes muchas veces refieren un antecedente prominente de síntomas en vías respiratorias superiores, fiebre, tos seca, cuadro de intensidad leve o moderada, hallazgos mínimos en la auscultación del tórax e infiltrados segmentarios pequeños en la radiografía simple. En pacientes ancianos la neumonía por *C. pneumoniae* puede ser en especial grave, y pudieran requerir hospitalización y apoyo respiratorio.

La infección crónica por *C. pneumoniae* se informa en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y también pudiera desempeñar algún papel en la evolución natural del asma, incluidas sus exacerbaciones. Los síntomas clínicos de las infecciones respiratorias que produce *C. pneumoniae* son inespecíficos y no difieren de los causados por otros agentes causales de neumonía atípica, como *Mycoplasma pneumoniae*.

## ■ DIAGNÓSTICO

Es posible utilizar serología, amplificación con PCR y cultivo para diagnosticar la infección por *C. pneumoniae*. La serología ha constituido el método tradicional para el diagnóstico de la infección por *C. pneumoniae*. El estándar de oro entre las pruebas serológicas corresponde a la MIF (véase la sección previa sobre el diagnóstico de la infección genital por *C. trachomatis*). Cualquier título de anticuerpos superior a 1:16 se considera evidencia significativa de exposición a clamidias. De acuerdo con un grupo de trabajo de expertos patrocinados por los CDC, para el diagnóstico de la infección aguda por *C. pneumoniae* se necesita demostrar una elevación de cuatro veces del título en muestras pareadas de suero. No se cuenta con recomendaciones oficiales para el diagnóstico de las infecciones crónicas, no obstante muchos estudios de investigación recurren a los títulos altos de IgA como indicador. Las pruebas más antiguas, como la CF y la EIA para la detección de LPS, no se recomiendan puesto que no son específicas para *C. pneumoniae* y sólo identifican a las clamidias hasta el nivel del género. El microorganismo es muy difícil de cultivar en tejido, pero su crecimiento ha sido posible en células HeLa, HEp-2 y HL. Si bien se dispone de NAAT para la identificación de *C. trachomatis* en el mercado, sólo existen análisis de PCR para la detección de *C. pneumoniae* en el ámbito experimental.

## TRATAMIENTO Infecciones por *C. pneumoniae*

Si bien existen pocos estudios clínicos controlados sobre tratamiento, *C. pneumoniae* se inhibe *in vitro* con eritromicina, tetraciclina, azitromicina, claritromicina, gatifloxacina y gemifloxacina. La terapia que se recomienda consiste en la administración de 2 g/día, ya sea de tetraciclina o eritromicina, durante 10 a 14 días. Al parecer, otros macrólidos (p. ej., azitromicina) y algunas fluoroquinolonas (p. ej., levofloxacina y gatifloxacina) también son efectivas.

## AGRADECIMIENTO

Los autores desean reconocer al finado Walter E. Stamm, MD, por sus contribuciones importantes en el campo de la investigación de la Chlamydia. El Dr. Stamm escribió los capítulos sobre clamidias para las ediciones previas de este libro, y agradecemos a los editores por la autorización para reproducir las figuras 176-1 y 176-2, así como el cuadro 176-1 a partir de su capítulo en la decimoséptima edición en inglés. El Dr. Stamm falleció el 14 de diciembre de 2009, y le dedicamos este capítulo.

## LECTURAS ADICIONALES

- ASSOCIATION OF PUBLIC HEALTH LABORATORIES: *Guidelines for the Laboratory Testing of STDs*, 2009. Silver Spring, MD, Association of Public Health Laboratories, 2009 ([www.phl.org/aphlprograms/infectious/std/Pages/stdtestingguidelines.aspx](http://www.phl.org/aphlprograms/infectious/std/Pages/stdtestingguidelines.aspx))
- BAVOIL PM, WYRICK PB: *Chlamydia: Genomics and Pathogenesis*. Norfolk, UK, Horizon Bioscience, 2006, 542 pp
- CAMPBELL LA et al: Chlamydial infections, in *Manual of Molecular and Clinical Laboratory Immunology*, 7th ed, B Detrick et al (eds). Washington, DC, ASM Press, 2006, pp 518–525
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: *Sexually Transmitted Disease Surveillance*, 2009. Atlanta, U.S. Department of Health and Human Services, 2010 ([www.cdc.gov/std/stats09/main.htm](http://www.cdc.gov/std/stats09/main.htm))
- : Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR Recomm Rep 59(RR-12):1–110, 2010
- GAYDOS CA: Chlamydiae, in *Clinical Virology Manual*, 4th ed, S Spector et al (eds). Washington, DC, ASM Press, 2009, pp 630–640

KUYPERS J et al: Principles of laboratory diagnosis of STIs, in *Sexually Transmitted Diseases*, 4th ed, KK Holmes et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2008, pp 937-948

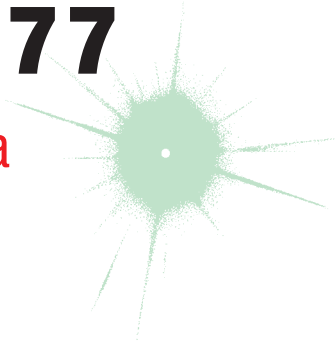
SCHACHTER J, STEPHENS RS: Biology of *Chlamydia trachomatis*, in *Sexually Transmitted Diseases*, 4th ed, KK Holmes et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2008, pp 555-574

SCHOLES D et al: Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection. *N Engl J Med* 334:1362, 1996

TAYLOR HR: *Trachoma: A Blinding Scourge from the Bronze Age to the Twenty-First Century*. East Melbourne, Victoria, Australia, Centre for Eye Research Australia/Haddington Press, 2008, 282 pp

## CAPÍTULO 177

## Virología médica

Fred Wang  
Elliott Kieff

## DEFINICIÓN DE VIRUS

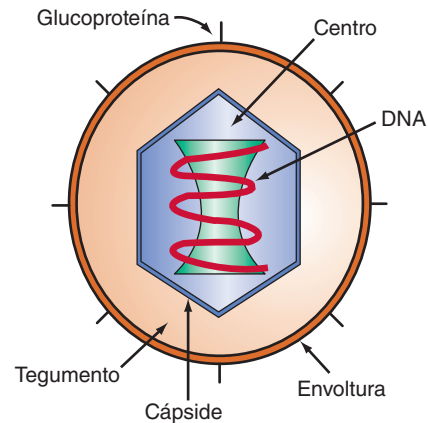
Los *virus* están compuestos de un ácido nucleico, envuelto en una o más proteínas. Algunos tienen una cubierta o membrana externa. Son parásitos intracelulares obligados; se multiplican solamente dentro de las células, porque sus ácidos nucleicos no codifican las innumerables enzimas que necesitan para su metabolismo de proteínas, carbohidratos o lípidos y para la generación de fosfatos de alta energía. En forma característica, los ácidos nucleicos del virus codifican las proteínas necesarias para su réplica y el empaqueo de dichos ácidos en el interior del medio bioquímico de las células hospedadoras.

Los virus difieren de los virusoides, los viroides y los priones. Los *virusoides* son ácidos nucleicos que dependen de virus auxiliares para empaquetar sus ácidos nucleicos en partículas viriformes. Los *viroides* son pequeños RNA de doble cadena, desnudos y cíclicos, que al parecer están únicamente en las plantas, se transmiten de una célula a otra y su réplica se produce por la polimerasa II de RNA celular. Los *priones* (cap. 383) son moléculas proteínicas anormales que pueden propagarse, y se reproducen al modificar la estructura de sus contrapartes proteínicas de las células normales. Se ha afirmado que los priones participan en trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la de Gerstmann Straüssler, el kuru y la encefalopatía espongiiforme bovina y humana ("enfermedad de las vacas locas").

## ESTRUCTURA VIRAL

Los genomas virales están constituidos por: 1) un DNA con una o dos cadenas, 2) un RNA de cadena única de sentido ordinario, 3) un RNA de cadena simple o segmentado en contrasentido o 4) un RNA segmentado de doble cadena. El ácido nucleico del virus puede codificar tan sólo algunos genes o más de 100. Los genomas de RNA de sentido ordinario pueden transducirse directamente en proteínas, en tanto los RNA en contrasentido deben copiarse para obtener un RNA sensible de transducción. Los genomas con sentido y antisentido se llaman también *genomas de cadena positiva (+)* o de *cadena negativa (-)*, respectivamente. El ácido nucleico viral suele estar asociado a una o más nucleoproteínas del centro (*core*) de la partícula viral codificadas por el virus. El ácido nucleico viral casi siempre se encuentra encerrado en una cubierta proteínica denominada *cápside*. Debido a la limitada complejidad genética de los virus, sus cápsides suelen estar formadas por multímeros de capsómeros idénticos que, a su vez, están constituidas por una o unas pocas proteínas. Las cápsides tienen simetría icosaédrica o helicoidal. Las estructuras icosaédricas tienen una forma aproximada de esfera, pero con ejes de simetría dobles, triples o quintuplos, mientras que las estructuras helicoidales sólo tienen un eje doble de simetría. La unidad estructural completa de ácido nucleico, nucleoproteína(s) y cápside recibe el nombre de *nucleocápside*.

Muchos virus de seres humanos poseen una estructura de nucleocápside sencilla; la superficie externa de su cápside actúa como mediador del contacto con las células infectadas. Otros virus son más complejos y tienen una envoltura externa que deriva de las membranas de la célula infectada. El segmento de la membrana celular infectada que termina por ser la cubierta viral por lo común ha sido modificada durante la



**Figura 177-1** Esquema de un virus herpético con envoltura con una nucleocápside icosaédrica. Las dimensiones respectivas aproximadas de la nucleocápside y las partículas recubiertas son 110 y 180 nm. La cápside está formada por 162 capsómeros: 150 con ejes de simetría séxtuple y 12 con ejes de simetría quintuple.

infección, mediante la inserción de las glucoproteínas codificadas por el virus, que por lo regular median el contacto entre los virus con envoltura y las células no infectadas. Los virus con envoltura a menudo presentan proteínas de la matriz o tegumento que ocupan el espacio existente entre la nucleocápside y la envoltura. En general, los virus con envoltura son sensibles a los solventes y a los detergentes no iónicos que pueden alterar su envoltura, mientras que los virus constituidos únicamente por la nucleocápside suelen ser más resistentes. En la **figura 177-1** se ilustran en forma esquemática los virus herpéticos, que son grandes y complejos. En el **cuadro 177-1** se enumeran los virus prototípicos patógenos del ser humano. En la **figura 177-2** se muestran los tamaños relativos y las estructuras de los virus patógenos típicos de nuestra especie.

## TAXONOMÍA DE LOS VIRUS HUMANOS PATÓGENOS

Como puede observarse en el cuadro 177-1 y en la figura 177-2, la clasificación de los virus en órdenes y familias se basa en la composición de ácido nucleico, la simetría, el tamaño de la nucleocápside y en la existencia o no de envoltura. Los virus de una misma familia tienen tipos similares de genomas y son parecidos desde el punto de vista morfológico en las fotomicrografías electrónicas. La subclasificación en géneros depende de sus similitudes epidemiológicas, efectos biológicos y secuencia de ácidos nucleicos.

Gran parte de los virus del ser humano tienen un nombre común relacionado con sus efectos patológicos o con las circunstancias de su descubrimiento, y un nombre de especie formal asignado por el *International Committee on Taxonomy of Viruses*. Esta última designación consta del nombre del hospedador seguido de la familia o género del virus y un número. Esta terminología dual puede producir confusión cuando se hace referencia a los virus por cualesquiera de estos nombres, como el virus de varicela zoster (VZV, *varicella-zoster virus*) o herpesvirus humano (HHV, *human herpesvirus*) de tipo 3.

## INFECCIÓN VIRAL IN VITRO

## ETAPAS DE LA INFECCIÓN VIRAL A NIVEL CELULAR

## Interacciones del virus con la superficie celular y la penetración en la célula

Todos los virus deben vencer la barrera que les implica la membrana plasmática de las células con el objetivo de insertar su carga de ácido nucleico en la célula. La infección tiene inicio por medio de la adheren-



**CUADRO 177-1** Familias de virus patógenas para el ser humano

Familia	Virus representativos	Tipo de RNA/DNA	Envoltura lipídica
<b>Virus RNA</b>			
Picornavirus	Poliovirus Virus Coxsackie Echovirus Enterovirus Rinovirus Virus de hepatitis A	RNA (+)	No
Calicivirus	Virus de Norwalk Virus de hepatitis E	RNA (+)	No
Togavirus	Virus de rubéola Virus de encefalitis equina oriental Virus de encefalitis equina occidental	RNA (+)	Sí
Flavivirus	Virus de fiebre amarilla Virus del dengue Virus de la encefalitis de San Luis Virus del Nilo occidental Virus de hepatitis C Virus de hepatitis G	RNA (+)	Sí
Coronavirus	Coronavirus <sup>a</sup>	RNA (+)	Sí
Rabdovirus	Virus de la rabia Virus de la estomatitis vesicular	RNA (-)	Sí
Filovirus	Virus de Marburgo Virus del Ébola	RNA (-)	Sí
Paramixovirus	Virus de la parainfluenza Virus sincitial respiratorio Virus de la enfermedad de Newcastle Virus de la parotiditis Virus del sarampión	RNA (-)	Sí
Ortomixovirus	Virus de la gripe A, B y C	RNA (-), 8 segmentos	Sí
Bunyavirus	Hantavirus Virus de la encefalitis de California Virus de la fiebre por flebótomos	RNA (-), 3 segmentos circulares	Sí
Arenavirus	Virus de la coriomeningitis linfocítica Virus de la fiebre de Lassa Virus de la fiebre hemorrágica de Sudamérica	RNA (-), 2 segmentos circulares	Sí
Reovirus	Rotavirus Reovirus Virus de la fiebre por garrapatas de Colorado	RNA ds, 10-12 segmentos	No
Retrovirus	Virus linfotrópico de células T humanas tipos I y II Virus de inmunodeficiencia humana tipos 1 y 2	RNA (+), 2 segmentos idénticos	Sí
<b>Virus de DNA</b>			
Hepadnavirus	Virus de hepatitis B	DNA ds con porciones ss	Sí
Parvovirus	Parvovirus B19	DNA ss	No
Papovavirus	Virus del papiloma humano Virus JC Virus BK	DNA ds	No
Adenovirus	Adenovirus humano	DNA ds	No

(continúa)

**CUADRO 177-1** Familias de virus patógenos para el ser humano (*Continuación*)

Familia	Virus representativos	Tipo de RNA/DNA	Envoltura lipídica
Virus herpéticos	Virus de herpes simple tipos 1 y 2 <sup>b</sup> Virus de varicela-zoster <sup>c</sup> Virus de Epstein-Barr <sup>d</sup> Citomegalovirus <sup>e</sup> Virus herpético humano 6 Virus herpético humano 7 Virus herpético vinculado al sarcoma de Kaposi <sup>f</sup>	DNA ds	Sí
Poxvirus	Virus de la viruela Virus del ectima contagioso Virus del molusco contagioso	DNA ds	Sí

<sup>a</sup> Incluidos los coronavirus, que causan el síndrome respiratorio agudo grave (SARS).

<sup>b</sup> Llamado también virus herpético humano (HHV) 1 y 2, respectivamente.

<sup>c</sup> Llamado también HHV-3.


<sup>d</sup> Llamado también HHV-4.

<sup>e</sup> Llamado también HHV-5.


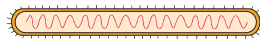

<sup>f</sup> Llamado también HHV-8.

**Abreviaturas:** ds, doble cadena (*double-strand*); ss, cadena simple (*single-strand*).




**Virus RNA de cadena positiva**

	 Picornavirus	 Calicivirus	 Togavirus	 Flavivirus	 Coronavirus
Tamaño del genoma (kb)	7.2-8.4	8	12	10	16-21
Envoltura	No	No	Sí	Sí	Sí
Simetría de la cápside	Icosaédrica	Icosaédrica	Icosaédrica	Icosaédrica	Helicoidal


**Virus RNA de cadena negativa**

	 Rabdovirus	 Filovirus	 Paramixovirus
Tamaño del genoma (kb)	13-16	13	16-20
Envoltura	Sí	Sí	Sí
Simetría de la cápside	Helicoidal	Helicoidal	Helicoidal


**Virus RNA segmentados de cadena negativa**

	 Ortomixovirus	 Bunyavirus	 Arenavirus
Tamaño del genoma (kb)	14	13-21	10-14
Envoltura	Sí	Sí	Sí
Simetría de la cápside	Helicoidal	Helicoidal	Helicoidal





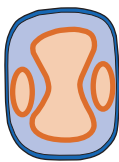
**Virus RNA segmentados bicatenarios**

	 Reovirus
Tamaño del genoma (kb)	16-27
Envoltura	No
Simetría de la cápside	Icosaédrica

**Retrovirus**

	 Retroviridae
Tamaño del genoma (kb)	3-9
Envoltura	Sí
Simetría de la cápside	Icosaédrica

**Virus de DNA**

	 Parvovirus	 Papovavirus	 Adenovirus	 Virus herpéticos	 Poxvirus
Tamaño del genoma (kb)	5	5-9	36-38	100-250	240
Envoltura	No	No	No	Sí	Sí
Simetría de la cápside	Icosaédrica	Icosaédrica	Icosaédrica	Icosaédrica	Compleja

100 nm

cia del virus a la superficie celular. Existen varias proteínas celulares, carbohidratos y lípidos (p. ej., proteoglicanos con sulfato de heparán, ácidos siálicos y lecitinas), que tienen capacidad de actuar como factores de adherencia que concentran los virus en la superficie celular a través de interacciones más bien débiles o inespecíficas con las proteínas virales de superficie. La unión de afinidad mayor entre las proteínas de superficie del virus con proteínas específicas de la superficie de la célula, o receptores (véase el cuadro 120-1) tiene una participación más crítica para la infección viral. La unión a los receptores con frecuencia se intensifica mediante la interacción de las proteínas de superficie del virus con otras proteínas de superficie de la célula, denominadas correceptores, que son relevantes para distintos aspectos del ingreso del virus. Los receptores y los correceptores son determinantes de importancia en todos los tipos celulares y las especies que el virus puede infectar. Por ejemplo, la glucoproteína de la envoltura del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se une a los CD4 y a continuación a uno de varios receptores de quimiocinas que actúan de correceptores del virus. La glucoproteína gp350 del virus de Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) se une al receptor CD21 del complemento del linfocito B y después usa a las moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*) como correceptor.

Los virus recurren a distintas estrategias para penetrar la membrana celular. Algunos virus con envoltura utilizan la fusión a la membrana para insertar su contenido al citoplasma. En general, un elemento facilitador (p. ej., unión a receptores) induce un cambio de conformación que permite que la proteína de la superficie del virus se extienda hacia el interior de la membrana celular, lo que hace que el virus y la membrana de la célula se adosen, y hace posible la fusión y la formación de un poro a través del cual la nucleocápside del virus puede ingresar al citoplasma. Los virus que carecen de envoltura y algunos que sí cuentan con esta estructura no tienen capacidad para utilizar la fusión directa de las membranas al entrar en contacto con la membrana plasmática, y se internalizan mediante endocitosis. El pH bajo dentro de los endosomas puede desencadenar la fusión de la membrana o la cápside del virus con la membrana endocítica. Los cambios de conformación de las cápsides que carecen de envoltura pueden permitir su penetración en la membrana del endosoma y la liberación del ácido nucleico del virus hacia el citoplasma.

**Figura 177-2** Esquemas de las principales familias de virus incluidas las especies que infectan al ser humano. Los virus están agrupados por el tipo de genoma y reproducidos aproximadamente a escala. En el cuadro 177-1 se recogen los prototipos de virus de cada familia que causan enfermedad en el ser humano.

El virus de influenza es un ejemplo bien estudiado del efecto que tiene el pH bajo en la penetración de la partícula viral. La hemaglutinina del virus de la gripe participa en la adsorción, la agregación del receptor y la endocitosis. En los endosomas con pH bajo, los cambios de la conformación de la hemaglutinina exponen dominios anfipáticos que interactúan químicamente con la membrana celular e inician la fusión de las membranas virales y celulares. En el caso del virus de la gripe, la proteína de membrana M2 también tiene una participación crucial en la pérdida de la envoltura del virus proporcionando un conducto iónico en la envoltura.

La fusión de las proteínas virales con las membranas celulares es un paso crucial para la infección por virus. Las interacciones hidrofóbicas, necesarias para la fusión, podrían ser susceptibles de inhibición o bloqueo por medio de sustancias químicas. La glucoproteína gp120 de la envoltura del VIH se encuentra asociada con la gp41 en la superficie del virus. La unión de la gp120 del VIH a los receptores CD4 y de quimiocinas desencadena un cambio de conformación que permite a la gp41 iniciar la fusión a la membrana celular. La enfuvirtida es un fármaco peptídico pequeño que deriva de la gp41 y se une a ésta para impedir que ocurra el cambio de conformación que se requiere para la fusión. El maraviroc evita el ingreso del virus al unirse a CCR5, con lo que bloquea su interacción con la gp120 e impide que se desencadene la fusión.

### Expresión génica y replicación viral

Tras la pérdida de la envoltura y la liberación de la nucleoproteína viral al citoplasma, el genoma viral se transporta a un lugar destinado a la expresión y la replicación. Para producir la progenie infecciosa, los virus: 1) producir las proteínas necesarias para replicar su ácido nucleico; 2) producir proteínas estructurales, y 3) ensamblar el ácido nucleico y las proteínas dando lugar a una progenie de viriones. Los distintos virus utilizan estrategias diferentes para lograr estos objetivos. Los virus de DNA (excepto los poxvirus) replican su ácido nucleico y se ensamblan en complejos de nucleocápside en el interior del núcleo celular. Los virus de RNA (excepto los de la gripe) transcriben y replican su ácido nucleico y se ensamblan por completo en el citoplasma. Por consiguiente, las estrategias de replicación de los virus de DNA y RNA se presentan por separado a continuación. Los virus de RNA de cadena positiva y negativa se comentan también por separado. Con fines ilustrativos se utilizan virus de importancia médica de cada grupo.

**Virus de RNA de cadena positiva** Los virus de RNA de cadena positiva son los picornavirus, flavivirus, togavirus, calicivirus y coronavirus. El RNA genómico de los virus RNA de cadena positiva se libera en el citoplasma sin enzimas asociadas. Los ribosomas celulares reconocen y se unen a una secuencia de entrada del ribosoma en el RNA del virus y transducen una poliproteína. Los componentes con actividad de proteasa de la poliproteína escinden a la polimerasa del RNA viral y a otras proteínas del virus que se requieren para su replicación. A continuación se transcribe RNA antígenómico de la plantilla de RNA genómico. Los genomas de cadena positiva y los mRNA se transcriben a continuación a partir del RNA antígenómico por la RNA polimerasa viral y se transducen en proteínas de la cápside. El RNA del genoma se inserta a la cápside ubicada en el citoplasma, al tiempo que la célula infectada sufre lisis.

**Virus de RNA de cadena negativa** Los virus RNA de cadena negativa de importancia médica son los rabdovirus, filovirus, paramixovirus, mixovirus y bunyavirus. Los genomas de los virus con cadena en sentido negativo se encuentran segmentados con frecuencia. Los genomas de los virus RNA de cadena negativa se liberan al citoplasma asociados con una RNA polimerasa y a una o más proteínas accesorias. La RNA polimerasa del virus transcribe a los RNA mensajeros (mRNA), al mismo tiempo que a un RNA antígenómico de longitud total, que es la plantilla para la replicación del RNA del genoma. Los mRNA virales codifican a la polimerasa y a los factores accesorios del RNA del virus, así como a las proteínas estructurales del microorganismo. Excepto por el virus de la influenza, que transcribe sus mRNA y sus RNA antígenómicos dentro del núcleo de la célula, los virus de RNA con cadena negativa se replican en su totalidad en el citoplasma. Todos los virus RNA de cadena negativa, incluidos los virus de la gripe, se ensamblan en el citoplasma.

**Virus de RNA segmentados de doble cadena** Los virus de RNA con doble cadena se agrupan con fines taxonómicos en la familia Reoviridae. Los virus

con importancia en el ámbito médico son los rotavirus y el virus de la fiebre por garrapatas del Colorado. Los genomas de los reovirus cuentan con 10 a 12 segmentos de RNA. Las partículas de los reovirus contienen un complejo de RNA polimerasa. Estos virus se replican y ensamblan en el citoplasma.

**Virus de DNA** Los virus de DNA importantes desde el punto de vista médico son los parvovirus, papovavirus (p. ej., los virus del papiloma humano [HPV, *human papillomaviruses*] y los poliomavirus), adenovirus, virus herpéticos y poxvirus. Casi todos los genomas de los virus de DNA ingresan al núcleo de la célula y se transcriben por efecto de la RNA polimerasa tipo II de la célula. Por ejemplo, tras la unión al receptor y la fusión con las membranas plasmáticas o las membranas de las vesículas endocíticas, las nucleocápsides de los virus herpéticos son liberadas al citoplasma junto con las proteínas del tegumento. La nucleocápside se transporta a lo largo de los microtúbulos hasta un poro nuclear. Las cápsides liberan entonces su DNA dentro del núcleo.

La transcripción o los virus de DNA y el procesamiento del mRNA dependen tanto de las proteínas virales como de las celulares. En el caso del virus del herpes simple (HSV, *herpes simplex virus*), una proteína del tegumento del virus ingresa al núcleo y activa genes inmediatos-tempranos, que son los primeros que se expresan después de la infección. Para la transcripción de los genes inmediatos-tempranos se requieren la proteína del tegumento viral y los factores de transcripción celulares. En las neuronas, el HSV deja de replicarse, es decir, pasa al estado latente, debido a que los factores esenciales para la transcripción celular que se requieren para la expresión de los genes inmediatos-tempranos del virus se encuentran anclados al citoplasma de la neurona. El choque de calor u otras tensiones a las que se somete la célula pueden hacer que estos factores celulares ingresen al núcleo, activen la expresión de los genes virales e inicien la replicación. Esta información explica la causa por la cual el HSV-1 se mantiene en latencia dentro de las neuronas, a la vez que de la activación de la infección lítica.

El caso de los adenovirus y los herpesvirus, la transcripción de los genes inmediatos-tempranos tiene como consecuencia la expresión de las proteínas precoces que se requieren para la replicación del DNA del virus. La síntesis del DNA viral es necesaria para iniciar la expresión de los genes tardíos y la producción de los componentes estructurales de la partícula. Los HPV, los poliomavirus y los parvovirus no dependen de transactivadores codificados a partir del genoma viral para la transcripción de los genes precoces. En vez de esto, sus genes tempranos cuentan con elementos potenciadores en un sitio proximal de la cadena, mismos que enlazan factores de transcripción de la célula. Los genes tempranos codifican las proteínas necesarias para la síntesis del DNA viral y la transcripción de los genes tardíos. Los genes tardíos de los virus de DNA codifican las proteínas estructurales que se requieren para el ensamblaje del virión y el egreso de la partícula a partir de la célula infectada. La transcripción de los genes tardíos depende continuamente de la replicación del DNA. Por consiguiente, los inhibidores de la replicación del DNA también detienen la transcripción de los genes tardíos.

Cada familia de virus de DNA utiliza mecanismos exclusivos para replicar su DNA. Los DNA de los adenovirus y los herpesvirus son lineales mientras se encuentran dentro del virión. El DNA del adenovirus conserva su configuración lineal dentro de las células infectadas y se replica como un genoma lineal, para lo cual utiliza un complejo iniciador proteína-DNA. En contraste, el DNA del herpesvirus adquiere configuración circular al interior de la célula infectada, y sus genomas se replican para formar concatémeros lineales mediante un mecanismo de "aro giratorio". Los genomas de longitud total de DNA se escinden e insertan al virus. Los virus herpéticos codifican una DNA polimerasa y por lo menos otras seis proteínas necesarias para la replicación del virus. Estos virus también codifican diversas enzimas que aumentan la reserva de precursores de desoxinucleótidos trifosfato. El DNA de los HPV y los poliomavirus son circulares, tanto dentro del virus como en las células infectadas. Estos genomas se reproducen mediante la acción de las enzimas celulares de replicación del DNA, y conservan su configuración circular durante este proceso y su inserción al virión. Las proteínas tempranas de los HPV y los poliomavirus son necesarias para la replicación del DNA viral tanto en estado latente como lítico. Las proteínas precoces estimulan a las células para que permanezcan en ciclo, facilitando así la replicación del DNA del virus.

Los parvovirus tienen genomas de DNA de cadena simple negativa y son los virus de DNA de menor tamaño. El tamaño de sus genomas corresponde a la mitad del de los papovavirus y consta sólo de dos



genes. La replicación de los parvovirus autónomos, como el B19, depende de la replicación del DNA celular y necesita la proteína Rep codificada por el virus. Otros parvovirus, como el virus adenoasociado (AAV, *adeno-associated virus*), no son autónomos y requieren para su replicación virus colaboradores de la familia de los adenovirus o de los virus herpéticos. El AAV se está utilizando como vector de genes humanos que tienen potencial de ser seguros, debido a que su proteína de replicación provoca la integración en un solo sitio cromosómico. El tamaño reducido del genoma del AAV limita la diversidad de proteínas que pueden expresarse al utilizarlo como vector.

Los poxvirus son los virus de DNA de mayor tamaño. Son únicos entre este tipo de virus debido a que se replican y ensamblan por completo en el citoplasma. Para lograr la replicación en el citoplasma, los poxvirus codifican factores de transcripción, un ortólogo de la polimerasa tipo II del RNA, enzimas para la adición de casquetes para el RNA, enzimas para la poliadenilación del RNA y enzimas para la síntesis del DNA del virus. El DNA de los poxvirus también posee una estructura única. El DNA lineal de doble cadena está unido por enlaces covalentes en sus extremos; de esta manera, el genoma insertado en el virión forma un círculo de cadena única con cierre covalente. Además, hay repeticiones invertidas en los extremos del DNA. Durante la replicación del DNA, el genoma se divide dentro de la repetición invertida terminal, y las repeticiones invertidas autoceban la síntesis de la cadena complementaria por la DNA polimerasa codificada por el virus. Al igual que los virus herpéticos, los poxvirus codifican diversas enzimas que aumentan las concentraciones de desoxinucleótidos trifosfato y facilitan así la síntesis del DNA del virus.

**Virus que utilizan tanto genomas de RNA como de DNA en su ciclo de vida** Los retrovirus, que incluyen al VIH, son virus de RNA que utilizan un DNA intermedio para replicar su genoma; el virus de la hepatitis B (HBV) es un virus de DNA que utiliza un RNA intermedio para replicar su genoma. De esta manera, estos virus no son microorganismos puros en función de su contenido de RNA o DNA. Los retrovirus son virus RNA con envoltura con dos genomas idénticos de cadena de sentido positivo y las enzimas integrasa y transcriptasa inversa asociadas. Los retrovirus y los lentivirus se diferencian de los demás virus en que realizan su propia transcripción inversa en copias de DNA de doble cadena parcialmente duplicado y más tarde se integran de forma sistemática en el genoma del hospedador como parte de su estrategia de replicación. El hecho de que los remanentes e incluso copias completas del DNA retroviral de cadena simple se integren al genoma humano, genera la posibilidad de que existan retrovirus humanos de cadena simple capaces de replicarse. A pesar de esto, no se ha documentado o vinculado este tipo de replicación con alguna enfermedad. En muchas especies animales, como los cerdos, también se encuentran DNA retrovirales con capacidad para replicación. Estos retrovirus porcinos pueden generar problemas en los xenotrasplantes, porque su replicación en ocasiones causa enfermedad en el ser humano.

La RNA polimerasa II celular y los factores de transcripción regulan la transcripción a partir del genoma de DNA del provirus integrado. Algunos retrovirus codifican también reguladores de la transcripción y del procesamiento del RNA, como Tax y Rex en el virus linfotrópico de células T humanas (HTLV, *human T-cell lymphotropic virus*) de los tipos I y II. El VIH-1 y el VIH-2 cuentan con genes Tat y Rev ortólogos, así como con las proteínas accesorias adicionales Vpr, Vpu y Vif, importantes para la infección eficiente y el escape inmunitario (en el virus no actúan los mecanismos inmunitarios). Los transcritos provirales de longitud completa se elaboran a partir de un promotor de la repetición terminal del virus y actúan a la vez como RNA genómicos que serán empaquetados en las nucleocápsides y como mRNA con sección diferencial que codifican la proteína Gag, la proteína polimerasa/integrasa y la glucoproteína de la envoltura del virus. La proteína Gag contiene una proteasa que la escinde en diversos componentes, entre ellos una proteína matricial viral que revisita el RNA del virus. La polimerasa/integrasa viral, la proteína matricial y el RNA de transferencia (tRNA) celular son componentes clave de la nucleocápside viral. La transcriptasa inversa del VIH, su integrasa y la proteasa Gag son blancos importantes para la inhibición de la replicación del VIH.

La replicación del HBV es única en varios sentidos. El HBV cuenta con un genoma de DNA con doble cadena incompleta que se repara hasta constituir un DNA circular con doble cadena completa por efecto de la polimerasa del virión una vez que ingresa a la célula. Los mRNA virales se transcriben a partir del episoma viral circular cerrado por la RNA poli-

merasa II celular y se transducen para producir proteínas virales que incluyen la proteína central, el antígeno de superficie y la polimerasa. Además, un mRNA con la longitud total del genoma se empaqueta al interior de las partículas nucleares del virus ubicadas en el citoplasma de las células infectadas, como un intermediario para la replicación del DNA viral. Este RNA se asocia a la polimerasa del virus, que también cuenta con actividad de transcriptasa inversa, con el objetivo de convertir al genoma de RNA de longitud completa integrado a la cápside en un DNA de cadena doble incompleta. Se piensa que el HBV madura mediante gemación a través de la membrana plasmática celular, que ha sufrido modificaciones mediante la inserción de proteínas antígenas de la superficie del virus.

### Ensamblaje y salida del virus

Para la mayor parte de los virus, a medida que se sintetiza el ácido nucleico del virus y las proteínas estructurales, comienzan a ensamblarse los complejos de ácido nucleico y proteínas. El ensamblaje y la salida del virus infeccioso maduro marca el final de la fase de eclipse de la infección, durante la cual el virus infeccioso no puede recuperarse de la célula infectada. Los ácidos nucleicos de los virus RNA y de los poxvirus se ensamblan en nucleocápsides en el citoplasma. Para todos los virus de DNA salvo los poxvirus, el DNA del virus se ensambla en nucleocápsides en el núcleo. En general, las proteínas de la cápside de los virus con nucleocápsides icosaédricas pueden autoensamblarse en estructuras de cápside densamente empaquetadas y muy ordenadas. Los virus herpéticos requieren una proteína de ensamblaje como andamio para el ensamblaje de la cápside. Después, el ácido nucleico del virus se enrolla en el interior de la cápside ensamblada. En los virus herpéticos se empaqueta una unidad completa del genoma DNA del virus en la cápside, y una nucleasa vinculada a la cápside escinde el DNA del virus en ambos extremos. En el caso de los virus con nucleocápsides helicoidales, el componente proteínico parece ensamblarse alrededor del ácido nucleico, lo que contribuye a la organización de la cápside.

Los virus deben salir de la célula infectada y no volverse a unir a su membrana plasmática. Éstos pueden adquirir cubiertas a partir de las membranas del citoplasma o por efecto de su gemación a través de la membrana plasmática celular. Se sintetiza un exceso de glucoproteínas de la membrana del virus para saturar los receptores celulares y facilitar la salida del virus. Algunos virus codifican proteínas de membrana con actividad enzimática para la destrucción del receptor. Por ejemplo, el virus de la gripe codifica una glucoproteína con actividad neuraminidasa. La neuraminidasa destruye al ácido siálico de la membrana plasmática de la célula infectada, de tal manera que el virus recién liberado no queda anclado a la célula que muere. Las nucleocápsides de los virus herpéticos adquieren su envoltura inicial ensambándose en el núcleo y sobresaliendo a través de la membrana nuclear en el espacio del retículo endoplásmico. El herpesvirus cubierto pierde su envoltura y se libera de la célula, ya sea mediante exocitosis o al ser envuelto de nuevo con la membrana plasmática. Los virus sin envoltura dependen de la muerte y la disolución de la célula infectada para su liberación.

### ■ FIDELIDAD DE LA REPLICACIÓN DEL VIRUS

Una sola célula infectada puede producir una progenie de cientos o miles de virus. Muchas partículas se ensamblan parcialmente y nunca maduran para constituir viriones maduros. Muchos viriones de aspecto maduro son imperfectos y tienen únicamente genomas incompletos o no funcionales. A pesar de la ineficacia del ensamblaje, una célula infectada por un virus libera típicamente 10 a 1 000 proles infecciosas. Algunas partículas de esta prole pueden contener genomas que difieren de los del virus que infectó la célula. En la replicación de muchos virus RNA y DNA se han observado genomas “defectuosos” del virus de menor tamaño. Los viriones con genomas defectuosos pueden producirse en cantidades sustanciales mediante el empaquetamiento de ácido nucleico sintetizado de forma incompleta. El empaquetamiento de los adenovirus es marcadamente ineficaz y un alto índice partícula-virus infeccioso puede limitar la cantidad de adenovirus recombinantes que es posible administrarse para terapia génica, puesto que la inmunogenicidad de las partículas defectuosas podría contribuir a la existencia de efectos adversos.

Los cambios de los genomas virales pueden inducir la formación de virus mutantes con relevancia médica. En general, la replicación del ácido nucleico del virus tiene mayor tendencia al error que la replicación del ácido nucleico celular. Las RNA polimerasas y las transcriptasas inversas tienen intrínsecamente mayor tendencia al error que las DNA

polimerasas. Las mutaciones también pueden introducirse al genoma del VIH por efecto de la APOBEC3G, una proteína celular que se encuentra incluida en el virión. La APOBEC3G desamina la citidina del RNA del virión, para convertirla en uridina. Cuando la transcriptasa inversa utiliza en forma subsecuente el RNA alterado del virión como plantilla dentro de la célula infectada, la mutación que determina la transformación de guanosina en adenosina se introduce al DNA precursor del virus. Las mutaciones virales que desencadenan un crecimiento, o una capacidad de ajuste menos eficiente, pueden tener efectos deletéreos en el microorganismo. La proteína Vif que se encuentra codificada en el VIH bloquea la actividad de la APOBEC3G en el virión, con lo que inhibe los efectos debilitantes de la hipermutación sobre la integridad genética. A pesar de esto, las mutaciones que permiten la evasión de la respuesta inmunitaria del hospedador o la resistencia a los medicamentos antivirales se seleccionan de forma preferencial en los pacientes, y su consecuencia es la perpetuación de la infección. Los genomas virales también pueden modificarse por efecto de la recombinación o el reordenamiento entre dos virus relacionados en una misma célula infectada. Aunque este hecho no es muy común, la probabilidad de que suceda podría ser alta y alterar de forma relevante la virulencia o la epidemiología. El reordenamiento de un gen de la hemaglutinina del virus de la gripe A aviaria o de mamífero en un contexto del virus de la gripe humana puede causar la aparición de nuevas cepas de virus de la gripe A.

### ■ GENES VIRALES INNECESARIOS PARA LA REPLICACIÓN DEL VIRUS

Los virus tienen a menudo genes que codifican proteínas que no participan directamente en la replicación o el empaquetamiento del ácido nucleico del virus, en el ensamblaje del virión ni en la regulación de la transcripción de los genes de los virus implicados en esos procesos. La mayoría de estas proteínas son de cinco clases: 1) proteínas que alteran el crecimiento celular de forma directa o indirecta; 2) proteínas que inhiben la síntesis celular de RNA o proteínas, de forma que el mRNA del virus puede transcribirse o traducirse de forma eficaz; 3) proteínas que promueven la supervivencia de la célula o impiden la apoptosis, de manera que la progenie del virus puede madurar y salir de la célula infectada; 4) proteínas que inhiben la respuesta del interferón del hospedador, y 5) proteínas que regulan negativamente la respuesta inflamatoria o inmunitaria del hospedador, de forma que la infección viral puede continuar en el paciente infectado hasta su máxima expresión compatible con la supervivencia del virus y su transmisión eficaz a un nuevo hospedador. Los virus más complejos de la familia de los poxvirus o de los virus herpéticos codifican múltiples proteínas encargadas de estas funciones. Algunas de las proteínas del virus tienen motivos similares a los de las proteínas celulares, mientras que otros son bastante nuevos. La virología se ha centrado de forma creciente en estas estrategias más refinadas desarrolladas por los virus para permitir el establecimiento de infecciones prolongadas en el ser humano y los animales. Estas estrategias ofrecen a menudo nuevas perspectivas acerca del control del crecimiento celular, la supervivencia celular, la síntesis macromolecular, el procesamiento proteolítico, la supresión inmunitaria o inflamatoria, la resistencia inmunitaria, la imitación de citocinas o el bloqueo de citocinas.

Los *micro-RNA* (miRNA) son RNA pequeños sin capacidad para codificación, que pueden regular la expresión genética en un punto posterior a la transcripción mediante su acción sobre (y por lo general al silenciar a) los mRNA. Los miRNA se descubrieron primero en plantas y virus de plantas, en que modifican la expresión de las defensas celulares. Los herpesvirus son en especial ricos en miRNA; por ejemplo, se han identificado por lo menos 23 miRNA en el EBV y 11 en el citomegalovirus (CMV). También se describen miRNA de adenovirus y poliomavirus. Existen cada vez más datos que indican que los virus animales codifican miRNA con el objetivo de alterar el crecimiento y la supervivencia de las células hospedadoras, así como las respuestas inmunitarias innatas y adquiridas.

### ■ GAMA DE HOSPEDADORES

El concepto de diversidad de hospedadores se basó originalmente en los tipos celulares en los cuales el virus mostraba réplica en cultivo histórico. En su mayor parte, esta diversidad es limitada por proteínas específicas de la superficie celular necesarias para la adsorción o la penetración del virus, es decir, los tipos celulares expresan receptores o correceptores para un virus específico. Otro fundamento frecuente de la limitación en el

número de hospedadores es el grado de actividad transcritiva de promotores virales en diferentes tipos celulares. La mayor parte de los virus de DNA no depende sólo de la RNA polimerasa II celular y de los componentes basales del complejo de transcripción celular, sino también de componentes activados y de factores de transcripción accesorios, los cuales son diferentes entre los tejidos diferenciados, entre las células en diversas fases del ciclo celular y entre las células en reposo y durante el ciclo.

La APOBEC3G, un factor de restricción celular importante para la infección por el VIH, produce hipermutación del RNA del virus. El equilibrio entre la Vif y la APOBEC3G constituye un determinante con relevancia para la infección por el VIH-1.

La importancia de la gama de factores del hospedador puede ilustrarse a partir de los efectos que ejercen determinantes específicos del hospedador, que limitan la replicación del virus de la influenza con hemaglutininas aviarias o porcinas en humanos. Estas proteínas virales se han adaptado para unirse a los ácidos siálicos de aves y cerdos, y la diseminación de los virus de la influenza aviar o porcina en poblaciones humanas se encuentra limitada por su capacidad para infectar las células del ser humano.

### ■ EFECTOS CITOPÁTICOS DE LOS VIRUS E INHIBIDORES DE LA APOPTOSIS

La replicación de casi todos los virus tiene efectos adversos sobre la célula infectada, impidiendo la síntesis celular de DNA, RNA o proteínas a través de una competencia eficiente por sustratos clave y procesos enzimáticos. Estos efectos inhibidores generales permiten que los virus limiten en forma inespecífica algunos componentes de la resistencia innata del hospedador, como la producción de interferón (IFN). Los virus pueden inhibir específicamente la síntesis de proteínas del hospedador atacando un componente del complejo de inicio de la traducción (a menudo, un componente que no es necesario para la traducción eficiente de los RNA del virus). Por ejemplo, la proteasa 2A del poliovirus escinde un componente celular del complejo que por lo común facilita la traducción del mRNA celular interactuando con su estructura de caperuza. El RNA de los poliovirus se traduce de forma eficaz sin caperuza, ya que posee una secuencia de entrada ribosómica interna. El virus de la gripe inhibe el procesamiento del mRNA capturando caperuzas del RNA celular naciente y utilizándolas como cebadores en la síntesis del mRNA del virus. El HSV tiene una proteína del tegumento del virión que inhibe la traducción del mRNA celular.

La apoptosis es la consecuencia esperada de la inhibición inducida por el virus de la síntesis macromolecular celular y de la replicación del ácido nucleico del virus. Aunque este acontecimiento puede ser importante para la liberación de algunos virus (en particular de los virus sin envoltura), muchos virus han adquirido genes o partes de éstos que les permiten anticiparse a la apoptosis de la célula infectada. Este retraso incrementa el número de elementos virales que se replica. Los adenovirus y los virus herpéticos codifican análogos de la proteína celular Bcl2, que bloquea la potenciación mitocondrial de los estímulos proapoptóticos. Los poxvirus y algunos virus herpéticos codifican inhibidores de la caspasa. Muchos virus, entre ellos los HPV y los adenovirus, codifican proteínas que inhiben al p53 o sus efectos proapoptóticos en dirección 3'.

### ■ INFECCIÓN VIRAL *IN VIVO*

#### ■ TRANSMISIÓN

La cápside y la envoltura del virus protegen el genoma y permiten la transmisión eficiente del virus de una célula a otra y a futuros hospedadores. Muchas de las infecciones comunes por virus se propagan por contacto directo, por ingestión de agua o alimentos contaminados o por inhalación de partículas en aerosol. En todas estas situaciones, la infección comienza en una superficie epitelial o mucosa y se disemina por la mucosa y hacia tejidos más profundos. A continuación, la infección puede extenderse por el cuerpo a través del torrente circulatorio, de los vasos linfáticos o de los circuitos nerviosos. Los virus de la hepatitis B (HBV), de la hepatitis C (HCV), HTLV y VIH dependen de la transmisión que ocurre por inoculación parenteral. Los insectos vectores pueden mediar la transferencia parenteral de virus que alcanzan títulos altos en hospedadores animales o humanos.

La transmisión de algunos virus es exclusivamente entre humanos. La dependencia que muestran los virus de viruela y poliomielitis respecto a

dicha forma de transmisión permite eliminar tales partículas de la circulación humana, por vacunación masiva. Los herpesvirus también sobreviven mediante transmisión entre humanos, pero pueden ser más difíciles de eliminar debido a que en el humano establecen una infección latente que persiste y se reactiva de manera continua, para infectar a generaciones nuevas y sin exposición previa.

Los animales son reservorios y vectores importantes para la transmisión de virus que originan enfermedades en seres humanos. Los arbovirus se transmiten por vía parenteral a partir de distintas especies de mamíferos al ser humano, por mediación de mosquitos vectores. El herpes B, la viruela del simio, la rabia y las fiebres hemorrágicas virales son ejemplos de infecciones zoonóticas derivadas del contacto directo con animales, sus tejidos o artrópodos vectores.

### ■ INFECCIÓN PRIMARIA

La duración de la infección viral inicial suele variar entre algunos días y varias semanas. Durante este periodo, la concentración de virus en los lugares de infección aumenta y después disminuye, por lo general hasta niveles indetectables. La elevación y la disminución de la replicación viral en cualquier tejido dependen de las respuestas inmunitarias innatas locales y del acceso que tienen los anticuerpos sistémicos y los receptores inmunitarios celulares al virus. En condiciones normales, las infecciones primarias por enterovirus, virus de la parotiditis, virus del sarampión, virus de la rubéola, rotavirus, virus de la gripe, virus adenoasociados, HSV y VZV desaparecen de casi todas las localizaciones en tres o cuatro semanas. Algunos virus poseen especial eficacia para alterar o evadir las respuestas inmunitarias innatas y adquiridas. La infección primaria por AAV, EBV o CMV dura a veces varios meses. De manera característica se prolongan durante varias semanas las infecciones primarias por HBV, HCV, virus de hepatitis D (*hepatitis D virus*, HDV), VIH, HPV y virus de molusco contagioso (MCV). Para algunos de estos virus (p. ej., HPV, HBV, HCV, HDV y MCV), las manifestaciones de la infección primaria son prácticamente indistinguibles de aquéllas de la fase persistente.

Las manifestaciones de la enfermedad suelen deberse a la multiplicación de los virus, la lesión o la muerte de la célula infectada, y las respuestas inmunitarias inflamatorias locales e inmunitarias innatas. La gravedad de la enfermedad podría no guardar de manera necesaria correlación con la intensidad de replicación del virus. Por ejemplo, las manifestaciones clínicas de la infección primaria intensa por poliovirus, enterovirus, virus de la rabia, virus del sarampión, virus de la parotiditis o HSV en las superficies mucosas podrían no ser aparentes o relativamente discretas, en tanto la multiplicación limitada en las células nerviosas puede tener consecuencias dramáticas. De manera semejante, el virus de la rubéola o las infecciones por CMV *in utero*, así como las infecciones neonatales por HSV pueden tener efectos mucho más devastadores que las que ocurren en el adulto.

Las infecciones primarias son combatidas y eliminadas por respuestas inmunitarias innatas inespecíficas y adaptativas específicas. En consecuencia, un hospedador inmunocompetente suele ser inmune a las manifestaciones de la reinfección por el mismo virus. La inmunidad a menudo no evita la colonización superficial transitoria con la nueva exposición, la colonización persistente o incluso la infección limitada más profunda.

### ■ INFECCIONES PERSISTENTES Y LATENTES

Un número relativamente escaso de virus causa infecciones persistentes o latentes. Los virus de las hepatitis B y C, el virus de la rabia, el virus del sarampión, el VIH, el HTLV, el HPV, los virus herpéticos y algunos poxvirus son excepciones notables. Los mecanismos de la infección persistente varían. La RNA polimerasa del HCV y la transcriptasa inversa del VIH tienden a presentar errores y generar variantes genómicas. La variación del genoma podría ser suficiente para permitir la evasión de las respuestas inmunitarias del hospedador, que hace posible la infección persistente. El VIH es directamente inmunosupresor, disminuye el número de linfocitos T CD4+ y también menoscaba la reactividad inmunitaria de linfocitos T citotóxicos CD8+. Aún más, el VIH codifica una proteína Nef que disminuye la expresión de MHC clase I, de tal forma que vuelve a las células infectadas por el virus parcialmente resistente a la citólisis T inmunitaria por CD8+.

Los virus de DNA tienen índices de mutación bajos. Su persistencia en poblaciones de humanos suele depender de su capacidad de estable-

cer una infección latente en algunas células, de reactivarse a partir de la latencia y luego multiplicarse en las superficies epiteliales. La *latencia* se define como un estado de infección en el cual no hay multiplicación del virus, los genes virales vinculados con la infección lítica no se expresan y no se forma un virus infectante. Está presente el genoma viral completo y pudiera mostrar réplica por acción de la DNA polimerasa celular junto con el genoma celular. El HPV establece una infección latente en células del epitelio basal. La célula basal infectada en latencia se multiplica, junto con el episoma del HPV, al hacer uso de la polimerasa del DNA de la célula. Algunas de las células de la progenie se constituyen en células basales con infección latente, en tanto otras sufren diferenciación escamosa. Las células infectadas que se diferencian en células planas permiten la infección lítica por el virus. Los herpesvirus establecen infección latente en células nerviosas que no se multiplican (HSV y VZV) o en células en multiplicación de las líneas hematopoyéticas (EBV, CMV, HHV-6, HHV-7 y herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi [KSHV, también conocido como HHV-8]). En su fase de latencia, los genomas del HPV y del virus herpético en gran medida están ocultos y no actúa en ellos la respuesta inmunitaria normal. La reactivación de las infecciones por HPV y herpesvirus se deben a su escape de la respuesta inmunitaria inmediata y efectiva en hospedadores con inmunidad intensa, gracias a la inhibición de las respuestas inmunitaria innata e inflamatoria del hospedador. Además, HPV, HSV y VZV se encuentran protegidos en cierto grado debido a que se multiplican en las capas media y superficial del epitelio plano, sitios que de ordinario no son visitados por las células que desencadenan o amplifican las respuestas inmunitarias e inflamatorias. También se sabe que HSV y CMV codifican proteínas que ejercen una regulación negativa sobre la expresión de las moléculas MHC de clase I y la presentación de péptidos antigénicos, lo que permite a las células infectadas escapar del reconocimiento y de los efectos citotóxicos de los linfocitos T CD8+.

Como otros poxvirus, el MCV no puede establecer una infección latente, sino que produce una infección persistente en las lesiones hipertróficas que puede durar meses o años. El MCV codifica un homólogo de quimiocinas que probablemente bloquea las respuestas inflamatorias, un análogo del MHC de clase I que bloquea el ataque de los linfocitos T citotóxicos, y también inhibidores de la muerte celular que favorecen la viabilidad de la célula infectada.

### ■ INFECCIONES VIRALES PERSISTENTES Y CÁNCER

Se ha estimado que la infección viral persistente puede ser la causa principal de hasta 20% de cánceres en seres humanos. El cáncer es un fenómeno accidental y muy poco frecuente o un efecto a largo plazo de la infección por virus oncogénicos del ser humano. Con la mayor parte de los "virus oncogénicos", la infección constituye un paso temprano crítico y por último determinante para la carcinogénesis. La infección latente por HPV tiene capacidad para impedir la muerte celular y hacer que las células del cuello uterino proliferen. Una célula infectada en que tiene lugar la integración del genoma del HPV que genera expresión excesiva de E6 y E7, sufre cambios genéticos celulares subsecuentes que promueven el crecimiento celular autónomo maligno.

Se cree en la actualidad que la mayor parte de los carcinomas hepatocelulares se deben a respuestas crónicas inflamatorias, inmunitarias y regenerativas a la infección por los virus de la hepatitis B o C. Los datos epidemiológicos han establecido un firme vínculo entre la infección por HBV y HCV y el carcinoma hepatocelular. Las infecciones en cuestión desencadenan ciclos repetitivos de daño hepático inducido por virus, seguidos de reparación y regeneración hísticas. Durante decenios, la infección crónica por virus, la regeneración hística repetitiva y los cambios cromosómicos adquiridos pueden causar la formación de nódulos proliferativos. Las mutaciones cromosómicas adicionales pueden conducir a la degeneración de las células al interior de un nódulo proliferativo para constituir un carcinoma hepatocelular. En casos infrecuentes, el DNA del HBV se integra al DNA de la célula y promueve la expresión excesiva de un gen de la célula que también tiene capacidad para contribuir a la oncogénesis.

La mayor parte de las lesiones del carcinoma cervicouterino se deben a la infección persistente por HPV de "riesgo alto" del tipo 16 o 18. En contraste con la infección por el HBV y el HSV, que estimula el crecimiento de la célula como resultado de la muerte celular inducida por el



virus, las proteínas E6 y E7 del HPV de tipo 16 o 18 destruyen a p53 y a pRB, respectivamente. La eliminación de estas proteínas celulares básicas para la supresión tumoral intensifica el crecimiento de la célula, su sobrevivencia y la inestabilidad de su genoma. A pesar de ello, a semejanza de lo observado en las infecciones por HBV y HCV, la sola infección por HPV no basta para tener capacidad carcinógena. El carcinoma de cuello uterino se vincula inevitablemente con infección persistente por HPV e integración del genoma del virus mencionado en el DNA cromosómico. Las integraciones que tienen como consecuencia la expresión excesiva de las proteínas E6 y E7 del HPV de tipo 16 o 18 generan cambios más profundos del crecimiento y la sobrevivencia de la célula, y permiten la ocurrencia de cambios cromosómicos subsecuentes que traen como resultado el desarrollo del carcinoma del cuello uterino.

El EBV es el virus oncogénico más inusual, en el sentido de que la infección que causa a las células B normales le induce un estado de latencia en el que es posible la expresión de proteínas virales capaces de producir una multiplicación ilimitada de los linfocitos B. En la mayor parte de las personas, las respuestas inmunitarias celulares potentes mediadas por los linfocitos T CD4+ y CD8+ contra las proteínas del núcleo del EBV infectante con cualidades antigénicas en estado latente impiden la proliferación descontrolada de las células B. A pesar de esto, una vez que los individuos presentan inmunosupresión intensa por efecto de la administración de medicamentos relacionados con el trasplante, por una infección por el VIH o por inmunodeficiencias genéticas, se posibilita el surgimiento de las afecciones malignas de las células B que induce el EBV.

La infección por virus de Epstein-Barr también interviene en el desarrollo a largo plazo de cánceres de linfocitos B y células epiteliales. La infección persistente por EBV, con la expresión de una proteína integral de membrana relacionada con la latencia (LMP1, *latency-associated integral membrane protein*) en las células epiteliales que contienen virus latentes, parece ser un paso temprano crítico en la evolución del carcinoma nasofaríngeo anaplásico, neoplasia frecuente en poblaciones chinas y de África del norte. La inestabilidad del genoma y las anomalías cromosómicas también contribuyen al desarrollo de los carcinomas nasofaríngeos relacionados con el EBV. El EBV es un agente causal importante del linfoma de Hodgkin. La expresión intensa de LMP1 o LMP2 en las células de Reed-Sternberg es un fenómeno que caracteriza hasta 50% de los casos de linfoma de Hodgkin. La actividad del factor nuclear  $\kappa B$  inducida por LMP1 (NF- $\kappa B$ , *nuclear factor  $\kappa B$* ) puede prolongar la supervivencia de linfocitos B defectuosos que normalmente son eliminados por apoptosis y en esta situación permite que se adquieran otros cambios genéticos que culminan en la aparición de las células cancerosas de Reed-Sternberg.

Las proteínas Tax y Rex de HTLV-I son indispensables para que surja el linfoma cutáneo de células T adultas/leucemia que se manifiesta mucho después de la infección primaria por HTLV-I. La activación del NF- $\kappa B$  inducida por Tax puede contribuir a la producción de citocinas, a la supervivencia de la célula infectada y a la proliferación irrestricta de células cancerosas.

Los datos moleculares confirman la presencia de DNA de KSHV en todos los sarcomas de Kaposi, incluidos los vinculados con la infección por VIH, trasplante y transmisión familiar. Se ha dicho también que la infección por KSHV participa en la génesis de linfomas por derrame pleural y la enfermedad de Castleman multicéntrica, que son más frecuentes en personas infectadas por VIH. El KSHV puede expresar una ciclina, un factor de regulación del IFN codificado por el virus, y también un antígeno nuclear relacionado con la latencia, mismos que se encuentran implicados en el aumento de la proliferación y la sobrevivencia de las células.

Entre las pruebas que apoyan que la infección viral tiene una participación causal en todos los cánceres están: 1) datos epidemiológicos; 2) la presencia de DNA viral en todas las células tumorales; 3) la capacidad de los virus para transformar células de seres humanos en cultivo; 4) los resultados de estudios *in vitro* que toman como base el cultivo y revelan los efectos transformadores de genes virales específicos en el crecimiento o supervivencia celulares; 5) datos patológicos que denotan la expresión de genes virales transformantes en células premalignas o malignas *in vivo*; 6) la demostración de que estos genes virales pueden inducir crecimiento celular maligno en modelos animales, y 7) la capacidad de las vacunas específicas contra el virus para reducir la incidencia de las neoplasias que se vinculan con él. Los cánceres por virus son entidades que dan la oportunidad de ampliar nuestros conocimientos de los mecanismos biológicos que son decisivos en la génesis de las neoplasias. También

brindan oportunidades peculiares para la creación de vacunas y terapias que podrían evitar o combatir específicamente cánceres vinculados con infecciones por virus. La vacunación generalizada contra la hepatitis B ha hecho que disminuya su prevalencia por HBV y es probable que evite muchos cánceres hepáticos surgidos por tal partícula. Una vacuna contra el HPV puede reducir la tasa de colonización por cepas de riesgo alto, y por ende reducir el riesgo de cáncer del cuello uterino. El empleo satisfactorio de poblaciones de células T específicas de EBV expandido, *in vitro*, para tratar o evitar enfermedades linfoproliferativas después de trasplante y vinculadas por EBV, demuestran la capacidad de la inmunoprofilaxis o la inmunoterapia contra los cánceres vinculados con virus.

## ■ RESISTENCIA A LAS INFECCIONES VIRALES

La resistencia a la infección viral depende al principio de factores inespecíficos para los diferentes virus. Las capas cornificadas de la piel y las secreciones mucosas que bañan continuamente las superficies mucosas proporcionan protección física. Una vez infectada la primera célula hay inducción de interferones que confieren resistencia contra la réplica viral. La infección por el virus también puede hacer que se liberen otras citocinas de las células infectadas. Estas citocinas pueden tener propiedades quimiotácticas contra células de inflamación e inmunitarias. Los epítomos proteínicos de los virus expresados en la superficie celular en el contexto de las proteínas de clases I y II de MHC estimulan la proliferación de poblaciones de células T con receptores capaces de reconocer los péptidos codificados en el virus. Las citocinas y los antígenos liberados por la muerte celular inducida por el virus atraen células inflamatorias, granulocitos, células citolíticas naturales (NK, *natural killer*) y linfocitos B al lugar de la infección inicial y a ganglios linfáticos que drenan. Los interferones (IFN) y las células NK son especialmente importantes en la contención de la infección viral durante los primeros días. Los granulocitos y los macrófagos también son importantes en la fagocitosis y la degradación de los virus, en particular tras la aparición de una respuesta de anticuerpos.

Transcurridos siete a 10 días del inicio de la infección se desarrollan varias respuestas: una respuesta de anticuerpos específicos del virus; una respuesta de linfocitos T colaboradores CD4+ restringidos por antígenos leucocíticos humanos (HLA, *human leukocyte antigen*) de clase II específicos del virus y una respuesta de linfocitos T citotóxicos CD8+ restringidos por antígenos HLA de clase I específicos del virus. Estas respuestas, cuya magnitud suele aumentar durante la segunda y la tercera semanas de infección, son importantes para la recuperación rápida. Entre la segunda y la tercera semanas, el tipo de anticuerpos suele cambiar de IgM a IgG, y pueden detectarse anticuerpos IgG o IgA específicos del virus en las superficies mucosas inicialmente infectadas. Los anticuerpos pueden neutralizar de modo directo los virus al unirse a su superficie e impedir la adhesión a la célula o su penetración. El complemento suele potenciar en grado significativo la neutralización del virus mediada por anticuerpo. Los anticuerpos y el complemento también pueden producir la lisis de las células infectadas por el virus que expresan proteínas virales en su superficie. Las células infectadas por un virus con envoltura en fase de replicación suelen expresar en su membrana plasmática las glucoproteínas de la cubierta viral. Anticuerpos específicos se ligan a las glucoproteínas, fijan el complemento y logran la lisis de la célula infectada.

Las respuestas de anticuerpos y de los linfocitos T CD4+/CD8+ contra la infección viral pueden mantener niveles intensos durante varios meses después de la infección primaria. Las respuestas mediadas por linfocitos B productores de anticuerpos y linfocitos T CD4+ o CD8+ pueden persistir en número bajo como células de memoria y comienzan a proliferar pronto por reacción a una segunda infección, proporcionando una barrera temprana a la reinfección por el mismo virus. La memoria inmunitaria para las respuestas de células T parece tener una duración menor y un nuevo desarrollo de inmunidad de células T podría tardar más que las respuestas de anticuerpos secundarias, en particular cuando han transcurrido muchos años entre la infección primaria y la reexposición. Sin embargo, infecciones persistentes o reactivaciones frecuentes desde la latencia pueden originar respuestas sostenidas de alto nivel de linfocitos T. En forma típica EBV y CMV inducen respuestas de alto nivel de células T CD4+ y CD8+ que persisten durante decenios después de la infección primaria.

Algunos virus tienen genes que alteran las defensas innatas y adquiridas del hospedador. Los adenovirus codifican RNA pequeños que inhi-

ben la síntesis de proteínas de las células infectadas, mediada por la cinasa R de las proteínas (PKR, *protein kinase R*) e inducida por IFN. El adenovirus E1A también puede inhibir de manera directa los cambios mediados por IFN en la transcripción génica celular. Todavía más, las proteínas E3 de adenovirus impiden la citólisis inducida por el factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) y bloquean la síntesis del antígeno clase I de HLA por la célula infectada. ICP47 de HSV y US11 de CMV bloquean la presentación del antígeno de clase I. El EBV codifica a un homólogo de interleucina (IL) 10 que inhibe las respuestas de las células NK y T. El virus de vaccinia codifica un receptor soluble para IFN alfa y proteínas de unión en relación con IFN- $\gamma$ , como IL-1, IL-18 y TNF, que inhiben las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas del hospedador. El virus de vaccinia también codifica un inhibidor de caspasa que anula la capacidad de las células T citotóxicas CD8+ para destruir células infectadas por virus. Algunos poxvirus y herpesvirus codifican proteínas de unión con quimiocinas que inhiben las respuestas inflamatorias celulares. La adopción de tales estrategias por parte de los virus destaca la importancia de los factores correspondientes de resistencia del hospedador para contener o reprimir la infección viral y la importancia de la redundancia en la resistencia del hospedador.

La respuesta inflamatoria e inmunitaria del hospedador a una infección viral tiene un costo. Tal respuesta contribuye a síntomas, signos y otras manifestaciones fisiopatológicas de la infección por virus. La inflamación en sitios de infección por virus puede subvertir una respuesta inmunitaria eficaz e inducir la muerte hística y la disfunción. Aún más, las respuestas inmunitarias a la infección viral en principio pueden originar un ataque inmunitario de epitopos afines en células normales y más adelante surgir autoinmunidad.

## ■ INTERFERONES

Todas las células de seres humanos sintetizan IFN- $\alpha$  o IFN- $\beta$  en reacción a infecciones virales. Dichas respuestas de interferones por lo común son inducidas por la presencia de RNA viral de doble cadena, que puede ser elaborada por virus de RNA y DNA y captado por las proteínas de unión del RNA de doble cadena (p. ej., PKR y RIG-I) en el citoplasma celular. El IFN- $\gamma$  no tiene relación estrecha con los IFN- $\alpha$  o IFN- $\beta$  y lo producen principalmente las células NK y los linfocitos T inmunitarios que responden a la IL-12. Los IFN- $\alpha$  y  $\beta$  se unen al receptor del IFN- $\alpha$ , mientras que el IFN- $\gamma$  se une a un receptor diferente pero relacionado. Ambos receptores envían su señal a través de cinasas JAK y otras proteínas citoplásmicas, como las proteínas "STAT", que son cinasas JAK con fosforilación en los residuos tirosina, se translocan hacia el núcleo y activan promotores de genes celulares específicos. Los IFN inducen a escala transcripcional tres tipos de efectos contra los virus. El primero consiste en la inducción de 2'-5' oligo(A) sintetasas, que requieren RNA de doble cadena para la activación. La sintetasa activada polimeriza los oligo(A), activando así la RNAasa L, que a su vez degrada el RNA de cadena simple. El segundo efecto consiste en la inducción de la PKR, una serina y treonina cinasa que también se activa por el RNA de doble cadena. La PKR fosforila e inhibe el factor de inicio de la traducción eIF2 alfa, impidiendo la síntesis proteínica en la célula infectada. Un tercer efecto es iniciado por la inducción de proteínas Mx, una familia de guanosina trifosfatasa (GTPasa, *guanosine triphosphatase*) de especial importancia en la inhibición de la replicación del virus de la gripe y del virus de estomatitis vesicular (VSV, *vesicular stomatitis virus*). Estos efectos de interferón se dirigen predominantemente contra la célula infectada y originan disfunción viral y celular y con ello frenan la réplica viral.

## ■ ESTUDIOS VIROLÓGICOS DIAGNÓSTICOS

En la actualidad se emplean métodos muy diversos para diagnosticar infecciones virales. Siguen siendo procedimientos básicos el estudio serológico y el aislamiento de virus en cultivo hístico. En general se aceptan como datos diagnósticos de una infección viral aguda la elevación de los títulos de anticuerpos contra antígenos específicos del virus en el suero durante la fase aguda y de convalecencia y un cambio de anticuerpos IgM a IgG. El diagnóstico serológico se basa en una elevación superior a cuatro veces de la concentración de anticuerpos IgG cuando se analizan los sueros de la fase aguda y de la fase de convalecencia al mismo tiempo.

La inmunofluorescencia, la hemadsorción y los métodos de hemaglutinación para detectar anticuerpos antivirales entrañan trabajo intenso y fueron sustituidos por prueba de inmunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme linked immunosorbent assay*), que por lo común recurren a las proteínas virales específicas contra las que con frecuencia se dirige la respuesta de anticuerpos. Las proteínas se purifican a partir de células infectadas por el virus o se obtienen por tecnología de DNA recombinante (bioingeniería) y se unen a una fase sólida en la cual pueden ser incubadas con suero, lavadas hasta eliminar anticuerpos inespecíficos y dejar que reaccionen con un reactivo enzimático para detectar anticuerpos IgG o IgM humanos que se adhieren específicamente al antígeno viral. La cantidad de anticuerpos se cuantifica mediante la intensidad de una reacción coloreada mediada por la enzima ligada. Las ELISA pueden ser sensibles y automatizarse. De manera simultánea, el método de inmunotransferencia puede confirmar la presencia de anticuerpos contra distintas proteínas virales. Las proteínas se separan por tamaño y se transfieren a una membrana inerte, donde se incuban con los anticuerpos séricos. La inmunotransferencia tiene un control de especificidad interno, ya que puede compararse el nivel de reactividad para proteínas virales y para proteínas celulares en la misma muestra; necesita evaluación individual y es un método inherentemente difícil en cuanto a su cuantificación o automatización.

El aislamiento del virus en un cultivo hístico depende de la infección de células susceptibles y de su multiplicación en ellas. Los virus que proliferan en cultivo hístico a menudo se identifican por su efecto detectado por microscopía óptica. Por ejemplo, el HSV produce un efecto citopático típico en las células renales de conejo a los tres días. Otros efectos citopáticos de los virus a veces no tienen tanta utilidad diagnóstica y requieren la confirmación mediante la tinción con anticuerpos monoclonales específicos del virus. La eficacia y la velocidad con la que se identifican los virus pueden mejorarse si el cultivo a corto plazo se combina con un método de detección inmunológica. En inmunoanálisis de cultivo y centrifugación de células en crecimiento en un cubreobjetos, la infección viral puede detectarse mediante la tinción con un anticuerpo monoclonal contra una proteína viral específica que se expresa en una fase precoz de su replicación. Así, las células infectadas por el virus pueden detectarse en el plazo de horas o días tras la inoculación, en tanto serían necesarios varios pasos de infección para producir un efecto citopático visible.

El aislamiento de los virus en el cultivo hístico depende en gran medida de la recolección de las muestras del sitio apropiado y su rápido transporte en el medio adecuado al laboratorio de virología (cap. e22). El transporte rápido asegura la viabilidad del virus y limita el sobrecrecimiento bacteriano y fúngico. Los virus con envoltura suelen ser más sensibles que aquellos sin envoltura a los efectos de la congelación y la descongelación. El lugar más apropiado para el cultivo depende de la patogenia del virus en cuestión. Los aspirados nasofaríngeos, traqueales o endobronquiales son más apropiados para la identificación de los virus respiratorios. Los cultivos de esputo no suelen ser apropiados debido a que la contaminación bacteriana y la viscosidad ponen en peligro la viabilidad celular en el cultivo hístico. Los aspirados de líquido vesicular son útiles para el aislamiento del HSV y del VZV. Los aspirados nasofaríngeos y las muestras de heces pueden resultar útiles en casos de fiebre y exantema en los que se sospeche una infección por enterovirus. Los adenovirus pueden cultivarse en la orina de los pacientes con cistitis hemorrágica. El CMV puede aislarse a menudo en cultivos de orina o en la capa leucocítica de la sangre periférica. El material obtenido por biopsia puede cultivarse de forma eficaz cuando los virus infectan órganos importantes, como en la encefalitis por virus herpéticos o en la neumonía por adenovirus.

El aislamiento de un virus no define de hecho su relación causal con la patología. Muchos virus colonizan de forma persistente o intermitente superficies mucosas humanas normales. No es raro que la saliva sea positiva para los virus herpéticos y las muestras de orina normales lo sean positivas para el CMV. Es muy probable que el aislamiento en sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) o muestras de biopsia sea diagnóstico de infección viral importante.

Otro método que busca incrementar la rapidez del diagnóstico viral es la valoración directa en busca de antígenos o efectos citopáticos. Las células infectadas por virus y obtenidas del paciente pueden detectarse por tinción con anticuerpos monoclonales específicos de virus. Por

ejemplo, las células epiteliales obtenidas por aspiración nasofaríngea pueden teñirse utilizando distintos anticuerpos monoclonales específicos, con el objetivo de identificar al virus respiratorio infectante.

Las técnicas de amplificación de ácido nucleico han aportado rapidez, sensibilidad y especificidad a la virología diagnóstica. La posibilidad de amplificar de modo directo cantidades minúsculas de ácidos nucleicos virales que aparecen en las muestras, indica que la detección ya no depende de un virus viable y su réplica. Por ejemplo, la amplificación y la detección de los ácidos nucleicos de HSV que entran en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con encefalitis por este virus pueden ser más sensibles que los cultivos de HSV de líquido cefalorraquídeo. La extrema sensibilidad de estas pruebas también puede ser problemática, dado que cantidades insignificantes de contaminación pueden causar positivos falsos. Además, la detección de ácidos nucleicos virales no indica necesariamente una enfermedad inducida por el virus.

La medición de la cantidad de RNA o DNA del virus en sangre periférica se está convirtiendo en un medio importante para detectar a los pacientes que se encuentran en situación de mayor riesgo de sufrir una enfermedad inducida por un virus y para evaluar la respuesta clínica a la quimioterapia contra el virus. Las técnicas de ácidos nucleicos para cuantificación del RNA se utilizan sistemáticamente en enfermos de sida para valorar la respuesta a antivirales y detectar resistencia a ellos o incumplimiento del régimen terapéutico. Las mediciones del número de virus también pueden resultar útiles para evaluar el tratamiento de personas con infecciones por HBV y HCV. La identificación de ácidos nucleicos o su tinción directa con anticuerpos monoclonales específicos de CMV para cuantificar las células infectadas por virus en la sangre periférica (antigenemia de CMV) son útiles para identificar a los sujetos inmunosuprimidos que pudieran estar en peligro de adquirir una enfermedad inducida por citomegalovirus.

### ■ FARMACOTERAPIA CONTRA INFECCIONES VIRALES

Diversas fases en el ciclo de la vida del virus pueden ser afectadas de manera eficaz por antivirales (véanse también los caps. 170 y 189). Los inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósidos y no nucleósidos evitan la síntesis del provirus de VIH, en tanto que los inhibidores de proteasa bloquean la maduración de la poliproteína de VIH después de infectar las células. La enfuvirtida es un péptido pequeño que deriva de gp41 del VIH y actúa antes de que ocurra la infección celular, al impedir el cambio de conformación necesario para la fusión viral con la membrana celular. El raltegravir es un inhibidor de la integrasa que se encuentra autorizado para utilizarse a la par de otros medicamentos contra el VIH. La amantadina y la rimantadina inhiben la proteína M2 de influenza y evitan que se libere RNA viral durante los comienzos de la infección, en tanto que el zanamivir y el oseltamivir inhiben la neuraminidasa de influenza, paso necesario para la liberación eficiente de los viriones maduros desde células infectadas.

Los genomas virales pueden generar resistencia a fármacos por mutación y selección, por recombinación con un virus farmacorresistente o (en el caso de virus de influenza y otros genomas segmentados de virus de RNA), por redistribución. La aparición de cepas farmacorresistentes limita la eficacia terapéutica antiviral. Como ocurre con la terapia antibacteriana, el empleo excesivo e inapropiado de antivirales puede lograr la selección y la aparición de cepas farmacorresistentes. La genotipificación de VIH es un método rápido para identificar virus farmacorresistentes. La resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa o proteasa se ha vinculado con mutaciones específicas en genes de transcriptasa inversa o de proteasa. La identificación de tales mutaciones por la amplificación de la reacción en cadena de la polimerasa y las secuencias de aminoácidos pueden tener utilidad clínica para identificar a los antivirales que aún pueden ser eficaces. También puede desarrollarse resistencia a fármacos en los herpesvirus, pero es un problema clínico menos frecuente.

### ■ VACUNACIÓN PARA EVITAR INFECCIONES VIRALES

Las vacunas antivirales constituyen uno de los logros más sobresalientes de la ciencia médica. Se ha logrado erradicar la viruela, excepto como

posible arma de guerras biológicas o bioterrorismo (cap. 221). Pronto seremos testigos de la erradicación del virus de la poliomielitis. Será factible frenar o eliminar el sarampión. Es posible evitar la mortalidad excesiva por epidemias de virus de influenza y disminuir la amenaza de una pandemia de influenza por medio de vacunas de influenza a base de virus vivos atenuados o muertos contemporáneos. La parotiditis, la rubéola y la varicela son controladas satisfactoriamente por la vacunación en niños de países desarrollados. En adultos maduros se puede recurrir a la nueva inmunización para controlar el herpes zoster. Las vacunas nuevas contra rotavirus pueden tener un impacto intenso sobre esta causa importante de gastroenteritis y de muerte infantil en todo el mundo. La vacunación generalizada con HBV ha disminuido en forma impresionante la frecuencia de hepatitis aguda y crónica y se espera que disminuya de manera importante la incidencia de carcinoma hepatocelular. La vacuna contra HPV fue la primera que se autorizó de manera específica para prevenir un cáncer inducido por virus. El empleo de proteínas purificadas, vacunas hechas de virus vivos manipulados genéticamente y estrategias basadas en DNA recombinante permitirán la inmunización contra las infecciones graves por otros virus. El desarrollo de vacunas eficaces contra VIH y HCV se complica por la tasa alta de mutación de la polimerasa del RNA y la transcriptasa inversa del virus, la divergencia de los genomas del VIH o el HCV en las poblaciones y los individuos, la divergencia individual de los genomas de los dos virus, y la exposición intensa repetida en algunas poblaciones. La preocupación por utilizar los virus de viruela y de otro tipo como armas biológicas obliga a conservar la inmunidad para elementos que no se encuentran en la naturaleza.

### ■ VIRUS COMO NUEVOS ELEMENTOS TERAPÉUTICOS

En el laboratorio experimental se han obtenido virus para el desarrollo de bioterapias o de vacunas nuevas. Es posible introducir genes alogenos en ácidos nucleicos virales y utilizar los vectores del virus recombinante para infectar al paciente o sus células *ex vivo*. Los retrovirus se integran en el genoma celular y se han utilizado para sustituir funcionalmente al gen anormal en las células T de personas con inmunodeficiencia combinada grave y con ello restaurar la función inmunitaria. Se exploran también los adenovirus como AAV y los retrovirus obtenidos por tecnología de bioingeniería para utilizarse en enfermedades causadas por defectos de un solo gen, como fibrosis quística y hemofilia. También se utilizan con fines experimentales poxvirus, adenovirus y virus de la influenza recombinantes como vectores vacunales. Los vectores virales están en fase de análisis experimental respecto a la expresión de citoquinas, para mejorar la inmunidad contra las células tumorales o la expresión de proteínas que amplíen la sensibilidad de dichas células a quimioterapéuticos. Se está utilizando HSV con defectos para la replicación en células en reposo para eliminar de manera selectiva a las células de glioblastoma en proliferación una vez que se inyecta en los tumores del SNC. Para mejorar la seguridad en estudios clínicos se utilizan a menudo virus que no se multiplican. Entre los posibles incidentes adversos que origina la transferencia génica mediada por virus destaca la inducción de respuestas inmunitarias inflamatorias y antivirales. Los casos de neoplasias inducidas por retrovirus en seres humanos han generado inquietud en torno a la seguridad de la terapia génica que recurre a vectores retrovirales.

### LECTURAS ADICIONALES

- CULLEN BR: Viral and cellular messenger RNA targets of viral microRNAs. *Nature* 457:421, 2009
- FUTURE II STUDY GROUP: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 356:1915, 2007
- HARRISON SC: Viral membrane fusion. *Nat Struct Mol Biol* 15:690, 2008
- KNIPE DM et al (eds): *Fields Virology*, 5th ed. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2006
- MALIM MH: APOBEC proteins and intrinsic resistance to HIV-1 infection. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364:675, 2009



# CAPÍTULO 178

## Quimioterapia antiviral, excluidos los fármacos antirretrovirales

Lindsey R. Baden  
Raphael Dolin

El campo del tratamiento antiviral, el número de antivirales y el conocimiento de su uso óptimo por el gremio médico desde siempre han tenido retraso en relación con los antibacterianos, pero en años recientes se han hecho progresos notables con la aparición de fármacos nuevos contra algunas infecciones virales. El desarrollo de fármacos antivirales plantea un conjunto de problemas específicos. Los virus se replican intracelularmente y a menudo utilizan enzimas, macromoléculas y los organelos de las células del hospedador para la síntesis de las partículas virales. Por tanto, los compuestos antivirales deben poseer la facultad de distinguir claramente entre las funciones celulares y las actividades propias de los virus con un alto nivel de especificidad. Los fármacos que carezcan de esta selectividad probablemente son demasiado tóxicos para su uso clínico.

Se ha logrado un avance significativo en el desarrollo de pruebas de laboratorio para ayudar a los médicos en el uso apropiado de los antivirales. Los ensayos para la identificación de los fenotipos y los genotipos relacionados con la resistencia a los antivirales tienen mayor disponibilidad, y se están definiendo con más detalle las correlaciones de los resultados de laboratorio con la evolución clínica. Es de destacar el desarrollo de métodos extremadamente sensibles y específicos para medir la concentración de los virus en la sangre (*carga viral*), que permiten valorar directamente el efecto antiviral de una pauta farmacológica determinada en los distintos órganos del hospedador. Las determinaciones de la carga viral han sido de utilidad a fin de identificar el riesgo de avance de la enfermedad en pacientes con determinadas infecciones virales y en la identificación de los pacientes para los que la quimioterapia antiviral podría ofrecer mayores beneficios. Al igual que cualquier otra prueba de laboratorio *in vitro*, los resultados dependen en gran medida de las técnicas de laboratorio empleadas (y probablemente varíen con ellas).

La información relativa a la farmacocinética de algunos antivirales, en particular en contextos clínicos diferentes, es limitada. No se cuenta en forma generalizada con los métodos apropiados para medir las concentraciones de los antivirales, sobre todo de sus porciones activas dentro de las células; se trata en gran medida de procedimientos de investigación. Hay pues, pocas directrices que permitan ajustar la dosificación de los antivirales con el fin de obtener la máxima actividad antiviral con la mínima toxicidad posible. Por tanto, el empleo clínico de los antivirales se debe acompañar de una estrecha vigilancia para detectar la aparición de posibles efectos adversos no previstos.

A semejanza de lo que ocurre con otras infecciones, en la evolución de las causadas por virus influye profundamente la interrelación del microorganismo patógeno con el complejo conjunto de defensas del hospedador. Los elementos determinantes en la culminación de las infecciones por virus son la presencia o ausencia de inmunidad preexistente y la capacidad de desencadenar respuestas inmunitarias reguladas por elementos humorales, celulares o de ambos tipos. Es importante considerar el estado de las defensas del hospedador cuando se utilicen o evalúen los antivirales.

Como con cualquier tratamiento, la utilización óptima de los antivirales requiere un diagnóstico específico y a tiempo. En algunas infecciones virales, como el herpes zoster, las manifestaciones clínicas son tan características que el diagnóstico se puede establecer sólo por la sintomatología. En otras infecciones virales, como la gripe A, los datos epidemiológicos (p. ej., la documentación de un brote que afecta a la

colectividad) se pueden utilizar para establecer un diagnóstico de presunción, con muchas posibilidades de acertar. Sin embargo, en la mayor parte de las restantes infecciones virales, entre ellas la encefalitis por virus del herpes simple, las infecciones por citomegalovirus distintas de la retinitis y las infecciones por enterovirus, la certeza diagnóstica no se puede basar sólo en la sintomatología. En estos casos es preciso recurrir a técnicas diagnósticas rápidas no cruentas para virus. En los últimos años se han realizado adelantos considerables en estas pruebas, que se encuentran disponibles en la actualidad para el diagnóstico de diversas infecciones virales.

A pesar de las dificultades se ha establecido claramente la eficacia de diversos compuestos antivirales por medio de estudios rigurosamente desarrollados y controlados. Se describen a continuación y se resumen en el **cuadro 178-1** los compuestos disponibles en la actualidad o los que serán autorizados oficialmente en un futuro próximo para su uso clínico contra las infecciones virales distintas de las causadas por el virus de inmunodeficiencia humana. **Los fármacos antirretrovirales se describen en el capítulo 189.**

### ANTIVIRALES CON ACTIVIDAD FRENTE A LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS (VÉASE TAMBIÉN EL CAPÍTULO 187)

#### ■ ZANAMIVIR, OSELTAMIVIR Y PERAMIVIR

El zanamivir y el oseltamivir son inhibidores de la enzima neuraminidasa del virus de influenza (gripe), esencial para que las células infectadas liberen esta partícula y para su propagación por todas las vías respiratorias del hospedador infectado. La enzima separa los residuos terminales del ácido siálico y con ello destruye los receptores celulares, a los cuales se une la hemaglutinina viral. Los dos antivirales son análogos del estado transicional del ácido siálico y muy activos e inhibidores específicos de las neuraminidasas de los virus de gripe A y B. La actividad antineuraminidásica de los dos productos es similar, aunque el primero tiene una actividad *in vitro* un poco mayor contra el virus de gripe B. Los dos antivirales actúan por inhibición competitiva y reversible del sitio activo de las neuraminidasas en el virus de gripe A y B y tienen efecto relativamente pequeño en enzimas de células de mamíferos.

El fosfato de oseltamivir es un profármaco (éster etílico), transformado a carboxilato de oseltamivir por esterases en el hígado. El fármaco ingerido tiene una biodisponibilidad mayor de 60% y una semivida plasmática de 7 a 9 h. Se le excreta sin metabolizar, predominantemente por los riñones. La biodisponibilidad del zanamivir después de ingerido es pequeña y se administra por vía oral, con un inhalador manual. Por esta vía, se deposita en la porción inferior de las vías respiratorias, en promedio, 15% de la dosis y se detectan concentraciones plasmáticas pequeñas del medicamento.

El zanamivir inhalado por la boca en general es tolerado adecuadamente, aunque a veces surgen exacerbaciones de asma. Los efectos tóxicos que aparecen con mayor frecuencia con el oseltamivir son náusea, molestias gastrointestinales y, con menor frecuencia, vómito. Las molestias gastrointestinales suelen ser transitorias y es menor su frecuencia si se administra el medicamento con los alimentos. En fecha reciente, en niños que recibían oseltamivir, predominantemente en Japón, se señalaron problemas neuropsiquiátricos (delirio, lesiones autoinfligidas). Un laboratorio está desarrollando una formulación intravenosa de zanamivir, misma que pone a disposición para estudios clínicos.

El zanamivir inhalado y el oseltamivir por vía oral han sido eficaces en el tratamiento de la gripe tipos A o B de adquisición comunitaria y sin complicaciones en adultos sanos. En estudios controlados con placebo, ambos fármacos acortaron la enfermedad en 1 a 1.5 días cuando el tratamiento se administró en el transcurso de los dos primeros días del inicio de la enfermedad. Un metaanálisis reciente de estudios clínicos hechos con oseltamivir, sugiere que el tratamiento puede disminuir el riesgo de hospitalización y de algunas complicaciones de la gripe en vías respiratorias relacionadas con la gripe (**cap. 187**). El zanamivir inhalado una vez al día o el oseltamivir también administrado por vía oral una vez al día pueden constituir una profilaxis eficaz contra trastornos vinculados con gripe A y gripe B corroborados en el laboratorio.

**CUADRO 178-1** Quimioterapia y quimioprofilaxis con antivirales

Infeción	Fármaco	Vía	Dosis	Comentario
<b>Gripe A y B: tratamiento</b>	Oseltamivir	Oral	Adultos: 75 mg dos veces al día por 5 días Niños de 1-12 años: 30-75 mg 2 veces al día de acuerdo con el peso, <sup>a</sup> por 5 días	Si el tratamiento se inicia en término de 48 h de haber comenzado la enfermedad, zanamivir y oseltamivir disminuyen 1.0-1.5 y 1.3 días los síntomas, respectivamente en trastornos no complicados. Su efectividad para la profilaxis o el tratamiento de las complicaciones no queda clara, no obstante algunos análisis sugieren que el oseltamivir podría reducir la frecuencia de las complicaciones de las infecciones de la vía respiratoria y la tasa de hospitalización. La frecuencia de los efectos adversos como náusea y vómito por oseltamivir se puede disminuir si el fármaco se administra junto con los alimentos. El zanamivir puede exacerbar el broncoespasmo en asmáticos. La amantadina y la rimantadina no se recomiendan para uso rutinario a menos que se conozca la sensibilidad a los antivirales, en vista de la resistencia generalizada de los virus A/H3N2 desde los años 2005 y 2006, y los virus A/H1N1 de la pandemia 2009 y 2010. Su eficacia para el tratamiento de la enfermedad sin complicaciones debida a virus sensibles es similar al que tienen los inhibidores de la neuraminidasa.
	Zanamivir	Inhalado por vía oral	Adultos y niños $\geq 7$ años: 10 mg 2 veces al día $\times$ 5 días	
	Amantadina <sup>b</sup>	Oral	Adultos: 100 mg/día o 2 veces al día por 5 a 7 días Niños de 1-9 años: 5 mg/kg al día (máximo, 150 mg/día) por 5-7 días	
	Rimantadina <sup>b</sup>	Oral	100 mg/día o 2 veces al día por 5-7 días en adultos	
<b>Gripe A y B: profilaxis</b>	Oseltamivir	Oral	Adultos: 75 mg/día Niños $\geq 1$ año: 30-75 mg/día, según el peso <sup>a</sup>	La profilaxis se continuará por todo lo que dure la exposición y se puede realizar simultáneamente con el uso de vacuna del virus inactivado. Salvo que se conozca la sensibilidad del virus aislado, en la actualidad no se recomienda usar amantadina ni rimantadina para profilaxis y tratamiento.
	Zanamivir	Inhalado por vía oral	Adultos y niños $\geq 5$ años: 10 mg/día	
	Amantadina <sup>b</sup> o rimantadina <sup>b</sup>	Oral	Adultos: 200 mg/día Niños de 1-9 años: 5 mg/kg al día (máximo, 150 mg/día)	
<b>Infeción por RSV</b>	Ribavirina	Aerosol de partículas finas	Administración entre 12-18 h/día desde un reservorio que contiene 20 mg/ml, por 3-6 días	La administración de ribavirina debe "considerarse" para el tratamiento de lactantes y niños pequeños hospitalizados por neumonía por RSV y bronquiolitis, de acuerdo con la <i>American Academy of Pediatrics</i> .
<b>Enfermedad por CMV</b>	Ganciclovir	IV	5 mg/kg 2 veces al día por 14-21 días; seguir con 5 mg/kg al día como dosis de sostén	En Estados Unidos se ha aprobado el uso de ganciclovir, valganciclovir, foscarnet y cidofovir para tratar la retinitis por CMV en individuos con sida. También se les utiliza contra la colitis, la neumonía o el síndrome de "consunción" que aparece con el ataque de CMV y para evitar la enfermedad por este virus en quienes han recibido un trasplante.
	Valganciclovir	Oral	900 mg 2 veces al día por 21 días; seguir con 900 mg/día como dosis de sostén	El valganciclovir ha sustituido en gran medida al ganciclovir oral y a menudo se utiliza en vez del ganciclovir por vía intravenosa.
	Foscarnet	IV	60 mg/kg c/8 h por 14-21 días; seguir con 90-120 mg/kg al día como dosis de sostén	El foscarnet no es mielosupresor y muestra actividad contra virus herpéticos resistentes a aciclovir y ganciclovir.
	Cidofovir	IV	5 mg/kg 1 vez por semana, por 2 semanas, para seguir 1 vez cada tercera semana, así como con probenecid e hidratación	
	Fomivirsén	Intravítrea	330 mg en los días 1 y 15, seguidos de 330 mg al mes como dosis de sostén	El fomivirsén ha disminuido la progresión de retinitis por CMV en individuos en quienes han sido ineficaces otros regímenes o que no los han tolerado. El efecto tóxico principal es la inflamación ocular.
<b>Varicela: hospedador inmunocompetente</b>	Aciclovir	Oral	20 mg/kg (máximo, 800 mg) 4 o 5 veces al día por 5 días	El tratamiento genera un pequeño beneficio clínico si se inicia en término de 24 h de haber iniciado el exantema.
	Valaciclovir	Oral	Niños de 2 a 18 años: 20 mg/kg tres veces al día, sin exceder 1 g tres veces al día, por 5 días	
<b>Varicela: hospedador inmunodeficiente</b>	Aciclovir	IV	10 mg/kg c/8 h por 7 días	Se puede pensar en el cambio a valaciclovir oral 1 vez que cedió la fiebre y si no hay otros signos de ataque visceral.
<b>Encefalitis por herpes simple</b>	Aciclovir	IV	10 mg/kg c/8 h por 14-21 días	Los resultados son óptimos cuando se inicia tempranamente el tratamiento. Algunos expertos recomiendan que el tratamiento dure 21 días, para evitar recidivas.

(continúa)

**CUADRO 178-1** Quimioterapia y quimioprofilaxis con antivirales (*Continuación*)

Infección	Fármaco	Vía	Dosis	Comentario
<b>Herpes simple neonatal</b>	Aciclovir	IV	20 mg/kg c/8 h por 14-21 días	A pesar del tratamiento es frecuente que surjan complicaciones graves. Se ha sugerido la administración oral duradera de aciclovir después de tratamiento IV inicial, por las secuelas a largo plazo que son consecuencia de las recidivas cutáneas de la infección por virus del herpes simple.
<b>Herpes simple genital: primario (tratamiento)</b>	Aciclovir	IV	5 mg/kg c/8 h por 5-10 días	La vía IV es la preferida en infecciones graves que obligan a hospitalizar al enfermo por complicaciones neurológicas.
		Oral	400 mg 3 veces al día o 200 mg cinco veces al día por 7 a 10 días, u 800 mg tres veces al día por 2 días	La vía oral se prefiere en pacientes cuyo estado no justifica la hospitalización. Es importante conservar la hidratación adecuada.
	Tópica	Pomada al 5%; 4-6 aplicaciones al día por 7-10 días	El uso tópico (suplementado en gran medida por tratamiento oral) puede hacer que las embarazadas no necesiten el uso parenteral. Los síntomas de índole general y las áreas no tratadas no son modificados.	
	Valaciclovir	Oral	1 g 2 veces al día por 10 días	Al parecer el valaciclovir tiene la misma eficacia que el aciclovir, pero se puede administrar con menor frecuencia.
	Famciclovir	Oral	250 mg 3 veces al día por 5-10 días <sup>c</sup>	La eficacia del famciclovir es semejante a la del aciclovir.
<b>Herpes simple genital: recurrente (tratamiento)</b>	Aciclovir	Oral	400 mg tres veces al día u 800 mg dos veces al día por 5 días	El efecto clínico es poco y se incrementa si se inicia tempranamente el tratamiento. Éste no modifica los índices de recidiva.
	Famciclovir	Oral	125 mg dos veces al día por 5 días o 1 000 mg 2 veces al día por 1 día	
	Valaciclovir	Oral	500 mg 2 veces al día por 3 días o 1 g 1 vez al día por cinco días	
<b>Herpes simple genital: recurrente (supresión)</b>	Aciclovir	Oral	400 mg 2 veces al día	Se recomienda el tratamiento supresor solo en el caso de individuos que han mostrado cada año 6-10 recidivas, como mínimo. A veces se advierte reaparición de la enfermedad a pesar del tratamiento y hay propagación asintomática del virus. Después de un año hay que revalorar la necesidad de terapias supresoras. La supresión con valaciclovir disminuye la transmisión de HSV genital en parejas discordantes.
	Valaciclovir	Oral	500-1 000 mg/día	
	Famciclovir	Oral	250 mg 2 veces al día	
<b>Herpes simple mucocutáneo en el hospedador inmunodeficiente: tratamiento</b>	Aciclovir	IV	5 mg/kg c/8 h por 7-14 días	La selección de la vía IV u oral y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la infección y de la capacidad del individuo para ingerir el fármaco. El tratamiento oral o el IV han sustituido al tópico, excepto en caso de pequeñas lesiones de acceso fácil. El foscarnet se utiliza contra virus resistentes al aciclovir.
		Oral	400 mg 5 veces al día por 10-14 días	
		Tópica	Pomada al 5%; 4-6 aplicaciones diariamente por 7 días o hasta la curación	
	Valaciclovir	Oral	1 g 3 veces al día por 7-10 días <sup>c</sup>	
	Famciclovir	Oral	500 mg 2 veces al día por 7-10 días <sup>d</sup>	
<b>Herpes simple mucocutáneo en el hospedador inmunodeficiente: prevención de recidiva por inmunosupresión intensa</b>	Aciclovir	Oral	400 mg 2 a 5 veces por día u 800 mg 2 veces por día	El tratamiento se realiza por periodos en que se espera inmunosupresión intensa, por ejemplo por la quimioterapia anti-neoplásica o después de trasplante y por lo general se continua por 2-3 meses.
		IV	5 mg/kg c/12 h	
	Valaciclovir	Oral	500 mg a 1 g 2 o 3 veces al día	
	Famciclovir	Oral	500 mg 2 veces al día <sup>c</sup>	
<b>Herpes simple bucolabial (recurrente)<sup>e</sup></b>	Penciclovir	Tópica	Crema al 1.0% aplicada c/2 h por la fase diurna, por 4 días	El tratamiento acorta el tiempo de curación y la duración de los síntomas, en 0.5 a 1.0 días (en comparación con el placebo).
	Valaciclovir	Oral	2 g c/12 h por 1 día	El tratamiento iniciado con el primer síntoma disminuye un día la duración de la enfermedad.
	Famciclovir <sup>c</sup>	Oral	1 500 mg en una dosis, o 750 mg dos veces por un día	El tratamiento que se inicia en el transcurso de 1 h de iniciados los pródomos redujo el tiempo para la curación entre 1.8 y 2.2 días.
	Docosanol <sup>f</sup>	Tópica	Crema a 10% 5 veces al día hasta la curación	La aplicación al aparecer los primeros síntomas, acorta un día en el tiempo de curación.

(continúa)



**CUADRO 178-1** Quimioterapia y quimioprofilaxis con antivirales (*Continuación*)

Infeción	Fármaco	Vía	Dosis	Comentario
<b>Queratitis por herpes simple</b>	Trifluridina	Tópica	1 gota de solución oftálmica a 1% c/2 h mientras la persona está despierta (máximo, 9 gotas al día)	El tratamiento se debe iniciar por un oftalmólogo.
	Vidarabina	Tópica	Tira de 1.25 cm de pomada oftálmica a 3% 5 veces al día	
<b>Herpes zoster: hospedador inmunocompetente</b>	Valaciclovir	Oral	1 g 3 veces al día por 7 días	El valaciclovir puede ser más eficaz que el aciclovir para el alivio del dolor; por lo demás, ejerce un efecto similar en las lesiones cutáneas y se debe administrar en término de 72 h de iniciado el exantema.
	Famciclovir	Oral	500 mg c/8 h por 7 días	La neuralgia posherpética dura menos que con el placebo. En un estudio comparativo, el famciclovir presentó eficacia global semejante a la del aciclovir. Se debe usar 72 h o menos, después de haber comenzado el exantema.
	Aciclovir	Oral	800 mg 5 veces al día por 7-10 días	El aciclovir hace la resolución de las lesiones cutáneas más rápida en comparación con el placebo y genera alivio de los síntomas agudos si se administra en término de 72 h de haber comenzado el exantema. En combinación con dosis decrecientes de prednisona, el aciclovir mejora la calidad de la vida.
<b>Herpes zoster: hospedador inmunodeficiente</b>	Aciclovir	IV	10 mg/kg c/8 h por 7 días	La eficacia en el zoster localizado es más notable si el tratamiento se inicia en fecha temprana. El foscarnet se puede utilizar contra infecciones por VZV resistentes al aciclovir.
	Famciclovir	Oral	500 mg 3 veces al día por 10 días <sup>c</sup>	
<b>Herpes zoster oftálmico</b>	Aciclovir	Oral	600-800 mg 5 veces al día por 10 días	El tratamiento disminuye las complicaciones oculares, incluidas la queratitis y la uveítis oculares.
	Valaciclovir	Oral	1 g 3 veces al día por 7 días	
	Famciclovir	Oral	500 mg 3 veces al día por 7 días	
<b>Condiloma acuminado</b>	IFN- $\alpha$ 2b	Intralesional	1 millón de U por verruga (máximo, 5), 3 veces a la semana por 3 semanas	El tratamiento directo en la lesión produce regresión de las verrugas, pero las lesiones suelen reaparecer. La administración parenteral puede ser útil si son numerosas las lesiones.
	IFN- $\alpha$ n3	Intralesional	250 000 U por verruga (máximo, 10) 2 veces por semana hasta un total de 8 semanas	
<b>Hepatitis B crónica</b>	IFN- $\alpha$ 2b	SC	5 millones de U/día o 10 millones de U 3 veces por semana por 16-24 semanas	HBeAg y DNA son eliminados en 33-37% de los casos. También se observa mejoría histopatológica.
	IFN- $\alpha$ 2a pegilado	SC	180 $\mu$ g semanalmente por 48 semanas	Las concentraciones de ALT recuperan la normalidad en 39% de los pacientes, y se presenta mejoría histológica en 38%.
	Lamivudina	Oral	100 mg/día por 12-18 meses; 150 mg 2 veces al día como parte del tratamiento para la infección por VIH	La monoterapia con lamivudina se tolera bien y es efectiva para la reducción de las cifras de DNA de HBV, la normalización de las concentraciones de ALT y el mejoramiento de la histopatología. Sin embargo, se desarrolla resistencia en 24% de los receptores cuando el fármaco se utiliza como monoterapia por un año.
	Dipivoxilo de adefovir	Oral	10 mg/día por 48 meses	La normalización de la concentración de ALT se corrobora en 48 a 72% de los pacientes que reciben el fármaco y hay una mejoría en la arquitectura histopatológica del hígado en 53-64% de ellos. El adefovir es eficaz en la hepatitis B resistente a lamivudina. Es importante vigilar en forma seriada la función renal.
	Entecavir	Oral	0.5 mg/día por 48 semanas (1 mg/día si el HBV es resistente a la lamivudina)	La normalización de ALT se observa en 68-78% de pacientes que reciben el fármaco y la desaparición de HBeAg en 21% de ellos. El entecavir es activo contra HBV resistente a lamivudina.
	Telbivudina	Oral	600 mg/día por 52 semanas	La cifra de DNA del HBV se reduce $>5 \log_{10}$ copias/ml y se normalizan las concentraciones de ALT en 74 a 77% a los pacientes, en tanto se observa mejoría de la histopatología en 65 a 67%. Se desarrolla resistencia en 9 a 22% de los pacientes después de 2 años de tratamiento. Pueden presentarse elevación de las concentraciones de CPK y miopatía.
	Tenofovir	Oral	300 mg/día por 48 semanas	Las concentraciones de ALT recuperan la normalidad en 68 a 76% de los pacientes, y la histopatología hepática mejora en 72 a 74% de los individuos. La resistencia es rara con el tratamiento que dura un máximo de 2 años.

(continúa)

**CUADRO 178-1** Quimioterapia y quimioprofilaxis con antivirales (*Continuación*)

Infección	Fármaco	Vía	Dosis	Comentario
<b>Hepatitis C crónica</b>	IFN- $\alpha$ 2a o IFN- $\alpha$ 2b	SC	3 millones de U 3 veces por semana por 12 a 24 meses	Se observa SVR en 20 a 30% de los pacientes. También se observa normalización de las concentraciones de ALT y mejoría de la histopatología hepática.
	IFN- $\alpha$ 2b/ribavirina	SC (IFN)/oral (ribavirina)	3 millones de U 3 veces por semana (IFN)/1 000-1 200 mg/día (ribavirina) por 6-12 meses	El tratamiento combinado permite lograr SVR hasta en 40-50% de todos los pacientes.
	IFN- $\alpha$ 2b pegilado	SC	1.5 $\mu$ g por semana por 48 semanas	La menor eliminación de los interferones pegilados, en comparación con el interferón habitual, permite administrarlos 1 vez por semana. Las presentaciones pegiladas al parecer son mejores que los interferones habituales en cuanto a tolerabilidad y eficacia, ya sea como productos solos o en combinación con la ribavirina, y han sustituido en gran medida a los IFN estándares para el tratamiento de la hepatitis C. Se observa SVR en 42-51% de los individuos con genotipo 1 y en 76-82% de los infectados con genotipo 2 o 3.
	IFN- $\alpha$ 2a pegilado	SC	180 $\mu$ g c/semana por 48 semanas	
	IFN- $\alpha$ 2b pegilado/ribavirina	SC (IFN)/oral (ribavirina)	1.5 $\mu$ g/kg semanalmente (IFN)/800-1 400 mg al día (ribavirina) por 24-48 semanas	
	IFN- $\alpha$ 2a pegilado/ribavirina	SC (IFN)/oral (ribavirina)	180 $\mu$ g semanalmente (IFN)/800-1 200 mg al día (ribavirina) por 24-48 semanas	
	IFN-alfacon	SC	9-15 $\mu$ g 3 veces por semana por 6-12 meses	Las dosis de 9 y 15 $\mu$ g son equivalentes a las dosis de IFN- $\alpha$ 2a e IFN- $\alpha$ 2b de 3 y 5 millones de U, respectivamente.
<b>Hepatitis D crónica</b>	IFN- $\alpha$ 2a o IFN- $\alpha$ 2b	SC	9 millones de U 3 veces por semana por 12 meses	No se ha definido la eficacia global ni el régimen óptimo y duración del tratamiento. Las tasas de respuesta varían con el estudio.
	IFN- $\alpha$ 2b pegilado	SC	1.5 $\mu$ g c/semana por 48 semanas	
	IFN- $\alpha$ 2a pegilado	SC	180 $\mu$ g c/semana por 48 semanas	

<sup>a</sup> Para consultar las recomendaciones detalladas con base en el peso y para lactantes menores de un año, consúltese la página [www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm](http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm).

<sup>b</sup> La amantadina y la rimantadina no se recomiendan para uso de rutina debido a la resistencia generalizada que existe en los virus A/H3N2 y en los de la pandemia A/H1N1 de 2009-2010. Su uso podría valorarse si se restablece la sensibilidad.

<sup>c</sup> La *Food and Drug Administration* (FDA) no ha aprobado el fármaco para esta indicación.

<sup>d</sup> Aprobado por la FDA para tratamiento de individuos infectados por virus de inmunodeficiencia humana.

<sup>e</sup> Se refiere que la suspensión de aciclovir (en dosis de 15 mg/kg VO hasta un máximo de 200 mg por toma) que se administra durante siete días es efectiva para el tratamiento de la gingivostomatitis herpética primaria en niños.

<sup>f</sup> Ingrediente activo: alcohol benzílico. Se puede conseguir sin receta.

**Abreviaturas:** ALT, aminotransferasa de alanina; CMV, citomegalovirus; CPK, fosfoquinasa de creatina; HBeAg, antígeno e de hepatitis B; HBV, virus de hepatitis B; HSV, virus de herpes simple; IFN, interferón; RSV, virus sincitial respiratorio; SVR, respuesta viral sostenida; VZV, virus de varicela-zoster; h, hora.

La resistencia a los inhibidores de neuraminidasa puede surgir a causa de cambios en la enzima neuraminidasa del virus, modificaciones en la hemaglutinina que los vuelve más resistentes a las acciones de la neuraminidasa o por ambos mecanismos. Las cepas aisladas con resistencia a oseltamivir (las más de las veces por efecto de la mutación H275Y, que hace que el residuo de histidina en la neuraminidasa cambie por tirosina) conservan su sensibilidad al zanamivir. Ciertas mutaciones confieren resistencia tanto a oseltamivir como zanamivir (p. ej., I223R, que hace que la isoleucina sea sustituida por arginina). Los mecanismos de acción de los inhibidores de la neuraminidasa son diferentes de los adamantanos (véase más adelante en este capítulo), razones por las cuales el zanamivir y el oseltamivir son eficaces contra cepas del virus de gripe A resistentes a la amantadina y la rimantadina.

El uso apropiado de los fármacos antivirales contra los agentes de la gripe depende del conocimiento de las pautas de resistencia de las cepas circulantes. Por ejemplo, en la temporada de influenza (gripe) 2008-2009, los virus de gripe A/H3N2 circulantes presentaron sensibilidad tanto al oseltamivir como al zanamivir, en tanto los virus A/H1N1 de la temporada también eran sensibles al zanamivir pero resistentes al oseltamivir. Por otra parte, los virus de la pandemia A/H1N1 que circularon entre 2009 y 2010 conservaban su sensibilidad tanto a zanamivir como a oseltamivir, con pocas excepciones en el último caso. La información actualizada sobre las pautas de resistencia de los virus circulantes en Estados Unidos a los fármacos antivirales pueden consultarse en la página electrónica [www.cdc.gov/flu](http://www.cdc.gov/flu), de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC).

La *Food and Drug Administration* (FDA), de Estados Unidos ha aprobado al zanamivir y al oseltamivir para tratar la gripe en adultos y en niños (de siete años de edad o más en el caso del zanamivir y de un año de edad o más en el del oseltamivir) que hayan presentado sintomatología por dos días o menos. Se ha aprobado el empleo del oseltamivir como profiláctico contra la gripe en personas de un año de edad o mayores, y del zanamivir en las de cinco años o mayores (cuadro 178-1). Los lineamientos para el uso del oseltamivir en niños menores de un año pueden consultarse en la página electrónica de los CDC, como se indica en la nota al pie del cuadro 178-1.

El peramivir, un inhibidor de la neuraminidasa que se encuentra en investigación y puede administrarse por vía intravenosa a pacientes en quienes se considera necesaria tal intervención, se encuentra disponible para estudios clínicos a través del laboratorio que lo produce. Los virus con resistencia al oseltamivir por lo general muestran disminución de la sensibilidad al peramivir.

#### ■ AMANTADINA Y RIMANTADINA

La amantadina y la rimantadina, compuestos muy similares, son aminos simétricas primarias que poseen actividad exclusivamente contra virus de gripe A. Se ha demostrado que una y otra son eficaces en la profilaxis y el tratamiento de las infecciones de gripe A en humanos, desde hace más de 45 años. Se observó resistencia frecuente a los fármacos en los virus de gripe A/H3N2 de la temporada 2005-2006 y continuó detectándose entre 2008 y 2009. Los virus de gripe A/H1N1 de la pandemia 2009-2010 también presentaban resistencia a la amantadina y la rimantadina.

tadina. Por esta razón, no se recomienda su uso, salvo que se sepa que el virus individual de gripe A es sensible a ellas. Los dos fármacos actúan al inhibir la función del conducto iónico de la proteína de matriz M2 del virus de gripe A, de la cual depende la pérdida o desprendimiento apropiado de la cápside viral. La sustitución de un solo aminoácido en sitios críticos en la proteína M2 hace que el virus sea resistente a los dos medicamentos.

En estudios a gran escala en adultos jóvenes y en estudios de menor extensión en niños y ancianos se ha demostrado que la amantadina y la rimantadina son eficaces en la profilaxis de la gripe A. En estos estudios se obtuvieron tasas de eficacia de 55 a 80% en la prevención de infecciones de tipo gripal e incluso se comunicaron índices más altos cuando se calcularon tasas de afección por virus específicos. También se ha demostrado la eficacia de la amantadina y la rimantadina en el tratamiento de la gripe A en estudios realizados principalmente en adultos jóvenes y, en menor grado, en niños. La administración de estos compuestos 24 a 72 h después del inicio de la enfermedad logró una reducción de casi 50% de la duración de los signos y síntomas, en comparación con un grupo tratado con placebo. Su eficacia sobre los signos y síntomas ha demostrado ser superior a la de los analgésicos antipiréticos más usuales. Se tienen solamente informes aislados sobre la eficacia de la amantadina o la rimantadina en la profilaxis o el tratamiento de las complicaciones de la gripe (p. ej., la neumonía).

La amantadina y la rimantadina sólo existen como preparados orales y por lo general se administran a los adultos una o dos veces al día en dosis de 100 a 200 mg/día. A pesar de su semejanza estructural, la farmacocinética de estos dos compuestos es diferente. La amantadina no se metaboliza y se excreta casi totalmente por el riñón, con una semivida de 12 a 17 h y unas concentraciones plasmáticas máximas de 0.4 µg/ml. En cambio, la rimantadina experimenta metabolismo importante, formando derivados hidroxilados y tiene una semivida de 30 h. Sólo se recupera en la orina entre 30 y 40% de la dosis administrada por vía oral. Las concentraciones plasmáticas máximas de la rimantadina son aproximadamente la mitad de las de la amantadina, pero la rimantadina alcanza una mayor concentración en las secreciones respiratorias que la amantadina. Para la profilaxis, estos compuestos se deben administrar diariamente durante el período de riesgo (es decir, mientras dura la exposición). Como tratamiento, la amantadina o la rimantadina se administra durante cinco a siete días.

Aunque estos compuestos se toleran bien, 5 a 10% de los pacientes que toman amantadina sufre efectos secundarios leves sobre el sistema nervioso central que consisten principalmente en mareos, ansiedad, insomnio y dificultad para concentrarse. Estas molestias desaparecen pronto al suspender el tratamiento. En dosis de 200 mg/día, la rimantadina se tolera mejor que la amantadina; en estudios a gran escala en adultos jóvenes, los efectos secundarios no fueron más frecuentes en quienes tomaban rimantadina que en quienes recibían un placebo. Se han descrito también crisis convulsivas y agravamiento de la insuficiencia cardíaca en los enfermos tratados con amantadina, aunque no se ha establecido una relación causal. Se debe reducir la dosis de amantadina a 100 mg/día o menos en los pacientes con insuficiencia renal [es decir, en casos de tasas de depuración de creatinina ( $Cr_{Cl}$ , *creatinine clearance*) <50 ml/min] y en el anciano. Se debe utilizar una dosis de rimantadina de 100 mg/día en los pacientes con  $Cr_{Cl}$  <10 ml/min y en el anciano.

## ■ RIBAVIRINA

La ribavirina es un análogo sintético de los nucleósidos que inhibe diversos virus DNA y RNA. El mecanismo de acción de la ribavirina no está totalmente precisado y puede ser diferente en los distintos tipos de virus. El 5'-monofosfato de ribavirina bloquea la conversión del 5'-monofosfato de inosina en 5'-monofosfato de xantósina e interfiere en la síntesis de los nucleótidos de guanina, así como en la síntesis del DNA y del RNA. El 5'-monofosfato de ribavirina inhibe también el encaquetamiento del RNA mensajero específico del virus en ciertos sistemas virales.

La administración de ribavirina en aerosol de partículas finas a niños pequeños hospitalizados con infección por virus sincitial respiratorio (RSV, *respiratory syncytial virus*) aportó beneficio clínico y mejoró la oxigenación de acuerdo con algunos estudios (siete de 11). Si bien el uso de ribavirina está autorizado para el tratamiento de lactantes hospitalizados

con infección por RSV, la *American Academy of Pediatrics* recomienda que su uso se valore con base individual y no se aplique como rutina en esos casos. La ribavirina en aerosol también se ha administrado a niños mayores y adultos (lo que incluye a pacientes inmunodeprimidos) con infección grave por RSV y virus de parainfluenza, así como en niños mayores y adultos con infección por virus de la gripe tipos A y B, no obstante no quedan claros los beneficios que aporta ese tratamiento, si es que existen. En las infecciones por RSV, la ribavirina se administra frecuentemente combinada con inmunoglobulinas específicas contra el virus.

La administración oral de ribavirina no ha sido eficaz en el tratamiento de las infecciones por el virus de la gripe A. La administración oral o intravenosa de ribavirina ha disminuido la mortalidad entre los pacientes con fiebre de Lassa; en este sentido ha demostrado ser particularmente eficaz cuando se administra en los seis primeros días de la enfermedad. Se ha comunicado la eficacia clínica de la ribavirina intravenosa en el tratamiento de la fiebre hemorrágica con síndrome renal causado por el virus Hanta y como tratamiento para la fiebre hemorrágica argentina. Se ha recomendado la ribavirina por vía oral para el tratamiento de la fiebre hemorrágica del Congo-Crimea. Los datos de una investigación abierta sugirieron que la ribavirina oral pudiera ser benéfica para el tratamiento de la encefalitis por virus Nipah. No se han obtenido beneficios netos con el uso de ribavirina intravenosa (IV) en individuos con el síndrome pulmonar de virus Hanta en Estados Unidos. La administración oral de ribavirina reduce las aminotransferasas séricas en los pacientes con infección crónica por el virus de hepatitis C (HCV, *hepatitis C virus*); puesto que no parece reducir las concentraciones séricas del RNA del HCV, no se ha dilucidado el mecanismo de este efecto. El fármaco aporta un efecto beneficioso adicional si se toma en dosis de 800 a 1 200 mg/día por vía oral en combinación con el interferón (IFN)  $\alpha 2b$  o  $\alpha 2a$  (véase más adelante en el presente capítulo) y se han aprobado las combinaciones de ribavirina e IFN para tratar casos de infección crónica por virus de hepatitis C. La ribavirina por vía oral en dosis altas (800 a 1 000 mg/día) se ha acompañado de efectos tóxicos reversibles sobre la hematopoyesis, hecho que no se ha observado con la ribavirina en aerosol, al parecer porque por esta vía su absorción general es escasa. La administración de la ribavirina en aerosol se tolera bien, aunque en ocasiones se vincula con broncoespasmo, exantema o irritación conjuntival. Se debe administrar bajo estrecha supervisión (en particular en situaciones de respiración asistida, en las que se puede producir la precipitación del fármaco). Los profesionales sanitarios que han estado expuestos al fármaco han experimentado toxicosis leve, con irritación ocular y de las vías respiratorias. Debido a que la ribavirina es mutágena, teratógena y embriotóxica, su uso está contraindicado durante la gestación. Su administración en aerosol supone un riesgo para las profesionales sanitarias embarazadas. Debido a que la depuración de la ribavirina ocurre sobre todo a través de los riñones, se necesita reducir su dosificación cuando existe disfunción renal significativa.

## FÁRMACOS ANTIVIRALES CON ACTIVIDAD CONTRA INFECCIONES POR VIRUS HERPÉTICOS

### ■ ACICLOVIR Y VALACICLOVIR

El aciclovir es un inhibidor muy potente y selectivo de la replicación de ciertos virus herpéticos, como el virus del herpes simple (HSV, *herpes simplex virus*) tipo 1, el virus de herpes simple tipo 2 (HSV-2), el virus de la varicela zoster (VZV, *varicella-zoster virus*) y el virus de Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*). Es relativamente ineficaz en las infecciones del ser humano por citomegalovirus (CMV); sin embargo, algunos estudios han indicado su eficacia en la prevención de la enfermedad vinculada al CMV en pacientes inmunodeprimidos. El valaciclovir, el L-valilo éster del aciclovir, es convertido prácticamente por completo en aciclovir por hidrólisis intestinal y hepática después de su administración oral. Presenta ventajas farmacocinéticas respecto al aciclovir: muestra una biodisponibilidad oral bastante mayor que el aciclovir administrado por vía oral, alcanza concentraciones sanguíneas más altas y se administra con menor frecuencia que el aciclovir (dos o tres veces al día, en lugar de cinco veces).

La gran selectividad del aciclovir se relaciona con su mecanismo de acción, que exige que este compuesto se fosforile primero para formar monofosfato de aciclovir. Esta fosforilación se produce de modo eficaz



en las células infectadas por los virus herpéticos gracias a una timidina-cinasa codificada por el virus. En las células de los mamíferos sin infectar tiene lugar una escasa fosforilación del aciclovir, de manera que este fármaco se concentra en las células infectadas por el virus herpético. Gracias a las cinasas de las células hospedadoras, el monofosfato de aciclovir se convierte a continuación en trifosfato, que es un potente inhibidor de la DNA polimerasa inducida por el virus y, en cambio, tiene un efecto relativamente escaso sobre la DNA polimerasa de las células del hospedador. El trifosfato de aciclovir se puede incorporar también al DNA del virus, con terminación prematura de la cadena.

El aciclovir se presenta en preparados para administración intravenosa y oral y para uso tópico, mientras que el valaciclovir existe en formulación oral. El aciclovir intravenoso es sumamente eficaz en el tratamiento de las infecciones mucocutáneas por HSV en hospedadores inmunodeprimidos, disminuyendo la duración de la enfermedad, la intensidad del dolor y la eliminación del virus. Si se administra en forma profiláctica durante periodos de intensa supresión inmunitaria (p. ej., en la quimioterapia de la leucemia o el trasplante) y antes de la aparición de las lesiones, el aciclovir intravenoso reduce también la frecuencia de la enfermedad vinculada al HSV. Al interrumpir la profilaxis, las lesiones reinciden. También se ha demostrado que el aciclovir intravenoso resulta eficaz en el tratamiento de la encefalitis por HSV.

El virus de la varicela-zoster suele ser menos sensible al aciclovir que el HSV, por lo que se deben usar dosis mayores de este fármaco para tratar las infecciones por el VZV. En los enfermos inmunodeprimidos con herpes zoster, el aciclovir IV reduce la frecuencia de diseminaciones cutáneas y de complicaciones viscerales y (en un estudio comparativo) fue más eficaz que la vidarabina. El aciclovir, administrado en dosis orales de 800 mg cinco veces al día, tuvo efecto benéfico moderado sobre las lesiones locales del herpes zoster, tanto en enfermos inmunodeprimidos como en los pacientes con una respuesta inmunitaria normal. La combinación del aciclovir con una dosis decreciente de prednisona pareció ser más eficaz que el aciclovir solo en términos de calidad de vida en pacientes inmunocompetentes mayores de 50 años de edad con herpes zoster. Un estudio comparativo de aciclovir (800 mg por vía oral cinco veces al día) y valaciclovir (1 g por vía oral tres veces al día) en pacientes inmunocompetentes con herpes zoster indicó que este último fármaco puede ser más eficaz en relación con la resolución del dolor vinculado al zoster. En un estudio controlado con placebo, el aciclovir por vía oral (600 mg cinco veces al día) disminuyó las complicaciones del herpes zoster oftálmico.

En la varicela se obtiene un pequeño beneficio clínico global cuando se comienza la administración de aciclovir por vía oral en las 24 h siguientes de haber comenzado el exantema en niños por lo demás sanos (20 mg/kg hasta un máximo de 800 mg, cuatro veces al día) o en adultos con la misma característica (800 mg cinco veces al día). También se ha comunicado la eficacia del aciclovir intravenoso en el tratamiento de los niños inmunodeprimidos con varicela.

El principal uso del aciclovir corresponde al tratamiento de las infecciones genitales por HSV. En la infección genital primaria por HSV, tanto los preparados orales como los intravenosos de aciclovir y los preparados orales de valaciclovir han reducido la duración de los síntomas, han disminuido la eliminación del virus y han apresurado la curación. El aciclovir y el valaciclovir orales tuvieron también un efecto discreto en el tratamiento de las infecciones genitales recidivantes por HSV. Sin embargo, el fracaso del tratamiento de la enfermedad primaria o recurrente en lo relativo a la reducción de la frecuencia de las recurrencias posteriores ha indicado que el aciclovir es ineficaz para eliminar la infección latente. Se ha demostrado que la administración oral crónica de aciclovir durante uno a seis años o más, o la administración de valaciclovir durante un año o más, reducen sustancialmente la frecuencia de recidivas mientras persiste el tratamiento, aunque las lesiones reaparecen al interrumpir la medicación. En un estudio, la terapéutica supresora con valaciclovir (500 mg una vez al día durante ocho meses), disminuyó 50% la transmisión de infecciones genitales por HSV-2 en parejas discordantes. Se observó un efecto pequeño en el herpes labial (acortó en un día la duración de la enfermedad) cuando se administró valaciclovir al detectar el primer síntoma de la lesión, en dosis de 2 g cada 12 h durante un día. En los enfermos con sida, la administración crónica o intermitente de aciclovir se ha vinculado con la aparición de cepas de HSV y VZV resistentes a la acción del fármaco, así

como con la aparición de fracasos clínicos. El mecanismo más frecuente de resistencia es una deficiencia de timidina-cinasa inducida por el virus. Los pacientes con infecciones por HSV y VZV resistentes al aciclovir con frecuencia responden al foscarnet.

Dado que existen preparados para uso oral e intravenoso, hay pocas indicaciones para el aciclovir tópico, aunque el tratamiento de este tipo ha ofrecido efectos beneficiosos moderados en el herpes simple genital primario y el herpes simple mucocutáneo en inmunodeprimidos.

En conjunto, el aciclovir se tolera muy bien y por lo general carece de efectos tóxicos. El más frecuente ha sido la disfunción renal, sobre todo después de administrarlo rápidamente por vía intravenosa o cuando los enfermos no están bien hidratados. En algunos casos se han descrito alteraciones del sistema nervioso central, como letargo y temblores, principalmente en los enfermos inmunodeprimidos. Sin embargo, no se ha aclarado si estas manifestaciones se relacionan con el aciclovir, otros tratamientos simultáneos o la infección subyacente. El aciclovir se elimina principalmente sin metabolizarse por el riñón, tanto por filtración glomerular como por secreción tubular. Cerca de 15% de la dosis administrada se metaboliza en 9-[(carboximetoxi)metil]guanina u otros metabolitos secundarios. En los enfermos con depuración de creatinina inferiores a 50 ml/min está indicado reducir la dosis. La semivida del aciclovir es de aproximadamente 3 h en los adultos normales y las concentraciones máximas séricas después de una infusión intravenosa de 5 mg/kg durante 1 h son de 9.8 µg/ml. Por vía oral, el aciclovir se absorbe aproximadamente en 22% y tras la administración de una dosis de 200 mg se obtienen concentraciones máximas en plasma de 0.3 a 0.9 µg/ml. El aciclovir penetra relativamente bien en el líquido cefalorraquídeo (LCR), donde sus concentraciones son de la mitad de las plasmáticas.

En dosis altas el aciclovir produce rotura de los cromosomas, pero su administración a embarazadas no se ha vinculado con anomalías fetales. No obstante, es preciso valorar con todo cuidado sus riesgos y beneficios potenciales antes de utilizar este fármaco durante la gestación.

El valaciclovir tiene una biodisponibilidad tres a cinco veces superior a la del aciclovir. La curva de concentración-tiempo del valaciclovir, administrado en una dosis de 1 g por vía oral (PO) tres veces al día, es similar a la del aciclovir, administrado en una dosis de 5 mg/kg por vía intravenosa cada 8 h. Los perfiles de seguridad del valaciclovir y el aciclovir son similares, aunque se han comunicado casos de púrpura trombótica trombocitopénica/síndrome hemolítico-urémico en los pacientes inmunodeprimidos que habían recibido dosis altas (8 g/día) de valaciclovir. Se ha aprobado el uso del valaciclovir para tratar el herpes zoster y para combatir las infecciones iniciales recurrentes de genitales por HSV y el herpes labial en adultos inmunocompetentes y también como tratamiento supresor del herpes genital. No se ha estudiado ampliamente en otras infecciones por HSV o VZV, pero muchos expertos utilizan el valaciclovir y no el aciclovir oral en situaciones clínicas en que solamente este último ha sido aprobado, lo cual se ha debido a las mejores características farmacocinéticas del valaciclovir y a una posología más cómoda.

## ■ CIDOFOVIR

El cidofovir es un análogo fosfonato de la citosina. Su principal indicación son las infecciones por CMV, en particular las retinitis, pero es activo frente a diversos tipos de virus herpéticos, entre ellos el HSV, el herpesvirus humano (HHV, *human herpesvirus*) tipo 6, el HHV 8 y otros virus de DNA como el poliomavirus, el del papiloma, adenovirus y los poxvirus, incluidos los virus de la viruela y la vaccinia o viruela bovina. El cidofovir no requiere la fosforilación inicial por las cinasas inducidas por el virus; este fármaco se fosforila por acción de las enzimas de la célula hospedadora difosfato de cidofovir, que es un inhibidor competitivo de las polimerasas de DNA virales y, en menor medida, de las polimerasas de DNA de la célula hospedadora. La incorporación del difosfato de cidofovir lentifica o termina el alargamiento de la cadena de DNA naciente. El cidofovir es activo frente a HSV aislados resistentes al aciclovir debido a la ausencia o alteración de la timidina-cinasa, así como contra los escasos CMV resistentes al ganciclovir por mutaciones del gen UL97. Las cepas aisladas de CMV con resistencia al ganciclovir por efecto de mutaciones UL54 con frecuencia son también resistentes al cidofovir. El cidofovir suele ser activo frente a CMV resistentes al foscarnet, aunque se han descrito resistencias cruzadas al foscarnet.

Este fármaco tiene una biodisponibilidad oral escasa y se administra por vía intravenosa. Se elimina fundamentalmente por el riñón y su semivida plasmática es de 2.6 h. La semivida intracelular del difosfato de cidofovir superior a 48 h es la base del régimen de dosificación recomendado de 5 mg/kg una vez por semana durante las dos primeras semanas y a continuación 5 mg/kg cada tercera semana. El principal efecto tóxico del cidofovir es la lesión de los túbulos renales proximales, que se manifiesta por una elevación de los valores de creatinina sérica y por proteinuria. El riesgo de nefrotoxicosis se reduce por medio de una hidratación salina energética y por medio de la administración simultánea de probenecid. También pueden aparecer neutropenia, exantemas y tolerancia digestiva.

El cidofovir intravenoso se ha aprobado para el tratamiento de la retinitis por CMV en los enfermos de sida que no toleran el ganciclovir o el foscarnet o en quienes ha fracasado el tratamiento con estos fármacos. En un estudio controlado, una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg a la semana administrada a enfermos de sida redujo el avance de la retinitis por CMV respecto de lo observado con dosis de 3 mg/kg. El cidofovir por vía intravítrea se utiliza para el tratamiento de la retinitis por CMV, pero se relaciona con toxicidad significativa. Se han comunicado informes aislados de la eficacia del tratamiento con cidofovir intravenoso para las infecciones mucocutáneas por HSV resistentes al aciclovir. De igual forma, se han señalado beneficios del cidofovir tópico en estas infecciones en los pacientes con infección por el VIH. Se ha descrito ocasionalmente el uso del cidofovir IV en infecciones adenovirales diseminadas, en sujetos inmunodeficientes, así como en infecciones genitourinarias por virus BK en receptores de trasplante renal; sin embargo, su eficacia en estas circunstancias no se ha definido, si es que la tiene.

#### ■ FOMIVIRSEN

El fomivirsen es el primer oligonucleótido antisentido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para su aplicación en el ser humano. Este oligonucleótido fosforotioato, con una longitud de 21 nucleótidos, inhibe la replicación del CMV por medio de la interacción con el RNA mensajero (mRNA) del CMV. El fomivirsen es complementario de los transcritos del mRNA de la principal región precoz inmediata 2 (IE2, *immediate early region 2*) del CMV, que codifica las proteínas que regulan la expresión génica del virus. Además de su mecanismo de acción antisentido, el fomivirsen puede ejercer actividad contra el CMV por medio de la inhibición de la adsorción viral a las células, así como por la inhibición directa de la replicación del virus. Debido a su diferente mecanismo de acción, el fomivirsen es activo frente a CMV que son resistentes a los análogos de nucleósidos o nucleótidos, como el ganciclovir, el foscarnet o el cidofovir.

El fomivirsen ha sido aprobado para la administración intravítrea en el tratamiento de la retinitis por CMV en los enfermos de sida que no han respondido a otros tratamientos o que no los toleran. Las inyecciones de 330 mg por dos semanas seguidas de dosis de mantenimiento de 330 mg mensualmente reduce de modo significativo el avance de la retinitis por CMV. La principal toxicidad es la inflamación ocular (incluidas la vitritis y la iritis), que suele responder a los glucocorticoides tópicos.

#### ■ GANCICLOVIR Y VALGANCICLOVIR

El ganciclovir es un análogo del aciclovir que posee actividad frente a todos los HSV y VZV y una actividad notablemente más alta que el aciclovir frente al CMV. El trifosfato de ganciclovir inhibe la DNA polimerasa del CMV y se puede incorporar al DNA del CMV, con la consiguiente terminación del alargamiento del DNA del virus. En las células infectadas por HSV y VZV, el ganciclovir se fosforila por la acción de timidinacinasas codificadas por el virus; en las células infectadas por CMV se fosforila por la acción de una cinasa del virus codificada por el gen UL97. El ganciclovir trifosfato se encuentra presente en concentraciones 10 veces superiores en las células infectadas por CMV que en las células sin infectar. El ganciclovir ha sido autorizado oficialmente para el tratamiento de la retinitis por CMV en los pacientes inmunodeprimidos y para la profilaxis de la enfermedad por CMV en receptores de trasplante. Se utiliza mucho para tratar otros síndromes vinculados al CMV, como la neumonía, las infecciones esofagogastrintestinales, la hepatitis y las enfermedades “consuntivas”.

El ganciclovir se expende en presentación intravenosa u oral. La biodisponibilidad del fármaco por vía oral es pequeña (5 a 9%), razón por la cual se deben administrar por esa vía dosis relativamente grandes (1 g tres veces al día). El valganciclovir ha sustituido en gran medida al ganciclovir oral y el éster L-valilo del ganciclovir. El valganciclovir se absorbe satisfactoriamente por esta vía, tiene una biodisponibilidad de 60% y se hidroliza pronto hasta la forma de ganciclovir en el intestino y el hígado. El área debajo de la curva correspondiente a una dosis de 900 mg de valganciclovir es equivalente a la de 5 mg de ganciclovir/kg de peso por vía intravenosa, aunque las concentraciones séricas máximas son ~40% menores que las del valganciclovir. La semivida sérica es de 3.5 h luego de la administración intravenosa de ganciclovir y de 4.0 h después de la administración oral de valganciclovir. El ganciclovir se excreta sin cambios en especial a través de los riñones, y su dosificación debe reducirse cuando existe insuficiencia renal. El tratamiento con ganciclovir en la dosis IV que se usa con más frecuencia (es decir, 5 mg/kg cada 12 h durante 14 a 21 días) puede sustituirse por valganciclovir (900 mg VO dos veces por día) una vez que el paciente tiene capacidad para tolerar el tratamiento oral. Su dosis de mantenimiento es de 5 mg/kg IV por día o cinco veces por semana en el caso del ganciclovir, y de 900 mg por vía oral una vez al día para el valganciclovir. Se necesita ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal. Para combatir la retinitis por CMV también se ha utilizado el ganciclovir intraocular por inyección intravítrea o implante intraocular.

El ganciclovir resulta eficaz como profiláctico contra la enfermedad por CMV en personas que han recibido trasplante de un órgano o de médula. El ganciclovir oral administrado con fines profilácticos en sujetos con sida y recuentos de linfocitos T CD4+ menores de 100 células/ $\mu$ l ha logrado protección contra la aparición de retinitis por CMV. Sin embargo, no se han definido los beneficios a largo plazo de esta estrategia profiláctica en personas con sida y casi ningún experto recomienda la formulación oral del fármaco con ese fin. Como se señaló, el valganciclovir ha sustituido al ganciclovir oral en situaciones en que se plantea la posibilidad de profilaxis o tratamiento oral.

La administración de ganciclovir se ha vinculado a una profunda depresión de la médula ósea, en particular neutropenia, que limita en grado importante su uso en muchos pacientes. La toxicidad sobre la médula ósea se potencia si se utilizan simultáneamente otros supresores de la médula ósea, como la zidovudina o el mofetilo de micofenolato.

Se ha informado del aislamiento de cepas de CMV resistentes al ganciclovir en los pacientes que reciben el fármaco, en particular los enfermos con sida. Este tipo de resistencia se produce por una mutación del gen UL97 del virus o de la DNA polimerasa del virus. Los pocos virus resistentes al ganciclovir son sensibles al foscarnet (véase más adelante en este capítulo) o al cidofovir (véase antes en el presente capítulo).

#### ■ FAMCICLOVIR Y PENCICLOVIR

El famciclovir es el diacetil 6-desoxiéster del penciclovir, un análogo de la guanósina. El famciclovir se absorbe bien por vía oral, con una biodisponibilidad de 77% y se convierte pronto en penciclovir por medio de la desacetilación y oxidación en intestino e hígado. El espectro de actividad y el mecanismo de acción del penciclovir son similares a los del aciclovir, por lo que el penciclovir no es activo frente a los virus resistentes al aciclovir. Sin embargo, algunos virus resistentes a aciclovir que muestran alteración de la timidinacinasas o de la especificidad del sustrato de la DNA polimerasa, pudieran ser sensibles al penciclovir. El penciclovir se fosforila al principio por la acción de una timidinacinasas codificada por el virus y a continuación por acción de cinasas celulares a trifosfato de penciclovir, que inhibe las polimerasas de DNA del HSV-1, HSV-2 y VZV, y EBV así como también el virus de hepatitis B (*hepatitis B virus*, HBV). La semivida sérica del penciclovir es de 2 h, pero la semivida intracelular del trifosfato de penciclovir es de 7 a 20 h, notablemente más larga que la del trifosfato de aciclovir. Este hecho constituye la base de una posología menos frecuente (dos veces al día) del famciclovir y no del aciclovir. El penciclovir se elimina predominantemente en la orina por filtración glomerular y secreción tubular. El intervalo recomendado entre una y otra dosis se debe ajustar en el caso de insuficiencia renal.

Los estudios clínicos con adultos inmunocompetentes con herpes zoster han demostrado que el famciclovir era superior al placebo en la

resolución de las lesiones cutáneas y la eliminación del virus, así como en el acortamiento de la duración de la neuralgia posherpética; además, en dosis de 500 mg cada 8 h, el famciclovir fue por lo menos tan eficaz como el aciclovir administrado por vía oral en una dosis de 800 mg cinco veces al día. El famciclovir también fue eficaz en el tratamiento del herpes zoster en los pacientes inmunodeprimidos. Los estudios clínicos han demostrado su eficacia en la supresión de las infecciones por HSV genital hasta por un año y en el tratamiento de los episodios iniciales y recurrentes de herpes genital. El famciclovir resulta eficaz en el tratamiento de las infecciones mucocutáneas por HSV en los pacientes con infección por VIH. La aplicación de crema de penciclovir a 1% reduce la duración y los signos y síntomas del herpes labial en los hospedadores inmunocompetentes (de 0.5 a un día) y ha sido autorizada para este uso por la FDA. El famciclovir en general se tolera bien, con algunos casos de cefalalgias, náusea y diarrea con frecuencias similares a las de los receptores de placebo. La administración de dosis altas de famciclovir durante dos años se asoció a una mayor incidencia de adenocarcinomas de mama en ratas hembra, pero se desconoce la importancia clínica de este efecto.

### ■ FOSCARNET

El foscarnet (ácido fosfonofórmico) es un compuesto que contiene pirofosfato y un potente inhibidor de los virus herpéticos, incluido el CMV. Inhibe las polimerasas de DNA virales en el lugar de unión al pirofosfato en concentraciones que tienen relativamente poco efecto en las polimerasas celulares. Debido a que el foscarnet no precisa fosforilación para ejercer su actividad antiviral, es activo frente a los aislados de HSV y de VZV resistentes al aciclovir por un déficit de timidinacinas, así como frente a gran parte de las cepas de CMV resistentes al ganciclovir. El foscarnet inhibe también la transcriptasa inversa del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y es activo frente a este virus *in vivo*.

El foscarnet es poco soluble y se debe administrar por vía intravenosa en una bomba de infusión en solución diluida a lo largo de 1 a 2 h. La semivida plasmática del foscarnet es de 3 a 5 h y aumenta al reducirse la función renal, ya que el fármaco se elimina básicamente por los riñones. Se calcula que 10 a 28% de una dosis se puede depositar en el hueso, donde puede persistir durante meses. La dosis inicial habitual de foscarnet (60 mg/kg cada 8 h durante 14 a 21 días) va seguida de una dosis de mantenimiento de 90 a 120 mg/kg una vez al día.

El foscarnet está autorizado oficialmente para el tratamiento de la retinitis por CMV en los enfermos de sida y de las infecciones mucocutáneas por HSV resistentes al aciclovir. En un ensayo clínico comparativo, pareció tener una eficacia similar al ganciclovir en la retinitis por CMV, aunque se asoció a una supervivencia más larga, posiblemente debido a su actividad anti-VIH. Se ha utilizado foscarnet intraocular para tratar la retinitis por CMV. También se ha utilizado para tratar las infecciones por HSV y VZV resistentes al aciclovir y las infecciones por CMV resistentes al ganciclovir, aunque se han comunicado casos de resistencias al foscarnet en aislados de CMV obtenidos durante el tratamiento. Se ha utilizado también el foscarnet para tratar infecciones por HHV-6 en inmunodeficientes.

La principal toxicidad del foscarnet es renal, por lo que se debe vigilar estrechamente la función del riñón, sobre todo durante la fase inicial del tratamiento. Debido a que el foscarnet se une a los iones metálicos divalentes, se puede producir hipocalcemia, hipomagnesemia, hipopotasemia e hiperfosfatemia o hipofosfatemia. La hidratación salina y la venoclisis lenta parecen proteger al paciente frente a la nefrotoxicidad y las alteraciones electrolíticas. Aunque también se han observado algunas anomalías hematológicas (principalmente anemia), el foscarnet no es en general mielosupresor y se puede administrar con otros fármacos mielosupresores como la zidovudina.

### ■ TRIFLURIDINA

La trifluridina es un nucleósido de pirimidina activo frente al HSV-1, HSV-2 y CMV. El monofosfato de trifluridina inhibe irreversiblemente la timidilato sintasa y el trifosfato de trifluridina inhibe las polimerasas de DNA virales y, en menor grado, las celulares. Debido a su toxicidad general, su uso se limita al tratamiento tópico. La trifluridina está aprobada oficialmente para el tratamiento de la queratitis por HSV, que en

los ensayos ha demostrado tener mayor eficacia que la idoxiuridina tópica, pero una eficacia similar a la de la vidarabina tópica. Este fármaco ejerce un efecto beneficioso en algunos pacientes con queratitis por HSV que no habían respondido a la idoxiuridina o la vidarabina. La aplicación tópica de la trifluridina en infecciones mucocutáneas por HSV resistentes al aciclovir también ha sido beneficiosa en ciertos casos.

### ■ VIDARABINA

La vidarabina es un análogo de nucleósido de purina con actividad frente a HSV-1, HSV-2, VZV y EBV. La vidarabina inhibe la síntesis del DNA viral a través de su metabolito 5'-trifosforilado, aunque sus mecanismos moleculares de acción no se conocen con exactitud. La vidarabina por vía intravenosa ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la encefalitis por herpes simple, en las infecciones mucocutáneas por HSV y en el herpes zoster en hospedadores inmunodeprimidos, así como en las infecciones neonatales por HSV. Ha sido sustituida por el aciclovir intravenoso debido a la mayor eficacia y la mayor facilidad de administración de este último. El fabricante ha interrumpido la fabricación del preparado intravenoso, pero existe como pomada oftálmica, que resulta eficaz en el tratamiento de la queratitis por virus de herpes simple.

## ANTIVIRALES ACTIVOS CONTRA LOS VIRUS DE LA HEPATITIS

### ■ LAMIVUDINA

Este fármaco es un análogo nucleósido de pirimidina que se utiliza predominantemente en combinación con el tratamiento contra la infección por VIH (cap. 189). Su actividad contra el virus de la hepatitis B (HBV) se atribuye a la inhibición de la polimerasa del DNA viral. Este medicamento también se encuentra autorizado para el tratamiento de la infección crónica por HBV. La lamivudina, en dosis de 100 mg/día durante un año en pacientes con positividad al antígeno e del virus de la hepatitis B (*hepatitis B e antigen*, HBeAg), ha sido tolerada satisfactoriamente y ha permitido suprimir los valores de DNA del HBV, normalizar los de aminotransferasa sérica en 40 a 75% de los pacientes y reducir la inflamación y la fibrosis hepáticas en 50 a 60% de los enfermos. En 30% de los pacientes se ha observado desaparición del HBeAg. La lamivudina también parece ser útil para la prevención o la supresión de la infección por HBV que se relaciona con el trasplante hepático. En 24% de los individuos tratados durante un año ha surgido resistencia a la lamivudina, que se ha vinculado con cambios en el motivo YMDD de la DNA polimerasa de HBV. Debido a la frecuencia con que se desarrolla resistencia, la lamivudina fue en gran medida sustituida por medicamentos contra los que existe menos tendencia al desarrollo de resistencia para el tratamiento de la infección por HBV.

### ■ DIPIVOXILO DE ADEFOVIR

El dipivoxilo de adefovir es el profármaco oral del adefovir, un análogo nucleótido acíclico del monofosfato de adenosina, que posee actividad contra HBV, VIH, HSV, CMV y poxvirus. Es fosforilado por cinasas celulares hasta la forma de la fracción trifosfato activa, que es inhibidora competitiva de la DNA polimerasa del HBV y hace que termine la cadena después de su incorporación en el DNA viral naciente. El adefovir se administra por vía oral y es eliminado predominantemente por los riñones, con una semivida plasmática de 5 a 7.5 h. En estudios en seres humanos, la administración de una dosis de 10 mg/día de adefovir durante 48 semanas normalizó las concentraciones séricas de aminotransferasa de alanina (ALT, *alanine aminotransferase*) en 48 a 72% de los enfermos y mejoró la imagen histológica del hígado en 53 a 64%; también produjo una reducción de 3.5 a 3.9 log<sub>10</sub> en el número de copias DNA de HBV/ml de plasma. El adefovir fue eficaz en individuos que no habían recibido tratamiento y también en los infectados por HBV resistente a la lamivudina. La resistencia al adefovir al parecer surge con menor frecuencia que con la lamivudina, pero se han señalado después de 192 semanas de utilizarlo, índices de resistencia de 15 a 18%, que pueden alcanzar hasta 30% después de cinco años. Este fármaco, en términos generales, fue tolerado de modo satisfactorio. La nefrotoxicidad importante atribuible al adefovir fue poco común con la dosis utilizada en el tratamiento de infecciones por HBV (10 mg/día), pero fue un efec-



to adverso limitante en el tratamiento con dosis altas utilizadas para combatir las infecciones por VIH, de 30 a 120 mg/día. Se realizará vigilancia seriada de la función renal en quienes reciben adefovir incluso en dosis pequeñas. Este fármaco ha sido aprobado en Estados Unidos sólo para tratar la infección de hepatitis B crónica.

## ■ TENOFOVIR

El fumarato diisopropílico de tenofovir es un profármaco del tenofovir, un análogo nucleótido con actividad contra retrovirus y hepadnavirus. Tanto en pacientes inmunocompetentes como inmunocomprometidos (entre los que se encuentran las personas con coinfección por VIH y HBV), el tenofovir en dosis de 300 mg/día durante 48 semanas redujo 4.6 a 6  $\log_{10}$  la multiplicación del HBV, normalizó las concentraciones de ALT en 68 a 76% de los pacientes, y mejoró la histopatología hepática en 72 a 74% de ellos. Es raro que se desarrolle resistencia durante un periodo de tratamiento de dos años o más, y el tenofovir es activo contra HBV resistente a lamivudina. El perfil de seguridad del tenofovir es similar al del adefovir, no obstante no se ha encontrado nefrotoxicidad con la dosis que se utiliza para tratar el HBV. El tenofovir está autorizado para el tratamiento de las infecciones, por VIH y la crónica por HBV. [Para un comentario más detallado del tenofovir, consultar el capítulo 189.](#)

## ■ ENTECAVIR

El entecavir es un análogo 2'-desoxiguanosínico ciclopentilado que actúa contra el HBV mediante una interacción del trifosfato de entecavir con distintas funciones de la polimerasa del DNA viral. En dosis de 0.5 mg/día durante 48 semanas, el entecavir redujo el número de copias de DNA del HBV entre 5.0 y 6.9  $\log_{10}$ , normalizó las concentraciones séricas de aminotransferasa en 68 a 78% de los pacientes, y mejoró la histopatología en 70 a 72% de ellos. El entecavir inhibe a los virus resistentes a la lamivudina que cuentan con mutaciones M550I o M550V/L526M, pero sólo cuando alcanza concentraciones séricas entre 20 y 30 veces mayores que las que se logran con la administración de la dosis de 0.5 mg/día. De esta manera, se recomienda el uso de dosis más altas de entecavir (1 mg/día) para el tratamiento de los pacientes que presentan infección por HBV resistente a lamivudina. El desarrollo de resistencia al entecavir es raro en pacientes que no han recibido tratamiento antes, pero ocurre con tasas altas inaceptables (43% después de cuatro años) en pacientes con infección previa por algún virus resistente a lamivudina. Las cepas resistentes al entecavir parecen ser sensibles al adefovir y al tenofovir.

El entecavir tiene biodisponibilidad alta, pero debe administrarse con el estómago vacío puesto que los alimentos interfieren con su absorción. El medicamento es eliminado predominantemente sin cambios por los riñones y la dosis se debe ajustar en sujetos con cifras de  $Cr_{Cl}$  menores de 50 ml/min. En forma global, el fármaco se tolera bien, y cuenta con un perfil de seguridad similar al de la lamivudina. Al igual que en el caso de otras terapias contra el HBV, es posible que se presente exacerbación de la hepatitis una vez que el tratamiento se detiene. El entecavir se encuentra autorizado para el tratamiento de adultos con hepatitis B crónica, lo que incluye a la infección debida a cepas resistentes a la lamivudina. El entecavir cuenta con cierta actividad contra el VIH tipo 1 (mediana de concentración efectiva, 0.026 a  $>10 \mu M$ ), pero no debe utilizarse como monoterapia en pacientes con infección por VIH debido a que existe potencial de que se desarrolle resistencia en este virus por efecto de la mutación M184V.

## ■ TELBIVUDINA

La telbivudina es el enantiómero  $\beta$ -L de la timidina y es un inhibidor selectivo potente del HBV. Su forma activa es el trifosfato de telbivudina, que inhibe la DNA polimerasa del HBV y causa terminación de síntesis de la cadena, pero tiene escasa o nula actividad contra la DNA polimerasa de seres humanos. La administración de una dosis de 600 mg de telbivudina/día por vía oral durante 52 semanas a personas con hepatitis B crónica disminuyó el número de copias de DNA del HBV a razón de 5.2 a 6.4  $\log_{10}$ /ml, así como la normalización de ALT en 74 a 77% de quienes lo recibieron, y mejoró la histopatología en 65 a 67% de los individuos. El HBV con resistencia a la telbivudina suele presentar resisten-

cia cruzada con la lamivudina, pero suele ser susceptible al adefovir. Después de dos años de tratamiento, se observó resistencia a la telbivudina en las cepas aisladas en 22% de los pacientes con positividad a HBeAg, y en 9% de las cepas aisladas de pacientes con resultados negativos de HBeAg.

La telbivudina que se administra por vía oral presenta absorción rápida; debido a que se elimina de manera primordial por vía renal, su dosificación debe reducirse en pacientes con depuración de creatinina  $<50$  ml/min. El fármaco, en términos generales, es bien tolerado, pero se han observado aumentos en la concentración de cinasa de creatina sérica y han surgido fatiga y mialgias. Al igual que ocurre con otros productos contra el HBV, la hepatitis se puede exacerbar en individuos en quienes se interrumpe la administración de telbivudina. En Estados Unidos se ha aprobado su uso para tratar adultos con hepatitis B crónica que muestran signos de réplica viral y elevación persistente en la concentración de aminotransferasa sérica o enfermedad histológicamente activa, pero no se ha utilizado de manera amplia debido a la frecuencia con que se desarrolla resistencia, como ya se indicó.

## INTERFERONES

Los interferones (IFN) son citocinas que presentan un amplio espectro de actividades antivirales, así como propiedades inmunomoduladoras y antiproliferativas. No se cuenta con IFN para administración oral, sino que se debe administrar por vía intramuscular, subcutánea o intravenosa. Los primeros estudios con el IFN de leucocitos humanos demostraron un efecto en la profilaxis de las infecciones por rinovirus inducidas experimentalmente en el ser humano y en el tratamiento de las infecciones por VZV en inmunodeprimidos. La tecnología del DNA recombinante ha permitido obtener IFN- $\alpha$ , - $\beta$  y - $\gamma$  sumamente purificados cuya eficacia se ha estudiado en diversas infecciones virales. Los resultados de estos estudios han demostrado la eficacia del IFN administrado por vía intranasal en la profilaxis de las infecciones por rinovirus, aunque su empleo se ha acompañado de irritación de la mucosa nasal. Otros estudios han demostrado también un efecto beneficioso de los IFN administrados por medio de aplicación dentro de la lesión o por vía parenteral para las verrugas genitales. El efecto de la administración general consiste principalmente en una reducción del tamaño de las lesiones y esta modalidad de tratamiento puede resultar útil en las personas que tienen múltiples verrugas que no se pueden tratar fácilmente por medio de inyecciones en las lesiones. Sin embargo, las verrugas con frecuencia reaparecen una vez que se ha suspendido el tratamiento en la lesión o general con interferón.

Los IFN también se han estudiado en el tratamiento de la infección crónica por el HBV. El IFN- $\alpha 2b$  (5 millones de U/día o 10 millones de U tres veces a la semana durante 16 a 24 semanas) administrado a pacientes con infección crónica estable por HBV consiguió la desaparición de los marcadores de replicación del HBV, como el antígeno e de hepatitis B (HBeAg) y el DNA del HBV, en 33 a 37% de los casos; en 8% de los pacientes también desaparece la positividad para el antígeno de superficie de la hepatitis B. La mayor parte de los pacientes que pierden los marcadores HBeAg y DNA del HBV muestra un retorno de los valores de las aminotransferasas séricas a cifras normales y se han descrito mejorías de la histopatología hepática a corto y largo plazos. Son factores predictivos de una respuesta favorable al tratamiento IFN estándar las cifras bajas de DNA del HBV previas al tratamiento, las cifras altas de aminotransferasa de alanina (ALT) sérica previas al tratamiento, una infección crónica por HBV de corta duración y una histopatología hepática activa. Se observan malas respuestas al tratamiento en inmunodeprimidos, incluidos quienes tienen infección por VIH.

En el caso de los IFN pegilados, los IFN- $\alpha$  se enlazan con polietilenglicol. Este enlace produce una absorción más lenta, disminuye la depuración y genera concentraciones séricas más constantes, lo que permite recurrir a un esquema de dosificación más cómodo, de una vez por semana; en muchos casos, el IFN pegilado ha sustituido al IFN estándar. Después de 48 semanas de tratamiento con 180  $\mu g$  de IFN- $\alpha 2a$  pegilado, los valores del DNA del HBV se redujeron 4.1 a 4.5  $\log_{10}$  copias/ml, con normalización de las concentraciones séricas de ALT en 39% de los pacientes y mejoría histológica en 38%. Las tasas de respuesta fueron un poco más altas cuando se administró lamivudina a la par del IFN- $\alpha 2a$  pegilado. Los efectos adversos relacionados con el IFN son frecuentes, e

incluyen fiebre, escalofrío, mialgias, fatiga, neurotoxicidad (que se manifiesta en especial como somnolencia, depresión, ansiedad y confusión) y leucopenia. También pueden desarrollarse autoanticuerpos (p. ej., anticuerpos antitiroideos). El uso de IFN- $\alpha$ 2b y el IFN- $\alpha$ 2a pegilado se encuentra autorizado para el tratamiento de pacientes con hepatitis B crónica. En las publicaciones existen datos que respaldan la eficacia terapéutica del IFN- $\alpha$ 2b pegilado contra la infección por HBV; el uso de este medicamento no se encuentra autorizado en Estados Unidos para esta indicación, pero sí lo está para el manejo de la infección crónica por HBV en otros países.

Para combatir las infecciones crónicas por HCV se han estudiado algunos preparados de interferones, como  $\alpha$ 2a,  $\alpha$ 2b,  $\alpha$ con-1 y  $\alpha$ m1 (linfoblastoide). Se han utilizado regímenes diversos, de los cuales el más común para IFN estándar es el consistente en 3 millones de U de IFN- $\alpha$ 2b o IFN- $\alpha$ 2a tres veces por semana durante 12 a 18 meses. La adición de ribavirina oral al IFN- $\alpha$ 2b como esquema inicial o después que resultó ineficaz el interferón solo, origina índices significativamente mayores de respuestas virales o séricas en la ALT (40 a 50%) que las observadas con la monoterapia. Los estudios comparativos indican que los IFN pegilados  $\alpha$ 2b o  $\alpha$ 2a pudieran ser más eficaces que el IFN estándar contra la infección por HCV crónica. La combinación de IFN pegilado subcutáneo y ribavirina oral parece particularmente cómoda y eficaz para combatir la hepatitis C crónica. Con este régimen por combinación se observaron respuestas virales sostenidas (SVR, *sustained virologic responses*) en 42 a 51% de individuos con infección por el genotipo 1, y en 76 a 82% de personas con infección por genotipo 2 o 3. La ribavirina al parecer tiene un pequeño efecto antiviral en la infección por HCV, pero pudiera intervenir un efecto inmunomodulador de ella en combinación con el interferón. Los resultados óptimos con este fármaco al parecer dependen de las dosis basadas en el peso. Algunos factores que permiten prever una respuesta satisfactoria son tener menos de 40 años, que la infección haya durado poco tiempo, valores bajos de RNA de HCV e infección por genotipos de HCV diferentes del 1. El IFN- $\alpha$ con, un interferón alfa sintético de consenso, al parecer produce índices de respuesta semejantes a los obtenidos con IFN- $\alpha$ 2a o IFN- $\alpha$ 2b estándar solo y también ha sido aprobado en Estados Unidos para tratar la hepatitis C crónica.

No se ha definido la eficacia de administrar IFN- $\alpha$  en la hepatitis D crónica. Algunos señalamientos ocasionales han sugerido que las dosis que varían de 5 millones de U/día, a 9 millones de U tres veces por semana durante 12 meses, originaron respuestas bioquímicas y virales. No existe constancia en los resultados de pequeños estudios comparativos y las respuestas observadas por lo regular no han sido persistentes. Se han publicado resultados escasos con el empleo de IFN- $\alpha$ 2b pegilado para tratar la hepatitis D, pero algunos consultores prefieren este fármaco para esa indicación, por sus ventajas farmacológicas, en comparación con el interferón habitual.

### INHIBIDORES DE LA PROTEASA

Los fármacos de esta clase se encuentran diseñados de manera específica para inhibir a la proteasa 3/4A (NS3/4A) del HCV. Estos fármacos se asemejan al polipéptido del HCV y, una vez que son procesados por la proteasa viral, forman un enlace covalente con los residuos catalíticos de serina, de manera que bloquean su actividad. El compuesto clínico más avanzado de esta clase es el telaprevir. En estudios clínicos de fases 1 y 2, El telaprevir como monoterapia redujo 2 a 5  $\log_{10}$  la carga de HCV. El telaprevir combinado con IFN y ribavirina aumentó la tasa de SVR desde cerca de 40 hasta 60% al utilizarse como tratamiento primario contra las infecciones por virus con genotipo 1. En el caso del tratamiento de

repetición en pacientes con infección por HCV en quienes se había presentado falla al tratamiento previo con IFN y ribavirina, la adición de telaprevir a la combinación de IFN pegilado y ribavirina incrementó la tasa de SVR hasta 51 a 53%. La combinación de telaprevir con IFN pegilado tiene resultados inferiores al compararse con el régimen que usa esta combinación junto con ribavirina. De manera característica, a la dosis oral para carga de 1 125 mg sigue la administración de 750 mg cada 8 h VO durante 12 a 24 semanas. La monoterapia se asocia con el surgimiento rápido de resistencia contra los fármacos antivirales; se encuentran sustituciones en la proteasa NS3, en especial variaciones dobles en las posiciones V35M y R155K. El tratamiento con telaprevir se vincula con la aparición de exantema en casi 50% de los pacientes; estos exantemas son graves en alrededor de 5% de los casos y muchas veces se desarrollan varias semanas después de iniciado su tratamiento. Los datos sugieren que el telaprevir tiene potencial de incrementar la tasa de SVR y podría reducir la duración general del tratamiento contra el HCV de 48 a 24 semanas si se utiliza junto con IFN pegilado y ribavirina. En el momento de la redacción de este documento (febrero de 2011), el uso de los inhibidores de la proteasa no había sido autorizado para el tratamiento del la HCV.

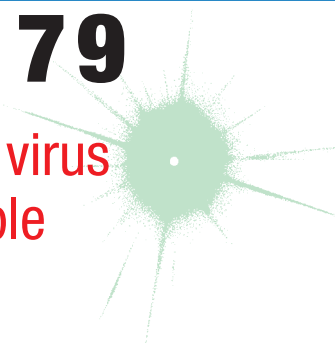
### LECTURAS ADICIONALES

- AOKI F et al: Antiviral drugs (other than antiretrovirals), in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2010, pp 565–610
- COUCH RB: Drug therapy: Prevention and treatment of influenza. *N Engl J Med* 343:1778, 2000
- CRUMPACKER CS: Ganciclovir. *N Engl J Med* 335:721, 1996
- DOLIN R et al: A controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection. *N Engl J Med* 307:580, 1982
- FIELD JJ, HOOFNAGLE JH: Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* 436:967, 2005
- GISH RG et al: Safety and antiviral activity of emtricitabine (FTC) for the treatment of chronic hepatitis B infection: A two-year study. *J Hepatol* 43:60, 2005
- HALL CB et al: Aerosolized ribavirin treatment of infants with respiratory syncytial viral infection: A randomized double-blind study. *N Engl J Med* 308:1443, 1983
- LAI CL et al: Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 354:186, 2006
- LALEZARI JP et al: Randomized controlled study of the safety and efficacy of IV cidofovir for the treatment of relapsing cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *J AIDS* 17:339, 1998
- LOK AS et al: Management of hepatitis B: 2000—summary of a workshop. *Gastroenterology* 120:1828, 2001
- MARTIN DF et al: A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 346:1119, 2002
- NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE STATEMENT: Management of hepatitis C. September 12, 2002 (available at [www.niaid.nih.gov](http://www.niaid.nih.gov))
- PIRET J, BOIVIN G: Resistance of herpes simplex viruses to nucleoside analogues: Mechanisms, prevalence, and management. *Antimicrob Agents Chemother* 55:459, 2011
- TREANOR JJ et al: Efficacy and safety in treating acute influenza: A randomized controlled trial. U.S. Oral Neuraminidase Study Group. *JAMA* 283:1016, 2000

## CAPÍTULO 179

## Infecciones por virus del herpes simple

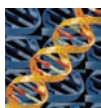
Lawrence Corey



## DEFINICIÓN

Los virus del herpes simple (*herpes simplex virus* [HSV-1, HSV-2]; *Herpesvirus hominis*) producen diversas infecciones que afectan a las superficies mucocutáneas, al sistema nervioso central (SNC) y, en ocasiones, a determinadas vísceras. La identificación y el tratamiento inmediatos disminuyen la morbilidad y la mortalidad por infecciones por virus del herpes simple.

## ETIOLOGÍA



El genoma del HSV es una molécula de DNA de doble hebra, lineal (peso molecular aproximado de  $100 \times 10^6$  U), que codifica más de 90 U de transcripción, con 84 proteínas identificadas. Las estructuras genómicas de los dos subtipos de HSV son similares y la homología global de secuencia entre el HSV-1 y el HSV-2 es de aproximadamente 50%, mientras que la homología proteómica es >80%. Las secuencias homólogas están repartidas por todo el mapa genómico y la mayor parte de los polipéptidos especificados por un tipo viral tiene relación antigénica con los polipéptidos del otro tipo. Sin embargo, existen muchas regiones específicas de tipo que son exclusivas de proteínas del HSV-1 y del HSV-2, y muchas de ellas parecen ser importantes en la inmunidad del hospedador. Estas regiones específicas de tipo se han utilizado para desarrollar análisis serológicos que permiten diferenciar los dos subtipos virales. Se puede utilizar el análisis por endonucleasa de restricción o por secuenciación del DNA viral para distinguir entre los dos subtipos y entre cepas de cada subtipo. Puede emplearse análisis de endonucleasas de restricción del DNA viral o dilucidación de la secuencia del DNA para distinguir los dos subtipos y las cepas de cada subtipo. La variabilidad en las secuencias de nucleótidos que presentan las cepas de HSV-1 y HSV-2 aisladas en muestras clínicas es tal que las cepas de HSV de dos individuos pueden diferenciarse por sus pautas de enzimas de restricción o sus secuencias genómicas. Aún más, con base en tales pautas se pueden identificar fuentes epidemiológicas como compañeros sexuales, binomios madre/lactante o personas que participan en un brote común.

El genoma viral está envuelto en una cápsula proteínica de forma icosaédrica regular (cápside) formada por 162 capsómeras (fig. 177-1). La cubierta externa del virus es una membrana con lípidos (envoltura) que deriva de la membrana celular modificada y que se adquiere a medida que la cápside, que contiene DNA, surge a través de la membrana nuclear interna de la célula hospedadora. Entre la cápside y la bicapa lipídica de la envoltura se halla el tegumento. La replicación viral consta de una fase nuclear y una fase citoplásmica. La adhesión inicial a la membrana celular involucra interacciones de las glucoproteínas virales C y B con varios receptores de superficie de tipo sulfato de heparán. En forma subsecuente, la glucoproteína viral D se une a correceptores celulares que pertenecen a la familia de proteínas del receptor del factor de necrosis tumoral, a la superfamilia de inmunoglobulinas (familia nectina), o a ambas. La ubicuidad de estos receptores contribuye a la amplia gama de hospedadores del virus del herpes. La replicación está muy regulada. Tras la fusión de la envoltura del virión con la membrana de la

célula hospedadora se liberan diversas proteínas del virión HSV. Algunas interrumpen la síntesis de proteínas del hospedador (aumentando la degradación del RNA celular), mientras que otras “activan” la transcripción de genes incipientes de la replicación del HSV. Estos productos genéticos incipientes, denominados *genes alfa*, son necesarios para la síntesis del subsiguiente grupo polipeptídico, los polipéptidos beta, muchos de los cuales son proteínas y enzimas reguladoras necesarias para la replicación del DNA. La mayor parte de los fármacos antivirales interfiere en las proteínas beta, como la enzima DNA polimerasa viral. La tercera clase (gamma) de genes del HSV necesita que se produzca la replicación del DNA viral para su expresión y constituye la mayor parte de las proteínas estructurales especificadas por el virus.

Después de la replicación del genoma viral y la síntesis de proteínas estructurales, se arman las nucleocápsides en el núcleo de la célula. La envoltura se forma conforme las nucleocápsides geman a través de la membrana nuclear interna hacia el espacio perinuclear. En algunas células, la replicación viral en el núcleo forma dos tipos de cuerpos de inclusión: cuerpos basófilos feulgenpositivos tipo A que contienen DNA viral, y cuerpos de inclusión eosinófilos los cuales carecen de ácido nucleico viral o proteínas y representan una “cicatriz” de la infección viral. Los viriones envueltos son transportados a través del retículo endoplásmico y el aparato de Golgi hacia la superficie celular.

Algunas neuronas mantienen a los genomas virales en un estado reprimido llamado *latencia*. La latencia, que está asociada con la transcripción de un número limitado de RNA virales, explica la presencia de DNA o RNA viral en tejido neural en ocasiones en las que el virus infeccioso no puede ser aislado. El mantenimiento y crecimiento en cultivo celular de células neurales provenientes de ganglios con infección en estado latente da como resultado la producción de viriones infecciosos (explantación) y la subsecuente infección permisiva de células susceptibles (cocultivo). Entonces puede ocurrir la activación del genoma viral, produciendo una *reactivación*, la pauta normal de expresión, replicación y liberación de HSV, regulado por genes virales. La liberación de viriones por las neuronas sigue un proceso complejo de transporte anterógrado a lo largo de los axones neuronales. En animales de experimentación, la luz ultravioleta, la inmunodepresión sistémica y local y el traumatismo en la piel o ganglios están asociados con reactivación.

A la fecha, tres transcritos asociados a latencia (LAT, *latency-associated transcripts*) de RNA no codificante, son los únicos transcritos abundantes en el núcleo de neuronas con infección latente. Se han hecho delecciones mutantes de la región genómica que puede hacerse latente, y la eficiencia de su reactivación se reduce. Además, la sustitución de LAT de HSV-1 por LAT de HSV-2 induce un esquema de reactivación como HSV-1. Así, parece que los LAT mantienen, más que establecen, latencia. Los LAT de HSV-1 promueven la supervivencia de neuronas con infección aguda, quizá inhibiendo vías apoptóticas. El micro-RNA derivado de LAT, muy expresado durante la etapa de latencia, parece silenciar la expresión de un factor clave de neurovirulencia, la proteína 34.5 de célula infectada (ICP34.5, *infected cell protein 34.5*), y unirse en una configuración antisentido al RNA mensajero de ICP0 para impedir la expresión de esta proteína temprana inmediata, que es vital para reactivar al HSV. Los estudios en neuronas individuales de explantes de ganglios trigeminales de cadáver por microdissección y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real revelaron que muchas más neuronas (2 a 11%) albergan HSV que lo que se hubiera predicho por estudios de hibridación *in situ* para LAT y que el número de copias de DNA es similar en neuronas LAT-positivas y LAT-negativas. Estos hallazgos hacen menos clara la participación de los LAT para impedir la reactivación. Actualmente, los mecanismos moleculares de latencia del HSV no se comprenden del todo; se han encontrado linfocitos T CD8+ en ganglios de animales de experimentación y humanos que parecen influenciar el proceso de reactivación, posiblemente induciendo factores antivirales como el interferón (IFN)  $\gamma$ . No hay estrategias disponibles para interrumpir o mantener la latencia en neuronas.



## ■ PATOGENIA

La exposición al HSV en superficies mucosas o sitios de abrasión cutánea permite la entrada del virus hacia las células de la epidermis y la dermis y la iniciación de la replicación viral ahí. Por lo común, las infecciones por dicho virus se contagian a nivel subclínico. Ya sea clínico o subclínico, el contagio por HSV se acompaña de una réplica suficiente de virus para infectar las terminaciones de nervios sensitivos o autonómicos. Al penetrar en la neurona, el virus (o lo que es más probable, la nucleocápside) es transportado intraaxonalmente hasta los cuerpos de las neuronas ganglionares. En el ser humano, se desconoce el tiempo que transcurre entre la inoculación del virus en los tejidos periféricos y su propagación hacia los ganglios. Durante la primera fase de la infección, la replicación viral se produce en los ganglios y el tejido nervioso vecino. Luego, los virus se diseminan por otras superficies mucocutáneas gracias a la emigración centrífuga de viriones infecciosos a lo largo de los nervios sensoriales periféricos. Esta forma de diseminación del virus contribuye a explicar la extensa superficie afectada, la gran frecuencia de nuevas lesiones alejadas del brote inicial de vesículas tan características de los enfermos con herpes genital o bucolabial primario y el aislamiento del virus en el tejido nervioso alejado de las neuronas que inervan el lugar de inoculación. También puede haber diseminación por contigüidad de los virus inoculados localmente, lo que permite la extensión posterior de la enfermedad en las mucosas. Estudios recientes han demostrado la viremia por HSV, otro mecanismo para la propagación de la infección en todo el cuerpo, en cerca de 30 a 40% de individuos con infección primaria por HSV-2. También se ha señalado la infección latente en ganglios sensitivos y autonómicos causada por ambos subtipos virales.

En la infección por HSV-1, los ganglios trigeminales son los más comúnmente infectados, aunque también suele ocurrir extensión a los ganglios cervicales inferior y superior. En la infección genital, los ganglios de la raíz de los nervios sacros (S2-S5) son los más comúnmente afectados.

Después de la resolución de la enfermedad primaria, ya no se puede cultivar HSV infeccioso de los ganglios; sin embargo, la infección latente, definida por la presencia de DNA viral, persiste en 2 a 11% de las células ganglionares en la región anatómica de la infección inicial. Se desconoce el mecanismo de reactivación a partir del estado de latencia. Cada vez más, los estudios indican que la respuesta de los linfocitos T del hospedador en el ganglio y la mucosa periférica influyen la frecuencia y gravedad de la reactivación del HSV. Se han recuperado linfocitos T específicos de HSV a partir de ganglios de las raíces de nervios periféricos. Muchos de estos linfocitos T CD8+ residentes se yuxtaponen con neuronas con infección latente de HSV-1 en ganglios trigeminales y pueden bloquear la reactivación tanto mediante la liberación de IFN gamma, como con la degradación de la proteína temprana inmediata ICP4 por granzima B. Además, parece haber una carga viral latente en los ganglios, que correlaciona positivamente con el número de neuronas infectadas y la tasa de reactivación pero inversamente con el número de linfocitos CD8+ presentes. No se sabe si los estímulos de reactivación suprimen transitoriamente estas células inmunitarias, elevan de manera independiente la transcripción de genes líticos, o ambos. Sin embargo, una vez que el virus llega a la unión dermoepidérmica, hay dos desenlaces posibles: liberación subclínica o recurrencia (la última definida clínicamente por una vesícula cutánea y ulceración). Histológicamente, las lesiones herpéticas involucran una vesícula de pared delgada o ulceración en la región basal, células multinucleadas que pueden comprender inclusiones intranucleares, necrosis e infección inflamatoria aguda. La reepitelización ocurre casi siempre sin cicatriz una vez que se limita la replicación viral.

El análisis de DNA de cepas de HSV aisladas de manera secuencial o provenientes de ganglios con infecciones múltiples en un solo individuo ha revelado patrones de secuencia similares o idénticos con endonucleasa de restricción o DNA en la mayoría de las personas. El hallazgo de neuronas individuales infectadas con múltiples cepas de virus farmacossensibles y farmacorresistentes en pacientes gravemente inmunodeprimidos indica que los ganglios pueden ser resembrados durante la infección crónica. Como la exposición por liberación a partir de la mucosa es relativamente común durante la vida de una persona, datos actuales sugieren que la infección exógena con diferentes cepas del mismo subtipo, aunque posible, es poco común.

## ■ INMUNIDAD

Las respuestas del hospedador ante la infección influyen en la adquisición de la enfermedad, su gravedad, la resistencia a la aparición de la latencia, la conservación de ésta y la frecuencia de las recidivas. Tanto la inmunidad por anticuerpos como la mediada por células son importantes desde el punto de vista clínico. Los enfermos inmunodeprimidos con defectos en la inmunidad celular sufren infecciones por el HSV más graves y extensas que quienes padecen un déficit de la inmunidad humoral, como la agammaglobulinemia. La ablación experimental de los linfocitos indica que los linfocitos T participan de manera importante en la prevención del desarrollo de una enfermedad diseminada letal, aunque los anticuerpos contribuyen a reducir los títulos de virus en el tejido nervioso. Algunas manifestaciones clínicas de la infección por el HSV parecen relacionadas con la respuesta inmunitaria del hospedador (p. ej., las opacidades del estroma que suelen acompañar a la queratitis herpética recidivante). Se ha comprobado que las glucoproteínas de la superficie viral actúan como antígenos y son reconocidas por los anticuerpos mediadores de la neutralización y de la citólisis mediada por mecanismos inmunitarios (citotoxicosis celular dependiente de anticuerpos). En infecciones experimentales, los anticuerpos monoclonales específicos para cada una de las glucoproteínas virales conocidas confirieron protección frente al desarrollo ulterior de una enfermedad neurológica o la latencia ganglionar. Sin embargo, las vacunas de la subunidad glucoproteínica han producido sólo resultados parciales en seres humanos, para disminuir el contagio de la infección. Múltiples poblaciones celulares, incluidos los linfocitos citolíticos naturales, los macrófagos y diversos linfocitos T, intervienen en las defensas del hospedador contra infecciones por HSV, al igual que las linfocinas generadas por tales linfocitos.

En los animales, la transferencia pasiva de linfocitos sensibilizados confiere protección frente a contactos subsiguientes. Para que la protección sea máxima suele ser necesaria la activación de múltiples subpoblaciones de linfocitos T, como los linfocitos T citotóxicos y los linfocitos T responsables de la hipersensibilidad retardada. Estas últimas pueden conferir protección mediante la liberación, estimulada por antígenos, de linfocinas (p. ej., interferones) que pueden tener un efecto antiviral directo o pueden activar y potenciar a otras células efectoras específicas e inespecíficas. Cada vez más datos indican que las respuestas de los linfocitos T CD8+ específicas del HSV son cruciales para la eliminación del virus de las lesiones. Además, los pacientes inmunodeprimidos con lesiones de HSV frecuentes y prolongadas tienen menos linfocitos T CD8+ funcionales dirigidos contra el HSV. El virión del HSV contiene genes dirigidos a inhibir las respuestas del hospedador; incluyen el gen número 12 (*US-12*), que se puede fijar a la proteína activadora-transportadora celular (*transporter-activating protein*, TAP)-1 y disminuir su capacidad de ligarse a péptidos de HSV, al antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) de clase I y con ello disminuir la identificación de las proteínas virales por parte de los linfocitos T citotóxicos del hospedador. Este efecto puede superarse añadiendo interferón gamma, pero requiere de 24 a 48 h; por consiguiente, el virus tiene tiempo de replicarse e invadir otras células hospedadoras.

La penetración de HSV-1 y HSV-2 inhibe algunas vías de señales de los linfocitos T CD4+ y CD8+, lo cual ocasiona deficiencia funcional en su capacidad lítica e influye en su secreción de citocinas, en todos los aspectos.

Estudios recientes sugieren que la tasa de reactivación de HSV es mucho más frecuente que lo que se reconocía antes. El análisis por PCR de exudados anogenitales diarios ha mostrado que el virus se libera en una mediana de 25% de los días en el 95% de los pacientes que son positivos para el anticuerpo HSV-2 y quienes liberan el virus, tienen un amplio rango de variabilidad interpaciente (rango, 2 a 75%). En estudios con muestreos hechos cada 6 h, 49% de los episodios de reactivación genital duraron <12 h y 29% duraron <6 h. Muchos de esos cortos brotes de reactivación estuvieron asociados con números de copias que se creían suficientemente elevados para causar transmisión a compañeros sexuales susceptibles. Estos datos sugieren que el control inmunológico periférico puede dictar la probabilidad y gravedad de las recurrencias así como la frecuencia de liberación viral subclínica. Hay una fuerte asociación entre la magnitud de la respuesta de los linfocitos T CD8+ y la eliminación del virus de las lesiones genitales. La falta de esta respuesta, más que un recuento bajo de linfocitos T CD4+, también predice recu-

rrencias frecuentes y graves de HSV-2 en pacientes infectados con VIH-1 tratados y no tratados. Los linfocitos T CD8+ y CD4+ específicos para HSV-2 parecen persistir por periodos prolongados (meses) en la piel genital previamente involucrada en una reactivación de HSV-2. La ubicación, efectividad y longevidad de los linfocitos T (y quizá otras células inmunitarias efectoras) puede ser importante en la expresión de la enfermedad y la probabilidad de transmisión en el tiempo.

## ■ ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS



Los resultados de estudios seroepidemiológicos han corroborado la existencia de infecciones por HSV en todo el mundo. Métodos serológicos con preparados de antígeno del virus entero, como fijación de complemento, neutralización, inmunofluorescencia indirecta, hemaglutinación pasiva, radioinmunoanálisis y enzimoimmunosorbente son útiles para diferenciar entre las personas no infectadas (seronegativas) y las que tuvieron en lo pasado infecciones por HSV-1 o HSV-2, pero no permiten distinguir con certeza entre los dos subtipos virales. Se han creado métodos serológicos que identifican anticuerpos contra proteínas de superficie con especificidad por un tipo (epitopos) de los dos subtipos virales y permiten diferenciar con certeza entre las respuestas de anticuerpos humanos a HSV-1 y HSV-2. Los procedimientos más utilizados son los que miden los anticuerpos contra la glucoproteína G de HSV-1 (gG1) y HSV-2 (gG2). También puede utilizarse un método de inmunotransferencia que detecta algunas proteínas con especificidad de tipo por virus del herpes simple.

La infección por el HSV-1 se adquiere antes y es más frecuente que la infección por el HSV-2. Más de 90% de los adultos tiene anticuerpos frente al HSV-1 al llegar al quinto decenio de sus vidas. En poblaciones de nivel socioeconómico precario, la mayoría de las personas adquiere la infección por HSV-1 antes del tercer decenio de vida. Hasta la pubertad no se detectan sistemáticamente anticuerpos contra el HSV-2. Las tasas de prevalencia de estos anticuerpos muestran una relación con la actividad sexual anterior y varían notablemente entre los diferentes grupos de población. Hay cierta evidencia de que la prevalencia del HSV-2 ha disminuido ligeramente en el último decenio en Estados Unidos. Las pesquisas por medio de métodos serológicos han señalado que 15 a 20% de la población estadounidense tiene anticuerpos contra HSV-2. En casi todas las clínicas de planificación familiar y obstetricia, 25% de las mujeres tiene anticuerpos contra HSV-2, aunque sólo 10% de las que tienen dicho virus (seropositivas) señalan el antecedente de lesiones en aparato genital. Se sabe que incluso la mitad de los adultos heterosexuales que acuden a una clínica contra enfermedades de transmisión sexual tiene anticuerpos contra virus de herpes simple tipo 2.

Diversos estudios serológicos han señalado una seroprevalencia similar o incluso mayor de HSV-2 en muchas zonas de América Central y del Sur, y África. Se ha identificado una sinergia epidemiológica entre HSV-2 y VIH-1. La infección por HSV-2 se acompaña de un incremento doble o cuádruple en el contagio con VIH-1. Además, HSV-2 es reactivado y transmitido con mayor frecuencia en personas también infectadas por VIH-1 y HSV-2, que en las que no están infectadas por el virus VIH-1. Por esto, en muchas zonas del mundo con elevada prevalencia de VIH-1, se observa también una prevalencia alta de HSV-2. En África, la seroprevalencia de HSV-2 ha variado de 40 a 70% en poblaciones obstétricas y en las que han tenido experiencia sexual de otro tipo. Las cifras de prevalencia de anticuerpos son, en promedio, 5 a 10% mayores en mujeres que en varones.

Algunos estudios sugieren que casos de infección genital por HSV-2 "asintomático" de hecho pasan inadvertidas: cuando las personas seropositivas "asintomáticas" presentan cuadros de lesiones genitales, más de 60% identifica posteriormente episodios de reactivación asintomática. Lo que es más importante, estas personas seropositivas asintomáticas con reactivación eliminan virus en sus superficies mucosas con la misma frecuencia que los que padecen una enfermedad sintomática. Este gran reservorio de portadores no identificados del HSV-2 y la frecuente reactivación asintomática del virus desde la vía genital han favorecido la continua expansión del herpes genital por todo el mundo. Se ha demostrado que la infección por el HSV-2 es un factor de riesgo independiente para la adquisición y transmisión del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) de tipo 1. En las personas coinfectadas pueden eliminar-

se viriones VIH-1 de las lesiones herpéticas de la región genital. Esta eliminación puede facilitar la diseminación del VIH por contacto sexual. La reactivación del HSV-2 está asociada con una respuesta inflamatoria localizada persistente que consiste en altas concentraciones de linfocitos T CD4+ enriquecidos en CCR5, así como células inflamatorias dendríticas en la submucosa de la piel de los genitales. Estas células pueden mantener la infección y replicación del VIH y por tanto, podrían explicar el incremento al doble o triple en la adquisición de VIH entre personas con herpes genital. Desafortunadamente, el tratamiento antiviral no reduce esta inflamación subclínica posreactivación, probablemente por la incapacidad de los antivirales actuales para prevenir la liberación de pequeñas cantidades de antígeno HSV hacia la mucosa genital.

Las infecciones por HSV ocurren a lo largo de todo el año. La transmisión puede ocurrir por contacto con personas que tienen lesiones ulcerativas activas o con personas que no tienen manifestaciones clínicas de infección pero que están liberando HSV en las superficies mucocutáneas. Es común la reactivación del HSV en la piel genital y superficies mucosas. Con un muestreo una vez al día de adultos inmunocompetentes, se puede cultivar HSV-2 del tracto genital en 2-10% de los días estudiados, y el DNA del HSV puede ser detectado en 20-30% de los días por PCR. Las cifras correspondientes para HSV-1 en secreciones orales son similares. Las tasas de liberación más elevadas ocurren durante los años iniciales después de la adquisición, y hay liberación viral hasta en 30 a 50% de los días comprendidos en este periodo. Los pacientes inmunodeprimidos liberan HSV desde sitios mucosos con una frecuencia aún mayor (20 a 80% de los días). Con una frecuencia mayor de muestreo (p. ej., cuatro veces al día), las tasas de reactivación son dos a cuatro veces mayores, con muchos episodios que duran <12 h. Estas altas tasas de reactivación mucocutánea sugieren que la exposición al HSV por contacto sexual u otro contacto cercano (besar, compartir vasos o cubiertos) es común y ayuda a explicar la continua diseminación y alta seroprevalencia de las infecciones con HSV en el mundo. Las tasas de reactivación varían ampliamente entre individuos. Entre los pacientes VIH positivos, un recuento bajo de leucocitos T CD4+ y una carga viral elevada están asociados con tasas aumentadas de reactivación del HSV.

La quimioterapia antiviral diaria para infección por HSV-2 puede reducir las tasas de liberación, pero no elimina dicha liberación, medida por PCR o cultivo.

## ■ ASPECTOS CLÍNICOS

El HSV se ha aislado de casi todas las vísceras y zonas mucocutáneas. Las manifestaciones clínicas y la evolución de la infección por el virus dependen del sitio anatómico afectado, la edad y el estado inmunitario del hospedador y del tipo antigénico del virus. Las infecciones primarias por HSV (es decir, las primoinfecciones por HSV-1 o HSV-2 en que el hospedador no posee anticuerpos contra HSV en su suero de fase activa) se acompañan a menudo de signos y síntomas sistémicos. Las infecciones primarias que afectan mucosas y sitios fuera de ellas, en comparación con los episodios recurrentes, se caracterizan por una mayor duración de los síntomas y se identifica el virus en las lesiones. El periodo de incubación varía de uno a 26 días (mediana, seis a ocho días). Los dos subtipos virales pueden originar infecciones genitales y bucofaciales, infecciones que son clínicamente indistinguibles. Sin embargo, la frecuencia de las futuras reactivaciones de la infección depende del lugar anatómico y del tipo de virus. La infección genital por el HSV-2 tiene dos veces más probabilidad de reactivarse y recidiva ocho a 10 veces más que la infección genital por el HSV-1. Por lo contrario, las infecciones bucolabiales debidas al HSV-1 recidivan con mayor frecuencia que las infecciones bucolabiales debidas al virus del herpes simple tipo 2. Las frecuencias de diseminación asintomática siguen el mismo patrón.

### Infecciones bucofaciales

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la primoinfección por el HSV-1 son la gingivostomatitis y la faringitis, mientras que la manifestación clínica más frecuente de la reactivación de la infección por el HSV



es el herpes labial recidivante. La faringitis y la gingivostomatitis causadas por HSV suelen ser consecuencia de la infección primaria y se observan con mayor frecuencia en niños y adultos jóvenes. Los síntomas y los signos clínicos consisten en fiebre, malestar, mialgias, incapacidad para comer, irritabilidad y adenopatía cervical, cuya duración oscila entre tres y 14 días. Las lesiones pueden afectar al paladar duro y blando, encías, lengua, labios y la región facial. La infección faríngea por el HSV-1 o el HSV-2 suele provocar lesiones ulcerosas o exudativas en la pared posterior de la faringe, en los pilares amigdalinos o en ambos sitios. Más adelante, y en un 33% de los casos, pueden aparecer lesiones en la lengua, la mucosa bucal o las encías. Son frecuentes la fiebre, que dura de dos a siete días y la adenopatía cervical. Puede ser difícil distinguir clínicamente la faringitis por HSV de las faringitis bacterianas, las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae* y las causas no infecciosas de ulceraciones faríngeas (p. ej., síndrome de Stevens-Johnson). No hay ninguna prueba firme que indique que la reactivación de la infección bucolabial por el herpes virus simple se acompañe de faringitis recidivante sintomática.

La reactivación del HSV situado en los ganglios del trigémino puede asociarse a la liberación asintomática del virus en la saliva, aparición de ulceraciones mucosas dentro de la boca o de ulceraciones herpéticas en el borde rojo de los labios o la piel de la cara. Entre 50 y 70% de los enfermos seropositivos sometidos a descompresión de la raíz del trigémino y 10 a 15% de los que sufren una extracción dental contraerán una infección bucolabial por HSV, transcurridos tres días (mediana) de estas intervenciones. Es difícil diferenciar sobre bases clínicas las úlceras de la mucosa intrabucal causadas por HSV y las de tipo aftoso, traumático o farmacoinducidas.

En los pacientes inmunodeprimidos la infección puede extenderse a la mucosa y a las capas profundas de la piel, lo que puede provocar friabilidad, necrosis, hemorragia, dolor intenso e incapacidad para comer y beber. Las lesiones de la mucositis por el HSV son similares, desde el punto de vista clínico, a las lesiones de mucosas originadas por fármacos citotóxicos, traumatismos o infecciones bacterianas o micóticas. Las infecciones ulcerosas persistentes causadas por HSV son una de las más frecuentes en los enfermos de sida. A menudo se producen de forma simultánea las infecciones por el HSV y *Candida*. En enfermos inmunodeprimidos, el tratamiento antiviral por vía general apremia la curación y alivia el dolor de las infecciones de las mucosas debidas al HSV. La frecuencia de la reactivación del HSV durante las primeras fases de la quimioterapia de inducción o trasplante es alta (50 a 90%) y para reducir las tasas de reactivación se utilizan antivirales profilácticos sistémicos como el aciclovir o el penciclovir por vía intravenosa. Los enfermos con ecema atópico también pueden sufrir graves infecciones bucofaciales a causa del HSV (*eccema herpético*), que pueden afectar rápidamente a zonas cutáneas extensas y, en ocasiones, diseminarse a órganos viscerales. Se ha logrado la resolución inmediata del ecema herpético extenso administrando aciclovir por vía intravenosa. Las infecciones causadas por HSV también pueden asociarse al eritema multiforme (véanse figs. 51-9 y e7-25); algunas pruebas indican que en cerca de 75% de los casos la infección por HSV es el acontecimiento desencadenante del eritema multiforme cutáneo. Se ha demostrado la presencia del antígeno del HSV tanto en los inmunocomplejos circulantes como en las biopsias de lesiones cutáneas de estos pacientes. En los enfermos con eritema multiforme grave vinculado al HSV está indicado un tratamiento supresor crónico por vía oral con un antiviral.

Se ha dicho que el HSV-1 y el virus de varicela-zoster (VZV, *varicella-zoster virus*) intervienen en el origen de la parálisis de Bell (parálisis flácida de la rama maxilar inferior del nervio facial). Algunos estudios, pero no todos, han documentado una resolución más rápida de la parálisis facial si se inicia temprano el tratamiento antiviral, con o sin glucocorticoides. Sin embargo, otros estudios han mostrado poco beneficio. Por tanto, no hay consenso sobre el valor relativo de los fármacos antivirales solos, de los glucocorticoides solos y de las dos modalidades combinadas para el tratamiento de la parálisis de Bell.

### Infecciones en órganos genitales

El primer episodio de herpes genital primario se caracteriza por fiebre, cefalea, malestar y mialgias. Los síntomas locales predominantes son dolor, comezón, disuria, descarga vaginal y uretral y linfadenopatía



**Figura 179-1 Herpes genital: infección vulvar primaria.** Se observan múltiples lesiones superficiales, confluentes en sacabocado muy dolorosas en la vulva y el periné eritematoso. La micción suele ser muy dolorosa. Es frecuente que también surja linfadenopatía inguinal. (Con autorización de K Wolff, RA Johnson, D Summond: *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology*, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2005.)

inguinal dolorosa. Son características las lesiones bilaterales muy espaciadas en los genitales externos (fig. 179-1). Puede haber lesiones en estadios variados, incluyendo vesículas, pústulas o úlceras dolorosas eritematosas. El cuello del útero y la uretra están afectados en >80% de las mujeres con el primer episodio de infección. Los primeros episodios de herpes genital en pacientes que han tenido una infección previa por HSV-1 están asociados con síntomas sistémicos en unos pocos pacientes y con una curación más rápida que el herpes genital primario. Se ha encontrado DNAemia subclínica en cerca de 30% de los casos de herpes genital primario verdadero. La evolución clínica del primer ataque agudo de herpes genital en los enfermos con infecciones por el HSV-1 y el HSV-2 es similar, pero el número de recidivas difiere: las tasas de recidiva a los 12 meses entre los pacientes con un primer acceso de infección por el HSV-2 y el HSV-1 son cercanas a 90 y 55%, respectivamente (mediana de recidivas, 4 y menos de 1). La tasa de recurrencias en las infecciones genitales por el HSV-2 varía mucho con el individuo y con el tiempo en un mismo sujeto. Se ha aislado el HSV en la uretra y la orina de varones y mujeres sin lesiones genitales externas. En la uretritis sintomática causada por el HSV son características la disuria y una secreción mucoide transparente. Se ha aislado el HSV en la uretra de 5% de las mujeres con síndrome de disuria y polaquiuria. En ocasiones puede aparecer una afección genital causada por HSV que se manifiesta por endometritis y salpingitis en la mujer y por prostatitis en el varón. Cerca de 15% de los casos de adquisición del HSV-2 se asocia con estos síndromes clínicos sin lesión, como meningitis aséptica, cervicitis, así como uretritis.

En el capítulo 130 se ofrece un análisis más completo del diagnóstico diferencial del herpes genital.

Tanto el HSV-1 como el HSV-2 pueden producir infecciones rectales o perianales sintomáticas o asintomáticas. La proctitis causada por HSV suele asociarse al coito anal. Sin embargo, se detecta eliminación perianal subclínica del HSV en varones y mujeres heterosexuales que refirieron no haber mantenido relaciones sexuales de este tipo. Este fenómeno se debe a la aparición de latencia en el dermatoma sacro a partir de una infección previa del aparato genital, con la subsiguiente reactivación en



las células epiteliales de la región perianal. Estas reactivaciones suelen ser subclínicas. Los síntomas de la proctitis por el HSV consisten en dolor y secreciones anorrectales, tenesmo y estreñimiento. La sigmoidoscopia descubre lesiones ulcerosas en 10 cm distales de la mucosa rectal.

Las biopsias rectales ponen de manifiesto ulceración y necrosis de la mucosa, infiltración de la lámina propia por polimorfonucleares y linfocitos y, a veces, células multinucleadas con inclusiones intranucleares. También se observan lesiones perianales herpéticas en los enfermos inmunodeprimidos que reciben tratamiento citotóxico. En los pacientes con infección por el VIH son frecuentes las lesiones herpéticas perianales extensas, la proctitis por HSV o ambos procesos.

### Panadizo herpético

El panadizo herpético, una infección digital causada por el HSV, puede aparecer como complicación del herpes primario, bucal o genital, por inoculación del virus a través de una solución de continuidad de la epidermis o por penetración directa del virus en la mano durante una exposición laboral o de otro tipo. Los síntomas y los signos clínicos consisten en la aparición súbita de edema, eritema y dolor local en el dedo infectado.

Existen lesiones vesiculosas o pustulosas en la punta del dedo, indistinguibles de las que origina la infección bacteriana piógena. Son frecuentes la fiebre, la linfadenitis y las adenopatías epitroclear y axilar. Pueden producirse recidivas. Es fundamental realizar un diagnóstico rápido para evitar la transmisión y un tratamiento quirúrgico innecesario que podría exacerbar el proceso. Suele estar recomendado el tratamiento antiviral (para apremiar la curación) (consúltese más adelante en este capítulo).

### Herpes gladiatorum

El HSV puede infectar prácticamente cualquier región de la piel. Entre los luchadores se han descrito infecciones mucocutáneas por el HSV del tórax, los oídos, la cara y las manos. La transmisión de estas infecciones se ve favorecida por el traumatismo de la piel durante los combates. Algunos brotes recientes de esta infección han destacado la importancia del diagnóstico y el tratamiento inmediatos, para frenar la propagación de la infección.

### Infecciones oculares

La infección ocular por el HSV es la causa más frecuente de ceguera corneal en Estados Unidos. La queratitis causada por el HSV se manifiesta por dolor de comienzo brusco, visión borrosa, quemosis, conjuntivitis y lesiones dendríticas características de la córnea. El empleo de corticoesteroides tópicos puede agravar los síntomas y provocar afección de las estructuras profundas del ojo. La curación se favorece con desbridamiento y tratamiento antiviral tópico de interferón. Sin embargo, son frecuentes las recidivas y las estructuras profundas del ojo pueden sufrir una lesión inmunopatológica. La queratitis del estroma causada por HSV parece estar relacionada con la destrucción del tejido corneal profundo dependiente de los linfocitos T. Se ha propuesto que un factor importante en esta infección es un epítipo del HSV-1 que es autorreactivo con los antígenos corneales para linfocitos T. En recién nacidos o en pacientes con infección por el VIH puede aparecer una coriorretinitis, por lo general como manifestación de una infección por el HSV diseminada. Una manifestación infrecuente pero grave de la infección por el HSV y el VZV es la retinitis necrosante aguda.

### Infecciones del sistema nervioso central (SNC) y periférico

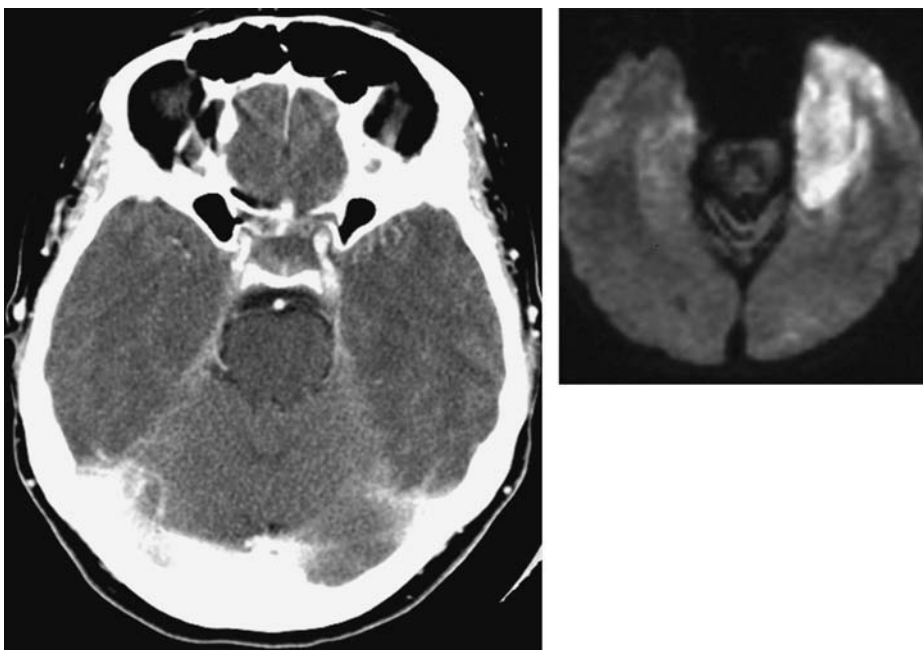
La encefalitis por HSV causa 10 a 20% de todos los casos de encefalitis viral aguda esporádica en Estados Unidos. La incidencia se calcula en casi 2.3 casos por millón de personas por año. Sobreviene por igual durante todo el año y su distribución por edades parece ser bifásica, con un máximo entre 5 y 30 años y otro después de más de 50 años de edad. Más de 95% de los casos se debe al subtipo del virus del herpes simple tipo 1.

La patogenia de la encefalitis por el HSV es variada. En niños y adultos jóvenes la infección primaria por el HSV puede desembocar en una encefalitis; se supone que el virus procedente del exterior llega al SNC por diseminación neurotrópica desde la periferia a través del bulbo olfatorio. Sin embargo, la mayoría de los adultos con encefalitis causada por HSV presenta datos clínicos o serológicos de infección mucocutánea por el HSV-1 anterior al comienzo de los síntomas del SNC. En cerca de 25% de los casos estudiados, las cepas del HSV-1 procedentes de la bucofaringe y del tejido cerebral del mismo enfermo son distintas; por tanto, algunos casos pueden obedecer a reinfección por otra cepa del HSV-1 que alcanzó el SNC. Se han propuesto dos teorías para explicar el desarrollo del HSV con replicación activa en zonas delimitadas del SNC en personas en las que los virus aislados en los ganglios y en el SNC son similares. La reactivación de la infección latente por el HSV-1 en las raíces nerviosas autonómicas o del trigémino puede extender el virus hasta el SNC siguiendo los nervios que inervan la fosa craneal media. Por hibridación del DNA se ha demostrado la existencia de DNA del HSV en el tejido cerebral humano obtenido en necropsias, incluso en sujetos sanos. Por tanto, la reactivación de una infección del SNC de latencia prolongada podría ser otro posible mecanismo del desarrollo de la encefalitis debida al virus del herpes simple.



Estudios recientes han identificado polimorfismos genéticos en dos genes diferentes en familias con una alta frecuencia de encefalitis por HSV. Células mononucleares de sangre periférica de estos pacientes (predominantemente niños) parecen secretar niveles bajos de IFN en respuesta a HSV. Estas observaciones sugieren que algunos casos de encefalitis esporádica por herpes virus simple pueden estar relacionados con determinantes genéticos del hospedador.

El distintivo clínico de la encefalitis por HSV ha sido el inicio agudo de fiebre y signos y síntomas neurológicos focales, especialmente en el lóbulo temporal (fig. 179-2). Es difícil la diferenciación clínica de la encefalitis por HSV con respecto a otras encefalitis virales, infecciones focales o procesos no infecciosos. Son comunes las concentraciones ele-



**Figura 179-2** Imágenes de tomografía computarizada y de resonancia magnética por difusión del encéfalo de una persona con encefalitis del lóbulo temporal izquierdo por virus del herpes simple.

vadas de proteínas en el líquido cefalorraquídeo (LCR), leucocitosis (predominantemente linfocitos), y elevación del recuento de glóbulos rojos por necrosis hemorrágica. La biopsia cerebral ha sido el método de referencia para definir la encefalitis por HSV, pero la PCR, muy sensible y específica para detectar DNA de HSV en el LCR, ha reemplazado en gran medida a la biopsia para definir infección del sistema nervioso central. La cuantificación de anticuerpos contra HSV en el LCR y suero aumenta en la mayoría de los casos de encefalitis por HSV, aunque rara vez lo hace en los primeros 10 días del inicio de la enfermedad y por tanto, a pesar de que es útil en retrospectiva, en general no es de ayuda para establecer un diagnóstico clínico temprano. La demostración del antígeno HSV, DNA del HSV o replicación del HSV en el tejido cerebral obtenido por biopsia es muy sensible y tiene una baja tasa de complicación; el examen de este tejido también provee la mejor oportunidad para identificar causas alternativas, potencialmente tratables, de encefalitis.

La quimioterapia antiviral con aciclovir reduce el índice de mortalidad de encefalitis por el HSV. Sin embargo, aun con tratamiento, las secuelas neurológicas son comunes, especialmente en personas >50 años. La mayoría de las autoridades recomienda la administración de aciclovir IV en pacientes con presunta encefalitis por HSV hasta que el diagnóstico sea confirmado o se haga un diagnóstico alternativo. Todos los casos confirmados deben ser tratados con aciclovir IV (30 mg/kg/día en tres dosis divididas durante 14-21 días).

Después de finalizado el tratamiento, se ha reportado la recurrencia clínica de encefalitis que requiere más tratamiento. Por esta razón, algunas autoridades prefieren tratar inicialmente por 21 días, y muchas continúan la terapia hasta que el DNA del HSV sea eliminado del LCR. Aun con terapia, las secuelas neurológicas son comunes, especialmente en personas >35 años.

Se ha aislado DNA del HSV en el LCR de 3 a 15% de los enfermos que acuden al hospital con meningitis aséptica. La meningitis debida a HSV, que suele presentarse en combinación con una infección genital primaria también por HSV, es una enfermedad aguda de evolución limitada que se manifiesta por cefalalgia, fiebre y fotofobia leve de dos a siete días de duración. Es característico hallar una pleocitosis linfocítica en el LCR. Las secuelas neurológicas son raras. El HSV es el elemento causal identificado con mayor frecuencia en la meningitis linfocítica recurrente (meningitis de Mollaret). La demostración de anticuerpos frente al HSV en el LCR o la persistencia de DNA del HSV en el LCR establece el diagnóstico. En individuos que presentan recidivas frecuentes de meningitis por HSV, los antirretrovirales han resultado eficaces para disminuir su frecuencia.

Se ha descrito un trastorno funcional del sistema nervioso autónomo, en particular de la región sacra, en las infecciones causadas tanto por el HSV como por el virus de varicela-zoster. Pueden aparecer entumecimiento y hormigueo en las nalgas y la región perineal, retención urinaria, estreñimiento, pleocitosis del LCR e impotencia (en los varones), síntomas que parecen resolverse lentamente en un plazo de días o semanas. En alguna ocasión, la hipoestesia y la debilidad de las extremidades inferiores pueden persistir muchos meses. Hay casos excepcionales en los que tras la infección por el HSV aparece una mielitis transversa que se manifiesta por parálisis simétrica de rápido avance de las extremidades inferiores o por un síndrome de Guillain-Barré. De igual forma, la reactivación de la infección por el HSV-1 puede acompañarse de afectación del sistema nervioso periférico (parálisis de Bell) o de una polineuritis craneal. La hipoestesia transitoria en la región cutánea inervada por el trigémino y la disfunción del sistema vestibular determinada mediante electronistagmografía son los signos predominantes de esta enfermedad. No se sabe si los antivirales pudieran impedir tales signos o disminuir su frecuencia e intensidad.

### Infecciones viscerales

La infección visceral causada por el HSV suele ser consecuencia de la viremia y es frecuente que se vean afectados muchos órganos. Sin embargo, en ocasiones sólo participan el esófago, el pulmón o el hígado. La esofagitis causada por HSV puede deberse a una extensión directa de la infección bucofaríngea por el HSV al esófago, o bien, puede aparecer por primera vez por reactivación del virus y su diseminación en la mucosa esofágica a través del nervio vago. Los síntomas principales de la esofagitis por HSV son odinofagia, disfagia, dolor subesternal y pér-

rida de peso. Hay múltiples ulceraciones ovaladas de base eritematosa con o sin placas pseudomembranosas blancas. La porción distal del esófago se afecta con mayor frecuencia y, si el proceso es extenso, puede haber friabilidad difusa en todo el esófago. Ni la endoscopia ni el examen con bario diferencian la esofagitis por HSV de la causada por *Candida* o de las ulceraciones esofágicas producidas por radiación o por lesiones térmicas o corrosivas. Las secreciones esofágicas obtenidas por endoscopia para examen citológico y cultivo o detección de DNA por PCR, son el material más útil para establecer el diagnóstico. La quimioterapia antiviral sistémica habitualmente reduce la gravedad y duración de los síntomas y cura las úlceras esofágicas.

La neumonitis por HSV es poco común, excepto en pacientes gravemente inmunodeprimidos y puede resultar por extensión de traqueo-bronquitis herpética hacia el parénquima pulmonar. A menudo sigue la neumonitis focal necrosante. También puede ocurrir una diseminación hematógena del virus desde sitios de enfermedad mucocutánea oral o genital, produciendo neumonitis intersticial bilateral. Comúnmente, en la neumonitis por HSV están presentes patógenos bacterianos, fúngicos y parasitarios. La tasa de mortalidad de neumonía por HSV no tratada en pacientes inmunodeprimidos es elevada (>80%). También se ha aislado HSV del tracto respiratorio inferior de personas con síndrome de dificultad respiratoria del adulto e intubación prolongada. La mayor parte de las autoridades cree que la presencia de HSV en aspirados traqueales en estos casos es debida a reactivación del HSV en la región traqueal y traqueítis localizada en personas con intubación prolongada. Se debe evaluar en estos pacientes la extensión de la infección de HSV hacia el parénquima pulmonar. No se han hecho estudios controlados para evaluar el papel de antivirales utilizados contra HSV sobre la morbilidad y la mortalidad asociadas con el síndrome de dificultad respiratoria. No se ha dilucidado la participación de la infección por HSV en dicha región, en las cifras globales de morbilidad y mortalidad propias de tales cuadros. El HSV es una causa poco frecuente de hepatitis en los enfermos inmunocompetentes. La infección del hígado por el HSV conlleva fiebre, súbita elevación de la bilirrubina y las aminotransferasas séricas y leucopenia (<4 000 leucocitos/ $\mu$ l). También puede aparecer coagulación intravascular diseminada.

Otras complicaciones aisladas descritas en la infección por el HSV son artritis monoarticular, necrosis suprarrenal, trombocitopenia idiopática y glomerulonefritis. La infección diseminada por el HSV en los enfermos inmunocompetentes es poco frecuente. En los enfermos quemados, desnutridos o inmunodeprimidos puede producirse en algunas ocasiones una diseminación del HSV hacia otros órganos viscerales, como suprarrenales, páncreas, intestinos delgado y grueso y médula ósea.

Excepcionalmente, la infección primaria por el HSV en el embarazo se disemina y ocasiona la muerte de la madre y el feto. Este hecho infrecuente suele asociarse a la adquisición de la infección primaria en el tercer trimestre. La infección por HSV diseminada se detecta mejor por la presencia de DNA de HSV en plasma o sangre.

### Infección por HSV en recién nacidos

Entre todas las poblaciones infectadas por HSV, la mayor frecuencia de infección visceral o del SNC se observa en los neonatos (menores de seis semanas de vida). La tasa de mortalidad global del herpes neonatal no tratado es de 65% y menos de 10% de los recién nacidos con infección del SNC tendrá un desarrollo normal. Aunque las lesiones cutáneas son las manifestaciones más características de la enfermedad, muchos lactantes no las sufren hasta bien avanzada la enfermedad. La infección neonatal suele adquirirse en forma perinatal por contacto con secreciones genitales infectadas en el momento del parto. Se ha descrito la infección congénita de lactantes. En la mayoría de las series, 30% de las infecciones neonatales ocasionadas por el HSV se debe al HSV-1 y 70% al HSV-2. El riesgo de contraer una infección neonatal por el HSV es 10 veces mayor para el lactante nacido de una madre que adquirió recientemente la infección por el HSV que para otros lactantes. Las infecciones neonatales debidas al HSV-1 también pueden adquirirse a través del contacto posnatal con familiares próximos que padecen una infección bucolabial por el HSV-1 sintomática o asintomática, o mediante transmisión en el hospital. Todo neonato en quien se suponga la existencia de herpes (neonatal) debe recibir aciclovir por vía intravenosa. La

administración de dosis altas de aciclovir IV (60 mg/kg de peso al día) ha disminuido el índice de mortalidad por herpes neonatal a aproximadamente 15%. Pero la morbilidad, en particular la de los lactantes con afección del SNC debida al HSV-2, sigue siendo muy alta.

### HSV en el embarazo

En Estados Unidos, 22% de todas las mujeres embarazadas y 55% de las mujeres embarazadas negras no hispanas son seropositivas para HSV-2. Sin embargo, el riesgo de transmisión del HSV madre-hijo en el periodo perinatal es máximo cuando la infección se adquiere cerca del momento del parto (esto es, en mujeres previamente seronegativas para virus del herpes simple).

Las manifestaciones clínicas de herpes genital recurrente (incluida frecuencia de infección subclínica en comparación con infección clínica, duración de lesiones, dolor y síntomas generales), son similares en mujeres embarazadas y no embarazadas. La frecuencia de las recurrencias aumenta durante el transcurso del embarazo. Sin embargo, cuando las mujeres son seropositivas para HSV-2 al inicio del embarazo, no se observa efecto alguno sobre el resultado neonatal (incluido peso al nacer y edad gestacional). El primer episodio de infecciones durante el embarazo tiene consecuencias más graves para madre e hijo. Ocasionalmente ocurre diseminación visceral materna durante el tercer trimestre, así como parto prematuro y retraso del crecimiento intrauterino. La adquisición de enfermedad primaria durante el embarazo, relacionada con HSV-1 o HSV-2, lleva el riesgo de transmisión transplacentaria del virus hacia el neonato y puede producir aborto espontáneo, aunque esto es relativamente poco común. Para infección genital por HSV de reciente adquisición durante el embarazo, la mayoría de las autoridades recomienda el tratamiento antiviral con aciclovir (400 mg tres veces al día) o valaciclovir (500 a 1 000 mg dos veces al día) administrado durante siete a 10 días. Sin embargo, se desconoce el impacto de esta intervención sobre la transmisión. La elevada tasa de prevalencia de HSV-2 durante el embarazo y la baja incidencia de enfermedad neonatal (1 caso por 6 000 a 20 000 nacidos vivos) indica que sólo unos pocos niños están en riesgo de adquirir HSV. Por tanto, no se justifica la cesárea en todas las mujeres con enfermedad genital recurrente. Como la transmisión de la infección intraparto es causa de la mayor parte de los casos, sólo las mujeres que están liberando HSV en el momento del parto necesitan ser consideradas para cesárea. Varios estudios han mostrado que no hay correlación entre la recurrencia de la liberación viral antes del parto y al final del embarazo. En consecuencia, no se recomienda vigilancia virológica semanal ni amniocentesis.

La frecuencia de transmisión de madre a hijo es marcadamente mayor entre las mujeres que adquieren HSV cerca del término (30 a 50%), que entre aquellas en quienes la infección por HSV-2 se reactiva al momento del parto (<1%). Aunque los anticuerpos maternos contra HSV-2 son protectores, los anticuerpos anti HSV-1 ofrecen poca o ninguna protección contra la infección neonatal por HSV-2. La infección genital primaria con HSV-1 lleva a un riesgo particularmente alto de transmisión durante el embarazo y explica la proporción creciente de casos de HSV neonatal. Además, durante la reactivación, el HSV-1 parece más transmisible al neonato que el HSV-2. Sólo en 2% de las mujeres seropositivas para HSV-2 se puede aislar el virus en secreciones cervicales durante el parto, y sólo 1% de los niños expuestos en esta forma desarrolla infección, presumiblemente por los efectos protectores de los anticuerpos maternos transferidos y quizá títulos virales más bajos durante la reactivación. A pesar de la baja frecuencia de transmisión del HSV en este escenario, 30 a 50% de los niños con HSV neonatal nace de madres con herpes genital establecido.

El aislamiento de HSV mediante frotis cervicovaginal al momento del parto es el mayor factor de riesgo para la transmisión intraparto de HSV (riesgo relativo = 346); sin embargo, hay casos bien descritos de transmisión intraparto con cultivos negativos y PCR positivas. La nueva adquisición de HSV [razón de posibilidad (*odds ratio*, OR) = 49], el aislamiento de HSV-1 *versus* HSV-2 (OR = 35), la detección de HSV cervical en comparación con el vulvar (OR = 15), el uso de electrodos fetales (OR = 3.5) y la edad juvenil, conllevan mayor riesgo de transmisión, mientras que la cesárea es protectora (OR = 0.14). El examen físico predice mal la ausencia de liberación viral, y la PCR excede por mucho al cultivo en términos de sensibilidad y velocidad. Por tanto, se debe usar

detección por PCR al inicio del parto para ayudar en la toma de decisiones clínicas para mujeres con anticuerpos HSV-2. Como la cesárea parece ser un medio efectivo para reducir la transmisión maternofetal, las pacientes con herpes genital recurrente deben ser alentadas a venir al hospital al inicio del parto para un examen cuidadoso de los genitales externos y del cuello uterino, así como toma de muestra por frotis para aislamiento viral. Las mujeres que no tienen evidencia de lesiones deben tener un parto vaginal. La presencia de lesiones activas en el cuello uterino o en genitales externos es una indicación de cesárea.

Si ha ocurrido un primer episodio de exposición (p. ej., si las serológicas para HSV muestran que la madre es seronegativa o si la madre es HSV-1 seropositiva y el frotis del parto muestra HSV-2), muchas autoridades iniciarían tratamiento antiviral para el bebé con aciclovir IV. Como mínimo, se deben obtener muestras para cultivos virales y PCR, de garganta, nasofaringe, ojos y recto de estos bebés, de inmediato y en intervalos de cinco a 10 días. Se deben evaluar tempranamente letargo, lesiones cutáneas o fiebre. Todos los bebés en quienes se aísla HSV 24 h después del parto se deben tratar con aciclovir por vía intravenosa a las dosis recomendadas.

### ■ DIAGNÓSTICO

Para establecer el diagnóstico de las infecciones por HSV, son útiles tanto los criterios clínicos como los de laboratorio. El diagnóstico clínico puede realizarse con seguridad si hay múltiples lesiones vesiculosas típicas sobre un fondo eritematoso. Sin embargo, se está comprobando con una frecuencia creciente que las ulceraciones herpéticas pueden asemejarse desde el punto de vista clínico a ulceraciones cutáneas originadas por otras causas. Las infecciones de las mucosas causadas por el HSV también pueden manifestarse como uretritis o faringitis sin lesiones cutáneas. Por tanto, se recomienda realizar estudios de laboratorio con el fin de confirmar el diagnóstico y orientar el tratamiento apropiado. La tinción del material obtenido por raspado de la base de las lesiones, con colorantes como el de Wright, Giemsa (preparación de Tzanck) o el Papanicolaou para detectar células gigantes o inclusiones intranucleares de *virus herpético* es un método perfectamente descrito, aunque son pocos los clínicos con experiencia en esas técnicas, si bien la sensibilidad de la tinción es pequeña (menos de 30% en el caso de material de mucosa obtenido por aplicador) y todos los métodos citológicos mencionados no diferencian entre las infecciones por HSV y las causadas por virus de varicela zoster.

La existencia de la infección por HSV se confirma mejor en el laboratorio al detectar el virus, el antígeno o el DNA de la partícula de material de las lesiones obtenido por raspado. La detección de DNA de HSV por PCR es la técnica de laboratorio más sensible para detectar infecciones mucosas o viscerales por HSV y debe ser utilizada si está disponible. El HSV produce un efecto citopático evidente en diversos sistemas de cultivos celulares, que en la mayor parte de las muestras puede identificarse 48 a 96 h después de la inoculación. El cultivo con centrifugación acelerada y tinción subsiguiente del antígeno del HSV ha reducido el tiempo necesario para identificar el HSV a menos de 24 h. La sensibilidad del aislamiento del virus varía de acuerdo con la fase de las lesiones (mayor en las lesiones vesiculosas que en las ulcerosas), según si es de un primer brote o de un acceso recidivante de la enfermedad (mayor en el primer acceso) y según proceda la muestra de un enfermo inmunodeprimido o inmunocompetente (más antígeno o DNA en los inmunodeprimidos). La confirmación de laboratorio permite establecer el subtipo de virus implicado; esta información puede ser útil para pronosticar la frecuencia de la reactivación tras el primer acceso de infección bucal o genital debida al virus del herpes simple.

El suero obtenido en la fase aguda o de la convalecencia puede ser útil para identificar la seroconversión durante la infección primaria por HSV-1 o HSV-2. Sin embargo, pocas de las pruebas que se practican señalan títulos y los aumentos de las cifras originales no reflejan el primer episodio en todos los pacientes. Será mejor utilizar métodos serológicos basados en proteínas específicas de tipo, para identificar a portadores asintomáticos de infección por HSV-1 o HSV-2. No se cuenta con un método fiable para detectar IgM que permita definir la infección aguda por virus de herpes simple.

Diversos estudios han demostrado que las personas que presentan seropositividad para el HSV-2 y que han recibido explicaciones acerca



de las manifestaciones clínicas del HSV son capaces de identificar las reactivaciones sintomáticas. Los sujetos seropositivos para el HSV-2 deben recibir información acerca de la alta frecuencia de las reactivaciones subclínicas en las superficies mucosas que no son visibles (p. ej., cuello del útero, uretra, piel perianal) o en ulceraciones microscópicas que pueden no producir síntomas. Está bien documentada la transmisión de la infección durante estos accesos. Las personas seropositivas para el HSV-2 deben recibir información sobre la probabilidad de que eliminen virus de manera subclínica, así como sobre la utilidad de los preservativos (varones o mujeres) en la reducción de la transmisión. La administración de antivirales como el valaciclovir (500 mg una vez al día) ha disminuido la transmisión de HSV-2 entre parejas sexuales.

## TRATAMIENTO Infecciones por virus del herpes simple

Son múltiples los aspectos de las infecciones mucocutáneas y viscerales causadas por el HSV que pueden tratarse con quimioterapia antiviral. El aciclovir y sus congéneres famciclovir y valaciclovir han constituido los pilares del tratamiento de las infecciones mucocutáneas. Existen diversos antivirales de uso tópico para las infecciones oculares debidas al HSV: idoxiuridina, trifluorotimidina, vidarabina tópica y cidofovir. En la encefalitis por el HSV y en el herpes neonatal el tratamiento preferente es el aciclovir por vía intravenosa.

Todos los antivirales aprobados oficialmente para su uso en el tratamiento de la infección por el HSV actúan mediante la inhibición de la DNA polimerasa del HSV. Un tipo de fármacos, representado por el aciclovir, está constituido por sustratos para la enzima del HSV timidinacinas (TK, *thymidine kinase*). El aciclovir, ganciclovir, famciclovir y valaciclovir se fosforilan selectivamente a la forma monofosfato en las células infectadas por el virus. Las enzimas celulares convierten el monofosfato del fármaco en trifosfato, que entonces se incorpora a la cadena del DNA viral. El aciclovir es el fármaco de uso más extendido en el tratamiento de las infecciones por HSV y existe en presentaciones intravenosa, oral y tópica. El valaciclovir es el éster valílico del aciclovir y posee mayor biodisponibilidad que éste y por tanto puede administrarse con menor frecuencia. El famciclovir, el preparado oral del penciclovir, muestra eficacia clínica en el tratamiento de diversas infecciones causadas por el HSV-1 y el HSV-2. El ganciclovir tiene actividad frente al HSV-1 y al HSV-2; sin embargo, dado que presenta una mayor toxicidad que el aciclovir, el valaciclovir y el famciclovir, no suele recomendarse para el tratamiento de las infecciones provocadas por el virus del herpes simple. Señalamientos aislados sugieren que el ganciclovir es menos eficaz que el aciclovir para tratar las infecciones por virus de herpes simple. Se ha comprobado la eficacia de aciclovir, valaciclovir y famciclovir para acortar la duración de los síntomas y las lesiones de las infecciones mucocutáneas causadas por el HSV en enfermos inmunodeprimidos e inmunocompetentes (cuadro 179-1). Los preparados orales o intravenosos previenen la reactivación del HSV en los pacientes inmunodeprimidos seropositivos que son sometidos a quimioterapia de inducción o en el periodo inmediatamente posterior al trasplante de médula ósea o de órgano sólido. El tratamiento supresor crónico diario reduce la frecuencia de la enfermedad por reactivación en los pacientes con herpes genital o bucolabial frecuente. Solamente el valaciclovir ha disminuido la frecuencia de transmisión de infección por HSV-2 entre parejas sexuales. El aciclovir por vía intravenosa (30 mg/kg/día, en venoclisis de 10 mg/kg a lo largo de 1 h con intervalos de 8 h) resulta eficaz para reducir las tasas de mortalidad y de morbilidad de la encefalitis por HSV. El inicio precoz del tratamiento es un factor de importancia crucial para la evolución del proceso. El principal efecto secundario del aciclovir intravenoso es una insuficiencia renal pasajera, por lo general debida a la cristalización del compuesto en el parénquima renal. Esto puede evitarse si el fármaco se administra lentamente a lo largo de 1 h y el enfermo está bien hidratado. Como los niveles de aciclovir en el LCR corresponden por término medio sólo de 30 a 50% de la concentración plasmática, la dosis utilizada para tratar la infección del SNC (30 mg/kg/día) es el

doble de la empleada en el tratamiento de la enfermedad mucocutánea o visceral (15 mg/kg/día). En infecciones neonatales por HSV se utilizan dosis incluso mayores de aciclovir intravenoso (60 mg/kg/día en tres fracciones).

Cada vez más, se están usando tratamientos más cortos para la infección mucocutánea recurrente por HSV-1 o HSV-2 en pacientes inmunocompetentes. Tratamientos de un día con famciclovir y valaciclovir son clínicamente efectivos, más convenientes, y generalmente menos costosos que los tratamientos más largos (cuadro 179-1). Estos tratamientos cortos deben ser reservados para hospitalizados inmunocompetentes.

**SUPRESIÓN DE HERPES MUCOCUTÁNEO** El reconocimiento de la alta frecuencia de reactivación subclínica brinda una base racional bien aceptada para el uso de tratamiento antiviral diario con el objetivo de suprimir reactivaciones de HSV, especialmente en personas con reactivaciones clínicas frecuentes (p. ej., aquellas con infección genital por HSV recientemente adquirida). Personas inmunodeprimidas, incluidas aquellas con infección por VIH, también se pueden beneficiar de la terapia antiviral diaria. Estudios recientes han mostrado la eficacia del aciclovir y valaciclovir diario para reducir la frecuencia de reactivaciones de HSV entre pacientes VIH positivos. Los regímenes usados incluyen aciclovir (400 a 800 mg dos veces al día), famciclovir (500 mg dos veces al día) y valaciclovir (500 mg dos veces al día); el valaciclovir a una dosis de 4 g diarios se ha asociado con púrpura trombocitopénica trombótica en un estudio con personas infectadas con VIH. Además, el tratamiento diario de HSV-2 reduce el título de RNA de VIH en plasma (reducción 0.5 log) y en mucosa genital (reducción 0.33 log).

**DISMINUCIÓN DE LA TRANSMISIÓN DE HSV ENTRE LAS PAREJAS SEXUALES** Se ha demostrado que la administración de 500 mg de valaciclovir una vez al día disminuye la transmisión de HSV-2 entre parejas sexuales. La frecuencia de transmisión es mayor de varones a mujeres, y en sujetos con reactivación frecuente de HSV-2. Cabe recurrir a métodos de detección serológica para identificar a las parejas en riesgo de contagiarse. La administración diaria de valaciclovir al parecer es más eficaz para disminuir la “dispersión” subclínica del virus, que el famciclovir diariamente.

**RESISTENCIA AL ACICLOVIR** Se han identificado cepas de HSV resistentes al aciclovir, y muchas de ellas muestran alteración de la especificidad por sustrato, en cuanto a la fosforilación del aciclovir. Por esa razón es frecuente detectar resistencia cruzada al famciclovir y al valaciclovir. A veces, surge algún virus con alteración de la especificidad por timidinacinas (TK) y es sensible al famciclovir, pero no al aciclovir. En algunos individuos que tienen virus con deficiencia de TK, las lesiones desaparecen con dosis altas de aciclovir. En otros, la enfermedad clínica evoluciona a pesar de las dosis altas del fármaco. Casi todos los casos de resistencia de alcance clínico al aciclovir se han observado en personas inmunodeficientes y los HSV-2 aislados suelen ser más resistentes que las cepas de HSV-1. En Estados Unidos, un estudio realizado por los *Centers for Disease Control and Prevention* indicó que alrededor de 5% de HSV-2 aislados de personas infectadas por VIH mostraba algún grado de resistencia *in vitro* al aciclovir. De las partículas HSV-2 aisladas de inmunocompetentes que acudían a clínicas de enfermedades de transmisión sexual, menos de 0.5% tuvo una menor sensibilidad *in vitro* al aciclovir. El hecho de que no hubiera cambios apreciables en la frecuencia de detección de tales partículas en los últimos 20 años quizá reflejó la menor transmisión de mutantes con deficiencia de TK. La identificación de HSV de las lesiones que persisten a pesar de que las dosis sean adecuadas y lo sea también la concentración sanguínea del fármaco (aciclovir), debe plantear la posibilidad de resistencia a él. En casos de resistencia al aciclovir se recurrirá al foscarnet (cap. 178). Por sus efectos tóxicos y su costo suele reservarse para individuos con infecciones mucocutáneas extensas. El cidofovir es un análogo nucleótido y se presenta en forma de fosfonato o monofosfato. Casi todas las cepas con deficiencia de TK HSV son sensibles al cidofovir. La pomada de este último apresura la curación de las lesiones resistentes al aciclovir. Se han publicado resultados de estu-

**I. Infecciones mucocutáneas por HSV**

*A. Infecciones en pacientes inmunosuprimidos*

1. *Primer episodio agudo sintomático o recurrente:* aciclovir IV (5 mg/kg de peso cada 8 h) o vía oral (400 mg cuatro veces al día); famciclovir (500 mg dos o tres veces al día) o valaciclovir (500 mg dos veces al día). El tratamiento puede variar de 7-14 días.
2. *Supresión de la reactivación (genital o bucal-labial):* aciclovir IV (5 mg/kg de peso cada 8 h) o valaciclovir por vía oral (500 mg dos veces al día) o aciclovir (400-800 mg tres a cinco veces al día) para evitar recidivas durante los 30 días siguientes al trasplante. La supresión en caso de mayor duración suele emplearse para personas sometidas a inmunosupresión continua. En el caso de quienes han recibido trasplante de médula ósea o riñón, también es eficaz el valaciclovir por vía oral (2 g/día) para disminuir la frecuencia de infección por virus citomegálico. La ingestión de dosis de 4 g al día de valaciclovir se ha relacionado con la aparición de púrpura trombocitopénica trombótica después de empleo extenso en sujetos VIH-positivos. En estos últimos son eficaces el aciclovir (400-800 mg dos veces al día), el valaciclovir (500 mg dos veces al día) o el famciclovir (500 mg dos veces al día) por vía oral para disminuir las reactivaciones clínicas y subclínicas de HSV-1 y virus de herpes simple tipo 2.

*B. Infecciones en inmunocompetentes*

1. *Herpes genital*

- a. *Primer episodio:* son eficaces el aciclovir por vía oral (200 mg cinco veces al día o 400 mg tres veces al día); el valaciclovir (1 g 2 veces al día) o el famciclovir (250 mg 2 veces al día) durante 7-14 días. En caso de enfermedad grave o complicaciones neurológicas como la meningitis aséptica, se recurre al aciclovir IV (5 mg/kg de peso cada 8 h durante cinco días).
- b. *Herpes genital sintomático recurrente:* Se prefieren regímenes cortos (1-3 días) por su bajo costo, probabilidad de adherencia y conveniencia. Aciclovir oral (800 mg tres veces al día por 2 días), valaciclovir (500 mg dos veces al día por 3 días), o famciclovir (750 o 1 000 mg dos veces al día por 1 día, 1 500 mg dosis única, o 500 mg al inicio seguido por 250 mg cada 12 h por 3 días) reduce efectivamente la duración de las lesiones. Otras opciones incluyen aciclovir oral (200 mg 5 veces al día), valaciclovir (500 mg dos veces al día) y famciclovir (125 mg dos veces al día por 5 días).
- c. *Supresión de herpes genital recurrente:* Se administra aciclovir oral (400-800 mg dos veces al día) o valaciclovir (500 mg diarios). Los pacientes con >9 episodios al año deben tomar valaciclovir oral (1 g diario o 500 mg dos veces al día) o famciclovir (250 mg dos veces al día o 500 mg dos veces al día).

2. *Infección bucal-labial por HSV*

- a. *Primer episodio:* se administra cuatro o cinco veces al día aciclovir, a razón de 200 mg por vía oral; se puede usar la suspensión ingerible del mismo fármaco (600 mg/m<sup>2</sup> cuatro veces al día). También se ha utilizado el famciclovir (250 mg dos veces al día) o el valaciclovir (1 g dos veces al día), por vía oral.
  - b. *Episodios recurrentes:* si se comienza la administración desde el inicio del pródromo con una sola dosis o un día de tratamiento, disminuye eficazmente el dolor y acelera la curación. Los regímenes comprenden la ingestión de famciclovir (una sola dosis de 1 500 mg o 750 mg dos veces al día, durante un día) o valaciclovir (una sola dosis de 2 g o 2 g dos veces al día). El tratamiento autoiniciado con la aplicación de penciclovir en crema seis veces al día, acelera eficazmente la curación de HSV bucal-labial. La crema de aciclovir también acorta la molestia.
  - c. *Supresión de reactivación de HSV bucal-labial:* si se comienza el tratamiento antes de la exposición y se continúa durante su duración (5-10 días), con aciclovir por vía oral (400 mg dos veces al día) se evita la reactivación de la infección repetitiva bucal-labial por HSV, que surge después de exposición intensa a la luz solar.
3. *Profilaxis quirúrgica de la infección bucal o genital de HSV:* algunas técnicas operatorias como la dermoabrasión con láser, la descompresión de las raíces del nervio trigémino y operaciones de disco lumbar se han acompañado de reactivación de la infección por HSV. La reactivación disminuye eficazmente con la administración IV de aciclovir (3-5 mg/kg cada 8 h) o por vía oral (800 mg dos veces al día); valaciclovir (500 mg dos veces al día), o famciclovir (250 mg dos veces al día). La terapia debe iniciarse 48 h antes de la operación y se continuará durante tres a siete días.
  4. *Panadizo herpético:* Aciclovir oral (200 mg; alternativa: 400 mg tres veces al día) se administra 5 veces al día por 7-10 días.
  5. *Proctitis por HSV:* 400 mg de aciclovir cinco veces al día son útiles para acortar la evolución de la infección. En sujetos inmunosuprimidos o en aquellos con infección grave puede ser útil el aciclovir por vía IV (5 mg/kg cada 8 h).
  6. *Infecciones herpéticas del ojo:* en la queratitis aguda se obtienen beneficios con la aplicación de trifluorotimidina, vidarabina, idoxiuridina, aciclovir, penciclovir o interferón. A veces se necesita el desbridamiento. Los corticoesteroides tópicos empeoran la enfermedad.

**II. Infecciones del SNC por HSV**

- A. *Encefalitis por HSV:* se administran por vía IV 10 mg de aciclovir/kg de peso cada 8 h; 30 mg/kg de peso al día, durante 10 días o hasta que en el LCR no se detecta el DNA de virus de herpes simple.
- B. *Meningitis aséptica por HSV:* no se han publicado estudios con antivirales de administración sistémica. En caso de emprender terapia habrá que recurrir al aciclovir por vía IV (15-30 mg/kg de peso al día).
- C. *Radiculopatía autonómica:* no se han publicado estudios. Muchas autoridades recomiendan un lapso de prueba con aciclovir por vía intravenosa.

**III. Infecciones neonatales por HSV:** 60 mg de aciclovir/kg de peso al día, en tres tomas. El tratamiento recomendado dura 21 días. Hay que emprender medidas para identificar la recidiva y algunos expertos recomiendan la supresión ininterrumpida a base de suspensión de aciclovir PO por 3-4 meses.

**IV. Infecciones viscerales por HSV**

- A. *Esofagitis por HSV:* aciclovir IV (15 mg/kg de peso al día). En algunas personas con formas más benignas de inmunosupresión, es eficaz la ingestión de valaciclovir o famciclovir.
- B. *Neumonitis por HSV:* no se han publicado estudios comparativos con testigos. Habrá que pensar en el uso IV de aciclovir (15 mg/kg de peso al día).

**V. Infecciones por HSV diseminadas:** no se han publicado estudios comparativos. Hay que intentar con aciclovir IV (5 mg/kg de peso cada 8 h). Se necesita a veces hacer ajustes en casos de insuficiencia renal. No hay pruebas definitivas que señalen que el tratamiento disminuirá el peligro de muerte.

**VI. Eritema multiforme vinculado con HSV:** observaciones aisladas sugieren que la ingestión de 400 mg de aciclovir dos o tres veces al día o de 500 mg de valaciclovir dos veces al día suprimirán el eritema multiforme.

**VII. Infecciones por HSV resistente a aciclovir:** en estos casos habrá que aplicar por vía IV 40 mg de foscarnet/kg de peso cada 8 h, hasta que curen las lesiones. No se ha precisado la duración óptima del tratamiento y la utilidad de continuarlo hasta suprimir las lesiones. Algunos enfermos se benefician de la aplicación cutánea de trifluorotimidina o gel de cidofovir al 5%.

dios, sin comparación adecuada, del cidofovir sistémico. Las variantes TK-negativas verdaderas de HSV parecen tener menor capacidad para propagar la enfermedad, porque muestran alteraciones de su neurovirulencia, característica importante en la presencia relativamente ocasional de tales cepas en poblaciones inmunocompetentes, aun con el uso creciente de antivirales.

## ■ PREVENCIÓN

Los esfuerzos por erradicar la enfermedad por HSV en los distintos países, ya sea con antivirales supresores o por medio de campañas educativas, han dado resultados muy modestos. Los anticonceptivos de barrera, en particular los preservativos, reducen la probabilidad de transmisión de la infección por HSV, en especial en las fases de eliminación viral asintomática. Cuando las lesiones están presentes, la enfermedad puede transmitirse por contacto de piel a piel a pesar del uso de un preservativo. Con todo, los datos disponibles indican que el uso sistemático de preservativos es una forma eficaz de reducir el riesgo de transmisión genital del HSV-2. La administración diaria de valaciclovir por largo tiempo puede ser parcialmente eficaz para disminuir el contagio de HSV-2, en particular en mujeres susceptibles. No se han hecho estudios comparativos de eficacia entre el valaciclovir y el uso del condón. Muchas autoridades sugieren seguir ambas estrategias. Existe la necesidad de contar con una vacuna para evitar el contagio de infección por HSV, especialmente ante la participación que tiene HSV-2 para facilitar el contagio y la transmisión de virus de inmunodeficiencia humana tipo 1.

Una fracción importante de los casos de HSV neonatal se puede evitar al aminorar el contagio de HSV en mujeres en el tercer trimestre de la gestación. La infección neonatal por HSV puede ser consecuencia del

contagio de la infección de la gestante cerca del término del embarazo o la reactivación de la infección durante el parto en la mujer que ya estaba infectada. Por lo comentado, son complejas las estrategias para disminuir la frecuencia de contagio neonatal de HSV. Algunas autoridades han recomendado administrar a toda mujer infectada por HSV-2 a finales del embarazo antivirales como el aciclovir o el valaciclovir para disminuir la reactivación de dicho virus al final de la gestación. No se cuenta con datos que refuercen la eficacia de tal estrategia. Además, la razón alta tratamiento/prevenición, arroja duda sobre tal medida de salud pública, a pesar de que pudiera disminuir la frecuencia de cesárea que se practique por la infección por virus de herpes simple.

## LECTURAS ADICIONALES

- ABU-RADDAD LJ et al: Genital herpes has played a more important role than any other sexually transmitted infection in driving HIV prevalence in Africa. *PLoS ONE* 3:e2230, 2008
- CHILUKURI S, ROSEN T: Management of acyclovir-resistant herpes simplex virus. *Dermatol Clin* 21:311, 2003
- COREY L, WALD A: Maternal and neonatal herpes simplex virus infections. *N Engl J Med* 361:1376, 2009
- JAMES SH et al: Antiviral therapy for herpesvirus central nervous system infections: Neonatal herpes simplex virus infection, herpes simplex encephalitis, and congenital cytomegalovirus infection. *Antiviral Res* 83:207, 2009
- MARK KE et al: Rapidly cleared episodes of herpes simplex virus reactivation in immunocompetent adults. *J Infect Dis* 198:1141, 2008
- ZHU J et al: Persistence of HIV-1 receptor-positive cells after HSV-2 reactivation is a potential mechanism for increased HIV-1 acquisition. *Nat Med* 15:886: 2009

# CAPÍTULO 180

## Infecciones por el virus de varicela-zoster

Richard J. Whitley

### ■ DEFINICIÓN

El virus de varicela-zoster (VZV, *varicella-zoster virus*) produce dos entidades clínicas distintas: varicela y herpes zoster. La varicela, una infección universal y sumamente contagiosa, suele ser una enfermedad benigna de la infancia, caracterizada por un exantema vesiculoso. Al reactivarse el VZV latente (lo cual es más frecuente después del sexto decenio de la vida) el herpes zoster suele presentarse como un exantema vesiculoso circunscrito a un dermatoma y por lo general con dolor intenso.

### ■ ETIOLOGÍA

Desde hace casi 100 años se reconoce el vínculo clínico que existe entre la varicela y el herpes zoster. A comienzos del siglo xx se demostraron semejanzas en las características histopatológicas de las lesiones cutáneas originadas por estos dos procesos. Se demostró que los virus aislados de los enfermos con varicela y herpes zoster provocaban alteraciones similares en los cultivos de tejidos, concretamente la aparición de inclusiones intranucleares eosinófilas y de células gigantes multinucleadas; estos resultados indicaban que ambos virus eran biológicamente simila-

res. El análisis de las endonucleasas de restricción del DNA viral de un enfermo con varicela que más tarde presentó un herpes zoster permitió verificar la identidad molecular de los dos virus causativos de estas presentaciones clínicas distintas.

El VZV pertenece a la familia de los virus herpéticos, que comparten características estructurales similares, como son una envoltura lipídica que rodea una nucleocápside de simetría icosaédrica, un tamaño total de aproximadamente 180 a 200 nm y un DNA de doble hebra (bicatenario) de localización central con una longitud cercana a los 125 000 pares de bases.

### ■ PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

#### Infección primaria

La transmisión es fácil por vía respiratoria; la replicación circunscrita que sobreviene a continuación en un lugar no precisado (probablemente la nasofaringe) produce diseminación en el sistema reticuloendotelial y, por último, viremia. La viremia en personas con varicela se refleja en la naturaleza difusa y dispersa de las lesiones cutáneas y se puede corroborar en casos escogidos mediante la identificación de VZV de la sangre o de manera sistemática por la detección de DNA del virus en la sangre o las lesiones, por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*). Las vesículas afectan a la dermis y la epidermis, con cambios degenerativos caracterizados por abombamiento, células gigantes multinucleadas e inclusiones intranucleares eosinófilas. La infección puede alcanzar los vasos cutáneos locales, provocando necrosis y hemorragia epidérmica. A medida que evoluciona la enfermedad, el líquido de las vesículas se vuelve turbio debido al reclutamiento de leucocitos polimorfonucleares y a la presencia de células degeneradas y fibrina. Por último, las vesículas se rompen y liberan su contenido líquido (que contiene virus infecciosos) o se resorben paulatinamente.



## Infección recidivante

Se desconoce el mecanismo de reactivación del VZV que da lugar al herpes zoster. Se supone que los virus infectan los ganglios de las raíces dorsales durante la varicela y allí permanecen latentes hasta que se reactivan. La histología de los correspondientes ganglios de las raíces dorsales durante el herpes zoster activo demuestra la existencia de hemorragias, edema e infiltración linfocítica.

Durante la varicela o el herpes zoster puede producirse la replicación activa del VZV en otros órganos, como el pulmón o el cerebro, pero es poco frecuente en enfermos con una inmunidad intacta. La afección pulmonar se caracteriza por neumonitis intersticial, formación de células gigantes multinucleadas, inclusiones intranucleares y hemorragia pulmonar. La infección del sistema nervioso central (SNC) da lugar a imágenes histopatológicas de manguitos perivasculares similares a los encontrados en el sarampión y en otras encefalitis virales. Las necrosis hemorrágicas focales del cerebro, características de la encefalitis debida al virus del herpes simple (HSV, *herpes simplex virus*), son raras en la infección por el virus de varicela-zoster.

## ■ EPIDEMIOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### Varicela

El ser humano es el único reservorio conocido del VZV. La varicela es muy contagiosa y su tasa de ataque es por lo menos de 90% entre personas predispuestas (seronegativas). Se infectan por igual ambos sexos y los individuos de todas las razas. El virus es endémico en la población general, pero se vuelve epidémico en individuos predispuestos en determinados picos estacionales, principalmente al final del invierno y al comienzo de la primavera en los climas templados. Mucho de nuestro conocimiento sobre la incidencia y la evolución natural de la enfermedad es previo a la licencia de la vacuna de varicela en 1995. Se enferman con mayor frecuencia los niños de cinco a nueve años de edad, que representan 50% de todos los casos. La mayor parte de los casos restantes se produce en edades comprendidas entre uno y cuatro años y entre 10 y 14 años. En Estados Unidos, 10% de la población mayor de 15 años está predispuesta a la infección. La aplicación de vacuna de VZV en el segundo año de vida ha cambiado impresionantemente las características epidemiológicas de la infección. Como consecuencia, ha disminuido en forma notable la incidencia anual de varicela.

El periodo de incubación de la varicela oscila entre 10 y 21 días, pero suele ser de 14 a 17 días. Las tasas de ataque secundarias en hermanos predispuestos dentro del medio familiar se sitúan en 70 a 90%. Los enfermos son contagiosos unas 48 h antes del comienzo del exantema vesiculoso, es decir, durante el periodo de la formación de vesículas (que suele durar cuatro a cinco días) y hasta que todas las vesículas forman costras.

Desde el punto de vista clínico, la varicela se manifiesta por exantema, febrícula y malestar, aunque algunos enfermos presentan pródromos entre uno y dos días antes del comienzo del exantema. En los sujetos inmunocompetentes, la varicela es una enfermedad benigna que conlleva lasitud y fiebre de 37.8 a 39.4°C de tres a cinco días de duración. Las lesiones cutáneas, el sello característico de la infección, consisten en maculopápulas, vesículas y costras en varias fases evolutivas (fig. 180-1). El paso de maculopápulas a vesículas se produce en cuestión de unas horas a días. Las lesiones aparecen en el tronco y la cara y pronto alcanzan otras zonas del cuerpo. La mayor parte son pequeñas, tienen una base eritematosa y un diámetro de 5 a 10 mm. Aparecen brotes sucesivos con intervalos de dos a cuatro días. Puede haber lesiones en las mucosas faríngea y vaginal. Su intensidad varía de un enfermo a otro: algunos sujetos tienen muy pocas lesiones, mientras que otros pueden tener hasta 2 000. Los niños pequeños tienden a tener un menor número de vesículas que los individuos de mayor edad. Los casos secundarios y terciarios dentro de una familia se vinculan con un número relativamente alto de vesículas. Los sujetos inmunodeprimidos, tanto los niños como los adultos, y en particular quienes padecen leucemia, tienen lesiones más abundantes, a menudo con una base hemorrágica, y tardan más tiempo en curar. Estos individuos también tienen más riesgo de experimentar complicaciones viscerales que aparecen en 30 a 50% de los casos y son fatales en 15% de éstos.



**Figura 180-1** Lesiones abundantes de varicela en diversas fases de la evolución: vesículas sobre una base eritematosa, vesículas umbilicadas y costras.

La complicación infecciosa más frecuente de la varicela es la sobreinfección bacteriana y secundaria de la piel causada por lo regular por *Streptococcus pyogenes* o *Staphylococcus aureus* incluidas las cepas resistentes a metilicina. La infección de la piel es consecuencia de la excoriación de las lesiones después del rascado. La imagen del material de las lesiones cutáneas teñido con colorante de Gram es de gran utilidad para esclarecer el origen de lesiones extraordinariamente eritematosas y pustulosas.

En los niños, la localización extracutánea más frecuente de la enfermedad es el sistema nervioso central (SNC). El síndrome se caracteriza por ataxia cerebelosa aguda e irritación meníngea que por lo general aparecen unos 21 días después del comienzo del exantema y rara vez antes de éste. El líquido cefalorraquídeo (LCR) contiene linfocitos y niveles altos de proteínas. Se trata de una complicación benigna de la infección por el VZV en los niños y por lo general no requiere hospitalización. También pueden ocurrir meningitis aséptica, encefalitis, mielitis transversa y síndrome de Guillain-Barré. Se ha informado síndrome de Reye en niños tratados simultáneamente con aspirina. La encefalitis se informa en 0.1 a 0.2% de niños con varicela. Fuera del tratamiento sintomático, ningún tratamiento específico (p. ej., administración de aciclovir) ha demostrado ser eficaz para los pacientes con afección del SNC.

La *neumonía por varicela*, que es la complicación más grave después de la enfermedad, ataca con mayor frecuencia a adultos (incluso 20% de los casos) que a niños y es particularmente grave en embarazadas. Por lo regular la neumonía causada por VZV comienza tres a cinco días dentro del curso de la enfermedad y se acompaña de taquipnea, tos, disnea y fiebre. Son frecuentes la cianosis, el dolor de pecho de tipo pleurítico y la hemoptisis. Los datos radiológicos del proceso consisten en infiltrados nodulares y neumonitis intersticial. La resolución de la neumonitis discurre paralela a la mejoría del exantema; sin embargo, los enfermos pueden tener fiebre persistente y afección de la función pulmonar durante semanas.

Otras complicaciones de la varicela son miocarditis, lesiones corneales, nefritis, artritis, diátesis hemorrágica, glomerulonefritis aguda y hepatitis. La afección hepática, distinta del síndrome de Reye y por lo general asintomática, es común en la varicela y suele caracterizarse por elevación de las enzimas hepáticas, en particular la aminotransferasa de aspartato y la aminotransferasa de alanina.

La *varicela perinatal* se vincula con una alta mortalidad cuando la enfermedad materna aparece entre los cinco días anteriores y las 48 h posteriores al parto. Como el recién nacido no recibe anticuerpos pro-

tectores a través de la placenta y su sistema inmunitario es inmaduro, la enfermedad puede ser inusitadamente grave. En este grupo se ha descrito una tasa de mortalidad de hasta 30%. La *varicela congénita*, con manifestaciones clínicas desde el nacimiento de hipoplasia de los miembros, lesiones cutáneas cicatrizales y microcefalia, es sumamente rara.

### Herpes zoster

El herpes zoster es una enfermedad esporádica debida a la reactivación del virus latente situado en los ganglios de las raíces dorsales. La mayoría de los pacientes no tiene antecedentes de exposición reciente a otras personas con infección por el VZV. El padecimiento se produce en todas las edades, pero su incidencia es máxima (cinco a 10 casos por 1 000 habitantes) entre los sujetos que se encuentran en el sexto decenio de la vida o más allá. Datos recientes sugieren que en Estados Unidos cada año aparecen 1.2 millones de casos. El herpes zoster recurrente es muy raro, salvo en hospedadores inmunodeficientes y en particular los que tienen síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

El herpes zoster se caracteriza por un exantema unilateral vesicular en un dermatoma, a menudo asociado con dolor intenso. Los dermatomas T3 a L3 son los más frecuentemente involucrados. Si está involucrada la rama oftálmica del nervio trigémino, se produce *zoster oftálmico*. No se conocen factores causativos de la reactivación de VZV. En niños, la reactivación usualmente es benigna: en adultos, puede ser debilitante debido al dolor. El inicio de la enfermedad es anunciado por dolor en un dermatoma, que puede anteceder a las lesiones por 48 a 72 h; un exantema eritematoso maculopapular evoluciona rápidamente a lesiones vesiculares (fig. 180-2). En el hospedador normal, estas lesiones pueden permanecer en número reducido y continuar formándose por sólo tres a cinco días. La duración total de la enfermedad generalmente es siete a 10 días; sin embargo, puede tomar tanto como dos a cuatro semanas para que la piel regrese a la normalidad. Los pacientes con herpes zoster pueden transmitir la infección a individuos seronegativos, con la consiguiente varicela. En pocos pacientes se ha reportado la localización característica de dolor en un dermatoma con evidencia serológica de herpes zoster sin lesiones cutáneas, una entidad que se conoce como *zoster sin herpes*. Si hay ataque de las ramas del nervio trigémino, pueden surgir lesiones en la cara, boca, ojo o lengua. El *zoster oftálmico* suele ser un cuadro debilitante que a veces culmina en ceguera si no se administran antivirales. En el *síndrome de Ramsay Hunt*, aparecen dolor y vesículas en el conducto auditivo externo y el individuo muestra agra-

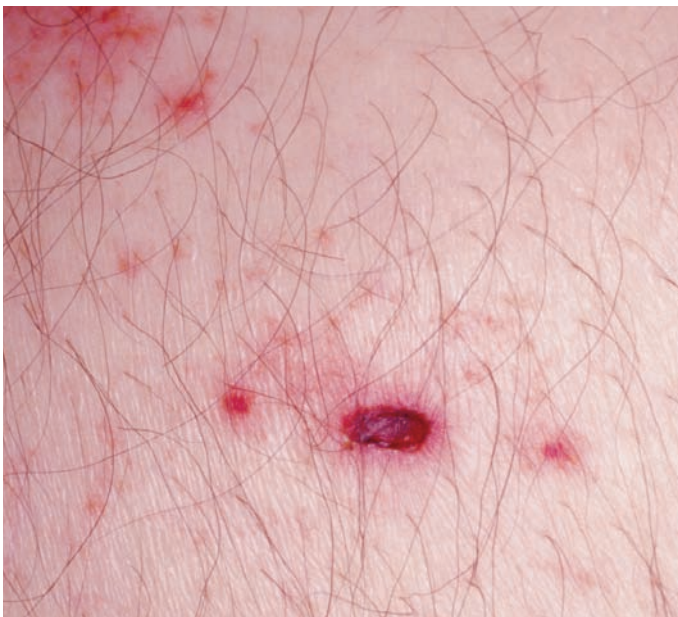
sia en los dos tercios anteriores de la lengua, y parálisis facial en el mismo lado. Hay ataque del ganglio geniculado de la rama sensorial del nervio facial.

La complicación más debilitante del herpes zoster, tanto en hospedadores sanos como en inmunodeprimidos, es el dolor que acompaña a la neuritis aguda y a la neuralgia posherpética. La neuralgia posherpética es rara en las personas jóvenes; sin embargo, por lo menos 50% de los pacientes mayores de 50 años con zoster refiere sentir dolor en el dermatoma afectado meses después de que hayan desaparecido las lesiones cutáneas. Son frecuentes las alteraciones sensoriales en el dermatoma, que originan hiperestesia o hipoestesia.

Después de un zoster circunscrito puede aparecer afección del SNC. Muchos enfermos sin signos de irritación meníngea tendrán pleocitosis y elevación moderada de los niveles de proteínas en el LCR. La meningoencefalitis sintomática se caracteriza por cefalalgia, fiebre, fotofobia, meningitis y vómito. Una manifestación poco frecuente de afección del SNC es la vasculitis granulomatosa acompañada de hemiplejía contralateral, que puede diagnosticarse mediante arteriografía cerebral. Otra manifestación neurológica es la mielitis transversa, con o sin parálisis motora.

Al igual que la varicela, en el hospedador inmunodeprimido el herpes zoster es más grave que en el sujeto normal. La formación de lesiones continúa durante más de una semana en la mayoría de los enfermos y las costras no aparecen hasta transcurridas tres semanas de la enfermedad. Los pacientes con enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin presentan el riesgo más alto de sufrir un herpes zoster progresivo. Cerca de 40% de estos pacientes se caracteriza por diseminación cutánea de la enfermedad (fig. 180-3). Los enfermos con diseminación cutánea presentan un riesgo 5 a 10% mayor de sufrir neumonitis, meningoencefalitis, hepatitis y otras complicaciones graves. Sin embargo, incluso en los enfermos inmunodeprimidos, el zoster diseminado rara vez llega a ser letal.

Las personas que reciben trasplante de células madre hematopoyéticas están expuestas a riesgo particularmente alto de infección por VZV. De todos los casos de infección por dicho virus después del trasplante, 30% surgió en término de 12 meses (la mitad de ellos, en término de nueve meses); 45% de los pacientes afectados tuvo diseminación a la piel o las vísceras. En tal situación el índice de mortalidad es de 10%. La neuralgia posherpética, las cicatrices y la sobreinfección bacteriana son especialmente frecuentes en las infecciones por VZV sufridas en los primeros nueve meses tras el trasplante. En los pacientes infectados, la apa-



**Figura 180-2** Amplificación de lesiones de herpes zoster diseminado. Se observa que las lesiones están en diferentes fases de evolución e incluyen pústulas y costras. (Por cortesía de Lindsey Baden.)



**Figura 180-3** El herpes zoster en un paciente infectado con VIH se ve como vesículas hemorrágicas y pústulas sobre una base eritematosa agrupadas en una distribución de dermatoma.



rición simultánea de enfermedad de injerto contra hospedador (rechazo inverso) aumenta la posibilidad de diseminación o de muerte.

## ■ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

(Véase cap. e7.) El diagnóstico de la varicela no reviste dificultad. El exantema característico y el antecedente epidemiológico de una exposición reciente conducen con prontitud al diagnóstico. Otras infecciones virales que pueden imitar a la varicela son la infección diseminada por el virus del herpes simple en enfermos con dermatitis atópica y las lesiones vesiculopapulosas diseminadas que algunas veces acompañan a las infecciones por coxsackievirus, echovirus o al sarampión atípico. No obstante, estas lesiones con mayor frecuencia son más morbiliformes y de composición hemorrágica que las vesiculosas o vesiculopustulosas. La rickettsia exantemática (cap. 174) puede confundirse con la varicela, pero se distingue con facilidad al encontrar la “mancha precursora” en el sitio de la picadura del ácaro, así como por la presencia de una cefalalgia más intensa. Las pruebas serológicas también son útiles para diferenciar entre rickettsiosis pustulosa y varicela y para confirmar la susceptibilidad en los adultos en quienes no hay certeza de que hayan padecido varicela en algún momento de su vida. La preocupación por la viruela ha aumentado en fecha reciente, a causa de amenazas de bioterrorismo (cap. 221). Las lesiones en ella son mayores que las de la varicela y todas están en la misma fase de evolución.

Las lesiones vesiculosas unilaterales distribuidas en un dermatoma deben llevar pronto al diagnóstico de herpes zoster, aunque se han descrito casos de zoster sin exantema. Tanto las infecciones por virus del herpes simple como las causadas por coxsackievirus pueden producir lesiones vesiculosas en un dermatoma. En tales casos, los estudios de diagnóstico virológico y la tinción fluorescente con anticuerpos monoclonales de muestras cutáneas por raspado resultan útiles para lograr el diagnóstico correcto.

En la fase prodrómica del herpes zoster, el diagnóstico puede ser extraordinariamente difícil y se establece sólo cuando aparecen las lesiones o mediante estudios serológicos retrospectivos.

## ■ DATOS DE LABORATORIO

La confirmación inequívoca de este diagnóstico es posible sólo a través del aislamiento del VZV en líneas celulares de tejidos susceptibles, de la demostración de seroconversión o incremento de cuatro veces o más en los títulos de anticuerpos entre la fase aguda y la de convalecencia en muestras de suero, o de la detección de DNA de VZV por PCR. También puede lograrse una impresión rápida con el frotis de Tzanck, practicando un raspado de la base de las lesiones, con objeto de poner de manifiesto las células gigantes multinucleadas, aunque este método tiene poca sensibilidad (alrededor de 60%). La tecnología de PCR para la detección de DNA viral en el líquido vesicular sólo se utiliza en un número limitado de laboratorios de diagnóstico. También puede emplearse la tinción inmunofluorescente directa de las células de la base de las lesiones o la identificación de antígenos virales por otros métodos (como el análisis de inmunoperoxidasa), aunque estas pruebas no están comercializadas. Las pruebas serológicas de uso más extendido para valorar la respuesta del hospedador son la identificación de anticuerpos inmunofluorescentes contra los antígenos de membrana del VZV, la prueba de anticuerpo fluorescente frente al antígeno de membrana (FAMA, *fluorescent antibody to membrane antigen*), la hemaglutinación por adherencia inmunitaria o el análisis de inmunoadsorbente ligado a enzimas (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*). Los más sensibles parecen ser el FAMA y ELISA.

## TRATAMIENTO Infección por el virus de varicela-zoster

El tratamiento médico de la varicela en un hospedador normal desde el punto de vista inmunológico tiene por objeto evitar las com-

plicaciones. Por supuesto, una buena higiene debe incluir el baño diario y el humedecimiento de la piel. Debe evitarse la infección bacteriana secundaria de la piel con cuidados cutáneos meticulosos, en particular procurando llevar las uñas cortas. El prurito puede reducirse con curas locales o administrando fármacos antipruriginosos. Para el alivio del prurito los baños de agua templada y las compresas húmedas son mejores que las lociones desecantes. No debe administrarse ácido acetilsalicílico a los niños con varicela, debido a la vinculación entre derivados del ácido acetilsalicílico y la aparición del síndrome de Reye. Se recomienda aciclovir (800 mg vía oral 5 veces al día), valaciclovir (1 g 3 veces al día) o famciclovir (250 mg 3 veces al día) durante cinco a siete días para adolescentes y adultos con varicela  $\leq 24$  h de duración. (Está permitido el uso de valaciclovir en niños y adolescentes. El famciclovir está recomendado pero no tiene permitido su uso en varicela.) De forma similar, el tratamiento con aciclovir puede ser beneficioso para niños  $< 12$  años si se inicia temprano en el curso de la enfermedad ( $< 24$  h) a dosis de 20 mg/kg cada 6 h. Las ventajas (p. ej., farmacocinéticas) de la segunda generación de valaciclovir y famciclovir se describen en el capítulo 178.

Los baños con acetato de aluminio para el manejo de herpes zoster pueden calmar las molestias y limpian. Los pacientes con herpes zoster se benefician del tratamiento antiviral, como se evidencia por la acelerada curación de las lesiones y la resolución del dolor asociado al zoster, con aciclovir, valaciclovir o famciclovir. El aciclovir, ahora fuera de patente, se administra a una dosis de 800 mg 5 veces al día por siete a 10 días. El famciclovir, profármaco del penciclovir, es al menos tan efectivo como el aciclovir y tal vez más; la dosis es 500 mg vía oral 3 veces al día por siete días. El valaciclovir, profármaco del aciclovir que ahora está fuera de patente, acelera la curación y resolución del dolor asociado al zoster más rápido que el aciclovir. La dosis es 1 g vía oral 3 veces al día por cinco a siete días. Comparados con aciclovir, el famciclovir y el valaciclovir ofrecen la ventaja de administración menos frecuente.

Se debe tratar a hospedadores gravemente inmunodeprimidos (p. ej., receptores de trasplantes, pacientes con tumores linfoproliferativos), tanto con varicela como con herpes zoster (incluyendo enfermedad diseminada), al menos al inicio, con aciclovir IV, que reduce la ocurrencia de complicaciones viscerales pero no tiene efecto sobre la cicatrización de las lesiones cutáneas o el dolor. La dosis es 10 mg/kg cada 8 h por siete días. Para pacientes inmunocomprometidos de bajo riesgo, el tratamiento oral con valaciclovir o famciclovir parece beneficioso. Si es médicamente posible, es deseable disminuir el tratamiento inmunodepresor junto con la administración IV de aciclovir.

Los pacientes con neumonía por varicela a menudo requieren apoyo respiratorio. Las personas con zoster oftálmico deben ser referidas inmediatamente a un oftalmólogo. El tratamiento para esta condición consiste en la administración de analgésicos para el dolor intenso y el uso de atropina. Aciclovir, valaciclovir y famciclovir, todos aceleran la curación. Las decisiones sobre el uso de glucocorticoides deben ser tomadas por el oftalmólogo.

El manejo de neuritis aguda, neuralgia posherpética o ambas puede ser particularmente difícil. Además del uso juicioso de analgésicos, desde los no narcóticos a derivados de narcóticos, varios fármacos como gabapentina, pregabalina, hidrocloreuro de amitriptilina, lidocaína (parches) e hidrocloreuro de flufenazina se han reportado como benéficos para aliviar el dolor. En un estudio, el tratamiento con glucocorticoides administrado temprano en el curso del herpes zoster localizado aceleró significativamente mejoras en la calidad de vida como el regreso a la actividad habitual y prescindir de los medicamentos analgésicos. La dosis de prednisona administrada de forma oral fue 60 mg/día en los días uno a siete, 30 mg/día en los días ocho a 14, y 15 mg/día en los días 15 a 21. Este régimen es apropiado sólo para ancianos relativamente sanos con dolor moderado o intenso en la presentación. Pacientes con osteoporosis, diabetes mellitus, glucosuria o hipertensión pueden no ser candidatos apropiados. Los glucocorticoides no deben ser usados sin tratamiento antiviral conjunto.



**■ PROFILAXIS**

Se usan tres métodos para la profilaxis de infecciones por VZV. Primero, se recomienda una vacuna de varicela viva atenuada (Oka) para todos los niños >1 año (hasta los 12 años) que no han tenido varicela y para adultos que se sabe son seronegativos para VZV. Se recomiendan dos dosis para todos los niños: la primera a los 12 a 15 meses y la segunda a los cuatro a seis años de edad. Las personas seronegativas para VZV >13 años deben recibir dos dosis de vacuna con al menos un mes de diferencia. La vacuna es segura y eficaz. Los casos de recaídas son leves y pueden producir diseminación del virus de la vacuna a contactos susceptibles. La vacunación universal de niños está produciendo una dis-

minución de la incidencia de varicela en comunidades de vigilancia. Más aún, la inactivación del virus de la vacuna disminuye significativamente la ocurrencia de herpes zoster después de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. En individuos >60 años, una vacuna de VZV con 18 veces el contenido viral de la vacuna Oka disminuyó la incidencia de zoster en 51%, la carga de enfermedad en 61% y la incidencia de neuralgia posherpética en 66%. El *Advisory Committee on Immunization Practices* ha recomendado, por tanto, que se ofrezca la vacuna a personas en este grupo de edad para reducir la frecuencia de zoster y la gravedad de neuralgia posherpética.

Un segundo método es administrar inmunoglobulina contra varicela-zoster (VZIG) a individuos susceptibles, que tienen gran riesgo de desarrollar complicaciones de varicela y han tenido una exposición significativa. Este producto se debe administrar dentro de las 96 h (preferiblemente dentro de las 72 h) de la exposición. Las indicaciones para administrar VZIG pueden consultarse en el **cuadro 180-1**. La VZIG está disponible bajo un protocolo de investigación de nuevos fármacos de *FFF Enterprises* (800-843-7477).

Por último, puede emprenderse la administración de antivirales con fines profilácticos en personas de alto riesgo que no son elegibles para recibir la vacuna o cuando se ha rebasado el intervalo de 96 h de ocurrido el contacto directo. A pesar de que se utilizó aciclovir en los primeros estudios, cabe prever que se obtendrá un beneficio semejante con el valaciclovir o el famciclovir. El tratamiento se emprende siete días después de la exposición intensa. En ese momento el hospedador está en un punto medio en relación con el periodo de incubación. La estrategia mencionada disminuye notablemente la intensidad de la enfermedad, aunque no la evita del todo.

**CUADRO 180-1 Recomendaciones para la administración de VZIG (inmunoglobulina de varicela-zoster)**

**Criterios de exposición**

1. Exposición a una persona con varicela o zoster
  - a. Círculo familiar: convivencia en el mismo hogar
  - b. Compañero de juegos: juego con contacto directo, bajo techo
  - c. Hospital
 

Varicela: misma sala de dos a cuatro camas o camas vecinas en un gran pabellón; contacto directo con miembros infectados del personal o un paciente; visita por parte de una persona que parecía estar contagiada

Zoster: contacto íntimo (como el tacto o abrazos) con una persona al parecer contagiada
  - d. Neonato: varicela que comenzó en su madre cinco días (o antes) antes del parto o 48 h (o menos) después del mismo; no conviene usar VZIG si la madre tiene zoster
2. El paciente debe recibir VZIG tan pronto como sea posible, pero no tras 96 h de ocurrida la exposición

**Elegibles (a condición de que haya habido exposición notable)**

1. Niños susceptibles inmunodeficientes sin antecedentes de vacunación contra varicela o de haber presentado la enfermedad
2. Embarazadas susceptibles
3. Neonatos cuya madre mostró inicio de varicela en los cinco días previos al parto o en las 48 h siguientes a éste
4. Prematuro hospitalizado (28 semanas de gestación o más) cuya madre no da antecedentes fiables de haber tenido varicela ni tiene signos serológicos de protección contra ella
5. Prematuro hospitalizado (con menos de 28 semanas de gestación o con 1 000 g o menos de peso natal), independientemente del antecedente materno de varicela o el estado serológico respecto al virus de varicela-zoster

**LECTURAS ADICIONALES**

ARVIN A: Aging, immunity, and the varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 352:2266, 2005

GERSHON AA, GERSHON MD: Perspectives on vaccines against varicella-zoster virus infections. *Curr Top Microbiol Immunol* 342:359, 2010

———: Varicella vaccine. *N Engl J Med* 356:2648, 2007

GNANN JW, WHITLEY RJ: Herpes zoster. *N Engl J Med* 347:340, 2002

KIMBERLIN DW, WHITLEY RJ: Varicella-zoster vaccine for the prevention of herpes zoster. *N Engl J Med* 356:1338, 2007

NGUYEN HQ et al: Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *N Engl J Med* 352:450, 2005

OXMAN MN et al: A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 352:2271, 2005

SEWARD JF et al: Contagiousness of varicella in vaccinated cases: A household contact study. *JAMA* 292:704, 2004

——— et al: Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995–2000. *JAMA* 28:606, 2002

# CAPÍTULO 181

## Infecciones causadas por el virus de Epstein-Barr, incluida la mononucleosis infecciosa

Jeffrey I. Cohen

### DEFINICIÓN

El virus de Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) es el microorganismo causal de la mononucleosis infecciosa (IM, *infectious mononucleosis*) con anticuerpos heterófilos positivos, que se caracteriza por fiebre, faringitis, adenopatías y linfocitosis atípica. El EBV también se vincula con diversos tumores de los seres humanos, como el carcinoma nasofaríngeo, el linfoma de Burkitt, la enfermedad de Hodgkin y (en pacientes con inmunodeficiencias) el linfoma de células B. Este virus es un miembro de la familia Herpesviridae. Los dos tipos de EBV, ambos muy prevalentes en la naturaleza, no se distinguen mediante pruebas serológicas convencionales.

### EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por el EBV tienen una distribución mundial. Son más frecuentes al principio de la infancia y presentan un segundo pico de frecuencia al final de la adolescencia. En la edad adulta, más de 90% de los individuos ha sido infectado por el virus y ha desarrollado anticuerpos contra él. En general, la mononucleosis infecciosa es una enfermedad de adultos jóvenes. En los grupos de nivel socioeconómico bajo y en zonas geográficas con un nivel de higiene deficiente (p. ej., países en vías de desarrollo), el EBV tiende a infectar a los niños a edades tempranas, y la mononucleosis infecciosa es infrecuente. En regiones con un nivel de higiene mayor, la infección con frecuencia se retrasa hasta la edad adulta y la IM es más prevalente.

El EBV se propaga mediante el contacto con las secreciones bucales. Se transmite con frecuencia de adultos a niños y entre adultos jóvenes por transferencia de saliva durante el beso. El contagio a través de contactos menos íntimos es poco habitual. El EBV se ha transmitido en transfusiones sanguíneas y en el trasplante de médula ósea. Más de 90% de los individuos seropositivos asintomáticos elimina el virus en las secreciones bucofaringeas. La diseminación aumenta en enfermos inmunodeficientes y en los que tienen mononucleosis infecciosa.

### PATOGENIA

El EBV se transmite por la saliva. El virus infecta al epitelio de la bucofaringe y de las glándulas salivales y se elimina desde estas células. Así como las células B pueden infectarse tras entrar en contacto con las células epiteliales, los estudios indican que los linfocitos de las criptas amigdalinas se pueden infectar directamente. A continuación el virus se disemina por la circulación sanguínea. Durante la IM la proliferación y la expansión de las células B infectadas por el EBV junto con las células T reactivas inducen una tumefacción del tejido linfático.

La activación policlonal de las células B favorece la producción de anticuerpos frente a las proteínas virales y de la célula hospedadora. Durante la fase aguda de la mononucleosis infecciosa, aproximadamente una de cada 100 células B de la sangre periférica está infectada, mientras que después de la recuperación de la enfermedad está infectada una a 50 de cada millón. Durante la IM existe una inversión del índice de células T CD4+/CD8+. El porcentaje de linfocitos T CD4+ disminuye, mientras que se producen extensas expansiones clonales de linfocitos T CD8+; durante la infección aguda hasta 40% de los linfocitos T CD8+ se dirige contra los antígenos del EBV. Los linfocitos B de memoria, y no las células epiteliales, son reservorios para el EBV en el cuerpo. Cuando los pacientes reciben aciclovir, cesa la dispersión del virus desde la bucofaringe, pero la partícula persiste en los linfocitos B.

El receptor del EBV (CD21), presente en la superficie de las células B y de las células epiteliales, es también el receptor del componente C3d del complemento. Tras la infección de las células epiteliales por el EBV, éste se replica y se originan viriones. Cuando se infectan células B con EBV *in vitro*, éstas se transforman y pueden proliferar por tiempo indefinido. Durante la infección latente de las células B sólo se expresan *in vitro* los antígenos nucleares del virus de Epstein-Barr (EBNA, *Epstein-Barr virus nuclear antigens*), las proteínas latentes de membrana (LMP, *latent membrane proteins*) y pequeños RNA del EBV. Las células B transformadas por el EBV secretan inmunoglobulinas; sólo una pequeña fracción de las células produce virus.

En el control de la infección por el EBV es más importante la inmunidad celular que la humoral. En la fase inicial de la infección, las células T supresoras, las células citolíticas y las células T citotóxicas inespecíficas son importantes en el control de la proliferación de las células B infectadas por el EBV. Las concentraciones de marcadores de activación de células T y de interferón (IFN) gamma sérico están elevadas. En estadios avanzados de la infección se producen células T citotóxicas restringidas por el antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) que reconocen los EBNA y las LMP y destruyen las células infectadas por el EBV. Los estudios demuestran que uno de los genes tardíos expresados durante la replicación del EBV, el BCRF1, es un homólogo de la interleucina 10 y es capaz de inhibir *in vitro* la producción de IFN gamma por las células mononucleares.

Si la inmunidad de las células T está afectada, las células B infectadas por el EBV pueden comenzar a proliferar. Cuando el EBV se vincula con un linfoma, la proliferación inducida por el EBV es un paso más en la cadena de la transformación neoplásica. En muchos tumores que contienen el EBV, la LMP-1 imita a los miembros de la familia de los receptores del factor de necrosis tumoral (p. ej., el CD40), transmitiendo señales de crecimiento-proliferación.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

#### Signos y síntomas

La mayoría de las infecciones por el EBV que se producen en lactantes o en niños pequeños son asintomáticas o causan una faringitis leve, con o sin amigdalitis. Por lo contrario, hasta 75% de las infecciones en adolescentes provoca mononucleosis infecciosa. El cuadro inicial de ésta en los ancianos muy a menudo es inespecífico e incluye fiebre duradera, fatiga, mialgias y malestar general. A diferencia de ello, en dicho grupo de personas son relativamente raras manifestaciones como faringitis, linfadenopatía, esplenomegalia y linfocitos atípicos.

El periodo de incubación de la IM en los adultos jóvenes es de cuatro a seis semanas. Un periodo prodrómico debido a fatiga, malestar general y mialgias puede preceder en una o dos semanas a la aparición de fiebre, faringitis y adenopatías. La fiebre suele ser leve y es más frecuente en las dos primeras semanas de la enfermedad, aunque puede persistir más de un mes. En el [cuadro 181-1](#) se mencionan los signos y los síntomas más comunes junto con sus frecuencias de aparición. La adenopatía y la faringitis predominan durante las dos primeras semanas, mientras que la esplenomegalia lo hace durante la segunda y la tercera semanas. Las adenopatías suelen afectar a la cadena cervical posterior, aunque pueden ser generalizadas. Suelen ser sensibles con la palpación y simétricas, pero no se encuentran fijas. La faringitis suele ser el signo más destacado y puede acompañarse de tumefacción de las amígdalas, con un exudado que se asemeja al de la faringitis estreptocócica. En casi 5% de los casos aparece un exantema morbiliforme o papuloso, que suele asentar sobre los brazos o el tronco ([fig. 181-1](#)). La mayoría de los pacientes tratados con amplicilina manifiesta un exantema maculoso, el cual no es un factor predictivo de futuras reacciones adversas a las penicilinas. También se ha descrito la aparición de eritema nudoso y de eritema multiforme ([cap. 53](#)). Los síntomas suelen durar entre dos y cuatro semanas, pero el malestar general y la dificultad para concentrarse pueden persistir durante meses.

#### Datos de laboratorio

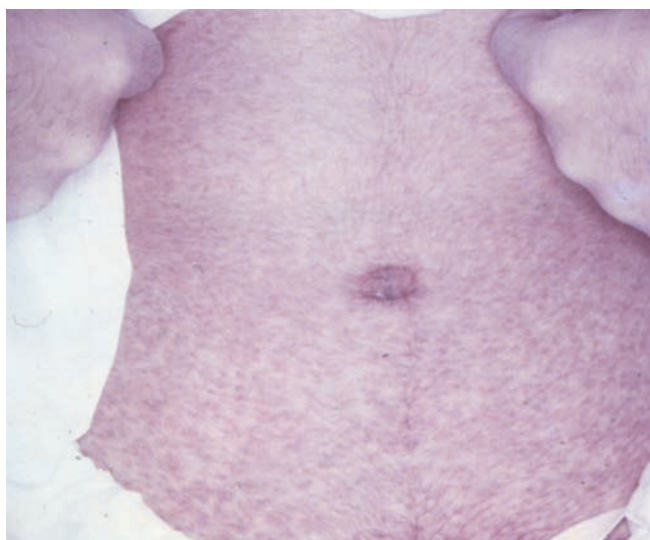
El recuento leucocítico por lo general está elevado y alcanza un máximo de 10 000 a 20 000/μl en la segunda o tercera semana de la enfermedad. Por lo general se demuestra linfocitosis, con más de 10% de linfocitos

**CUADRO 181-1** Signos y síntomas de la mononucleosis infecciosa

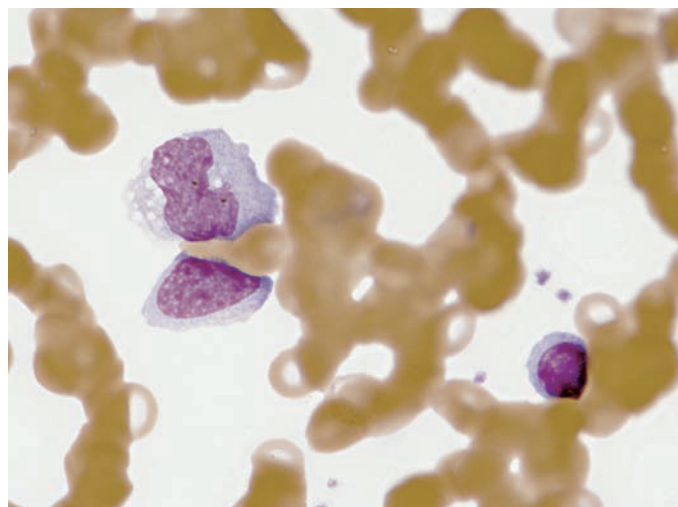
Manifestación	Mediana del porcentaje de pacientes (intervalo)
<b>Síntomas</b>	
Dolor faríngeo	75 (50–87)
Malestar general	47 (42–76)
Cefalalgia	38 (22–67)
Dolor abdominal, náusea o vómito	17 (5–25)
Escalofríos	10 (9–11)
<b>Signos</b>	
Linfadenopatía	95 (83–100)
Fiebre	93 (60–100)
Faringitis o amigdalitis	82 (68–90)
Esplenomegalia	51 (43–64)
Hepatomegalia	11 (6–15)
Exantema	10 (0–25)
Edema periorbitario	13 (2–34)
Enantema en el paladar	7 (3–13)
Ictericia	5 (2–10)

atípicos, los cuales son linfocitos agrandados con abundante citoplasma, vacuolas y muescas de la membrana celular (fig. 181-2). Entre los linfocitos atípicos predominan las células CD8+. Durante el primer mes de la enfermedad es habitual encontrar neutropenia y trombocitopenia de bajo grado. La función hepática está alterada en más de 90% de los casos.

Las concentraciones en plasma de aminotransferasas y de fosfatasa alcalina suelen estar ligeramente elevadas; en cerca de 40% de los casos se encuentra elevada la concentración sérica de bilirrubina.



**Figura 181-1** Exantema en una persona con mononucleosis infecciosa, causada por el virus de Epstein-Barr. (Por cortesía de la Dra. María Turner.)



**Figura 181-2** Linfocitos atípicos de un individuo con mononucleosis infecciosa causada por virus de Epstein-Barr.

**Complicaciones**

La mayor parte de los casos de IM tienen curación espontánea. Los casos fatales son muy poco frecuentes y suelen deberse a complicaciones del sistema nervioso central (SNC), rotura esplénica, obstrucción de las vías respiratorias superiores o sobreinfección bacteriana.

Cuando se producen complicaciones del SNC éstas suelen aparecer durante las dos primeras semanas de la infección por el EBV; en algunos pacientes, ante todo en los niños, éstas son las únicas manifestaciones clínicas de la mononucleosis infecciosa. A veces no aparecen los anticuerpos heterófilos ni los linfocitos atípicos. Las alteraciones neurológicas más frecuentes son la meningitis y la encefalitis, y los pacientes se pueden presentar con cefalalgia, meningismo o ataxia cerebelosa; también se han descrito casos de hemiplejía aguda y psicosis. El líquido cefalorraquídeo (LCR) contiene principalmente linfocitos, con algunos linfocitos atípicos. La mayor parte de los casos se resuelve sin secuelas neurológicas. La infección aguda por el virus de Epstein-Barr también se ha aunado a parálisis de los pares craneales (en particular parálisis del VII par), síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa aguda y neuritis periférica.

En cerca de 2% de los casos, durante las dos primeras semanas aparece anemia hemolítica autoinmunitaria. En la mayor parte de los casos, la anemia es Coombs positiva, con crioglobulinas dirigidas contra el antígeno de eritrocitos. La mayoría de pacientes con hemólisis tienen anemia leve que dura uno a dos meses, pero algunos tienen enfermedad grave con hemoglobinuria e ictericia. Las respuestas de anticuerpos no específicos también pueden incluir factor reumatoide, anticuerpos anti-nucleares y anticuerpos antimúsculo liso, anticuerpos antiplaquetarios y crioglobulinas. Se ha asociado mononucleosis infecciosa con aplasia de eritrocitos, granulocitopenia grave, trombocitopenia, pancitopenia y linfocitopenia hemofagocítica.

Las roturas esplénicas suceden en menos de 0.5% de los casos y son más frecuentes en los varones que en las mujeres; pueden manifestarse como dolor abdominal, dolor irradiado a la espalda o en forma de deterioro hemodinámico.

La hipertrofia del tejido linfoide en las amígdalas o las adenoides puede obstruir las vías respiratorias superiores al igual que la inflamación y el edema de la epiglotis, la faringe o la úvula. Alrededor de 10% de los pacientes con IM padece una faringitis estreptocócica tras la resolución de su cuadro de faringitis inicial.

Otras complicaciones raras asociadas con la infección por el EBV son la hepatitis (que puede ser fulminante), la miocarditis o la pericarditis con anomalías electrocardiográficas, la neumonía con derrame pleural, la nefritis intersticial, las ulceraciones genitales y la vasculitis.

**Otras enfermedades relacionadas con la infección por EBV**

Se ha descrito una enfermedad linfoproliferativa vinculada al EBV en pacientes con inmunodeficiencia congénita o adquirida, como los que





**Figura 181-3** La leucoplasia vellosa bucal, que suele asumir al principio la forma de placas blancas en la superficie lateral de la lengua, se vincula con una infección por virus de Epstein-Barr.

padecen inmunodeficiencia combinada grave o sida, los receptores de trasplantes de médula ósea y los receptores de otros trasplantes que reciben fármacos inmunodepresores (en particular ciclosporina). Las células B infectadas por el EBV proliferan e infiltran los ganglios linfáticos y múltiples órganos, y los pacientes presentan fiebre y adenopatías o síntomas digestivos. Los estudios anatomopatológicos muestran hiperplasia de células B o linfoma policlonal o monoclonal. La enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X (XLPD, *X-linked lymphoproliferative disease*) es un trastorno recesivo de varones jóvenes que tienen una respuesta normal a infecciones durante la infancia, pero desarrollan trastornos linfoproliferativos mortales después de la infección con EBV. La proteína asociada con la mayoría de casos de este síndrome (SAP) se une a una proteína que media las interacciones de linfocitos B y T. La mayoría de pacientes con este síndrome muere de IM aguda. Otros desarrollan hipogammaglobulinemia, linfomas malignos de linfocitos B, anemia aplásica o agranulocitosis. Una enfermedad que se asemeja a XLPD también ha sido asociada con mutaciones en las proteínas XIAP o ITK. Además, la mononucleosis infecciosa ha resultado mortal en algunos pacientes sin alteraciones inmunológicas obvias preexistentes.

La leucoplasia vellosa bucal (fig. 181-3) es una manifestación temprana de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en los adultos (cap. 189). La mayoría de los pacientes presenta lesiones elevadas, corrugadas y blancas en la lengua (y a veces en la mucosa bucal) que contienen DNA del EBV. Los niños con infección por el VIH pueden padecer una neumonitis intersticial linfoide; con frecuencia en estos pacientes se encuentra DNA del EBV en el tejido pulmonar.

Los pacientes con síndrome de fatiga crónica pueden tener cuantificaciones altas de anticuerpos contra el EBV, pero éstas no muestran diferencias relevantes con respecto a los valores hallados en los adultos sanos seropositivos para el EBV. Aunque algunos pacientes presentan malestar general y fatiga que persiste semanas o meses después de padecer la IM, la infección por el EBV persistente no es una causa del síndrome de fatiga crónica. La infección por el EBV crónica activa es muy rara, y es distinta del síndrome de fatiga crónica. Los pacientes afectados presentan una enfermedad que dura más de seis meses, con cifras muy elevadas de anticuerpos contra el DNA de EBV en la sangre, y de anticuerpos de EBV y signos de afección de órganos, como hepatoesplenomegalia, adenopatías, neumonitis, uveítis o enfermedad neurológica.



El EBV se vincula con diversas neoplasias malignas. Alrededor de 15% de los casos de linfoma de Burkitt en Estados Unidos y cerca de 90% de los mismos en África se vinculan con el EBV (cap. 110). Los pacientes africanos con linfoma de Burkitt tienen cifras altas de anticuerpos contra EBV y sus tejidos tumorales suelen contener DNA viral. El paludismo en África puede deteriorar la inmunidad de tipo celular contra EBV e inducir la activación policlonal de células B, con expansión de dichas células infectadas por el virus mencionado. Estos cambios pueden favorecer la proliferación de linfocitos B con elevado DNA de EBV en sangre, incrementando así la probabilidad de una translocación *c-myc* (el sello del linfoma de Burkitt). El linfoma de Burkitt con EBV también ocurre en pacientes con sida.

El carcinoma nasofaríngeo anaplásico es común en el sur de China y está uniformemente asociado con EBV; los tejidos afectados contienen DNA y antígenos virales. Los pacientes con carcinoma nasofaríngeo a menudo tienen cuantificaciones elevadas de anticuerpos contra el EBV (cap. 88). Cifras elevadas de DNA de EBV en plasma antes del tratamiento o concentraciones detectables de DNA de EBV después de radioterapia, se correlacionan con tasas más bajas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en pacientes con carcinoma nasofaríngeo.

El EBV ha sido asociado con la enfermedad de Hodgkin, especialmente el tipo de celularidad mixta (cap. 110). Los pacientes con enfermedad de Hodgkin a menudo tienen cuantificaciones elevadas de anticuerpos contra el EBV. En cerca de la mitad de los casos en Estados Unidos se encuentra DNA y antígenos virales en las células de Reed-Sternberg. El riesgo de enfermedad de Hodgkin positiva para EBV se incrementa significativamente en adultos jóvenes después de mononucleosis infecciosa EBV seropositiva. Cerca de 50% de los linfomas no Hodgkin en pacientes con sida son EBV positivos.

El EBV está presente en los linfocitos B de lesiones de pacientes con granulomatosis linfomatoide. En algunos casos se ha detectado DNA de EBV en tumores de pacientes inmunocompetentes con linfoma angiocéntrico nasal de linfocitos NK/T, linfoma de linfocitos T, carcinoma gástrico y linfoma de SNC. Hay estudios que han demostrado DNA viral en leiomiomas de pacientes con sida y en tumores de músculo liso de receptores de trasplante de órganos. Virtualmente todos los linfomas del SNC en pacientes con sida están asociados con EBV. Los estudios han encontrado que un antecedente de IM y concentraciones elevadas de anticuerpos contra EBV antes del inicio de la enfermedad, resulta más común en personas con esclerosis múltiple que en la población general, y se requiere investigación adicional sobre una posible relación causal.

## ■ DIAGNÓSTICO

### Pruebas serológicas

La prueba heterófila se usa para el diagnóstico de IM en niños y adultos (cuadro 181-2). En la prueba para este anticuerpo, el suero humano se absorbe con riñón de cobayo, y la cuantificación heterófila se define como la mayor dilución sérica que aglutina eritrocitos de oveja, caballo o vaca. El anticuerpo heterófilo no interactúa con proteínas del EBV. En un paciente con síntomas compatibles con IM y linfocitos atípicos un aumento en la cuantificación de 40 veces o más es diagnóstico de infección aguda por el EBV. Durante la primera semana de la enfermedad las pruebas de anticuerpos heterófilos son positivas en 40% de los pacientes con IM y en 80 a 90% durante la tercera semana. Por tanto, quizá se requiera repetir la prueba, especialmente si el estudio inicial se realizó en fases tempranas de la enfermedad. Las pruebas suelen permanecer positivas durante tres meses tras el inicio de la enfermedad, pero los anticuerpos heterófilos pueden persistir hasta un año. Estos anticuerpos no suelen ser detectables en niños menores de cinco años de edad, en ancianos, ni en pacientes con síntomas no típicos de IM. La prueba “monospot”, disponible comercialmente para los anticuerpos heterófilos, es algo más sensible que la prueba de anticuerpos heterófilos clásica. El procedimiento tiene una sensibilidad cercana a 75% y una especificidad de 90%, en comparación con los estudios serológicos específicos de EBV. Los resultados positivos falsos con dicho método son más frecuentes en personas con enfermedades del tejido conjuntivo, linfoma, hepatitis viral y paludismo.

La prueba de anticuerpos específicos frente al EBV se utiliza en pacientes con una presunta infección aguda por este virus que no tienen anticuerpos heterófilos, y en pacientes con infecciones atípicas (cuadro 181-2). Las cuantificaciones de anticuerpos IgM e IgG frente a los antígenos de cápside viral (VCA, *viral capsid antigen*) en el momento del inicio de la enfermedad están elevadas en el suero en más de 90% de los pacientes. El anticuerpo IgM frente a VCA es útil para establecer el diagnóstico de la IM aguda porque está presente en cuantificaciones altas sólo durante los dos o tres primeros meses de la enfermedad; en cambio, el anticuerpo IgG frente a VCA se utiliza mucho para diagnosticar IM, pero también para valorar la exposición al EBV en el pasado, ya que persiste toda la vida. La seroconversión a la positividad de EBNA también es útil para diagnosticar la infección aguda por EBV. Los anticuer-

**CUADRO 181-2** Características serológicas de las enfermedades vinculadas a EBV

Proceso	Resultado de la prueba					
	Heterófilo	Anti-VCA		Anti-EA		Anti-EBNA
		IgM	IgG	EA-D	EA-R	
Mononucleosis infecciosa aguda	+	+	++	+	-	-
Convalecencia	±	-	+	-	±	+
Infección antigua	-	-	+	-	-	+
Reactivación con inmunodeficiencia	-	-	++	+	+	±
Linfoma de Burkitt	-	-	+++	±	++	+
Carcinoma nasofaríngeo	-	-	+++	++	±	+

**Abreviaturas:** EA, antígeno temprano; anticuerpo EA-D, anticuerpo contra antígeno temprano en pauta difusa en núcleo y citoplasma de células infectadas; anticuerpo EA-R, anticuerpos contra antígeno temprano restringidos al citoplasma; EBNA, antígeno nuclear de Epstein-Barr; VCA, antígeno de cápside viral.

**Fuente:** Adaptado de Okano M et al., Clin Microbiol Rev 1:300, 1988.

pos contra EBNA son detectados en un periodo relativamente tardío (tres a seis semanas después de comenzar los síntomas) en casi todos los pacientes con infección aguda por el virus y persisten toda la vida. Dichos anticuerpos quizá no aparezcan en individuos inmunodeficientes y en quienes tienen la infección activa crónica por virus de Epstein-Barr.

En la mononucleosis infecciosa también aumentan la cuantificación de otros anticuerpos; sin embargo, dichos incrementos son menos útiles en el diagnóstico. Los anticuerpos contra antígenos tempranos (EA, *early antigens*) son detectables tres a cuatro semanas después del inicio de síntomas en pacientes con IM. Alrededor de 70% de personas con IM tiene anticuerpos EA-D en la evolución de su enfermedad; la presencia de dichos anticuerpos es frecuente, en particular en individuos con enfermedad relativamente intensa. En general, los anticuerpos persisten sólo tres a seis meses. Las concentraciones de anticuerpos EA-D también aumentan en individuos con carcinoma nasofaríngeo o con infección activa crónica por EBV. Los anticuerpos EA-R se detectan sólo ocasionalmente en sujetos con IM, pero a veces surgen cifras altas en pacientes de linfoma de Burkitt africano o infección activa crónica por EBV. Los anticuerpos de IgA contra antígenos de EBV han sido útiles para identificar a pacientes del carcinoma recién señalado o en personas con alto riesgo de desarrollar la enfermedad.

**Otros estudios**

La detección de DNA, RNA o proteínas del EBV ha sido útil para demostrar la relación del virus con diversas neoplasias malignas. Se ha utilizado la reacción en cadena de polimerasa para detectar DNA del EBV en el LCR de algunos enfermos con sida y linfomas, así como para controlar la cantidad de DNA del EBV presente en la sangre de pacientes con enfermedad linfoproliferativa.

La detección de concentraciones altas de DNA de EBV en la sangre en las primeras semanas de la mononucleosis infecciosa puede ser de utilidad si los estudios serológicos generan resultados equívocos. El cultivo del EBV obtenido de lavados faríngeos o de la sangre no es muy útil en el diagnóstico de la infección aguda, ya que el EBV suele persistir en la bucofaringe y en las células B durante toda la vida del individuo infectado.

**Diagnóstico diferencial**

Mientras que cerca del 90% de los casos de IM se deben a EBV, 5 a 10% se debe a citomegalovirus (CMV). El CMV es la causa más común de mononucleosis heterófila-negativa; causas menos comunes de IM y diferencias con respecto a IM debida a EBV se muestran en el **cuadro 181-3**.

**CUADRO 181-3** Diagnóstico diferencial de mononucleosis infecciosa

Etiología	Signo o síntoma				Diferencias con mononucleosis por EBV
	Fiebre	Adenopatía	Dolor de garganta	Linfocitos atípicos	
EBV	+	+	+	+	—
CMV	+	±	±	+	Mayor edad al momento de la presentación, mayor duración de la fiebre
VIH	+	+	+	±	Exantema difuso, úlceras orales y genitales, meningitis aséptica
Toxoplasmosis	+	+	±	±	Menos esplenomegalia, exposición a gatos o carne cruda
HHV-6	+	+	+	+	Mayor edad al momento de la presentación
Faringitis estreptocócica	+	+	+	-	No hay esplenomegalia, menos fatiga
Hepatitis viral	+	±	-	±	Mayores concentraciones de aminotransferasa
Rubéola	+	+	±	±	Exantema maculopapular, no hay esplenomegalia
Linfoma	+	+	+	+	Linfonodos fijos, no dolorosos
Fármacos <sup>a</sup>	+	+	-	±	Ocurre en cualquier edad

<sup>a</sup> Muy comúnmente fenilhidantoína, carbamazepina, sulfonamidas o minociclina. CMV, citomegalovirus; EBV, virus de Epstein-Barr; HHV, virus del herpes humano.

## TRATAMIENTO Enfermedad asociada con EBV

El tratamiento para mononucleosis infecciosa consiste en medidas de sostén, con reposo y analgesia. Se debe evitar la actividad física excesiva durante el primer mes para reducir la posibilidad de rompimiento esplénico, que requiere esplenectomía. El tratamiento con glucocorticoides no está indicado para IM no complicada y de hecho puede predisponer a superinfección bacteriana. Se ha utilizado prednisona (40-60 mg/día por dos a tres días, con reducción gradual de la dosis en una a dos semanas) para la prevención de obstrucción de la vía aérea en pacientes con hipertrofia amigdalina grave, para anemia hemolítica autoinmunitaria, para linfocitosis hemofagocítica y para trombocitopenia grave. También se han administrado glucocorticoides a unos pocos pacientes seleccionados con malestar grave y fiebre y pacientes con enfermedad grave del SNC o cardíaca.

El aciclovir no ha tenido un impacto clínico significativo sobre IM en estudios controlados. En un estudio, la combinación de aciclovir y prednisolona no tuvo efecto significativo sobre la duración de los síntomas de IM.

El aciclovir, a una dosis de 400 a 800 mg 5 veces al día, ha sido efectivo para el tratamiento de la leucoplasia vellosa bucal (a pesar de recaídas comunes). El síndrome linfoproliferativo postrasplante por EBV (cap. 132) generalmente no responde a tratamiento antiviral. Cuando es posible, el tratamiento debe ser dirigido hacia la reducción de la inmunodepresión. Los anticuerpos contra CD20 (rituximab) han sido efectivos en algunos casos. Las infusiones de linfocitos donadores a menudo son efectivas para receptores de trasplante de células progenitoras, a pesar de que puede ocurrir enfermedad de injerto contra hospedador. Se han usado infusiones de linfocitos T citotóxicos específicos contra EBV para prevenir la enfermedad linfoproliferativa por EBV en cuadros de alto riesgo, así como para tratar la enfermedad. También se ha usado administración de IFN alfa, quimioterapia citotóxica y radioterapia (especialmente para lesiones del SNC). La infusión de linfocitos autólogos T citotóxicos específicos contra EBV ha mostrado ser prometedora en estudios pequeños de pacientes con carcinoma nasofaríngeo y enfermedad de Hodgkin. El tratamiento de varios casos de XLPD con anticuerpos

contra CD20 produjo resultados exitosos en lo que de otra forma probablemente hubiera sido una infección aguda fatal por EBV.

### ■ PREVENCIÓN

No es necesario aislar a pacientes con IM. Una vacuna dirigida contra la principal glucoproteína del EBV reduce la frecuencia de IM pero no afectó la tasa de infección asintomática.

### LECTURAS ADICIONALES

- CHOQUET S et al: Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplant lymphoproliferative disorders: Results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 107:3053, 2006
- COHEN JI et al: Current understanding of the role of Epstein-Barr virus in lymphomagenesis and therapeutic approaches to EBV-associated lymphomas. *Leuk Lymphoma* 49(Suppl 1):27, 2008
- : Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 343:481, 2000
- GULLEY ML, TANG W: Using Epstein-Barr viral load assays to diagnose, monitor, and prevent posttransplant lymphoproliferative disorder. *Clin Microbiol Rev* 23:350, 2010
- HAQUE T et al: Allogeneic cytotoxic T-cell therapy for EBV-positive posttransplantation lymphoproliferative disease: Results of a phase 2 multicenter clinical trial. *Blood* 110:1123, 2007
- LANDGREN O et al: Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 113:4992, 2009
- LUZURIAGA K, SULLIVAN JL: Infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 362:1993, 2010
- MILNONE MC et al: Treatment of primary Epstein-Barr virus infection in patients with X-linked lymphoproliferative disease using B-cell-directed therapy. *Blood* 105:994, 2005
- NJIE R et al: The effects of acute malaria on Epstein-Barr virus (EBV) load and EBV-specific T cell immunity in Gambian children. *J Infect Dis* 199:31, 2009
- TORRE D, TAMBINI R: Acyclovir for treatment of infectious mononucleosis: A meta-analysis. *Scand J Infect Dis* 31:543, 1999.

# CAPÍTULO 182

## Citomegalovirus y herpesvirus humano tipos 6, 7 y 8

Martin S. Hirsch

### CITOMEGALOVIRUS

#### ■ DEFINICIÓN

El virus citomegálico (citomegalovirus, CMV), que inicialmente se aisló en pacientes con enfermedad congénita de inclusión citomegálica, se identifica actualmente como un patógeno importante en todos los grupos de edad. Además de provocar defectos congénitos graves, el CMV en los niños mayores y en los adultos causa una amplia variedad de trastornos de características diversas, desde la infección subclínica asintomática, hasta un síndrome de mononucleosis en sujetos sanos y una enfermedad diseminada en pacientes inmunodeprimidos. El CMV

humano es uno de los diversos virus emparentados con especificidad de especie que originan enfermedades similares en distintos animales. Todos ellos producen células características aumentadas de tamaño; de ahí el nombre de *citomegalovirus*.

El CMV, un herpesvirus beta, cuenta con DNA de doble cadena, cuatro clases de mRNA, una cápside proteínica y una cubierta lipoproteínica. Como sucede con otros virus herpéticos, presenta una simetría icosaédrica, se replica en el núcleo celular y puede originar una infección lítica y productiva o una infección latente; puede distinguirse de otros virus herpéticos por ciertas propiedades biológicas, como la variedad de hospedadores que infecta y el tipo de citopatología que provoca. Su replicación del virus se acompaña de la producción de inclusiones intranucleares grandes y citoplásmicas más pequeñas. Parece replicarse *in vivo* en diversos tipos de células; en cultivos hísticos crece preferentemente en los fibroblastos. Aunque existen pocas pruebas de que sea oncógeno *in vivo*, en raras ocasiones es capaz de transformar los fibroblastos y se han identificado fragmentos de la transformación genómica.

#### ■ EPIDEMIOLOGÍA

El CMV presenta una distribución mundial. En Estados Unidos aproximadamente el 1% de los recién nacidos está infectado con CMV; este porcentaje es más elevado en muchos países menos desarrollados. El hacinamiento y la deficiente higiene personal favorecen una propagación rápida. Las infecciones perinatales y al prin-



cipio de la infancia son frecuentes. El virus puede hallarse en la leche, la saliva, las heces y la orina. Se ha comprobado la transmisión entre los niños pequeños de guarderías y se ha podido seguir su pista desde un niño pequeño infectado hasta una embarazada y de ahí al feto. Cuando un niño infectado introduce el CMV en el hogar, el 50% de los miembros de la familia predispuestos experimenta una seroconversión en los primeros seis meses.

El CMV no se propaga fácilmente por contacto fortuito, sino que requiere de una exposición íntima repetida o prolongada para su transmisión.

Al final de la adolescencia y en los adultos jóvenes, el CMV a menudo se transmite sexualmente y la propagación asintomática del virus en el semen o las secreciones cervicouterinas es frecuente. En una elevada proporción de varones y mujeres sexualmente activos aparecen concentraciones detectables de anticuerpos contra CMV; los pacientes pueden tener simultáneamente varias cepas. La transfusión de sangre completa o de ciertos hemoderivados con leucocitos viables también puede transmitir el CMV, con una frecuencia del 0.14 al 10% por cada unidad transfundida.

Una vez infectado, el individuo probablemente sea portador del virus toda la vida. La infección suele permanecer silenciosa. Sin embargo, los síndromes por reactivación del CMV son frecuentes cuando se deteriora la inmunidad gobernada por los linfocitos T, por ejemplo después del trasplante de un órgano, durante las neoplasias linfoides y en ciertas inmunodeficiencias adquiridas (específicamente sida; **cap. 189**) o en pacientes graves en la unidad de cuidados intensivos. La mayor parte de las infecciones por el CMV en los receptores de trasplantes (**cap. 132**) es secundaria a la transmisión en el injerto mismo. En los receptores de un trasplante con CMV seropositivo, la infección es resultado de la reactivación de un virus latente o, con menos frecuencia, de la reinfección por una cepa nueva. Otras veces la infección acompaña distintas enfermedades, que varían desde estenosis coronaria, hasta gliomas malignos, pero estas relaciones aún se deben comprobar.

**■ PATOGENIA**

La infección congénita por el CMV es resultado de una infección primaria o de la reactivación de una infección materna. Sin embargo, la enfermedad clínica en el feto o recién nacido casi siempre es secundaria a una infección materna primaria (**cuadro 182-1**). Los factores que determinan la gravedad de la infección congénita se desconocen; la incapacidad para producir anticuerpos precipitantes y crear respuestas de los linfocitos T contra el CMV se acompaña de una enfermedad relativamente grave.

La infección primaria por el CMV al final de la infancia o durante la madurez casi siempre se acompaña de una respuesta vigorosa de los linfocitos T que contribuye al síndrome de mononucleosis similar al que se

observa con la infección por el virus de Epstein-Barr (**cap. 181**). El dato característico de esta infección es la aparición de linfocitos atípicos en sangre periférica; estas células son predominantemente linfocitos T CD8+ activados. Además, la activación policlonal de los linfocitos B por el virus contribuye a la aparición de factores reumatoides y de otros autoanticuerpos durante la mononucleosis causada por citomegalovirus.

Una vez adquirido, el CMV persiste indefinidamente en los tejidos del hospedador. Los sitios de infección latente o persistente probablemente incluyan muchos tipos de células y órganos diversos. La transmisión después de una transfusión sanguínea o un trasplante de órgano se debe a infecciones asintomáticas en esos tejidos. Los estudios de necropsia sugieren que los pulmones, las glándulas salivales y el intestino pueden ser zonas de infección latente.

Si las respuestas por linfocitos T del hospedador se alteran por una enfermedad o por inmunodepresión iatrogénica, el virus latente puede reactivarse y causar diversos síndromes. La estimulación antigénica prolongada en presencia de inmunodepresión (p. ej., tras un trasplante histico) parece constituir una situación ideal para la activación del CMV y la aparición de una enfermedad por dicho virus. Ciertos depresores potentes de la inmunidad por linfocitos T, como la globulina antitímocito, se asocian con una tasa elevada de síndromes clínicos por CMV que pueden seguir a la infección primaria o a la reactivación. El propio CMV puede contribuir a una mayor hiporreactividad de los linfocitos T, que a menudo precede a la sobreinfección por otros agentes oportunistas, como *Pneumocystis*. En los pacientes inmunodeprimidos con neumonía intersticial grave es frecuente encontrar simultáneamente CMV y *Pneumocystis*.

**■ ANATOMÍA PATOLÓGICA**

Las células citomegálicas *in vivo* (que se supone son células epiteliales infectadas) son dos a cuatro veces mayores que las células circundantes y a menudo contienen inclusiones intranucleares de 8 a 10 μm de ubicación excéntrica, rodeadas de un halo claro, con aspecto de “ojo de lechuga”. En ocasiones se descubren también inclusiones citoplásmicas granulosas de menor tamaño. Las células citomegálicas se encuentran en numerosos órganos, como glándulas salivales, pulmones, hígado, riñones, páncreas, suprarrenales y sistema nervioso central.

La reacción inflamatoria de tipo celular a la infección consta de células plasmáticas, de linfocitos y de monocitos-macrófagos. En ocasiones aparecen reacciones granulomatosas, especialmente en el hígado. Las reacciones inmunopatológicas pueden contribuir a la enfermedad por CMV. Se han descrito inmunocomplejos en lactantes infectados, a veces en asociación con glomerulopatías relacionadas con el CMV. También se ha observado glomerulopatía por inmunocomplejos en algunos enfermos con infección por CMV después de un trasplante renal.

**CUADRO 182-1** Enfermedad por CMV en el hospedador inmunodeficiente

Población	Factores de riesgo	Síndromes principales	Tratamiento	Prevención
Feto	Infección materna primaria (comienzo del embarazo)	Enfermedad de inclusión citomegálica	Ganciclovir para los neonatos sintomáticos	Evitar el contacto; quizá tratar a la madre con inmunoglobulina anti-CMV durante el embarazo
Receptor de un órgano en trasplante	Donante o receptor seropositivo; régimen inmunosupresor; rechazo intenso	Leucopenia febril; neumonía, enfermedad gastrointestinal	Ganciclovir o valganciclovir	Compatibilidad de donante, profilaxis y tratamiento anticipatorio con ganciclovir o valganciclovir
Receptor de médula ósea en trasplante	Enfermedad de injerto contra hospedador; edad avanzada del receptor; receptor seropositivo; viremia	Neumonía, enfermedad gastrointestinal	Ganciclovir y además el concentrado inmunoglobulínico contra CMV	Compatibilidad con donante; profilaxis o tratamiento anticipatorio con ganciclovir o valganciclovir
Sujeto con sida	<100 linfocitos T CD4+/ $\mu$ l; seropositivo para CMV	Retinitis; enfermedad gastrointestinal, ataque de sistema nervioso	Ganciclovir, valganciclovir, foscarnet o cidofovir	Valganciclovir oral

## ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### Infeción congénita por CMV

Las infecciones fetales tienen características variables, desde las infecciones inadvertidas, hasta las graves y diseminadas. La enfermedad de inclusión citomegálica afecta más o menos al 5% de los fetos infectados y se observa casi exclusivamente en recién nacidos de madres que sufrieron la infección primaria durante el embarazo. Las manifestaciones más frecuentes (60 a 80% de los casos) son petequias, hepatoesplenomegalia e ictericia. En 30 a 50% de los pacientes se encuentran microcefalia con o sin calcificaciones cerebrales, retraso del crecimiento intrauterino y premadurez. Con menor frecuencia hay hernias inguinales y coriorretinitis. Los resultados anormales en los análisis comprenden alaninoaminotransferasa sérica elevada, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia conjugada, hemólisis y proteínas del líquido cefalorraquídeo elevadas. El pronóstico en los lactantes con infección grave es desfavorable; la tasa de mortalidad es del 20 al 30% y pocos supervivientes escapan al deterioro intelectual o la hipoacusia posterior. El diagnóstico diferencial de la enfermedad de inclusión citomegálica en los lactantes comprende sífilis, rubéola, toxoplasmosis, infección por herpes simple o enterovirus y sepsis bacteriana.

La mayoría de las infecciones congénitas por CMV no se manifiestan clínicamente al nacimiento. El 5 al 25% de los lactantes infectados asintomáticos presenta alteraciones psicomotoras, auditivas, oculares o dentales importantes durante los años posteriores.

### Infeción perinatal por CMV

El recién nacido puede adquirir el CMV durante el parto al atravesar el canal del parto infectado o por contacto posnatal con la leche u otras secreciones maternas. El 40 a 60% de los lactantes alimentados durante más de un mes al pecho por madres seropositivas adquiere la infección por CMV. También puede haber transmisión yatrógena por transfusión sanguínea neonatal. El riesgo de infección disminuye si los hemoderivados se someten a pruebas de detección sistemática antes de transfundirlos a los lactantes seronegativos de bajo peso al nacer o a embarazadas seronegativas.

La mayoría de los lactantes infectados durante o después del parto permanece asintomática. Sin embargo, la infección perinatal por CMV, especialmente en los lactantes prematuros, se ha asociado con una neumonitis intersticial prolongada que, en ocasiones, coincide con infecciones por *Chlamydia trachomatis*, *Pneumocystis* o *Ureaplasma urealyticum*. Además de no ganar peso, el lactante puede presentar adenopatías, exantema, hepatitis, anemia y linfocitosis atípica; es frecuente que la eliminación de CMV persista durante meses o años.

### Mononucleosis por CMV

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la infección por el CMV en el paciente inmunocompetente después del periodo neonatal es un síndrome de mononucleosis sin anticuerpos heterófilos que aparece espontáneamente o después de la transfusión de productos hematológicos con leucocitos.

Aunque este síndrome aparece a cualquier edad, es más frecuente en adultos jóvenes sexualmente activos. El periodo de incubación tiene duración variable que oscila entre 20 y 60 días y la enfermedad suele durar entre dos y seis semanas. El proceso se caracteriza por fiebre elevada prolongada, en ocasiones acompañada de escalofríos, fatiga intensa y malestar. También son frecuentes mialgias, cefalea y esplenomegalia, pero en la mononucleosis por CMV (al revés que en la mononucleosis infecciosa producida por el EBV), la faringitis exudativa y la adenopatía cervical son raras. En algún enfermo pueden aparecer erupciones rubeoliformes, a menudo tras una exposición a ampicilina y a otros antibióticos específicos. Con menor frecuencia se observan neumonía intersticial o segmentaria, miocarditis, pleuritis, artritis y encefalitis. En raras ocasiones, la mononucleosis por CMV se complica con síndrome de Guillain-Barré. La alteración de laboratorio característica es una linfocitosis relativa en sangre periférica, con más del 10% de linfocitos atípicos. El recuento leucocítico puede ser bajo, normal o notablemente elevado. Aunque es raro que haya una ictericia importante, es frecuente detectar una elevación moderada de las aminotransferasas y la fosfatasa alcalina séricas. No hay anticuerpos heterófilos, aunque son frecuentes las alteraciones inmunitarias transitorias, como la presencia de crioglobulinas, factor reumatoide, crioaglutininas y anticuerpos antinucleares.

En raras ocasiones, la recuperación se complica con anemia hemolítica, trombocitopenia o granulocitopenia.

La mayoría de los enfermos se recupera sin secuelas, aunque la astenia posviral puede durar varios meses. La eliminación de CMV por orina, secreciones genitales o saliva, a menudo persiste durante meses o años. La infección por CMV rara vez es letal en el hospedador inmunocompetente; incluso cuando estos pacientes sobreviven, tienen recaídas de fiebre y malestar, en ocasiones asociados con un trastorno funcional del sistema nervioso autónomo (p. ej., crisis de sudación o rubefacción).

### Infeción por CMV del hospedador inmunodeprimido

(Cuadro 182-1.) El CMV parece ser el patógeno viral más importante y el que con mayor frecuencia complica el trasplante de órganos (cap. 132). En receptores de un trasplante renal, cardíaco, pulmonar o hepático, el CMV provoca distintos síndromes, como fiebre y leucopenia, hepatitis, neumonitis, esofagitis, gastritis, colitis y retinitis. La enfermedad por CMV puede ser un factor de riesgo independiente tanto para la pérdida del injerto como para la muerte. El periodo de mayor riesgo es uno a cuatro meses tras el trasplante, aunque la retinitis puede ser una complicación tardía. Por lo general, tanto la probabilidad de sufrir la enfermedad como los niveles de replicación viral son más elevados después de la infección primaria que después de la reactivación. Por añadidura, los estudios moleculares indican que los receptores seropositivos de trasplantes son susceptibles a reinfección por un CMV genotípicamente variante proveniente del donador y que dicha infección suele resultar en enfermedad. La reactivación, aunque frecuente, tiene menos probabilidades de ser importante desde el punto de vista clínico que la infección primaria. El riesgo de padecer la enfermedad clínica depende de factores diversos, como el grado de inmunodepresión; la presencia de anticuerpos contra los receptores de linfocitos T; la ausencia de profilaxis anti-CMV, y la infección concomitante por otros microorganismos patógenos. El órgano trasplantado constituye un destinatario particularmente vulnerable para la infección por el CMV; por lo tanto, después de un trasplante hepático, a menudo se observa hepatitis por CMV y después de un trasplante de pulmón se observa neumonitis por CMV.

La neumonía por CMV tiene una frecuencia de 15 a 20% en los receptores de trasplantes de médula ósea; su mortalidad es de 84 a 88%, si bien el riesgo de padecer la variedad grave de la enfermedad disminuye con profilaxis o con tratamiento preventivo con antivirales. El riesgo es mayor entre cinco y 13 semanas después del trasplante y algunos de los factores de riesgo que se han identificado comprenden ciertos tipos de tratamiento inmunosupresor, enfermedad aguda de injerto contra hospedador, edad avanzada, viremia y pacientes seropositivos antes del trasplante.

El CMV es un patógeno importante en los pacientes con sida (cap. 189), en quienes causa retinitis o infección diseminada, principalmente cuando la cuenta de linfocitos T CD4+ en sangre periférica desciende por debajo de 50 a 100/μl. Conforme ha mejorado el tratamiento de la infección primaria por VIH, también ha disminuido la incidencia de infecciones graves por CMV (como retinitis). Sin embargo, en las primeras semanas de haber iniciado la administración de antirretrovirales muy activos, pueden surgir exacerbaciones agudas de la retinitis por el virus, como consecuencia del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria.

Los síndromes producidos por CMV en el huésped inmunodeprimido suelen comenzar con fiebre prolongada, malestar, anorexia, cansancio, sudores nocturnos y artralgias o mialgias. Durante estos episodios pueden observarse trastornos de la función hepática, leucopenia, trombocitopenia y linfocitosis atípica. La aparición de taquipnea, hipoxia y tos no productiva señalan la afección del aparato respiratorio. El examen radiológico del pulmón a menudo pone de manifiesto la presencia de infiltrados bilaterales intersticiales o reticulonodulares, que se inician en la periferia de los lóbulos inferiores y se extienden hacia arriba y al centro; es menos frecuente observar pautas segmentarias localizadas, nodulares o alveolares. El diagnóstico diferencial debe realizarse con infección por *Pneumocystis*; por otros patógenos virales, bacterianos o micóticos; hemorragia pulmonar, y lesiones secundarias a radiación o a tratamiento con citotóxicos.

La afección digestiva por CMV puede ser localizada o extensa y ocurre casi exclusivamente en hospedadores inmunodeprimidos. Aparecen



**Figura 182-1** Citomegalovirus en un paciente con sida, que se manifiesta como una zona arqueada de retinitis con hemorragias y tumefacción del disco óptico. A menudo, el CMV está confinado a la periferia retiniana, fuera de la vista del oftalmoscopio directo.

úlceras en esófago, estómago, intestino delgado o colon que pueden evolucionar hacia una hemorragia o hacia una perforación. La infección por citomegalovirus puede desencadenar la exacerbación de una colitis ulcerosa subyacente. La hepatitis es frecuente, sobre todo después del trasplante hepático y se han descrito colecistitis acalculosas y suprarrenalitis asociadas con citomegalovirus.

El CMV rara vez causa meningoencefalitis en personas sanas. Se observan dos formas de encefalitis por CMV en los pacientes con sida. Una de ellas se asemeja a la encefalitis por el VIH y se manifiesta por demencia progresiva; la otra es una ventriculoencefalitis caracterizada por déficit de los pares craneales, nistagmo, desorientación, letargo y ventriculomegalia. En los pacientes con afectación inmunológica, el CMV también puede provocar una polirradiculopatía progresiva subaguda, que a menudo es reversible si se identifica y trata pronto.

La retinitis por CMV es una causa importante de ceguera en los enfermos inmunodeprimidos, en particular en los pacientes con sida avanzado (cap. 189). Las lesiones iniciales consisten en pequeñas zonas blancas y opacas de necrosis retiniana granulosa que se extienden centrifugamente y que después se acompañan de hemorragias, revestimiento vascular y edema retiniano (fig. 182-1). Esta retinopatía por CMV debe diferenciarse de la originada por otros procesos, entre ellos toxoplasmosis, candidosis e infección por virus del herpes simple.

Las infecciones fatales por CMV a menudo se asocian con viremia persistente y afectación de múltiples sistemas orgánicos. Son característicos los infiltrados pulmonares progresivos, pancitopenia, hiperamilasemia e hipotensión, a menudo acompañados de una sobreinfección terminal por bacterias, hongos o protozoarios. En la autopsia con frecuencia se observa una extensa necrosis suprarrenal con inclusiones de CMV, así como también afectación de muchos otros órganos por citomegalovirus.

### ■ DIAGNÓSTICO

Por lo general, el diagnóstico de infección por CMV no puede establecerse de forma fiable sólo por el cuadro clínico. El método diagnóstico de preferencia es el aislamiento del virus o la detección de antígenos o DNA del CMV a partir de muestras clínicas adecuadas. La eliminación del virus o la viremia se determina fácilmente mediante el cultivo de muestras adecuadas sobre fibroblastos humanos en capa única. Si los títulos de virus son elevados, como sucede a menudo en la infección diseminada congénita o en los pacientes con sida, en pocos días se detectan los cambios citopáticos característicos. Sin embargo, en algunas situaciones (p. ej., en la mononucleosis por CMV) las cantidades del virus son bajas y los efectos citopáticos pueden tardar varias semanas en aparecer. Muchos laboratorios agilizan el diagnóstico usando un método de cultivo rápido durante toda una noche (análisis de cultivo más centrifugación) que implica la centrifugación y la detección inmunocitoquímica mediante los anticuerpos monoclonales contra un antígeno

inmediato-precoc del CMV. El aislamiento del virus en orina o saliva no demuestra por sí solo la existencia de una infección aguda, ya que la eliminación por estos sitios puede continuar durante meses o años después de haber padecido la enfermedad. La identificación de la viremia por CMV es un factor predictivo más fidedigno de infección aguda.

La detección de antígenos de CMV (pp65) en leucocitos de sangre periférica o de DNA de CMV en sangre o tejidos acelera el diagnóstico. Estos análisis pueden proporcionar un resultado positivo varios días antes que los métodos de cultivo. La manera más sensible de identificar al CMV en la sangre o en otros líquidos es la amplificación del DNA de este virus mediante pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR).

La detección del DNA de CMV por medio de PCR en sangre pronostica el riesgo de que la enfermedad avance, principalmente en el paciente inmunodeprimido y en el líquido cefalorraquídeo este análisis es útil para diagnosticar encefalitis o polirradiculitis por CMV. Sin embargo, se han observado variaciones considerables entre los diversos análisis y los distintos laboratorios.

Existen diversos métodos serológicos para detectar la elevación de las cifras de anticuerpos contra antígenos del CMV. Su elevación puede no detectarse hasta pasadas cuatro semanas de la infección primaria y a menudo permanecen altas durante años tras la infección. Por ello, la determinación de anticuerpos en una sola muestra carece de utilidad para valorar el carácter agudo de la infección. La detección de IgM específica de CMV a veces es útil para diagnosticar la infección reciente o activa; en algunas ocasiones, los factores reumatoideos circulantes son los causantes de pruebas de IgM positivas falsas.

### TRATAMIENTO Infección por citomegalovirus

Existen diversas medidas de utilidad para prevenir la infección por CMV en los sujetos de alto riesgo. La transmisión de CMV asociada con la transfusión se reduce de manera considerable si se utiliza sangre de donantes seronegativos o bien sangre congelada, descongelada de nuevo y sin glicerol. De forma similar, el ajuste de los trasplantes de órganos o de médula ósea a la serología del CMV, de modo que para receptores seronegativos se utilicen únicamente órganos de donantes seronegativos, reduce las tasas de infecciones primarias tras el trasplante. En un estudio comparativo con placebo de 464 mujeres con CMV seronegativo, la vacuna contra la glucoproteína B del CMV redujo las infecciones; este resultado despierta la posibilidad de que esta vacuna experimental reduzca las infecciones congénitas, pero aún se deben hacer más estudios para comprobar los resultados.

Existen datos de que el concentrado inmunoglobulínico contra CMV o el hiperinmunitario: 1) disminuye la frecuencia de síndromes vinculados con CMV y de infecciones micóticas o parasitarias sobreañadidas entre quienes son seronegativos y reciben un trasplante de riñón y 2) son útiles para evitar la infección congénita por CMV en mujeres con infección primaria durante el embarazo. Los estudios en quienes han recibido trasplante de médula ósea han generado resultados antagónicos. La administración profiláctica de aciclovir o valaciclovir puede disminuir las cifras de infección por CMV y enfermedad en algunos receptores seronegativos de trasplante renales, aunque ninguno de los dos fármacos es eficaz para tratar la enfermedad activa por citomegalovirus.

El ganciclovir es un derivado de la guanósina con una actividad contra CMV considerablemente superior a la de su congénere, el aciclovir. Tras la conversión intracelular por acción de una fosfotransferasa viral codificada por la región génica UL97 del CMV, el trifosfato de ganciclovir es un inhibidor selectivo de la DNA polimerasa del CMV. Diversos estudios clínicos han indicado tasas de respuesta del 70 al 90% entre pacientes con sida que recibieron ganciclovir para el tratamiento de la retinitis o de la colitis por CMV. En las infecciones graves (p. ej., neumonía por CMV en el receptor de un trasplante de médula ósea) a menudo se combina ganciclovir con inmunoglobulina anti-CMV. El ganciclovir profiláctico o supresor (preventivo) también es útil en los receptores de trasplantes de



médula ósea de alto riesgo (p. ej., con CMV seropositivo antes del trasplante o con un cultivo de CMV positivo después). Muchos pacientes con sida, cuenta reducida persistente de linfocitos T CD4+ e infección por el CMV, sufren recaídas clínicas y virológicas inmediatas cuando se suspende el tratamiento con ganciclovir. Por lo tanto, en ellos se recomienda administrar un régimen prolongado de mantenimiento. La resistencia al ganciclovir es frecuente entre los pacientes que reciben tratamiento durante más de tres meses y por lo general es secundaria a mutaciones en el gen UL97 del CMV.

El valganciclovir es un profármaco que se administra PO y es metabolizado rápidamente hasta formar ganciclovir en el tejido intestinal y el hígado. Se absorbe entre 60 y 70% de la dosis oral de valganciclovir; su dosis de 900 mg PO produce concentraciones sanguíneas de ganciclovir semejantes a las obtenidas cuando se administra por vía IV una dosis de 5 mg/kg de este último. El valganciclovir PO parece ser tan eficaz como el ganciclovir IV para los regímenes tanto de inducción como de mantenimiento contra la retinitis por CMV. Más aún, los sucesos adversos y las tasas de desarrollo de resistencia de ambos fármacos son semejantes.

El tratamiento con ganciclovir o valganciclovir para la retinitis por CMV consiste en un ciclo de inducción de 14 a 21 días (5 mg/kg IV dos veces al día en el caso del ganciclovir, 900 mg de valganciclovir PO dos veces al día), seguido por un régimen de mantenimiento prolongado. Para el mantenimiento parenteral, la dosis de ganciclovir es de 5 mg/kg/día o de 6 mg/kg/día cinco días a la semana; para el mantenimiento por vía oral se recomienda la administración de 900 mg de valganciclovir una vez al día. Se desarrolla neutropenia en la sangre periférica en 16 a 29% de los pacientes tratados, pero se puede mejorar mediante la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos o de factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. En los pacientes con sida se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento de mantenimiento mientras reciben el antirretroviral cuando su cuenta de linfocitos T CD4+ aumenta en forma sostenida (durante tres a seis meses) por arriba de 100/ $\mu$ l.

Para el tratamiento de la retinitis por CMV también se administra ganciclovir a través de una esfera de liberación lenta que se sutura al ojo. Este dispositivo intraocular ofrece protección local suficiente, pero no protege al ojo contralateral ni contra la enfermedad diseminada y en algunos casos la retina se desprende desde el principio. Seguramente es mejor combinar el tratamiento intraocular con el generalizado.

El foscarnet (fosfonoformato sódico) inhibe la DNA polimerasa de CMV viral. Debido a que este fármaco no precisa de fosforilación para ser activo, también es eficaz contra cepas de CMV resistentes al ganciclovir. El foscarnet es peor tolerado que el ganciclovir y es la causa de una toxicidad considerable caracterizada por disfunción renal, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipocalcemia, úlceras genitales, disuria, náusea y parestesias. Además, la administración de foscarnet precisa el uso de una bomba de infusión y requiere de estrecha vigilancia clínica. Su toxicidad puede reducirse con una hidratación enérgica y ajustando la dosis para la disfunción renal. La utilización de este fármaco debe evitarse en los casos en los que no pueda tolerarse una sobrecarga de sal (p. ej., miocardiopatía). El régimen de inducción con foscarnet aprobado para la retinitis por CMV es de 60 mg/kg IV cada 8 h durante dos semanas, aunque la dosis de 90 mg/kg cada 12 h tiene la misma eficacia y no causa mayor toxicidad. El tratamiento de mantenimiento consiste en la administración de 90 a 120 mg/kg en venoclisis una vez al día; no se dispone de preparados orales de este fármaco. Durante el tratamiento prolongado pueden aparecer virus resistentes al foscarnet.

El cidofovir es un análogo de nucleótido con una semivida intracelular prolongada que permite su administración intravenosa intermitente. Los regímenes de inducción de 5 mg/kg por semana durante dos semanas van seguidos de regímenes de mantenimiento de 3 a 5 mg/kg cada dos semanas. El cidofovir puede causar una grave nefrotoxicidad debida a una lesión de las células de los túbulos proximales dependiente de la dosis; no obstante, este efecto adverso puede reducirse en cierta medida mediante la hidratación salina y la administración de probenecid.

No se ha dilucidado si la profilaxis universal o las terapias preventivas constituyen las medidas preferibles en hospedadores inmunodeficientes seropositivos al citomegalovirus. El ganciclovir y el valganciclovir se han utilizado con buenos resultados en la profilaxis y como terapia preventiva entre quienes han recibido un injerto. En el caso de los pacientes con infección avanzada por VIH (número de linfocitos T CD4+ <50/ $\mu$ l), algunos expertos han recomendado la ingestión de ganciclovir o valganciclovir como profilácticos. Sin embargo, la estrategia mencionada no ha tenido aceptación amplia a causa de sus reacciones adversas, la falta de beneficio probado, la posible inducción de resistencia viral y su costo elevado. Está en estudio la administración preventiva del ganciclovir o del valganciclovir basada en la detección de viremia por CMV, por medio de la identificación de la antigenemia o por la técnica de reacción en cadena de la polimerasa.

## HERPESVIRUS HUMANO TIPOS 6, 7 Y 8

El herpesvirus humano (HHV, *human herpesvirus*) tipo 6 fue aislado por primera vez en 1986 a partir de leucocitos de sangre periférica de seis sujetos con diversos trastornos linfoproliferativos. Tiene una distribución mundial y en la actualidad se conocen dos variantes genéticamente distintas (HHV-6A y HHV-6B). Al parecer HHV-6 es transmitido por la saliva y posiblemente por secreciones genitales.

La infección por HHV-6 a menudo aparece en la lactancia conforme desaparecen en el cuerpo del lactante los anticuerpos maternos. La etapa máxima del contagio va de los nueve a los 21 meses y para los 24 meses la cifra de seropositividad ha llegado a 80%. Al parecer los hermanos mayores son el origen de la transmisión. También existen las infecciones congénitas y ~1% de los recién nacidos sufre infección por el HHV-6; asimismo se han descrito casos de infección placentaria por este virus. La mayoría de los niños que se infecta después del nacimiento manifiesta signos (fiebre, inquietud y diarrea). Unos cuantos exhiben exantema súbito (roséola infantil; véase la [fig. e7-5](#)), enfermedad frecuente que se caracteriza por fiebre y eritema. Además, ~10 a 20% de las convulsiones febriles sin eritema durante la infancia son causadas por el HHV-6. Después de la infección inicial, el HHV-6 persiste en los mononucleares de la sangre periférica y el sistema nervioso central, glándulas salivales y aparato genital femenino.

En los grupos de edad avanzada, el HHV-6 se ha vinculado con síndrome de mononucleosis, encefalitis focal y (en pacientes inmunodeprimidos), neumonitis, hepatitis de células gigantes e infección diseminada. En los receptores de trasplantes, el HHV-6 genera síndromes similares y con disfunción del injerto. Se han descrito casos de encefalitis límbica por el HHV en los receptores de trasplantes y se caracteriza por pérdida de la memoria, confusión, convulsiones, hiponatremia, electroencefalograma anormal y resonancia magnética anormal. La concentración plasmática elevada de DNA del HHV-6 en los receptores de células madre se observa en donantes incompatibles desde el punto de vista alélico, uso de glucocorticoides, injerto tardío de monocitos y plaquetas, encefalitis límbica y mortalidad elevada por todas las causas. Al igual que muchos otros virus, el HHV-6 se ha implicado en la patogenia de la esclerosis múltiple, aunque se necesitan más estudios para distinguir entre un vínculo y una relación causal.

El HHV-7 se aisló en 1990 a partir de los linfocitos T de la sangre periférica de un varón sano de 26 años. El virus suele adquirirse a menudo en la niñez, aunque en una etapa más tardía que en el caso de HHV-6. En la saliva suele detectarse HHV-7 y se supone que pudiera ser el origen principal de la infección; la leche materna no contiene el virus. La viremia se vincula con infección primaria o reactiva. Las manifestaciones clínicas más comunes de las infecciones por HHV-7 en niños son fiebre y convulsiones. Algunos niños acuden con signos y síntomas respiratorios o gastrointestinales. Se ha establecido una relación entre el HHV-7 y la pitiriasis rosada, pero deberá confirmarse en otros estudios.

Las infecciones por HHV-6, HHV-7 y CMV pueden acumularse de manera simultánea en los receptores de trasplantes, lo que dificulta el aclarar las funciones de los diversos microorganismos en los síndromes clínicos individuales. El HHV-6 y el HHV-7 parecen susceptibles al ganciclovir y al foscarnet, aunque no se tienen pruebas definitivas de las reacciones clínicas de estos virus a los fármacos mencionados.

Durante 1994 y 1995 se informaron secuencias de DNA únicas tipo herpesvirus en tejidos derivados del sarcoma de Kaposi (KS, *Kaposi's sarcoma*) y de los linfomas de cavidades corporales en pacientes con sida. En la actualidad se ha cultivado el virus del que se obtuvieron estas secuencias y se ha designado HHV-8 o herpesvirus relacionado con el sarcoma de Kaposi (KSHV, *Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus*). El HHV-8 infecta a los linfocitos B, macrófagos y células tanto endoteliales como epiteliales y al parecer tiene relación causal no sólo con el KS, sino con un subgrupo de linfomas de linfocitos B de las cavidades corporales y vinculado con sida (linfomas con derrame primario) y con la enfermedad multicéntrica de Castleman, trastorno linfoproliferativo de las linfocitos B. También se ha publicado que existe cierta relación entre el HHV-8 y otras enfermedades, pero no se ha confirmado.



A diferencia de otros herpesvirus, HHV-8 es mucho más frecuente en determinadas zonas geográficas (p. ej., África central y del sur) que en otras (Norteamérica, Asia, norte de Europa). En las regiones con una frecuencia elevada, la infección predomina durante la infancia, las personas seropositivas casi siempre tienen una madre o, con menos frecuencia, un hermano mayor seropositivo y el virus se transmite por la saliva. En las regiones con una frecuencia reducida, la infección predomina en adultos, quizá con transmisión sexual. Las epidemias simultáneas de VIH-1 y HHV-8 en ciertas poblaciones (p. ej., varones que tienen relaciones sexuales con otros varones) a finales del decenio de 1970 y principios del de 1980 al parecer tuvieron como resultado la presencia simultánea frecuente de sida y KS. La transmisión de HHV-8 también se ha relacionado con trasplantes de órganos, uso de drogas intravenosas y transfusiones de sangre; sin embargo, la transmisión hematológica en Estados Unidos aparentemente es mínima o inexistente.

La infección primaria por el HHV-8 en niños inmunocompetentes se acompaña de fiebre y un eritema maculopapular. Entre los individuos con una inmunidad íntegra, la regla es una infección asintomática crónica y las neoplasias por lo general se forman cuando existe inmunodepresión. Los pacientes inmunodeprimidos exhiben fiebre, esplenomegalia, hiperplasia linfoide, pancitopenia o KS de inicio rápido. El análisis cuantitativo del DNA de HHV-8 sugiere predominio de las células infectadas latentes en las lesiones del KS y multiplicación lítica frecuente en la enfermedad multicéntrica de Castleman.

El tratamiento antirretroviral efectivo de los pacientes con sida ha reducido considerablemente la frecuencia de KS entre las personas con

HHV-8 y VIH en las regiones con abundantes recursos. El HHV-8 es sensible *in vitro* al ganciclovir, foscarnet y cidofovir. En un estudio clínico pequeño, aleatorizado, doblemente a ciegas y comparativo con placebo, se observó que el valganciclovir oral administrado una vez al día reduce la multiplicación del HHV-8. No obstante, aún no se demuestran los beneficios clínicos del valganciclovir ni de otros fármacos en la infección por el HHV-8.

#### LECTURAS ADICIONALES

- ASAHI-OZAKI Y et al: Quantitative analysis of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) in KSHV-associated diseases. *J Infect Dis* 193:773, 2006
- CANNON MJ et al: Lack of evidence for human herpesvirus-8 transmission via blood transfusion in a historical US cohort. *J Infect Dis* 199:1592, 2009
- CASERTA MT et al: Human herpesviruses (HHV)-6 and HHV-7 infections in pregnant women. *J Infect Dis* 196:1296, 2007
- CASPER C et al: Valganciclovir for suppression of human herpesvirus-8 replication: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Infect Dis* 198:23, 2008
- et al: Frequent and asymptomatic oropharyngeal shedding of human herpesvirus 8 among immunocompetent men. *J Infect Dis* 195:30, 2007
- MBULAIITEYE S et al: Molecular evidence for mother-to-child transmission of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus in Uganda and K1 gene evolution within the host. *J Infect Dis* 193:1250, 2006
- NIGRO G et al: Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 353:1350, 2005
- PANG XL et al: Interlaboratory comparison of cytomegalovirus viral load assays. *Am J Transplant* 9:258, 2009
- TORRES-MADRIZ G, BOUCHER HW: Perspectives in the treatment and prophylaxis of cytomegalovirus disease in solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 47:702, 2008
- YAO K et al: Detection of human herpesvirus-6 in cerebrospinal fluid of patients with encephalitis. *Ann Neurol* 65:235, 2009

## CAPÍTULO 183

### Molusco contagioso, viruela de los simios y otras infecciones por poxvirus

Fred Wang

La familia de los poxvirus incluye un gran número de partículas de DNA similares, que infectan hospedadores vertebrados de diverso tipo. Las partículas que causan las infecciones en seres humanos, junto con las principales manifestaciones de tales cuadros, están listadas en el [cuadro 183-1](#). Las infecciones por ortopoxvirus como el de la viruela ([cap. 221](#)) o el virus zoonótico de la viruela de los simios pueden ocasionar enfermedad sistémica que llega a ser fatal para las personas. Otras infecciones por poxvirus causan ataque localizado predominantemente en la piel en seres humanos.

#### MOLUSCO CONTAGIOSO

El virus del molusco contagioso es un patógeno obligado de humanos que origina lesiones características y proliferativas de la piel; ellas miden 2-5 mm de diámetro y son perlinas y de color cárneo, umbilicadas, y con una depresión característica en el centro ([fig. 183-1](#)). La ausencia relativa de inflamación y de necrosis diferencian dichas lesiones proliferativas de las de otros poxvirus. Las lesiones pueden aparecer solas o en grupos en cualquier parte del cuerpo, excepto en las palmas y las plantas y se acompañan a veces de una erupción eccematosa.

El molusco contagioso es muy frecuente en los niños y es el trastorno más común que es consecuencia de la infección por poxvirus en seres humanos. El vector principal para su transmisión son las piscinas. La atopia y la pérdida de integridad en la piel agravan el riesgo de infección. Las lesiones de genitales son más frecuentes en adultos, en quienes el virus puede transmitirse por contacto sexual. El periodo de incubación va de dos semanas a seis meses, en promedio dos a siete semanas. En muchos casos la enfermedad cede por sí sola y muestra regresión espontánea después de tres a cuatro meses en hospedadores con buena función inmunitaria. No se advierten complicaciones de orden general o sistémico, pero las lesiones cutáneas pueden persistir tres a cinco años. La afectación por molusco contagioso puede estar vinculada con inmunodepresión y a menudo aparece en sujetos infectados por VIH ([cap. 189](#)). La enfermedad

## CUADRO 183-1 Infecciones por poxvirus y en seres humanos

Género	Especie	Sitio geográfico	Hospedador reservorio	Enfermedad de humanos
<i>Orthopoxvirus</i>	Variola <sup>a</sup>	Extinta	Humano	Viruela, sistémica
	Viruela de los simios	África	Roedores	Similar a viruela, sistémica
	Viruela del ganado vacuno	Europa	Roedores	Pústula local y a veces ataque sistémico
	Viruela de los búfalos	Subcontinente indio	Búfalo de agua	Pústula local, enfermedad general poco intensa
	Cantagalo y Araçatuba	América del Sur	Ganado vacuno	Pústula local, enfermedad general poco intensa
	Vacuna	—	—	Variolovacuna (vacuna)
<i>Molluscipoxvirus</i>	Molusco contagioso	Mundial	Humanos	Múltiples lesiones cutáneas (molusco contagioso)
<i>Parapoxvirus</i>	Orf	Mundial	Ovejas, cabras	Pústulas locales (dermatitis pustulosa contagiosa)
	Pseudocowpox (paravacuna)	Mundial	Ganado vacuno	Pústulas locales (nódulos de los ordeñadores)
	Estomatitis papular bovina	Mundial	Ganado vacuno	Pústulas locales
	Viruela de los venados	Manadas de venados	Venados	Pústulas locales
	Viruela de las focas	Colonias de focas	Focas	Pústulas locales
<i>Yatapoxvirus</i>	Tanapox	África	Simios	Pústulas locales

<sup>a</sup> Consúltense el capítulo 221.

es más generalizada, grave y persistente en enfermos de sida que en otros grupos. Aún más, el molusco contagioso puede exacerbarse en el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS, *immune reconstitution inflammatory syndrome*), que surge cuando comienza la administración de antirretrovirales.

El diagnóstico de la infección por molusco contagioso se basa característicamente en su cuadro inicial y se confirma por la demostración histológica de inclusiones eosinófilas en el citoplasma (*cuerpos de molusco*), características de la réplica de los poxvirus. El virus de esta enfermedad no puede ser propagado *in vitro* y se utilizan para su identificación la microscopía electrónica y estudios moleculares.

No se cuenta con un tratamiento específico y sistémico del molusco contagioso, pero se han creado técnicas para su ablación física. El cidofovir posee actividad *in vitro* contra muchos poxvirus, y algunos señalamientos de casos sugieren que su aplicación local o parenteral pudiera tener alguna eficacia en el tratamiento del molusco contagioso recalcitrante en hospedadores con deficiencia inmunitaria.



**Figura 183-1** El molusco contagioso es una infección cutánea por poxvirus que se caracteriza por múltiples pápulas hipopigmentadas de color carne, umbilicadas.

### VIRUELA DE LOS SIMIOS



El virus de la viruela de los simios recibió su nombre con base en el animal del cual fue aislado por vez primera, pero el reservorio principal de las partículas son los roedores. Típicamente las infecciones de seres humanos por el virus en cuestión se observan en África, donde las personas entran en contacto directo con los animales infectados. Rara vez hay contagio entre personas de tal infección. La enfermedad en seres humanos se caracteriza por un cuadro sistémico y la aparición de vesículas similares a las de la varicela. El cuadro inicial de la viruela de los simios se puede confundir con el de la infección por virus de varicela-zoster más común (cap. 180). Las lesiones de la viruela de los simios, en comparación con las de dicha infección por herpesvirus, tienden a ser más uniformes (a igualdad de fases de desarrollo), difusas y de distribución periférica. La linfadenopatía es un signo notable de la infección por el virus de la viruela de los simios.

El primer brote de la infección por viruela de los simios en seres humanos en el hemisferio occidental se produjo en 2003, en que fueron notificados más de 70 casos en el medio oriente de Estados Unidos. El brote fue producto del contacto con perrillos de la pradera, que se habían infectado cuando fueron confinados junto con roedores importados de Ghana. El cuadro inicial de los humanos muy a menudo fue de fiebre, erupción y linfadenopatía, unos 12 días después de la exposición. Fueron hospitalizados nueve pacientes, ninguno murió. La vacuna anti-variola permite contar con inmunidad cruzada con la infección por el virus de los simios. Los estudios de personas expuestas en el brote detectaron infección subclínica en unos cuantos sujetos vacunados, observación que sugiere la posibilidad de protección a largo plazo. El peligro de que las personas se infecten por orthopoxvirus de animales puede aumentar conforme desaparezca en la población general la inmunidad contra la viruela y aumente la popularidad de animales exóticos como mascotas caseras.

### OTRAS INFECCIONES ZONÓTICAS POR POXVIRUS



Entre las infecciones zoonóticas raras caracterizadas por lesiones cutáneas pseudopustulosas y ataque sistémico leve están la viruela de vacunos y de búfalos. Los brotes de lesiones pseudo-



pustulosas semejantes entre personas que trabajan con ganado y en granjas en Brasil provinieron de los virus Cantagalo y Araçatuba, prácticamente idénticos a los virus de vaccinia o variolovacuna y se “establecieron” en ganado vacuno durante programas de vacunación antivariolosa.

Los parapoxvirus están difundidos ampliamente en especies animales, pero son escasos los que causan enfermedad en seres humanos por contacto directo con animales infectados. Los parapoxvirus son antigénicamente diferentes de los orthopoxvirus y no comparten la inmunidad cruzada. Los virus *Tanapox* pertenecen a un género diferente y antigénicamente distinto, y por lo común causan una sola lesión nodular en el área expuesta después de contacto con simios infectados.

## LECTURAS ADICIONALES

- GUR I: The epidemiology of molluscum contagiosum in HIV-seropositive patients: A unique entity or insignificant finding? *Int J STD AIDS* 19:503, 2008
- HAMMARLUND E et al: Multiple diagnostic techniques identify previously vaccinated individuals with protective immunity against monkeypox. *Nat Med* 11:1005, 2005
- LEWIS-JONES S: Zoonotic poxvirus infections in humans. *Curr Opin Infect Dis* 2:81, 2004
- VAN DER WOUDE JC et al: Interventions for cutaneous molluscum contagiosum. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD004767, 2009

# CAPÍTULO 184

## Infecciones por parvovirus

Kevin E. Brown

Los parvovirus, miembros de la familia Parvoviridae, son virus pequeños (diámetro de ~22 nm), sin cubierta y de forma icosaédrica con un genoma de DNA monocatenario de ~5 000 nucleótidos. Para multiplicarse, dependen de la división rápida de las células del hospedador o de otros virus auxiliares. Cuando menos cuatro grupos de parvovirus infectan al ser humano: parvovirus B19 (B19V), dependovirus (AAV, virus adenoasociados), virus PARV4/5 y bocavirus humanos (HBoVs). Los dependovirus humanos no son patógenos, por lo que no se describirán en este capítulo.

### PARVOVIRUS B19

#### DEFINICIÓN



El B19V es el prototipo del género *Erythrovirus*. Con base en la secuencia viral, se dividen en tres genotipos (llamados 1, 2 y 3), pero se ha descrito un solo tipo antigénico de B19V. En la mayor parte del mundo predomina el genotipo 1; el genotipo 2 rara vez causa infecciones agudas, y el genotipo 3 al parecer predomina en algunas regiones del occidente de África.

#### EPIDEMIOLOGÍA



El B19V infecta exclusivamente al ser humano y la infección es endémica en casi todo el mundo. Se transmite principalmente por vía respiratoria causando eritema y artralgias. Hacia los 15 años de edad, ~50% de los niños exhibe IgG detectable; esta cifra se eleva a más de 90% en ancianos. En las embarazadas, la seroconversión anual calculada es de ~1%. Dentro de los contactos familiares, la infección secundaria alcanza 50%.

No es raro detectar una concentración elevada de B19V en la sangre (véase “Patogenia” más abajo). El virus se transmite por medio de transfusiones, principalmente de componentes almacenados. Para reducir el riesgo de transmitirlo, el plasma almacenado se analiza por medio de amplificación de ácidos nucleicos, descartando al que contiene una concentración elevada. El B19V es resistente a la desactivación tanto por calor como por solventes o detergentes.

#### PATOGENIA

El B19V se multiplica principalmente en los precursores eritroides. Esta especificidad es secundaria en parte a la distribución limitada en los tejidos del receptor principal de B19V, el antígeno sanguíneo del grupo

P (globósido). La infección propicia una viremia de gran concentración, donde es posible detectar más de  $10^{12}$  partículas virales (o UI/ml) en la sangre durante el máximo apogeo (fig. 184-1) y los efectos citotóxicos inducidos por el virus interrumpen la producción de eritrocitos. En inmunocompetentes, la viremia y eritropoyesis reprimida son transitorias y desaparecen en cuanto se forman los anticuerpos IgM e IgG. En los individuos con eritropoyesis normal, la hemoglobina desciende muy poco; sin embargo, en aquellos con eritropoyesis exagerada (principalmente con anemia hemolítica) la eritropoyesis reprimida induce una crisis transitoria con anemia pronunciada (fig. 184-1). Asimismo, cuando un individuo no produce una respuesta de anticuerpos neutralizantes (o después de una infección materna, como un feto) y detiene la infección lítica, la producción eritrocítica disminuye y aparece anemia crónica (fig. 184-1).

La fase de la enfermedad gobernada por el sistema inmunitario, que empieza entre dos y tres semanas después de la infección conforme culmina la respuesta de IgM, se manifiesta en forma de eritema de la quinta enfermedad con artralgias, artritis franca o ambas. Es posible detectar una concentración reducida de DNA del B19V por medio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en sangre y tejidos durante varios meses o años después de la infección aguda. El receptor de B19V se observa en otras células y tejidos, incluidos los megacariocitos, células endoteliales, placenta, miocardio e hígado. Quizá la infección de estos tejidos por B19V constituye la causa de otras manifestaciones más raras de la infección. Los contados individuos que carecen de antígeno P son resistentes a la infección por el B19V.

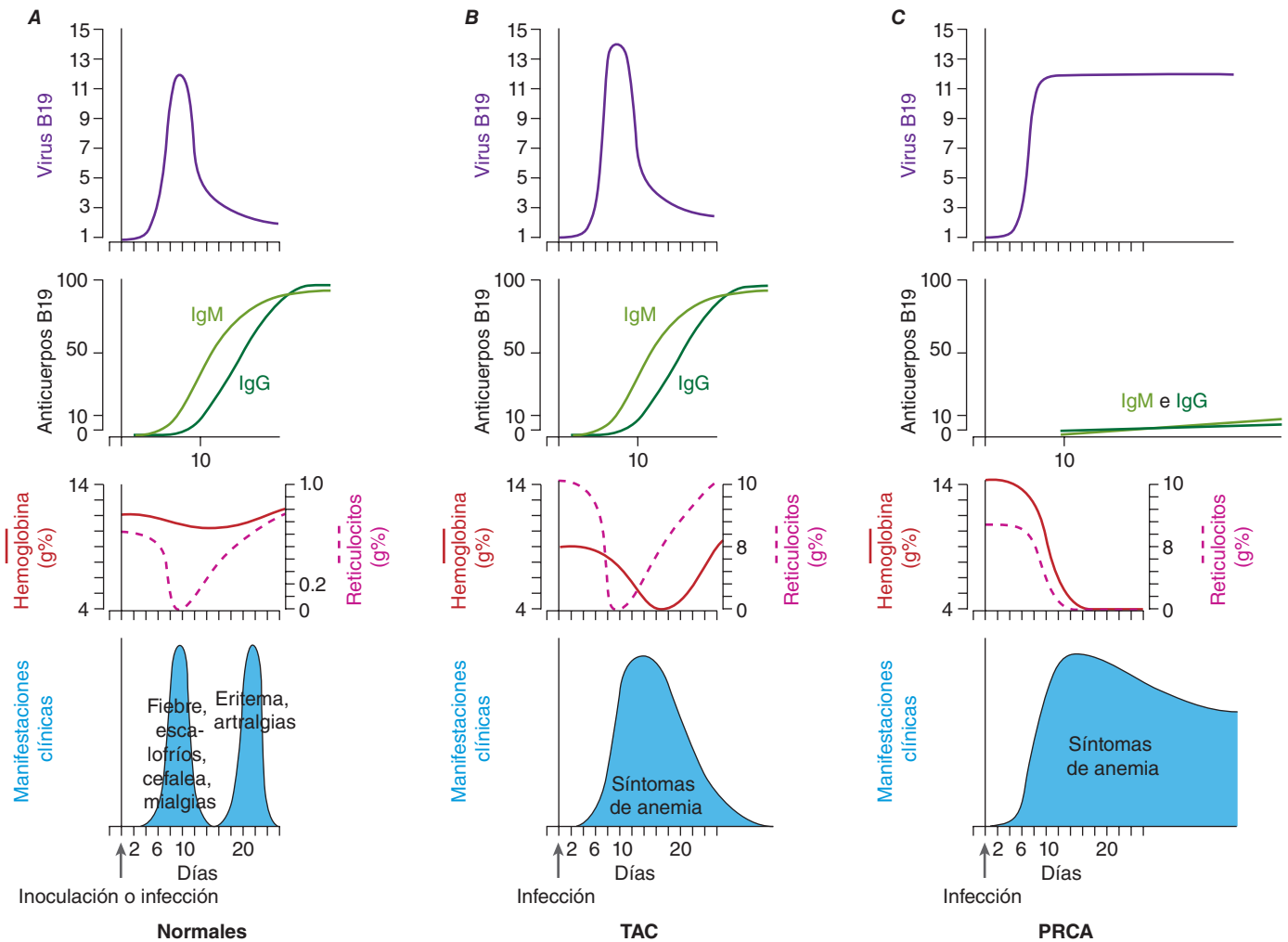
#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

##### Eritema infeccioso

La mayor parte de las infecciones por B19V es asintomática o se acompaña de síntomas leves o inespecíficos. La manifestación principal de la infección sintomática es el eritema infeccioso, también conocido como *quinta enfermedad* o “*enfermedad de la mejilla abofeteada*” (fig. 184-2). La infección empieza con un periodo prodrómico febril que se manifiesta entre siete y 10 días posteriores al contacto y el eritema facial clásico aparece varios días después; entre dos y tres días más tarde el eritema se extiende hacia las extremidades con una configuración reticular como encaje. Sin embargo, su intensidad y distribución varían y el eritema por B10V es difícil de distinguir de otros exantemas virales. Los adultos no suelen manifestar el fenómeno de la “*mejilla abofeteada*” sino que refieren artralgias, con o sin eritema macular.

##### Síndrome de poliartropatía

Si bien es rara en los niños, la artropatía tiene una frecuencia aproximada de 50% en los adultos y es más frecuente en mujeres que en varones. La distribución de las articulaciones afectadas suele ser simétrica, principalmente en las de las manos y ocasionalmente los tobillos, rodillas y muñecas. Casi siempre se resuelve en unas cuantas semanas, pero los síntomas recurrentes persisten durante varios años. Esta enfermedad



**Figura 184-1** Esquema cronológico de la infección por el parvovirus B19V en (A) normales (eritema infeccioso), (B) crisis aplásica transitoria (TAC) y (C) anemia

crónica/aplasia eritrocítica pura (PRCA). (Reimpresa con autorización de Young y Brown, 2004. © 2004 Massachusetts Medical Society. Derechos reservados.)

simula una artritis reumatoide y a menudo se descubre factor reumatoide en el suero. La infección por el B19V desencadena un cuadro reumatoide en algunos pacientes y se ha vinculado con artritis idiopática juvenil.

### Crisis aplásica transitoria

La mayoría de los pacientes con infección por el B19V padece reticulocitopenia transitoria asintomática. Sin embargo, en los pacientes que dependen de una producción rápida y continua de eritrocitos, la infección provoca una crisis aplásica transitoria (TAC, *transient aplastic crisis*). Estos pacientes son aquellos con enfermedades hemolíticas, hemoglobinopatías, enzimopatías eritrocíticas y anemias hemolíticas autoinmunitarias. Manifiestan síntomas de anemia acentuada (algunas veces fatal) y una cuenta reducida de reticulocitos; el examen de médula ósea revela ausencia de precursores eritroides y pronormoblastos gigantes característicos. Como su nombre lo indica, el cuadro es transitorio y la anemia desaparece una vez que cesa la infección citopática en los precursores eritroides.

### Aplasia eritrocítica pura y anemia crónica

Se han publicado casos de una infección crónica por el B19V en gran variedad de pacientes inmunodeprimidos, incluidos los que padecen inmunodeficiencia congénita, sida (cap. 189), trastornos linfoproliferativos (principalmente leucemia linfocítica aguda) y receptores de trasplantes (cap. 132). Estos pacientes manifiestan anemia persistente con reticulocitopenia, concentración reducida o ausente de IgG anti-B19V,

concentración elevada de DNA del B19V en suero y, en muchos casos, pronormoblastos gigantes diseminados en la médula ósea. En algunos también se dañan los linajes hematológicos no eritroides. Se han observado neutropenia, linfopenia y trombocitopenia transitorias (incluida púrpura trombocitopénica idiopática). Otras veces el B19V origina un síndrome hemofagocítico.



En un estudio reciente realizado en Papúa-Nueva Guinea, donde el paludismo es endémico, se observó que la infección por B19V contribuye a la anemia acentuada. Es necesario realizar más estudios para establecer si esta infección contribuye a la anemia en otras regiones con paludismo.

### Hidropesía fetal

La infección por el B19V durante el embarazo provoca hidropesía fetal, aborto o ambos. El riesgo de infección fetal transplacentaria es de ~30% y el riesgo de aborto (principalmente al principio del segundo trimestre) es de ~9%. El riesgo de infección congénita es <1%. El B19V no es teratógeno, pero existen publicaciones anecdóticas de lesión ocular y de anomalías del sistema nervioso central (SNC). También se han descrito algunos casos de anemia congénita. El B19V probablemente causa entre 10 y 20% de los casos de hidropesía no inmunitaria.

### Manifestaciones poco comunes

La infección por el B19V rara vez causa hepatitis, vasculitis, miocarditis, glomeruloesclerosis o meningitis. También se han descrito diversas manifestaciones cardíacas, anomalías del SNC e infecciones autoinmu-



**Figura 184-2** Niño pequeño con eritema infeccioso, o quinta enfermedad, con el aspecto clásico de “cachetada”.

nitarias. Es posible detectar DNA del B19V por medio de PCR durante varios años en diversos tejidos, pero se desconoce la importancia de este dato si bien su interpretación genera confusión sobre su relación con la enfermedad por el B19V.

**■ DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de infección por el B19V en el individuo inmunocompetente por lo general se establece al detectar anticuerpos IgM anti-B19V (cuadro 184-1). Durante el eritema infeccioso y hacia el tercer día de TAC en los pacientes con anomalías hematológicas es posible detectar IgM; estos anticuerpos permanecen detectables durante unos tres meses. La IgG anti-B19V se detecta alrededor del séptimo día de la enfermedad y persiste durante el resto de la vida. La detección de DNA del B19V se utiliza para el diagnóstico precoz de TAC o anemia crónica.

Si bien la concentración de B19V desciende rápidamente mientras se forma la respuesta inmunitaria, el DNA se detecta por medio de PCR durante varios meses o incluso años después de la infección, incluso en personas sanas. Por lo tanto, se debe utilizar la PCR cuantitativa. Durante la infección aguda en la culminación de la viremia es posible detectar  $>10^{12}$  UI/ml de suero de DNA del B19V; sin embargo, la concentración desciende rápidamente en dos días. Los pacientes con crisis aplásicas o anemia crónica inducida por el B19V casi siempre tienen  $>10^5$  DNA de B19V/ml.

**TRATAMIENTO** Infección por parvovirus B19

No existe ningún antiviral efectivo contra el B19V y el tratamiento por lo general es sintomático. La TAC precipitada por el B19V a menudo requiere de tratamiento sintomático con transfusiones de sangre. En los pacientes que reciben quimioterapia, la interrupción temporal del tratamiento tiene como resultado una respuesta inmunitaria con resolución de los síntomas. Cuando esta estrategia falla o no es posible aplicarla, la administración de inmunoglobulina comercial (IVIg; Gammagard, Sandoglobulina) de donantes sanos de sangre cura o atenúa la infección persistente en el paciente inmunodeprimido. Por lo general, la dosis utilizada es de 400 mg/kg diarios durante cinco a 10 días. Al igual que los pacientes con TAC, los pacientes inmunodeprimidos con infección persistente se consideran contagiosos. La administración de IVIg carece de utilidad en el caso de eritema infeccioso o poliartropatía por el B19V. En ciertos casos de hidropesía fetal la transfusión intrauterina de sangre evita el aborto.

**■ PROFILAXIS**

No se ha aprobado ninguna vacuna para prevenir la infección por el B19V. Se está produciendo una vacuna basada en partículas como virus expresadas en células de insecto y los resultados de los estudios clínicos de fase 1 fueron prometedores.

**PARV4/5**

**■ DEFINICIÓN**

La secuencia viral PARV4 se detectó inicialmente en un paciente con un síndrome viral agudo. Luego se detectaron secuencias similares, incluida la del PARV5, en depósitos de plasma. La secuencia de DNA del PARV4/5 difiere de la de los demás parvovirus y estas partículas no se pueden clasificar dentro del género actual de Parvoviridae.

**CUADRO 184-1** Enfermedades vinculadas con el parvovirus humano B19 y métodos para diagnosticarlo

Enfermedad	Hospedador	IgM	IgG	PCR	PCR cuantitativa
Quinta enfermedad	Niños sanos	Positiva	Positiva	Positiva	$>10^3$ UI/ml
Síndrome de poliartropatía	Adultos sanos (más frecuente en mujeres)	Positiva en los primeros 3 meses	Positiva	Positiva	$>10^3$ UI/ml
Crisis transitoria de anemia aplásica	Pacientes con eritropoyesis excesiva	Negativa/positiva	Negativa/positiva	Positiva	Con frecuencia $>10^{12}$ UI/ml, pero desciende rápidamente
Anemia persistente/aplasia eritrocítica pura	Pacientes con inmunodeficiencia	Negativa/débilmente positiva	Negativa/débilmente positiva	Positiva	Con frecuencia $>10^{12}$ UI/ml, pero es $>10^6$ sin tratamiento
Hidropesía fetal/anemia congénita	Feto (<20 semanas)	Negativa/positiva	Positiva	Positiva en líquido amniótico o tejidos	No aplica

**Abreviaturas:** UI, unidades internacionales (1 UI = ~1 genoma); PCR, reacción en cadena de la polimerasa.



## ■ EPIDEMIOLOGÍA

Con frecuencia se detecta DNA del PARV4 en el plasma almacenado, pero a una concentración menor a la obtenida antes de almacenarlo. La concentración de DNA del PARV4 y anticuerpos IgG en los tejidos (médula ósea y tejido linfóide) y el suero de los drogadictos es mayor que en las muestras correspondientes de los pacientes testigos, lo que sugiere que el virus se transmite principalmente por vía parenteral.

## ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección por el PARV4/5 no se ha vinculado con ninguna enfermedad clínica hasta la fecha.

## BOCAVIRUS HUMANO

### ■ DEFINICIÓN

Los bocavirus animales producen síntomas respiratorios leves y enteritis en los animales jóvenes. Originalmente el HboV se identificó en el aparato respiratorio de los niños pequeños con infecciones de las vías respiratorias bajas. Recientemente se identificaron HBoV y los virus análogos HBoV2 y HBoV3 en muestras fecales de seres humanos.

### ■ EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios seroepidemiológicos en partículas como virus HBoV sugieren que la infección por el bocavirus humano es frecuente. En el mundo, la mayoría de las personas ya ha sufrido esta infección antes de los cinco años de edad.

## ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Si bien el DNA del HBoV se detecta con frecuencia en las secreciones respiratorias de los niños con una infección respiratoria aguda, se desconoce la contribución de este hallazgo a la patogenia y a menudo se observan secuencias del HBoV en presencia de otros microorganismos patógenos. Sin embargo, cada vez se reúne más evidencia indicando que el virus causa sibilancias en los niños pequeños. Todavía no se establece la contribución de los bocavirus humanos en la gastroenteritis en niños.

## LECTURAS ADICIONALES

- ALLANDER T et al: Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:12891, 2005
- ARTHUR JL et al: A novel bocavirus associated with acute gastroenteritis in Australian children. *PLoS Pathog* 5:e1000391, 2009
- BROWN KE et al: Resistance to parvovirus B19 infection due to lack of virus receptor (erythrocyte P antigen). *N Engl J Med* 330:1192, 1994
- et al: Erythrocyte P antigen: Cellular receptor for B19 parvovirus. *Science* 262:114, 1993
- FRYER JF et al: Novel parvovirus and related variant in human plasma. *Emerg Infect Dis* 12:151, 2006
- KERR JR et al: *Parvoviruses*. London, Hodder Arnold, 2006
- KURTZMAN GJ et al: Chronic bone marrow failure due to persistent B19 parvovirus infection. *N Engl J Med* 317:287, 1987
- SCHILDGEN O et al: Human bocavirus: Passenger or pathogen in acute respiratory tract infections? *Clin Microbiol Rev* 21:291, 2008
- YOUNG NS, BROWN KE: Parvovirus B19. *N Engl J Med* 350:586, 2004

# CAPÍTULO 185

## Infecciones por virus del papiloma humano

Richard C. Reichman

### ■ DEFINICIÓN

Los virus del papiloma humano (HPV, *human papillomaviruses*) infectan selectivamente el epitelio de la piel y las mucosas. Estas infecciones pueden ser asintomáticas, producir verrugas o asociarse con diversas neoplasias, benignas y malignas.

### ■ ETIOLOGÍA

Los papilomavirus forman el género *Papillomavirus* de la familia Papillomaviridae. Son virus sin envoltura, de 50 a 55 nm de diámetro, con cápsides icosaédricas formadas por 72 capsómeros. Contienen un genoma de DNA circular bicatenario con aproximadamente 7 900 pares de bases. La organización del genoma de todos los virus del papiloma es similar y consta de una región precoz (E, *early*), una región tardía (L, *late*) y una región reguladora no codificadora dirección 5' (URR, *upstream regulatory region*). Los tipos de HPV oncogénicos pueden inmortalizar los queratinocitos humanos y se ha localizado esta actividad en productos de los genes precoces E6 y E7. La proteína E6 regula la degradación de la proteína p53 supresora de tumores y la proteína E7 une el producto génico del retinoblastoma y las proteínas relacionadas. Las

proteínas E1 y E2 regulan la replicación del DNA viral y la expresión de los genes. El gen L1 codifica la proteína principal de la cápside, que constituye hasta 80% de la masa del virión. La L2 codifica una proteína secundaria de la cápside. En la superficie del virión se encuentran situados determinantes antigénicos conformacionales específicos de tipo. Los tipos de virus del papiloma se diferencian entre ellos por el grado de homología de la secuencia de ácido nucleico. Los diferentes tipos comparten menos de 90% de sus secuencias de DNA en L1. Se han identificado más de 100 tipos de HPV y algunos tipos concretos se asocian con manifestaciones clínicas específicas. Por ejemplo, el HPV-1 produce verrugas plantares, el HPV-6 las produce anogenitales y la infección por el HPV-16 entraña el peligro de producir displasia del cuello uterino y carcinoma cervical invasor. Los HPV son específicos para cada especie y no se han propagado en cultivos de tejidos ni en animales de experimentación.

No obstante, algunos tipos de HPV han sido propagados en cultivos organotípicos y otros se han producido en tejidos humanos implantados en ratones inmunodeficientes.

### ■ EPIDEMIOLOGÍA

Hay pocos estudios adecuados sobre la incidencia y la frecuencia de las verrugas en grupos bien definidos de población. Las *verrugas comunes* se encuentran hasta en 25% de algunos grupos, siendo más frecuentes en niños pequeños. Las *verrugas plantares* también lo son y se presentan sobre todo en adolescentes y adultos jóvenes. Los *condilomas acuminados* (verrugas anogenitales) son de las enfermedades de transmisión sexual más frecuentes en Estados Unidos. La infección del cuello uterino por el HPV produce las alteraciones de células escamosas que se observan con más frecuencia en los frotis de Papanicolaou.

La mayor parte de las infecciones genitales por el HPV se transmiten por contacto directo con lesiones infecciosas. Sin embargo, no se han definido las características de las lesiones infecciosas, entre ellas su

aspecto; los individuos que no tienen enfermedad manifiesta pueden transmitir la infección. Se supone que el contacto personal estrecho participa de manera notoria en la transmisión de la mayor parte de las verrugas cutáneas; no se ha establecido con exactitud la importancia de los vectores pasivos en este contexto. Los pequeños traumatismos en el lugar de la inoculación pueden facilitar la transmisión. La papilomatosis respiratoria recidivante de los niños pequeños es una enfermedad poco frecuente que se contagia a partir de la infección del aparato genital materno; en los adultos, la enfermedad se puede transmitir por contacto sexual bucogenital.

Gran cantidad de información tanto epidemiológica como biológica ha establecido que algunas infecciones por el HPV causan cáncer cervicouterino. Por ejemplo, más de 95% de los cánceres cervicouterinos contienen DNA del HPV de tipos oncogénos (alto riesgo), como los que se identifican con los números 16, 18, 31, 33 y 45. Se encuentra también DNA del HPV en las lesiones precursoras de este tipo de cáncer (neoplasias cervicouterinas intraepiteliales). Estas lesiones que contienen DNA de los tipos oncogénos tienden a progresar más que las que están relacionadas con los tipos de HPV de bajo riesgo, como el 6 y el 11. El DNA de este virus se transcribe en los tejidos tumorales y en procedimientos epidemiológicos se ha confirmado una relación firme entre la infección por HPV (con cofactores o sin ellos) y el desarrollo de cáncer cervicouterino. Los resultados de investigaciones recientes con vacunas contra HPV han constituido una prueba definitiva de la intervención causal de los tipos de HPV de alto riesgo en la patogenia de la displasia cervicouterina de gran malignidad o anaplásica. Sin embargo, es importante percatarse de que la mayor parte de las infecciones del cuello uterino por el HPV, entre ellas las causadas por los tipos de alto riesgo, acaban curando por sí solas. La infección por tipos específicos de HPV se ha relacionado también con carcinomas epidermoides y displasias de pene, ano, vagina y vulva. La infección por el HPV contribuye al carcinoma escamoso de cabeza y cuello. En pacientes con *epidermodisplasia verrugiforme* (véase “Manifestaciones clínicas”, enseguida) se desarrollan cánceres epidermoides en zonas infectadas por tipos específicos del HPV, como el 5 y el 8.

### ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la infección por el HPV dependen de la localización de las lesiones y del tipo de virus. Las verrugas comunes suelen aparecer en las manos y son pápulas hiperqueratóticas, exofíticas, de color carne o pardo. Las verrugas plantares pueden ser bastante dolorosas; el afeitado de la superficie para poner de manifiesto los capilares trombosados permite diferenciarlas de una callosidad. Las *verrugas planas* son más frecuentes en los niños y aparecen en la cara, el cuello, el tórax y las superficies de flexión de antebrazos, así como de las piernas.

Las verrugas anogenitales aparecen en la piel y mucosas de los genitales externos y la región perianal (fig. 185-1). En los varones circuncidados, la localización más frecuente de las verrugas es el cuerpo del pene. A menudo aparecen en el meato uretral y se pueden extender en dirección proximal. El coito anal receptivo predispone tanto a varones como a mujeres al desarrollo de verrugas perianales, pero en ocasiones estas lesiones se desarrollan sin este antecedente. En las mujeres, las verrugas aparecen primero en la parte posterior del introito y los labios adyacentes; acto seguido se diseminan hacia otras partes de la vulva y abarcan con frecuencia a la vagina y el cuello uterino. Las verrugas externas en ambos sexos hacen pensar en la existencia de lesiones internas, aunque estas últimas pueden existir sin verrugas externas, de manera particular en las mujeres. El diagnóstico diferencial de las verrugas anogenitales se debe establecer con los condilomas planos de la sífilis secundaria, el molusco contagioso, la papilomatosis hirsutoide (pápulas penianas perladas), los fibroepiteliomas y diversas neoplasias mucocutáneas benignas y malignas. La papilomatosis respiratoria puede ser peligrosa para la vida en los niños pequeños y se presenta con ronquera, estridor o síndrome disneico. En los adultos suele ser más leve.

En los enfermos inmunodeprimidos, especialmente los sometidos a un trasplante de órgano, con frecuencia aparecen lesiones similares a la pitiriasis versicolor, de las cuales se ha obtenido DNA de varios tipos de HPV. A veces, estas lesiones parecen sufrir una transformación maligna. Los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia huma-



**Figura 185-1** Las verrugas anogenitales son lesiones producidas por el papilomavirus humano; en esta paciente se manifiestan como múltiples pápulas verrugosas que coalescen formando placas.

na (VIH) a menudo tienen manifestaciones clínicas graves de la infección por el HPV y parecen presentar un mayor riesgo de padecer displasias malignas cervicouterinas y anales, así como cánceres potencialmente invasores. La enfermedad por HPV es difícil de tratar y a menudo muestra recaída en enfermos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (cap. 189).

La epidermodisplasia verrugiforme es una rara enfermedad autosómica recesiva caracterizada por una incapacidad para controlar la infección por el HPV. Los pacientes afectados suelen estar infectados por tipos de HPV poco habituales (es decir, tipos que sólo afectan a este grupo) y a menudo presentan carcinomas espinocelulares, en especial en las zonas expuestas al sol. Las lesiones parecen verrugas planas o máculas similares a las de la pitiriasis versicolor.

Las complicaciones de las verrugas consisten en prurito y, a veces, hemorragia. En raras ocasiones, las verrugas presentan una infección secundaria por bacterias u hongos. Las verrugas voluminosas pueden causar problemas mecánicos, como la obstrucción del canal del parto o las vías urinarias. Las displasias del cuello uterino en general son asintomáticas, hasta que se desarrolla un carcinoma. Los pacientes con enfermedad anogenital por HPV pueden sufrir graves síntomas psicológicos debido a la ansiedad o la depresión generada por su trastorno.

### ■ PATOGENIA

El periodo de incubación de la enfermedad por el HPV suele ser de tres o cuatro meses, con un rango que va de un mes a dos años. Todos los tipos de epitelio escamoso se pueden infectar por el HPV y el aspecto macroscópico e histológico de las lesiones varía según la localización y el tipo de virus. La replicación del HPV se inicia con la infección de las células basales. A medida que se desarrolla la diferenciación celular, el DNA del HPV se replica y es transcrito. Finalmente, los viriones se ensamblan en el núcleo y se liberan con la descamación de los queratinocitos. Este proceso se acompaña de proliferación de todas las capas de la epidermis, con excepción de la basal y produce acantosis, paraqueratosis e hiperqueratosis. En la capa granulosa aparecen coilocitos, células redondas de gran tamaño con núcleos picnóticos. El epitelio, de aspecto histológico normal, puede contener DNA del HPV y la presencia de DNA residual después del tratamiento se asocia con recidivas.

En los núcleos de las células infectadas por lesiones benignas provocadas por el virus existe DNA del HPV en episomas. Sin embargo, en las

displasias graves y los cánceres, el DNA del HPV está integrado en forma generalizada, con rotura de los marcos de lectura abierta E1/E2. Esta rotura conduce a una regulación positiva de E6 y E7, con la consiguiente interferencia en las proteínas celulares supresoras de tumores. Se necesita la expresión de las proteínas E6 y E7 de los tipos de HPV oncógenos para que aparezca y persista el estado de transformación en cánceres cervicouterinos y líneas celulares derivadas de ellos.

No se conocen en detalle las defensas del hospedador contra la infección por HPV. Sin embargo, algunas investigaciones hechas con vacunas contra HPV de elaboración reciente han demostrado que la generación de concentraciones altas de anticuerpos neutralizantes con especificidad de tipo, en sujetos vacunados, se acompañó de protección con especificidad de tipo contra la infección de la enfermedad por HPV. Los individuos con defectos en las respuestas inmunitarias de tipo celular (que incluyen los que han recibido un trasplante y enfermos de infección por VIH) presentan enfermedad grave por HPV, razón por la cual las respuestas quizá sean importantes para el control de la réplica viral y la enfermedad establecida. Los estudios histológicos que demuestran el infiltrado linfomonocítico epidérmico en verrugas en fase de resolución sugieren que la inmunidad local pudiera tener importancia particular en la resolución de la enfermedad. La infección por HPV también desencadena una respuesta serológica detectable en muchos enfermos. Gracias al empleo de partículas de tipo viral (VLP, *virus-like particles*) para HPV como antígenos, se identifican a veces anticuerpos con especificidad de tipo en el suero de 66% de individuos con infección anogenital. Se han detectado anticuerpos en algunas mujeres con carcinoma cervicouterino contra proteínas de la región E, en particular E7.

## ■ DIAGNÓSTICO

La mayor parte de las verrugas se descubren por inspección y se pueden diagnosticar correctamente sólo con la historia clínica y la exploración física. El colposcopio es útil para demostrar las lesiones vaginales y cervicouterinas y también sirve para establecer el diagnóstico de infección bucal y cutánea por el HPV. La aplicación de soluciones de ácido acético a concentraciones de 3 a 5% es útil para visualizar las lesiones, aunque aún no se conocen la sensibilidad y la especificidad de este procedimiento. Los frotis de raspado cervicouterino o anal preparados con el método de Papanicolaou, con frecuencia muestran signos citológicos de infección por el HPV. Las lesiones persistentes o atípicas se deben someter a una biopsia y estudiarse con los métodos histológicos habituales. Los métodos más sensibles y específicos de diagnóstico viral implican el empleo de técnicas como la reacción en cadena de la polimerasa o el análisis de captura de híbridos para detectar ácidos nucleicos del HPV e identificar los tipos específicos del virus. Estas pruebas son útiles para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad cervicouterina por HPV, aunque su utilidad varía según la prevalencia de la enfermedad y la disponibilidad de medios para efectuar pruebas citológicas e histológicas tradicionales. Las técnicas serológicas para diagnosticar la infección por HPV carecen de utilidad en casos individuales y no se dispone de ellas con amplitud.

## TRATAMIENTO Infecciones por el virus del papiloma humano

(Cuadro 185-1.) Las decisiones sobre el inicio del tratamiento se deben tomar teniendo presente que los métodos disponibles en la actualidad no son totalmente eficaces y que algunos poseen efectos secundarios importantes. Además, el tratamiento es costoso y muchas lesiones producidas por el HPV se resuelven espontáneamente. Los recursos más utilizados son: criocirugía, aplicación de agentes cáusticos, electrodesecación, extirpación quirúrgica y ablación con láser. También se han empleado antimetabolitos locales, como 5-fluorouracilo. Existen fracasos y recidivas plenamente confirmados con todos estos métodos terapéuticos. La criocirugía es el tratamiento inicial de elección en el condiloma acuminado. También se han utilizado las aplicaciones tópicas de podofilina, así como podofilox. Además, se utilizan preparados de distintos interferones para tratar la papilomatosis respiratoria y el condiloma acuminado,

## CUADRO 185-1 Tratamiento de las verrugas anogenitales exofíticas externas

- I. Administradas por el prestador de asistencia de la salud
  - A. Crioterapia con nitrógeno líquido o criosonda una vez a la semana
  - B. Resina de podofilina a una concentración de 10 a 25% una vez a la semana hasta durante cuatro semanas
  - C. Solución de ácido tricloroacético o dicloroacético a una concentración de 80 a 90% una vez a la semana
  - D. Resección quirúrgica
  - E. Otros regímenes
    1. Interferón administrado dentro de la lesión
    2. Resección con láser
- II. Administrado por el paciente
  - A. Aplicar podofilox, solución o gel al 0.5%, dos veces al día durante tres días, a los que siguen cuatro días sin tratamiento. Este ciclo se puede repetir cuatro veces
  - B. Aplicar imiquimod, crema al 5%, tres veces a la semana hasta durante 16 semanas

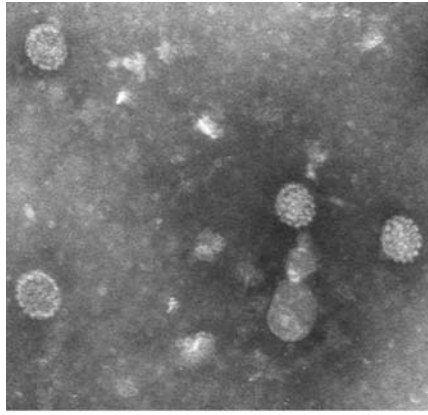
Fuente: Modificado de los Centers for Disease Control and Prevention: MMWR Recomm Rep 55(RR-11):1; 2006 ([www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5511a1/htm](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5511a1/htm)).

aunque con un éxito relativo. El imiquimod, un inductor del interferón de uso tópico, también es beneficioso en el tratamiento del condiloma acuminado. El diagnóstico y el tratamiento de las displasias anogenitales y de las verrugas anogenitales internas requieren aptitudes y recursos especiales y los pacientes con este tipo de lesiones se deben remitir a un especialista calificado.

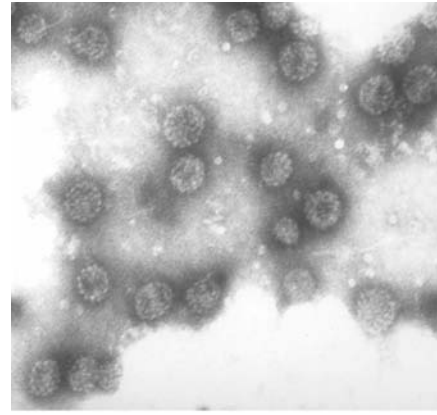
## ■ PROFILAXIS

Las vacunas de VLP para HPV recién obtenidas, disminuyen impresionantemente los índices de infección y de enfermedad generados por los tipos de HPV contenidos en las vacunas. Estos productos están dirigidos contra los tipos de virus que causan enfermedad anogenital y son producto de la expresión del gen de proteína (L1) mayor de cápside en cultivo histórico. Cuando se expresan por el empleo de vectores y sistemas de cultivo histórico apropiados, L1 se autoensambla en VLP, al grado de que es imposible diferenciarlo en su carácter morfológico o antigénico respecto de su contraparte natural (fig. 185-2), pero no contiene ácido nucleico viral. Hasta la fecha se han aprobado en Estados Unidos un producto cuadrivalente que contiene los tipos de HPV 6, 11, 16 y 18 y un producto bivalente que contiene a los tipos del HPV 16 y 18. Los tipos 6 y 11 del HPV causan 90% de las verrugas anogenitales, mientras que los tipos 16 y 18 son la causa de 70% de los cánceres cervicouterinos. Ambas vacunas son altamente inmunógenas, lo que se mide según la concentración de anticuerpos séricos después de aplicar la vacuna. La eficacia de la vacuna varía con las características inmunológicas y virológicas de las poblaciones estudiadas en la zona limítrofe y de acuerdo con los criterios de valoración utilizados. Entre las participantes del estudio sin infección preliminar por el tipo de virus contenido en la vacuna y que se apegaron al protocolo del estudio, la eficacia de la vacuna fue mayor de 90%, lo que se midió tanto por las infecciones como por las enfermedades causadas por la variedad específica de virus. Los participantes del estudio que ya se encontraban infectados por el tipo específico de virus contenido en la vacuna no obtuvieron beneficios al vacunarse contra ese tipo, pero sí contra otros tipos de virus contenidos en la misma preparación. Por lo tanto, las vacunas existentes contra el HPV tienen efectos profilácticos potentes pero no efectos terapéuticos. El *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) recomienda aplicar la vacuna anti-HPV en forma sistemática a las niñas y mujeres jóvenes de nueve a 26 años de edad. En Estados Unidos ya se aprobó también la vacuna





Partículas de HPV-11



Partículas viriformes HPV-11

**Figura 185-2** Partículas viriformes de HPV-11 producidas por células de insectos (*derecha*) que son idénticas desde el punto de vista morfológico y antigénico a las partículas de HPV-11 naturales (*izquierda*). (Por cortesía de los Dres. William Bonnez y Robert C. Rose.)

cuadrivalente para los varones; la ACIP afirma que este producto se puede utilizar para prevenir las verrugas anogenitales en los niños y varones jóvenes de nueve a 26 años de edad. Puesto que 30% de los cánceres cervicouterinos son causados por variedades del HPV que no contienen las vacunas, en la actualidad no se recomienda cambiar los programas para detección de cáncer cervicouterino. Los métodos anti-conceptivos de barrera también son útiles para prevenir la transmisión de los condilomas acuminados y otras enfermedades anogenitales por el HPV. Los métodos para prevenir otras infecciones por el HPV se limitan a evitar el contacto con las lesiones contagiosas.

#### LECTURAS ADICIONALES

ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION PRACTICES: Recommended adult immunization schedule: United States, 2010. *Ann Intern Med* 152:36, 2010

BONNEZ W, REICHMAN RC: Papillomaviruses, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed, GL Mandell et al (eds). Churchill Livingstone, Philadelphia, 2010, pp 2035–2049

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep* 55:1, 2006 ([www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5511a1.htm](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5511a1.htm))

D'SOUZA G et al: Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 356:1944, 2007

FUTURE II STUDY GROUP: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 356:1915, 2007

GARLAND SM et al: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 356:1928, 2007

MARKOWITZ LE et al: Seroprevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2004. *J Infect Dis* 200:1059, 2009

PAAVONEN J et al: Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): Final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 374:301, 2009

SCHIFFMAN M et al: Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 370:890, 2007

SYCURO LK et al: Persistence of genital human papillomavirus infection in a long-term follow-up study of female university students. *J Infect Dis* 198:971, 2008

## CAPÍTULO 186

Infecciones respiratorias  
virales frecuentes

Raphael Dolin

## ■ GENERALIDADES

Las infecciones respiratorias virales agudas se encuentran entre las enfermedades más comunes del ser humano y constituyen 50% o más de todas las entidades patológicas agudas. En Estados Unidos, la incidencia de la infección respiratoria aguda es de tres a 5.6 casos por persona al año. Las tasas más elevadas se observan en niños menores de un año (6.1 a 8.3 casos por año) y siguen siendo altas hasta los seis años de vida, edad en la que se advierte un descenso progresivo. Los adultos presentan tres a cuatro casos por persona por año. La morbilidad por enfermedades respiratorias agudas constituye 30 a 50% del ausentismo laboral en los adultos y 60 a 80% de las ausencias escolares de niños. El uso de antibacterianos para el tratamiento de las infecciones respiratorias virales constituye una importante causa de uso indebido de estos fármacos.

Se ha calculado que 66 a 75% de los casos de enfermedades respiratorias agudas es causado por virus. Se conocen más de 200 virus distintos desde el punto de vista antigénico, pertenecientes a 10 géneros diferentes que causan enfermedades respiratorias agudas; en el futuro, tal vez se describan más virus. Una parte considerable de estas infecciones virales afecta las vías respiratorias superiores, pero también pueden aparecer infecciones de la porción inferior del aparato respiratorio, en especial en grupos de menor edad y en ciertos contextos epidemiológicos.

Las enfermedades originadas por los virus respiratorios se han dividido de modo tradicional en muchos síndromes distintos: “resfriado común”, faringitis, laringotraqueobronquitis, traqueítis, bronquiolitis, bronquitis y neumonía. Cada una de estas categorías generales de enfermedad tiene un perfil epidemiológico y clínico; por ejemplo, la laringotraqueobronquitis aparece de manera exclusiva en niños muy pequeños y tiene una evolución clínica característica. Algunos tipos de trastornos respiratorios tienen mayor probabilidad de relacionarse con ciertos virus (p. ej., el resfriado común con los rinovirus), mientras que otros ocupan ciertos nichos epidemiológicos (p. ej., los adenovirus entre los reclutas). En el **cuadro 186-1**, se resumen los síndromes relacionados con mayor frecuencia con los principales grupos de virus respiratorios. La mayor parte de los virus respiratorios son capaces de causar más de un tipo de enfermedad respiratoria y es frecuente que en un mismo paciente haya manifestaciones de varios tipos de trastorno. Además, los procesos clínicos provocados por estos virus rara vez son lo suficientemente característicos como para permitir establecer un diagnóstico etiológico sólo por las manifestaciones clínicas, aunque las circunstancias epidemiológicas aumentan la probabilidad de que esté implicado un grupo de virus u otro. En general, para establecer un diagnóstico etiológico específico se deben utilizar métodos de laboratorio.

En este capítulo se revisan las infecciones causadas por cinco de los principales grupos de virus respiratorios: rinovirus, coronavirus, virus sincitial respiratorio, virus de la parainfluenza y adenovirus. Se habla también de los extraordinarios brotes de 2002 a 2003 de enfermedad de las vías respiratorias inferiores relacionada con coronavirus (síndrome respiratorio agudo grave [SARS, *severe acute respiratory syndrome*]). **Los virus gripales, que son una causa importante de morbimortalidad, se describen en el capítulo 187. Los herpesvirus, los cuales en ocasiones causan laringitis y también padecimientos de las vías respiratorias**

**inferiores en enfermos inmunodeprimidos, se revisan en el capítulo 179. Los enterovirus, que a veces generan enfermedades respiratorias durante el verano, se comentan en el capítulo 191.**

## ■ INFECCIONES POR RINOVIRUS


## ■ ETIOLOGÍA

Los rinovirus son miembros de la familia Picornaviridae, virus pequeños (de 15 a 30 nm) que carecen de cubierta y contienen un genoma de RNA de cadena única (monocatenario) y se encuentran divididos en tres especies genéticas: HRV-A, HRV-B y HRV-C. A diferencia de otros miembros de la familia de los picornavirus, como los enterovirus, los rinovirus son lábiles a los ácidos y se inactivan casi por completo a un pH  $\leq 3$ . Los rinovirus crecen de preferencia entre 33 y 34°C, que es la temperatura de los conductos nasales en el ser humano y no a una temperatura más alta (37°C) de las vías respiratorias inferiores. Se reconocen en total 102 serotipos definidos de rinovirus. De estos serotipos, 91 utilizan la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule 1*) como receptor celular y constituyen el grupo receptor “mayor”, 10 se valen del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLR, *low density lipoprotein receptor*) y constituyen el grupo receptor “menor” y uno utiliza un factor de descomposición acelerada.

## ■ EPIDEMIOLOGÍA

Los rinovirus son causa importante del resfriado común y han sido detectados incluso en 50% de las enfermedades parecidas a este síndrome, por medio del cultivo histórico y la reacción de cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*). En conjunto, las tasas de infección por rinovirus son mayores en lactantes y niños pequeños y descienden al aumentar la edad. Las infecciones por rinovirus se producen durante todo el año, pero en los climas templados se observan picos (valores máximos) estacionales a comienzos del otoño y la primavera. Estas infecciones suelen llegar al seno de la familia a través de niños menores de seis años de vida. Entre 25 y 70% de los primeros casos en el medio familiar va seguido de casos secundarios, siendo los hermanos menores los más afectados. Las tasas de afectación también son mayores en las familias numerosas.

Al parecer, los rinovirus se propagan por contacto directo con secreciones infectadas, casi siempre en forma de gotitas respiratorias. En algunos estudios en voluntarios, la transmisión fue más eficaz por contacto mano con mano, con la subsiguiente autoinoculación de la mucosa nasal o conjuntival. En otros estudios, se ha demostrado la transmisión por aerosoles de partículas pequeñas y grandes. El virus también se puede aislar en superficies de plástico inoculadas 1 a 3 h antes, lo cual indica que las superficies del entorno contribuyen a la transmisión. En estudios realizados sobre matrimonios, sin anticuerpos séricos detectables en ninguno de los cónyuges, la transmisión se produjo tras un contacto prolongado ( $\geq 122$  h) durante un periodo de siete días. La transmisión fue infrecuente, excepto: 1) en quienes el virus se aislaba en las manos y la mucosa nasal del donante; 2) en los casos en que había, como mínimo, dosis infecciosa de cultivo histórico promedio (TCID<sub>50</sub>, *median tissue culture infective dose*) de 1 000 virus en los lavados nasales del donante, y 3) cuando éste tuviera al menos síntomas moderados de “resfriado”. A pesar de ciertas observaciones anecdóticas, aspectos como la exposición a temperaturas frías, la fatiga y la privación del sueño no se han relacionado con incremento de la enfermedad inducida por rinovirus en voluntarios, aunque algunos estudios han sugerido que el “estrés” definido desde el punto de vista psicológico puede contribuir a la aparición de los síntomas.

 La infección por rinovirus tiene una distribución mundial y casi todas las personas al llegar a la edad adulta tienen anticuerpos neutralizantes contra muchos serotipos, aunque la prevalencia de los anticuerpos contra cualesquiera de los serotipos es muy variable. Hay muchos serotipos que circulan de manera simultánea y casi nunca

## CUADRO 186-1 Enfermedades por virus respiratorios

Virus	Frecuencia de los síndromes respiratorios		
	Más frecuente	Ocasional	Raro
Rinovirus	Resfriado común	Exacerbación de bronquitis crónica y asma	Neumonía (niños)
Coronavirus <sup>a</sup>	Resfriado común	Exacerbación de bronquitis crónica y asma	Neumonía y bronquiolitis
Virus sincitial respiratorio humano	Neumonía y bronquiolitis en niños pequeños	Resfriado común en adultos	Neumonía en personas de edad avanzada e inmunodeprimidos
Virus de la parainfluenza	Laringotraqueobronquitis e infecciones de las vías respiratorias inferiores en niños pequeños	Faringitis y resfriado común	Traqueobronquitis en adultos; infección de las vías respiratorias inferiores en inmunodeprimidos
Adenovirus	Resfriado común y faringitis en niños	Brotos de enfermedad respiratoria aguda en reclutas <sup>b</sup>	Neumonía en niños; infección de las vías respiratorias inferiores y neumonía en enfermos inmunodeprimidos
Virus de la gripe A	Gripe <sup>c</sup>	Neumonía y mortalidad excesiva en enfermos de alto riesgo	Neumonía en personas sanas
Virus de la gripe B	Gripe <sup>c</sup>	Rinitis y faringitis, solamente	Neumonía
Enterovirus	Enfermedad febril aguda indiferenciada <sup>d</sup>	Rinitis y faringitis, solamente	Neumonía
Virus del herpes simple	Gingivostomatitis (niños); faringoamigdalitis (adultos)	Traqueítis y neumonía en enfermos inmunodeprimidos	Infección diseminada en enfermos inmunodeprimidos
Metaneumovirus humano	Enfermedad de vías respiratorias superiores e inferiores en niños	Enfermedad de vías respiratorias superiores en adultos	Neumonía en pacientes de edad avanzada e inmunodeprimidos

<sup>a</sup> El coronavirus que causa el SARS (SARS-CoV) produjo epidemias de neumonía desde noviembre de 2002 hasta julio de 2003 (véase texto).

<sup>b</sup> Serotipos 4 y 7.

<sup>c</sup> Fiebre, tos, mialgias y malestar general.

<sup>d</sup> Puede tener o no un componente respiratorio.

hay algún serotipo o grupo de serotipos que tenga mayor prevalencia que otro.

### ■ PATOGENIA

Los rinovirus infectan a las células tras su fijación a los receptores celulares específicos; la mayor parte de los serotipos se une a la ICAM-1, mientras que unos pocos utilizan como receptor celular un LDLR. La información sobre la histopatología y la patogenia de las infecciones agudas por rinovirus es limitada. Las biopsias realizadas en infecciones experimentales y de aparición espontánea muestran edema de la mucosa nasal, que a menudo se halla congestiva y cubierta, durante la fase aguda, de secreción mucosa. Hay una leve infiltración por células inflamatorias: neutrófilos, linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos. Las glándulas secretoras de moco de la submucosa están hiperactivas y los cornetes ingurgitados, lo cual puede provocar obstrucción de los orificios de los senos paranasales situados en la proximidad. Se ha relacionado con algunos reguladores, como bradícina, lisilbradícina, prostaglandinas, histamina, interleucinas 1 $\beta$ , 6 y 8, así como factor de necrosis tumoral  $\alpha$  con la aparición de signos y síntomas en resfriados inducidos por rinovirus.

El periodo de incubación de las enfermedades por rinovirus es corto, por lo general de uno o dos días. La eliminación del virus coincide con el comienzo de la enfermedad o empezar poco antes del inicio de los síntomas. No se han aclarado los mecanismos inmunitarios contra los rinovirus. En algunos estudios, se observó que la presencia de anticuerpos homotípicos redujo de manera notable las infecciones y las enfermedades ulteriores, pero los datos referentes a la importancia relativa de los anticuerpos séricos y locales para proteger contra la infección por rinovirus son contradictorios.

### ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas más comunes de las infecciones por rinovirus son las del resfriado común. La enfermedad suele iniciar con rino-

rrhea y estornudos, acompañados de congestión nasal. El dolor de garganta es frecuente y, en algunos casos, es la primera molestia. Los signos y los síntomas generales, como malestar y cefalea, son leves o están ausentes y la fiebre es poco habitual. La enfermedad suele durar de cuatro a nueve días y se cura de modo espontáneo sin secuelas. En niños, se han observado bronquitis, bronquiolitis y bronconeumonía, aunque parece que los rinovirus no son una causa importante de enfermedad de las vías respiratorias inferiores en este grupo de edad. Los rinovirus también pueden provocar exacerbaciones del asma y de las enfermedades pulmonares crónicas del adulto. Una parte considerable de las infecciones por rinovirus cura sin secuelas, pero son posibles las complicaciones debidas a la obstrucción de la trompa de Eustaquio o de los orificios sinusales, como otitis media y sinusitis aguda. En pacientes inmunodeprimidos, de manera particular los receptores de trasplantes de médula ósea, se han producido neumonías graves e incluso letales relacionadas con infecciones por rinovirus.

### ■ DIAGNÓSTICO

Se sabe que los rinovirus son la causa más frecuente del resfriado común, pero hay enfermedades parecidas causadas por otros virus, por lo que es imposible establecer el diagnóstico etiológico sólo por el cuadro clínico. El diagnóstico de la infección por rinovirus se realiza por aislamiento del virus en cultivo histórico a partir de lavados o secreciones nasales. En la práctica, esto se hace pocas veces, debido al carácter benigno y la curación espontánea de la enfermedad. En la mayor parte de las situaciones, la identificación del RNA del rinovirus por medio de la PCR es más sensible que la lograda por medio del cultivo histórico; sin embargo, esta PCR es, en gran medida, un procedimiento reservado para el campo de la investigación. Como hay muchos serotipos de rinovirus, en el presente es impráctico diagnosticar las infecciones rinovirales por medio de pruebas de anticuerpos séricos. De igual forma, los análisis habituales, como el recuento leucocítico y la velocidad de sedimentación, no son útiles para establecer el diagnóstico de la infección por rinovirus.



## TRATAMIENTO Infecciones por rinovirus

Por lo general, las infecciones por rinovirus son leves e involucionan de manera espontánea, de modo que no suelen necesitar tratamiento. Las medidas terapéuticas con antihistamínicos de primera generación y antiinflamatorios no esteroideos resulta benéfica para los pacientes que experimentan síntomas particularmente intensos y se puede añadir un descongestivo ingerido si la obstrucción nasal constituye un problema particular para el paciente. Es prudente reducir la actividad física en los casos de malestar o fatiga importantes. Se añaden antibacterianos sólo en los casos en que surjan complicaciones bacterianas, como otitis media o sinusitis. No se dispone de un tratamiento antiviral específico.

### ■ PROFILAXIS

La aplicación intranasal de interferón ha sido particularmente eficaz en la profilaxis de las infecciones por rinovirus, pero se acompaña de irritación de la mucosa nasal. Los estudios sobre la prevención de la infección por rinovirus mediante el antagonismo contra ICAM-1 o por la unión de un fármaco a los componentes de la cápside viral (pleconarilo) tienen resultados mixtos. Se diseñaron vacunas experimentales contra ciertos serotipos de rinovirus, pero su utilidad es cuestionable debido a la miríada de serotipos existentes y la incertidumbre respecto de los mecanismos de inmunidad. El lavado de manos cuidadoso, la descontaminación del entorno y la protección contra la inoculación personal pueden ayudar para reducir las tasas de transmisión de la infección.

## INFECCIONES POR CORONAVIRUS

### ■ ETIOLOGÍA

Los coronavirus son virus pleomórficos de RNA de una sola cadena que miden entre 100 y 160 nm de diámetro. Su nombre deriva del aspecto similar a una corona que generan las proyecciones similares a bastos que se proyectan a partir de la cubierta viral. Los coronavirus infectan a una variedad amplia de especies animales y se encuentran divididos en tres grupos antigénicos y genéticos. Antes del surgimiento del coronavirus relacionado con el SARS (SARS-CoV, *coronavirus associated with SARS*), los coronavirus que se reconocían como causa de infección en el ser humano correspondían a los grupos 1 y 2, que incluyen las cepas aisladas de HCoV-229E y HCoV-OC43, respectivamente. En un inicio se pensó que el SARS-CoV representaba un grupo nuevo, pero hoy día se considera que es un miembro con relación distante con el grupo 2. Las cepas de SARS-CoV, para las cuales se cuenta con una secuenciación completa, sólo muestran variación mínima.

En general, los coronavirus humanos han sido difíciles de cultivar *in vitro* y algunas cepas crecen sólo en cultivos traqueales humanos en lugar de cultivo hístico. El SARS-CoV es una excepción y su fácil crecimiento en células de riñón de mono verde africano (Vero E6) facilita su estudio en gran medida.

### ■ EPIDEMIOLOGÍA



Las infecciones por coronavirus humanos ocurren en todo el mundo. Los estudios de seroprevalencia de las cepas HCoV-229E y HCoV-OC43 han demostrado que los anticuerpos séricos se adquieren al principio de la vida y que su prevalencia aumenta con el paso del tiempo, de manera que más de 80% de las personas adultas tiene anticuerpos según los ensayos de inmunoenzimología (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*). Mundialmente, los coronavirus producen 10 a 35% de los resfriados comunes, según la estación del año. Las infecciones por estos virus parecen particularmente preponderantes a finales del otoño, durante el invierno y al principio de la primavera, que son las temporadas cuando las infecciones por rinovirus son menos frecuentes.

Entre 2002 y 2003, se produjo un brote extraordinario de una enfermedad por coronavirus conocida como SARS. Al parecer el brote comenzó en el sur de China y produjo 8 096 casos identificados en 28 países de Asia, Europa, Norteamérica y Sudamérica; en promedio, 90% de los casos apareció en China y Hong Kong. El reservorio natural del

SARS-CoV al parecer fue el murciélago “herradura” y el brote pudo provenir del contacto de seres humanos con animales semidomesticados infectados, como la civeta de la palma. Sin embargo, en muchos casos la infección se transmitió de una persona a otra. Las tasas de mortalidad variaron de un brote a otro, aunque la tasa global fue de ~9.5%. Al parecer la enfermedad fue un poco más benigna en pacientes de Estados Unidos y mucho menos grave en niños. El brote cesó en 2003; 17 casos fueron detectados en 2004 sobre todo en entornos de laboratorio y, en 2005 y 2009, no se notificaron casos.

No se han podido aclarar por completo los mecanismos de transmisión del SARS. La ocurrencia de casos en grupos sugiere que la diseminación puede ocurrir por medio de gotas de aerosol tanto pequeñas como grandes y quizá también por la vía fecal-oral. El brote de la enfermedad en un gran edificio de departamentos de Hong Kong sugirió que las fuentes ambientales quizá también desempeñen una función en la transmisión, como las aguas negras y municipales para consumo humano. Algunos de los enfermos parecían superinfectuosos (“superdiseminadores”) y capaces de transmitir la enfermedad entre 10 a 40 contactos, aunque la mayor parte de las infecciones pareció no transmitirse a otras personas o lo hizo sólo en tres o menos individuos.

### ■ PATOGENIA

Los coronavirus que causan el resfriado común (p. ej., las cepas HCoV-229E y HCoV-OC43) infectan las células ciliadas epiteliales en la nasofaringe por medio del receptor N de aminopeptidasa (grupo 1) o el receptor de ácido siálico (grupo 2). La proliferación viral conduce al daño de estas células e induce la producción y descarga de quimiocinas e interleucinas, las cuales generan los síntomas del resfriado común semejantes a los originados por los rinovirus.

El SARS-CoV infecta células de las vías respiratorias por medio del receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina. El resultado es una enfermedad sistémica en que aparece el virus también en la sangre, la orina y las heces (incluso durante 60 días). El virus persiste en las vías respiratorias dos a tres semanas y sus títulos alcanzan su máximo ~10 días después de comenzar el ataque general. Los signos histopatológicos en pulmones consisten en la formación de membranas hialinas, descamación de neumocitos y su paso a espacios alveolares, así como un infiltrado intersticial compuesto de linfocitos y mononucleares. A menudo se identifican células gigantes y se han detectado partículas de coronavirus en neumocitos de tipo II. En el suero de personas con SARS, se han identificado mayores concentraciones de citocinas y quimiocinas proinflamatorias.

### ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Después de un periodo de incubación que suele durar de dos a siete días (límites de uno a 14 días), el SARS por lo general se inicia como una enfermedad generalizada que se caracteriza por fiebre, a menudo acompañada por malestar general, cefalea y mialgias, seguida uno a dos días después por tos no productiva y disnea. Cerca de 25% de los pacientes experimenta diarrea. Las radiografías de tórax muestran una diversidad de infiltrados, entre ellos zonas de consolidación en manchas, más frecuentes en los campos pulmonares periféricos y basales o infiltrados intersticiales, que pueden progresar hasta la afectación difusa.

En los casos graves, la función respiratoria puede empeorar durante la segunda semana de la enfermedad y progresar hasta el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS, *adult respiratory distress syndrome*) evidente acompañado por disfunción de múltiples órganos. Los factores de riesgo de gravedad de la enfermedad son edad >50 años y trastornos concomitantes, como enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus y hepatitis. El trastorno puede ser particularmente grave en la embarazada, pero la infección por SARS-CoV parece ser más leve en niños que en adultos.

Los aspectos clínicos de los resfriados comunes causados por los coronavirus que afectan al ser humano son semejantes a los de la enfermedad causada por rinovirus. En estudios con voluntarios, el periodo medio de incubación de los resfriados inducidos por coronavirus (tres días) es un poco más prolongado que el de la enfermedad causada por rinovirus y la duración del padecimiento es un poco más breve (media de seis a siete días). En algunos estudios, la cantidad de la secreción nasal fue un poco mayor en los resfriados inducidos por coronavirus en

comparación con los causados por rinovirus. En ocasiones, se han recuperado coronavirus distintos de SARS-CoV de lactantes con neumonía y de reclutas con infección de las vías respiratorias inferiores y se han relacionado con el empeoramiento de la bronquitis crónica. Dos coronavirus nuevos, HCoV-NL63 (grupo 1) y HCoV-HKU1 (grupo 2), se aislaron de pacientes hospitalizados con enfermedad respiratoria aguda. Su participación general como causa de enfermedad respiratoria en el ser humano aún debe definirse.

### ■ PRUEBAS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO

Las anomalías de laboratorio en el SARS incluyen linfopenia, que se presenta en ~50% de los casos y afecta en su mayoría a células T CD4+, pero también a linfocitos T CD8+ y células citolíticas naturales. El recuento total leucocítico en sangre es normal o un poco bajo y tal vez surja trombocitopenia al tiempo que la enfermedad evoluciona. Se refieren concentraciones séricas altas de aminotransferasas, creatina cinasa y deshidrogenasa láctica.

Es posible establecer un diagnóstico rápido de infección por SARS-CoV mediante PCR de transcripción inversa (RT-PCR, *reverse-transcription PCR*) a partir de muestras de vías respiratorias y plasma en una fase temprana de la enfermedad, así como de orina y heces de forma posterior. El SARS-CoV también puede proliferar en muestras de las vías respiratorias por medio de inoculación en células de cultivo histórico Vero E6, en las cuales suele detectarse el efecto citopático en un plazo de días. La RT-PCR parece más sensible que el cultivo histórico, pero sólo cerca de 33% de los casos es positivo a la PCR durante el cuadro clínico inicial. Asimismo, se pueden identificar anticuerpos séricos con las pruebas de ELISA o de inmunofluorescencia y casi todos los pacientes generan anticuerpos séricos perceptibles en un plazo de 28 días después de iniciar la enfermedad.

Rara vez se requiere el diagnóstico de laboratorio de los resfriados producidos por coronavirus. Los que producen estas enfermedades suelen ser difíciles de cultivar *in vitro*, pero se pueden identificar en muestras clínicas por medio de las pruebas de ELISA o de inmunofluorescencia o por la RT-PCR para el RNA viral. Estos procedimientos de investigación se pueden emplear para identificar coronavirus en situaciones clínicas inusuales.

### TRATAMIENTO Infecciones por coronavirus

No se cuenta con un tratamiento específico de eficacia establecida para el SARS. Aunque con frecuencia se ha utilizado ribavirina, en el mejor de los casos, ésta tiene poca actividad contra el SARS-CoV *in vitro* y no se ha demostrado que tenga efecto benéfico alguno sobre la evolución de la enfermedad. A raíz de las sugerencias de que la inmunopatología puede contribuir a la producción de la enfermedad, también se han administrado glucocorticoides, pero no se han podido definir sus beneficios, si es que los genera. La piedra angular del tratamiento de esta enfermedad siguen siendo los cuidados de sostén para conservar las funciones pulmonares y de otros sistemas orgánicos.

Las medidas terapéuticas para los resfriados comunes causados por coronavirus son similares a las citadas para los rinovirus.

### ■ PROFILAXIS



El reconocimiento del SARS produjo una movilización mundial de los recursos de salud pública para aplicar prácticas de control de la infección y, de este modo, frenar la difusión de la enfermedad. Se establecieron definiciones de casos, se pusieron en práctica consejos para los viajes y se impusieron cuarentenas en ciertos sitios. Hacia la fecha de elaboración de este capítulo, no se han notificado desde 2004 más casos de SARS. Sin embargo, no se sabe si la desaparición de los casos es consecuencia de medidas de erradicación, si es parte de un "patrón" epidemiológico estacional o inexplicado de SARS y la fecha o la posibilidad de que reaparezca SARS. En Estados Unidos, los *Centers for Disease Control and Prevention* y la Organización Mundial

de la Salud han planteado recomendaciones para la vigilancia y la valoración de posibles casos de SARS ([www.cdc.gov/ncidod/sars/](http://www.cdc.gov/ncidod/sars/)). La transmisión frecuente de la enfermedad a personal de atención a la salud obliga a que se inicien prácticas estrictas de erradicación de infecciones en instalaciones de salud, para evitar la transmisión por aire de gotitas y por contacto en cualquier caso sospechoso de SARS. El personal de salud que se introduce a zonas donde pudieran estar pacientes con SARS deben usar batas, guantes y elementos protectores de ojos y vías respiratorias (p. ej., un "cubreboca" y respirador con filtro N95 certificado por el *National Institute of Occupational Safety and Health*).

Se han creado vacunas contra diversos coronavirus en los animales, pero no contra los coronavirus identificados que afectan al ser humano. La aparición del SARS-CoV ha puesto de relieve la importancia que tiene la creación de vacunas contra microorganismos de esta clase.

## INFECCIONES POR EL VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO EN SERES HUMANOS

### ■ ETIOLOGÍA

El virus sincicial respiratorio del ser humano (HRSV, *human respiratory syncytial virus*) es un miembro de la familia Paramyxoviridae (género *Pneumovirus*). Un virus con cubierta, que mide ~150 a 350 nm de diámetro, el HRSV recibe su denominación debido a que su multiplicación *in vitro* conduce a la fusión de las células adyacentes para formar un sincitio multinucleado. Un genoma de RNA monocatenario codifica 11 proteínas específicas del virus. El RNA viral está alojado en una nucleocápside helicoidal rodeada de una envoltura lipídica que tiene dos glucoproteínas: la proteína G, por medio de la cual el virus se adhiere a las células y la proteína F (de fusión), que facilita la penetración del virus a la célula al fusionar las membranas del virus y el hospedador. Se considera que los HRSV son de un solo tipo antigénico, pero se han descubierto ya dos grupos distintos (A y B) y múltiples subtipos dentro de cada grupo. La diversidad antigénica se refleja en las diferencias de la proteína G, en tanto que la proteína F queda altamente conservada. Ambos grupos antigénicos pueden circular de forma simultánea en algunos brotes, aunque de manera típica siguen un orden alternante donde predomina un subgrupo durante uno a dos años.

### ■ EPIDEMIOLOGÍA



El HRSV es el principal agente patógeno respiratorio en los niños pequeños y la primera causa de enfermedad de las vías respiratorias inferiores en los lactantes. La infección por el HRSV se observa en todo el mundo en epidemias anuales que aparecen al final del otoño, el invierno y la primavera, con la posibilidad de durar hasta cinco meses. Este virus se encuentra pocas veces durante el verano. Las mayores tasas de enfermedad corresponden a lactantes de uno a seis meses de edad, con un máximo hacia los dos a tres meses. La tasa de ataque entre lactantes y niños predispuestos es sumamente alta, acercándose a 100% en ciertos entornos, como las guarderías, donde hay un gran número de lactantes predispuestos. A la edad de dos años, virtualmente todos los niños habrán sido infectados por el HRSV. Este último es la causa de 20 a 25% de las hospitalizaciones por neumonía de lactantes y niños pequeños y de hasta 75% de los casos de bronquiolitis en este grupo de edad. Se ha calculado que más de 50% de los lactantes en riesgo se infectará durante una epidemia de HRSV.

En los niños mayores y los adultos, la reinfección por el HRSV es frecuente, pero la enfermedad es más leve que en los lactantes. En los adultos, la enfermedad relacionada con mayor frecuencia con la infección por el HRSV es un síndrome similar al resfriado común. En personas de edad avanzada (a menudo en los ingresados en establecimientos de atención a la salud) y en los pacientes con trastornos o tratamientos inmunodepresores, incluidos los receptores de trasplantes de médula ósea o de órganos sólidos, pueden aparecer infecciones graves de las vías respiratorias inferiores con neumonitis. El HRSV es también un importante agente patógeno hospitalario; durante un brote puede infectar a pacientes pediátricos y hasta a 25 a 50% del personal de los servicios pediátricos. La propagación del virus es eficaz en el medio familiar: cuando el virus se introduce en el entorno familiar, hasta 40% de los hermanos resulta infectado.

El HRSV se transmite principalmente por contactos íntimos con dedos o vectores pasivos (fómites) contaminados o por autoinoculación de la conjuntiva o las ventanas nasales. También se puede propagar por aerosoles gruesos producidos con la tos o el estornudo, pero la diseminación por aerosoles de partículas finas es poco eficaz. El periodo de incubación de la enfermedad es de unos cuatro a seis días y la eliminación del virus puede durar dos semanas o más en los niños y menos tiempo en los adultos. En los pacientes inmunodeprimidos, la excreción del virus puede persistir durante muchas semanas.

## ■ PATOGENIA

Es poco lo que se sabe acerca de la histopatología de las infecciones leves por el HRSV. En la bronquiolitis o en la neumonía grave, se produce necrosis del epitelio bronquiolar y un infiltrado peribronquial de linfocitos y células mononucleares. Asimismo se puede observar un engrosamiento interalveolar y ocupación por líquido de los espacios alveolares. Las características de la respuesta inmunitaria al HRSV no están aclaradas. Como la reinfección es frecuente y a menudo se acompaña de enfermedad, es evidente que la inmunidad que aparece después de cada episodio aislado de infección no es completa ni duradera. Sin embargo, el efecto acumulativo de las numerosas reinfecciones amortigua el padecimiento posterior y confiere cierta protección temporal. Los estudios sobre la enfermedad inducida de modo experimental en voluntarios normales indican que la presencia de anticuerpos neutralizantes IgA nasales tiene una relación más estrecha con la protección que la presencia de anticuerpos séricos. Sin embargo, los estudios en lactantes sugieren que los anticuerpos maternos confieren cierta protección contra las infecciones de las vías respiratorias inferiores, aunque la enfermedad puede ser grave incluso en los lactantes que tienen concentraciones moderadas de anticuerpos séricos de la madre. La gravedad relativa de la enfermedad en los sujetos inmunodeprimidos y en modelos de animales de experimentación indica que la inmunidad regulada por células es un mecanismo importante en la defensa contra el HRSV. La evidencia sugiere que las células T citotóxicas con actividad restringida al complejo mayor de histocompatibilidad clase I pueden ser importantes en especial en este sentido.

## ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección por el HRSV origina un amplio espectro de enfermedades respiratorias. En lactantes, 25 a 40% de las infecciones afecta las vías respiratorias inferiores y genera neumonía, bronquiolitis y traqueo-bronquitis. En este grupo de edad, la enfermedad casi siempre se inicia con rinorrea, fiebre ligera y síntomas generales leves, acompañados con frecuencia de tos y sibilancias. La mayoría de los enfermos se recupera de forma paulatina en una a dos semanas. En casos más graves, aparecen taquipnea y disnea, las cuales pueden ir seguidas de hipoxia manifiesta, cianosis y apnea. La exploración física quizá revele sibilancias, roncus y estertores difusos. El estudio radiográfico del tórax muestra insuflación, engrosamiento peribronquial e infiltrados variables que van desde infiltrados intersticiales difusos a una consolidación segmentaria o lobular. La enfermedad puede ser especialmente grave en los niños con cardiopatías congénitas, displasia broncopulmonar, síndrome nefrótico o inmunodepresión. En un estudio sobre lactantes con cardiopatías congénitas y neumonía por HRSV, se registró una tasa de mortalidad de 37 por ciento.

En el adulto, los síntomas más frecuentes de la infección por el HRSV son los del resfriado común: rinorrea, dolor faríngeo y tos. A veces, la infección se acompaña de síntomas generales moderados: malestar, cefalea y fiebre. Se ha informado también que el HRSV infecta las vías respiratorias inferiores, lo cual ocasiona fiebre en los adultos e incluso neumonía grave en personas de edad avanzada, sobre todo en los recluidos en casas de asistencia y asilos, donde su efecto rivaliza con el del virus de la influenza (gripe). La neumonía por HRSV es una causa importante de morbilidad y mortalidad en los receptores de un trasplante de médula ósea o de órganos sólidos, entre los cuales se han encontrado tasas de mortalidad de 20 a 80%. La infección por el HRSV también se ha vinculado con otras enfermedades, como sinusitis y otitis media, así como con el deterioro del paciente con enfermedad obstructiva crónica o enfermedad pulmonar reactiva.

## ■ PRUEBAS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección por el HRSV se sospecha al encontrar ciertos datos epidemiológicos, es decir, la presencia de una enfermedad grave en lactantes durante un brote de HRSV extrahospitalario. Las infecciones de los niños mayores y adultos no se distinguen con certeza de las que son causadas por otros virus respiratorios. El diagnóstico específico se establece al aislar al HRSV en las secreciones respiratorias, como el esputo, los frotis faríngeos tomados con hisopo o los lavados nasofaríngeos. Los virus pueden aislarse mediante cultivo histórico, pero este método fue sustituido en gran medida por técnicas diagnósticas rápidas que consisten en inmunofluorescencia o ELISA de líquido de lavado nasofaríngeo, aspirados y (con resultados menos satisfactorios) exudados nasofaríngeos. Cuando se aplican a las muestras de niños, estas técnicas tienen susceptibilidad y especificidad de 80 a 95%; son un poco menos susceptibles cuando se utilizan muestras de adultos. Se demostró que las técnicas para detección mediante RT-PCR tienen tasas de susceptibilidad y especificidad más altas, en particular en adultos. El diagnóstico serológico puede establecerse mediante la comparación de los resultados de las pruebas de ELISA o de neutralización o fijación de complemento, al utilizar suero obtenido durante las fases aguda y de convalecencia. Estas pruebas pueden ser útiles en niños mayores y adultos, pero son menos susceptibles en niños menores de cuatro meses de edad.

## TRATAMIENTO Infecciones por el virus sincitial respiratorio en el ser humano

El tratamiento de la infección de las vías respiratorias superiores debidas al HRSV se dirige en especial al alivio de los síntomas y es semejante al que se utiliza para otras infecciones virales de las vías respiratorias superiores. En el caso de las infecciones de las vías respiratorias inferiores, se administran medidas terapéuticas respiratorias según se requieran, las cuales incluyen hidratación, aspiración de secreciones y administración de oxígeno humidificado, así como broncodilatadores. En caso de hipoxia intensa, quizá sean necesarios la intubación y el apoyo respiratorio. Los estudios realizados en recién nacidos y lactantes con infección por HRSV que recibieron ribavirina en aerosol, un análogo nucleósido que muestra actividad *in vitro* contra este virus, demostraron un efecto benéfico moderado para la involución de la enfermedad en vías respiratorias inferiores, el cual incluyó la curación de las anomalías de los gases sanguíneos en algunos estudios. La *American Academy of Pediatrics* recomienda que el tratamiento con ribavirina en aerosol “puede considerarse” en recién nacidos y lactantes con enfermedad grave o con riesgo intenso de complicaciones por la infección por HRSV; se incluyen los recién nacidos prematuros y aquéllos con displasia broncopulmonar, cardiopatía congénita o inmunodepresión. La eficacia de la ribavirina contra la neumonía debida a HRSV en niños mayores y adultos, incluidos los pacientes con inmunodepresión, no se encuentra bien definida. No se ha sustentado un efecto benéfico del tratamiento con inmunoglobulina estándar para la neumonía por HRSV, inmunoglobulina con títulos altos de anticuerpos contra HRSV (RSVIg, la cual no está disponible) o el anticuerpo monoclonal IgG quimérico murino-humano contra HRSV (palivizumab). El tratamiento combinado con ribavirina en aerosol y palivizumab se está valorando en pacientes con inmunodepresión y neumonía por HRSV.

## ■ PROFILAXIS

Administración mensual de RSVIg (ya no disponible) o palivizumab se encuentra autorizada para uso profiláctico contra el HRSV en niños menores de dos años de vida con displasia broncopulmonar o cardiopatía cianógena o en aquéllos con nacimiento prematuro. Hay interés considerable en el perfeccionamiento de vacunas contra el HRSV. Las vacunas inactivadas con virus completo no han sido eficaces; en un estudio, éstas de hecho potenciaron la enfermedad en recién nacidos y lactantes. Otras estrategias incluyen la inmunización con glucoproteínas de superficie F y G purificadas del HRSV o la creación de vacunas estables de virus vivos atenuados. En espacios, como los servicios de hospitalización pediátricos, en los cuales las tasas de transmisión son altas, pueden ser de utilidad los métodos de barrera para la protección de las manos y la conjuntiva con el objetivo de reducir la diseminación del virus.



## INFECCIONES POR METANEUMOVIRUS DEL SER HUMANO

### ■ ETIOLOGÍA

El metaneumovirus humano (HMPV, *human metapneumovirus*) es un virus respiratorio patógeno que se asignó a la familia Paramyxoviridae (género *Metapneumovirus*). Su morfología y organización genómica son similares a las de los metaneumovirus aviares, que se reconocen como agentes patógenos respiratorios en los pavos. Las partículas de HMPV pueden ser esféricas, filamentosas o pleomórficas y medir entre 150 y 600 nm de diámetro. Las partículas contienen proyecciones de 15 nm a partir de la superficie, que son similares en apariencia a las de otros Paramyxoviridae. El genoma de RNA de cadena única codifica nueve proteínas que, excepto por la ausencia de proteínas no estructurales, por lo general corresponden a las del HRSV. El HMPV sólo cuenta con un tipo antigénico; se encuentran descritos dos genotipos con relación estrecha (A y B), cuatro subgrupos y dos sublinajes.

### ■ EPIDEMIOLOGÍA



Las infecciones por HMPV tienen distribución mundial, son más frecuentes durante el invierno y ocurren en una fase temprana de la vida, de tal manera que en casi todos los niños existen anticuerpos séricos contra el virus al alcanzar los cinco años de edad. Las infecciones por HMPV se detectan en grupos mayores, como son personas de edad avanzada y tanto en hospedadores sin anomalías inmunitarias como inmunodeprimidos. Este virus genera entre 1 y 5% de las infecciones de vías respiratorias superiores en la infancia y de 10 a 15% de las afectaciones en vías respiratorias de niños que requieren hospitalización. Además, el HMPV causa entre 2 y 4% de las infecciones respiratorias agudas en pacientes extrahospitalarios adultos y de edad avanzada. El HMPV se detectó en algunos casos de SARS, pero su participación (si es que tiene alguna) en este tipo de cuadro clínico no se encuentra bien definido.

### ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro de enfermedad clínica que se relaciona con el HMPV es similar al que se vincula con el HRSV e incluye alteraciones tanto en vías respiratorias superiores como inferiores, como bronquiolitis, laringotraqueobronquitis (crup) y neumonía. La reinfección por HMPV es frecuente en niños mayores y adultos; tiene manifestaciones que varían desde la infección subclínica hasta los síndromes de resfriado común y, en ocasiones, la neumonía misma, la cual se observa sobre todo en pacientes de edad avanzada y aquellos con enfermedades cardiopulmonares. Las infecciones graves por HMPV se observan en personas inmunodeprimidas, como aquéllas con neoplasias y trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas.

### ■ DIAGNÓSTICO

El HMPV puede detectarse en el aspirado nasal y las secreciones respiratorias mediante inmunofluorescencia, por PCR o por crecimiento en cultivo histórico de riñón de mono *rhesus* (LLC-MK2). Es posible establecer un diagnóstico serológico con ELISA, que utiliza productos de la lisis de cultivo histórico infectados con HMPV como fuente de antígenos.

### TRATAMIENTO

#### Infecciones por metaneumovirus del humano

El tratamiento de las infecciones por HMPV es sobre todo de apoyo y se basa en el cuadro clínico. La ribavirina tiene actividad contra el HMPV *in vitro*, pero su eficacia *in vivo* se desconoce.

### ■ PROFILAXIS

Las vacunas contra el HMPV se encuentran en sus fases tempranas de desarrollo.

## INFECCIONES POR VIRUS DE LA PARAINFLUENZA

### ■ ETIOLOGÍA

Los virus parainfluenza pertenecen a la familia Paramyxoviridae (géneros *Respirovirus* y *Rubulavirus*). Tienen entre 150 y 200 nm de diámetro,

cuentan con cubierta y contienen un genoma de RNA monocatenario. La cubierta se encuentra tachonada por dos glucoproteínas: una posee tanto actividad de hemaglutinina como de neuraminidasa y la otra posee actividad de fusión. El genoma butírico de RNA se encuentra incluido en una nucleocápside helicoidal y codifica seis proteínas estructurales y varias accesorias. Los cinco serotipos de virus parainfluenza (1, 2, 3, 4A y 4B) comparten ciertos antígenos con otros miembros de la familia Paramyxoviridae, los cuales incluyen los de la parotiditis y de la enfermedad de Newcastle.

### ■ EPIDEMIOLOGÍA



Los virus parainfluenza se encuentran distribuidos en todo el mundo; se refiere que la infección por los serotipos 4A y 4B tiene diseminación menor, quizá debido a que son más difíciles de cultivar en medios históricos. La infección se adquiere durante la infancia temprana; a los cinco años de edad, la mayor parte de los niños cuenta con anticuerpos contra los serotipos 1, 2 y 3. Los tipos 1 y 2 causan epidemias durante el otoño, que con frecuencia ocurren siguiendo un patrón de años alternos. La infección por el tipo 3 se detecta en todas las estaciones del año, pero se presentan epidemias anuales en el curso de la primavera.

La contribución de las infecciones por virus parainfluenza a la enfermedad respiratoria varía tanto con la ubicación como con el año. En los estudios realizados en Estados Unidos, las infecciones por virus parainfluenza producen 4.3 a 22% de los cuadros respiratorios infantiles. En adultos, las infecciones por dicho virus suelen ser leves y generan <10% de los trastornos respiratorios. La gran importancia de los virus parainfluenza se debe a que generan enfermedad respiratoria en niños pequeños, en quienes constituyen la segunda causa de enfermedad en vías respiratorias inferiores, con el HRSV como primera causa. El virus parainfluenza tipo 1 es el agente etiológico más frecuente de la crup laringotraqueobronquitis en niños, en tanto el serotipo 2 produce una enfermedad similar, pero casi siempre menos grave. El tipo 3 es causa importante de bronquiolitis y neumonía en recién nacidos y lactantes, en tanto las enfermedades que se relacionan con los tipos 4A y 4B suelen ser leves. A diferencia de los tipos 1 y 2, el tipo 3 con frecuencia produce enfermedad durante el primer mes de vida, en el cual aún se cuenta con anticuerpos maternos adquiridos de manera pasiva. Los virus parainfluenza se diseminan a partir de las secreciones respiratorias infectadas, en especial mediante contacto de persona a persona, gotas de secreciones o ambos. El periodo de incubación varía entre tres y seis días en las infecciones experimentales, pero puede ser un poco menor en la entidad patológica de adquisición natural en niños.

### ■ PATOGENIA

No se conocen bien los mecanismos de la inmunidad contra los virus de la parainfluenza, pero hay pruebas que indican que la inmunidad contra las infecciones debidas a los serotipos 1 y 2 es mediada por anticuerpos IgA locales de las vías respiratorias. Los anticuerpos neutralizantes séricos adquiridos de manera pasiva también confieren cierta protección contra las infecciones por el virus de la parainfluenza de los tipos 1, 2 y, en menor grado, 3. Los estudios realizados en modelos animales y con pacientes inmunodeprimidos sugieren que la inmunidad que confieren las células T es importante en las infecciones por el virus de la parainfluenza.

### ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones por el virus de la parainfluenza son más frecuentes en niños y, en 50 a 80% de los casos, la infección inicial por los serotipos 1, 2 o 3 se acompaña de un proceso febril agudo. Los niños manifiestan coriza, dolor faríngeo, disfonía y tos, que puede o no ser de tipo laringotraqueobronquitis. En la laringotraqueobronquitis grave, la fiebre persiste y empeoran la coriza y la odinofagia. En ocasiones, se acompaña de tos metálica o "perruna" que degenera en un estridor notable. La mayoría de los niños se recupera en uno o dos días, pero algunas veces las vías respiratorias se obstruyen de forma gradual, lo cual causa hipoxia. En caso de bronquiolitis o neumonía, aparece tos progresiva con sibilancias, taquipnea y retracción intercostal. En este caso, la expectoración aumenta de forma moderada. La exploración física revela secreción nasofaríngea y rubor bucofaríngeo acompañados de estertores roncan-

tes, sibilancias o ruidos respiratorios ásperos. La radiografía de tórax deja ver atrapamiento de aire y, a veces, infiltrados intersticiales.

En niños mayores y adultos, las infecciones por el virus de la parainfluenza tienden a ser más leves y a menudo se manifiestan como un resfriado común o disfonía, con o sin tos. La afectación de las vías respiratorias inferiores es poco frecuente en niños mayores y adultos, aunque se ha descrito traqueobronquitis en adultos. Se refiere infección grave, prolongada e incluso letal en niños y adultos con inmunodepresión intensa, entre quienes se encuentran los receptores de trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas y de órganos sólidos.

### ■ PRUEBAS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO

Los síndromes clínicos causados por el virus de la parainfluenza no son lo suficientemente característicos como para permitir establecer el diagnóstico apoyándose únicamente en el cuadro clínico, con la posible excepción de la laringotraqueobronquitis en los niños pequeños. El diagnóstico específico se establece al identificar al virus en las secreciones respiratorias, los frotis faríngeos con hisopo o los lavados nasofaríngeos. El crecimiento viral en el cultivo histórico se investiga por medio de hemaglutinación o identificación de su efecto citopático. El diagnóstico viral se establece con rapidez mediante la identificación de los antígenos de la parainfluenza en células exfoliadas de las vías respiratorias por medio de inmunofluorescencia o ELISA, aunque estas técnicas son menos susceptibles que el cultivo histórico. Se han creado también pruebas de PCR altamente específicas y susceptibles. El diagnóstico serológico se establece por medio de pruebas de inhibición de la hemaglutinación, fijación de complemento o neutralización de muestras de sueros de fases aguda y de convalecencia. Sin embargo, puesto que ocurren reacciones heterotípicas entre los diversos serotipos de la parainfluenza, casi nunca es posible identificar el serotipo causal de la enfermedad mediante sólo técnicas serológicas.

Es preciso diferenciar la epiglotitis aguda causada por *Haemophilus influenzae* tipo b (laringotraqueobronquitis bacteriana) de la laringotraqueobronquitis viral. El virus de la gripe A también es una causa frecuente de laringotraqueobronquitis durante las epidemias.

### TRATAMIENTO Infecciones por el virus de la parainfluenza

En las infecciones de las vías respiratorias superiores, se utiliza el tratamiento sintomático ya citado para otras enfermedades virales del aparato respiratorio. Si aparecen complicaciones, como sinusitis, otitis o bronquitis bacteriana, se administran los antibióticos correspondientes. Los casos leves de laringotraqueobronquitis se tratan con reposo en cama y humidificación del aire por medio de vaporizadores. Los casos más graves requieren de hospitalización y vigilancia cercana por la posible aparición de un síndrome disneico. En caso de síndrome disneico agudo, se administra oxígeno humidificado y epinefrina racémica intermitente. Los glucocorticoides en aerosol o por vía sistémica son de gran utilidad; su administración por esta segunda vía puede tener un profundo efecto sobre el proceso. No se dispone de un tratamiento antiviral específico, aunque la ribavirina posee actividad *in vitro* contra los virus de la parainfluenza y hay algunos informes aislados que describen su uso clínico, en particular en pacientes inmunodeprimidos.

### ■ PROFILAXIS

Las vacunas contra los virus de parainfluenza se encuentran en fase de investigación.

## INFECCIONES POR ADENOVIRUS

### ■ ETIOLOGÍA

Los adenovirus son virus DNA complejos de 70 a 80 nm de diámetro. Los adenovirus humanos pertenecen al género *Mastadenovirus*, del cual se conocen 51 serotipos. Los adenovirus tienen una forma característica que consta de una cubierta icosaédrica formada por 20 triángulos equiláteros y 12 vértices. La cubierta proteínica ("cápside") consta de subunidades hexónicas con determinantes antigénicos específicos para

cada grupo y tipo, así como subunidades pentónicas en cada vértice que contienen principalmente antígenos específicos para cada grupo. De cada pentona, se proyecta una fibra con un botón en su extremo; esta fibra contiene antígenos específicos para cada tipo y algunos antígenos específicos para cada grupo. Los adenovirus humanos se dividen en seis subgéneros, de la A a la F, según la homología de los genomas de DNA y otras propiedades. El genoma del adenovirus es un DNA lineal bicatenario que codifica polipéptidos tanto estructurales como no estructurales. El ciclo de multiplicación del adenovirus genera una infección lítica de las células o una infección latente (principalmente en las células linfoides). Algunos tipos de adenovirus estimulan la transformación oncogénica y en roedores se ha observado la formación de tumores pero, a pesar de una investigación intensiva, en el ser humano no se ha podido establecer una relación entre adenovirus y tumores.

### ■ EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por adenovirus son más frecuentes en lactantes y niños. Estas infecciones se observan a lo largo de todo el año, pero son predominantes desde el otoño hasta la primavera. Los adenovirus provocan casi 10% de las infecciones respiratorias agudas en los niños, pero <2% de las de los adultos. Casi 100% de los adultos posee anticuerpos séricos contra numerosos serotipos, lo cual indica que esta infección es frecuente en la infancia. En los niños, se aíslan con más frecuencia los tipos 1, 2, 3 y 5. Algunos serotipos de adenovirus, sobre todo el 4 y el 7, pero también los tipos 3, 14 y 21, generan brotes de enfermedades respiratorias agudas durante el invierno y la primavera entre los reclutas. La transmisión de la infección por adenovirus se realiza por inhalación de los virus, por inoculación del virus en el saco conjuntival y probablemente también por la vía fecal-oral. Los anticuerpos específicos para cada tipo aparecen generalmente después de la infección y confieren protección sólo contra la infección del mismo serotipo.

### ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En los niños, los adenovirus ocasionan varios síndromes clínicos. El más frecuente es una infección de las vías respiratorias superiores con rinitis aguda. En otros casos, genera una infección de las vías respiratorias inferiores con bronquiolitis y neumonía. Los adenovirus, en especial los tipos 3 y 7, causan la fiebre faringoconjuntival, que es una enfermedad febril aguda característica de los niños que aparece en brotes epidémicos, de manera habitual en campamentos de verano. Este síndrome se caracteriza por conjuntivitis bilateral en la que las conjuntivas bulbar y palpebral adquieren un aspecto granuloso. Con frecuencia se acompaña de febrícula durante los primeros tres a cinco días con rinitis, dolor faríngeo y adenopatía cervical. Por lo general, se prolonga durante una o dos semanas y se cura de manera espontánea. Los adenovirus también generan una faringitis febril sin conjuntivitis. Se han aislado adenovirus en casos de tos ferina con o sin *Bordetella pertussis*; se desconoce la importancia de los adenovirus en esta enfermedad.

En el adulto, el trastorno más frecuente es una enfermedad respiratoria aguda en los reclutas, causada por los adenovirus tipos 4 y 7. Este padecimiento se caracteriza por faringitis pronunciada y fiebre gradual que alcanza con frecuencia los 39°C al segundo o tercer día. Casi siempre se acompaña de tos y con frecuencia aparecen coriza y adenopatía regional. La exploración física muestra edema laríngeo, rubor e hipertrofia de las amígdalas con exudado escaso o nulo. En caso de neumonía, la auscultación del tórax y la radiografía dejan ver la presencia de infiltrados dispersos.

Los adenovirus se coligan también con otras entidades patológicas fuera del aparato respiratorio, como las diarreas agudas de los niños pequeños que son causadas por los tipos 40 y 41 y la cistitis hemorrágica por adenovirus 11 y 21. La queratoconjuntivitis epidémica, generada con frecuencia por los adenovirus tipos 8, 19 y 37, procede de fuentes contaminadas comunes, como soluciones oftálmicas y toallas de rodillo. Los adenovirus también participan en los cuadros clínicos de enfermedad diseminada y neumonía en pacientes con inmunodepresión, los cuales incluyen receptores de trasplantes de órganos sólidos y células progenitoras hematopoyéticas. En los receptores de trasplante de estas últimas, las infecciones por adenovirus se manifiestan como neumonía, hepatitis, nefritis, colitis, encefalitis y cistitis hemorrágica. En los receptores de trasplantes de órganos sólidos, la infección por adenovirus pue-

de abarcar el órgano trasplantado (p. ej., hepatitis en los trasplantes hepáticos, nefritis en los trasplantes renales), pero también se puede diseminar hacia otros órganos. En los pacientes con sida, se han aislado concentraciones elevadas e intermedias de adenovirus, casi siempre con un recuento reducido de T CD4+, pero ha sido imposible relacionar claramente su aislamiento con las manifestaciones de la enfermedad. Se han detectado ácidos nucleicos de los adenovirus en células miocárdicas de personas con miocardiopatía “idiopática” y, en algunos casos, se ha propuesto a los adenovirus como la causa.

### ■ PRUEBAS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO

La infección por adenovirus se sospecha ante la presencia de brotes de infecciones respiratorias agudas en reclutas y de algunos síndromes clínicos, como fiebre faringoconjuntival o queratoconjuntivitis epidémica. Con todo, en la mayor parte de los casos, las enfermedades por adenovirus no se pueden diferenciar de las que son causadas por otros virus respiratorios ni por *Mycoplasma pneumoniae*. El diagnóstico definitivo de infección por adenovirus se establece al identificar al virus en un cultivo hístico (a juzgar por los cambios citopáticos) o por métodos de inmunofluorescencia u otras técnicas inmunitarias. El diagnóstico viral se establece con rapidez por medio de pruebas de inmunofluorescencia o de ELISA al utilizar materiales, como exudados nasofaríngeos aspirados, secreciones conjuntivales o respiratorias, orina o excremento. También se dispone de pruebas de PCR altamente susceptibles y específicas y de hibridación del ácido nucleico. Para aislar a los adenovirus tipos 40 y 41, que causan diarreas infantiles, se necesitan cultivos celulares especiales y estos serotipos se detectan más a menudo por ELISA directo en heces. La elevación de los anticuerpos séricos se demuestra por fijación del complemento; neutralización; ELISA; radioinmunoanálisis o, para los adenovirus que hemaglutinan a los eritrocitos, por pruebas de inhibición de la hemaglutinación.

### TRATAMIENTO Infecciones por adenovirus

Para las infecciones por adenovirus, sólo se dispone de tratamiento sintomático y de sostén, ya que no existe ningún compuesto antiviral eficaz en clínica. La ribavirina y el cidofovir tienen actividad *in vitro* contra algunos adenovirus. Varios estudios retrospectivos describen el empleo de ambos fármacos en infecciones por adenovirus diseminadas, pero no se cuenta con datos definitivos de su eficacia obtenidos a partir de estudios comparativos.

### ■ PROFILAXIS

Se han preparado vacunas de virus vivos contra los adenovirus 4 y 7 y se han aplicado en reclutas para detener esta enfermedad. Estas vacunas contienen virus vivos no atenuados, que se administran en cápsulas con cubierta entérica. La infección del aparato digestivo por los tipos 4 y 7 no provoca enfermedad, sino que estimula la producción de anticuerpos locales y generales que protegen contra las infecciones respiratorias ulteriores causadas por estos serotipos. Esta vacuna no se ha elaborado desde 1999 y entre los reclutas han surgido nuevamente brotes de trastornos respiratorios agudos causados por los tipos 4 y 7 del adenovirus. Por esta razón, está en marcha un programa para modificar las vacunas de tipos 4 y 7. También se han estudiado los adenovirus en virus vivos como vectores para la propagación de antígenos y geneterapia.

### LECTURAS ADICIONALES

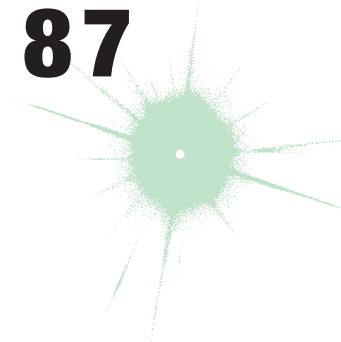
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS: Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 118:1774, 2006
- ECHAVARRÍA M: Adenoviruses in immunocompromised hosts. *Clin Microbiol Rev* 21:704, 2008
- GRAHAM BS et al: Respiratory syncytial virus immunobiology and pathogenesis. *Virology* 297:1, 2002
- NAIR H et al: Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 375:545, 2010
- PEIRIS JS et al: Severe acute respiratory syndrome. *Nat Med* 10:S88, 2004
- PERET T et al: Characterization of human metapneumoviruses isolated from patients in North America. *J Infect Dis* 185:1660, 2002
- PYRC K et al: Identification of new human coronaviruses. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2:245, 2007
- TURNER RB: Rhinoviruses, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed, GF Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier, 2010, pp 2389–2398
- WALSH EE et al: Human metapneumovirus infections in adults: Another piece of the puzzle. *Arch Intern Med* 168:2489, 2008
- WRIGHT PF: Parainfluenza viruses, in *Viral Infections of the Respiratory Tract*, R Dolin, PF Wright (eds). New York, Marcel Dekker, 1999



# CAPÍTULO 187

## Influenza (gripe)

Raphael Dolin



### DEFINICIÓN

La influenza (gripe) es una enfermedad aguda de vías respiratorias causada por la infección por el virus del mismo nombre. El trastorno afecta las vías respiratorias superiores, inferiores o ambas y suele acompañarse de signos y síntomas de tipo general, como fiebre, cefalea, mialgias y debilidad. Cada año se producen brotes de la enfermedad, de extensión e intensidad variables; éstos ocasionan tasas importantes de morbilidad en la población general y mayores tasas de mortalidad en algunos pacientes de alto riesgo, principalmente como consecuencia de complicaciones pulmonares.

### ETIOLOGÍA

Los virus de la gripe son miembros de la familia Orthomyxoviridae en que los virus A, B y C constituyen tres géneros separados. La designación de los virus en los tres tipos mencionados se basa en las características antigénicas de la nucleoproteína (NP, *nucleoprotein*) y antígenos de proteína de la matriz (M, *matrix*). Los virus A se subdividen (subtipos) con base en sus antígenos de superficie de hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N) (véase adelante); las cepas individuales se designan con arreglo al sitio de origen, número de virus aislado, año de aislamiento y subtipo: por ejemplo, gripe A/California/07/2009 (H1N1). El virus A de gripe posee 16 subtipos H distintos y nueve subtipos N diferentes y, de ellos, sólo los subtipos H1, H2, H3, N1 y N2 han originado epidemias en seres humanos. Se subdividen y designan de modo similar los virus de los subtipos B y C, pero los antígenos H y N de tales virus no reciben designaciones de subtipo porque las variaciones intratípicas de los antígenos B de gripe son menos extensas que las de los virus A y quizá no existan en los virus C.

Los virus A y B de gripe son agentes patógenos importantes del ser humano y los más estudiados con amplitud entre los Orthomyxoviridae. Los tipos A y B muestran semejanzas morfológicas. Los viriones son partículas esféricas de forma irregular que miden 80 a 120 nm de diámetro y tienen una cubierta lipídica, de la cual sobresalen las glucoproteínas H y N (fig. 187-1). La hemaglutinina es el sitio en el cual el virus se une a los receptores celulares de ácido siálico, en tanto que la neuraminidasa degrada el receptor e interviene en la liberación del virus, desde las células infectadas, después de la fase de réplica. Los virus de gripe penetran en las células por endocitosis mediada por receptores y, de ese modo, se

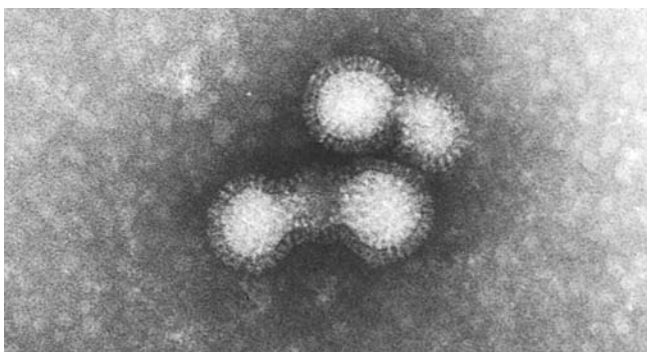


Figura 187-1 Micrografía electrónica del virus de la gripe A (×40 000).

forma un endosoma que los contiene. La hemaglutinina viral media la fusión de la membrana del endosoma con la cubierta del virus y más adelante pasan al citoplasma las nucleocápsides virales. Las respuestas inmunitarias al antígeno H constituyen los factores determinantes de protección contra la infección por el virus de gripe, en tanto que las que corresponden al antígeno N limitan la dispersión viral y contribuyen a disminuir la infección. La cubierta lipídica del virus A de gripe también contiene las proteínas M1 y M2, las cuales intervienen en la estabilización de la cubierta lipídica y el ensamblado viral. El virión también contiene el antígeno NP, en íntima relación con el genoma viral y también tres proteínas polimerasas (P), esenciales para la transcripción y la síntesis de RNA del virus. Las dos proteínas no estructurales actúan como antagonistas de interferón y reguladoras postranscriptivas (NS1) y también como factor de exportación nuclear (NS2 o NEP, *nuclear export factor*).

Los genomas de los virus de gripe A y B consisten en ocho segmentos de RNA monocatenario que codifican las proteínas estructurales y no estructurales. El genoma está segmentado, razón por la cual es grande la oportunidad para la redistribución génica durante la infección; dicho fenómeno también aparece en el curso de la infección de las células por varios virus A de gripe.

### EPIDEMIOLOGÍA

Prácticamente cada año se registran brotes de gripe, aunque varían de manera amplia en extensión e intensidad. Los brotes localizados aparecen a intervalos variables, por lo común cada uno a tres años. Las pandemias globales han surgido a intervalos variables, pero son mucho menos frecuentes que los brotes interpandémicos (cuadro 187-1). La pandemia más reciente apareció en marzo del 2009 y fue causada por el virus de la gripe A/H1N1 que se propagó rápidamente a escala mundial en los meses siguientes.

### Virus A de la gripe

**Variación antigénica y brotes y pandemias de gripe** El brote más extenso y grave de gripe fue causado por los virus A, en parte por la enorme propensión que tienen los antígenos H y N de tales partículas a presen-

CUADRO 187-1 Aparición de subtipos antigénicos del virus de gripe A, vinculados con enfermedad de pandemias o epidemias

Años	Subtipo	Magnitud del brote
1889–1890	H2N8 <sup>a</sup>	Pandemia grave
1900–1903	H3N8 <sup>a</sup>	Epidemia moderada (?)
1918–1919	H1N1 <sup>b</sup> (antes HswN1)	Pandemia grave
1933–1935	H1N1 <sup>b</sup> (antes H0N1)	Epidemia de poca intensidad
1946–1947	H1N1	Epidemia de poca intensidad
1957–1958	H2N2	Pandemia grave
1968–1969	H3N2	Pandemia moderada
1977–1978 <sup>c</sup>	H1N1	Pandemia de poca intensidad
2009–2010 <sup>d</sup>	H1N1	Pandemia

<sup>a</sup> Tal como se precisó con la encuesta serológica retrospectiva en sujetos vivos, durante esos años ("seroarqueología").

<sup>b</sup> Las hemaglutininas designadas en el pasado como Hsw y H0, hoy se clasifican como variantes de H1.

<sup>c</sup> Desde ese momento hasta 2008-2009, los virus de los subtipos H1N1 y H3N2 circularon en años alternos o conjuntos.

<sup>d</sup> Surgió un virus nuevo A/H1N1 de gripe para ocasionar dicha pandemia.

tar variación antigénica periódica. Aparecen las *variaciones antigénicas mayores* (*antigenic shifts*) sólo con virus de gripe A y pueden aparecer en pandemias. Las *variaciones menores* (*antigenic drifts*) constituyen el otro tipo de cambio. La variación antigénica puede abarcar la sola hemaglutinina, pero también hacerlo con ella y la neuraminidasa. Ejemplo de variación antigénica mayor que abarca la hemaglutinina y la neuraminidasa es la que ocurrió en 1957, en que el subtipo del virus A predominante cambió de H1N1 a H2N2, modalidad que originó una pandemia grave y por ella, según cálculos, hubo un exceso de 70 000 fallecimientos (es decir, los que rebasaran la cifra esperada sin que se produjera la epidemia de gripe) sólo en Estados Unidos. En 1968, la variación antigénica mayor que abarcó únicamente a la hemaglutinina (H2N2 a N3N2) hizo que la pandemia consecuente fuera menos intensa que la de 1957. En 1977, surgió el virus H1N1 y originó una pandemia que afectó de forma predominante a personas jóvenes (aquellas que nacieron después de 1957). Como se puede observar en el cuadro 187-1, el virus H1N1 circuló de 1918 a 1956 y, por esa razón, cabía esperar que las personas que hubiesen nacido antes de 1957 poseyeran inmunidad de algún grado contra los virus H1N1. La pandemia de 2009 a 2010 fue causada por un virus A/H1N1 contra el cual existía muy poca inmunidad en la población general, aunque en promedio, 33% de personas que nacieron antes de 1950 tuvo moderada inmunidad “aparente” a las cepas H1N1 similares.

Durante casi todos los brotes de gripe A, ha circulado cada vez un solo subtipo. Sin embargo, desde 1977, se han desplazado de manera simultánea virus H1N1 y H3N2, con lo cual se han producido brotes de diversa gravedad. En algunos de ellos, los virus de gripe B han circulado de modo simultáneo con los virus A. Entre 2009 y 2010, el virus pandémico A/H1N1 al parecer circuló de manera casi exclusiva.



**Virus A de la gripe aviar** En 1997, en Hong Kong, durante un brote extenso de gripe en aves de corral, también se detectaron casos de esta enfermedad generados por los virus de ese tipo (A/H5N1) en seres humanos. Entre ese año y en el mes de febrero de 2010, se notificaron en Asia y el Medio Oriente 478 casos de gripe aviar en seres humanos; no todos los casos en cuestión dependieron del contacto con aves infectadas. Hasta la fecha, no se ha observado una transmisión eficaz de una persona a otra. Las tasas de mortalidad han sido grandes (60%) y las manifestaciones clínicas han mostrado alguna diferencia de las que son propias de los brotes “típicos” de gripe (véase más adelante). También se ha observado transmisión de los virus de gripe aviar A/H7N7 de aves infectadas hacia seres humanos, incluidos brotes en los Países Bajos, que culminaron más bien con casos de conjuntivitis y algunas enfermedades de vías respiratorias. En niños de Hong Kong se han notificado casos de infección por virus aviares A/H9N2 junto con cuadros respiratorios poco intensos. Ante el hecho de que no existe inmunidad generalizada a los virus H5, H7 y H9, subsiste la preocupación de que la transmisión aviar-humana podría contribuir a la aparición de cepas pandémicas.

Se ha dilucidado por medio de técnicas virológicas moleculares el origen de las cepas actuales de la pandemia de gripe A. Al parecer las cepas pandémicas de 1957 y 1968 fueron consecuencia de la reagrupación génica entre virus humanos y virus aviares con nuevas glucoproteínas de superficie (H2N2, H3). El virus A/H1N1 de la pandemia de 2009-2010 fue el producto del cuádruple reagrupamiento entre virus de gripe porcina que habían circulado en Estados Unidos y Eurasia, al que se agregó un virus aviar y un virus de gripe humano. Al parecer el virus A/H1N1 de gripe que ocasionó las pandemias más graves de las épocas modernas (1918-1919), representó una adaptación de un virus aviar, con infección eficaz de seres humanos.

**Características del virus de gripe A pandémico e interpandémico** Las pandemias constituyen la prueba más impresionante de las repercusiones de la gripe A. Sin embargo, las enfermedades que aparecen entre una y otra pandemias (interpandémicas), también originan tasas de mortalidad y morbilidad extensas, aunque por un periodo mucho más largo. En Estados Unidos la gripe originó, mínimo, un exceso de 19 000 muertes de la cifra calculada, por estación, entre 1976 y 1990 y un exceso de 36 000 por estación de 1990 a 1999. En promedio, se produjeron 226 000 hospitalizaciones por gripe por año en el país mencionado, entre 1979 y 2001.

Los virus de gripe A que circulan entre una y otra pandemias muestran variaciones menores en el antígeno H y son resultado de mutaciones puntuales que abarcan el segmento de RNA que codifica la hemaglutinina, que aparecen con mayor frecuencia en cinco regiones hipervariables. Las cepas importantes desde el punto de vista epidemiológico, es decir, aquellas con capacidad de ocasionar brotes amplios, muestran cambios en los aminoácidos en dos de los sitios antigénicos mayores, como mínimo, en la molécula de hemaglutinina. Es poco posible que surjan de manera simultánea las dos mutaciones puntuales y, por ello, se piensa que las variaciones menores son consecuencia de mutaciones seriadas durante la propagación del virus de una persona a otra. Casi cada año se han notificado variaciones menores desde 1977 en lo que se refiere al virus H1N1 y, desde 1968, en lo que toca a los virus H3N2.

Los brotes interpandémicos de gripe A suelen comenzar de manera repentina, alcanzar su máximo en un lapso de dos a cuatro años, durar, en promedio, dos a tres meses y por lo regular desaparecer con la misma rapidez con que comenzaron. A diferencia de ello, la gripe pandémica puede iniciar con la transmisión rápida en múltiples sitios, con tasas elevadas de ataque y rebasar el esquema usual de estaciones, con múltiples ondas de ataque antes del brote principal o después de ocurrido. En los brotes interpandémicos, el primer signo de actividad de la gripe es un incremento en el número de niños con enfermedades febriles de vías respiratorias que son llevados para recibir atención médica a un centro clínico o un consultorio; dicho incremento es seguido por aumentos en las cifras de enfermedades similares a la gripe en adultos y, al final, en un incremento en las hospitalizaciones de individuos con neumonía, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y exacerbaciones de la enfermedad pulmonar crónica. Hacia esa fecha, también aumentaron los índices de ausencia del lugar de trabajo y la escuela. En general, una observación tardía en un brote es el incremento en el número de fallecimientos causados por neumonía y gripe. Las tasas de ataque han sido muy variables de un brote a otro en la gripe interpandémica, pero más a menudo están en límites de 10 a 20% de la población general.

La gripe pandémica puede aparecer durante todo el año, pero la de tipo interpandémico surge casi de manera exclusiva en los meses de invierno en las zonas templadas de los hemisferios norte y sur. En tales sitios es muy poco común detectar el virus de gripe A en otras fechas, aunque en raras ocasiones en los meses cálidos se han hallado aumentos en el título de anticuerpos séricos o incluso brotes. A diferencia de ello, las infecciones por virus de gripe aparecen durante todo el año en las zonas tropicales. No se sabe si los virus de gripe A persisten entre uno y otro brotes en zonas templadas y la forma en que lo logran. Es posible que los virus persistan en la población humana a escala mundial, por transmisión de una persona a otra y que grandes grupos de población “soportan” y conservan un nivel pequeño de transmisión interepidémica. Como otra posibilidad, las cepas de seres humanos pueden persistir en animales de “reservorio”. No se cuenta con pruebas contundentes a favor de una u otra explicación. En el presente, los transportes rápidos pueden contribuir a la transmisión de virus de sitios geográficos muy distantes.

No se conocen del todo los factores que originan el comienzo y la terminación de brotes de gripe A. El nivel de inmunidad de la población en peligro constituye un determinante neto de la magnitud y la gravedad del brote. Al aparecer un virus de gripe antigénicamente nuevo contra el cual es escasa o nula la inmunidad dentro de una comunidad, puede hacer surgir así brotes extensos. Si la ausencia de inmunidad se produce en el ámbito mundial, la enfermedad epidémica puede propagarse en todo el planeta y originar una pandemia. Las ondas de pandemia quizá continúen varios años hasta que la inmunidad de la población alcance un nivel grande. En los años que siguen a la gripe pandémica, las variaciones antigénicas menores entre los virus de gripe pueden ocasionar brotes de gravedad variables en poblaciones con niveles altos de inmunidad a la cepa pandémica que circuló antes. Dicha situación persiste hasta que emerge otra cepa pandémica antigénicamente nueva. Por otra parte, los brotes a veces terminan a pesar de que persista un gran cúmulo de sujetos susceptibles en la población. Se ha sugerido que algunos virus A de gripe de manera intrínseca quizá sean menos virulentos y ocasionar enfermedad menos grave, que otras variantes, incluso en sujetos vírgenes desde el punto de vista inmunológico. En tales casos, deben intervenir en los aspectos epidemiológicos de la gripe otros factores (no definidos) además del grado de inmunidad preexistente.

## Virus de gripe B y C

El virus de gripe B origina brotes que por lo común son menos extensos y ocasionan un cuadro de enfermedad menos grave que el causado por el virus de gripe A. La hemaglutinina y la neuraminidasa del virus B pasan por variaciones menos frecuentes y extensas que las de los virus A; dicha característica podría explicar en parte el ataque menos intenso de la enfermedad. Los brotes de gripe B aparecen más a menudo en las escuelas y los campamentos militares, aunque a veces se detectan algunos en instituciones en donde residen personas de edad avanzada. La complicación más grave de la infección por el virus B es el síndrome de Reye.

A diferencia de los virus A y B de gripe, el virus C al parecer constituye una causa relativamente menor de enfermedad en seres humanos; se le ha vinculado con síntomas similares a los del resfriado común y a veces con enfermedades de la zona baja de las vías respiratorias. La prevalencia amplia de anticuerpos séricos contra el virus señala que posiblemente sea muy frecuente la infección asintomática.

## Tasas de morbilidad y mortalidad por gripe

No han disminuido y son importantes las tasas de morbilidad y mortalidad causadas por los brotes de gripe. Muchas de las personas que fallecen en tales situaciones poseen enfermedades “de fondo” o primarias que las colocan en una situación de alto riesgo de presentar las complicaciones de la gripe (cuadro 187-2). Durante los brotes de gripe entre 1973 y 2004, el número “en exceso” de hospitalizaciones anuales en grupos de adultos y niños con cuadros médicos de alto riesgo varió de 40 a 1 900 por 100 000 personas. Los trastornos más notables de alto riesgo son las cardiopatías y las neumopatías crónicas, así como la senectud. También han aumentado las tasas de mortalidad en personas con metabopatías o nefropatías crónicas o algunas enfermedades inmunodepresivas, aunque aún son menores que las detectadas en aquellas personas con trastornos cardiopulmonares crónicos. En la pandemia de 2009 a 2010, se advirtió un mayor riesgo de enfermedad grave en niños cuya edad fluctuó de cero a cuatro años y en embarazadas. Es grande la tasa de morbilidad atribuible a la gripe en la población general. Se ha calculado que los brotes interpandémicos de gripe generan costos anuales que rebasan los 87 000 millones de dólares en Estados Unidos. En lo que toca a las pandemias, se ha calculado que esa cifra podría variar de 89 700 millones a 209 400 millones de dólares, con índices de ataque de 15 a 35 por ciento.

### CUADRO 187-2 Personas expuestas a un riesgo alto de presentar complicaciones de la gripe

Niños, desde el nacimiento, hasta los cuatro años de vida.

Embarazadas.

Personas  $\geq 65$  años de edad.

Niños y adolescentes (seis meses a 18 años) que han recibido ácido acetilsalicílico por largo tiempo y por ello quizás estén expuestos al peligro de presentar síndrome de Reye después de la gripe.

Adultos y niños con enfermedades crónicas de los pulmones o del aparato cardiovascular, incluida el asma.

Adultos y niños con metabopatías crónicas (incluida la diabetes mellitus), disfunción renal, hemoglobinopatías o inmunodeficiencia (incluida la causada por fármacos o los antirretrovirales contra VIH).

Adultos y niños que tienen cualquier trastorno que pueda afectar la función respiratoria o la expulsión de secreciones de vías respiratorias o agravar el peligro de broncoaspiración.

Residentes de asilos y otras instalaciones de atención a largo plazo que albergan personas de cualquier edad que tengan cuadros médicos crónicos.

## ■ PATOGENIA E INMUNIDAD

El fenómeno inicial en la gripe es la infección del epitelio de vías respiratorias por el virus de igual nombre, adquirida por contagio a partir de secreciones de las mismas vías en individuos con infección aguda. Es muy probable que el virus se transmita por medio de aerosoles generados en la tos y los estornudos, aunque podría ser por el contacto manual, contactos personales de otro tipo e incluso transmisión por objetos inanimados (fómites). Los datos de experimentación sugieren que la infección por una partícula pequeña en aerosol (diámetro  $< 10 \mu\text{m}$ ) es más eficaz que la generada por gotitas de mayor tamaño. Al inicio, la infección por virus afecta las células del epitelio cilíndrico ciliado, pero puede abarcar otras células de las vías respiratorias que incluyen las de alvéolos, glándulas mucosas y macrófagos. En las células infectadas, el virus experimenta réplica en un lapso de 4 a 6 h y, después de ese tiempo, se liberan virus infectantes que atacan células vecinas o cercanas. De ese modo, la infección se propaga de unos cuantos focos a un gran número de células de vías respiratorias en el curso de horas. En la infección inducida de modo experimental, el periodo de incubación de la enfermedad ha variado de 18 a 72 h, según la magnitud del inóculo viral. Los estudios histopatológicos indican la aparición de cambios degenerativos que incluyen granulación, vacuolación, turgencia y núcleos picnóticos en las células ciliadas infectadas. Ellas al final experimentan necrosis y se desprenden (descaman); en algunas áreas, el epitelio que era cilíndrico es sustituido por células epiteliales aplanadas y metaplásicas. La intensidad de la enfermedad guarda relación con el número de virus dispersos en las secreciones; de este modo, el propio grado de réplica viral quizá constituya un factor importante en la patogenia. A pesar de la aparición frecuente de signos y síntomas de orden general, como fiebre, cefalea y mialgias, sólo en raras ocasiones se ha detectado el virus de gripe en sitios extrapulmonares (incluida la corriente sanguínea). Las pruebas sugieren que la patogenia de los síntomas generales en la gripe tal vez dependa de la inducción de algunas citocinas, en particular el factor  $\alpha$  de necrosis tumoral, el interferón  $\alpha$ , las interleucinas 6 y 8, en las secreciones de vías respiratorias y en la corriente sanguínea.

La respuesta del hospedador a las infecciones de gripe comprende una interrelación compleja de anticuerpos de tipo humoral y locales, inmunidad mediada por células, interferón y otras defensas del hospedador. Las respuestas con anticuerpos séricos, que se detectan en la segunda semana después de la infección primaria, se pueden medir por medio de técnicas diversas: inhibición de la hemaglutinación (HI, *hemagglutination inhibition*); fijación de complemento (CF, *complement fixation*), neutralización, técnicas de enzimoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) y medición de anticuerpos contra neuraminidasa. Al parecer, los mediadores más importantes de la inmunidad son los anticuerpos contra la hemaglutinina; en algunos estudios, los títulos de HI  $\geq 40$ , se vincularon con protección contra la infección. Los anticuerpos secretores generados en las vías respiratorias pertenecen de forma predominante a la clase IgA e intervienen de manera importante en la protección contra la infección. También se han relacionado con la protección, los títulos de neutralización de anticuerpos secretores  $\geq 4$ . Poco después de la infección, se detectan diversas respuestas inmunitarias mediadas por células, que muestran especificidad o inespecificidad respecto del antígeno y dependen del estado inmunitario que tenía desde antes el hospedador. Las respuestas en cuestión comprenden la de linfocitos T proliferativos, linfocitos T citotóxicos y actividad de linfocitos citotóxicos naturales. En los seres humanos, los linfocitos T citotóxicos (CTL, *cytotoxic T lymphocytes*) con restricción de antígeno leucocítico humano clase I CD8+ se dirigen a regiones conservadas de las proteínas internas (NP, M y P) y también a las proteínas de superficie H y N. Poco después de que comienza la propagación del virus, se detectan interferones en las secreciones de vías respiratorias y el incremento de sus títulos coincide con la disminución del número de virus dispersos.

No se han definido de manera específica los factores de defensa del hospedador que intervienen en la interrupción de la dispersión de los virus y la curación de la enfermedad. Por lo común, la dispersión mencionada se interrumpe en un lapso de dos a cinco días a partir de que surgen los síntomas, en una fecha en que las respuestas de anticuerpos séricos y locales son indetectables con las técnicas corrientes (aunque con el uso de métodos muy sensibles, se pueden encontrar desde antes



incrementos en la concentración de anticuerpos, sobre todo en sujetos con inmunidad preexistente al virus). Se ha sugerido que el interferón, las respuestas inmunitarias mediadas por células, las respuestas inflamatorias inespecíficas o los tres elementos juntos contribuyen a la resolución de la enfermedad. En este sentido, pueden tener particular importancia las respuestas de CTL.

## ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Muy a menudo, la gripe ha sido descrita como una enfermedad que se caracteriza por síntomas de índole general que comienzan de forma repentina, como cefalea, febrículas, escalofríos, mialgias y malestar general; también se acompaña de signos de vías respiratorias, en particular tos y faringitis. En muchos casos, el comienzo es tan repentino que los pacientes pueden recordar la hora exacta en que se sintieron enfermos. Sin embargo, es muy grande la variedad de cuadros clínicos iniciales y varían desde un trastorno leve, afebril de vías respiratorias similar al del resfriado común (comienzo gradual o repentino), hasta la postración grave con relativamente pocos signos y síntomas de vías respiratorias. En muchos de los casos que culminan en la consulta con el médico, el paciente tiene fiebre con temperaturas de 38 a 41°C. Después de un incremento rápido de la temperatura en las primeras 24 h del trastorno, suele surgir un lapso de defervescencia gradual durante dos a tres días, aunque en ocasiones la fiebre dura incluso una semana. Las personas señalan una sensación de estar "afebrado" y sensación de frío, pero rara vez aparecen los verdaderos escalofríos. El dolor de cabeza, generalizado o en la zona frontal, suele ser muy molesto. Las mialgias pueden aparecer en cualquier zona del cuerpo, pero son más frecuentes en las extremidades inferiores y el área lumbosacra. También pueden surgir artralgias.

Los síntomas de vías respiratorias suelen tornarse más intensos conforme desaparecen las manifestaciones de orden general. Muchos pacientes señalan faringitis o tos persistente que puede durar una semana o más y que suele acompañarse de molestias retroesternales. Entre los signos y los síntomas de los ojos están dolor al moverlos, fotofobia y ardor.

Los signos físicos casi siempre son de muy poca intensidad en el caso de la gripe sin complicaciones. Al principio la persona parece estar hiperémica y la piel está caliente y seca, aunque a veces hay diaforesis y petequias en extremidades, en particular en personas de edad avanzada. La exploración de la faringe, como dato sorprendente, no arroja resultados importantes a pesar de la faringitis intensa, pero en algunos casos se identifica la hiperemia de las membranas mucosas y secreción posnasal. A veces se detecta linfadenopatía cervical mínima, sobre todo en personas jóvenes. Los resultados de la exploración del tórax en gran medida son negativos, es decir, no se detecta alteración alguna en la gripe no complicada, aunque aquéllos se han señalado con frecuencia variable en brotes diferentes, roncus, estertores sibilantes y los sibilantes dispersos. La aparición de disnea evidente, hiperpnea, cianosis, estertores difusos y signos de consolidación denotan la aparición de complicaciones pulmonares. Se han comunicado casos con gripe, al parecer sin complicaciones, que tienen diversos trastornos de la ventilación poco intensos y mayores gradientes de difusión alveolocapilares; por tal razón, la afectación pulmonar subclínica quizá sea más frecuente de lo que se advierte.

En la gripe sin complicaciones, por lo común el cuadro agudo muestra involución en un plazo de dos a cinco días y muchos de los pacientes se han recuperado en gran medida luego de una semana, aunque la tos persiste a veces una o dos semanas más. En una minoría notable (en particular en personas de edad avanzada), a pesar de lo señalado, las manifestaciones de debilidad o lasitud (astenia ulterior a la gripe) pueden persistir varias semanas y esto constituye una manifestación muy difícil en personas que desean reanudar a corto plazo su nivel pleno de actividad. Se desconocen las bases patogénicas de dicha astenia, aunque las anomalías de la función pulmonar pueden persistir algunas semanas después de la gripe sin complicaciones.

## ■ COMPLICACIONES

Las complicaciones de la gripe (cuadro 187-2) aparecen más a menudo en personas >65 años de edad y en otras con algunas enfermedades crónicas, incluidas las cardíacas o pulmonares, diabetes mellitus, hemoglobinopatías, disfunción renal e inmunodepresión. El embarazo en el

segundo o el tercer trimestre predispone a las complicaciones de la gripe. También están expuestos a un gran peligro de mostrar dichas complicaciones los niños menores de cinco años de edad (en particular los lactantes).

## Complicaciones pulmonares

**Neumonía** La complicación más grave de la gripe es la neumonía: neumonía "primaria" por virus de gripe, neumonía bacteriana secundaria o combinaciones de las dos neumonías.

**Neumonía primaria por virus de gripe** La neumonía de este tipo es, entre las complicaciones neumónicas, la menos frecuente pero la más grave. El cuadro clínico inicial es de gripe aguda, pero no muestra involución y en vez de ello evoluciona de modo implacable con fiebre persistente, disnea y, al final, cianosis. El esputo producido suele ser escaso, pero a veces contiene sangre. En los comienzos de la enfermedad, surgen pocos signos físicos. En casos más avanzados, se perciben estertores difusos y signos en las radiografías de tórax, compatibles con infiltrados intersticiales difusos y puede aparecer el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (con los infiltrados o sin ellos). En los casos en cuestión, las mediciones de gases en sangre arterial indican notable hipoxia. En los cultivos de las secreciones de vías respiratorias y del parénquima pulmonar en busca de virus, en particular si las muestras se obtuvieron al inicio de la enfermedad, se identifica un número grande de tales partículas. En casos letales de neumonía viral primaria, en el estudio histopatológico se advierte una notable reacción inflamatoria en los tabiques alveolares, con edema e infiltración por parte de linfocitos, macrófagos, plasmocitos ocasionales y cantidades variables de neutrófilos. También se ha detectado la presencia de trombos de fibrina en capilares alveolares junto con necrosis y hemorragia. A veces se identifican membranas hialinas eosinófilas que recubren alvéolos y conductos alveolares.

La neumonía primaria por virus de gripe muestra proclividad por cardiopatías, en particular en quienes tienen estenosis mitral, pero se ha notificado en adultos jóvenes por lo demás sanos y también en personas de edad avanzada con neumopatías crónicas. En algunas pandemias de gripe (en particular las de 1918 y 1957), el embarazo agravó el peligro de neumonía primaria por gripe. Nuevas epidemias de gripe se han vinculado con tasas mayores de hospitalización en embarazadas, situación que también se observó en la pandemia de 2009 a 2010.

**Neumonía bacteriana secundaria** Esta neumonía aparece después de la gripe aguda. Una vez que mejoró el estado del enfermo, en un lapso de dos a tres días reaparece la fiebre y junto con ella signos y síntomas clínicos de neumonía bacteriana que incluyen tos, generación de esputo purulento y signos de consolidación en la exploración física y radiográfica. En tal situación, las bacterias patógenas más habituales son *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*, que proliferan en la nasofaringe y originan infección cuando se producen cambios en las defensas broncopulmonares. El microorganismo causal casi siempre se identifica por medio de tinción de Gram y cultivo de una muestra de esputo obtenida de manera apropiada. La neumonía bacteriana secundaria afecta más a menudo a individuos de alto riesgo con trastornos pulmonares y cardiopatía crónicos y también a personas de edad avanzada. Quienes padecen dicha modalidad de neumonía, suelen mejorar con la antibioterapia si se administra a muy corto plazo.

**Neumonías mixtas (virales y bacterianas)** Es posible que las complicaciones neumónicas más frecuentes durante brotes de gripe incluyan cuadros mixtos de neumonía viral y bacteriana. La persona puede percibir una progresión gradual del cuadro agudo o presentar mejoría transitoria, seguida de exacerbación clínica y, al final, la manifestación plena de los signos clínicos de la neumonía bacteriana. En los cultivos de esputo, a veces se identifican los virus de gripe A y algunas de las bacterias patógenas que se describieron antes. En la exploración física y las radiografías de tórax, se identifican infiltrados irregulares o áreas de consolidación. Por lo regular, las personas con los dos tipos de neumonía tienen una afectación menos amplia de los pulmones en comparación con quienes manifiestan neumonía viral primaria y las infecciones bacterianas pueden mejorar con los antibacterianos apropiados. La neumonía mixta afecta principalmente sujetos con enfermedades crónicas del aparato cardiovascular y pulmonares.

**Otras complicaciones pulmonares** Otras complicaciones pulmonares propias de la gripe incluyen empeoramiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y exacerbación de la bronquitis crónica y el asma. En niños, la infección por gripe asume a veces el cuadro clínico inicial de laringotraqueobronquitis. Con la gripe a veces aparecen sinusitis y otitis media (estas últimas afectan de modo predominante a niños).

### Complicaciones extrapulmonares

Además de las complicaciones pulmonares de la gripe a veces surgen otras extrapulmonares; éstas incluyen el *síndrome de Reye*, complicación grave en niños, consecuencia de la infección por el virus de gripe B y, en menor magnitud, por el de gripe A y también por la del virus de varicela-zoster. Se observó un vínculo epidemiológico entre dicho síndrome y el consumo de ácido acetilsalicílico (aspirina) contra la infección viral previa y la incidencia de dicha complicación ha disminuido en grado extraordinario con los señalamientos amplios de no usar dicho analgésico en niños con infecciones agudas de vías respiratorias por virus.

Otras complicaciones ocasionales de la gripe son miositis, rabdomiólisis y mioglobinuria. Las mialgias son muy frecuentes en la enfermedad, pero la miositis verdadera es inusual. Los individuos con la modalidad aguda de esta última complicación tienen dolor intenso a la palpación de los músculos afectados, muy a menudo en las extremidades inferiores y no toleran incluso la presión mínima como el roce de las sábanas. En los casos más graves, se advierte hinchazón y laxitud evidentes de los músculos. Surge incremento extraordinario de las concentraciones séricas de creatina fosfoquinasa y de aldolasa y algunos enfermos terminan por mostrar insuficiencia renal, por mioglobinuria. No hay certeza en la patogenia de la miositis que complica la gripe, aunque se ha notificado la presencia del virus de esta última, en los músculos afectados.

En la pandemia de 1918-1919, hubo informes de miocarditis y pericarditis después de infección por virus de gripe, pero aquéllos se basaron en gran medida en signos histopatológicos, complicaciones que se han notificado muy pocas veces desde esa época. Los cambios electrocardiográficos durante la gripe aguda son frecuentes en cardiopatas, pero han sido atribuidos más bien a las exacerbaciones de la cardiopatía de fondo o primaria y no a la afección directa del miocardio por el virus de gripe.

Se han comunicado enfermedades del sistema nervioso central (SNC), incluidas encefalitis, mielitis transversa y síndrome de Guillain-Barré, durante la gripe. No existe certeza de la relación etiológica del virus de la enfermedad con dichos cuadros del SNC. También han habido notificaciones del síndrome de choque tóxico por infección por *S. aureus* o estreptococos del grupo A después de infección aguda de gripe (caps. 135 y 136).

Además de las complicaciones que afectan los órganos y los sistemas específicos que se han descrito, los brotes de gripe incluyen diversos casos en que los pacientes de edad avanzada y otras personas de alto riesgo terminan por manifestar la enfermedad y, más tarde, un deterioro gradual de las funciones cardiovascular, pulmonar o renal de fondo, cambios que a veces son irreversibles y culminan en la muerte. Los fallecimientos de esta índole contribuyen al exceso en la tasa global de mortalidad, vinculado con los brotes de gripe A.

### Complicaciones de la gripe aviar

Según informes, casos de gripe causados por el virus aviar A/H5N1 se acompañan de grandes tasas de incidencia de neumonía (>50%) y manifestaciones extrapulmonares, como diarrea y afectación del SNC. La disfunción de múltiples órganos ha ocasionado fallecimientos, entre otros, por insuficiencias cardíaca y renal.

### ■ DIAGNÓSTICO Y DATOS DE LABORATORIO

Durante la fase aguda de la gripe, es posible detectar virus en material obtenido por exudado faríngeo, nasofaríngeo o material de lavado en esas zonas o esputo. También la partícula se aísla por medio de cultivos históricos o, menos comúnmente, en embriones de pollo luego de 48 a 72 h de la inoculación. Más a menudo, el diagnóstico por análisis de laboratorio se corrobora por medio de pruebas rápidas que detectan antígenos virales y para ello se usan técnicas inmunitarias o enzimáticas. Los

métodos son relativamente específicos, pero su sensibilidad es variable, con arreglo a la técnica y al virus por detectar. Algunos estudios rápidos diferencian entre los virus de gripe A y B, pero la detección de las diferencias entre los subtipos de la hemaglutinina necesita de técnicas inmunitarias adicionales con especificidad de subtipo. El estudio *in vitro* más sensible y específico para identificar virus de gripe es la reacción en cadena de polimerasa de transcriptasa inversa, que tuvo importancia particular para detectar los virus A/H1N1 de la pandemia de 2009 a 2010, en la cual algunos métodos de detección rápida de antígenos tuvieron escasa sensibilidad. Los métodos serológicos para el diagnóstico imponen la comparación de títulos de anticuerpos en sueros obtenidos durante la fase aguda de la enfermedad con la de sueros extraídos 10 a 14 días después de que comenzó el trastorno y son útiles principalmente de forma retrospectiva. Un dato que corrobora el diagnóstico de infección aguda es el aumento de cuatro tantos o más de los títulos de anticuerpos, como se detecta por HI o CF o aumentos importantes, medidos con la técnica de ELISA. Otros análisis de laboratorio casi nunca son útiles en el diagnóstico específico de infección por virus de gripe. El recuento de leucocitos es variable y éste suele ser pequeño al comienzo de la enfermedad y normal o un poco alto en etapas posteriores. Se ha descrito leucopenia intensa en infección viral o bacteriana sobreaguda, en tanto que si el número de leucocitos rebasa las 15 000 células/ $\mu$ l, está justificada la sospecha de infección bacteriana secundaria.

### ■ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Durante un brote extrahospitalario, se puede hacer el diagnóstico clínico de gripe con un grado grande de certeza en individuos que acuden al consultorio médico, con el cuadro febril típico de vías respiratorias que se describió antes. En caso de no haber brote (como serían pacientes esporádicos o aislados), con bases clínicas solas, tal vez sea difícil diferenciar la gripe de una enfermedad aguda de vías respiratorias causada por cualesquiera de los virus de tipo respiratorio o por *Mycoplasma pneumoniae*. Algunos pacientes con faringitis por estreptococos o neumonía bacteriana incipiente quizá parezca que tienen gripe aguda, aunque los cuadros bacterianos de este tipo casi nunca desaparecen por sí solos. Un signo diagnóstico importante que caracteriza la neumonía bacteriana es el esputo purulento, en el cual se detecta la bacteria patógena por tinción de Gram.

### TRATAMIENTO Gripe

Se dispone de antivirales específicos contra la gripe (cuadro 187-3) e incluyen: zanamivir, oseltamivir y peramivir, inhibidores de neuraminidasa contra los virus de gripe A y B y los fármacos amantadínicos, como amantadina y rimantadina contra la gripe A (cap. 178). La administración de oseltamivir o zanamivir durante cinco días acorta la duración de los signos y los síntomas de gripe complicada, 1 a 1.5 días, si se comienza luego de dos días de haber iniciado la enfermedad. El zanamivir quizás exacerbe el broncoespasmo en asmáticos y el oseltamivir, según informes, ocasiona náusea y vómito, cuya frecuencia disminuye con la administración de los fármacos junto con alimentos. En niños, se ha vinculado el uso del oseltamivir con efectos neuropsiquiátricos adversos. El peramivir, un inhibidor de la neuraminidasa en fase de investigación, se ha administrado por vía intravenosa y está en fase de valoración en seres humanos, como también una forma intravenosa del zanamivir. En Estados Unidos, se pueden obtener tales fármacos con una solicitud al *Emergency Investigational New Drug* (E-IND) de la *Food and Drugs Administration*.

De forma similar, el tratamiento a base de amantadina o rimantadina en el cuadro causado por cepas sensibles de virus A de gripe acorta la duración de los síntomas de la enfermedad no complicada, 50%, en promedio, si se comienza a las 48 h de haber iniciado el trastorno. Se ha observado que 5 a 10% de quienes reciben amantadina presenta efectos adversos leves del SNC, en particular excitabilidad, ansiedad, insomnio y dificultad para la concentración, efectos que desaparecen a muy breve plazo una vez que se interrumpe el tratamiento. Al parecer la rimantadina tiene igual eficacia y ocasio-

**CUADRO 187-3 Fármacos antivirales para tratar y evitar la gripe**

Fármaco antiviral	Grupos de edad (años)		
	Niños (≤12)	13 a 64	≥65
<b>Oseltamivir</b>			
Tratamiento, gripe A y B	1-12 años y la dosis varía con el peso <sup>a</sup>	75 mg PO c/12 h	75 mg PO c/12 h
Profilaxis, gripe A y B	1-12 años y la dosis varía con el peso <sup>b</sup>	75 mg PO c/24 h	75 mg PO c/24 h
<b>Zanamivir</b>			
Tratamiento, gripe A y B	7-12 años, 10 mg c/12 h por inhalación	10 mg c/12 h por inhalación	10 mg c/12 h por inhalación
Profilaxis, gripe A y B	5-12 años, 10 mg c/24 h por inhalación	10 mg c/24 h por inhalación	10 mg c/24 h por inhalación
<b>Amantadina<sup>c</sup></b>			
Tratamiento, gripe A	1-9 años, 5 mg/kg en 2 fracciones hasta 150 mg/día	≥10 años, 100 mg PO c/12 h	≤100 mg/día
Profilaxis, gripe A	1 a 9 años, 5 mg/kg en 2 fracciones hasta 150 mg/día	≥10 años, 100 mg PO c/12 h	≤100 mg/día
<b>Rimantadina<sup>c</sup></b>			
Tratamiento, gripe A	No aprobada	100 mg PO c/12 h	100-200 mg/día
Profilaxis, gripe A	1-9 años, 5 mg/kg en 2 fracciones hasta 150 mg/día	≥10 años, 100 mg PO c/12 h	100-200 mg/día

<sup>a</sup> <15 kg: 30 mg c/12 h; >15-23 kg: 45 mg c/12 h; >23-40 kg: 60 mg c/12 h; >40 kg: 75 mg c/12 h. En niños <1 año de edad, consúltese [www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm)

<sup>b</sup> <15 kg: 30 mg c/24 h; >15-23 kg: 45 mg c/24 h; >23-40 kg: 60 mg c/24 h; >40 kg: 75 mg c/24 h. En niños <1 año de edad consúltese [www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm)

<sup>c</sup> No se recomendó el uso de amantadina y rimantadina (2009-2010) ante la resistencia amplia en los virus de gripe A; cabe reconsiderar su utilización si se restablece la susceptibilidad viral.

na un número menor de efectos adversos en el SNC, en comparación con la amantadina. En adultos, la dosis usual de cualquiera de las dos es de 200 mg/día durante tres a siete días. Los dos medicamentos se excretan por los riñones y por esa razón hay que disminuir la dosis a ≤100 mg/día en pacientes de edad avanzada y en sujetos con insuficiencia renal.

Elementos cruciales en la selección de fármacos son las características epidemiológicas de resistencia a los antivirales contra la gripe. De 2005 a 2006, la mayor parte de los virus A/H3N2, incluido más del 90% de los aislados en Estados Unidos, ha sido resistente a los amantadínicos, pero ha conservado su sensibilidad a los inhibidores de neuraminidasa. A diferencia de ello, los virus A/H1N1 estacionales que circularon entre 2008 y 2009 siguieron siendo sensibles a los amantadínicos pero resistentes al oseltamivir (pero aún sensibles al zanamivir). Los virus A/H1N1 de la pandemia de 2009 a 2010 fueron resistentes a los amantadínicos, pero sensibles al zanamivir y casi siempre al oseltamivir; se identificaron unos cuantos virus resistentes a este último fármaco. Se puede obtener información actualizada sobre los perfiles de resistencia a los antivirales contra la gripe, en el portal [www.cdc.gov/flu](http://www.cdc.gov/flu).

La ribavirina es el análogo nucleósido que es activo contra los virus de gripe A y B *in vitro*. Se ha informado que dicho fármaco muestra eficacia variable contra la gripe cuando se administra en la forma de aerosol, pero es ineficaz si se utiliza por vía oral. No se ha definido su eficacia en el tratamiento de la gripe por virus A o B.

Se ha demostrado la eficacia terapéutica de compuestos antivirales en la gripe en estudios efectuados en adultos jóvenes con la enfermedad no complicada. No hay certeza de la eficacia de los mismos en el tratamiento o prevención de complicaciones de la enfermedad. Los datos de análisis “conjuntos” de investigaciones por observación y algunos estudios de eficacia han sugerido que el tratamiento con oseltamivir puede disminuir la frecuencia de complicaciones de la zona baja de vías respiratorias y de hospitalización. El tratamiento de la neumonía primaria por gripe se orienta a conservar la oxigenación y se emprende de forma más adecuada en una

unidad de cuidados intensivos, con medidas respiratorias y hemodinámicas intensivas, según se necesiten.

Los antibacterianos deben utilizarse sólo para tratar las complicaciones bacterianas de la gripe aguda, como la neumonía bacteriana secundaria. La selección de antibióticos debe orientarse por resultados de la tinción de Gram y el cultivo de muestras adecuadas de secreciones de vías respiratorias, como esputo. Si no se identifica el origen de un caso de neumonía bacteriana con el estudio de las secreciones mencionadas, habrá que emprender la administración empírica de antibióticos eficaces contra las bacterias patógenas más comunes en tal situación (*S. pneumoniae*, *S. aureus* y *H. influenzae*) (caps. 134, 135 y 145).

En la gripe no complicada en personas con poco riesgo de que presenten complicaciones, cabe pensar en medidas terapéuticas sintomáticas y no en el uso de antivirales. Cabe usar el paracetamol o los antiinflamatorios no esteroideos para combatir la cefalea, las mialgias y la fiebre, pero en niños <18 años de vida será mejor no usar salicilatos, por su posible vínculo con el síndrome de Reye. La tos casi siempre desaparece por sí sola y, por ello, la administración de antitusígenos no suele estar indicada, pero si aquella es muy molesta, es posible utilizar compuestos con codeína. Se recomienda a los enfermos que reposen y conserven la hidratación durante la fase aguda y que reanuden sus actividades completas poco a poco después de haber involucionado el trastorno, en particular si ha sido grave.

**■ PROFILAXIS**

La vacunación es el recurso principal de la salud pública para evitar la gripe. Se cuenta con vacunas elaboradas con virus inactivados (muertos) y vivos atenuados; tales vacunas se producen a partir de virus de gripe A y B aislados que circularon en los brotes estacionales previos de la enfermedad y que se prevé circularán en las estaciones venideras. En el caso de las vacunas de virus inactivados, se espera obtener protección de 50 a 80% contra la enfermedad, si hay una relación íntima entre



el virus propio de la vacuna y los que circulan de modo habitual. Las vacunas disponibles hechas de virus inactivados han sido extraordinariamente purificadas y ocasionan pocas reacciones. Se sabe que incluso 5% de las personas vacunadas presenta febrícula y síntomas generales de poca monta, 8 a 14 h después de la vacunación y que 33% termina por mostrar rubor o dolor leve en el sitio de la vacunación. La vacuna utilizada en Estados Unidos y otros países se obtiene del cultivo del virus en huevos, razón por la cual será mejor desensibilizar a los sujetos con hipersensibilidad verdadera a los productos de huevo o mejor no vacunarlos. Al parecer, la inmunización contra la gripe porcina en 1976 ocasionó mayor frecuencia del síndrome de Guillain-Barré, pero no se observó tal situación con las vacunas de gripe administradas desde esa fecha. Es posible que algunas excepciones surgieran durante las estaciones de brotes de la enfermedad en 1992 a 1993 y 1993 a 1994, periodos en que hubo un exceso en el riesgo de síndrome de Guillain-Barré que fue un poco mayor de un caso por millón de personas vacunadas. Sin embargo, el riesgo global que se impone a la salud después de la gripe rebasa el posible riesgo vinculado con la vacunación.

También se cuenta con una vacuna hecha de virus vivos atenuados contra la gripe, la cual se administra por medio de nebulización intranasal. Por lo regular, aquélla se elabora mediante reagrupamiento entre las cepas circulantes de virus de gripe A y B y una cepa crioadaptada, atenuada "maestra". La vacuna de partículas crioadaptadas es tolerada adecuadamente y es muy eficaz (brinda protección >90%) en niños de escasos años de edad; en un estudio, generó protección contra un virus de gripe circulante que había mostrado variación antigénica menor, en relación con la cepa de la vacuna. Se ha aprobado la vacuna elaborada con virus vivos atenuados para utilizar en personas sanas de dos a 49 años de edad y no embarazadas.

En lo que toca al aspecto histórico, el *Public Health Service* de Estados Unidos ha recomendado vacunar contra la gripe a algunos grupos expuestos al gran riesgo de presentar complicaciones de la enfermedad, por su edad, por tener una enfermedad de fondo o por contactos muy cercanos (cuadro 187-2). Las personas con tales características seguirán siendo el objetivo central de los programas de vacunación, pero se han ampliado poco a poco las recomendaciones. Entre 2009 y 2010, se recomendó vacunar a todos los niños de seis meses a 18 años de vida; en la temporada de 2010 a 2011, se hicieron recomendaciones para vacunar a toda la población mayor de seis meses de vida, incluidos adultos. Dicha recomendación ampliada significa una identificación cada vez más amplia de factores de riesgo que no se habían detectado, como obesidad, cuadros puerperales e influencias raciales o étnicas y también una apreciación de que se necesita el uso más amplio de la vacuna, para así controlar la gripe. Las vacunas elaboradas de virus inactivados se pueden administrar de manera inocua en sujetos inmunodeprimidos. La vacunación contra la gripe no ocasiona exacerbaciones de enfermedades crónicas del sistema nervioso, como la esclerosis múltiple. La inmunización se aplica en el comienzo del otoño antes que surjan los brotes de gripe y después cada año, con el propósito de conservar la inmunidad contra las cepas más frecuentes del virus.

Con los antivirales se logra profilaxis contra la gripe, pero se ha limitado su empleo para tal fin por la preocupación en cuanto a los perfiles actuales y la aparición ulterior de resistencia. La profilaxis con oseltamivir o zanamivir ha tenido una eficacia de 84 a 89% contra las gripes A y B (cuadro 187-3). No se recomienda la profilaxis con amantadina ni

rimantadina, por la amplia resistencia que ha surgido contra ellas. En estudios iniciales con virus sensibles, la profilaxis con cualquiera de los dos antivirales (100 a 200 mg/día) tuvo una eficacia de 70 a 100% contra las enfermedades causadas por el virus de gripe A.

Tampoco se recomienda la profilaxis de sujetos sanos después de exposición extrahospitalaria, pero cabe pensar en ella en el caso de individuos expuestos a un gran peligro de mostrar complicaciones, que han tenido contacto muy cercano con un sujeto con gripe muy aguda. Durante un brote, se pueden administrar antivirales como profilácticos de forma simultánea con la vacuna de virus inactivados, porque los medicamentos en cuestión no interfieren con la respuesta inmunitaria a la vacuna. Sin embargo, la utilización simultánea de profilácticos y vacuna elaborada con virus vivos atenuados puede interferir en la respuesta inmunitaria a esta última. Será mejor no proporcionar los antivirales incluso dos semanas después de haber aplicado la vacuna con partículas vivas y la administración de esta última no debe comenzar hasta que hayan transcurrido 48 h, como mínimo, de haber interrumpido el uso de los antivirales. También puede pensarse en la profilaxis a base de fármacos para controlar brotes de gripe nosocomiales. Para tal fin habrá que emprender inmediatamente las medidas preventivas cuando se detecte actividad de gripe, las cuales se continuarán todos los días durante el tiempo que dure el brote.

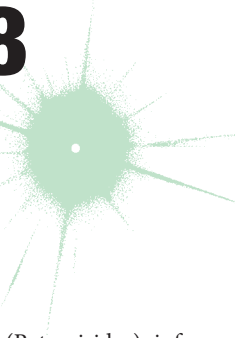
#### LECTURAS ADICIONALES

- BEIGEL JH et al: Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 353:1374, 2005
- BELSHE RB et al: The efficacy of live attenuated, cold adapted trivalent, intranasal influenza vaccine in children. *N Engl J Med* 38:1405, 1998
- DAWOOD FS et al: Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 360:2605, 2009
- DOLIN R: Interpandemic as well as pandemic disease. *N Engl J Med* 353:2535, 2005
- FIGURE AE et al: Prevention and control of influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Rec Rep* 59:1, 2010
- GARTEN RJ et al: Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science* 325:197, 2009
- JEFFERSON T et al: Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: Systematic review and meta-analyses. *Br Med J* 339:b5106, 2009
- MELTZER MI et al: The economic impact of pandemic influenza in the United States: Priorities for intervention. *Emerg Infect Dis* 5:659, 1999
- MIST [MANAGEMENT OF INFLUENZA IN THE SOUTHERN HEMISPHERE TRIALISTS] STUDY GROUP: Randomized trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B infections. *Lancet* 352:1871, 1998
- TREANOR JJ: Influenza virus, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier, 2010, pp 2265-2288

## CAPÍTULO 188

## Retrovirus humanos

Dan L. Longo  
Anthony S. Fauci



Los retrovirus, que constituyen una gran familia (Retroviridae), infectan de manera fundamental a los vertebrados. Poseen un ciclo exclusivo de replicación mediante el cual la información genética se codifica en el RNA en vez de hacerlo en el DNA. Los retrovirus contienen una DNA polimerasa dependiente de RNA (una transcriptasa inversa) que dirige la síntesis, en forma de DNA, del genoma del virus después de infectar una célula hospedadora. La designación *retrovirus* denota que la información en forma de RNA se transcribe a DNA en la célula hospedadora, una secuencia que ha echado por tierra un dogma central de la biología molecular: que la información se transmite en una sola dirección desde el DNA al RNA y de éste a la proteína. La observación de que era el RNA la fuente de la información genética en los agentes causantes de algunos tumores animales llevó a ciertos cambios de modelos en biología, no sólo con respecto a la dirección del flujo de la información genética, sino también en cuanto al origen viral de determinados cánceres y el concepto de los oncogenes como genes normales del hospedador, depurados y alterados por un vector viral.

La familia Retroviridae comprende tres subfamilias (cuadro 188-1). Los miembros de dos de las familias que infectan a seres humanos con consecuencias patológicas de los deltarretrovirus, de los cuales el más importante en los seres humanos es el virus linfotrópico de linfocitos T humanos (HTLV, *human T cell lymphotropic virus*) de tipo I y los lentivirus, de los cuales el más importante para los seres humanos es el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

La extensa gama de interacciones entre un retrovirus y su hospedador va desde sucesos totalmente benignos (p. ej., estado de portador asintomático de secuencias retrovirales endógenas en el genoma de la línea

germinal de numerosas especies animales) hasta infecciones rápidamente letales (p. ej., la infección exógena por un virus oncógeno, como el del sarcoma de Rous en los pollos). La capacidad de los retrovirus de adquirir y alterar la estructura y la función de las secuencias de la célula hospedadora han revolucionado los conocimientos acerca de la carcinogénesis molecular. Los virus pueden insertarse en el genoma de la línea germinal de la célula hospedadora y comportarse como un elemento genético transponible o móvil. Son capaces de activar o inactivar genes situados cerca del lugar de integración en el genoma. Cuando son objeto de una estimulación ambiental selectiva, pueden modificar rápidamente su propio genoma por recombinación y mutación.

La mayor parte de las enfermedades virales de los seres humanos es consecuencia de la destrucción histórica por el propio virus o de la respuesta del hospedador al mismo. Aunque dichos mecanismos intervienen en las infecciones por retrovirus, éstos poseen otros mecanismos inductores de enfermedad, como la transformación maligna de una célula infectada y la inducción de un estado de inmunodeficiencia que da lugar a enfermedades oportunistas (infecciones y neoplasias; cap. 189).

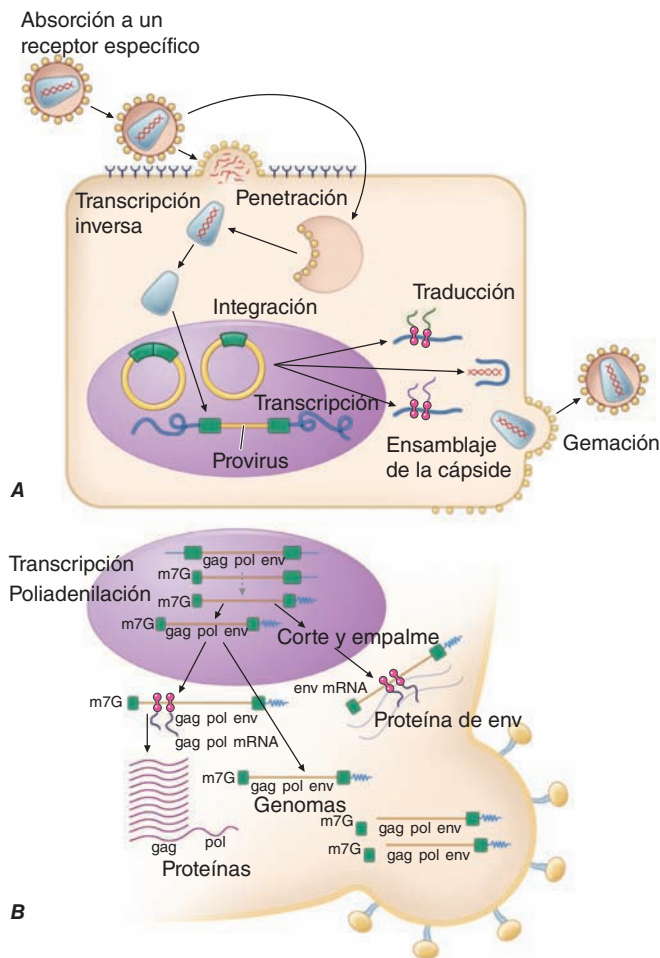
#### ■ ESTRUCTURA Y CICLO VITAL

Todos los retrovirus poseen una estructura, una organización del genoma y un modo de replicación similares. Los retrovirus tienen entre 70 y 130 nm de diámetro y poseen una envoltura que contiene lípido, el cual rodea una cápside icosaédrica con un núcleo interno denso. El núcleo contiene dos copias idénticas de un genoma de RNA monocatenario (lo cual hace que los retrovirus sean diploides). Las moléculas de RNA muestran una longitud de 8 a 10 kb y forman complejos con la transcriptasa inversa y el tRNA. Otras proteínas virales, como la integrasa, también forman parte de la molécula del virión. El RNA posee características que de modo habitual se encuentran en el mRNA: un lugar cap en el extremo 5' de la molécula, de importancia en la iniciación de la traducción del mRNA, así como un lugar poliadenilato en el extremo 3', una característica que parece influir en la tasa de recambio del mRNA (es decir, los mensajes con extremos de poli-A más cortos tienen una tasa de recambio más rápida que aquellos con extremos de poli-A más largos). Sin embargo, el RNA del retrovirus no se traduce; en lugar de ello es transcrito a DNA. La forma de DNA del genoma retroviral se conoce como *provirus*.

El ciclo de replicación de los retrovirus tiene lugar en dos fases (fig. 188-1). En la primera, el virus penetra en el citoplasma después de unirse a un receptor específico de la superficie celular; el RNA del virus y la transcriptasa inversa sintetizan una versión de DNA bicatenario a partir del molde de RNA y el provirus se traslada al núcleo y se integra en el genoma de la célula hospedadora. Esta integración del provirus es permanente. Aunque algunos retrovirus animales se integran en un único lugar específico del genoma del hospedador en todas las células a las que infectan, los retrovirus humanos se integran al azar. Esta primera fase de la replicación depende totalmente de los productos génicos existentes en el virus. La segunda fase comprende la síntesis y el procesamiento de los genomas virales, de los mRNA y de las proteínas mediante la utilización de la maquinaria de la célula hospedadora, con frecuencia bajo la influencia de productos génicos del virus. Los viriones se ensamblan y se liberan de la célula por gemación en la membrana; es frecuente que a la envoltura del virus se incorporen proteínas de membrana de la célula hospedadora. La integración de los provirus se produce durante la fase S del ciclo celular; por tanto, las células que no se hallan en fase de división suelen ser resistentes a la infección por retrovirus. Sólo los lentivirus son capaces de infectar las células que no se encuentran en fase de división. Una vez infectado un hospedador, éste queda en la situación mencionada durante toda la vida de la célula.

**CUADRO 188-1** Clasificación de los retrovirus: familia Retroviridae

Género	Ejemplo	Característica
Retrovirus $\alpha$	Virus del sarcoma de Rous	Contiene el oncogén <i>src</i>
Retrovirus $\beta$	Virus del tumor mamario de ratón	Puede ser endógeno o exógeno
Retrovirus $\gamma$	Virus de la leucemia de Abelson	Contiene el oncogén <i>abl</i>
Retrovirus $\delta$	HTLV-I	Causa linfoma de linfocitos T y enfermedad neurológica
Retrovirus $\epsilon$	Leucomas por virus de sarcoma cutáneo	—
Lentivirus	VIH-1, VIH-2	Causa sida
Espumavirus	Virus espumoso del simio	Sin patogenia conocida en seres humanos



**Figura 188-1** Ciclo vital de los retrovirus. **A.** Resumen de la replicación del virus. El retrovirus penetra a una célula diana al unirse a un receptor específico de la superficie celular; una vez que ha penetrado, se libera su RNA de la nucleocápside y experimenta una transcripción inversa a un provirus DNA. El provirus se inserta en el genoma y después se transcribe al RNA; este último es traducido y los viriones se ensamblan y salen de la membrana celular por gemación. **B.** Resumen de la expresión de genes retrovirales. El provirus es transcrito, recibe un lugar cap y es sometido a una poliadenilación. Las moléculas de RNA viral pueden tener entonces tres destinos: ser exportadas al citoplasma, donde son empaquetadas como RNA del virus en partículas virales infecciosas, ser objeto de corte y empalme para formar el mensaje de la poliproteína de la envoltura o ser traducidas a proteínas Gag y Pol. La mayor parte de los mensajes de la proteína Pol no logra iniciar la traducción por la presencia de un codón finalizador antes de su iniciación; sin embargo, en una fracción de los mensajes se salta el codón finalizador y las proteínas Pol se traducen. (Modificada con autorización de JM Coffin, in BN Fields, DM Knipe [eds]: *Fields Virology*, New York, Raven, 1990.)

Los genomas de los retrovirus comprenden secuencias codificadoras y no codificadoras (fig. 188-2). En general, las secuencias no codificadoras son importantes señales de reconocimiento para la síntesis o el procesamiento del DNA o el RNA y están localizadas en las regiones terminales 5' y 3' del genoma. Todos los genomas de los retrovirus son redundantes en los extremos, de manera que contienen secuencias idénticas las cuales reciben el nombre de *repeticiones terminales largas* (LTR, *long terminal repeats*). Los extremos del RNA del genoma del retrovirus difieren poco en su secuencia del DNA integrado del retrovirus. En este último, las secuencias LTR se repiten tanto en el extremo 5' como en el 3' del virus. Las LTR contienen secuencias implicadas en la iniciación de la expresión de las proteínas del virus, la integración del provirus y la poliadenilación de los RNA del virus. El primer lugar de unión, crucial para el inicio de la transcripción inversa, así como las secuencias de ensamblaje del virus están localizadas por fuera de las secuencias LTR. Las regiones codificadoras comprenden los genes *gag* (antígeno especí-

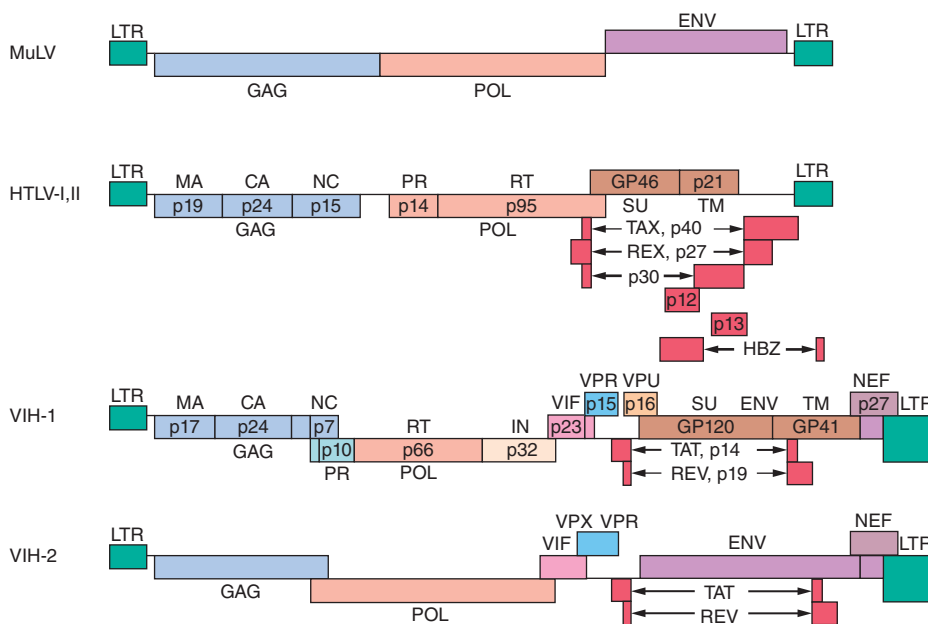
fico de grupo, proteína del núcleo), *pol* (DNA polimerasa dependiente de RNA) y *env* (envoltura o cubierta). El gen *gag* codifica una poliproteína precursora que es escindida para formar tres a cinco proteínas de la cápside; una fracción de las proteínas precursoras Gag contiene también una proteasa encargada de escindir las poliproteínas Gag y Pol. La poliproteína Gag-Pol da lugar a la proteasa encargada de escindir dicha poliproteína. El gen *pol* codifica tres proteínas: la transcriptasa inversa, la integrasa y la proteasa. La transcriptasa inversa funciona copiando el RNA del virus en DNA proviral bicatenario, que se une al DNA de la célula hospedadora por la acción de la integrasa. La proteasa funciona al escindir la poliproteína Gag-Pol en productos proteínicos de menor tamaño. El gen *env* codifica las glucoproteínas de la envoltura: una proteína que se une a los receptores específicos de la superficie y determina qué tipos de célula pueden infectarse y una proteína transmembrana de menor tamaño que ancla el complejo a la envoltura. En la figura 188-3, se muestra de qué forma los productos génicos del retrovirus constituyen la estructura viral.

Los HTLV poseen una región situada entre *env* y la LTR 3' que codifica al menos dos proteínas cuyo marco de lectura se superpone (fig. 188-2); la proteína Tax es una proteína de 40 kDa que no se une al DNA, pero que induce la expresión de factores de transcripción de la célula hospedadora que modifican la expresión de sus genes y es capaz de inducir la transformación celular en ciertas circunstancias. Rex es una proteína de 27 kDa que regula la expresión de los mRNA del virus. Otros transcritos de esta región (p12, p13, p30) tienden a restringir la expresión de los genes virales y disminuir la capacidad inmunogena de las células infectadas. El dominio de la cremallera de leucina básica (HBZ) es un producto de la cadena de DNA complementaria proviral y su proteína interactúa con muchos factores de transcripción celular y proteínas de señalización. El HBZ estimula la proliferación de las células infectadas y es el único producto viral que se expresa en todas las células tumorales infectadas con HTLV-I. Estas proteínas se producen a partir de mensajes similares que se cortan y empalman de forma diferente a partir de exones superpuestos, pero distintos.

Los lentivirus en general y los VIH-1 y 2 en particular contienen un genoma de mayor tamaño que el de los restantes retrovirus patógenos; comprenden una región no traducida entre *pol* y *env* que codifica porciones de ciertas proteínas, con variación según el marco de lectura en el que se corta y empalma el mRNA. Tat es una proteína de 14 kDa que aumenta la expresión del virus a partir de la LTR. La proteína Rev regula el corte y el empalme del RNA, el transporte del RNA o ambos a la vez en el VIH-1 y puede funcionar de una forma similar a la proteína Rex de HTLV. La proteína Nef en apariencia ejerce una regulación negativa sobre el CD4, el receptor celular del VIH, altera las vías de activación de la célula T del hospedador y potencia la infecciosidad del virus. La proteína Vif es necesaria para el ensamblaje adecuado del núcleo de nucleoproteína del VIH en muchos tipos de células; sin Vif, el DNA del provirus no se produce de forma eficaz en estas células infectadas. Además, la proteína Vif actúa sobre APOBEC (polipéptido catalítico de la enzima editora de mRNA de apolipoproteína B [*apolipoprotein B mRNA-editing enzyme catalytic polypeptide*], que es una citidina desaminasa que produce mutación en la secuencia viral) para la degradación del proteosoma, con lo cual bloquea el efecto supresor viral. Las Vpr, Vpu (sólo en VIH-1) y Vpx (sólo en VIH-2) son proteínas virales codificadas por traducción del mismo mensaje en distintos marcos de lectura. Como se ha señalado antes, los retrovirus oncógenos dependen de la proliferación celular para replicarse; los lentivirus son capaces de infectar células que no se dividen, en gran medida debido a los efectos mediados por Vpr. La Vpr facilita el transporte del provirus al interior del núcleo y puede inducir otras alteraciones celulares, como la detención en la fase de crecimiento G<sub>2</sub> y la diferenciación de algunas células diana. La Vpx está relacionada con Vpr desde el punto de vista estructural, pero sus funciones no están claramente definidas. La Vpu promueve la degradación de CD4 en el retículo endoplásmico y estimula la liberación de los viriones desde la célula infectada.

Los retrovirus pueden adquirirse por vía exógena (a través de la infección por un virión capaz de replicarse) o transmitirse en la línea germinal como virus endógenos. Los retrovirus endógenos con frecuencia tienen defectos de replicación. El genoma humano contiene secuencias retrovirales endógenas, pero no se conocen retrovirus endógenos capaces de replicarse en los seres humanos.



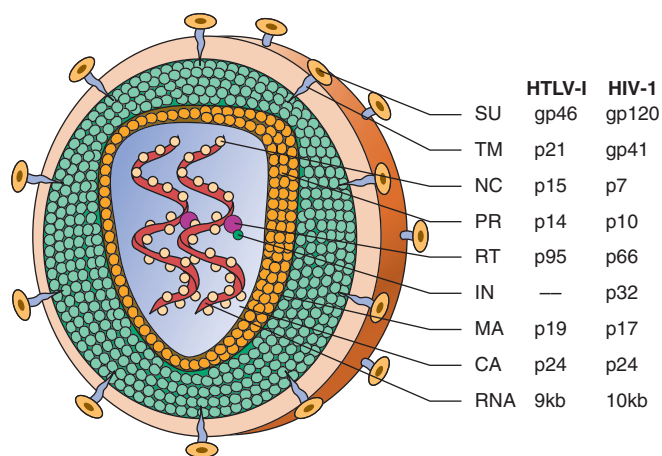


**Figura 188-2 Estructura del genoma de los retrovirus.** El virus de la leucemia murina (MuLV, *murine leukemia virus*) posee los tres genes estructurales típicos: *gag*, *pol* y *env*. La región *gag* da lugar a tres proteínas: proteína de la matriz (MA), de la cápside (CA) y proteínas de unión a ácidos nucleicos (NC). La región *pol* codifica una proteasa (PR) encargada de escindir las poliproteínas del virus y una transcriptasa inversa (RT, *reverse transcriptase*). Además, la *pol* del VIH codifica una integrasa (IN). La región *env* codifica una proteína de superficie (SU) y una proteína transmembrana (TM). Los retrovirus humanos poseen además productos génicos que se traducen en cada uno de los tres posibles marcos de lectura. Los HTLV-I y HTLV-II poseen los genes *tax* y *rex* con exones situados a ambos lados del gen *env*. Los VIH-1 y VIH-2 poseen otros seis productos génicos accesorios: *tat*, *rev*, *vif*, *nef*, *vpr* y *vpu* (en el caso del VIH-1) o *vpx* (en el caso del VIH-2). Los genes de estas proteínas se sitúan principalmente entre los genes *pol* y *env*. LTR, repetición terminal larga (*long terminal repeat*). GP, glucoproteína; HBZ, dominio de la cremallera de leucina básica de HTLV-I que contiene proteína.

En general, los virus que contienen sólo los genes *gag*, *pol* y *env* no son patógenos o, en todo caso, requieren mucho tiempo para producir la enfermedad; estas observaciones indican la importancia de otros genes reguladores para la patogenia de las enfermedades virales. La patogenia de la transformación neoplásica producida por los retrovirus se basa en la integración casual del provirus en un punto del genoma, el cual resulta en la expresión de un gen celular (protooncogén) que se vuelve transformador en virtud de su expresión no regulada. Por ejemplo, los virus de la leucemia aviar causan leucemia de células B al inducir la expresión de *myc*. Algunos retrovirus poseen genes celulares capturados y alterados cerca de su lugar de integración y estos oncogenes virales son capaces de transformar las células del hospedador infectadas. Los virus que poseen oncogenes a menudo han perdido una parte de su genoma que es necesaria para la replicación. Para reproducirse, estos virus requieren virus auxiliares, un hecho que puede explicar la rareza de los retrovirus transformadores agudos en la naturaleza. Todos los retrovirus humanos identificados hasta la fecha son exógenos y no provocan una transformación aguda (es decir, carecen de un oncogén transformador).

Estas notables propiedades de los retrovirus han llevado a la realización de esfuerzos experimentales para utilizarlos como vectores e insertar genes específicos en

determinados tipos celulares, un proceso conocido como *terapia génica* o *transferencia génica*. Este proceso podría utilizarse para reparar un defecto genético o para introducir una nueva propiedad que podría emplearse con fines terapéuticos; por ejemplo, sería posible insertar un gen (como la timidinacinasasa) que hiciera a una célula tumoral más vulnerable a la destrucción por un fármaco (p. ej., ganciclovir). Una de las causas de preocupación respecto de la utilización de los vectores retrovirales en los seres humanos es que los virus competentes para la replicación podrían rescatar la replicación de retrovirus endógenos, con resultados impredecibles. Esta preocupación no es meramente hipotética: la detección de proteínas codificadas por secuencias retrovirales endógenas sobre la superficie de células cancerosas implica que los fenómenos genéticos que condujeron al cáncer fueron capaces de activar la síntesis de estos genes habitualmente silenciosos.



**Figura 188-3 Representación esquemática de los retrovirus humanos.** La glucoproteína de superficie (SU) está encargada de la unión a los receptores de las células hospedadoras. La proteína transmembrana (TM) ancla la SU al virus. La NC es una proteína de unión al ácido nucleico que se encuentra vinculada con el RNA del virus. Una proteasa (PR) escinde las poliproteínas codificadas por los genes *gag*, *pol* y *env* y genera sus componentes funcionales. La RT es la transcriptasa inversa e IN es una integrasa presente en algunos retrovirus (p. ej., VIH-1) que facilita la inserción del provirus en el genoma del hospedador. La proteína de la matriz (MA) es una proteína Gag en estrecha relación con el lípido de la envoltura. La proteína de la cápside (CA) forma la principal estructura interna del virus, la cubierta del núcleo.

**VIRUS LINFOTRÓFICO DE LINFOCITOS T HUMANOS**

El HTLV-I fue aislado en 1980 a partir de una línea celular de linfoma de linfocitos T procedente de un paciente del cual se pensaba inicialmente sufría un linfoma cutáneo de linfocitos T. Más adelante, quedó claro que el paciente era portador de una forma peculiar de linfoma (descrita originalmente en Japón) denominada *leucemia-linfoma de linfocitos T del adulto* (ATL, *adult T-cell leukemia/lymphoma*). Los datos serológicos han determinado que el HTLV-I es la causa de al menos dos enfermedades importantes: ATL y paraparesia espástica tropical, denominada también *mielopatía asociada al HTLV-I* (HAM, *HTLV-I-associated myelopathy*). El HTLV-I también puede desempeñar una función en los síndromes de dermatitis infecciosa y uveítis.

Dos años después del aislamiento del HTLV-I, se aisló el HTLV-II en un paciente con una modalidad rara de leucemia de tricoleucocitos que afectaba a los linfocitos T. Los primeros estudios epidemiológicos sobre el HTLV-II no revelaron una vinculación sistemática con la enfermedad.

**BIOLOGÍA Y BIOLOGÍA MOLECULAR**

Debido a que la biología del HTLV-I y HTLV-II es similar, la exposición siguiente se centrará en el virus linfotrófico de linfocitos T humanos tipo I.

La proteína transportadora de la glucosa 1 (GLUT-1, *glucose transporter protein 1*) humana actúa como receptora para HTLV-I, tal vez al desempeñarse en conjunto con la neuropilina 1 (NRP-1, *neuropilin-1*) y los proteoglicanos heparán sulfato. En general, sólo se infectan de forma productiva los linfocitos T, pero en ocasiones se detecta infección de células B y de otros tipos celulares. El desenlace más frecuente de la infección por el HTLV-I es un estado de portador latente de provirus integrados al azar en los linfocitos T CD4+. El HTLV-I no contiene un oncogén y no se inserta en un lugar específico del genoma. De hecho, la mayor parte de las células infectadas no expresa productos de genes del virus. El único producto génico del virus que se expresa de manera sistemática en las células tumorales transformadas por el HTLV-I *in vivo* es *hbx*. Se cree que el gen *tax* es fundamental para el proceso de transformación, pero no se expresa en las células del tumor de muchos pacientes con ATL, posiblemente a causa de la inmunogenicidad de las células que expresan *tax*. Por el contrario, las células transformadas *in vitro* transcriben de forma activa el RNA del HTLV-I y producen viriones infecciosos. La mayor parte de las líneas celulares transformadas por el HTLV-I son el resultado de la infección de una célula T normal *in vitro*. Es difícil establecer linajes celulares derivados de células de ATL auténticas.

Aunque el propio *tax* no se une al DNA, sí induce la expresión de una amplia gama de productos génicos de la célula hospedadora, como factores de transcripción (especialmente *c-rel/NF-κB*, *ets 1 y 2* y miembros de la familia *fos/jun*), citocinas (p. ej., interleucina [IL] 2, factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos y factor de necrosis tumoral [TNE, *tumor necrosis factor*]), así como proteínas de membrana y receptores (moléculas del complejo principal de histocompatibilidad [MHC, *major histocompatibility complex*] y receptor  $\alpha$  de IL-2). Los genes activados por *tax* casi siempre son controlados por factores de transcripción de las familias de proteínas de *c-rel/NF-κB* y de unión al elemento de respuesta del monofosfato de adenosina (AMP, *adenosine monophosphate*) cíclico (CREB, *cyclic AMP response element binding*). No está clara la manera en que esta inducción de la expresión génica resulta en la transformación neoplásica; *tax* puede interferir con  $G_1$  y con los puntos de control del ciclo celular mitótico, bloquear la apoptosis, inhibir la reparación de DNA y promover la proliferación de la célula T independiente de antígeno. Se ha propuesto la inducción de un circuito autocrino-citocina; sin embargo, la IL-2 no es la citocina esencial. Se ha planteado la hipótesis de la participación de IL-4 e IL-7, así como de la citocina interleucina 15 (IL-15).

A la luz de la expresión irregular de *tax* en las células de ATL, se ha sugerido que *tax* es importante en las primeras fases de la transformación, pero que no resulta esencial en la conservación del estado transformado. Gracias a la epidemiología de la infección por el HTLV-I, está claro que la transformación de una célula infectada constituye un suceso raro y puede depender de segundos, terceros o cuartos cambios genéticos heterogéneos. En la ATL, no se han descrito alteraciones cromosómicas sistemáticas; sin embargo, sí se han publicado casos aislados con mutaciones de p53 y translocaciones que afectan a los genes del receptor

de la célula T situados en el cromosoma 14. *Tax* puede reprimir ciertas enzimas de reparación del DNA, lo cual permite que se acumulen alteraciones genéticas que en condiciones normales serían reparadas. No obstante, todavía no se dispone de una descripción detallada de la patogenia molecular de la neoplasia inducida por el HTLV-I.

## ■ CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN POR EL HTLV-I

### Epidemiología

La infección por el HTLV-I se transmite al menos de tres formas: de la madre al niño, en especial por la leche materna; por medio de la actividad sexual, de la cual la más frecuente corresponde a la transmisión de varones a mujeres; así como por la sangre, es decir, por transfusiones o agujas contaminadas. La modalidad más frecuente de transmisión es perinatal. En comparación con el VIH, que se puede propagar en forma libre de células, el HTLV-I es menos infeccioso y su transmisión suele requerir el contacto directo de unas células con otras.



El HTLV-I es endémico en el sudoeste del Japón y en Okinawa, donde están infectadas más de 1 millón de personas. En el suero de hasta 35% de los habitantes de Okinawa, en 10% de los residentes de la isla japonesa de Kyushu y en <1% de las personas procedentes de regiones no endémicas de Japón existen anticuerpos contra el HTLV-I. A pesar de esta elevada prevalencia de la infección, sólo se diagnostican unos 500 casos de ATL en esa zona cada año. Se han observado otros grupos de infección en diversas regiones de Oriente, como por ejemplo en Taiwán; en la cuenca del Caribe, incluido el noreste de Sudamérica; en el noroeste de Sudamérica; en África central y meridional; en Italia, Israel, Irán y Papúa-Nueva Guinea; en el Ártico y en la parte sudeste de Estados Unidos (fig. 188-4). Se estima que en todo el mundo 15 a 20 millones de personas tienen infección por HTLV-I.

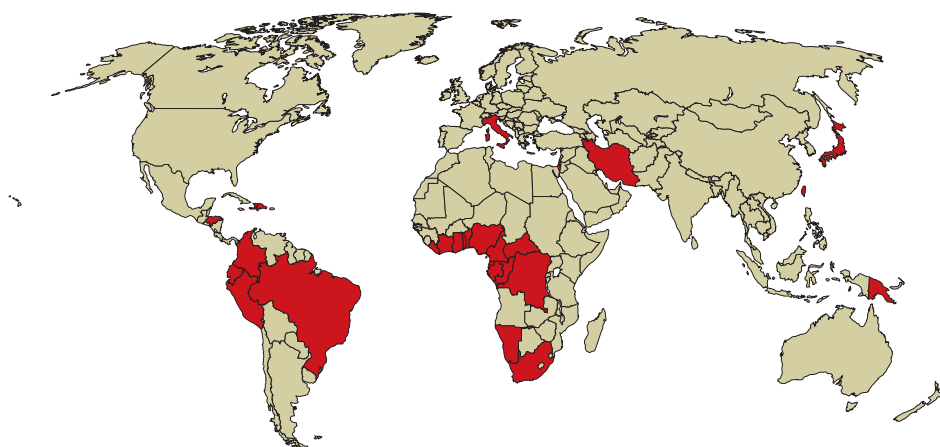
La aparición de una mielopatía espástica o atáxica progresiva en una persona positiva para el HTLV-I (es decir, que es portadora de anticuerpos contra el HTLV-I en el suero) probablemente se deba a una infección directa del sistema nervioso por el virus, pero la destrucción de los haces piramidales parece implicar a los linfocitos T CD4+ infectados por HTLV-I; se puede producir un trastorno similar por la infección del VIH o por el HTLV-II. En casos poco frecuentes, los pacientes con HAM son seronegativos, pero en su líquido cefalorraquídeo (LCR) existen anticuerpos detectables contra el HTLV-I.

El riesgo acumulado de por vida para generar ATL es de 3% en sujetos infectados con HTLV-I, con incremento de tres veces el riesgo en varones con respecto a mujeres; se proyecta un riesgo acumulado similar para HAM (4%), pero con afectación más común en mujeres comparadas con varones. La distribución de ambas enfermedades se superpone a la del HTLV-I y >95% de los pacientes afectados presenta datos serológicos de infección por el HTLV-I. El periodo de latencia entre la infección y la aparición del padecimiento es de 20 a 30 años en el caso de la ATL. En la HAM, la mediana del periodo de latencia es ~3.3 años (límites de cuatro meses hasta 30 años).

En las personas infectadas por hemoderivados, la aparición de ATL es raro; sin embargo, ~20% de los pacientes con mielopatía vinculada con el HTLV-I se contagia por sangre contaminada. La ATL es más común en individuos infectados en la etapa perinatal, en tanto que HAM es más frecuente en las personas infectadas por transmisión sexual.

### Enfermedades relacionadas

**ATL** Se han descrito cuatro tipos clínicos de neoplasia inducida por el HTLV-I: aguda, linfomatosa, crónica y latente. Todos estos tumores son proliferaciones monoclonales de linfocitos T CD4+ postímicas con integraciones clonales del provirus y reordenamientos clonales del gen del receptor de linfocitos T.



**Figura 188-4** Distribución global de infección por HTLV-I. Los países con prevalencia de infección por HTLV-I de 1 a 5% están sombreados. Obsérvese que la distribución de pacientes infectados no es uniforme en países endémicos. Por ejemplo, las personas de la región suroccidental de Japón y del noreste de Brasil se afectan con mayor frecuencia que los individuos de otras regiones en dichos países.

**ATL aguda** Aproximadamente 60% de los pacientes que presentan tumores malignos tiene una ATL clásica aguda, que se caracteriza por un pródromo clínico de corta duración (casi dos semanas entre los primeros síntomas y el diagnóstico) y una evolución agresiva (mediana de supervivencia de seis meses). El cuadro clínico está dominado por las lesiones cutáneas de progresión rápida, la afección pulmonar, la hipercalemia y la linfocitosis con células que contienen núcleos “lobulados o hendidos” (fig. 110-10). Las células malignas tienen integraciones monoclonales del provirus y expresan en su superficie CD4, CD3 y CD25 (receptores de IL-2 de baja afinidad). Las concentraciones séricas de CD25 se pueden utilizar como marcador tumoral. La anemia y la trombocitopenia son inusuales. Quizá sea difícil diferenciar las lesiones cutáneas de las de la micosis fungoide. Las lesiones osteolíticas, que son frecuentes, no contienen células tumorales, sino que se componen de células osteolíticas, de manera habitual sin actividad osteoblástica. A pesar del cuadro leucémico, en la mayor parte de los casos la afección de la médula ósea no es generalizada.

La hipercalemia de la ATL es multifactorial; las células tumorales producen factores activadores de los osteoclastos (TNF- $\alpha$ , IL-1, linfotóxina) y también pueden generar una molécula análoga a la hormona paratiroidea. Los individuos afectados sufren una inmunodepresión de base que les predispone a las infecciones oportunistas similares a las observadas en los pacientes con sida (cap. 189). No está clara la patogenia de la inmunodepresión. Los infiltrados pulmonares de los enfermos con ATL reflejan infiltrados leucémicos en 50% de los casos e infecciones oportunistas por microorganismos, como *Pneumocystis* y otros hongos, en el otro 50%. Los síntomas digestivos casi siempre guardan relación con una infección oportunista. *Strongyloides stercoralis* es un parásito intestinal que tiene un patrón de distribución endémica semejante al del HTLV-I. Las personas infectadas por este virus y que lo están también por el parásito mencionado pueden generar ATL con más frecuencia o mayor rapidez que quienes no presentan una parasitosis por *Strongyloides*. A menudo, las concentraciones séricas de deshidrogenasa láctica (LDH, *lactate dehydrogenase*) y de fosfatasa alcalina están elevadas. Aproximadamente 10% de los pacientes presenta trastorno leptomeníngeo que causa debilidad, alteraciones del estado mental, parestesias, cefalea o todas ellas. A diferencia de lo que sucede en otras modalidades de linfoma del sistema nervioso central (SNC), la ATL puede ir acompañada de concentraciones normales de proteínas en el LCR. El diagnóstico depende del hallazgo de células de ATL en dicho líquido (cap. 110).

**ATL linfomatosa** El tipo linfomatoso de la ATL se presenta en casi 20% de los pacientes y es similar en su evolución y en su curso clínico a la modalidad aguda, excepto en que son raras las células anómalas circulantes y en que existe adenopatía notable. Las características histológicas del linfoma son variables, pero no influyen en la evolución. En general, el diagnóstico se sospecha con base en el lugar de nacimiento del paciente (véase antes “Epidemiología”) y la presencia de lesiones cutáneas e hipercalemia. El diagnóstico se confirma por la detección de anticuerpos contra el HTLV-I en suero.

**ATL crónica** Por lo general, los individuos con la forma crónica de ATL presentan concentraciones séricas normales de calcio y LDH y no muestran afectación del SNC, los huesos o el tubo digestivo. La mediana de supervivencia en estas personas es de dos años. En algunos casos, la ATL crónica progresa a la modalidad aguda.

**ATL latente** La totalidad de los enfermos con la forma latente de ATL no es >5%. En esta forma, las células malignas tienen una integración monoclonal del provirus; <5% de las células de sangre periférica muestra las alteraciones morfológicas típicas; no aparecen hipercalemia, adenopatía ni hepatoesplenomegalia; el SNC, los huesos y el tubo digestivo están indemnes y puede haber lesiones cutáneas y pulmonares. La mediana de supervivencia de este pequeño subgrupo de enfermos parece ser de cinco años o más.

**HAM (paraparesia espástica tropical)** A diferencia de la ATL, en la cual existe un ligero predominio en varones, la HAM afecta a un número desproporcionadamente elevado de mujeres. En ciertos aspectos, la HAM se parece a la esclerosis múltiple (cap. 380). El comienzo es inconstante. Los síntomas comprenden debilidad o rigidez de una o ambas extremidades inferiores, dolor de espalda e incontinencia urina-

ria. Las alteraciones sensitivas suelen ser ligeras, pero puede surgir neuropatía periférica. En general, la enfermedad adopta la forma de una mielopatía torácica de progresión lenta que no remite; 33% de los afectados acaba confinado a la cama en el transcurso de los 10 primeros años a partir del diagnóstico; hacia ese momento, 50% de los enfermos es incapaz de caminar sin ayuda. Los pacientes presentan una paraparesia o paraplejía espástica con hiperreflexia, clono aquileo y respuestas de extensión plantar. La función cognitiva habitualmente está preservada; las alteraciones de los pares craneales son infrecuentes.

Las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) muestran lesiones tanto en la sustancia blanca como en las regiones paraventriculares del encéfalo, así como en la médula espinal. El estudio anatomopatológico de esta última muestra degeneración simétrica de los cordones laterales, incluidos los haces corticoespinales; algunos casos afectan también los cordones posteriores. Las meninges raquídeas y el parénquima medular contienen un infiltrado inflamatorio con destrucción de la mielina.

Casi nunca se encuentra HTLV-I en las células del SNC, pero puede hallarse en una pequeña población de linfocitos presentes en el LCR. En general, la replicación del HTLV-I es mayor en la HAM que en la ATL y los pacientes con HAM presentan una respuesta inmunitaria más enérgica contra el virus. En el suero hay anticuerpos contra el HTLV-I que parecen ser producidos en el LCR de los pacientes con HAM, en donde los títulos son a menudo más elevados que en el suero. Se ha propuesto que la fisiopatología de la HAM implica la inducción de una destrucción autoinmunitaria de neuronas por los linfocitos T con especificidad contra componentes del virus, como las proteínas Tax o Env. Una teoría propone que la predisposición a padecer HAM puede guardar relación con la presencia de alelos de antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) capaces de presentar antígenos virales de una forma que conduce a la autoinmunidad. Hoy día, no se cuenta con datos suficientes para confirmar esta vinculación con los antígenos leucocíticos humanos. No obstante, los anticuerpos en el suero de pacientes con HAM se unen a antígenos específicos contra neuronas (proteína A1 ribonuclear heteronuclear [hnRNP A1, *heteronuclear ribonuclear protein A1*]) e interfieren con la neurotransmisión *in vitro*.

No han podido aclararse los factores que determinan si la infección por HTLV-I producirá la enfermedad y, en caso de hacerlo, si inducirá una neoplasia (ATL) o un trastorno autoinmunitario (HAM). Las diferencias en las cepas virales, la susceptibilidad a los haplotipos MHC particulares, la vía de infección por el HTLV-I y la naturaleza de la reacción inmunitaria a este virus son posibles factores, pero se dispone de pocos datos definitivos.

**Otras enfermedades supuestamente relacionadas con el HTLV-I** En zonas en las que el HTLV-I es endémico, se le han atribuido diversas enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias, como uveítis, dermatitis, neumonitis, artritis reumatoide y polimiositis. Sin embargo, no se ha determinado de forma rigurosa una relación causal entre el HTLV-I y estos padecimientos.

### Profilaxis

Las mujeres de las zonas endémicas no deben amamantar a sus hijos y se deben realizar pruebas de detección de anticuerpos contra el HTLV-I en el suero de los donantes de sangre. Al igual que en la prevención de la infección por el VIH, son importantes las prácticas sexuales seguras y no compartir jeringas.

## TRATAMIENTO Infección por HTLV-I

El tratamiento en el reducido número de pacientes con una enfermedad relacionada con el HTLV-I no es curativo. En los individuos con ATL aguda y linfomatosa, la enfermedad progresa rápidamente. En general, la hipercalemia se controla mediante la administración de glucocorticoides y el tratamiento citotóxico contra la neoplasia. El tumor responde bien a la quimioterapia combinada que se utiliza contra otras modalidades de linfoma; sin embargo, los individuos



son vulnerables a infecciones bacterianas y oportunistas fulminantes y, en la mayor parte de los casos, la ATL recurre cuatro a 10 meses después de la remisión.

La combinación de interferón  $\alpha$  y zidovudina puede alargar la supervivencia. Como no está claro que la replicación del virus se vincule con la progresión de la ATL, la eficacia de la zidovudina probablemente radica en sus efectos citotóxicos (como análogo de la timidina finalizadora de cadena) más que por sus efectos antivirales. Resulta prometedor un enfoque experimental que utiliza un anticuerpo contra el receptor de IL-2 marcado con itrio-90, pero no está disponible de manera generalizada. Los pacientes con la forma crónica o latente de ATL pueden tratarse con una atención vigilante: combatir cualquier infección y vigilar y esperar la aparición de signos de progresión hacia una enfermedad aguda.

Los sujetos con HAM pueden beneficiarse del uso de los glucocorticoides con el fin de reducir la inflamación. Los tratamientos antirretrovirales no han resultado eficaces. En un estudio, la administración de danazol (200 mg tres veces al día) produjo una mejoría neurológica notable en cinco de los seis pacientes tratados, con desaparición de la incontinencia urinaria en dos casos, disminución de la espasticidad en tres y recuperación de la capacidad para caminar después de haber estado confinados a la silla de ruedas en dos de ellos. La fisioterapia y la rehabilitación son componentes importantes en las medidas terapéuticas.

## ■ CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN POR EL HTLV-II

### Epidemiología



El HTLV-II es endémico en ciertas tribus de nativos estadounidenses y en África. En general, se considera que es un virus del Nuevo Mundo que fue traído desde Asia hace 10 000 a 40 000 años, en el transcurso de una migración de las poblaciones infectadas a través del estrecho de Bering. Tal vez la forma de transmisión del HTLV-II es igual que la del HTLV-I (véase antes). Es posible que la transmisión sexual del HTLV-II sea menor que en el caso del virus linfotrópico de linfocitos T humanos tipo I.

Los estudios de grandes cohortes de adictos mediante pruebas serológicas que diferencian con facilidad el HTLV-I del HTLV-II indican que la mayoría de los sujetos positivos para el HTLV presenta una infección por HTLV-II. La seroprevalencia del HTLV en una cohorte de 7 841 adictos procedentes de centros de tratamiento de farmacodependencia de Baltimore, Chicago, Los Ángeles, Nueva Jersey (Asbury Park y Trenton), la ciudad de Nueva York (Brooklyn y Harlem), Filadelfia y San Antonio fue de 20.9% y >97% de los casos se debía al HTLV-II. La seroprevalencia del HTLV-II era mayor en el sudoeste y el medio oeste que en el noreste. Por el contrario, la seroprevalencia del VIH-1 era más elevada en el noreste que en el sudoeste o en el medio oeste. Aproximadamente 3% de los miembros de la cohorte estaba infectado tanto por el HTLV-II como por el VIH-1. La seroprevalencia del HTLV-II se incrementaba de manera lineal con la edad. La probabilidad de infección por el HTLV-II era notablemente superior en las mujeres; se cree que la transmisión del virus es más eficaz de varón a mujer que en sentido inverso.

### Enfermedades relacionadas

Aunque el HTLV-II se aisló a partir de un paciente con una variante T de la leucemia de tricoleucocitos, este virus no se vincula de forma sistemática con ninguna enfermedad concreta y de hecho ha sido concebido como “un virus en busca de enfermedad”. Sin embargo, cada vez son más los datos que indican que el HTLV-II puede desempeñar una función importante en algunos trastornos neurológicos, hematológicos y dermatológicos. Estos datos requieren confirmación, en especial a la luz de la confusión que existía en el pasado con respecto a las prevalencias relativas de los HTLV-I y II entre consumidores de fármacos inyectados.

### Profilaxis

Son principios importantes de la profilaxis de la infección del HTLV-II: no compartir jeringas, prácticas sexuales seguras, realización de pruebas de detección en sangre (mediante pruebas del HTLV-I, que también detectan HTLV-II) y evitar la lactancia materna en mujeres infectadas.

## VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

El VIH-1 y el VIH-2 pertenecen a la familia Retroviridae, subfamilia lentivirus y son los únicos lentivirus de los que se sabe infectan a los seres humanos. Dichos virus son de acción lenta en comparación con aquellos que provocan una infección aguda (p. ej., virus de la gripe), pero no en relación con otros retrovirus. Las características de la primo-infección aguda por el VIH son similares a las de las infecciones agudas más clásicas. La cronicidad característica de la infección por el VIH es congruente con la designación *lentivirus*. **El VIH se analiza con todo detalle en el capítulo 189.**

## LECTURAS ADICIONALES

- BOXUS M, WILLEMS L: Mechanisms of HTLV-1 persistence and transformation. *Br J Cancer* 101:1497, 2009
- LEE SM et al: HTLV-1 induced molecular mimicry in neurological disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 296:125, 2005
- LEGROS S et al: Protein-protein interactions and gene expression regulation in HTLV-1-infected cells. *Front Biosci* 14:4138, 2009
- MATSUOKA M, JEANG KT: Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. *Nat Rev Cancer* 7:270, 2007
- MORI N: Cell signaling modifiers for molecular targeted therapy in ATLL. *Front Biosci* 14:1479, 2009
- NYBORG JK et al: The HTLV-1 Tax protein: Revealing mechanisms of transcriptional activation through histone acetylation and nucleosome disassembly. *Biochim Biophys Acta* 1799:266, 2010
- PROIETTI FA et al: Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene* 24:6058, 2005
- TSUKASAKI K et al: Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult-T-cell leukemia-lymphoma: A proposal from an international consensus meeting. *J Clin Oncol* 27:453, 2008

# CAPÍTULO 189

## Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: sida y trastornos relacionados

Anthony S. Fauci  
H. Clifford Lane

El sida se identificó por primera vez en Estados Unidos en el verano de 1981, cuando los *US Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) reportaron la aparición de neumonía inexplicada por *Pneumocystis jiroveci* (antes denominado *P. carinii*) en cinco varones homosexuales previamente sanos en Los Ángeles y casos de sarcoma de Kaposi (KS, *Kaposi's sarcoma*) con o sin neumonía por *P. jiroveci* en 26 varones homosexuales previamente sanos en Nueva York y Los Ángeles. Pronto se reconoció la enfermedad en varones y mujeres consumidores de drogas inyectadas; en hemofílicos y receptores de transfusión sanguínea; entre parejas sexuales femeninas de varones con sida; y entre lactantes nacidos de mujeres con sida o antecedente de consumo de drogas inyectadas. En 1983 se aisló el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) a partir de un paciente con adenopatías linfáticas y en 1984 se demostró claramente que dicho virus era el agente causal del sida. En 1985 se desarrolló una prueba de enzimoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) que permitió percatarse del alcance y la evolución de la epidemia de infección por el VIH, al principio en Estados Unidos y otros países desarrollados y después en las naciones en desarrollo de todo el mundo (véase más adelante “La infección por VIH y sida en todo el mundo”). El crecimiento mundial abrumador de la pandemia por el VIH se ha igualado por una explosión de información procedente de los campos de la virología del VIH, la patogenia (tanto inmunológica como virológica) y el tratamiento de la enfermedad causada por el propio VIH, el tratamiento y la profilaxis de las infecciones oportunistas asociadas con la infección por el VIH y el desarrollo de vacunas. El flujo de información relacionado con la enfermedad por el VIH es enorme y es prácticamente imposible que los médicos generales se mantengan al día en la bibliografía médica. El objetivo de este capítulo consiste en presentar la información más actual disponible acerca de la epidemia, su patogenia, tratamiento y prevención y sobre las perspectivas en cuanto al desarrollo de una vacuna. Sobre todo, la meta consiste en proporcionar una base científica sólida y normas prácticas para el enfoque actualizado del paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

### DEFINICIÓN

El sistema de clasificación actual de los CDC para adolescentes y adultos infectados con el VIH ubica a las personas con base en las enfermedades asociadas con la infección por dicho virus y los recuentos de linfocitos T CD4+. El sistema se basa en tres niveles de recuento de estos linfocitos y en tres categorías clínicas, además de que está representado por una matriz de nueve categorías mutuamente excluyentes (cuadros 189-1 y 189-2). Con este sistema, cualquier paciente con infección por el VIH con un recuento de linfocitos T CD4+ <200/μl presenta, por definición, el sida, sin importar si tiene o no los síntomas de una o varias enfermedades oportunistas (cuadro 189-1). Una vez que los enfermos entran en la situación clínica definida como categoría B, su enfermedad no puede volver ya a la categoría A, ni siquiera en caso de que el cuadro ceda; lo mismo sucede con la categoría C en relación con la B.

La definición de sida es compleja y amplia y no se estableció para la atención práctica de los pacientes sino con fines de vigilancia. Así, el

médico no debe concentrarse en si el paciente satisface o no la definición estricta de sida, sino en percibir la enfermedad por VIH como una gama que va de la infección primaria, con o sin síndrome agudo, a la etapa asintomática y a la enfermedad avanzada, relacionada con enfermedades oportunistas (véase Fisiopatología y patogenia, en la página 1519).

### AGENTE ETIOLÓGICO

El VIH es el agente etiológico del sida, que pertenece a la familia de los retrovirus humanos (Retroviridae) dentro de la subfamilia lentivirus (cap. 188). Los lentivirus no oncógenos pueden causar enfermedades en otras especies animales como ovejas, caballos, cabras, vacas, gatos y monos. Los cuatro retrovirus humanos reconocidos pertenecen a dos grupos distintos: los virus con tropismo para linfocitos T humanos (HTLV, *human T cell lymphotropic virus*) I y II, que son retrovirus transformadores, y los virus de la inmunodeficiencia humana, VIH-1 y VIH-2, que tienen efectos citopáticos directos o indirectos (cap. 188). La causa más frecuente de enfermedad por el VIH en todo el mundo, y ciertamente en Estados Unidos, es el VIH-1, que comprende varios subtipos con distinta distribución geográfica (véase Heterogeneidad molecular del VIH-1, más adelante). El VIH-2 se identificó primero en 1986 en sujetos de África occidental; y durante un tiempo permaneció confinado a dicha región. Sin embargo, después se describieron casos en todo el mundo a los que se puede seguir el rastro hasta África occidental o que se originaron a partir de contactos sexuales con personas de esa zona. Los grupos de VIH-1 definidos a la fecha (M, N, O, P) y los grupos A a G de VIH-2 probablemente se deriven de transferencias separadas a seres humanos desde reservorios primates no humanos. Quizá los virus de VIH-1 provengan de chimpancés, de gorilas o de ambos y los de VIH-2 de mangabeyes. La pandemia de sida se debe sobre todo a los virus VIH-1 del grupo M. Aunque se han encontrado VIH-1 grupo I y VIH-2 en muchos países, incluidos los desarrollados; éstos han causado epidemias mucho más localizadas. La relación taxonómica entre los lentivirus de primates se muestra en la figura 189-1.

### MORFOLOGÍA DEL VIH

El microscopio electrónico revela que el virión del VIH es una estructura icosaédrica (fig. 189-2) provista de numerosas proyecciones externas formadas por las dos proteínas principales de cubierta, la gp120 externa y la gp41 transmembrana. El virión produce yemas a partir de la superficie de la célula infectada y se incorpora a distintas proteínas del hospedador, entre las que se encuentran los antígenos del complejo de histocompatibilidad mayor (MHC, *major histocompatibility complex*) de clases I y II (cap. 315) existentes en la bicapa lipídica. En la figura 189-2B se representa esquemáticamente la estructura del VIH-1 (cap. 188).

**CUADRO 189-1** Sistema de clasificación revisado en 1993 para la definición de casos de adolescentes y adultos con infección por el VIH y vigilancia extendida del sida

Categorías Linfocitos T CD4+	Categorías clínicas		
	A Asintomática, aguda (primaria) VIH o PGL	B Sintomática, cuadros no A ni C	C Cuadros definidores de sida
>500/μl	A1	B1	C1
200–499/μl	A2	B2	C2
<200/μl	A3	B3	C3

**Abreviatura:** PGL, linfadenopatía generalizada persistente (*progressive generalized lymphadenopathy*).

**Fuente:** MMWR 42(No. RR-17), 18 de diciembre de 1992.

**CUADRO 189-2** Categorías clínicas de la infección por el VIH

**Categoría A:** uno o varios de los cuadros enumerados a continuación en un adolescente o un adulto (>13 años) con infección por el VIH comprobada. No deben haberse producido cuadros pertenecientes a las categorías B o C.

- Infección asintomática por el VIH
- Linfadenopatía generalizada persistente
- Infección aguda (primaria) por el VIH con enfermedad acompañante o antecedentes de infección aguda por el VIH

**Categoría B:** aparición, en un adolescente o adulto con infección por el VIH, de cuadros sintomáticos que no están incluidos en los cuadros recogidos en la categoría C y que cumplen al menos uno de los siguientes criterios:

1) cuadros atribuidos a la infección por el VIH o que indican un defecto de la inmunidad celular, o 2) cuadros cuya evolución clínica o sus necesidades terapéuticas están complicadas por la infección por VIH, en opinión del médico. Entre los ejemplos posibles se encuentran (aunque no se limitan a ellos) los siguientes:

- Angiomatosis bacilar
- Candidosis bucofaringea (muguet)
- Candidosis vulvovaginal; persistente, frecuente o que responde mal al tratamiento
- Displasia cervical (moderada o intensa)/carcinoma *in situ*
- Enfermedad inflamatoria pélvica, sobre todo complicada con abscesos tuboováricos
- Herpes zoster con al menos dos episodios distintos, o que afecta a más de un dermatoma
- Leucoplasia vellosa bucal
- Listeriosis
- Neuropatía periférica
- Púrpura trombocitopénica idiopática
- Síntomas consuntivos, con fiebre (38.5°C) o diarrea de más de un mes de duración

**Categoría C:** cuadros mostrados en la definición de caso de vigilancia del sida

- Cáncer cervical invasor<sup>a</sup>
- Candidosis de bronquios, tráquea o pulmones
- Candidosis esofágica
- Citomegalovirus, enfermedad por (no hepática, esplénica o ganglionar)
- Citomegalovirus, retinitis por (con pérdida de la visión)
- Coccidioidomicosis, diseminada o extrapulmonar
- Criptococosis extrapulmonar
- Criptosporidiosis intestinal crónica (más de un mes de duración)
- Emaciación, síndrome de, por VIH
- Encefalopatía relacionada con el VIH
- Herpes simple: úlceras crónicas (más de un mes de duración) o bronquitis, neumonía o esofagitis
- Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar
- Isosporosis intestinal crónica (más de un mes de duración)
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Linfoma cerebral primitivo
- Linfoma de Burkitt (o término equivalente)
- Mycobacterium avium*, complejo, o *M. kansasii* sistémico o extrapulmonar
- Mycobacterium tuberculosis* de cualquier localización (pulmonar<sup>a</sup> o extrapulmonar)
- Mycobacterium*, otras especies, o especies no identificadas, diseminada o extrapulmonar
- Neumonía de repetición<sup>a</sup>
- Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*
- Salmonella*, septicemia recidivante por
- Sarcoma de Kaposi
- Toxoplasmosis cerebral

<sup>a</sup> Añadido en la ampliación de la definición de caso de vigilancia del sida en 1993.

Fuente: MMWR 42(No. RR-17), 18 de diciembre de 1992.

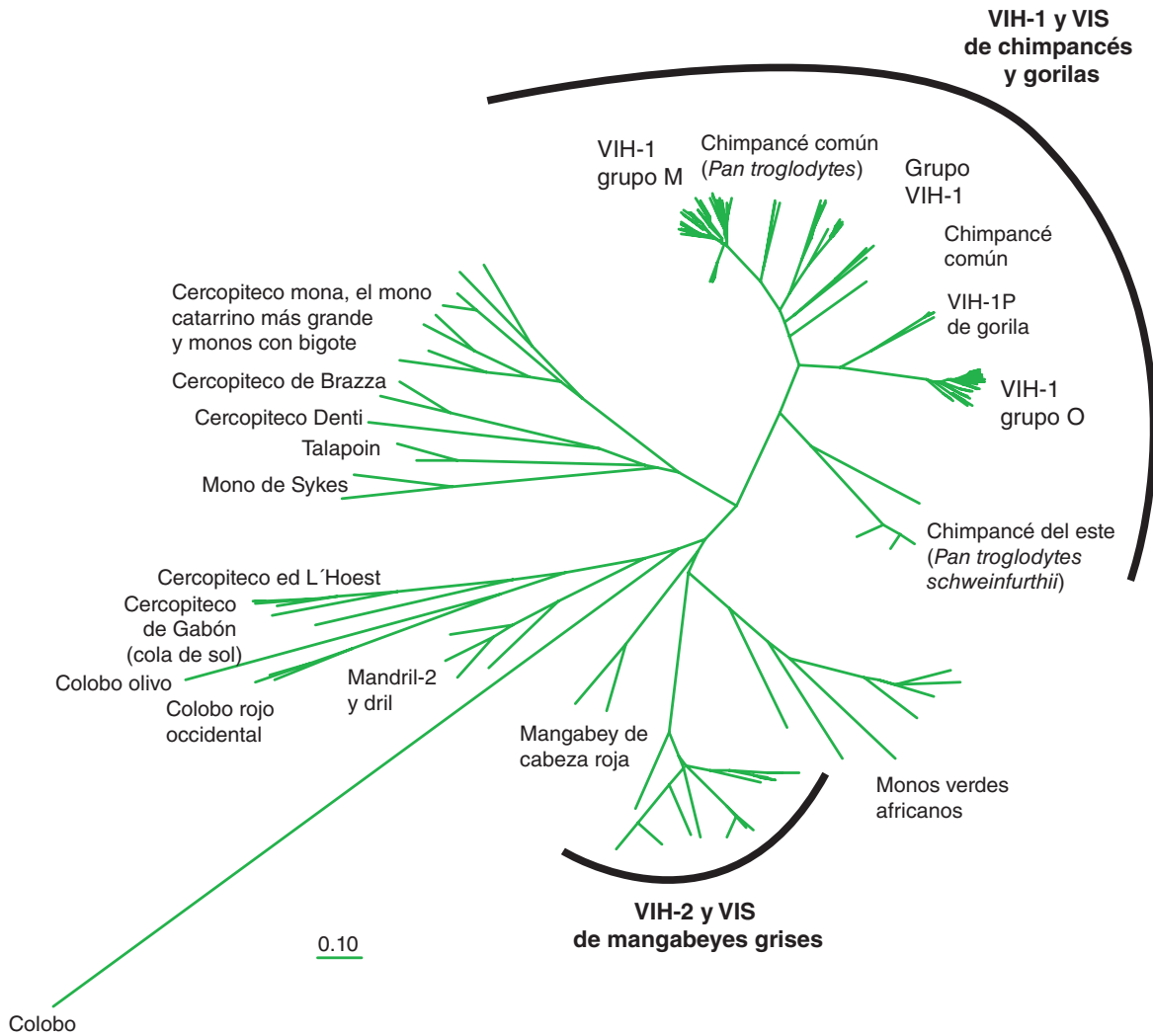
**■ CICLO DE REPLICACIÓN DEL VIH**

El VIH es un RNA virus cuya característica esencial es la transcripción inversa de su RNA genómico a DNA gracias a la actividad de la *transcriptasa inversa*. El ciclo vital del VIH comienza con la unión de alta afinidad de la proteína gp120, a través de una porción de su región V1 cerca del N terminal, a su receptor en la superficie de la célula hospedadora, la molécula CD4 (fig. 189-3). La molécula CD4 es la proteína de 55 kDa que se encuentra de manera predominante en una subpoblación de linfocitos T encargada de la función colaboradora en el sistema inmunitario (cap. 314). Esta molécula también se expresa sobre la superficie de los macrófagos/monocitos y de las células dendríticas y de Langerhans. Una vez que la gp120 se fija a la molécula CD4, experimenta un cambio de configuración que facilita su fijación a uno de un grupo de correceptores. Los dos correceptores principales para el VIH-1 son CCR5 y CXCR4. Ambos pertenecen a la familia de receptores celulares acoplados con proteína G de siete dominios transmembrana y el empleo de un receptor, el otro, o ambos, por el virus para internarse en la célula es un factor determinante de primera importancia del tropismo celular del virus. Ciertas células dendríticas expresan una diversidad de receptores de lectina del tipo C sobre su superficie, uno de ellos llamado *DC-SIGN*, que se fija con gran afinidad a la proteína de cubierta gp120 del VIH, lo que permite a la célula dendrítica facilitar la fijación del virus al linfocito T CD4+ en el momento en que se unen entre sí las células de ambos tipos. Después de la unión de la envoltura proteínica a la molécula CD4 asociada con los cambios conformacionales antes mencionados en la envoltura viral gp120, ocurre la fusión con la membrana de las células del hospedador a través de una nueva exposición de la molécula gp41, la cual penetra la membrana plasmática de la célula afectada y después se enrolla sobre sí misma para mantener unidos el virión y la célula afectada. Después de la fusión se libera el complejo de preintegración, compuesto por RNA viral y las enzimas virales que rodean la cubierta proteínica de la cápside en el citoplasma de la célula afectada (fig. 189-4). Conforme el complejo de preintegración atraviesa el citoplasma para alcanzar el núcleo (fig. 189-3), la transcriptasa inversa cataliza la transcripción inversa del RNA genómico en DNA y la cubierta proteínica se abre para liberar el DNA de VIH de doble cadena. En este punto del ciclo de replicación, el genoma viral es vulnerable a los factores celulares que pueden bloquear la progresión de la infección. En particular, la proteína citoplásmica TRIM5- $\alpha$  en las células del macaco rhesus bloquea la replicación del virus de inmunodeficiencia del simio (VIS, *simian immunodeficiency virus*) en un punto poco después de que el virus se fusiona con las células del hospedador. No se conoce por completo el mecanismo exacto de acción de TRIM5- $\alpha$ , la forma humana es inhibida por acción de la ciclofilina A y no es eficaz para restringir la replicación de VIH en las células humanas. La familia APOBEC de proteínas celulares, descrita en fechas recientes, también inhibe la progresión de la infección viral una vez que el virus penetra a la célula. Las proteínas APOBEC se unen a las transcripciones inversas recientes y producen desaminación de la citidina viral, lo que causa hipermutación del genoma de VIH. Aún no está claro si: 1) hay inhibición de la replicación viral por la unión de APOBEC al genoma viral con acumulación subsiguiente de productos de la transcripción inversa o 2) si existen hipermutaciones causadas por la actividad enzimática de la desaminasa de las proteínas APOBEC. El VIH ha desarrollado una estrategia poderosa para autoprotgerse de éstas y la proteína viral Vif actúa sobre la degradación proteosómica de las APOBEC.

Con la activación de la célula, el DNA viral tiene acceso a los poros nucleares y se exporta del citoplasma al núcleo, donde se integra a los cromosomas de la célula hospedadora por acción de otra enzima viral codificada, la *integrasa*. El provirus de VIH (DNA) se integra en forma selectiva al DNA nuclear en forma preferencial en los cinturones de los genes activos y en puntos regionales. El provirus puede permanecer inactivo desde el punto de vista de la transcripción (latente) o bien manifestarse con grados variables de expresión genética, hasta la producción activa del virus.

La activación celular desempeña una función importante en el ciclo vital del VIH y resulta esencial para la patogenia de la enfermedad por este virus (véase más adelante "Fisiopatología y patogenia"). Tras la unión inicial y la interiorización de los viriones en la célula blanco, los intermediarios del DNA procedentes de una transcripción inversa incompleta son lábiles en las células en reposo y no se integran con efi-





**Figura 189-1** Árbol filogenético basado en los genomas completos de los virus de la inmunodeficiencia en primates. La escala situada en la parte inferior (0.10) indica una diferencia de 10% en los nucleótidos. VIS, virus de inmunodeficiencia

del simio (Preparada por el Dr. Brian Foley, del HIV Sequence Database, Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos National Laboratory; additional information at [www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HelpDocs/subtypes.html](http://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HelpDocs/subtypes.html))

cacia en el genoma de la célula hospedadora, a menos que se produzca una activación celular poco después de la infección.

Además, para la iniciación de la transcripción del DNA proviral integrado en el RNA genómico o en el mRNA, es preciso que la célula hospedadora esté activada. Este último proceso puede no estar necesariamente relacionado con la expresión franca de los marcadores clásicos de activación de la superficie celular. A este respecto, la activación de la expresión del VIH desde el estado latente depende de la interacción de diversos factores celulares y virales. Tras la transcripción, el mRNA del VIH es traducido a proteínas que sufren modificaciones mediante glucosilación, miristilación, fosforilación y escisión. La partícula viral se forma por el ensamblaje de las proteínas, las enzimas y el RNA genómico del VIH en la membrana plasmática de la célula. Se produce la salida de la progenie de viriones a través de la membrana de la célula conocida como *balsa lipídica*, donde el núcleo adquiere su cubierta externa (cap. 188). La proteasa codificada por el virus cataliza entonces la escisión del precursor gag-pol para dar lugar al virión maduro. El progreso por el ciclo de replicación del virus está influido de manera profunda por diversos productos génicos reguladores virales. De manera semejante, cada punto en el ciclo de replicación del virus es un blanco real o potencial para la intervención terapéutica. Hasta ahora, las enzimas transcriptasa inversa y proteasa han sido susceptibles desde el punto de vista clínico a la desintegración farmacológica.

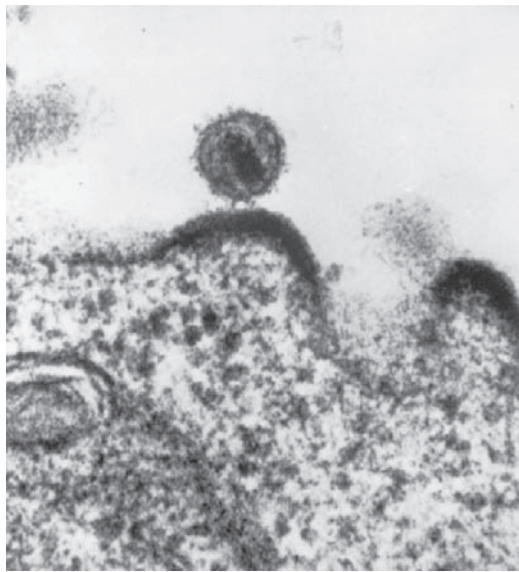
**GENOMA DEL VIH**

En la **figura 189-5** se ilustra de forma esquemática la disposición del genoma del VIH. Como sucede con otros retrovirus, el VIH-1 dispone

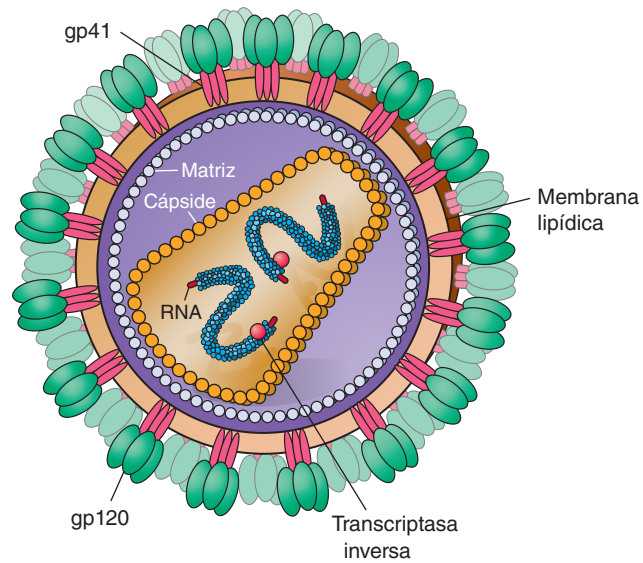
de genes que codifican sus proteínas estructurales: *gag* codifica las proteínas que forman el centro del virión (entre ellas el antígeno p24); el gen *pol* codifica las enzimas que participan en el proceso de transcripción de proteínas virales, transcripción inversa e integración; *env* codifica la envoltura glucoproteínica. Sin embargo, el VIH-1 es más complejo que otros retrovirus, en especial los del grupo que infectan a animales no primates y que contienen también al menos otros seis genes (*tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr* y *vpu*), codificadores de las proteínas que intervienen en la regulación de la expresión de los genes (cap. 188). Se cree que varias de estas proteínas desempeñan una función en la patogénesis de la enfermedad producida por el VIH; en la **figura 189-5** se señalan varias de estas funciones. Estos genes se encuentran flanqueados por las repeticiones terminales largas (*long terminal repeats*, LTR) que contienen elementos reguladores participantes en la expresión génica (fig. 189-5). La diferencia principal entre los genomas del VIH-1 y el VIH-2 consiste en que el segundo de estos virus carece del gen *vpu*, además de que contiene un gen *vpx* del que, a su vez, carece el primero.

**HETEROGENEIDAD MOLECULAR DEL VIH-1**

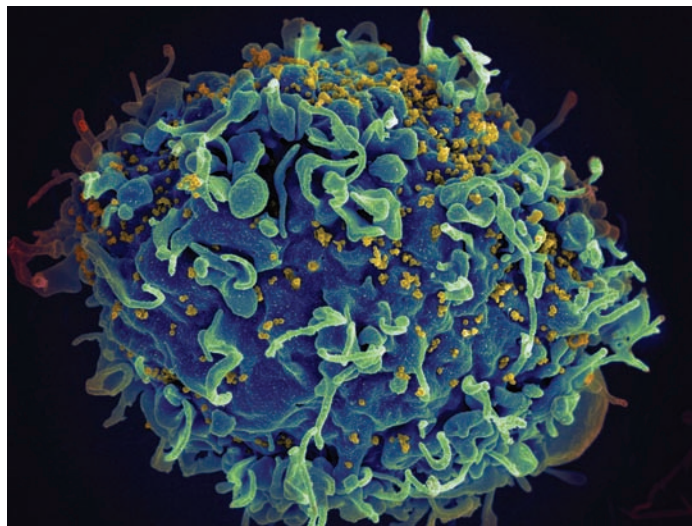
El análisis molecular del VIH procedente de distintas fuentes revela variaciones en la secuencia de muchas partes del genoma viral. Por ejemplo, el grado de diferenciación en las secuencias de codificación de las proteínas de la envoltura viral varía desde un pequeño porcentaje (muy cercano entre aislados del mismo individuo infectado) hasta 50% (diversidad extrema entre aislados obtenidos de diferentes grupos de VIH-1, M, N, O y P). Los cambios tienden a agru-



A



B



C

**Figura 189-2** A. Microfotografía electrónica del VIH. La figura ilustra un virión típico tras la salida de la superficie de un linfocito T CD4+, junto con dos viriones incompletos en proceso de salida de la membrana celular. B. Estructura del VIH-1, incluidos la gp120 de la membrana externa, la gp41 transmembrana, el RNA genómico, la enzima transcriptasa inversa, la p18(17) de la membrana interna (matriz) y

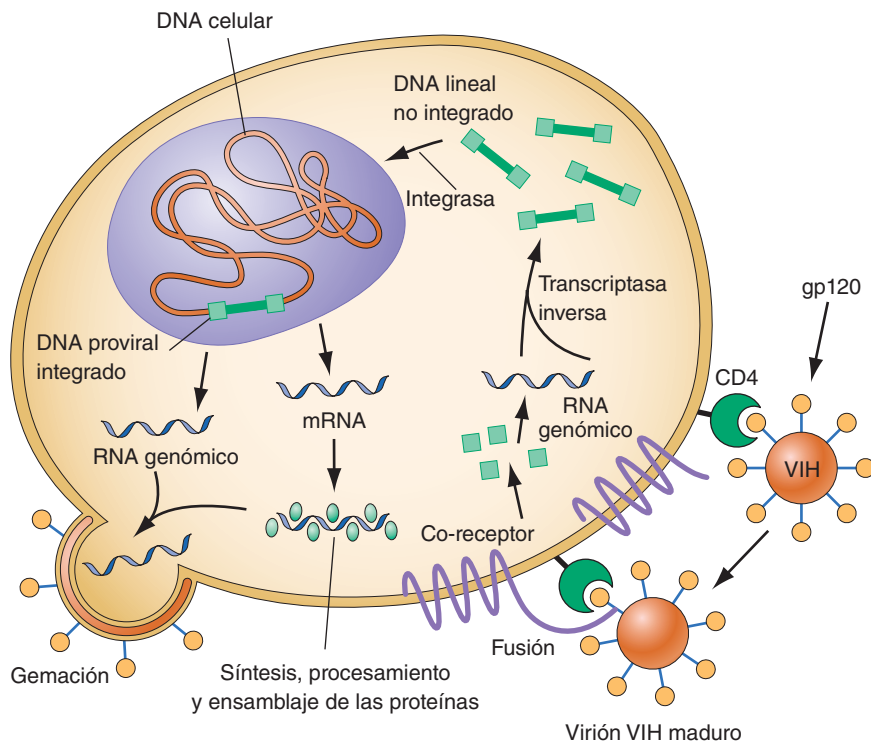
la proteína p24 del núcleo (cápside). (Copyright George V. Kelvin.) (Adaptada de RC Gallo: *Sci Am* 256;46, 1987.) C. Micrografía electrónica de barrido de viriones VIH-1 que infectan un linfocito T CD4+. La fotografía original se obtuvo con una magnificación de 8 000x. (Por cortesía de Elizabeth R. Fischer, Rocky Mountain Laboratories, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, obtenida con autorización.)

parse en regiones hipervariables. El VIH puede evolucionar por diversos medios, lo que incluye la simple sustitución de bases, inserciones y eliminaciones, recombinación y ganancia y pérdida de sitios de glucosilación. La diversidad de secuencias de VIH se origina directamente de la fidelidad limitada de la transcriptasa inversa. El equilibrio entre la presión inmunitaria y las limitaciones funcionales sobre las proteínas influye en el nivel regional de variación dentro de las proteínas. Por ejemplo, la proteína Membrana (*Envelope*), que está expuesta sobre la superficie del virión y se encuentra bajo presión inmunitaria selectiva tanto de anticuerpos como de linfocitos T citotóxicos, es extremadamente variable, con un grupo de mutaciones en dominios hipervariables. En cambio, la transcriptasa inversa, que tiene funciones enzimáticas de primera importancia, está relativamente conservada, en particular en los alrededores del sitio activo. La variabilidad extraordinaria del VIH-1 hace un contraste notable con la estabilidad relativa del HTLV-I y el virus linfotrópico de linfocitos T humanos tipo II.

Se han definido cuatro grupos de VIH-1: el grupo M (mayor), que es el causante de la mayor parte de las infecciones en el mundo; el O (atípico), forma viral un tanto rara que se encontró originalmente en Camerún, Gabón y Francia; y el grupo N, encontrado originalmente en

mujeres de Camerún que manifestaban sida; se han identificado y secuenciado muy pocos aislados del grupo N. Se identificó un virus de inmunodeficiencia humana más relacionado con el VIS del gorila y distinto a otros grupos VIH-1 en una mujer de Camerún en 2009, se propuso como grupo P.

Entre los lentivirus de los primates, el VIH-1 es el que guarda una relación más estrecha con los virus aislados del chimpancé y el gorila. Se ha establecido que la subespecie del chimpancé *Pan troglodytes troglodytes* es el reservorio natural de VIH-1 de los grupos M y N. El grupo O de VIH-1 tiene relación más estrecha con los virus encontrados en los gorilas de Camerún. El grupo M comprende nueve subtipos designados como A, B, C, D, F, G, H, J y K, así como un número creciente de formas recombinantes circulantes (CRF, *circulating recombinant forms*) mayores y menores. Estas formas recombinantes se generan por la infección de un individuo con dos subtipos que más tarde presentan recombinación y crean un virus con ventajas selectivas. Estas CRF varían desde formas muy prevalentes, como el virus AE, CRF01\_AE, que predomina en el sureste asiático y a menudo se conoce simplemente como E, pese al hecho de que el virus progenitor E nunca se ha encontrado y CRF02\_AG de las regiones occidental y central de África, hasta un gran número



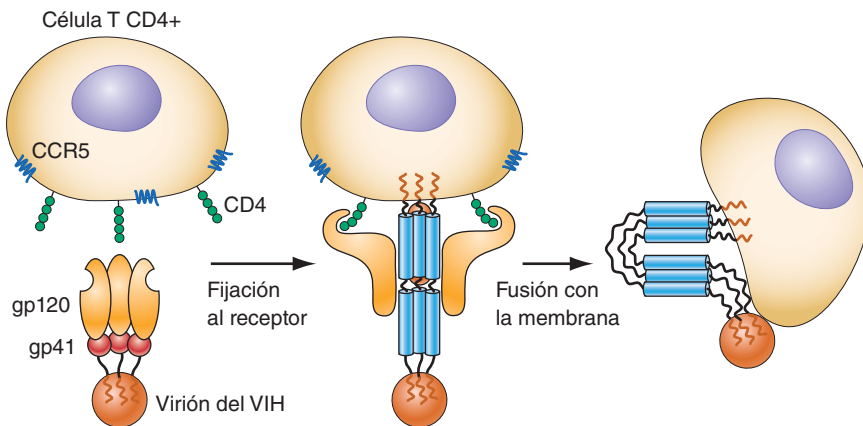
**Figura 189-3** Ciclo de replicación del VIH. Para la descripción, véase el texto. (Adaptada de AS Fauci *Nature* 384:529, 1996.)

de CRF que son relativamente poco comunes. Los subtipos y las CRF constituyen los linajes principales del grupo M del VIH-1.

El cuadro se complicó en cierto grado cuando se encontró que algunos subtipos no son equidistantes entre sí, en tanto que otros contenían secuencias tan diversas que no podían considerarse, propiamente, del mismo subtipo. Esto motivó la creación de los *subtipos*, así como la división actual de los subtipos A y F en las subdivisiones A1 y A2 y F1 y F2, respectivamente. Se ha propuesto, además, que los subtipos B y D están en realidad demasiado cerca entre sí para que se les pueda considerar subtipos; se decidió, sin embargo, no incrementar la confusión redesignando a los clados (fig. 189-6).

La figura 189-7 ilustra de manera esquemática la distribución mundial de los subtipos del VIH-1 por regiones. Siete cepas de VIH tienen una prevalencia global >2.5% y explican la mayor parte de las infecciones en todo el mundo: VIH-1 subtipos A, B, C, D, G y dos CRF, CRF01\_AE y CRF02\_AG. Los virus del subtipo C (del grupo M) son por mucho, la forma más frecuente en todo el mundo, causa ~50% de las infecciones prevalentes mundiales. En África subsahariana, sitio donde viven casi 66% de todos los individuos afectados con VIH/sida, la mayor parte de las infecciones son causadas por el subtipo C, con una pequeña proporción de infecciones causadas por el subtipo A, subtipo G, CRF02\_AG y otros subtipos y formas recombinantes. En Asia predominan los aislamientos del linaje CRF01\_AE y los subtipos C y B. Los virus del linaje CRF01\_AE producen la mayor parte de las infecciones en el sudeste de ese continente, en tanto que el subtipo C predomina en la India (véase “La infección por VIH y sida en todo el mundo” más adelante en este capítulo). Los virus subtipo B representan una mayoría abrumadora en las infecciones de Estados Unidos, Canadá, ciertos países de Sudamérica, Europa occidental y Australia, y causan 12 a 13% de las infecciones mundiales. Se cree que sólo por casualidad, el subtipo B se sembró en Estados Unidos a finales de los años 1970 y tuvo un efecto fundador abrumador. Muchos países tienen subtipos virales que circulan al mismo tiempo y dan origen a nuevos CRF. Los análisis de la secuencia de los aislamientos de VIH-1 de individuos infectados indican que la recombinación entre los virus de clados diferentes probablemente ocurra como resultado de la infección de un sujeto con virus de más de un subtipo, de manera particular en regiones geográficas en las que se sobreponen los subtipos.

La extraordinaria diversidad del VIH, reflejada por la presencia de múltiples subtipos, formas recombinantes circulantes y evolución viral continua, tiene implicaciones para posibles tasas diferenciales de progresión de la enfermedad, respuestas al tratamiento y para el desarrollo de resistencia a los fármacos antirretrovirales. Esta diversidad también es un obstáculo formidable para el desarrollo de una vacuna para VIH, ya que es preciso que una vacuna de uso extenso indujera respuestas protectoras contra una gran variedad de cepas virales.



**Figura 189-4** Fijación y fusión del VIH-1 con su célula blanco. El VIH-1 se fija a su célula blanco por medio de la molécula CD4, lo que resulta en un cambio de configuración en la molécula gp120 que le permite fijarse al correceptor CCR5 (para los virus que recurren a R5). Acto seguido, el virus se adhiere firmemente a la membrana de la célula hospedadora con una configuración de muelle en espiral por medio de la molécula gp41 recién expuesta. La fusión entre la célula y el virus ocurre conforme el intermediario transicional de gp41 experimenta cambios ulteriores para formar una estructura en horquilla que hace que las dos moléculas se aproximen estrechamente entre sí (véase el texto para mayores detalles). (Adaptada con autorización de D Montefiori, JP Moore: *Science* 283-336, 1999.)

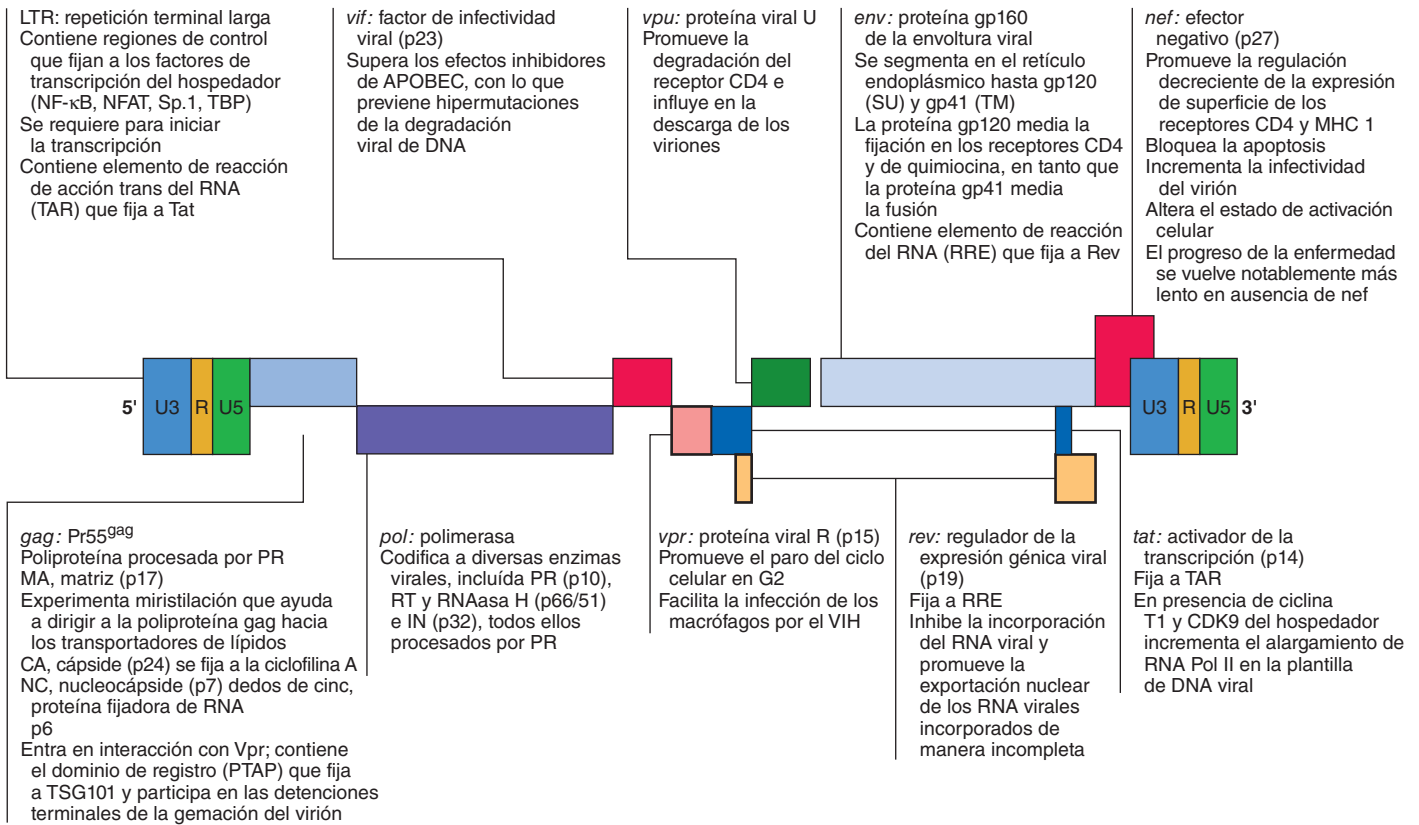
### TRANSMISIÓN

El VIH se transmite sobre todo por contacto sexual (homosexuales y heterosexuales); con la sangre y los hemoderivados; y por contagio de la madre infectada a su hijo durante el parto, el periodo perinatal o a través de la leche materna. Después de más de 25 años de análisis minuciosos, no se han encontrado pruebas de que el VIH se transmita por contactos casuales, ni de que los insectos sean capaces de propagar el virus, por ejemplo, con la picadura de los mosquitos.

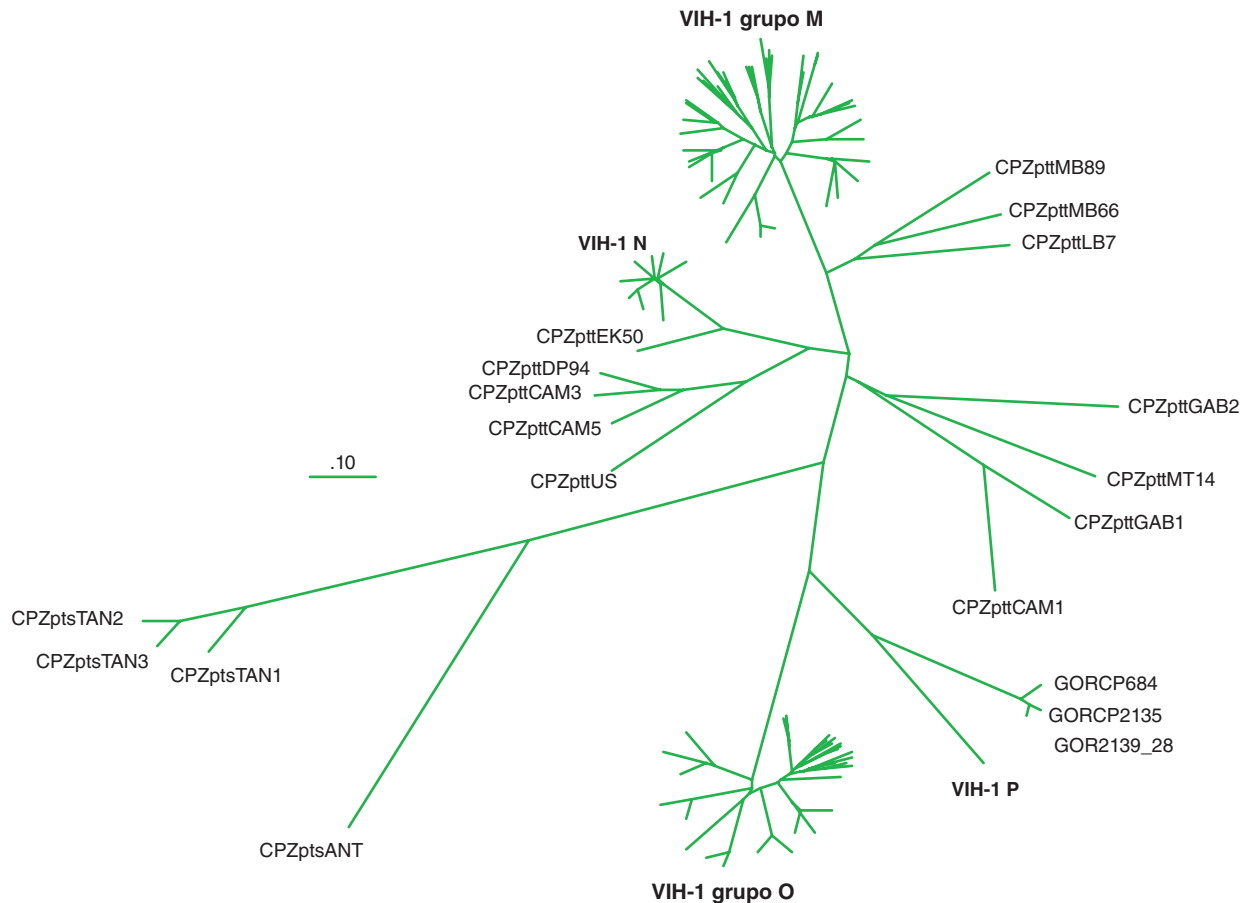
### TRANSMISIÓN SEXUAL

La infección por VIH es una enfermedad que se transmite sobre todo por vía sexual (STD, *sexually transmitted disease*) en todo el mundo. El modo más frecuente de infección, por mucho, sobre todo en países en vías de desarrollo, es la transmisión heterosexual, aunque en muchos países occidentales ha habido un





**Figura 189-5 Organización del genoma del provirus del VIH en conjunto con una descripción resumida de los nueve genes que codifican a 15 proteínas.** (Con autorización de Greene y Peterlin.)



**Figura 189-6 Árbol filogenético construido por secuencias representativas de la envoltura viral de los subtipos y la CRF01 del grupo M de VIH-1, algunas cepas de los grupos N, O y P (también VIH-1 humanos), CPZ (chimpanzee, chimpancé) y gorila (GOR).** La escala en la porción inferior de la imagen indica las distancias genéticas entre las secuencias. (Cortesía de Brian Foley, PhD of the VIH Sequence Database, Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos National Laboratory; con autorización.)

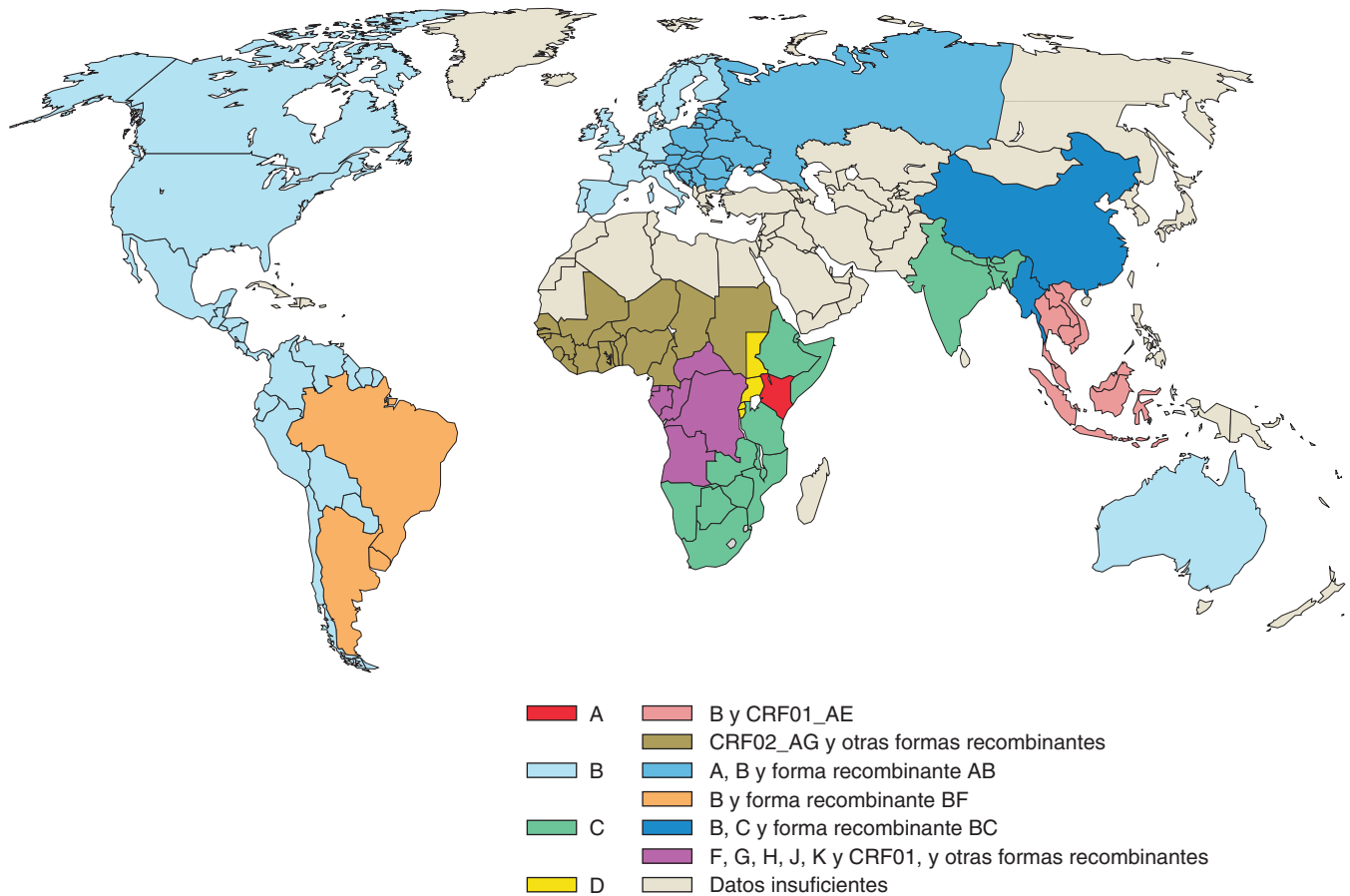
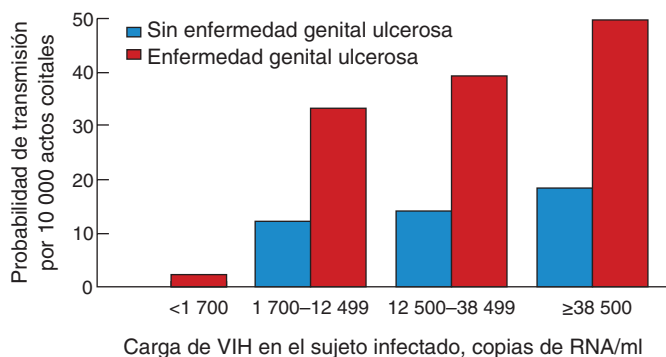


Figura 189-7 Distribución geográfica de los subtipos de VIH-1 en sus formas recombinantes. (Adaptada de Taylor et al; con autorización.)

resurgimiento de la transmisión sexual entre varones. Aunque una gran variedad de factores, incluidos la carga viral y la presencia de enfermedades genitales ulcerativas, influyen en la eficiencia de transmisión heterosexual del VIH, en general este modo de transmisión es ineficiente. En un estudio pivote de parejas heterosexuales del distrito Rakai en Uganda discordantes con respecto a la infección por VIH (un miembro de la pareja estaba infectado y el otro sin infección inicial), el riesgo general de transmisión de VIH fue de 0.12% por coito en ausencia de tratamiento antirretroviral. Un metaanálisis de los estudios observacionales también encontró un riesgo bajo de transmisión heterosexual en ausencia de antirretrovirales: en países con ingresos elevados la tasa calculada por coito fue 0.04% para la transmisión de mujer a varón y 0.08% para la de varón a mujer. En este análisis, las tasas en los países con bajos ingresos fueron más altas (0.38% por acto para transmisión mujer-varón; 0.30% por acto para transmisión varón-mujer), sin que hubiera exposición sexual comercial informada.

Se ha demostrado la presencia del VIH en el líquido seminal, tanto en material acelular como dentro de las células mononucleares infectadas. Al parecer, el virus se concentra en el líquido seminal, sobre todo cuando existen en el mismo cantidades elevadas de linfocitos y monocitos, lo que sucede en los estados inflamatorios del aparato genital, como en la uretritis y la epididimitis, procesos que están íntimamente asociados con otras enfermedades de transmisión sexual. También se ha encontrado el virus en los frotis del cuello uterino y en el líquido vaginal. Existe un riesgo alto de transmisión de VIH relacionado con coito anal receptivo sin protección (URAI, *unprotected receptive anal intercourse*) entre varones y mujeres, en comparación con el riesgo relacionado con el coito vaginal receptivo. Aunque los datos son limitados, el riesgo calculado de transmisión por acto a través de URAI es ~1.4% para varones y mujeres, según un metaanálisis/revisión sistemática reciente. Es probable que el riesgo de contraer VIH por URAI sea más alto que el implicado en el coito peniano-vaginal, porque sólo una delgada y frágil mucosa rectal separa el semen depositado de las células potencialmente vulnerables situadas en la mucosa y debajo de ella, así como por el hecho de que es fácil que el coito anal se acompañe de algún traumatismo. Las

duchas anales y las prácticas sexuales que traumatizan la mucosa rectal también incrementan la probabilidad de infección. Del mismo modo, es probable que la infección durante el coito anal se produzca al menos de dos maneras: 1) por inoculación directa del virus en la sangre cuando se han producido desgarros traumáticos de la mucosa y 2) por infección de las células diana vulnerables, como las células de Langerhans de la mucosa, aunque no exista traumatismo. El coito anal introductorio también confiere un mayor riesgo de contraer VIH que el vaginal. Aunque la mucosa vaginal presenta un grosor varias capas superior al de la mucosa rectal y no es tan fácil que se traumatice durante el coito, es evidente que el virus puede transmitirse a uno u otro miembro de la pareja a través del coito vaginal. Mediante estudios en Estados Unidos y Europa se observó que la transmisión de VIH de varones a mujeres suele ser más eficiente que la de mujeres a varones. La diferencia en las tasas de prevención reportada entre mujeres y varones puede ser consecuencia en parte de la exposición prolongada a líquido seminal infectado con la vagina y con la mucosa cervical, así como con el endometrio (cuando el semen penetra a través del orificio cervical). En comparación, el pene y el orificio de la uretra tienen una exposición relativamente breve a las secreciones vaginales infectadas. Entre los diversos cofactores examinados en estudios de transmisión de VIH en heterosexuales, la presencia de otras enfermedades de transmisión sexual (STD; véase página 1510) se ha asociado con transmisión de la infección por VIH. A este respecto, hay una estrecha asociación entre las úlceras genitales y la transmisión tanto desde el punto de vista de la predisposición a la infección como de la infecciosidad. Las infecciones causadas por algunos microorganismos, como *Treponema pallidum* (cap. 169), *Haemophilus ducreyi* (cap. 145) y el virus del herpes simple ([HSV, *herpes simplex virus*], cap. 179) son causas importantes de úlceras genitales relacionadas con la transmisión del VIH. Además, los microorganismos que causan STD inflamatorias no ulcerosas, como *Chlamydia trachomatis* (cap. 176), *Neisseria gonorrhoeae* (cap. 144) y *Trichomonas vaginalis* (cap. 215), también se asociaban con un mayor riesgo de transmisión de la infección por VIH. La vaginosis bacteriana, una infección relacionada con las conductas sexuales pero no estrictamente una STD, también puede asociarse con



**Figura 189-8** Probabilidad de transmisión de VIH por acto coital entre parejas monógamas, heterosexuales, con discordancia para VIH en Uganda. (Tomada a partir de RH Gray et al.)

un mayor riesgo de transmisión del VIH. Existen varios estudios que sugieren que el proporcionar tratamiento para otras STD y para los síndromes del aparato genital puede ayudar a prevenir la transmisión del VIH. Este efecto es más prominente en las poblaciones en las que la prevalencia de la infección por el VIH es relativamente baja.

La cantidad de VIH-1 en el plasma es un factor determinante del riesgo de transmisión viral. En una cohorte de parejas heterosexuales en Uganda discordantes con respecto a la infección con VIH y que no recibían tratamiento antirretroviral, la concentración sérica media del RNA del VIH fue bastante más elevada entre sujetos infectados por el virus cuyas parejas experimentaron seroconversión que entre los que tenían parejas que no habían experimentado seroconversión. De hecho, la transmisión fue rara cuando el compañero infectado tenía una concentración plasmática <1 700 copias de RNA del VIH/ml, incluso en presencia de enfermedad genital ulcerosa (fig. 189-8). La tasa de transmisión de VIH por coito fue mayor durante las etapas iniciales de la infección, cuando las concentraciones de RNA plasmáticas del virus eran más altas, y en la enfermedad avanzada cuando la carga viral se incrementa.

En la mayoría de las personas infectadas el tratamiento antirretroviral disminuye de manera importante la viremia (véase más adelante Tratamiento) y se relaciona con disminución en el riesgo de transmisión. Por ejemplo, en un análisis de ~3 400 parejas heterosexuales con discordancia sérica por VIH de siete países africanos, el uso de antirretrovirales en la persona infectada se acompañó de un descenso del 92% en el riesgo de transmisión de VIH-1 a la persona no infectada. Varios estudios también sugieren un efecto beneficioso con el tratamiento antirretroviral en la comunidad.

Varios estudios indican que la *circuncisión* masculina se asocia con menor riesgo de infección de VIH en varones heterosexuales. Los estudios tienen resultados contradictorios sobre si la circuncisión protege contra la adquisición de VIH entre los varones que mantienen relaciones homosexuales. El beneficio de la circuncisión puede ser consecuencia del incremento de la susceptibilidad a las enfermedades de transmisión sexual ulcerosas en varones no circuncidados, así como a otros factores como microtraumatismos del prepucio y del glande. Además, el tejido de la cara interna del prepucio está muy vascularizado y tiene una densidad elevada de células de Langerhans y grandes cantidades de linfocitos T CD4+, macrófagos y otras células que pueden ser afectadas por el VIH. Por último, el entorno húmedo por debajo del prepucio puede favorecer la presencia o persistencia de flora microbiana que, a través de cambios inflamatorios, produce concentraciones incluso más elevadas en el prepucio de las células que afecta el VIH. En algunos estudios, el uso de anticonceptivos orales se asoció con incremento en la incidencia de infección por VIH por arriba de lo esperado al no utilizar condón para control natal. Este fenómeno puede ser consecuencia de los cambios inducidos por fármacos en la mucosa cervical, lo que los hace más vulnerables a la penetración por el virus. Las mujeres adolescentes pueden ser más susceptibles a la infección después de la exposición por las propiedades del aparato reproductor femenino inmaduro con incremento de la ectopia cervical y la exposición del epitelio columnar.

El sexo oral es una forma mucho menos eficiente para la transmisión de VIH que el coito anal como receptor. Varios estudios han reportado que la incidencia de transmisión de la infección por sexo oral entre parejas discordantes para la infección por VIH es muy baja. No obstante, existen reportes que documentan la transmisión de VIH sólo por el coito como receptor o el *cunnilingus* como introductor. Por tanto, la suposición de que el sexo oral como receptor es completamente seguro no es del todo correcta.

La asociación del consumo de alcohol y de drogas ilegales con conductas sexuales de riesgo, tanto homosexuales como heterosexuales, incrementa el riesgo de transmisión sexual de VIH. Las metanfetaminas y otras drogas (p. ej., éxtasis, cetamina e hidroxibutirato gamma) en ocasiones se toman en combinación con sildenafil, tadalafilo, o vardenafilo y que se ha asociado con prácticas sexuales riesgosas e incrementan el peligro de infección por VIH, en particular en varones que tienen relaciones sexuales con varones.

## ■ TRANSMISIÓN POR SANGRE Y HEMODERIVADOS

El VIH puede transmitirse a los individuos que reciben transfusiones de sangre contaminada con dicho virus, hemoderivados o trasplantes hísticos, así como los IDU expuestos al VIH mientras comparten un mismo instrumental contaminado, como agujas, jeringas, el agua en la que se mezcla la droga o el algodón a través del que se filtra. La transmisión parenteral del VIH durante la inyección de drogas no requiere una punción intravenosa (IV); las inyecciones subcutáneas (SC) o intramusculares (IM) también pueden transmitir el VIH, aunque estas conductas se consideran erróneamente como de bajo riesgo. El riesgo de infección aumenta con la duración del consumo de drogas parenterales; la frecuencia con que se comparten las agujas; el número de compañeros con los que se comparten objetos personales, sobre todo en los “puestos” donde se vende la droga y muchos individuos comparten el mismo instrumental; los procesos psiquiátricos comórbidos, como la personalidad antisocial; el consumo de cocaína, ya sea inyectada o fumada como “crack”; y el empleo de drogas inyectadas en alguna zona geográfica con una elevada prevalencia de la infección por el VIH, como ocurre en ciertas zonas en el interior de las ciudades en Estados Unidos.

En 1982 se publicaron los primeros casos de sida entre receptores de transfusión y pacientes hemofílicos o con otros trastornos de la coagulación. Casi todas las infecciones por VIH adquiridas por transfusiones sanguíneas, hemoderivados o tejido trasplantado en países con abundantes recursos ocurrieron antes de la primavera de 1985, cuando se inició la prueba obligatoria para VIH-1 en la sangre donada. Se calcula que más del 90% de las personas expuestas a hemoderivados contaminados con el virus se infectó; por desgracia, en países con recursos limitados el virus aún se transmite con la administración de sangre, hemoderivados y tejidos, por la gran cantidad de donaciones sanguíneas que no se someten a la detección adecuada de VIH. Las transfusiones de sangre total, de concentrados de eritrocitos, de plaquetas, de leucocitos y de plasma son capaces de transmitir la infección. En cambio, la gammaglobulina hiperinmunitaria, la inmunoglobulina de la hepatitis B, la vacuna para la hepatitis B obtenida del plasma y la inmunoglobulina Rh<sub>0</sub> no se han asociado con la transmisión de VIH. Las técnicas que se utilizan para el procesamiento de estos productos inactivan o eliminan el virus.

Hoy en día, en Estados Unidos y en la mayor parte de los países desarrollados, las siguientes medidas han hecho que el riesgo de transmisión del VIH con sangre o hemoderivados sea muy bajo: la detección de anticuerpos contra VIH, antígeno p24 de VIH y ácido nucleico de VIH en sangre donada; la selección cuidadosa de los donadores potenciales con cuestionarios de salud para descartar a las personas con comportamientos de riesgo; y las oportunidades para la demora voluntaria y para la detección de personas VIH-negativas con pruebas serológicas para infecciones que tienen factores de riesgo compartidos con VIH, como hepatitis B y C. La posibilidad de infección de un hemofílico por la administración de factores de coagulación prácticamente se ha eliminado por el incremento en las medidas de seguridad con el tratamiento con calor de los concentrados.

A la fecha, se calcula que el riesgo de infección por VIH en Estados Unidos a través de transfusión de hemoderivados es de uno en 1.5 millones de donaciones. Por lo tanto, entre las casi 16 millones de dona-



ciones que se hacen en Estados Unidos cada año existen cerca de 11 donaciones infectadas que generan alrededor de 20 hemoderivados VIH-positivos liberados cada año y que podrían infectar a los receptores. Así, pese a los mejores esfuerzos de la ciencia, no es posible eliminar por completo el riesgo de transmisión de VIH relacionada con la transfusión, porque la tecnología actual no puede detectar RNA de VIH en los primeros diez a quince días después de la infección por la viremia de bajo nivel. Al respecto, en el periodo de 2000 a 2008 se informaron cuatro casos de infección por VIH relacionada con transfusión atribuible a sangre infectada que tuvo resultados negativos en las pruebas para VIH en Estados Unidos.

En otros países se han hecho informes de interrupciones esporádicas en los procedimientos de detección habituales, en los que se permitió la transfusión con sangre contaminada, lo que derivó en la infección de pequeños grupos. Por ejemplo, en China un gran número de personas fueron infectadas en situaciones de venta de sangre, donde se reutilizaron las agujas de los recolectores y, en algunos casos, se mezclaron los hemoderivados de diferentes donadores, se separó el plasma y se transfundieron nuevamente los concentrados de eritrocitos a los donadores individuales.

No ha habido casos reportados de transmisión de VIH-2 en Estados Unidos a través de sangre o tejidos donados, y a la fecha la sangre de donación se somete a detección de anticuerpos contra VIH-1 y VIH-2. La transmisión de VIH (tanto VIH-1 como VIH-2) por sangre o hemoderivados es aún una amenaza en ciertos países pobres, en particular en África subsahariana, donde no se practica la detección sistemática de los hemoderivados.

Antes de la detección de donadores se documentó un pequeño número de casos de transmisión de VIH a través del semen utilizado para inseminación artificial y en tejidos utilizados para trasplante de órganos. A la fecha, los donadores de tales tejidos se someten a detección de infección por VIH. Con respecto a parejas con diferente estado serológico para VIH (varón infectado con VIH; mujer no infectada con VIH) que desean concebir un hijo, se han empleado técnicas de reproducción asistida con lavado del semen para reducir el riesgo de transmisión, con sólo un caso de seroconversión bien documentada en una mujer no infectada, el cual se reportó en el año 1990.

#### ■ TRANSMISIÓN OCUPACIONAL DEL VIH: PERSONAL DE ATENCIÓN A LA SALUD Y DE LABORATORIO Y AMBIENTE DE ATENCIÓN DE LA SALUD

Existe un riesgo laboral pequeño pero claro de transmisión del VIH entre los profesionales sanitarios, el personal de laboratorio y, posiblemente, de otras personas que manipulan las muestras de los pacientes con infección por el VIH, sobre todo si manipulan objetos punzantes. En Estados Unidos se calcula que entre 600 000 y 800 000 profesionales sanitarios sufren cada año pinchazos con las agujas u otros instrumentos punzantes de uso médico.

La exposición del personal de atención a la salud para infección por VIH incluye las lesiones percutáneas (p. ej., picadura de aguja o heridas con objeto cortante) o el contacto con mucosas o piel no intacta (p. ej., piel agrietada, con abrasiones o con dermatitis) con sangre, tejidos u otros líquidos corporales potencialmente infecciosos. Grandes estudios en diversas instituciones han indicado que el riesgo de transmisión del VIH después de los pinchazos en la piel con una aguja o un objeto punzante contaminados con sangre de un individuo con infección por VIH comprobada es de cerca de 0.3% y que, después de la exposición de las mucosas, lo es de 0.09% (véase “VIH y el profesional sanitario” más adelante) si la persona lesionada o expuesta no recibe tratamiento antirretroviral en las siguientes 24 h. Se ha comprobado la transmisión del VIH después de la exposición de la piel no intacta, pero no se ha determinado con precisión el riesgo promedio de que ocurra la transmisión por esta vía; sin embargo, se calcula que es menor que el que entraña la exposición de las mucosas. No se ha comprobado la adquisición de la infección por VIH a través de la piel intacta. En la actualidad, todas las heridas por punción y las exposiciones mucosas en los trabajadores de la salud que implican sangre de un paciente con infección documentada por VIH reciben tratamiento antirretroviral combinado (cART, *combination antiretroviral therapy*) profiláctico. Esta práctica ha reducido en

forma drástica la ocurrencia de transmisiones de VIH relacionadas con punción entre los trabajadores de la salud.

Además de la sangre y los líquidos corporales con contaminación evidente por sangre, el semen y las secreciones vaginales también se consideran potencialmente infecciosos pero no se han implicado en la transmisión ocupacional de pacientes al personal de atención a la salud. Los siguientes líquidos también son potencialmente infecciosos: cefaloraquídeo, sinovial, pleural, peritoneal, pericárdico y amniótico. El riesgo de transmisión después de la exposición a líquidos o tejidos diferentes a sangre infectada con VIH no se ha cuantificado, pero tal vez sea notablemente inferior en comparación con la exposición a la sangre. Las heces, secreciones nasales, saliva, esputo, sudor, lágrimas, orina y vómito no se consideran potencialmente infecciosos a menos que haya sangre visible. Se han reportado casos poco comunes de transmisión de VIH por medio de mordeduras, pero no después de exposición ocupacional.

El riesgo aumentado de contraer la infección por el VIH después de las exposiciones percutáneas a sangre infectada por este virus se relaciona con incidentes en los que el volumen de ésta era relativamente grande, como sucede en el caso de los dispositivos visiblemente contaminados con la sangre del paciente, los procedimientos que se caracterizan por la inserción directa de una aguja en una vena o una arteria o las lesiones profundas. Los factores que podrían participar en la transmisión mucocutánea del VIH incluyen la exposición a un volumen muy grande de sangre, un contacto prolongado con ella y una vía de entrada potencial. Por añadidura, el riesgo aumenta en casos de exposición a la sangre de pacientes que presentan una etapa avanzada de la enfermedad o los que se encuentran en la etapa aguda de la infección por las concentraciones más altas de VIH en sangre en tales circunstancias. El uso de fármacos antirretrovirales para profilaxis después de la exposición disminuye el riesgo de desarrollar la infección, en cambio con los controles históricos en trabajadores de asistencia a la salud expuestos de manera ocupacional (véase “VIH y el profesional sanitario” más adelante en este capítulo). El riesgo de infección por el virus de la hepatitis B (HBV, *hepatitis B virus*) después de un tipo semejante de exposición se encuentra entre 6 a 30% en los individuos no inmunizados; si un trabajador de la salud susceptible se expone al HBV, la profilaxis subsiguiente a la exposición con inmunoglobulina contra la hepatitis B y el inicio de la vacunación contra esta enfermedad tendrá una eficacia >90% para prevenir la infección por este virus. El riesgo de infección por el virus de la hepatitis C (HCV, *hepatitis C virus*) después de experimentar una lesión percutánea es de cerca de 1.8% (cap. 304).

Desde el inicio de la epidemia de VIH se han comunicado al menos tres casos en los que la transmisión de la infección desde un profesional sanitario a sus pacientes parecía bastante probable. Un grupo de infecciones incluyó a un dentista infectado con VIH en Florida, que en apariencia infectó a seis de sus pacientes, por el uso de instrumentos contaminados. A pesar del pequeño número de casos documentados, el riesgo de transmisión de los trabajadores de la salud (infectados o no) a pacientes es en extremo bajo en países desarrollados; en realidad, es demasiado bajo para medirlo con exactitud. Al respecto se han realizado varios estudios epidemiológicos que rastrean miles de pacientes de dentistas, médicos, cirujanos, obstetras y ginecólogos infectados con VIH, y no se identificó algún caso de transmisión de VIH que pudiera vincularse con los profesionales de la salud.

La violación a las técnicas de control de la infección y la reutilización de jeringas contaminadas también ha ocasionado la transmisión de VIH de un paciente a otro en hospitales, asilos y en unidades de atención ambulatoria. Por ejemplo, en el único reporte de transmisión de VIH de un paciente a otro durante un procedimiento quirúrgico, cuatro pacientes en Australia sufrieron en apariencia la infección por un cirujano general negativo para VIH durante un procedimiento quirúrgico ambulatorio programado. El mecanismo de transmisión no se identificó de manera definitiva, pero la falla del cirujano para esterilizar los instrumentos de manera apropiada después de la cirugía previa de un paciente infectado con VIH se consideró la explicación más probable para este brote. Tres pacientes (dos en hospitales de Estados Unidos y uno en Holanda) se sometieron a procedimientos de medicina nuclear y de manera inadvertida recibieron inyección de sangre u otros materiales de pacientes infectados con VIH. Los centros de hemodiálisis también se han implicado en varios reportes de incidentes de transmisión del virus de inmunodeficiencia humana.

Los reportes más espectaculares en ámbitos de cuidados a la salud incluyeron la transmisión de VIH a 8 000 a 10 000 niños en orfanatos rumanos en el decenio de 1980.

En hospitales de Rusia y Libia ocurrieron un gran número de incidentes a finales del decenio de 1980 e inicio del decenio de 1990, respectivamente. Cada uno de estos incidentes recibió atención considerable y con probabilidad estuvo relacionado con la reutilización de agujas contaminadas o la administración de hemoderivados contaminados. La ocurrencia acumulada de transmisión de VIH, así como de infección por HBV y HCV de y al personal de atención a la salud en el sitio de trabajo, resalta la importancia de utilizar las precauciones universales cuando se valora a todos los pacientes (véase más adelante y el [cap. 131](#)).

## ■ TRANSMISIÓN MATERNOFETAL Y DEL LACTANTE

La infección por el VIH puede ocurrir de la madre infectada hacia su hijo durante la vida fetal, al momento del parto y durante la lactancia. Se trata de una forma de contagio sumamente importante en los países en vías de desarrollo, donde la proporción entre mujeres y varones infectados es aproximadamente de 1:1. El análisis virológico de los fetos abortados indica que el VIH puede transmitirse al producto durante el embarazo incluso desde el primer y el segundo trimestres. Sin embargo, la frecuencia de la transmisión maternofetal alcanza su máximo en el periodo perinatal. Dos estudios efectuados en Ruanda y en el país antes conocido como Zaire indicaron que las proporciones relativas de transmisión de madres a hijos fueron de 23 a 30% antes del nacimiento, de 50 a 65% durante éste y de 12 a 20% en la lactancia. La probabilidad de transmisión del VIH de una madre al lactante o al feto en ausencia de tratamiento antirretroviral profiláctico para la madre durante el embarazo, la dilatación y el parto, y para el feto después del nacimiento (véase más adelante) oscila entre 15 y 25% en los países industrializados y entre 25 y 35% en los países en desarrollo. Tales diferencias pueden estar relacionadas con la idoneidad de los cuidados prenatales existentes, con el estadio de la enfermedad por el VIH y con el estado general de salud de la madre durante el embarazo. Se han reportado tasas más elevadas de transmisión en asociación con diversos factores, el mejor documentado es la presencia de concentraciones maternas elevadas de viremia plasmática. En un estudio de 552 embarazos con producto único, en Estados Unidos, la tasa de transmisión de la madre al producto fue de 0% en mujeres con <1 000 copias de RNA de VIH/ml de sangre, 16.6% en mujeres con 1 000 a 10 000 copias/ml, 21.3% en mujeres con 10 001 a 50 000 copias/ml, 30.9% en mujeres con 50 001 a 100 000 copias/ml y de 40.6% en mujeres con >100 000 copias/ml. Sin embargo, no existe un “umbral” inferior por debajo del cual la transmisión nunca ocurra, porque otros estudios han reportado transmisión por mujeres con concentraciones de RNA viral inferior a 50 copias/ml. Los recuentos de linfocitos T CD4+ maternos bajos también se asocian con tasas más elevadas de transmisión; sin embargo, como dichos recuentos a menudo se asocian con concentraciones altas de viremia plasmática, en un estudio se utilizó un análisis de múltiples variables, lo que incluyó la carga viral y el recuento de linfocitos T CD4+, y se encontró que sólo la concentración plasmática de RNA de VIH era significativa. El incremento de la transmisión de la madre al producto también se correlaciona con una compatibilidad más estrecha de antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) de la madre y el niño. Un intervalo prolongado entre la rotura de membranas y el parto es otro factor de riesgo bien documentado para la transmisión. Otros trastornos que son factores potenciales de riesgo, pero de participación aún no demostrada a la fecha, son la presencia de corioamnionitis al momento del parto, enfermedad de transmisión sexual durante el embarazo, uso de drogas fuertes durante el embarazo, tabaquismo, parto prematuro y procedimientos obstétricos como amniocentesis, amnioscopia, colocación de electrodos en la piel cabelluda fetal y la episiotomía. En un estudio llevado a cabo en Estados Unidos y en Francia, el tratamiento de las mujeres embarazadas infectadas con VIH con zidovudina desde el inicio del segundo trimestre hasta el momento del parto y del recién nacido durante las primeras seis semanas de vida disminuyó en forma espectacular la tasa de transmisión perinatal y durante el parto de la infección por VIH desde 22.6% en el grupo sin tratamiento hasta <5% en el grupo tratado. La tasa de transmisión de la madre al producto es cercana a 1% o menos en mujeres embarazadas que recibieron trata-

miento antirretroviral combinado para la infección por VIH. Dicho tratamiento, en combinación con la operación cesárea, ha ocasionado que la transmisión de VIH de la madre al producto sea un suceso poco común en Estados Unidos y en otros países desarrollados. En estos últimos, la recomendación actual para reducir la transmisión perinatal de VIH incluye la realización de pruebas universales y voluntarias en busca de VIH, así como el asesoramiento de mujeres embarazadas, profilaxis con antirretrovirales con uno o más fármacos en casos en los que la madre no necesita tratamiento para la infección por VIH, tratamiento combinado para mujeres que lo requieren, atención obstétrica dirigida a reducir la exposición del recién nacido a la sangre materna y a sus secreciones genitales y evitar la alimentación al seno materno. Se recomienda que la elección del tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas se base en las mismas consideraciones utilizadas para aquellas que no están embarazadas, con el análisis de los riesgos reconocidos y desconocidos así como los beneficios de tal tratamiento durante el embarazo (véase más adelante la sección “Tratamiento”).

Ciertos protocolos han demostrado que en los regímenes truncados con zidovudina sola o en combinación con lamivudina administradas a la madre en las primeras semanas de embarazo o incluso durante el trabajo de parto y parto y a los recién nacidos por una semana o menos, disminuyen de manera significativa la transmisión al recién nacido en comparación con el placebo. El tratamiento antirretroviral (ART) profiláctico por ciclos cortos, como la administración de una dosis única de nevirapina administrada a la madre al inicio del trabajo de parto y una dosis única al recién nacido en las primeras 72 h después del nacimiento son de particular relevancia en naciones con ingresos bajos a moderados por su bajo costo y por el hecho de que en tales regiones a menudo no se dispone de atención perinatal y la mujer embarazada con frecuencia es valorada por primera vez por el personal de atención a la salud al momento del nacimiento o cerca del mismo. Dado que el cART es cada vez más accesible para las personas de países en vías de desarrollo por el costo más bajo de los fármacos y los programas que suministran los fármacos a esas regiones del mundo, cada vez se usan más a menudo las combinaciones de medicamentos para tratar a las embarazadas infectadas con VIH. Esto beneficia a las mujeres, bloquea la transmisión de VIH al feto y protege contra la transmisión subsiguiente por la alimentación al seno materno.

El amamantamiento es una modalidad importante de transmisión de la infección por el VIH en los países en desarrollo, de manera particular cuando las madres siguen amamantando a sus hijos por periodos prolongados. No se han dilucidado aún los factores de riesgo de transmisión del VIH por la alimentación al pecho; los que aumentan las probabilidades de que ocurra así son las concentraciones perceptibles del VIH en la leche materna, la presencia de mastitis, recuentos bajos de linfocitos T CD4+ en la sangre de la madre y la deficiencia de vitamina A en la mujer. El riesgo de transmisión del VIH por la leche materna es máximo en los primeros meses del amamantamiento. Por añadidura, se ha informado que la alimentación del niño exclusivamente con la leche de la madre entraña un riesgo menor para éste de contraer la infección por el VIH que cuando recibe alimentación mixta. No hay duda de que, en los países en desarrollo, debe evitarse que las madres infectadas amamenten a sus hijos. Sin embargo, hay desacuerdo sobre las recomendaciones de no amamantar a los niños en ciertos países en desarrollo, en los que la leche materna es la única fuente de nutrición suficiente, así como de inmunidad para los lactantes contra infecciones potencialmente graves. El tratamiento óptimo para prevenir la transmisión en mujeres infectadas que eligen la alimentación al seno materno sería proporcionar tratamiento continuo a la madre infectada. Este método se ha hecho más factible porque el tratamiento antirretroviral se encuentra disponible en los países en vías de desarrollo. Pese al progreso en este sentido, dicho tratamiento sólo se encuentra disponible en ~30 a 40% de las personas en naciones pobres que lo necesitan.

## ■ TRANSMISIÓN POR OTROS LÍQUIDOS CORPORALES

Aunque el VIH por lo general se puede aislar en títulos bajos a partir de la saliva en una pequeña proporción de los individuos infectados, no se cuenta con pruebas convincentes de que la saliva transmita la infección, ya sea al besar o tras otras exposiciones, como la de los trabajadores de asistencia de la salud. La saliva contiene factores antivirales endógenos;

en la saliva de los individuos infectados se identifican con facilidad inmunoglobulinas específicas del VIH, como los isotipos IgA, IgG e IgM. Se ha sugerido que las glucoproteínas grandes, como las mucinas y la tromboespondina 1, secuestran al VIH en agregados a fin de que lo elimine el hospedador.

Por añadidura, varios factores salivales solubles inhiben al VIH en diversos grados *in vitro*, probablemente al actuar en forma directa sobre los receptores específicos de la célula hospedadora más que sobre el propio virus.

Quizás el mejor estudiado de ellos, el inhibidor de la proteasa leucocítica secretora (SLPI, *secretory leukocyte protease inhibitor*), bloquea la infección por el VIH en diversos sistemas de cultivo celular y se ha encontrado en la saliva a concentraciones que se aproximan a las necesarias para inhibirlo *in vitro*. A este respecto, las concentraciones salivales más elevadas de SLPI en los lactantes alimentados con la leche de su madre se acompañaron de una disminución en el riesgo de que se les transmitiera este virus al alimentarlos de esa manera. Se ha sugerido también que la saliva de las glándulas submaxilares reduce la infectividad del VIH al despegar a la gp120 de la superficie de los viriones y que la destrucción y la lisis de las células infectadas por el virus mediadas por la saliva se debe a la hipotonicidad de las secreciones orales. Han ocurrido casos considerados como del grupo atípico porque se sospechó que ocurrieron por la transmisión a través de la saliva, aunque probablemente se produjeron por la transmisión de sangre a sangre. El VIH puede transmitirse por medio de una mordedura humana, pero es poco común. Asimismo, en la antigua Unión Soviética se conoce una forma más rara de contagio del VIH de niños infectados por sus madres. En esos casos se afirmó que los niños (infectados por una transfusión) tenían úlceras sangrantes en la boca y que las madres tenían grietas y erosiones en las mamas y alrededor del pezón provocadas por los dientes de los niños. Además, la lactancia se mantuvo hasta que los niños llegaron a una edad mayor a la habitual en otros países desarrollados.

Aunque el virus puede identificarse e incluso aislarse prácticamente en todos los líquidos corporales, no hay pruebas de que el VIH se transmita como consecuencia de contacto con las lágrimas, el sudor o la orina. A pesar de ello, ha habido casos aislados de infección en los que el VIH se transmitió por medio de líquidos corporales que podían o no estar contaminados con sangre. La mayor parte correspondía a parientes muy próximos que proporcionaban cuidados de enfermería intensi-

va a personas infectadas sin observar las precauciones universales. Es indudable que los líquidos y los desechos corporales de los pacientes infectados deben manipularse cumpliendo también las precauciones universales.

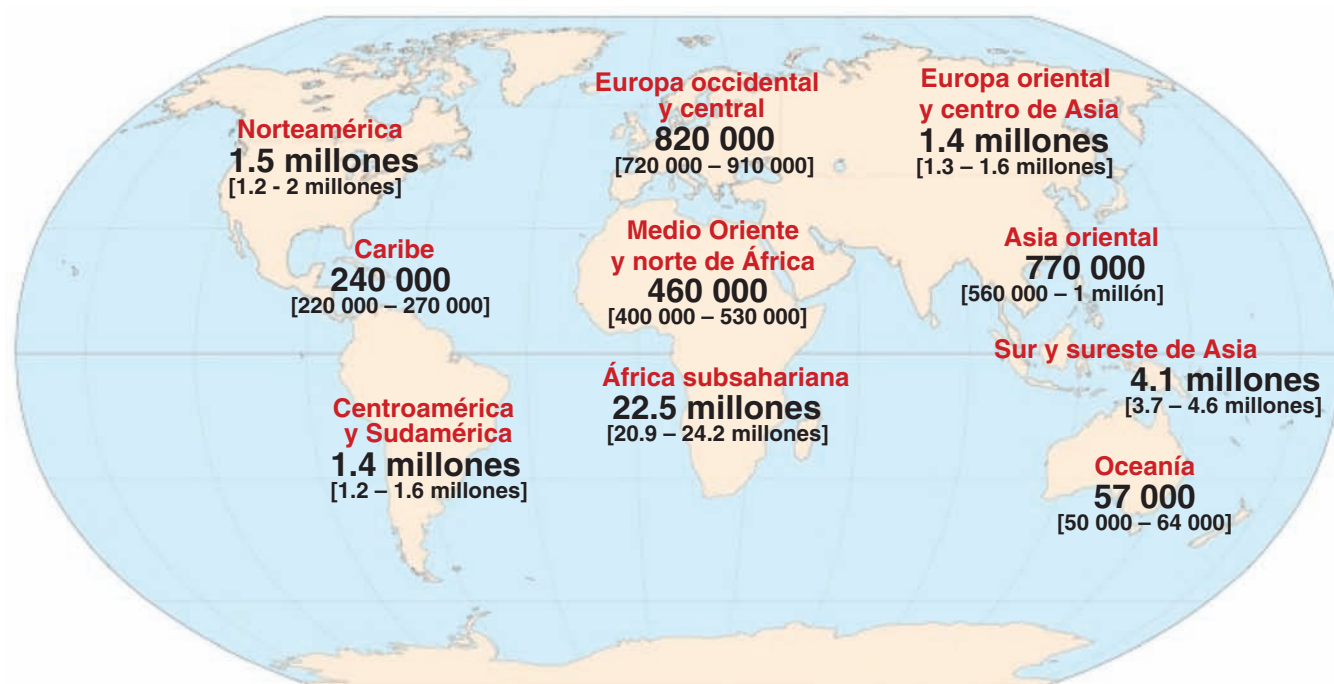
## EPIDEMIOLOGÍA

### LA INFECCIÓN POR VIH Y SIDA EN TODO EL MUNDO

La infección por VIH y el sida es una pandemia, con casos reportados en casi todos los países del mundo. Al final del año 2007, 33.3 millones de individuos vivían con infección por VIH (intervalo: 30.6 a 36.1 millones) con base en el *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS). Más de 95% de las personas que viven con VIH/sida reside en países con ingresos bajos o medios; casi 50% son mujeres y 2.5 millones son niños menores de 15 años de edad. La distribución global de los casos se ilustra en la **figura 189-9**. Como se muestra en la **figura 189-10A**, la cifra calculada de personas que viven con VIH, es decir, la prevalencia mundial, ha aumentado casi cuatro veces desde 1990, lo que refleja los efectos combinados de las tasas altas continuas de nuevas infecciones y el impacto beneficioso (prolongar la vida) del tratamiento antirretroviral.

Se calcula que en 2009 hubo 2.6 millones de casos nuevos de infección en todo el mundo, incluidos 370 000 niños <15 años. El UNAIDS calcula que la diseminación mundial del VIH alcanzó su punto máximo en 1977 cuando se produjeron casi 3.2 millones de infecciones nuevas. En 2009, el número estimado de infecciones en el mundo fue casi 21% menor a la observada durante el nivel máximo de la pandemia (**fig. 189-10B**). Las reducciones recientes en la incidencia global de la infección por VIH tal vez reflejen la tendencia natural de la pandemia, así como los resultados de los programas de prevención que incluyen cambios conductuales. En 2009 el total de muertes por VIH fue 1.8 millones (incluidos 260 000 niños <15 años). Es probable que el crecimiento rápido del acceso al tratamiento antirretroviral haya sido útil para disminuir las tasas de mortalidad por sida en los últimos años (**fig. 189-10C**). Desde el principio de la pandemia, el total de muertes por sida en el mundo rebasa los 25 millones.

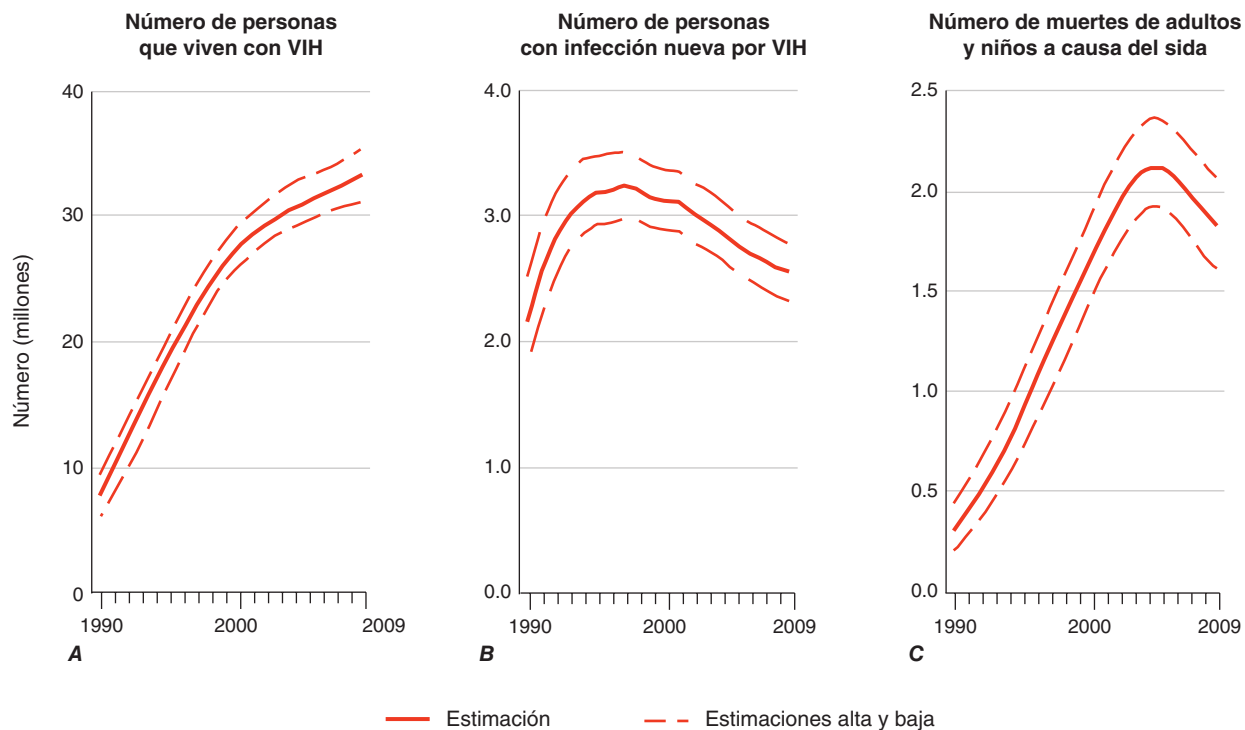
La epidemia de VIH ha ocurrido en “oleadas” en diferentes regiones del mundo, cada una de las cuales ha tenido características un poco diferentes con base en las características demográficas del país y de la



**Total: 33.3 (31.4 - 35.3) millones**

**Figura 189-9** Número estimado de niños y adultos que viven con infección por VIH hasta diciembre de 2009. Total: 33.3 (31.4–35.3) (31.1–35.8) millones. [Tomada de *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS).]





**Figura 189-10** Cálculos epidemiológicos mundiales de VIH/sida, 1990-2009. **A.** Número de personas que viven con VIH. **B.** Número de personas con infección nueva por VIH en todo el mundo. **C.** Número de muertes de adultos y niños por sida. (Tomada de UNAIDS.)

región en cuestión, así como del momento de la introducción del VIH a la población. La epidemia por sida se identificó por primera vez en Estados Unidos y poco después en Europa occidental pero es muy probable que haya iniciado en África subsahariana (véase antes en este capítulo), región que ha sido en particular devastada por la epidemia.

Más de 66% de las personas con infección por VIH (cerca de 22.5 millones de personas) viven en dicha región, aunque la población de África subsahariana representa sólo 10 a 11% de la población del mundo (fig. 189-9). La región, del sureste de África es la más afectada. En ocho países del sur del continente africano los datos disponibles en cuanto a seroprevalencia indican que más de 10% de la población adulta entre 15 a 49 años de edad está infectada con VIH. Además, entre los individuos con alto riesgo (p. ej., trabajadores sexuales, pacientes que acuden a clínicas de enfermedades de transmisión sexual) y que viven en áreas urbanas de África subsahariana, la seroprevalencia es de más de 50% en algunos países. Las epidemias regionales por VIH en el África subsahariana varían mucho, parece que casi todas se estabilizaron, aunque a menudo en niveles muy altos. La exposición heterosexual es la principal forma de transmisión en esa parte del mundo, con infección desproporcionada entre las mujeres y niñas, que representan ~60% de los infectados en esa región. En 2009 se calculó que 460 000 personas vivían con VIH en la región del Medio Oriente y el norte de África. Los casos se concentran sobre todo entre usuarios de drogas inyectadas (IDU, *injection drugs users*); varones con relaciones homosexuales; y trabajadores sexuales y sus clientes.

Al final de 2009 se calculó que en el este, sur y sureste de Asia había 4.9 millones de personas infectadas con VIH. En esta región del mundo, la prevalencia nacional de VIH es más alta en los países del sureste asiático, con amplias variaciones en las tendencias entre las distintas naciones. Entre los países de Asia, sólo Tailandia tiene una tasa de prevalencia sérica en los adultos >1%. Sin embargo, las poblaciones de muchos países asiáticos son tan grandes (sobre todo las de India y China) que incluso las tasas bajas de infección y seroprevalencia resultan en grandes cantidades de personas infectadas. Aunque la epidemia de Asia se ha concentrado en cierto tiempo en poblaciones específicas (trabajadores sexuales y sus clientes, varones homosexuales e IDU), se extiende hacia las parejas heterosexuales de las personas con mayor riesgo. Aunque parece que en general la epidemia regional se halla estable, la prevalencia de VIH ha aumentado en ciertos países como Bangladesh y Pakistán.

La epidemia va en crecimiento en el este de Europa y el centro de Asia, donde cerca de 1.4 millones de personas vivían con VIH al final de 2009. La Federación Rusa y Ucrania tienen la mayor parte de los casos de VIH en la región; la seroprevalencia entre los adultos de Ucrania es de 1.1%, la más alta de Europa. Favorecido al inicio por el uso de drogas inyectables y por el incremento en la transmisión heterosexual, el número de nuevas infecciones en esta región se ha incrementado de manera espectacular en el último decenio.

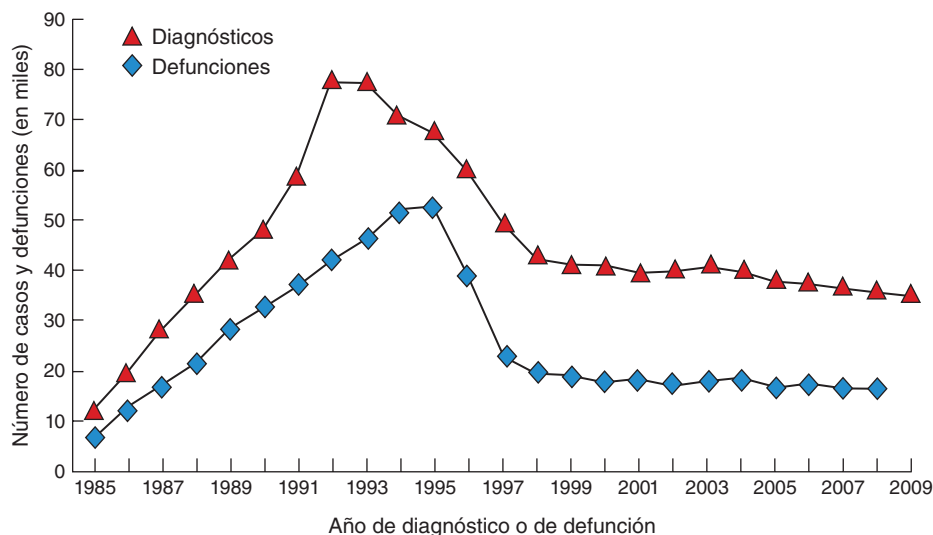
En Latinoamérica y el Caribe, casi 1.6 millones de personas viven con VIH/sida. Brasil es el país con el mayor número de personas infectadas con VIH en la región. Sin embargo, la epidemia se ha reducido en dicho país por el tratamiento y prevención exitosos. Los varones homosexuales representan la mayor proporción de infecciones por VIH en Centroamérica y Sudamérica. La región del Caribe tiene la prevalencia regional más alta de seroprevalencia en adultos después de África, debido en gran parte, a la enorme cantidad de casos en Haití. La transmisión heterosexual, a menudo vinculada con el trabajo sexual, es el principal promotor de la transmisión en la región.

En Norteamérica, Europa occidental y central, y Oceanía, alrededor de 2.4 millones de personas viven con VIH/sida. El número de infecciones nuevas entre los varones homosexuales ha aumentado en el último decenio, sobre todo en áreas con ingresos elevados, mientras que las infecciones nuevas entre los heterosexuales se han estabilizado y han disminuido entre los consumidores de drogas inyectadas.

## ■ SIDA EN ESTADOS UNIDOS

El VIH/sida continúa teniendo un impacto extraordinario en la salud pública en Estados Unidos. Se calcula que para el primero de enero de 2010 había 1 108 611 casos de sida diagnosticados en Estados Unidos. Según un análisis reciente, alrededor de 1.1 millones de personas en Estados Unidos tienen VIH y casi 21% de ellos no está consciente de eso. Cerca de dos tercios de los que viven con VIH/sida son de raza distinta a la blanca y casi la mitad (48%) son varones homosexuales. La tasa de seroprevalencia estimada para VIH en personas de 13 años o más de edad en dicho país es cercana a 0.5 por ciento.

El número de casos de sida y muertes se incrementó de manera estable a lo largo del decenio de 1980; los casos de sida alcanzaron su máximo en 1993 y las muertes en 1995 (fig. 189-11).



**Figura 189-11** Número calculado de casos de sida y muertes por dicho diagnóstico en Estados Unidos, 1985 a 2009. (Tomada de CDC.)

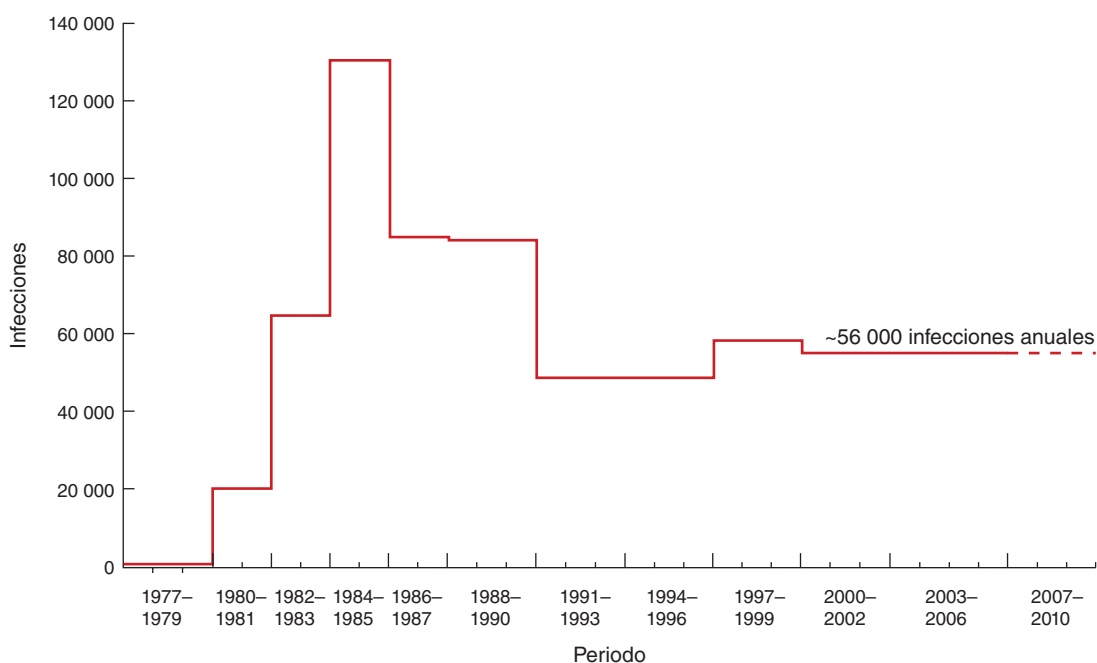
Desde entonces, el número anual de muertes relacionadas con sida en Estados Unidos se redujo en casi 70%. Esta tendencia se debe a varios factores, como los adelantos en la profilaxis y el tratamiento de las infecciones oportunistas, la creciente experiencia de los profesionales sanitarios en la asistencia a los pacientes infectados por el VIH, mejora del acceso a los servicios sanitarios y disminución de las infecciones por el efecto de saturación y a los esfuerzos preventivos. Sin embargo, el factor que más claramente ha influido ha sido el avance en la utilización de los fármacos antirretrovirales, administrados por lo general como combinaciones de tres o cuatro fármacos.

Cada año se infectan casi 56 000 individuos en Estados Unidos, cifra que ha permanecido estable por al menos 15 años (fig. 189-12); en el año 2009, entre adultos y adolescentes con diagnóstico reciente de infección por VIH (sin tomar en consideración el estado de sida), alrededor de 76% eran varones y 24% mujeres (fig. 189-13). De los nuevos casos de VIH/ sida en varones, casi 75% fueron ocasionados por contacto sexual de varón con varón, aproximadamente 14% por contacto hetero-

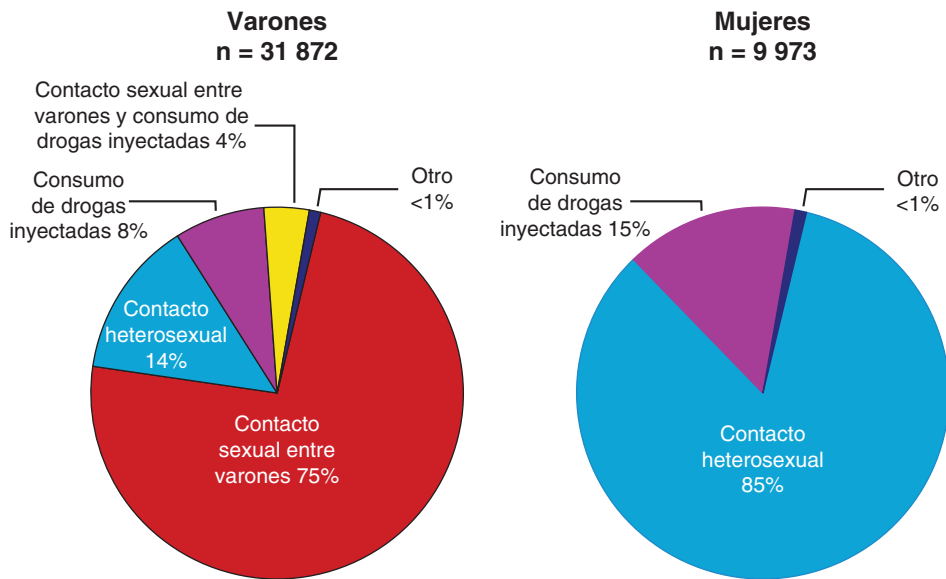
sexual, alrededor de 8% por uso de drogas inyectadas y 4% por la combinación de contacto sexual de varón con varón y el uso de drogas inyectadas. De los nuevos diagnósticos de VIH/sida en mujeres, aproximadamente 85% fueron consecuencia de contacto heterosexual y alrededor de 15% por el uso de drogas inyectables. Es importante señalar que el número de diagnósticos nuevos de infección con VIH no es el mismo que el de infecciones nuevas (incidencia): es posible que una persona esté infectada con VIH por años antes del diagnóstico.

Los patrones de transmisión de VIH en Estados Unidos se han modificado con el paso del tiempo (fig. 189-14). Cuando se buscan los datos de todos los casos desde el inicio de la epidemia, casi 48% de todos los casos de sida se presentaron en varones que habían tenido relaciones sexuales con varones. En 1985, el contacto sexual entre varones estaba implicado en casi 65% de todos los diagnósticos de sida; esta proporción alcanzó su punto más bajo en 1999, con ~40% de los diagnósticos. Desde entonces, el porcentaje de diagnósticos de sida atribuidos al contacto sexual entre varones ha aumentado; en 2009 esta forma de transmisión explicó el 48% de los diagnósticos de sida. El porcentaje calculado de diagnósticos atribuidos de sida al consumo de drogas inyectadas aumentó de 20 a 31% entre 1985 y 1994, y desde entonces disminuyó hasta el 15% de los diagnósticos en 2009. El porcentaje calculado de diagnósticos de sida atribuidos al contacto heterosexual aumentó de 3% en 1985 a 31% en 2009.

Se observa una afección desproporcionada de infección por VIH y sida en poblaciones minoritarias estadounidenses. Entre los individuos con diagnóstico de infección por VIH (sin tomar en consideración la presencia o ausencia de sida) en el año 2009, 52% eran estadounidenses de raza negra, un grupo que comprende sólo 12% de la población estadounidense (fig. 189-15A). La figura 189-15B muestra la tasa calculada de diagnósticos nuevos de VIH en 2009 por raza y por grupo étnico por 100 000 habitantes.



**Figura 189-12** Número calculado de nuevas infecciones por VIH, Estados Unidos. (Tomada de Hall et al.) Copyright © 2012 The McGraw-Hill Companies, Inc. Derechos reservados.

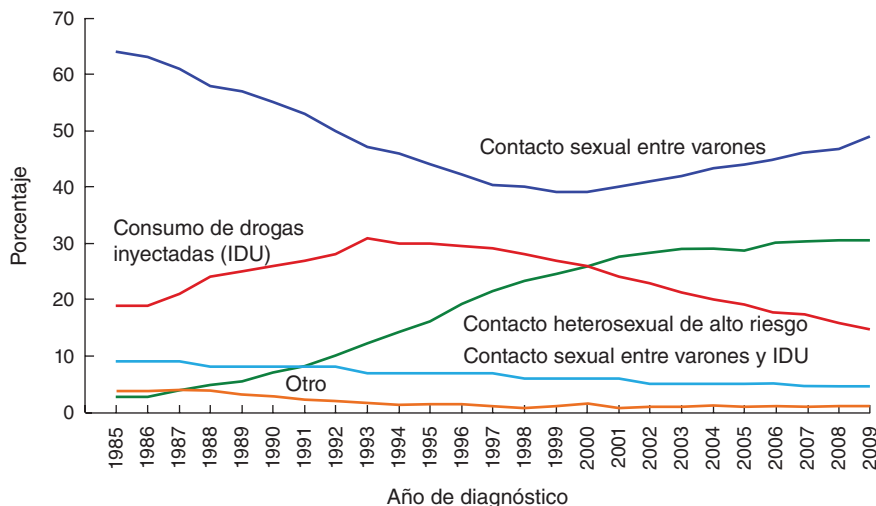


**Figura 189-13** Categorías de transmisión de adultos y adolescentes con VIH/sida diagnosticadas durante 2005 en Estados Unidos. Los cálculos se basan en datos de 33 estados, con base en reportes de infecciones de VIH a largo plazo, y confidenciales en cuanto al nombre. Los datos incluyen a personas con diagnóstico de infección por VIH sin importar el estado de sida al momento del diagnóstico. (Tomada de CDC.)

Se calcula que para el 1 de enero de 2010 se estableció el diagnóstico de sida en 9 448 casos en niños menores de 13 años edad, de los cuales, casi 59% había fallecido. Alrededor de 91% de estos niños nació de madres infectadas con VIH o que se encontraban en riesgo de la infección y, en la mayor parte de los casos, la madre utilizaba drogas intravenosas o tenía una pareja heterosexual que las utilizaba. El número estimado de casos de sida diagnosticados en niños en edad perinatal expuestos a VIH alcanzó su máximo en 1992 y disminuyó en años recientes (fig. 189-16).

La disminución de los casos antes mencionados probablemente se relacionó con la implementación de guías para el asesoramiento universal y realización de pruebas voluntarias para detección de VIH en mujeres embarazadas, así como por el uso de tratamiento antirretroviral en ellas y recién nacidos con el fin de evitar la infección. Otro factor contribuyente es el tratamiento eficaz de la infección por VIH en niños que se han infectado.

La epidemia de VIH/sida ha permanecido estable en Estados Unidos, pero se disemina con rapidez en ciertas poblaciones, se ha estabiliza-



**Figura 189-14** Diagnósticos de sida calculados entre adultos y adolescentes, por categoría de transmisión y año de diagnóstico, Estados Unidos, 1985-2009. (Tomada de CDC.)

do en otras y ha disminuido en algunas más. Al igual que con otras STD, la infección por el VIH no se extiende de modo uniforme por la totalidad de Estados Unidos, pero es evidente que cualquier individuo que adopte conductas de alto riesgo está expuesto a infectarse por este virus.

Además, el incremento espectacular en el número de infecciones y de casos de sida en personas heterosexuales, así como la difusión del VIH en ciertas áreas del interior de las ciudades (sobre todo en poblaciones minoritarias desfavorecidas y con dificultades para acceder a la asistencia sanitaria), atestiguan que la infección epidémica por el VIH en Estados Unidos sigue siendo un problema de salud pública de proporciones importantes.

### FISIOPATOLOGÍA Y PATOGENIA

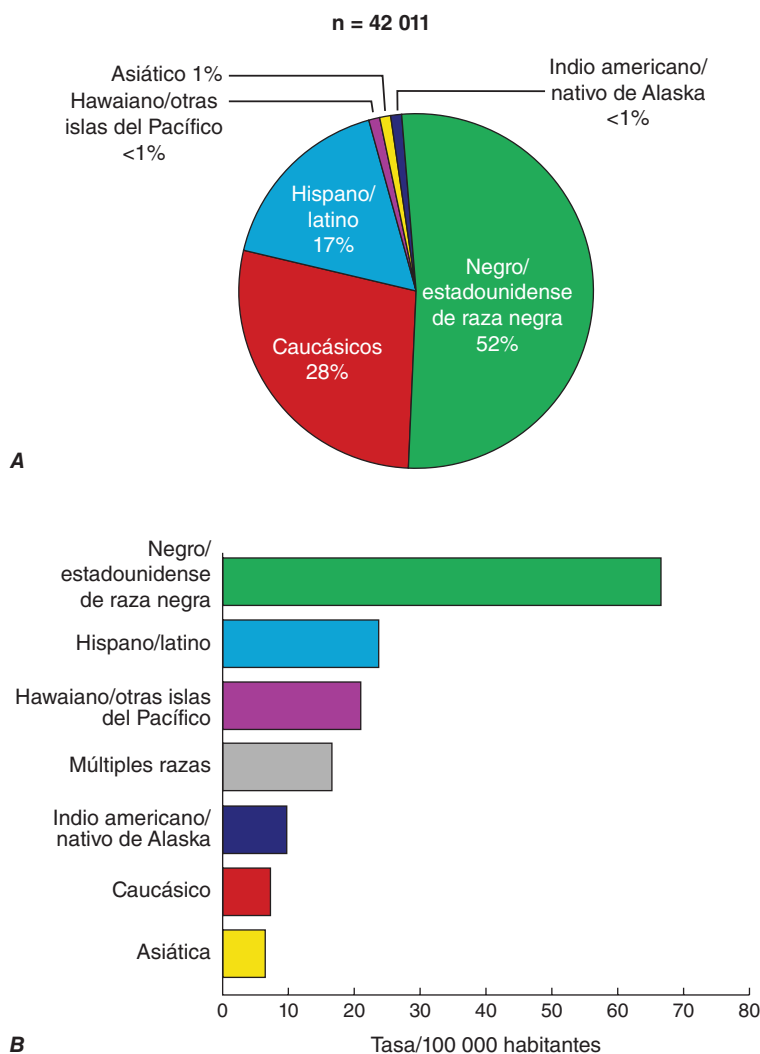
La característica de la enfermedad causada por el VIH es la profunda inmunodeficiencia, que se deriva sobre todo de un déficit progresivo, cuantitativo y cualita-

tivo, de la subpoblación de linfocitos T conocida como *linfocitos T colaboradores*, el cual ocurre acompañando a la activación inmunitaria policlonal. Estas células se definen fenotípicamente por tener en su superficie la molécula CD4 (cap. 314) que funciona como el principal receptor celular del VIH. En fechas recientes se ha demostrado que, junto con la CD4, debe haber también un correceptor para que el VIH-1 pueda fusionarse y penetrar en forma eficaz en las células diana (figs. 189-3 y 189-4). El VIH utiliza dos correceptores, CCR5 y CXCR4, fundamentales para la fusión y la entrada; estos correceptores también son receptores fundamentales para ciertas citocinas de atracción química denominadas *quimiocinas* y son moléculas pertenecientes a la familia de receptores de siete dominios transmembrana acoplados a la proteína G. Se han demostrado *in vitro* varios mecanismos que ocasionan la disfunción inmunitaria de los linfocitos T CD4+ y la reducción en el número de los mismos; éstos incluyen infección directa y destrucción de dichas células por el VIH y la eliminación de células infectadas por el sistema inmunitario, así como los efectos indirectos, como el agotamiento inmunitario por la activación celular aberrante y la activación de la muerte celular inducida (véase más adelante).

Los pacientes con cifras de linfocitos T CD4+ por debajo de ciertos valores (véase más adelante) se encuentran en riesgo de desarrollar varias enfermedades oportunistas, en particular las infecciones y neoplasias que definen al sida. Algunas manifestaciones del sida, como el sarcoma de Kaposi y los trastornos neurológicos (véase más adelante), no pueden explicarse del todo por los efectos inmunodepresores del VIH, ya que estas complicaciones pueden aparecer antes de que se desarrolle un deterioro inmunitario grave.

Los efectos patógenos del virus y los fenómenos inmunopatogénicos que se producen durante la evolución del sida se combinan de una forma compleja y heterogénea desde el momento de la infección inicial (primaria) hasta el desarrollo de un estadio avanzado de la enfermedad. Es importante advertir que los mecanismos patógenos del padecimiento causado por el VIH son multifactoriales y multifásicos, además de distintos en las diferentes etapas de la enfermedad.





**Figura 189-15** Grupo étnico de personas (incluidos niños) con diagnóstico de VIH/sida durante el año 2009 en Estados Unidos. **A.** Proporción de nuevas infecciones por raza/grupo étnico. **B.** Índice de nuevas infecciones por raza/grupo étnico (por 100 000 habitantes). Los cálculos se basan en datos de 40 estados, con base en reportes de infecciones de VIH a largo plazo, y confidenciales en cuanto al nombre. Los datos incluyen a personas con diagnóstico de infección por VIH sin importar el estado de sida al momento del diagnóstico. (Tomada de CDC.)

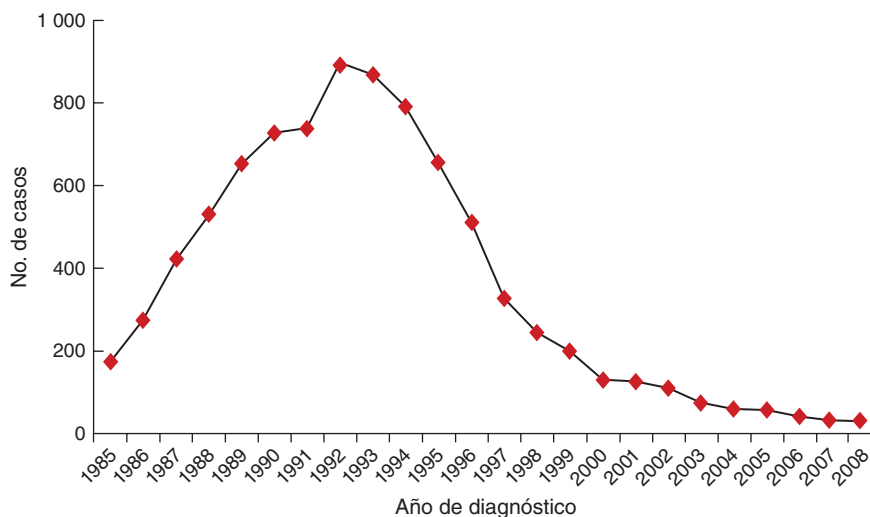
Por tanto, es esencial tener en cuenta la evolución clínica característica de un individuo infectado por el virus de inmunodeficiencia humana para apreciar mejor estos fenómenos patógenos (fig. 189-17).

**FENÓMENOS TEMPRANOS EN LA INFECCIÓN POR VIH: INFECCIÓN PRIMARIA Y DISEMINACIÓN INICIAL DEL VIRUS**

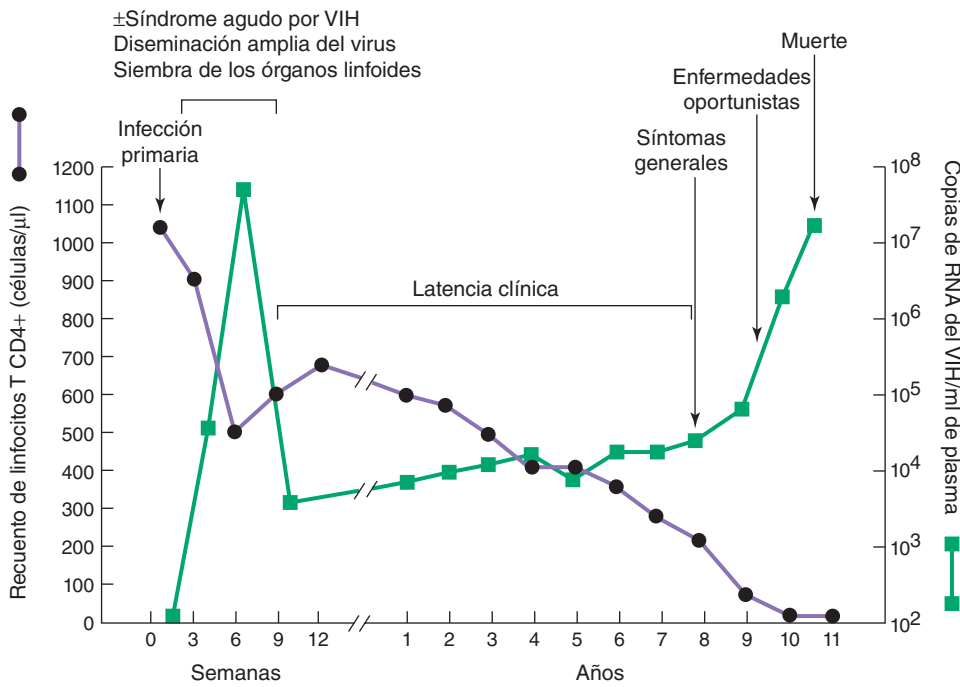
Con la transmisión mucosa como modelo, los incidentes iniciales (en horas) siguientes a la exposición mucosa a VIH determinan si se establecerá la infección, así como la evolución siguiente a la misma. Aunque la barrera mucosa es relativamente eficaz para limitar el acceso de VIH a los objetivos susceptibles en la lámina propia, el virus puede cruzar la barrera mediante el transporte en las células dendríticas, justo debajo de la superficie, o a través de rasgaduras microscópicas en la mucosa. Las aberturas significativas en la barrera mucosa, como las que se ven en la enfermedad genital ulcerativa, facilitan la entrada viral y aumentan la eficiencia de la infección.

Luego el virus busca los blancos susceptibles, que son sobre todo los linfocitos T CD4+ que pudieran estar dispersos en la mucosa. Esta dispersión espacial de los objetivos representa un obstáculo considerable para el establecimiento de la infección. Tales obstáculos explican la baja eficiencia de la transmisión sexual del VIH (véase Transmisión sexual, antes). Tanto los linfocitos T CD4+ en reposo como los activados sirven como amplificadores iniciales de la infección. Los linfocitos T CD4+ en reposo son más abundantes, pero los activados producen mayor cantidad de virus. Para que la infección se establezca, la velocidad reproductiva básica ( $R_0$ ) debe ser mayor o igual a 1; o sea, cada célula infectada debería infectar al menos a una célula más. Conforme el virus se produce en los días a semanas siguientes, se disemina, primero a los ganglios linfáticos regionales y luego a otros compartimientos linfoides, donde tiene acceso fácil a grandes concentraciones de linfocitos CD4+, lo que permite un brote intenso en la viremia (fig. 189-18). Un órgano linfoide importante, el tejido linfoide relacionado con el intestino (GALT, *gut-associated lymphoid tissue*), es un objetivo mayor de la infección con VIH y el sitio en el que grandes cantidades de linfocitos T CD4+ (casi siempre células de memoria) se infectan y agotan, tanto por los efectos virales como por la apoptosis relacionada con la activación. Una vez que la replicación viral alcanza este umbral y el virus se disemina, la infección está bien establecida y el proceso es irreversible. Es importante señalar que la infección inicial de células susceptibles puede variar en cierta medida con la vía de infección. Los virus que penetran directamente al torrente sanguíneo a través de sangre o hemoderivados infectados (p. ej., transfusiones, uso de agujas contaminadas para la inyección de drogas, lesión con objetos cortantes, transmisión materno-fetal durante el parto o en la etapa perinatal o relaciones sexuales donde hay suficiente traumatismo para causar hemorragia) probablemente se eliminen de la circulación a través del bazo y de otros órganos linfoides, donde se inician las infecciones focales primarias, seguida de diseminación amplia a través de otros tejidos linfoides, como se describió antes.

Ya se demostró que la transmisión sexual del VIH es resultado de un solo incidente infeccioso y que existe un cuello de botella genético viral para la transmisión. En este aspecto, ciertas características de la envoltura glucoproteínica del virus tienen una influencia sustancial en la transmisión, al menos de los subtipos A y C del virus. Los virus que causan la transmisión, a menudo denominados “virus fundadores”,



**Figura 189-16** Cantidades calculadas de casos de sida adquirido en la etapa perinatal en niños por año de diagnóstico, 1985-2009, Estados Unidos. (Tomada de CDC.)



**Figura 189-17** Evolución típica de individuos infectados con VIH, sin tratamiento. Véase el texto para la descripción de los detalles. [De G Pantaleo et al: *N Engl J Med* 328(5):327, 1993. Copyright 1993 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.]

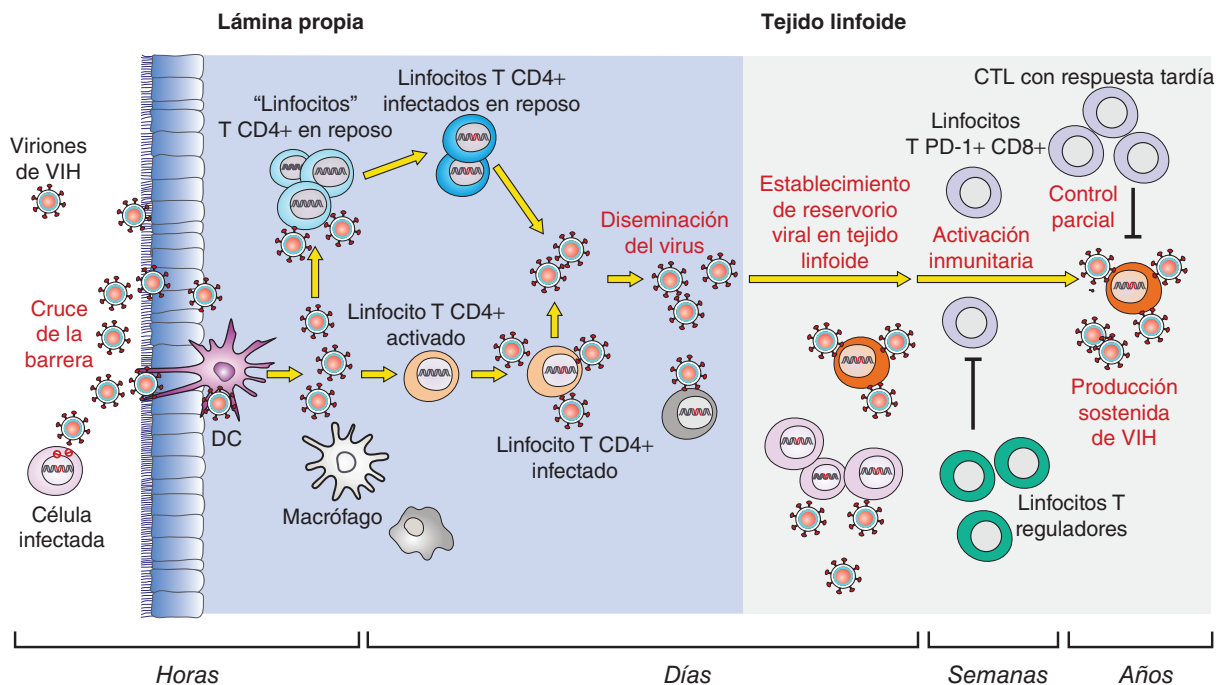
El brote agudo de viremia y la extensa diseminación del virus en la infección primaria puede acompañarse de un *síndrome agudo por VIH* que se presenta con magnitud variable en ~50% de los individuos con infección primaria. Este síndrome casi siempre se relaciona con viremia elevada, medida en millones de copias de RNA del VIH por mililitro de plasma, y que dura varias semanas. Los síntomas se parecen a los de una mononucleosis aguda y guardan buena correlación con la existencia de la viremia. Es muy probable que la mayoría de los pacientes tenga cierto grado de viremia durante la infección primaria, que favorece la diseminación del virus por el tejido linfóide (véase antes), aunque estén asintomáticos o no recuerden haber sufrido síntomas. Parece que el grado inicial de la viremia en la infección primaria por el VIH no determina necesariamente la velocidad de progresión de la enfermedad; sin embargo, la consecución de un nivel estable de viremia pasado cerca de un año aparentemente guarda una correlación con la velocidad a la que progresa la enfermedad en el paciente no tratado.

casi siempre están muy poco representados en la viremia circulante del sujeto transmisor y son virus menos diversos, con secuencias de firma que incluyen secuencias asa V1-V2 más cortas y menos sitios anticipados para la glucosilación ligada a N en relación con las variantes circulantes principales. Por lo general, estos virus son susceptibles a la neutralización por los anticuerpos del sujeto transmisor. Una vez que la replicación avanza en el sujeto infectado, el virus fundador diverge y acumula sitios de glucosilación, por lo que se vuelve cada vez más resistente a la neutralización (fig. 189-19).

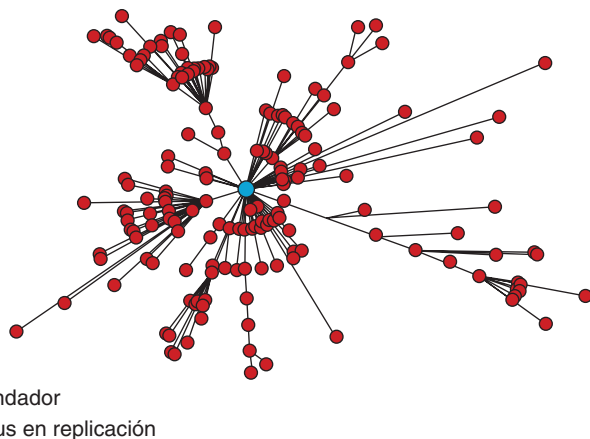
**ESTABLECIMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA Y PERSISTENTE**

**Persistencia de replicación viral**

La infección por el VIH es relativamente única en el marco de las infecciones virales humanas por el hecho de que, a pesar de las enérgicas respuestas de la inmunidad humoral y celular que se desencadenan tras la infección primaria (véase Respuesta inmunitaria al VIH, más adelante), el virus no es eliminado totalmente del organismo salvo raras excepciones. En cambio, se desarrolla una infección crónica que se mantiene



**Figura 189-18** Resumen de eventos iniciales en la infección por VIH. Véase el texto para obtener una descripción detallada. CTL, linfocitos T citotóxicos; VIH, virus de inmunodeficiencia humana. (Adaptada a partir de Haase, 2005.)



**Figura 189-19** Conforme el VIH diverge del virus fundador hacia el virus con replicación crónica, acumula sitios para glucosilación vinculados con N. Véase el texto para obtener una descripción detallada. (Adaptada a partir de CA Derdeyn et al: *Science* 303:2019, 2004; B Chohan et al: *J Virol* 79:6528, 2005; y BF Keele et al: *Proc Natl Acad Sci USA* 105:7552, 2008.)

con diversos grados de replicación del virus durante una mediana de aproximadamente 10 años antes de que el sujeto manifieste una enfermedad clínica (véase más adelante). Es este estado crónico de la infección lo que resulta característico de la enfermedad por el VIH. Durante toda la evolución, a menudo prolongada, de la infección crónica, se puede identificar casi invariablemente la replicación viral en los pacientes no tratados, tanto mediante pruebas de gran sensibilidad de la viremia como al demostrar RNA del VIH en las células inmunocompetentes (de manera predominante linfocitos T CD4+ y macrófagos) en la circulación y el tejido linfóide. Estudios recientes utilizando técnicas moleculares de alta sensibilidad han demostrado que incluso en pacientes en los cuales se suprime la viremia plasmática por debajo de 50 copias de RNA de VIH/ml como consecuencia del tratamiento con antirretrovirales, existe una replicación viral baja, pero continua (véase más adelante). Con muy pocas excepciones, en otras infecciones virales humanas, si el hospedador sobrevive, el virus se elimina por completo del cuerpo y se desarrolla un estado de inmunidad contra la infección subsiguiente. Es raro que el VIH mate al hospedador durante la infección primaria. Ciertos virus, como el HSV (cap. 179) no se eliminan por completo del cuerpo después de la infección, sino que más bien entran en un estado de latencia; en estos casos, dicho estado se acompaña de una latencia microbiológica. No es esto lo que sucede en el caso de la infección por el VIH como se describió antes. También puede observarse la cronicidad acompañada de una replicación persistente del virus en ciertos casos de infección por el HBV y HCV (cap. 306); sin embargo, en estas infecciones, el sistema inmunitario no es la diana del virus.

### Evasión del control del sistema inmunitario

La capacidad del VIH para evadir la eliminación y el control por el sistema inmunitario es inherente al establecimiento de la cronicidad de la infección por el virus. Existen diversos mecanismos por medio de los cuales el virus logra evadirse. Un aspecto fundamental es el establecimiento de un nivel sostenido de replicación, asociado con la generación de diversidad viral por medio de mutaciones y de combinaciones, lo que proporciona un mecanismo para evadir el control y eliminación por acción del sistema inmunitario. La selección de mutantes que escapan al control de los linfocitos T citolíticos (CTL, *cytolytic T lymphocytes*) CD8+ es un aspecto crítico para la propagación y progresión de la infección por VIH. La tasa elevada de replicación del virus y su mutación sostenida contribuyen a la incapacidad del anticuerpo neutralizante para frenar a la "cuasiespecie" del virus que se encuentra en un individuo en un momento determinado. Los análisis extensos de los aislados secuenciales de VIH y de las respuestas del hospedador demostraron que el escape viral de los epítomos del linfocito B y los linfocitos T CD8+ ocurre en una fase temprana de la infección y permite al virus mantenerse un paso adelante de las respuestas inmunitarias efectivas.

Además, las clonas de CTL CD8+ que se expanden en grado importante durante la infección primaria por el VIH, y que representan probablemente a las clonas de alta afinidad que cabría esperar fueran las más eficientes para eliminar a las células infectadas por el virus, dejan de ser perceptibles después de su expansión explosiva inicial. Se cree que las clonas inicialmente expandidas pueden haberse eliminado a causa de la exposición a los antígenos virales durante la explosión inicial de la viremia, de manera semejante a lo que sucede con el agotamiento de las CTL CD8+ que se ha informado en el modelo murino de infección por el virus de la coriomeningitis linfocitaria (LCMV, *lymphocytic choriomeningitis virus*). Estudios recientes indican que el agotamiento de las células efectoras durante la activación inmunitaria prolongada se asocia con la expresión de la molécula 1 de muerte programada (PD, *programmed death*) (de la familia de moléculas B7-CD28) sobre células activadas y su interacción con los ligandos (L) PD-L1 y PD-L2 sobre las células presentadoras de antígenos. Esta interacción ocasiona una señal parcialmente reversible para la muerte celular, para su disfunción o para ambas. Otro mecanismo por medio del cual el VIH evade al control del sistema inmunitario es la disminución de las moléculas de antígeno leucocítico humano (HLA) de la clase I sobre la superficie de las células infectadas por el virus; esta disminución es provocada por la proteína Nef viral y resulta en una incapacidad de las CTL CD8+ para reconocer y eliminar a la célula infectada. Aunque esta inhibición de las moléculas HLA de la clase I favorecería que los linfocitos citolíticos naturales (*natural killer*, NK) eliminaran a las células infectadas por el VIH, este último mecanismo no parece tener eficacia para lograr el objetivo señalado (véase más adelante). El principal objetivo de los anticuerpos neutralizantes de VIH son las proteínas de envoltura gp120 y gp41. El VIH emplea tres mecanismos para evitar las respuestas de neutralización: hipervariabilidad en la secuencia primaria de la envoltura, glucosilación de la envoltura y ocultamiento conformacional de los epítomos de neutralización.

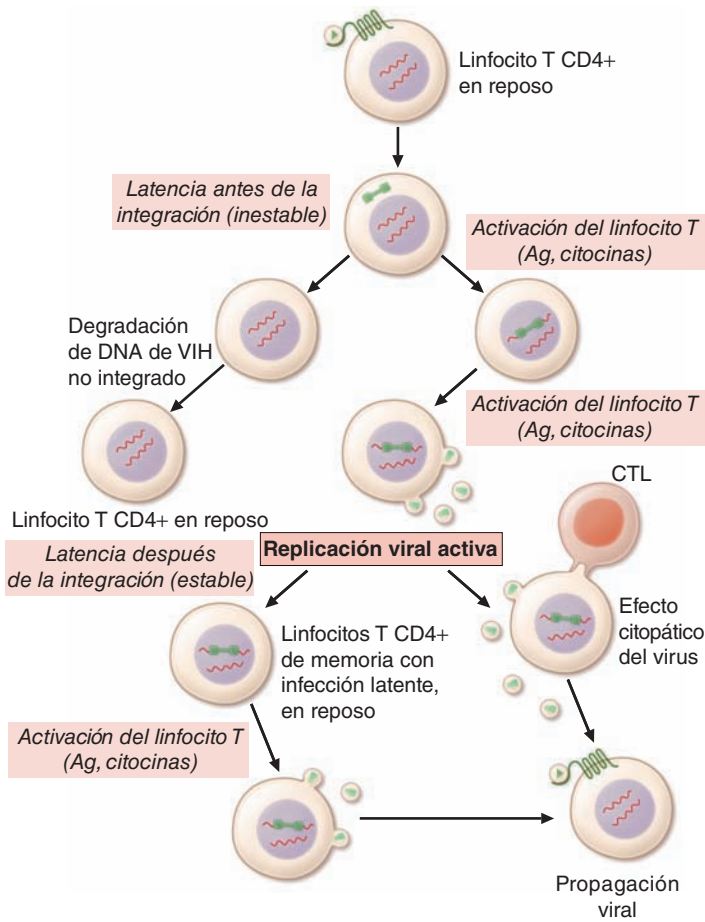
La ayuda de los linfocitos T CD4+ es de importancia crítica para conservar la integridad de las reacciones inmunitarias específicas del antígeno, con mediación tanto humoral como celular. El VIH infecta sobre todo a los linfocitos T CD4+ que le son específicos, de modo que la pérdida de estas reacciones celulares particulares contra el virus tienen consecuencias negativas potencialmente profundas sobre el control inmunitario de la replicación viral. Además, esta pérdida ocurre en etapas tempranas de la evolución de la infección, y estudios en animales indican que 40 a 70% de todos los linfocitos T CD4+ de memoria en GALT se eliminan durante la infección aguda. Otro método de las células infectadas con VIH para escapar de la eliminación por las CTL CD8+ es el secuestro de células infectadas en sitios con privilegios inmunitarios, como el sistema nervioso central (SNC).

Por último, gracias a que el VIH evita ser depurado durante la infección primaria, se puede formar un gran fondo de reserva de células en estado de infección latente que no pueden ser eliminadas por los CTL específicos del virus (véase más adelante). Por ello, a pesar de la potente respuesta inmunitaria y de la intensa regulación negativa de la replicación viral que sigue a la infección primaria, el VIH consigue crear un estado de infección crónica con un grado variable de replicación viral persistente. En la mayor parte de los casos, el paciente evoluciona durante este periodo desde la fase de infección primaria aguda a un estado relativamente prolongado de latencia clínica o actividad latente de la infección (véase más adelante).

### Reservorios de células infectadas por el VIH: obstáculo para la erradicación del virus

Prácticamente todos los individuos infectados por el VIH poseen una reserva de linfocitos T CD4+ en reposo en un estado de infección latente y dicha reserva probablemente actúa al menos como un componente del reservorio viral persistente. La latencia posintegración en estas células consiste en que el provirus VIH se integra en el genoma de la célula y puede permanecer en este estado hasta que la señal de activación impulse la expresión de los VIH transcritos y en último término los virus con poder de replicación. Esta forma de latencia debe distinguirse de la latencia que ocurre antes de la integración cuando el VIH penetra en el interior de una célula T CD4+ en reposo y, en ausencia de una señal de activación, la transcripción inversa del genoma del VIH es limi-





**Figura 189-20** Generación de linfocitos T CD4+ en reposo, con infección latente, en pacientes infectados por el VIH. Véanse los detalles en el texto. Ag, antígeno; CTL, linfocitos T citotóxicos. (Cortesía de TW Chun; con autorización.)

tada. Este periodo de latencia preintegración puede durar horas o días y si no se envía una señal de activación a la célula, el DNA proviral pierde su capacidad para iniciar una infección productiva. Si estas células son activadas, la transcripción inversa sigue adelante hasta completarse y el virus continúa su ciclo de replicación (véase antes en este capítulo y en la figura 189-20). La reserva de células que se hallan en estado de latencia posintegración se establece en forma precoz durante el curso de la infección primaria. A pesar de la supresión de la viremia a  $<50$  copias de RNA del VIH/ml hasta por cinco años mediante combinaciones potentes de diversos antirretrovirales, la reserva de células con infección latente persiste y puede dar lugar a virus capaces de replicarse. Estudios con modelos de proyección (véase más adelante) han estimado que en situaciones de supresión prolongada, se necesitarían de siete a 70 años para que las células infectadas remanentes se eliminen por completo. Además, el reservorio de las células con infección latente se repone nuevamente durante rebotes detectables menores de replicación viral que pueden ocurrir en forma intermitente, durante los niveles bajos de replicación viral persistente que los hace indetectables (véase más adelante) (fig. 189-20), incluso en pacientes en quienes en su mayor parte se tratan de manera exitosa. Pueden existir reservorios de células infectadas con VIH, latentes o en otro estado, en varios compartimientos, incluidos tejido linfóide, sangre periférica y SNC (tal vez en las células del linaje de monocitos/macrófagos), así como en otros sitios aún no identificados. En los últimos años se han realizado intentos para eliminar el VIH en los reservorios virales latentes con el empleo de fármacos que estimulan a los linfocitos T CD4+ en reposo durante la

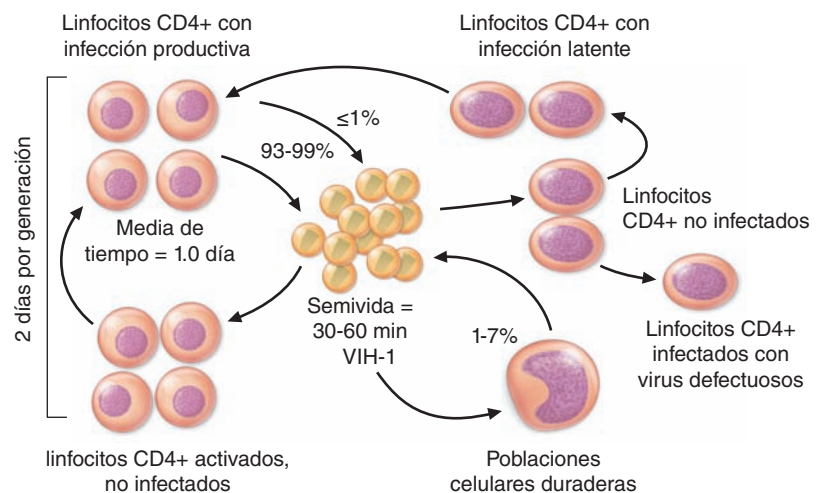
evolución del tratamiento antirretroviral; sin embargo, tales intentos no han tenido éxito. Así, este reservorio persistente de células infectadas en varias etapas de latencia y con cifras bajas de replicación viral persistente es el principal obstáculo para la erradicación del virus en individuos infectados, pese a los resultados clínicos favorables que se han obtenido con el tratamiento antirretroviral.

### Dinámica viral

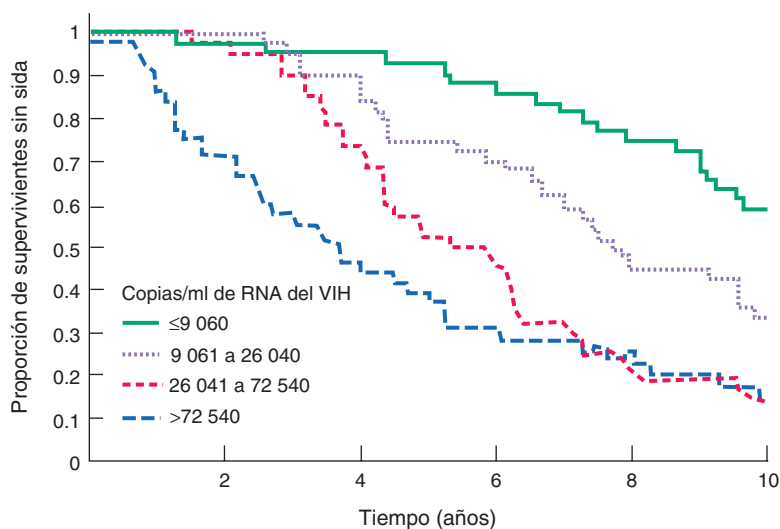
La dinámica de la replicación y el recambio de los virus se han cuantificado en estudios clínicos usando modelos matemáticos sobre un fondo de inhibición de la transcriptasa inversa y la proteasa en individuos infectados por el VIH. El tratamiento con tales fármacos dio por resultado una declinación precipitada en el nivel de la concentración plasmática del virus, que de manera característica se redujo en bastante más de 90% en un plazo de dos semanas. La cantidad de linfocitos T CD4+ en la sangre se incrementó de manera concurrente, lo que sugirió que la muerte de estas células guardaba una relación directa con la magnitud de la replicación viral. Sin embargo, generalmente se acepta que un componente importante del incremento temprano en la cantidad de linfocitos T CD4+ después de iniciado el tratamiento se debe a la redistribución celular hacia la sangre periférica desde otros compartimientos corporales como consecuencia de alteraciones en la activación del sistema inmunitario. Se concluyó, con base en el modelo de la cinética de la declinación viral y la aparición de mutantes resistentes durante el tratamiento, que 93 a 99% de los virus circulantes se había originado en linfocitos T CD4+ recién infectados y de recambio rápido y que entre 1 y 7%, aproximadamente, de estos virus lo había hecho en células que vivían más tiempo, como los monocitos/macrófagos. Una cantidad insignificante de estos virus se había originado en el reservorio de células infectadas de forma latente (fig. 189-21). Se determinó, del mismo modo, que la semivida del virión circulante duraba entre 30 y 60 min y que la de las células infectadas de manera productiva era de un día. Dados los niveles relativamente sostenidos de las concentraciones plasmáticas de los virus y las células infectadas, se tiene la impresión de que cada día se producen y eliminan de la circulación cantidades extremadamente grandes del virus (casi  $10^{10}$  y  $10^{11}$  viriones).

Por añadidura, los datos disponibles sugieren que la duración mínima del ciclo de replicación del VIH-1 *in vivo* es de unos dos días. Otros estudios han demostrado que la disminución de la viremia resultante del tratamiento antirretroviral guarda una correlación estrecha con la reducción de la replicación viral en los ganglios linfáticos, lo que confirma de manera más contundente que el tejido linfóide es el sitio principal de la replicación del VIH así como también el origen principal de la viremia.

El nivel de la viremia estable, llamado *nivel basal viral*, en aproximadamente un año tiene implicaciones pronósticas importantes sobre la progresión de la enfermedad por VIH. Se ha demostrado que las perso-



**Figura 189-21** Dinámica de la infección por el VIH *in vivo*. Véanse los detalles en el texto. (De AS Perelson et al. *Science* 271:1582, 1996.)



**Figura 189-22** Relación entre las concentraciones de virus y la velocidad de progresión de la enfermedad. Curvas de Kaplan-Meier sobre la supervivencia libre de sida estratificadas según los grupos de RNA del VIH-1 (en copias/ml). (De Mellors et al.)

nas con infección por el VIH que tienen un nivel basal viral bajo al cabo de seis meses a un año progresan al sida mucho más lentamente que quienes tienen un nivel basal viral mucho mayor en ese momento (fig. 189-22).

### Latencia clínica en comparación con latencia microbiológica

Con la excepción de los pacientes que no progresan a largo plazo (véase, “Sobrevivientes a largo plazo y pacientes que no progresan a largo plazo” más adelante), el contenido de linfocitos T CD4+ en la sangre disminuye de manera sostenida en quienes se encuentran infectados por el VIH. La reducción de los linfocitos T CD4+ puede ser gradual o repentina y en este último caso suele reflejar un pico significativo en las concentraciones de la viremia en plasma. La mayor parte de los pacientes se encuentra totalmente asintomática mientras está ocurriendo esta declinación progresiva (véase más adelante) y suele decirse que se hallan en un estado de *latencia clínica*. Sin embargo, este término es engañoso; no se refiere a la latencia de la enfermedad, puesto que el progreso es por lo general inexorable durante este periodo. Más aún, la latencia clínica no debe confundirse con la latencia microbiológica, puesto que existe una replicación del virus manifestada por la viremia de bajo nivel en la gran mayoría de los enfermos durante el periodo de latencia clínica. Incluso en los raros individuos que tienen menos de 50 copias de RNA del VIH/ml sin recibir tratamiento, virtualmente siempre existe cierto grado de replicación viral sostenida.

### ENFERMEDAD AVANZADA POR VIH

En los pacientes no tratados o en los que el tratamiento no se ha controlado en forma adecuada la replicación viral, tras un periodo variable que habitualmente se mide en años, el número de linfocitos T CD4+ desciende por debajo de un nivel crítico (menos de 200 células/μl) y la persona se vuelve muy vulnerable a las infecciones oportunistas (fig. 189-17). Por tal motivo, la definición de los casos de sida fue modificada por los CDC para que incluyera también a los individuos con infección por el VIH que tienen un recuento de linfocitos T CD4+ por debajo de dicho nivel (cuadro 189-1). Los pacientes pueden tener síntomas y signos generales o pueden sufrir una enfermedad oportunista repentina sin ningún síntoma anterior, aunque esta última situación es excepcional. La disminución de los linfocitos T CD4+ continúa siendo progresiva e incesante en esta fase. No es raro que el recuento de los linfocitos T CD4+ descienda hasta cifras de tan sólo 10/μl o que llegue incluso a cero. En países donde el tratamiento antirretroviral, la profilaxis y tratamiento de infecciones oportunistas se encuentran fácilmente disponibles para tales pacientes, la supervivencia se incrementa en forma

espectacular incluso en etapas avanzadas de la enfermedad. Por el contrario, los pacientes no tratados que progresan a la forma más grave de inmunodeficiencia por lo general fallecen por infecciones oportunistas o por neoplasias (véase más adelante).

### SOBREVIVIENTES A LARGO PLAZO Y PACIENTES QUE NO PROGRESAN A LARGO PLAZO

Es importante distinguir entre los términos *sobrevivientes a largo plazo* y *pacientes que no progresan a largo plazo*. Los pertenecientes a este último grupo son, por definición, sobrevivientes a largo plazo; sin embargo, no siempre sucede lo contrario. Las predicciones de un estudio que se anticipó a la disponibilidad del tratamiento antirretroviral eficaz permitieron calcular que cerca de 13% de los varones homosexuales y bisexuales que se infectaron a edad temprana se conservan libres del sida clínico durante más de 20 años. Es probable que muchas de estas personas hayan tenido progresión en el grado de inmunodeficiencia, pero ciertamente sobrevivieron por un periodo considerable. Con el advenimiento del tratamiento antirretroviral eficaz, la supervivencia de las personas infectadas con VIH ha aumentado drásticamente. Al inicio de la epidemia de sida, antes de que hubiera tratamiento, si un paciente se presentaba con una infección oportunista que pusiera en peligro su vida, la mediana de supervivencia era 26 semanas desde el momento de la presentación. Hoy en día, un sujeto de 20 años de edad infectado con VIH en un país de ingresos altos que recibe tratamiento apropiado con cART puede esperar vivir al menos 50 años, según las proyecciones del modelo matemático. En presencia de cART, la supervivencia de largo plazo es cada vez más frecuente. Las definiciones de sujetos sin progreso en el largo plazo han variado mucho con los años, por lo que esos individuos forman un grupo heterogéneo. Los sujetos sin progresión de largo plazo se describieron por primera vez en los años 1990. Originalmente, los que se clasificaban en este grupo eran los que habían estado infectados por el VIH durante un largo periodo (10 años o más), que tenían recuentos estables de linfocitos T CD4+ dentro de límites normales durante varios años y que no habían recibido tratamiento retroviral. Entre 5 a 15% de las personas infectadas con VIH quedaron en esta categoría más amplia de sujetos sin progresión. Sin embargo, este grupo era bastante heterogéneo y con el tiempo, un porcentaje significativo de estas personas tuvo progresión, al final necesitaron tratamiento. En este grupo amplio se identificó un subgrupo mucho más pequeño de testigos “élite” o sin progresión; constituían 1% de las personas infectadas con VIH. Por definición, el grupo testigo élite tiene viremia extremadamente baja y cifras normales de linfocitos T CD4+. Vale la pena señalar que algunas de sus respuestas inmunitarias específicas contra VIH son sólidas y muy superiores a las de los sujetos infectados con progresión. En este grupo testigo élite, ciertos haplotipos HLA clase I tienen una representación exagerada, sobre todo HLA B57-01 y HLA B27-05. Fuera del subgrupo de testigos élite, está demostrado que varios factores genéticos más participan en mayor o menor medida en el control de la replicación viral y por tanto, en la velocidad de progresión de la enfermedad por VIH (véase Factores genéticos en la patogenia del VIH, más adelante).

### ÓRGANOS LINFÓIDES Y PATOGÉNESIS DEL VIH

Sin importar la vía de ingreso del VIH a la célula, los tejidos linfoides son los sitios anatómicos principales para el establecimiento de la infección por este virus y para su propagación. A pesar del empleo de mediciones de la viremia para determinar la magnitud de la actividad patológica, la replicación del virus ocurre sobre todo en el tejido linfoide y no en la sangre; de hecho, la magnitud de la concentración plasmática (viremia) del virus refleja directamente su producción en el tejido linfoide.

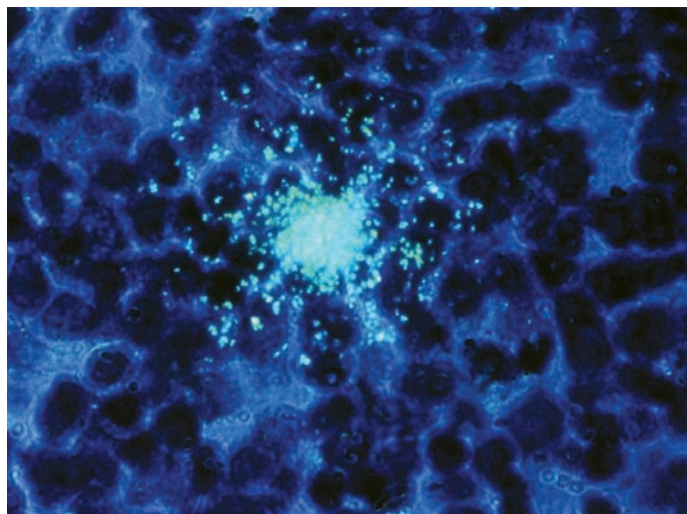
Algunos pacientes presentan adenopatías linfáticas, generalizadas, progresivas, en las primeras etapas de la infección; otros muestran adenopatías transitorias de intensidad variable. Las adenopatías reflejan la activación celular y la respuesta inmunitaria del tejido linfoide frente al virus y en general se caracterizan por una hiperplasia folicular o de los centros germinales. La afección ganglionar es un denominador común



de prácticamente todos los pacientes con infección por el VIH, incluso de aquéllos que no tienen adenopatías fácilmente detectables.

El examen simultáneo del tejido linfoide y la sangre periférica de pacientes y monos durante las diversas etapas de las infecciones por VIH y SIV, respectivamente, ha arrojado mucha luz sobre la patogénesis de la enfermedad por el VIH. En la mayor parte de los estudios originales en seres humanos, los ganglios linfáticos periféricos se utilizaron en forma predominante como la fuente de tejido linfoide. Estudios más recientes en simios y seres humanos se han dirigido a GALT, donde ocurre el brote inicial de replicación en asociación con una reducción notable en el número de linfocitos T CD4+. En estudios detallados en tejidos de ganglios linfáticos periféricos, con el empleo de la combinación de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) para DNA de VIH y RNA de VIH en tejidos y plasma, hibridación *in situ* para RNA de VIH y la microscopía electrónica y de luz ha surgido la siguiente información. Durante la infección aguda por VIH hay cifras elevadas de viremia plasmática originada primeramente por la replicación viral en GALT con diseminación del virus a tejido linfoide periférico, donde está demostrada la replicación viral amplia en células individuales. Ocurre un grado profundo de activación celular (véase más adelante) que se refleja en la hiperplasia de los centros germinales y foliculares. En este momento se encuentran viriones extracelulares atrapados en cantidades copiosas en las ramas de las células dendríticas foliculares (FDC, *follicular dendritic cells*) en los centros germinales de los ganglios linfáticos. Los viriones que cuentan con componentes de complemento ligados en sus superficies se unen a la superficie de las FDC a través de las interacciones con los receptores del complemento y posiblemente a través de los receptores Fc que se unen a los anticuerpos que están unidos a los viriones. La hibridación *in situ* revela la expresión del virus en las células individuales del área paracortical y, en menor grado, del centro germinativo (fig. 189-23). La persistencia de virus atrapados después de la transición entre la infección aguda y la crónica refleja, probablemente, un estado sostenido por medio del cual el virus atrapado cambia y queda reemplazado por nuevos viriones, que se producen de manera continua en mayor o menor grado en cada paciente de manera particular. Los virus atrapados, ya sea la totalidad del virión o la cubierta vacía, sirven como activadores continuos de los linfocitos T CD4+, lo que favorece la replicación viral.

Durante el estadio precoz de la enfermedad por el VIH, la estructura de los centros germinales está conservada en general y llega incluso a ofrecer un aspecto hiperplásico por la proliferación celular local (por linfocitos B en su mayor parte) y al reclutamiento en los ganglios de varias clases de células (linfocitos B, linfocitos T CD4+ y CD8+). Por microscopía electrónica se demuestra un fino entramado de FDC provistas de expansiones digitiformes muy largas que recubren práctica-



**Figura 189-23** VIH en el ganglio linfático de un individuo infectado. Una célula infectada con VIH expresa RNA de VIH por hibridación *in situ* con el empleo de una sonda molecular radiomarcada. Original  $\times 500$ . (Adaptada de G Pantaleo AS Fauci.)

mente todos los linfocitos de los centros germinales. Puede verse a los viriones extracelulares adheridos a esas expansiones, aunque las FDC parecen estar bastante indemnes. La función normal de las FDC consiste en atrapar a los antígenos y presentarlos a los linfocitos B, además de contribuir a la aparición de los linfocitos B de memoria. Pero en el caso del VIH, los viriones atrapados sirven de estímulo persistente para la activación celular y dan lugar a la secreción de citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL) 1 $\beta$ , el factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*)  $\alpha$  y la IL-6, que pueden regular positivamente la replicación viral en las células infectadas (véase más adelante). Además, aunque los virus atrapados están rodeados por una capa de anticuerpos neutralizantes, se ha comprobado que estos viriones siguen siendo infecciosos para los linfocitos T CD4+ mientras estén fijados a las expansiones de las FDC. Los linfocitos T CD4+ que emigran al interior del centro germinal para ayudar a los linfocitos B a desarrollar una respuesta inmunitaria específica contra el VIH son, por tanto, vulnerables a la infección por esos viriones atrapados. Así, en la infección por el VIH, el funcionamiento normal del sistema inmunitario, que contribuye a eliminar los virus y a crear una respuesta inmunitaria específica, también puede tener consecuencias nocivas.

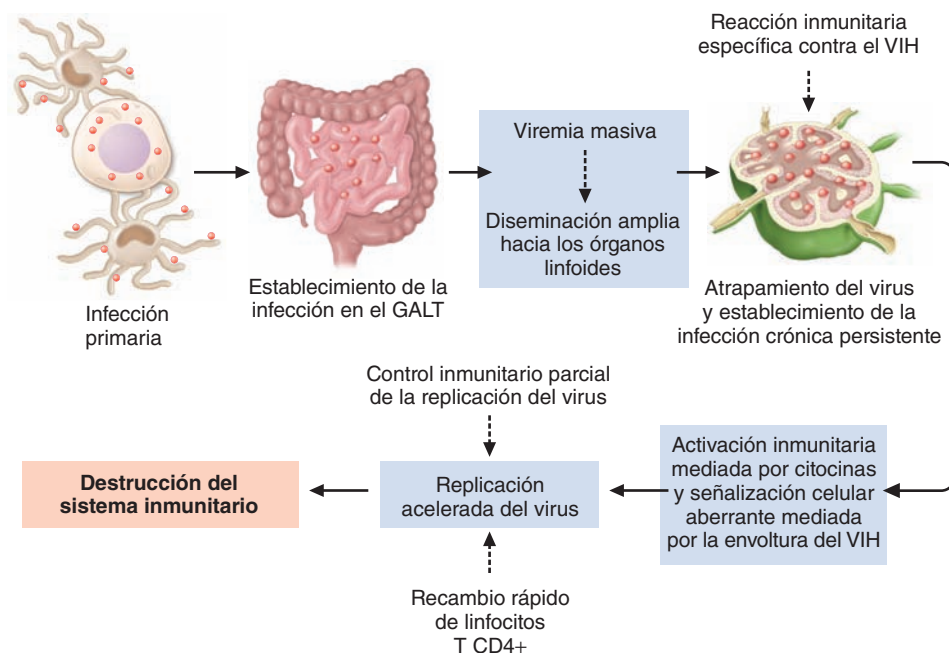
Conforme la enfermedad progresa, la estructura de los centros germinales comienza a desmoronarse. Con el microscopio electrónico se descubren organelas hinchadas y se inicia la muerte celular de las FDC. Siguen sin estar claros los mecanismos de la muerte de las FDC; no hay indicios por microscopía electrónica de replicación viral abundante ni de salida de viriones en gran cantidad. Este proceso de muerte de las FDC se acompaña del depósito de colágeno, lo que produce daño irreparable a los centros germinativos. Conforme la enfermedad progresa y alcanza un estadio avanzado, se produce una destrucción completa de la estructura de los centros germinales acompañada de la desaparición del entramado de las FDC y de disminución masiva de las FDC. En este momento, los ganglios están “quemados”. Esta destrucción del tejido linfoide complica la inmunodeficiencia de la enfermedad por el VIH y contribuye tanto a la incapacidad para controlar la replicación del VIH (que suele conducir a concentraciones elevadas del virus en el plasma en el paciente que no ha recibido tratamiento o que ha recibido una terapéutica inadecuada) y a la incapacidad para desarrollar una respuesta inmunitaria suficiente para frenar el ataque de los patógenos oportunistas. En la figura 189-24 se ilustran los acontecimientos que ocurren desde la infección primaria hasta la destrucción en última instancia del sistema inmunitario. En fechas recientes, estudios en primates no humanos y algunos estudios en seres humanos, examinaron el GALT en varias etapas de la enfermedad por VIH. En el GALT, el nivel basal de activación combinado con la activación celular medido por el virus dio origen a la infección y eliminación de casi 50 a 90% de los linfocitos T CD4+ en el intestino. La extensión de este daño temprano en GALT, que incluye un componente mayor del tejido linfoide en el cuerpo, participa para establecer la potencial recuperación inmunitaria del subgrupo de células de memoria.

#### ■ ACTIVACIÓN INMUNITARIA, INFLAMACIÓN Y PATOGENIA DE VIH

La activación del sistema inmunitario es un componente esencial de cualquier reacción inmunitaria a un antígeno extraño. Sin embargo, la activación inmunitaria y la inflamación, que pueden considerarse anormales en los sujetos infectados con VIH, tienen una función crucial en la patogenia de la enfermedad por VIH y otros trastornos crónicos vinculados con ésta. La activación inmunitaria y la inflamación en personas con VIH contribuyen de manera sustancial a: 1) la replicación de VIH, 2) la inducción de la disfunción inmunitaria y 3) la mayor incidencia de trastornos crónicos relacionados con la activación inmunitaria persistente y la inflamación (cuadro 189-3).

**Inducción de la replicación de VIH por activación inmunitaria anormal** El sistema inmunitario normalmente se encuentra en un estado homeostático, en espera de las perturbaciones producidas por los estímulos antígenos extraños. Una vez que la reacción inmunitaria hace frente a un antígeno y lo ha eliminado, vuelve a su estado relativamente latente (cap. 314). Por lo general, esto no sucede así en la infección por VIH, en la que sin tratamiento, la replicación viral siempre es persistente, con





**Figura 189-24** Fenómenos que se producen como consecuencia de la infección primaria por el VIH pasando por la aparición de la infección persistente crónica hasta la destrucción final del sistema inmunitario. Véanse los detalles en el texto. CTL, linfocitos T citotóxicos; GALT, tejido linfóide intestinal.

muy pocas excepciones, y la activación inmunitaria es persistente. El VIH se replica de manera más eficiente en linfocitos T CD4+ activados; en la infección por VIH, la activación crónica brinda a la célula los sustratos necesarios para la replicación viral persistente durante toda la evolución de la enfermedad, sobre todo en pacientes no tratados y en grados variables, incluso en ciertas personas que reciben cART cuya viremia se suprime por debajo del nivel detectable con pruebas estándar. Desde el punto de vista virológico, aunque las células CD4+ pueden estar infectadas con VIH, la transcripción inversa, integración y diseminación viral son mucho más eficientes en las células activadas. Asimismo, la activación celular induce la expresión del virus en las células con infección latente. En esencia, la activación inmunitaria y la inflamación proporcionan los mecanismos que impulsan la replicación de VIH. Además de los factores endógenos, entre ellos las citocinas, otros factores exógenos, como diversos microorganismos relacionados con la activación celular incrementada, pueden fomentar la replicación del VIH y, por este motivo, tener efectos de importancia sobre la patogénesis de este virus. La coinfección o la cotransfección simultánea de las células por el VIH y otros virus o genes virales han demostrado que pueden incrementar la expresión del VIH a otros diversos virus, como HSV de

muy elevada en los sujetos que experimentan TB activa, en comparación con los niveles previos a la tuberculosis y los observados después del tratamiento de ésta con buenos resultados. Esta situación es similar en la interacción entre VIH y parásitos del paludismo (cap. 210). La infección aguda por VIH en individuos infectados con *Plasmodium falciparum* incrementa la carga viral, en tanto que el tratamiento eficaz contra el paludismo la reduce.

**Translocación microbiana y activación inmunitaria persistente** Un mecanismo propuesto de activación inmunitaria persistente implica la interrupción de la barrera mucosa en el intestino por la replicación de VIH y la alteración del tejido linfóide submucoso. Como resultado de esta irrupción, aumentan los productos, sobre todo el lipopolisacárido (LPS), de las bacterias que se trasladan desde la luz intestinal a través de la mucosa dañada y a la circulación, lo que induce una activación inmunitaria sistémica e inflamación persistentes. Este efecto puede perdurar incluso después que la carga viral se reduce a <50 copias/ml con el cART. Se cree que la deficiencia de GALT de los linfocitos T productores de IL-17, encargados de la defensa contra las bacterias extracelulares y hongos, también contribuye a la patogénesis del VIH.

**La activación inmunitaria e inflamación persistentes inducen disfunción inmunitaria** El estado activado en la infección por VIH se refleja por la hiperactivación de los linfocitos B que causa hipergammaglobulinemia; aumento del recambio de linfocitos; activación de monocitos; expresión de los marcadores de la activación en los linfocitos T CD4+ y CD8+; aumento de la apoptosis celular relacionada con la activación aumentada; hiperplasia de ganglios linfáticos, sobre todo en fases tempranas de la enfermedad; aumento en la secreción de citocinas proinflamatorias, en especial IL-6; elevación en la concentración de proteína C reactiva de alta sensibilidad, fibrinógeno, dímero D, neopterin, microglobulina-β<sub>2</sub>, interferón lábil al ácido, receptores (R) solubles para IL-2, sTNFR, sCD27 y sCD40L; y fenómenos autoinmunitarios (véase Fenómenos autoinmunitarios, más adelante). Incluso en ausencia de infección directa de una célula blanco, las proteínas de la envoltura del virión del VIH pueden interactuar con los receptores celulares (moléculas CD4 y receptores para quimiocina) y emiten potentes señales de activación que producen flujo de calcio; fosforilación de ciertas proteínas participantes en la transducción de la señal; localización conjunta de proteínas citoplásmicas, incluidas las participantes en el tráfico celular; disfunción

**CUADRO 189-3** Trastornos relacionados con activación inmunitaria e inflamación persistentes en pacientes con infección por VIH

- Síndrome de envejecimiento acelerado
- Fragilidad ósea
- Cánceres
- Enfermedad cardiovascular
- Diabetes
- Enfermedad renal
- Enfermedad hepática
- Disfunción neurocognitiva

inmunitaria; y en ciertas circunstancias, apoptosis. Desde el punto de vista inmunitario, la exposición crónica del sistema inmunitario a un determinado antígeno por un largo periodo puede, en último término, causar incapacidad para mantener una respuesta inmunitaria suficiente frente a dicho antígeno. En muchas infecciones virales crónicas, lo que incluye infección por VIH, la viremia persistente se asocia con “agotamiento funcional” y apoptosis de linfocitos T específicos para el virus. Se ha demostrado que este fenómeno puede estar mediado, al menos en parte, por el compromiso de PD-1, el cual se expresa en gran medida en la mayor parte de los linfocitos T específicos para VIH, con sus ligandos (PD-L1 y PD-L2) sobre las células presentadoras de antígeno y células epiteliales, lo que produce anergia o muerte de los linfocitos T (véase antes). Asimismo, la capacidad del sistema inmunitario para responder a una gran diversidad de antígenos puede quedar afectada si las células inmunocompetentes se mantienen en un estado de activación crónica.

Tales efectos nocivos de la activación inmunitaria crónica sobre la progresión de la enfermedad por VIH están bien establecidos. Al igual que la mayor parte de trastornos con exposición persistente al antígeno, el hospedador debe mantener una activación suficiente de respuestas específicas contra antígenos (VIH) pero también puede prevalecer una activación excesiva y un posible daño inmunitario a los tejidos. Ciertos estudios sugieren que los mecanismos de inmunodepresión normal que actúan para mantener la activación hiperinmunitaria, en particular CD4+, FoxP3+, linfocitos T reguladores CD25+ (T-regs) pueden ser disfuncionales o reducirse en número en el contexto de enfermedad avanzada por virus de inmunodeficiencia humana.

**Trastornos médicos relacionados con activación inmunitaria e inflamación persistentes en la enfermedad por VIH** Como la supervivencia de las personas infectadas con VIH ha aumentado, está claro que varias complicaciones médicas no identificadas antes se relacionan con la enfermedad por VIH y que éstas se vinculan con la activación inmunitaria e inflamación crónicas (cuadro 189-3). Tales complicaciones pueden aparecer incluso después de años de control adecuado de la replicación viral (carga viral plasmática en niveles indetectables). Es importante señalar la disfunción de las células endoteliales y su relación con la enfermedad cardiovascular. Otros trastornos crónicos que se han informado incluyen fragilidad ósea, ciertos cánceres, disfunción inmunitaria persistente, diabetes, nefropatía, enfermedad hepática y disfunción cognitiva, lo que presenta un cuadro general de envejecimiento acelerado.

### Apoptosis

La *apoptosis* es una forma de muerte celular programada que constituye un mecanismo normal para la eliminación de las células que han quedado exhaustas tras la organogénesis y la proliferación celular que ocurre durante una reacción inmunitaria normal (cap. 314). La apoptosis depende de manera estricta de la activación celular y la activación celular aberrante que ocurre como consecuencia de la enfermedad por el VIH se correlaciona con un estado elevado de apoptosis. El VIH puede poner en marcha las vías de la apoptosis dependiente e independiente de Fas. Los mecanismos involucrados en este proceso comprenden la regulación positiva de Fas y del ligando Fas, la regulación al alza de la caspasa 1 y la caspasa 6, la regulación negativa de la proteína antiapoptótica Bcl-2 y la activación de las cinasas dependientes de ciclina. Ciertos productos génicos virales, como Env, Tat y Vpr, se han vinculado con una mayor vulnerabilidad a la apoptosis. En cambio, se demostró que Nef posee propiedades antiapoptóticas. En diversos estudios, incluidos los que examinan el tejido linfoidal, se ha demostrado que la infección por el VIH aumenta la tasa de la apoptosis y que este fenómeno se observa en los linfocitos “expectantes”, como los T CD8+, B y también en los linfocitos T CD4+. La intensidad de la apoptosis se correlaciona con el grado de activación general del sistema inmunitario y no con el estadio de la enfermedad ni con la carga viral. Es probable que la apoptosis de las células inmunocompetentes contribuya a las alteraciones inmunitarias de la enfermedad por VIH.

### Fenómenos autoinmunitarios

Los fenómenos autoinmunitarios que habitualmente se producen en individuos con infección por el VIH reflejan, al menos en parte, la acti-

vación crónica del sistema inmunitario, además del mimetismo molecular de los componentes virales. Aunque tales fenómenos suelen ocurrir sin que haya una enfermedad autoinmunitaria, se han descrito numerosas manifestaciones clínicas que pueden acompañar al estado de autoinmunidad (véase Enfermedades inmunitarias y reumatológicas, más adelante). Los fenómenos autoinmunitarios consisten en los anticuerpos dirigidos contra los linfocitos y, con menos frecuencia, contra las plaquetas y los neutrófilos. Los anticuerpos antiplaquetarios tienen algún interés clínico, ya que pueden contribuir a la trombocitopenia de la enfermedad por VIH (véase más adelante). Se han descrito anticuerpos contra los componentes citoplasmáticos y nucleares de las células, así como anticuerpos anticardiolipina contra las moléculas CD4, CD43 y C1q-A, contra las regiones variables de las cadenas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  del receptor del linfocito T, Fas, colágeno desnaturalizado e IL-2. Además se publicó la existencia de autoanticuerpos frente a diversas proteínas séricas, como albúmina, inmunoglobulina y tiroglobulina. Existen reacciones antigénicas cruzadas entre las proteínas del VIH (gp120 y gp41) y los determinantes antigénicos de la clase II del MHC; en la infección por VIH se han descrito anticuerpos dirigidos contra el MHC clase II. En potencia, estos anticuerpos podrían producir la eliminación de las células MHC clase II a través de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC, *antibody-dependent cellular cytotoxicity*), aunque no se ha demostrado con claridad que esto ocurra (cap. 314). Además, existen regiones de homología entre las glucoproteínas de la envoltura de VIH e IL-2, así como con las moléculas del MHC de clase I. Hay informes de aumento en la ocurrencia, exacerbación o ambos de ciertas enfermedades autoinmunitarias en la infección con VIH; estas enfermedades incluyen psoriasis, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad de Graves, síndrome por anticuerpos antifosfolípidos y cirrosis biliar primaria. Con el uso amplio del tratamiento antirretroviral eficaz, se ha vuelto más común un *síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria* (IRIS, *immune reconstitution inflammatory syndrome*). Es un fenómeno autoinmunitario que se caracteriza por deterioro paradójico del estado clínico, que suele limitarse a un órgano en particular, en individuos en quienes se ha iniciado en fecha reciente el tratamiento antirretroviral. Se asocia con reducción en la carga viral y recuperación al menos parcial de la respuesta inmunitaria, por lo común asociado con incremento en el recuento de linfocitos T CD4+. La inmunopatogenia parece estar relacionada con incremento en la respuesta inmunitaria contra antígenos residuales que suelen ser microbianos y que se observan con frecuencia con infecciones subyacentes por *Mycobacterium tuberculosis* y criptococosis. Este síndrome se revisa con mayor detalle más adelante en este capítulo.

### ■ CITOCINAS EN LA PATOGENIA DEL VIH

El sistema inmunitario está regulado en su aspecto homeostático por un complejo entramado de citocinas inmunorreguladoras que son pleiotrópicas y redundantes y que actúan en forma autocrina y paracrina. Se expresan de forma constante incluso en los periodos de aparente inactividad del sistema inmunitario. Cuando un estímulo antigénico altera el sistema inmunitario, la expresión de las citocinas aumenta en grado variable (cap. 314). Se ha demostrado que las citocinas de importancia en la estructura inmunorreguladora desempeñan una función principal guiando la expresión del VIH *in vitro*. También se demostró una potente modulación de la expresión del VIH bien manipulando las citocinas endógenas o añadiendo citocinas exógenas a los cultivos. Con los métodos citados se observó que las citocinas inductoras de la expresión del VIH son: IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-12, el TNF- $\alpha$  y el TNF- $\beta$ , el factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF, *macrophage colony-stimulating factor*) y el factor estimulador de colonias de macrófagos-granulocitos (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*). También se demostró que la IL-18 participa en el desarrollo del síndrome de lipodistrofia relacionado con VIH. De todas ellas, las que inducen de forma más constante y enérgica la expresión del VIH son las *citocinas proinflamatorias* TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6. Los interferones (IFN)  $\alpha$  y  $\beta$  inhiben la replicación del VIH, mientras que el factor transformador del crecimiento (TGF, *transforming growth factor*)  $\beta$ , las IL-4, IL-10 y el IFN- $\gamma$  pueden unas veces inducir y otras inhibir la expresión del VIH, según el sistema afectado. Las *CC-quimiocinas* RANTES (CCL5), la proteína inflamatoria de macrófagos (MIP, *macrophage inflammatory*

protein)-1 $\alpha$  (CCL3) y la MIP-1 $\beta$  (CCL4) (cap. 314) inhiben la infección y propagación de las cepas R5 del VIH-1, mientras que el *factor derivado de células del estroma* (SDF, *stromal cell-derived factor*) 1 inhibe la infección y propagación de las cepas X4 (véase más adelante). Se ha demostrado que la familia de citocinas de la defensiva  $\alpha$  inhibe a los virus tanto R5 como X4 y también se demostró que la replicación del VIH es suprimida por otros factores que aún no se han caracterizado por completo.

Los mecanismos moleculares de la regulación del VIH que mejor se conocen son los del TNF- $\alpha$ , que activan a las proteínas del NF- $\kappa$ B que actúan como activadoras transcripcionales de la expresión del VIH. Se cree que el efecto inductor del VIH que posee la IL-1 $\beta$  ocurre a nivel de la transcripción viral de un modo independiente del NF- $\kappa$ B. La IL-6, el GM-CSF y el IFN- $\gamma$  regulan principalmente la expresión del VIH a través de mecanismos postranscripcionales. En las personas con infección por VIH se han encontrado concentraciones elevadas de TNF- $\alpha$  y de IL-6 en plasma y líquido cefalorraquídeo (LCR) y una mayor expresión del TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  y de la IL-6 en los ganglios linfáticos. El mecanismo por el cual las quimiocinas CC RANTES (CCL5), MIP-1 $\alpha$  (CCL3) y MIP-1 $\beta$  (CCL4) inhiben la infección de las cepas R5 del VIH o SDF-1 bloquea las cepas X4 del VIH, incluye el bloqueo de la unión del virus con sus correceptores, el receptor de la quimiocina CC (CCR5) y el receptor de la quimiocina CXC (CXCR4), respectivamente (véase antes y más adelante en este capítulo). Sin embargo, varias quimiocinas CC, lo que incluye CCL3, CCL4 y CCL5 inducen señales intracelulares que en realidad incrementan la infección por cepas X4 del virus tanto en la entrada del virus como después de ésta. No se comprende por completo el mecanismo por el cual otros factores mal identificados inhiben la replicación (véase antes).

El bloqueo de las citocinas endógenas inducidas por VIH o la adición de inhibidores de las citocinas supresoras de VIH en cultivos de sangre periférica y de células mononucleares de ganglios linfáticos de individuos infectados con VIH demostró que la replicación del virus tiene control estricto por las citocinas endógenas que actúan en forma sinérgica y de manera autocrina y paracrina, similar a su función fisiológica en la regulación del sistema inmunitario. El nivel neto de replicación viral en un individuo infectado con VIH refleja, al menos en parte, un equilibrio entre los factores del hospedador de inducción y supresión, mediados en forma predominante por las citocinas. Por último, la secreción de ciertas citocinas proinflamatorias e inmunorreguladoras es consecuencia de la activación inmunitaria anormal vinculada con la infección por VIH y de un mecanismo de propagación del proceso de activación celular anormal (véase Activación inmunitaria, inflamación y patología de VIH, antes).

### ■ RECAMBIO DE LINFOCITOS EN LA INFECCIÓN POR EL VIH

Los sistemas inmunitarios de los pacientes infectados por el VIH se caracterizan por un incremento profundo del recambio de linfocitos que se reduce de manera inmediata con el tratamiento antirretroviral cART. Los estudios en que se ha empleado la marcación *in vivo* o *in vitro* de los linfocitos durante la fase S del ciclo celular han demostrado una correlación firme entre el grado de recambio de los linfocitos y las concentraciones plasmáticas de RNA del VIH. Este incremento del recambio se produce en los linfocitos T CD4+ y CD8+, al igual que en los linfocitos B, y puede observarse en la sangre periférica y el tejido linfoide. Los modelos matemáticos derivados de estos datos sugieren que puede considerarse a la reserva linfoide como constituida por subpoblaciones de células distintas desde el punto de vista dinámico que se ven afectadas de manera diferencial por esta infección específica. Una consecuencia mayor de la infección por el VIH parece ser un cambio de las células de una reserva al parecer en estado de reposo en otra con una tasa de recambio más elevada. Probablemente una consecuencia de esta tasa de recambio acelerada sea la mortalidad celular más aumentada. Sigue motivando controversias la función que desempeña el timo en la homeostasia celular y la patogénesis del VIH en los linfocitos T del ser humano adulto. Aunque algunos datos señalan una función muy importante del timo en la conservación de los números de linfocitos T y sugieren que el trastorno de la función de esta glándula puede ser la causa de las disminuciones de los linfocitos T CD4+ que se observan cuando hay infección por el VIH, en otros estudios se ha concluido que el timo tiene

una función menor en la patogénesis de este virus. Entre los datos que se inclinan en favor de una función importante del timo están aquellos que ponen de manifiesto un aumento en los niveles de los círculos de escisión de los receptores de linfocitos T (TREC, *T cell receptor excision circles*) luego de que se inició el tratamiento antirretroviral. Los TREC son productos de desecho del desarrollo de los linfocitos T y representan fragmentos episomales del DNA que se escinden durante el reacomodo del gen de los receptores de linfocitos T (cap. 314). Las concentraciones de TREC son el resultado neto de los cambios en la producción tímica de linfocitos T y del recambio de éstas. El aumento de la producción tímica, la disminución del recambio de linfocitos T o ambas cosas tendrán como consecuencia un aumento en las concentraciones de TREC. Aunque no hay duda de que estas últimas aumentan después de iniciarse el tratamiento antirretroviral, no se ha aclarado si ésta es una consecuencia del aumento de la secreción de células por el timo o de la reducción del recambio de linfocitos T.

### ■ PARTICIPACIÓN DE RECEPTORES VIRALES Y CORRECEPTORES EN LA PATOGENIA DE VIH

Como se mencionó antes, el VIH-1 utiliza dos correceptores principales junto con CD4 para unirse, fusionarse y penetrar a las células afectadas; éstos son CCR5 y CXCR4, que también son receptores para ciertas quimiocinas endógenas. Las cepas de VIH que usan CCR5 como correceptor se denominan *virus R5*; las que utilizan el CXCR4 son llamadas *virus X4*. Muchas cepas virales muestran un *tropismo doble*, porque utilizan tanto los correceptores CCR5 como los CXCR4 y se denominan *virus R5X4*.

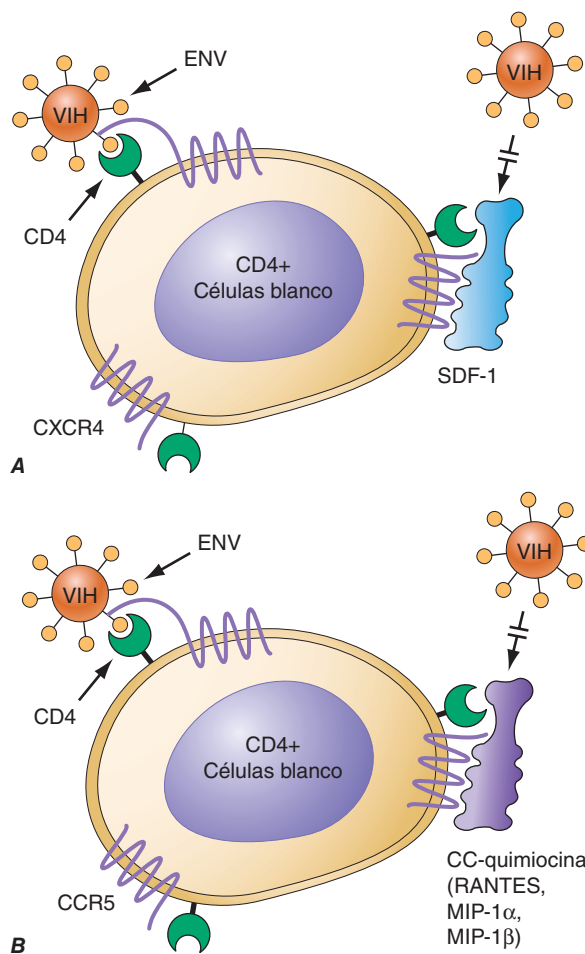
Los ligandos naturales de las quimiocinas para los principales correceptores del VIH pueden bloquear con facilidad la entrada del virus. Por ejemplo, las CC-quimiocinas RANTES (CCL5), MIP-1 $\alpha$  (CCL3) y MIP-1 $\beta$  (CCL4), que son los ligandos naturales para el CCR5, bloquean la entrada de los virus R5, mientras que SDF-1, el ligando natural para el CXCR4, bloquea la entrada de los virus X4. El mecanismo de inhibición de la entrada viral consiste en una inhibición amplia de la unión que no depende de la transducción de la señal (fig. 189-25).

El virus que se transmite casi invariablemente es un virus R5 que predomina en las primeras fases de la enfermedad por el VIH. En cerca de 40% de las personas infectadas por el VIH existe una transición hacia un predominio de los virus X4 que se asocia con una progresión relativamente rápida de la enfermedad. Sin embargo, dicha progresión en al menos 60% de las personas infectadas mantiene un predominio de virus R5. Cabe señalar que estos virus de clase C, a diferencia de otros subgrupos, casi nunca cambian del tropismo CCR5 al tropismo CXCR4; no está clara la razón para esta diferencia.

La base del tropismo de las diferentes glucoproteínas de la envoltura por el CCR5 o el CXCR4 guarda una relación con la capacidad de la cubierta del VIH, incluida la región variable (asa V3) de la gp120, de interactuar con estos correceptores. A este respecto, la unión de la gp120 a la molécula CD4 induce un cambio de adaptación en la gp120 que aumenta su afinidad por el CCR5 (véase antes). Por último, los virus R5 tienen mayor capacidad de infectar a los monocitos/macrófagos y células de la microglia del cerebro (véase “Neuropatología” más adelante).

**La integrina  $\alpha$ 4 $\beta$ 7 y la transmisión mucosa de VIH** Se publicó la existencia de un receptor recién identificado para VIH; este receptor no es necesario para la unión y fusión del virus con los linfocitos célula T CD4+ blanco ni para la replicación viral, pero es probable que tenga una participación importante en la transmisión de VIH en las superficies mucosas, como el aparato genital y el intestino. La integrina  $\alpha$ 4 $\beta$ 7, que es el receptor de *homing* intestinal para los linfocitos T periféricos, se une en su forma activada a un tripéptido específico en el asa V2 de gp120, lo que induce la activación rápida del antígeno 1 relacionado con la función de leucocitos (LFA-1), la integrina central en el establecimiento de las sinapsis virológicas, lo cual facilita la diseminación eficiente de VIH de una célula a otra. Ya se demostró que los linfocitos T CD4+  $\alpha$ 4 $\beta$ 7<sup>alto</sup> son más susceptibles a la infección productiva que los linfocitos T CD4+  $\alpha$ 4 $\beta$ 7<sup>baja-neg</sup> porque dicho subtipo celular está enriquecido con linfocitos T CD4+ con actividad metabólica que son CCR5<sup>alta</sup>. Tales células se encuentran en las superficies mucosas del intestino y aparato genital. Un





**Figura 189-25** Modelo de la función de los correceptores CXCR4 y CCR5 en la unión y la entrada eficaz de las cepas X4 (A) y R5 (B), respectivamente, del VIH-1 en las células diana CD4+. Se puede bloquear este primer fenómeno del ciclo vital del virus al inhibir la unión al correceptor por el ligando normal del receptor en cuestión. El ligando de CXCR4 es un factor derivado de las células del estroma (SDF-1); los ligandos de CCR5 son RANTES, MIP-1 $\alpha$  y MIP-1 $\beta$ .

hecho importante es que se demostró que el virus que se transmite durante la exposición sexual se une con mucha más eficiencia a  $\alpha 4\beta 7$  que el virus que se diversifica con el tiempo a partir del virus transmisor mediante mutación, sobre todo por acumulación de sitios de glucosilación (véase Fenómenos tempranos en la infección por VIH: infección primaria y diseminación inicial del virus, antes).

### ■ CÉLULAS DIANA (OBJETIVO) DEL VIH

Aunque los linfocitos T CD4+ y los CD4+ de la estirpe de los monocitos son las principales dianas del VIH, prácticamente todas las células que expresan la molécula CD4 y las moléculas del correceptor (véase antes y más adelante) tienen el potencial de infectarse con el VIH. Se ha señalado que las células dendríticas circulantes expresan bajos niveles de CD4 y hay informes contradictorios acerca de si estas células pueden ser infectadas por el VIH (véase más adelante). Las células de Langerhans de la epidermis expresan el CD4 y se han infectado *in vivo* por el VIH, aunque como se ha demostrado *in vivo* para las células dendríticas, FDC y linfocitos B, es más probable que tales células se unan y transfieran el virus a los linfocitos CD4+ activados, y no que ellos mismos se infecten de manera productiva.

Se ha reportado que el VIH *in vitro* también infecta una amplia variedad de células y líneas celulares que expresan bajas concentraciones de CD4, CD4 no detectable o sólo mRNA de CD4; como las únicas células en las que se ha demostrado de forma inequívoca la infección por el VIH y el mantenimiento de la replicación del virus son los linfocitos T

CD4+ y las células de la estirpe de los monocitos/macrófagos, la importancia de la infección *in vitro* de esas otras clases de células es dudosa y cuestionable a la fecha.

Podría ser de interés clínico la demostración de que las células precursoras del timo, que se suponía eran negativas para las moléculas CD3, CD4 y CD8, expresan en realidad niveles bajos de CD4 y pueden ser infectadas *in vitro* por el VIH. Además, las células epiteliales del timo humano que se trasplantan a un ratón inmunodeficiente pueden infectarse por el VIH inoculando directamente el virus en el timo. Como tales células pueden desempeñar una función en la reposición normal de los linfocitos T CD4+ es posible que su infección y depleción ulterior contribuyan al menos en parte a la incapacidad de esa población celular para recuperarse en los individuos infectados, incluidos aquellos en quienes el tratamiento antirretroviral ha inhibido la replicación viral a <50 copias de RNA del VIH/ml (véase más adelante). Además, se comprobó que las células precursoras de los monocitos CD34+ están infectadas *in vivo* en los pacientes con enfermedad por el VIH avanzada. Es probable que tales células expresen niveles bajos de CD4 y que, por tanto, no sea esencial invocar mecanismos independientes de las moléculas CD4 para explicar la infección.

### ■ ALTERACIONES DE LAS CÉLULAS MONONUCLEARES

#### Linfocitos T CD4+

La lesión inmunopatogénica primaria de la infección por VIH afecta a los linfocitos T CD4+; la gama de anomalías en estas células en la enfermedad avanzada es amplia. Los defectos son cuantitativos y cualitativos, y afectan prácticamente a todos los elementos del sistema inmunitario (véase más adelante), lo que indica que la integridad de dicho sistema depende en esencia de la función inductora/colaboradora de los linfocitos T CD4+. En la enfermedad avanzada por el VIH, casi todos los defectos inmunitarios pueden explicarse en última instancia por la disminución cuantitativa de los linfocitos T CD4+. Sin embargo, en el curso de la infección pueden demostrarse de forma precoz alteraciones funcionales de los linfocitos T (véase más adelante) incluso cuando el recuento de linfocitos T CD4+ se encuentra en los límites bajos de la normalidad. La intensidad y diversidad de esas alteraciones funcionales aumentan a medida que progresa la enfermedad. Una de las primeras alteraciones que se detectan es un defecto en la respuesta a los antígenos de recuerdo remotos, como el toxoide tetánico y los antígenos de la gripe, en un momento en el que las células mononucleares aún son capaces de responder normalmente a la estimulación mitógena. Los defectos de las células centrales de memoria son un componente decisivo en la inmunopatogénica de la infección por VIH. La pérdida progresiva de linfocitos T CD4+ específicos para antígeno tiene implicaciones importantes para el control de la infección por VIH. En este sentido, hay una correlación entre el mantenimiento de las respuestas proliferativas de los linfocitos T CD4+ específicos para VIH y la mejoría en el control de la infección. Se ha informado que casi todas las funciones de los linfocitos T son anormales en algún estadio de la infección por el VIH. La pérdida de los linfocitos T CD4+ polifuncionales específicos para VIH, sobre todo los que producen IL-2, ocurre en una fase temprana de la enfermedad, mientras que los linfocitos T CD4+ productores de IFN $\gamma$  se mantienen más tiempo y no se relacionan con el control de la viremia. La pérdida de los linfocitos T CD4+ polifuncionales productoras de IL-2 también se relaciona con descenso en la capacidad para aumentar el ligando CD40, el cual puede contribuir a la regulación anormal de la función celular B que se observa en la enfermedad por el VIH. Otras anomalías incluyen expresión alterada de los receptores para IL-2, producción defectuosa de IL-2, expresión disminuida del receptor para IL-7 (CD127) y descenso en la producción de linfocitos T CD4+ que expresan CD28, una molécula coestimulante importante, necesaria para la activación normal de los linfocitos T. La proporción de linfocitos T CD4+ que expresa CD28, una importante molécula coestimuladora fundamental para la activación normal de los linfocitos T, está disminuida durante la infección por el VIH. Las células que carecen de expresión de la CD28 no responden a las señales de activación y pueden expresar marcadores de finalización de la activación, como HLA-DR, CD38 y CD45RO. Como se mencionó antes (véase "Activación inmunitaria, inflamación y patogénia de VIH"), un subgrupo de linfocitos T

### CUADRO 189-4 Mecanismos de la disfunción y el agotamiento de los linfocitos T CD4+

Mecanismos directos	Mecanismos indirectos
Pérdida de la integridad de la membrana plasmática a causa de la gemación viral	Sucesos de señalamiento intracelular aberrantes
Acumulación del DNA viral no integrado	Autoinmunidad
Interferencia con el procesamiento del RNA celular	Muerte de espectador inocente de células cubiertas con antígeno viral
Sucesos intracelulares de autofusión entre gp120 y CD4	Apoptosis
Formación de sincitios	Inhibición de la linfopoyesis
	Muerte celular inducida por activación
	Eliminación de las células infectadas por el VIH mediante reacciones inmunitarias inducidas por el virus

CD4+ conocido como *linfocitos T reguladores*, o T-regs, pueden participar al evitar la activación inmunitaria aberrante que propaga la replicación del VIH.

La presencia de estos linfocitos T reguladores se correlaciona con cargas virales bajas y razones elevadas de linfocitos T CD4+/CD8+. Una pérdida de la capacidad reguladora de los linfocitos T con la enfermedad avanzada puede ser nociva para el control de la replicación viral.

Es difícil explicar por completo la profunda inmunodeficiencia que se observa en los individuos infectados por el VIH sólo con base en la infección directa y en la disminución cuantitativa de los linfocitos T CD4+. Esto es bastante más obvio en las primeras etapas de la enfermedad por VIH, cuando el número de linfocitos T CD4+ puede estar sólo levemente disminuido. A este respecto, es probable que la disfunción de los linfocitos T CD4+ sea resultado de una combinación del agotamiento de los mismos por la infección directa, así como de cierto número de efectos relacionados con el virus pero indirectos sobre las células (cuadro 189-4). Algunos de estos efectos se demostraron mediante la exposición *in vitro* de células al virus, por lo que su relevancia clínica no está del todo clara. De hecho, se demostró que los pacientes que tienen viremias elevadas experimentan diversas anomalías sutiles de la función de estas células, que consisten sobre todo en alteraciones de las vías de transducción de las señales. Tales anomalías podrían deberse a la activación aberrante inducida por la cascada de citocinas que se expresan en los pacientes virémicos, o al efecto directo del virus sobre la célula. De este modo, es posible reproducir algunas de estas anomalías mediante la exposición de los linfocitos T CD4+ de un individuo normal a las proteínas de envoltura oligoméricas del VIH *in vitro*. Las respuestas de la inmunidad humoral y celular al VIH pueden ejercer un efecto protector al eliminar el virus y las células infectadas por él (véase más adelante "Respuesta inmunitaria al VIH"). Sin embargo, como los objetivos principales del VIH son las células inmunocompetentes, esas respuestas pueden favorecer la disminución de las células inmunitarias y los trastornos de su función mediante la eliminación tanto de las células infectadas como de las que son simples "espectadores inocentes". Las proteínas solubles del virus, en especial la gp120, se pueden unir con gran afinidad a las moléculas CD4 de la superficie de los monocitos y los linfocitos T no infectados; además, el virus, sus proteínas, o ambos, pueden unirse con las células dendríticas o con las células dendríticas foliculares (FDC). El anticuerpo específico del VIH puede reconocer esas moléculas unidas y posiblemente cooperar a la destrucción de las células mediante la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.

Las glucoproteínas gp120 y gp160 de la envoltura del VIH manifiestan una gran afinidad por la CD4, así como por diferentes receptores de las quimiocinas (véase antes). Las señales intracelulares que transducen la gp120 a través de CD4 y CCR5/CXCR4 se han relacionado con numerosos procesos inmunopatogénicos como la anergia, la apoptosis y las anomalías en el tránsito celular. Los mecanismos moleculares encargados de estas anomalías abarcan los trastornos de la regulación de la vía fosfoinosítida del receptor del linfocito T, la activación de p56lck, la fos-

forilación de la cinasa de adherencia local, la activación de la proteína activada por mitógenos (MAP, *mitogen-activated protein*) y de las vías de señalización ras y la regulación a la baja de las moléculas coestimuladoras del ligando CD40 y CD80.

Finalmente, el inexorable descenso del número de linfocitos T CD4+ que se produce en la mayoría de los individuos con infección por el VIH puede deberse en parte a la incapacidad del sistema inmunitario para regenerar la reserva de tales linfocitos en rápido recambio con la suficiente eficiencia para compensar tanto la destrucción de los linfocitos mediada por el VIH como la destrucción normal de las células. El grado y duración de disminución de los linfocitos T CD4+ al momento de iniciar el tratamiento es un factor pronóstico importante de la restauración de estas células. Es casi seguro que una persona que mantiene un conteo muy bajo de linfocitos T CD4+ durante un periodo considerable antes de iniciar el ART alcance una reconstitución incompleta de tales células. Hay al menos dos mecanismos que pueden contribuir a la incapacidad de la reserva de linfocitos T CD4+ para recuperarse a sí misma en el curso de la infección por el VIH. Uno es la destrucción de las células precursoras del sistema linfoide que comprende a los progenitores del timo y la médula ósea; el otro es la destrucción paulatina del microambiente del tejido linfoide, que es esencial para que se produzca una regeneración eficiente de las células inmunocompetentes. Por último, durante las etapas avanzadas de linfopenia T CD4+, aumenta la concentración sérica de la citocina homeostática IL-7. Al principio se consideraba que esta elevación era una respuesta homeostática a la linfopenia, pero los hallazgos recientes sugieren que el aumento de la IL-7 sérica es resultado de la menor utilización de la citocina por la pérdida de células que expresan el receptor para ella, CD127, el cual es un regulador fisiológico normal de la producción de IL-7.

#### Linfocitos T CD8+

En general, hay una linfocitosis relativa de linfocitos T CD8+ que acompaña a la concentración viral elevada en plasma y es probable que refleje la homeostasis alterada relacionada con la activación inmunitaria generalizada. En las etapas tardías de la infección por el VIH puede ocurrir una reducción importante de los números de linfocitos T CD8+ a pesar de la presencia de niveles elevados de viremia. Se han demostrado CTL CD8+ específicas del VIH en individuos infectados por este virus muy al principio de su enfermedad. La aparición de mutantes de escape del VIH puede permitir en última instancia que el virus evada a estos linfocitos T CD8+ específicos del mismo. Conforme progresa la enfermedad, la capacidad funcional de dichas células puede disminuir e incluso perderse por completo. No está clara la causa de dicha pérdida de la capacidad citolítica, aunque se cree que el daño funcional se relaciona con la naturaleza persistente de la infección por VIH y la progresión de la enfermedad. Con la persistencia de la activación inmunitaria crónica, los linfocitos T CD8+ asumen un fenotipo anormal caracterizado por la expresión de los marcadores de activación, como HLA-DR y CD38, con ausencia de expresión del receptor para IL-2 (CD25) y expresión reducida del receptor para IL-7 (CD127). Además, los linfocitos T CD8+ que no expresan CD28 aumentan en la enfermedad por VIH, lo que refleja una expansión sesgada de un subtipo de linfocitos T CD8+ menos diferenciados. Este desvío de subtipos también se acompaña de disminución en la funcionalidad múltiple, una diferencia cualitativa que distingue a los sujetos sin progresión de aquéllos en los que progresa la enfermedad. Se ha informado que los individuos que no progresan se pueden distinguir de quienes sí progresan por la conservación, en los primeros, de una capacidad proliferativa elevada de sus linfocitos T CD8+ específicos de VIH acoplada con incremento en la expresión de perforina. Se ha informado que el fenotipo de los linfocitos T CD8+ puede ser importante para el pronóstico de los individuos infectados por el VIH. Quienes poseían linfocitos T CD8+ específicos que desarrollaron un fenotipo de HLA-DR+/CD38- después de la conversión experimentaron estabilización de los recuentos de linfocitos T CD4+, en tanto que en aquéllos en los que los linfocitos T CD8+ desarrollaron un fenotipo HLADR+/CD38+ experimentaron una evolución más agresiva de la enfermedad y peor pronóstico. Además de los defectos de las CTL específicas de VIH se han demostrado defectos funcionales de otras CTL restringidas en MHC, como las dirigidas contra el virus de la gripe (influenza) y citomegalovirus (CMV). Los linfocitos T CD8+ secretan

diversos factores solubles que inhiben la replicación del VIH, entre ellos las quimiocinas CC RANTES (CCL5), MIP-1 $\alpha$  (CCL3) y MIP-1 $\beta$  (CCL4), así como uno o más factores aún mal identificados.

Se demostró que las concentraciones de viremia elevadas *in vivo*, así como la exposición de los linfocitos CD8+ *in vitro* a la cubierta del VIH (ambos hechos vinculados con la activación inmunitaria aberrante) guardan relación con diversas anomalías funcionales celulares. Como la integridad de la función de los linfocitos T CD8+ depende en parte de la inducción de señales adecuadas por los linfocitos T CD4+, es probable que el defecto en CTL CD8+ esté constituido por pérdida cuantitativa y disfunción cualitativa de los linfocitos T CD4+. Por último, como se mencionó antes, ciertas moléculas reguladoras negativas de superficie celular como CTLA-4 y PD-1 sufren regulación ascendente con los linfocitos T activados y la unión de estas moléculas con su ligando puede participar en el agotamiento y muerte de las células CD8+, linfocitos T específicos contra el virus de inmunodeficiencia humana.

## Linfocitos B

El defecto predominante de los linfocitos B de los sujetos infectados por el VIH consiste en una activación celular aberrante, que se refleja como la proliferación y la secreción de inmunoglobulina en forma espontánea, así como por un aumento también espontáneo de la secreción de TNF- $\alpha$  e IL-6. Además, los linfocitos B de los pacientes con viremia por VIH manifiestan disminución de la capacidad de montar una reacción proliferativa a la ligadura del receptor de antígeno del linfocito B y otros estímulos de los linfocitos B *in vitro*, aunque al mismo tiempo son capaces de mantener una sólida diferenciación *in vivo* como resultado de la activación inmunitaria inducida por VIH. Los linfocitos B de las personas infectadas manifiestan mayor secreción espontánea de inmunoglobulinas *in vitro*, un proceso que refleja su estado muy diferenciado *in vivo*. Asimismo, en los sujetos con VIH se observa mayor incidencia de linfomas de células B relacionados con virus Epstein-Barr; es probable que esto se deba a efectos combinados de la vigilancia defectuosa de los linfocitos T y el aumento en el recambio que eleva el riesgo de oncogénesis. Los linfocitos B no transformados no pueden infectarse con VIH, aunque el virus o sus productos pueden activar a los linfocitos B en forma directa. Los linfocitos B de los pacientes con viremia elevada unen a los viriones en su superficie mediante el receptor para complemento CD21. Es probable que la activación *in vivo* de los linfocitos B por el virus competente o defectuoso para la replicación, así como por productos virales durante el estado virémico explique, al menos en parte, la activación espontánea de estas células que se observa *ex vivo*. Las subpoblaciones de linfocitos B de personas con VIH experimentan varios cambios durante la enfermedad, incluidos el agotamiento de los linfocitos B de memoria en reposo y el remplazo con varias subpoblaciones celulares B anormales de memoria y diferenciadas que en conjunto expresan concentraciones reducidas de CD21 y expresión aumentada de marcadores de activación o de receptores inhibidores relacionados con el agotamiento funcional. Los linfocitos B más activados y diferenciados también son los causantes del aumento en la secreción de inmunoglobulinas y la mayor susceptibilidad a la apoptosis mediada por Fas. En la enfermedad más avanzada también aparecen linfocitos B inmaduros en presencia de linfopenia de linfocitos T CD4+.

Las interacciones celulares relacionadas entre los linfocitos T CD4+ y B son anormales en individuos infectados con el VIH porque los linfocitos B responden mal a los linfocitos T CD4+ colaboradores y estos últimos reciben señales inadecuadas de coestimulación de los linfocitos B activados. *In vivo*, el estado de activación aberrante de los linfocitos B se manifiesta por hipergammaglobulinemia y por la presencia de complejos inmunitarios circulantes y autoanticuerpos. Los individuos infectados con el VIH responden mal a las inmunizaciones primarias y secundarias con proteínas y antígenos de polisacáridos. Con el empleo de la vacunación contra la influenza se ha demostrado que hay un defecto en los linfocitos B de memoria en individuos infectados con VIH, en particular en aquellos con altos niveles de viremia por VIH. En conjunto, tales defectos de los linfocitos B tal vez sean los causantes del incremento en ciertas infecciones bacterianas que se observan en adultos con enfermedad avanzada por VIH así como por la participación importante de las infecciones bacterianas en la morbilidad y mortalidad de niños infectados con VIH, que no pueden desencadenar una respuesta humo-

ral adecuada a patógenos bacterianos comunes. Puede haber reducción en el número absoluto de linfocitos B circulantes en pacientes con infección por VIH; tal vez este fenómeno refleje el incremento de la apoptosis inducida por la activación, así como la redistribución de células fuera de la circulación y hacia los tejidos linfoides, fenómeno que se asocia con replicación viral continua.

## Monocitos/macrófagos

Las personas con infección por el VIH por lo general tienen un número normal de monocitos circulantes. Los monocitos expresan en su superficie la molécula CD4 y varios correceptores del VIH como CCR5, CXCR4 y CCR3 y por tanto son elementos diana para la infección por el VIH. El efecto citopático del VIH sobre las células de la estirpe monocítica es poco intenso y el VIH puede replicarse ampliamente en las células de esta línea con escasos efectos citopáticos. Por tanto, las células de la estirpe monocítica funcionan como reservorios de la infección y representan un obstáculo en la erradicación del VIH por los fármacos antirretrovirales. Es difícil demostrar *in vivo* la infección de los monocitos circulantes; en cambio, puede demostrarse fácilmente la infección de los macrófagos hísticos y de las células de estirpe macrófaga en el cerebro (infiltración por macrófagos o células de la microglia autóctonas) y en el pulmón (macrófagos de los alvéolos pulmonares). Los macrófagos hísticos son fuentes importantes de VIH durante las infecciones por microorganismos oportunistas. La infección de los precursores de los monocitos en la médula ósea puede ser la causa directa o indirecta de ciertas alteraciones hematológicas de las personas con infección por el VIH. En estos individuos se ha descrito una serie de defectos de los monocitos circulantes, muchos de los cuales podrían tener relación directa o indirecta con la activación inmunitaria anormal *in vivo*. Acorde con esto, existen concentraciones elevadas de lipopolisacárido (LPS) en el suero de pacientes con VIH, lo que se debe al menos en parte a la translocación a través de la barrera mucosa intestinal (véase antes). El LPS es un producto bacteriano con intenso efecto inflamatorio que se une de manera preferente con los macrófagos mediante CD14 y los receptores tipo *Toll*; esto induce activación celular. Las concentraciones aumentadas de CD14 en el plasma se relacionan con malos resultados clínicos. Las anomalías funcionales de los monocitos y macrófagos incluyen secreción disminuida de IL-1 e IL-12; un aumento de la secreción de la IL-10; defectos en la presentación de los antígenos y inducción de respuestas por los linfocitos T por un descenso en la expresión de MHC clase II; y anomalías de la función del receptor Fc, la depuración mediada por el receptor de C3, las respuestas oxidativas en estallido y ciertas funciones citotóxicas, como la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), relacionadas posiblemente con niveles bajos de expresión del Fc y de los receptores del complemento. El contacto de los monocitos con proteínas virales como gp120 y Tat, así como con ciertas citocinas, puede producir una activación anormal de los mismos, lo que suele favorecer los trastornos funcionales de dichas células.

## Células dendríticas y de Langerhans

Las células dendríticas (DC, *dendritic cells*) desempeñan una función importante en el principio de la infección por el VIH en virtud de la capacidad de este virus para unirse a los receptores de lectina del tipo C de la superficie celular, en particular DC-SIGN (véase antes). Esto permite la presentación eficiente del virus a los linfocitos T CD4+ destinatarios que quedan infectados; los complejos de células de esta clase y células dendríticas infectadas ofrecen un microambiente óptimo para la replicación del virus. Ha sido considerable el desacuerdo sobre la infectividad del VIH y, como consecuencia, de la pérdida al igual que la disfunción de las propias células dendríticas. Hace poco se aclaró la situación al reconocer que las DC pueden clasificarse en mieloides (mDC) y plasmacitoides (pDC), lo que permite apreciar la disfunción específica de las DC en la enfermedad por VIH. Las pDC son un elemento importante del sistema inmunitario innato y secretan grandes cantidades de IFN- $\alpha$  como respuesta a infecciones virales. La cantidad de pDC circulantes está disminuida en la enfermedad por VIH por mecanismos que se desconocen. En fecha reciente se demostró que la gp120 del VIH interactúa en forma directa con las pDC e interfiere con



la activación de TLR9, lo que reduce la capacidad de las pDC para secretar factores antivirales e inflamatorios que participan en las respuestas inmunitarias contra los patógenos invasores.

### Linfocitos citolíticos naturales (NK)

La función de los linfocitos citolíticos naturales (NK) es mantener la vigilancia del sistema inmunitario sobre las células infectadas por los virus, las células de ciertos tumores y las células alogénicas (cap. 314). No hay datos convincentes de que el VIH infecte en forma productiva a las células NK *in vivo*, pero se han observado alteraciones funcionales de los NK durante toda la evolución de la enfermedad por el VIH, alteraciones que se acentúan conforme la enfermedad avanza. Además, hay informes de que la envoltura del VIH induce señales anormales en los linfocitos NK que aumentan su susceptibilidad a la apoptosis. La infección por VIH de las células diana produce regulación descendente en HLA-A y HLA-B, pero no en las moléculas HLA-C y HLA-D; esto puede explicarse en parte por la relativa incapacidad de los linfocitos citolíticos naturales para destruir células infectadas con VIH. La mayor parte de los estudios reporta que los linfocitos citolíticos naturales se encuentran en números normales; sin embargo los pacientes con altos niveles de replicación viral manifiestan una representación anormal de un subgrupo de linfocitos citolíticos naturales CD56<sup>-</sup>/CD16<sup>+</sup> con defectos funcionales. Este subgrupo anormal de linfocitos citolíticos naturales se manifiesta por incremento en la expresión de los receptores inhibidores de los linfocitos citolíticos naturales (iNKR, *inhibitory NK cell receptors*) y una disminución sustancial en la expresión de receptores de citotoxicidad natural (NCR, *natural cytotoxicity receptors*) y muestra una alteración notable en la actividad lítica. La representación excesiva de este subgrupo anormal de linfocitos citolíticos naturales puede explicar parte de los defectos observados en la función de estos linfocitos en individuos infectados con VIH. Los linfocitos citolíticos naturales a menudo actúan como fuente importante de las quimiocinas CC inhibitorias de VIH. Los linfocitos citolíticos naturales aislados de individuos infectados con VIH producen en forma constitutiva altas concentraciones de MIP-1 $\alpha$  (CCL3), MIP-1 $\beta$  (CCL4) y RANTES (CCL5). Además, se observan altas concentraciones de estas quimiocinas cuando hay estimulación de dichos linfocitos con IL-2 o IL-15 o cuando CD16 presenta enlaces cruzados o durante el proceso de destrucción lítica de las células afectadas. Los pacientes infectados con VIH con altas concentraciones de viremia plasmática manifiestan menor capacidad, en comparación con los individuos infectados con VIH que no muestran cifras elevadas de viremia, de que sus linfocitos citolíticos naturales bloqueen la replicación del VIH en análisis *in vitro* tanto de las células de contacto como de la supresión del virus mediada por el sobrenadante. Por último, las interacciones entre los linfocitos citolíticos naturales y las células dendríticas son importantes para la función inmunitaria normal. Las células citotóxicas naturales y las células dendríticas modulan en forma recíproca la activación y maduración. Tales interacciones se afectan de manera notable en individuos infectados con VIH con concentraciones altas de viremia plasmática.

### FACTORES GENÉTICOS EN LA PATOGENIA DEL VIH

Los estudios de relación genética han servido como un recurso poderoso para identificar los factores del hospedador que influyen en la patogenia del VIH-sida *in vivo*. Ya se identificaron polimorfismos en varios genes que influyen en varios fenotipos relevantes para la infección por VIH: riesgo de contraer el virus, velocidad de progresión de la enfermedad, falta de progresión de largo plazo, control virológico espontáneo y respuestas inmunitarias después del inicio del ART. Éstos incluyen polimorfismos en los genes del locus MHC; receptores para quimiocinas y quimiocinas; citocinas; y otros factores del hospedador (cuadro 189-5). Estudios recientes aprovecharon los estudios de relación en el genoma completo para identificar factores genéticos nuevos que incluyen las tasas de progresión de la enfermedad por VIH, y se anticipa un avance rápido en esta área. Además, la exploración funcional *in vitro* del genoma completo con técnicas de interferencia del RNA sugiere que cientos de factores del hospedador podrían estar implicados en el ciclo vital de replicación del VIH. En teoría, las variaciones en todos estos genes podrían influir en la susceptibilidad al virus y en la progresión de la enfermedad. A continuación se revisan algunos genes representativos.

En fecha reciente, los investigadores usaron una estrategia de relación en el genoma completo e identificaron polimorfismos en *HLA-B* (p. ej., el gen *HCP-5*) y *HLA-C* que explican cerca del 15% de la variación en la carga viral entre individuos durante el periodo asintomático de la infección. Se han propuesto varios mecanismos por los cuales las moléculas codificadas por el MHC podrían predisponer a que un individuo progresara con rapidez o no progresara hacia el sida. Entre esos mecanismos se encuentra la capacidad de presentar ciertos epítomos de los CTL o los linfocitos T colaboradores de VIH inmunodominantes, lo que iría seguido de una respuesta inmunitaria relativamente protectora frente al VIH y, por tanto, de una menor rapidez de avance de la enfermedad. En cambio, ciertos alelos del MHC clase I o clase II podrían predisponer a un individuo a desarrollar una respuesta inmunopatogénica contra los epítomos virales en ciertos tejidos, como el sistema nervioso central (SNC) o los pulmones, o contra ciertas clases de células infectadas por el VIH, como los macrófagos o las células dendríticas/células de Langerhans. Además, algunos alelos poco comunes del MHC clase I o II podrían favorecer el reconocimiento rápido de las células infectadas por el VIH procedentes de la pareja infecciosa en la infección primaria por el VIH y estimularían el rechazo de esas células por medio de respuestas alorreactivas. De igual modo, los alelos habituales del MHC podrían causar una eliminación menos eficaz de las células alogénicas infectadas por el VIH. En este sentido, se ha demostrado que los alelos que comparten el locus HLA-B se asocian con incremento en el riesgo de transmisión de infección por VIH entre parejas heterosexuales originarias de Zambia, discordantes en cuanto a su infección por VIH. Se demostró en forma clara que el máximo estado heterocigótico para los loci de la clase I (A, B y C) del *HLA* guarda relación con un retraso en el comienzo del sida entre los individuos infectados por el VIH, mientras que el carácter homocigótico de estos loci se relacionaba con una progresión más rápida hacia el sida y la muerte. Tal observación probablemente se deba al hecho de que los individuos heterocigóticos para los loci del *HLA* son capaces de presentar una diversidad de péptidos antigénicos a los linfocitos T citotóxicos mayor que las personas homocigóticas, dando lugar a una respuesta inmunitaria más eficaz contra una serie de patógenos, como el VIH. Merece la pena destacar el hecho de que los alelos B\*35 y Cw\*04 de la clase I del HLA mostraban una relación constante con una evolución rápida hacia el sida. Otros datos han señalado que los genes del transportador asociado con el procesamiento de antígenos (TAP, *transporter associated with antigen-processing*) desempeñan una función en el pronóstico de la infección por el VIH. Los perfiles de los HLA que indican la existencia de ciertas combinaciones de los TAP codificados por el MHC con los genes de las clases I y II se asocian llamativamente con distintas velocidades de progresión al sida. Vale la pena señalar que el haplotipo *HLA* extendido 8.1 (A1-B8-DR3) también muestra una relación consistente con un descenso rápido en los linfocitos T CD4<sup>+</sup> y el desarrollo de síntomas por VIH.

Una observación reciente de la relación genética con el progreso de la enfermedad causada por el VIH ha puesto de relieve la función de los linfocitos citolíticos naturales en esta enfermedad. Se demostró que un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP, *single nucleotide polymorphism*) en el receptor del tipo de la inmunoglobulina citolítica (KIR, *killer immunoglobulin-like receptor*), estaba firmemente relacionado con el progreso rápido del proceso infeccioso hasta el sida. Sin embargo, cuando se encontró un SNP KIR3 DS1 con el HLA-Bw4-80I, el fenotipo resultante consistió en un progreso retrasado del sida, incluso aunque este alelo *HLA-B* carece de efecto por sí solo sobre el progreso de esta enfermedad. Además, los individuos que portan KIR3 DS1/HLA-Bw4-80I tienen una carga viral notablemente reducida, iniciando en etapas tempranas de la evolución de la infección y protección contra infecciones oportunistas durante etapas avanzadas de la enfermedad. Tal observación apunta a la posible participación de los linfocitos citolíticos naturales para el mantenimiento de las cifras de viremia, y sugiere fuertemente que HLA-Bw4-80I actúa como el ligando activador de KIR, lo que da origen a la muerte de la célula afectada. Esta interacción entre genes que se observa entre *KIR* y MHC se ilustra en el cuadro 189-5.

El ejemplo más drástico de un factor genético que influye en la infección y la patogenia de VIH es el gen que codifica el receptor 5 para quimiocina CC (CCR5), el principal correceptor de VIH para su ingreso a la célula. Existen informes de sujetos raros que permanecieron no infectados a pesar de la exposición sexual repetida al virus en situaciones de

**CUADRO 189-5** Factores genéticos del hospedador que influyen en el riesgo para contraer VIH-1 y tasas de progresión de la enfermedad por VIH-1

Gen <sup>a</sup>	Variación genética	Mecanismos <sup>b</sup>	Efecto genético en VIH-sida <sup>c</sup>
<b>Genes en el locus MHC</b>			
<i>HLA-B</i>	B*27 y B*57	Presentación de antígenos inmunógenos de VIH específicos	Progresión lenta al sida; carga viral baja
	B*35Px	Restricción de la presentación de péptido inmunógeno específico de VIH	Progresión rápida al sida; carga viral alta
	HLA-Bw4	Provisión de ligandos para KIR activador	Progresión lenta al sida
	Alelo <i>HLA</i> clase I	Homocigosidad de alelos <i>HLA-A, B, C</i>	Progresión más rápida al sida; mayor riesgo de transmisión madre a hijo
	Alelos <i>HLA</i> donador-receptor compartidos	Adaptación previa de cepas de VIH	Progresión más rápida de la enfermedad
Alelos <i>HLA</i> raros		Adaptación limitada de cepas de VIH; mutantes de escape menos frecuentes	Protección contra infección por VIH
	Haplotipo <i>HLA</i> extendido	A1-B8-DR3-DQ2 (8.1)	Desconocidos; podría influir en la capacidad de respuesta inmunitaria aumentada
<i>HLA-C</i>	rs9264942-C	Expresión aumentada de <i>HLA-C</i> ; la relación podría deberse al desequilibrio en el vínculo con <i>HLA-B57</i>	Punto de ajuste viral disminuido
<i>HCP5</i>	rs2395029-G	Desequilibrio del vínculo con <i>HLA-B*5701</i>	Viremia reducida
<i>ZNRD1</i>	rs9261174-C	Posible interferencia en el procesamiento de transcritos de VIH; influye en la expresión de <i>ZNRD1</i> ; desequilibrio de vínculo con <i>HLA-A10</i>	Retraso hasta el sida
<b>Receptores para quimiocina</b>			
<i>CCR5</i>	Delección de 32 bp en el ORF ( $\Delta 32$ )	Proteína <i>CCR5</i> truncada	$\Delta 32/\Delta 32$ : resistencia para contraer VIH $\Delta 32/wt$ : retraso en el inicio de sida; mejora la reconstitución inmunitaria durante ART
	SNP promotores/haplotipos (HHA a HHG*2)	Expresión alterada de <i>CCR5</i> ; p. ej., el alelo HHE se correlaciona con expresión alta de <i>CCR5</i>	El genotipo HHE/HHE se relaciona con mayor susceptibilidad a VIH/sida
<i>CCR2</i>	Cambio de valina a isoleucina (64V $\rightarrow$ I)	Tal vez se deba al vínculo con polimorfismo en el promotor de <i>CCR5</i>	Retrasa el inicio del sida
<i>CX3CR1</i>	SNP en ORF (249V $\rightarrow$ I, 280 T $\rightarrow$ M)	280M reduce la expresión del receptor y la unión de fractalquina, el ligando de <i>CX3CR1</i>	249I y 280M se relacionan con inicio más rápido de sida en algunas cohortes caucásicas; se detectaron efectos inconsistentes en otras cohortes
<i>DARC</i>	SNP del promotor específico africano (46T $\rightarrow$ C)	-46C/C se relaciona con conteos bajos de neutrófilos; influye en concentraciones de quimiocinas circulantes; altera la unión de VIH con eritrocitos y transfección de VIH-1	-46C/C; mayor riesgo de contraer VIH, pero progresión lenta de la enfermedad; los efectos que retrasan la enfermedad relacionados con -46C/C ocurren sobre todo en sujetos de raza negra VIH+ que también tienen leucopenia
<b>Quimiocinas</b>			
<i>CCL3L, CCL4L</i>	Número de copias del gen de <i>CCL3L</i> y <i>CCL4L</i>	El número alto de copias del gen se relaciona con concentraciones altas de <i>CCL3L</i> y <i>CCL4L</i>	Número de copias del gen menor a la mediana en la población se relaciona con mayor susceptibilidad a VIH/sida y menor reconstitución inmunitaria durante el ART
<i>CCL5</i>	SNP promotor	Expresión alterada del gen	Susceptibilidad alterada a VIH-sida
<i>CCL2</i>	SNP promotor (-2578 T $\rightarrow$ G)	Alelo -2578G: aumento de expresión de <i>CCL2</i> y atracción de monocitos	-2578G/G se relaciona con mayor riesgo de demencia relacionada con VIH-1 e inicio rápido del sida
<b>Citocinas</b>			
<i>IL-6</i>	SNP promotor (-174 G $\rightarrow$ C)	-174C se relaciona con concentraciones alteradas de <i>IL-6</i> y <i>CRP</i>	Riesgo alterado de KS y recuperación variable de células CD4 durante el ART
<i>IL-10</i>	SNP promotor	-592A produce concentraciones bajas de <i>IL-10</i>	Mayor susceptibilidad a VIH-sida
<b>Genes de inmunidad innata</b>			
<i>MBL</i>	Alelos codificadores (0)	Concentración plasmática baja y daño estructural de <i>MBL</i>	Progresión lenta al sida en sujetos heterocigóticos (A/O)
	Alelo X (promotor SNP-221)	Concentraciones bajas de <i>MBL</i>	Progresión más rápida al sida en sujetos homocigóticos X/X
<i>Apobec-3G</i>	SNP ORF (186 H $\rightarrow$ R)	Actividad anti-VIH-1 reducida	186R se relaciona con inicio rápido de sida en sujetos de raza negra

(continúa)

**CUADRO 189-5 Factores genéticos del hospedador que influyen en el riesgo para contraer VIH-1 y tasas de progresión de la enfermedad por VIH-1 (Continuación)**

Gen <sup>a</sup>	Variación genética	Mecanismos <sup>b</sup>	Efecto genético en VIH-sida <sup>c</sup>
<b>Otros</b>			
<i>ApoE</i>	Alelo E4, E3, E2	E4 intensifica la entrada de VIH a la célula <i>in vitro</i>	ApoE4/E4 se relaciona con inicio rápido de sida y demencia
<b>Interacción entre genes</b>			
<i>KIR+HLA</i>	KIR3DA1 con HLA Bw4-80I+ u 80I-	Actividad alterada de células NK necesaria para matar a las células infectadas con VIH	KIR3DS1 con HLA Bw4-80I+: retrasa inicio del sida KIR3DS1 con HLA Bw4-80I-: inicio rápido del sida
<i>CCL3L1 + CCR5</i>	Menos copias del gen <i>CCL3L1</i> + genotipos <i>CCR5</i> adversos	Expresión baja de <i>CCL3L1</i> y alta de <i>CCR5</i>	Mayor susceptibilidad al VIH/sida y reconstitución inmunitaria reducida durante el ART

<sup>a</sup> Se listan los genes y polimorfismos representativos y <sup>b</sup> los mecanismos posibles. <sup>c</sup> Algunas relaciones son específicas de poblaciones y pueden tener efectos específicos en una cohorte.

**Abreviaturas:** Apobec, enzima editora de mRNA para apolipoproteína B, semejante a polipéptido catalítico; ApoE, apolipoproteína E; ART, tratamiento antirretroviral; CCL, ligando CC; CCL3L, semejante a CCL3; CCR5, receptor 5 para quimiocina CC; CRP, proteína C reactiva; DARC, receptor para antígeno Duffy para quimiocinas; HCP5, proteína P5 del antígeno de histocompatibilidad HLA clase I; HHE, haplogrupo humano E; HLA, antígeno leucocítico humano; IL, interleucina; KIR, receptores semejantes a inmunoglobulina de células citotóxicas; KS, sarcoma de Kaposi; MBL, lectina para unión con manosa; MHC, complejo mayor de histocompatibilidad; ORF, marco de lectura abierto; SNP, polimorfismo de nucleótido único; VL, carga viral; wt, tipo nativo; ZNRD1, dominio de listón de cinc que contiene 1, +, presente, -, ausente.

**Fuentes:** Sunil K. Ahuja, MD, Weijing He, MD y [www.hiv-pharmacogenomics.org](http://www.hiv-pharmacogenomics.org). Revisiones para información adicional: P An et al. Trends Genet 26:119, 2010, J Fellay: Antivir Ther 14:731, 2009, RA Kaslow et al. J Infect Dis 191; S68, 2005.

alto riesgo (p. ej., trabajadores sexuales). Se encontró que las células mononucleares de la sangre periférica de dos de los sujetos mencionados eran altamente resistentes a la infección *in vitro* por cepas R5 del VIH-1, pero que se infectaban con facilidad con las cepas X4. El análisis genético reveló que estos dos individuos heredaron un defecto homocigoto del gen que codifica al correceptor celular CCR5. El alelo *CCR5* defectuoso contenía una supresión de 32 bp correspondiente a la segunda asa extracelular del receptor (alelo  $\Delta 32$ ). La proteína codificada estaba truncada de manera grave y el receptor no era funcional, lo que explica la dificultad para tratar la infección por las cepas R5 del virus. Los estudios de población revelaron que cerca de 1% de los individuos caucásicos con ascendencia europea occidental poseía el defecto homocigoto para los alelos *CCR5*  $\Delta 32$  y los sujetos con este genotipo son muy resistentes a la infección por VIH. Varios estudios encontraron que la frecuencia del alelo *CCR5*  $\Delta 32$  era mayor en personas expuestas no infectadas de ascendencia europea. Hay que señalar que se han identificado varios individuos homocigóticos para el defecto *CCR5*  $\Delta 32$  y en realidad se infectaron con VIH. Tales personas tenían una cepa X4 de VIH que en algunos casos se relacionaba con evolución acelerada de la enfermedad. La cepa X4 emplea CXCR4 como correceptor para la entrada a la célula, en lugar de CCR5. Hasta 20% de las personas de origen europeo es heterocigótica para el alelo *CCR5*  $\Delta 32$  y tiene respuesta parcial al contagio con VIH, así como evolución retrasada de la enfermedad. Cabe mencionar que en estudios de cohorte de cientos de muestras de DNA originarias de las regiones occidental y central de África y del Medio Oriente indican que el alelo *CCR5*  $\Delta 32$  estaba ausente o era extremadamente raro en estas poblaciones.

Varios SNP en el promotor *CCR5* se han asociado con tasas variables de progresión de la enfermedad. El promotor del SNP junto con los alelos *CCR5*  $\Delta 32$  y *CCR2*-V64I definen nueve de los haplogrupos humanos (HH) *CCR5*, que van desde HHA a HHE, HHG\*1, HHG\*2, HHF\*1 y HHF\*2 (cuadro 189-5). Los estudios han demostrado que la homocigosidad para el haplotipo HHE se asocia con incremento en el riesgo de adquirir VIH y progresar con rapidez a sida. El acoplamiento de HHC y *CCR5*  $\Delta 32$  que contiene el haplotipo HHG\*2 se asocia con reducción en la tasa de progresión de la enfermedad y menor riesgo de adquirir infección por virus de inmunodeficiencia humana. La heterocigosidad para el polimorfismo *CCR2*-64I se relaciona con evolución lenta de la enfermedad por VIH. Este efecto relacionado con el alelo *CCR2*-64I podría deberse a su vínculo con los SNP en el promotor *CCR5*, que tienen influencia conocida en la velocidad de progresión de la enfermedad; también es posible que se deba a la dimerización de CXCR4 con *CCR2*-64I mutado, lo que deriva en una expresión baja de CXCR4 en la super-

ficie celular. Las variaciones en los ligandos de CCR5 (p. ej., número de copias de los genes *CCL3L*) y *CCR2* (p. ej., *CCL2*) también podrían influir en la susceptibilidad al VIH-sida.

**■ NEUROPTOGENIA**

En individuos con acceso al tratamiento en la era de la terapéutica antirretroviral eficaz se ha observado una reducción notable en la incidencia de encefalopatía por VIH, pero los individuos infectados con VIH aún pueden experimentar diversas anomalías neurológicas por infecciones oportunistas o neoplasias o bien, por efectos directos del VIH o de sus productos. Con respecto a esto último, el VIH se ha aislado en el cerebro y el LCR de los individuos infectados, independientemente de que padecieran o no alteraciones neuropsiquiátricas. Los tipos principales de células del cerebro que están infectadas *in vivo* son los macrófagos perivasculariales y las células de la microglia; los monocitos que se han infectado de antemano en la sangre pueden emigrar hacia el interior del cerebro, en el que a continuación se quedan residiendo como macrófagos, o bien los macrófagos pueden infectarse de manera directa dentro del cerebro. No han podido aclararse con precisión los mecanismos por los que el VIH ingresa en el encéfalo; sin embargo, se cree que se relacionan al menos en parte con la capacidad de los macrófagos infectados por el virus y activados de manera inmunitaria para inducir moléculas de adherencia, como la selectina E y la molécula de adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule-1*) sobre el endotelio cerebral. En otros estudios se ha demostrado que la gp120 viral aumenta la expresión de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule-1*) en las células gliales y esto puede favorecer el acceso de las células infectadas por el VIH al sistema nervioso central y estimular la formación de sincitios. Los virus que se aíslan del cerebro tienen un tropismo preferente por R5, en vez de un tropismo por X4; a este respecto, las personas infectadas por el VIH y que son heterocigóticas para *CCR5*- $\Delta 32$  parecen gozar de una protección relativa contra el desarrollo de encefalopatía por el VIH en comparación con los individuos de tipo silvestre. Además, ciertas secuencias de la cubierta del VIH se asocian con la expresión clínica del complejo de demencia del sida (véase más adelante). No hay evidencia convincente de que otras células cerebrales diferentes al linaje de monocitos/macrófagos puedan producir infección *in vivo*.

Los individuos con infección por el VIH pueden sufrir lesiones de la sustancia blanca además de pérdida de neuronas. Dada la ausencia relativa de pruebas sobre la infección de las neuronas por el VIH tanto *in vitro* como *in vivo*, es poco probable que la infección directa de estas células explique su desaparición. Más bien parece que los efectos media-



dos por el VIH sobre las neuronas y los oligodendrocitos abarcan vías indirectas por medio de las cuales las proteínas virales, en particular gp120 y Tat, desencadenan la descarga de neurotoxinas endógenas desde los macrófagos y, en menor extensión, desde los astrocitos. Además, se ha demostrado que tanto Nef como Tat del VIH-1 pueden inducir la quimiotaxis de los leucocitos, incluidos los monocitos, hacia el SNC.

Los monocitos pueden liberar neurotoxinas como consecuencia de la infección o de la activación del sistema inmunitario. Se ha informado que los productos neurotóxicos liberados por los monocitos destruyen las neuronas a través del receptor del *N*-metil-D-aspartato (NMDA). Además, la gp120 diseminada por los monocitos infectados por el VIH podría provocar efectos neurotóxicos al antagonizar la función del péptido intestinal vasoactivo (VIP, *vasoactive intestinal peptide*), elevando el calcio intracelular y disminuyendo los niveles del factor del crecimiento nervioso en la corteza cerebral. Hay varias citocinas derivadas de los monocitos que pueden contribuir de manera directa o indirecta con la acción neurotóxica de la infección por el VIH, como el TNF- $\alpha$ , la IL-1, IL-6, el TGF- $\beta$ , el IFN- $\gamma$ , el factor activador de las plaquetas y la endotelina. Más aún, entre las quimiocinas CC se encontró que las concentraciones elevadas de proteína quimiotáctica del monocito (MCP, *monocyte chemoattractant protein*)-1 en el encéfalo y el LCR tienen una mejor correlación con la presencia y el grado de la encefalopatía por VIH. Además, la infección, la activación, o ambas, de las células de estirpe monocítica pueden hacer que aumente la formación de eicosanoides, de óxido nítrico y de ácido quinolínico que podrían contribuir a los efectos neurotóxicos. Los astrocitos pueden desempeñar varias funciones en la neuropatología del VIH. En el cerebro de las personas infectadas por el VIH se ha observado la existencia de gliosis o astrocitosis reactiva y se comprobó que el TNF- $\alpha$  y la IL-6 estimulan la proliferación de los astrocitos. Además, la IL-6 derivada de los astrocitos puede inducir la expresión del VIH en las células infectadas *in vitro*. También se ha sugerido que los astrocitos podrían regular en forma negativa las neurotoxinas elaboradas por los macrófagos. Se ha publicado que los individuos con el alelo E4 para la apolipoproteína E (apo E) infectados por el VIH están más expuestos a padecer la encefalopatía y la neuropatía periférica del sida. La probabilidad de que el VIH o sus productos participen en la neuropatología recibe apoyo de la observación de que las anomalías neuropsiquiátricas pueden experimentar una mejoría notable y rápida con el inicio del tratamiento antirretroviral.

También se ha sugerido que el SNC puede actuar como un sitio para el secuestro relativo de células con infección latente o como reservorio para la replicación lenta y continua de VIH, lo que podría dificultar la erradicación del virus mediante el tratamiento antirretroviral (véase antes "Reservorios de células infectadas por el VIH: obstáculo para la erradicación del virus").

### ■ PATOGENIA DEL SARCOMA DE KAPOSI

Existen al menos cuatro variedades epidemiológicas del sarcoma de Kaposi (KS): 1) la forma clásica que aparece en los varones mayores predominantemente de ascendencia mediterránea y judía de Europa oriental sin factores contribuyentes reconocidos; 2) la forma africana ecuatorial que aparece a cualquier edad, también sin factores precipitantes reconocidos; 3) la forma ligada al trasplante de órganos y su estado de inmunodepresión yatrógena asociado, y 4) la forma vinculada con la infección por el VIH-1. En las dos últimas formas, el KS constituye una enfermedad oportunista; en sujetos infectados por el VIH, a diferencia de lo que sucede en las infecciones oportunistas típicas, su ocurrencia no se relaciona exclusivamente con el nivel de depresión de los recuentos de linfocitos T CD4+ (véase más adelante). La patogenia del KS es compleja; sobre todo, es una enfermedad angioproliferativa que no constituye un sarcoma neoplásico verdadero, por lo menos no en sus etapas iniciales. Es una manifestación de la proliferación excesiva de las células fusiformes que se cree son de origen vascular y que muestran rasgos comunes con las células endoteliales y las fibras musculares lisas. El desarrollo del KS en la enfermedad por el VIH depende de la interacción de diversos factores, como el propio VIH-1, el herpesvirus humano 8 (*human herpes virus 8*, HHV-8), la activación inmunitaria y la secreción de citocinas. Una serie de estudios epidemiológicos y ambientales relacionó claramente al HHV-8, denominado también *herpesvirus asociado con el sarcoma de Kaposi* (KSHV, *Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus*), con el KS, no sólo en los individuos infectados por el VIH sino

también en los enfermos con otras variedades de sarcoma de Kaposi. El HHV-8 es un virus herpes gamma relacionado con el virus de Epstein-Barr y con los virus herpéticos saimiri. Codifica una interleucina homóloga de la IL-6 y, además se ha visto implicado en la patogenia del linfoma de la cavidad corporal, el mieloma múltiple y una gammapatía monoclonal de significado incierto. Las secuencias del HHV-8 se observan universalmente en las lesiones del sarcoma de Kaposi y casi todos estos pacientes son seropositivos para el HHV-8. En los linfocitos B de 30 a 50% de los pacientes con sarcoma de Kaposi y 7% de los pacientes con sida sin KS clínicamente manifiesto se pueden encontrar las secuencias del DNA del herpesvirus humano tipo 8.

Entre 1 y 2% de los posibles donadores de sangre muestra anticuerpos frente al HHV-8, mientras que la prevalencia de seropositividad para este virus en los varones infectados por el VIH se sitúa entre 30 y 35%. En las mujeres infectadas por el VIH, esta prevalencia se aproxima a 4%. Este dato refleja la menor incidencia del sarcoma de Kaposi en las mujeres. Todavía se debate si el HHV-8 es realmente el agente transformador en el sarcoma de Kaposi, ya que la mayor parte de las células de las lesiones del KS no son neoplásicas. Sin embargo, un estudio reciente demostró que las células endoteliales pueden ser transformadas por el HHV-8 *in vitro*. A este respecto, el HHV-8 posee diversos genes, entre ellos homólogos del receptor de IL-8, el Bcl-2 y el de ciclina D, que pueden transformar a la célula hospedadora. A pesar de la complejidad de los acontecimientos patógenos que se asocian con el desarrollo del KS en las personas infectadas por el VIH, la creencia generalizada es que el HHV-8 es, de hecho, el agente etiológico de este proceso. El comienzo y la propagación del sarcoma de Kaposi requieren un estado de activación y están mediados, al menos en parte, por las citocinas. Varios factores, como el TNF- $\alpha$ , la IL-1 $\beta$ , la IL-6, el GM-CSF, el factor de crecimiento básico de los fibroblastos y la oncostatina M, actúan de formas autocrina y paracrina para mantener el crecimiento y la quimiotaxis de las células fusiformes del sarcoma de Kaposi. Al respecto se ha demostrado que la IL-6 derivada del KSHV induce la proliferación de las células del linfoma e inhibe los efectos citostáticos del INF- $\gamma$  sobre las células del linfoma infectadas por el herpesvirus asociado con el sarcoma de Kaposi.

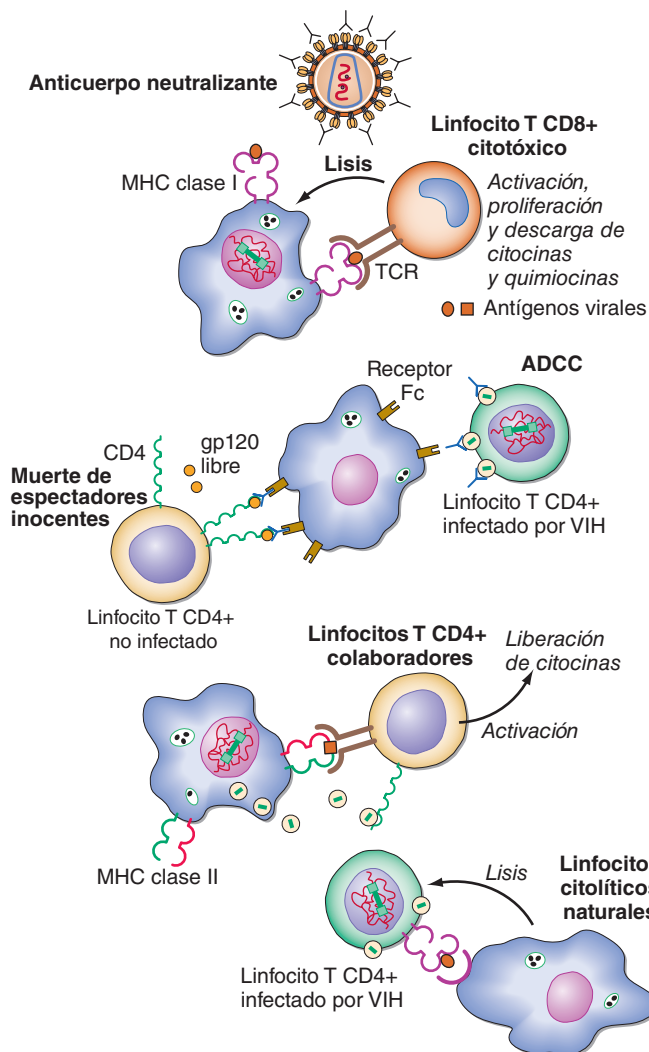
### RESPUESTA INMUNITARIA AL VIH

Como se comenta antes y más adelante en este capítulo, después de la viremia inicial durante la infección primaria, los individuos infectados con VIH desencadenan una respuesta inmunitaria potente, que en la mayor parte de los casos de individuos sin tratamiento, limita y probablemente contribuye al retraso en el desarrollo de enfermedad clínica aparente por casi 10 años. Dicha respuesta contiene elementos de inmunidad humoral y celular que incluyen respuestas inmunitarias innata y adaptativa (cuadro 189-6; fig. 189-26). Esto se dirige contra múltiples

### CUADRO 189-6 Elementos de la respuesta inmunitaria al VIH

Inmunidad humoral
Anticuerpos de unión
Anticuerpos neutralizantes
Específicos de tipo
Específicos de grupo
Anticuerpos que participan en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC)
Protectores
Patógenos (destrucción de espectadores)
Anticuerpos potenciadores
Complemento
Inmunidad celular
Linfocitos T CD4+ colaboradores
Linfocitos T CD8+ citotóxicos restringidos por el MHC de clase I
Inhibición (no citolítica) mediada por los linfocitos T CD8+
ADCC
Linfocitos citolíticos naturales

**Abreviatura:** MHC, complejo de histocompatibilidad mayor.



**Figura 189-26** Representación esquemática de los diferentes mecanismos inmunitarios efectores que se consideran activos en caso de infección por el VIH. Se ofrecen descripciones detalladas en el texto. TCR, receptor de linfocito T (*T cell receptor*); ADCC, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; MHC, complejo de histocompatibilidad mayor.

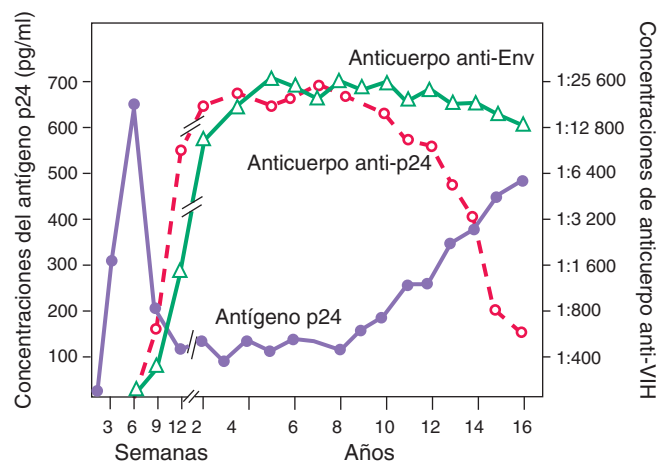
determinantes antigénicos del virión de VIH, así como contra proteínas virales expresadas en la superficie de células infectadas. Estos linfocitos T CD4+ con receptores específicos de linfocitos T para VIH son en teoría aquellos linfocitos T CD4+ que con mayor probabilidad se activarán y por lo tanto actuarán como objetivo para la infección productiva por VIH y para la muerte o disfunción celular relacionada con la infección.

Así, una consecuencia temprana de infección por VIH es la interferencia acompañada de disminución de la población de linfocitos T colaboradores, necesarios para generar una respuesta inmunitaria eficaz.

Aunque muchas investigaciones han tratado de caracterizar y de conocer a fondo cada uno de los elementos que intervienen en esta respuesta inmunitaria, aún se desconoce que fenómenos son los más importantes para retrasar la progresión de la infección y cuál es su participación, si la tuvieran, en la patogenia de la enfermedad por el VIH. Esta falta de conocimientos también ha obstaculizado la capacidad para desarrollar una vacuna eficaz contra la enfermedad producida por el VIH.

**■ RESPUESTA INMUNITARIA HUMORAL**

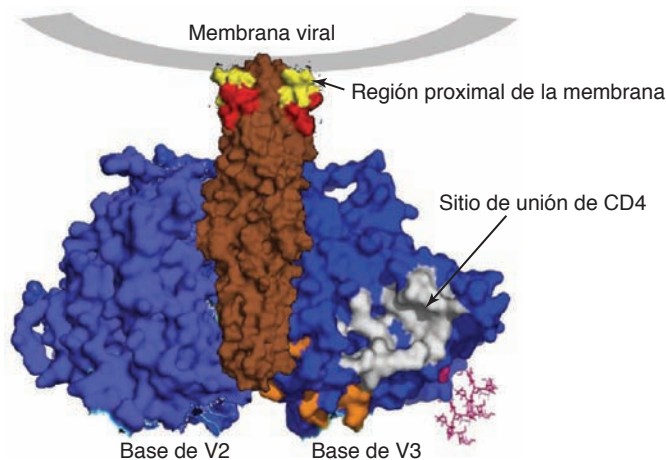
Los anticuerpos contra el VIH suelen aparecer en las primeras seis semanas y casi invariablemente en las primeras 12 semanas de la infección primaria (fig. 189-27); algunas excepciones raras son aquellos enfermos con defectos en su capacidad para producir anticuerpos específicos contra el VIH. La mayor parte de las pruebas que se utilizan para diagnosticar la infección por el VIH se apoyan precisamente en la detección de esos anticuerpos. Es preciso tener en cuenta que los anticuerpos



**Figura 189-27** Relación entre la antigenemia y la formación de anticuerpos anti-VIH. Los anticuerpos contra las proteínas del VIH suelen aparecer seis a 12 semanas después de la infección y tres a seis meses después de que se detectan virus en el plasma. En fases tardías de la enfermedad, las concentraciones de anticuerpos dirigidos contra la p24 descienden, al tiempo que suele elevarse el título de antígeno p24.

unidos al VIH que se detectan con las técnicas ELISA y de inmunotransferencia aparecen antes que los anticuerpos neutralizantes. Estos últimos suelen surgir después de que se produce la regulación negativa de la viremia, la cual está mucho más asociada con la aparición de los linfocitos T CD8+ específicos del VIH. Los primeros anticuerpos que se descubren son los que se dirigen contra la región inmunodominante de la envoltura gp41, seguidos por la aparición de anticuerpos contra la proteína estructural o gag del VIH: p24 y p17, y el precursor del gag p55. Luego de los anticuerpos contra p24 gag aparecen anticuerpos contra la glucoproteína de la envoltura externa (gp120), la proteína gag p17 y los productos del gen *pol* (p31 y p66). Además, se pueden ver anticuerpos contra las proteínas reguladoras de bajo peso molecular producidas por los genes *vpr*, *vpu*, *vif*, *rev*, *tat* y *nef* del VIH. En raras ocasiones, las concentraciones de anticuerpos específicos contra VIH pueden disminuir durante el tratamiento de la infección aguda por el virus.

Se producen anticuerpos contra múltiples antígenos de VIH, pero la importancia funcional de estos anticuerpos diferentes es poco clara. Las únicas proteínas virales que desencadenan la producción de anticuerpos neutralizantes son las proteínas gp120 y gp41 de la envoltura. A los anticuerpos dirigidos contra las proteínas de la cubierta del VIH se les atribuye tanto una función protectora como, posiblemente, cooperadora en la patogenia de la enfermedad por el VIH. Entre los anticuerpos protectores se encuentran los que neutralizan directamente al VIH e impiden que se infecten otras células y los que participan en la ADCC. En los primeros seis meses de la infección aparecen anticuerpos neutralizantes; no obstante, el virus escapa con rapidez a dichos anticuerpos. Uno de los principales mecanismos de escape inmunitario es la adición de sitios N de glucosilación. La adición de radicales de carbohidrato interfiere con la identificación de la envoltura por estos anticuerpos iniciales. La hiperglucosilación de las proteínas de la envoltura se conoce como *protección de glucanos*. Los anticuerpos neutralizantes parecen tener dos formas, *específicos de tipo* y *específicos de grupo*. Los primeros, por lo general están dirigidos a la región de asa V3. Estos anticuerpos aparecen poco después de la infección y casi siempre se dirigen contra epítomos en las regiones variables V2 y V3 de gp120. Ellos neutralizan sólo virus de una cepa determinada y se encuentran en concentraciones bajas en la mayoría de individuos infectados. Los segundos son capaces de neutralizar una amplia variedad de aislados de VIH. Se han identificado al menos dos formas de anticuerpos específicos para el grupo: los que se dirigen hacia el sitio de unión CD4 de gp120 (CD4bs) y los que se unen a la región proximal de la membrana de gp41 (fig. 189-28). Las otras clases importantes de anticuerpos protectores son los que participan en la ADCC, que es en realidad una forma de la inmunidad celular (cap. 314) en donde los linfocitos NK con receptores Fc son armados con anticuerpos específicos anti-VIH que se unen a los linfocitos NK por su porción Fc. Luego, estos linfocitos NK armados se unen a las células que



**Figura 189-28** Blancos conocidos de los anticuerpos neutralizadores contra VIH-1. Las regiones para unión de anticuerpo específicas por grupo incluyen la región proximal de la membrana y el sitio para unión de CD4. Las regiones para unión de anticuerpos de tipo específico incluyen las asas V2 y V3. (Adaptada a partir de DR Burton et al: *Nat Immunol* 5:233, 2004.)

expresan los antígenos del VIH y las destruyen. Se ha comprobado que los anticuerpos contra la gp120 y la gp41 participan en la destrucción mediada por la ADCC de las células infectadas por el VIH. Los niveles de anticuerpos antienvoltura capaces de mediar la ADCC alcanzan su máximo en las primeras fases de la infección por el VIH. La destrucción mediada por la ADCC puede reforzarse *in vitro* utilizando IL-2.

Además de tener una participación en la defensa del hospedador, también se han relacionado a los anticuerpos específicos anti-VIH con la patogenia de la enfermedad. Se comprobó que un título bajo de anticuerpos contra la gp41 es capaz de favorecer *in vitro* la infección de las células a través de un mecanismo mediado por el receptor Fc conocido como *potenciación de anticuerpos*. La misma región de las proteínas de la envoltura del VIH que da lugar a la formación de anticuerpos capaces de mediar la ADCC despierta también la producción de anticuerpos que pueden favorecer la infección de las células *in vitro*. Además, se propuso que los anticuerpos anti-gp120 que intervienen en la destrucción mediante ADCC de las células infectadas por el VIH podrían también destruir los linfocitos T CD4+ no infectados si éstos han fijado la gp120 que se encuentra libremente en la circulación, fenómeno denominado *destrucción del espectador*. Uno de los componentes más primitivos del sistema inmunitario humoral es el sistema del complemento (cap. 314). Este elemento de inmunidad innata consiste en casi 30 proteínas que se encuentran circulando en la sangre o que están relacionadas con la membrana celular. El VIH es capaz de activar de manera directa la cascada del complemento, lo que produce lisis débil por la presencia de proteínas reguladoras de las células hospedadoras capturadas en la envoltura del virión durante el proceso de gemación. Es posible que los viriones de VIH unidos al complemento y que sufrieron opsonización tengan una mayor infectividad en una manera análoga al incremento de la actividad mediada por anticuerpos.

## ■ RESPUESTA INMUNITARIA CELULAR

Como se sabe que la inmunidad mediada por linfocitos T desempeña una función importante en la defensa del hospedador frente a la mayor parte de las infecciones virales (cap. 314), en general se cree que la inmunidad celular es un elemento importante de la respuesta inmunitaria del hospedador ante el VIH. La inmunidad de linfocitos T puede dividirse en dos grandes grupos, mediados por los *linfocitos T CD4+ colaboradores/inductores* y por los *linfocitos T CD8+ citotóxicos/inmuno-reguladores*, respectivamente.

Los linfocitos T CD4+ específicos contra VIH pueden detectarse en la mayoría de los pacientes infectados con el virus por medio de citometría de flujo para medir la producción intracelular de citocinas en respuesta a la estimulación por los tetrámeros MHC de clase II o a través de la proliferación de linfocitos utilizando antígenos de VIH, como p24. Es probable que estos linfocitos tengan una participación crucial en la

organización de la respuesta inmunitaria contra VIH mediante la ayuda a linfocitos B y linfocitos T CD8+ específicos para VIH. También es posible que sean capaces de matar en forma directa a las células infectadas. Los linfocitos T CD4+ específicos contra VIH pueden ser los objetivos preferenciales para la infección por VIH por las células presentadoras de antígeno infectadas con el virus durante la generación de la respuesta inmunitaria contra el VIH (fig. 189-26). Sin embargo, también existe la probabilidad de que ocurra expansión clonal en respuesta a los antígenos de VIH y que de esta manera sobreviva una población de células. No existe una correlación clara entre las concentraciones de linfocitos T CD4+ específicos contra VIH y las concentraciones plasmáticas de RNA de VIH; sin embargo, en situaciones con carga viral elevada, las respuestas de los linfocitos de T CD4+ a los antígenos de VIH parecen desplazarse de la proliferación y producción de IL-2 a la producción de interferón gamma. Así, existe una correlación inversa entre el nivel de proliferación específica de p24 y la viremia plasmática, pero la naturaleza de esta relación causal entre estos parámetros es poco clara.

En la sangre periférica de los pacientes se encuentran linfocitos T CD8+ específicos del VIH restringidos por el MHC de clase I. Estas células incluyen a las citotóxicas (CTL) que producen perforinas y linfocitos T que pueden ser inducidos por los antígenos del VIH para expresar citocinas como el IFN- $\gamma$ , IL-2, y el TNF- $\alpha$ . Se han identificado linfocitos T citolíticos en la sangre periférica de pacientes a semanas de haberse infectado por VIH y antes de la aparición del virus en el plasma. La presión selectiva que ejercen en la evolución de la población de virus circulantes refleja su función potencial para controlar la infección por VIH. Estos linfocitos T CD8+, a través de sus receptores para los antígenos específicos del VIH, se unen a las células diana que llevan moléculas autólogas de MHC clase I asociadas con los antígenos del VIH y las destruyen por lisis. Utilizando células mononucleares de la sangre periférica y los ganglios linfáticos se han demostrado dos clases de funciones de los CTL en los individuos con infección por el VIH. La primera consiste en lisar directamente *in vitro*, y sin estímulos, a las células diana apropiadas de un cultivo (*actividad espontánea de los CTL*). La otra función de los CTL refleja la *frecuencia de los precursores de los CTL* (CTLp); esta clase de actividad puede demostrarse estimulando los linfocitos T CD8+ *in vitro* con un mitógeno como la fitohemaglutinina o los anticuerpos anti-CD3.

En la infección por el VIH-1, además de los CTL aparecen linfocitos T CD8+ capaces de ser inducidos por los antígenos del VIH para expresar citocinas como el IFN- $\gamma$ . No está claro si son los mismos o diferentes efectores de reserva que las células que intervienen en la citotoxicidad; además, no se conoce del todo la participación relativa de cada una de ellas en la defensa del hospedador contra el VIH. Parece que el antígeno del VIH provoca una expansión de estos linfocitos T CD8+ *in vivo*. Existe una correlación directa entre los valores de los linfocitos T CD8+ capaces de producir IFN- $\gamma$  en respuesta a los antígenos del VIH y los valores plasmáticos del RNA del VIH-1. Así pues, mientras tales células son claramente inducidas por la infección del VIH-1, su capacidad global para controlar la infección permanece incierta. Numerosos antígenos del VIH, como Gag, Env, Pol, Tat, Rev y Nef pueden desencadenar las respuestas de los linfocitos T CD8+. Entre los pacientes que controlan la replicación viral en ausencia de fármacos antirretrovirales se encuentran los que forman un subgrupo referido como élite que no progresa (véase antes "Sobrevivientes a largo plazo y pacientes que no progresan a largo plazo") cuya sangre periférica contiene una población de linfocitos T CD8+ que experimentan proliferación y expresión de perforinas importantes como reacción a los antígenos del VIH. Es posible que estas células desempeñen una función importante en las defensas específicas del hospedador contra este virus.

Se han descrito al menos otras tres formas de inmunidad celular frente al VIH, que son la supresión de la replicación del VIH mediada por los linfocitos T CD8+, la ADCC y la actividad de los linfocitos NK. La *supresión de la replicación del VIH mediada por los linfocitos T CD8+* indica la capacidad de estos linfocitos de un paciente infectado por el VIH para inhibir la replicación viral en los cultivos de tejidos por un mecanismo distinto de la citólisis. No es preciso que exista compatibilidad HLA entre los linfocitos T CD8+ y las células infectadas por el VIH. Por tal motivo, este mecanismo efector es inespecífico y, al parecer, mediado por uno o varios factores solubles, entre ellos las quimiocinas



CC RANTES (CCL5), MIP-1 $\alpha$  (CCL3) y MIP-1 $\beta$  (CCL4). Estas quimiocinas CC son supresoras poderosas de la replicación del VIH, y operan, al menos en parte, mediante el bloqueo del correceptor (CCR5) sobre las células mononucleares de la sangre periférica para las cepas R5 o trópicas de los macrófagos del VIH (véase antes). La ADCC, como antes se señaló a propósito de la inmunidad humoral, consiste en la destrucción de las células que expresan el VIH por los linfocitos NK equipados con los anticuerpos específicos que se dirigen contra los antígenos del VIH. Finalmente, se ha comprobado que los *linfocitos NK* solos son capaces de destruir las células diana infectadas por el VIH en los cultivos de tejidos. Dicho mecanismo primitivo de la citotoxicidad defensiva del hospedador se encamina hacia una vigilancia inespecífica de la transformación neoplásica y la infección viral a través del reconocimiento de las moléculas alteradas del MHC clase I.

## DIAGNÓSTICO Y VIGILANCIA ANALÍTICA DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

A principios de 1984, la confirmación del VIH como agente causal del sida y de los síndromes relacionados con él se siguió rápidamente por la obtención de pruebas sensibles para la detección sistemática de la infección por el VIH y, en marzo de 1985, se inició en Estados Unidos la búsqueda sistemática de anticuerpos anti-VIH en los donantes de sangre. En junio de 1996, los bancos de sangre de Estados Unidos añadieron a su repertorio de pruebas el análisis de captación del antígeno p24 para ayudar a identificar al escaso número de individuos infectados que donan sangre durante la ventana temporal (hasta tres meses) entre la infección y el desarrollo de anticuerpos. En 2002, la capacidad para identificar la infección temprana por el VIH mejoró gracias a la aprobación de la prueba de amplificación del ácido nucleico (NAT, *nucleic acid testing*) como parte sistemática de la investigación de los donadores de sangre. Tales refinamientos disminuyeron el intervalo entre la infección y la detección (periodo de ventana) desde 22 días para la prueba de anticuerpos hasta 16 días con la prueba del antígeno p24 y, de manera subsiguiente, a 12 días con la prueba del ácido nucleico. El desarrollo de pruebas sensibles para vigilar las concentraciones de viremia ha conducido a una nueva era en la que se puede supervisar de forma más cercana la progresión de la enfermedad por el VIH. El uso de estas pruebas, junto con la determinación de las concentraciones de linfocitos T CD4+ en sangre periférica, es esencial en el tratamiento de los pacientes con infección por el VIH.

### ■ DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR VIH

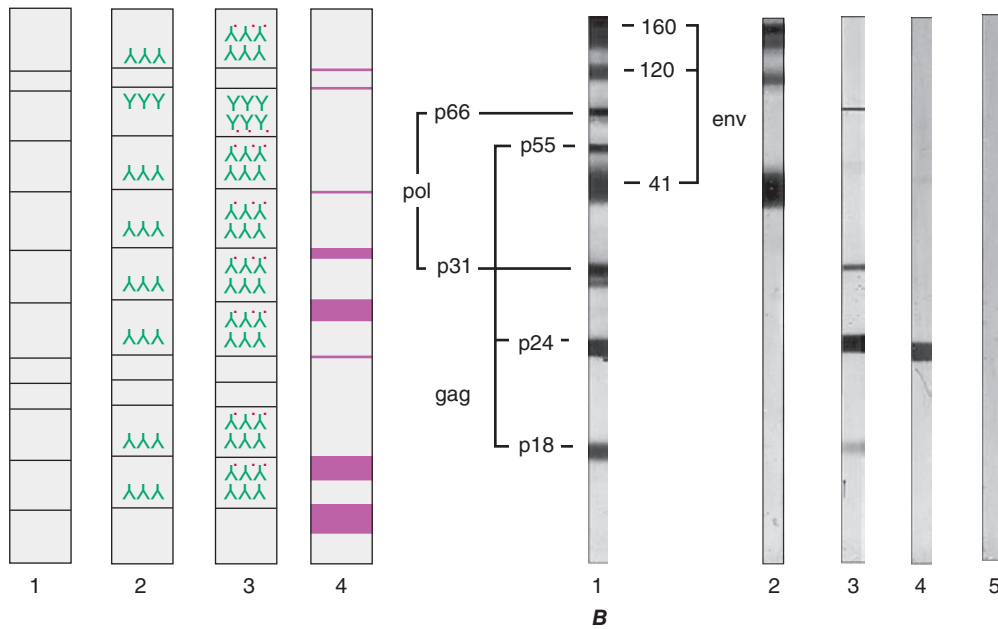
Los CDC han recomendado que la detección de la infección por VIH se realice como una práctica sistemática en la atención a la salud. El diagnóstico de infección por el VIH se basa en la demostración de los anticuerpos anti-VIH, en la detección directa del VIH o de alguno de sus componentes, o en ambos. Como se señaló antes, los anticuerpos anti-VIH suelen aparecer en la circulación entre dos y 12 semanas después de la infección.

La prueba convencional de detección sistemática del VIH es la prueba de enzimoanálisis de adsorción (ELISA), también conocida como *inmunoanálisis enzimático* (EIA, *enzyme immunoassay*). Este análisis de fase sólida es una prueba de detección sistemática sumamente buena, cuya sensibilidad supera 99.5%. En la mayor parte de los laboratorios se emplea un equipo comercial del EIA que contiene antígenos del VIH-1 y VIH-2 y que proporciona el resultado de ambos análisis. Tales equipos contienen antígenos naturales y recombinantes que se actualizan constantemente para que conserven su sensibilidad frente a las nuevas especies que se descubren, como los virus del grupo O (fig. 189-6). La cuarta generación de pruebas de inmunoanálisis enzimático combina la detección de anticuerpos contra VIH y la detección de antígeno p24 de VIH. Los resultados de las pruebas de EIA suelen expresarse como positivos (reacción intensa), negativos (reacción nula) o indeterminados (reacción parcial). Aunque la técnica del EIA tiene una sensibilidad extraordinaria, su especificidad no es óptima. De hecho, en los estudios sobre individuos de bajo riesgo, como los donantes de sangre voluntarios, sólo 10% de los individuos positivos según el EIA estaba realmente infectado por el VIH. Entre los factores que se asocian con algunos resultados falsos positivos de la prueba de EIA se encuentran los anticuerpos contra los antígenos de la clase II (tal como pueden

observarse después del embarazo, transfusión sanguínea o trasplante), los autoanticuerpos, las hepatopatías, la vacunación reciente contra la gripe y las infecciones virales agudas. Por tales razones, en toda persona con una posible infección por el VIH que obtuvo un resultado no concluyente o positivo de la prueba de EIA, es necesario confirmar la infección con un análisis más específico como inmunotransferencia. Es posible determinar si un individuo experimenta una infección reciente por el VIH-1 al comparar los resultados de un estudio ordinario que arrojará un resultado positivo en todos los sujetos infectados con los obtenidos con otro que es menos sensible (“prueba discordante”) que sólo arrojará un resultado positivo en los individuos con una infección por el VIH establecida. En casos poco comunes, un individuo infectado con VIH que recibe tratamiento en etapas iniciales de la infección puede convertirse en negativo en las pruebas de inmunoanálisis enzimático. Esto *no* indica la eliminación de la infección; sino más bien que las concentraciones de virus son insuficientes para mantener una respuesta mensurable de anticuerpos. Cuando estos individuos interrumpen el tratamiento, reaparecen los virus y los anticuerpos.

La prueba de confirmación más usada es la inmunotransferencia (fig. 189-29). Su ventaja estriba en que múltiples antígenos del VIH de peso molecular diferente y bien caracterizado despiertan la producción de anticuerpos específicos. Tales antígenos pueden separarse basándose en su peso molecular y los anticuerpos frente a cada uno de ellos se pueden detectar en forma de bandas separadas mediante inmunotransferencia. Una inmunotransferencia negativa es aquella en la que no existen bandas a pesos moleculares correspondientes a los productos génicos del VIH. Cuando un paciente tiene un EIA positivo o indeterminado y una inmunotransferencia negativa, se puede llegar con seguridad a la conclusión de que el resultado del EIA es un falso positivo. Por otro lado, una inmunotransferencia que demuestra la existencia de anticuerpos contra los productos de los tres genes principales del VIH (*gag*, *pol* y *env*) es una prueba concluyente de infección por el VIH. Los criterios establecidos por la *Food and Drug Administration* (FDA), de Estados Unidos en 1993 consideran una inmunotransferencia positiva si contiene bandas correspondientes al menos a dos de las tres proteínas del VIH: p24, gp41 y gp120/160. Utilizando estos criterios, aproximadamente 10% de los donantes de sangre catalogados como positivos para infección por el VIH-1 carecía de una banda de anticuerpos para el producto p31 del gen *pol*. En casi 50% de estos donantes de sangre se comprobó más tarde que eran falsos positivos. Así pues, la ausencia de la banda p31 debe despertar la sospecha de que se trata de un resultado falso positivo. En esta situación, lo más prudente es confirmar con una prueba de RNA, con una inmunotransferencia de seguimiento, o con ambas. Por definición, los patrones de actividad de la inmunotransferencia que no son positivos ni negativos se consideran “indeterminados”. Existen dos posibles explicaciones de los resultados indeterminados. La más probable es que el paciente que se estudia tenga anticuerpos con reacciones cruzadas para una de las proteínas del VIH. Los anticuerpos que más a menudo dan una reacción cruzada son los que reaccionan con la p24, con la p55, o con ambos productos. La explicación menos probable de una inmunotransferencia indeterminada es que el individuo en estudio esté infectado por el VIH y se esté poniendo en marcha la clásica respuesta por anticuerpos. En cualquiera de ambos casos debe repetirse la inmunotransferencia al mes para confirmar si el resultado indeterminado es un modelo de respuesta que se encuentra en evolución. Además, el diagnóstico de infección por VIH se puede confirmar con el análisis de captación del antígeno p24 o con alguna de las pruebas del RNA del VIH (descritas más adelante). La inmunotransferencia es una prueba de confirmación de la infección por VIH de excelente calidad en los pacientes con EIA positivo o indeterminado, pero es una mala prueba de detección sistemática. En 20 a 30% de las personas con EIA y PCR para el VIH negativas pueden encontrarse una o más bandas en la inmunotransferencia. Aunque esas bandas suelen ser tenues y corresponden a una reactividad cruzada, su aparición crea una situación que obliga a emplear otras técnicas diagnósticas (como la PCR del DNA, la PCR del RNA, el análisis del bDNA o la captación del antígeno p24) para asegurarse que las bandas no indican una fase temprana de la infección por VIH.

En la figura 189-30 se exponen los lineamientos sobre el uso de las pruebas serológicas para diagnosticar la infección por el VIH. Cuando se sospecha esta infección en un paciente, la primera prueba que debe



- A**
1. Virus digerido: separación de los componentes según su peso molecular
  2. Proteínas trasladadas al papel filtro: reacción con el suero de prueba
  3. Se añade el anticuerpo antihumano conjugado con enzimas
  4. Se añade el sustrato y se registra el color

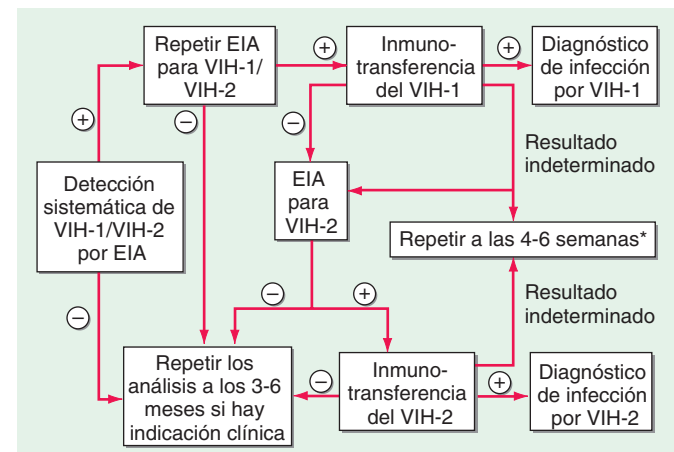
- B**
1. Resultado positivo: infección por VIH-1
  2. Inmunización contra gp160
  3. Resultado indeterminado (infección por VIH-2)
  4. Resultado indeterminado (reacción cruzada con anticuerpos contra p24)
  5. Resultado negativo

**Figura 189-29** Prueba de inmunotransferencia para la detección de anticuerpos contra VIH. **A.** Representación esquemática de la inmunotransferencia. **B.** Ejemplos de los patrones de respuesta que pueden obtenerse con este método. En todos los casos, la banda de la inmunotransferencia contiene antígenos del VIH-1.

Los sueros del paciente inmunizado contra la envoltura del VIH-1 sólo contienen anticuerpos contra las proteínas de la envoltura del VIH-1. Los sueros del paciente infectado por el VIH-2 presentan una reacción cruzada con la *transcriptasa inversa* y con los productos del gen *gag* del VIH-1.

hacerse es el EIA. Si el resultado es negativo y salvo que haya serias razones para sospechar infección en fase precoz (como ante un caso de exposición en los tres meses anteriores), se descarta el diagnóstico y sólo es preciso repetir la prueba si hay indicación clínica para ello. Si el EIA es indeterminado o positivo, debe repetirse la prueba. Si esta repetición da un resultado negativo en dos ocasiones, se puede suponer que en la lectura positiva inicial hubo un error técnico al realizar el análisis y que el paciente es negativo. Si la prueba repetida es indeterminada o positiva, debe realizarse una inmunotransferencia del VIH-1. Si es positiva, el

diagnóstico es de infección por el VIH-1. Si es negativa, se puede suponer que el resultado de la prueba de EIA es un falso positivo y queda excluida la infección por el VIH-1. En este punto, lo más prudente sería realizar una prueba serológica específica para el VIH-2 siguiendo el mismo tipo de algoritmo. Si la inmunotransferencia es indeterminada para el VIH-1 debe repetirse al cabo de cuatro a seis semanas; además, hay que efectuar un análisis de captación del antígeno p24, un análisis del RNA del VIH-1, una PCR del DNA del VIH-1 y pruebas serológicas específicas para el VIH-2. Si los análisis del p24 y del RNA del VIH son negativos y no hay progresión en la inmunotransferencia, se excluye el diagnóstico de infección por VIH-1. Si los análisis del p24 o del RNA del VIH-1 son positivos y la inmunotransferencia muestra progresión, o ambas cosas a la vez, se puede hacer el diagnóstico provisional de infección por el VIH-1 para confirmarlo más adelante con una nueva inmunotransferencia de seguimiento si se obtiene un resultado positivo del mismo. Además de tales análisis de laboratorio estándar para la detección de anticuerpos contra VIH, también se dispone de pruebas que pueden llevarse a cabo en el sitio de atención. Entre las pruebas más favorecidas se encuentra OraQuick Rapid-HIV-1, que puede realizarse en sangre, plasma o saliva. La sensibilidad y especificidad de esta prueba es cercana a 99%. Los resultados negativos en esta prueba son adecuados para descartar el diagnóstico de infección por VIH, pero un resultado positivo debe considerarse preliminar y se confirma con pruebas serológicas estándar, como las descritas antes.



**Figura 189-30** Algoritmo para el empleo de las pruebas serológicas en el diagnóstico de la infección por VIH-1 o VIH-2. \*Si el resultado indeterminado de la prueba de inmunotransferencia se mantiene estable por cuatro a seis semanas, es poco probable que exista una infección por el VIH. Sin embargo, la prueba debe repetirse dos veces con un intervalo de tres meses para excluir dicha infección. Otra posibilidad es analizar el antígeno p24 del VIH-1 o el RNA del VIH. EIA, inmunoanálisis enzimático.

Existen varias pruebas de laboratorio para realizar la detección directa del VIH o de sus componentes (cuadro 189-7; fig. 189-31). Dichas pruebas pueden ser de gran ayuda para diagnosticar la infección por el VIH cuando los resultados de la inmunotransferencia son indeterminados. Además, se pueden usar las pruebas que detectan los valores de RNA del VIH para determinar el pronóstico y valorar la eficacia antiviral de las pautas terapéuticas utilizadas contra el VIH. La más sencilla de ellas es el *análisis de captación del antígeno p24*. Se trata de un análisis de tipo EIA en el que la fase sólida contiene los anticuerpos contra el antígeno p24 del VIH. Con ella se detecta la proteína viral p24 en la sangre de los individuos con infección, la cual se encuentra bien en forma de antígeno libre o bien formando complejos con los anticuerpos anti-p24.

**CUADRO 189-7** Características de las pruebas para la detección directa del VIH

Prueba	Técnica	Sensibilidad <sup>a</sup>	Costo por prueba <sup>b</sup>
Prueba de captura de antígeno p24 disociado del complejo inmunitario	Medición de las concentraciones de la proteína central del VIH-1 en un formato basado en EIA después de la disociación de los complejos de antígeno y anticuerpo mediante el tratamiento con un ácido débil	Positiva en 50% de los pacientes; detecta cantidades inferiores a 15 pg/ml de proteína p24	\$1-2
RNA del VIH mediante PCR	Amplificación mediante PCR del cDNA generado por el RNA viral (amplificación de la diana)	Confiable hasta con 40 copias/ml del RNA del VIH	\$75-150
RNA del VIH mediante bDNA	Medición de las concentraciones de RNA del VIH relacionado con partículas en una prueba de captura de ácido nucleico en la que se emplea la amplificación de la señal	Confiable hasta con 50 copias/ml del RNA del VIH	\$75-150
RNA del VIH mediante NASBA	Amplificación isotérmica del ácido nucleico con controles internos	Confiable hasta con 80 copias/ml del RNA del VIH	\$75-150

<sup>a</sup> Las cifras de sensibilidad se refieren a las aprobadas por la FDA, de Estados Unidos.

<sup>b</sup> Los precios pueden ser más bajos en los casos de grandes volúmenes de pacientes.

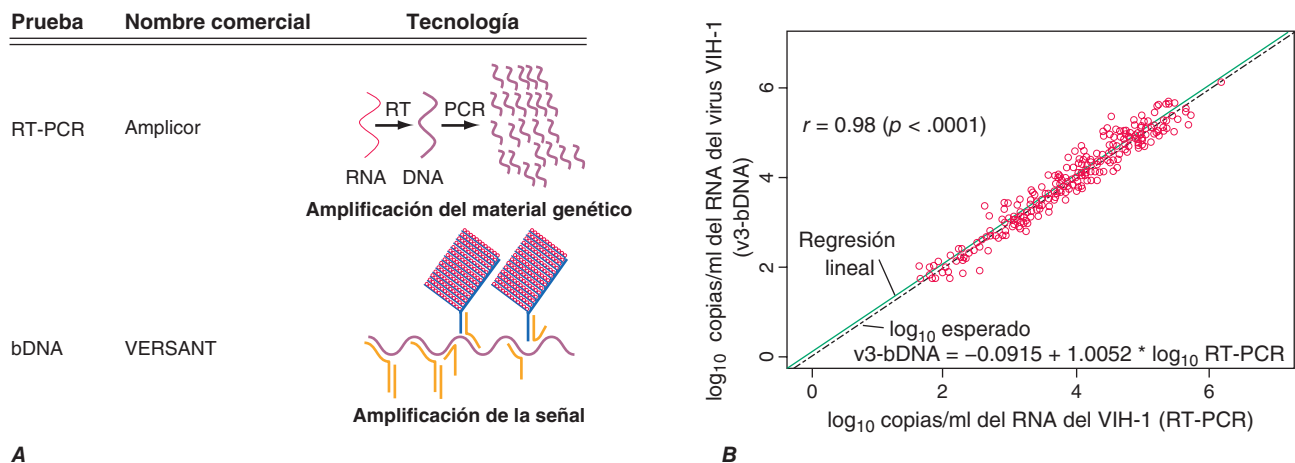
**Abreviaturas:** bDNA, DNA ramificado; cDNA, DNA complementario; EIA, inmunoensayo enzimático; NASBA, amplificación basada en secuencia de ácido nucleico; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

En total, casi 30% de los individuos con infección por el VIH tiene niveles detectables de antígeno p24 libre. Ese porcentaje se eleva a 50%, aproximadamente, cuando las muestras se tratan con un ácido débil para disociar los complejos antígeno-anticuerpo antes del análisis.

Durante toda la evolución de la infección por el VIH parece existir un equilibrio entre el antígeno p24 y los anticuerpos anti-p24. En las primeras semanas de la infección, antes de que se desarrolle la respuesta inmunitaria, las concentraciones del antígeno p24 se elevan en gran medida (fig. 189-27) para volver a descender tras la aparición de los anticuerpos anti-p24. En fases tardías de la infección, cuando hay concentraciones altas de virus libres circulantes, también aumentan las del antígeno p24, sobre todo cuando se detectan con técnicas que permiten disociar los complejos antígeno-anticuerpo. Esta prueba tiene su mayor utilidad como prueba de detección sistemática para la infección por el VIH en pacientes en los que se sospecha un síndrome agudo por el VIH, ya que existen cifras altas del antígeno p24 antes de que aparezcan los anticuerpos. Se utilizan como prueba de detección en sangre de donador en busca de infección por VIH, pero se ha sustituido por el uso de pruebas de ácidos nucleicos. La capacidad de medir y vigilar las cifras de RNA del VIH en el plasma de pacientes infectados ha resultado de gran ayuda para el avance de los conocimientos actuales sobre la patogenia de la infección por este virus; además, constituye un medio diagnóstico en situaciones donde las determinaciones de anticuerpos contra el VIH pueden conducir a un error, como en la infección aguda y la

infección neonatal. Para este propósito se emplean principalmente tres pruebas. Éstas son la PCR de transcriptasa inversa (RT, *reverse transcriptase*), (RT-PCR, Amplicor), la de DNA ramificada ([bDNA, *branched DNA*], VERSANT), y la amplificación basada en la secuencia del ácido nucleico ([NASBA, *nucleic acid sequenced based amplification*], Nucli-Sens). Tales estudios son útiles para establecer el diagnóstico de infección por el VIH, el pronóstico inicial y para determinar la necesidad de tratamiento, así como vigilancia de los efectos de este último. Además de estas tres pruebas disponibles comercialmente, también se utiliza la PCR del DNA en los laboratorios de investigación para establecer el diagnóstico de infección por el VIH amplificando el DNA proviral a partir de células mononucleares de la sangre periférica. Las pruebas de detección de RNA disponibles en el comercio tienen sensibilidad de 40 a 80 copias de RNA de VIH/ml de plasma.

Los análisis de laboratorio dirigidos al RNA detectan hasta una copia de RNA de VIH/ml, en tanto que las pruebas de PCR de DNA detectan DNA proviral con la frecuencia de una copia por 10 000 a 100 000 células. Así pues, dichas pruebas son extremadamente sensibles. Una consecuencia habitual de esta sensibilidad tan elevada es cierta falta de especificidad y ambas técnicas han obtenido resultados falsos positivos. Debido a ello, el método de referencia para diagnosticar una infección por VIH sigue siendo un resultado positivo del EIA con una inmunotransferencia de confirmación; la interpretación de los resultados de otras pruebas debe tener esto en cuenta.



**Figura 189-31** Comparación entre las pruebas de la RT-PCR y del bDNA. **A.** Representación esquemática de las técnicas de la reacción en cadena de polimerasa y transcriptasa inversa (RT-PCR) y del bDNA. Véanse los detalles en el texto. **B.** Gráfico de dispersión del log<sub>10</sub> del v3-bDNA frente al log<sub>10</sub> de la RT-PCR con las

curvas de igualdad (continua) y de regresión ajustada (discontinua). La ecuación de la curva de regresión ajustada aparece en la esquina inferior derecha. La concordancia entre ambas técnicas es buena. v3, versión 3 de la prueba del bDNA. (De HC Highbarger et al: *J Clin Microbiol* 37:3612, 1999.)



En la técnica de la RT-PCR se realiza una copia en cDNA de todas las especies de RNA presentes en el plasma después de un tratamiento con una DNAasa. Como el VIH es un RNA virus, esto da lugar a la producción de copias del DNA del genoma del VIH en cantidades proporcionales al número de RNA del VIH que existe en el plasma.

A continuación, este cDNA se amplifica y se caracteriza con la técnica de PCR, utilizando pares de cebadores capaces de distinguir el cDNA genómico del cDNA mensajero. La prueba de bDNA consiste en utilizar un sistema de captura de ácido nucleico en fase sólida y una amplificación de la señal mediante hibridaciones sucesivas del ácido nucleico para detectar pequeñas cantidades de RNA del VIH. Ambas pruebas pueden multiplicar por 10 la sensibilidad hasta 40 a 50 copias de RNA del VIH/ml mediante un paso previo de concentración en el que el plasma es ultracentrifugado para agrupar a las partículas virales. La técnica NASBA consiste en efectuar una amplificación isotérmica de una secuencia dentro de la región gag del VIH en presencia de estándares internos y recurre a la producción de múltiples copias de RNA por acción de la polimerasa del T7-RNA. Las especies resultantes de RNA pueden cuantificarse a través de hibridación con una sonda molecular de DNA que se aplica en ausencia de hibridación. El límite inferior de detección para el análisis NucliSens es de 80 copias/ml.

La RT-PCR, además de ser un instrumento diagnóstico y pronóstico, puede amplificar determinadas áreas del genoma viral para analizar las secuencias y se ha convertido en una técnica importante para estudiar la diversidad de las secuencias y la resistencia microbiana a los fármacos antirretrovirales. En los pacientes con una prueba de EIA positiva o indeterminada y una inmunotransferencia indeterminada, y cuando las pruebas serológicas no son fiables (como en los pacientes con hipogammaglobulinemia o enfermedad avanzada por el VIH), estas pruebas son un recurso valioso para cuantificar el RNA del VIH en plasma y diagnosticar la infección; sin embargo, debe recurrirse a ellas cuando las pruebas serológicas convencionales no han proporcionado un resultado definitivo.

#### ■ VIGILANCIA ANALÍTICA DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH

La epidemia de infección por el VIH y el sida ha planteado al médico nuevos problemas para integrar los datos clínicos y analíticos y conseguir un tratamiento óptimo del paciente. La estrecha relación que existe entre las manifestaciones clínicas de la infección por el VIH y el recuento de linfocitos T CD4+ ha hecho de la determinación de este último parámetro un elemento básico para valorar a individuos con infección por el VIH. El descubrimiento del virus como la causa del sida dio lugar al desarrollo de pruebas sensibles que permiten vigilar la cantidad de VIH en la sangre. Junto con los datos sobre las concentraciones séricas o plasmáticas del RNA del VIH, las cifras de linfocitos T CD4+ se convierten en un valioso grupo de datos para determinar el pronóstico y vigilar la respuesta al tratamiento.

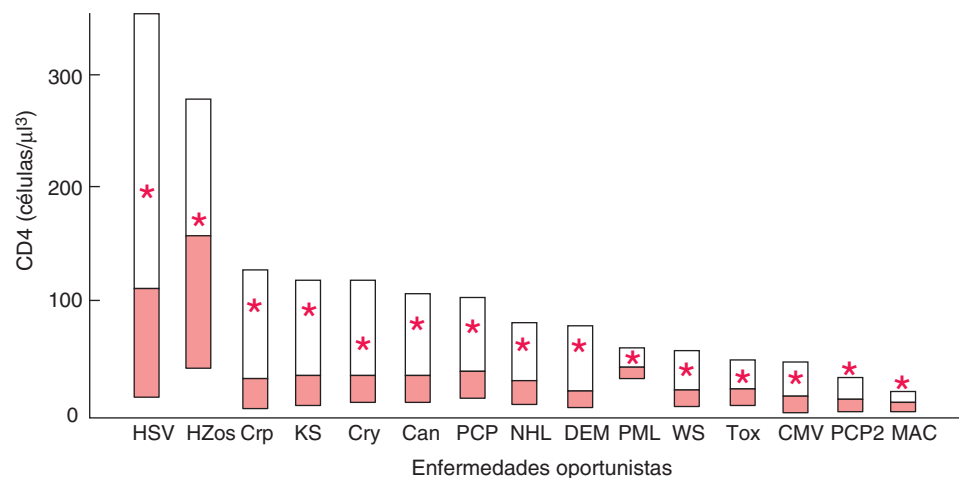
#### Recuentos de linfocitos T CD4+

El recuento de linfocitos T CD4+ es la prueba de laboratorio que por lo general se acepta como el mejor indicador de la competencia inmunitaria del paciente con infección por VIH. Se ha comprobado que este parámetro, que es el porcentaje de linfocitos T CD4+ (determinado por citometría de flujo) multiplicado por la cifra total de linfocitos (determinada por el recuento de leucocitos y la fórmula leucocítica), guarda muy buena correlación con la competencia inmunitaria. Los pacientes que tienen recuentos de linfocitos T CD4+ <200/μl se encuentran en una situación de alto riesgo de contraer

una infección por *Pneumocystis jiroveci* y aquellos con recuentos <50/μl presentan un alto riesgo de padecer una infección por citomegalovirus, micobacterias del complejo de *Mycobacterium avium* (*M. avium complex*, MAC) o *T. gondii* (fig. 189-32). Los pacientes en quienes se acaba de diagnosticar la infección por VIH deben realizarse un recuento de linfocitos T CD4+ en el momento del diagnóstico y luego cada tres a seis meses, aproximadamente. Deben realizarse mediciones más frecuentes en caso de advertir una tendencia a la merma. El inicio del tratamiento antirretroviral debe considerarse cuando el número de linfocitos T CD4+ desciende por debajo de 350/μl y un descenso del recuento de linfocitos T CD4+ mayor de 25% es indicación para considerar un cambio en el tratamiento. En cuanto los pacientes tienen <200 linfocitos T CD4+/μl, deben someterse a la pauta profiláctica de la neumonía por *P. jiroveci* y una vez que el recuento desciende a <50/μl, está indicada la profilaxis para el MAC. Como sucede con otras determinaciones analíticas, lo más prudente es obtener dos valores antes de realizar algún cambio en el tratamiento del paciente basado sólo en el recuento de los linfocitos T CD4+. Existen unas cuantas situaciones clínicas en las que el conteo de linfocitos T CD4+ podría ser engañoso. Los pacientes con infección concurrente con HTLV-1 y VIH podrían tener cifras altas de linfocitos T CD4+ que no son un reflejo exacto del grado de competencia inmunitaria. En pacientes con hipersplenismo o que se han sometido a esplenectomía, y en aquéllos que reciben fármacos supresores de la médula ósea, como IFN-α, el porcentaje de linfocitos T CD4+ puede ser un indicador más fiable de la función inmunitaria que el recuento de los mismos. Un porcentaje de linfocitos T CD4+ de 15 es comparable a un recuento de éstos de 200/μl.

#### Determinaciones del RNA del VIH

Gracias a las técnicas que permiten medir con exactitud pequeñas cantidades de los ácidos nucleicos, la determinación sérica o plasmática de las concentraciones de RNA del VIH se ha convertido en un componente esencial en la vigilancia de los pacientes con infección por el VIH. Como se describió antes en el diagnóstico de infección por VIH, las dos técnicas más utilizadas son el análisis RT-PCR y el de DNA ramificado (bDNA). Ambos generan datos en la forma de número de copias de RNA de VIH/ml de suero o plasma. Los análisis estándar pueden detectar desde 40 a 50 copias de RNA de VIH/ml en plasma, en tanto que los análisis de investigación detectan cifras inferiores a una copia por mililitro. Es una práctica común describir como "indetectables" las concentraciones de RNA del VIH por debajo de estos valores discriminatorios,



**Figura 189-32** Relación entre la cantidad de linfocitos T CD4+ y la aparición de enfermedades oportunistas.

Representación gráfica mediante casillas de la mediana (línea situada dentro de cada casilla), primer cuartil (zona inferior de la casilla), tercer cuartil (parte superior de la casilla) y media (asterisco) del recuento de linfocitos CD4+ en el momento de aparición de la enfermedad oportunista. Can, esofagitis por *Candida*; CMV, citomegalovirus; Crp, criptosporidiosis; Cry, meningitis por criptococos (*cryptococcal meningitis*); DEM, complejo de demencia-sida; HSV, infección por el virus del herpes simple; HZos, herpes zoster; KS, sarcoma de Kaposi; MAC, neumonía por el complejo *Mycobacterium avium*; NHL, linfoma no hodgkiniano (*non-Hodgkin's lymphoma*); PCP, neumonía primaria por *Pneumocystis jiroveci*; PCP2, neumonía secundaria por *Pneumocystis jiroveci*; PML, leucoencefalopatía multifocal progresiva; Tox, encefalitis por *Toxoplasma gondii*; WS, síndrome de emaciación (*wasting syndrome*). (De RD Moore, RE Chaisson: *Ann Intern Med* 124:633, 1996.)

pero hay que abandonar este término porque es impreciso y da la falsa impresión de que la cifra de virus es cero. Utilizando técnicas de PCR con cebadores internos más sensibles y estudiando los valores históricos y plasmáticos del virus se puede detectar RNA del VIH en casi cualquier paciente con infección por el VIH. Una excepción notable a esto es un paciente que se somete a tratamiento citorreductor seguido por trasplante de médula ósea de un donador homocigótico para CCR5  $\Delta$ 32. La determinación de las concentraciones del RNA del VIH a lo largo del tiempo ha sido de gran valor para definir la relación existente entre las concentraciones del virus y la velocidad de progresión de la enfermedad (fig. 189-22), las tasas del recambio viral, la relación entre la activación del sistema inmunitario y la replicación viral y el momento de aparición de la resistencia a los fármacos antivirales. Las determinaciones de RNA viral están notablemente influidas por el estado de activación del sistema inmunitario y pueden fluctuar de forma marcada en caso de que se produzcan infecciones secundarias o vacunación. Por ello, las decisiones basadas en las concentraciones de RNA del VIH no se deben adoptar con una sola determinación. Las mediciones plasmáticas se deben llevar a cabo en el momento del diagnóstico del VIH y luego cada tres a seis meses en el paciente sin tratamiento. Una vez instaurado el tratamiento, o después de introducir cualquier cambio en el mismo, hay que vigilar las concentraciones plasmáticas de RNA del VIH aproximadamente cada cuatro semanas hasta determinar la eficacia del régimen terapéutico por la consecución de una nueva cifra estable de RNA. En la mayor parte de los casos de tratamiento eficaz, esta cifra será  $<50$  copias/ml y se suele alcanzar durante los seis primeros meses. Durante el tratamiento se deben vigilar las cifras de RNA viral cada tres o cuatro meses para comprobar que su eficacia se mantiene.

### Pruebas de la resistencia al VIH

La disponibilidad de múltiples fármacos antirretrovirales como opciones terapéuticas ha multiplicado el interés por la posibilidad de medir la sensibilidad del (o de los) VIH de un paciente a los diferentes antirretrovirales. Las pruebas de resistencia del VIH se pueden llevar a cabo mediante determinaciones del genotipo o del fenotipo. En las pruebas genotípicas se comparan los análisis de secuencias de los genomas de los VIH obtenidos de los pacientes con las secuencias de virus que tienen perfiles de resistencia conocidos. Las pruebas fenotípicas consisten en comparar el crecimiento *in vivo* de cepas procedentes del paciente con el crecimiento de las cepas de referencia de los virus en presencia o ausencia de diferentes fármacos antirretrovirales. Una técnica fenotípica modificada se basa en la comparación entre las actividades enzimáticas de los genes de la transcriptasa inversa o la proteasa obtenidos por clonación molecular de las cepas de los pacientes y las actividades enzimáticas de los genes procedentes de las cepas de referencia del VIH en presencia o ausencia de diferentes fármacos dirigidos contra dichos genes. Tales pruebas son excelentes para identificar qué antirretrovirales se utilizaron anteriormente en un sujeto dado y sugerir cuáles podrán ser de utilidad en el futuro. Las pruebas de resistencia farmacológica en situaciones de fracaso terapéutico deben realizarse mientras el paciente aún se encuentra en tratamiento, por la propensión del grupo de cuasiespecies de VIH que presentan modificación hacia el tipo silvestre en ausencia de selección por el tratamiento antirretroviral. En manos de expertos, las pruebas de resistencia favorecen la capacidad a corto plazo de disminuir la carga viral en casi 0.5 log en comparación con los cambios farmacológicos basados sólo en los antecedentes de fármacos recibidos. Además del uso de pruebas de resistencia para ayudar en la selección de nuevos fármacos en pacientes con fracaso terapéutico desde el punto de vista virológico, también puede ser útil en la elección de un régimen inicial para individuos que no han recibido algún tratamiento. Esto es en particular cierto en áreas geográficas con altos niveles de resistencia.

### Análisis de tropismo de correceptores

Dando continuidad a la aprobación de maraviroc como el primer antagonista de CCR5 para el tratamiento de la infección por VIH (véase más adelante), es necesario establecer si es probable que el virus que porta el paciente responde a este tratamiento. Los pacientes tienden a tener un virus con tropismo CCR5 (véase antes) en etapas tempranas de la evolución de la infección con la tendencia en etapas avanzadas de la enferme-

**CUADRO 189-8** Relación de CRP de alta sensibilidad, IL-6 y dímero D con la mortalidad por cualquier causa en pacientes infectados con VIH

Marcador	No ajustado		Ajustado	
	Índice de momios (cuarto/primer) <i>p</i>	<i>p</i>	Índice de momios (cuarto/primer) <i>p</i>	<i>p</i>
Hs-CRP	2.0	.05	2.8	.03
IL-6	8.3	<.0001	11.8	<.0001
Dímero D	12.4	<.0001	26.5	<.0001

**Abreviaturas:** Hs-CRP, proteína C reactiva de alta sensibilidad; IL-6, interleucina 6.

**Fuente:** tomada a partir de Kuller et al.

dad hacia los virus CXCR4. El maraviroc sólo es eficaz contra virus con tropismo CCR5. Por el hecho de que los determinantes genotípicos están mal definidos, es necesario contar con análisis fenotípicos para establecer esta propiedad del VIH. Dos análisis comerciales se encuentran disponibles para hacer estas pruebas: análisis Trofile (Monogram Biosciences) y Phenoscript (VIRalliance); ambos clonan las regiones de la envoltura del virus del paciente en un virus indicador que más tarde se utiliza para infectar células diana que expresen CCR5 o CXCR4 como su correceptor. Se necesitan semanas para realizar estos análisis y son costosos. Aunque se cuenta con pruebas comerciales para genotipificación del DNA proviral, aún no está clara su participación para predecir la respuesta al tratamiento inhibitor de CCR5.

### Otras pruebas

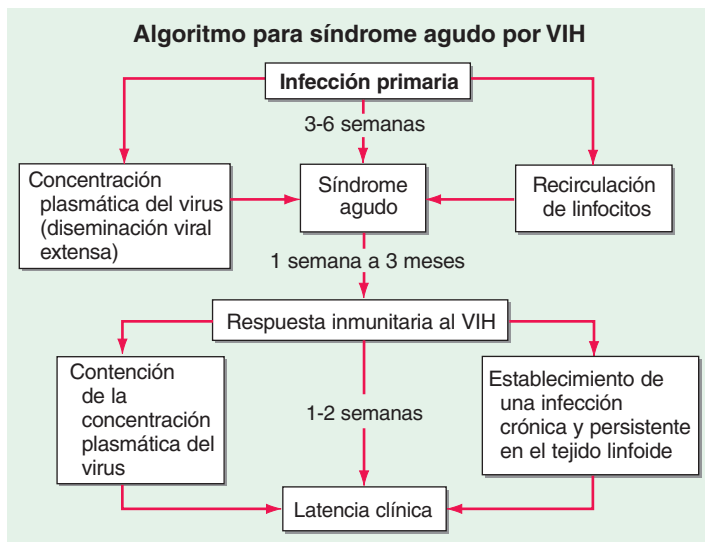
Se han estudiado otras muchas pruebas de laboratorio que podrían servir como posibles marcadores de la actividad de la enfermedad por el VIH. Entre ellas se encuentran el cultivo cuantitativo del VIH competente para la replicación a partir del plasma, las células mononucleares de sangre periférica o los linfocitos T CD4+ en reposo; los valores circulantes de microglobulina  $\beta_2$ , receptor de IL-2 soluble, IgA, interferón endógeno acidolábil o TNF- $\alpha$ ; y la presencia o ausencia de marcadores de la activación, como CD38 o HLA-DR o PD-1, sobre los linfocitos T CD8+. Está demostrado que los marcadores serológicos inespecíficos de la inflamación y la coagulación, como IL-6, dímero D y sCD14, tienen una correlación notable con la mortalidad por cualquier causa (cuadro 189-8). Aunque tales determinaciones sirven como marcadores de la actividad de la enfermedad y ayudan a comprender la patogenia de ésta por el VIH, actualmente no desempeñan una función en la vigilancia del paciente con infección por dicho virus.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las consecuencias clínicas de la infección por el VIH se extienden desde un síndrome agudo que se presenta en asociación con la infección primaria pasando por un estado asintomático prolongado hasta la fase de enfermedad avanzada. Es preferible considerar que la enfermedad por el VIH comienza en el momento de la infección primaria y que va progresando a través de diversos estadios. Como se señaló antes, la replicación activa del virus y el deterioro inmunitario progresivo son fenómenos que ocurren en la mayoría de los pacientes a lo largo de toda la evolución del proceso. A excepción de los individuos que no progresan a largo plazo (véase antes), la enfermedad avanza de forma inexorable incluso durante el estado de latencia clínica. Desde mediados de los años 1990, el cART ha tenido un impacto sustancial en la prevención y reversión del avance de la enfermedad por periodos prolongados en un porcentaje considerable de los pacientes con tratamiento adecuado.

### ■ SÍNDROME AGUDO POR VIH

Se calcula que 50 a 70% de los individuos con infección por el VIH padece un síndrome clínico agudo aproximadamente tres a seis semanas después de la infección primaria (fig. 189-33). Se han reportado grados variables de gravedad clínica, aunque se ha sugerido que la seroconversión sintomática que lleva a la búsqueda de atención médica indi-



**Figura 189-33** Síndrome agudo por el VIH. Véanse los detalles en el texto. (De G Pantaleo et al: *N Engl J Med* 328:327, 1993. Copyright 1993 Massachusetts Medical Society. Derechos reservados.)

ca incremento en el riesgo para enfermedad de evolución acelerada, pero no parece existir una correlación entre el nivel de la viremia inicial en la infección aguda por VIH y la evolución subsiguiente de la enfermedad. Las manifestaciones clínicas típicas se citan en el **cuadro 189-9**; su aparición coincide con un brote de viremia. Se ha informado que diversos síntomas del síndrome agudo por VIH (fiebre, erupción cutánea, faringitis y mialgias) ocurren con menos frecuencia en quienes adquieren la infección al inyectarse sustancias ilícitas en comparación con lo que ocurre en las personas que la adquieren por contacto sexual. Las manifestaciones son características de un síndrome viral agudo y se han comparado con las de la mononucleosis infecciosa aguda. Los síntomas suelen persistir durante una a varias semanas y ceden de manera gradual conforme se desarrolla una reacción inmunitaria contra el VIH y disminuyen los niveles de la viremia. Se ha informado la ocurrencia de infecciones por microorganismos oportunistas durante esta etapa del proceso infeccioso, lo que refleja la inmunodeficiencia resultante de la reducción del número de linfocitos T CD4+ y, probablemente también, de la disfunción de estas células a causa de la acción de la proteína viral y las perturbaciones de las células inducidas por las citocinas endógenas (véase cuadro 189-4) que acompañan a la viremia extremadamente elevada. El síndrome agudo por VIH se acompaña de varios trastornos inmunitarios, como son las alteraciones multifásicas del número de poblaciones linfocitarias circulantes. Al principio disminuyen el número total de linfocitos y todas las poblaciones de linfocitos T (CD4+ y CD8+). Más tarde aparece una inversión del cociente CD4+/CD8+ por la elevación de los linfocitos T CD8+. En realidad, puede haber una expansión selectiva y transitoria de los mismos, según se demuestra con el análisis de los receptores de linfocitos T (véase antes). El número total

**CUADRO 189-9** Manifestaciones clínicas del síndrome agudo por el VIH

Generales	Neurológicas
Fiebre	Meningitis
Faringitis	Encefalitis
Linfadenopatías	Neuropatía periférica
Cefalea/dolor retroorbitario	Mielopatía
Artralgias/mialgias	Dermatológicas
Letargo/malestar	Exantema eritematoso maculopapuloso
Anorexia/pérdida de peso	Úlceras mucocutáneas
Náusea/vómito/diarrea	

Fuente: de B Tindall, DA Cooper: *AIDS* 5:1, 1991.

de linfocitos T CD8+ circulantes puede mantenerse elevado o volver a la normalidad; sin embargo, las concentraciones de linfocitos T CD4+ suelen permanecer disminuidas, aunque puede haber un rebote leve que tiende a la normalidad. Aparecen adenopatías en cerca de 70% de los casos de infección primaria por el VIH. La mayoría de los pacientes se recupera en forma espontánea de este síndrome y tienen un ligero descenso del número de linfocitos T CD4+ que se mantiene estable durante un periodo variable antes de que comience a disminuir de manera progresiva (véase más adelante); en algunos individuos, la cifra de linfocitos T CD4+ vuelve a sus límites normales. Alrededor de 10% de los pacientes presenta un cuadro de deterioro clínico e inmunitario que evoluciona de forma fulminante después de la infección primaria, incluso luego de haber desaparecido los síntomas iniciales. En la mayoría de los pacientes, la infección primaria, con o sin síndrome agudo, se continúa con un periodo prolongado de latencia clínica o de enfermedad con baja actividad. Un pequeño porcentaje de individuos infectados con VIH que reciben tratamiento con fármacos antirretrovirales durante la infección aguda puede presentar una reversión a prueba de EIA negativa durante el tiempo que se encuentran bajo tratamiento, pero muestran seroconversión con rapidez al interrumpirlo.

### ■ ESTADIO ASINTOMÁTICO: LATENCIA CLÍNICA

Aunque el tiempo que transcurre desde la infección inicial hasta las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad varía mucho, la mediana de ese periodo es aproximadamente de 10 años para los pacientes no tratados. Como se comenta antes, la enfermedad por VIH con replicación activa del virus suele progresar durante este periodo asintomático. La rapidez de la progresión guarda una relación directa con los niveles de RNA del VIH. Los pacientes que tienen niveles elevados del RNA viral progresan a la enfermedad sintomática con mayor rapidez que aquellos con niveles bajos (fig. 189-22). Algunas personas, las denominadas *sin progresión a largo plazo*, muestran un escaso o nulo descenso del número de linfocitos T CD4+ en un periodo prolongado. Estos pacientes por lo general tienen concentraciones extremadamente bajas de RNA de VIH con un subgrupo que muestra concentraciones de RNA de VIH en <50 copias/ml, lo que se conoce como *individuos de élite sin progresión*. En otros casos, los individuos permanecen totalmente asintomáticos pese a que sus linfocitos T CD4+ descienden a cifras extraordinariamente bajas. En ellos, la aparición de una infección oportunista puede ser la primera manifestación de la infección por el VIH. Las concentraciones de linfocitos T CD4+ descienden en forma progresiva durante este periodo asintomático a una velocidad aproximada de 50 células/ $\mu$ l al año. Cuando el número de linfocitos T CD4+ disminuye por debajo de 200/ $\mu$ l, el estado de inmunodeficiencia resultante es de la intensidad suficiente como para que la persona se encuentre en una situación de alto riesgo de contraer infecciones y neoplasias oportunistas y por tanto de presentar una enfermedad clínicamente evidente.

### ■ ENFERMEDAD SINTOMÁTICA

Los síntomas de la enfermedad por el VIH pueden aparecer en cualquier momento durante el curso de la infección. En términos generales, el espectro de la enfermedad varía a medida que desciende el recuento de linfocitos T CD4+. Las complicaciones más graves y potencialmente letales de la infección por el VIH aparecen en los pacientes con recuentos <200/ $\mu$ l. El diagnóstico del sida se establece en todo aquel que presenta una infección por el VIH y un recuento de linfocitos T CD4+ <200/ $\mu$ l en cualquiera con infección por el VIH que adquiere una de las enfermedades asociadas con el VIH que se consideran como indicativas de un defecto grave de la inmunidad celular (categoría C, cuadro 189-2). Los agentes etiológicos de las infecciones secundarias son microorganismos característicamente oportunistas, como *P. jiroveci*, micobacterias atípicas, CMV y otros microorganismos que no suelen provocar enfermedad en ausencia de afección del sistema inmunitario, pero también abarcan bacterias comunes y micobacterias patógenas. Después de la utilización extendida del tratamiento antirretroviral combinado con las normas sobre la prevención de las infecciones oportunistas (**cuadro 189-10**) la incidencia de las infecciones secundarias ha disminuido espectacularmente de modo similar (**fig. 189-34**). En conjunto, el espectro clínico de la enfermedad por el VIH está en constante cambio porque los pacientes viven más tiempo y se están consiguiendo



**CUADRO 189-10** Guías de NIH/CDC/IDSA de 2009 para la prevención de infecciones oportunistas en personas infectadas con VIH

Patógeno	Indicaciones	Primera opción	Alternativas
<b>Recomendada para la atención estándar para la profilaxis primaria y secundaria</b>			
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	<p>Recuento de linfocitos T CD4+ &lt;200 células/μl</p> <p>o</p> <p>candidosis orofaríngea</p> <p>o</p> <p>infección previa por PCP</p> <p>Puede interrumpirse la profilaxis si el recuento de linfocitos T CD4+ es &gt;200 células/μl por 3 meses o más</p>	<p>Trimetoprim/sulfametoxazol (TMP-SMX), una tableta de 800 mg de sulfametoxazol una vez al día por VO</p> <p>o</p> <p>TMP-SMX, una tableta con 400 mg de sulfametoxazol una vez al día por VO</p>	<p>Dapsona, 50 mg por VO cada 12 h</p> <p>o 100 mg/día por VO</p> <p>Dapsona, 50 mg/día por VO + Pirimetamina, 50 mg por semana por VO + Leucovorín, 25 mg por semana por VO</p> <p>o</p> <p>Dapsona, 200 mg por VO + Pirimetamina, 75 mg por VO + Leucovorín, 25 mg por VO una vez por semana</p> <p>o Pentamida en aerosol, 300 mg cada mes por medio de un nebulizador Respirgard II</p> <p>o</p> <p>Atovacuona, 1 500 mg/día por VO</p> <p>o</p> <p>TMP-SMX, una tableta con 800 mg de sulfametoxazol por VO 3 veces por semana</p>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>			
Sensible a isoniazida	<p>Prueba cutánea &gt;5 mm</p> <p>o</p> <p>Antecedente de prueba positiva sin tratamiento</p> <p>o</p> <p>Contacto estrecho con un caso de tuberculosis pulmonar activa</p>	<p>Isoniazida, 300 mg por VO + Piridoxina, 50 mg por VO una vez al día por 9 meses</p> <p>o</p> <p>Isoniazida 900 mg por VO dos veces por semana + Piridoxina 50 mg por VO diario × 9 meses</p>	<p>Rifabutina, 300 mg o rifampicina 600 mg VO por 4 meses</p>
Resistentes a isoniazida	Los mismos, con probabilidad alta de exposición a tuberculosis resistente a isoniazida	Rifabutina, 300 mg o rifampicina, 600 mg por VO una vez al día/4 meses	
Resistentes a múltiples fármacos	Los mismos, con alta probabilidad de exposición a la tuberculosis resistente a múltiples fármacos	Consulta con las autoridades de salud pública locales	
Complejo de <i>Mycobacterium avium</i>	<p>Recuento de linfocitos T CD4+ &lt;50 células/μl</p> <p>o</p> <p>Antecedente documentado de enfermedad diseminada</p> <p>Puede interrumpirse la profilaxis si el recuento de linfocitos T CD4+ es &gt;100 células/μl por 3 meses o más</p>	<p>Azitromicina, 1 200 mg una vez por semana por VO</p> <p>o</p> <p>Claritromicina, 500 mg cada 12 h por VO</p> <p>Claritromicina, 500 mg por VO cada 12 h + Etambutol, 15 mg/kg/día por VO ± Rifabutina, 300 mg/día por VO</p>	<p>Rifabutina, 300 mg/día por VO</p> <p>o</p> <p>Azitromicina, 600 mg dos veces por semana por VO</p> <p>Azitromicina, 500 mg/día por VO + Etambutol, 15 (mg/kg)/día por vía oral ± Rifabutina, 300 mg/día por vía oral</p>
<i>Toxoplasma gondii</i>	Anticuerpos IgG contra toxoplasma y recuento de linfocitos T CD4+ <100 células/μl	TMP-SMX, una tableta con 800 mg de sulfametoxazol por VO una vez al día	<p>Trimetoprim/sulfametoxazol, una tableta con 800 mg de sulfametoxazol por VO 3 veces por semana</p> <p>o</p> <p>Trimetoprim/sulfametoxazol, una tableta con 400 mg de sulfametoxazol</p> <p>o</p> <p>Dapsona, 50 mg/día por VO + Pirimetamina, 50 mg por semana por VO + Leucovorín, 25 mg por semana por VO</p> <p>o</p> <p>Dapsona, 200 mg por VO + Pirimetamina, 75 mg por VO + Leucovorín, 25 mg por VO una vez por semana</p> <p>o</p> <p>Atovacuona, 1 500 mg por VO ± Pirimetamina, 25 mg por VO + Leucovorín, 10 mg por VO al día</p>

**CUADRO 189-10** Guías de NIH/CDC/IDSA de 2009 para la prevención de infecciones oportunistas en personas infectadas con VIH (Continuación)

Patógeno	Indicaciones	Primera opción	Alternativas
	Antecedente de encefalitis toxoplásmica y recuentos de linfocitos T CD4+ <200 $\mu$ l  Puede interrumpirse la profilaxis si el recuento de linfocitos T CD4+ es >200 células/ $\mu$ l por 3 meses o más	Sulfadiazina, 500–1 000 mg cada 6 h por VO + pirimetamina, 25–50 mg/día por VO + leucovorín 10–25 mg/día VO	Clindamicina, 600 mg cada 8 h por VO + Pirimetamina, 25–50 mg/día por VO + Leucovorín, 10–25 mg/día por VO  Atovacuona, 750 mg por VO cada 6–12 h $\pm$ Pirimetamina, 25 mg/día por VO+ Leucovorín, 10 mg/día por VO
Virus de varicela-zoster	Exposición significativa a varicela o herpes zoster en pacientes sin antecedente de vacunación o de exposición previa a ambas enfermedades	Inmunoglobulina contra varicela-zoster, por vía intramuscular en las 96 h siguientes a la exposición (1-800-843-74+77)	Aciclovir, 800 mg por VO c/4 h por cinco días
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Enfermedad previa documentada  Puede interrumpirse la profilaxis si el recuento de linfocitos T CD4+ es >200 células/microlitro por 6 meses y no existe evidencia de infección activa	Fluconazol, 200 mg/día por VO	Itraconazol, 200 mg/día por VO
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Antecedentes documentados de la enfermedad o recuento de linfocitos < 150 $\mu$ l y riesgo elevado (área endémica o exposición ocupacional)  Puede interrumpirse la profilaxis después de un año si el recuento de linfocitos T CD4+ es >150 células/ $\mu$ l y el paciente se encuentra con tratamiento antirretroviral por 6 meses o más	Itraconazol, 200 mg cada 12 h por VO	Fluconazol, 800 mg/día por VO
<i>Coccidioides immitis</i>	Antecedente documentado de la enfermedad o Estudios serológicos positivos y recuento de linfocitos T CD4+ <250 $\mu$ l (para esta indicación puede interrumpirse la profilaxis si el recuento de linfocitos T CD4+ es de 250 células o más por 6 meses)	Fluconazol, 400 mg/día por VO	Itraconazol, 200/mg c/12 h por VO
<i>Penicillium marneffe</i>	Antecedente documentado de la enfermedad  Puede interrumpirse la profilaxis secundaria en pacientes con tratamiento antirretroviral con recuento de linfocitos T CD4+ >100 $\mu$ l por 6 meses o más	Itraconazol, 200 mg/día por VO	
Especies de <i>Salmonella</i>	Antecedente de bacteriemia	Ciprofloxacina, 500 mg c/12 h por VO por 6 meses o más	
<i>Bartonella</i>	Antecedente de infección  Puede interrumpirse si el recuento de linfocitos T CD4+ es >200 células/ $\mu$ l por más de 3 meses	Doxiciclina, 200 mg/día  o Azitromicina, 1 200 mg una vez por semana por VO  o Claritromicina, 500 mg cada 12 h por VO	
Citomegalovirus	Antecedente de enfermedad de órganos  Puede interrumpirse la profilaxis si el recuento de linfocitos T CD4+ es >100 células/ $\mu$ l por 6 meses y no hay evidencia de enfermedad activa por CMV  Reiniciarse si hay antecedente de retinitis si el recuento de linfocitos T CD4+ es <100 células/ $\mu$ l	Valganciclovir, 900 mg por VO cada 12 h  o Ganciclovir, implantes de liberación sostenida cada 6 a 9 meses + Valganciclovir, 900 mg por VO cada 12 h	Cidofovir, 5 mg/kg cada 15 días por vía intravenosa + probenecid  o Fomivirsen, 330 $\mu$ g intravítreo cada 2-4 semanas  o Foscarnet, 90 a 120 mg/kg/día IV
<b>Vacunas que suelen recomendarse</b>			
Virus de la hepatitis B	Todos los individuos susceptibles (con anticuerpos negativos contra HbC y contra HBs)	Vacuna de la hepatitis B: 3 dosis	
Virus de la hepatitis A	Todos los individuos susceptibles (negativos para anticuerpos de HAV)	Vacuna de la hepatitis A: 2 dosis	
Virus de la gripe (influenza)	Todos los pacientes, una vez al año	Vacuna de virus de la influenza inactiva trivalente, una dosis al año  Oseltamivir, 75 mg por VO una vez al día  o Rimantadina o amantadina, 100 mg por VO cada 12 h (sólo para la influenza A)	

(continúa)

**CUADRO 189-10** Guías de NIH/CDC/IDSA de 2009 para la prevención de infecciones oportunistas en personas infectadas con VIH (Continuación)

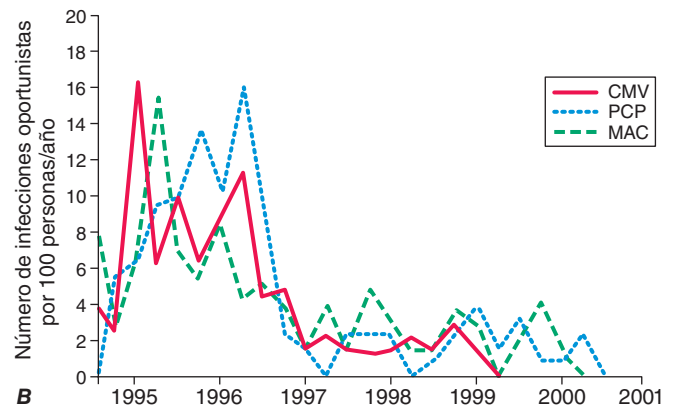
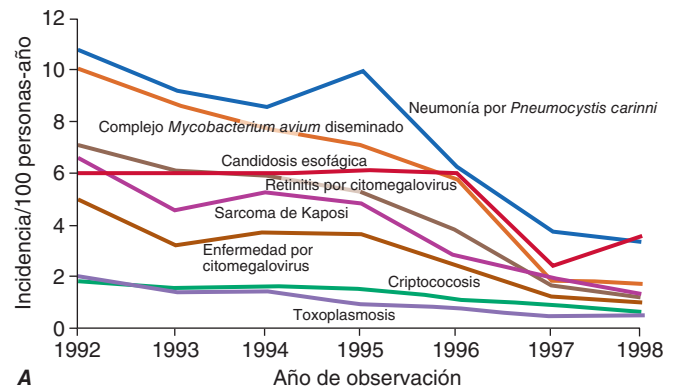
Patógeno	Indicaciones	Primera opción	Alternativas
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Todos los pacientes, de preferencia antes de que el recuento de linfocitos T CD4+ se encuentre en 200 células/ $\mu$ l o menos	Vacuna contra neumococo, 0.5 ml por vía intramuscular en una dosis si el recuento de linfocitos T CD4+ es >200 células/ $\mu$ l  Revacunar a pacientes que recibieron la vacuna con recuento de linfocitos T CD4+ <100 células/ $\mu$ l, cuando alcanza recuentos de linfocitos T CD4+ >200 células/ $\mu$ l	
Virus del papiloma humano	Niñas y mujeres de nueve a 26 años de edad	Vacuna contra HPV; 3 dosis	
<b>Recomendada para la prevención de las recurrencias graves o frecuentes</b>			
Virus del herpes simple	Recurrencias frecuentes o graves	Valaciclovir 500 mg c/12 h por VO <i>o</i> Aciclovir, 400 mg cada 12 h por VO <i>o</i> Famciclovir, 500 mg por VO cada 12 h	
<i>Candida</i>	Recurrencias frecuentes o graves	Fluconazol, 100 a 200 mg/día por VO	Itraconazol en solución, 200 mg/día VO  Posaconogole 400 mg c/12 h por VO

**Abreviatura:** PCP, neumonía por *Pneumocystis carinii*; VO, vía oral; HAV, virus de la hepatitis A; HPV, virus del papiloma humano; HbC, antígeno central de la hepatitis B; HBs, antígeno de superficie de la hepatitis B.

mejores técnicas terapéuticas y profilácticas. Además de las enfermedades clásicas que definen al sida, los pacientes con infección por VIH también tienen incremento en las enfermedades graves no relacionadas con el sida, lo que incluye enfermedades cardiovasculares, renales y hepáticas. Los incidentes no relacionados con el sida dominan la carga de enfermedad en pacientes con VIH que reciben cART (cuadro 189-3). Menos del 50% de las muertes entre pacientes con sida es resultado directo de alguna enfermedad definitiva del sida. El médico que atiende pacientes con infección por VIH debe ser un buen conocedor de la medicina interna así como de las enfermedades infecciosas relacionadas con el VIH y los nuevos síndromes clínicos asociados con enfermedades crónicas y con tratamiento antirretroviral por periodos prolongados. En general, hay que hacer hincapié en que uno de los elementos esenciales del tratamiento de las complicaciones sintomáticas de la enfermedad por el VIH, ya sean primarias o secundarias, consiste en conseguir un buen control de la replicación del virus mediante el tratamiento antirretroviral e instituir la profilaxis primaria y secundaria de acuerdo como esté indicado.

**Enfermedades del aparato respiratorio**

La bronquitis aguda y la sinusitis prevalecen durante todas las fases de la infección por el VIH. Los casos más graves suceden en pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ más bajos. La sinusitis se presenta en forma de fiebre, congestión nasal y cefalea. Para confirmar el diagnóstico se utiliza la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) o la resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*). Los senos maxilares son los que se afectan con mayor frecuencia; aunque también se observa en los senos etmoidales, esfenoidales y frontales. Algunos pacientes mejoran sin tratamiento antibiótico, pero la recuperación radiológica es más rápida y pronunciada en quienes han recibido tratamiento antimicrobiano. Se ha propuesto que esta elevada incidencia de sinusitis es consecuencia del aumento de las infecciones por microorganismos encapsulados del tipo *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*. En individuos con recuentos bajos de linfocitos T CD4+ pueden observarse mucormicosis en los senos. A diferencia del curso que tiene esta afección en otro tipo de enfermos, la mucormicosis de los senos en los sujetos con infección por el VIH pue-



**Figura 189-34** A. Disminución de la incidencia de infecciones oportunistas y de sarcoma de Kaposi en los pacientes con infección por el VIH y recuentos de linfocitos T CD4+ <100/ $\mu$ l desde 1992 hasta 1998. [Adaptada y actualizada de FJ Palella et al: *N Engl J Med* 338:853, 1998, y JE Kaplan et al: *Clin Infect Dis* 30(S1):S5, 2000, con autorización.] B. Tasas de incidencia trimestrales de infección por citomegalovirus (CMV), neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (PCP) e infección por el complejo de *Mycobacterium avium* (MAC) entre 1995 y 2001. (Con autorización de FJ Palella et al: *AIDS* 16:1617, 2002.)



de progresar más lentamente. En este caso, para que el tratamiento sea eficaz, es necesario realizar un desbridamiento local frecuente e intensivo combinado con la administración local y general de anfotericina B.

La enfermedad pulmonar es una de las complicaciones más habituales de la infección por el VIH; su manifestación más frecuente es la neumonía. Tres de las 10 enfermedades definitorias del sida más frecuentes son neumonía bacteriana recurrente, tuberculosis y neumonía por el hongo unicelular *P. jiroveci*. Otras causas importantes de infiltrados pulmonares son las infecciones micobacterianas, las infecciones micóticas, la neumonitis intersticial inespecífica, el sarcoma de Kaposi así como los linfomas.

La neumonía bacteriana se observa cada vez con mayor frecuencia, con 0.8. a 2.0 casos por 100 años-persona. Los pacientes con el VIH son muy proclives a infecciones por microorganismos encapsulados. *S. pneumoniae* (cap. 134) y *H. influenzae* (cap. 145) son la causa de la mayor parte de los casos de neumonía bacteriana en los pacientes con sida. Esto puede ser consecuencia de la alteración de la función de los linfocitos B, de los defectos en la función de los neutrófilos o de ambos, secundarios a la enfermedad por el VIH (véase antes). También se informan neumonías por *S. aureus* (cap. 135) y *P. aeruginosa* (cap. 152) con mayor frecuencia en pacientes con VIH. La infección por *S. pneumoniae* (neumocócica) puede ser una de las infecciones graves más precoces en estos pacientes y presentarse en forma de neumonía, sinusitis, bacteriemia, o una combinación de las anteriores; asimismo, tienen una incidencia de neumonía neumocócica seis veces superior y una incidencia de bacteriemia por neumococos 100 veces mayor que las personas por lo demás sanas. La enfermedad neumocócica puede observarse en pacientes con sistemas inmunitarios relativamente intactos. En un estudio, el recuento basal de linfocitos T CD4+ en el momento del primer episodio de neumonía neumocócica era aproximadamente de 300/μl. Es de interés que la respuesta inflamatoria a la infección por neumococos parece proporcional al recuento de linfocitos T CD4+. Por el alto riesgo de enfermedad neumocócica, la vacunación con polisacárido neumocócico es una de las medidas profilácticas recomendadas para pacientes con infección por VIH. Tal vez sea más eficaz cuando se administra a los individuos con recuentos de linfocitos T CD4+ >200 células/μl; si se administra a pacientes con cifras menores de linfocitos T CD4+, debe repetirse una vez que el conteo celular se mantenga por arriba de 200 μl durante seis meses. Aunque no existen lineamientos claros, también tiene sentido repetir la inmunización cada cinco años. La incidencia de neumonía bacteriana se reduce a la mitad cuando se elimina completamente el tabaquismo.

La incidencia de la neumonía por *Pneumocystis* (PCP, *Pneumocystis pneumonia*), antiguamente el sello del sida, disminuyó de forma espectacular gracias al desarrollo de regímenes profilácticos eficaces y a la extensa utilización de los tratamientos antirretrovirales combinados. Sin embargo, es la causa única más frecuente de neumonía en sujetos con infección por el VIH en Estados Unidos y se puede identificar como el agente etiológico más probable en 25% de los casos de neumonía en tales sujetos, con una incidencia de dos a tres casos por 100 años/persona. Asimismo, cerca de 50% de los casos de PCP relacionados con el VIH se producen en personas que no se han percatado de que contrajeron la infección por este virus. El riesgo de PCP es más frecuente entre aquéllos que han manifestado un brote previo de esta infección y en los que presentan recuentos de linfocitos T CD4+ <200/μl. Globalmente, 79% de los pacientes con PCP tienen un recuento de linfocitos T CD4+ <100/μl y 95% un recuento <200/μl. La fiebre recurrente, la sudación nocturna, la candidosis bucal y la pérdida inexplicable de peso también se asocian con una mayor incidencia de PCP. Por tales razones se recomienda con insistencia que todos los pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ <200/μl (o un porcentaje de CD4 <15) reciban algún tipo de profilaxis contra la PCP. En la actualidad, la incidencia de PCP es casi nula en los pacientes con infección conocida por el VIH que reciben un tratamiento antirretroviral y profilaxis adecuados. En Estados Unidos, la PCP primaria está apareciendo hoy en día con una mediana de recuento de linfocitos T CD4+ de 36/μl, mientras que la PCP secundaria ocurre con una mediana de linfocitos T CD4+ de 10/μl. Los pacientes con PCP por lo general presentan fiebre y tos que suele ser improductiva o con una expectoración blanquecina escasa. También pueden quejarse de dolor retroesternal característico que empeora con la inspiración y que se describe como lacerante o urente. La PCP asociada con el VIH

puede tener una evolución indolente caracterizada por síntomas vagos de semanas de duración y debe formar parte del diagnóstico diferencial de la fiebre, las molestias pulmonares o la pérdida de peso inexplicada en cualquier individuo con infección por el VIH y un recuento de linfocitos T CD4+ <200/μl. El hallazgo clásico en la radiografía de tórax es una placa normal, si la enfermedad se ha sospechado precozmente, o un infiltrado intersticial bilateral tenue. El signo clásico del infiltrado perihilar denso es infrecuente en pacientes con sida. En los casos de PCP que están recibiendo pentamidina profiláctica en aerosol, la radiografía de tórax puede mostrar una cavitación de los lóbulos superiores que recuerda a la tuberculosis. Otros hallazgos menos frecuentes son los infiltrados lobulares y el derrame pleural. La CT con cortes delgados podría demostrar una apariencia de vidrio despulido en parches. Los datos de laboratorio suelen ser de poca ayuda en el diagnóstico diferencial de la PCP. Con frecuencia hay una ligera leucocitosis, aunque es posible que no sea obvia en los enfermos con una neutropenia previa; es común la elevación del lactado de deshidrogenasa. La gasometría arterial puede indicar una hipoxemia con un descenso de la PaO<sub>2</sub> y un aumento del gradiente arterial-alveolar (a-A). Los valores de la gasometría no sólo ayudan a establecer el diagnóstico de PCP, sino que además proporcionan información importante para estratificar la gravedad del proceso y dirigir el tratamiento (véase más adelante). El diagnóstico definitivo de PCP exige la demostración de los microorganismos en la forma de trofozoítos o de quistes en las muestras de esputo inducido, en el líquido de lavado broncoalveolar, en la biopsia transbronquial o en la biopsia pulmonar a cielo abierto. Se ha utilizado la PCR para detectar secuencias específicas de DNA de *Pneumocystis jiroveci* en las muestras clínicas cuando no se ha establecido el diagnóstico con los exámenes histológicos.

Además de la neumonía, en pacientes infectados por el VIH se ha descrito otra serie de problemas clínicos consecutivos a la infección por *P. jiroveci*. La afección ótica se observa a veces como una infección primaria que se manifiesta por una masa polipoide que afecta al conducto auditivo externo. En los pacientes que están recibiendo pentamidina en aerosol como profilaxis frente a la PCP se pueden observar diferentes manifestaciones extrapulmonares de *P. jiroveci*, como lesiones oftálmicas de la coroides, vasculitis necrosante que recuerda a la enfermedad de Buerger, hipoplasia de la médula ósea y obstrucción intestinal. Otros órganos que se han visto afectados son los ganglios linfáticos, bazo, hígado, riñón, páncreas, pericardio, corazón, glándula tiroidea y las suprarrenales. Estas afecciones orgánicas pueden asociarse con lesiones quísticas de aspecto calcificado en la CT o la ecografía.

El tratamiento habitual para la PCP o la neumocistosis diseminada es el trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMX). En los pacientes tratados con TMP/SMX se observa una incidencia elevada de efectos secundarios, sobre todo exantema cutáneo y supresión de la médula ósea. Los tratamientos alternativos de la PCP leve o moderada son las combinaciones de dapsona con trimetoprim y de clindamicina con primaquina. La pentamidina intravenosa es el tratamiento de elección en casos graves si el paciente es incapaz de tolerar TMP/SMX. En los pacientes con una PaO<sub>2</sub> <70 mmHg o un gradiente a-A >35 mmHg está indicado administrar corticoesteroides como coadyuvantes. En general, el tratamiento debe durar 21 días y continuarse de profilaxis secundaria. La profilaxis de la PCP está indicada en todos los casos de infección por el VIH que han experimentado un brote previo de PCP, en cualquiera con un recuento de linfocitos T CD4+ <200/μl o un porcentaje de CD4 <15, en cualquiera con fiebre inexplicada de más de dos semanas de duración y en todos aquéllos con antecedentes de candidosis bucofaringea. El régimen profiláctico de elección es el TMP/SMX administrado en un comprimido diario de doble potencia. Este régimen también proporciona protección contra la toxoplasmosis y contra ciertos patógenos bacterianos respiratorios. Las alternativas en los pacientes que no toleran el TMP/SMX son la dapsona más pirimetamina más ácido fólico, la pentamidina en aerosol administrada mediante un nebulizador Respigard II y la atovacuona. La profilaxis primaria o secundaria de la PCP puede interrumpirse en pacientes que reciben un tratamiento antirretroviral combinado que mantienen una buena supresión del VIH (<50 copias/ml) y recuentos de linfocitos T CD4+ >200/μl durante un mínimo de tres a seis meses.

*Mycobacterium tuberculosis*, que se consideraba prácticamente en vías de extinción en Estados Unidos, ha experimentado un resurgimien-

to asociado con la epidemia por VIH (cap. 165). En todo el mundo, casi un tercio de las muertes relacionadas con el sida se asocia con la tuberculosis (TB), y ésta es la principal causa de muerte en 10 a 15% de los pacientes con VIH. Alrededor de 5% de los enfermos con sida en Estados Unidos sufre tuberculosis activa. Los pacientes con VIH tienen probabilidad 100 veces mayor de TB activa que la población sin el virus. Para una persona asintomática VIH-negativa con resultado positivo en la prueba de derivado proteínico purificado (PPD), el riesgo de reactivación de la TB es cercano a 1% por año. En los enfermos con infección por VIH no tratada y una prueba PPD positiva, la tasa de reactivación anual es de entre 7 y 10%. La tuberculosis no tratada puede acelerar la evolución de la infección por el VIH. Los valores plasmáticos de RNA del VIH aumentan en caso de que haya TB y disminuyen cuando el tratamiento de la TB tiene éxito. La TB activa es más frecuente al parecer en pacientes entre 25 a 44 años, en los estadounidenses de origen africano o hispano, en quienes residen en la ciudad de Nueva York y Miami y en los enfermos de los países en vías de desarrollo. En estos grupos de población, 20 a 70% de los casos nuevos de tuberculosis activa ocurren en sujetos con infección por VIH. La epidemia de TB que forma parte de la epidemia de la infección por el VIH probablemente representa el mayor riesgo para la salud que enfrentan la población general y el personal de atención a la salud en asociación con la epidemia por el VIH. A diferencia de la infección por micobacterias atípicas, como las del MAC, la tuberculosis activa a menudo se desarrolla en una fase relativamente precoz de la infección por el VIH y puede ser uno de los primeros signos clínicos de la infección por este virus. Según un estudio, la mediana del recuento de los linfocitos T CD4+ en el momento de la presentación era de 326 células/ $\mu$ l. Las manifestaciones clínicas de la tuberculosis en aquellos pacientes con infección por VIH son muy variadas y, en general, muestran un modelo diferente dependiendo del recuento de linfocitos T CD4+. En los enfermos con un recuento de linfocitos T CD4+ relativamente elevado se aprecia un modelo característico de reactivación pulmonar con fiebre, tos, disnea de esfuerzo, adelgazamiento, sudación nocturna y lesión apical cavitada en los lóbulos superiores en la radiografía de tórax. La enfermedad diseminada es más común entre los pacientes con un recuento reducido de linfocitos T CD4+. Asimismo, la radiografía de tórax en los enfermos con TB diseminada puede mostrar infiltrados reticulonodulares bilaterales difusos o en los lóbulos inferiores compatibles con diseminación miliar, derrame pleural y adenopatías hiliares, mediastínicas, o ambas. La infección puede afectar los huesos, cerebro, meninges, tubo digestivo, ganglios linfáticos (en especial los cervicales) y las vísceras. Algunos pacientes con enfermedad avanzada por VIH y TB activa no tienen síntomas de enfermedad, por lo que la detección de TB debe ser parte de la valoración inicial de todo paciente con VIH. Casi 60 a 80% de los enfermos contrae tuberculosis pulmonar y 30 a 40% sufre tuberculosis extrapulmonar. En todo paciente con sospecha de diagnóstico de TB pulmonar está indicado el aislamiento respiratorio en una habitación a presión negativa. Esta medida es fundamental si se desea limitar la diseminación nosocomial y comunitaria de la infección. El diagnóstico definitivo se establece mediante el cultivo del microorganismo en el foco de infección. Los hemocultivos son positivos en 15% de los casos. Esta cifra es más alta en pacientes con recuentos bajos de linfocitos T CD4+. Cuando la enfermedad es fulminante no puede confiarse en la exactitud de una prueba cutánea negativa con PPD para descartar un diagnóstico de TB. La tuberculosis es uno de los procesos asociados con la infección por VIH en los que la curación es posible. El tratamiento suele ser el mismo en los pacientes infectados por el VIH que en los enfermos negativos a este virus (cap. 165). Por la posibilidad de tuberculosis resistente a múltiples fármacos o con resistencia extrema a los mismos, deben realizarse pruebas de susceptibilidad para guiar el tratamiento. A causa de las interacciones farmacocinéticas, la rifabutinina debe ser sustituida por rifampicina en pacientes que reciben inhibidores de la proteasa o inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa. El tratamiento es más eficaz en programas que incluyen el tratamiento bajo observación directa. El inicio del tratamiento antirretroviral, del tratamiento antituberculoso o de ambos puede asociarse con deterioro clínico por síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS). Éste es más común en pacientes que inician ambos tratamientos al mismo tiempo, y ocurre varias semanas después del inicio del tratamiento y se observa más a menudo en pacientes con enfermedad avanzada por VIH. Por tales razones, a menudo se

recomienda retrasar el inicio del cART en personas que no han recibido antirretrovirales hasta 2 a 8 semanas después de iniciar el tratamiento para TB. La prevención eficaz de la tuberculosis activa puede ser una realidad si el personal de atención a la salud busca de manera intensiva evidencia de tuberculosis latente, lo que asegura que todos los pacientes infectados por el VIH sean sometidos a la prueba cutánea con PPD o a valoración con análisis de liberación de interferón gamma. Las pruebas de anergia carecen de valor en estos casos. Como estas pruebas dependen de que el hospedador establezca una respuesta inmunitaria contra *M. tuberculosis*, en los pacientes con concentraciones de linfocitos T CD4+ <200 células/ $\mu$ l debe repetirse la prueba si el conteo de estas células se eleva y se mantiene en más de 200. Los pacientes con riesgo de exposición continuada a TB deben someterse a la prueba cada año. Los individuos infectados por el VIH con una reacción cutánea de más de 5 mm, prueba positiva a la liberación de interferón gamma o aquellos que conviven en contacto íntimo con aquellas personas con tuberculosis activa deben recibir tratamiento durante nueve meses con isoniazida y piridoxina.

La frecuencia de las infecciones por micobacterias atípicas también está en aumento en pacientes infectados por el VIH. Se han descrito infecciones hasta por al menos 12 micobacterias diferentes, incluidos *M. bovis* y representantes de los cuatro grupos Runyon. Las micobacterias atípicas más frecuentes son *M. avium* o especies de *M. intracellulare*, el llamado complejo de *M. avium* (MAC). El MAC provoca enfermedades fundamentalmente en pacientes de Estados Unidos y es poco frecuente en África. Existen indicios de que la infección previa por *M. tuberculosis* disminuye el riesgo de sufrir la infección por MAC. Las infecciones por MAC probablemente proceden de microorganismos ubicuos en el ambiente, incluidos el agua y la tierra. Hay poca evidencia de transmisión de la infección por MAC persona a persona. Se sospecha que las puertas de entrada son los aparatos respiratorio y digestivo. La infección por MAC es una complicación tardía de la enfermedad por el VIH y aparece en los pacientes cuyos recuentos de linfocitos T CD4+ son <50/ $\mu$ l; al momento del diagnóstico, el recuento promedio de éstos es de 10/ $\mu$ l. Lo más frecuente es que se presente como una enfermedad diseminada que se manifiesta por fiebre, pérdida de peso y sudación nocturna. Al menos 85% de los pacientes con infección por MAC presentan micobacteriemia y a menudo se pueden encontrar grandes cantidades de microorganismos en la biopsia de médula ósea. La radiografía de tórax es anormal en cerca de 25% de los pacientes y la alteración más frecuente es la infiltración de ambos lóbulos inferiores indicativa de una diseminación miliar. En ocasiones aparecen también infiltrados alveolares o nodulares y adenopatías hiliares, mediastínicas, o ambas. Otros hallazgos clínicos son las lesiones endobronquiales, dolor abdominal, diarrea y linfadenopatías; son comunes la anemia y fosfatasa alcalina hepática. El diagnóstico se basa en el hemocultivo o el cultivo de los tejidos involucrados. Dos muestras consecutivas de esputo positivas para MAC sugieren la presencia de una infección pulmonar. Los cultivos pueden tardar dos semanas en hacerse positivos. Para el tratamiento se administra un macrólido, habitualmente claritromicina, más etambutol. En los pacientes con una enfermedad diseminada, algunos médicos optan por añadir un tercer fármaco elegido entre rifabutinina, ciprofloxacina y amikacina. En general, el tratamiento debe mantenerse de por vida; no obstante, éste se puede interrumpir en quienes muestran una supresión sostenida de la replicación del VIH y recuentos de linfocitos T CD4+ >100/ $\mu$ l por tres a seis meses. En pacientes con VIH que presentan un recuento de linfocitos T CD4+ <50/ $\mu$ l está indicado realizar profilaxis primaria para MAC (cuadro 189-10), que se puede suspender en los casos en que el cART induce una supresión sostenida de la replicación viral y aumenta los recuentos de linfocitos T CD4+ a >100/ $\mu$ l por tres a seis meses o más.

*Rhodococcus equi* es un bacilo grampositivo, acidorresistente, poli-morfo y no formador de esporas que puede causar infección pulmonar, diseminada, o ambas, en pacientes con VIH. Los signos de presentación más frecuentes son fiebre y tos. En las radiografías se pueden observar lesiones cavitadas y consolidación. Es frecuente que los hemocultivos sean positivos. El tratamiento depende de las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos.

Los pacientes con sida pueden presentar *infecciones fúngicas* pulmonares además de PCP. La criptococosis pulmonar se manifiesta por fiebre, tos, disnea y, en algunos casos, hemoptisis. En más de 90% de los

casos, la radiografía de tórax muestra infiltrados intersticiales focales o difusos. También se pueden observar afección de un lóbulo, cavitación, derrame pleural y adenopatías hiliares o mediastínicas. Cerca de la mitad de los pacientes presenta fungemia y 90% sufre una infección concomitante del SNC. *Coccidioides immitis* es una levadura endémica en el sudoeste de Estados Unidos; puede ser causante de un síndrome de reactivación pulmonar en pacientes infectados por el VIH. En la mayor parte de los casos, el recuento de linfocitos T CD4+ es <250/μl. Los pacientes presentan fiebre, pérdida de peso, tos e infiltrados reticulonodulares difusos y extensos en la radiografía de tórax. También se observan nódulos, cavidades, derrame pleural y adenopatías hiliares. Aunque las pruebas serológicas son útiles en el hospedador inmunocompetente, 25% de los pacientes infectados por el VIH y que sufren una coccidioidomycosis concomitante son seronegativos para coccidioides. La aspergilosis invasora no es una enfermedad que define al sida y habitualmente no se observa en los pacientes con sida si éstos no presentan neutropenia o no están recibiendo glucocorticoides. La infección por *Aspergillus* en dichos pacientes puede tener una presentación inusitada en las vías respiratorias, donde adquiere la apariencia de traqueobronquitis pseudomembranosa. La *histoplasmosis* puede presentarse como una infección pulmonar primaria; sin embargo, la manifestación pulmonar más frecuente se produce en la infección diseminada, probablemente causada por una reactivación. En tal situación, los síntomas respiratorios suelen ser mínimos y sólo se observan tos y disnea en 10 a 30% de los casos. En casi 50% de los pacientes aparecen alteraciones en la radiografía de tórax que pueden ser un infiltrado intersticial difuso o pequeños nódulos difusos.

Se han descrito dos tipos de *neumonía intersticial idiopática* en los enfermos con infección por el VIH: la neumonitis intersticial linfática (LIP, *lymphoid interstitial pneumonitis*) y la neumonitis intersticial inespecífica (NIP, *nonspecific interstitial pneumonitis*). La LIP, común en los niños, es bastante rara en los adultos y ocurre aproximadamente en 1% de los enfermos con infección por VIH. Este trastorno se manifiesta por un infiltrado linfocítico benigno en los pulmones y probablemente es consecuencia de la activación sistémica policlonal de los linfocitos que se advierte en las infecciones por VIH y EBV. La biopsia transbronquial resulta diagnóstica en la mitad de las ocasiones; en el resto se requiere una biopsia pulmonar a cielo abierto. Este trastorno generalmente cura por sí solo y no precisa de un tratamiento específico. Los casos más graves se tratan con un ciclo breve de glucocorticoides. La NIP se detecta hasta en la mitad de los pacientes con infección por el VIH no tratada, aunque rara vez supone un problema clínico desde la aparición del cART. El examen histológico revela un infiltrado intersticial de linfocitos y células plasmáticas con una distribución perivascular y peribronquial. Los síntomas comprenden fiebre y tos no productiva, que se acompañan en ocasiones de ligeras molestias torácicas. La radiografía de tórax, que suele ser normal, puede mostrar un leve modelo intersticial. De manera semejante a lo que ocurre con la LIP o la NIP éste es un proceso que se corrige por sí solo y para el que no está indicado tratamiento alguno más que la asistencia apropiada para la infección subyacente por el VIH. La hipertensión arterial pulmonar relacionada con VIH (VIH-PAH, *VIH-related pulmonary arterial hypertension*) se observa en casi 0.5% de individuos infectados con VIH. Los pacientes pueden presentar diversos síntomas entre los cuales se encuentran la disnea, la fatiga, el síncope, el dolor torácico y los signos de insuficiencia cardiaca derecha. La radiografía torácica revela dilatación de los vasos pulmonares y cardiomegalia de las cavidades derechas del corazón con hipertrofia ventricular derecha, demostrada en el trazo electrocardiográfico. El tratamiento antirretroviral no parece producir beneficios claros y el pronóstico es bastante malo con una mediana de supervivencia cercana a dos años. Las *enfermedades neoplásicas* del pulmón, como el sarcoma de Kaposi y el linfoma, se describen más adelante en la sección de procesos neoplásicos.

### Enfermedades del aparato cardiovascular

La enfermedad cardiaca se identifica con frecuencia durante la necropsia en los pacientes infectados por el VIH (25 a 75% de los casos en las series de necropsias). La forma más frecuente de cardiopatía es la coronaria. En una serie grande, la tasa general de infarto miocárdico (MI, *myocardial infarction*) fue 3.5/1 000 años-paciente, 28% de estos episo-

dios fue letal y el MI fue la causa del 7% de las muertes en la cohorte. En personas con VIH, la enfermedad cardiovascular puede vincularse con los factores de riesgo habituales, como tabaquismo, puede ser consecuencia directa de la infección por VIH o ser una complicación de cART. Es probable que las personas con VIH tengan concentraciones más altas de triglicéridos, concentraciones menores de colesterol de lipoproteína de alta densidad y mayor prevalencia de tabaquismo que las cohortes de sujetos sin VIH. El hallazgo de que los incidentes de enfermedad cardiovascular fueran menos frecuentes en pacientes con tratamiento antirretroviral que en los asignados a la interrupción del mismo, permitió identificar una relación clara entre la replicación de VIH y el riesgo de enfermedad cardiovascular. En un estudio se encontró que una cifra de linfocitos T CD4+ iniciales <500/μl era un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular, comparable en magnitud al que se atribuye al tabaquismo. Aunque se desconoce la patogenia precisa de esta relación, es probable que se vincule con la activación inmunitaria e incremento a la propensión a la coagulación que se observan como consecuencia de la replicación de VIH. La exposición a los inhibidores de la proteasa del VIH y a ciertos inhibidores de la transcriptasa inversa se relaciona con incrementos en el colesterol total y riesgo de MI. Cualquier aumento en el riesgo de muerte por MI derivado del uso de ciertos antirretrovirales debe sopesarse con los aumentos notables en la supervivencia que se logra con estos fármacos.

Otra forma de cardiopatía relacionada con la infección por el VIH, el dato clínicamente significativo más frecuente es una miocardiopatía dilatada acompañada de insuficiencia cardiaca congestiva (CHF, *congestive heart failure*) que se ha designado *miocardiopatía relacionada con el VIH*. En general, se trata de una complicación tardía de la infección por el VIH y, desde el punto de vista histológico, se asemeja a la miocarditis. Por esta razón, algunos han recomendado su tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (IVIg). Se ha detectado la presencia de VIH en el tejido cardiaco y se debate su importancia en la patogenia. Los pacientes manifiestan los signos clásicos de insuficiencia cardiaca congestiva, es decir, edema y disnea. Aquellos con infección por VIH también pueden padecer una miocardiopatía como efecto adverso del tratamiento con IFN-α o los análogos de los nucleósidos, que se corrige al interrumpir el tratamiento. De modo similar, el sarcoma de Kaposi, la enfermedad de Chagas, la criptococosis y la toxoplasmosis pueden afectar al miocardio provocando una miocardiopatía. En una de las series, la mayoría de los pacientes con miocarditis tratable sufría una miocarditis asociada con toxoplasmosis. Gran parte de ellos mostraba además signos de toxoplasmosis en el SNC. Por consiguiente, está indicado realizar una MRI o una CT del cerebro con doble dosis de contraste en todo paciente con infección avanzada por el VIH y miocardiopatía.

En pacientes con infección por VIH se han descrito otros problemas vasculares. En los casos de infección avanzada se pueden encontrar derrames pericárdicos. Sus factores de predisposición son la tuberculosis, CHF, infección micobacteriana, criptococosis, infección pulmonar, linfoma y sarcoma de Kaposi. La pericarditis es bastante rara, pero en una serie, 5% de los pacientes con VIH presentaba derrames pericárdicos de intensidad moderada o grave. El taponamiento cardiaco y la muerte son complicaciones del sarcoma de Kaposi, probablemente por hemorragia aguda. Se ha informado la ocurrencia de endocarditis trombótica no bacteriana y debe considerarse su existencia en sujetos que experimentan fenómenos embólicos que no pueden explicarse. Cuando se administra con rapidez, la pentamidina intravenosa puede provocar hipotensión como consecuencia del colapso cardiovascular.

### Enfermedades de la bucofaringe y del aparato digestivo

Las enfermedades bucofaringea y gastrointestinal son una característica común de la infección por el VIH y suelen obedecer a una infección secundaria. Asimismo, puede haber lesiones bucales y gastrointestinales por el sarcoma de Kaposi y el linfoma.

Las lesiones de la boca, como la *candidosis*, la *leucoplasia vellosa* y las *úlceras aftosas* (fig. 189-35), son especialmente frecuentes en la infección por el VIH no tratada. La candidosis, por infección por *Candida*, y la leucoplasia vellosa bucal, presuntamente causada por el virus de Epstein-Barr, suelen indicar un deterioro moderadamente avanzado de la inmunidad y en general aparecen en los pacientes con <300 linfocitos T CD4+/μl. En un estudio, 59% de los pacientes con candidosis bucal pre-

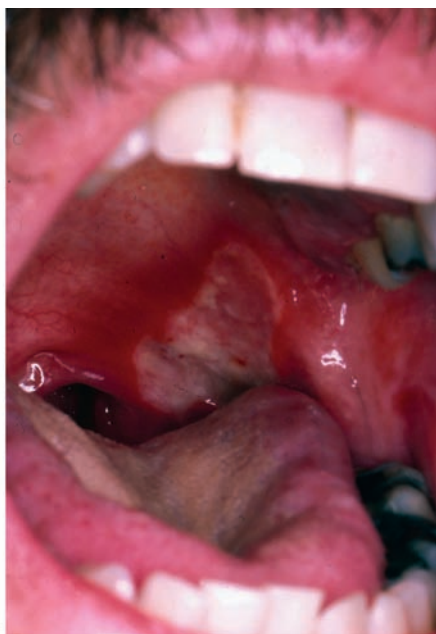




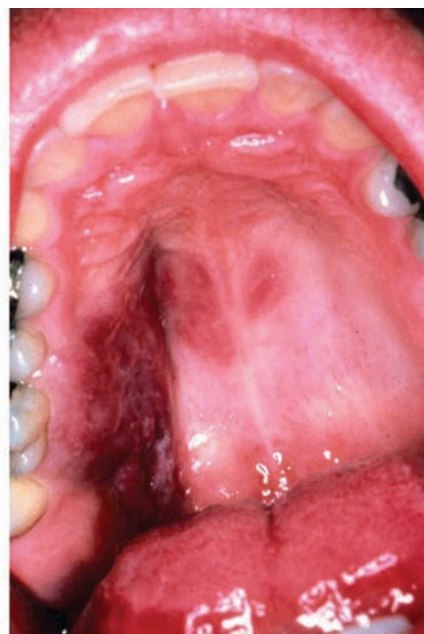
A



B



C



D

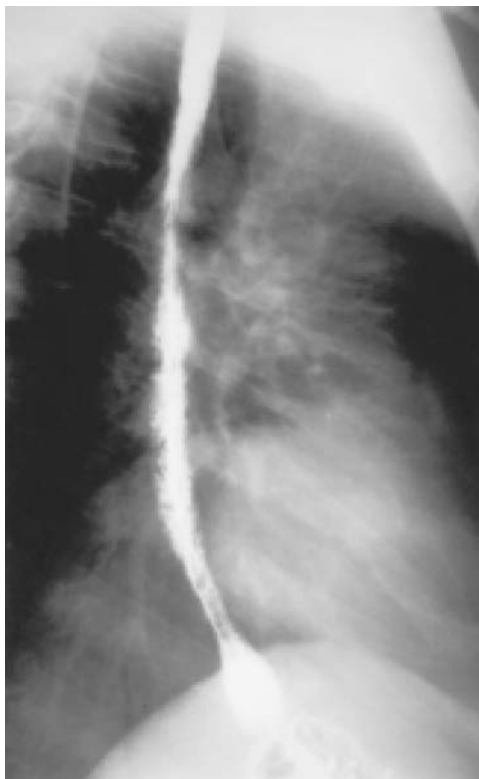
**Figura 189-35** Diversas lesiones orales en individuos infectados con VIH. **A.** Algodoncillo. **B.** Leucoplasia vellosa. **C.** Aftas. **D.** Sarcoma de Kaposi.

sentó sida un año después. La candidosis aparece como un exudado blanco, caseoso, situado con frecuencia sobre una mucosa eritematosa en la porción posterior de la bucofaringe. Aunque la mayor parte de las veces se observa en el paladar blando, las lesiones precoces suelen encontrarse a lo largo del borde gingival. El diagnóstico se hace por examen directo, buscando las pseudohifas en el material obtenido por raspado. El cultivo carece de valor, ya que la mayoría de los pacientes con infección por el VIH tiene cultivos faríngeos positivos para *Candida* incluso en ausencia de candidosis. La leucoplasia vellosa bucal se manifiesta por una lesión blanca filamentososa, generalmente situada en los bordes laterales de la lengua y a veces en la mucosa bucal adyacente (fig. 189-35). A pesar de su nombre, no suele considerarse una lesión premaligna. Las lesiones suelen asociarse con una replicación florida del EBV. Suele ser más bien un signo de inmunodeficiencia inducida por el VIH que un problema clínico, pero los casos graves han mejorado con podofilina tópica o con antiherpéticos por vía sistémica. En los pacientes con infección por el VIH también se observan con regularidad úlceras aftosas de la pared posterior de la bucofaringe (fig. 189-35). Estas lesiones son de etiología desconocida y pueden ser bastante dolorosas y dificultar la deglución. Los anestésicos locales alivian los síntomas en forma inmediata pero transitoria. El hecho de que la talidomida sea un fármaco eficaz para este proceso sugiere que en su patogenia puede participar en la acción destructiva hística de las citocinas. Las úlceras gingivales, del paladar o de la lengua también pueden deberse a criptococosis o histoplasmosis.

La esofagitis (fig. 189-36) suele manifestarse por odinofagia y dolor retroesternal. Para establecer el diagnóstico suele ser necesaria una endoscopia. El trastorno tiene como agente causal a *Candida*, citomegalovirus (CMV) o HSV. El CMV se asocia con una úlcera única y de gran tamaño, mientras que la infección por el HSV suele provocar la aparición de numerosas úlceras pequeñas. Además, el esófago puede afectarse por el sarcoma de Kaposi y el linfoma. La mucosa esofágica, al igual que la bucal, en ocasiones muestra grandes úlceras dolorosas de etiología poco clara que responden a la talidomida. La aclorhidria es frecuente en enfermos con infección por el VIH, pero los problemas gástricos son bastante raros. El sarcoma de Kaposi y el linfoma pueden afectar al estómago.

Entre los problemas gastrointestinales más importantes de las infecciones del intestino delgado y de colon, de pacientes con VIH se encuentran la diarrea y dolor abdominal, y en ocasiones fiebre. Éstas incluyen infecciones por bacterias, protozoos y virus.

Las bacterias pueden causar infecciones secundarias de las vías gastrointestinales. Las infecciones por enteropatógenos como *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter* son más frecuentes en los varones homosexuales y a menudo más graves y con más posibilidades de recaída en los pacientes con infección por el VIH. Las personas con enfermedad por el VIH y no tratadas tienen 20 veces más riesgo de sufrir una infección por *S. typhimurium*. Aparecen con una gran variedad de síntomas inespecíficos, como fiebre, anorexia, fatiga y malestar de varias semanas de duración. La diarrea es habitual pero puede estar ausente. El diagnóstico se establece mediante hemocultivo y coprocultivo.



**Figura 189-36** Esofagograma con bario en un paciente con esofagitis por *Candida*. El flujo de bario a lo largo de la superficie mucosa es muy irregular.

La ciprofloxacina a largo plazo es el fármaco de elección. Los pacientes infectados por el VIH también presentan una mayor incidencia de infección por *Salmonella typhi* en áreas del mundo donde el tífus es un problema. Las especies de *Shigella*, en especial *S. flexneri*, pueden causar una enfermedad intestinal en los individuos infectados por el VIH. Hasta 50% de los pacientes puede presentar bacteriemia. Las infecciones por *Campylobacter* son frecuentes en individuos con enfermedad por el VIH. *C. jejuni* es la cepa que se aísla con mayor frecuencia, si bien se han comunicado infecciones por otras cepas. Los pacientes suelen presentar dolor abdominal espasmódico, fiebre y diarrea sanguinolenta. En ocasiones, la infección surge como una proctitis. El examen de las heces revela la presencia de leucocitos fecales. Se puede producir una infección sistémica y hasta 10% de los pacientes presenta bacteriemia. La mayor parte de las cepas son sensibles a la eritromicina. El dolor abdominal y la diarrea pueden ser consecuencia de una infección por el complejo de *Mycobacterium avium*.

Las infecciones micóticas también pueden dar lugar a diarrea en los pacientes con infección por el VIH, en los que la histoplasmosis, la coccidioidomicosis y la peniciliosis han sido identificadas como causas de fiebre y diarrea. También se ha observado peritonitis por *C. immitis*.

Los criptosporidios, microsporidios e *Isospora belli* (cap. 215) son los protozoos oportunistas que con mayor frecuencia infectan el tubo digestivo y producen diarrea en los pacientes con infección por el VIH. La infección por *Cryptosporidium* se manifiesta de formas diversas, desde un proceso diarreico de curación espontánea o intermitente en las fases relativamente precoces de la infección hasta una diarrea grave, que pone en peligro la vida, en los sujetos con inmunodeficiencia más intensa. En individuos con infección por el VIH no tratada y recuentos de linfocitos T CD4+ <300/μl, la incidencia aproximada de criptosporidiosis es de casi 1% anual. En 75% de los casos, el cuadro se acompaña de dolor abdominal espasmódico y en 25% de náusea, vómito, o ambos. Además de afectar el tubo digestivo, los criptosporidios también causan enfermedad biliar en la población con infección por VIH, que se manifiesta como colecistitis, con o sin colangitis asociada. El diagnóstico de diarrea por criptosporidios se establece mediante estudio de las heces o biopsia de intestino delgado. La diarrea es de carácter no inflamatorio y el dato característico es la presencia de ovoquistes que se tiñen con colorantes acidorresistentes. El tratamiento es predominantemente sintomá-

tico y se ha comunicado una notable mejoría con un tratamiento antirretroviral eficaz. La administración de hasta 2 000 mg/día de nitozoxanida (NTZ) se asocia con alivio de los síntomas o reducción de la eliminación de microorganismos en casi la mitad de los pacientes. Aún se desconoce cuál es su participación global en el tratamiento de esta afección. Los pacientes pueden reducir su riesgo de contraer criptosporidiosis evitando el contacto con heces humanas o animales y el consumo de agua de lagos o ríos, y evitando comer pescado crudo.

Los microsporidios son microorganismos unicelulares, parásitos obligados de la célula, que residen dentro del citoplasma de las células entéricas (cap. 215). La principal especie patógena para el ser humano es *Enterocytozoon bienewisi*. Las manifestaciones clínicas son similares a las descritas para *Cryptosporidium* y comprenden dolor abdominal, malabsorción, colangitis y diarrea. A veces, es difícil de detectar el microorganismo por su reducido tamaño; sin embargo, con el uso de las nuevas tinciones basadas en sustancias cromotrópicas, se puede identificar en las muestras fecales con el microscopio óptico. El diagnóstico definitivo suele depender del examen con el microscopio electrónico de las muestras fecales, aspirado de líquido intestinal o la biopsia intestinal. A diferencia de los criptosporidios, los microsporidios pueden localizarse fuera del intestino, como en el ojo, los músculos y el hígado y asociarse con conjuntivitis y hepatitis. La manera más eficaz para atacar los microsporidios en un paciente con VIH es restaurar el sistema inmunitario mediante el cART para la infección por VIH. Se ha mencionado el posible beneficio de la administración de 400 mg de albendazol dos veces al día en algunos pacientes.

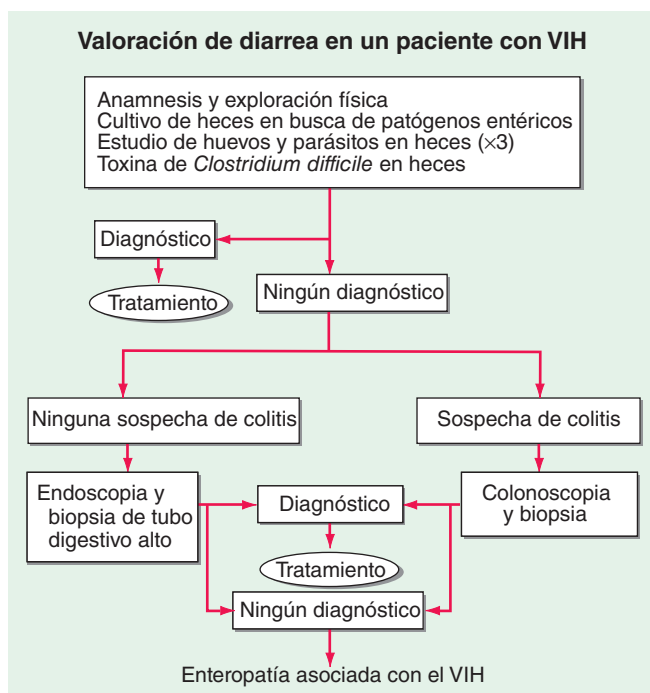
*Isospora belli* es un parásito coccidio (cap. 215) que suele producir diarrea en pacientes del área caribeña y de África. Los quistes aparecen en las heces en forma de grandes estructuras acidorresistentes que se diferencian de los criptosporidios por el tamaño, morfología y número de los esporocistos. Los síndromes clínicos producidos por este microorganismo parecen idénticos a los desencadenados por los criptosporidios; sin embargo, una diferencia muy importante es que la infección responde al tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol. Las recidivas son frecuentes, pero el tratamiento tres veces por semana parece suficiente para prevenirlas.

Durante algún tiempo se observó que la colitis por CMV es una consecuencia de la inmunodeficiencia avanzada en 5 a 10% de los pacientes con sida. Ha resultado mucho menos frecuente tras la aparición del cART. Se manifiesta por diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso y anorexia. La diarrea no suele ser sanguinolenta y el diagnóstico se establece por endoscopia y biopsia. En la primera se encuentran numerosas ulceraciones mucosas y la biopsia pone de manifiesto los cuerpos de inclusión intranucleares característicos. La bacteriemia secundaria puede deberse al adelgazamiento de la pared intestinal. El tratamiento se basa en ganciclovir o foscarnet por tres a seis semanas. Las recaídas son frecuentes y por lo general es necesario un tratamiento de mantenimiento en pacientes cuya infección por el VIH está mal controlada. En los individuos con enfermedad del aparato digestivo por CMV se debe vigilar estrechamente la aparición de retinitis.

Además de las infecciones secundarias específicas, los pacientes con infección por el VIH pueden sufrir un síndrome de diarrea crónica en el que no se ha identificado algún agente etiológico, además del VIH; este síndrome suele conocerse como *enteropatía del sida* o del VIH. Probablemente es el resultado directo de la infección del VIH en el tubo digestivo. El examen histológico del intestino delgado revela en estos enfermos una atrofia de bajo grado de la mucosa, con una disminución del número de mitosis, lo que sugiere un estado de hiporregeneración. A menudo, estos enfermos presentan un descenso o ausencia de la lactasa en el intestino delgado y malabsorción con la consiguiente pérdida de peso.

La valoración inicial de los enfermos con infección por el VIH y diarrea debe comprender un análisis de las heces con cultivo, examen de huevos y parásitos y examen de la toxina de *Clostridium difficile* como primera etapa. Este estudio revela en aproximadamente 50% de los casos la infección por bacterias patógenas, micobacterias o protozoos. Si el examen fecal es negativo, es necesario proseguir con una endoscopia de la porción superior, inferior o ambas, del tubo digestivo combinada con biopsia, con lo que se establece el diagnóstico de infección por microsporidios o micobacterias del intestino delgado casi en 30% de las ocasiones.





**Figura 189-37** Algoritmo para la valoración de diarrea en un paciente con infección por VIH. La enteropatía asociada con el VIH es un diagnóstico de exclusión y sólo puede establecerse después de descartar otras formas de enfermedad diarreica que suelen responder al tratamiento.

En caso de que el estudio diagnóstico no revele dato alguno de interés y la diarrea persista más de un mes, se establecerá el diagnóstico de presunción de enteropatía por VIH. La **figura 189-37** muestra un algoritmo para la valoración de la diarrea en los pacientes con infección por VIH.

Las lesiones del recto son frecuentes en enfermos con infección por VIH, sobre todo las úlceras y erosiones perirectales secundarias a una reactivación del HSV (**fig. 189-38**). Tales lesiones pueden ser totalmente atípicas, como una piel desnuda sin ninguna vesícula, pero responden



**Figura 189-38** Herpes simple perirectal erosivo y grave en un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

perfectamente al tratamiento con aciclovir, famciclovir o foscarnet. Otras lesiones rectales que se observan con frecuencia en pacientes con infección por el VIH son el condiloma acuminado, el sarcoma de Kaposi y la neoplasia intraepitelial (véase más adelante).

### Enfermedades hepatobiliares

Las enfermedades del sistema hepatobiliar constituyen un problema importante en los pacientes con infección por VIH. Se ha calculado que casi un tercio de las muertes en estos enfermos se debe a algún tipo de hepatopatía. Esto es sobre todo un reflejo de los problemas que se observan en el ámbito de la coinfección con la hepatitis B o C, pero también es una consecuencia de la lesión hepática, en particular la esteatosis, que se puede observar en el contexto del tratamiento antirretroviral con análogos de los nucleósidos.

La prevalencia de coinfección con VIH y virus de la hepatitis varía con base en las regiones geográficas. En Estados Unidos, casi 90% de los individuos infectados con VIH tiene evidencia de infección con HBV; 6 a 14% tiene infección crónica por HBV; 5 a 50% presenta coinfección con HCV y es común la coinfección con virus de la hepatitis D, E, G o alguna combinación de éstas. Entre los consumidores de drogas intravenosas con infección por VIH, las tasas de infección por HCV varían de 70 a 95%. La infección por el VIH tiene un impacto profundo en el desarrollo de la infección por el virus de la hepatitis. Se asocia con un aumento al triple del desarrollo de antigenemia de superficie de la hepatitis B persistente. Los pacientes infectados con HBV y VIH tienen menos indicios de hepatopatía inflamatoria. La suposición de que esto se debe a los efectos inmunodepresores de la infección por el VIH se apoya por las observaciones de que tal situación se puede invertir y verse el desarrollo de una hepatitis más grave después de iniciar un tratamiento antirretroviral eficaz. En estudios de impacto del VIH sobre la hepatitis B en pacientes positivos al VIH y en los que tenían la infección activa por el HBV se observaron incrementos de cuatro a 10 veces en la mortalidad relacionada con el hígado en comparación con la de los individuos que tenían cualesquiera de estas infecciones de manera aislada. Existe un incremento ligero en la mortalidad global en individuos infectados con VIH que también son positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B (HbsAg, *hepatitis B surface antigen*). El IFN- $\alpha$  es menos eficaz para el tratamiento de HBV en individuos con coinfección por VIH; pero la lamivudina, emtricitabina o adefovir/tenofovir y entecavir solos o en combinación son útiles en el tratamiento de la hepatitis B en dichos pacientes. Es importante recordar que todos los fármacos antes mencionados tienen actividad contra VIH y no deben utilizarse como único fármaco en pacientes con VIH, con el fin de evitar el surgimiento rápido de cuasiespecies resistentes de VIH. Por tal razón, la necesidad de tratar la hepatitis B en un paciente con VIH es indicación para usar tratamiento contra el VIH, cualquiera que sea la concentración de linfocitos T CD4+. La infección por HCV es más grave en pacientes con infección por VIH; parece no afectar la mortalidad general en individuos infectados con VIH cuando se consideran otras variables como la edad, recuento inicial de linfocitos T CD4+ y uso de cART. En situaciones de coinfección de VIH y HCV, las concentraciones de HCV se encuentran casi 10 veces por arriba en comparación con pacientes negativos para VIH con infección por HCV y hay un incremento de 10 veces en el riesgo de muerte por hepatopatía en pacientes con coinfección. El tratamiento de la infección por el HCV consiste en IFN- $\alpha$  pegilado y ribavirina. Si no se observa una disminución de 2 log en las concentraciones de RNA del HCV en un plazo de 12 semanas, será poco probable que el tratamiento tenga utilidad. No se observa una infección viral con frecuencia incrementada en pacientes infectados por el VIH. Se recomienda que todos los pacientes positivos a este último virus que no han experimentado la infección natural se inmunicen con las vacunas contra los virus de la hepatitis A, la hepatitis B o ambos. Ocurre infección por el virus de la hepatitis G, conocido también como virus GB C, con una frecuencia aproximada de 50% en los que sufren la infección por el VIH. Por motivos que no han podido aclararse, se cuenta con datos sugerentes de que los sujetos positivos al VIH coinfectados por el virus de la hepatitis G tienen una tasa disminuida de progreso hacia el sida.

Otros procesos infecciosos también pueden afectar al hígado. La hepatitis granulomatosa puede ser una consecuencia de infecciones bacterianas o micóticas, en especial en la infección por el MAC. Pueden



observarse masas hepáticas en el contexto de la tuberculosis, la púrpura hepática o de las infecciones micóticas.

Entre las infecciones micóticas oportunistas que afectan al hígado con mayor frecuencia se encuentran *C. immitis* e *Histoplasma capsulatum*. La enfermedad del conducto biliar en la forma de estenosis papilar y colangitis esclerosante se ha descrito en el contexto de la criptosporidiosis, la infección por CMV y el sarcoma de Kaposi.

Muchos de los fármacos que se emplean para tratar la infección por el VIH se metabolizan en el hígado y pueden causar una lesión hepática. Se han informado reacciones hepáticas letales con una gran variedad de agentes antirretrovirales, entre ellos análogos de los nucleósidos, análogos de los no nucleósidos e inhibidores de la proteasa. Los análogos de los nucleósidos actúan al inhibir la síntesis del DNA. Esto puede lesionar las mitocondrias y por tanto alterar el metabolismo oxidativo. La manifestación puede ser una esteatosis hepática y, en casos más graves, acidosis láctica e insuficiencia hepática fulminante. Es importante conocer esta posibilidad y vigilar su aparición en los pacientes con infección por el VIH que reciben análogos de los nucleósidos. El problema es reversible si se diagnostica oportunamente y se retira el producto lesivo. La administración de nevirapina se ha acompañado de hepatitis colestática, necrosis hepática e insuficiencia hepática, en ocasiones letales. El indinavir puede producir elevaciones leves a moderadas de la bilirrubina sérica en 10 a 15% de los pacientes con producción de un síndrome semejante al de Gilbert. Puede observarse un modelo semejante de necrosis hepática cuando se administra atazanavir. En el paciente que recibe cART y experimenta incremento inexplicable de las transaminasas hepáticas, se debe prestar una firme consideración a la toxicidad del hígado. La *enfermedad pancreática* suele ocurrir por toxicidad medicamentosa, en especial con la pentamidina y los didesoxinucleósidos. Aunque hasta 50% de los enfermos con infección por el VIH muestra datos bioquímicos de lesión pancreática, menos de 5% muestra pancreatitis clínica no relacionada con toxicidad farmacológica.

### Enfermedades del riñón y del aparato genitourinario

Las enfermedades del riñón y del aparato genitourinario pueden ser una consecuencia directa de la infección por VIH, deberse a una infección oportunista o una neoplasia o estar relacionadas con la toxicidad farmacológica. En general, hay microalbuminuria en ~20% de los sujetos con VIH no tratados; la tasa de proteinuria significativa se aproxima más a 2%. La presencia de microalbuminuria se relaciona con aumento en la mortalidad por cualquier causa. La *nefropatía asociada con el VIH* se describió por primera vez en los usuarios de drogas por vía parenteral (IDU) e inicialmente se creyó que era una nefropatía por IDU en pacientes con infección por el VIH; en la actualidad se la reconoce como una verdadera complicación directa de la infección por el VIH. La mayoría de los pacientes tiene recuentos de linfocitos T CD4+ <200 células/μl, pero la nefropatía asociada con VIH puede ser la manifestación inicial de la infección por dicho virus y también se observa en niños. Casi 90% de los casos reportados se han presentado en estadounidenses de raza negra o individuos de descendencia latinoamericana; esta enfermedad es más prevalente y grave en dicha población; es la tercera causa de insuficiencia renal terminal en estadounidenses de raza negra con edades de 20 a 64 años de edad en Estados Unidos. La proteinuria es el dato más característico de este trastorno. El edema y la hipertensión son poco comunes. La ecografía muestra riñones aumentados de tamaño e hiperecogénos. El diagnóstico definitivo se obtiene mediante una biopsia renal. Desde el punto de vista histológico existe glomeruloesclerosis segmentaria focal en 80% de los casos y proliferación mesangial en 10 a 15% de los casos. Antes de contar con tratamiento antirretroviral eficaz, esta enfermedad se caracterizaba por progresión relativamente rápida a nefropatía en etapa terminal; los pacientes con nefropatía relacionada con VIH deben recibir tratamiento para la infección por el virus sin importar el recuento de linfocitos T CD4+. Se ha reportado que en algunos casos es beneficioso el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), con 60 mg/día de prednisona o con ambos. La incidencia de esta enfermedad en quienes reciben tratamiento antirretroviral adecuado no se ha definido del todo; sin embargo, la impresión es que su frecuencia ha disminuido. Es la principal causa de nefropatía en estadio terminal en personas infectadas con el VIH.

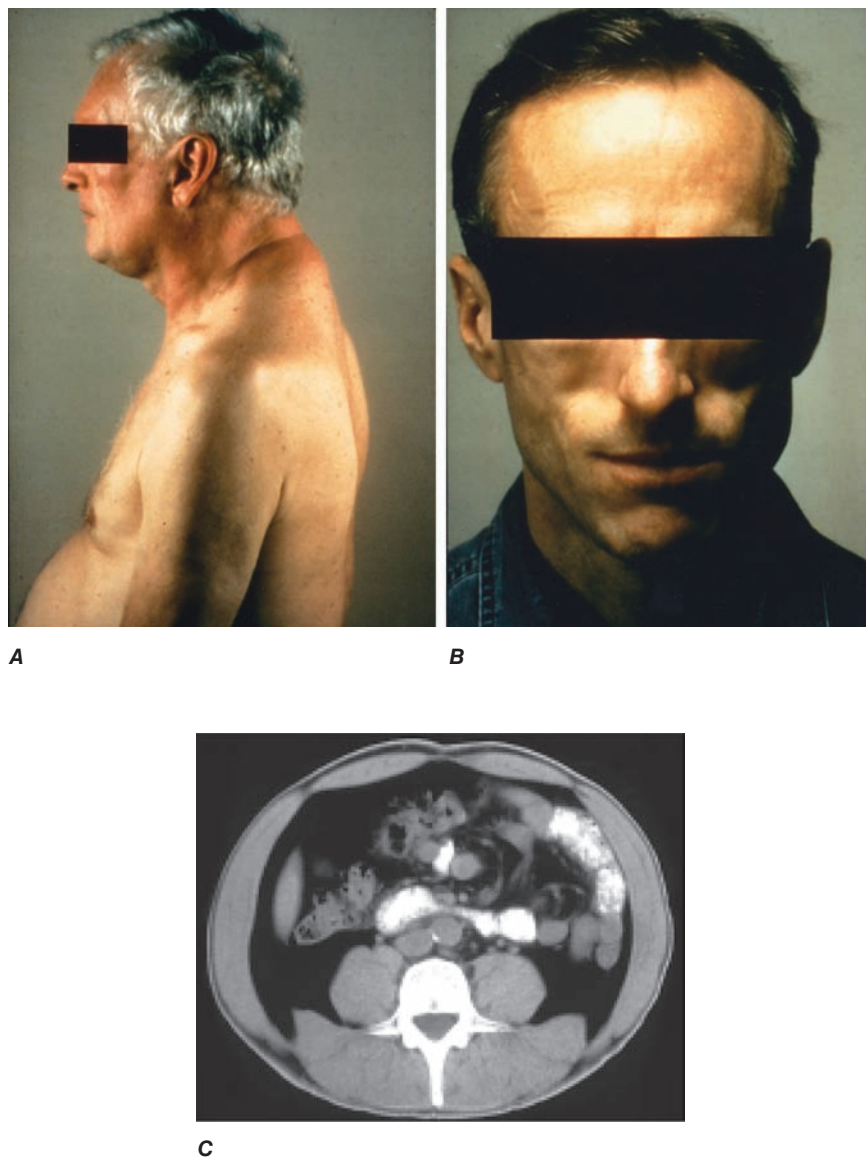
Entre los fármacos que más a menudo provocan lesión renal en los pacientes con VIH se encuentran la pentamidina, anfotericina, adefovir, cidofovir, tenofovir y foscarnet. Además, el trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMX) puede competir por la secreción tubular de la creatinina y provocar un aumento de las concentraciones séricas de ésta. La sulfadiazina puede cristalizarse en el riñón y provocar una forma fácilmente reversible de insuficiencia renal. La hidratación adecuada es el pilar básico de su tratamiento y de su profilaxis.

Las *infecciones del aparato genitourinario* se ven con mucha frecuencia en los pacientes con infección por VIH; se manifiestan por disuria, hematuria, piuria, o una combinación de todas y se tratan de la misma forma que en los pacientes sin dicha infección. Las infecciones por el HSV se consideran al abordar los trastornos dermatológicos. Las infecciones por *T. pallidum*, el agente etiológico de la *sífilis*, desempeñan una función importante en la epidemia del VIH. Las úlceras sifilíticas genitales y las úlceras de los chancros blandos son importantes factores de predisposición para la transmisión heterosexual de la infección del VIH. La mayoría de los enfermos infectados por este virus que padecen sífilis tiene una presentación típica, pero se han descrito algunos problemas clínicos que anteriormente eran raros en los casos de infección doble. Entre ellos se encuentra la *lúes maligna*, una lesión ulcerada de la piel causada por vasculitis necrosante; la fiebre de origen no explicado, el síndrome nefrótico y la neurosífilis. La forma más frecuente de presentación en los sujetos infectados por el VIH son los *condilomas planos*, una forma de sífilis secundaria. La neurosífilis puede ser asintomática o manifestarse como meningitis aguda, neurorretinitis, sordera o ictus. En pacientes con infección por VIH, la prevalencia de la neurosífilis asciende hasta 1%, y debe considerarse la punción lumbar para buscar neurosífilis en todos los pacientes con VIH y sífilis secundaria. Teniendo en cuenta las anomalías inmunitarias de los enfermos con VIH, el diagnóstico mediante las pruebas serológicas convencionales es muy complejo. Por una parte, un número significativo de pacientes muestra una prueba VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) falsa positiva por la activación policlonal de los linfocitos B. Por otro lado, los resultados positivos de la prueba VDRL pueden retrasarse en pacientes con una infección reciente, mientras que la prueba de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA, *fluorescent treponemal antibody*) puede ser negativa por la inmunodeficiencia. Por ello, es necesario efectuar el estudio con campo oscuro de las muestras en todo paciente con una posible sífilis, aunque los resultados del VDRL sean negativos. De la misma manera, dado que puede ser difícil establecer el diagnóstico de neurosífilis, se debe considerar la existencia de una posible neurosífilis en todo sujeto con una prueba VDRL sérica positiva, alteraciones neurológicas o alteraciones del líquido cefalorraquídeo sin importar el resultado de la prueba del VDRL en el líquido cefalorraquídeo. En estos casos se vigila en forma estrecha a los individuos tratados por sífilis para asegurar que siguen el tratamiento adecuado. Casi un tercio de los pacientes con VIH experimenta una reacción de Jarisch-Herxheimer cuando se inicia el tratamiento para sífilis.

La *candidosis vulvovaginal* es un problema frecuente en las mujeres con infección por VIH. Los síntomas consisten en prurito, molestias vaginales, dispareunia y disuria. La infección vulvar se manifiesta como un exantema morbiliforme que puede extenderse hacia los muslos. La infección vaginal suele asociarse con un exudado blanquecino y se observan placas en la pared vaginal eritematosa. El diagnóstico se establece mediante el examen microscópico del exudado en busca de elementos de pseudohifas en una solución de hidróxido de potasio al 10%. Para la enfermedad leve se puede aplicar un tratamiento tópico, mientras que la enfermedad más grave se trata con fluconazol. Otras causas de vaginitis son *Trichomonas* y bacterias mixtas.

### Enfermedades del sistema endocrino y trastornos metabólicos

En el contexto de la infección por el VIH se aprecia una gran variedad de trastornos endocrinos y metabólicos. Éstos podrían ser consecuencia directa de la infección por VIH; secundarios a infecciones oportunistas o neoplasias; o resultado de los efectos farmacológicos secundarios. Entre 33 y 75% de los pacientes con infección por VIH que reciben un cART padecen un síndrome que a menudo se denomina *lipodistrofia* y que consiste en elevaciones de los triglicéridos plasmáticos, colesterol



**Figura 189-39** Características de la lipodistrofia. **A.** Obesidad troncal y cuello de bisonte. **B.** Emaciación facial. **C.** Acumulación de grasa intraabdominal en la CT.

total, apolipoproteína B y lipoproteínas de alta densidad, más hiperinsulinemia e hiperglucemia. Se ha observado que muchos de estos enfermos presentan cambios característicos del hábito corporal derivados de la redistribución de la grasa y que consisten en obesidad del tronco y emaciación periférica (fig. 189-39). La obesidad del tronco se manifiesta como un aumento del perímetro abdominal relacionado con un incremento de la grasa mesentérica, una almohadilla grasa cervicodorsal (“cuello de bisonte”) que recuerda al síndrome de Cushing y un aumento de tamaño de las mamas.

La emaciación periférica se aprecia, en especial, en la cara y nalgas, sobresaliendo las venas de las piernas. Estos cambios pueden aparecer en cualquier momento, desde casi seis semanas y varios años después de haber iniciado el cART. Casi 20% de los pacientes con lipodistrofia relacionada con VIH satisfacen los criterios para el *síndrome metabólico* según lo define la *International Diabetes Federation* o el *U.S. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*. El síndrome se ha vinculado con regímenes terapéuticos que constan de numerosos fármacos y aunque inicialmente se asoció con los inhibidores de la proteasa, parece que también puede ser inducido por los tratamientos ahorradores de esta enzima. Se ha señalado que los cambios lipoatróficos son en particular graves en los individuos que reciben análogos de la timidina. Para tratar estas anomalías de los lípidos deben seguirse las normas del *National Cholesterol Education Program* (NCEP) (cap. 241).

Las dudas que generan las interacciones medicamentosas determinan que los fármacos más utilizados en estas situaciones sean el gemfibrozil y la atorvastatina.

Además de estas anomalías, se observó que los pacientes con infección por el VIH tratados con cART muestran aumento de la incidencia de osteonecrosis o necrosis avascular de la cadera y los hombros. En un estudio de pacientes asintomáticos se encontró que 4.4% de ellos tenía pruebas de osteonecrosis en la MRI. Esta complicación se asoció con el empleo de fármacos que disminuyen los lípidos, de glucocorticoides o de testosterona por vía general; con el ejercicio para desarrollar la musculatura corporal; con el consumo de alcohol, y con la presencia de anticuerpos contra la cardioplipina. Se ha reportado osteoporosis en 7% de las mujeres con infección por VIH y 41% de las mujeres muestra algún grado de osteopenia. El tratamiento antirretroviral se acompaña también de acidosis láctica. Se observa más a menudo cuando se administran inhibidores de la transcriptasa inversa de los nucleósidos y puede ser letal (véase más adelante).

Los pacientes con enfermedad avanzada por el VIH pueden presentar hiponatremia por síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH, *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone*) (vasopresina) como consecuencia de aumento del consumo de agua libre y disminución en la excreción de la misma. El SIADH generalmente aparece en el contexto de una enfermedad pulmonar o del SNC. Una segunda causa de hiponatremia es la insuficiencia suprarrenal; la detección de una concentración reducida de sodio en presencia de un aumento de potasio indica esta posibilidad. La hiperpotasemia podría ser secundaria a insuficiencia suprarrenal, nefropatía por VIH, o fármacos, sobre todo trimetoprim y pentamidina. Puede haber hipopotasemia cuando el tratamiento incluye tenofovir. La enfermedad suprarrenal puede deberse a infecciones por micobacterias, CMV, criptococosis o histoplasmosis y a la toxicidad del cetoconazol. El síndrome de Cushing yatrógeno con supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal puede presentarse cuando se usan glucocorticoides locales (inyectados o inhalados) en sujetos que reciben ritonavir. Esto se debe a la inhibición de la enzima hepática CYP3A4 por el ritonavir, lo que prolonga la semivida del glucocorticoide.

La función tiroidea puede alterarse en 10 a 15% de los pacientes con infección por VIH. Suele observarse hipotiroidismo o hipertiroidismo. La anomalía predominante es el hipotiroidismo subclínico. En los casos de cART, hasta en 10% de los pacientes se observa elevación de las concentraciones de hormona estimulante de tiroides, lo que sugiere que ésta puede ser una manifestación de reconstitución inmunitaria. Puede ocurrir enfermedad de Graves por reconstitución inmunitaria como una complicación tardía de cART (nueve a 48 meses). En la enfermedad avanzada, la tiroides puede verse infectada por patógenos oportunistas como *P. jiroveci*, CMV, micobacterias, *Toxoplasma gondii* y *Cryptococcus neoformans*. Estas infecciones suelen asociarse con aumento de tamaño difuso e indoloro de la glándula. La función tiroidea suele ser normal y el diagnóstico se establece mediante la aspiración con aguja fina o la biopsia a cielo abierto.

La enfermedad avanzada por el VIH se asocia con *hipogonadismo* en cerca de 20-50% de los varones. Por lo general es una complicación de una enfermedad subyacente, pero la disfunción testicular puede ser inducida por el tratamiento con ganciclovir. En algunos estudios, hasta dos tercios de los pacientes referían disminución de la libido y un tercio

refería disfunción eréctil. En los pacientes con hipogonadismo sintomático debe considerarse el tratamiento sustitutivo con andrógenos. La infección por el VIH no parece ejercer un efecto importante sobre el ciclo menstrual salvo en las fases avanzadas de la enfermedad.

### Enfermedades inmunitarias y reumatológicas

Los trastornos inmunitarios y reumatológicos son frecuentes en los enfermos con infección por el VIH y van desde reacciones de hipersensibilidad inmediata exageradas (cap. 317), pasando por un aumento en la incidencia de artritis reactiva (cap. 325), hasta estados que se caracterizan por una linfocitosis difusa e infiltrativa. Estos fenómenos resultan paradójicos si se tienen en cuenta la inmunodeficiencia y la inmunodepresión profundas que caracterizan a esta infección y reflejan la naturaleza compleja del sistema inmunitario así como sus mecanismos de regulación.

La alergia a los medicamentos representa la reacción alérgica más importante que ocurre en los pacientes con infección por VIH y su frecuencia parece aumentar con la progresión de la enfermedad. Se observan algunas reacciones alérgicas en 65% de los pacientes tratados con trimetoprim-sulfametoxazol por una neumonía por *P. jiroveci*. En general, dichas reacciones se manifiestan por una erupción morbiliforme y eritematosa asociada con prurito. Las lesiones tienden a confluir y a menudo se acompañan de fiebre. No obstante, cerca de 33% de los enfermos continúa tolerando el tratamiento causante y, por ello, este tipo de reacciones no representa una indicación para la interrupción inmediata del tratamiento. La anafilaxis es poco común en sujetos con VIH y los pacientes que manifiestan una erupción cutánea durante un ciclo de tratamiento aislado aún pueden ser elegibles a esta misma medicación como tratamiento o profilaxis en el futuro. La única excepción la constituye el abacavir, un análogo nucleosídico, con el que se han comunicado reacciones de hipersensibilidad letales al volver a administrarlo. Esta hipersensibilidad tiene una fuerte asociación con el haplotipo HLA-B57 y una reacción de hipersensibilidad al abacavir es una contraindicación absoluta para un tratamiento a futuro. Con otros fármacos, como el trimetoprim-sulfametoxazol, los regímenes de desensibilización consiguen un éxito moderado. Aunque todavía se desconocen los mecanismos subyacentes de los fenómenos alérgicos, se ha observado que los individuos con VIH tienen elevación de las concentraciones de IgE, que aumentan a medida que disminuye el recuento de linfocitos T CD4+; numerosos ejemplos de pacientes con reacciones a múltiples medicamentos indican que existe la participación de una vía común.

La infección por el VIH presenta muchas similitudes con algunas enfermedades autoinmunitarias, como son una activación policlonal considerable de los linfocitos B que se asocia con una incidencia elevada de anticuerpos antifosfolípidos, incluidos los anticuerpos anticardiolipina, los anticuerpos VDRL y los anticoagulantes lúpicos. Además, estos pacientes muestran una incidencia mayor de anticuerpos antinucleares. Sin embargo, y a pesar de tales hallazgos serológicos, no se ha demostrado que padezcan con mayor frecuencia dos de las enfermedades autoinmunitarias más frecuentes, el lupus eritematoso generalizado y la artritis reumatoide; de hecho, se comprobó que éstas mejoran ligeramente en presencia de la infección por el VIH, lo que sugiere que la integridad del componente T CD4+ de la respuesta inmunitaria podría contribuir a su patogenia. De modo similar, se han descrito casos aislados de individuos con inmunodeficiencia variable común (cap. 316) caracterizada por hipogammaglobulinemia, en quienes se restablecieron las concentraciones de Ig tras desarrollar la infección por el VIH, lo que indica la posible intervención de la hiperactividad de los linfocitos T CD4+ en algunas formas del síndrome. La única enfermedad autoinmunitaria que aparece con mayor frecuencia en los pacientes con infección por el VIH es una variante del síndrome primario de Sjögren (cap. 324). Los enfermos con infección por VIH pueden contraer un síndrome caracterizado por hipertrofia de las glándulas parótidas, sequedad ocular y de boca e infiltrados linfocitarios en las glándulas salivales y en el pulmón. A diferencia del síndrome de Sjögren, en el que estos infiltrados se componen fundamentalmente de linfocitos T CD4+, en la infección por el VIH se observan sobre todo linfocitos T CD8+. Además, si bien los enfermos con el síndrome de Sjögren casi siempre son mujeres con autoanticuerpos anti-Ro y anti-La que a menudo muestran HLA-DR3 o HLA-B8 y haplotipos MHC, los pacientes con infección por el VIH que

padece este síndrome suelen ser varones de origen africano sin anticuerpos anti-Ro ni anti-La y que a menudo expresan el antígeno HLA-DR5. El síndrome parece menos frecuente con el creciente uso de tratamientos antirretrovirales. Para describir esta entidad y poder diferenciarla del síndrome de Sjögren se ha propuesto el término *síndrome de linfocitosis infiltrante difuso* (DILS, *diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome*).

Casi 33% de los enfermos con infección por VIH presenta artralgias. Además, 5 a 10% de los pacientes con VIH se diagnostica con alguna forma de artritis reactiva, como el síndrome de Reiter o la artritis psoriásica así como con la espondiloartritis no diferenciada (cap. 325). La frecuencia de estos síndromes aumenta a medida que la función del sistema inmunitario disminuye. Tal asociación puede estar relacionada con incremento en la cantidad de las infecciones por microorganismos que desencadenan una artritis reactiva con inmunodeficiencia progresiva o con la pérdida de linfocitos T reguladores importantes.

En aquellos sujetos infectados con VIH, la artritis reactiva responde, en general, al tratamiento convencional; sin embargo, el tratamiento con metotrexato se ha acompañado de mayor incidencia de infecciones oportunistas, por lo que debe administrarse con cautela y sólo en los casos graves.

Los enfermos con infección por el VIH también experimentan diversos problemas articulares sin una causa conocida, lo que se denomina genéricamente como *artropatía asociada con el VIH* o el *sida*. Este síndrome se caracteriza por una artritis subaguda oligoarticular que se desarrolla en el curso de una a seis semanas y dura entre seis semanas y seis meses. En general, afecta a las grandes articulaciones, en especial rodillas y tobillos, y sigue un curso no erosivo con una respuesta inflamatoria leve. La radiografía articular no muestra dato revelador alguno. Los antiinflamatorios no esteroideos tienen utilidad mínima; sin embargo, la inyección intraarticular de esteroides alivia los síntomas.

Una segunda variante de artritis, que se considera también secundaria a la infección por VIH, es el denominado "*síndrome doloroso articular*". Este trastorno, descrito hasta en 10% de una cohorte de pacientes con sida, se presenta como un dolor agudo, intenso y punzante en la articulación, que afecta fundamentalmente las rodillas, codos y hombros, dura entre 2 y 24 h y puede producir un dolor suficientemente intenso como para administrar analgésicos narcóticos. La causa de esta artropatía se desconoce; sin embargo, se cree que es una consecuencia directa del efecto del VIH sobre la articulación. Tal teoría es bastante razonable, si se tiene en cuenta que otros lentivirus, más concretamente el virus de la artritis-encefalitis caprina, también pueden ser la causa directa de artritis.

Se han descrito diversas enfermedades inmunitarias y reumatológicas en los pacientes con infección por el VIH, ya sean *de novo* o asociadas con infecciones oportunistas y con la medicación. Aplicando los criterios de dolor osteomuscular extenso con una duración mínima de tres meses y dolor con la palpación digital de 11 de los 18 puntos posibles, se diagnosticó *fibromialgia* (cap. 335) a 11% de una cohorte con infección por el VIH, formada por 55% de adictos a drogas por vía intravenosa. Aunque la incidencia de artritis manifiesta fue menor en esta población que en otros estudios en los que se investigó fundamentalmente a varones homosexuales, estos datos apoyan el concepto de que existen problemas osteomusculares que son consecuencia directa de la infección por VIH. Asimismo, se han descrito casos de vasculitis leucocitoclástica durante el tratamiento con zidovudina, así como angitis del SNC y polimiositis en sujetos con enfermedad por VIH. La artritis séptica es sorprendentemente rara, sobre todo teniendo en cuenta la mayor incidencia de bacteriemias estafilocócicas en esta población. Cuando se reporta artritis séptica, por lo general es ocasionada por *Staphylococcus aureus*, infecciones micóticas sistémicas por *C. neoformans*, *Sporothrix schenckii* o *H. capsulatum* o una infección micobacteriana sistémica con *M. tuberculosis*, *M. haemophilum*, *M. avium* o *M. kansasii*.

Como se mencionó antes, 4.4% de los pacientes con infección por VIH tiene evidencia de osteonecrosis en la MRI durante la detección sistemática de pacientes asintomáticos. El total de pacientes con osteonecrosis sintomática se ha calculado hasta en 1%. Este problema se identificó por primera vez en pacientes que recibían cART, pero ha sido difícil establecer una relación causal. El consumo de alcohol y el antecedente de uso de glucocorticoides se han asociado en forma particular con este trastorno en pacientes con infección por VIH.



### CUADRO 189-11 Características del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS)

- Deterioro paradójico del estado clínico después del inicio de tratamiento antirretroviral
- Ocurre en semanas a meses luego de haber iniciado el tratamiento antirretroviral
- Más común en pacientes que inician el tratamiento con recuentos de linfocitos T CD4+ <50 células/μl que experimentan una reducción súbita en la carga viral
- Se observa con frecuencia en casos de tuberculosis
- Puede ser letal

#### Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria

(IRIS, *immune reconstitution inflammatory syndrome*.) Después del inicio del tratamiento antirretroviral eficaz puede notarse un empeoramiento paradójico de una infección oportunista preexistente, no tratada o que recibió tratamiento parcial. Es posible que haya exacerbaciones de enfermedades autoinmunitarias preexistentes o desarrollo de otras nuevas después de iniciar los antirretrovirales (cuadro 189-11). El IRIS relacionado con un trastorno preexistente a menudo se conoce como enfermedad por reconstitución inmunitaria (IRD, *immune reconstitution disease*) para distinguirlo de las manifestaciones autoinmunitarias del IRIS.

La IRD es muy frecuente en pacientes con infecciones micobacterianas no tratadas. También se observan en 10 a 50% de los pacientes, dependiendo de la situación clínica, y son más comunes en pacientes que inician el tratamiento con recuentos de linfocitos T CD4+ <50 células/μl y que tienen una reducción rápida en las concentraciones de RNA del VIH después del inicio de cART. Los síntomas y signos pueden aparecer en cualquier momento desde dos semanas hasta dos años después del inicio de cART e incluir linfadenitis localizada, fiebre prolongada, infiltrados pulmonares, hipertensión intracraneal, uveitis y enfermedad de Graves.

La evolución clínica puede ser prolongada y en los casos más graves puede ser letal. El mecanismo subyacente parece estar relacionado con un fenómeno similar a las reacciones de hipersensibilidad tipo IV y refleja la mejoría inmediata en la función inmunitaria que ocurre conforme se reducen las concentraciones de RNA del VIH y se controlan los efectos inmunodepresores de la infección por VIH. En los casos graves puede ser preciso utilizar fármacos inmunodepresores como los glucocorticoides para restar importancia al componente inflamatorio de estas reacciones mientras empieza a hacer efecto el tratamiento antimicrobiano específico.

#### Enfermedades del sistema hematopoyético

Los trastornos del sistema hematopoyético, como las linfadenopatías, la anemia, la leucopenia y la trombocitopenia, son frecuentes a lo largo de la evolución de la infección por el VIH y pueden ser una secuela directa del virus, una manifestación de las infecciones y neoplasias secundarias o efectos secundarios del tratamiento farmacológico (cuadro 189-12). El estudio histológico directo y el cultivo de los ganglios linfáticos o de la médula ósea a menudo son diagnósticos. Se ha descrito un porcentaje elevado de aspirados medulares que contienen agregados linfoides, cuya naturaleza exacta se desconoce. El inicio del cART resulta en la corrección de la mayor parte de las complicaciones hematológicas que son resultado directo de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana.

Algunos pacientes, por lo demás asintomáticos, pueden presentar una *linfadenopatía generalizada persistente* como una manifestación

### CUADRO 189-12 Causas de supresión de la médula ósea en los pacientes con infección por VIH

Infección por VIH	Fármacos:
Infecciones micobacterianas	Zidovudina
Infecciones fúngicas	Dapsona
Infección por parvovirus B19	Trimetoprim-sulfametoxazol
Linfoma	Pirimetamina
	5-flucitosina
	Ganciclovir
	Interferón alfa
	Trimetrexato
	Foscarnet

precoz de la infección por el VIH. Esta manifestación se define por la presencia de ganglios linfáticos aumentados de tamaño (>1 cm) en dos o más localizaciones extrainguinales por más de tres meses y sin causa evidente. Las adenopatías se deben a la intensa hiperplasia folicular que aparece en el ganglio en respuesta a la infección y suelen consistir en ganglios independientes y móviles. Este signo de la enfermedad por el VIH, que puede observarse en cualquier momento del trastorno funcional inmunitario, no se asocia con una mayor probabilidad de aparición del sida. De manera paradójica, la desaparición de las adenopatías o la disminución de su tamaño fuera del ámbito del tratamiento antirretroviral pueden ser un marcador pronóstico de la progresión de la enfermedad. En pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ >200/μl, los principales procesos que exigen un diagnóstico diferencial son sarcoma de Kaposi, tuberculosis, enfermedad de Castleman y linfoma. En los individuos con enfermedad más avanzada, el diagnóstico diferencial debe abarcar los linfomas, la infección por micobacterias atípicas, toxoplasmosis, infecciones micóticas generalizadas y angiomatosis bacilar. La biopsia ganglionar está indicada en los sujetos con recuentos de linfocitos T CD4+ <200/μl, pero no lo está en las fases precoces de la enfermedad salvo que haya signos y síntomas de un proceso generalizado, como fiebre y pérdida de peso, o a menos que los ganglios comiencen a aumentar de tamaño, adherirse o fusionarse. La gammapatía monoclonal de importancia incierta ([MGUS, *monoclonal gammopathy of unknown significance*]; cap. 111) se define como la presencia de IgG, IgA o IgM monoclonales en ausencia de una causa clara y se ha reportado en 3% de los pacientes con infección por VIH. La importancia clínica de este dato en tales pacientes es poco clara, aunque se ha asociado con otras infecciones virales, linfoma no Hodgkin y cánceres de células plasmáticas.

La *anemia* es la anomalía hematológica más común en pacientes infectados con VIH y en ausencia de una causa específica, susceptible de tratamiento, tiene una asociación independiente con un mal pronóstico. Suele ser leve, aunque a veces es muy intensa y requiere transfusiones de sangre crónicas. Entre las causas reversibles de anemia en la infección por el VIH se encuentran la toxicidad farmacológica, infecciones fúngicas y micobacterianas sistémicas, carencias nutricionales e infecciones por el parvovirus B19. La zidovudina puede bloquear la maduración eritroide antes de ejercer sus efectos sobre otros elementos de la médula ósea.

La elevación del volumen corpuscular medio (MCV, *mean corpuscular volume*) es característica del tratamiento con zidovudina. Otro fármaco que se emplea en los pacientes con infección por VIH y que posee una acción selectiva sobre la serie eritroide es la dapsona. Este preparado provoca una anemia hemolítica grave en los pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y anemia funcional en otros, induciendo un estado de metahemoglobinemia. Las concentraciones de folato suelen ser normales en los pacientes con infección por el VIH; sin

embargo, las de vitamina B<sub>12</sub> pueden disminuir en los enfermos con sida, probablemente como consecuencia de la aclorhidria prolongada y la malabsorción. La anemia hemolítica autoinmunitaria verdadera es rara, aunque cerca de 20% de los enfermos con infección por el VIH presenta una prueba directa de antiglobulina positiva, tal vez por la activación policlonal de los linfocitos B.

La infección por el parvovirus B19 también puede provocar anemia. Es importante tener presente dicha causa, porque responde al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa. Las concentraciones de eritropoyetina en sujetos con infección por el VIH y anemia suelen ser menores de lo que cabe esperar por el grado de anemia. El tratamiento con eritropoyetina puede conseguir aumentar los valores de hemoglobina. La única excepción es un subgrupo de pacientes con la anemia asociada a la zidovudina en la que puede haber concentraciones bastante elevadas de eritropoyetina.

La neutropenia ocurre en casi la mitad de los pacientes con VIH y suele ser leve. Sin embargo, a veces adquiere gravedad y coloca al sujeto en una situación de mayor riesgo para adquirir infecciones bacterianas espontáneas. Esto se observa con mayor frecuencia en personas con enfermedad avanzada grave y en aquéllos que reciben cualesquiera de los numerosos fármacos potencialmente mielosupresores. En los casos con neutropenia se pueden observar enfermedades poco habituales en los enfermos infectados por el VIH, como aspergilosis o mucormicosis. La utilidad de los factores estimulantes de las colonias en el tratamiento de los sujetos con infección por VIH y neutropenia ha sido objeto de intensa investigación. Tanto el factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) como el factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) aumentan el recuento de neutrófilos en los enfermos con infección por el VIH, sin importar la causa de la neutropenia. Las primeras dudas sobre la posibilidad de que estos fármacos también aumentarían las concentraciones del VIH no se confirmaron en estudios clínicos controlados.

La trombocitopenia puede ser también consecuencia temprana de la infección por VIH. Cerca de 3% de los pacientes infectados y con linfocitos T CD4+ de 400/μl o más tiene recuentos plaquetarios <150 000/μl. Cuando el número de linfocitos es <400/μl, la incidencia aumenta a 10%. En pacientes que reciben antirretrovirales, la trombocitopenia se relaciona con hepatitis C, cirrosis y concentraciones altas constantes de replicación de VIH. Es raro que la trombocitopenia sea un problema clínico serio en estos pacientes y por lo general responde bien al tratamiento antirretroviral. Clínicamente se parece mucho a la trombocitopenia de los pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática (cap. 115). En la circulación y en la superficie de las plaquetas de individuos con infección por el VIH se han encontrado inmunocomplejos que contienen anticuerpos anti-gp120 y anti-anti-gp120. Se observó que estos pacientes tienen también anticuerpos antiplaquetarios dirigidos contra un componente de 25 kDa situado en la superficie de las plaquetas. Se ha sugerido que la trombocitopenia de los pacientes con infección por VIH puede deberse a algún efecto directo del virus sobre los megacariocitos. Cualquiera que sea la causa, está muy claro que el enfoque terapéutico más eficaz para este problema ha sido el empleo de cART. En enfermos con recuentos <20 000 plaquetas/μl se debe iniciar un tratamiento más enérgico, combinando la administración de IVIg o Ig anti-Rh a fin de obtener una respuesta inmediata con cART para lograr una respuesta más duradera. Se ha usado rituximab con algún éxito en casos hasta entonces resistentes. La esplenectomía es una opción raramente necesaria y debe reservarse para los casos resistentes al tratamiento médico. Dado el riesgo de infecciones graves por microorganismos encapsulados, todos los pacientes infectados con el VIH, en especial si se van a someter a esplenectomía, deben inmunizarse con el polisacárido del neumococo. Debe advertirse que la extirpación del bazo, además de producir una elevación de las plaquetas, va seguida de un aumento de los linfocitos en sangre periférica, haciendo que los recuentos de linfocitos T CD4+ sean poco fidedignos. Ante tal situación, las decisiones diagnósticas relativas a la probabilidad de infecciones oportunistas se debe basar en el porcentaje de linfocitos T CD4+. Un porcentaje de linfocitos T CD4+ de 15 equivale a un recuento de 200 linfocitos/μl. En pacientes con infección reciente por el VIH se ha descrito trombocitopenia consecutiva a la púrpura trombótica trombocitopénica clásica (cap. 115). Este síndrome clínico, caracterizado por fiebre, trombocitopenia, anemia hemolítica y disfunción neurológica y renal, es una com-

plicación rara de la infección reciente por el VIH. Al igual que en otros casos de este proceso, el tratamiento se basa en el empleo de salicilatos y en el intercambio de plasma. Otras causas de trombocitopenia son los linfomas y las infecciones por micobacterias y por hongos.

La incidencia de enfermedad tromboembólica venosa, como la tromboembolia profunda o la embolia pulmonar es cercana a 1% por año en pacientes con VIH. Esto es casi 10 veces mayor que la incidencia observada en la población de edad equiparada. Entre los factores relacionados con tromboembolia clínica se encuentran la edad >45 años, antecedente de infecciones oportunistas y consumo de estrógenos.

Se han reportado anomalías de la cascada de coagulación en pacientes con VIH, lo que incluye disminución en la actividad de la proteína S, incremento en el factor VIII y la presencia de anticuerpos contra cardiolipina. Es probable que la importancia inicial del aumento en la propensión a la enfermedad tromboembólica se refleje en la observación de que los incrementos del dímero D tienen un fuerte vínculo con la mortalidad por cualquier causa en personas infectadas con VIH (cuadro 189-8).

### Trastornos dermatológicos

Los problemas dermatológicos aparecen en más de 90% de los pacientes con infección por VIH. Desde el exantema maculoso parecido a la roséola que se observa en el síndrome de seroconversión aguda hasta la fase terminal y extensa del sarcoma de Kaposi, las manifestaciones cutáneas se presentan durante toda la evolución de la infección por el VIH. Entre ellas se encuentran la dermatitis seborreica, la foliculitis pustulosa eosinófila y diversas infecciones cutáneas leves. La neumocistosis extrapulmonar puede dar lugar a una vasculitis necrosante. Las afecciones neoplásicas se revisan en la siguiente sección. La *dermatitis seborreica* ocurre en 3% de la población general; sin embargo, aparece hasta en 50% de los pacientes con infección por VIH. La prevalencia y gravedad de esta dermatitis aumentan a medida que disminuye el recuento de linfocitos T CD4+. En pacientes con infección por VIH, dicha dermatitis se agrava por la infección concomitante por *Pityrosporum*, un hongo parecido a las levaduras; por ello se recomienda la aplicación tópica de antimicóticos en casos resistentes al tratamiento tópico convencional.

La *foliculitis* se encuentra entre los trastornos dermatológicos más prevalentes en individuos con infección por VIH y se observa en casi 20% de los pacientes. Es más común en pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ <200 células/μl. La erupción papular pruriginosa es uno de los exantemas pruriginosos más frecuentes en pacientes con VIH. Se manifiesta por múltiples pápulas en la cara, tronco y superficies extensoras; puede mejorar con cART. La *foliculitis pustulosa eosinofílica* es un trastorno hematológico poco común que se observa más a menudo en pacientes infectados con VIH. Se manifiesta como múltiples pápulas perifoliculares de aspecto urticariforme que pueden coalescer para formar lesiones similares a placas. La biopsia cutánea revela un infiltrado eosinófilo del folículo piloso, que en ciertos casos se asocia con la presencia de un ácaro. Los pacientes por lo común tienen elevación de las concentraciones séricas de IgE y pueden responder al tratamiento con antihelmínticos tópicos. El prurito es un síntoma común en pacientes con infección por VIH y puede producir prurigo nodular. Se conocen varios casos de pacientes con VIH asociados con una forma grave de la *sarna noruega* con lesiones cutáneas hiperqueratósicas psoriasiformes.

Aunque su frecuencia no está aumentada, la *psoriasis* y la *ictiosis* pueden ser muy graves en enfermos infectados por el VIH. La psoriasis previa puede tener un aspecto "en gotas" y ser más resistente al tratamiento en estos pacientes.

La *reactivación del herpes zoster (zona)* se observa en 10 a 20% de tales pacientes. La reactivación del virus de la varicela-zoster indica un deterioro moderado de la función inmunitaria y suele ser la primera manifestación clínica de la inmunodeficiencia. En una serie, la aparición del herpes zoster se produjo cinco años después de la infección por el VIH. En una cohorte de pacientes infectados por el VIH, cada mes se desarrolló el sida en 1% de esa cohorte después de haberse hecho el diagnóstico de zoster localizado. En dicho estudio, la probabilidad de desarrollar sida era mayor si el brote de zoster se asociaba con dolor intenso, afección cutánea extensa o afección de los dermatomas craneales o cervicales. Las manifestaciones clínicas de reactivación del zoster en pacientes con infección por VIH indican la existencia de una afección inmunitaria

ria, pero no son tan graves como las observadas en otros procesos de inmunodeficiencia.

Por tanto, aunque las lesiones pueden abarcar varios dermatomas y a veces se observa una diseminación cutánea manifiesta, no se ha descrito que exista una participación visceral. A diferencia de los pacientes que no están diagnosticados con un estado de inmunodeficiencia subyacente, los pacientes con infección por el VIH tienden a presentar recidivas del zoster con una tasa de recurrencia cercana a 20%. El valaciclovir, aciclovir y famciclovir constituyen el tratamiento de elección. El foscar-net es útil en los pacientes con virus resistentes al aciclovir.

La infección por el *virus del herpes simple* en los individuos infectados por el VIH se asocia con lesiones bucolabiales, genitales y perianales repetidas como parte de los síndromes de reactivación recurrentes (cap. 179). Tales infecciones aumentan de frecuencia conforme progresa la enfermedad por el VIH y disminuye el recuento de linfocitos T CD4+. Las lesiones suelen tener un color rojo fuerte, son muy dolorosas y tienden a aparecer en la zona alta del surco interglúteo (fig. 189-38). El HSV perirrectal puede asociarse con proctitis y fisuras anales. El HSV debe estar situado en un lugar prioritario en el diagnóstico diferencial de cualquier paciente infectado por el VIH que presente lesiones perirrectales dolorosas que cicatrizan mal. Además de las úlceras recurrentes de las mucosas, la infección repetida por el HSV en forma de *panadizo herpético* puede ser un problema en individuos infectados por el VIH, presentando algunas vesículas dolorosas o erosiones cutáneas extensas. El valaciclovir, el aciclovir y el famciclovir son los mejores fármacos para el tratamiento en estos casos. Debe señalarse que incluso la reactivación subclínica del herpes simple se puede acompañar de aumento de las concentraciones de RNA del VIH.

Las erupciones cutáneas difusas debidas a *molusco contagioso* pueden observarse en los sujetos con infección avanzada. Estas lesiones umbilicadas y de color carne son sensibles al tratamiento tópico. Se observa regresión con el tratamiento antirretroviral eficaz. Del mismo modo, los *condilomas acuminados* pueden ser más graves y presentar una distribución más amplia en pacientes con recuentos bajos de linfocitos T CD4+. El imiquimod en crema es útil en algunos casos. Las infecciones por micobacterias atípicas pueden aparecer como nódulos cutáneos eritematosos, al igual que las infecciones fúngicas por *Bartonella* o por *Acanthamoeba* y el sarcoma de Kaposi.

La piel de los enfermos con infección por el VIH suele ser objeto de reacciones farmacológicas (cap. 55). Aunque la mayoría de las reacciones dermatológicas son leves y no obligan a interrumpir el tratamiento, se han descrito exantemas cutáneos muy graves, entre otros la eritrodermia y el *síndrome de Stevens-Johnson*, necrólisis epidermoide tóxica como reacción a los fármacos, en especial a las sulfamidas, los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, abacavir, amprenavir, darunavir, fosamprenavir y tipranavir. Del mismo modo, los enfermos con infección por el VIH a menudo muestran una enorme fotosensibilidad y se queman con facilidad tras la exposición a la luz solar o como efecto secundario de la radioterapia (cap. 56).

Algunas de las alteraciones estéticas de la piel que acompañan a la infección por el VIH o a su tratamiento tienen menos importancia clínica, pero pueden resultar molestas para los enfermos. La coloración amarilla de las uñas y rectificación del pelo, sobre todo en los pacientes de origen africano, son algunas de las secuelas descritas de la infección. El tratamiento con zidovudina se ha asociado con un alargamiento de las pestañas y una coloración azulada de las uñas, que es también más frecuente en este grupo racial. El tratamiento con clofazimina puede provocar una coloración amarillo-anaranjada de la piel.

### Enfermedades neurológicas

Las manifestaciones clínicas de carácter neurológico son la causa de un grado considerable de morbilidad en un porcentaje elevado de pacientes infectados por el VIH (cuadro 189-13). Los problemas neurológicos de estas personas pueden estar relacionados primariamente con la patogenia de la infección por el VIH o ser secundarios a las infecciones oportunistas y neoplasias (véase antes). Entre las enfermedades oportunistas que afectan al SNC se encuentran la toxoplasmosis, criptococosis, leucoencefalopatía multifocal progresiva y los linfomas primarios del SNC. Otros problemas menos frecuentes son las infecciones micobacterianas, sífilis e infecciones por CMV, HTLV-I, *T. cruzi* o *Acanthamoeba*. En

### CUADRO 189-13 Enfermedades neurológicas en los pacientes con infección por el VIH

Infecciones oportunistas	Resultado de la infección por VIH-1 (cont.)
Toxoplasmosis	Mielopatía
Criptococosis	Mielopatía vacuolar
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	Ataxia sensitiva pura
Citomegalovirus	Parestesias/disestesias
Sífilis	Neuropatía periférica
Tuberculosis micobacteriana	Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (síndrome de Guillain-Barré)
Infección por el HTLV-I	Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)
Amebiosis	Mononeuritis múltiple
Neoplasias	Polineuropatía simétrica distal
Linfoma primario del SNC	Miopatía
Sarcoma de Kaposi	
Resultado de la infección por VIH-1	
Meningitis aséptica	
Deterioro neurocognoscitivo vinculado con VIH, incluidos encefalopatía por VIH/complejo de la demencia de sida	

total, este grupo de enfermedades ocurre en casi un tercio de los pacientes con sida. Estos datos son anteriores al uso generalizado del cART y la frecuencia de los problemas neurológicos es considerablemente menor en los enfermos que reciben este tipo de tratamiento. Los procesos primarios relacionados con la infección por el VIH del SNC se parecen en cierta medida a los que producen otros virus lentos, como el virus de Visna-Maedi de las ovejas.

Se observan problemas neurológicos a lo largo de la evolución de la enfermedad, pudiendo ser de carácter inflamatorio, desmielinizante o degenerativo. El término *trastorno neurocognitivo relacionado con VIH* (HAND, *HIV associated neurocognitive disorders*) se utiliza para describir una gama de trastornos que van desde los asintomáticos que son aparentes sólo con la realización de pruebas neuropsiquiátricas amplias, hasta la enfermedad grave. La forma más grave, el *complejo de demencia relacionado con sida* o *encefalopatía por VIH*, se considera como una enfermedad que define al sida. La mayoría de los pacientes infectados con VIH tiene algunos problemas neurológicos durante la evolución de la enfermedad. Incluso cuando se usa cART supresor, si se realizan pruebas neuropsiquiátricas es posible demostrar cierto daño neurocognitivo en casi 50% de los individuos infectados con VIH. Como se señala en la sección sobre patogenia, las lesiones del SNC pueden ser el resultado directo de la infección viral de los macrófagos o de las células gliales del SNC, o ser secundarias a la liberación de neurotoxinas y de citocinas potencialmente neurotóxicas, como la IL-1 $\beta$ , el TNF- $\alpha$ , la IL-6 y el TGF- $\beta$ . Se ha informado que los individuos infectados por el VIH que poseen el alelo E4 para la apolipoproteína E (apo E) tienen un riesgo más elevado de experimentar encefalopatía y neuropatía periférica del sida. Prácticamente todos los sujetos con infección por el VIH tienen algún grado de afectación del SNC por el VIH. Esto se demuestra por el hecho de que el líquido cefalorraquídeo (LCR) es anormal en casi 90% de los casos, incluso durante el estadio asintomático de la infección. Entre las alteraciones del LCR están la pleocitosis (50 a 65% de pacientes), la detección de RNA viral (casi 75%), la elevación de las proteínas (35%) y los signos de síntesis intratecal de anticuerpos anti-VIH (90%). Sin embargo, debe señalarse que los indicios de infección del SNC por el VIH no suponen un deterioro de las funciones cognitivas. Las funciones neurológicas de una persona con infección por el VIH deben considerarse normales, salvo que haya signos y síntomas clínicos que sugieran lo contrario.

La *meningitis aséptica* se puede observar en cualquier estadio, excepto en las fases muy avanzadas de la infección. Durante la infección prima-



ria, los pacientes pueden sufrir un cuadro de cefaleas, fotofobia y meningismo.

Es poco común observar una encefalopatía aguda secundaria a la encefalitis. Puede haber afección de los pares craneales, en especial del VII, y en ocasiones, del V, del VIII, o de ambos. Los hallazgos en el LCR consisten en pleocitosis linfocitaria, elevación de las proteínas y niveles normales de glucosa. Este síndrome, que no puede diferenciarse clínicamente de otras meningitis virales ([cap. 382](#)), suele desaparecer de manera espontánea en dos a cuatro semanas, pero en algunos pacientes los signos y síntomas persisten en forma crónica. La meningitis aséptica puede ocurrir en cualquier momento durante el curso de la infección por VIH; sin embargo es poco común después del desarrollo del sida. Este hecho sugiere que la meningitis aséptica clínica en el contexto de la infección por el VIH es un proceso de mediación inmunitaria.

*C. neoformans* es la causa infecciosa más importante de meningitis en los pacientes con sida ([cap. 202](#)); es la enfermedad definidora de sida inicial en aproximadamente 2% de los pacientes y suele aparecer en individuos con recuentos de linfocitos T CD4+ <100/μl. La meningitis criptocócica es bastante común en los pacientes con sida en África, con una incidencia de casi 5%. Casi todos los enfermos muestran un cuadro de meningitis subaguda con fiebre, náusea, vómito, trastornos mentales, cefalea y signos meníngeos. La incidencia de convulsiones y defectos neurológicos focales es baja. El perfil del LCR puede ser normal o sólo mostrar elevaciones de los leucocitos o de las cifras de proteínas e hipoglucemia. La presión del líquido cefalorraquídeo por lo general está elevada. Además de la meningitis, los pacientes pueden presentar criptococomas y afección de pares craneales. Cerca de 33% de los individuos también padece alguna neumopatía. Entre las manifestaciones raras de la infección criptocócica se encuentran las lesiones cutáneas que recuerdan al *molusco contagioso*, linfadenopatías, úlceras en el paladar y lengua, artritis, gastroenteritis, miocarditis y prostatitis. La próstata puede servir de reservorio para la infección criptocócica latente. Para el diagnóstico de meningitis criptocócica es necesario identificar a los microorganismos en el LCR con tinta china o detectar el antígeno criptocócico. Los cultivos sanguíneos para hongos a menudo son positivos, a veces hay que realizar una biopsia para establecer el diagnóstico de criptococoma del SNC. El tratamiento consiste en administrar anfotericina B IV a una dosis diaria de 0.7 mg/kg, o anfotericina liposómica 4 a 6 mg/kg por día, con flucitosina a una dosis de 25 mg/kg cuatro veces al día por dos semanas si es posible, hasta que los resultados del LCR sean negativos. A lo que sigue la administración de 400 mg/día de fluconazol por vía oral por 10 semanas, para continuar con este mismo fármaco a una dosis de 200 mg/día hasta que el recuento de linfocitos T CD4+ se haya incrementado a >200/μl durante seis meses como reacción al cART. Tal vez sea necesario repetir la punción lumbar para tratar la hipertensión intracraneal. Los síntomas pueden reaparecer al iniciar el cART en forma de síndrome de reconstitución de la inmunidad (véase

antes). Otros hongos que pueden causar meningitis en los pacientes con infección por el VIH son *C. immitis* y *H. capsulatum*. También se han comunicado casos de meningoencefalitis por *Acanthamoeba* o *Naegleria*.

La *demencia relacionada con el VIH* consiste en una constelación de signos y síntomas patológicos del SNC. Aunque ésta es, por lo general, una complicación tardía de la infección por VIH que progresa con lentitud durante meses, puede observarse en pacientes que tienen recuentos de linfocitos T CD4+ >350/μl. Una manifestación importante de esta entidad es el desarrollo de demencia, que se define como una disminución de la capacidad cognitiva con respecto a su nivel anterior. Puede manifestarse por deterioro de la capacidad para concentrarse, mayor tendencia al olvido, dificultades para la lectura o incapacidad creciente para realizar tareas complejas. Al principio, tales síntomas pueden ser indistinguibles de los causados por una depresión o fatiga de origen exógeno. A diferencia de la demencia "cortical" (como en la enfermedad de Alzheimer), la afasia, la apraxia y la agnosia son poco frecuentes, lo cual determina que algunos investigadores hayan clasificado a la encefalopatía por el VIH como una "demencia subcortical" caracterizada por defectos en la memoria y función ejecutiva a corto plazo (véase más adelante). Junto con la demencia, los pacientes con encefalopatía por el VIH pueden tener alteraciones motoras o conductuales. Entre los problemas motores están la marcha insegura, dificultad para mantener el equilibrio, el temblor y la asincronía de los movimientos alternativos rápidos. Cuando hay una afección de la médula espinal pueden encontrarse hipertonía y exaltación de los reflejos tendinosos profundos. En estadios avanzados, esto puede complicarse con incontinencia fecal, urinaria, o ambas. Los problemas conductuales consisten en apatía y falta de iniciativa que progresan hasta llegar a un estado vegetativo en ciertos casos. Algunos pacientes presentan un estado de agitación o de manía leve. Tales alteraciones suelen aparecer sin que se modifique de manera significativa el nivel de conciencia, a diferencia de lo que ocurre en los sujetos con demencias por encefalopatías tóxicas/metabólicas.

La encefalopatía por el VIH es la primera enfermedad definidora de sida en casi 3% de los pacientes con infección por el VIH y, por tanto, es poco común que preceda a las manifestaciones clínicas de la inmunodeficiencia. Con el tiempo, la encefalopatía del VIH clínicamente significativa se desarrolla hasta en 25% de los enfermos con sida. A medida que se atenúa la función inmunitaria, aumentan el riesgo y la gravedad de la encefalopatía por VIH. Las series de necropsia revelan que entre 80 y 90% de los pacientes con infección por el VIH tiene signos histológicos de afección del SNC. Se han ideado varios modelos para clasificar por grados la encefalopatía por el VIH. El sistema de estadificación clínica más utilizado es el que se ofrece en el [cuadro 189-14](#).

La causa precisa de encefalopatía por VIH permanece poco clara, aunque se cree que la enfermedad es consecuencia de la combinación de los efectos directos de VIH sobre el SNC y la activación inmunitaria

#### CUADRO 189-14 Estadificación clínica de la encefalopatía por VIH (complejo de demencia del sida)

Estadio	Definición
Estadio 0 (normal)	Funciones mentales y motoras normales.
Estadio 0.5 (ambiguo/subclínico)	Síntomas mínimos, ambiguos o nulos, sin deterioro de la capacidad de trabajo ni para realizar las actividades de la vida diaria. Puede haber signos leves (respuestas de hociqueo, lentitud de movimientos oculares y de miembros). Conservación completa de la marcha y la fuerza muscular.
Estadio 1 (leve)	Capaz de realizar todas salvo las más exigentes tareas laborales o de la actividad diaria, pero con pruebas inequívocas (signos o síntomas que pueden incluir el rendimiento en las pruebas neuropsicológicas) de deterioro funcional, intelectual o motor. Pueden caminar sin ayuda.
Estadio 2 (moderado)	Capaz de realizar las tareas básicas de cuidados personales pero no pueden trabajar ni atender las demandas más exigentes de la vida diaria. Ambulatorio, aunque requiere apoyo.
Estadio 3 (grave)	Incapacidad intelectual importante (no pueden seguir las novedades ni las incidencias personales, ni mantener una conversación compleja; reducción notable en la velocidad de todas las respuestas) o incapacidad motora (no pueden caminar sin ayuda, la marcha suele ser lenta con torpeza de los brazos).
Estadio 4 (terminal)	Estado casi vegetativo. Comprensión intelectual y social rudimentaria, como las respuestas. Mutismo casi total o absoluto. Paraparesia o paraplejía con incontinencia urinaria y fecal.

Fuente: modificado de JJ Sittis, RW Price, *Neurology* 40:197, 1990.

asociada. Se ha detectado al VIH en el cerebro de los sujetos con encefalopatía del VIH con las técnicas de inmunotransferencia (Southern), hibridación *in situ*, PCR y microscopia electrónica.

Las principales clases de células que parecen albergar al VIH en el SNC son las células gigantes multinucleadas, los macrófagos y las células de la microglia. Desde el punto de vista histológico, las alteraciones más importantes se descubren en las áreas subcorticales del cerebro y consisten en palidez y gliosis, encefalitis de células gigantes multinucleadas y mielopatía vacuolar. Con menor frecuencia aparecen en la sustancia blanca cambios espongiiformes difusos o focales. Las áreas del encéfalo que participan en actividades motoras, lenguaje y de juicio son las más afectadas.

No existen criterios específicos para el diagnóstico de la encefalopatía por el VIH y este síndrome debe distinguirse de otras enfermedades que afectan al SNC en pacientes con dicho virus (cuadro 189-13). El diagnóstico de demencia depende de la demostración de una disminución de las funciones cognitivas. Esto puede evaluarse objetivamente utilizando el Miniexamen del Estado Mental (MMSE, *Mini-Mental Status Examination*) cuando se dispone de puntuaciones previas de los pacientes. Por ello se aconseja que a todos los individuos infectados por el VIH se les realice de entrada un MMSE. Sin embargo, en aquéllos con una encefalopatía por el VIH leve pueden no aparecer cambios en las puntuaciones del MMSE. Las técnicas de imagen del SNC, tanto la CT como la MRI, muestran a menudo signos de atrofia cerebral (fig. 189-40). La MRI también permite descubrir pequeñas áreas de hiperdensidad en las imágenes ponderadas en T2. Aunque la punción lumbar es un elemento importante en la valoración de los pacientes con infección por el VIH que tienen alteraciones neurológicas, el LCR suele ser más útil para diagnosticar o descartar las infecciones oportunistas. En la encefalopatía por el VIH, los pacientes pueden tener datos inespecíficos de aumento de células y proteínas en el LCR. El RNA del VIH a veces se detecta en el LCR y es frecuente que el VIH pueda cultivarse a partir del LCR, pero este hallazgo no es específico de la encefalopatía del VIH y en realidad no parece que haya una correlación entre la presencia del VIH en el LCR y la existencia de encefalopatía por VIH. En el LCR de los pacientes con encefalopatía por VIH se han detectado niveles elevados de proteína quimiotáctica de macrófago (MCP-1, *macrophage chemoattractant protein*), microglobulina- $\beta_2$ , neopterina y ácido quinolínico (un metabolito del triptófano que según se informa provoca lesiones en el sistema nervioso central). Estos datos sugieren que dichos factores, además de las citocinas inflamatorias, también pueden estar involucrados en la patogenia de este síndrome.



**Figura 189-40** Complejo de demencia del sida. CT con contraste a través de los ventrículos laterales en un varón de 47 años con sida, alteración del estado mental y demencia. El tercer ventrículo, los ventrículos laterales y el surco cerebral muestran una dilatación anormal. Adyacente a las astas anteriores de los ventrículos laterales se observa también una hipodensidad leve de la sustancia blanca.

El tratamiento antirretroviral combinado es beneficioso en los pacientes con encefalopatía por el VIH. Por ejemplo, se ha observado que la puntuación de las pruebas neuropsiquiátricas mejora tanto en los adultos como en los niños tratados con antirretrovirales. En realidad, la rápida mejoría sintomática de las funciones cognitivas que se observa al instaurar el cART indica que al menos algún elemento de este problema puede revertirse con rapidez, lo que apoya la participación al menos parcial de los mediadores solubles en la patogenia de las lesiones del SNC. También se ha observado que estos enfermos son más sensibles a los efectos secundarios de los neurolépticos. El empleo de tales fármacos para el tratamiento sintomático se asocia con mayor riesgo de efectos secundarios extrapiramidales, de modo que los pacientes con encefalopatía por VIH que toman neurolépticos deben vigilarse en forma cuidadosa. Muchos médicos consideran que el descenso en la prevalencia de casos graves de HAND inducidos por cART ha elevado la prevalencia de las formas más leves de este trastorno.

Las convulsiones pueden ser consecuencia de las infecciones oportunistas, neoplasias o encefalopatía por el VIH (cuadro 189-15). El umbral para las convulsiones suele ser menor de lo normal en estos individuos por la frecuencia con que ocurren alteraciones electrolíticas. Se han observado convulsiones en 15 a 40% de los pacientes con toxoplasmosis cerebral, en 15 a 35% de aquéllos con linfomas primarios del SNC, en 8% de los que presentan meningitis criptocócica y en 7 a 50% de los casos de encefalopatía por VIH. También se han observado meningitis aséptica y leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes con tuberculosis del SNC. Las convulsiones pueden ser la primera manifestación clínica de la infección por el VIH. En un estudio de 100 pacientes infectados que acudieron a consulta al sufrir la primera crisis convulsiva, la causa más frecuente (32%) de las convulsiones de reciente aparición fue una lesión cerebral ocupante de espacio. De esos 32 casos, 28 se debieron a toxoplasmosis y cuatro a linfomas. La encefalopatía por VIH fue la causa de otros 24 casos de convulsiones de reciente aparición. La meningitis criptocócica fue la tercera causa por orden de frecuencia de esa manifestación, provocando 13% de las convulsiones. En 23 casos no se encontró alguna etiología discernible; es posible que tales casos correspondieran a un subgrupo de encefalopatía por el VIH. En 16 (70%) de esos 23 pacientes se produjeron dos o más crisis convulsivas, lo que indica que el tratamiento anticonvulsivo está indicado en todos los individuos con infección por el VIH que tienen convulsiones, salvo que se descubra una causa que pueda corregirse con rapidez. El fármaco de elección para iniciar el tratamiento es aún la fenitoína, pero se han descrito reacciones de hipersensibilidad a este fármaco en más de 10% de los enfermos con sida; las alternativas son el fenobarbital o el ácido valproico.

Debido a la variedad de interacciones farmacológicas entre los anticonvulsivos y los antirretrovirales es necesario vigilar con cuidado las concentraciones farmacológicas.

Los pacientes con infección por el VIH pueden presentar *déficits neurológicos focales* de múltiples causas. Las más probables son la toxoplas-

**CUADRO 189-15** Causas de las convulsiones en pacientes infectados por VIH

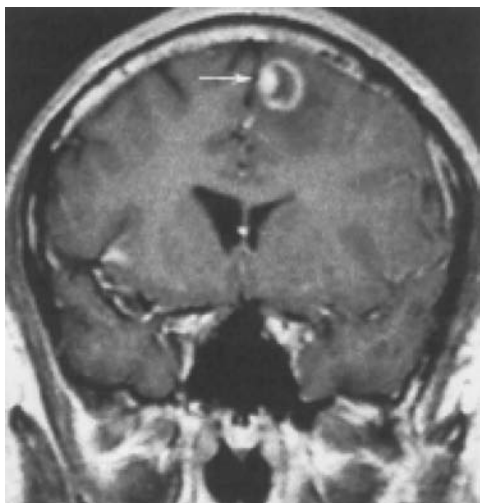
Enfermedad	Contribución general a la primera crisis convulsiva, %	Porcentaje de pacientes con convulsiones
Encefalopatía por VIH	24-47	7-50
Toxoplasmosis cerebral	28	15-40
Meningitis criptocócica	13	8
Linfoma primario del SNC	4	15-30
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	1	

Fuente: de DM Holtzman et al: Am J Med 87:173, 1989.

mosis, la leucoencefalopatía multifocal progresiva y el linfoma del SNC. Otras causas pueden ser las infecciones criptocócicas (descritas antes; también en el [cap. 202](#)), las apoplejías y la reactivación de la enfermedad de Chagas.

La *Toxoplasmosis* es una de las causas más frecuentes de infecciones secundarias del SNC en los pacientes con sida, pero su incidencia ha disminuido con la introducción del cART. Es más frecuente en pacientes que proceden del Caribe y de Francia, donde la seroprevalencia de *T. gondii* es cercana a 50%; en Estados Unidos es más cercana a 15%. La toxoplasmosis suele ser una complicación tardía de la infección por el VIH y habitualmente aparece en individuos con recuentos de linfocitos T CD4+ <200/μl. Se cree que la toxoplasmosis cerebral representa un síndrome de reactivación; es 10 veces más frecuente en sujetos que muestran anticuerpos contra el microorganismo que en pacientes seronegativos.

Durante el examen inicial de las personas diagnosticadas con infección por el VIH se debe realizar una detección de anticuerpos IgG contra *T. gondii*. Si el resultado es negativo, se les informa cómo prevenir la infección, por ejemplo evitando el consumo de carne poco cocida y lavándose en forma enérgica las manos después de manipular la tierra o de cambiar el cajón de desechos de los gatos. La presentación clínica más frecuente en los pacientes con infección por el VIH consiste en fiebre, cefalea y defectos neurológicos focales. Los defectos focales se pueden manifestar por convulsiones, hemiparesia o afasia, pero la persona puede sufrir un cuadro más influido por el edema cerebral acompañante y que se caracteriza por confusión, demencia y letargo que puede progresar al coma. El diagnóstico suele sospecharse al encontrar en la MRI numerosas lesiones en localizaciones múltiples, aunque en algunos casos sólo se observa una lesión única. Desde el punto de vista anatomopatológico, tales lesiones suelen mostrar inflamación y necrosis central y, como consecuencia de ello, presentan un refuerzo en anillo en la MRI con contraste ([fig. 189-41](#)) o en la CT, si no se dispone de MRI. Suele haber signos de edema perilesional. Además de la toxoplasmosis, el diagnóstico diferencial de las lesiones ocupantes de espacio únicas o múltiples en el paciente infectado por el VIH debe abarcar el linfoma primario del SNC (véase más adelante) y, con menor frecuencia, los abscesos tuberculosos, micóticos o bacterianos. El procedimiento diagnóstico definitivo es la biopsia cerebral, aunque la morbilidad que conlleva determina que suele reservarse para los pacientes en los que ha fracasado un ciclo terapéutico de dos a cuatro semanas. Si el enfermo es seronegativo para *T. gondii*, la probabilidad de que una lesión ocupante de espacio se deba a toxoplasmosis es <10%. En este caso, se elige una actuación más radical y se realiza una biopsia cerebral cuanto antes. El tratamiento convencional consiste en sulfadiazina y pirimetamina, con ácido fólico según las necesidades, durante un mínimo de cuatro a



**Figura 189-41** Toxoplasmosis del sistema nervioso central. La MRI coronal con contraste ponderada en T1 muestra una lesión con refuerzo periférico en el lóbulo frontal izquierdo, asociada con un área de refuerzo excéntrica (flecha); este "signo de la diana excéntrica" es típico de la toxoplasmosis.

seis semanas. Los regímenes terapéuticos alternativos comprenden clindamicina más pirimetamina, atovacuona más pirimetamina, y azitromicina más pirimetamina y rifabutin. Son comunes las recaídas, y se recomienda que los pacientes con antecedente de encefalitis toxoplásmica reciban tratamiento de sostén con sulfadiazina, pirimetamina y leucovorín, en tanto sus recuentos de linfocitos T CD4+ se encuentran por debajo de 200 células/μl. Los enfermos con recuentos de linfocitos T CD4+ <100/μl y anticuerpos IgG contra *Toxoplasma* deben recibir profilaxis primaria contra la toxoplasmosis. Por fortuna, el mismo régimen de TMP/SMX con un comprimido diario de doble potencia que se utiliza para la profilaxis de *P. jiroveci* confiere una protección primaria adecuada contra la toxoplasmosis. La profilaxis secundaria de la toxoplasmosis puede interrumpirse cuando se administra un cART eficaz y se observan incrementos de los linfocitos T CD4+ >200/μl por seis meses.

El virus JC, un papilomavirus humano que es el agente causal de la *leucoencefalopatía multifocal progresiva* (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*), representa un importante patógeno oportunista en los pacientes con sida ([cap. 381](#)). Cerca de 80% de los adultos de la población general presenta anticuerpos contra el virus JC, lo que indica que ha habido infección previa; sin embargo, menos de 10% muestra signos de replicación viral sostenida. La PML es la única manifestación clínica conocida de la infección por el virus JC; ocurre en 4% de los pacientes con infección por VIH y representa una manifestación tardía del sida. La PML es una enfermedad desmielinizante que comienza en forma de pequeños focos en la sustancia blanca subcortical, que acaban confluyendo. La lesión puede afectar los hemisferios cerebrales, cerebelo así como tronco encefálico. La evolución clínica es prolongada y los enfermos suelen presentar déficit focales múltiples con o sin alteraciones de la conciencia. Alrededor de 20% de los pacientes experimenta convulsiones.

Los enfermos con PML a veces presentan ataxia, hemiparesia, déficit campimétricos, afasia y déficit sensitivos. En raras ocasiones existen cefalea, fiebre, náusea y vómito. Su presencia debe sugerir otro diagnóstico. El diagnóstico suele establecerse por MRI; se observan múltiples lesiones de la sustancia blanca que pueden confluir y que muestran predilección por los lóbulos occipitales y parietales. Las lesiones muestran una señal muy intensa en las imágenes ponderadas en T2 pero disminuida en las imágenes ponderadas en T1. La medición de las concentraciones de DNA del virus JC en LCR tiene sensibilidad diagnóstica de 76% y especificidad cercana a 100%. Antes de la introducción del cART, la mayoría de los pacientes fallecía entre tres y seis meses después de haber iniciado los síntomas. Se ha observado un empeoramiento paradójico de la PML con el inicio del cART en forma de un síndrome de reconstitución inmunitaria. No hay tratamiento específico para PML; sin embargo, se ha reportado una mediana de supervivencia de dos años y una supervivencia >15 años en pacientes con PML tratados con cART para su enfermedad por VIH. Por desgracia, sólo 50% de los pacientes con infección por VIH y PML muestran mejoría neurológica con cART. Los estudios con fármacos antivirales como cidofovir no han demostrado beneficios claros. Los factores que indican un pronóstico favorable son un recuento inicial de linfocitos T CD4+ >100/μl y la capacidad para mantener una carga viral <500 copias/ml. La carga viral basal de VIH-1 no tiene un valor independiente en la predicción de la supervivencia. Es importante señalar que la PML es de las pocas infecciones oportunistas que siguen apareciendo con cierta frecuencia a pesar de la utilización generalizada de cART.

La *reactivación de la tripanosomosis americana* puede presentarse como una meningoencefalitis aguda con signos neurológicos focales, fiebre, cefalea, vómito y convulsiones. La presencia de cardiopatía concomitante, ya sea como arritmias o insuficiencia cardiaca, debe aumentar el índice de sospecha. La presencia de anticuerpos contra *T. cruzi* apoya el diagnóstico. En Sudamérica, la *enfermedad de Chagas* se considera un proceso definidor del sida y puede ser el primero en manifestarse. La mayor parte de los casos ocurre en pacientes con cifras de linfocitos T CD4+ <200/μl. La apariencia radiológica de las lesiones consiste en áreas hipodensas únicas o múltiples, con un refuerzo en anillo y edema típicos. Suelen observarse en las áreas subcorticales, característica que las diferencia de las lesiones más profundas de la toxoplasmosis. Los amastigotos de *Trypanosoma cruzi*, o tripanosomas, pueden identificarse en las muestras de biopsia o en el LCR. Otros datos



del LCR son una elevación de las proteínas y una pleocitosis linfocitaria leve (<100 células/ $\mu$ l). También se pueden reconocer los microorganismos mediante un examen directo de la sangre. El tratamiento consiste en benzimidazol (2.5 mg/kg dos veces al día) o nifurtimox (2 mg/kg cuatro veces al día) por al menos 60 días, seguido de un tratamiento de mantenimiento durante toda la vida con cualquiera de los dos anteriores en una dosis de 5 mg/kg tres veces por semana. Como sucede con la toxoplasmosis cerebral, el tratamiento con antirretrovirales que tiene buenos resultados puede permitir la interrupción del que se administra para la enfermedad de Chagas.

Los pacientes con infección por el VIH pueden presentar *apoplejías o ictus*. A diferencia de otras causas de los defectos neurológicos focales en los individuos con infección por el VIH, los síntomas de las apoplejías tienen un comienzo súbito. Las infecciones secundarias en los pacientes con infección por el VIH que pueden ser causa de ictus son la vasculitis por varicela zoster cerebral o por neurosífilis y la embolia séptica asociada con las infecciones fúngicas. Otros diagnósticos diferenciales de las apoplejías o ictus en el paciente con sida son la vasculopatía cerebral aterosclerótica, la púrpura trombótica trombocitopénica y el abuso de cocaína y anfetaminas.

El linfoma primario del SNC se describe más adelante en la sección de enfermedades neoplásicas.

La *afección de la médula espinal*, o mielopatía, se presenta en casi 20% de los enfermos con sida, a menudo como parte de la encefalopatía por el VIH. En realidad, 90% de los pacientes con mielopatía asociada con VIH tiene algún signo de demencia, lo que indica que las lesiones anatomopatológicas causantes de ambos procesos pueden ser similares. En los pacientes con sida pueden encontrarse tres clases principales de afección de la médula espinal. La primera es una mielopatía vacuolar que ya se mencionó antes. Este proceso tiene un parecido anatomopatológico con la degeneración combinada subaguda de la médula espinal que aparece en la anemia perniciososa. Puede observarse deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> en pacientes con sida como una complicación primaria de la infección por VIH, pero no parece ser causante de la mielopatía que se observa en la mayoría. La mielopatía vacuolar se caracteriza por su inicio subagudo y por manifestarse a menudo por trastornos de la marcha con predominio de la ataxia y la espasticidad; al agravarse pueden aparecer trastornos funcionales de la vejiga y el recto. En la exploración física se observan la exaltación de los reflejos tendinosos profundos y las respuestas plantares en extensión. La segunda variedad de lesión medular afecta a las columnas posteriores y se manifiesta por ataxia sensitiva pura. La tercera forma es también de naturaleza sensitiva y se caracteriza por la aparición de parestesias y disestesias en los miembros inferiores. A diferencia de los problemas cognitivos observados en los enfermos con encefalopatía por el VIH, los síndromes de la médula espinal no suelen responder a los fármacos antirretrovirales y el tratamiento es principalmente de mantenimiento.

Una enfermedad importante de la médula espinal que afecta también a los nervios periféricos es la *mielopatía y polirradiculopatía* asociadas con el citomegalovirus (CMV). Esta entidad suele observarse en las fases evolutivas tardías de la infección por el VIH y su inicio es fulminante, con parestesias sacras y en los miembros inferiores, dificultades para la marcha, arreflexia, pérdida sensitiva ascendente y retención urinaria. El curso clínico es rápidamente progresivo, en cuestión de semanas. El examen del LCR revela una pleocitosis con predominio de los neutrófilos y el DNA del CMV puede detectarse mediante la PCR del líquido cefalorraquídeo. El tratamiento con ganciclovir o foscarnet puede lograr una mejoría rápida y hay que instaurarlo lo antes posible para reducir al mínimo el grado de lesión neurológica permanente. Se debe considerar el tratamiento combinado con ambos fármacos en aquellos pacientes que han sido tratados previamente por enfermedades secundarias al CMV. Otros procesos que afectan a la médula espinal en los sujetos con infección por el VIH son la mielopatía asociada con el HTLV-I (HAM, *HTLV-I-associated myelopathy*) (cap. 188), la neurosífilis (cap. 169), las infecciones por herpes simple (cap. 179) o varicela-zoster (cap. 180), la tuberculosis (cap. 165) y los linfomas (cap. 110).

Las *neuropatías periféricas* son frecuentes en individuos infectados con el VIH; aparecen en todos los estadios de la enfermedad y adoptan formas variadas. En los estadios iniciales de la infección puede observarse una polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda parecida al síndrome de Guillain-Barré (cap. 385). En otros casos se ha observa-

do una neuropatía inflamatoria progresiva o con recaídas y remisiones que recuerda a la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP, *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*). Los pacientes suelen presentar debilidad muscular progresiva, arreflexia y alteraciones sensitivas mínimas. El examen del LCR muestra pleocitosis de mononucleares y la biopsia de los nervios periféricos confirma la existencia de infiltrados perivasculares que hacen pensar en una etiología autoinmunitaria. El intercambio de plasma o la inmunoglobulina intravenosa (IVIg) se ha intentado con un éxito variable. Dado el efecto inmunodepresor de los glucocorticoides, éstos deben reservarse para los casos graves de CIDP resistentes a otras medidas. Otra neuropatía periférica autoinmunitaria que se observa en los pacientes con sida es la mononeuritis múltiple (caps. 385 y 326) causada por arteritis necrosante de los nervios periféricos. La neuropatía periférica más frecuente en los sujetos con infección por el VIH es una *polineuropatía sensitiva distal* (DSPN, *distal sensory polyneuropathy*), también llamada neuropatía sensitiva dolorosa (VIH-SN), neuropatía de predominio sensitivo o neuropatía periférica simétrica distal. Este trastorno puede ser consecuencia directa de la infección por VIH o un efecto colateral del tratamiento con didesoxinucleótido. Es más frecuente en individuos de talla más alta, de edad más avanzada y en aquéllos con recuentos menores de linfocitos CD4+. Dos tercios de los individuos con sida pueden mostrar indicios de neuropatía periférica en los estudios electrofisiológicos. Esta polineuropatía casi siempre se manifiesta por sensaciones dolorosas urentes localizadas en los pies y los miembros inferiores. En la exploración física se observa una disminución en calcetín de la sensibilidad térmica, táctil y al pinchazo con alfiler así como una pérdida de los reflejos del tobillo.

Los trastornos motores son leves y suelen limitarse a la debilidad de la musculatura intrínseca del pie. La respuesta a los antirretrovirales ha sido variable, debido quizás a que éstos son la fuente del problema en algunos casos. Cuando se debe al tratamiento con didesoxinucleósidos, los pacientes informan la sensación de que caminan sobre hielo. Otras entidades que figuran en el diagnóstico diferencial son la diabetes mellitus, el déficit de vitamina B<sub>12</sub> y los efectos secundarios del metronidazol o la dapsona. En la polineuropatía sensitiva distal de causa desconocida que no se resuelve después de suspender los didesoxinucleósidos, el tratamiento de las disestesias es sintomático y consiste en el empleo de gabapentina, carbamazepina, tricíclicos y analgésicos. Los sujetos que no han sido tratados antes pueden responder a cART.

La *miopatía* también puede complicar la evolución de la infección por el VIH; entre las causas de miopatía por dicho virus están el propio VIH, la zidovudina y el síndrome de emaciación generalizada. La gravedad de la miopatía asociada con el VIH puede variar desde una elevación asintomática de la creatina cinasa hasta un síndrome subagudo caracterizado por debilidad muscular y mialgias. Los pacientes asintomáticos pueden tener elevaciones bastante acusadas de la creatina cinasa, sobre todo después de hacer ejercicio físico. La importancia clínica de este hallazgo no está clara. Se han observado diversas anomalías anatomopatológicas de carácter inflamatorio o no inflamatorio en pacientes con miopatías más graves, como la necrosis de miofibrillas acompañada de células inflamatorias, los cuerpos bacilares nemalínicos, los cuerpos citoplásmicos y las alteraciones mitocondriales. Después de un tratamiento prolongado con zidovudina puede observarse emaciación muscular intensa, a menudo con mialgias. Este efecto secundario tóxico parece depender de la dosis y está relacionado con su capacidad para dificultar la función de las polimerasas mitocondriales; es reversible después de interrumpir la administración del fármaco. Desde el punto de vista histológico, el rasgo característico de la miopatía inducida por la zidovudina son las fibras rojas rotas.

### Enfermedades oftalmológicas

Los problemas oftalmológicos ocurren aproximadamente en 50% de los individuos con infección por VIH avanzada. Las alteraciones más frecuentes en el estudio del fondo del ojo son los exudados algodonosos. Estos exudados blanquecinos y duros, que aparecen en la superficie de la retina y generalmente tienen bordes irregulares, representan áreas de isquemia retiniana secundaria a una enfermedad microvascular. En ocasiones se asocian con pequeñas áreas de hemorragia y son difíciles de diferenciar de la retinitis por CMV. Sin embargo, en contraposición

con la retinitis por CMV, estos exudados no determinan una pérdida visual y tienden a permanecer estables o mejoran con el tiempo.

Una de las consecuencias más devastadoras de la infección por el VIH es la retinitis por CMV. Los pacientes en situación de alto riesgo de este trastorno (recuento de linfocitos T CD4+ <100/μl) deben realizarse examen oftalmológico cada tres a seis meses. La mayor parte de los casos tiene lugar en pacientes con recuentos <50/μl. Antes de disponer del cART, el síndrome de reactivación del CMV se observaba en 25 a 30% de los pacientes con sida; este trastorno suele manifestarse como una pérdida progresiva e indolora de la visión. Los pacientes también pueden manifestar visión borrosa, fotoropias o “cuerpos flotantes”. Suele tratarse de un trastorno bilateral pero asimétrico. El diagnóstico se establece por los datos clínicos observados por un oftalmólogo experimentado. Son característicos la hemorragia y el exudado perivasculares en la retina. En los casos de diagnóstico dudoso por una presentación atípica o por una ausencia inesperada de respuesta al tratamiento, puede ser valioso obtener muestras del humor acuoso o del vítreo para las técnicas diagnósticas moleculares. El CMV produce una retinitis necrosante progresiva con pérdida permanente de la visión. En zonas de inflamación previa se puede producir un desprendimiento de retina regmatógeno como consecuencia de la atrofia retiniana. El tratamiento de la retinitis por CMV consiste en valganciclovir oral, ganciclovir intravenoso o foscarnet intravenoso, con cidofovir como alternativa. En pacientes con retinitis por CMV recurrente se ha demostrado mejor eficacia del tratamiento combinado con ganciclovir y foscarnet en comparación con un solo fármaco. El ciclo de inducción de tres semanas va seguido por tratamiento de mantenimiento con valganciclovir. Si la enfermedad por el CMV se limita al ojo, se considera la colocación de un implante intraocular que libere ganciclovir, administrar inyecciones periódicas del preparado de ácido nucleico no codificante formivirsen (ya no disponible en Estados Unidos) o aplicar inyecciones intravítreas de ganciclovir o foscarnet; algunos investigadores prefieren combinar los implantes intraoculares con la administración oral de valganciclovir. Por lo general, se busca evitar las inyecciones intravítreas de cidofovir porque entrañan un riesgo incrementado de uveítis e hipotonía. Se continúa con el tratamiento de mantenimiento hasta que el recuento de linfocitos T CD4+ sea >100 a 150/μl por más de seis meses. En su mayoría, los pacientes que tienen infección por el VIH y enfermedad por el CMV desarrolla cierto grado de uveítis al inicio del tratamiento antirretroviral. No se ha identificado la etiología de este problema; se ha sugerido que puede deberse a la generación de una reacción inmunitaria intensificada al CMV a manera del síndrome de reactivación inmunitaria (véase antes). En algunos casos, esto ha requerido del empleo de glucocorticoides tópicos.

Tanto el HSV como el virus de la varicela zoster pueden producir retinitis necrosante bilateral de progreso rápido, denominada *síndrome de necrosis retiniana aguda* o *necrosis retiniana exterior progresiva* (PORN, *progressive outer retinal necrosis*). Este síndrome, a diferencia de la retinitis por el CMV, se asocia con dolor, queratitis e iritis y a menudo se acompaña de HSV bucolabial o de herpes zoster en el territorio del trigémino. El examen oftalmológico muestra lesiones periféricas de color gris pálido y diseminadas que a menudo se complican con el desprendimiento de la retina. Es importante reconocer y tratar este proceso con aciclovir intravenoso lo antes posible para reducir al mínimo la pérdida de la visión.

Otras infecciones secundarias pueden dar lugar a problemas oculares en los pacientes infectados por el VIH. *P. jiroveci* puede causar una lesión coroidea que a veces se detecta como un hallazgo casual en el examen oftalmológico. Estas lesiones suelen ser bilaterales, su tamaño oscila entre la mitad y el doble del diámetro del disco y forman placas blancas amarillentas ligeramente elevadas. Suelen ser asintomáticas y se pueden confundir con los exudados algodonosos. La coriorretinitis de la toxoplasmosis puede verse como una entidad aislada o, con mayor frecuencia, asociada con toxoplasmosis del SNC. El sarcoma de Kaposi puede afectar al párpado o a la conjuntiva, en tanto que el linfoma puede hacerlo con la retina. La sífilis puede causar un cuadro de uveítis muy relacionado con la presencia de neurosífilis.

### Otras infecciones diseminadas y síndrome de emaciación

En los pacientes con infección por el VIH se detectan cada vez con mayor frecuencia infecciones por *Bartonella* (cap. 160), un microorga-

nismo gramnegativo pequeño similar a la rickettsia. Aunque no es considerada una enfermedad definidora de sida por los CDC, muchos expertos admiten que la infección por *Bartonella* indica la existencia de un defecto grave de la inmunidad celular. Suele observarse en pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ <100/μl. Entre las manifestaciones clínicas de la infección por *Bartonella* figuran la angiomatosis bacilar, linforreticulosis benigna y la fiebre quintana. La *angiomatosis bacilar* suele ser causada por *Bartonella henselae* y se caracteriza por una proliferación vascular que se manifiesta por diversas lesiones cutáneas que pueden confundirse con el sarcoma de Kaposi. A diferencia de este último, las lesiones de la angiomatosis bacilar en general se blanquean a la presión y son dolorosas y a menudo se acompañan de síntomas sistémicos. La infección puede extenderse también a los ganglios linfáticos, hígado (púrpura hepática), bazo, huesos, corazón, sistema nervioso central, aparato respiratorio y tubo digestivo. La *linforreticulosis benigna* por lo general inicia en forma de una pápula en el lugar de inoculación. Varias semanas después se desarrollan adenopatías regionales y males-tar. La infección por *Bartonella quintana* se transmite por piojos y se ha relacionado con casos de fiebre quintana, endocarditis, adenopatía y angiomatosis bacilar. El microorganismo es bastante difícil de cultivar y el diagnóstico suele basarse en la identificación de *Bartonella* en las muestras de la biopsia utilizando la tinción de Warthin-Starry u otras similares. El tratamiento consiste en eritromicina o doxiciclina por al menos tres meses.

La *histoplasmosis* es una infección oportunista que ocurre sobre todo en los valles del Mississippi y de Ohio, Puerto Rico, República Dominicana y Sudamérica; en todas estas áreas se observa una infección endémica por *Histoplasma capsulatum* (cap. 199). Como consecuencia de su limitada distribución geográfica, el porcentaje de casos de sida con histoplasmosis en Estados Unidos es de sólo 0.5%. La histoplasmosis suele ser una manifestación tardía de la infección por el VIH; sin embargo, a veces representa la primera enfermedad definidora de sida. En un estudio, la mediana del recuento de linfocitos T CD4+ en los pacientes con histoplasmosis y sida fue de 33 células/μl. La enfermedad por *H. capsulatum* se manifiesta como una infección pulmonar primaria, pero la infección diseminada, posiblemente por reactivación, es la presentación más frecuente en los enfermos con infección por VIH, quienes informan antecedente de fiebre y adelgazamiento por cuatro a ocho semanas. Se observa hepatoesplenomegalia y adenopatía en 25% de los casos. La enfermedad del SNC, en forma de meningitis o de masa ocupante de espacio, ocurre en 15% de los enfermos. La afección de la médula ósea es frecuente y se producen trombocitopenia, neutropenia y anemia en 33% de los enfermos. Cerca de 7% de los pacientes sufre lesiones mucocutáneas que se caracterizan por un exantema maculopapuloso y úlceras cutáneas o bucales. Aunque los síntomas respiratorios suelen ser leves, la radiografía de tórax muestra anomalías prácticamente en la mitad de los casos; éstas consisten en un infiltrado intersticial difuso o en micronódulos difusos. El diagnóstico se establece mediante el cultivo del microorganismo en la sangre, la médula ósea y los tejidos. El tratamiento consiste en anfotericina B, seguida de un tratamiento de mantenimiento con itraconazol hasta que el antígeno sérico de histoplasma sea <2 unidades, que el paciente haya recibido antirretrovirales al menos por seis meses y el recuento de linfocitos CD4+ sea >150/μl. En el caso de una infección leve puede ser apropiado el tratamiento sólo con itraconazol.

Después de la propagación de la infección por el VIH al sudeste asiático, la infección diseminada por el hongo *Penicillium marneffeii* ha formado parte de las complicaciones de la infección por el VIH y se considera una enfermedad definidora del sida en aquellas regiones del mundo donde aparece.

*P. marneffeii* es la tercera causa más frecuente de enfermedad definidora del sida en Tailandia, después de la tuberculosis y la criptococosis. Se diagnostica más a menudo en las estaciones lluviosas que en las estaciones secas. Clínicamente se caracteriza por fiebre, adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia y lesiones cutáneas palpables umbilicadas en el centro. Se trata con anfotericina B seguida de itraconazol hasta que el recuento de linfocitos CD4+ sea >100 células/μl al menos por seis meses.

La *leishmaniosis visceral* (cap. 212) se observa cada vez con mayor frecuencia en los pacientes con infección por el VIH que viven o viajan a zonas endémicas para esta infección protozoaria transmitida por las

moscas de la arena. La presentación clínica consiste en hepatoesplenomegalia, fiebre y anomalías hematológicas y también puede haber adenopatías y otros síntomas generales. En dos tercios de los pacientes con coinfección se observa un curso crónico con recurrencias. Los microorganismos pueden aislarse en los cultivos de los aspirados de la médula ósea. Las tinciones histológicas en ocasiones son negativas y los títulos de anticuerpos son de poca ayuda. Al inicio, los sujetos con infección por el VIH suelen responder bien al tratamiento convencional con anfotericina B o compuestos pentavalentes de antimonio. Sin embargo, es difícil erradicar totalmente el microorganismo y las recaídas son frecuentes.

Los pacientes con infección por VIH se encuentran en alto riesgo de paludismo. Esto es en particular cierto para pacientes provenientes de áreas no endémicas con supuesta infección primaria y en aquellos con recuentos bajos de linfocitos T CD4+. Los individuos positivos para VIH con recuentos de linfocitos T CD4+ <300 células/μl tienen una respuesta más mala al tratamiento del paludismo en comparación con otros individuos. La coinfección con paludismo se asocia con incremento leve en la carga viral. El riesgo de paludismo disminuye con la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol.

En ausencia de otras causas distintas a la infección por el VIH, la *emaciación generalizada*, definida como una pérdida involuntaria de peso superior a 10% asociada con la aparición intermitente o constante de fiebre y diarrea crónica o cansancio durante un periodo de más de 30 días es un trastorno definidor del sida. Antes del uso extenso de cART, era la enfermedad inicial definidora de sida en casi 10% de los casos en Estados Unidos y es una indicación para iniciar el cART. Es raro encontrar caquexia generalizada hoy en día con el inicio más temprano de los antirretrovirales. Una característica constante es la atrofia muscular marcada, con degeneración dispersa de las miofibrillas y signos esporádicos de miositis. Los glucocorticoides pueden resultar beneficiosos, pero deben administrarse con cautela por el riesgo de inmunodepresión añadida. Se han seguido, con grados variables de éxito, cursos terapéuticos con andrógenos, hormona del crecimiento y nutrición parenteral total.

### Enfermedades neoplásicas

Las enfermedades neoplásicas consideradas como definitorias del sida son el sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin y carcinoma cervicouterino invasor. Además, parece que también hay mayor incidencia de varias neoplasias malignas no definitorias, como enfermedad de Hodgkin; mieloma múltiple; leucemia; melanoma; y cánceres cervicouterino, cerebral, testicular, bucal, pulmonar, gástrico, hepático, renal y anal. Desde la introducción del cART potente se ha observado un descenso marcado en la incidencia de KS (fig. 189-34) y del linfoma del SNC, de manera que ahora los tumores malignos no definitorios del sida causan más morbilidad y mortalidad en pacientes con VIH que las neoplasias definitorias del sida. También se han reducido las tasas de linfoma no Hodgkin; sin embargo esta reducción no ha sido tan espectacular como en las tasas de sarcoma de Kaposi. Por el contrario, el cART tiene poco efecto sobre los cánceres relacionados con el virus del papiloma humano (HPV, *human papillomavirus*). Conforme los pacientes con infección

por VIH viven más, se observa una amplia gama de cánceres en esta población. En algunos sólo se reflejan factores de riesgo conocidos (p. ej., tabaquismo, consumo de alcohol, infección concomitante con otros virus como el de hepatitis B) que se incrementan en dichos pacientes, mientras que algunos pueden ser consecuencia directa de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana y se incrementa de manera clara en pacientes con recuentos bajos de linfocitos T CD4+.

El *sarcoma de Kaposi* es una neoplasia multicéntrica formada por varios nódulos vasculares que aparecen en la piel, las mucosas y las vísceras. La evolución varía desde un curso indolente con signos mínimos de afección cutánea o ganglionar hasta una afección cutánea y visceral extensa y fulminante. Durante el periodo inicial de la epidemia de sida, el sarcoma de Kaposi representó una de las manifestaciones clínicas más destacadas de los primeros casos; este sarcoma apareció en 79% de los enfermos diagnosticados en 1981. Sin embargo, en 1989 sólo se diagnosticó en 25% de los casos, en 1992 en 9% y en 1997 no llegaba a 1%. El HHV-8 o KSHV está profundamente implicado como cofactor viral en la patogenia del sarcoma de Kaposi

Desde el punto de vista clínico, el sarcoma de Kaposi se manifiesta de diferente forma y puede ocurrir en cualquier etapa de la infección, incluso en presencia de un recuento de linfocitos T CD4+ normal. La lesión inicial puede ser un nódulo pequeño, elevado y de color rojo púrpuro en la piel (fig. 189-42); un cambio de coloración de la mucosa bucal (fig. 189-35D); o aumento de tamaño de un ganglio linfático. Tales lesiones aparecen con frecuencia en áreas expuestas al sol, sobre todo en la punta de la nariz, y tienden a ser más frecuentes en las regiones traumáticas (fenómeno de Koebner). Como consecuencia de la naturaleza vascular del tumor y la presencia de eritrocitos extravasados en las lesiones, el color varía desde rojo a púrpura y finalmente a pardo; con frecuencia adopta el aspecto de una equimosis, con una coloración amarillenta y de tatuaje. Las lesiones varían de tamaño desde escasos milímetros hasta varios centímetros y pueden ser aisladas o confluentes. Las lesiones del sarcoma de Kaposi por lo común aparecen como máculas elevadas, pero otras veces son papulosas, sobre todo en los individuos con un recuento de linfocitos T CD4+ más elevado. Las lesiones confluentes dan origen a linfedema circundante y pueden producir una gran desfiguración si afectan la cara e incapacidad si afectan los miembros inferiores o a las superficies articulares. Además de la piel, los ganglios linfáticos, el tubo digestivo y los pulmones son los órganos más afectados por el sarcoma de Kaposi, pero las lesiones pueden aparecer en cualquier órgano, incluidos el corazón y el SNC.

A diferencia de la mayor parte de las tumoraciones malignas, en las que la afección de los ganglios linfáticos implica una diseminación metastásica y un pronóstico desfavorable, la afección ganglionar puede verse en fases muy precoces del sarcoma de Kaposi y no tiene un significado clínico especial.

De hecho, algunos individuos presentan una enfermedad que se limita a los ganglios linfáticos. Se trata por lo general de personas con una función inmunitaria relativamente intacta y, en consecuencia, con el pronóstico más favorable. Las lesiones pulmonares suelen manifestarse por disnea. El 80% de los pacientes con sarcoma de Kaposi pulmonar tiene lesiones cutáneas. La radiografía de tórax revela normalmente infiltrado bilateral en los lóbulos inferiores que borra el borde del



**Figura 189-42** Sarcoma de Kaposi en tres pacientes con sida con (A) edema y equimosis periorbitarios; (B) distribución troncal típica de las lesiones; y (C) lesiones en las extremidades superiores.





**Figura 189-43** Radiografía de tórax de un paciente con sida y sarcoma de Kaposi pulmonar. Los hallazgos clínicos comprenden un infiltrado denso bilateral en los lóbulos inferiores que borra la silueta cardíaca y el derrame pleural.

mediastino y el diafragma (fig. 189-43). El derrame pleural se observa en 70% de los casos de sarcoma de Kaposi pulmonar, dato que resulta útil para el diagnóstico diferencial. Se encuentra afección gastrointestinal en 50% de los pacientes y ésta suele adoptar dos formas diferentes: 1) afección de la mucosa, lo que puede ocasionar sangrado grave; estos pacientes en ocasiones desarrollan síntomas de obstrucción de tubo digestivo si las lesiones aumentan mucho de tamaño y 2) afección de la vía biliar.

Las lesiones del sarcoma de Kaposi pueden infiltrar la vesícula biliar así como el árbol biliar, produciendo un cuadro clínico de ictericia obstructiva muy parecido a la colangitis esclerosante. Se han propuesto diversos sistemas para la estadificación del sarcoma de Kaposi. El *National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group* ha desarrollado un sistema excelente de clasificación en el que los pacientes son agrupados de acuerdo con la extensión del tumor, la función inmunitaria y la presencia o ausencia de enfermedad sistémica (cuadro 189-16).

El diagnóstico del sarcoma de Kaposi se basa en la biopsia de la lesión sospechosa. El examen histológico muestra una proliferación de células fusiformes y endoteliales, así como la extravasación de eritrocitos, macrófagos cargados de hemosiderina y, en las fases precoces, un infiltrado de células inflamatorias. El diagnóstico diferencial comprende el linfoma (lesiones bucales), angiomatosis bacilar e infecciones cutáneas por micobacterias.

El tratamiento del sarcoma de Kaposi (cuadro 189-17) se debe realizar tras consultar con un experto, ya que no existen lineamientos definitivos. En la mayor parte de los casos, el cART tarda bastante en controlarlo. Dicho tratamiento se ha relacionado con la regresión espontánea de las lesiones de KS. Resulta paradójico que también se ha vinculado con la aparición inicial de KS como forma de IRIS. Existen numerosas opciones en los pacientes en los que el tumor persiste o

en los que no es posible controlar la replicación viral. A veces, las lesiones permanecen relativamente asintomáticas, por lo que muchos enfermos no reciben algún tratamiento específico. Dado que menos de 10% de los sujetos con sida y sarcoma de Kaposi fallece como consecuencia de esta enfermedad maligna, mientras que la muerte por las infecciones oportunistas es mucho más frecuente, conviene evitar, siempre que sea posible, los tratamientos que supriman aún más la función inmunitaria y aumenten el riesgo de infección oportunista en estos enfermos. El tratamiento está indicado en dos circunstancias fundamentales. La primera abarca los casos en los que la lesión solitaria o un número limitado de lesiones produce problemas estéticos o molestias considerables. Son ejemplos de ello las lesiones faciales llamativas, las lesiones situadas por encima de las articulaciones y las lesiones de la pared posterior de la bucofaringe que dificultan la deglución o la respiración. En estos casos puede ser útil el tratamiento con radioterapia local, vinblastina intralesional o crioterapia. Los pacientes con infección por el VIH son muy sensibles a los efectos secundarios de la radioterapia, sobre todo a la mucositis inducida por la radiación; de ahí la necesidad de ajustar en forma conveniente la dosis de radiación aplicada sobre las mucosas, en particular en la cabeza y el cuello. La administración de quimioterapia sistémica o IFN- $\alpha$  debe valorarse en los pacientes con un gran número de lesiones o en aquéllos con afección visceral. El determinante esencial de la respuesta es, aparentemente, el recuento de linfocitos T CD4+. Esta relación entre la tasa de respuesta y el recuento basal de linfocitos T CD4+ es en especial cierta para el IFN- $\alpha$ , ya que la tasa de respuesta en los pacientes con más de 600 linfocitos T CD4+/ $\mu$ l se aproxima a 80%, mientras que en los enfermos con <150 linfocitos T CD4+/ $\mu$ l es <10%. A diferencia de otras monoterapias sistémicas, el IFN- $\alpha$  ofrece la ventaja añadida de su actividad antirretroviral y debe considerarse, por tanto, como monoterapia de primera elección en las fases precoces de la enfermedad diseminada. Numerosos fármacos quimioterapéuticos han mostrado actividad contra el sarcoma de Kaposi.

La FDA ha aprobado para esta aplicación tres de ellos, la doxorrubicina encapsulada en liposomas, la daunorrubicina encapsulada en liposomas y el paclitaxel. La daunorrubicina liposómica está aprobada como fármaco de primera elección para tratar a los pacientes con sarcoma de Kaposi avanzado y tiene menos efectos adversos que la quimioterapia convencional. Por el contrario, la doxorrubicina liposómica y el paclitaxel sólo están aprobados en individuos con KS en quienes ha fracasado la quimioterapia convencional. Las tasas de respuesta oscilan entre 23 y 88%, son equiparables a las alcanzadas antes con los regímenes de quimioterapia combinada y están notablemente influidas por el recuento de linfocitos T CD4+.

Los *linfomas* ocurren con una incidencia mayor en los pacientes con inmunodeficiencias de linfocitos T de origen congénito o adquirido (cap. 316). El sida no representa excepción alguna a esta regla general y

**CUADRO 189-16** Sistema de estadificación del sarcoma de Kaposi TIS del *National Institute of Allergy and Infectious Diseases Aids Clinical Trials Group*

Parámetro	Riesgo reducido (estadio 0): todos los siguientes	Riesgo elevado (estadio 1): cualesquiera de los siguientes
Tumor (T)	Confinado a la piel o a los ganglios linfáticos o enfermedad bucal mínima	Edema o ulceración asociado con el tumor Lesiones bucales externas Lesiones gastrointestinales Lesiones viscerales extraganglionares
Sistema inmunitario (I)	Recuento de linfocitos T CD4+ $\geq$ 200 células/ $\mu$ l	Recuento de linfocitos T CD4+ <200/ $\mu$ l
Enfermedad sistémica (S)	Sin síntomas B <sup>a</sup> Índice de Karnofsky $\geq$ 70 Ningún antecedente de infección oportunista, enfermedad neurológica, linfoma o candidosis bucal	Síntomas B <sup>a</sup> Índice de Karnofsky <70 Antecedentes de infección oportunista, enfermedad neurológica, linfoma o candidosis bucal

<sup>a</sup> Definidos como fiebre inexplicada, sudores nocturnos, pérdida de peso involuntario >10% o diarrea por más de dos semanas.

### CUADRO 189-17 Tratamiento del sarcoma de Kaposi asociado con sida

Observación y mejoramiento del tratamiento antirretroviral
Número único o limitado de lesiones
Radiación
Vinblastina intralesional
Crioterapia
Enfermedad extensa
Tratamiento inicial
Interferón $\alpha$ (si el recuento de linfocitos T CD4+ >150/ $\mu$ l)
Daunorrubicina liposómica
Tratamiento posterior
Doxorrubicina liposómica
Paclitaxel
Quimioterapia combinada con doxorubicina en dosis bajas, bleomicina y vinblastina (ABV)
Radioterapia

al menos 6% de los enfermos padece un linfoma en algún momento de la enfermedad. Esta cifra constituye una incidencia 120 veces mayor que la de la población general. A diferencia de lo que sucede con el sarcoma de Kaposi, el linfoma primario del SNC y la mayor parte de las infecciones oportunistas, la incidencia de los linfomas asociados con el sida no ha experimentado una reducción llamativa como consecuencia del empleo generalizado del cART eficaz. El linfoma aparece en todos los grupos de riesgo, pero sobre todo en los pacientes con hemofilia; los pacientes del Caribe y África que adquieren la infección por vía heterosexual tienen la menor incidencia. El linfoma representa una manifestación tardía de la infección por VIH y, en general, ocurre en enfermos con <200 linfocitos T CD4+/ $\mu$ l. A medida que avanza la enfermedad por VIH se eleva el riesgo de linfoma. A diferencia del sarcoma de Kaposi, cuya incidencia es relativamente constante en el curso de la enfermedad, la incidencia del linfoma aumenta en forma exponencial de acuerdo con la duración de la infección por el VIH y el descenso de la función inmunitaria. El riesgo de linfoma a los tres años de la infección es de 0.8% al año; estas cifras crecen hasta 2.6% al año a los ocho años de la infección por VIH. Con el aumento de la supervivencia de las personas infectadas en relación con la mejora del cART y el tratamiento y la profilaxis más intensivos de las infecciones oportunistas, la incidencia de los linfomas puede elevarse.

Se reconocen tres grandes categorías de linfomas en los pacientes con infección por el VIH. Éstos son el linfoma inmunoblástico de grado III o IV, el linfoma de Burkitt y el linfoma primario del SNC. Casi 90% de estos linfomas es de fenotipo B y la mitad contiene el DNA del virus de Epstein-Barr. Estos linfomas tienen un origen monoclonal u oligoclonal y probablemente se relacionan, de alguna manera, con la marcada activación policlonal de linfocitos B que ocurre en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Los *linfomas inmunoblásticos* representan cerca de 60% de los casos de linfoma en los pacientes con sida. Casi todos son linfomas de linfocitos B grandes difusos (DLBCL). En general, son de alta malignidad y según los anteriores sistemas de clasificación, se englobarían en los linfomas histiocíticos difusos. Este tumor es más común entre los pacientes de mayor edad y su incidencia aumenta desde 0% en los sujetos con infección por el VIH de menos de un año de edad hasta más de 3% en los que tienen una edad superior a 50 años. Existen dos variantes de linfoma inmunoblástico que se encuentran sobre todo en personas infectadas con VIH: el linfoma con derrame primario (PEL, *primary effusion lymphoma*) y su variante sólida, el linfoma plasmacítico de la cavidad bucal. El PEL, también llamado linfoma de cavidad corporal, se presenta con derrames linfomatosos pleural, pericárdico peritoneal o ambos en ausencia de tumoraciones discretas ganglionares o no ganglionares. Los linfocitos tumorales no expresan marcadores superficia-

les para linfocitos B o T y se considera que representan una etapa de diferenciación previa a la plasmacítica. Aunque se han encontrado secuencias de DNA de HHV-8 y EBV en los genomas de las células malignas de pacientes con linfoma de cavidad bucal, se considera que el KSHV es el estímulo para la oncogénesis (véase antes).

El *linfoma de Burkitt o de células pequeñas no hendidas* representa casi 20% de los casos de linfoma en los pacientes con sida. Este tumor es más frecuente en los enfermos de 10 a 19 años de edad y suele mostrar translocaciones características de *c-myc* del cromosoma 8 al cromosoma 14 o 22. El linfoma de Burkitt no es frecuente en los pacientes con inmunodeficiencias por causas diferentes al VIH; la incidencia de este tumor en la infección por el VIH es más de 1 000 veces superior a la que se observa en la población general. A diferencia del linfoma de Burkitt africano, en el que 97% de los casos contiene el genoma del virus de Epstein-Barr, sólo 50% de los linfomas de Burkitt asociados con el VIH contiene dicho genoma.

El *linfoma primario del SNC* supone alrededor de 20% de los casos de linfoma en los individuos con infección por VIH. A diferencia del linfoma de Burkitt asociado con el VIH, los linfomas primarios del SNC suelen contener el virus de Epstein-Barr; de acuerdo con un estudio, la tasa de positividad resultó de 100%. El linfoma no muestra predilección alguna por un grupo determinado de edad. La mediana del recuento de linfocitos T CD4+ al momento del diagnóstico se aproxima a 50/ $\mu$ l. El linfoma del SNC se presenta en fases más tardías de la infección por el VIH que el linfoma sistémico; esto puede explicar, por lo menos en parte, el pronóstico más desfavorable en este grupo de enfermos.

La presentación clínica del linfoma en el enfermo con una infección por VIH es muy variada, desde crisis convulsivas focales, pasando por masas de crecimiento rápido en la mucosa bucal (fig. 189-44), hasta la fiebre persistente de origen no explicado. Cuando menos 80% de los enfermos muestra afección extraganglionar, un porcentaje similar presenta síndromes tipo B de fiebre, sudación nocturna o adelgazamiento. El linfoma puede afectar prácticamente cualquier localización orgánica.

El SNC es la localización extraganglionar más frecuente, que se afecta en un tercio de todos los pacientes con linfoma; alrededor de 60% de ellos padece un linfoma primario del SNC. El linfoma primario del SNC suele manifestarse por defectos neurológicos focales con alteración de los pares craneales, cefalea, convulsiones o una combinación de éstos. La MRI y la CT revelan, por lo general, un número limitado (uno a tres) de lesiones de 3 a 5 cm (fig. 189-45). Con el contraste, las lesiones muestran un refuerzo en anillo y pueden aparecer en cualquier región cerebral.

Las localizaciones más comúnmente relacionadas con linfoma del SNC son profundas en la materia blanca. El aumento en el contraste es usualmente menos pronunciado que el observado con toxoplasmosis. Las principales enfermedades que se deben considerar en el diagnóstico diferencial son la toxoplasmosis cerebral y la enfermedad de Chagas. Además de 20% de los linfomas en las personas infectadas por el VIH

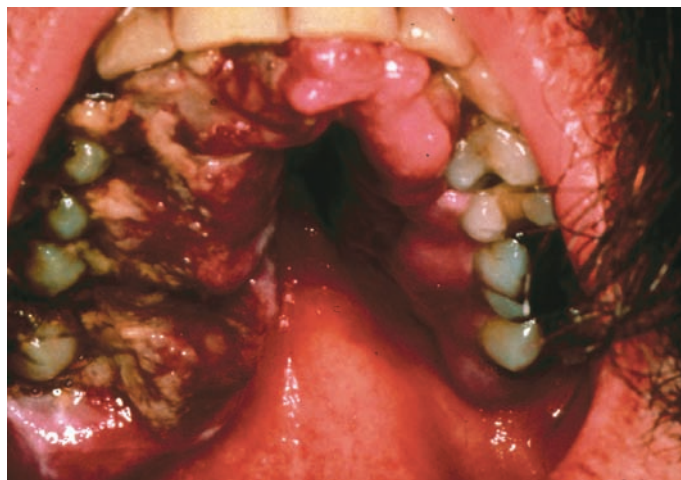


Figura 189-44 Linfoma inmunoblástico en el paladar duro de un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.



**Figura 189-45** Linfoma del sistema nervioso central. MRI con contraste ponderada en T1 en un paciente con sida, alteración del estado mental y hemiparesia. Aparecen numerosas lesiones reforzadas, algunas en anillo. Las lesiones perisilvianas izquierdas muestran refuerzo cortical y subcortical, mientras que las del núcleo caudado y el rodete del cuerpo calloso (*puntas de flecha*) presentan un refuerzo de las superficies adyacentes al epéndimo.

que son linfomas primarios del SNC, los linfomas sistémicos también provocan manifestaciones cerebrales en estos pacientes; cerca de 20% de estos enfermos sufre una afección leptomeníngea del SNC, lo que subraya la importancia de la punción lumbar en la estadificación de los enfermos con linfoma sistémico.

El linfoma sistémico se observa en estadios más precoces de la infección por VIH que el linfoma primario del SNC. En una serie, la mediana del recuento de linfocitos T CD4+ fue de 189/ $\mu$ l. Además de la participación del ganglio linfático, el linfoma generalizado comúnmente abarca el tubo digestivo, médula ósea, hígado y pulmón. En casi 25% de los enfermos hay afección del tubo digestivo. El linfoma puede afectar cualquier zona de dichas vías y los enfermos pueden referir problemas para la deglución o dolor abdominal. El diagnóstico suele sospecharse en una CT o MRI del abdomen. La afección de la médula ósea ocurre en cerca de 20% de los enfermos y puede asociarse con pancitopenia. Las afecciones hepática y pulmonar ocurren, cada una, en aproximadamente 10% de los casos. La enfermedad pulmonar se manifiesta por masas, nódulos múltiples o infiltrado intersticial.

El tratamiento del linfoma relacionado con el VIH se ha basado en métodos convencionales y no convencionales. El linfoma sistémico suele ser tratado por los oncólogos mediante una quimioterapia combinada. Los primeros resultados desalentadores del tratamiento del linfoma sistémico están siendo sustituidos por resultados más optimistas gracias a la aparición de fármacos antirretrovirales más eficaces y el uso de rituximab para los tumores CD20+. Aunque existe controversia sobre el uso de antirretrovirales durante la quimioterapia, no hay duda de que el empleo general en pacientes con linfoma por VIH ha mejorado la supervivencia. Como sucede en gran parte de los casos, los pacientes con recuento de linfocitos T CD4+ más elevado responden mejor a la quimioterapia intensiva. Se han informado tasas de respuesta de hasta 72% con mediana de supervivencia de 33 meses a intervalos sin enfermedad hasta por nueve años. El tratamiento de linfoma primario del SNC es un reto significativo. El tratamiento se complica por el hecho de que la enfermedad por lo común ocurre en pacientes con enfermedad avanzada por VIH. Las medidas paliativas, como la radioterapia, proporcionan cierto alivio. El pronóstico es malo en este grupo, con una supervivencia de 29% a dos años.

La *enfermedad multicéntrica de Castleman* es un trastorno linfoproliferativo relacionado con KSHV que se observa con mayor frecuencia en pacientes con infección por VIH. No es un verdadero cáncer, pero comparte muchas características con el linfoma, lo que incluye linfadenopa-

tía generalizada, hepatoesplenomegalia y síntomas sistémicos como fiebre, fatiga y pérdida de peso. Se observan síntomas pulmonares en casi 50% de los pacientes. Se presenta sarcoma de Kaposi en 75 a 82% de los casos. La biopsia de ganglios linfáticos revela el predominio de células plasmáticas interfoliculares o de centros germinativos con vascularización y aspecto en “piel de cebolla” (hialinización vascular). Antes de disponer de los cART, los pacientes infectados con VIH con enfermedad multicéntrica de Castleman tenían un incremento de 15 veces en el riesgo de desarrollar linfoma no Hodgkin en comparación con los pacientes infectados con VIH. El tratamiento por lo común incluye quimioterapia. Reportes anecdóticos de éxito con rituximab sugieren que un tratamiento más específico puede ser exitoso, aunque en una serie de tratamiento con rituximab se halló un deterioro en el sarcoma de Kaposi coexistente. La mediana de supervivencia de pacientes con enfermedad multicéntrica de Castleman, tratada antes de que se dispusiera del cART, fue de 14 meses. Se ha incrementado a cuatro años en la era de antirretrovirales altamente eficaces.

La infección por el *virus del papiloma humano* (HPV) asociada con la *displasia intraepitelial del cuello uterino* o el *ano*, es aproximadamente dos veces más frecuente en los pacientes infectados por el VIH que en la población general y puede dar lugar a una neoplasia intraepitelial y a la larga a un cáncer invasor. En estudios independientes, 20 a 80% de los varones con infección por el VIH sin síntomas anorrectales presentaba anomalías de displasia en la tinción de Papanicolaou (Pap). Estos cambios tienden a persistir y por lo general no afectan al cART, lo que plantea la posibilidad de una transición posterior hacia un trastorno neoplásico mayor. La incidencia de un estudio anormal de Papanicolaou o en el cuello uterino es de casi 5% en mujeres por lo demás sanas, mientras que la incidencia de resultados anormales en el Papanicolaou cervicouterino en mujeres con infección por VIH es de 30 a 60%; el *cáncer cervicouterino invasor* se incluye en los trastornos que definen el sida. Hasta la fecha, sólo se ha observado un incremento reducido de la incidencia de cáncer del cuello uterino o del ano como consecuencia de la infección por el VIH. Sin embargo, dada la elevada tasa de displasia, está indicado realizar una exploración ginecológica y rectal con una tinción de Papanicolaou en la primera consulta y seis meses después en todos los pacientes con infección por VIH. Si estos exámenes son negativos en las dos consultas, se mantendrá una revisión anual. Si el Papanicolaou inicial o de seguimiento muestra datos de inflamación intensa con cambios escamosos reactivos, la siguiente revisión se realizará a los tres meses. Si la tinción de Papanicolaou muestra datos de lesiones escamosas intraepiteliales en cualquier momento, se debe hacer una exploración colposcópica acompañada de una biopsia. La tasa de supervivencia a dos años para pacientes infectados con VIH con cáncer cervicouterino invasor es de 64% en comparación con 79% en individuos no infectados con VIH. Los genotipos más comunes de HPV en la población general y en los cuales se basan las vacunas para HPV son el 16 y 18. Éste no es el caso para población infectada con VIH, en los cuales predominan otros genotipos como el 56 y el 53. Esto hace surgir preocupaciones con respecto a la eficacia potencial de las vacunas actuales para HPV para pacientes infectados por VIH.

#### LINFOCITOPENIA IDIOPÁTICA DE LINFOCITOS T CD4+

En 1992 se describió un síndrome caracterizado por un recuento absoluto de linfocitos T CD4+  $<300/\mu$ l o  $<20\%$  de los linfocitos T totales realizado en dos ocasiones separadas con un intervalo de al menos seis semanas; ausencia de positividad para el VIH-1, VIH-2, HTLV-I y HTLV-II; y ausencia de cualesquiera de las inmunodeficiencias conocidas o tratamientos asociados con un descenso de las concentraciones de linfocitos T CD4+. A mediados de 1993 se habían descrito casi 100 casos. Después de un amplio estudio multicéntrico se publicaron diversas series de investigaciones a comienzos de 1993 que permitieron llegar a ciertas conclusiones.

La linfocitopenia idiopática de linfocitos CD4+ (ICL, *idiopathic CD4+ lymphocytopenia*) es un síndrome poco común, a juzgar por los estudios realizados en donantes de sangre y cohortes de varones homosexuales seronegativos al VIH. Ya se identificaron con claridad en algunos casos en fecha tan temprana como 1983 y hace algunos decenios se describieron casos muy similares a la ICL. La definición de la ICL, basa-



da en el recuento de linfocitos T CD4+, coincidía con la disponibilidad de esta prueba en los pacientes con una posible inmunodeficiencia. Aunque ciertos enfermos con ICL padecen enfermedades oportunistas (en especial criptococosis) como consecuencia de la inmunodepresión, las cuales también se observan en la infección por VIH, el síndrome no se parece en sus manifestaciones demográficas, clínicas ni inmunitarias, a la infección por el VIH ni al sida. Menos de la mitad de los pacientes con ICL tenía factores de riesgo para la infección por el VIH y había una amplia distribución geográfica y por edades. El hecho de que una proporción significativa de los enfermos mostrara factores de riesgo posiblemente refleje un sesgo en la selección, ya que los médicos que valoran a los pacientes con infección por VIH son los que más controlan el recuento de linfocitos T CD4+. Alrededor de la mitad de los enfermos descritos son mujeres, en comparación con casi una tercera parte de los individuos con infección por el VIH en Estados Unidos. Muchos pacientes con ICL permanecieron clínicamente estables y no sufrieron un deterioro progresivo, como es frecuente que suceda en los enfermos con inmunodepresión grave por VIH. De hecho, incluso algunos enfermos con ICL experimentaron una remisión espontánea de la linfocitopenia T CD4+. Las anomalías inmunitarias asociadas con la ICL también difieren de las de la infección por el VIH. En general, los pacientes con ICL muestran un descenso de linfocitos T CD8+ y B. Además, las concentraciones de inmunoglobulinas son normales o, con más frecuencia, se encuentran disminuidas, a diferencia de la hipergammaglobulinemia que suele observarse en la infección por el VIH. Por último, los estudios virológicos no han revelado la presencia de VIH-1, VIH-2, HTLV-I o HTLV-II ni cualquier otro virus con tropismo por las células mononucleares. Más aún, no existe algún dato epidemiológico que sugiera la intervención de un microorganismo como vía de contagio. Los casos de ICL se hallaban ampliamente dispersos, sin ninguna acumulación. Los contactos íntimos en las parejas sexuales investigadas se hallaban clínicamente bien y los estudios serológicos, inmunológicos y virológicos de VIH resultaron negativos. La ICL es un síndrome heterogéneo y es muy probable que su causa no sea la misma en todos los enfermos; sin embargo, es posible que existan algunas causas comunes actualmente desconocidas en los subgrupos de pacientes.

Si al estudiar los datos del enfermo facilitados por el laboratorio se considera la posibilidad de que se trate de un caso de ICL, se debe realizar un estudio a fin de excluir otras enfermedades causantes de la inmunodepresión. Si no se detecta causa alguna, no debe iniciarse un tratamiento específico. Sin embargo, las enfermedades oportunistas deben recibir el tratamiento apropiado (véase antes). Debe realizarse profilaxis para infecciones oportunistas encontradas con frecuencia, de acuerdo con el recuento de linfocitos T CD4+.

## TRATAMIENTO Sida y trastornos relacionados

**PRINCIPIOS GENERALES DE TRATAMIENTO** Las guías de los CDC recomiendan realizar la prueba para infección por VIH como parte de la atención médica habitual. Se recomienda que se informe al paciente con respecto a la intención de realizar la prueba al igual que en cualquier otro examen de laboratorio y éste debe tener la oportunidad de rechazar el estudio. Tal método es decisivo para cumplir el objetivo de identificar a tantos individuos infectados como sea posible, porque casi 25% de más de un millón de individuos en Estados Unidos que están infectados con VIH desconoce su estado. En tales circunstancias de realización sistemática de la prueba, aunque es deseable la asesoría antes de la realización de la prueba no siempre conducirá a la elaboración de la misma. No obstante, sin importar la medida en que el paciente esté preparado para la adversidad, el diagnóstico de infección por VIH es un evento devastador. Así, el médico debe ser sensible a este hecho y, en la medida de lo posible, realizar cierto grado de asesoramiento antes de las pruebas para preparar, al menos en parte, al paciente si los resultados demuestran la presencia de infección por VIH. Luego del diagnóstico de la infección, el personal de atención a la salud debe estar preparado para activar de inmediato los sistemas de apoyo para el paciente con

nuevo diagnóstico a la brevedad posible. Esto incluye a un trabajador social o enfermera que pasen tiempo con el paciente y aseguren que está emocionalmente estable. En la mayor parte de las comunidades estadounidenses se cuenta con centros de apoyo para individuos con VIH que pueden ser de gran ayuda en estas situaciones difíciles.

El tratamiento de los individuos con infección por el VIH exige no sólo un conocimiento amplio de los posibles procesos patológicos y el conocimiento actualizado de la experiencia con cART, sino también la capacidad para afrontar los problemas de una enfermedad crónica que pone en peligro la vida de quien la padece. Es necesario un conocimiento amplio de la medicina interna para atender la amplia gama de enfermedades relacionadas con infección por VIH. Se han conseguido grandes avances en el tratamiento de los pacientes infectados. El cART específico y el tratamiento antimicrobiano, así como la profilaxis, resultan esenciales para proporcionar a cada individuo la mejor oportunidad de vivir una vida larga y sana a pesar de la presencia de la infección. A diferencia de lo que sucedía al principio de la epidemia, el diagnóstico de infección por el VIH ya no equivale a una enfermedad inevitablemente letal. Además de las actuaciones médicas, los profesionales sanitarios tienen la responsabilidad de proporcionar a todos los pacientes asesoría y la educación adecuadas acerca de su enfermedad como parte de un plan sanitario global. Se informa al enfermo sobre el riesgo de contagio infeccioso de su enfermedad y de que aunque los profesionales sanitarios puedan referirse a la carga viral como “indetectable”, esto se refiere más a la sensibilidad del análisis que se utiliza para medir el virus que a la presencia o ausencia del mismo. Es importante que los pacientes estén alerta y conozcan que el virus está presente y puede ser transmitido en todos los estadios de la enfermedad por el VIH. Así pues, se deben discutir abiertamente los problemas derivados de las prácticas sexuales y del uso compartido de las agujas intravenosas. El médico tratante no debe conocer sólo los medicamentos más recientes para el tratamiento de la infección y de sus complicaciones, sino también instruir a los enfermos acerca de la evolución de la enfermedad y escuchar y ser sensible a sus temores y preocupaciones. Como ocurre con otras enfermedades, las decisiones terapéuticas se deben tomar tras consultar con el paciente, en la medida de lo posible, o con su representante si el primero es incapaz de adoptar las decisiones. En este sentido, se recomienda que todos los enfermos con infección por VIH, y en especial aquéllos con <200 linfocitos T CD4+/µl, otorguen un poder de representación indefinido para la toma de decisiones médicas en caso necesario.

Después del diagnóstico inicial de infección por el VIH es necesario realizar diversas exploraciones y estudios de laboratorio para determinar la extensión de la enfermedad y poder disponer de unos valores de base que sirvan como referencia en el futuro (cuadro 189-18). Además de los exámenes habituales de química sanguínea, perfil de lípidos en ayuno, glucemia en ayuno y exámenes de detección en sangre también deben solicitarse estudios de Papanicolaou y radiografía torácica, así como recuento de linfocitos T CD4+, dos mediciones separadas de RNA del VIH en plasma y pruebas de resistencia de VIH, prueba de reagin plasmática rápida (RPR, *rapid plasma reagin*) o VDRL, medición de títulos de anticuerpos contra toxoplasma y estudios serológicos para hepatitis A, B y C. Se debe realizar también la intradermorreacción con PPD y un MMSE, dejando constancia del mismo. En mujeres en quienes se considere el uso de efavirenz se debe realizar una prueba de embarazo; la prueba para HLA-B5701 se realiza a todos los pacientes en los que se piensa usar abacavir. Se debe inmunizar a los pacientes con polisacárido neumocócico y contra las hepatitis A y B si son seronegativos. Debe determinarse si existe o no una infección por hepatitis C. Al mismo tiempo, todos los enfermos deben recibir asesoría con relación a las prácticas sexuales y al uso compartido de las agujas; este asesoramiento debe ofrecerse a las personas que el paciente sepa o sospeche que puedan estar infectadas. Una vez tomadas tales medidas iniciales, se desarrollarán las estrategias de tratamiento médico a corto y largo plazos, de acuerdo con la información más actual y modificándola a medida que se dispone de nuevos datos. El

### CUADRO 189-18 Valoración inicial del paciente con infección por VIH

Historia clínica y exploración física
Biometría hemática y química sanguínea
Bilirrubinas directa e indirecta, AST, ALT
Perfil de lípidos y glucosa en ayunas
Recuento de linfocitos T CD4+
Dos determinaciones plasmáticas de RNA del VIH
Prueba de resistencia de VIH
Detección de HLA-B5701
Prueba RPR o VDRL
Título de anticuerpos anti- <i>Toxoplasma</i>
Dermorreacción PPD
Minixamen del Estado Mental
Serologías para las hepatitis A, B y C
Inmunización con polisacárido neumocócico; contra gripe si está indicado
Inmunización contra hepatitis A y B si son seronegativos
Asesoramiento respecto a la evolución y la transmisión
Ayudar a contactar a otros posibles infectados

**Abreviaturas:** ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; RPR, reagina plasmática rápida; PPD, derivado proteínico purificado; VDRL, *Veneral Disease Research Laboratory*.

campo de la medicina relativa al VIH está cambiando muy rápido y es difícil mantenerse completamente al día. Por fortuna, hay una serie de excelentes sitios en Internet, que se actualizan a menudo y proporcionan la información reciente sobre diversos temas, como las publicaciones consensuadas sobre el tratamiento (cuadro 189-19).

**TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL** El tratamiento antirretroviral combinado (*cART*, *combination antirretroviral therapy*) o el tratamiento antirretroviral de alta actividad (HAART, *highly active antiretroviral therapy*) son la base del tratamiento de pacientes con infección por VIH. Después de generalizarse el uso de *cART* en Estados Unidos entre 1995 y 1996, se ha observado una notable reducción en la mayor parte de los procesos definidores de sida (fig. 189-34). La supresión de la replicación del VIH es un componente esencial en la prolongación de la vida y en la mejoría de la calidad de vida de los pacientes con infección por VIH. La supresión adecuada requiere apego estricto a los regímenes prescritos de fármacos antirretrovirales. Esto se ha facilitado por la preparación de

### CUADRO 189-19 Recursos disponibles en la Internet sobre la enfermedad por VIH

<a href="http://www.aidsinfo.nih.gov">www.aidsinfo.nih.gov</a>	Información sobre el sida, servicio prestado por el <i>U.S. Department of Health and Human Services</i> , muestra guías de referencia aprobadas a nivel federal para el tratamiento de la infección por VIH y el sida; ofrece información sobre los estudios clínicos patrocinados a nivel federal y de manera privada y las publicaciones y los datos de los CDC
<a href="http://www.cdcnpi.org">www.cdcnpi.org</a>	Actualiza los datos epidemiológicos de los CDC

**Abreviatura:** CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*.

fármacos combinados y el desarrollo de regímenes terapéuticos de una dosis al día. Por desgracia, en la actualidad no se puede responder definitivamente a numerosas interrogantes del tratamiento, como “¿cuál es el mejor momento para iniciar el tratamiento antirretroviral?”, “¿qué pauta de tratamiento inicial es la más adecuada?”, “¿cuándo debe cambiarse el tratamiento?” y “¿qué tratamiento debe utilizarse como sustitución del previo?” De cualquier manera, el médico y el paciente deben acordar un plan, en función de la información de la que se disponga hasta ese momento. Para tratar de facilitar este proceso, el departamento de Salud y Servicios Sociales, de Estados Unidos ([www.aidsinfo.nih.gov](http://www.aidsinfo.nih.gov)) ha publicado una serie de normas que se actualizan con frecuencia, como “*Principles of Therapy of HIV Infection*”, “*Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents*” y “*Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus*”. En la actualidad se dispone de una amplia red de estudios clínicos, en la que participan tanto investigadores clínicos como defensores de los enfermos, tratando de mejorar el enfoque terapéutico. Consorcios en los que participan representantes de la universidad, la industria y los gobiernos de Estados Unidos y otros países participan en el proceso de desarrollo de nuevos fármacos y de estudios clínicos. Como consecuencia de ello surgen nuevos tratamientos y estrategias terapéuticas y se están desarrollando nuevos programas de acceso ampliado previos a la aprobación oficial por las autoridades. Por tales razones, el tratamiento óptimo de los individuos con infección por VIH debe realizarse con la colaboración de expertos en la materia.

Los fármacos disponibles a la fecha para el tratamiento de la infección por VIH pertenecen a una de cuatro categorías: aquellos que inhiben a la transcriptasa inversa viral (inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos y nucleótidos; inhibidores de la transcriptasa inversa de no nucleosídicos), los que inhiben la proteasa viral (inhibidores de la proteasa), los que inhiben la integrasa viral (inhibidores de la integrasa) y los que interfieren con la penetración del virus (inhibidores de la fusión; antagonistas de CCR5) (cuadro 189-20; fig. 189-46).

Los inhibidores de la transcriptasa inversa aprobados por la FDA son los análogos de los nucleósidos zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, abacavir y emtricitabina; el análogo de nucleótido tenofovir; y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos nevirapina, delavirdina y efavirenz (fig. 189-46; cuadro 189-20). Este grupo de fármacos fue de los primeros autorizados para el tratamiento de la infección por el VIH y están indicados para formar parte de los regímenes combinados. Debe hacerse énfasis en que ninguno de tales fármacos debe utilizarse como monoterapia para la infección por VIH por la facilidad relativa con la cual se desarrolla resistencia farmacológica bajo tales circunstancias. Por tanto, cuando se emplea lamivudina para tratar la hepatitis B en un paciente con infección por VIH, se debe asegurar que éste se encuentre recibiendo otra medicación antirretroviral. Los inhibidores de la transcriptasa inversa bloquean el ciclo de replicación del VIH en el punto de la síntesis de DNA que depende del RNA, el paso de la transcripción inversa. Los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos tienen bastante selectividad por la transcriptasa inversa del VIH-1, pero los análogos de los nucleósidos inhiben una gran variedad de reacciones de polimerización del DNA además de la transcriptasa inversa del VIH-1. Por esta razón, los efectos adversos graves son más frecuentes en los análogos de los nucleósidos, como la lesión de las mitocondrias que puede desencadenar esteatosis hepática y acidosis láctica, así como neuropatía periférica y pancreatitis. El uso de los análogos de timidina zidovudina y estavudina se ha vinculado con un síndrome de hiperlipidemia; intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina; y redistribución de grasa a menudo llamado *síndrome de lipodistrofia* (descrito en Enfermedades del sistema endocrino y trastornos metabólicos, antes).

La *zidovudina* (AZT; 3'-azido-2',3'-didesoxitimidina) fue el primer fármaco autorizado para el tratamiento de la infección por el VIH y es el prototipo de un grupo terapéutico general conocido como análogos de los nucleósidos. Estos compuestos, en los que el

**CUADRO 189-20 Fármacos antirretrovirales utilizados en el tratamiento de la infección por VIH**

Fármaco	Estado	Indicación	Dosis en combinación	Datos de apoyo	Toxicidad
<b>Nucleósidos o nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa</b>					
Zidovudina (AZT, azidotimidina, Retrovir, 3'azido-3'-desoxitimidina)	Autorizado	Tratamiento de infección por VIH en combinación con otros fármacos antirretrovirales  Prevención de la transmisión materno-fetal del VIH	200 mg cada 8 h o 300 mg cada 12 h	Diecinueve defunciones en comparación con una en el estudio original, comparado con placebo realizado en 281 pacientes con sida o ARC  En mujeres embarazadas con recuento de linfocitos T CD4+ $\geq 200$ células/ $\mu$ l, AZT por vía oral, que se inicia en las semanas 14 a 34 de embarazo más la administración de fármaco intravenoso durante el trabajo de parto y parto más AZT oral al recién nacido por seis semanas disminuye la transmisión del VIH en 67.5% (de 25.5-8.3%), $n = 363$	Anemia, granulocitopenia, miopatía, acidosis láctica, hepatomegalia con esteatosis, cefalea, náusea, pigmentación ungueal, anomalías en lípidos, lipotrofia, hiperglucemia
Didanosina (Videx, Videx EC, ddl, didesoxinosina, 2'3'-didesoxinosina)	Autorizado	Para el tratamiento de infección por VIH en combinación con otros fármacos antirretrovirales	Antiácidos: se requiere la administración de 2 tabletas de antiácidos para lograr amortiguar la acidez gástrica; debe administrarse con el estómago vacío $\geq 60$ kg: 200 mg c/12 h <60 kg: 125 mg c/12 h Cubierta entérica: $\geq 60$ kg: 400 mg una vez al día <60 kg: 250 mg una vez al día	Mejor que AZT como monoterapia en 913 pacientes con antecedente de tratamiento con AZT. Es clínicamente superior a AZT y comparable con AZT + ddl y AZT + ddC en 1 067 pacientes sin tratamiento previo con AZT, con recuento de linfocitos T CD4+ de 200-500 células/ $\mu$ l	Pancreatitis, neuropatía periférica, anomalías en las pruebas de función hepática, acidosis láctica, hepatomegalia con esteatosis
Zalcitabina (ddC, HIVID, 2'3'-didesoxicitidina)	Autorizado y discontinuado en el año 2006	En combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH	0.75 mg cada 8 h	Clínicamente inferior a la monoterapia con AZT como tratamiento inicial. Desde el punto de vista clínico, tan bueno como ddl en pacientes con enfermedad avanzada y que no toleran AZT. En combinación con AZT, fue mejor que AZT solo en pacientes con sida o con recuentos de linfocitos T CD4+ <350/ $\mu$ l	Neuropatía periférica, pancreatitis, acidosis láctica, hepatomegalia con esteatosis, úlceras bucales
Estavudina (d4T, Zerit, 2'3'-didehidro-3'-didesoxitimidina)	Autorizado	Tratamiento de pacientes infectados con VIH en combinación con otros fármacos antirretrovirales	$\geq 60$ kg: 40 mg c/12 h <60 kg: 30 mg c/12 h	Mejor que AZT con respecto a los cambios en el recuento de linfocitos T CD4+ en 359 pacientes que recibieron AZT por 24 semanas o más. Después de un tratamiento de 12 semanas, por asignación al azar, el recuento de linfocitos T CD4+ disminuyó en los testigos tratados con AZT en un promedio de 22 células/ $\mu$ l, en tanto que los pacientes que recibieron zidovudina tuvieron un incremento promedio de 22 células/ $\mu$ l	Neuropatía periférica, pancreatitis, acidosis láctica, hepatomegalia con esteatosis, debilidad neuromuscular ascendente, lipodistrofia, anomalías de lípidos, hiperglucemia
Lamivudina (Epivir, 2'3'-didesoxi-3'-tiacitidina, 3TC)	Autorizado	En combinación con otros fármacos antirretrovirales por el tratamiento de la infección por VIH	150 mg c/12 h 300 mg una vez al día	Mejor que AZT sola con respecto a los cambios en el recuento de células CD4 en 495 pacientes que no habían recibido zidovudina con anterioridad y 477 que habían recibido zidovudina. Los recuentos generales de linfocitos T CD4+ para zidovudina se midieron al inicio y durante 24 semanas, en tanto que en el grupo con tratamiento con zidovudina más lamivudina, se encontraron 10-50 células/ $\mu$ l por arriba de los recuentos iniciales, y en 54% hubo menor progresión a sida/muerte en comparación con los que recibieron AZT sola	Episodio de hepatitis en pacientes también infectados con HBV que suspenden el fármaco



**CUADRO 189-20** Fármacos antirretrovirales utilizados en el tratamiento de la infección por VIH (*Continuación*)

Fármaco	Estado	Indicación	Dosis en combinación	Datos de apoyo	Toxicidad
Emtricitabina (FTC, Emtriva)	Autorizado	En combinación con otros fármacos antirretrovirales por el tratamiento de la infección por VIH	200 mg una vez al día	Comparable con d4T en combinación con ddI y efavirenz en 571 pacientes sin tratamiento previo. Similar a la combinación de 3TC con AZT o d4T + NNRT1 o inhibidores de la proteasa en 440 pacientes que evolucionaron bien por al menos 12 semanas con el tratamiento con 3TC	Hepatotoxicidad en pacientes también infectados con HBV que suspenden el fármaco, cambio de coloración cutánea
Abacavir (Ziagen)	Autorizado	Para el tratamiento de infección por VIH en combinación con otros fármacos antirretrovirales	300 mg cada 12 h	Abacavir + AZT + 3TC son equivalentes a indinavir + AZT + 3TC con respecto a la supresión de la carga viral (cerca de 60% en cada grupo con <400 copias de RNA de VIH/ml de plasma) con incremento en el recuento de células CD4 (aproximadamente 100 células/ $\mu$ l en cada grupo) a las 24 semanas	Reacción de hipersensibilidad. En sujetos HLA-B5701+ (puede ser letal); fiebre, exantema, náusea, vómito, malestar o fatiga, pérdida del apetito
Tenofovir (Viread)	Autorizado	Para su empleo en combinación con otros fármacos antirretrovirales cuando esté indicado el tratamiento	300 mg una vez al día	Reducción de casi 0.6 log en las concentraciones de RNA de VIH-1 cuando se añade al régimen de base en pacientes con tratamiento previo	Osteomalacia renal, activación de hepatitis en sujetos también infectados con HBV que suspenden el fármaco

**Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa**

Delavirdina (Rescriptor)	Autorizado	Para su uso en combinación con antirretrovirales apropiados cuando está indicado el tratamiento	400 mg cada 8 h	Delavirdina + AZT es mejor que AZT sola en lo que respecta a la supresión de la carga viral a las 52 semanas	Exantema cutáneo, anomalías en las pruebas de función hepática
Nevirapina (Viramune)	Autorizado	En combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de la infección progresiva por VIH	200 mg/día por 14 días y después 200 mg cada 12 h o 400 mg de liberación prolongada por día	Incrementa el recuento de linfocitos T CD4+, disminuye las concentraciones de RNA de VIH cuando se utiliza en combinación con nucleosidos	Exantema, hepatotoxicidad
Efavirenz (Sustiva)	Autorizado	Para el tratamiento de la infección por VIH en combinación con otros fármacos antirretrovirales	600 mg a la hora de acostarse por la noche	Efavirenz + AZT + 3TC son comparables con indinavir + AZT + 3TC con respecto a la supresión de la carga viral (un mayor porcentaje en el grupo de efavirenz logró una carga viral <50 copias/ml; sin embargo, la tasa de interrupción del tratamiento fue inesperadamente elevada, lo que explica la mayor parte de los "fracasos terapéuticos"); incremento en el recuento de células CD4 (de casi 140 células/ $\mu$ l en cada grupo) a las 24 semanas	Exantema, disforia, incremento en las concentraciones de las pruebas de función hepática, somnolencia, trastornos del sueño, depresión, anomalías de lípidos, potencialmente teratogénico
Etravirina (Intelence)	Autorizado	Combinado con otros antirretrovirales en sujetos con tratamiento previo cuyo VIH es resistente a inhibidores no nucleosídicos de transcriptasa inversa y otros antirretrovirales	200 mg c/12 h	Tasas más altas de supresión del RNA de VIH a <50 copias/ml (56% en comparación 39%); mayor aumento de linfocitos T CD4+ (89 en comparación 64 células) comparado con placebo cuando se administra combinado con un régimen de fondo optimizado	Exantema, náusea, reacciones de hipersensibilidad
Rilpivirina (Edurant)	Autorizado	En combinación con otros fármacos en pacientes no tratados previamente y cuando está indicado el tratamiento	25 mg c/24 h	No es inferior al efavirenz con respecto a la supresión a la semana 48 en 1 368 individuos que no habían recibido tratamiento previo	Náusea, mareo, somnolencia, vértigo, menor toxicidad del SNC y exantema que efavirenz

(continúa)

**CUADRO 189-20** Fármacos antirretrovirales utilizados en el tratamiento de la infección por VIH (*Continuación*)

Fármaco	Estado	Indicación	Dosis en combinación	Datos de apoyo	Toxicidad
<b>Inhibidores de la proteasa</b>					
Saquinavir, mesilato (Invirase, cápsulas de gelatina dura)	Autorizado	En combinación con otros fármacos antirretrovirales cuando esté indicado el tratamiento	1 000 mg + 100 mg de ritonavir cada 12 h	Incremento en el recuento de linfocitos T CD4+, reducción en las concentraciones de RNA de VIH más notable en el tratamiento combinado con ddC seguido de una reducción cercana a 50% en el primer evento que define al sida o a la muerte con el tratamiento combinado con ddC en comparación con cualquier fármaco solo	Diarrea, náusea, cefalea, hiperglucemia, redistribución de la grasa corporal, anomalías en los lípidos. Prolongación de intervalo PR y QT
(Fortovase, cápsulas de gelatina blandas)	Autorizado y discontinuado en el año 2006	Para su uso en combinación con otros fármacos antirretrovirales cuando esté indicado el tratamiento	1 200 mg cada 8 h	Reducción en la tasa de mortalidad y eventos que definen al sida para pacientes que recibieron la formulación con cápsulas de gelatina dura en combinación con ddC	Diarrea, náusea, dolor abdominal, cefalea, hiperglucemia, redistribución de la grasa corporal y anomalías en los lípidos
Ritonavir (Norvir)	Autorizado	En combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH cuando esté indicado el tratamiento	600 mg cada 12 h (también se usa en dosis menores como refuerzo farmacocinético)	Reducción en la incidencia acumulada de progresión clínica o muerte de 34 a 17% en pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ <100 células/μl tratados por periodos de 6 meses en promedio	Náusea, dolor abdominal, hiperglucemia, redistribución de la grasa corporal, anomalías en los lípidos; puede alterar las concentraciones de otros fármacos lo que incluye a saquinavir, parestesias, hepatitis
Sulfato de indinavir (Crixivan)	Autorizado	Para tratamiento de la infección por VIH en combinación con otros fármacos antirretrovirales cuando esté indicado el tratamiento antirretroviral	800 mg c/8 h u 800 mg + 100 mg de ritonavir c/12 h o 1 000 mg c/8 h cuando se utiliza con efavirenz o nevirapina	Aumentan el recuento de linfocitos T CD4+ en 100 células/μl y reducción en 2 log en las concentraciones de RNA de VIH cuando se administra en combinación con zidovudina y lamivudina. Disminución de 50% en el riesgo de progresión a sida o muerte cuando se administra con zidovudina y lamivudina en comparación con zidovudina y lamivudina solos	Nefrolitiasis, hiperbilirrubinemia indirecta, hiperglucemia, redistribución de la grasa corporal, anomalías en los lípidos, náusea, aumento de transaminasa, cefalea
Nelfinavir, mesilato (Viracept)	Autorizado	Para el tratamiento de la infección por VIH en combinación con otros fármacos antirretrovirales cuando esté indicado el tratamiento antirretroviral	750 mg cada 8 h o 1 250 mg cada 12 h	Reducción en 2.0 log en las concentraciones de RNA de VIH cuando se administra en combinación con estavudina	Diarrea, evacuaciones disminuidas de consistencia, hiperglucemia, redistribución de la grasa corporal, anomalías en los lípidos, aumento de transaminasa
Amprenavir (Agenerase)	Autorizado	En combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH	Amprenavir: 1 200 mg c/12 h o 600 mg + 100 mg de ritonavir c/12 h o 1 200 mg más 200 mg de ritonavir una vez al día	En pacientes sin tratamiento previo, amprenavir + AZT + 3TC es mejor que AZT + 3TC con respecto a la supresión de la carga viral (53 en comparación con 11% con <400 copias de RNA de VIH/ml de plasma a las 24 semanas). Los linfocitos T CD4+ responden de la misma forma entre los grupos de tratamiento. En pacientes con tratamiento previo, amprenavir + NRTI fue similar a indinavir + NRTI con respecto a la supresión de la carga viral (43 en comparación con 53% con <400 copias de RNA de VIH/ml de plasma a las 24 semanas). La respuesta de los linfocitos T CD4+ fue mejor en el grupo que recibió indinavir + NRTI	Náusea, vómito, diarrea, exantema, parestesias bucales, alteración de las pruebas de función hepática, hiperglucemia, redistribución de la grasa corporal, anomalías en los lípidos, cefalea, nefrolitiasis
Fosamprenavir (Lexiva)	Autorizado		Fosamprenavir: 1 400 mg cada 12 h o 700 mg + 100 mg de ritonavir cada 12 h o 1 400 mg + 200 mg de ritonavir c/24 h		
Lopinavir/ritonavir (Kaletra)	Autorizado	Para el tratamiento de la infección por VIH en combinación con otros fármacos antirretrovirales	400 mg/100 mg c/12 h	En pacientes sin tratamiento previo, lopinavir/ritonavir + d4T + 3TC fue mejor que nelfinavir + d4T + 3TC con respecto a la supresión de la carga viral (79 en comparación con 64% con <400 copias de RNA de VIH/ml a las 40 semanas). El recuento de linfocitos T CD4+ se incrementa de la misma forma en ambos grupos	Diarrea, hiperglucemia, redistribución de la grasa corporal, anomalías en los lípidos, náusea, pancreatitis, aumento en pruebas de función hepática, prolongación de intervalos PR y QT

**CUADRO 189-20** Fármacos antirretrovirales utilizados en el tratamiento de la infección por VIH (*Continuación*)

Fármaco	Estado	Indicación	Dosis en combinación	Datos de apoyo	Toxicidad
Atazanavir (Reyataz)	Autorizado	Para el tratamiento de la infección por VIH en combinación con otros fármacos antirretrovirales	400 mg c/6 h o 300 mg c/6 h + Ritonavir 100 mg/h cuando se utiliza con efavirenz	Comparable con efavirenz cuando se administró en combinación con AZT + 3TC en un estudio de 810 pacientes sin tratamiento previo. Comparable al nelfinavir cuando se administra en combinación con d4T + 3TC en un estudio de 467 pacientes sin tratamiento previo	Hiperbilirrubinemia, prolongación del intervalo PR, náusea, vómito, hiperglucemia, mala distribución de la grasa corporal, exantema, transaminasa elevada
Tipranavir (Aptivus)	Autorizado	En combinación con 200 mg de ritonavir para el tratamiento combinado en adultos con tratamiento previo	500 mg + 200 mg de ritonavir c/12 h	A las 24 semanas, los pacientes con exposición previa amplia a los antirretrovirales mostraron un cambio -0.8 log en las concentraciones de RNA de VIH y un incremento de 34 en los linfocitos T CD4+ en combinación con -0.25 log y cuatro células en el grupo testigo. Inferior a lopinavir/ritonavir en un estudio clínico con asignación al azar y grupo testigo en pacientes sin tratamiento previo	Diarrea, náusea, fatiga, cefalea, exantema, hepatotoxicidad, hemorragia intracraneal, hiperglucemia, anomalías de lípidos, redistribución de grasa corporal
Darunavir (Prezista)	Autorizado	En combinación con 100 mg de ritonavir para el tratamiento combinado en adultos que han recibido tratamiento previo	600 mg + 100 mg de ritonavir c/12 h con los alimentos	A las 24 semanas, los pacientes con exposición previa amplia a antirretrovirales tratados con una nueva combinación que incluyó darunavir mostraron un cambio -1.81 log en las concentraciones de RNA de VIH e incremento de 92 en el número de linfocitos T CD4+ en comparación con -0.48 log y 17 células en el grupo testigo	Diarrea, náusea, cefalea, exantema, hepatotoxicidad, hiperlipidemia, hiperglucemia
<b>Inhibidores de la entrada</b>					
Enfuvirtida (Fuzeon)	Autorizado	En combinación con otros fármacos en pacientes que han recibido tratamiento previo, con evidencia de replicación de VIH-1 pese a la administración continua de tratamiento antirretroviral	90 mg cada 12 h por vía SC	En pacientes con tratamiento previo, fue mejor que el placebo cuando se añadió a un nuevo régimen terapéutico optimizado (37 en comparación con 16% con <400 copias de RNA de VIH/ml a las 24 semanas; + 71 en comparación con + 35 linfocitos T CD4+ a las 24 semanas)	Reacciones locales a la inyección, reacciones de hipersensibilidad, incremento en la tasa de neumonías bacterianas
Maraviroc (Selzentry)	Autorizado	En combinación con otros fármacos antirretrovirales en el tratamiento de adultos que recibieron tratamiento previo y que están infectados sólo con VIH-1 con tropismo para CCR5, que es resistente a otros fármacos antirretrovirales	150-600 mg c/12 h en función del uso concomitante de medicamentos (véase texto)	A las 24 semanas, entre 635 pacientes con virus con tropismo CCR5 y RNA de VIH-1 >5 000 copias/ml pese a tratamiento previo con al menos 6 meses de duración y al menos un fármaco de tres de las cuatro clases de antirretrovirales, 61% de los pacientes con asignación al azar para recibir maraviroc logró concentraciones de RNA de VIH <400 copias/ml en comparación con 28% de pacientes con asignación al azar al grupo con placebo	Hepatotoxicidad, nasofarinitis, fiebre, tos, exantema, dolor abdominal, mareo, fiebre, síntomas musculoesqueléticos
<b>Inhibidores de la integrasa</b>					
Raltegravir (Isentress)	Autorizado	En combinación con otros fármacos antirretrovirales	400 mg cada 12 h	A las 24 semanas, entre 436 pacientes con resistencia a fármacos de tres clases, 76% de los pacientes con asignación al azar, que recibieron raltegravir lograron concentraciones de RNA de VIH <400 copias/ml en comparación con 41% de los pacientes que fueron asignados al azar al grupo que recibió placebo	Náusea, cefalea, diarrea, aumento de CPK, debilidad muscular y rabdomiólisis
Elvitegravir	Experimental	Combinado	150 mg c/24 h con el fármaco intensificador cobicistat	No inferior a raltegravir en pacientes con tratamiento previo	

**Abreviaturas:** ARC, complejo relacionado con sida (*AIDS-related complex*); NNRTI, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (*nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors*).



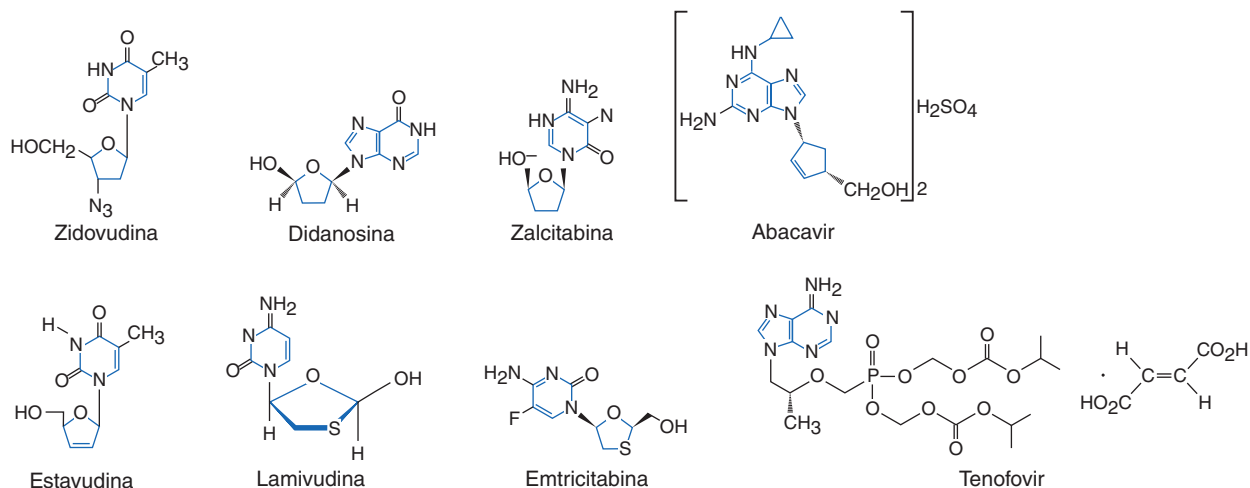
grupo hidroxilo de la posición 3' de la ribosa es sustituido por un hidrógeno u otro grupo químico, terminan la síntesis de la cadena de DNA debido a su incapacidad para formar un enlace 3'-5' fosfodiéster con otro nucleósido. Tales fármacos se unen con mucha mayor afinidad al sitio activo de la DNA polimerasa dependiente de RNA del VIH (transcriptasa inversa) que al sitio activo de las DNA polimerasas de las células de los mamíferos. Ello explica, al menos en parte, su efecto selectivo sobre la replicación del VIH. La zidovudina también muestra una afinidad relativamente elevada por la polimerasa gamma del VIH de las mitocondrias humanas, lo que podría contribuir a la esteatosis hepática y a la miopatía que a veces se observa en los pacientes tratados con zidovudina. Como sucede con todos los análogos de los nucleósidos, la forma activa de la zidovudina es el trifosfato y la tasa de fosforilación, vía que depende de la timidina cinasa, es variable en las distintas células. Esto puede explicar que la zidovudina inhiba más la replicación del VIH en ciertos tipos de células que en otras. La eficacia clínica de la zidovudina quedó claramente establecida en 1986 en un estudio en fase II al azar y grupo testigo con placebo en individuos con enfermedad por el VIH avanzada. Sin embargo, aunque el tratamiento de los pacientes en etapas tempranas de la infección por VIH se asociaba con elevaciones de los recuentos de linfocitos T CD4+, la evolución global no era mejor que con la intervención tardía. En estudios posteriores se demostró la capacidad de reducir en forma considerable la incidencia de la transmisión perinatal del VIH desde la madre infectada. Por último, numerosas series han demostrado la superioridad de los regímenes de cART sobre la zidovudina sola, por lo que la norma actual es el tratamiento combinado (véase más adelante). Los efectos secundarios que aparecen al principio de la administración de zidovudina son fatiga, malestar general, náusea y cefalea. Tales efectos desaparecen con el tiempo. Los enfermos pueden padecer anemia macrocítica, miopatía, miocardiopatía y acidosis láctica en relación con una esteatosis hepática. Como con cualquier fármaco antirretroviral, el VIH puede adquirir resistencia a la zidovudina. Se ha descrito que dicha resistencia puede aparecer aproximadamente seis meses después de haber comenzado a utilizarse en

un régimen de monoterapia. Hace poco se identificaron virus resistentes a la zidovudina en pacientes con una infección aguda previa al comienzo del tratamiento, lo que significa que tales virus se pueden transmitir de persona a persona. La resistencia aparece con mucho mayor rapidez en pacientes con enfermedad avanzada, tal vez porque el grado de replicación viral es mayor y por tanto hay más oportunidades de que se produzca una mutación del virus. Se han descrito numerosas alteraciones de aminoácidos, como sustituciones, inserciones y eliminaciones, que confieren la resistencia a la zidovudina (fig. 189-47). El combivir, un preparado combinado, consta de zidovudina y lamivudina. Otro fármaco combinado, el trizivir, consta de zidovudina, lamivudina y abacavir.

*Didanosina* (ddI, 2',3'-didesoxiinosina) fue el segundo fármaco aprobado para el tratamiento de la infección por el VIH, seguido poco tiempo después por la zalcitabina. La didanosina se metaboliza a didesoxiadenosina *in vivo*. Se absorbe mejor en ayunas con un pH gástrico básico. El perfil de toxicidad de la didanosina es muy diferente al de la zidovudina. El principal efecto tóxico de la didanosina es la neuropatía periférica sensitiva y dolorosa, que sobreviene en cerca de 30% de los enfermos tratados con dosis >400 mg/día. En general, la neuropatía desaparece al interrumpir el fármaco y no recidiva en pacientes que son nuevamente expuestos a dosis inferiores. Con dosis mayores que las utilizadas hoy en día aparece pancreatitis en casi 10% de los casos, complicación que puede ser letal. La didanosina debe suspenderse en todo individuo que experimente dolor abdominal sugerente de pancreatitis o cuando haya aumento de la amilasa, de la lipasa, o de ambas, así como edema del páncreas en la ecografía. La didanosina está contraindicada en caso de antecedentes de pancreatitis, independientemente de su etiología. Se ha observado una elevada incidencia de toxicidad relacionada con la didanosina, cuando se utiliza en combinación con estavudina, hidroxiurea, ribavirina o tenofovir.

*Zalcitabina* (ddC; 2',3'-didesoxicitidina) rara vez se usa hoy en día para el tratamiento de pacientes con infección por el VIH y en 2006 se interrumpió su comercialización en Estados Unidos. Probablemente sea el más débil de los análogos de los nucleósidos

**Nucleósidos o nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa**



**Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos**

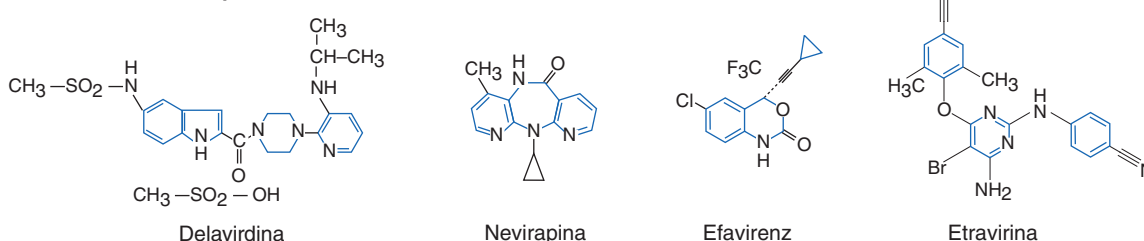
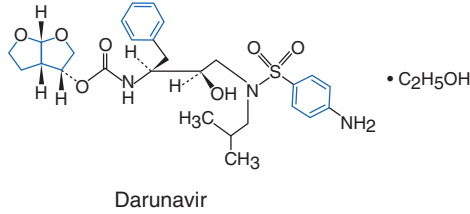
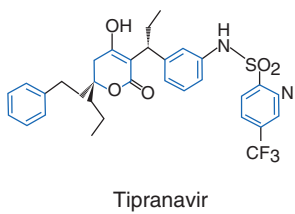
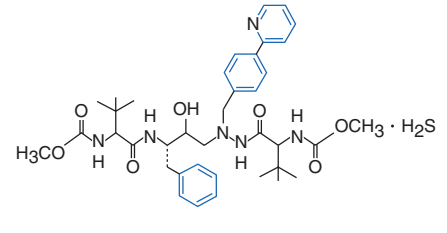
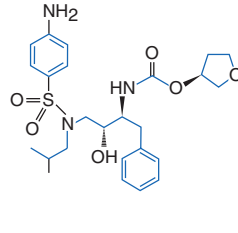
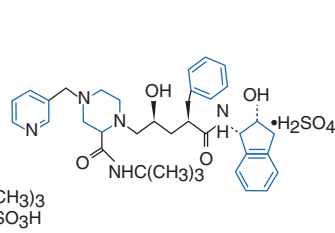
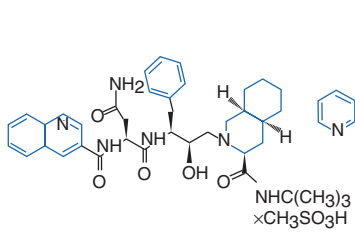
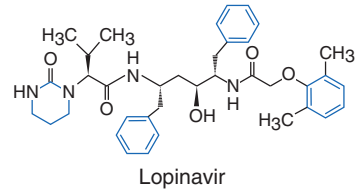
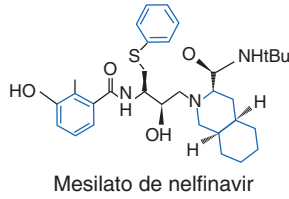
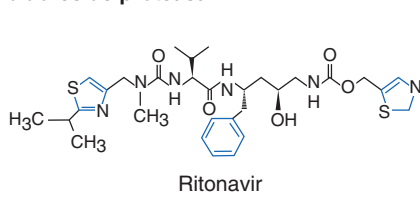
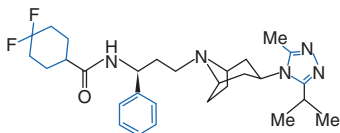
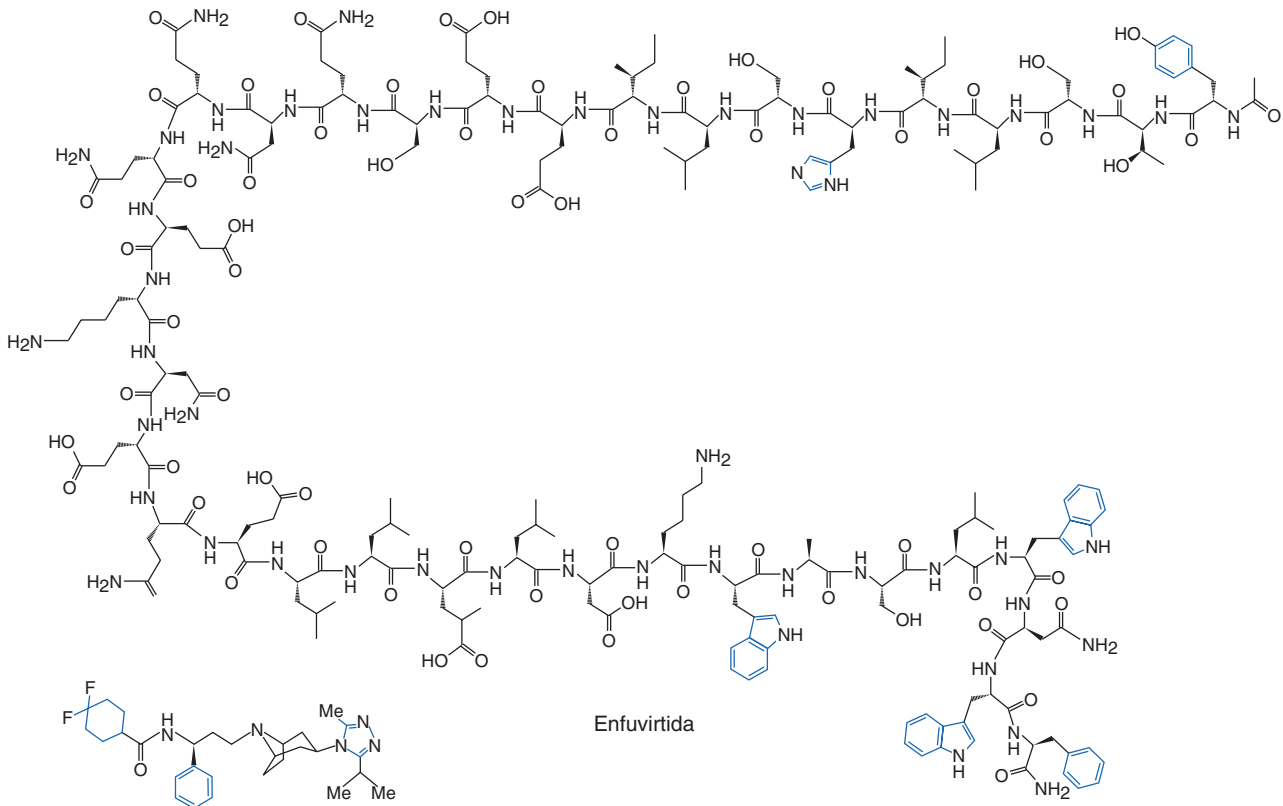


Figura 189-46 Estructuras moleculares de los antirretrovirales.

## Inhibidores de proteasa



## Inhibidores de la entrada



## Inhibidor de la integrasa

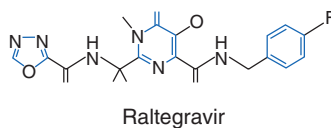


Figura 189-46 (Continuación)

**MUTACIONES EN EL GEN DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA RELACIONADAS CON RESISTENCIA A LOS INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA**

**Nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa (nRTI)**

Resistencia múltiple a nRTI: complejo de inserción 69 (afecta a todos los nRTI aprobados a la fecha por la FDA estadounidense)

M	A	▼	K					L	T	K
<b>41</b>	<b>62</b>		<b>69</b>	<b>70</b>				<b>210</b>	<b>215</b>	<b>219</b>
L	V	Inserción R						W	Y	Q
								F	E	

Resistencia múltiple a nRTI: complejo 151 (involucra a todos los nRTI aprobados en la actualidad por la US FDA, excepto tenofovir)

	A		V	F		F	Q			
	<b>62</b>		<b>75</b>	<b>77</b>		<b>116</b>	<b>151</b>			
	V		I	L		Y	M			

Resistencia múltiple a nRTI: mutaciones relacionadas con el análogo de la timidina (TAM, afecta a todos los nRTI aprobados a la fecha por la FDA estadounidense)

M		D	K					L	T	K
<b>41</b>		<b>67</b>	<b>70</b>					<b>210</b>	<b>215</b>	<b>219</b>
L		N	R					W	Y	Q
								F	E	

		K	L		Y	M				
Abacavir		<b>65</b>	<b>74</b>		<b>115</b>	<b>184</b>				
		R	V		F	V				
Didanosina		<b>65</b>	<b>74</b>							
		R	V							
Emtricitabina		<b>65</b>				<b>184</b>				
		R				V				
						I				
Lamivudina		<b>65</b>				<b>184</b>				
		R				V				
						I				
Estavudina	M	K	D	K				L	T	K
	<b>41</b>	<b>65</b>	<b>67</b>	<b>70</b>				<b>210</b>	<b>215</b>	<b>219</b>
	L	R	N	R				W	Y	Q
								F	E	
Tenofovir		<b>65</b>	<b>70</b>							
		R	R							
Zidovudina	M		D	K				L	T	K
	<b>41</b>		<b>67</b>	<b>70</b>				<b>210</b>	<b>215</b>	<b>219</b>
	L		N	R				W	Y	Q
								F	E	

**Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI)**

Efavirenz				L	K	K	V	V		Y	Y	G		P
				<b>100</b>	<b>101</b>	<b>103</b>	<b>106</b>	<b>108</b>		<b>181</b>	<b>188</b>	<b>190</b>		<b>225</b>
				I	P	N	M	I		C	L	S		H
										I	A			
Etravirina		V	A	L	K	V		E		V	Y	G		M
		90	98	100	101	106		138		179	181	190		230
		I	G	I	E	I		A		D	C	S		L
					H			G		F	I	A		
					P			K		T	V			
Nevirapina		L	K	K	V	V				Y	Y	G		
		<b>100</b>	<b>101</b>	<b>103</b>	<b>106</b>	<b>108</b>				<b>181</b>	<b>188</b>	<b>190</b>		
		I	P	N	A	I				C	C	A		
					M					I	L			
											H			

**Figura 189-47 Sustituciones de aminoácidos que confieren resistencia a los fármacos antirretrovirales.** En el caso de cada residuo aminoácido, la letra situada por arriba de la barra indica el aminoácido relacionado con el virus de tipo silvestre y la letra o las letras por debajo indican la sustitución o las sustituciones que confieren resistencia viral. El número indica la posición de la mutación en la proteína. No se señalan las mutaciones seleccionadas por los inhibidores de la proteasa en los sitios de segmentación Gag porque aún no se ha definido por completo su contribución a la resistencia. La sigla HR1 indica la primera héptada de repetición, NAM indica las mutaciones relacionadas con nRTI (nRTI-associated mutations), nRTI indica el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleosídica, NNRTI indica el inhibidor de la transcrip-

tasa inversa no nucleosídica y PI indica los inhibidores de la proteasa. Abreviaturas de los aminoácidos: A, alanina; C, cisteína; D, aspartato; E, glutamina; F, fenilalanina; G, glicina; H, histidina; I, isoleucina; K, lisina; L, leucina; M, metionina; N, asparagina; P, prolina; Q, glutamina; R, arginina; S, serina; T, treonina; V, valina; W, triptófano; Y, tirosina. (Reimpresión con autorización de International AIDS Society-USA. Johnson VA, Brun-Vézinet F, Clotet B, Günthard HF, Kuritzkes DR, Pillay D, Schapiro JM, and Richman DD: Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1, Diciembre 2010. Topics in HIV Medicine. B:156-163, 2010. Notas para el usuario, e información adicional disponible en [www.iasusa.org](http://www.iasusa.org).)



MUTACIONES EN EL GEN DE LA PROTEASA RELACIONADAS CON RESISTENCIA A INHIBIDORES DE LA PROTEASA

Atazanavir +/-ritonavir	L 10	G 16	K 20	L 24	V 32	L 33	E 34	M 36	M 46	G 48	I 50	F 53	I 54	D 60	I 62	I 64	A 71	G 73	V 82	I 84	I 85	A 88	L 90	I 93
	I F V C	E M I T V	R I	I	I F V	Q L V	I L	I	L	V	L L Y	L V M T A	I	E V	L M V	V I T L	A C S T A	V L V I	A T F I	V V S	M M	S M	L L	I M
Fosamprenavir/ ritonavir	L 10				V 32				M 46	I 47	I 50	I 54					T 73	L 76	V 82	I 84			L 90	
	F I R V				I				I L	V	V	L V M					S V	V	A F S T	V			M	
Darunavir/ ritonavir	V 11				V 32	L 33			I 47		I 50	I 54					T 74	L 76		I 84			L 89	
	I				I F			V	V	V	M L					P V	V	V	V	V			V	
Indinavir/ ritonavir	L 10	K 20	L 24		V 32		M 36		M 46				I 54				A 71	G 73	L 76	V 77	V 82	I 84	L 90	
	I R V	M R	I		I	I		I L				V				V T	S A	V I	V I	A F T	V		M	
Lopinavir/ ritonavir	L 10	K 20	L 24		V 32	L 33			M 46	I 47	I 50	F 53	I 54				L 63	A 71	G 73	L 76	V 77	V 82	I 84	L 90
	F I R V	M R	I		I F			I L	V A	V	V L	L V L A M T S					P T	V S	V V	A F T S	V		M	
Nelfinavir	L 10			D 30			M 36		M 46								A 71		V 77	V 82	I 84	N 88	L 90	
	F I			N		I		I L									V T		I A F T S	V D S			M	
Saquinavir/ ritonavir	L 10		L 24							G 48			I 54		I 62		A 71	G 73	V 77	V 82	I 84		L 90	
	I R V		I						V	V		V L		V	V	V T	S	S	I A F T S	V			M	
Tipranavir/ ritonavir	L 10				L 33	M 36		K 43	M 46	I 47			I 54	Q 58		H 69		T 74		V 82	N 83	I 84	L 89	
	V				F I L V		T	L V	L V	V		A M V	E		K R	P		P	L D V	V			M	

MUTACIONES EN EL GEN DE LA ENVOLTURA RELACIONADAS CON LA RESISTENCIA A LOS INHIBIDORES DE LA ENTRADA

Enfuvirtida				G 36	I 37	V 38	Q 39	Q 40	N 42	N 43
				D S	V A M E	R H			T D	
Maraviroc	ACTIVIDAD LIMITADA A PACIENTES CON VIRUS R5									

MUTACIONES EN EL GEN DE LA INTEGRASA RELACIONADAS CON RESISTENCIA A LOS INHIBIDORES DE LA INTEGRASA

Raltegravir		E 92		Y 143	Q 148		N 155
		Q		R H C	H K R		H

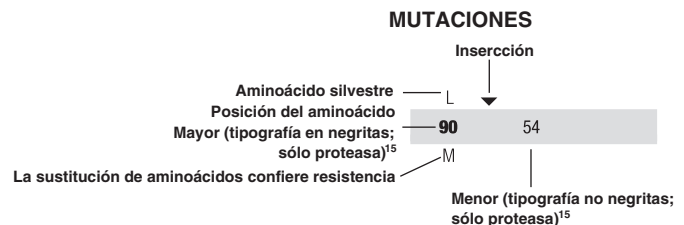


Figura 189-47 (Continuación)

aprobados para el tratamiento de esta infección. Su principal efecto tóxico es la pancreatitis.

*Estavudina* (d4T; 2',3'-didehidro-3'-desoxitimidina) fue el cuarto fármaco autorizado para el tratamiento de la infección por VIH. Al igual que zidovudina, estavudina es un análogo de la timidina. Estos dos fármacos son antagonistas *in vitro* e *in vivo* y no deben utilizarse combinados. La estavudina se ha asociado con mayor incidencia de toxicidad mitocondrial que otros análogos nucleósidos autorizados. Los principales efectos tóxicos de la estavudina incluyen neuropatía periférica, lipoatrofia, acidosis láctica y esteatosis hepática.

*Lamivudina* (3TC; 2',3'-didesoxi-3'-tiacitidina) es el quinto análogo nucleósido autorizado en Estados Unidos. Es el enantiómero negativo de un análogo dideoxi de la citidina. En la práctica actual, lamivudina tiene relación estrecha con el fármaco emtricitabina y es un elemento frecuente de muchos regímenes combinados que se emplean a la fecha. Estos dos fármacos y el inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa, tenofovir (véase más adelante) también tiene actividad contra el virus de la hepatitis B. Por tal razón pueden observarse cuadros de hepatitis en pacientes coinfectados que inician o interrumpen estos fármacos por aspectos de confusión de los efectos directos del tratamiento y por un posible cuadro de IRIS (véase antes). A fin de evitar el desarrollo de cepas resistentes de VIH, estos fármacos nunca deben utilizarse como monoterapia para el tratamiento de la hepatitis B en pacientes con infección por VIH. La lamivudina se encuentra disponible sola o en fármacos combinados, lo que incluye a zidovudina, abacavir o ambos (cuadro 189-21). Una de las razones para la excelente sinergia entre la lamivudina y otros análogos de los nucleósidos puede ser que las cepas del VIH resistentes a la lamivudina (sustitución M184V) parecen ser más sensibles a otros nucleósidos, lo que dificulta el desarrollo de una resistencia doble. Además, existen indicios de que las cepas de VIH 3TC-resistentes a la lamivudina pueden ser menos virulentas y tener menor capacidad para generar nuevos mutantes que las cepas del VIH 3TC-sensibles a este fármaco. La lamivudina se encuentra entre los análogos de los nucleósidos mejor tolerados y con menos toxicidad.

*Emtricitabina* (FTC; 5-fluoro-1-(2R,5S)-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolán-5-il]citosina) es el enantiómero negativo de un análogo tio (azufrado) de citidina fluorada en la posición cinco. Se ha autorizado su uso en combinación con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en adultos. Comparado con lamivudina es similar en actividad y tiene una semivida más prolongada. Se encuentra disponible ya sea sola o combinada con tenofovir o con tenofovir y efavirenz (cuadro 189-21). Como con la lamivudina, la resistencia a emtricitabina se asocia con la mutación M184V en la transcriptasa inversa. Los virus que muestran mutación K65R en la transcriptasa inversa pueden tener menor susceptibilidad a emtricitabina.

*Abacavir* {(1S,cis)-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purina-9-il]-2-ciclopentano-1-metanol sulfato (sal)(2:1)} es un análogo

carboxílico sintético de la guanosina. Está aprobado para utilizarse con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH-1. Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad en cerca de 4% de los pacientes tratados con este fármaco; los que presentan signos o síntomas de hipersensibilidad como fiebre, erupción cutánea, fatiga y síntomas digestivos deben interrumpir el tratamiento y no reiniciarlo. Se han descrito algunos casos letales de hipersensibilidad al volver a tomar el fármaco, la cual al parecer ocurre con una frecuencia más elevada en pacientes que tienen el HLA-B5701. Se recomienda que antes de iniciar el abacavir se realicen pruebas de detección de HLA-B5701, y que sólo se use como último recurso en pacientes que obtienen resultados positivos en dichas pruebas. Las cepas de VIH resistentes a abacavir también son resistentes a lamivudina, didanosina y zalcitabina. Abacavir se encuentra disponible solo y combinado con lamivudina o con zidovudina y lamivudina.

El *fumarato de disoproxil tenofovir* (9-[(R)-2 [[bis[[[isopropoxycarbonil]oxi]metoxi]fosfinil]metoxi]propil]adenina fumarato (1:1)) es un diéster del fosfonato de nucleósido acíclico análogo del monofosfato de adenosina. Se somete a hidrólisis diestérica para formar tenofovir y es el primer nucleótido análogo autorizado para el tratamiento de la infección por el VIH. Está indicado en combinación con otros antirretrovirales para tratar la infección por el VIH-1. Los aislamientos del VIH que muestran aumento de la resistencia expresan de manera característica una mutación K65R en la transcriptasa inversa y una reducción de tres a cuatro veces en la sensibilidad al tenofovir. Este fármaco se elimina principalmente por el riñón y puede producir un trastorno renal incluyendo un síndrome similar a Fanconi con hipofosfatemia. El tenofovir está contraindicado en pacientes con algún trastorno renal. La administración conjunta con didanosina produce incremento de 60% en las concentraciones de ésta y por este motivo es indispensable ajustar la dosis de didanosina con una vigilancia cuidadosa del individuo si se van a administrar los dos fármacos en combinación. Además, puede reducirse el incremento de linfocitos T CD4+ en pacientes que reciben esta combinación. La administración simultánea de tenofovir con atazanavir produce reducción en las concentraciones de atazanavir y por tanto es necesario añadir dosis bajas de ritonavir (véase más adelante) cuando estos fármacos se utilizan en combinación. El tenofovir se encuentra disponible solo o combinado con emtricitabina o con emtricitabina y efavirenz.

*Nevirapina*, *delavirdina*, *efavirenz* y *etravirina* y *rilpivirina* son inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa de VIH-1. Se autorizaron para su uso en combinación con análogos nucleósidos para el tratamiento de adultos infectados con VIH. Se encuentran disponibles preparaciones que incluyen efavirenz con nevirapina (cuadro 189-21). Dichos fármacos inhiben la transcriptasa inversa al unirse a la región de la enzima fuera del sitio activo y causar cambios en la conformación de la enzima que la tornan inactiva; son activos en concentraciones nanomolares, pero son muy selectivos para la transcriptasa inversa del VIH-1 y no tienen actividad contra VIH-2; cuando se utilizan como monoterapia se asocian con el surgimiento rápido de mutantes resistentes a fármacos (cuadro 189-20; fig. 189-47). El efavirenz y la rilpivirina se administran una vez al día, nevirapina y etravirina cada 12 h y delavirdina tres veces al día. Estos fármacos se asocian con el desarrollo de exantema maculopapular, que suele observarse en las primeras semanas de tratamiento. Es posible mantener el tratamiento a pesar del exantema, pero es importante asegurarse de que no forma parte de una erupción más grave, como el síndrome de Stevens-Johnson, buscando de manera cuidadosa signos de afección de las mucosas, fiebre importante o lesiones dolorosas con descamación.

En los pacientes tratados con nevirapina se ha informado hepatotoxicidad que pone en riesgo la vida e incluso en ocasiones resulta letal, lo que incluye a la hepatitis colestática y fulminante, a la necrosis hepática y a la insuficiencia hepática. Se cree que es más común en mujeres con recuentos altos de linfocitos T CD4+. Muchos pacientes tratados con efavirenz notan sensación de mareo ligero o vértigo después del inicio del tratamiento. Algunos pueden referir sueños vívidos. Tales síntomas tienden a desaparecer después de

**CUADRO 189-21** Preparaciones combinadas de fármacos antirretrovirales

Nombre	Combinación
Combivir	Zidovudina + lamivudina
Epzicom	Zidovudina + abacavir
Trizivir	Zidovudina + lamivudina + abacavir
Truvada	Tenofovir + emtricitabina
Atripla	Tenofovir + emtricitabina + efavirenz
Triomune <sup>a</sup>	Estavudina + lamivudina + nevirapina

<sup>a</sup> No autorizado en Estados Unidos.

varias semanas de tratamiento. Además de las dificultades con el sueño, el tomar efavirenz al ir a la cama por las noches puede reducir los efectos secundarios; puede causar daño fetal cuando se administra durante el primer trimestre del embarazo. En mujeres en edad fértil deben realizarse pruebas de embarazo antes de iniciar efavirenz. Éste se utiliza con frecuencia en combinación con dos análogos nucleósidos como parte de los regímenes iniciales de tratamiento. La etravirina es un derivado de la diarilpirimidina que a la fecha se encuentra disponible para el tratamiento de infección por VIH en combinación con otros fármacos. A diferencia de otros inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, que presentan resistencia cruzada, etravirina puede ser activa contra cepas de VIH que son resistentes a otros inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa. Entre sus efectos secundarios se encuentran exantema, cefalea, náusea y diarrea. La rilpivirina es eficaz contra una gran variedad de virus NNRTI, tiene eficacia comparable a la de efavirenz y causa menos problemas por exantema o trastornos del sistema nervioso central.

Los inhibidores de la proteasa de VIH-1 (saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, lopinavir/ritonavir, atazanavir, tipranavir y darunavir) constituyen la mayor parte de los fármacos disponibles para el tratamiento antirretroviral. Cuando se utilizan como parte de un régimen inicial en combinación con inhibidores de la transcriptasa inversa, estos fármacos han demostrado su capacidad para suprimir la replicación del VIH a menos de 50 copias/ml en la mayoría de los pacientes, por un mínimo de cinco años. Como sucede con los inhibidores de la transcriptasa inversa, la monoterapia puede generar una resistencia rápida a los inhibidores de la proteasa, por lo que deben emplearse como parte de los regímenes combinados. En la figura 189-47 se muestra un resumen de las mutaciones resistentes conocidas para los inhibidores de la transcriptasa inversa y la proteasa.

El *saquinavir* fue el primer inhibidor de la proteasa del VIH-1 autorizado. Por lo común se administra con dosis bajas de ritonavir para obtener concentraciones terapéuticas. El saquinavir es metabolizado por el sistema del citocromo P450, pero el tratamiento con ritonavir neutraliza la actuación de este sistema. Así pues, cuando ambos fármacos se administran juntos, existe más posibilidades de que se eleven las concentraciones de saquinavir. La utilización de dosis bajas de ritonavir para impulsar la farmacodinamia de otros productos se ha convertido en una estrategia bastante frecuente en el tratamiento del VIH. El saquinavir se encuentra entre los inhibidores de proteasa mejor tolerados.

El *ritonavir* fue el primer inhibidor de la proteasa que demostró su eficacia clínica. En un estudio, 1 090 pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ <100/μl fueron distribuidos al azar para recibir placebo o ritonavir junto con cualesquiera de los otros medicamentos autorizados; los que recibieron ritonavir mostraron una reducción de la incidencia acumulada de progresión clínica o muerte de 34 a 17%. La mortalidad descendió de 10.1 a 5.8%. La tolerancia del ritonavir es escasa cuando se administra en dosis completas y entre sus principales efectos secundarios destacan las náusea, diarrea, dolor abdominal y parestias peribucuales. Presenta gran afinidad por diversas isoformas del citocromo P450 y su administración puede dar lugar a grandes incrementos en las concentraciones plasmáticas de los fármacos que se metabolizan por esta vía, como el saquinavir, indinavir, antibióticos macrólidos, *R*-warfarina, ondansetrón, rifabutina, la mayor parte de los antagonistas de calcio, los glucocorticoides y algunos de los citostáticos utilizados para el tratamiento del sarcoma de Kaposi y linfomas. Asimismo, el ritonavir puede aumentar la actividad de las glucuroniltransferasas, reduciendo por tanto las concentraciones de fármacos metabolizados por esta vía. Se tiene precaución cuando se prescriben fármacos adicionales a pacientes que reciben inhibidores de proteasa en general y ritonavir en particular. Como ya se ha mencionado, la potenciación de la farmacodinamia que provoca el ritonavir con dosis tan bajas como 100 a 200 mg dos veces al día se utiliza a menudo en el caso de la infección por el VIH para obtener regímenes más convenientes. Por ejemplo, cuando se administra una dosis baja de ritonavir,

se pueden administrar dos veces al día con el estómago lleno el saquinavir y el indinavir.

El *indinavir* fue el primero de estos inhibidores que se utilizó en asociación con dos nucleósidos. La combinación de zidovudina, lamivudina e indinavir fue la primera “combinación triple” que demostró un efecto llamativo sobre la replicación del VIH. Los principales efectos secundarios del indinavir son la nefrolitiasis (en 4% de los pacientes) y la hiperbilirrubinemia indirecta asintomática (en 10%). Se metaboliza principalmente en el hígado, por lo que se debe reducir la dosis en caso de cirrosis. Las concentraciones de indinavir disminuyen durante el tratamiento concomitante con rifabutina, efavirenz o nevirapina y se incrementan con el tratamiento simultáneo con cetoconazol, delavirdina o ritonavir. Las dosis deben modificarse de manera apropiada en estas circunstancias (cuadro 189-20).

El *nelfinavir* se aprobó en 1997 y el *amprenavir* en 1999 para el tratamiento de la infección por VIH en los casos adultos o pediátricos justificados. Como sucedió con la mayor parte de los antirretrovirales modernos, dichas autorizaciones se basaron en estudios con testigos, con asignación al azar que demostraron disminución en las concentraciones plasmáticas del RNA del VIH y aumentos del recuento de linfocitos T CD4+. Ambos fármacos poseen un perfil de resistencia exclusivo. La resistencia al nelfinavir se ha asociado con la sustitución D30N en el gen de la proteasa. Los virus que albergan esta única mutación conservan la sensibilidad frente a otros inhibidores de la proteasa. Por tal razón, se sugirió que nelfinavir es un buen inhibidor de la proteasa para su uso inicial, pero el entusiasmo disminuyó porque los datos de estudios clínicos de 48 semanas de duración demuestran mejor eficacia antiviral de nelfinavir que con lopinavir/ritonavir, fosamprenavir o efavirenz. La resistencia a los inhibidores de la proteasa por lo común implica múltiples sustituciones de aminoácidos y reducción de la susceptibilidad entre la clase farmacológica. La resistencia a amprenavir se asocia con una sustitución en el aminoácido 50 (I50V). Nelfinavir y amprenavir se asocian con efectos secundarios gastrointestinales. Casi 1% de los pacientes que reciben amprenavir ha experimentado reacciones cutáneas graves y que ponen en riesgo la vida. Una desventaja adicional del amprenavir es que la formulación original requiere que el paciente tome ocho cápsulas grandes dos veces al día. Este fármaco se ha sustituido en gran medida por fosamprenavir (véase más adelante).

*Fosamprenavir* se autorizó en 2003 para el tratamiento de infección por VIH en combinación con otros fármacos antirretrovirales. Es un profármaco de amprenavir que se convierte con rapidez a amprenavir por acción de las fosfatasa celulares. Se administra en tabletas de 700 mg. La dosis recomendada es de 1 400 mg cada 12 h o 700 mg cada 12 h en combinación con ritonavir, 100 mg cada 12 h o bien, 1 400 mg una vez al día con ritonavir, 200 mg una vez al día. Como se mencionó antes, se ha demostrado que el refuerzo de la actividad de ritonavir y fosamprenavir es comparable con lopinavir/ritonavir y efavirenz en regímenes combinados.

*Lopinavir/ritonavir* (Kaletra) es una combinación de dosis fija de inhibidores de la proteasa con lopinavir (200 mg) y ritonavir (50 mg). En el año 2000 se autorizó para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos y en niños en combinación con otros fármacos.

Su principal ventaja es que combina el incremento del efecto farmacológico con dosis bajas de ritonavir con un segundo inhibidor de la proteasa en una sola cápsula. En un estudio clínico con asignación al azar y grupo testigo, se encontró que esta combinación era superior a nelfinavir. Su principal complicación son las molestias gastrointestinales y la hiperlipidemia.

*Atazanavir* es un azapéptido inhibidor de la proteasa de VIH-1 que se autorizó para su uso en el año 2003, tiene la ventaja de no producir incremento en las concentraciones de colesterol total y triglicéridos en comparación con otros inhibidores de la proteasa. Esto se acompaña del hecho de que puede administrarse en un esquema de dosis única al día, lo que ha hecho que atazanavir sea un componente común de regímenes iniciales de tratamiento.



Atazanavir se asocia con aumento en las concentraciones séricas de bilirrubina y la prolongación del intervalo PR en el trazo electrocardiográfico (ECG). Han surgido cepas resistentes a atazanavir en individuos sin exposición previa a tratamiento, los cuales con frecuencia portan la sustitución I50L. En algunas circunstancias esta mutación se asocia con incremento de la sensibilidad a otros inhibidores de la proteasa. Atazanavir requiere un pH gástrico ácido para su absorción y está contraindicado su uso en combinación con inhibidor de la bomba de protones por las preocupaciones relacionadas con la absorción; es un inhibidor del citocromo P3A y su uso se asocia con incremento en las concentraciones de antagonistas de los conductos de calcio, antibióticos macrólidos, inhibidores de la reductasa de hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) y sildenafil. Las concentraciones de atazanavir son más bajas en presencia de tenofovir o efavirenz. En tales situaciones, las concentraciones de atazanavir deben reforzarse con el uso de ritonavir en dosis bajas.

*Tipranavir* es un inhibidor de la proteasa de VIH no peptídico; en el año 2005 se autorizó su uso en combinación con 200 mg de ritonavir, y está indicado para el tratamiento antirretroviral combinado de la infección por VIH-1 en adultos con tratamiento previo o en aquellos con evidencia de cepas resistentes de VIH-1 a múltiples inhibidores de la proteasa. Tipranavir fue inferior a lopinavir/ritonavir en estudios clínicos con asignación al azar y grupo testigo en pacientes sin tratamiento previo. En dicho estudio, dosis más bajas fueron inferiores, mientras que dosis más elevadas mostraron un mayor grado de hepatotoxicidad. El principal efecto secundario de tipranavir fue la intolerancia gastrointestinal y el exantema cutáneo; este último se observa en casi 10% de los pacientes y puede estar relacionado con un radical de sulfonamida en la molécula. Se han reportado casos de hemorragia intracaneal y reportes de hepatitis clínica y descompensación hepática con la administración simultánea de tipranavir y ritonavir, lo que incluye algunas defunciones. El riesgo de hepatotoxicidad se incrementa en pacientes con coinfección con hepatitis B o C.

*Darunavir* es un inhibidor de la proteasa de VIH no peptídico autorizado en 2006 para su administración simultánea con 100 mg de ritonavir y otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH en adultos que han recibido tratamiento antirretroviral. Esta indicación se basa en el hecho de que los estudios que permitieron su autorización se llevaron a cabo en pacientes con tratamiento previo. En tales estudios, 46% de los pacientes obtuvo reducción en la carga viral de RNA de VIH a menos de 50 copias/ml. Se están llevando a cabo estudios en pacientes sin tratamiento previo. El exantema puede ser un síntoma intenso y se observa en 7% de los pacientes; tal vez esté relacionado con el radical sulfonamídico que contiene la molécula. La intolerancia gastrointestinal y cefalea son los efectos secundarios más frecuentes.

Los *inhibidores de la entrada del virus* actúan al interferir con la unión de VIH con su receptor o correceptor al interferir con el proceso de fusión (véase antes). El primer fármaco en esta clase autorizado fue enfuvirtida (T-20), un inhibidor de la fusión, seguido de *maraviroc* un antagonista de CCR5. Se están llevando a cabo estudios clínicos para diversas moléculas pequeñas adicionales que se unen a los correceptores de VIH-1.

*Enfuvirtida* es un péptido sintético lineal de 36 aminoácidos con el extremo amino terminal acetilado y con un radical carboxamida en el extremo carboxilo terminal. Está compuesto de residuos de L-aminoácidos naturales que interfieren con la fusión del virus y las membranas celulares al unirse a la región HR1 en la subunidad gp41 de la envoltura de VIH-1. Esta unión interfiere con la interacción entre las espirales necesaria para aproximar la envoltura viral y la membrana celular durante el proceso de fusión viral. La enfuvirtida se autorizó en 2003 para el tratamiento de la infección por VIH-1 en combinación con otros antirretrovirales en pacientes que ya habían recibido tratamiento y tenían replicación viral continua a pesar del esquema antirretroviral. La enfuvirtida no tiene actividad contra VIH-2. En las cepas resistentes de VIH muestran cambios en las posiciones de los aminoácidos 36 a 45 de la subunidad gp41. En dos estudios independientes, los pacientes con viremia persistente al

tratamiento previo con fármacos de las tres clases disponibles fueron asignados al azar para recibir un régimen individualizado (basado en los tratamientos previos y el perfil de resistencia) con o sin enfuvirtida. El cambio en las concentraciones plasmáticas de RNA de VIH-1 fue cercano a 1 log (-1.53 en comparación con -0.68) en pacientes asignados al azar para recibir enfuvirtida. Entre los inconvenientes de este fármaco están la necesidad de inyección cada 12 h, la aparición de reacciones en el sitio de la inyección en casi 100% de los pacientes e incremento en la neumonía bacteriana en pacientes que recibieron enfuvirtida en comparación con el grupo testigo (4.68 en comparación con 0.61 eventos por 100 años-paciente) en los estudios de fase III.

*Maraviroc* es un antagonista de CCR5 que interfiere en la unión de VIH con su correceptor; se autorizó en el año 2007 para el tratamiento de la infección por VIH en combinación con otros fármacos en pacientes con tratamiento previo, infectados sólo con virus con tropismo para CCR5 con virus resistente a múltiples fármacos. La licencia se amplió en 2009 para incluir pacientes sin tratamiento previo, infectados por el virus R5. Debe realizarse un análisis de tropismo de correceptores si se considera el uso de maraviroc, con el fin de asegurar que los pacientes potenciales portan el virus R5. En estudios de fase III de pacientes con tratamiento previo asignados al azar para recibir tratamiento óptimo más maraviroc o placebo, 61% de los enfermos asignados al azar al grupo de maraviroc logró concentraciones de RNA de VIH por debajo de 400 copias/ml, en comparación con 28% de los asignados al grupo de placebo. Se ha reportado hepatotoxicidad relacionada con reacción alérgica con el uso de maraviroc. Entre los efectos secundarios más comunes se encuentran mareo por hipotensión postural, tos, fiebre, escalofríos, exantema, mialgias y artralgias y dolor abdominal. Maraviroc es el sustrato de CYP3A y de Pgp y las dosis recomendadas varían en relación con los fármacos tomados en forma simultánea. En combinación con análogos nucleósidos, tipranavir/ritonavir, enfuvirtida, nevirapina o combinaciones de éstos la dosis es de 300 mg cada 12 h. En presencia de inhibidores de CYP3A como la mayor parte de los inhibidores de proteasa, la dosis es de 150 mg cada 12 h y con inductores de CYP3A, efavirenz, la dosis es de 600 mg cada 12 horas.

La clase más nueva de compuestos antirretrovirales son los *inhibidores de la integrasa*. *Raltegravir* es un inhibidor de la integrasa y es el primero de esta clase en ser aprobado. Por ahora, elvitegravir se encuentra en estudios clínicos. Se aprobó en el año 2007 para el tratamiento de la infección con VIH y en combinación con otros fármacos para pacientes que habían recibido tratamiento previo y la aprobación se amplió en 2009 para incluir a los pacientes sin tratamiento previo. Raltegravir exhibe una amplia gama de actividad contra VIH-1 y VIH-2, lo que incluye virus con mutaciones de resistencias múltiples a fármacos de otras clases. Al igual que otros compuestos, la resistencia a raltegravir es consecuencia del acondicionamiento que aparece por la replicación. En dos estudios de fase III, en los cuales se asignaron al azar 436 pacientes con resistencia a tres fármacos antirretrovirales para recibir tratamiento mejorado con raltegravir o para recibir placebo, 76% de los miembros del grupo que recibieron raltegravir logró concentraciones de RNA de VIH <400 copias/ml en comparación con 41% de los pacientes asignados al grupo que recibió placebo. A diferencia de muchos otros fármacos antirretrovirales, el perfil de efectos secundarios de raltegravir es mínimo con efectos secundarios similares a los percibidos para raltegravir y el grupo testigo.

**PRINCIPIOS DE TRATAMIENTO** Los principios de tratamiento para la infección por VIH han sido publicados por un panel de expertos del *US Department of Health and Human Services* como un grupo de trabajo de la *NIH Office of AIDS Research Advisory Council*. Tales principios se resumen en el **cuadro 189-22**. Como se hace evidente en estas guías, no ha sido posible la erradicación de la infección por VIH. En las decisiones terapéuticas se debe tomar en consideración el hecho de que es necesario atender una infección crónica. El tratamiento temprano es la regla general en las enfermedades infeccio-

sas, pero el tratamiento inmediato de cada individuo infectado con VIH al momento del diagnóstico podría no ser prudente, y en las decisiones de tratamiento se debe considerar el equilibrio entre riesgo y beneficio. Los pacientes que inician tratamiento antirretroviral deben estar dispuestos a comprometerse con éste de por vida y es preciso que comprendan bien la importancia del cumplimiento con el régimen prescrito. El valor del cumplimiento se ilustra con la observación de que la interrupción terapéutica se relaciona con aumentos rápidos en la concentración de RNA de VIH, disminución rápida en el recuento de linfocitos T CD4+ y mayor riesgo de progresión clínica. Parece razonable asumir que las complicaciones relacionadas con el tratamiento antirretroviral pueden reducirse con un régimen diseñado para llevar al mínimo la exposición a los fármacos en cuestión, pero todos los esfuerzos para llevar a cabo esto se han asociado, en forma paradójica, con incremento en los sucesos adversos graves en pacientes asignados al azar a grupos de tratamiento intermitente, lo que sugiere que algunos acontecimientos adversos graves “no relacionados con el sida” como infarto miocárdico y apoplejía pueden estar asociados con la replicación del VIH. Así, a menos que existan contraindicaciones por la toxicidad, los pacientes que inician cART deben continuarlo.

A la fecha, una conducta razonable es iniciar cART en todo individuo con síndrome agudo por VIH, en mujeres embarazadas, pacientes con enfermedad sintomática y con enfermedad asintomática con recuentos de linfocitos T CD4+ <350 células/μl (**cuadro 189-23**). Hay estudios clínicos en proceso para establecer el valor de la intervención aun más temprana y algunos expertos iniciarían el cART en todas las personas con VIH. Además, sería deseable administrar un curso terapéutico de seis semanas a los individuos no

#### CUADRO 189-22 Principios de tratamiento de la infección por VIH

1. La replicación continuada del VIH conduce a una lesión del sistema inmunitario y a la progresión al sida.
2. Las concentraciones plasmáticas de RNA del VIH indican la magnitud de la replicación del VIH y la tasa de destrucción de linfocitos T CD4+. Los recuentos de linfocitos T CD4+ indican el grado de competencia del sistema inmunitario en ese momento.
3. La velocidad de progresión de la enfermedad es diferente en cada persona y las decisiones terapéuticas se deben individualizar según las concentraciones plasmáticas de RNA del VIH y los recuentos de linfocitos T CD4+.
4. El objetivo del tratamiento es la supresión máxima de la replicación viral; entre mayor sea la supresión, menos probabilidad de que aparezcan cuasiespecies con resistencias farmacológicas.
5. Las estrategias terapéuticas más eficaces suponen el inicio simultáneo de combinaciones de antirretrovirales eficaces con los que no hayan sido tratados previamente y que no presenten interacciones con los antirretrovirales que ya ha recibido el paciente.
6. Los antirretrovirales empleados en regímenes combinados deben administrarse según la dosis y el calendario más óptimo.
7. La cantidad de fármacos disponible es limitada. Cualquier decisión sobre el tratamiento antirretroviral repercute en las opciones futuras para el paciente.
8. Las mujeres deben recibir el tratamiento antirretroviral óptimo sin importar su estado de gestación.
9. Los mismos principios se aplican a niños y adultos. El tratamiento de los niños infectados por VIH supone una serie de consideraciones farmacológicas, virológicas e inmunológicas exclusivas.
10. El cumplimiento por parte del paciente constituye un aspecto importante para asegurar el efecto máximo de un régimen determinado. Los regímenes más simples son los más fáciles de cumplir por parte del enfermo.

**Fuente:** modificado a partir de *Principles of Therapy of HIV Infection*, USPHS y la Fundación Henry J. Kaiser Family.

#### CUADRO 189-23 Indicaciones para el inicio del tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por VIH

- I. Síndrome de infección aguda
- II. Infección crónica
  - A. Enfermedad sintomática (lo que incluye nefropatía asociada con VIH)
  - B. Enfermedades asintomáticas
    1. Recuento de linfocitos T CD4+ <500 células/μl<sup>a</sup>
    2. Embarazo
- III. Profilaxis después de la exposición

<sup>a</sup> Se trata de un tema controvertido. Algunos expertos inician el tratamiento sin importar el recuento de linfocitos T CD4+.

**Fuente:** *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents*, USPH.

infectados justo después de una exposición a VIH de alto riesgo. En este momento se realizan estudios para definir la función de la profilaxis previa a la exposición. Para personas con diagnóstico de una infección oportunista y VIH al mismo tiempo, podría considerarse un retraso de dos a cuatro semanas en el inicio del esquema antirretroviral, periodo en el cual el tratamiento se enfoca en la infección oportunista. Aunque no está demostrado, se postuló que este retraso podría disminuir la gravedad de cualquier síndrome inflamatorio por reconstitución inmunitaria subsiguiente, ya que reduce la carga antigénica de la infección oportunista.

Una vez que se toma la decisión de iniciar el tratamiento, el médico debe decidir qué tipo de fármacos utilizará como primer régimen. La elección de los fármacos no sólo influirá sobre la respuesta inmediata al tratamiento, sino que tendrá implicaciones en las opciones de regímenes terapéuticos futuros. El primer régimen suele ser el más eficaz, porque el virus aún no ha desarrollado una resistencia importante. Como es posible que los pacientes estén infectados con virus que tienen mutaciones para resistencia farmacológica, se recomienda determinar el genotipo viral antes de iniciar el tratamiento a fin de optimizar la selección de los antirretrovirales. Las tres opciones para el tratamiento inicial más utilizadas en la actualidad son dos regímenes terapéuticos diferentes de tres fármacos. El primero utiliza dos análogos de nucleósidos (uno de los cuales suele ser lamivudina o emtricitabina) y un inhibidor de la proteasa. El segundo utiliza dos análogos de nucleósidos y un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa. El tercer régimen emplea un inhibidor de la integrasa (raltegravir) en lugar del inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa. Por desgracia, no existen en la actualidad datos claros sobre los cuales se basen las distinciones entre estos dos enfoques. Luego de instaurar el tratamiento se debe esperar una reducción de 1 log (10 veces) de los valores plasmáticos de RNA del VIH en los primeros uno a dos meses y finalmente una reducción de los valores plasmáticos del RNA del VIH hasta menos de 50 copias/ml en seis meses. En este tiempo se debe elevar el recuento de linfocitos T CD4+ en 100 a 150 células/μl, en forma más marcada durante el primer mes de tratamiento. Luego, debe anticiparse un aumento en el recuento de linfocitos T CD4+ de 50 a 100 células por año hasta que las cifras se aproximen a lo normal. Muchos médicos creen que una indicación para modificar el tratamiento sería la falta de consecución de este objetivo, pero otras razones para cambiar el tratamiento son un descenso persistente del recuento de linfocitos T CD4+, deterioro clínico o toxicidad farmacológica (**cuadro 189-24**). Al igual que sucede con la instauración del tratamiento, su modificación puede tener un impacto duradero sobre las opciones terapéuticas futuras. Cuando se modifica el tratamiento por un fracaso terapéutico (progresión clínica o empeoramiento de los parámetros analíticos), es importante tratar de suministrar un régimen con al menos dos fár-

### CUADRO 189-24 Indicaciones para cambiar el tratamiento antirretroviral en los pacientes con infección por VIH<sup>a</sup>

Descenso inferior a 1 log del RNA del VIH en plasma a las 4 semanas de haber iniciado el tratamiento

Importante incremento (definido por un aumento al triple o más) reproducible desde el nadir del valor plasmático del RNA del VIH no atribuible a infecciones concomitantes, vacunas o metodología de la prueba

Cantidad de linfocitos T CD4+ disminuyendo de manera persistente

Deterioro clínico

Efectos adversos

<sup>a</sup> En términos generales, un cambio debe suponer, al menos, la instauración de dos fármacos que puedan ser eficaces en un paciente determinado. Una excepción es el cambio realizado para tratar un efecto tóxico, en cuyo caso lo más razonable es realizar un solo cambio.

**Fuente:** *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents*, USPHS.

macos nuevos. Esta decisión puede ser guiada por pruebas de resistencia (véase más adelante). Cuando la modificación obedece a una toxicidad farmacológica, lo más prudente sería cambiar un solo fármaco. Es posible que la solución a una toxicidad farmacológica sea interrumpir todo el tratamiento durante un tiempo para poder distinguirla de la progresión de la enfermedad. Dicha toxicidad suele empezar a mostrar signos de inversión en una a dos semanas. Antes de modificar un régimen terapéutico por un fracaso farmacológico es muy importante verificar que el paciente ha cumplido el régimen prescrito. Como ocurre al instaurar el tratamiento, cuanto más simple sea éste más fácil le resultará al paciente cumplirlo. Los valores plasmáticos de RNA del VIH y el recuento de linfocitos T CD4+ se deben vigilar cada tres o cuatro meses durante el tratamiento y con mayor frecuencia si se está considerando una modificación del régimen o inmediatamente después de haberla realizado.

En un intento por encontrar un régimen terapéutico óptimo, puede tratarse de medir la susceptibilidad a los fármacos antirretrovirales mediante la determinación del genotipo o el fenotipo de las cuasiespecies de VIH y el establecimiento de la dosis adecuada mediante la medición de las concentraciones de los fármacos. El genotipo se obtiene mediante la secuenciación de didesoxinucleótidos, la hibridación de pieza de DNA o los análisis de sondas. Los análisis de fenotipo por lo común miden la actividad enzimática viral en presencia o ausencia de diferentes concentraciones de distintos fármacos y también se ha utilizado para establecer el tropismo con los correceptores. Estos análisis por lo general detectan cuasiespecies que se presentan con una frecuencia  $\geq 10\%$ . La participación precisa de las pruebas de resistencia del tratamiento de pacientes con infección por VIH no está clara. En general se recomienda que las pruebas de resistencia se utilicen en la selección del tratamiento inicial en situaciones donde el riesgo en transmisión de virus resistente es alta (como en Estados Unidos y Europa) y para decidir la aplicación de los regímenes para pacientes con fracaso terapéutico. Las pruebas de resistencia pueden ser de particular utilidad para diferenciar virus resistentes a fármacos como consecuencia de la falta de apego terapéutico. Por la rápida velocidad a la cual los virus resistentes a fármacos se transforman al tipo silvestre, se recomienda que se realicen pruebas de resistencia en caso de fracaso terapéutico mientras el paciente aún continúa con el régimen terapéutico fallido. Puede emplearse también la medición de las concentraciones séricas del fármaco para ajustar el tratamiento individual. Se emplea el cociente inhibidor, que se define como la concentración sanguínea mínima/IC<sub>50</sub> del virus del paciente a fin de determinar la idoneidad de la dosificación de un régimen terapéutico determinado. A pesar de los mejores esfuerzos, habrá pacientes con concentraciones altas de replicación viral durante el empleo del mejor tratamiento disponible. Estas personas se beneficiarán con el trata-

miento antirretroviral restante, aunque no logre la supresión completa.

Además de los fármacos autorizados descritos anteriormente, se han evaluado numerosos productos experimentales como posibles tratamientos para la infección por el VIH. Se están desarrollando estrategias terapéuticas que interfieren prácticamente en cualquier paso del ciclo de la replicación del virus (fig. 189-3). Asimismo, en la medida que conoce mejor la función del sistema inmunitario en el control de la replicación viral, se van desarrollando otras estrategias que suelen denominarse “tratamientos de base inmunitaria” que sirven de complemento al tratamiento antiviral. Entre los fármacos antirretrovirales en estudios clínicos iniciales se encuentran otros análogos nucleósidos y nucleótidos, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la fusión, antagonistas de receptores y correceptores e inhibidores de la integrasa así como nuevas estrategias antirretrovirales lo que incluye inhibidores de la maduración y ácidos nucleicos no codificantes. Entre los tratamientos que se valoran en la actualidad y que tienen su base en la inmunidad se encuentran el IFN- $\alpha$ , el trasplante de médula ósea, la transferencia adoptiva de linfocitos modificados de manera genética para que resistan las infecciones o aumenten la inmunidad específica al VIH, la inmunoterapia activa mediante VIH inactivado o sus componentes y las interleucinas 7 y 15.

### VIH Y EL PROFESIONAL SANITARIO

El personal de atención a la salud, en especial quienes atienden a un gran número de pacientes infectados con VIH, tienen un riesgo pequeño, pero definido de infectarse como consecuencia de sus actividades profesionales (véase “Transmisión ocupacional del VIH: personal de atención a la salud y de laboratorio y ambiente de atención de la salud”, antes en este capítulo). El primer caso de transmisión por VIH de un paciente a un trabajador sanitario se reportó en 1984. Existen informes de transmisión laboral del VIH en la mayoría de los países, pero no se cuenta con los datos de vigilancia mundial necesarios para calcular la frecuencia real de este problema.

En Estados Unidos, entre 1981 y 2006, 57 trabajadores de la salud en los que se completaron las investigaciones del caso, tuvieron conversiones serológicas para VIH documentadas después de exposiciones laborales. Las vías de exposición que causaron la infección fueron: 48 percutáneas (punción, lesión cortante); 5 mucocutáneas (mucosas o piel); 2 percutáneas y mucocutáneas; y 2 por vía desconocida. De los 57 profesionales de la salud, 49 se expusieron a sangre infectada con VIH; tres a virus concentrado en el laboratorio; uno a líquido visiblemente sanguinolento; y 4 a un líquido no especificado. Las personas con conversiones serológicas documentadas fueron 19 trabajadores de laboratorio (16 de los cuales eran trabajadores de laboratorio clínico), 24 enfermeras(os), seis médicos, dos técnicos quirúrgicos, un técnico en diálisis y dos trabajadores de mantenimiento. Además, se han informado al menos 140 casos posibles de infección por VIH adquirida por exposición laboral entre personal de salud en Estados Unidos. Se desconoce el número de estos trabajadores que realmente adquirieron su infección a través de una exposición laboral.

Considerados de manera conjunta, los datos disponibles de varios estudios grandes sugieren que el riesgo de infección por VIH después de la exposición percutánea a sangre contaminada es de casi 0.3% y que después de la exposición a una mucosa se aproxima a 0.09%. No obstante han comprobado casos de transmisión del VIH después de la exposición de piel no intacta, no se ha cuantificado de manera precisa el riesgo promedio de transmisión por esta vía, si bien se estima que es menor que el existente en el caso de la exposición de las mucosas. Tampoco se ha cuantificado el riesgo de transmisión después de ocurrida la exposición a líquidos o tejidos distintos a la sangre infectada por el VIH, pero probablemente es mucho menor que el que se corre al exponerse a ésta. El estudio de seroprevalencia realizado sobre 3 420 cirujanos ortopédicos no reveló caso alguno de posible infección profesional, a pesar de que 75% de ellos trabajaba en un área con una prevalencia relativamente elevada de infección por VIH y 39% se había expuesto a sangre de los



pacientes por vía percutánea, habitualmente mediante un pinchazo accidental con la aguja de sutura; por consiguiente, es muy probable que el riesgo de infección por las agujas de sutura sea bastante menor que el de las agujas de extracción de sangre.

La mayor parte de los casos de seroconversión en profesionales sanitarios obedece a pinchazos con agujas contaminadas. Analizando las circunstancias en las que ocurren los pinchazos con aguja, es evidente que si se respetaran las normas recomendadas para manipular los objetos punzantes, se reduciría de forma importante este tipo de accidentes. En este sentido, en uno de los estudios se comprobó que 27% de los pinchazos con agujas era la consecuencia de manipulaciones inadecuadas al desechar la aguja (en más de la mitad de las ocasiones, los pinchazos se produjeron al reintroducir la aguja en su capuchón); 23% ocurrió al tratar de canular una vía intravenosa; 22% durante la extracción de sangre; 16% se asoció con inyecciones intramusculares o subcutáneas y 12% con goteos intravenosos.

Los médicos deben considerar la posible exposición ocupacional a VIH en la atención de urgencias para asegurar el tratamiento oportuno después de la exposición y la posible administración de profilaxis anti-retroviral después de la exposición (PEP, *postexposure prophylaxis*). Las recomendaciones relativas a la profilaxis posterior a la exposición deben tener en cuenta que el riesgo de transmisión del VIH tras una exposición profesional está determinado por diversas circunstancias. En este sentido se han asociado varios factores que aumentan el riesgo de transmisión laboral de la infección por VIH: la profundidad de la lesión, presencia de sangre visible en el instrumental que produjo la exposición, la lesión con un dispositivo que ha estado dentro de una vena o una arteria del paciente que actúa como foco, la enfermedad terminal en el paciente que actúa de foco y la falta de tratamiento antirretroviral después de la exposición en el profesional sanitario. Otra consideración importante cuando se valora el empleo de PEP en trabajadores sanitarios incluye embarazo, sospechado o confirmado, o alimentación al seno materno, la posibilidad de exposición a virus resistentes a fármacos y los efectos tóxicos del régimen PEP. Independientemente de la decisión de usar PEP, la herida debe limpiarse de inmediato y tratarse con un antiséptico. Si se toma la decisión de ofrecer una profilaxis posterior a la exposición, las normas del Servicio de Salud Pública, de Estados Unidos recomiendan: 1) una combinación de dos análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa por cuatro semanas para las exposiciones habituales o 2) una combinación de dos análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa más un inhibidor de la proteasa por cuatro semanas para las exposiciones de alto riesgo o las exposiciones complicadas, aunque la mayoría de los médicos administra el último régimen en todos los casos en los que se decide aplicar un tratamiento. Se cuenta con guías detalladas del *Updated U.S. Public Health Services Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis* (CDC, 2005). El reporte hace énfasis en la importancia del apego terapéutico a PEP cuando esté indicado; la vigilancia de los trabajadores expuestos para mejorar el apego terapéutico a profilaxis después de exposición, vigilancia de efectos adversos (lo que incluye la seroconversión) y la consulta con un experto para el tratamiento de las exposiciones.

Para la consulta del tratamiento de exposiciones ocupacionales a VIH y a otros patógenos transmisibles por sangre, el médico que da tratamiento al individuo con exposición puede llamar a la *National Clinicians' Post-Exposure Prophylaxis Hotline* (PEPline) al 888-448-4911. Este servicio se encuentra disponible las 24 h del día, sin costo (en Internet se encuentra información disponible en [www.nccc.ucsf.edu](http://www.nccc.ucsf.edu)). El apoyo de PEPline es de particular utilidad en situaciones difíciles, por ejemplo, cuando se sospechen cepas del virus de inmunodeficiencia humana resistente a múltiples fármacos o se sospeche que la persona está embarazada.

El profesional sanitario puede reducir al mínimo el riesgo de infección profesional por el VIH siguiendo las normas de los CDC de julio de 1991: observar las precauciones universales, evitar el tratamiento directo del paciente si el profesional sufre lesiones exudativas o una dermatitis supurante y desinfectar y esterilizar los aparatos reutilizables que se emplean en las técnicas con penetración corporal. La premisa fundamental de las precauciones universales consiste en manipular cualquier muestra como si procediera de un sujeto infectado por un patógeno transmitido por la sangre. En este sentido es necesario introducir todas

las muestras en una doble bolsa, utilizar guantes para extraer la sangre y desinfectar inmediatamente con cloro de uso doméstico cualquier derrame que pudiera ocurrir.

Para ilustrar adecuadamente este riesgo pequeño, pero real, para el trabajador sanitario, conviene recordar que cada año mueren casi 200 profesionales sanitarios como consecuencia de una hepatitis B adquirida durante el desarrollo de su profesión. En este caso, la tragedia es que gran parte de estas infecciones o muertes por hepatitis B podría haberse evitado con una aplicación más amplia de la vacuna contra dicho trastorno. El riesgo de sufrir esta enfermedad después del pinchazo con una aguja procedente de un paciente con positividad para el antígeno es muy superior al riesgo de infección por el VIH (véase antes "Transmisión"). Existen numerosos ejemplos de lesiones por pinchazo con aguja en los que el paciente mostraba positividad tanto para la hepatitis B como para el VIH y el profesional sanitario solamente sufrió la infección por el virus de la hepatitis B. Por tal motivo, considerando la elevada prevalencia de hepatitis B entre los enfermos con infección por el VIH, se recomienda a todos los profesionales de la salud que atienden pacientes con infección por VIH que se vacunen contra la hepatitis B.

La tuberculosis es otra infección frecuente en los individuos con infección por VIH que puede transmitirse al profesional sanitario. Por tal motivo, todos los profesionales sanitarios deben conocer su reactividad al PPD, que debe revisarse anualmente, y recibir isoniazida por seis meses si la prueba cutánea es positiva. Además, todos los pacientes en los que se sospeche una tuberculosis deben someterse a aislamiento respiratorio en espera de los resultados del estudio diagnóstico. La tuberculosis se ha convertido en un problema de creciente importancia para los profesionales sanitarios como consecuencia de la aparición de microorganismos resistentes en África a la medicación, sobre todo en los profesionales sanitarios con infección previa por el VIH.

Otro de los problemas más temidos que puede ocurrir en la relación entre los profesionales sanitarios y los enfermos es la transmisión del VIH desde el profesional sanitario infectado a sus pacientes. Este aspecto se aborda bajo el epígrafe "Transmisión ocupacional del VIH: personal de atención a la salud y de laboratorio y ambiente de atención de la salud" antes en este capítulo. En teoría, las mismas medidas de precaución universales que se utilizan para proteger al profesional sanitario del paciente infectado por el VIH también lo harán a la inversa.

### UNA VACUNA PREVENTIVA CONTRA LA INFECCIÓN POR VIH

Dado que es sumamente difícil cambiar la conducta humana, en especial la conducta sexual, una modalidad decisiva para la prevención de la diseminación de la infección por VIH es el desarrollo de vacunas seguras y eficaces. Desde el punto de vista histórico, las vacunas han proporcionado un método seguro, rentable y eficiente para prevenir la enfermedad, incapacidad y muerte por enfermedades infecciosas. Las vacunas exitosas se basan, en su mayor parte, en la suposición de que el cuerpo puede desencadenar una respuesta inmunitaria adecuada al microbio o virus en cuestión durante una infección natural y que la vacuna simula la respuesta natural a dicha infección. Incluso con enfermedades graves como viruela, poliomielitis, sarampión y gripe (influenza), entre otras, el cuerpo en la mayor parte de los casos elimina el agente infeccioso y proporciona protección contra futuras exposiciones. Por desgracia, éste no es el caso con las infecciones por VIH porque la respuesta inmunitaria natural a la infección por VIH es incapaz de eliminar el virus del cuerpo y se han reportado casos de sobreinfección. Algunos de los factores que contribuyen a la naturaleza problemática del desarrollo de la vacuna preventiva de VIH son la gran mutabilidad del virus, el hecho de que la infección puede transmitirse por células con o sin virus, la necesidad de desarrollar inmunidad eficaz en las mucosas y el hecho de que es difícil establecer la correlación precisa de la inmunidad protectora para la infección por VIH. Algunos de los individuos infectados no presentan progresión de la enfermedad a largo plazo (véase antes) y varios individuos han estado expuestos en múltiples ocasiones al virus pero permanecen sin infección; estos hechos sugieren que existen elementos de la respuesta inmunitaria específica contra VIH los cuales tienen la posibilidad de ser protectores.

Los intentos iniciales de desarrollar una vacuna con la proteína de la envoltura gp120 se dirigieron a inducir anticuerpos neutralizantes en

seres humanos con base en la inducción de anticuerpos neutralizantes en primates no humanos. Se desconoce a la fecha la importancia de los análisis de laboratorio; los antisueros producidos no neutralizan las cepas de VIH cultivadas y sometidas a pruebas en células mononucleares de sangre periférica. En este sentido se están llevando a cabo dos estudios de fase 3 en Estados Unidos y Tailandia utilizando proteína gp120 soluble y la vacuna no protegió a voluntarios humanos en la infección por VIH. Varios estudios en simios utilizando vacunas que inducen en forma predominante respuesta inmunitaria celular (linfocitos T) no ha protegido a los animales contra la infección pero ha reducido la viremia inicial después de la infección aguda y ha disminuido de manera transitoria el punto de ajuste viral. La mayor parte de las infecciones de VIH de transmisión sexual ocurre cuando el individuo transmisor experimenta viremia alta durante la fase aguda de la infección por VIH o en etapas avanzadas de la enfermedad, cuando existe una carga viral elevada, por lo que una vacuna que limite la viremia inicial en la infección primaria y reduzca el punto de ajuste viral podría producir beneficios para el individuo y para sus parejas sexuales. Sin embargo, en estudios clínicos dicha “vacuna de linfocitos T” no disminuyó la viremia inicial ni el punto de ajuste viral después del contagio. En fecha reciente se probó una vacuna que utiliza un cebador de poxvirus como vector que expresa varias proteínas virales seguida por un refuerzo con proteína de la envoltura en un estudio con 16 000 personas realizado en Tailandia entre heterosexuales con prevalencia baja, en su mayoría. La vacuna produjo la primera señal positiva, aunque muy modesta, publicada para estudios de vacunas contra VIH, mostró una protección del 31% contra la adquisición de la infección. Es cierto que este resultado no es suficiente justificación para el uso clínico de la vacuna, pero es un primer paso importante en dirección al desarrollo de una vacuna segura y eficaz contra la infección por VIH. El siguiente paso importante es determinar la(s) correlación(es) de la inmunidad que brindó la protección modesta contra la infección.

## PREVENCIÓN

La educación, asesoramiento y modificaciones conductuales son las bases de la estrategia para la prevención de la infección por VIH. Un problema importante en Estados Unidos y en cualquier otra parte es que muchas infecciones se transmiten por personas que no saben que están infectados. Se calcula que del millón de personas en Estados Unidos que están infectados con VIH, casi 25% desconoce su estado lo que podría ocasionar que pusieron en riesgo a otras personas a causa de su propia conducta. En este sentido, los CDC recomendaron en fechas recientes que la prueba de VIH sea parte habitual de la atención médica y que todos los individuos entre 13 y 64 años de edad sean informados de la prueba y se sometan a la misma sin la necesidad de un consentimiento informado. El individuo podría rechazar la prueba, pero si no lo hace, la prueba debe realizarse en forma sistemática. Además de identificar a individuos que podrían beneficiarse del tratamiento antirretroviral, la información recolectada con este método podría servir como la base para los programas de modificación de la conducta, tanto para individuos infectados que desconocen su estado de VIH y que pueden infectar a otros, como para individuos no infectados que llevan a cabo conductas de alto riesgo. El “sexo más seguro” es el método más eficaz para evitar que las personas sexualmente activas no infectadas contraigan la infección y para que las infectadas eviten su diseminación. El único método definitivo para prevenir la transmisión sexual es la abstinencia de la relación sexual. Sin embargo, esto no es factible y, por ello, se recomiendan diversas prácticas relativamente seguras que reducen en forma considerable la posibilidad de contagio de la infección por VIH. Las parejas con una relación sexual monógama que quieran confirmar la seguridad de la misma deben efectuar la prueba de los anticuerpos anti-VIH. Si ambos son negativos debe comprenderse que cualquier desviación de la relación monógama, por cualquiera de los miembros de la pareja, aumenta el riesgo para ambos; por consiguiente, es necesario realizar una discusión abierta sobre la importancia de la sinceridad en este tipo de relación. Cuando se desconoce el estado VIH de uno de los miembros de la pareja o cuando uno de sus miembros es positivo, se puede recurrir a diversas opciones. El uso de preservativos reduce de manera considerable el riesgo de transmisión; se debe recordar que éstos no son eficaces en 100% de los casos para prevenir la transmisión

de la infección del VIH y que cuando se utilizan con fines anticonceptivos muestran un porcentaje de fracaso de casi 10%. La mayor parte de los fracasos de los preservativos se debe a la rotura o a su utilización inadecuada, como es el no emplearlos durante todo el acto sexual. Se prefieren los preservativos que son de látex porque se ha demostrado que el virus se escapa de los preservativos de piel natural. Nunca se deben utilizar geles derivados de la vaselina para lubricar el preservativo, porque aumentan el riesgo de que éste se rompa. Algunos varones que tienen relaciones sexuales con varones practican la felación como una “actividad de bajo riesgo” en comparación con el coito anal. Se debe recordar que la felación receptiva no constituye una práctica sexual segura y que existe documentación clara de transmisión del VIH en ocasiones en las que el único acto sexual realizado era la felación receptiva (véase antes “Transmisión”). Se están buscando activamente microbicidas tópicos para uso vaginal y anal como métodos para evitar la infección cuando no se puede tener confianza en que la pareja masculina emplee el preservativo. En 2010, en un estudio clínico en Sudáfrica se demostró que un microbicida tópico compuesto de 1% de tenofovir en un gel tenía una eficacia de 39% para prevenir la adquisición de VIH en mujeres que practicaban coito vaginal. Tres estudios clínicos en Sudáfrica, Uganda y Kenia mostraron que la circuncisión de varones adultos produce una reducción cercana de 50 a 65% en la adquisición de VIH en el individuo circuncidado. Está claro que este método tiene potencial considerable como estrategia de prevención para la infección por VIH y a la fecha se está considerando, en particular en naciones pobres, como un componente para la prevención de la infección por VIH. En 2010, un estudio de profilaxis previa a la exposición que utilizó dos fármacos (tenofovir más emtricitabina; véase Tratamiento, antes) todos los días en varones no infectados que mantenían relaciones homosexuales y en mujeres transgénicas demostró una eficacia del 44%. Cuando los participantes mantuvieron un alto nivel de cumplimiento del régimen, la protección se elevó a 73%. También en 2010, un estudio demostró que el tratamiento antirretroviral del individuo infectado en una pareja con discordancia para VIH brindaba una protección del 92% al individuo no infectado.

El método más eficaz para prevenir el contagio de la infección por VIH en los adictos a drogas por vía parenteral consiste en abandonar el hábito. Por desgracia, es extraordinariamente difícil lograr este objetivo a menos que el paciente se incorpore a un programa de tratamiento. Para aquéllos que no puedan o no quieran participar en un programa de este tipo y continúen inyectándose droga, la siguiente opción para evitar el contagio de la infección consiste en no compartir las jeringas ni ningún tipo de utensilios. Sin embargo, los factores sociales y culturales que facilitan el uso compartido de los utensilios son complejos y difíciles de evitar. Además, el suministro de jeringas y agujas puede ser escaso. En tales circunstancias, todos los instrumentos deben limpiarse después de su utilización con una solución viricida como hipoclorito sódico no diluido (blanqueador de uso doméstico). Los datos procedentes de algunos estudios indican que los programas de intercambio gratuito de jeringas y agujas disminuyen la transmisión del VIH sin aumentar el consumo de drogas por vía parenteral.

Es importante realizar la prueba del VIH entre todos los consumidores de drogas y asesorarlos para evitar la transmisión del virus a sus parejas sexuales. Este modo de transmisión secundaria y terciaria por la vía heterosexual en zonas de alto nivel de consumo de drogas por vía parenteral ha aumentado en forma considerable en Estados Unidos, en especial entre personas de raza negra (véase antes). Se están llevando a cabo estudios para establecer la seguridad y eficacia de la administración de fármacos antirretrovirales antes y después de la exposición a fin de evitar la infección por el VIH.

La transmisión del VIH a través de la sangre o de hemoderivados disminuyó en gran medida gracias al estudio sistemático de todos los donantes de sangre mediante el análisis tanto para los anticuerpos anti-VIH y ácidos nucleicos y gracias también a la autoexclusión de los sujetos con riesgo de infección por el VIH. Además, los concentrados de los factores de la coagulación se tratan con calor, lo que prácticamente elimina el riesgo para los hemofílicos que los necesitan. En principio se recomiendan las autotransfusiones en lugar de las transfusiones de sangre de otras personas. Sin embargo, las limitaciones logísticas y la imposibilidad de predecir la demanda de la mayor parte de las transfusiones reducen de manera considerable la viabilidad de esta medida. Hoy en

día, el riesgo de quedar infectado por el VIH a causa de una transfusión de sangre contaminada es, aproximadamente, de uno en 1.5 millones de donaciones.

El tratamiento de una madre infectada por el VIH mediante regímenes con fármacos antirretrovirales durante el embarazo y del lactante durante las primeras semanas siguientes a su nacimiento ha resultado de gran eficacia para disminuir de manera impresionante la transmisión del VIH de la madre al hijo. En situaciones como las observadas en ciertos países en desarrollo, en los que las mujeres embarazadas suelen llegar al sistema de asistencia a la salud en trabajo de parto, la administración de un ciclo breve (una dosis del fármaco) del tratamiento antirretroviral a la madre durante el periodo mencionado y al lactante dentro de las 48 h siguientes al nacimiento también ha tenido buenos resultados para disminuir la incidencia de transmisión maternofetal del VIH.

El VIH se puede transmitir a través de la leche materna y del calostro. Impedir la lactancia materna puede ser poco práctico en los países en vías de desarrollo, donde los problemas nutricionales superan claramente el riesgo de contagio del VIH. No obstante, se va reconociendo que la transmisión por la leche materna es la causa de 5 a 15% de las infecciones en lactantes de países en vías de desarrollo que nacieron de madres con infección por el VIH y que tuvieron la fortuna de no infectarse intraparto o periparto. Por tanto, si es posible, debe evitarse la lactancia de una madre infectada incluso en los países en desarrollo. Por desgracia, rara vez se puede evitar (véase antes) y las autoridades sanitarias de la mayor parte de los países subdesarrollados siguen recomendando la lactancia materna a pesar de la posibilidad de transmisión del VIH. La manera más eficaz de evitar la transmisión de VIH de la madre al hijo es tratar a la mujer infectada durante todo el embarazo y continuar el tratamiento en la lactancia y por más tiempo, si el estado clínico de la madre lo amerita. Tal estrategia se ha vuelto muy factible en los últimos años, ya que la disponibilidad del tratamiento antirretroviral en los países en desarrollo ha aumentado como resultado de los diversos programas, como el *President's Emergency Plan for AIDS Relief* (PEPFAR) y el *Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria*, entre otros. En países como Estados Unidos, en donde se dispone con facilidad de leche maternizada embotellada, la lactancia natural está contraindicada en forma absoluta cuando la madre es VIH positiva, incluso si ella recibe tratamiento antirretroviral.

Está claro que para controlar y terminar la pandemia de sida, es indispensable la prevención eficaz. Existen varias modalidades preventivas con efectividad demostrada en varias poblaciones, si se implementan en forma correcta y se cumplen; además hay otras más en estudios clínicos que parecen alentadoras. Es improbable que se obtengan éxitos importantes en la prevención contra VIH con una estrategia unidimensional. Lo que es casi seguro que se requiera son varias versiones de estrategias preventivas combinadas, según la población de que se trate.

## LECTURAS ADICIONALES

- ABDOOL KARIM Q et al: Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science* 329:1168, 2010
- THE ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION: Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: A collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 372:293, 2008
- ARTHOS J et al: HIV-1 envelope protein binds to and signals through integrin  $\alpha 4\beta 7$ , the gut mucosal homing receptor for peripheral T cells. *Nat Immunol* 9:301, 2008
- ATTIA S et al: Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: Systematic review and meta-analysis. *AIDS* 23:1397, 2009
- BAGGALEY RF et al: HIV transmission risk through anal intercourse: Systematic review, meta-analysis and implications for HIV prevention. *Int J Epidemiol* 39:1048, 2010
- et al: Systematic review of orogenital HIV-1 transmission probabilities. *Int J Epidemiol* 37:1255, 2008
- BAILEY RC et al: Male circumcision for HIV prevention in young men in Casuum, Kenya: A randomised controlled trial. *Lancet* 369:643, 2007
- BOILY MC et al: Heterosexual risk of HIV-1 infection per sexual act: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lancet Infect Dis* 9:118, 2009
- BRANSON BM et al: Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR Recomm Rep* 55:1, 2006
- BRENCHLEY JM et al: Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med* 12:1365, 2006
- BRENNER BG et al: High rates of forward transmission events after acute/early HIV-1 infection. *J Infect Dis* 195:951, 2007
- BUCHACZ K et al: AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994–2007: A cohort study. *AIDS* 24:1549, 2010
- CARBONE A et al: HIV-associated lymphomas and gamma-herpesviruses. *Blood* 113:1213, 2009
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: HIV transmission through transfusion—Missouri and Colorado, 2008. *MMWR Recomm Rep* 59:1335, 2010
- : HIV/AIDS Surveillance Report, 2009, 2011. Available at [www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/reports/](http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/reports/)
- : HIV prevalence estimates—United States, 2006. *MMWR Recomm Rep* 57:1073, 2008
- , HEALTH RESOURCES AND SERVICES ADMINISTRATION, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, HIV MEDICINE ASSOCIATION OF THE INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA: Incorporating HIV prevention into the medical care of persons living with HIV. *MMWR Recomm Rep* 52:1, 2003
- CHOHAN B et al: Selection for human immunodeficiency virus type 1 envelope glycosylation variants with shorter V1-V2 loop sequences occurs during transmission of certain genetic subtypes and may impact viral RNA levels. *J Virol* 79:6528, 2005
- CHUN TW et al: Rebound of plasma viremia following cessation of antiretroviral therapy despite profoundly low levels of HIV reservoir: implications for eradication. *AIDS* 24:2803, 2010
- CLERICI M: Beyond IL-17: New cytokines in the pathogenesis of HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS* 5:184, 2010
- COREY L: Synergistic copathogens—HIV-1 and HSV-2. *N Engl J Med* 356:854, 2007
- DAS M et al: Decreases in community viral load are accompanied by reductions in new HIV infections in San Francisco. *PLoS One* 5:e11068, 2010
- DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES PANEL ON ANTIRETROVIRAL GUIDELINES FOR ADULTS AND ADOLESCENTS: *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents*, January, 2011. Updates available at [www.aidsinfo.nih.gov](http://www.aidsinfo.nih.gov)
- DERDEYN CA et al: Envelope-constrained neutralization-sensitive HIV-1 after heterosexual transmission. *Science* 303:2019, 2004
- DONNELL D et al: Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: A prospective cohort analysis. *Lancet* 375:2092, 2010
- DORAK MT et al: Transmission of HIV-1 and HLA-B allele-sharing within serodiscordant heterosexual Zambian couples. *Lancet* 363:2137, 2004
- DUBE MP, SATTTLER FR: Inflammation and complications of HIV disease. *J Infect Dis* 201:1783, 2010
- EPSTEIN JS, HOLMBERG JA: Progress in monitoring blood safety. *Transfusion* 50:1408, 2010
- ESTE JA, TELENTI A: HIV entry inhibitors. *Lancet* 370:81, 2007
- FAUCI AS: The AIDS epidemic—considerations for the 21st century. *N Engl J Med* 341:1046, 1999
- , FOLKERS GK: Investing to meet the scientific challenges of HIV/AIDS. *Health Aff (Millwood)* 28:1629, 2009



- FELLAY J et al: Host genetics and HIV-1: The final phase? *PLoS Pathog* 6:e1001033, 2010
- FOLKERS GK, FAUCI AS: Controlling and ultimately ending the HIV/AIDS pandemic: A feasible goal. *JAMA* 304:350, 2010
- FREIBERG M et al: The association between hepatitis C infection and prevalent cardiovascular disease among HIV-infected individuals. *AIDS* 21:193, 2007
- FRENCH MA et al: Serum immune activation markers are persistently increased in patients with HIV infection after 6 years of antiretroviral therapy despite suppression of viral replication and reconstitution of CD4+ T cells. *J Infect Dis* 200:1212, 2009
- GANCZAK M, BARSS P: Nosocomial HIV infection: Epidemiology and prevention—a global perspective. *AIDS Rev* 10:47, 2008
- GERETTI AM: Epidemiology of antiretroviral drug resistance in drug-naïve persons. *Curr Opin Infect Dis* 20:22, 2007
- GETAHUN H et al: HIV infection-associated tuberculosis: The epidemiology and the response. *Clin Infect Dis* 50:S201, 2010
- GRANT PM et al: Risk factor analyses for immune reconstitution inflammatory syndrome in a randomized study of early vs. deferred ART during an opportunistic infection. *PLoS One* 5:e11416, 2010
- GRANT RM et al: Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 363:2587, 2010
- GRAY RH et al: Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: A randomised trial. *Lancet* 369:657, 2007
- et al: Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda. *Lancet* 357:1149, 2001
- GREENE WC, PETERLIN BM: Charting HIV's remarkable voyage through the cell: Basic science as a passport to future therapy. *Nat Med* 8:673, 2002
- GRULICH AE: Cancer: The effects of HIV and antiretroviral therapy, and implications for early antiretroviral therapy initiation. *Curr Opin HIV AIDS* 4:183, 2009
- GUTIERREZ F et al: Osteonecrosis in patients infected with HIV: Clinical epidemiology and natural history in a large case series from Spain. *J AIDS* 42:286, 2006
- HAASE AT: Targeting early infection to prevent HIV-1 mucosal transmission. *Nature* 464:217, 2010
- : Perils at mucosal front lines for HIV and SIV and their hosts. *Nat Rev Immunol* 5:783, 2005
- HALL HI et al: Estimation of HIV incidence in the United States. *JAMA* 300:520, 2008
- HO DD et al: Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV infection. *Nature* 373:123, 1995
- JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS (UNAIDS): Report on the global AIDS epidemic, 2008.
- : AIDS epidemic update, 2009.
- KAPLAN JE et al: Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. Recommendations from the CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 58:1, 2009. Updates available at [www.aidsinfo.nih.gov](http://www.aidsinfo.nih.gov)
- KEELE BF et al: Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1. *Science* 313:523, 2006
- KITAHATA MM et al: Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 360:1815, 2009
- KULLER LH et al: Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med* 5:e203, 2008
- MALVESTUTTO CD, ABERG JA: Coronary heart disease in people infected with HIV. *Cleve Clin J Med* 77:547, 2010
- MAYER KH, VENKATESH KK: Antiretroviral therapy as HIV prevention: Status and prospects. *Am J Public Health* 100:1867, 2010
- MELLORS JW et al: Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 272:1167, 1996
- MIGUELES SA, CONNORS M: Long-term nonprogressive disease among untreated HIV-infected individuals: Clinical implications of understanding immune control of HIV. *JAMA* 304:194, 2010
- MOFENSON LM: Protecting the next generation—eliminating perinatal HIV-1 infection. *N Engl J Med* 362:2316, 2010
- et al: Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *MMWR Recomm Rep* 58:1, 2009. Updates available at [aidsinfo.nih.gov](http://aidsinfo.nih.gov)
- MOIR S, FAUCI AS: B cells in HIV infection and disease. *Nat Rev Immunol* 9:235, 2009
- MONTANER JS et al: Association of highly active antiretroviral therapy coverage, population viral load, and yearly new HIV diagnoses in British Columbia, Canada: A population-based study. *Lancet* 376:532, 2010
- NEUHAUS J et al: Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J Infect Dis* 201:1788, 2010
- OFFICE OF NATIONAL AIDS POLICY: National HIV/AIDS Strategy. Washington, DC, Office of National AIDS Policy, 2010. Available at [www.whitehouse.gov/onap](http://www.whitehouse.gov/onap)
- PADIAN NS et al: Weighing the gold in the gold standard: Challenges in HIV prevention research. *AIDS* 24:621, 2010
- PANEL ON ANTIRETROVIRAL THERAPY AND MEDICAL MANAGEMENT OF HIV-INFECTED CHILDREN: Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. August 16, 2010. Updates available at [aidsinfo.nih.gov](http://aidsinfo.nih.gov)
- PANEL ON TREATMENT OF HIV-INFECTED PREGNANT WOMEN AND PREVENTION OF PERINATAL TRANSMISSION: Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States, May, 2010. Updates available at [aidsinfo.nih.gov](http://aidsinfo.nih.gov)
- PANLILIO AL et al: Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR Recomm Rep* 54:1, 2005
- PANTALEO G, FAUCI AS: HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature* 362:355, 1993
- PHILLIPS AN et al: The role of HIV in serious diseases other than AIDS. *AIDS* 22:2409, 2008
- PRICE JC, THIO CL: Liver disease in the human immunodeficiency virus-1-infected individual. *Clin Gastroenterol Hepatol* 8:1002, 2010
- RERKS-NGARM S et al: Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med* 361:2209, 2009
- SILVESTRI G et al: Understanding the benign nature of SIV infection in natural hosts. *J Clin Invest* 113:148, 2007
- SMITH DK et al: Antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection-drug use, or other nonoccupational exposure to HIV in the United States: Recommendations from the U.S. Department of Health and Human Services. *MMWR Recomm Rep* 54:1, 2005
- STERLING TR et al: HIV infection-related tuberculosis: Clinical manifestations and treatment. *Clin Infect Dis* 50:S223, 2010
- THE STRATEGIES FOR MANAGEMENT OF ANTIRETROVIRAL THERAPY (SMART) STUDY GROUP: CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 355:2283, 2006
- TAYLOR BS et al: The challenge of HIV-1 subtype diversity. *N Engl J Med* 358:1590, 2008

- THOMPSON MA et al: Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 304:321, 2010
- TRONO D et al: HIV persistence and the prospect of long-term drug-free remissions for HIV-infected individuals. *Science* 329:174, 2010
- U.S. PUBLIC HEALTH SERVICE: Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR Recomm Rep* 50:1, 2001. Updates available at *aidsinfo.nih.gov*
- VAN SIGHEM AI et al: Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals. *AIDS* 24:1527, 2010
- WAWER MJ et al: Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda. *J Infect Dis* 191:1403, 2005
- WEI X et al: Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 373:117, 1995
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO): Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants: Towards universal access. Recommendations for a public health approach, 2010
- : Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Recommendations for a public health approach, 2010
- : Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: Towards universal access. Recommendations for a public health approach, 2010
- : Priority interventions. HIV/AIDS prevention, treatment and care in the health sector, 2010
- , UNITED NATIONS CHILDREN'S FUND (UNICEF), UNAIDS: Towards universal access: Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector—progress report 2010
- ZANCANARO PCQ et al: Cutaneous manifestations of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: An institutional urban clinic experience. *J Am Acad Dermatol* 54:581, 2006
- ZHOU T et al: Structural basis for broad and potent neutralization of HIV-1 by antibody VRC01. *Science* 329:811, 2010
- ZONIOS DI et al: Idiopathic CD4+ lymphocytopenia: Natural history and prognostic factors. *Blood* 112:287, 2010

## CAPÍTULO 190

## Gastroenteritis viral

Umesh D. Parashar  
Roger I. Glass



La gastroenteritis infecciosa aguda es una enfermedad frecuente que afecta a personas de cualquier edad en todo el mundo. Constituye la causa principal de muerte de los niños en los países pobres y origina 1.8 millones de fallecimientos cada año, según los cálculos, así como 10 a 12% de todas las hospitalizaciones infantiles en los países industrializados, como Estados Unidos. Las personas de edad avanzada, en particular las que tienen padecimientos debilitantes, están en riesgo de sufrir complicaciones graves y morir por gastroenteritis aguda. El trastorno en cuestión rara vez causa la muerte en adultos jóvenes sanos, pero ocasiona importantísimos gastos médicos y costos sociales, incluido el tiempo de ausentismo laboral.

Se han identificado algunos virus entéricos como agentes causales importantes en la gastroenteritis infecciosa aguda (cuadro 190-1, fig. 190-1). Si bien casi todos los casos de gastroenteritis viral se deben al virus de RNA, en este capítulo se incluyen los virus de DNA que participan en ciertas ocasiones (p. ej., adenovirus tipos 40 y 41). El cuadro clínico que originan se caracteriza por vómito, diarrea o ambos, de comienzo agudo, que pueden acompañarse de fiebre, náusea, cólicos abdominales, anorexia y malestar general. Como se señala en el cuadro 190-2, algunas características de la gastroenteritis viral permiten diferenciarla de la causada por bacterias. Sin embargo, la sola diferenciación basada en parámetros clínicos y epidemiológicos suele ser difícil y a menudo se necesitan métodos de laboratorio para confirmar el diagnóstico.

## ■ CALICIVIRUS HUMANOS

## Etiología

El virus de Norwalk es la cepa prototípica de un grupo de virus sin cubierta, pequeños (27 a 40 nm), redondos o icosaédricos con características relativamente amorfas en su superficie, al observarlos en el microscopio electrónico. Ha sido difícil clasificar dichos virus, porque no han sido adaptados a cultivos celulares, suelen ser dispersados en escasa cantidad en unos cuantos días y no se dispone de modelos animales para su estudio. La clonación y la diferenciación moleculares han demostrado que los virus en cuestión tienen un genoma con sólo una cadena positiva de RNA de ~7.5 kb de longitud y que poseen una sola proteína propia del virión, con una masa molecular de 60 kDa. Debido a tales características moleculares, hoy día se clasifica a los virus en dos géneros que pertenecen a la familia Caliciviridae: los *norovirus* y los *sapovirus* (que habían recibido los nombres de virus similares a los de Norwalk y de Sapporo, respectivamente).

## Epidemiología



Las infecciones por los calicivirus de Norwalk humanos y otros similares son frecuentes y muchos adultos tienen anticuerpos contra ellos. Los anticuerpos surgen a edades más tempranas en los países en desarrollo (perfil compatible con el supuesto mecanismo de transmisión por vía fecal-oral de los virus). Las infecciones se producen durante todo el año, aunque en climas templados se ha observado un incremento neto en los meses de frío. Los norovirus podrían ser los agentes infecciosos más comunes de la gastroenteritis benigna en la comunidad y afectan a todos los grupos de edad, en tanto que los sapovirus la originan de manera predominante en los niños. Los norovirus son también una de las causas de la diarrea de los viajeros y se han observado brotes en el personal militar destacado en diversas zonas del mundo. Los escasos datos disponibles indican que norovirus también pudiera ser el segundo microorganismo causal más frecuente (después del rotavirus) en niños de corta edad y la causa más común entre los de

mayor edad y los adultos. Por ejemplo, en una valoración detallada de ocho agentes patógenos entéricos en pacientes con gastroenteritis realizada en Inglaterra, 75% de los pacientes contaba por lo menos con un microorganismo patógeno detectable en las muestras fecales y los norovirus tuvieron la prevalencia más alta al hallarse en 36% de los enfermos y 18% de los controles sanos. Se ha identificado también a los norovirus como la causa principal de epidemias de gastroenteritis en el mundo. En Estados Unidos, originan >90% de los brotes de gastroenteritis no bacteriana.

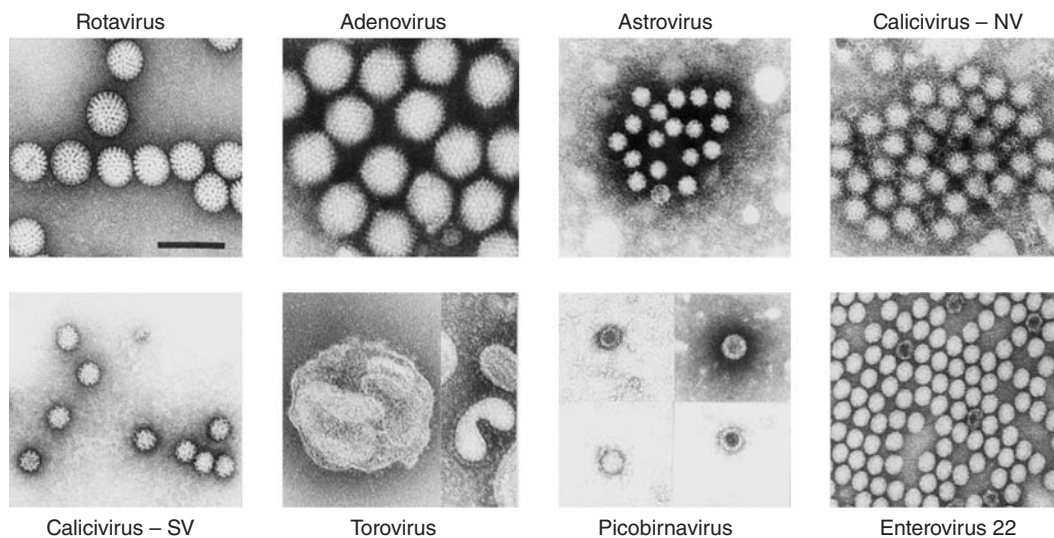
Los virus se transmiten de manera predominante por la vía fecal-oral, pero esto también ocurre a través del vómito. Un inóculo con muy escasos virus puede causar infección, razón por la cual la transmisión puede producirse por aerosoles, por contacto con objetos contaminados y también por contacto directo de una persona con otra. La expulsión de virus y la infectividad alcanzan su nivel máximo en la fase aguda de la enfermedad, pero los estudios en voluntarios inoculados con virus de Norwalk indicaron que el antígeno viral puede ser diseminado por personas infectadas pero asintomáticas y también por individuos sintomáticos antes de manifestar los síntomas e incluso en un lapso de dos semanas después de la curación de la enfermedad.

CUADRO 190-1 Causas virales de gastroenteritis en seres humanos

Virus	Familia	Genoma	Principal grupo de edad en riesgo	Gravedad clínica	Pruebas de detección <sup>a</sup>
Rotavirus del grupo A	Reoviridae	RNA segmentado bicatenario	Niños <5 años de edad	+++	EM, EIA (comercial), PAGE, RT-PCR
Norovirus	Caliciviridae	RNA monocatenario, con transcripción positiva	Todas las edades	++	EM, EIA, RT-PCR
Sapovirus	Caliciviridae	RNA monocatenario, con transcripción positiva	Niños <5 años de edad	+	EM, EIA, RT-PCR
Astrovirus	Astroviridae	RNA monocatenario, con transcripción positiva	Niños <5 años de edad	+	EM, EIA, RT-PCR
Adenovirus (tipos 40 y 41)	Adenoviridae	DNA bicatenario	Niños <5 años de edad	+ / +++	EM, EIA (comercial), PCR

**Abreviaturas:** EIA, enzimoimmunoanálisis; EM, microscopía electrónica (*electron microscopy*); PAGE, electroforesis en gel de poliacrilamida (*polyacrylamide gel electrophoresis*); RT-PCR, reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa (*reverse-transcriptase polymerase chain reaction*).





**Figura 190-1** Agentes virales de la gastroenteritis. NV, norovirus; SV, apovirus.

### Patogenia

No se han identificado los sitios y los receptores celulares exactos en que se fijan las partículas virales. Los datos sugieren que los carbohidratos semejantes a los antígenos de grupos histosanguíneos humanos y que aparecen en el epitelio gastroduodenal de personas con el fenotipo secretor pueden actuar como ligandos para que se fije el virus de Norwalk. Estudios adicionales deben dilucidar en mayor detalle las interacciones entre norovirus y carbohidratos, incluidas las posibles varia-

ciones específicas de cada cepa. Después de la infección de los voluntarios, surgieron lesiones reversibles en la porción superior del yeyuno, con ensanchamiento y aplanamiento de las vellosidades, acortamiento de las microvellosidades, vacuolación del epitelio de superficie, hiperplasia de las criptas e infiltración de la lámina propia por polimorfonucleares y linfocitos. La lesión persiste, como mínimo, durante cuatro días después de la desaparición de los síntomas y conlleva malabsorción de carbohidratos y grasas y una menor cantidad de las enzimas en el

### CUADRO 190-2 Características de la gastroenteritis causada por agentes virales y bacterianos

Signo	Gastroenteritis viral	Gastroenteritis bacteriana
Entorno	Su incidencia es similar tanto en países en desarrollo como en los desarrollados	Es más frecuente en entornos con poca higiene y sanidad deficiente
Dosis infecciosa	Es pequeña la dosis (10–100 partículas virales) en el caso de casi todos los agentes	La dosis infectante es grande (>10 <sup>5</sup> bacterias) en el caso de <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> y <i>Vibrio</i> ; es de mediano nivel (10 <sup>2</sup> -10 <sup>5</sup> bacterias) en el caso de <i>Campylobacter jejuni</i> , y es pequeña (10-100 bacterias) cuando es <i>Shigella</i>
Estación del año	En climas templados hay predominio de casi todos los virus en el invierno; en regiones tropicales aparecen durante todo el año	Más frecuente en el verano o los meses lluviosos, en particular en países en desarrollo con una gran incidencia de enfermedad
Periodo de incubación	Uno a tres días, en el caso de casi todos los agentes y puede ser más breve en el caso de los norovirus	Uno a siete días respecto de los agentes comunes (p. ej., <i>Campylobacter</i> , <i>E. coli</i> , <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> ); unas cuantas horas en el caso de bacterias que producen toxinas preformadas (p. ej., <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Bacillus cereus</i> )
Reservorio	De manera predominante en seres humanos	Según la especie, hay reservorios humanos (p. ej., <i>Shigella</i> y <i>Salmonella</i> ), animales (p. ej., <i>Campylobacter</i> , <i>Salmonella</i> y <i>E. coli</i> ) y agua (p. ej., <i>Vibrio</i> )
Fiebre	Es común con los rotavirus y los norovirus y poco frecuente con otros agentes	Es frecuente en el caso de agentes que originan diarrea por inflamación (p. ej., <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> )
Vómito	Signo notable y quizá sea el único que surge al principio, en particular en niños	Son comunes en el caso de bacterias que producen toxinas preformadas; menos notables en casos de diarrea por otros agentes infecciosos
Diarrea	Signo habitual; en casi todos los casos no es sanguinolenta	Notable y a menudo sanguinolenta en el caso de microorganismos que generan diarrea de origen inflamatorio
Duración	1-3 días con los norovirus y sapovirus; 2-8 días en el caso de otros virus	Uno a dos días en lo que toca a bacterias que producen toxinas preformadas; 2-8 días en el caso de las demás bacterias
Diagnóstico	El diagnóstico suele ser de exclusión en la práctica clínica. Se cuenta con enzimoimmunoanálisis comerciales para detectar rotavirus y adenovirus, pero la identificación de otros agentes se efectúa más bien en laboratorios de investigación y de salud pública	Es útil el estudio de las heces en busca de leucocitos y sangre para el diagnóstico diferencial. Por medio del cultivo de muestras de heces, a veces en medios especiales, se pueden identificar algunos agentes patógenos. Las técnicas moleculares son útiles como instrumentos epidemiológicos, pero no son de uso común en la mayor parte de los laboratorios
Tratamiento	Medidas de apoyo para conservar la hidratación y la nutrición adecuadas. Están contraindicados los antibióticos y los fármacos antimotilidad	La hidratación como tratamiento de apoyo es adecuada en casi todos los enfermos. Se recomienda usar antibióticos en pacientes con disentería causada por <i>Shigella</i> o <i>Vibrio cholerae</i> y en algunos pacientes con colitis por <i>Clostridium difficile</i>

borde en cepillo. La actividad de adenilato ciclasa no se altera. En el estómago o en el colon no se identifican cambios histopatológicos, pero hay retraso en la función motora gástrica y, según se piensa, tal alteración contribuye a la náusea y el vómito que son típicos de la enfermedad.

### Manifestaciones clínicas

La gastroenteritis causada por los calicivirus de Norwalk humanos y especies afines comienza de forma repentina, después de un periodo de incubación promedio de 24 h (límites, 12 a 72 h). El cuadro clínico por lo común dura de 12 a 60 h y se caracteriza por uno o más de los síntomas siguientes: náusea, vómito, cólicos abdominales y diarrea. El vómito es más prevalente en niños, en tanto que una proporción mayor de los adultos mostrará diarrea. Los síntomas de índole general son frecuentes e incluyen cefalalgia, fiebre, escalofríos y mialgia. De forma característica, hay diarrea con excrementos blandos y acuosos, sin sangre, moco ni leucocitos. Por lo regular, el recuento leucocítico es normal; en raras ocasiones se observa leucocitosis con linfopenia relativa. La muerte es una culminación poco frecuente y suele ser consecuencia de una deshidratación intensa en personas vulnerables (p. ej., personas de edad avanzada con trastornos clínicos debilitantes).

### Inmunidad

Cerca de 50% de las personas que fueron inoculadas con virus de Norwalk enfermó y generó inmunidad a breve plazo contra la cepa infectante. La inmunidad a dicho tipo de virus al parecer guarda una relación inversa con la concentración de anticuerpos, es decir, son más susceptibles a la enfermedad las personas con títulos más altos de anticuerpos preexistentes contra el virus de Norwalk. La observación en cuestión sugiere que algunas personas tienen una predisposición genética a mostrarla. Datos recientes indican que fenotipos específicos ABO, Lewis y grupo sanguíneo secretor podrían influir en la predisposición a la infección por el virus de Norwalk.

### Diagnóstico

Las técnicas de clonación y secuenciación del genoma de los calicivirus de Norwalk humanos y de otro tipo han permitido la creación de análisis basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) para detectar el virus en las heces y el material de vómito. Se han utilizado partículas viriformes producidas por expresión de las proteínas de la cápside en un vector baculoviral obtenido por bioingeniería para crear enzimoanálisis (EIA, *enzyme immunoassays*) para detectar el virus en las heces o la respuesta serológica al antígeno viral específico. Estas técnicas diagnósticas nuevas son mucho más susceptibles que los anteriores métodos de detección, como la microscopía electrónica, la inmunoelectromicroscopía y los enzimoanálisis basados en reactivos derivados de seres humanos. Sin embargo, no hay una sola técnica que detecte a todos los calicivirus del ser humano, situación ocasionada por su gran diversidad genética y antigénica. Además, los procedimientos aún son lentos y difíciles y se efectúan más bien en laboratorios de investigación, aunque están siendo adoptados con frecuencia creciente en laboratorios de salud extrahospitalarios para la detección sistemática de muestras en excrementos de personas afectadas en brotes de gastroenteritis. Los equipos de EIA comerciales que se encuentran disponibles en algunos países europeos y en Japón pero no en Estados Unidos, cuentan con susceptibilidad y utilidad limitadas en la práctica clínica y encuentran su aplicación más importante en los brotes, en los cuales se someten a prueba muchas muestras y sólo unas cuantas deben ser positivas para identificar al norovirus como causa.

### TRATAMIENTO Infecciones por virus Norwalk y calicivirus humanos relacionados

La enfermedad es autolimitada y el tratamiento para rehidratación oral suele ser adecuado. Si se presenta deshidratación intensa, existe indicación para proporcionar medidas terapéuticas con soluciones intravenosas (IV). No se dispone de tratamiento antiviral específico.

### Profilaxis


La prevención contra las epidemias depende de medidas específicas para cada situación, como el control de la contaminación de los alimentos y el agua, el retiro de personas enfermas de las actividades para manejo de alimentos y la reducción de la diseminación entre personas mediante una higiene personal adecuada y la desinfección de los fómites. La función de la inmunoprofilaxis no está bien definida, dada la carencia a largo plazo de inmunidad que derive de la enfermedad natural; no obstante, se está intentando la obtención de vacunas contra los norovirus.

## ■ ROTAVIRUS

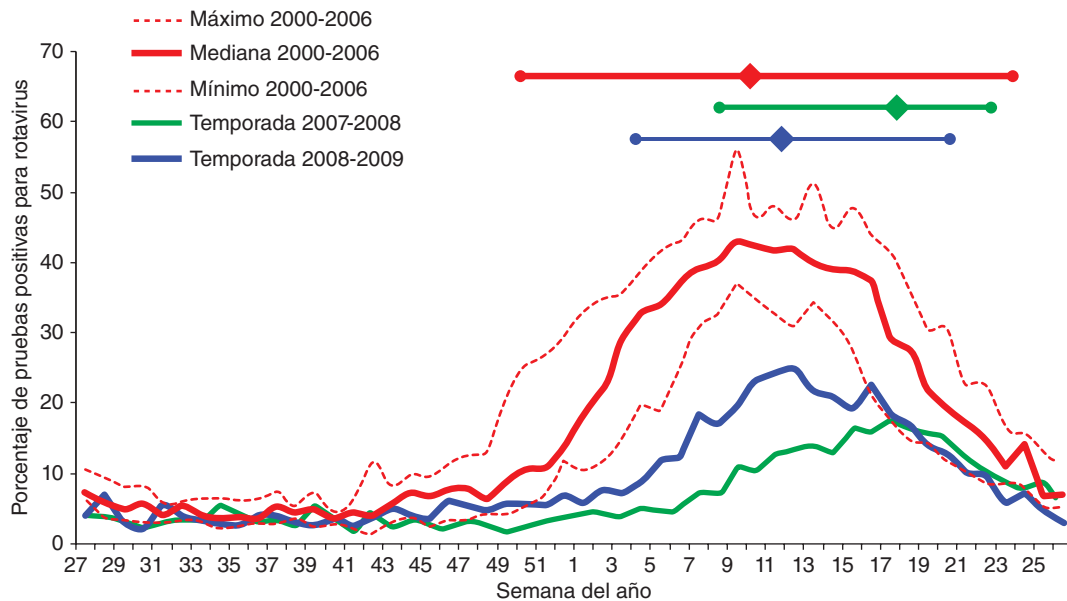
### Etiología

Los rotavirus son miembros de la familia Reoviridae. Su genoma consiste en 11 segmentos de RNA bicatenario incluidos dentro de una cápside de 75 nm de diámetro, icosaédrica, sin cubierta y con tres capas. La proteína 6 viral (VP6, *viral protein 6*), que es la principal proteína estructural, constituye el elemento que se intenta definir por medio de inmunoanálisis comerciales y es la que rige la especificidad grupal de los rotavirus. Se conocen siete grupos importantes de rotavirus (A a G); la enfermedad de los seres humanos es originada sobre todo por miembros del grupo A y, en menor proporción, por elementos de los grupos B y C. Dos proteínas de la porción exterior de la cápside, VP7 (proteína G) y VP4 (proteína P), son las que rigen la especificidad de serotipo, las cuales inducen la aparición de anticuerpos neutralizantes y las que sientan las bases de la clasificación binaria de los rotavirus (tipos G y P). El genoma segmentado de los rotavirus permite su redistribución genética (es decir, el intercambio de segmentos de genoma entre virus) durante la infección por otras entidades patológicas, propiedad que quizá intervenga en la evolución de los virus y que se ha utilizado para la creación de vacunas "reordenadas" basadas en rotavirus animales y humanos.

### Epidemiología

 En todo el mundo, casi todos los niños sufren la infección por rotavirus entre los tres y los cinco años de edad. Las infecciones de los recién nacidos son frecuentes, pero a menudo asintomáticas o leves, tal vez porque persiste la protección generada por los anticuerpos provenientes de la madre o transmitidos en la leche materna. Cuando la primera infección ocurre después de los 90 días de vida, suele ser sintomática y la incidencia de la enfermedad alcanza su punto máximo en niños de cuatro a 23 meses de edad. Son frecuentes las reinfecciones, pero la intensidad del cuadro clínico disminuye con cada repetición de éste. Por consiguiente, pocas veces se observan infecciones graves por rotavirus en niños de mayor edad y en adultos, aunque tales partículas pueden ocasionar un cuadro clínico en los padres y los cuidadores de niños con diarrea por rotavirus, en personas inmunodeprimidas, viajeros y sujetos de edad avanzada y habrá que incluir tal posibilidad en el diagnóstico diferencial de las gastroenteritis de los adultos.

En regiones tropicales, la enfermedad por rotavirus ocurre durante todo el año con valores máximos estacionales menos pronunciados que en zonas templadas, donde la enfermedad por este virus se presenta de forma predominante durante los meses más frescos de otoño e invierno. Antes de la introducción de la vacuna contra rotavirus en Estados Unidos, la temporada de este virus cada año comenzaba en el suroeste durante el otoño y el invierno temprano (octubre a diciembre) y migraba a través del continente para alcanzar un máximo en el noreste durante el final del invierno y la primavera (marzo a mayo). Las causas de este patrón característico no son claras, pero un estudio reciente sugiere una correlación con las diferencias en cuanto a las tasas de natalidad en cada estado, lo cual podría influir sobre la velocidad con la cual se acumula una tasa crítica de recién nacidos y lactantes susceptibles tras cada temporada de rotavirus. Después de la implementación de la vacunación sistemática en recién nacidos y lactantes contra el rotavirus en 2006 en Estados Unidos, el inicio de las temporadas 2007-2008 y 2008-2009 se retrasó 11 semanas y seis semanas, respectivamente, y las temporadas fueron más cortas, de 14 y 17 semanas, respectivamente, en comparación con la mediana de 26 semanas detectada entre 2000 y 2006 (fig. 190-2). Estos cambios en los patrones estacionales de la actividad del rotavirus se acompañaron de una declinación del número de casos



**Figura 190-2** El porcentaje máximo o mínimo de pruebas positivas para rotavirus entre 2000 y 2006 podría haberse verificado durante cualesquiera de las seis temporadas de referencia. El inicio de la estación de rotavirus se definió como la primera de dos semanas consecutivas durante las cuales el porcentaje de muestras de heces con resultados positivos para rotavirus fue  $\geq 10\%$ , en tanto el final de la temporada se definió

como la última de dos semanas consecutivas durante las cuales el porcentaje de muestras de heces con resultados positivos para rotavirus fue  $\geq 10\%$ . En la parte superior derecha, los puntos señalan la temporada de rotavirus desde su inicio hasta su terminación, en tanto los diamantes hacen referencia a la semana con incidencia máxima durante cada periodo. (Adaptada de Centers for Disease Control and Prevention, 2009.)

detectados de infección de 64 y 60% en 2007-2008 y 2008-2009, respectivamente, respecto de las cifras para 2000 a 2006, de acuerdo con lo registrado por una red nacional de laboratorios para vigilancia.

Durante las crisis de diarrea vinculada con rotavirus, el virus es excretado en grandes cantidades ( $10^7$  a  $10^{12}/g$ ) en las heces. La eliminación del virus detectable por EIA casi siempre se suspende en una semana, pero puede persistir por  $>30$  días en personas inmunodeprimidas y tal vez se detecte durante periodos más largos por medio de estudios moleculares susceptibles como la PCR. El virus es transmitido sobre todo por la vía fecal-oral. También se ha planteado su propagación a través de secreciones de las vías respiratorias, contacto de una persona con otra o superficies contaminadas en el entorno, para explicar la aparición rápida de anticuerpos en los primeros tres años de edad, sean cuales sean las características de higiene y sanidad.

En los seres humanos, se han identificado por lo menos 10 serotipos G diferentes del rotavirus del grupo A, pero sólo cinco son habituales (G1 a G4 y G9). En los seres humanos, se han encontrado cepas de rotavirus que poseen un alto grado de homología genética con las cepas de animales, pero al parecer no es frecuente la transmisión entre animales y seres humanos.

Los rotavirus del grupo B se han vinculado con algunas grandes epidemias de gastroenteritis intensa en adultos, ocurridas en China desde 1982 y se les halló en fecha reciente en la India, pero no en otras zonas del mundo. Los rotavirus del grupo C han originado una proporción pequeña de casos de gastroenteritis en niños de varios países de todo el mundo.

### Patogenia

Los rotavirus infectan y al final destruyen los enterocitos maduros en el epitelio de las vellosidades de la porción proximal del intestino delgado. La pérdida del epitelio de las vellosidades generadora de la absorción, junto con la proliferación de las células secretoras de las criptas, origina una diarrea secretora. Disminuyen las enzimas del borde en cepillo, que son características de las células diferenciadas, cambio que culmina en la acumulación de disacáridos no metabolizados y, como consecuencia, diarrea osmótica. Los estudios en ratones indican que NSP4, una proteína no estructural del rotavirus, actúa como enterotoxina y contribuye a la aparición de la diarrea secretora al alterar la función de las células epiteliales y su permeabilidad. Además, el rotavirus puede desencadenar secreción de líquidos, por activación del sistema nervioso autónomo de la pared intestinal. Datos recientes indican que la antigenemia y la vire-

mia por rotavirus son frecuentes en niños con infección aguda por dicha partícula, aunque los niveles de antígeno y RNA en suero son mucho menores que los observados en las heces.

### Manifestaciones clínicas

El espectro clínico de la infección por rotavirus varía desde un ataque subclínico hasta una gastroenteritis grave que culmina en deshidratación y que puede ser letal. Después de un periodo de incubación de uno a tres días, el padecimiento comienza de forma repentina y, antes de que aparezca la diarrea, suele haber vómito. Incluso 33% de los pacientes quizá manifieste fiebre  $>39^\circ C$ . De manera característica, las heces son diarreas y acuosas y sólo en pocas ocasiones contienen eritrocitos o leucocitos. Por lo regular, los síntomas del tubo digestivo muestran involución luego de tres a siete días.

Se conocen informes de aparición de signos de vías respiratorias y sistema nervioso en niños con infección por rotavirus, pero no se han corroborado vínculos causales. La infección por dicho virus se ha acompañado de otros síndromes clínicos (p. ej., el de muerte súbita del lactante, enterocolitis necrosante, invaginación, enfermedad de Kawasaki y diabetes mellitus tipo 1), pero no se ha confirmado relación causal alguna con cualesquiera de los síndromes en cuestión.

Los rotavirus al parecer no constituyen el principal agente patógeno oportunista en niños con infección por VIH. En menores con inmunodepresión grave, el rotavirus causa diarrea persistente con excreción duradera de los virus y, en algunos casos inusuales, diseminación sistémica. Las personas con inmunodepresión por trasplante de médula ósea también están en riesgo de generar una enfermedad grave o incluso letal por rotavirus.

### Inmunidad

La protección contra la enfermedad por rotavirus guarda relación con la presencia de los anticuerpos IgA secretores y específicos del virus en el intestino y, en cierta medida, en el suero. La producción de IgA específica de virus en la superficie entérica dura poco tiempo, por lo cual la protección completa contra la enfermedad es sólo temporal. Sin embargo, cada infección y cada reinfección ulterior confieren una inmunidad cada vez más sólida, de modo que el cuadro grave es más frecuente en los niños de corta edad con su primera o segunda infección. Se piensa que la memoria inmunitaria es importante en el aplacamiento de la enfermedad con cada reinfección.



**Diagnóstico**

La enfermedad causada por rotavirus es difícil de diferenciar, con bases clínicas, de la originada por otros virus entéricos. Por las heces, se excretan grandes cantidades del virus, por lo cual el diagnóstico suele confirmarse mediante el uso de muy diversos inmunoanálisis comerciales o por técnicas para detectar el RNA del virus, como la electroforesis en gel, la hibridación de sondas o la PCR.

**TRATAMIENTO Infección por rotavirus**

La gastroenteritis por rotavirus puede originar deshidratación profunda; por tal razón, habrá que emprender de manera temprana el tratamiento apropiado. Se obtienen buenos resultados con la rehidratación oral habitual en casi todos los niños que ingieren líquidos y soluciones, pero a veces se necesita la reposición con soluciones intravenosas en pacientes muy deshidratados o que no toleran la vía oral por vómito frecuente. En estudios clínicos, se ha valorado la utilidad terapéutica de los probióticos, el salicilato de bismuto y los inhibidores de la encefalinasa y nitazoxanida, pero no se tiene una idea clara de su utilidad. Es mejor no usar antimicrobianos ni sustancias contra la motilidad. En los niños inmunodeprimidos con la modalidad crónica y sintomática de la enfermedad por rotavirus, los síntomas pueden desaparecer con la ingestión de inmunoglobulinas o calostro, pero no se ha estudiado en detalle la selección de fármacos y su dosis, que suele ser empírica.

**Profilaxis**

Se han llevado a cabo esfuerzos por obtener vacunas basadas en rotavirus porque se advirtió (ante las tasas de frecuencia semejantes entre naciones menos desarrolladas y las industrializadas) que quizá no disminuirían la incidencia de la enfermedad las mejoras higiénicas y de sanidad. La primera vacuna de rotavirus aprobada en Estados Unidos en 1998 fue retirada del mercado antes de un año de su introducción porque se le vinculó con casos de invaginación intestinal grave.

En 2006, se informaron resultados promisorios en seguridad y eficacia con dos vacunas nuevas contra rotavirus a partir de estudios clínicos grandes conducidos en Norteamérica, Europa y Latinoamérica. Hoy día, las dos vacunas se recomiendan para la vacunación sistemática de todos los recién nacidos y los lactantes estadouni-

densos; su uso condujo a una declinación rápida del número de hospitalizaciones y consultas a servicios de urgencia por enfermedad por rotavirus en todo Estados Unidos. En México, se registró una disminución del número de muertes por diarrea infantil tras la introducción de las vacunas contra rotavirus. Por otra parte, la información de la vigilancia posterior a la comercialización no revela relación entre estas vacunas con algún efecto adverso grave (incluida la intususcepción), no obstante no puede excluirse un riesgo bajo a partir de la información disponible.

**Consideraciones a escala mundial**

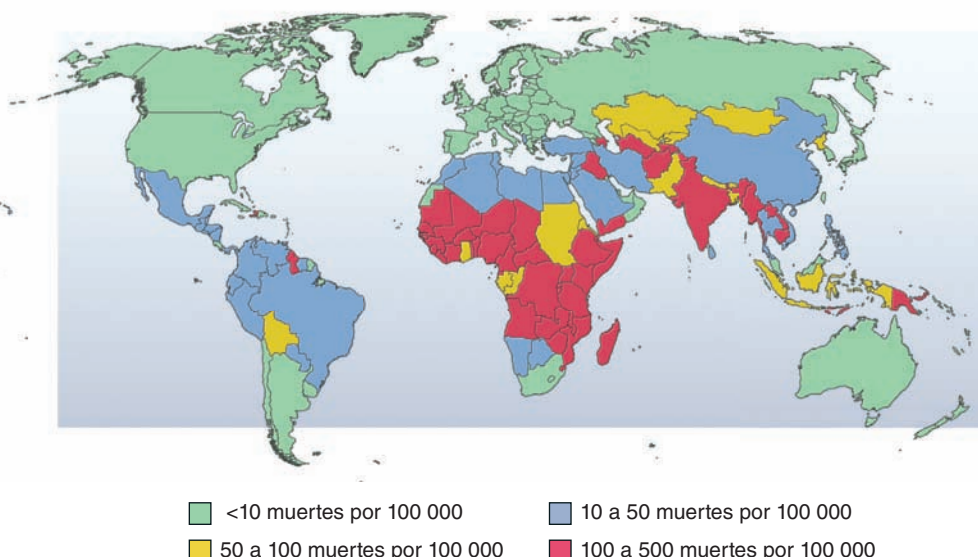
El rotavirus tiene distribución generalizada e infecta a casi todos los niños del mundo antes de los cinco años de edad. Sin embargo, en comparación con la enfermedad por rotavirus que se detecta en países industrializados, la que se verifica en las naciones en desarrollo ocurre a edad menor, tiene un patrón estacional menos definido y se debe con más frecuencia a cepas de rotavirus poco comunes. Por otra parte, debido al acceso subóptimo al tratamiento de hidratación oral, el rotavirus es una causa importante de muerte por diarrea en los niños que habitan en regiones en desarrollo, con las tasas de mortalidad más altas en áreas de África subsahariana y el sur de Asia (fig. 190-3).

La epidemiología diversa de la enfermedad por rotavirus y la prevalencia más alta de coinfección por otros agentes patógenos entéricos, las afectaciones concomitantes y la desnutrición en los países en desarrollo podrían influir sobre la eficacia de las vacunas orales contra rotavirus, como en el caso de las vacunas orales contra poliomielitis, cólera y tifoidea en estas regiones. De esta manera, se recomendó de modo específico la valoración de la eficacia de las vacunas contra rotavirus en regiones con recursos escasos de África y Asia y tales estudios clínicos ya se completaron.

Como se esperaba, la eficacia de las vacunas contra rotavirus fue moderada (50 a 75%) en dichos ámbitos, en comparación con la obtenida en naciones industrializadas. Sin embargo, incluso una vacuna contra rotavirus con eficacia moderada tendría posibilidad de aportar beneficios sustanciales de salud pública en estas regiones con carga más alta de enfermedad. Dadas estas consideraciones, en abril de 2009 la Organización Mundial de la Salud recomendó el uso de las vacunas contra rotavirus en todos los países del mundo.

**■ OTROS AGENTES VIRALES DE GASTROENTERITIS**

Los adenovirus entéricos de los serotipos 40 y 41 que pertenecen al subgrupo F son virus de 70 a 80 nm con DNA bicatenario y originan



**Figura 190-3** Tasas de mortalidad por rotavirus según el país, por 100 000 niños menores de cinco años de edad. (Con autorización de UD Parashar et al: J Infect Dis 200;S9, 2009.)

entre 2 y 12% de todos los episodios de diarrea en los niños de corta edad. A diferencia de los adenovirus que generan enfermedad de vías respiratorias, es difícil cultivar adenovirus entéricos en linajes celulares, pero pueden detectarse por EIA existentes en el mercado.

Los *astrovirus*, que son partículas de 28 a 30 nm con una estructura icosaédrica característica, contienen RNA monocatenario en sentido positivo. Se han identificado por lo menos siete serotipos y de ellos el más frecuente es el serotipo 1. Los *astrovirus* causan de manera predominante trastornos en niños y originan ~2 y 10% de los casos de gastroenteritis leve o moderada en este grupo de edad. La posibilidad de contar con inmunoanálisis sencillos para detectar el virus en muestras de heces y de métodos moleculares para confirmar y diferenciar las cepas permitirá la valoración más integral de la participación causal de tales agentes.

Los *torovirus* son virus de RNA con cadena y cubierta positivas, tienen un tamaño de 100 a 140 nm y se han reconocido como causas de gastroenteritis en caballos (virus Berne) y ganado vacuno (virus Breda). No se ha identificado su participación como generadora de diarrea en seres humanos, aunque investigaciones llevadas a cabo en Canadá han demostrado relaciones entre la excreción de *torovirus* y la gastroenteritis nosocomial y la enteritis necrosante en recién nacidos. Las relaciones en cuestión obligan a valoraciones más precisas.

Los *picobirnavirus* son virus de RNA bicatenario bisegmentados y pequeños que ocasionan gastroenteritis en diversos animales. No se ha precisado su participación como causa primaria de gastroenteritis en seres humanos, pero algunas investigaciones han detectado un vínculo entre ellos y la gastroenteritis de adultos infectados por el VIH. Se han identificado otros virus (p. ej., enterovirus, reovirus, pestivirus y parvovirus B) en las heces de sujetos con diarrea, pero no se ha corroborado su participación causal en la gastroenteritis. También se ha observado diarrea como manifestación de la infección, en el caso de dos virus de identificación reciente que originan de forma predominante padecimientos respiratorios graves: el coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV, *severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus*), el virus de la gripe A/H5N1 y el virus de la gripe A/H1N1.

## LECTURAS ADICIONALES

AMAR CF et al: Detection by PCR of eight groups of enteric pathogens in 4,627 fecal specimens: Re-examination of the English case-control Infectious Intestinal Disease Study (1993–1996). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 26:311, 2007

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Reduction in rotavirus after vaccine introduction—United States, 2000–2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:1146, 2009

CURNS AT et al: Reduction in acute gastroenteritis hospitalizations among U.S. children after introduction of rotavirus vaccine: Analysis of hospital discharge data from 18 U.S. states. *J Infect Dis* 201:1617, 2010

GLASS RI et al: Norovirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 361:1776, 2009

MADHI SA et al: Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants. *N Engl J Med* 362:289, 2010

PATEL MM et al: Systematic literature review of role of noroviruses in sporadic gastroenteritis. *Emerg Infect Dis* 14:1224, 2008

RICHARDSON V et al: Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhea in Mexico. *N Engl J Med* 362:299, 2010

PITZER VE et al: Demographic variability, vaccination, and the spatio-temporal dynamics of rotavirus epidemics. *Science* 325:274, 2009

RUIZ-PALACIOS G et al: Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 354:11, 2006

VESIKARI T et al: Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 354:23, 2006

# CAPÍTULO 191

## Enterovirus y reovirus

Jeffrey I. Cohen

### ENTEROVIRUS

#### ■ CLASIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN

Los enterovirus se denominan de esta manera por su capacidad para multiplicarse en el tubo digestivo. A pesar de su nombre, estos virus no son una causa prominente de gastroenteritis. Los enterovirus incluyen 96 serotipos que afectan al humano: tres serotipos de poliovirus, 21 serotipos de coxsackievirus tipo A, seis serotipos de coxsackievirus tipo B, 28 serotipos de echovirus, los enterovirus 68 a 71 y 34 enterovirus nuevos (que comienzan con el enterovirus 73) identificados mediante técnicas moleculares. Los echovirus 22 y 23 se reclasificaron como parechovirus tipos 1 y 2; se encuentran identificados 12 parechovirus adicionales del humano. Estos virus producen una enfermedad similar a la que causan los echovirus. La vigilancia de los enterovirus realizada en Estados Unidos por los *Centers for Disease Control and Prevention*

(CDC) en 2007 y 2008 demostró que al serotipo más frecuente, el coxsackievirus B1, siguieron en frecuencia los echovirus 18, 9 y 6; juntos, estos cuatro virus constituyeron 52% de todas las cepas aisladas.

Los enterovirus humanos contienen un genoma de RNA monocatenario rodeado de una cápside icosaédrica que comprende cuatro proteínas virales. Los enterovirus no poseen una cubierta lipídica y son estables en medios ácidos, incluido el estómago. Estos virus son vulnerables a limpiadores con cloro, pero son resistentes a la inactivación por desinfectantes habituales (p. ej., alcohol, detergentes) y pueden persistir durante días a temperatura ambiental.

#### ■ PATOGENIA E INMUNIDAD

Gran parte de lo que se conoce respecto a la patogenia por enterovirus procede de estudios realizados sobre la infección por poliovirus. Se cree que, después de la ingestión, los poliovirus infectan a las células epiteliales de la mucosa del tubo digestivo y desde allí se diseminan y replican en el tejido linfóide de la submucosa de las amígdalas y las placas de Peyer. Posteriormente, el virus se disemina a los ganglios linfáticos regionales, lo que va seguido de una fase virémica y se replica en los órganos del sistema reticuloendotelial. En algunos casos tiene lugar una segunda viremia y los virus continúan replicándose en diversos tejidos, provocando en ocasiones una enfermedad sintomática.

No está claro si los poliovirus alcanzan el sistema nervioso central (SNC) durante la viremia o si también se diseminan a través de los ner-

vios periféricos. Dado que en los seres humanos la viremia precede al inicio de la enfermedad neurológica, se ha supuesto que el virus penetra en el SNC a través de la circulación sanguínea. El receptor de poliovirus es un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas. La infección por poliovirus se limita a los primates, en gran parte por la capacidad de sus células de expresar el receptor viral. Los estudios que demuestran la existencia del receptor de poliovirus en la región de la placa motora del músculo en la unión neuromuscular sugieren que si el virus penetra en el músculo durante la viremia, podría desplazarse a través de la unión neuromuscular, siguiendo el axón en sentido retrógrado hasta las neuronas del asta anterior de la médula. Los estudios realizados con monos y ratones transgénicos que expresan el receptor de poliovirus muestran que después de la inyección intramuscular, si se secciona el nervio ciático, los poliovirus no alcanzan la médula espinal. Considerados en conjunto, estos hallazgos sugieren que los poliovirus pueden diseminarse directamente desde el músculo al SNC por vías nerviosas. La molécula 1 de adhesión intercelular (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule 1*) es un receptor para los coxsackievirus A13, A18 y A21, la molécula CAR lo es para el coxsackievirus B, la integrina VLA-2 para los echovirus tipos 1 y 8, CD55 para el enterovirus 70 y algunos serotipos de coxsackievirus tipos A y B y echovirus, así como el ligando glucoproteínico tipo 1 de la selectina P y el receptor de búsqueda B2 para el enterovirus 71.

El poliovirus suele poder cultivarse a partir de la sangre entre tres y cinco días después de la infección, antes del desarrollo de anticuerpos neutralizantes. Mientras la replicación viral en sitios secundarios comienza a perder velocidad una semana después de la infección, persiste en el tubo digestivo. El poliovirus se elimina a partir de la orofaringe hasta por tres semanas después de la infección y desde el tubo digestivo hasta por 12 semanas; los pacientes con hipogammaglobulinemia pueden eliminar el poliovirus durante más de 20 años. Durante la multiplicación en el tubo digestivo, el poliovirus oral atenuado puede mutar y adquirir un fenotipo con más virulencia neurológica en unos cuantos días; sin embargo, quizá sean necesarias mutaciones adicionales para que cuente con virulencia neurológica completa.

La inmunidad humoral y la secretora en el tubo digestivo constituyen un factor importante para el control de las infecciones por enterovirus. Los enterovirus inducen IgM específica, que por lo general persiste durante menos de seis meses, así como IgG específica, que perdura toda la vida. La proteína de la cápside VP1 es el objetivo predominante del anticuerpo neutralizante, que casi siempre confiere protección de por vida contra la enfermedad subsecuente generada por el mismo serotipo, pero no previene la infección o la eliminación del virus. Los enterovirus también pueden inducir inmunidad celular de importancia incierta. No se sabe que los pacientes con alteración de la inmunidad celular desarrollen un cuadro en especial grave cuando sufren infección por enterovirus. En contraste, las infecciones graves en pacientes con agammaglobulinemia enfatizan la relevancia de la inmunidad humoral para el control de las infecciones por enterovirus. Se han verificado infecciones enterovirales diseminadas en receptores de trasplante de células hematopoyéticas. Los anticuerpos IgA tienen un papel instrumental para la reducción de la multiplicación del poliovirus en el tubo digestivo y su eliminación a partir del mismo. La leche materna contiene IgA específica contra enterovirus y protege al humano de la infección.

## ■ EPIDEMIOLOGÍA



Los enterovirus están distribuidos por todo el mundo. Más de 50% de las infecciones por enterovirus diferentes de la poliomieltis y más de 90% de las infecciones por poliovirus son subclínicas. En los casos en los que sí se desarrollan síntomas, éstos suelen ser inespecíficos, con fiebre y, en ocasiones, manifestaciones de la porción superior de las vías respiratorias; solamente una pequeña parte de las infecciones se acompaña de síndromes clínicos específicos. El periodo de incubación en la mayor parte de las infecciones por enterovirus oscila entre dos y 14 días, pero suele ser inferior a una semana. La infección por enterovirus es más frecuente en zonas de bajo nivel socioeconómico, especialmente en condiciones de hacinamiento y en áreas tropicales en las que la higiene es deficiente. La infección es más frecuente en lactantes y niños pequeños; las infecciones graves ocurren más a menudo en los primeros días de vida y en niños mayores y adultos. En los países en vías de desarrollo, en los cuales los niños se infectan

a edades tempranas, es menos frecuente que la infección por poliovirus se asocie con parálisis. En los países con mejor higiene es más probable que los niños mayores y los adultos sean seronegativos, se infecten y sufran parálisis. La adquisición de anticuerpos maternos disminuye el riesgo de infección sintomática en los recién nacidos. Los niños pequeños son los eliminadores más frecuentes de enterovirus y en los brotes familiares suelen ser el caso inicial. En las zonas templadas, las infecciones por enterovirus son más comunes en verano y en otoño; en los trópicos no existe un modelo estacional.

La mayor parte de los enterovirus se transmite principalmente por vía fecal-oral. El momento de mayor infectividad es antes y después del inicio de la enfermedad sintomática, cuando el virus está presente en las heces y en la faringe. La ingestión de alimentos o de agua contaminados por el virus también puede provocar la enfermedad. Ciertos enterovirus (p. ej., el enterovirus 70, que causa conjuntivitis hemorrágica aguda) pueden transmitirse por inoculación directa de los dedos al ojo. La transmisión por el aire tiene importancia en algunos virus que provocan enfermedades respiratorias, como es el caso del virus coxsackie A21. Los enterovirus se pueden transmitir de la madre al feto por vía transplacentaria, provocando una enfermedad grave en el recién nacido. No se ha demostrado la transmisión de los enterovirus a través de las transfusiones sanguíneas o las picaduras de insectos. En las salas de recién nacidos de los hospitales se han producido brotes nosocomiales de virus coxsackie y echo.

## ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### Infección por poliovirus

La mayor parte de las infecciones por poliovirus son asintomáticas. Transcurrido un periodo de incubación de tres a seis días, aproximadamente 5% de los pacientes presenta una enfermedad menor (poliomieltis abortiva), que se manifiesta por fiebre, malestar, faringitis, anorexia, mialgias y cefalea. Esta situación suele resolverse en tres días. Casi 1% de los enfermos presenta meningitis aséptica (poliomieltis no paralítica). El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) revela una pleocitosis a expensas de linfocitos, concentraciones normales de glucosa y concentraciones de proteínas normales o discretamente elevadas; en las fases iniciales puede haber leucocitos polimorfonucleares en el LCR. En algunos pacientes, en especial en los niños, el inicio de la meningitis aséptica va precedido de malestar y fiebre.

**Poliomieltis paralítica** La presentación menos frecuente es la enfermedad paralítica. Transcurridos uno o varios días, los signos de meningitis aséptica van seguidos de un intenso dolor de espalda y de cuello, así como de mialgias, además de la instauración rápida o gradual de una debilidad motora. En algunos casos, la enfermedad parece ser bifásica y hay una recuperación aparente después de la meningitis aséptica para que posteriormente (uno o dos días más tarde) retorne la fiebre y aparezca la parálisis. Esta forma es más frecuente en los niños que en los adultos. La debilidad generalmente es asimétrica, de predominio proximal y puede afectar las extremidades inferiores (lo más frecuente), los brazos o los músculos abdominales, torácicos o bulbares. La parálisis se desarrolla durante la fase febril de la enfermedad y no suele progresar después de la defervescencia. También puede haber retención urinaria. La exploración pone de manifiesto debilidad, fasciculaciones, disminución del tono muscular e hiporreflexia o arreflexia en las zonas afectadas. En ocasiones, la arreflexia va precedida de una hiperreflexia transitoria. Es frecuente que los pacientes describan síntomas sensitivos, pero las pruebas sensitivas suelen ser normales. La parálisis bulbar provoca disfagia, problemas en la eliminación de las secreciones o disfonía. Puede haber insuficiencia respiratoria por broncoaspiración, por afectación del centro respiratorio bulbar o por parálisis de los nervios frénicos o intercostales; la afectación bulbar grave puede provocar un colapso circulatorio. La mayoría de los individuos con parálisis recupera cierto grado de funcionalidad transcurridas unas semanas o meses de la infección. Casi dos tercios de los enfermos sufren secuelas neurológicas. La forma paralítica de la enfermedad es más frecuente en las personas de más edad, en las mujeres gestantes y en quienes hacen ejercicio intenso o sufren traumatismos al momento de presentar los síntomas del SNC. La amigdalectomía predispone a la poliomieltis bulbar y las inyecciones



intramusculares aumentan el riesgo de parálisis en la extremidad o las extremidades afectadas.

**Poliomielitis vacunal** Hasta hace poco, en Estados Unidos ocurría poliomiélitis causada por la vacuna del poliovirus vivo. Se estima que el riesgo de desarrollar poliomiélitis después de recibir la vacuna oral es de un caso por cada 2.5 millones de dosis. Este riesgo es de cerca de 2 000 veces mayor en personas con inmunodeficiencias, de manera particular las que experimentan hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia. Antes de 1997, en Estados Unidos se producían cada año un promedio de ocho casos de poliomiélitis relacionados con la vacuna, tanto en vacunados como en sus contactos. La cantidad total de casos de infección por poliovirus relacionada con la vacuna disminuyó gracias al cambio de las recomendaciones, primero a un régimen secuencial de vacuna de poliovirus inactivado (IPV, *inactivated poliovirus vaccine*) y de vacuna de poliovirus oral (OPV, *oral poliovirus vaccine*) en 1997 y, acto seguido, a uno de IPV en todos los casos en 2000. Entre 1997 y 1999 se informaron seis de estos casos en Estados Unidos; no se ha informado caso alguno desde 1999.

**Síndrome pospolio** El *síndrome pospolio* consiste en la reaparición de debilidad, fatiga, fasciculaciones y dolor, con un aumento de la atrofia del grupo muscular que sufrió la enfermedad paralítica inicial 20 a 40 años antes. La frecuencia es mayor en las mujeres y con el paso del tiempo tras sufrir una enfermedad aguda. El comienzo es gradual y en ocasiones la debilidad se extiende a músculos que no sufrieron la afección inicial. En general, el pronóstico es bueno; la progresión hacia la debilidad suele ser lenta, con periodos de estabilización que duran uno a 10 años. Se cree que el síndrome se debe a una disfunción progresiva y a la pérdida de las motoneuronas que realizaron la compensación de las neuronas destruidas en el transcurso de la infección original y no a la persistencia o la reactivación de la infección por poliovirus.

### Otros enterovirus

Se calcula que en Estados Unidos se producen al año entre cinco y 10 millones de casos de enfermedad sintomática por enterovirus. Los enterovirus son la principal causa de meningitis aséptica y de procesos febriles inespecíficos en los recién nacidos. Es más probable que determinados serotipos produzcan algunos síndromes clínicos (cuadro 191-1).

**Proceso febril inespecífico (gripe de verano)** La manifestación clínica más frecuente de la infección por enterovirus es un cuadro febril inespecífico. Transcurrido un periodo de incubación de tres a seis días, los pacientes sufren fiebre, malestar y cefalea de comienzo agudo. En ocasiones, los enfermos presentan síntomas de la porción superior de las vías respiratorias y algunos hasta náusea y vómito. Los síntomas suelen durar tres o cuatro días y la mayor parte de los casos se resuelve en una semana. Aunque las infecciones producidas por otros virus respiratorios son más frecuentes desde el final del otoño hasta el principio de la primavera, el cuadro febril por enterovirus se da con más frecuencia durante el verano y al comienzo del otoño.

**Enfermedad generalizada del recién nacido** Las infecciones más graves por enterovirus en los niños pequeños se desarrollan durante la primera semana de vida, aunque se puede producir enfermedad grave hasta la edad de tres meses. A menudo, los recién nacidos presentan un cuadro clínico similar a la septicemia bacteriana, con fiebre, irritabilidad y letargo. Las alteraciones de los exámenes de laboratorio comprenden leucocitosis con desviación a la izquierda, trombocitopenia, alteración de las pruebas de función hepática y pleocitosis del LCR. El proceso puede complicarse por miocarditis e hipotensión, hepatitis fulminante y coagulación intravascular diseminada, meningitis o meningoencefalitis, o neumonía. Puede ser difícil diferenciar la infección por enterovirus de la septicemia bacteriana, aunque el antecedente de un episodio reciente análogo a una virosis en la madre proporciona un indicio respecto al diagnóstico.

**Meningitis aséptica y encefalitis** Cuando es posible identificar un agente causal, los enterovirus son la causa de hasta 90% de los casos de meningitis aséptica en niños y adultos jóvenes. Los pacientes con

**CUADRO 191-1** Manifestaciones comúnmente relacionadas con los serotipos de enterovirus

Manifestación	Serotipos de los virus indicados	
	Virus coxsackie	Echovirus (E) y enterovirus (Ent)
Conjuntivitis aguda hemorrágica	A24	E70
Encefalitis	A9; B1–5	E3, 4, 6, 7, 9, 11, 18, 25, 30; Ent71
Enfermedad generalizada del recién nacido	B1–5	E4–6, 7, 9, 11, 14, 16, 18, 19
Enfermedad de mano, pie y boca	A5, 7, 9, 10, 16; B1, 2, 5	Ent71
Exantema	A4, 5, 9, 10, 16; B1, 3–5	E4–7, 9, 11, 16–19, 25, 30; Ent71
Herpangina	A1–10, 16, 22; B1–5	E6, 9, 11, 16, 17, 25, 30; Ent71
Meningitis aséptica	A2, 4, 7, 9, 10; B1–5	E4, 6, 7, 9, 11, 13, 16, 18, 19, 30, 33; Ent70, 71
Miocarditis, pericarditis	A4, 9, 16; B1–5	E6, 9, 11, 22
Neumonía	A9, 16; B1–5	E6, 7, 9, 11, 12, 19, 20, 30; Ent68, 71
Parálisis	A4, 7, 9; B1–5	E2–4, 6, 7, 9, 11, 18, 30; Ent70, 71
Pleurodinia	A1, 2, 4, 6, 9, 10, 16; B1–6	E1–3, 6, 7, 9, 11, 12, 14, 16, 19, 24, 25, 30

meningitis aséptica generalmente se presentan con fiebre, escalofríos, cefalea, fotofobia y dolor con el movimiento ocular de comienzo agudo. También son frecuentes la náusea y el vómito. La exploración pone de manifiesto datos de meningismo sin signos neurológicos focales; también puede haber somnolencia o irritabilidad. En algunos casos puede encontrarse el antecedente de un cuadro febril que remite y reaparece varios días más tarde junto con signos de meningitis. Otras manifestaciones generales proporcionan indicios de una causa enteroviral, como diarrea, mialgias, exantema, pleurodinia, miocarditis y herpangina. El análisis del LCR de manera invariable revela pleocitosis; el conteo de células en el LCR muestra una desviación del predominio de neutrófilos hacia el de linfocitos en el transcurso de un día de la presentación y el conteo total no excede 1 000 células/μl. La concentración de glucosa en el LCR suele ser normal (a diferencia de la hipoglucorraquia que caracteriza a la parotiditis), con concentración normal o un poco elevada de proteínas. En algunos casos puede ser muy difícil excluir una meningitis bacteriana parcialmente tratada. La meningitis enteroviral es más frecuente en verano y otoño en las regiones de clima templado, en tanto que la meningitis viral de otras etiologías es más frecuente en invierno y primavera. Los síntomas suelen resolverse en el plazo de una semana, aunque las anomalías del LCR pueden persistir por varias semanas más. La meningitis enteroviral suele ser más grave en los adultos que en los niños. Son raras las secuelas neurológicas y en su mayor parte, los pacientes tienen un pronóstico excelente. La encefalitis por enterovirus es mucho menos frecuente que la meningitis aséptica por enterovirus. En ocasiones, los casos de meningitis por enterovirus con mucha inflamación pueden complicarse con una forma leve de encefalitis que se identifica por letargo progresivo, desorientación y, a veces, convulsiones. La encefalitis primaria grave es menos frecuente. Se calcula que 10 a 35% de los casos de encefalitis viral se deben a enterovirus. En general, los pacientes con buena respuesta inmunitaria tienen buen pronóstico.

Los pacientes con hipogammaglobulinemia, agammaglobulinemia o inmunodeficiencia combinada grave pueden contraer meningitis crónica o encefalitis; alrededor de la mitad de estos pacientes presenta un síndrome análogo a la dermatomiositis, con edema periférico, exantema y miositis. También pueden sufrir hepatitis crónica. Pueden manifestar una enfermedad neurológica mientras reciben tratamiento de sustitución con gammaglobulina. Los patógenos más frecuentes en esta situación son los echovirus (en especial el echovirus 11). La enfermedad paralítica por enterovirus diferentes a los poliovirus se produce esporádicamente y suele ser menos grave que la poliomiélitis. La mayor parte de los casos se debe a enterovirus 70 o 71, o a virus coxsackie A7 o A9. La infección por enterovirus también se asocia con el síndrome de Guillain-Barré. Aunque algunos estudios sugieren la existencia de una relación entre los enterovirus y el síndrome de fatiga crónica, los trabajos más recientes no han demostrado este vínculo.

**Pleurodinia (enfermedad de Bornholm)** Los pacientes con pleurodinia presentan fiebre y crisis de dolor torácico o de dolor abdominal superior de comienzo agudo. El dolor torácico es más frecuente en los adultos y el dolor abdominal en los niños. Los paroxismos de dolor intenso y punzante suelen durar de 15 a 30 min y se acompañan de diaforesis y taquipnea. La fiebre alcanza un máximo en la hora siguiente a los paroxismos y cede con la resolución del dolor. Los músculos afectados muestran hipersensibilidad con la palpación y es posible detectar un roce pleural. El recuento leucocítico y la radiografía de tórax suelen ser normales. La mayor parte de los casos se debe a virus coxsackie B y se presenta durante las epidemias. Los síntomas se resuelven en unos pocos días y las recidivas son raras. El tratamiento comprende la administración de antiinflamatorios no esteroideos o la aplicación de calor a los músculos afectados.

**Miocarditis y pericarditis** Se estima que los enterovirus son la causa de hasta un tercio de los casos de miocarditis aguda. En algunos casos de miocarditis aguda y pericarditis se han detectado el virus coxsackie B y su RNA en el líquido pericárdico y el tejido miocárdico. La mayor parte de los casos de miocarditis o pericarditis por enterovirus se produce en recién nacidos, adolescentes o adultos jóvenes. Más de dos tercios de los pacientes son varones. Los pacientes a menudo se presentan con una infección de la porción superior de las vías respiratorias seguida de fiebre, dolor torácico, disnea, arritmias y, en ocasiones, insuficiencia cardíaca. En la mitad de los casos se documenta un frote pericárdico y el electrocardiograma revela elevaciones del segmento ST o alteraciones del ST y de la onda T. Las concentraciones de enzimas miocárdicas a menudo están elevadas. En los recién nacidos, la enfermedad con frecuencia es grave, mientras que la mayoría de los niños mayores y los adultos se recupera por completo. Hasta el 10% de los casos progresa a miocardiopatía dilatada crónica. Otra secuela posible es una pericarditis constrictiva crónica.

**Exantemas** La infección por enterovirus es la primera causa de exantemas infantiles en verano y otoño. Aunque los exantemas acompañan a la infección por muchos enterovirus, ciertos tipos se han relacionado con síndromes específicos. Los echovirus 9 y 16 con frecuencia se asocian con exantema y fiebre. Los exantemas pueden ser aislados (rubeoliformes) o confluentes (morbiliformes), comenzando por la cara y diseminándose a tronco y extremidades. El echovirus 9 es la causa más frecuente de exantema rubeoliforme. A diferencia del exantema de la rubéola, el exantema por enterovirus se produce en verano y no se acompaña de adenopatía. Después de la defervescencia pueden desarrollarse exantemas similares a la roséola, con máculas y pápulas en la cara y el tronco. El exantema de Boston, causado por el echovirus 16, es un exantema análogo a la roséola que a menudo afecta a muchos miembros de una familia. Se han descrito otros exantemas diversos, como el eritema multiforme (ver fig. e7-25) y las lesiones vesiculosas, urticarianas, petequiales o purpúricas. También puede haber enantemas, por ejemplo, las lesiones que se parecen a las manchas de Koplik que se observan en el sarampión (ver fig. e7-2)

**Enfermedad de manos, pies y boca** Los pacientes con esta enfermedad presentan, después de un periodo de incubación de cuatro a seis días, fiebre, anorexia y malestar. Estas manifestaciones se siguen de dolor de faringe y de la aparición de vesículas (fig. 191-1A; véase también

fig. e7-23) en la mucosa de la mejilla y a menudo sobre la lengua; posteriormente aparecen lesiones vesiculosas sensibles a la palpación sobre el dorso de las manos, en ocasiones con afección de las palmas. Las vesículas pueden formar ampollas y ulcerarse con rapidez. Cerca de un tercio de los pacientes presenta también lesiones en el paladar, la úvula o los pilares amigdalinos y un tercio muestra exantema en los pies (con afección de las plantas) o en las nalgas (fig. 191-B). La enfermedad es muy contagiosa y las tasas de ataque en los niños pequeños se aproximan a 100%. Las lesiones suelen resolverse en una semana. La mayor parte de los casos se deben a virus coxsackie A16 o enterovirus 71. En 1998, una epidemia de infección por enterovirus 71 provocó en Taiwán miles de casos de enfermedad de mano, pie y boca o herpangina. Entre sus complicaciones graves se produjeron enfermedad del SNC, miocarditis y hemorragia pulmonar. Aproximadamente el 90% de los que murieron eran niños de cinco años de edad o menos y los casos de muerte se relacionaron con edema o hemorragia pulmonar. Los trastornos del SNC comprendían meningitis aséptica, parálisis flácida (similar a la poliomiélitis) o rombencefalitis con mioclonía y temblor o ataxia. La mediana de edad de los pacientes con complicaciones del SNC fue de 2.5 años y en los casos de encefalitis, las imágenes por resonancia (MRI, *magnetic resonance imaging*) mostraban lesiones del tronco encefálico. El seguimiento de los niños después de seis meses mostró persistencia de disfagia, parálisis de los nervios craneales, hipoventilación, debilidad de las extremidades y atrofia; tres años después se registraron secuelas neurológicas persistentes, con retraso del desarrollo y alteración de la función cognitiva.

**Herpangina** La causa más habitual de la herpangina es el virus coxsackie A y se presenta como fiebre de comienzo agudo, faringitis, disfagia y lesiones papulovesiculosas que se ulceran, de color grisáceo a blanco sobre una base eritematosa (fig. 191-1C). Las lesiones pueden persistir durante semanas; aparecen en la porción blanda del paladar, los pilares anteriores de las amígdalas y la úvula y se concentran en la parte posterior de la boca. A diferencia de la estomatitis herpética, la herpangina por enterovirus no se acompaña de gingivitis. La faringitis linfonodular aguda asociada con el virus coxsackie A10 se presenta como nódulos blancos o amarillos rodeados de eritema y situados en la parte posterior de la bucofaringe. Estas lesiones no se ulceran.

**Conjuntivitis aguda hemorrágica** Los pacientes con conjuntivitis aguda hemorrágica presentan dolor ocular intenso de comienzo agudo, visión borrosa, fotofobia y secreción ocular acuosa. La exploración revela edema, quemosis y hemorragia subconjuntival y a menudo pone de manifiesto queratitis puntiforme y también la presencia de foliculos conjuntivales (fig. 191-1D). Es frecuente la existencia de adenopatía preauricular. Se han relacionado epidemias y brotes de diseminación nosocomial con enterovirus 70 y virus coxsackie A24. El 20% de los pacientes manifiesta síntomas generales, con cefalea y fiebre y la recuperación suele ser completa en el plazo de 10 días. El comienzo repentino y la duración breve del proceso ayudan a distinguir la conjuntivitis hemorrágica aguda de otras infecciones oculares, como las ocasionadas por adenovirus y *Chlamydia*. Algunos casos de conjuntivitis aguda hemorrágica epidémica por enterovirus 70 se han acompañado de parálisis.

**Otras manifestaciones** Los enterovirus son una causa infrecuente de neumonía y resfriado común en la infancia. El virus coxsackie B se ha aislado durante la autopsia en el páncreas de unos pocos niños cuya presentación clínica fue una diabetes mellitus tipo 1; sin embargo, la mayor parte de los intentos de aislar el virus no ha tenido éxito. Otras enfermedades relacionadas con los enterovirus son bronquitis, bronquiolitis, laringotraqueobronquitis (crup), linfocitosis infecciosa, poliomiélitis, artritis aguda y nefritis aguda.

## ■ DIAGNÓSTICO

El procedimiento más frecuente para establecer el diagnóstico es el aislamiento de enterovirus en cultivo celular. Aunque los cultivos de heces, de la nasofaringe o de muestras faríngeas procedentes de individuos con enfermedad por enterovirus a menudo son positivos, el aislar el virus a partir de estas localizaciones no demuestra su asociación directa con el cuadro clínico porque estos lugares con frecuencia están colonizados



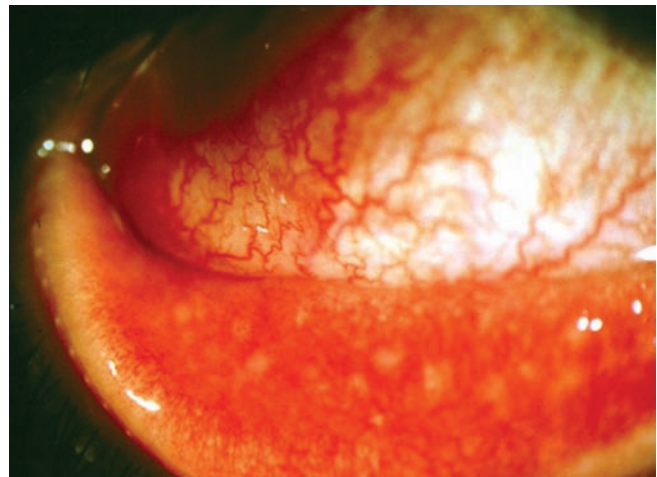
A



B



C



D

**Figura 191-1** A. Vesículas dolorosas en la boca de un paciente con enfermedad pie-mano-boca. B. Vesículas sobre la región del tendón de Aquiles en un paciente con enfermedad pie-mano-boca. C. Lesiones en el paladar blando de la herpangina

por coxsackievirus. D. Conjuntivitis hemorrágica aguda producida por enterovirus 71. (Imágenes reimprimadas con permiso de Red Book 2009: Committee on Infectious Diseases, 28th ed.. Autorización de la American Academy of Pediatrics.)

durante semanas en los pacientes con infecciones subclínicas. Es más probable que el virus aislado a partir de la faringe esté relacionado con la enfermedad que el aislado de las heces, pues el tiempo de eliminación del fago por la faringe es más corto. Es menos común que los cultivos del líquido cefalorraquídeo (LCR), suero, líquido de las cavidades corporales o de los tejidos sean positivos, pero un resultado positivo indica con claridad una patología provocada por enterovirus. En algunos casos sólo es posible aislar de la sangre o del LCR el virus; por lo tanto, es importante cultivar múltiples zonas. Los cultivos tomados al principio de la infección tienen una mayor probabilidad de resultar positivos. La mayor parte de los enterovirus humanos puede detectarse en el plazo de una semana tras la inoculación de los cultivos celulares. Los cultivos pueden resultar negativos por la presencia de anticuerpo neutralizante, por la falta de sensibilidad de las células utilizadas o por una manipulación inadecuada de la muestra. En el caso del virus coxsackie A puede ser necesaria la inoculación en líneas de cultivo celular especiales o en ratones lactantes.

La identificación del serotipo de un enterovirus es útil principalmente en los estudios epidemiológicos; su utilidad en la práctica clínica, con pocas excepciones, es escasa. Es importante identificar las infecciones graves por enterovirus durante las epidemias y diferenciar la cepa de la

vacuna de poliovirus de otros enterovirus presentes en la faringe o las heces. En todos los pacientes en los que se sospeche poliomielitis se deben obtener muestras de heces y de la faringe para cultivo, así como muestras de suero en la fase aguda y en la de convalecencia. Si no existe un cultivo positivo en el LCR, una muestra de cultivo de heces positiva obtenida en el transcurso de las dos primeras semanas desde el inicio de los síntomas es la técnica más empleada para confirmar el diagnóstico de poliomielitis. Si se sospecha infección por virus poliomiélico, habrá que obtener dos o más muestras de heces y de exudado faríngeo, cuando menos, con un día de diferencia y hacer en ellas cultivos en busca de enterovirus, con la mayor rapidez posible. Si se aísla un virus de poliomielitis, habrá que enviarlo a los CDC (o un organismo sanitario equivalente) para que se le identifique como virus silvestre o vacunal.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) se ha utilizado para amplificar el ácido nucleico viral a partir de LCR, suero, orina, exudados faríngeos y tejidos. Un análisis con PCR para todos los enterovirus permite detectar a aquellos que afectan al ser humano. Si se utilizan controles adecuados, la PCR en LCR tiene gran sensibilidad (70 a 100%) y especificidad (>80%) y es más rápida que el cultivo. La PCR en LCR tiene menos probabilidad de ser positiva cuan-



do los pacientes acuden tres o más días después del inicio de la meningitis o con infección por enterovirus 71; en estos casos, debe considerarse una PCR de exudados faríngeos o rectales; no obstante, es menos específica que la PCR en LCR.

La PCR en el suero también es muy sensible y específica para el diagnóstico de la enfermedad diseminada. La PCR puede ser en especial útil para el diagnóstico y vigilancia de la enfermedad por enterovirus en pacientes con inmunodeficiencia que reciben tratamiento con inmunoglobulinas, cuyos cultivos de virus pudieran resultar negativos. La detección de antígenos es menos sensible que la PCR.

El diagnóstico serológico de la infección por enterovirus se ve limitado por el número elevado de serotipos y la carencia de un antígeno en común. La demostración de la seroconversión puede ser útil en casos inusuales para confirmar los resultados del cultivo, pero el uso de pruebas serológicas suele restringirse para estudios epidemiológicos. Es necesario colectar el suero y congelarlo tan pronto como se manifiesta la enfermedad y de nuevo alrededor de cuatro semanas después. La cuantificación de los títulos neutralizantes constituye el método más preciso para la determinación de anticuerpos; la cuantificación de los títulos de fijación de complemento suele ser menos sensible. Los títulos de IgM específica contra el virus se elevan tanto en la infección aguda como en la crónica.

### TRATAMIENTO Infecciones por enterovirus

La mayor parte de las infecciones por enterovirus es leve y ceden de manera espontánea; sin embargo, es posible que se requieran cuidados intensivos en caso de enfermedad cardíaca, hepática o del SNC. Se ha utilizado inmunoglobulina por vía intravenosa, intratecal o intraventricular con éxito terapéutico aparente en algunos casos de meningoencefalitis y dermatomiositis crónica por enterovirus en pacientes con hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia. La enfermedad puede estabilizarse o resolverse durante el tratamiento; sin embargo, algunos pacientes se deterioran de manera inexorable pese al tratamiento. La inmunoglobulina IV con frecuencia previene la enfermedad grave por enterovirus en estos individuos. En algunos casos de infección con potencial letal se utilizó en recién nacidos la administración de inmunoglobulinas IV con títulos altos de anticuerpos contra el virus infectante, quienes podrían haber carecido de anticuerpos adquiridos por vía materna. En un estudio clínico en que se incluyó a recién nacidos con infecciones por enterovirus, la inmunoglobulina con títulos altos de anticuerpos contra el virus infectante redujo las tasas de viremia; a pesar de esto, el estudio fue demasiado pequeño para mostrar algún beneficio clínico sustancial. La actividad de anticuerpos contra el enterovirus varía de acuerdo con la preparación de inmunoglobulina. Si bien se está realizando un estudio clínico de fase 2 con pleconaril para la enfermedad neonatal grave por enterovirus, el medicamento ya no se encuentra disponible para uso bajo solicitud en casos específicos. Los glucocorticoides están contraindicados.

Las prácticas adecuadas de lavado de manos y el uso de batas y guantes son importantes para limitar la transmisión nosocomial de los enterovirus durante las epidemias. Se encuentran indicadas las medidas de tipo entérico durante siete días tras el inicio de las infecciones enterovirales.

### PROFILAXIS Y ERRADICACIÓN DE POLIOVIRUS

(Véase también el cap. 122.)

Después de un pico máximo de 57 879 casos de poliomielitis en Estados Unidos en 1952, la introducción de la vacuna inactivada en 1955 y la vacuna oral en 1961 permitió por último erradicar la enfermedad debida al poliovirus de tipo silvestre en el hemisferio occidental. Este tipo de enfermedad no se documenta en Estados Unidos desde 1979, fecha en que se presentaron algunos casos en grupos religiosos que habían rechazado la vacunación. En el hemisferio occidental, la parálisis por poliovirus de tipo silvestre se registró por última vez en 1991.



En 1988, la Organización Mundial de la Salud adoptó una resolución para erradicar la poliomielitis para el año 2000. A partir de 1988 y hasta 2001, el número de casos en todo el mundo se redujo más de 99%, con menos de 1000 casos confirmados en 2001. A pesar de esto, en 2002 se presentaron cerca de 1900 casos de polio, de los que casi 1 500 ocurrieron en la India. El poliovirus silvestre tipo 2 no se detecta en el mundo desde 1999. En 1994 se certificó que en el continente americano no había transmisión del poliovirus endémico de tipo silvestre, la región occidental del Pacífico en el 2000 y la región de Europa en 2000. El número total de casos en todo el mundo alcanzó un nadir de 498 en 2001. Sin embargo, entre 2002 y 2005, en 21 países que ya se encontraban sin la enfermedad se notificaron casos importados de seis países con polio endémica. Para 2006, la transmisión de la poliomielitis se había reducido en casi todos estos 21 países. En 2009, se informaron 1 781 casos de polio; 80% fueron de India, Nigeria, Pakistán y Afganistán, los únicos países en donde la polio sigue siendo endémica (cuadro 191-2). La poliomielitis es una fuente de preocupación para los viajeros que no se encuentran inmunizados o tienen vacunación parcial. La importación del poliovirus hacia 20 países explicó 20% de los casos ocurridos en 2009. El número de casos por polio de tipo silvestre se mantuvo relativamente constante entre 2005 y 2009, con 1 315 a 1 997 pacientes por año. Los países que informaron casos de poliomielitis de tipo silvestre en 2010 pero no en 2009 incluyen a Tajikistán, Senegal y Nepal. Los brotes de polio en Europa y Norteamérica se siguieron hasta casos importados desde el subcontinente indio. Resulta claro que es necesaria la erradicación global de la poliomielitis para eliminar el riesgo de importación del virus de tipo silvestre. Se piensa que los brotes se facilitaron por las tasas subóptimas de vacunación, grupos aislados de niños sin vacunación, medidas sanitarias deficientes y hacinamiento, condiciones inadecuadas de almacenamiento de biológicos y nivel bajo de respuesta a alguno de los serotipos que contiene la vacuna. La campaña mundial de erradicación redujo en forma marcada el número de casos de polio endémica, pero surgieron dudas en cuanto a si la erradicación es una meta realista dado el número elevado de infecciones asintomáticas y la inestabilidad política en los países en desarrollo.

La ocurrencia de brotes de poliomielitis secundarios a los tres tipos de poliovirus circulantes derivados de las vacunas va en aumento, en

**CUADRO 191-2** Casos de poliomielitis confirmados por laboratorio en 2009

País	Transmisión	Número de casos
India	Endémica	752 <sup>a</sup>
Nigeria	Endémica	541 <sup>b</sup>
Pakistán	Endémica	89
Chad	Importada	66
Sudán	Importada	45
Guinea	Importada	43 <sup>c</sup>
Afganistán	Endémica	38
Angola	Importada	29
Costa de Marfil	Importada	26
Otros <sup>d</sup>	Importada	142
Otros <sup>e</sup>	De origen vacunal	10
<b>Total</b>		<b>1 781</b>

<sup>a</sup> De estos casos, 11 fueron de origen vacunal.

<sup>b</sup> De estos casos, 153 fueron de origen vacunal.

<sup>c</sup> De estos casos, uno fue de origen vacunal.

<sup>d</sup> Benín, 20; Kenia, 19; Burkina Faso, 15; Níger, 15; República Centroafricana, 14; Mauritania, 13; Liberia, 11; Sierra Leona, 11; Uganda, 8; Togo, 6; Camerún, 3; República Democrática del Congo, 3; Burundi, 2; Mali, 2.

<sup>e</sup> República Democrática del Congo, 4; Somalia, 4; Etiopía, 2.

Fuente: Organización Mundial de la Salud.

especial en regiones con tasas bajas de vacunación. En Egipto, se presentaron 32 casos de polio de origen vacunal entre 1983 y 1993; en la República Dominicana y en Haití ocurrieron 22 casos entre 2000 y 2001; en Indonesia, se informaron 46 casos en 2005; en Nigeria, se verificaron 292 casos entre 2005 y 2009; en la República Democrática del Congo se informaron 20 casos entre 2005 y 2009; en otros países se han presentado menos casos. Estos virus derivados de la OPV presentaron una reversión a un fenotipo con más virulencia neurológica después de circular sin ser detectados (quizá durante más de dos años). La epidemia en República Dominicana y Haití se eliminó con rapidez después de la vacunación intensiva con OPV. En 2005, se presentó un caso de poliomiélitis de origen vacunal en una mujer estadounidense que no había sido vacunada y regresaba de un viaje a Centroamérica y Sudamérica. El mismo año se encontró que un lactante no inmunizado y con inmunodepresión en Minnesota estaba eliminando poliovirus de origen vacunal; la investigación detallada identificó a cuatro lactantes que eliminaban el virus, entre 22 provenientes de la misma comunidad. Los cinco lactantes se mantenían asintomáticos. Estos brotes enfatizan la necesidad de conservar niveles altos de cobertura de vacunación y una vigilancia continua de los virus circulantes.

La IPV se utiliza en la mayor parte de los países industrializados, en tanto la OPV se usa en casi todos los países en desarrollo, lo que incluye a aquellos en los que la poliomiélitis es endémica o aún lo era en años recientes. Después de varias dosis de administración de OPV, la tasa de seropositividad contra los serotipos específicos de poliovirus puede seguir siendo subóptima para los niños en países en desarrollo; una o más dosis complementarias de IPV pueden incrementar la tasa de seropositividad contra estos serotipos. La OPV monovalente que contiene tan sólo un serotipo viral resulta más inmunógena que la vacuna trivalente, porque carece de la interferencia que generan los otros serotipos. Mientras las infecciones intramusculares de otras vacunas (de virus vivos o atenuados) pueden administrarse de manera concurrente a la OPV, deben evitarse las que sean innecesarias durante el primer mes tras la vacunación porque incrementan el riesgo de parálisis relacionada con la vacuna. Desde 1988 se encuentra disponible en Estados Unidos una vacuna con potencia mejorada que contiene poliovirus inactivados.

La OPV y la IPV inducen anticuerpos que persisten al menos durante cinco años. Ambas vacunas inducen anticuerpos IgG e IgA. En comparación con los receptores de IPV, los receptores de OPV eliminan menos virus y se reinfectan menos veces con el virus silvestre tras la exposición a poliovirus. Aunque la IPV es inocua y eficaz, la OPV tiene ventajas como el hecho de que se administra con facilidad, cuesta menos e induce una respuesta inmunitaria intestinal que provoca disminución del riesgo de transmisión del virus silvestre en la comunidad. Como consecuencia de los progresos hacia la erradicación global de la poliomiélitis (con la reducción del riesgo de casos importados) y la ocurrencia sostenida de nuevos casos de la enfermedad relacionada con la vacuna, en el año 2000 se recomendó la institución de un régimen de aplicación de IPV exclusivamente para la inmunización contra el poliovirus durante la infancia en Estados Unidos, con administración de la vacuna a los dos, cuatro y seis a 18 meses y a los cuatro y seis años de edad. El riesgo de polio asociado con la vacuna se debe comentar antes de administrar la OPV. En el **cuadro 191-3** se muestran las recomendaciones de vacunación para los adultos. Han surgido dudas e inquietudes respecto a la interrupción de la vacunación en caso de que se elimine la propagación endémica del virus poliomiélico. Algunas de las razones de tal situación incluyen que los virus mencionados son expulsados por algunos sujetos inmunodeficientes, durante más de diez años; que el virus poliomiélico derivado de vacunas puede circular y originar la enfermedad y que el virus silvestre aparece en un gran número de laboratorios. Una encuesta nacional en Estados Unidos que comenzó en octubre de 2002, alentó a los laboratorios a eliminar todos los materiales de virus silvestre innecesarios e identificar a los laboratorios que tenían virus poliomiélicos silvestres o muestras que pudieran contener el virus.

## REOVIRUS

Los reovirus son partículas de RNA bicatenario y se han subdividido en tres serotipos. Los estudios serológicos indican que muchos seres humanos son infectados con reovirus durante su niñez. Muchas infecciones

## CUADRO 191-3 Recomendaciones para la vacunación de adultos con virus de poliomiélitis

- Muchos adultos en Estados Unidos fueron vacunados durante su niñez y es bajo su riesgo de exposición a virus silvestres en Estados Unidos. Se recomienda la vacunación en aquellos con un mayor peligro de exposición, en comparación con la población general, e incluyen:
  - viajeros que van a zonas en que puede ser o es epidémico o endémico el virus de poliomiélitis;
  - miembros de comunidades o grupos poblacionales con enfermedad causada por virus de tipo silvestre;
  - trabajadores de laboratorios que manipulan muestras que pudieran contener virus poliomiélicos silvestres, y
  - personal asistencial en contacto estrecho con pacientes que quizá excreten poliovirus silvestre.
- En adultos que necesitan ser vacunados se recomiendan tres dosis de IPV. La segunda debe administrarse 1-2 meses después de la primera; la tercera debe administrarse 6-12 meses después de la segunda.
- Los adultos expuestos a un mayor peligro de exposición al virus silvestre y que completaron en etapa anterior su ciclo de vacunación primaria deben recibir una sola dosis de IPV. Los adultos que no completaron la vacunación primaria deben recibir las dosis restantes con IPV.

**Abreviaturas:** IPV, vacuna de virus poliomiélico inactivado.

**Fuente:** con autorización de Pickering LK, ed. Red Book 2009; Committee on Infectious Diseases, 28th ed. Utilizado con permiso de la *American Academy of Pediatrics*.

son asintomáticas o causan sólo un cuadro muy leve. Un brote de infección por reovirus en niños causó síntomas leves de vías respiratorias altas. Se considera que el reovirus es una causa rara de gastroenteritis benigna en lactantes y niños. Las especulaciones en cuanto al vínculo del reovirus del tipo 3 con la hepatitis neonatal idiopática y la atresia extrahepática de vías biliares se basa en una elevada prevalencia de anticuerpos contra el reovirus en algunos de los pacientes en cuestión y la detección de RNA viral por PCR en tejidos hepatobiliares en algunos estudios. Dos ortorreovirus nuevos (virus Melaka y Kampar) se relacionaron con fiebre y enfermedad respiratoria aguda en Malasia.

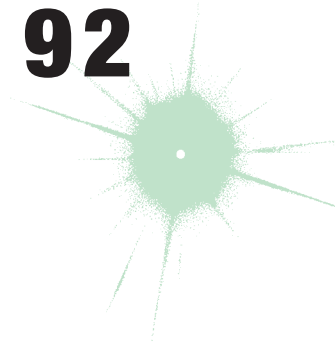
## LECTURAS ADICIONALES

- ALEXANDER JP et al: Transmission of imported vaccine-derived poliovirus in an undervaccinated community in Minnesota. *J Infect Dis* 199:391, 2009
- ARITA I et al: Is polio eradication realistic? *Science* 312:852, 2006
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Progress toward interruption of wild poliovirus transmission worldwide, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 59:545, 2010
- : Update on vaccine-derived polioviruses—worldwide, January 2008–June 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:1002, 2009
- EL-SAYED N et al: Monovalent type 1 oral poliovirus vaccine in newborns. *N Engl J Med* 359:1655, 2008
- KEW O et al: Vaccine-derived polioviruses and the endgame strategy for global polio eradication. *Annu Rev Microbiol* 59:587, 2005
- KUPILIA L et al: Diagnosis of enteroviral meningitis by use of polymerase chain reaction of cerebrospinal fluid, stool, and serum specimens. *Clin Infect Dis* 40:982, 2005
- LEE TC et al: Diseases caused by enterovirus 71 infection. *Pediatr Infect Dis J* 28:904, 2009
- PÉREZ-VELEZ CM et al: Outbreak of neurologic enterovirus type 71 disease: A diagnostic challenge. *Clin Infect Dis* 45:950, 2007
- WIKSWO MW: Increased activity of coxsackievirus B1 strains associated with severe disease among young infants in the United States, 2007–2008. *Clin Infect Dis* 49:e44, 2009

# CAPÍTULO 192

## Sarampión

William J. Moss



### DEFINICIÓN

El sarampión es una enfermedad viral muy contagiosa que se caracteriza por un pródromo que incluye fiebre, tos, coriza y conjuntivitis, para después aparecer maculopápulas generalizadas. Antes del uso generalizado de las vacunas antisarampionosas, se calculó que el sarampión causaba entre 5 y 8 millones de fallecimientos cada año a nivel mundial.

### CONSIDERACIONES MUNDIALES

Se han hecho progresos extraordinarios para disminuir la incidencia en el ámbito mundial y las tasas de mortalidad por sarampión, por medio de la vacuna antisarampionosa. En América, gracias a la vacunación intensiva y los intentos de vigilancia, con base en parte en la estrategia fructífera de la Organización Panamericana de Salud de campañas nacionales de vacunación contra la enfermedad (actividades de vacunación complementarias o SIA, *supplementary immunization activities*) y la gran protección o cobertura sistemática sustentada en la vacuna, se interrumpió la transmisión endémica del virus de la enfermedad. En Estados Unidos, con la protección excelente obtenida mediante dos dosis de vacuna antisarampionosa, se eliminó la transmisión endémica del virus en el año 2000. En fecha más reciente, se han conseguido más adelantos para disminuir la incidencia y las tasas de mortalidad por sarampión en países subsaharianos de África, al incrementar la protección sistemática con la vacuna idónea y brindar una segunda oportunidad para aplicarla de nuevo, gracias a campañas masivas de vacunación antisarampionosa.

En 2003, la *World Health Assembly* respaldó una resolución que urgía a los países miembros a disminuir 50% el número de fallecimientos atribuidos al sarampión (en comparación con las tasas calculadas de 1999), hacia finales del 2005, objetivo que se alcanzó. En 2008, disminuyeron todavía más las tasas globales de mortalidad por sarampión y, en ese año, se calculó que hubo 164 000 fallecimientos por dicho trastorno (límites de incertidumbre: 115 000 y 222 000 decesos). Los objetivos conseguidos atestiguan la enorme importancia que tiene la vacunación antisarampionosa para la salud pública. El objetivo global revisado, como se plantea en la *Global Immunization Vision and Strategy 2006-2015* de la Organización Mundial de la Salud y el *United Nations Children's Fund*, es disminuir 90% las muertes globales por sarampión (en comparación con los 757 000 fallecimientos calculados en el 2000) para el 2010.

### ETIOLOGÍA

El virus del sarampión es un virus RNA con sentido negativo monocatenario no segmentado y esférico, miembro del género *Morbillivirus* de la familia *Paramyxoviridae*. Originalmente era una infección zoonótica que provino de transmisión cruzada entre especies, de animales a seres humanos, por un morbillivirus ancestral hace unos 10 000 años, cuando las poblaciones de seres humanos alcanzaron un tamaño suficiente para perpetuar la transmisión del virus. De manera característica, los virus RNA muestran tasas elevadas de mutación, pero se considera que el virus del sarampión es monotípico desde el punto de vista antigénico, es decir, las proteínas superficiales que inducen la inmunidad protectora han conservado su estructura antigénica a través del tiempo y el espacio. La importancia que tiene dicha estabilidad en la salud pública es que las vacunas antisarampionosas elaboradas hace decenios a partir de una subespecie del virus siguen siendo protectoras a escala mundial. El virus es destruido por luz ultravioleta y calor y los virus atenuados que se usan en la vacuna conservan sus características y lo que necesitan es un medio frío para su transporte y almacenamiento.

### EPIDEMIOLOGÍA

El virus del sarampión es uno de los agentes patógenos más contagiosos que se transmiten de manera directa. Surgen brotes en poblaciones donde es susceptible <10% de las personas. Las cadenas de transmisión son frecuentes en contactos dentro de una misma familia (hogareños), escolares y personal de salud. No se conocen infecciones latentes o persistentes por dicho virus que ocasionen contagiosidad duradera, ni reservorios animales. Por todo lo expresado, el virus se puede mantener únicamente por una cadena incesante de infecciones agudas, la cual requiere un aporte ininterrumpido por parte de sujetos susceptibles. Los neonatos son susceptibles a la infección por el virus cuando desaparecen los anticuerpos que recibieron de forma pasiva de la madre y cuando no son vacunados, lo cual explica la mayor parte de los nuevos individuos susceptibles.

El sarampión endémico tiene un perfil cronológico típico que se caracteriza por epidemias estacionales cada año a las cuales se sobreañaden ciclos epidémicos más largos de dos a cinco años o más. En climas templados, de manera clásica surgen brotes cada año a finales de invierno y comienzos de la primavera (hemisferio septentrional); tales brotes anuales probablemente sean atribuibles a redes sociales que facilitan la transmisión (p. ej., gran cercanía entre los niños en las escuelas) y factores ambientales que inducen la viabilidad y la transmisión del virus. Casos de sarampión persisten durante periodos interepidémicos en grandes poblaciones, pero con una tasa pequeña de incidencia. Los ciclos más largos que surgen después de lapsos de años son consecuencia de la acumulación de personas susceptibles en sucesivas cohortes natales y la disminución ulterior en el número de sujetos susceptibles luego de un brote.

Las tasas de ataque secundario en contactos en el hogar e institucionales casi siempre rebasan el 90%. La edad promedio en que ataca el sarampión depende de la frecuencia de contacto con personas infectadas, disminución de la concentración de anticuerpos protectores recibidos de la madre, así como protección con la vacuna. En entornos urbanos fuertemente poblados con escasa vacunación, el sarampión es una enfermedad de lactantes y niños de corta edad. La distribución acumulativa puede alcanzar 50% al año de edad y una proporción notable de niños se contagia de la enfermedad antes de los nueve meses (la edad de vacunación sistemática en muchos países, que concuerda con el calendario recomendado por el *Expanded Programme on Immunization*). Al aumentar la protección con la vacuna antisarampionosa o disminuir la densidad de población, la distribución por edades cambia, para afectar niños de mayor edad. En esas situaciones, los casos predominan en escolares. Los lactantes y los niños de corta edad, a pesar de ser susceptibles incluso si no están protegidos por la vacuna, no se hallan expuestos al virus con una frecuencia suficiente como para constituir una gran "carga" por la enfermedad en ese grupo de edad. Al ampliarse cada vez más la protección con la vacuna, la distribución de casos según las edades puede cambiar y situarse en la adolescencia y la vida adulta; tal distribución se observa en brotes sarampionosos en Estados Unidos y obliga a emprender programas "específicos" de vacunación que se centren en estos grupos de mayor edad.

La persona con sarampión es infectante durante varios días antes de que comience el exantema y después de que aparece, momento en que el número de virus en la sangre y los líquidos corporales llega a su máximo y cuando mecanismos como la tos, la coriza y el estornudo, facilitan la propagación del virus y alcanzan su punto máximo. La contagiosidad del sarampión antes del inicio del trastorno identificable entorpece la eficacia de las cuarentenas. El virus se aísla de la orina incluso una semana después de que comenzó el exantema y puede prolongarse la expulsión de dicha partícula por parte de niños en que es deficiente la inmunidad mediada por células.

Los entornos clínicos constituyen sitios identificados de transmisión del virus del sarampión. Los niños pueden ser llevados a instalaciones asistenciales durante el pródromo, en que no se manifieste de manera obvia la enfermedad a pesar de que el menor sea infectante y posiblemente infecte a contactos susceptibles. El personal de salud puede contagiarse a partir de los niños infectados y transmitir el virus a otras personas. La transmisión hospitalaria puede disminuirse si el personal está muy atento a la posibilidad de que exista la enfermedad; por el empleo de precauciones de aislamiento adecuadas cuando se sospeche la existencia de la infección; con la aplicación de la vacuna antisaram-



piñosa a niños y personal susceptible, así como corroboración de la inmunidad al sarampión de dicho personal (p. ej., certeza de haber recibido dos dosis de la vacuna o detección de anticuerpos contra el virus del sarampión).

A medida que se obtienen mejores resultados con los intentos de erradicar la infección, disminuye la percepción pública del riesgo de la enfermedad y en vez de éste, surgen preocupaciones sobre los posibles hechos adversos vinculados con la vacuna. Como consecuencia, se han generado innumerables brotes nacidos del rechazo a la inmunización, por motivos religiosos o filosóficos o por temores infundados de que ocurran graves efectos adversos (véase más adelante “Inmunización activa”).

## ■ PATOGENIA

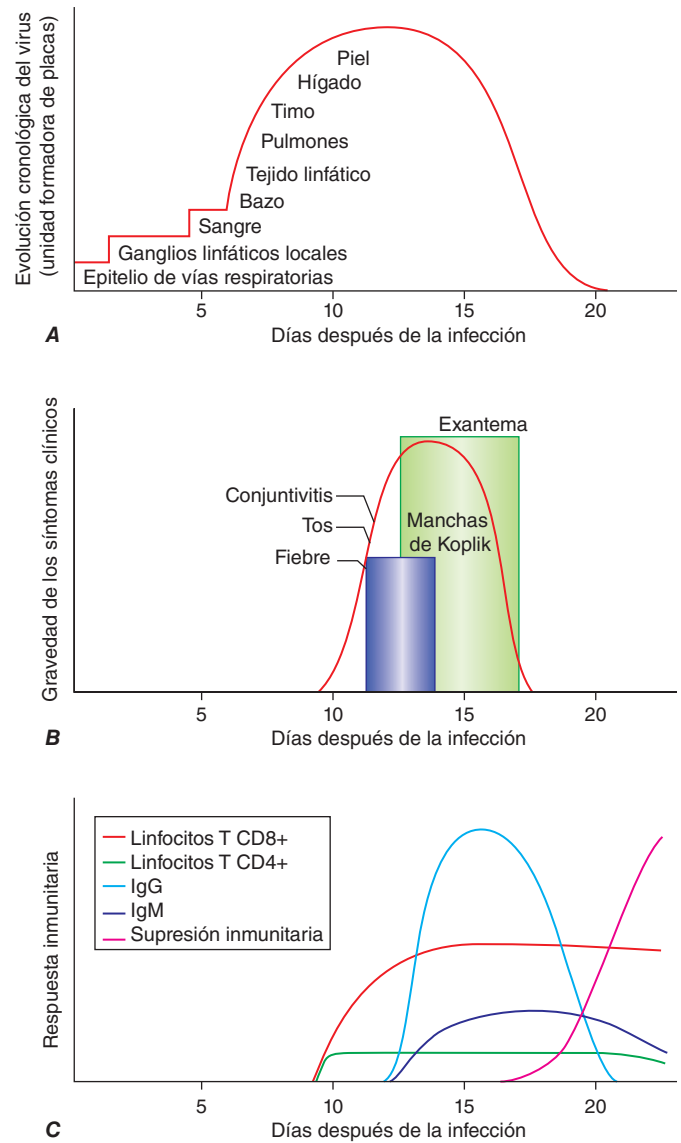
El virus del sarampión se transmite sobre todo por gotitas de las vías respiratorias, a cortas distancias o, con menor frecuencia, por aerosoles de partículas pequeñas que permanecen suspendidas en el aire por largo tiempo. La transmisión por el aire al parecer es importante en algunos entornos, como escuelas, consultorios, hospitales y sitios públicos cerrados. El virus se transmite por contacto directo con secreciones infectadas, pero no vive mucho tiempo en objetos inanimados (fómites).

El periodo de incubación es de unos 10 días hasta el comienzo de la fiebre y 14 días hasta el inicio del exantema; tal lapso puede ser más corto en lactantes y más largo (incluso tres semanas) en adultos. La infección comienza cuando el virus es depositado en las células epiteliales de las vías respiratorias, bucofaringe o conjuntivas (fig. 192-1A). En los primeros dos a cuatro días después de la infección, el virus prolifera de forma local en la mucosa de las vías respiratorias y se propaga a los ganglios linfáticos que reciben linfa de la zona. Como paso siguiente, aquél se incorpora a la corriente sanguínea por medio de los leucocitos infectados (de manera predominante los monocitos), y surge una viremia primaria que disemina la infección a todo el sistema reticuloendotelial. La nueva réplica ocasiona viremia secundaria que comienza cinco a siete días después de la infección y que disemina al virus por todo el organismo. La replicación del virus de sarampión en los órganos “destinatarios” o efectores, junto con la respuesta inmunitaria del hospedador es el mecanismo que genera los signos y los síntomas de la enfermedad que aparecen ocho a 12 días después de la infección y que señalan el final del periodo de incubación.

## ■ RESPUESTAS INMUNITARIAS

Las respuestas inmunitarias del hospedador al virus del sarampión son esenciales para la eliminación de la partícula, la recuperación clínica del enfermo y el establecimiento de inmunidad permanente (fig. 192-1C). Entre las respuestas inmunitarias inespecíficas tempranas (innatas) en la fase prodrómica están la activación de los linfocitos citolíticos naturales (NK, *natural killer*) y mayor producción de proteínas antivirales, como el interferón (IFN)  $\alpha$  y el IFN- $\gamma$ . Las respuestas inmunitarias adaptativas consisten en la aparición de anticuerpos específicos contra el virus del sarampión y también respuestas de tipo celular. La eficacia de los anticuerpos como protección contra el virus lo ilustra la inmunidad conferida a los lactantes por los anticuerpos adquiridos de forma pasiva de la madre y la protección de sujetos expuestos y susceptibles después de administrarles el concentrado inmunoglobulínico contra el virus del sarampión. Los primeros anticuerpos con especificidad del virus generados después de la infección son del subtipo IgM y después hay un cambio predominante a los isotipos IgG1 e IgG4. Las respuestas de anticuerpos de tipo IgM característicamente no aparecen después de la nueva exposición o la revacunación y constituyen un “marcador” de la infección primaria.

La importancia de la inmunidad de tipo celular al virus del sarampión lo demuestra la capacidad de los niños con agammaglobulinemia (incapacidad congénita para generar anticuerpos) para recuperarse totalmente del sarampión y la situación por completo diferente de los menores con graves trastornos de la función de los linfocitos T que a menudo terminan por manifestar enfermedad muy grave o letal (cap. 316). La respuesta inicial predominante a base de  $T_H1$  (caracterizada por el interferón  $\gamma$ ) es esencial para la eliminación del virus y la respuesta ulterior de tipo  $T_H2$  (a cargo de la interleucina 4) induce la aparición de anticuerpos específicos contra el virus, que son de importancia decisiva para la protección contra la reinfección.



**Figura 192-1** Infección por virus de sarampión: patogenia, manifestaciones clínicas y respuestas inmunitarias. **A.** Propagación del virus de sarampión, desde la infección inicial de las vías respiratorias hasta la diseminación a la piel. **B.** Aparición de signos y síntomas clínicos que incluyen manchas de Koplik y exantema. **C.** Respuestas de anticuerpos y linfocitos T al virus del sarampión. Los signos y los síntomas de la enfermedad surgen al mismo tiempo que la respuesta inmunitaria del hospedador. (Con autorización de WJ Moss, DE Griffin: *Nat Rev Microbiol* 4:900, 2006.)

En general, se piensa que la inmunidad protectora es permanente después de la infección por virus de tipo natural (salvaje). La memoria inmunitaria al virus incluye la producción ininterrumpida de anticuerpos específicos contra él y la circulación de linfocitos T CD4+ y CD8+ específicos contra el virus.

Sin embargo, de forma paradójica las intensas respuestas inmunitarias inducidas por la infección con el virus del sarampión se acompañan de menores respuestas a antígenos sin relación alguna (virus no sarampiñoso), que persisten semanas a meses después de que la enfermedad aguda desapareció; dicha supresión inmunitaria induce la susceptibilidad a infecciones secundarias con bacterias y virus que ocasionan neumonía y diarrea y son la causa de una fracción importante de casos de morbilidad y muerte por sarampión. Queda suprimida la respuesta de hipersensibilidad tardía a antígenos anamnésicos como el de la tuberculina, y también disminuyen las respuestas de tipo celular y humoral a antígenos nuevos. Se han descrito casos de reactivación de la tuberculosis y remisión de enfermedades autoinmunitarias después del sarampión y esto se han atribuido a dicho estado de inmunodepresión.

Los clínicos deben pensar en el sarampión si el cuadro inicial es de fiebre y exantema generalizado, en particular cuando se sabe que el virus del sarampión está circulando o el sujeto tiene el antecedente de haber viajado a áreas endémicas. Es importante emprender precauciones para evitar la transmisión nosocomial. Para el diagnóstico, se necesita la confirmación con análisis de laboratorio, excepto durante grandes brotes en que no hay duda de un vínculo epidemiológico con un caso confirmado. Las medidas son en su mayor parte de sostén y consisten en la administración de vitamina A y antibióticos (consúltese más adelante “Tratamiento”). Después de la enfermedad aguda, a veces surgen complicaciones que comprenden infecciones bacterianas secundarias y encefalitis, las cuales obligan a la vigilancia minuciosa, sobre todo en personas con función inmunitaria deficiente.

### ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En casi todas las personas, los signos y los síntomas del sarampión son muy característicos (fig. 192-1B). Unos 10 días después de la exposición, comienzan la fiebre y el malestar general, para ser seguidos por tos, coriza y conjuntivitis. Los signos y los síntomas previos se intensifican en un lapso de cuatro días. En la mucosa del vestíbulo de la boca, aparecen manchas de Koplik (fig. e7-2) unos dos días antes de que surja el exantema. El exantema característico de la enfermedad (fig. e7-3) se observa unas dos semanas después de la infección, lapso en que las manifestaciones clínicas son muy intensas y denotan la respuesta inmunitaria del enfermo al virus en fase de réplica. A veces aparecen cefaleas, dolor abdominal, vómito, diarrea y mialgias.

Las manchas de Koplik (fig. e7-2) constituyen un signo patognómico de sarampión y son pequeños círculos blancos azulados de 1 mm de diámetro, rodeados de eritema. Aparecen en primer lugar en la mucosa vestibular de la boca, en sentido contrario a los molares inferiores, pero su número aumenta rápidamente y abarcan la mucosa de toda la cavidad bucal. Al empezar el exantema, disminuye su intensidad.

El exantema del sarampión comienza con máculas eritematosas en la zona retroauricular, en el cuello y la línea de implantación del cabello. El exantema evoluciona hasta abarcar cara, tronco y extremidades superiores (fig. e7-3) y, al finalizar el segundo día, ya abarcó las extremidades inferiores y los pies. En el tronco y las extremidades, surgen áreas en que concluye el exantema y a veces existen petequias. El exantema disminuye de intensidad poco a poco en el mismo orden en que apareció y progresó, casi siempre entre el tercer o el cuarto día ulterior al inicio. Una vez que el exantema involuciona, aparece la descamación.

El exantema característico del sarampión es consecuencia de la respuesta inmunitaria de tipo celular, razón por la cual posiblemente no aparezca en quienes tal inmunidad es deficiente (como sería en personas con sida; cap. 189). En ese grupo de pacientes, hay una tasa elevada de letalidad y a menudo terminan por presentar neumonitis de células gigantes causada por el virus del sarampión. Las anomalías en los linfocitos T por diferentes causas a la infección por VIH-1 (p. ej., la quimioterapia anti-neoplásica), se acompañan de un sarampión de intensidad mucho mayor.

En personas que recibieron la vacuna antisarampionosa elaborada con virus inactivado en formol, se observó un grave síndrome sarampionoso atípico (vacuna que se utilizó en Estados Unidos de 1963 a 1967 y en Canadá hasta 1970) y que más tarde quedaron expuestas al virus natural o de tipo salvaje. El exantema atípico comenzó en las palmas de las manos y las plantas de los pies y se propagó en sentido centripeto hasta la zona proximal de extremidades y el tronco, sin afectar la cara. Al inicio el exantema fue eritematoso y maculopapuloso, pero a menudo evolucionaba y llegaba a la aparición de lesiones vesiculosas, petequiales o purpúricas (fig. e7-22).

### ■ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Entre las entidades patológicas por incluir en el diagnóstico diferencial del sarampión están otras causas de fiebre, exantema y conjuntivitis, como rubéola, enfermedad de Kawasaki, mononucleosis infecciosa, roséola, escarlatina, fiebre exantemática de las Montañas Rocosas, infecciones por enterovirus o adenovirus y sensibilidad a fármacos. La rubéola

es una infección más benigna sin tos y muestra una linfadenopatía característica. En el caso de la roséola (exantema súbito), el exantema aparece después de desaparecer la fiebre. La linfocitosis atípica en la mononucleosis infecciosa es muy diferente de la leucopenia que suele observarse en niños con sarampión.

### ■ DIAGNÓSTICO

El sarampión se diagnostica fácilmente con bases clínicas, por médicos que conocen en detalle la enfermedad, sobre todo durante brotes. En este sentido son muy útiles las manchas de Koplik (fig. e7-7), porque éstas aparecen en fase temprana y son patognómicas del trastorno. El diagnóstico es más difícil: 1) durante el pródromo; 2) cuando el exantema es atenuado por anticuerpos de adquisición pasiva o vacunación previa; 3) cuando no aparece el exantema o tarda en surgir en niños inmunodeprimidos o muy desnutridos con deficiente inmunidad de tipo celular, y 4) en regiones en que la incidencia del sarampión es pequeña y otros agentes patógenos son los que causan la mayor parte de las enfermedades con fiebre y exantema. En Estados Unidos, la definición de casos por parte de los *Centers for Disease Control and Prevention*, en lo que toca al sarampión, plantea que se necesitan: 1) exantema maculopapuloso generalizado que dure como mínimo, tres días; 2) fiebre de 38.3°C, como mínimo, y 3) tos, coriza o conjuntivitis.

El método más habitual de diagnóstico por medio de análisis de laboratorio es la serología. La detección de IgM específica del virus de sarampión en una sola muestra de suero o líquido de la boca se considera como confirmación diagnóstica de infección aguda, como lo es el incremento de cuatro tantos o más en la concentración de anticuerpos IgG específicos contra el virus sarampionoso, entre las muestras de suero de fase aguda y de convalecencia. La infección primaria en el hospedador con buenas funciones inmunitarias permite que se generen anticuerpos detectables en un lapso de uno a tres días de haber comenzado el exantema y alcanza sus niveles máximos en cuestión de dos a cuatro semanas. Tal vez no se detecten los anticuerpos IgM con especificidad de dicho virus durante cuatro a cinco días o más después de comenzar el exantema y, por lo regular, disminuyen a valores indetectables en un tiempo de cuatro a ocho semanas de haber comenzado las manifestaciones cutáneas.

Se cuenta con varios métodos para medir los títulos de anticuerpos contra el virus del sarampión. Las pruebas de neutralización son sensibles y específicas y los resultados guardan gran correlación con la inmunidad protectora; sin embargo, para que sean válidas, necesitan la propagación del virus en cultivo celular; asimismo, dichas pruebas son costosas y difíciles. Se utilizan más a menudo los ensayos de inmunofluorescencia indirecta que se obtienen en el comercio. La enfermedad también se diagnostica al aislar el virus en cultivo celular de material, como secreciones de vías respiratorias, material obtenido de nasofaringe o conjuntivas por medio de aplicadores, así como sangre u orina. Otro método para confirmar el diagnóstico es la detección directa de células gigantes en secreciones de vías respiratorias, orina o tejidos obtenidos para biopsia.

Para detectar el RNA del virus por medio de la amplificación de RNA extraído de muestras clínicas, mediante la reacción de cadena de polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR, *reverse-transcriptase polymerase chain reaction*), se utilizan “cebadores” dirigidos a regiones muy conservadas de los genes virales. Los métodos de RT-PCR, que son extraordinariamente sensibles y específicos, también permiten la identificación y la definición de los genotipos del virus del sarampión para estudios epidemiológicos moleculares y hacen posible diferenciar entre las subespecies naturales (salvajes), del virus de la variolovacuna.

### TRATAMIENTO Sarampión

No se cuenta con tratamiento antiviral específico contra el sarampión y las medidas en este sentido consisten en las de apoyo o sostén general, como hidratación y administración de antipiréticos. Las infecciones bacterianas secundarias constituyen la causa principal de morbilidad y fallecimiento después del sarampión, razón por la cual el tratamiento eficaz comprende la antibioticoterapia inmediata en sujetos con manifestaciones clínicas de infección bacteriana que incluyen neumonía y otitis media. Entre los microorganismos

patógenos comunes causantes de la neumonía mencionada después del sarampión están *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b; las vacunas contra los dos de los agentes patógenos mencionados quizá disminuyan la incidencia de las infecciones secundarias mencionadas, después del sarampión.

La vitamina A es eficaz para tratar el sarampión y ella disminuye de manera extraordinaria las tasas de morbilidad y mortalidad. La Organización Mundial de la Salud recomienda administrar una vez al día 200 000 UI de la vitamina en dos días consecutivos, a todos los niños con sarampión  $\geq 12$  meses de edad. Se recomiendan dosis menores en niños de mayor edad, como 100 000 UI al día entre quienes tienen seis a 12 meses de vida y 50 000 UI al día para aquellos de menos de seis meses de edad. Se recomienda una tercera dosis dos a cuatro semanas después para niños con manifestaciones de hipovitaminosis A. La deficiencia en cuestión no constituye un problema muy generalizado en Estados Unidos, pero muchos niños estadounidenses con sarampión de hecho tienen concentraciones séricas bajas de dicha vitamina y ellos son los que muestran mayores complicaciones después del sarampión. El *Committee on Infectious Diseases* de la *American Academy of Pediatrics* recomienda pensar en niños hospitalizados con sarampión y sus complicaciones, así como en menores inmunodeprimidos con la enfermedad y en ellos se administran dos dosis diarias consecutivas de la vitamina; en niños con manifestaciones oftalmológicas de hipovitaminosis A, en quienes tienen menor absorción intestinal o desnutrición moderada o intensa o en aquellos que en fecha reciente han llegado de zonas con grandes tasas de mortalidad por sarampión. Se dispone de presentaciones parenterales y orales de la vitamina.

Han aparecido informes aislados que describieron la recuperación de mujeres que habían estado sanas y se embarazaron y personas inmunodeprimidas, de neumonía por sarampión y pacientes inmunodeprimidos con encefalitis sarampionosa después de recibir ribavirina en aerosol y por vía intravenosa (IV). Sin embargo, en estudios clínicos, no está demostrado de modo concluyente el beneficio clínico de dicho producto antiviral en personas con sarampión.

## ■ COMPLICACIONES

Casi todas las complicaciones del sarampión se manifiestan en las vías respiratorias e incluyen los efectos de la réplica del virus, por sí misma, así como de infecciones bacterianas secundarias. En ocasiones, durante el ataque de la enfermedad se produce laringotraqueobronquitis aguda (crup) que puede obstruir las vías respiratorias, sobre todo en niños de corta edad. En menores inmunodeficientes, incluidos aquellos con infección por VIH-1, puede aparecer neumonitis de células gigantes, a causa de la réplica del virus del sarampión. Muchos niños con sarampión muestran diarrea que contribuye a la desnutrición.

Muchas de las complicaciones de la enfermedad son consecuencia de infecciones bacterianas secundarias de las vías respiratorias, atribuibles a un estado de depresión inmunitaria que dura algunas semanas o meses después de la fase aguda. Las entidades patológicas comunes son la otitis media y la bronconeumonía y éstas pueden ser causadas por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* tipo b o por estafilococos. La repetición de la fiebre o el hecho de que no desaparezca al surgir el exantema sugiere una infección bacteriana secundaria.

Entre las complicaciones inusuales pero graves del sarampión están las que provienen del sistema nervioso central (SNC). La encefalomiелitis postsarampionosa complica la situación en un paciente aproximadamente por cada 1 000 casos y afecta de modo predominante a niños de mayor edad y adultos. Dicha complicación aparece en un lapso de dos semanas de haber surgido el exantema y se caracteriza por fiebre, convulsiones y diversas anomalías neurológicas. La detección de desmielinización periventricular, la inducción de respuestas inmunitarias a la mielina (proteína básica) y el hecho de no hallar virus del sarampión en el cerebro sugieren que el cuadro de miелitis mencionado es un trastorno autoinmunitario originado de la infección por el virus de sarampión. Otras complicaciones en el SNC que aparecen meses o años después de la infección aguda son la encefalitis sarampionosa por cuerpos de inclusión (MIBE, *measles inclusion body encephalitis*) y la panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE, *subacute sclerosing panencephalitis*). A diferencia de la encefalomiелitis postsarampionosa, MIBE y SSPE son causadas por

la persistencia de la infección viral. La MIBE es rara pero letal y constituye una complicación que ataca a personas con inmunidad deficiente de tipo celular y aparece de manera típica meses después de la infección. La SSPE es un padecimiento de evolución lenta que se caracteriza por convulsiones y deterioro progresivo de las funciones intelectuales y motoras; el enfermo muere cinco a 15 años después de la infección por el virus de sarampión. La SSPE casi siempre aparece en personas que presentaron la infección por el virus antes de los dos años de vida.

## ■ PRONÓSTICO



Muchos de los sujetos afectados por el sarampión se recuperan y logran tener inmunidad protectora permanente contra una nueva infección. Las proporciones de letalidad de la enfermedad varían con el promedio de edad en que ocurrió la infección, los estados nutricionales e inmunitarios de la población, la protección con la vacuna antisarampionosa y el acceso a la atención clínica. Entre personas que habían sido vacunadas pero que terminan por infectarse, el trastorno es menos grave y las tasas de mortalidad son notablemente menores. En países desarrollados, fallece menos de uno entre 1 000 niños con sarampión. En áreas endémicas de países subsaharianos de África, la proporción de letalidad del sarampión puede ser de 5 a 10% o incluso mayor. El sarampión es la principal causa de fallecimientos en niños alojados en campamentos de refugiados y en poblaciones de desplazados dentro del propio país, en que las proporciones de letalidad pueden llegar a 20 a 30%.

## ■ PROFILAXIS

### Inmunización pasiva

El concentrado inmunoglobulínico humano aplicado poco después de la exposición puede aplacar la evolución clínica del sarampión. En personas con buena función inmunitaria, la administración de dicho preparado en un lapso de 72 h de la exposición, casi siempre evita la infección por el virus y también impide la aparición del cuadro clínico de la infección. La inmunoglobulina proporcionada incluso seis días después de la exposición aún evitará o modificará la enfermedad. Se recomienda la profilaxis con el concentrado inmunoglobulínico en el caso de contactos susceptibles dentro del núcleo familiar y en nosocomios, en peligro de presentar sarampión grave, en particular niños menores de un año de edad; personas inmunodeprimidas (incluidos sujetos infectados por VIH que habían recibido la vacuna a base de virus vivos atenuados) y embarazadas. Salvo los prematuros, los niños menores de seis meses de vida obtendrán protección parcial o completa por la adquisición pasiva de anticuerpos de la madre. Si en la gestante se diagnostica sarampión, todos los niños no vacunados en el núcleo familiar deben recibir concentrado inmunoglobulínico. La dosis recomendada es de 0.25 ml/kg de peso por vía intramuscular. Las personas inmunodeprimidas recibirán 0.5 ml/kg de peso con una dosis máxima total de 15 ml. El concentrado inmunoglobulínico intravenoso contiene anticuerpos contra el virus del sarampión; por lo general, con la dosis usual de 100 a 400 mg/kg se logra la profilaxis adecuada contra exposiciones al sarampión que se producen incluso tres semanas o más después de haber aplicado por vía IV el concentrado inmunoglobulínico.

### Inmunización activa



La primera vacuna hecha de virus vivos atenuados del sarampión se obtuvo por el paso de la cepa Edmonston en fibroblastos de embriones de pollo hasta obtener el virus Edmonston B, cuyo uso fue aprobado en 1963 en Estados Unidos. Nuevos países del virus Edmonston B permitieron obtener la vacuna Schwarz más atenuada, que hoy en día constituye una norma en gran parte del mundo. La cepa Moraten ("más atenuada") aprobada en dicho país en 1968 guarda relación íntima en sus aspectos genéticos con la cepa Schwarz.

Las vacunas liofilizadas son relativamente estables, pero una vez reconstituidas pierden rápidamente su potencia. Las vacunas hechas de virus vivos atenuados de sarampión se inactivan con la luz y el calor y, en promedio, pierden la mitad de su potencia a 20°C y prácticamente toda a 37°C en un lapso de 1 h de haber sido reconstituidas. Por esas razones, hay que conservar una "cadena de frío" antes de reconstituir la vacuna y después de mezclada. Los anticuerpos surgen originalmente



12 a 15 días después de la vacunación y alcanzan su concentración máxima entre el primer mes y los tres meses de aplicación. Las vacunas antisarampionosas suelen combinarse con otras elaboradas de virus vivos atenuados, como las de sarampión, parotiditis y rubéola (MMR, *measles-mumps-rubella*) y la de sarampión, parotiditis, rubéola y varicela (MMR-V, *measles, mumps, rubella, and varicella*).

La edad recomendada para aplicar la primera vacuna varía de seis a 15 meses y constituye un "equilibrio" entre la edad óptima para la seroconversión y la probabilidad de contagiarse de sarampión antes de esa fecha. Las proporciones de niños que terminan por generar concentraciones protectoras de anticuerpos después de la vacunación antisarampionosa es de 85%, aproximadamente, a los nueve meses de edad y de 95% a los 12 meses. Las enfermedades frecuentes de la infancia que surgen junto con la vacunación pueden disminuir el nivel de respuesta inmunitaria, pero ellas no constituyen una justificación válida para no vacunar a los menores. Las vacunas contra el sarampión han sido toleradas de manera satisfactoria y son inmunógenas en niños y adultos infectados por VIH-1, aunque pueden disminuir las concentraciones de anticuerpos. Ante la posible gravedad de la infección por virus "natural" (salvaje) en niños infectados por VIH-1, se recomiendan medidas sistemáticas de vacunación, excepto en personas con inmunodeficiencia profunda. La vacunación contra el sarampión está contraindicada en individuos con otras deficiencias graves de la inmunidad de tipo celular, ante la posibilidad de que aparezca un cuadro pulmonar progresivo o infección de SNC con el virus de la vacuna.

La duración de la inmunidad inducida por la vacuna es de varios decenios o tal vez más. Las cifras de ineficacia secundaria con la vacuna, 10 a 15 años después de aplicada, según cálculos, es aproximadamente de 5%, pero quizá sea menor cuando se administra la vacuna después de los 12 meses de vida. La disminución de las concentraciones del anticuerpo no necesariamente denota la pérdida completa de la inmunidad protectora; por lo regular, surge una respuesta inmunitaria secundaria después de la nueva exposición al virus de sarampión, con un incremento rápido en los títulos de anticuerpos incluso sin que aparezca enfermedad clínicamente manifiesta.

Las dosis corrientes de las vacunas autorizadas son inocuas en niños y adultos con buena función inmunitaria. En ~5% de personas seronegativas que reciben la vacuna, surge fiebre que puede llegar a 39.4°C y 2% de los vacunados termina por mostrar un exantema transitorio. Se han señalado casos de trombocitopenia transitoria leve, con una incidencia de un caso, en promedio, por 40 000 dosis de vacuna MMR.

Desde la publicación del informe de 1998 en que se planteaba la hipótesis de que la vacuna MMR podía ocasionar un síndrome de autismo e inflamación intestinal, gran parte de la atención del público se ha orientado a tal vínculo supuesto. Por los hechos que ocurrieron después de la publicación de la notificación, hicieron que en el Reino Unido disminuyera la protección con la vacuna y aportaron datos muy importantes de la interpretación errónea de pruebas epidemiológicas y la comunicación de resultados científicos al público. La publicación que despertó un interés con aversión fue una serie de casos de 12 niños con un trastorno regresivo del desarrollo y enterocolitis crónica; nueve de ellos mostraron autismo. En ocho de los 12 menores, los padres vincularon el comienzo del retraso en el desarrollo, con la aplicación de la vacuna

MMR; dicho vínculo cronológico simple fue interpretado y asumido de manera equivocada como la posible relación causal, en primer lugar por el autor principal del estudio y después por elementos de la clase media y el público. Más adelante algunas revisiones integrales y nuevos estudios epidemiológicos rechazaron la supuesta prueba de una relación causal entre la vacuna MMR y el autismo.

## ■ PERSPECTIVAS DE ERRADICACIÓN DEL SARAMPIÓN

La evolución de la erradicación global del sarampión ha reactivado los comentarios para lograr tal objetivo. A diferencia de la erradicación del virus de poliomielitis, la del virus de sarampión no incluirá problemas impuestos por la dispersión duradera de virus potencialmente virulentos de la vacuna y de reservorios ambientales de la partícula. Sin embargo, en comparación con la erradicación de la viruela, se necesitarán niveles altos de inmunidad en la población para interrumpir la transmisión del virus y personal muy preparado para aplicar las vacunas; la contención por medio de la detección de casos y la vacunación anular serán más difíciles en el caso del virus del sarampión porque la capacidad infecciosa es grande antes de que comience el exantema. Nuevos medios, como la administración de las vacunas por medio de aerosol, facilitarán las campañas de vacunación masiva. A pesar de los grandes adelantos, el sarampión sigue siendo una causa importante de la mortalidad infantil en el ámbito mundial (aunque evitable por medio de la vacuna) y seguirá generando brotes en comunidades con escasa protección con la vacunación en naciones industrializadas.

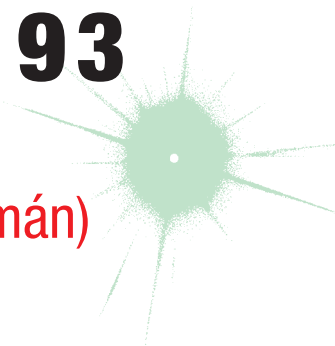
## LECTURAS ADICIONALES

- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS: Measles, in *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 28th ed, LK Pickering et al (eds). Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2009, pp 444-455
- DESTEFANO F, THOMPSON WW: MMR vaccine and autism: An update of the scientific evidence. *Expert Rev Vaccines* 3:19, 2004
- DUKE T, MGONE CS: Measles: Not just another viral exanthem. *Lancet* 361:763, 2003
- FEIKIN DR et al: Individual and community risks of measles and pertussis associated with personal exemptions to immunization. *JAMA* 284:3145, 2000
- GERBER JS, OFFIT PA: Vaccines and autism: A tale of shifting hypotheses. *Clin Infect Dis* 48:456, 2009
- GRIFFIN DE et al: Measles vaccines. *Front Biosci* 13:1352, 2008
- MOSS WJ: Measles control and the prospect of eradication. *Curr Top Microbiol Immunol* 330:173, 2009
- OMER SB et al: Vaccine refusal, mandatory immunization, and the risks of vaccine-preventable diseases. *N Engl J Med* 360:1981, 2009
- WOLFSON LJ et al: Has the 2005 measles mortality reduction goal been achieved? A natural history modelling study. *Lancet* 369:191, 2007
- WORLD HEALTH ORGANIZATION: Measles vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 84:349, 2009

# CAPÍTULO 193

## Rubéola (sarampión alemán)

Laura A. Zimmerman  
Susan E. Reef



Desde el punto de vista histórico se consideró a la rubéola como variante del sarampión o la escarlatina. Apenas a mediados del siglo pasado, se aisló el agente viral que la causa. Después de una epidemia en Australia en el comienzo del decenio de 1940, el oftalmólogo Norman Gregg detectó cataratas congénitas en hijos de madres que habían señalado tener la rubéola en los comienzos del embarazo y él describió por primera vez el síndrome de rubéola congénita (CRS, *congenital rubella syndrome*).

### ■ ETIOLOGÍA

El virus de la rubéola es miembro de la familia *Togaviridae* y el único miembro del género *Rubivirus*. El virus con cubierta, de RNA monocatenario, mide 50 a 70 nm de diámetro. Su proteína central está rodeada de una sola capa de lipoproteína con proyecciones a manera de picos que contienen dos glucoproteínas, E1 y E2. Se conoce un solo tipo antigénico de virus de rubéola y los seres humanos son su único reservorio.

### ■ PATOGENIA Y ESTUDIOS HISTOPATOLÓGICOS

Se ha corroborado sin duda la patogenia de la rubéola posnatal (adquirida), pero los datos patológicos son escasos, por el carácter poco intenso de la enfermedad. El virus de rubéola se propaga de una persona a otra por medio de gotitas de las vías respiratorias (de Pflügger). Después de la implantación y la réplica primarias en la nasofaringe, el virus se propaga a los ganglios linfáticos. Más adelante surge viremia y, en embarazadas, ocurre infección de la placenta. La réplica del virus en la placenta puede infectar los órganos del feto. Se ha definido en detalle el cuadro patológico del CRS en el feto infectado, en el cual hay afectación de prácticamente todos los órganos; sin embargo, no se conoce en detalle la patogenia del CRS. En los tejidos, la infección por virus de rubéola origina efectos diversos que van desde un trastorno benigno, sin consecuencias, hasta la destrucción de células. El signo característico de la infección fetal es su carácter crónico, el cual persiste durante todo el desarrollo del feto en el útero e incluso subsiste hasta un año después del nacimiento.

Las personas con rubéola adquirida pueden propagar el virus siete días antes de que comience el exantema, hasta casi cinco a siete días después de ocurrida. Se consideran contagiosas las infecciones clínicas y las subclínicas. Los lactantes con CRS pueden esparcir grandes cantidades de virus en secreciones corporales, en particular de la faringe y la orina, incluso hasta el año de edad. Brotes de rubéola que incluyen algunos ocurridos en hospitales, han provenido de casos originales (índices) del CRS; por lo comentado, sólo las personas inmunes a la rubéola pueden estar en contacto con los lactantes que tienen CRS o muestran infección congénita con el virus, pero que no presentan signos de dicho síndrome.

### ■ EPIDEMIOLOGÍA

De 1964 a 1965, se produjo la mayor epidemia de rubéola en años recientes en Estados Unidos y se calcula que surgieron 12.5 millones de casos y de ellos hubo ~20 000 casos de síndrome de rubéola congénita. Desde que en 1969 se comenzó el programa sistemático de vacunación contra la rubéola en dicho país, el número de casos de la enfermedad notificados cada año disminuyó >99%; desde 1995, la tasa de protección con la vacuna contra la rubéola ha sido >90% en niños de 19 a 35 meses de edad y, desde 1980, >95% para los menores que asisten a jardín de

niños y de primer grado de primaria. En 1989, se planteó un objetivo para la eliminación de la rubéola y del CRS en Estados Unidos y, en 2004, un grupo de expertos aceptó de manera unánime que la rubéola había dejado de ser una enfermedad endémica en dicho país. Los criterios utilizados para corroborar la ausencia de transmisión endémica incluyeron incidencia reducida de la enfermedad; gran seroprevalencia de anticuerpos contra rubéola a escala nacional, escasos brotes circunscritos (con tasa pequeña de casos) y ausencia de la transmisión endémica del virus (valorada por el establecimiento de secuencias genéticas). En Estados Unidos, desde el 2001 ha persistido la interrupción de la transmisión endémica del virus de rubéola.

La rubéola y el CRS han dejado de ser endémicos en dicho país, pero en el ámbito mundial, en otros países, sigue siendo un importante problema de salud pública. El número de casos de rubéola notificados en 1999 a escala mundial fue de ~900 000, cifra que hacia 2007 había disminuido de forma constante hasta llegar a 165 000 casos. Sin embargo, al parecer el número de pacientes con la enfermedad es menor del real, porque en muchas naciones los casos se identifican por medio de sistemas de vigilancia contra el sarampión y éstos no son específicos de la rubéola. En naciones en desarrollo, se calcula que durante los años “no epidémicos” surgen 110 000 casos estimados de CRS.

### ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

#### Rubéola adquirida

Ésta se caracteriza por maculopápulas generalizadas que suelen durar incluso tres días (fig. 193-1). Incluso 50% de las infecciones por dicho virus pueden ser subclínicas o no manifiestas. Por lo común, el exantema es poco intenso y a veces difícil de detectar en personas con piel oscura. En niños, el exantema suele ser el primer signo de la enfermedad. Sin embargo, en niños de mayor edad y en adultos, antes de dicha anomalía, suele haber un pródromo de uno a cinco días que a veces incluye febrícula, malestar general y síntomas de las vías respiratorias superiores. El periodo de incubación es de 14 días (límites, entre 12 y 23 días).

La linfadenopatía, en particular en zonas occipital y retroauricular, puede surgir durante la segunda semana después de la exposición. Se considera que la rubéola adquirida es una enfermedad benigna, pero en adultos infectados, en particular mujeres, con frecuencia surgen artralgias y artritis. Entre las complicaciones menos habituales, están trombocitopenia y encefalitis.



Figura 193-1 Maculopápulas poco intensas de rubéola en un niño.

### CUADRO 193-1 Manifestaciones transitorias y permanentes frecuentes en lactantes con el síndrome de rubéola congénita

Manifestaciones transitorias	Manifestaciones permanentes
Hepatoesplenomegalia	Deficiencias auditivas e hipoacusia (sordera)
Neumonitis intersticial	Cardiopatías congénitas (conducto arterioso persistente; estenosis de la arteria pulmonar)
Trombocitopenia con púrpuras y petequias (eritropoyesis de la piel o "síndrome del <i>muffin</i> [mantecado] de arándano")	Anomalías oculares (cataratas, opacidad de la córnea, microftalmía, retinopatía pigmentada, glaucoma congénito)
Anemia hemolítica	
Radiolucidez de huesos	
Retraso del crecimiento intrauterino	Microcefalia
Adenopatía	
Meningoencefalitis	Secuelas de sistema nervioso central (retraso mental o motor, autismo)

#### Síndrome de rubéola congénita

La consecuencia más grave de la infección por el virus de rubéola es la que se produce durante el embarazo, en particular en el primer trimestre. Los trastornos resultantes pueden incluir aborto espontáneo, óbito fetal, parto prematuro o el producto que nace con malformaciones congénitas. Los recién nacidos infectados *in utero* por el virus de la rubéola pueden tener muchísimas anomalías físicas (cuadro 193-1), pero los más comunes se manifiestan en ojos, oídos y corazón. Este conjunto de defectos congénitos graves se conoce como *síndrome de rubéola congénita*. Además de las manifestaciones permanentes, puede haber otras transitorias que incluyen trombocitopenia con púrpura y petequias (p. ej., eritropoyesis dérmica, el llamado "síndrome del *muffin* [mantecado] de arándano"). Algunos fetos pueden nacer con infección congénita por el virus de rubéola, pero no manifiestan signos ni síntomas del síndrome y se les conoce como portadores de infección congénita sola.

#### ■ DIAGNÓSTICO

##### Rubéola adquirida

El diagnóstico clínico de rubéola adquirida es difícil porque ésta imita muchas enfermedades que presentan exantemas, trastornos iniciales heteromórficos y gran frecuencia de la modalidad subclínica y poco intensa de la enfermedad. Los trastornos que pueden ser similares a la rubéola en su cuadro clínico inicial incluyen escarlatina, roséola, toxoplasmosis, eritema infeccioso (quinta enfermedad), sarampión y otras que se acompañan de linfadenopatía suboccipital y retroauricular. Por tal razón, la única forma fiable de confirmar que se trata de un caso agudo de rubéola es la corroboración de la infección por el virus de la enfermedad en pruebas de laboratorio.

En casos de infección por rubéola, los análisis de laboratorio incluyen métodos serológicos y virológicos. En el padecimiento adquirido, el diagnóstico serológico es el más practicado y depende de demostrar anticuerpos de tipo IgM en una muestra de suero obtenido en la fase aguda o un incremento del cuádruple del título de anticuerpos de tipo IgG entre las muestras obtenidas en las fases aguda y de convalecencia. La técnica de captación de IgM por enzimoimmunoanálisis de adsorción se considera la más precisa para el diagnóstico serológico, pero también es aceptable a veces el método indirecto a base de IgM. Después de la infección por el virus, quizá se detecte el anticuerpo IgM incluso durante seis semanas, pero si no se identifica dicho anticuerpo en las muestras obtenidas antes del quinto día después de comenzar el exantema, habrá que repetir el estudio serológico. Es posible la reinfección con el virus de rubéola, si bien es poco común y a veces se detectan anticuerpos de tipo IgM. Para identificar el incremento del título de anticuerpos de tipo IgG que denote la presencia de enfermedad aguda, habrá que reunir la

muestra sérica de fase aguda en los siete a 10 días de haber comenzado la enfermedad y la muestra correspondiente a la convalecencia, ~14 a 21 días de haber obtenido la primera muestra.

El método de avidéz de IgG se utiliza junto con el procedimiento para valorar IgG. La presencia de anticuerpos con poca avidéz denota que la infección es reciente. Los anticuerpos de tipo IgG maduros o de gran avidéz posiblemente denoten una infección que se produjo por lo menos dos meses antes y es útil para diferenciar entre la infección primaria y la reinfección.

Es posible aislar el virus de rubéola de la sangre y la nasofaringe en el periodo prodrómico o incluso dos semanas después de haber comenzado el exantema. Sin embargo, dado que la dispersión del virus en sujetos con rubéola adquirida es máxima exactamente antes de los cuatro días de haber comenzado el exantema o incluso durante ese lapso, ello sirve como un esquema cronológico óptimo para obtener muestras para cultivo de virus. La detección del RNA de rubéola por medio de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR, *reverse-transcriptase polymerase chain reaction*) ha sido un método elaborado recientemente para el diagnóstico de rubéola.

#### Síndrome de rubéola congénita

Es razonable pensar en CRS como entidad clínica cuando el trastorno inicial en un lactante incluye una combinación de cataratas, hipoacusia (sordera) y alguna malformación cardíaca; este conjunto se detecta en ~10% de los lactantes con CRS. Sin embargo, al igual que ocurre con la rubéola adquirida, es recomendable que el diagnóstico de la infección congénita se haga por medio de pruebas de laboratorio, en particular porque muchos de los elementos del cuadro clínico inicial son inespecíficos y pueden aparecer en otras infecciones intrauterinas. El diagnóstico temprano de CRS facilita la intervención médica apropiada para atender discapacidades específicas y obliga a poner en marcha medidas para erradicar la infección.

Los métodos diagnósticos usados para confirmar la presencia del CRS incluyen análisis serológicos y aislamiento del virus. En el niño con infección congénita, pueden aparecer anticuerpos de tipo IgM séricos incluso durante un año después del nacimiento. En algunos casos, tal vez no se detecte IgM en el primer mes de vida y por ello los lactantes que muestran síntomas congruentes con CRS, pero cuyos estudios son negativos poco después de nacer, deben ser sometidos de nuevo a las pruebas a los 30 días. Otro criterio serológico utilizado para confirmar la presencia de CRS es el título de IgG contra rubéola en suero, que persiste después del lapso calculado, luego de transferencia pasiva de anticuerpos de tipo IgG de la madre (es decir, un título contra rubéola que no disminuye con la rapidez prevista, de dilución doble por cada mes).

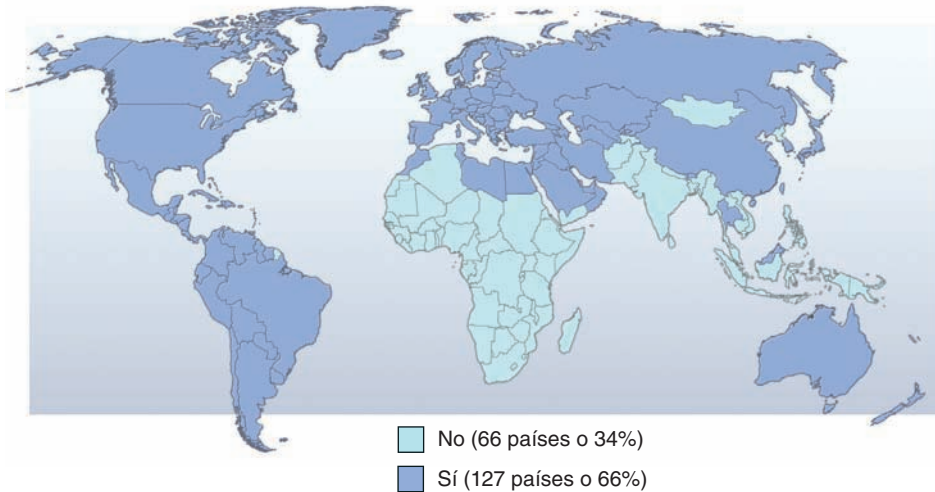
En la infección congénita, se aísla muy a menudo el virus de rubéola del material obtenido de la faringe por medio de un aplicador y, con menor frecuencia, de la orina y el líquido cefalorraquídeo. Los lactantes con rubéola congénita pueden excretar el virus incluso durante un año, pero es muy posible que sean positivas las muestras para aislar la particular si se obtienen en los primeros seis meses después del nacimiento. El virus de rubéola en lactantes con CRS también se detecta por medio de RT-PCR.

#### Diagnóstico de rubéola en la embarazada

En Estados Unidos, se recomienda efectuar las pruebas de detección en busca de anticuerpos de tipo IgG contra rubéola, como parte de la atención prenatal sistemática. Se considera que son inmunes las embarazadas cuyo estudio serológico para identificar anticuerpos tipo IgG es positivo. Las embarazadas susceptibles deben ser vacunadas después del parto.

En la embarazada susceptible expuesta al virus de rubéola, se realizan mediciones de anticuerpos de tipo IgM y se busca un incremento cuádruple en el título del anticuerpo IgG en las dos muestras de suero obtenidas en la fase aguda y en la de convalecencia, para saber si aquélla se infectó durante la gestación. Las embarazadas con signos de infección aguda deben recibir vigilancia clínica y se calcula la edad gestacional del producto para la fecha de la infección de la madre y de esa manera conocer la posibilidad de riesgo para el feto. De las mujeres infectadas con el virus de rubéola en las primeras 11 semanas de gestación, incluso 90% dará a luz un producto con CRS; cuando la infección de la madre ocurrió en las primeras 20 semanas de gestación, la tasa del CRS es de 20%.





**Figura 193-2** Países que han utilizado la vacuna contra rubéola en el calendario nacional de vacunación, 2008. (Con autorización de la Organización Mundial de la Salud).

## TRATAMIENTO Rubéola

No se cuenta con un tratamiento específico de la infección por rubéola, pero el más adecuado corresponde a aquel que se basa en los síntomas, los cuales incluyen diversas manifestaciones, como fiebre y artralgia. La inmunoglobulina no evita la infección por el virus después de exposición a éste y, por tal razón, aquélla no se recomienda como recurso preventivo sistemático después de la exposición. La inmunoglobulina puede modificar o suprimir los síntomas, pero también puede generar una sensación injustificada de seguridad: han nacido productos con rubéola congénita de madres que recibieron la inmunoglobulina poco después de la exposición. Habrá que pensar en la administración de la inmunoglobulina sólo si la embarazada que estuvo expuesta al virus no piensa terminar su embarazo bajo ningún concepto. En tales casos, la administración IM de 20 ml de inmunoglobulina en las 72 h posteriores a la exposición a la rubéola puede disminuir el riesgo de la enfermedad, pero no eliminarlo.

## PROFILAXIS

Después del aislamiento del virus de rubéola en los comienzos del decenio de 1960 y de la aparición de una pandemia devastadora, se elaboró una vacuna contra la enfermedad que se autorizó en Estados Unidos en 1969. Hoy día, la mayor parte de las vacunas que contienen el virus de la rubéola (RCV, *rubella-containing vaccines*) usadas a escala mundial, es una combinación con la antisarampionosa (MR, *measles and rubella*) o la triple, que incluye vacunas contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola (MMR, *measles, mumps and rubella*). También se cuenta con una vacuna tetravalente, en la cual se agrega el componente contra varicela a la vacuna triple (MMRV, *tetravalent measles, mumps, rubella and varicella*), pero no se usa ampliamente.

La “carga” que impone la infección por rubéola a la salud pública se mide sobre todo por los casos resultantes de rubéola congénita. En la epidemia de rubéola que ocurrió entre 1964 y 1965 en Estados Unidos, hubo >30 000 casos de la enfermedad en embarazadas. Apareció dicho síndrome en ~20 000 fetos que nacieron vivos, incluidos >11 000 que resultaron con hipoacusia, >3 500 con ceguera y 2 000 con retraso mental. El costo de la epidemia rebasó los 1 500 millones de dólares. En 1982 se ha calculado que el costo por niño con CRS, rebasó los 200 000 dólares.

En muchos países, son escasas las pruebas corroboradas que esclarezcan los aspectos epidemiológicos del CRS. En países en desarrollo, se han notificado “conjuntos” de casos con CRS y los estudios de modelación han indicado que antes de que se contara con el

programa de vacunación, la incidencia del CRS era de 0.1 a 0.2 por 1 000 nacimientos de productos vivos durante periodos endémicos y de uno a cuatro por 1 000 productos vivos en periodos de epidemia. El virus de la rubéola sigue circulando y las mujeres en edad de procreación son susceptibles y por ello seguirán apareciendo casos del CRS.

El método más eficaz para evitar la rubéola adquirida y el CRS es la vacunación con RCV (rubéola sola) y una dosis induce la seroconversión en ≥95% de personas mayores de un año de vida. Se considera que la inmunidad ocurre por largo tiempo y quizás es permanente. En sentido global, la vacuna más utilizada es la obtenida de la cepa del virus RA27/3. La recomendación actual para la vacunación sistemática contra la rubéola en Estados Unidos es administrar la primera dosis de vacuna triple (MMR) entre los dos y los 15 meses de vida y otra segunda a los cuatro a seis años de edad. Los grupos “preferenciales” para la vacuna antirrubéola en todos los países incluyen niños mayores de un año de vida, adolescentes y adultos con manifestaciones probadas de inmunidad, individuos que acuden a sitios con apiñamiento (congregaciones de estudiantes universitarios, personal militar, personas que trabajan en la atención infantil y de salud) y mujeres susceptibles antes de embarazarse y después de que lo hacen.

Ante el riesgo teórico de transmisión del virus de la vacuna elaborada de partículas vivas atenuadas, para el feto en desarrollo, será mejor no administrar RCV a las mujeres con embarazo comprobado. Además, es preferible que la mujer no se embarace durante los 28 días posteriores a que recibió RCV. En estudios de vigilancia de 680 mujeres que no sabían que estaban embarazadas y recibieron la vacuna contra la rubéola, ningún producto nació con CRS. Recibir la vacuna RCV durante la gestación casi nunca constituye una razón para pensar en la terminación de la misma.

Hacia 2008, 127 (66%) de los 193 miembros de la OMS recomendaron incluir la administración de RCV en los calendarios de vacunación sistemática de niños (fig. 193-2). La protección de la vacuna varía ampliamente entre los países miembros con notificación de protección >90% en las regiones de Europa y el continente americano. En América, Europa y el Pacífico occidental, se han establecido objetivos para erradicar o eliminar la rubéola y el CRS; las otras tres regiones (Mediterráneo oriental, sureste asiático y África) no han planteado dichos objetivos.

## LECTURAS ADICIONALES

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Control and prevention of rubella: Evaluation and management of suspected outbreaks, rubella in pregnant women, and surveillance for congenital rubella syndrome. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 50:1, 2001

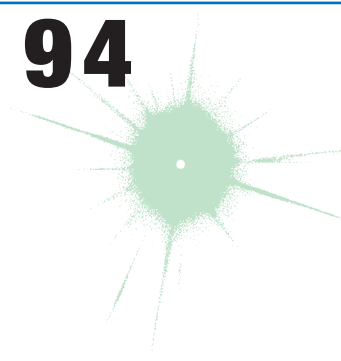
- : Notice to readers: Revised ACIP recommendation for avoiding pregnancy after receiving a rubella-containing vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 50:1117, 2001
- : Rubella, in *Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases*, 4th ed, SW Roush et al (eds). Atlanta, Centers for Disease Control and Prevention, 2008, Chapter 14 (<http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/>)
- : Rubella, in *Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases*, 11th ed, W Atkinson et al (eds). Washington, DC, Public Health Foundation, 2009, Chapter 18 (order information at <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/default.htm>)
- GERSHON A: Rubella (German measles), in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed, AS Fauci et al (eds). New York, McGraw Hill, 2009, pp 1217–1220

- PAPANIA M et al: Nosocomial measles, mumps, rubella, and other viral infections, in *Hospital Epidemiology and Infection Control*, 3rd ed, CG Mayhall (ed). Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2004, pp 828–849
- PLOTKIN SA, REEF S: Rubella vaccine, in *Vaccines*, SA Plotkin and WA Orenstein (eds). Philadelphia, Saunders, 2008, pp 733–771
- WORLD HEALTH ORGANIZATION: Rubella vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 75:161, 2000
- : Rubella, module 11, in *The Immunological Basis for Immunization Series*. Geneva, WHO, 2009 (<http://www.who.int/immunization/documents/ISBN9789241596848/en/index.html>)

## CAPÍTULO 194

### Parotiditis

Steven Rubin  
Kathryn M. Carbone



#### ■ DEFINICIÓN

La parotiditis (paperas) es una infección aguda sistémica por virus que se manifiesta de manera clásica por la hinchazón de una o ambas glándulas parótidas.

#### ■ ETIOLOGÍA

La parotiditis es causada por un paramixovirus con un genoma no segmentado con orientación catenaria negativa que tiene 15 384 bases que codifican nueve proteínas. La nucleoproteína, la fosfoproteína y la proteína de polimerasa participan en la réplica viral y junto con el RNA genómico, forman la ribonucleocápside. Esta última estructura está rodeada por una bicapa de lípido proveniente del hospedador que contiene la hemaglutinina-neuraminidasa del virus (HN) y las proteínas de fusión (F) que se encargan de la unión a la célula y la penetración del virus; asimismo, constituyen los “blancos” principales en que actúan los anticuerpos neutralizantes del virus. No se conocen con tanto detalle las funciones de otras proteínas virales (hidrófobas pequeñas, de matriz, V y I). La secuencia génica hidrófoba pequeña es muy variable y conforma la base de los 13 genotipos (A a M) utilizados sobre todo con propósitos de epidemiología molecular.

#### ■ EPIDEMIOLOGÍA



La parotiditis es endémica a escala mundial y cada tres a cinco años surgen epidemias en poblaciones no vacunadas. La incidencia global anual calculada es de 100 a 1 000 casos por 100 000 personas en países que no cuentan con programas de vacunación a nivel nacional, en los cuales prácticamente toda la población está ya infectada al llegar a la vida adulta. Después de la introducción de la vacuna contra la parotiditis en 1967 en Estados Unidos, disminuyó el número de casos notificados; en 2001, tal cifra había disminuido un valor >150 000 a otro <300, lo cual constituyó un decremento de 99.8% en relación con las tasas que había antes de usar la vacuna. En el año de 2006, en dicho país surgió el brote mayor de parotiditis observado en más de 20 años y hubo 6 584 casos notificados; tal situación fue antecedida por otros brotes en el Reino Unido (2004-2005), a los cuales siguieron otros más en Canadá. Las evidencias epidemiológicas de gran peso vinculan al virus del genotipo G con los brotes en los tres países. La mayor parte de los casos se produjeron en estudiantes universitarios de 18 a 23 años de edad y, de

ellos, muchos habían recibido la vacuna en la infancia temprana. Es probable que los brotes en cuestión fuesen resultado de la coincidencia de algunas circunstancias como: 1) situaciones que facilitaron la propagación de los virus de vías respiratorias en adultos jóvenes (p. ej., usar dormitorios universitarios); 2) disminución intensa de la inmunidad con la vacuna, con el paso del tiempo; 3) ausencia del virus “salvaje” circulante de forma endémica en las respuestas inmunitarias inducidas por los refuerzos periódicos con la vacuna, y 4) persistencia de epidemias de parotiditis globales (por el hecho de no contar con programas de vacunación contra la enfermedad o tasas pequeñas de inmunización en países donde existen tales programas). Antes de contar con la vacuna y en los comienzos de su uso, se consideraba que la parotiditis era una enfermedad de niños, pero hoy en día la mayor parte de los casos en Estados Unidos se observa en adultos jóvenes que habían recibido la vacuna.

#### ■ PATOGENIA

Los seres humanos constituyen los únicos hospedadores naturales del virus de la parotiditis. El periodo de incubación es de unos 19 días (límites, siete a 23 días). El virus es transmitido por las vías respiratorias por medio de gotitas, saliva y objetos inanimados (fómites). De manera característica, el virus se propaga en el lapso que comienza una semana antes de que se manifiesten los síntomas y que termina una semana después de ocurrido el cuadro clínico, aunque tales límites al parecer son menores en personas vacunadas. Los individuos muestran la máxima contagiosidad uno a dos días antes de comenzar los síntomas clínicos. La réplica primaria se produce en la mucosa nasal o el epitelio de la mucosa de vías respiratorias altas. Se infectan los mononucleares y las células en ganglios linfáticos regionales y la infección mencionada facilitan la aparición de viremia y conllevan el peligro de reacciones inflamatorias agudas de muy diverso tipo y localización. Entre los sitios clásicos de réplica del virus están las glándulas salivales, los testículos, el páncreas, los ovarios, las glándulas mamarias y el sistema nervioso central (SNC).

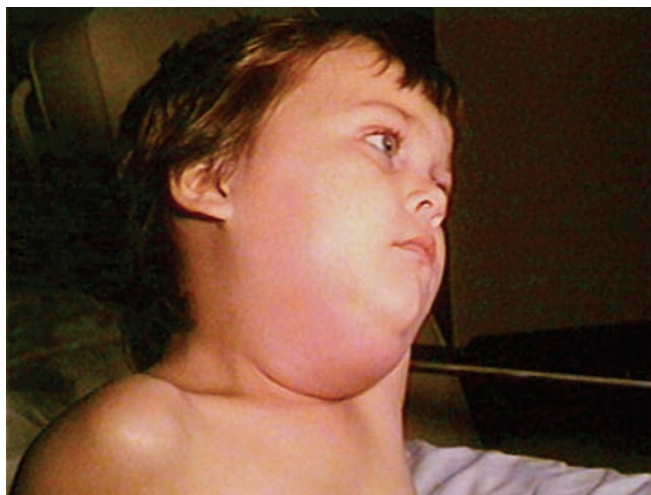
Son pocos los conocimientos de los aspectos patológicos de la parotiditis porque la enfermedad rara vez causa la muerte. La réplica del virus es muy satisfactoria en el epitelio glandular, pero la parotiditis clásica no constituye un componente obligado de la infección de este tipo. Las glándulas afectadas contienen infiltrados perivasculares e intersticiales a base de mononucleares y presentan hemorragia con edema notable. En las glándulas salivales, se identifica necrosis de células acinares y del epitelio del conducto y en el epitelio germinal de los túbulos seminíferos de los testículos. El virus tal vez penetra en el líquido cefalorraquídeo (LCR) a través del plexo coroideo o de mononucleares en tránsito durante la viremia plasmática. Son escasos los datos importantes, pero la encefalitis típica por virus de parotiditis al parecer es consecuencia de la propagación de tipo respiratorio y probablemente constituya un proceso parainfeccioso, tal como lo sugieren la desmielinización perivenosa, la inflamación perivascular a base de mononucleares y la ausencia relativa de ataque de las neuronas. La supuesta encefalitis primaria, si bien inusual, se ha vinculado con el aislamiento del virus de tejido encefálico. Al principio y hacia el final del embarazo, se han detectado signos de propagación placentaria e intrauterina.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

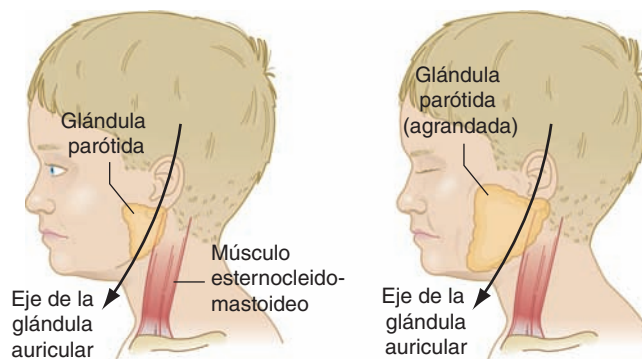
Se sabe que incluso la mitad de las infecciones por el virus de parotiditis son asintomáticas u ocasionan síntomas inespecíficos de vías respiratorias. Las infecciones no manifestadas son más comunes en adultos que en niños. El pródromo de la parotiditis consiste en febrícula, malestar general, mialgias, cefalea y anorexia. La parotiditis por el virus (hinchazón unilateral o bilateral de comienzo agudo de las parótidas u otras glándulas salivales que dura más de dos días sin otra causa manifiesta), se observa en 70 a 90% de las infecciones sintomáticas, por lo regular en un lapso de 24 h luego de los síntomas prodrómicos, pero a veces se produce incluso una semana después. Casi siempre la parotiditis es bilateral, aunque quizá la afección de las dos glándulas no ocurra de manera sincrónica y se presente una después de otra. En 33% de los casos, se ha corroborado la afección de una sola glándula. La hinchazón de la parótida se acompaña de dolor a la palpación y obliteración del espacio entre la oreja y el ángulo del maxilar inferior (figs. 194-1 y 194-2). La persona suele señalar otalgia y tiene dificultad para comer, deglutir o hablar. El orificio del conducto de Stenon suele estar enrojecido e hinchado. Las glándulas submaxilares y sublinguales son afectadas con menor frecuencia que la glándula parótida y casi nunca se afectan solas. La hinchazón de las glándulas aumenta unos días para menguar poco a poco y desaparecer en una semana. La sialadenitis recurrente es una secuela rara de la parotiditis por el virus de la enfermedad. En ~6% de los casos de parotiditis, la obstrucción del drenaje linfático como consecuencia de hinchazón de ambas glándulas salivales puede originar edema preesternal "blando" o con hoyuelo, que suele depender de adenitis submandibular y rara vez con edema supraglótico que puede ser más peligroso y letal.

El siguiente lugar entre las manifestaciones más frecuentes de la parotiditis está la epididimoorquitis que se observa en 15 a 30% de varones pospubescentes y, de este grupo, hay afectación de ambos testículos en 10 a 30% de los casos. De forma característica, la orquitis que se acompaña de fiebre aparece en la primera semana de la parotiditis, pero puede hacerlo incluso seis semanas después de la inflamación de la parótida o sin que esta última aparezca. Los testículos duelen de manera espontánea y pueden aumentar su volumen normal varias veces; tal cuadro suele desaparecer en el lapso de una semana. En 50% de los varones afectados, se observa atrofia de los testículos. La infertilidad después de la parotiditis es inusual, aunque se ha calculado que aparece subfertilidad en 13% de los casos de orquitis unilateral y en 30 a 87% de los pacientes con orquitis bilateral. En ~5% de mujeres con parotiditis, puede surgir ovaritis y acompañarse de dolor en la parte baja del vientre y vómito, pero rara vez ha ocasionado infertilidad ni menopausia prematura. La infección por el virus de parotiditis en mujeres en la etapa pospuberal también puede asumir la forma inicial de mastitis.

La pleocitosis en LCR corroborada señala que el virus de parotiditis invadió el SNC en 50% de los casos; sin embargo, en <10% de los pacien-



**Figura 194-1** Niño con parotiditis. Se advierte la clásica hinchazón submandibular y preauricular de la parótida. (Con autorización de Centers for Disease Control and Prevention.)



**Figura 194-2** Esquema de la glándula parótida infectada por el virus de parotiditis (derecha) en comparación con una glándula normal (izquierda). Por lo general, un ganglio cervical de mayor tamaño queda detrás de la línea imaginaria. (Con autorización de Gershon A et al: *Mumps*, in *Krugman's Infectious Diseases of Children*, 11th ed. Philadelphia, Elsevier, 2004, p 392.)

tes de manera típica la enfermedad sintomática de SNC asume la forma de meningitis aséptica, con predominio en varones. Los síntomas neurológicos de la meningitis aséptica (p. ej., rigidez de cuello, cefalea y somnolencia) aparecen, en promedio, cinco días después de la parotiditis y también se manifiestan a menudo sin que haya afección de la parótida. En el lapso de las primeras 24 h, en el LCR pueden predominar los polimorfonucleares (1 000 a 2 000 células/ $\mu$ l) pero para el segundo día casi todas las células son linfocitos. La glucorraquia en LCR puede ser pequeña y grande la concentración de proteínas, con un perfil que recuerda la meningitis bacteriana. La meningitis por parotiditis es un padecimiento que desaparece por sí solo sin riesgo importante de muerte ni de secuelas a largo plazo. En ocasiones, las parálisis de pares craneales han dejado secuelas permanentes, en particular, sordera. La incidencia notificada de anacusia vinculada con parotiditis varía de un caso en 1 000, a un caso en 100 000. En ~0.1% de las infecciones, el virus puede ocasionar encefalitis, la cual se manifiesta inicialmente como fiebre alta con cambios extraordinarios en el nivel del estado de conciencia, convulsiones y síntomas neurológicos focalizados. Quizá también surjan anomalías electroencefalográficas. En los sobrevivientes, en ocasiones se identifican secuelas permanentes y las infecciones de adultos muy a menudo tienen malos resultados, en comparación con lo que ocurre en niños. La tasa de mortalidad propia de la encefalitis por parotiditis es de ~1.5%. Otros problemas del SNC que a menudo se han atribuido a parotiditis comprenden ataxia cerebelosa, parálisis del nervio facial, mielitis transversa, hidrocefalia, síndrome de Guillain-Barré, parálisis flácida y cambios conductuales.

En 4% de las infecciones, en promedio, surge pancreatitis por parotiditis que puede manifestarse como dolor abdominal, pero es difícil de diagnosticar porque la concentración alta de amilasa sérica también puede aparecer junto con la parotiditis o la pancreatitis. Sigue siendo un punto de controversia el vínculo etiológico del virus de la parotiditis y la diabetes mellitus juvenil. La miocarditis y la fibroelastosis endocárdica son raras y desaparecen por sí solas, pero pueden constituir complicaciones graves de la infección de las parótidas; sin embargo, incluso en 15% de los casos se han señalado alteraciones electrocardiográficas vinculadas con la parotiditis. Otras complicaciones poco habituales comprenden tiroiditis, nefritis, artritis, hepatopatías, queratouveítis y púrpura trombocitopénica. Es frecuente que la función renal sea anormal, si bien es infrecuente la nefritis grave y letal. No hay consenso en cuanto a si el número excesivo de abortos espontáneos se vincula con la parotiditis durante la gestación. Esta última al parecer no ha ocasionado el nacimiento de prematuros, productos con bajo peso al nacer, ni pequeños con malformaciones fetales.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Durante un brote de parotiditis, el diagnóstico se hace fácilmente en personas que la muestran y también con el antecedente de exposición reciente; sin embargo, en casos en que es pequeña la incidencia de la enfermedad habrá que pensar en otras causas de la parotiditis y practi-



car métodos de laboratorio para confirmar el problema. Las causas infecciosas del padecimiento incluyen otros virus (p. ej., VIH, coxsackie, parainfluenza de tipo 3 y de influenza A, de Epstein-Barr, adenovirus, parvovirus B19, de coriomeningitis linfocítica, herpesvirus humano 6), bacterias grampositivas, micobacterias atípicas y *Bartonella*. En escasas ocasiones, hay un vínculo de otras bacterias gramnegativas o anaerobias con la parotiditis. La inflamación de la parótida también puede aparecer en el marco de sarcoidosis, síndromes de Sjögren, Mikulicz o Parinaud, uremia, diabetes mellitus, ingestión de almidón de lavandería, desnutrición, cirrosis y algunas farmacoterapias. La parotiditis unilateral puede ser causada por obstrucción de conductos, quistes y tumores en ellos. En caso de no haber parotiditis ni agrandamiento de glándulas salivales, tal vez predominen manifestaciones de otras vísceras, afección del sistema nervioso central o ambos tipos de manifestaciones y se necesita confirmar el diagnóstico por medio de pruebas de laboratorio. Hay que pensar en otras entidades patológicas cuando aparecen manifestaciones propias de la parotiditis en órganos distantes de la parótida. La torsión testicular puede ocasionar una masa dolorosa en el escroto que se asemeja a la de la orquitis parotídica. Otros virus (p. ej., los enterovirus) pueden originar meningitis aséptica prácticamente idéntica en sus manifestaciones clínicas a la originada por el virus de parotiditis.

### ■ DIAGNÓSTICO POR ESTUDIOS DE LABORATORIO

El diagnóstico por medio de técnicas de laboratorio se basa en la detección de antígenos virales o el RNA de la partícula o por métodos serológicos. A veces, los antígenos del virus se detectan mediante tinción inmunofluorescente específica de parotiditis de muestras clínicas obtenidas de forma directa o, con mayor frecuencia, después de incubarlas en cultivos celulares. Más a menudo, el virus de la parotiditis se detecta como virus de RNA por medio de la reacción en cadena de polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) con transcripción inversa que, según expertos, es un método más rápido, sensible y específico que la detección del virus vivo por métodos de inmunofluorescencia; sin embargo, a veces surgen resultados negativos falsos con cualquiera de los dos métodos. De manera clásica, el virus se halla en material obtenido con aplicadores de la faringe, aunque muy pocas veces se le ha encontrado en LCR, orina y líquido seminal. A pesar de la frecuencia aparente de viremia, sólo en muy contadas ocasiones se ha aislado el virus de parotiditis de la sangre, tal vez por la presencia de anticuerpos específicos. En muestras de orina, los supuestos inhibidores de PCR aminoran el valor relativo de los métodos de detección de RNA.

El diagnóstico serológico de parotiditis (p. ej., una respuesta de IgM positiva o un incremento significativo en el título de IgG en pares de sueros de fases aguda y de convalecencia) se logra de forma corriente por medio de enzoinmunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*). Los diagnósticos con bases serológicas tienen escasa utilidad; la IgM se detecta en <20% de los casos en sujetos inmunizados y los títulos de IgG en suero de convalecencia pueden ser nominalmente mayores en comparación con los observados en sueros obtenidos en la fase aguda. Por tales razones, hoy en día la capacidad de detección de RNA o antígeno viral para confirmar la presencia de la enfermedad es mucho mayor que la de los estudios serológicos. Sólo en contadas ocasiones se practican los métodos serológicos tradicionales e intensivos, como fijación del complemento, inhibición de la hemaglutinación y neutralización de virus. La principal ventaja de sustituir estos métodos serológicos funcionales por el método ELISA más rápido, es que con este último se detectan todos los anticuerpos específicos contra el virus, incluidos los no neutralizantes (no protectores). Por consiguiente, según la técnica ELISA, una persona puede ser seropositiva pero no poseer concentraciones protectoras de anticuerpos. A pesar de que existe un vínculo neto entre la presencia de anticuerpo neutralizante propio del virus de parotiditis y protección contra la enfermedad, no se cuenta con un título absoluto de anticuerpos que permita anticipar protección serológica. En este sentido, la parotiditis difiere de otras infecciones de vías respiratorias, como el sarampión.

### ■ PROFILAXIS

La vacunación es la única medida práctica de erradicar la enfermedad; en Estados Unidos, los índices de rentabilidad de la sola vacunación son >13 en lo que toca a costos directos (gastos médicos) y >24 en lo concer-

niente a costos para la sociedad (que incluye pérdida de productividad de pacientes y cuidadores). A escala mundial, se utilizan varios tipos de vacunas contra el virus de parotiditis; en Estados Unidos, se utiliza sólo la inmunización de virus vivos atenuados de la cepa Jeryl Lynn. Entre las recomendaciones actuales está administrar la vacuna como parte de la vacuna trivalente con sarampión-parotiditis-rubéola (MMR-II, *measles-mumps-rubella II*) o en una cuadrivalente que incluye la varicela además de las tres enfermedades mencionadas. En general, ya no se distribuye la vacuna monovalente.

Antes de administrar la vacuna que contiene la correspondiente a la parotiditis, los médicos deben consultar siempre las últimas recomendaciones del *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP). En el presente, las recomendaciones para niños especifican la aplicación de dos dosis de la vacuna que contenga la que corresponde a parotiditis; la primera dosis a los 12 meses de vida o después de esa fecha y, la segunda, en un lapso que no rebase 30 días después de la primera. En Estados Unidos, los niños suelen recibir la segunda dosis entre los cuatro y los seis años de edad.

En 2009, el ACIP revisó sus recomendaciones respecto de datos de inmunidad contra la parotiditis en el personal asistencial, de modo que incluyeran: 1) administración corroborada de dos dosis de un preparado que contenía la vacuna a base de virus vivos; 2) datos de estudios de laboratorio, de inmunidad o confirmación de la enfermedad gracias a las técnicas en ese terreno, o 3) haber nacido antes de 1957. En el caso del personal no vacunado que nació antes de 1957 en que se contaba con datos obtenidos de pruebas de laboratorio de inmunidad contra la parotiditis o confirmación de ella por medio de tales datos, las instituciones asistenciales deben considerar la aplicación de dos dosis de vacuna MMR a intervalos apropiados; durante un brote de la enfermedad, se recomienda vacunar a las personas mencionadas.

La vacuna contra parotiditis contiene virus vivo atenuado. No se recomienda usarla en embarazadas, personas que han tenido alguna reacción alérgica que podría ser letal a los componentes de la vacuna o sujetos en situaciones de inmunodeficiencia primaria o secundaria importante desde el punto de vista clínico (si se desean detalles, consúltese los lineamientos del ACIP en el sitio web de los *Centers for Disease Control and Prevention*). En ocasiones, después de la vacunación contra la parotiditis, se han señalado reacciones febriles y la propia inflamación de la parótida. Son poco habituales las respuestas alérgicas después de la vacunación (p. ej., exantemas y prurito) y por lo regular son leves e involucionan por sí solas. Algunas complicaciones más graves, como la meningitis aséptica, se han vinculado en cuanto a su causa, con algunas cepas de virus pero no con la cepa Jeryl Lynn.

La inmunidad a la parotiditis depende de la aparición de anticuerpos neutralizantes, aunque no se ha definido una relación específica de protección. En ~95% de quienes reciben virus de la cepa Jeryl Lynn, se observa seroconversión; sin embargo, la eficacia de la vacuna es de ~80% con la aplicación de una dosis y de 90% al utilizar dos dosis. Datos recientes indican tasas cada vez menores de seropositividad desde la fecha de la vacunación, con el paso del tiempo. En general, suele aceptarse que el virus de la parotiditis es monotípico en sus aspectos serológicos, pero se han detectado diferencias antigénicas entre uno y otro virus aislados. No se sabe si las diferencias mencionadas pueden ocasionar "escape" inmunitario. No hay datos precisos sobre la importancia del componente celular de la respuesta inmunitaria, pero hay pruebas de que quizá limite la propagación del virus y las complicaciones.

### TRATAMIENTO Parotiditis

Casi siempre la parotiditis es una enfermedad benigna que cura por sí sola. El tratamiento de ella y otras manifestaciones clínicas es sintomático y de sostén. Quizá sean útiles la administración de analgésicos y la aplicación de compresas tibias o frías. El dolor testicular se puede aplacar por la aplicación local de compresas frías y apoyo suave del escroto. También se pueden utilizar bloqueos con anestésicos. En la orquitis intensa, no han tenido utilidad probada la administración de glucocorticoides ni la incisión de la túnica albugínea. Información aislada de escasos pacientes con orquitis sugiere que la administración subcutánea de interferón  $\alpha 2b$  puede conservar el

testículo y con ello la fecundidad. A veces se realiza punción lumbar para aliviar la cefalea que surge con la meningitis. La aplicación del concentrado inmunoglobulínico contra parotiditis no siempre ha sido eficaz para evitar la enfermedad y no se recomienda como medida terapéutica o como profilaxis después de la exposición.

#### AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen y reconocen a la Dra. Anne Gershon, sus contribuciones en la autoría de este capítulo en las ediciones anteriores de esta obra.

#### LECTURAS ADICIONALES

- DAVIDKIN I et al: Etiology of mumps-like illnesses in children and adolescents vaccinated for measles, mumps, and rubella. *J Infect Dis* 191:719, 2005
- HUANG AS et al: Risk factors for mumps at a university with a large mumps outbreak. *Public Health Rep* 124:419, 2009

- HVID A et al: Mumps. *Lancet* 371:932, 2008
- KUTTY PK et al: Guidance for isolation precautions for mumps in the United States: A review of the scientific basis of policy change. *Clin Infect Dis* 50:1619, 2010
- LEBARON CW et al: Persistence of mumps antibodies after 2 doses of measles-mumps-rubella vaccine. *J Infect Dis* 199:552, 2009
- MARIN M et al: Use of combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 59:1, 2010
- MASARANI M et al: Mumps orchitis. *J R Soc Med* 99:573, 2006
- POLGREEN PM et al: The duration of mumps virus shedding after the onset of symptoms. *Clin Infect Dis* 46:1447, 2008
- REID F et al: Epidemiologic and diagnostic evaluation of a recent mumps outbreak using oral fluid samples. *J Clin Virol* 41:134, 2008
- ROTA JS et al: Investigation of a mumps outbreak among university students with two measles-mumps-rubella (MMR) vaccinations, Virginia, September–December 2006. *J Med Virol* 81:1819, 2009

# CAPÍTULO 195

## Rabia y otras infecciones por rhabdovirus

Alan C. Jackson

#### RABIA

La rabia es una enfermedad infecciosa aguda de evolución rápida, que afecta el sistema nervioso central (SNC) en seres humanos y en animales y es causada por la infección por el virus de la rabia. La infección es transmitida normalmente de vectores animales. El trastorno muestra sus formas encefalítica y paralítica y suele culminar en la muerte.

#### ETIOLOGÍA

El virus de la rabia pertenece a la familia *Rhabdoviridae*. Dos géneros de la familia, *Lyssavirus* y *Vesiculovirus* contienen especies que causan la enfermedad en seres humanos. El virus de la rabia es un lyssavirus que infecta animales de diversas especies y ocasiona enfermedad neurológica grave cuando es transmitido a los seres humanos. El virus de RNA monocatenario tiene un genoma no codificante ni segmentado que consiste en 11 932 nucleótidos y que codifica cinco proteínas: la de nucleocápside, fosfoproteínas, proteína de matriz, glucoproteína y una gran proteína de polimerasa. Las variantes del virus de la rabia que se caracterizan por secuencias peculiares de nucleótidos aparecen en reservorios animales específicos. Se ha señalado que otras cinco especies de virus que no causan rabia dentro del género *Lyssavirus* originan un cuadro clínico similar al de la enfermedad. El virus de la estomatitis vesiculosa que es un vesiculovirus, causa vesículas y úlceras en bovinos, equinos y otros animales y origina una enfermedad sistémica poco intensa que cede por sí sola en los seres humanos (véase más adelante “Otros Rhabdovirus”).

#### EPIDEMIOLOGÍA

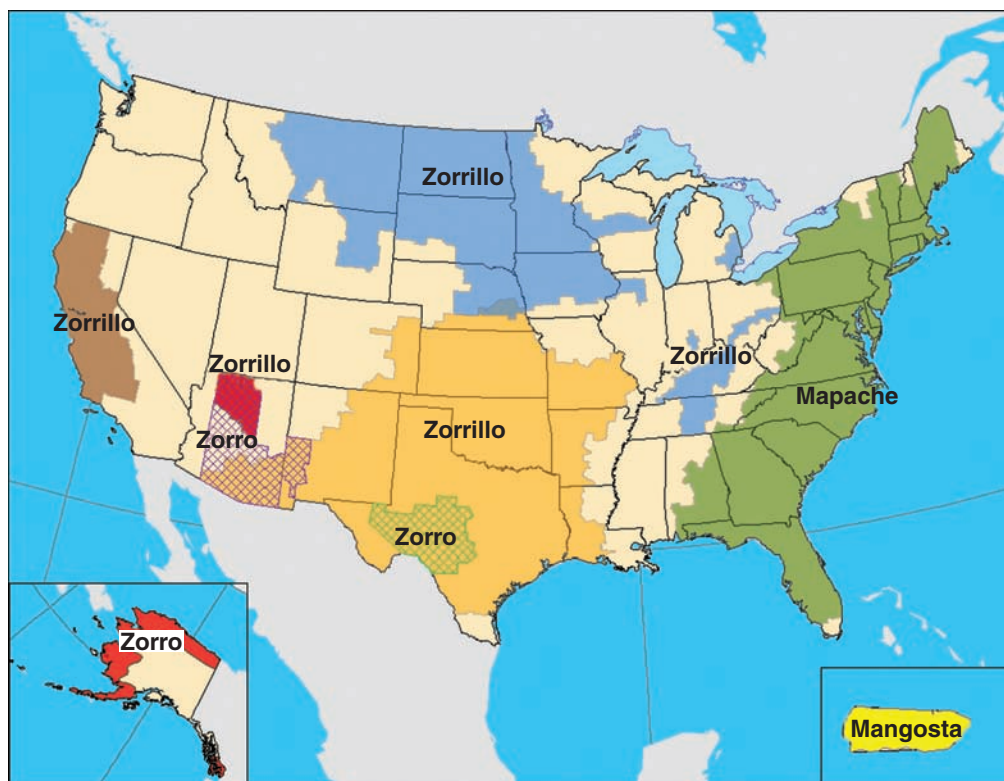


La rabia es una zoonosis que afecta diversos animales en todo el mundo, con excepción de la Antártica y de algunas islas. El virus suele transmitirse a los seres humanos por la mordedura de un animal infectado. La rabia de perros es endémica en muchos países con pocos o escasos recursos y sigue siendo una amenaza para los

seres humanos, particularmente en Asia y África (consúltese “Consideraciones mundiales” más adelante); la rabia endémica de perros ha sido eliminada de Estados Unidos y en otros países con abundantes recursos. La enfermedad es endémica en especies silvestres y en diversos países se han identificado distintos animales que actúan como reservorios. Los datos de vigilancia obtenidos en 2008 identificaron 6 841 casos confirmados de rabia en animales en Estados Unidos (incluido Puerto Rico); solamente 7% de los casos correspondió a animales domésticos, entre ellos 294 casos en gatos, 75 en perros y 59 en bovinos. Los reservorios en Estados Unidos en especies silvestres incluyeron murciélagos, mapaches, zorrillos y zorros, tuvieron infección endémica e incluyeron uno o más variantes del virus en cada especie (fig. 195-1). Se ha observado “dispersión” de la rabia en otras especies silvestres y también en animales domésticos. Prácticamente en todos los estados de la Unión Norteamericana, salvo Hawái están presentes variantes del virus en murciélagos y son los que causan muchos de los casos “locales” de rabia humana adquirida en Estados Unidos. La rabia de mapaches es endémica en la costa oriental de dicho país y la de zorrillos aparece en estados del medio oeste, con otro foco en California. La rabia de zorros se localiza en Texas, Nuevo México, Arizona y Alaska.

Es posible identificar las variantes del virus aisladas de seres humanos o de otros mamíferos por medio de pruebas de amplificación y con el establecimiento de secuencias, gracias a la reacción en cadena de polimerasa por transcripción inversa (RT-PCR; *reverse-transcription polymerase chain reaction*) o por identificación y definición de anticuerpos monoclonales. Las técnicas mencionadas son útiles en seres humanos sin el antecedente de una exposición al virus. Al nivel mundial casi todos los casos de rabia en personas son transmitidos de perros en países con rabia endémica en tales animales y transmisión intercanina y los casos de personas pueden ser importados por viajeros que vuelven de dichas regiones. En Estados Unidos, la enfermedad de seres humanos por lo común se relaciona con transmisión a partir de murciélagos; a veces no existe el antecedente identificado de mordedura por quirópteros u otros animales de la misma especie en tales casos. Muchos de los casos en seres humanos provienen de una variante del virus de rabia de murciélagos, que aparece en los llamados murciélagos de pelo plateados y los occidentales; estos pequeños mamíferos voladores de los que a veces no se identifica la mordedura, presentan un virus que se ha adaptado para presentar replicación a la temperatura cutánea y en tipos celulares que están presentes en la piel.

Es poco común la transmisión a partir de exposición no relacionada con mordeduras. En raras ocasiones se ha producido rabia en seres humanos por la exposición a aerosoles generados en el laboratorio o bien, en cuevas que contienen millones de murciélagos brasileños sin cola. La transmisión ha sido producto de algunos trasplantes de córnea; en fecha reciente se han reportado casos en Texas y Alemania de injertos



**Figura 195-1** Distribución de las principales variantes del virus de la rabia en reservorios terrestres en Estados Unidos y en Puerto Rico, 2008. (Con autorización de JD Blanton et al: *J Am Vet Med Assoc* 235:676, 2000. Centers for Disease Control and Prevention.)

de órganos sólidos o de algún conducto vascular (en el caso de trasplante de hígado) obtenido de donantes no diagnosticados como portadores de rabia. Es extraordinariamente rara la transmisión de una persona a otra aunque la preocupación teórica de que ocurra en personal asistencial ha hecho que se evite la exposición.

**■ PATOGENIA**

El periodo de incubación de la rabia (definido como el intervalo entre la exposición y el comienzo de la enfermedad clínica) por lo común es de 20 a 90 días pero en casos excepcionales puede ser de unos cuantos días o incluso ocurrir a >1 año. En gran parte de dicho periodo se piensa que el virus está presente en el sitio de inoculación o en un punto muy cercano (fig. 195-2). En los músculos, se sabe que el virus se une a los receptores acetilcolínicos nicotínicos en las membranas postsinápticas en las uniones neuromusculares, pero no se cuenta con detalles precisos de la penetración de la partícula en la piel y los tejidos subcutáneos.

Este virus se propaga en sentido centripeto y para ello se vale de los nervios periféricos que cursan hacia el sistema nervioso central con una velocidad cercana a 250 mm/día y para ello se vale del transporte retrógrado axónico rápido hasta la médula espinal o tallo encefálico. No hay pruebas totalmente corroboradas de que el virus se propague por vía hematogena. Una vez dentro del sistema nervioso central el virus se disemina rápidamente a otras regiones del mismo y para ello se vale del transporte axónico rápido, a través de conexiones neuroanatómicas. Las neuronas son infectadas de manera sobresaliente en la rabia en tanto que pocas veces hay infección de astrocitos. Una vez consumada la infección del SNC hay una propagación centrífuga a través de nervios sensitivos del sistema autónomo a otros tejidos que incluyen glándulas salivales, corazón, suprarrenales y piel. El virus presenta replicación en células acinares de las glándulas salivales y es secretada en la saliva de animales rabiosos que actúan como vectores de la enfermedad.

Los estudios histopatológicos señalan cambios inflamatorios poco intensos en el sistema nervioso central en la rabia y en las leptomeninges hay un infiltrado inflamatorio por células mononucleares, regiones perivasculares y parénquima que incluyen los nódulos de microglia llama-

dos *nódulos de Babes*. Por lo regular no sobresalen los cambios degenerativos en neuronas y hay pocos signos de muerte neuronal; en ocasiones se observa neuronofagia. Como dato sorprendente son mínimos los cambios patológicos ante la gravedad clínica y la culminación letal de la enfermedad. El signo patológico más característico en la enfermedad lo constituyen los *cuerpos de Negri* (fig. 195-3); se trata de inclusiones citoplásmicas eosinófilas en neuronas cerebrales, compuestas de proteínas del virus y RNA de la partícula. Las inclusiones aparecen en un pequeño número de neuronas infectadas; suelen observarse en las células de Purkinje del cerebelo y en las neuronas piramidales del hipocampo y con menor frecuencia están presentes en neuronas corticales y del tallo encefálico. No en todos los casos de rabia se identifican los cuerpos mencionados. El hecho de que no se produzcan notables cambios degenerativos en las neuronas ha sido el punto de partida para que se plantee el concepto de que la disfunción neuronal y no la muerte de tales células es la que genera la enfermedad clínica en la rabia. No se conocen en detalles los fundamentos de los cambios conductuales que incluyen el comportamiento agresivo de los animales rabiosos.

**■ CUADRO CLÍNICO**

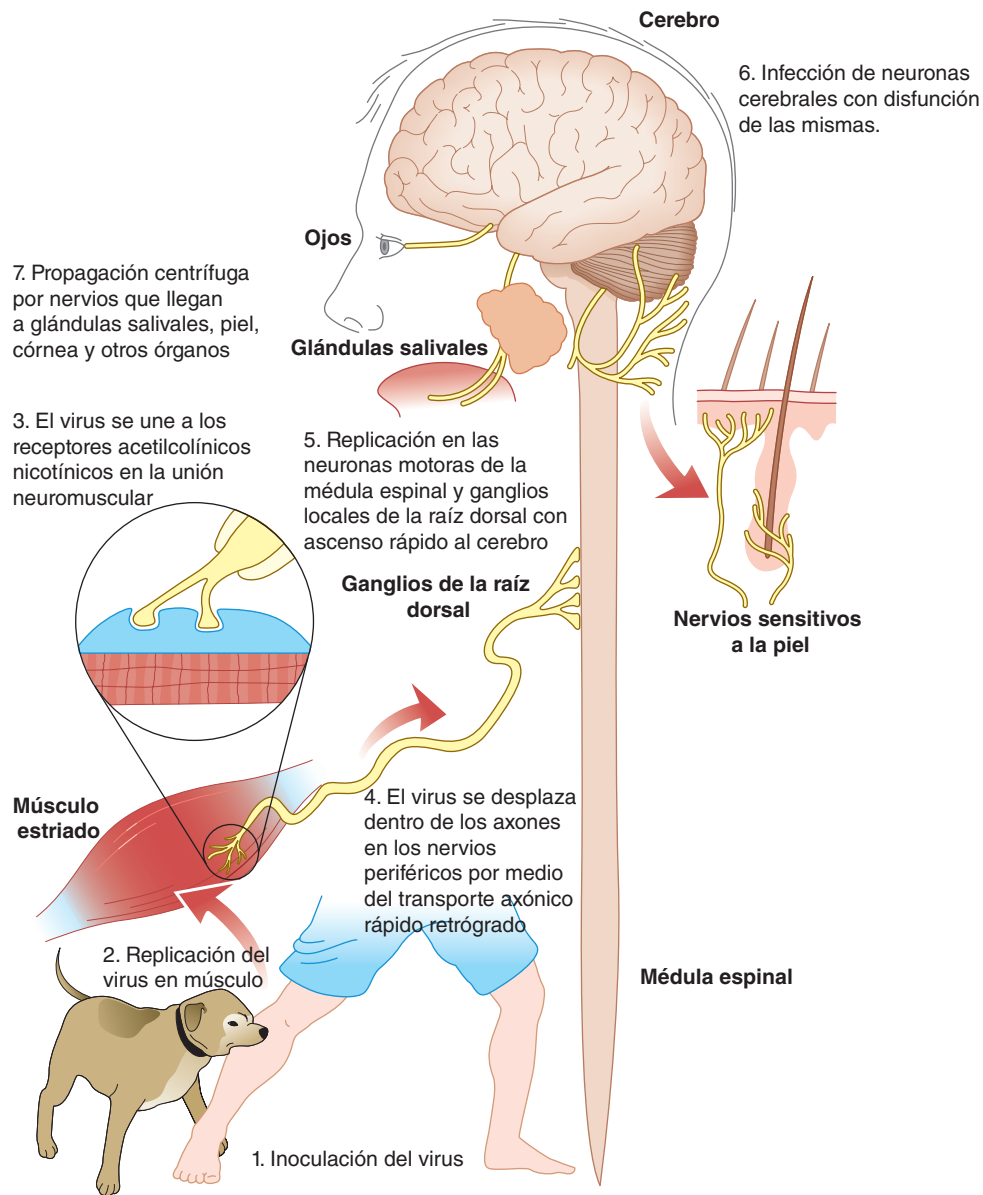
En la rabia, el elemento al que hay que conceder la mayor importancia es la profilaxis después de la exposición, antes de que aparezcan síntomas o signos. El médico debe sospechar la presencia de la enfermedad con base en su cuadro inicial. En esta situación aparece en la forma de una encefalitis atípica con conservación relativa de la conciencia. A veces es difícil identificar a la enfermedad en etapas ulteriores de su evolución clínica cuando ha culminado en el coma.

En un número pequeño de enfermos el cuadro inicial es de parálisis flácida aguda. Se observan fases prodrómica, neurológica aguda y de coma que por lo común culminan en la muerte a pesar del tratamiento intensivo (cuadro 195-1).

**Signos prodrómicos**

Algunos de los primeros signos de la enfermedad son más bien manifestaciones prodrómicas inespecíficas que incluyen fiebre, malestar general, cefalea, náuseas y vómito. También surgen a veces ansiedad o agitación.





**Figura 195-2** Esquema de los hechos patógenos después de inoculación periférica con virus de la rabia. [Con autorización de Jackson AC: Human disease. En Rabies. AC Jackson, WH Wunner (eds), San Diego, Academic Press, 2002, pp 219-244.]

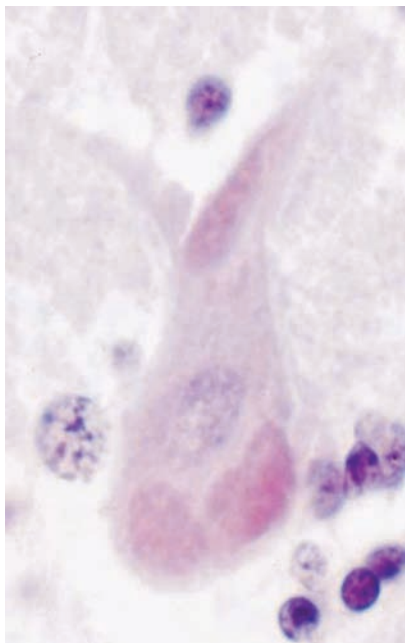
Entre las primeras manifestaciones neurológicas específicas de la enfermedad están parestesias, dolor o prurito cerca del sitio de la exposición, que aparecen en 50 a 80% de los pacientes y que sugiere fuertemente la presencia del trastorno. En este punto cronológico por lo común la herida cicatrizó y los síntomas en cuestión probablemente reflejan la infección con sus cambios inflamatorios en la raíz dorsal local o ganglios sensitivos craneales.

### Rabia encefalítica

En los seres humanos se identifican dos formas neurológicas agudas de la enfermedad: la encefalítica (furiosa) en 80% de los pacientes y la parálisis, en el otro 20%. Algunas de las manifestaciones de la primera forma se observan a veces en otras encefalitis por virus. Tales signos incluyen fiebre, confusión, alucinaciones, agresividad y convulsiones. Es frecuente la disfunción del sistema autónomo y ocasiona a veces hipersialorrea, piloerección, arritmias cardíacas y priapismo. En la variante encefalítica de manera típica después de episodios de hiperexcitabilidad siguen otros de lucidez completa que son cada vez más breves conforme avanza la enfermedad. La encefalitis por rabia se diferencia por la afectación temprana del tallo encefálico con lo cual surgen las manifestacio-

nes clásicas de hidrofobia (contracción involuntaria y dolorosa del diafragma y de los músculos accesorios de la respiración, los laríngeos y faríngeos en reacción a la deglución de líquidos), y aerofobia (las mismas manifestaciones, pero causadas por la estimulación por una corriente de aire). Las manifestaciones mencionadas probablemente provienen de disfunción de neuronas infectadas del tallo encefálico que normalmente inhiben a las neuronas que participan en la inspiración, cerca del núcleo ambiguo y como consecuencia hay intensificación grande de los reflejos de defensa que protegen las vías respiratorias. La combinación de hipersialorrea y disfunción faríngea también es la que origina el cuadro clásico con aparición de "espuma por la boca" (véase la fig. 195-4).

La disfunción del tallo encefálico evoluciona con mucha rapidez y la norma es el coma y en cuestión de días, la muerte, salvo que la evolución se prolongue con el tratamiento de sostén. Con este último, entre las complicaciones tardías pueden encontrarse insuficiencia cardíaca, respiratoria o de ambos tipos, alteraciones del equilibrio hídrico (síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, o diabetes insípida), edema pulmonar no cardiogénico y hemorragia de tubo digestivo. Las arritmias cardíacas pueden depender de disfunción que afecta centros vitales en el tallo encefálico o de miocarditis. En individuos tratados



**Figura 195-3** Tres grandes cuerpos de Negri en el citoplasma de una neurona de Purkinje del cerebelo en un niño de ocho años que falleció de rabia después de haber sido mordido por un perro rabioso en México. (Con autorización de AC Jackson, E Lopez-Corella: *N Engl J Med* 325-508, 1996. © Massachusetts Medical Society.)



**Figura 195-4** Espasmo hidrófobo de los músculos inspiratorios vinculados con el terror en un sujeto con rabia encefalítica (furiosa) que intenta deglutir agua. (Con autorización de DA Warrell, Oxford, UK.)

en unidades de cuidados intensivos es frecuente que haya insuficiencia de múltiples órganos.

**Rabia paralítica**

En promedio, 20% de los enfermos tiene la forma paralítica de la enfermedad en la cual predomina la debilidad muscular y no aparecen las manifestaciones cardinales de la variante encefalítica (hiperexcitabilidad, hidrofobia y aerofobia). Desde el comienzo se advierte notable debilidad flácida de músculos que a menudo empieza en la extremidad

mordida y que se propaga hasta producir cuadriparesia y debilidad facial. A menudo hay afección de esfínteres, las alteraciones sensitivas suelen ser poco intensas y en estos casos se hace a veces el diagnóstico erróneo de síndrome de Guillain-Barré. Los individuos con rabia paralítica por lo común viven unos cuantos días más que los que muestran la rabia encefalítica pero a pesar de todo aparece en la insuficiencia de múltiples órganos.

**ESTUDIOS DE LABORATORIO**

Muchos de los estudios corrientes de laboratorio en el caso de la rabia generan resultados normales o presentan anomalías inespecíficas. La biometría hemática completa por lo común arroja cifras normales. El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) suele indicar mínima pleocitosis con predominio de mononucleares con un incremento pequeño en las concentraciones de proteínas. Pocas veces la pleocitosis es intensa (>1 000 leucocitos/ $\mu$ l) y debe hacer que el médico investigue la posibilidad de otra enfermedad. La tomografía computarizada de cráneo por lo común muestra signos normales en la rabia. Las imágenes por resonancia magnética en el cerebro pueden indicar anomalías en las señales en el tallo encefálico o en otras áreas de la sustancia gris, pero tales signos son variables e inespecíficos. En los electroencefalogramas se advierten sólo anomalías inespecíficas. Por supuesto, los métodos importantes en casos en que se sospecha la enfermedad incluyen los que permiten identificar otro trastorno que pudiera ser tratable (consultar “Diagnóstico diferencial”, en párrafos siguientes).

**DIAGNÓSTICO**

En Estados Unidos a menudo no se piensa en la posibilidad de rabia hasta una etapa relativamente tardía de su evolución clínica incluso si el cuadro inicial es típico. El médico debe tomar en consideración tal posibilidad en individuos cuyas manifestaciones iniciales son la encefalitis atípica o la parálisis flácida aguda que incluyen individuos en quienes se sospecha el síndrome de Guillain-Barré. En el país mencionado es frecuente que no exista el antecedente de una mordedura de animales. No es raro que en la rabia no surja el signo de hidrofobia. Una vez que el médico sospecha la existencia de la enfermedad habrá que realizar métodos de laboratorio específicos para ella para confirmar el diagnóstico. Entre las muestras que son útiles en esta etapa están suero, líquido

**CUADRO 195-1 Fases clínicas de la rabia**

Fase	Duración típica	Síntomas y signos
Periodo de incubación	20 a 90 días	Ninguno
Pródromo	2 a 10 días	Fiebre, malestar general, anorexia, náuseas, vómitos, parestesias, dolor o prurito en el sitio lesionado (mordedura)
Enfermedad neurológica aguda		
Tipo encefalítico (80%)	2 a 7 días	Ansiedad, agitación, hiperactividad, comportamiento anormal, alucinaciones, disfunción del sistema autónomo, hidrofobia
Tipo paralítico (20%)	2 a 10 días	Parálisis flácida en las extremidades que evoluciona y llega a la cuadriparesia con parálisis facial
Coma y muerte <sup>a</sup>	0 a 14 días	

<sup>a</sup> Rara vez el sujeto se recupera.

**Fuente:** Con autorización de MAW Hattwick: Rabies virus. En *Principles and Practice of Infectious Diseases*. GL Mandell et al (eds). New York, Wiley, 1979 pp 1217-1228 y de Elsevier.

cefalorraquídeo, saliva recién obtenida, muestras de piel del cuello para biopsia y tejido encefálico (rara vez se le obtiene en el sujeto aún vivo). La biopsia de la piel depende de la demostración del antígeno viral en nervios cutáneos en la base de folículos pilosos, razón por la cual suelen obtenerse las muestras de la piel cabelluda en la nuca. Las extensiones por impresión corneal sirven poco en el diagnóstico y por lo común no se les practica. La negatividad de estudios de laboratorio en el sujeto aún vivo y que son específicos de la rabia nunca descartan el diagnóstico de la enfermedad y habrá que repetirlos después de un intervalo dado, para confirmación diagnóstica.

### Anticuerpos específicos contra el virus de la rabia

En una persona a la que se no se haya aplicado la vacuna, conllevan certeza diagnóstica los anticuerpos neutralizantes contra el virus de la rabia. Sin embargo, dado que el virus infecta neuronas “con privilegios inmunitarios” es posible que surjan los anticuerpos séricos sólo en etapas tardías de la enfermedad. Los anticuerpos se detectan a veces en término de unos cuantos días de haber comenzado los síntomas, pero algunos pacientes fallecen sin que aparezcan los anticuerpos en forma detectable. La presencia de anticuerpos específicos contra el virus de la rabia en el líquido cefalorraquídeo sugiere encefalitis por rabia sea cual sea el estado de inmunización.

### Amplificación por RT-PCR

La detección del RNA del virus de la rabia por medio de RT-PCR es muy sensible y específica. Con tal técnica se detecta virus en muestras de saliva recién obtenida, líquido cefalorraquídeo, piel y tejidos cerebrales. Además, por medio de RT-PCR con establecimiento de secuencias genéticas es posible diferenciar entre las variantes del virus lo cual permite identificación de la fuente probable de la infección.

### Métodos de anticuerpos fluorescentes directos

El método de anticuerpos fluorescentes directos (DFA, *direct fluorescent antibody*) con anticuerpos del virus de la rabia conjugados con colorantes fluorescentes es muy sensible y específico, se practica de manera rápida y se aplica a fragmentos de piel para biopsia y tejido cerebral. En las biopsias de piel se detecta el antígeno del virus en los nervios cutáneos en la base de los folículos pilosos.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Diagnosticar la rabia puede ser una tarea difícil si no se cuenta con el antecedente de exposición a un animal y a veces la víctima no recuerda que haya ocurrido (p. ej., a un murciélago). El cuadro inicial de la enfermedad suele ser muy diferente del de la encefalitis viral aguda, y ello se debe a otras causas como son la encefalitis por herpes simple y la causada por arbovirus (como la fiebre del Nilo occidental). En el mismo sitio de la mordedura pueden surgir manifestaciones neurológicas tempranas y puede haber también otras incipientes de la afección del tallo encefálico aunque el sujeto conserve el conocimiento. La encefalomyelitis posinfecciosa (con mediación inmunitaria) puede aparecer después de influenza (gripe), sarampión, parotiditis y otras infecciones; también aparece a veces como secuela de la aplicación con la vacuna antirrábica obtenida de tejidos nerviosos, que se usa solamente en países con limitación o muy escasos recursos. El cuadro inicial a veces incluye síntomas raros de tipo neuropsiquiátrico y en ocasiones se plantea el diagnóstico erróneo de un trastorno de ese tipo. La histeria por rabia puede aparecer como una respuesta psicológica al miedo que aparece por la enfermedad y se caracteriza por un lapso de incubación más breve que el de la rabia, comportamiento agresivo, imposibilidad de comunicación y una evolución larga con recuperación.

Como se mencionó, la rabia paralítica puede remedar el síndrome de Guillain-Barré y en esos casos, la balanza se inclina a favor del diagnóstico de rabia por la presencia de fiebre, disfunción vesical, resultado normal en la exploración neurológica en su porción sensitiva y pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo. Por lo contrario, el síndrome mencionado puede aparecer como complicación del uso de la vacuna antirrábica obtenida de tejido nervioso (p. ej., la vacuna de cerebro de ratones en fase de amamantamiento) y puede ser confundida con la rabia paralítica (p. ej., ineficacia de la vacuna).

## TRATAMIENTO Rabia

No se conoce un tratamiento establecido contra la enfermedad. Se han producido algunos “fracasos” terapéuticos con la combinación de antivíricos, cetamina y coma inducido, que se utilizaron en supervivientes sanos en quienes se detectaron durante el cuadro inicial anticuerpos contra el virus. Es importante solicitar la opinión de expertos antes de emprender medidas experimentales. En algunos pacientes posiblemente convenga una estrategia paliativa.

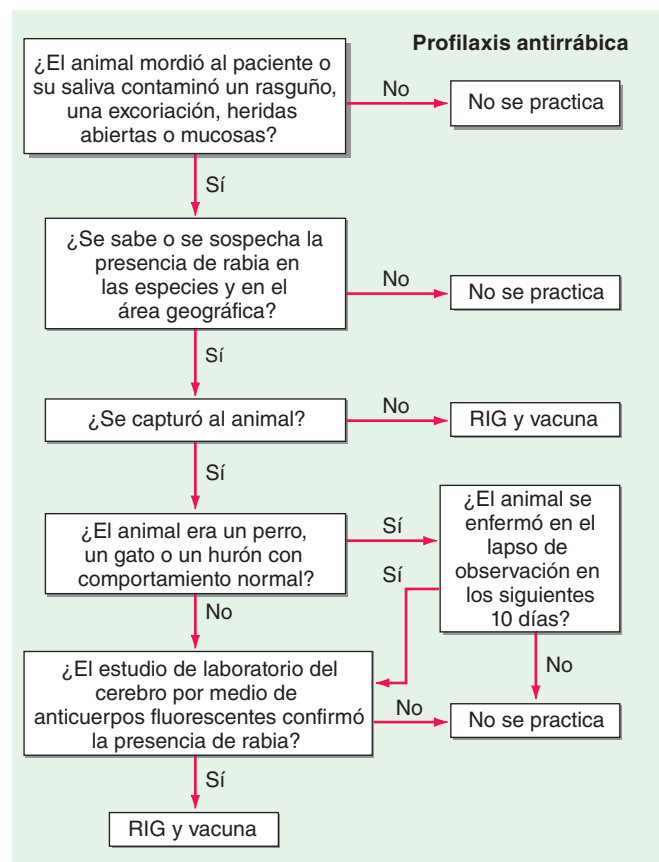
### PRONÓSTICO

La rabia es una enfermedad casi siempre letal aunque se le puede evitar en casi todos los casos con el tratamiento apropiado después de la exposición, en el periodo incipiente de incubación (véase adelante). Se conocen siete casos de supervivencia perfectamente comprobados. Salvo en uno de los enfermos, en todos los demás se había aplicado la vacuna antirrábica antes de que comenzara la enfermedad. El único superviviente al que no se había aplicado vacuna mostró anticuerpos neutralizantes contra el virus de la enfermedad en el suero y en el LCR desde la fase inicial del trastorno. Muchos de los atacados por la rabia fallecen en término de días de presentar el trastorno a pesar del tratamiento en la unidad de cuidados intensivos.

### PROFILAXIS

#### Profilaxis después de la exposición

No existe tratamiento eficaz contra la rabia y por ello asume importancia capital la prevención de la enfermedad después de exposición con animales. La figura 195-5 señala las etapas en la toma de decisiones res-



**Figura 195-5** Algoritmo que ilustra la profilaxis después de exposición a la rabia. **Abreviatura:** RIG, concentrado inmunoglobulínico antirrábico. [Con autorización de L. Corey. En *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th ed. E Braunwald et al (eds): New York, McGraw-Hill, 2001.]



pecto a la profilaxis después de exposición a la rabia (PEP, *postexposure prophylaxis*). Con base en la descripción de la exposición y los datos epidemiológicos locales el médico debe decidir si está justificado emprender PEP. Es importante contar con perros, gatos o hurones sanos que se observarán durante 10 días. No se necesitan las medidas profilácticas si el animal sigue estando sano; si durante el periodo de observación aparecen en él signos de rabia habrá que sacrificarlo por eutanasia inmediatamente y transportar su cabeza al laboratorio, refrigerada y se estudiará en busca del virus de la rabia por medio de métodos DFA y aislamiento del virus por medio de cultivos celulares, inoculación en ratones o ambas técnicas. Excepto el perro, el gato o el hurón todos los animales deben ser sacrificados inmediatamente y se enviará su cabeza para estudio en el laboratorio. En exposición de alto riesgo y en áreas en que es endémica la rabia en perros, habrá que emprender la profilaxis sin esperar los resultados de laboratorio, y si resultan éstos negativos habrá que deducir con seguridad que la saliva del animal no contenía el virus y se interrumpirá la vacunación. Si el animal escapa después de la exposición se le considerará como rabioso y se emprenderá PEP salvo que señalen lo contrario los datos de los funcionarios de salud pública (p. ej., que no exista rabia endémica en la zona). La profilaxis después de la exposición puede estar justificada en situaciones en que la persona (p. ej., un niño de corta edad o un adulto que duerme) coexisten en el mismo espacio que un murciélago y es imposible descartar con certeza una mordedura no reconocida.

La profilaxis después de la exposición incluye medidas de cuidado local de la herida y vacunación activa y pasiva. Las primeras son esenciales y disminuyen en grado sumo el peligro de la infección por el virus. Es importante practicar a muy corto plazo la limpieza y cuidados de la herida incluso si se difiere el comienzo de la vacunación mientras llegan los resultados del periodo de observación de tres días se necesita lavar perfectamente con jabón y agua las heridas de mordeduras y los rasguños. Se desbridarán los tejidos desvitalizados, se aplicará vacuna antitetánica en forma profiláctica y cuando esté indicado, se iniciará la antibioterapia.

En personas que no estaban vacunadas (pero no en aquellas que estuvieron vacunadas) habrá que emprender la inmunización pasiva con concentrado inmunoglobulínico antirrábico (RIG; *rabies immune globulin*). Si no se dispone inmediatamente de tal inmunoglobulina, ésta debe administrarse en un lapso que no exceda siete días después de la primera dosis de la vacuna. Después del séptimo día se producen anticuerpos endógenos y la inmunización pasiva puede ser contraproducente. Si es factible desde el punto de vista anatómico se infiltrará toda la dosis de RIG (20 UI/kg de peso) en el sitio de la mordedura; por lo demás, cualquier RIG que sobre de la infiltración del sitio de la mordedura deberá aplicarse por vía IM en un punto distante. En el caso de heridas múltiples o de gran tamaño el preparado de RIG debe ser diluido para obtener un volumen suficiente para infiltrar de modo adecuado todos los sitios heridos. Si la exposición abarca una mucosa, se aplicará toda la dosis por vía IM. Nunca se aplicarán en el mismo sitio o con la misma jeringa la vacuna antirrábica y el concentrado inmunoglobulínico antirrábico. En Estados Unidos, la RIG disponible en el comercio se obtiene por purificación del suero de donantes humanos hiperinmunizados; estos preparados de origen humano son tolerados mucho mejor que los derivados de equinos que aún se utilizan en algunos países (consultese “Consideraciones mundiales”, más adelante). Pocas veces surgen efectos adversos graves con RIG humana. A veces aparecen dolor local y febrícula.

En Estados Unidos se cuenta para PEP antirrábica con dos vacunas purificadas hechas de virus inactivados; son altamente inmunógenas y muy inocuas en comparación con las vacunas originales. Por vía IM en la zona deltoidea se pueden aplicar cuatro dosis de 1 ml de la vacuna (en niños es aceptable el uso de la cara anteroexterna del muslo). Las inyecciones en la región de la nalga (en las que a veces no se llega al músculo) no se utilizarán porque se han vinculado con casos poco comunes de “fracaso de la vacunación”. En circunstancias óptimas, la primera dosis se aplicará lo más pronto posible después de la exposición y en caso de no ser así se aplicará sin mayor retraso. Se administrarán tres dosis adicionales en el tercer, séptimo y decimocuarto días; no se recomienda ya una quinta dosis el día 28. El embarazo no constituye una contraindicación para la vacunación. Los glucocorticoides y otros fármacos inmunosupresores pueden interferir en el desarrollo de inmu-

nidad activa y será mejor no utilizarlos durante PEP, salvo que sean esenciales. No se necesita medir sistemáticamente los títulos de anticuerpos neutralizantes séricos pero se medirán tales niveles dos a cuatro semanas después de la vacunación en personas con inmunodeficiencia. Son frecuentes las reacciones locales (dolor, eritema, edema y prurito) y reacciones generales leves (fiebre, mialgias, cefalea y náusea); cabe recurrir a fármacos antiinflamatorios y antipiréticos pero no se interrumpirá por ningún concepto la vacunación o la inmunización. Pocas veces surgen reacciones alérgicas a nivel sistémico, pero en contados casos aparece anafilaxia que puede ser tratada con adrenalina y antihistamínicos. El médico debe analizar con enorme cuidado el riesgo de que aparezca rabia antes de decidir la interrupción de la vacunación, causa de alguna reacción adversa.

### Vacunación antirrábica antes de la exposición

La profilaxis antes de la exposición a la rabia debe ser considerada en personas con el riesgo ocupacional o recreativo de exposición a la enfermedad que incluye algunas personas que viajan a zonas en que es endémico el trastorno; el esquema primario consiste en la aplicación de tres dosis de la vacuna en los días 0, 7 y 21 o 28. Los estudios en busca de anticuerpos neutralizantes séricos son útiles para juzgar sobre la necesidad de aplicar más tarde dosis de refuerzo. Cuando una persona previamente vacunada e inmunizada con la rabia se expone a la enfermedad habrá que aplicar en los días 0 y 3 dos dosis de refuerzo de la vacuna. Los cuidados de la herida siguen siendo esenciales y como se mencionó antes, no se aplicará inmunoglobulina a personas que hayan sido vacunadas.

### CONSIDERACIONES MUNDIALES



A nivel mundial, se calcula que la rabia canina endémica ocasiona cada año 55 000 muertes en seres humanos; muchas de ellas se localizan en Asia y en África, y hay afección más a menudo de poblaciones rurales y de niños. Gran parte de las medidas de PEP contra la rabia se aplican a personas con mínimos recursos. En países de América Latina, los intentos de erradicación de la enfermedad en los perros han tenido muy buenos resultados en años recientes. En Canadá y Europa, se han desterrado perfectamente las epizootias de la enfermedad en zorros rojos, con el uso de “señuelos” que contienen la vacuna antirrábica. Una técnica similar se utiliza en Canadá para desterrar la rabia en mapaches.

Además de las vacunas antirrábicas comentadas, en muchos países fuera de Estados Unidos se cuenta con vacunas elaboradas a partir de líneas celulares primarias (riñones de hámster o perro) o líneas celulares continuas (células Vero) que son satisfactorias. En países en desarrollo todavía se utilizan vacunas menos caras obtenidas de tejidos nerviosos pero por desgracia su uso se acompaña de complicaciones neurológicas graves que incluyen encefalomiélitis posinfecciosa y síndrome de Guillain-Barré. Es importante no utilizar las vacunas mencionadas, tan pronto sea posible y en este sentido se han hecho algunos adelantos. A nivel mundial, >10 millones de personas recibieron vacunas después de la exposición, contra la rabia, cada año.

Si no se cuenta con RIG humana cabe recurrir a RIG equina purificada, con el mismo esquema de una dosis de 40 UI/kg de peso. Antes de administrar el preparado equino hay que identificar si existe hipersensibilidad por medio de pruebas intradérmicas con una dilución de 1:10 con el concentrado. La incidencia de reacciones anafilácticas y enfermedad del suero ha sido pequeña con los productos equinos más nuevos.

### OTROS RHABDOVIRUS

#### OTROS LYSSAVIRUS



Se ha descubierto que un número cada vez mayor de lyssavirus diferentes del de la rabia infectan conjuntos de murciélagos en África, Europa y Australia. Cuatro de los virus en cuestión han causado un pequeño número de casos de enfermedad humana prácticamente idéntica a la rabia: Lyssavirus 1 y 2 del murciélago europeo; lyssavirus del murciélago australiano y el virus Duvenhage (en África). Se han aislado de musarañas, de las que antes no se sabía que constituía un reservorio en África, lyssavirus de murciélago, virus Mokola, y también producen una enfermedad en seres humanos prácticamente idéntica a la rabia.

## ■ VIRUS DE LA ESTOMATITIS VESICULOSA

La estomatitis vesiculosa es una enfermedad vírica que afecta ganado vacuno, caballo, porcino y algunos mamíferos silvestres. El VSV es miembro del género *Vesiculovirus* de la familia Rhabdoviridae. En el suroeste de Estados Unidos han surgido esporádicamente brotes de la enfermedad en animales. La infección se acompaña de la aparición intensa de vesículas y úlceras en tejidos de la boca, tetas y patas, que pueden ser idénticas en su cuadro clínico a la glosopeda, que es más peligrosa. Las epidemias por lo común son de tipo estacional y probablemente son causadas por artrópodos vectores. También se ha observado propagación directa de un animal a otro, aunque el virus no penetra por la piel intacta. La transmisión a los seres humanos suele ser consecuencia del contacto directo con animales infectados (en particular ganado vacuno), y a veces surge después de exposición en el laboratorio. En la enfermedad de seres humanos, después de la conjuntivitis temprana hay un cuadro agudo similar a la influenza que incluye fiebre, escalofríos, náusea, vómito, cefalea, dolor retrobulbar, mialgias, dolor retroesternal, malestar general, faringitis y linfadenitis. En la mucosa vestibular o en los dedos de las manos pueden aparecer pequeñas vesículas. La enfermedad dura tres a seis días y más adelante hay recuperación plena. Es frecuente que surjan infecciones subclínicas. Se puede corroborar el diagnóstico serológico y para ello utilizar el incremento del título de anticuerpos que fijan complemento o neutralizantes. El tratamiento se hace con arreglo a los síntomas.

## LECTURAS ADICIONALES

- BAER GM (ed): *The Natural History of Rabies*, 2nd ed. Boca Raton, CRC Press, 1991
- JACKSON AC: Update on rabies diagnosis and treatment. *Curr Infect Dis Rep* 11:296, 2009
- , WUNNER WH (eds): *Rabies*, 2nd ed. London, Elsevier, 2007
- et al: Management of rabies in humans. *Clin Infect Dis* 36:60, 2003
- LETCHWORTH GJ et al: Vesicular stomatitis. *Vet J* 157:239, 1999
- MANNING SE et al: Human rabies prevention—United States, 2008: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep* 57(RR-3):1, 2008
- WARRELL MJ, WARRELL DA: Rabies and other lyssavirus diseases. *Lancet* 363:959, 2004
- WILLOUGHBY RE JR et al: Survival after treatment of rabies with induction of coma. *N Engl J Med* 352:2508, 2005
- WORLD HEALTH ORGANIZATION: *WHO Expert Consultation on Rabies: First Report*. First Report ed. Geneva, WHO, 2005

# CAPÍTULO 196

## Infecciones causadas por virus transmitidos por artrópodos y roedores

Clarence J. Peters

Algunos virus zoonóticos se transmiten en la naturaleza sin relación con el ser humano y sólo fortuitamente infectan a éste y le hacen enfermar; además, pocos microorganismos se transmiten de modo regular de un ser humano a otro por medio de artrópodos. La mayor parte de estos virus se conserva en los artrópodos o infecta a los roedores de manera crónica. Evidentemente, la forma de transmisión no es un criterio lógico para la clasificación taxonómica. En realidad, existen virus zoonóticos de al menos siete familias de virus que son patógenos importantes para el ser humano (cuadro 196-1). Las familias de virus se distinguen sobre todo por su forma, sus mecanismos de replicación y su genética. Los conocimientos sobre un virus perteneciente a una familia o un género se ilustran describiendo sus estrategias para conservarse en la naturaleza, su sensibilidad a los antivirales, así como algunos aspectos de su patogénesis, pero no necesariamente predicen los síndromes clínicos que causarán, si alguna vez lo hacen, en los seres humanos.

## ■ FAMILIAS DE VIRUS TRANSMITIDOS POR ARTRÓPODOS Y ROEDORES (CUADRO 196-1)

### Arenaviridae

Los Arenaviridae son partículas esféricas de 110 a 130 nm que experimentan gemación en la membrana plasmática celular y utilizan para su replicación los genomas del RNA de doble sentido con dos segmentos. Existen dos ramas filogenéticas principales de Arenaviridae: los virus del Viejo Mundo, como el de la fiebre de Lassa y el de la coriomeningitis linfocítica (LCM, *lymphocytic choriomeningitis*), y los del Nuevo Mundo, que comprenden los que causan las fiebres hemorrágicas (HF, *hemorrhagic fevers*) en Sudamérica. Los arenavirus permanecen en la naturaleza infectando en forma crónica a los roedores gracias a una sor-

prendente relación formada por una especie de virus-una especie de roedor. Estas infecciones de los roedores inducen una eliminación prolongada del virus y quizá viremia durante toda la vida; la transmisión vertical es frecuente con algunos arenavirus. Los seres humanos se infectan al inhalar los aerosoles que contienen arenavirus, los cuales a continuación se depositan en la porción terminal de las vías respiratorias, y probablemente también al entrar en contacto estrecho con los roedores y sus excreciones, los cuales contaminan las mucosas o las heridas de la piel.

### Bunyaviridae

La familia Bunyaviridae comprende cuatro géneros de importancia clínica. Todos estos virus esféricos tienen tres segmentos de RNA de sentido negativo que maduran en el complejo de Golgi, convirtiéndose en partículas de 90 a 120 nm, y salen de la célula por exocitosis. Gran parte de los virus del género *Bunyavirus* son transmitidos por mosquitos y tienen como hospedador intermediario para la viremia a un animal vertebrado; muchos se transmiten también por vía transovárica en el mosquito específico que les sirve de hospedador. Existe un grupo serológico que también utiliza mosquitos que pican como vectores. Los flebotomos o los mosquitos son los vectores del género *Phlebotomus* (así llamados por la fiebre debida a flebotomos, la enfermedad asociada con este género que mejor se conoce), mientras que las garrapatas actúan como vectores del género *Nairovirus*. Los virus de estos dos géneros también muestran transmisión vertical en el artrópodo hospedador y transmisión horizontal a través de hospedadores vertebrados con viremia. El género *Hantavirus* tiene la particularidad entre los Bunyaviridae de no transmitirse a través de los artrópodos, sino que sobrevive en la naturaleza alojado en roedores, los cuales diseminan el virus en forma crónica. De igual manera que con los arenavirus, los hantavirus suelen tener una llamativa especificidad de especies virus-roedor. Sin embargo, por lo que se sabe hasta la fecha, los hantavirus no producen viremia prolongada en el roedor que les sirve de hospedador y sólo se transmiten horizontalmente de roedor a roedor.

### Otras familias

Los Flaviviridae son virus RNA monocatenarios de sentido positivo que forman partículas de 40 a 50 nm en el retículo endoplásmico. Los flavivirus que aquí se estudian son los del género *Flavivirus* y constituyen dos grupos con diferencias filogenéticas y antigénicas que se transmiten en los vertebrados por medio de mosquitos y garrapatas, respectivamente.

**CUADRO 196-1 Principales familias de virus zoonóticos y algunas características de sus miembros típicos**

Familia	Género o grupo	Síndrome(s): virus típicos	Estrategia de conservación
Arenaviridae	Complejo del Viejo Mundo	FM, E: virus de la coriomeningitis linfocítica HF: virus de la fiebre de Lassa	Infección crónica de los roedores, a menudo con viremia persistente; frecuente transmisión vertical
	Complejo del Nuevo Mundo o de Tacaribe	HF de Sudamérica (Machupo, Junin, Guanarito, Sabia)	Infección crónica de los roedores, a veces con viremia persistente; puede haber transmisión vertical
Bunyaviridae	<i>Bunyavirus</i>	E: virus del serogrupo California (encefalitis de La Crosse, del Cañón de Jamestown, encefalitis de California) FM: virus de Bunyamwera, grupo C, y Tahyna FM: virus de Oropouche	Ciclo mosquito-vertebrado; frecuente transmisión transovárica en el mosquito Transmitido por <i>Culicoides</i>
	<i>Phlebovirus</i>	FM: fiebre por flebótomos, virus de Toscana FM: virus de Punta Toro HF, FM, E: virus de la fiebre del valle del Rift	Transmisión por flebótomos entre vertebrados, con un importante componente transovárico en el flebótomo Transmisión mosquito-vertebrado, con un componente transovárico en el mosquito
	<i>Nairovirus</i>	HF: Crimea-Congo	Garrapata-vertebrado, con transmisión transovárica en la garrapata
	<i>Hantavirus</i>	HF: virus Hantaan y Dobrava, de Puumala HF: virus Sin Nombre y otros hantavirus afines	Reservorio en roedores; eliminación crónica del virus; se desconoce si hay viremia crónica Reservorio en roedores sigmodontinos
	Filoviridae <sup>a</sup>	<i>Ebolavirus</i> , <i>Marburgvirus</i>	HF: virus de Marburgo, virus del Ébola (4 subtipos)
Flaviviridae	<i>Flavivirus</i> (transmitidos por mosquitos)	HF: virus de la fiebre amarilla FM, HF: virus del dengue (4 subtipos) E: virus de la encefalitis de San Luis, japonesa, del Nilo occidental y del valle de Murray; virus de Rocio	Mosquito-vertebrado, raro transovárico
	<i>Flavivirus</i> (transmitidos por garrapatas)	E: encefalitis centroeuropea transmitida por garrapatas, encefalitis rusa vernal-estival, virus de Powassan HF: HF de Omsk, virus de la enfermedad del bosque de Kyasanur; virus de Alkhurma	Garrapata-vertebrado
Reoviridae	<i>Coltivirus</i>	FM, E: virus de la fiebre por garrapatas de Colorado	Garrapata-vertebrado
	<i>Orbivirus</i>	FM, E: virus de Orungo y Kemerovo	Artrópodo-vertebrado
Rhabdoviridae <sup>b</sup>	<i>Vesiculovirus</i>	FM: virus de la estomatitis vesiculosa (Indiana, Nueva Jersey); virus de Chandipura y Piry	Flebótomo-vertebrado, con importante componente transovárico en el flebótomo
Togaviridae	<i>Alfavirus</i>	AR: virus de Sindbis, chicunguía, Mayaro, río Ross y del bosque de Barmah E: virus de la encefalitis equina oriental, occidental y venezolana	Mosquito-vertebrado

<sup>a</sup> Los Filoviridae se estudian en el capítulo 197.

<sup>b</sup> Los Rhabdoviridae se estudian en el capítulo 195.

**Nota:** las abreviaturas indican el cuadro clínico más comúnmente asociado con el virus: FM, fiebre y mialgias; AR, artritis y exantema (*arthritis, rash*); E, encefalitis; HF, fiebre hemorrágica.

Los virus transmitidos por los mosquitos corresponden a los grupos filogenéticos de los virus de la fiebre amarilla, los cuatro virus del dengue y los virus de la encefalitis, mientras que el grupo transmitido por las garrapatas abarca una amplia variedad geográfica de especies, algunas de las cuales provocan la encefalitis o la enfermedad hemorrágica con encefalitis. Los Reoviridae son virus RNA bicatenarios con genomas multisegmentados. Las partículas víricas, de 80 nm, son los únicos virus estudiados en este capítulo que carecen de una cubierta lipídica y que por tanto resisten la acción de los detergentes. Los Togaviridae tienen un genoma de RNA monocatenario de sentido positivo y forman partículas de 60 a 70 nm, aproximadamente, que experimentan gemación en la membrana citoplásmica. Todos los togavirus que aquí se estudian pertenecen al género *Alphavirus* y se transmiten a los vertebrados por medio de los mosquitos durante su ciclo natural. **Filoviridae y Rhabdoviridae se estudian en los capítulos 197 y 195, respectivamente.**

### ■ CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LOS VIRUS TRANSMITIDOS POR ARTRÓPODOS Y ROEDORES

Aunque en este capítulo se estudian las características principales de algunos virus selectos que son transmitidos por artrópodos y roedores, no se cita ninguno de los otros virus zoonóticos restantes (más de 500) que se conocen, de los cuales aproximadamente 25% infecta a los seres humanos. Los virus zoonóticos están sufriendo una evolución genética, se están descubriendo “nuevas” especies y su epidemiología sigue evolucionando a través de cambios ambientales que afectan a los vectores, a los reservorios y a los seres humanos. Estos virus zoonóticos son más numerosos en las regiones tropicales, pero también existen en los climas templados y fríos. Su distribución y su actividad estacional pueden variar dependiendo en gran parte de las condiciones ecológicas, como son las lluvias y la temperatura, lo que a su vez afecta la cantidad de los vectores y los reservorios y el desarrollo de la infección en esos sitios.



## Conservación y transmisión

Los virus transmitidos por artrópodos infectan a sus vectores después de que éstos pican e ingieren la sangre de un vertebrado con viremia. El vector desarrolla entonces una infección generalizada crónica cuando los virus atraviesan el intestino y se diseminan por todo el cuerpo. Por último, los virus alcanzan las glándulas salivales durante un periodo que se conoce como *incubación extrínseca* y que generalmente dura entre una y tres semanas en los mosquitos. En este momento, un artrópodo es capaz de mantener la cadena de la transmisión infectando a otro vertebrado cuando vuelve a picar para alimentarse con sangre. En general, el artrópodo no sufre daños a consecuencia de la infección y su correspondiente vertebrado natural no suele tener más que una viremia transitoria, sin enfermedad manifiesta. Otro posible mecanismo para la persistencia del virus en el artrópodo hospedador es la transmisión transovárica, hecho que es más frecuente en los miembros de la familia Bunyaviridae.

Los virus transmitidos por roedores, como los hantavirus y los arenavirus, se conservan en la naturaleza mediante la infección crónica transmitida entre roedores. Al igual que en los ciclos de los virus transmitidos por artrópodos, suele haber una intensa especificidad roedor-virus y no se produce enfermedad manifiesta en el reservorio/vector.

## Epidemiología

La distribución de los virus transmitidos por artrópodos y roedores se circunscribe a las zonas habitadas por sus reservorios/vectores y proporciona una pista importante para el diagnóstico diferencial. En el [cuadro 196-2](#) se presenta la distribución geográfica aproximada de los virus más importantes de este grupo. Los miembros de cada familia, de cada género, y aun de cada grupo serológicamente afín suelen encontrarse en cada

una de las zonas, pero es posible que no sean patógenos en todas ellas o tal vez no sean una causa habitualmente conocida de enfermedad en todas, por lo cual es posible que no estén incluidos en el cuadro.

La mayor parte de estas enfermedades se adquiere en el medio rural; unas pocas tienen vectores urbanos. Los virus de Seúl, de la fiebre por flebotomos y el de Oropouche son ejemplos de virus del medio urbano, pero los más notables son los virus de la fiebre amarilla, el dengue y la chicunguña. El antecedente de la picadura del mosquito tiene poca significación diagnóstica; la picadura de garrapata es más específica para fines diagnósticos. A menudo, las personas infectadas por arenavirus o hantavirus refieren haber tenido contactos con roedores, pero este dato tampoco tiene mucha especificidad. En efecto, los aerosoles pueden infectar a personas que no recuerdan siquiera haber visto a un roedor.

## Síndromes

La enfermedad que causan los virus transmitidos por artrópodos y roedores a los seres humanos a menudo es subclínica. Las posibles reacciones a la infección son muy variadas y los conocimientos existentes sobre las consecuencias de la mayor parte de ellas son limitados. Los síndromes que suelen asociarse con estos virus se dividen en cuatro grupos: fiebre y mialgias, artritis y exantema, encefalitis, y fiebres hemorrágicas. Aunque la mayor parte de los virus se ha reunido en un solo grupo para el propósito que aquí nos ocupa, es frecuente que las categorías se superpongan. Por ejemplo, los virus de la encefalitis equina del Nilo occidental y la venezolana se estudian como virus de encefalitis, pero durante las epidemias muchos casos de síndromes febriles más leves se consideran casos relacionados con cuadros de encefalitis menos comunes.

**CUADRO 196-2** Distribución geográfica de algunas enfermedades virales zoonóticas humanas que se observan habitualmente

Zona	Arenaviridae	Bunyaviridae	Flaviviridae	Rhabdoviridae	Togaviridae
Norteamérica	Coriomeningitis linfocítica	Encefalitis de La Crosse, del Cañón de Jamestown y California; hantavirus (síndrome pulmonar)	Encefalitis de San Luis, Powassan, del Nilo occidental; dengue	Estomatitis vesiculosa	Encefalitis equina oriental, occidental
Sudamérica	HF boliviana (Machupo, Chapare), argentina, venezolana y brasileña; coriomeningitis linfocítica	Oropouche, grupo C, infección de Punta Toro; síndrome pulmonar por hantavirus	Fiebre amarilla, dengue, infección por el virus Rocío	Estomatitis vesiculosa, infección por virus Piry	Infección por el virus Mayaro, encefalitis equina venezolana
Europa	Coriomeningitis linfocítica	Tahyna, Toscana, fiebre por flebotomos; HF con síndrome renal	Encefalitis del Nilo occidental, europea transmitida por garrapatas, rusa vernal-estival	—	Infección por el virus Sindbis
Medio Oriente	HF del virus de Alkhurma	Fiebre por flebotomos; HF del Congo y Crimea	Encefalitis del Nilo occidental, dengue	—	—
Este de Asia	—	Fiebre por flebotomos; infección por los virus de Hantaan y Seúl	Dengue; encefalitis japonesa, rusa vernal-estival; HF de Omsk	Infección por virus de Chandipura	—
Suroeste asiático	—	Fiebre por flebotomos, HF del Congo y Crimea	Encefalitis japonesa, del Nilo occidental; dengue, enfermedad del bosque de Kyasanur	—	Infección por el virus chicunguña
Sureste asiático	—	Infección por el virus de Seúl	Encefalitis japonesa, dengue	—	Infección por el virus chicunguña
África	Fiebre de Lassa; Infección por virus de Lujo	Infección por el virus de Bunyamwera, fiebre del valle del Rift	Fiebre amarilla, dengue	—	Infección por el virus de Sindbis, chicunguña
Australia	—	—	Encefalitis del valle Murray, dengue	—	Infección por el virus del río Ross y del bosque de Barmah

**Abreviatura:** HF, fiebre hemorrágica.

Se sabe que el virus de la fiebre del valle del Rift es la causa principal de fiebre hemorrágica (HF), pero las tasas de ataque para el proceso febril son mucho mayores y, en ocasiones, se observan también casos de encefalitis. Se considera que el virus de la coriomeningitis linfocítica (LCM) es causa de fiebre y mialgias porque este síndrome es su manifestación más frecuente y porque, incluso cuando afecta al sistema nervioso central (SNC), suele ser leve y se presentan primero fiebre y mialgias. Se considera que la infección por el virus del dengue produce fiebre y mialgias (fiebre del dengue) porque éstas son sus manifestaciones más frecuentes en todo el mundo y es el síndrome que tiene más probabilidades de observarse en Estados Unidos; sin embargo, la HF del dengue también se estudia en la sección sobre fiebre hemorrágica por lo complicado de su patogenia y por su importancia en la práctica pediátrica en ciertas regiones del mundo.

### Diagnóstico

En todos los casos se necesita el diagnóstico de laboratorio a pesar de que las epidemias proporcionan pistas clínicas y epidemiológicas que pueden servir de base para hacer conjeturas sobre la causa. La mayor parte de los virus transmitidos por artrópodos y roedores ha sido aislada en las muestras de suero extraídas durante la fase aguda (a los tres o cuatro días de comenzar la enfermedad) y existen diversas pruebas en las que se han utilizado parejas de sueros para demostrar la elevación del título de anticuerpos. Los esfuerzos intensivos dirigidos a obtener pruebas de diagnóstico rápido en la HF han conseguido desarrollar una prueba de inmunosorbente ligado a enzimas (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) para la detección de antígenos y un método de ELISA para la detección de IgM que permiten diagnosticar el proceso en pocas horas con una sola muestra de suero y que son especialmente útiles en los casos graves. Las pruebas más sensibles basadas en el análisis de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR, *reverse transcription polymerase chain reaction*) permiten establecer el diagnóstico utilizando muestras sin antígeno detectable y además pueden proporcionar información genética útil sobre el virus. Las infecciones por hantavirus son distintas a otras estudiadas aquí, porque las formas graves y agudas de la enfermedad son inmunopatológicas; los pacientes tienen IgM en el suero, lo que sirve de base para realizar una prueba sensible y específica.

En general, los pacientes con encefalitis ya no tienen viremia o antigenemia al momento del diagnóstico, y por lo general no presentan virus en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En esos casos son de mucho valor los métodos serológicos para la determinación de IgM y la RT-PCR. Cada vez se emplea más la detección de IgM en suero y LCR. La prueba de ELISA para IgG o las pruebas serológicas clásicas sirven para valorar la exposición anterior a los virus, muchos de los cuales circulan en zonas dotadas únicamente de infraestructuras médicas mínimas y a veces producen infecciones leves o subclínicas.

En el resto de este capítulo se ofrecen descripciones generales de los diversos síndromes causados por los virus transmitidos por artrópodos y roedores. La mayor parte de las enfermedades que aquí se tratan no se ha estudiado en detalle con las técnicas médicas modernas y de ahí que los datos disponibles puedan ser incompletos o sesgados.

### FIEBRE Y MIALGIAS

La fiebre y las mialgias constituyen el síndrome asociado más a menudo con las infecciones por virus zoonóticos. Es probable que muchos de los numerosos virus pertenecientes a las familias citadas en el cuadro 196-1 causen este síndrome, pero se han escogido algunos de ellos por su notable relación con el síndrome y por su importancia biomédica.

Casi siempre el síndrome comienza con fiebre súbita, escalofríos, mialgias intensas y malestar. Los pacientes pueden referir también artralgias o mialgias, pero sin artritis verdadera detectable. La anorexia es característica y puede haber náusea e incluso vómito. La cefalea es frecuente y en ocasiones intensa y va acompañada de fotofobia y dolor retroorbitario. Los signos físicos son mínimos y suelen limitarse a hiperemia conjuntival y a dolores al palpar los músculos o el epigastrio. La duración de los síntomas es muy variable, pero en general es de dos a cinco días, con una evolución bifásica en algunos casos. El espectro de

la enfermedad varía desde las formas subclínicas hasta las que provocan incapacidad transitoria.

Entre otros hallazgos menos constantes se encuentra un exantema maculopapuloso. Puede haber epistaxis, que no indica necesariamente una diátesis hemorrágica. En la minoría de los casos causados por algunos virus se sabe o se sospecha que incluye meningitis aséptica, pero este diagnóstico es difícil de realizar en áreas alejadas, por la fotofobia y las mialgias del paciente, y por la imposibilidad de analizar el LCR. Aunque en algunos casos pueden existir faringitis o signos radiológicos de infiltrados pulmonares, estos virus no son patógenos respiratorios importantes. El diagnóstico diferencial comprende la leptospirosis anictérica, las rickettsiosis y los primeros estadios de otros síndromes que se estudian en este capítulo. Estas enfermedades se describen con frecuencia como “de tipo gripal”, pero por la ausencia habitual de tos y coriza es difícil confundir el proceso con influenza, salvo en sus primeras fases.

En general, este síndrome acaba con una recuperación completa, aunque se han descrito algunos casos con astenia y otros síntomas inespecíficos persistentes, sobre todo después de la inyección por los virus de la LCM y del dengue. El tratamiento es de mantenimiento y debe evitarse el ácido acetilsalicílico por la posibilidad de exacerbar las hemorragias o causar un síndrome de Reye. Los intentos de prevención deben centrarse en el control del vector, aunque esto puede ser costoso o imposible. Para combatir los mosquitos, el método idóneo, desde el punto de vista económico y ambiental, es destruir los lugares donde se reproducen. Las tecnologías innovadoras incluyen transformación genética del mosquito e introducción de *Wolbachia* para limitar las tasas de multiplicación. Las medidas individuales para evitar al vector pueden ser valiosas. Otros posibles recursos cuya eficacia depende de cada vector y de sus hábitos son eludir el hábitat del vector durante su fase de máxima actividad, impedir que el vector penetre en el interior de las viviendas utilizando mosquiteros u otras barreras (p. ej., pabellones impregnados de permetrina), aplicar prudentemente en la piel repelentes como la dietiltoluamida (DEET) y vestir prendas impregnadas de permetrina.

### ■ CORIOMENINGITIS LINFOCÍTICA (LCM)

La LCM se transmite al ser humano por el ratón doméstico común (*Mus musculus*) por medio de aerosoles de excreciones y secreciones. El virus de la LCM es un arenavirus que persiste en el ratón por transmisión vertical de las hembras infectadas. El ratón infectado verticalmente permanece virémico durante toda la vida y contiene grandes concentraciones de virus en todos sus tejidos. La infección de hámsteres utilizados como mascotas también ha transmitido el virus a los seres humanos. El virus de la LCM se utiliza mucho en los laboratorios de inmunología como modelo de función de las células T y puede infectar silenciosamente los cultivos celulares y las líneas tumorales, provocando infecciones entre los científicos y los cuidadores de animales. Los pacientes con LCM tienen antecedentes de haber vivido en lugares infestados por roedores o de haber tenido otros contactos con ellos. Se ha citado una prevalencia de anticuerpos de casi 5 a 10% en Estados Unidos, Argentina y en las zonas endémicas de Alemania.

La LCM se distingue del síndrome general de fiebre y mialgias por su comienzo gradual. Entre los procesos que en algunas ocasiones se han asociado con la LCM se encuentran orquitis, alopecia transitoria, artritis, faringitis, tos y exantemas maculopapulosos. Se calcula que la cuarta parte de los pacientes, o menos, sufre una fase con fiebre que dura tres a seis días para, tras una breve remisión, reaparecer de nuevo y acompañarse de cefalea intensa, náusea y vómito, así como de signos meníngeos que duran aproximadamente una semana. Los enfermos casi siempre se recuperan por completo, al igual que los raros casos que padecen claros signos de encefalitis. Cuando existe hidrocefalia transitoria, la recuperación puede tardar.

En la fase inicial son comunes la leucopenia y la trombocitopenia y a menudo es posible aislar el virus de la sangre. En la fase de afectación del SNC, el virus se encuentra en el LCR, pero los anticuerpos están en la sangre. Se cree que la patogenia de la LCM se asemeja a la que se produce con la inoculación intracraneal del virus a los ratones adultos; el comienzo de la respuesta inmunitaria da lugar a una meningitis inmunopatológica mediada por las células T. Durante la fase meníngea, el número de mononucleares en el LCR oscila entre centenares y millares por microlitro y en un tercio de los casos hay concentraciones bajas de

glucosa en el LCR. La detección de IgM por ELISA en el suero y el LCR suele ser positiva; se han desarrollado análisis de RT-PCR para aplicarlos al LCR. Infecciones recientes transmitidas por órganos trasplantados no incluyeron signos de una respuesta inmunitaria seguida de una evolución fulminante (similar a la observada en la fiebre de Lassa) y fueron necesarias la inmunohistoquímica o la RT-PCR para el diagnóstico.

La infección por el virus de la LCM debe sospecharse en las personas que presentan una infección febril aguda y que cursan con leucopenia y trombocitopenia intensas. En los casos de meningitis aséptica se debe sospechar esta infección por cualesquiera de los datos siguientes: pródromos febriles evidentes, edad adulta, incidencia otoñal, cifras bajas de glucosa en el LCR o una cifra de mononucleares  $>1\ 000/\mu\text{l}$ .

En las embarazadas, la infección por el virus de la LCM puede causar la invasión del feto, con la consiguiente hidrocefalia y coriorretinitis congénitas. Como la infección materna puede ser leve y producir sólo un breve cuadro febril, en los casos sospechosos deben buscarse anticuerpos contra el virus tanto en la madre como en el feto, en especial en la hidrocefalia del recién nacido negativa para TORCH [TORCH es una batería de pruebas que comprende toxoplasmosis, otros (sífilis e infección viral congénitas), rubéola, citomegalovirus y herpes simple].

### ■ INFECCIÓN POR VIRUS BUNYAMWERA

Los virus del grupo serológico Bunyamwera transmitidos por mosquitos aparecen en todos los continentes, excepto en Australia y la Antártida. El virus mencionado y otro muy similar a él, llamado Ilesha, originan cuadros febriles en África. En fecha reciente se ha identificado en ese continente un patógeno importante para seres humanos, el virus Ngari, que es un virus reagrupado de Bunyamwera. Se ha dicho que participan otros virus afines en dicha enfermedad en el sureste asiático (virus Batai), Europa (virus Calovo) y Sudamérica (virus Wyeomyia). En Estados Unidos se ha dicho que el virus del valle Cache interviene en cuadros febriles de seres humanos y en casos raros de enfermedades sistémicas más graves; la presencia de anticuerpos séricos contra el virus pudiera tener alguna relación con la aparición de malformaciones congénitas. En Centroamérica, el muy similar virus de Fort Sherman causa un síndrome de fiebre y mialgia.

### ■ INFECCIÓN POR VIRUS DEL GRUPO C

Los grupos de dicho virus incluyen cuando menos 11 agentes transmitidos por mosquitos en selvas neotropicales. Constituyen algunas de las causas más frecuentes de infección por arbovirus en seres humanos que penetran en selvas americanas y que originan cuadros febriles agudos.

### ■ INFECCIÓN POR VIRUS TAHYNA

Este grupo serológico de virus California (consúltese el apartado de encefalitis por virus California, más adelante en este capítulo) aparece en el centro y occidente de Europa y en Rusia han comenzado a identificarse virus afines. La importancia del virus Tahyna en la salud de humanos se ha estudiado en detalle únicamente en las repúblicas Checa y la eslovaca; en esas zonas se advirtió que dicha partícula era una causa importante de enfermedad febril, y en algunos casos originaba faringitis, síndromes pulmonares y meningitis aséptica. Es importante no olvidar la posibilidad de que participen inesperadamente los arbovirus en casos en áreas con gran prevalencia de mosquitos.

### ■ FIEBRE OROPOUCHE

El virus Oropouche es transmitido en Centroamérica y Sudamérica por *Culicoides paraensis*, un insecto hematófago que suele multiplicarse en gran número en las cascarillas de cacao y otros detritos vegetales en pueblos y ciudades. En algunos poblados de Brasil y de Perú se han identificado epidemias explosivas, en que hubo miles de casos. En algunos pacientes se han detectado erupciones y meningitis aséptica.

### ■ FIEBRE POR FLEBÓTOMOS

El flebótomo *Phlebotomus papatasi* transmite la fiebre por flebótomos. Las hembras del insecto pueden infectarse por vía oral al picar para

extraer la sangre que les sirve de alimento y pueden transmitir el virus a la descendencia cuando ponen sus huevos después de una segunda picadura. Este destacado modelo de transmisión transovárica se descubrió por primera vez en los dípteros y ha venido a complicar el control del virus. La primera denominación de la fiebre por flebótomos, la "fiebre de los tres días", describe con claridad la evolución breve y debilitante que se asocia con esta infección básicamente benigna. No hay exantema ni afectación del SNC y la recuperación completa es la regla.

La fiebre por flebótomos se encuentra en el litoral mediterráneo, extendiéndose hacia el este desde los Balcanes hasta zonas de China, así como al Medio Oriente y el sureste de Asia. El vector se encuentra en el medio urbano y rural y se caracteriza por su pequeño tamaño, que le permite atravesar la malla de los mosquiteros y pabellones convencionales, así como por el limitado alcance de su vuelo. Se han descrito epidemias tras catástrofes naturales y guerras. La extensa fumigación de residuos realizada después de la Segunda Guerra Mundial para combatir el paludismo hizo que disminuyera considerablemente la población de flebótomos y de los virus transmitidos por ellos en algunas partes de Europa y su prevalencia sigue siendo baja. Una forma frecuente en que se manifiesta el proceso en las regiones endémicas es atacando a gran número de viajeros y personal militar, con escasa o nula afectación de la población local, cuyos miembros están protegidos por haber padecido la enfermedad siendo niños. Hay más de 30 flebovirus afines que son transmitidos por flebótomos y mosquitos, aunque se desconoce la importancia de la mayor parte de ellos en lo que atañe a la salud del ser humano.

### ■ ENFERMEDAD POR VIRUS TOSCANA

El virus Toscana es un *Phlebovirus* (familia Bunyaviridae) transmitido principalmente por el flebótomo mediterráneo *P. perniciosus*. Se desconoce si existe algún vertebrado que sirva de hospedador para su multiplicación. La infección por el virus comentado es frecuente en el verano en personas que viven en zonas rurales y en vacacionistas, particularmente en Italia, España y Portugal; se han identificado diversos casos en individuos que viajaron y que regresan a Alemania y la Península Escandinava. La enfermedad se manifiesta por un cuadro febril no complicado y muy a menudo se acompaña de meningitis aséptica, por virus aislado del LCR.

### ■ ENFERMEDAD POR VIRUS DE PUNTA TORO

El virus de Punta Toro es el mejor conocido entre los flebovirus transmitidos por flebótomos del Nuevo Mundo y que infectan seres humanos. La enfermedad causada por este virus guarda semejanza clínica, aunque no epidemiológica, con la producida por los virus transmitidos por flebótomos de Nápoles o Sicilia. Las infecciones por el virus de Punta Toro son esporádicas y se adquieren en bosques tropicales, sitios en que los vectores reposan en refuerzos de árboles. No se han notificado epidemias, pero la prevalencia de anticuerpos en habitantes de poblados en zonas endémicas denota una exposición permanente acumulativa  $>50\%$ .

### ■ FIEBRE DEL DENGUE

Hay cuatro virus del dengue (del uno al cuatro) cuyo vector principal es *Aedes aegypti* y todos ellos producen un síndrome parecido. En casos excepcionales, una segunda infección debida a un virus distinto del que causó la primera infección produce una HF del dengue que se acompaña de choque grave (véase más adelante). En circunstancias endémicas y de enfermedad epidémica se observan casos esporádicos. Se ha confirmado que el virus se transmite durante todo el año entre las latitudes  $25^{\circ}\text{N}$  y  $25^{\circ}\text{S}$  y se cree que en Estados Unidos los virus han hecho incursiones estacionales a localidades del norte tan alejadas como Filadelfia. La fiebre del dengue ocurre en la región del Caribe, incluido Puerto Rico. Dada la creciente difusión del mosquito vector por las zonas tropicales y subtropicales, hay muchas zonas del mundo que se han vuelto vulnerables a la introducción de los virus del dengue, especialmente a través de personas infectadas que viajan en avión, y cada vez abundan más los casos de dengue y de HF relacionada con el dengue. En Hawái y el sureste de Estados Unidos existen condiciones favorables para la transmisión del dengue y es de esperar que aparezcan brotes de fiebre



del dengue en esta región, sobre todo en la frontera con México, donde se almacena agua en contenedores y, por tanto, puede haber un mayor número de *A. aegypti*; este mosquito, que también es un vector eficiente de los virus de la fiebre amarilla y de chingüña, por lo general se reproduce cerca de los asentamientos humanos aprovechando el agua relativamente reciente que se deposita en los botes, jarras, envases desechados, cáscaras de coco y llantas viejas. *A. aegypti* suele habitar en las casas y pica durante el día. En las habitaciones cerradas con aire acondicionado se inhibe la transmisión de muchos arbovirus, lo cual se ha demostrado con estudios realizados en la frontera de México con Texas. En la actualidad *Aedes albopictus* ha ampliado su rango de Asia a Estados Unidos, el océano Índico y partes de Europa. Por ejemplo, *A. albopictus* ha transmitido el dengue en Hawái, y al virus de chingüña en Italia y en el océano Índico (véase más adelante).

Después de una incubación de dos a siete días, la persona suele experimentar fiebre de comienzo súbito, cefalea, dolor retroorbitario y dolores de espalda, además de mialgias intensas que explican la denominación popular de “fiebre quebrantahuesos”. El primer día suele haber un exantema macular, así como adenopatías, vesículas en el paladar e hiperemia conjuntival. La enfermedad puede durar una semana y suele acompañarse de otros síntomas, como anorexia, náusea o vómito, intensa hipersensibilidad cutánea y, en los días en los que cede la fiebre, un exantema maculopapuloso que comienza en el tronco y se extiende a las extremidades y a la cara. En el dengue no complicado a menudo se ven epistaxis y petequias dispersas y durante la fase aguda de la enfermedad, las lesiones gastrointestinales previas pueden sangrar.

Los hallazgos de laboratorio consisten en leucopenia, trombocitopenia y, en muchos casos, elevación de la aminotransferasa sérica. El diagnóstico puede establecerse mediante ELISA para IgM o serología con muestra control durante la recuperación, o bien a través de la detección de antígenos mediante ELISA o RT-PCR durante la fase aguda. En dicha fase, el virus se aísla fácilmente de la sangre si se utiliza inoculación del mosquito o cultivo de células de mosquito.

### ■ FIEBRE POR GARRAPATAS DE COLORADO

En Estados Unidos se declaran cada año varios cientos de casos de fiebre por garrapatas de Colorado. Esta infección se adquiere de marzo a noviembre por la picadura de la garrapata *Dermacentor andersoni* infectada en las regiones montañosas occidentales a altitudes de 1 200 a 3 000 m. Los pequeños mamíferos sirven para la multiplicación del virus. Las manifestaciones más frecuentes consisten en fiebre y mialgias; no es rara la meningoencefalitis y también se han descrito presentaciones hemorrágicas de la enfermedad, pericarditis, miocarditis, orquitis y manifestaciones pulmonares. En una porción muy reducida de casos se produce exantema cutáneo. La enfermedad generalmente dura siete a 10 días y con frecuencia es bifásica. Los aspectos más importantes del diagnóstico diferencial se plantean, desde los albores del siglo XX, con la rickettsiosis exantemática (fiebre manchada de las Montañas Rocosas) y la tularemia. La fiebre de Colorado por picadura de garrapata es mucho más frecuente en Colorado que la rickettsiosis exantemática.

La infección de los eritroblastos y otras células de la médula ósea por el virus de la fiebre por garrapatas de Colorado motiva la aparición y persistencia (durante unas semanas) de eritrocitos que contienen el virus. Este hecho, descubierto en los frotis teñidos por inmunofluorescencia, puede tener valor diagnóstico. Entre los datos de laboratorio se observan leucopenia y trombocitopenia.

### ■ INFECCIÓN POR ORBIVIRUS

El género de orbivirus incluye muchos patógenos para seres humanos y animales. Por ejemplo, el virus de Orungo es transmitido ampliamente por mosquitos en zonas tropicales de África y origina cuadros febriles en personas. El complejo de Kemerovo incluye los virus de Kemerovo, de Lipovnik y de Tribec, de Rusia y centro de Europa, transmitidos por garrapatas que se han vinculado con cuadros febriles y neurológicos.

## ENCEFALITIS

La encefalitis por arbovirus es una enfermedad de carácter estacional que suele aparecer en los meses cálidos. Su incidencia varía mucho

según el momento y el lugar, dependiendo de factores ecológicos. Los virus causantes difieren considerablemente en cuanto a proporción del índice de casos-infección (es decir, el cociente entre infecciones clínicas y subclínicas), mortalidad y secuelas (cuadro 196-3). Los seres humanos no son importantes para la multiplicación de estos virus.

Todas las encefalitis virales que se estudian en esta sección tienen hasta ahora una patogenia similar conocida: un artrópodo infectado pica para ingerir la sangre de un ser humano e infecta al hospedador. Se supone que el periodo de viremia inicial se origina sobre todo en el sistema linfóide. La viremia va seguida de infección del SNC, posiblemente tras infectar al neuroepitelio olfativo y atravesar la lámina cribosa, o bien infectando los capilares cerebrales para llegar al SNC por muchas puertas de entrada. Durante la fase virémica, las manifestaciones de la enfermedad son escasas o nulas, salvo en el caso de la encefalitis por flavivirus transmitidos por garrapatas, en la que puede haber una fase claramente delimitada de fiebre y enfermedad generalizada. El proceso patológico del SNC se debe, en parte, a la infección neuronal directa y las lesiones subsiguientes y, en parte, al edema, la inflamación y otros efectos indirectos. El cuadro histológico habitual consiste en necrosis local de las neuronas, nódulos de inflamación glial y formación de infiltrados linfocitos perivasculares; la intensidad y la distribución de estas lesiones varían según el virus infeccioso. Las áreas afectadas muestran el fenómeno de la “perfusión fastuosa”, caracterizada por un riego sanguíneo normal o intenso y una escasa extracción del oxígeno.

En los casos típicos, el enfermo presenta unos pródomos de síntomas generales inespecíficos, como fiebre, dolor abdominal, vértigo, disfgia y síntomas respiratorios. Rápidamente aparecen cefalea, signos meníngeos, fotofobia y vómito. La afectación de las estructuras más profundas está indicada por la aparición de letargo, somnolencia y déficit intelectual (que se pone de manifiesto explorando el estado mental o por la imposibilidad de estar de siete en siete); los sujetos más graves están claramente desorientados y, a veces, se encuentran en coma. También son frecuentes los temblores, la abolición de los reflejos abdominales, la parálisis de pares craneales, la hemiparesia, las monoparesias, las dificultades para deglutir y los signos de afectación del lóbulo frontal. Se han comprobado las enfermedades espinales y de las motoneuronas producidas por el virus la encefalitis del Nilo occidental y de la encefalitis japonesa. Las convulsiones y los signos focales pueden aparecer al inicio o desarrollarse en el curso de la enfermedad. En algunos casos, el comienzo puede ser brusco, con fiebre, convulsiones y otros signos de afectación del SNC. Las consecuencias de esta infección en el ser humano van desde síntomas mínimos pasando por cefaleas con fiebre hasta una meningitis aséptica y, finalmente, una encefalitis con todas sus características; los porcentajes y la gravedad de estas manifestaciones varían según el virus infeccioso.

La encefalitis aguda suele durar entre unos días y dos a tres semanas, pero la recuperación puede ser lenta y se necesitan varias semanas o meses para que la función se recupere del todo. Las molestias habituales durante la recuperación son: dificultad para concentrarse, fatiga, temblores y cambios de la personalidad. Durante la fase aguda de la enfermedad es necesario aplicar los cuidados propios del paciente comatoso, el cual puede tener hipertensión intracraneal, secreción inadecuada de hormona antidiurética, insuficiencia respiratoria y convulsiones. No existe un tratamiento específico para estas encefalitis virales. Para la profilaxis, las únicas medidas prácticas se basan en combatir al vector y proteger al personal contra el artrópodo transmisor del virus; en la encefalitis japonesa o la encefalitis transmitida por garrapatas debe indicarse la vacunación en determinadas circunstancias (véanse las secciones correspondientes más adelante).

El diagnóstico de la encefalitis por arbovirus depende del estudio cuidadoso del paciente con fiebre y afectación del SNC, de identificar rápidamente los casos de encefalitis tratable por herpes simple, de excluir un absceso cerebral y una meningitis bacteriana analizando el LCR en forma repetida y de efectuar pruebas de laboratorio dirigidas a precisar la causa viral. También hay que tener en cuenta la leptospirosis y la sífilis, la borreliosis de Lyme, la linfadenitis regional y las nuevas encefalitis virales, como la del virus Nipah, de Malasia y el sureste de Asia. En el LCR suele encontrarse un aumento moderado de células, del orden de decenas a centenas o incluso unos cuantos miles. Al principio, un porcentaje considerable de ellas corresponde a leucocitos polimorfonucleares, pero suelen predominar los mononucleares. Las concentraciones de

**CUADRO 196-3** Características destacadas de las encefalitis por arbovirus

Virus	Ciclo natural	Periodo de incubación, días	Número de casos anuales	Cociente casos/ infecciones	Edad de los casos	Mortalidad (%)	Secuelas
De La Crosse	<i>Aedes triseriatus</i> : ardilla listada (importante también el componente transovárico en el mosquito)	Casi 3-7	70 (Estados Unidos)	<1:1 000	<15 años	<0.5	Convulsiones recidivantes en alrededor de 10%; déficit graves en casos raros; sospecha de menor rendimiento escolar y cambios del comportamiento en algunos casos
De San Luis	<i>Culex tarsalis</i> , <i>Culex pipiens</i> , <i>Culex quinquefasciatus</i> : aves	4-21	85 (en Estados Unidos cientos a miles en años de epidemia)	<1:200	Casos más leves en jóvenes; formas más graves en adultos mayores de 40 años, principalmente en ancianos	7	Frecuente en ancianos
Japonés	<i>Culex tritaeniorhynchus</i> : aves	5-15	>25 000	1:200-300	Todas las edades; niños en zonas muy endémicas	20-50	Frecuentes (en 50% de casos aproximadamente); pueden ser graves
Del Nilo occidental	Mosquitos <i>Culex</i> : aves	3-6	?	Muy baja	En ancianos principalmente	5-10	Infrecuentes
Centroeuropo	<i>Ixodes ricinus</i> : roedores, insectívoros	7-14	Miles	1:12	Todas las edades; más leve en los niños	1-5	20%
Ruso vernal-estival	<i>Ixodes persulcatus</i> : roedores, insectívoros	7-14	Cientos	—	Todas las edades; más leve en los niños	20	En 50% de los casos aproximadamente; a menudo son graves; parálisis de la cintura pélvica
De Powassan	<i>Ixodes cookei</i> : mamíferos salvajes	Aproximadamente 10	Aproximadamente uno (Estados Unidos)	—	Todas las edades; cierto predominio en niños	Aproximadamente 10	Frecuentes (en la mitad de los casos aproximadamente)
Equino oriental	<i>Culiseta melanura</i> : aves	Aproximadamente 5-10	5 (Estados Unidos)	1:40 adultos 1:17 niños)	Todas las edades; predilección por niños	50-75	Frecuentes
Equino occidental	<i>Culex tarsalis</i> : aves	Aproximadamente 5-10	Aproximadamente 20 (Estados Unidos)	1:1000 adultos 1:50 niños 1:1 lactantes	Todas las edades; predominio en niños menores de dos años (mayor mortalidad en ancianos)	3-7	Frecuentes sólo en los lactantes menores de un año
Equino venezolano (epidémico)	Desconocido (muchas especies de mosquitos y caballos en las epidemias)	1-5	?	1:250 adultos 1:25 niños (aproximadamente)	Todas las edades; predominio en niños	Aproximadamente 10	—

glucosa en el LCR suelen ser normales. Hay excepciones a este conjunto de hallazgos. En la encefalitis equina oriental, por ejemplo, los leucocitos polimorfonucleares predominan en las primeras 72 h de la enfermedad y en ocasiones hay concentraciones bajas de glucosa en LCR. En la LCM puede haber miles de linfocitos y las concentraciones de glucosa a veces son bajas. Todavía hay que adquirir más experiencia con las técnicas de imagen; sin embargo, tanto la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) como la resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) pueden ser normales a excepción de los signos de posibles procesos anteriores; otras veces, estas imágenes pueden sugerir la existencia de edema difuso. Algunos enfermos con encefalitis equina oriental presentan alteraciones locales en tanto que aquellos con encefalitis japonesa grave muestran lesiones talámicas bilaterales que con frecuencia son hemorrágicas. La electroencefalografía suele mostrar alteraciones difusas, pero carece de utilidad.

Por lo común se detectan respuestas de inmunidad humoral al comenzar la enfermedad o cerca de ese momento. En el suero y el LCR deben buscarse anticuerpos IgM. En general, no se puede aislar el virus en la sangre ni en el LCR, aunque en los casos graves de encefalitis japonesa se ha aislado el virus causante en el LCR. Es posible que el análisis RT-PCR del LCR produzca resultados positivos. El virus y sus antígenos se pueden aislar del tejido cerebral, aunque su distribución quizá sea focal.

#### ■ ENCEFALITIS VIRAL DE CALIFORNIA, DE LA CROSSE Y DEL CAÑÓN DE JAMESTOWN

El aislamiento del virus de la encefalitis permitió establecer el serogrupo del virus California como una causa de encefalitis y el empleo de sus antígenos para el diagnóstico permitió describir muchos casos de "ence-

falitis de California". Sin embargo, a este virus se le han atribuido en realidad sólo unos pocos casos de encefalitis y el virus serológicamente afín, el de La Crosse, es el principal causante de encefalitis dentro de los virus del serogrupo California. La "encefalitis de California" debida al virus de La Crosse se ha descrito con más frecuencia en la región norcentral de Estados Unidos, pero también se encuentra en otras zonas de la región central y en el este de dicho país, sobre todo en el oeste de Virginia, Tennessee, Carolina del Norte y Georgia. Este serogrupo comprende otros 13 virus, algunos de los cuales también intervienen en enfermedades humanas que se han atribuido en forma errónea debido a la complejidad serológica del grupo; son los virus del Cañón de Jamestown, de la liebre *Lepus americanus*, Inkoo y Trivittatus, todos los cuales tienen como vector a los mosquitos *Aedes*, además de un fuerte componente de transmisión transovárica en su ciclo natural.

El mosquito vector del virus de La Crosse es *A. triseriatus*. Además de transmitirse por vía transovárica, el mosquito se puede infectar picando a ardillas listadas (*Tamias striatus*) y a otros mamíferos que tienen viremia, así como por contagio venéreo a partir de otro mosquito. Los mosquitos se crían en sitios como los agujeros de los árboles y llantas abandonadas y pican durante las horas del día. Estos hábitos guardan relación con los factores de riesgo de los pacientes: diversiones en áreas boscosas, residencia en los límites de los bosques y presencia de llantas abandonadas alrededor de la propia casa. Al modificar intensivamente el ambiente basándose en estos hechos se ha logrado disminuir la incidencia de la enfermedad en zonas muy endémicas de la región norcentral de Estados Unidos. La mayor parte de los casos surge de julio a septiembre. El mosquito atigrado asiático *A. albopictus* transmite eficazmente el virus a los ratones y también lo hace en forma transovárica en el laboratorio; las posibles consecuencias de este agresivo mosquito antropófilo son preocupantes, pues es capaz de invadir las áreas urbanas y de transmitir el virus al ser humano.

Una prevalencia de anticuerpos  $\geq 20\%$  en las áreas endémicas indica que la infección es frecuente, pero la afección del SNC se ha identificado principalmente en los niños <15 años. La enfermedad varía desde un cuadro de meningitis aséptica acompañada de confusión mental hasta una encefalitis grave que en ocasiones es letal. Aunque puede haber síntomas prodrómicos, la afectación del SNC se produce en forma brusca, con fiebre, cefalea y letargo a menudo acompañados de náusea y vómito, convulsiones (en la mitad de los pacientes) y coma (en un tercio de los casos). Con frecuencia hay convulsiones locales, hemiparesia, temblor, afasia, corea, signo de Babinski y otros datos de afectación neurológica importantes, pero no suele haber secuelas. Puede haber 10% de individuos que presenten convulsiones recidivantes en los meses siguientes, pero otras secuelas graves son raras; de cuando en cuando se ha descrito una disminución del rendimiento escolar y ligeros cambios de la personalidad. El tratamiento durante la fase aguda, que dura una a dos semanas, es de sostén, periodo durante el cual el estado epiléptico, el edema cerebral y la secreción inadecuada de hormona antidiurética son motivos de preocupación importante. En los casos más graves se ha empleado ribavirina y está en marcha un estudio clínico de este fármaco.

El recuento leucocítico habitualmente está elevado, alcanzándose en ocasiones cifras de 20 000/ $\mu\text{l}$ , por lo general con desviación a la izquierda. En el LCR suele haber de 30 a 500 células/ $\mu\text{l}$  con predominio de mononucleares (aunque hay casos con 25 a 90% de polimorfonucleares). Las proteínas son normales o están algo altas y la concentración de glucosa es normal. El diagnóstico virológico específico basado en la detección de IgM en el suero y el LCR es de utilidad. El cerebro es el único sitio donde se ha aislado el virus.

El virus del Cañón de Jamestown ha intervenido en varios casos de encefalitis del adulto; en ellos, la enfermedad al inicio se asoció con síntomas respiratorios importantes. Se han registrado casos de infección humana por este virus en Nueva York, Wisconsin, Ohio, Michigan, Ontario y diversas zonas de Norteamérica en las que el mosquito vector, *A. stimulans*, pica a su principal hospedador, el ciervo de cola blanca.

### ■ ENCEFALITIS DE SAN LUIS

El virus de la encefalitis de San Luis se transmite a las aves a través del mosquito *Culex*. Este virus produce una infección endémica poco intensa entre los habitantes del norcentro y centro de Estados Unidos, donde *Culex tarsalis* es el vector (véase "Encefalitis equina occidental" más

adelante), pero otras especies más urbanas del mosquito, como *Culex pipiens* y *Culex quinquefasciatus*, han causado epidemias que afectaron a cientos o incluso miles de personas en las ciudades del centro y el este de Estados Unidos. La mayor parte de ellas ocurre entre junio y octubre. Los mosquitos urbanos se crían en las aguas estancadas y los desechos de materia orgánica abundante y pican fácilmente a los seres humanos en las casas y sus alrededores. Eliminar las cloacas abiertas y los sistemas de drenaje llenos de basura es un objetivo caro y a veces imposible, pero las personas pueden defenderse eficazmente protegiendo las viviendas y adoptando medidas de protección personal contra los vectores. El vector rural prefiere picar por la noche y en el exterior de las casas; las picaduras pueden evitarse cambiando algunas costumbres y usando repelentes.

La gravedad de la enfermedad aumenta con la edad; las infecciones que producen meningitis aséptica o una encefalitis leve se presentan más en niños y adultos jóvenes, mientras que los casos graves y letales afectan sobre todo a los ancianos. Las tasas de infección son parecidas en todos los grupos de edad; por lo tanto, el aumento de la predisposición de las personas mayores a la enfermedad es una consecuencia biológica del envejecimiento. La enfermedad comienza en forma brusca, a veces después de unos pródromos, y se inicia con fiebre, letargo, confusión mental y cefalea. Además, la rigidez de la nuca, la hipotonía, la hiperreflexia, la mioclonía y el temblor son frecuentes. En los casos graves se producen parálisis de los pares craneales, hemiparesia y convulsiones. Con frecuencia, los pacientes se quejan de disuria y pueden tener antígeno viral en la orina, así como piuria. La mortalidad total es cercana a 7%, pero puede llegar a 20% en las personas mayores de 60 años de edad. La recuperación es lenta. En los ancianos es frecuente observar labilidad emocional, dificultades de memoria y de concentración, astenia y temblores, todos los cuales se prolongan en este grupo de enfermos.

El LCR de pacientes con infección por el virus de la encefalitis de San Luis suele contener decenas a cientos de células, con predominio de linfocitos y una concentración de glucosa normal. Con frecuencia se registra leucocitosis con desviación a la izquierda.

### ■ ENCEFALITIS JAPONESA

El virus de la encefalitis japonesa se ha hallado en toda Asia, incluidos el este de Rusia, Japón, China, India, Pakistán y el sureste asiático, y de cuando en cuando produce epidemias en las islas del Pacífico occidental. Recientemente se ha detectado el virus en las islas del Estrecho de Torres y se ha registrado un caso en la parte vecina del continente australiano. Este flavivirus es especialmente frecuente en las zonas donde los arrozales inundados atraen a las aves que son su hospedador natural y proporcionan abundantes sitios para la cría de ciertos mosquitos, como *C. tritaeniorhynchus*, que transmite el virus a los seres humanos. La multiplicación consecutiva en los cerdos, que sufren abortos, y en los caballos, que presentan encefalitis, también puede ser importante. La vacunación de los hospedadores en los que se multiplica el virus puede reducir la transmisión del mismo. Utilizando el cerebro del ratón, en Japón se ha obtenido una vacuna purificada inactivada con formol que es eficaz y cuyo empleo en los seres humanos ha sido autorizado en Estados Unidos. Se administra los días 0, 7 y 30 o bien, con cierta reducción del título de anticuerpos neutralizantes obtenidos en el suero, los días 0, 7 y 14. La vacunación está indicada en las personas que viajan en verano a zonas rurales de Asia, donde el riesgo de padecer la enfermedad puede ser de 0.05 a 2.1/10 000 por semana. El riesgo de casos graves y frecuentemente letales que se han publicado en expatriados se debe sopesar contra 0.1 a 1% de posibilidades de una reacción cutánea o generalizada tardía causada por la vacuna. Estas reacciones rara vez son letales, pero pueden ser graves y se sabe que aparecen uno a nueve días después de la vacunación, acompañándose de prurito, urticaria y angioedema. En China se están utilizando vacunas vivas atenuadas, pero por ahora no se recomiendan en Estados Unidos.

### ■ INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL NILO OCCIDENTAL

El virus del Nilo occidental se transmite a las aves silvestres a través de los mosquitos *Culex* en África, Medio Oriente, sur de Europa y Asia. Es



una causa frecuente de enfermedad febril que no afecta al SNC, pero que algunas veces produce meningitis aséptica y encefalitis grave; estas formas graves son especialmente frecuentes en los niños y los ancianos. El síndrome de fiebre y mialgias causado por el virus del Nilo occidental se distingue del que provocan otros virus por la aparición frecuente de un exantema maculopapuloso localizado sobre todo en el tronco y por las linfadenopatías. Otras manifestaciones frecuentes son cefalea, dolor ocular, disfgia, náusea y vómito y artralgias (sin artritis). Además, a este virus se le atribuyen los casos de necrosis hepática grave y letal observados en África.

El virus del Nilo occidental fue introducido en 1999 en la ciudad de Nueva York y se propagó a otras áreas del noreste de Estados Unidos; causó más de 60 casos de meningitis o encefalitis aséptica en humanos, así como algunas defunciones en cuervos, aves exóticas de zoológicos y otros pájaros. Ha continuado su propagación y ahora se le detecta en casi todos los estados de la Unión Americana, así como en Canadá, México, Sudamérica y el Caribe. *C. pipiens* sigue siendo el principal vector en el noreste de Estados Unidos, pero también participan otras especies de *Culex* y los grajos azules compiten con los cuervos para la multiplicación del virus y como hospedadores letales en otras zonas del país. Cada año en Estados Unidos se informan entre 1 000 y 3 000 casos de encefalitis y de ellos ha habido casi 100 a 300 fallecimientos. Se piensa que la proporción de afectación del SNC es en promedio de 1:100 y el resto de los enfermos presenta infección subclínica o fiebre del Nilo occidental. La encefalitis, las secuelas y la muerte son más frecuentes en ancianos, diabéticos, hipertensos y personas que han tenido daño previo del SNC. Además de las secuelas motoras y cognitivas más graves, entre los signos menos intensos pueden estar temblor, anormalidades leves de las capacidades motoras y pérdida de las funciones ejecutivas. El interés clínico intenso y la disponibilidad de métodos diagnósticos de laboratorio han permitido definir diversos signos clínicos poco usuales como coriorretinitis, parálisis flácida con lesiones histológicas que recuerdan las de poliomyelitis y un cuadro inicial con fiebre y déficit neurológicos focales sin que exista encefalitis difusa. Los sujetos inmunodeprimidos pueden tener evolución fulminante o presentar infección persistente del SNC. La transmisión del virus por trasplante de órganos y transfusión de sangre ha obligado a la detección sistemática de sangre y órganos donados, por medio de estudios basados en ácido nucleico. En ocasiones, las mujeres embarazadas infectan al feto. Todos estos hallazgos "nuevos", en particular la enfermedad transmitida por transfusión y la presentación grave relacionada con trasplantes, demuestran que podría ser posible que en Estados Unidos existieran otros arbovirus transmitidos en Norteamérica con una frecuencia elevada o que la vigilancia en otras áreas del mundo fuera más eficiente y profunda.

El virus del Nilo occidental pertenece al mismo grupo filogenético de los flavivirus como los virus de la encefalitis japonesa y de San Luis, así como también los virus del valle de Murray y de Rocío. Estos dos últimos virus se mantienen en la naturaleza contaminando a mosquitos y aves y producen un cuadro clínico parecido al de la encefalitis japonesa. En ocasiones, el virus del valle de Murray ha ocasionado epidemias y casos esporádicos en Australia. El virus de Rocío causó epidemias repetidas en una zona localizada de Brasil desde 1975 hasta 1977 y después prácticamente desapareció.

#### ■ ENCEFALITIS CENTROEUROPEA TRANSMITIDA POR GARRAPATAS Y ENCEFALITIS RUSA VERNAL-ESTIVAL

En gran número de países euroasiáticos se han aislado diversos flavivirus transmitidos por las garrapatas. Se sabe que muchos de ellos son agentes patógenos en el medio agrícola (p. ej., el virus de la encefalomyelitis ovina del Reino Unido). La encefalitis centroeuropa transmitida por las garrapatas, que se extiende desde los países escandinavos hasta los Urales, tiene como vector a *Ixodes ricinus*. Los casos que afectan al ser humano aparecen de abril a octubre, con una incidencia máxima en junio y julio. Otro virus afín y más virulento es el de la encefalitis rusa vernal-estival, que está asociado con *I. persulcatus* y que se extiende desde Europa y a través de los Urales hasta el océano Pacífico. Las garrapatas transmiten la enfermedad principalmente en primavera y a principios del verano, disminuyendo un poco al final del verano. Ambos virus se multiplican en pequeños mamíferos y vertebrados. El riesgo de enfer-

mar varía según la zona geográfica y puede estar muy localizado en un área determinada; los casos de enfermedad humana suelen aparecer después de actividades realizadas en el exterior de las casas o al consumir leche sin hervir de cabra u otros animales infectados.

Después de un periodo de incubación de siete a 14 días, o quizá más prolongado, los virus centroeuropeos generalmente producen una fase de fiebre y mialgias que dura dos a cuatro días y que se supone que coincide con la viremia. Tras una remisión de varios días, la fiebre reaparece y comienzan los signos meníngeos. La afectación del SNC oscila entre una meningitis aséptica leve, que predomina en los pacientes más jóvenes, y una encefalitis grave acompañada de coma, convulsiones, temblores y signos de déficit motor que duran de siete a 10 días antes que comience la mejoría. La afectación medular y bulbar puede ir seguida de una típica parálisis de extremidades y respiratoria. La mayoría de los pacientes se recupera y una minoría queda con déficit importantes. Las infecciones por virus del extremo Oriente generalmente tienen una evolución más brusca. A veces, los cuadros de encefalitis causados por estos virus comienzan sin remisión de los síntomas y sus manifestaciones son más graves que las del síndrome europeo. La mortalidad es elevada y las secuelas importantes son frecuentes, destacando las parálisis de la motoneurona inferior de los músculos proximales de las extremidades, del tronco y del cuello.

En las primeras fases de la enfermedad, el virus se puede aislar de la sangre. En la fase de afectación del SNC se detectan anticuerpos IgM en el suero, el LCR, o en ambos sitios. Durante la fase inicial febril algunas veces existe trombocitopenia que se parece a la fase hemorrágica precoz de algunas otras infecciones por flavivirus transmitidas por garrapatas, como la enfermedad del bosque de Kyasanur. Otros flavivirus transmitidos por garrapatas que causan encefalitis con menos frecuencia son el virus de la encefalomyelitis ovina de Gran Bretaña y el virus Powassan.

No existe un tratamiento específico para combatir la infección provocada por estos virus, pero en Austria, Alemania y Rusia se preparan vacunas inactivadas con formol y complementadas con alumbre, que son eficaces. Dos dosis de la vacuna austriaca separadas por un intervalo de uno a tres meses parecen ser eficaces en la práctica y se obtienen respuestas de anticuerpos parecidas cuando la vacuna se administra los días 0 y 14. Hay otras vacunas que provocan unos títulos de anticuerpos neutralizantes similares. Como se han descrito casos infrecuentes de síndrome de Guillain-Barré después de la vacunación, ésta debe reservarse para las personas expuestas a contactos rurales de áreas endémicas durante la estación en que ocurren los contagios. Se ha comprobado la existencia de neutralización cruzada entre las cepas del virus centroeuropeo y el de extremo oriente, pero no se han publicado estudios acerca de este tema relativos a la protección cruzada de las vacunas inactivadas por formol. Como en las zonas endémicas puede haber 0.2 a 4% de garrapatas infectadas, toda picadura de garrapatas plantea la cuestión de la profilaxis con inmunoglobulina. Probablemente deberían administrarse de inmediato preparados específicos de títulos altos, aunque no existen datos controlados que permitan asegurar la eficacia de esta medida. La inmunoglobulina no debe administrarse tardíamente, dado el riesgo de empeoramiento mediado por los anticuerpos.

#### ■ ENCEFALITIS DE POWASSAN

El virus de Powassan es un miembro del complejo de virus de la encefalitis transmitidas por garrapatas y su vector es *Ixodes cookei*, que se encuentra entre los pequeños mamíferos del este de Canadá y en Estados Unidos, donde es la causa de 20 casos diagnosticados en el ser humano. Hay otras garrapatas que pueden transmitir el virus en un área geográfica más extensa y existe cierto temor de que *I. scapularis* (también denominada *I. dammini*), un eficaz vector de laboratorio, pueda intervenir cuando aumente su predominio en Estados Unidos. Los pacientes con encefalitis de Powassan, que suelen ser niños, enferman de mayo a diciembre después de una exposición al medio exterior y de un periodo de incubación que se cree dura cerca de una semana. La encefalitis de Powassan es grave y con frecuencia deja secuelas.

#### ■ ENCEFALITIS EQUINA ORIENTAL

La encefalitis equina oriental apareció principalmente causando focos endémicos en los lugares pantanosos de la costa oriental de Estados

Unidos y algunos del interior tan distantes como Michigan. Los casos de enfermedad humana se dan de junio a octubre, cuando el ciclo del mosquito *Culiseta* de las aves invade otras especies de mosquitos, como *A. sollicitans* o *A. vexans*, que con mayor probabilidad se alimentan de los mamíferos. Existe preocupación sobre el posible papel de la nueva especie antropófila del mosquito *A. albopictus*, que está infectado de forma natural y es un vector eficaz en el laboratorio. Los caballos son un blanco habitual del virus; si no se les vacuna, sirven de antesala a la enfermedad humana, pero probablemente no desempeñen un papel importante en la multiplicación del virus.

La encefalitis equina oriental es uno de los procesos más destructivos causados por arbovirus por su comienzo brusco, su empeoramiento rápido, su gran mortalidad y sus secuelas frecuentes. La gravedad se refleja en las extensas lesiones necróticas y los infiltrados de polimorfonucleares que se encuentran en el encéfalo de las necropsias y la intensa pleocitosis por polimorfonucleares en el LCR, que suele aparecer durante los tres primeros días de la enfermedad. Es frecuente una leucocitosis con desviación a la izquierda. Se ha usado una vacuna inactivada con formol para proteger al personal de laboratorio, pero generalmente no está disponible o no se puede aplicar.

### ■ ENCEFALITIS EQUINA OCCIDENTAL

El ciclo principal de mantenimiento de la encefalitis equina occidental en Estados Unidos se produce entre *C. tarsalis* y las aves, sobre todo gorriones y pinzones. Cuando se infectan el ser humano o los caballos, éstos padecen una encefalitis que no multiplica el virus en la naturaleza. La encefalitis de San Luis se transmite a través de un ciclo parecido y en la misma región, pero las personas enferman un mes antes de que comience la actividad del virus de la encefalitis equina occidental (de julio a octubre). Las grandes epidemias de esta última entidad ocurrieron en los decenios de 1930 a 1950, afectando al centro y el oeste de Estados Unidos y Canadá, pero en los últimos años la enfermedad ha sido mucho menos frecuente. En 1987 se publicaron 41 casos en Estados Unidos, pero sólo se han descrito cinco casos desde 1988 hasta 2001. Esta menor incidencia puede ser en parte un reflejo del método combinado de lucha contra el mosquito que se ha utilizado en los proyectos de riegos agrícolas y del empleo creciente de plaguicidas en la agricultura; asimismo, indica la mayor tendencia de los seres humanos a permanecer en el interior de las viviendas con las ventanas cerradas al anochecer, que es el momento en que más ataca el principal vector.

El virus de la encefalitis equina occidental produce una encefalitis viral difusa típica, con una mayor tasa de ataque y una mayor morbilidad entre los jóvenes, sobre todo en los niños menores de dos años de edad. Además, la mortalidad es elevada entre los jóvenes y los muy ancianos. Un tercio de los pacientes que sufren convulsiones en la fase aguda de la enfermedad tiene después crisis convulsivas. Los lactantes menores de un año, especialmente durante el primer mes de vida, se encuentran en situación de alto riesgo de padecer lesiones de tipo motor e intelectual. Los varones sufren la encefalitis pasados los cinco a nueve años de edad con una frecuencia dos veces superior que las mujeres; esta diferencia puede estar relacionada con la permanencia más prolongada de los jóvenes de sexo masculino en el exterior de las casas y las mayores posibilidades de exposición al vector, pero también es probable que se deba a diferencias biológicas. Se ha utilizado una vacuna inactivada con formol para proteger al personal de laboratorio, pero no suele estar disponible y no siempre es aplicable.

### ■ ENCEFALITIS EQUINA VENEZOLANA

Existen seis tipos de virus que forman el complejo de la encefalitis equina venezolana. Es importante distinguir entre los virus epizoóticos (subtipos IAB e IC) y los virus enzoóticos (subtipos ID a IF y los tipos II al VI). Se desconoce el ciclo natural de los virus epizoóticos, pero producen periódicamente extensas epidemias en los caballos y los seres humanos del continente americano. Estas epidemias parten de la elevada viremia de los caballos y las mulas, que conduce a la infección de diversas especies de mosquitos, los cuales a su vez infectan a los seres humanos. En las personas la viremia también es intensa, pero tal vez no sea importante para la transmisión del virus. Los virus enzoóticos se encuentran sobre todo en los bosques tropicales húmedos y se mantienen en la naturaleza entre los mosquitos *Culex* y los roedores; estos

virus son patógenos para el ser humano, pero no para los caballos y no causan epizootias.

Han aparecido epizootias repetidas de encefalitis equina venezolana en Venezuela, Colombia, Ecuador, Perú y otros países de Sudamérica con intervalos  $\leq 10$  años o menos desde el decenio de 1930 hasta 1969, en cuyo momento se produjo una epizootia masiva que se extendió por México y toda Centroamérica y alcanzó el sur de Texas en 1972. Al obtener la secuencia genética del virus de la epidemia de 1969 a 1972, se sugirió que se había originado a partir de un virus residual "no inactivado" existente en las vacunas destinadas a uso veterinario. La epidemia finalizó en Texas gracias al empleo de una vacuna de virus vivos atenuados (TC-83) que fue elaborada por primera vez para uso humano por el ejército de Estados Unidos; este mismo virus se utilizó después para obtener vacunas inactivadas destinadas al uso veterinario. No se diagnosticó claramente ninguna enfermedad epizoótica más hasta 1995, año en que aparecieron otras epizootias en Colombia, Venezuela y México. Se ha comprobado que los virus que participaron en esas epizootias, al igual que los virus epizoóticos anteriores del subtipo IC, están estrechamente relacionados, desde el punto de vista filogenético con los virus enzoóticos conocidos del subtipo ID. Este hecho sugiere que en la zona septentrional de Sudamérica se encuentra en marcha un proceso de evolución y selección activa de los virus epizoóticos.

Durante las epizootias se producen en forma sistemática numerosos casos de infección humana que se manifiestan clínicamente en 10 a 60% de los individuos afectados. La mayor parte de las infecciones ocasiona un proceso febril, siendo muy pocos los casos de encefalitis. La escasa invasión del SNC se manifiesta por la ausencia de encefalitis en muchos casos de infecciones consecutivas a la exposición a aerosoles del laboratorio o a un accidente con vacunas. La epizootia más reciente de encefalitis equina venezolana es la ocurrida en Colombia y Venezuela durante 1995; entre más de 85 000 casos con manifestaciones clínicas, 4% (con más frecuencia en niños que en adultos) mostró síntomas neurológicos y hubo 300 casos que acabaron en la muerte.

Las cepas enzoóticas del virus de la encefalitis equina venezolana suelen ser agentes causales de un proceso febril agudo que se observa en especial en la región de los Everglades en Florida y en el húmedo litoral atlántico de Centroamérica. Sólo se han registrado casos de encefalitis en las infecciones de Florida; hubo tres casos debidos al virus enzoótico de tipo II, llamado también *virus de los Everglades*. Los tres pacientes padecían una enfermedad cerebral previa. Extrapolando la tasa de cambios genéticos, se ha sugerido que el virus de los pantanos penetró en Florida hace menos de 200 años y que está relacionado íntimamente con los subtipos ID, que parecen haber dado origen evolutivo a las cepas epizoóticas activas en Sudamérica.

La prevención de la encefalitis equina venezolana de origen epizoótico depende de la vacunación de los caballos con la vacuna TC-83 atenuada o con una vacuna inactivada preparada con esa cepa. Las personas se pueden proteger con vacunas parecidas, pero el empleo de esos productos se circunscribe al personal de laboratorio debido a su reactividad y a las existencias limitadas. Además, se cree que la vacuna de tipo salvaje, y quizá también la vacuna TC-83, tienen cierto grado de patogenicidad para el feto. Los virus enzoóticos son distintos a los virus epizoóticos tanto genética como antigénicamente, y las vacunas preparadas para protegerse contra los primeros son bastante ineficaces para los últimos.

### ARTRITIS Y EXANTEMA

La verdadera artritis es uno de los elementos que acompaña a varias enfermedades virales, como la rubéola (causada por un togavirus que no pertenece a los alfavirus), la infección por el parvovirus B19 y la hepatitis B. La artritis también acompaña en ocasiones a la infección por virus de la parotiditis, por enterovirus, herpesvirus y adenovirus. Por lo general no se tiene en cuenta que los alfavirus son también causas habituales de artritis. De hecho, los alfavirus que se estudian a continuación causan enfermedades agudas con fiebre acompañadas de una verdadera artritis y de un exantema maculopapuloso. La afectación reumática consiste sólo en artralgiás, inflamación periarticular y, con menos frecuencia, derrames articulares. Muchas de estas enfermedades son menos graves y producen manifestaciones articulares menos intensas en los niños que en los adultos. En los climas templados, estos procesos apare-

cen durante el verano. No existe todavía tratamiento específico alguno, ni se dispone de vacunas autorizadas para estas enfermedades virales.

### ■ INFECCIÓN POR EL VIRUS SINDBIS

El virus Sindbis se transmite entre las aves por medio de los mosquitos. Es muy probable que las infecciones provocadas por las cepas del norte de Europa (que causan, p. ej., la enfermedad de Pogosta en Finlandia, la fiebre de Karelia en los nuevos estados independientes de la antigua Unión Soviética y la enfermedad de Ockelbo en Suecia) y las provocadas por las cepas genéticamente relacionadas de Sudáfrica ocasionen un síndrome de artritis-exantema. Esta infección suele asociarse con la exposición al medio rural y su periodo de incubación es inferior a una semana.

El proceso comienza con exantema y artralgias. No hay síntomas generales evidentes y la fiebre es moderada o no se presenta. El exantema dura alrededor de una semana, comienza en el tronco, se extiende a las extremidades y produce máculas que se convierten en pápulas y con frecuencia en vesículas. La artritis de este proceso afecta a muchas articulaciones, es migratoria y provoca incapacidad y sus manifestaciones agudas desaparecen en unos días. Afecta a las muñecas, los tobillos, las articulaciones de las falanges, las rodillas, los codos y, con intensidad mucho menor, a las articulaciones proximales y las de la cabeza y el tronco. La persistencia de dolores articulares y, en ocasiones, de artritis es un problema importante que puede durar meses e incluso años a pesar de la ausencia de deformidades.

### ■ INFECCIÓN POR EL VIRUS CHICUNGUÑA

Es probable que el virus chicunguña (“lo que se tuerce”) se originara en África y permaneciera entre los primates no humanos de ese continente gracias a los mosquitos *Aedes* del subgénero *Stegomyia* en una forma parecida a lo que ocurre con el virus de la fiebre amarilla. Al igual que el virus de la fiebre amarilla, el virus chicunguña se transmite con facilidad a los seres humanos en las zonas urbanas a través de *A. aegypti*. El ciclo de transmisión del virus mediante *A. aegypti* ha llegado también a Asia, donde plantea un problema sanitario importante. La enfermedad es endémica en las zonas rurales de África y ha habido epidemias intermitentes en pueblos y ciudades de África y Asia. En 2004 comenzó una epidemia masiva en la región del océano Índico y al parecer ha sido propagada en forma total por viajeros. Se identificó a *A. albopictus* como principal vector y ha habido innumerables exportaciones a zonas templadas y otras en que está presente *A. aegypti*. La infección por virus chicunguña es otra razón más para erradicar *A. aegypti* y *A. albopictus* (además del dengue y la fiebre amarilla).

La enfermedad plenamente desarrollada es más frecuente en los adultos, en quienes el cuadro clínico puede ser grave. Tras una incubación de dos a tres días, el proceso comienza en forma brusca. Hay fiebre y artralgias intensas que se acompañan de escalofríos y síntomas generales como cefalea, fotofobia, hiperemia conjuntival, anorexia, náusea y dolor abdominal. La poliartritis es migratoria y afecta sobre todo a las pequeñas articulaciones de las manos, las muñecas, los tobillos y los pies, con menor afectación de las articulaciones más grandes. El exantema puede brotar después de varios días de enfermedad; su aparición a menudo coincide con la desaparición de la fiebre, que más o menos tiene lugar dos o tres días después del comienzo de la enfermedad. Este exantema es más intenso en el tronco y las extremidades y puede mostrar descamación. En ocasiones se ven petequias y no es rara la epistaxis, pero este virus no es una causa frecuente del síndrome de HF, ni siquiera en los niños. Algunos pacientes presentan leucopenia. Se han descrito niveles elevados de aspartato aminotransferasa (AST, *aspartate aminotransferase*) y de proteína C reactiva, al igual que un ligero descenso de las plaquetas. La recuperación puede tardar semanas. Algunos pacientes mayores siguen quejándose de rigidez, dolor articular y derrames recidivantes durante varios años; esta persistencia puede ser muy frecuente en los pacientes positivos para HLA-B27. Se ha obtenido una vacuna de virus vivos atenuados que está en estudio y con la que es preciso realizar más pruebas. Al parecer ha sido precedida por refinamiento y elaboración comercial, estimulada por el brote en el océano Índico.

Otro virus relacionado, el de O'nyong-nyong, produciendo una epidemia importante de artritis y exantema que afectó por lo menos a dos millo-

nes de personas y se desplazó por África oriental y central en el decenio de 1960. Después de este brote misterioso, el virus desapareció, dejando únicamente alguna prueba aislada de su persistencia en Kenia, hasta que volvió a aparecer transitoriamente en 1997.

### ■ FIEBRE MAYARO

El virus Mayaro es perpetuado en los bosques del continente americano por mosquitos *Haemagogus* y primates no humanos. Causa una infección endémica y a veces epidémica y al parecer genera un síndrome similar al de la infección por virus chicunguña.

### ■ POLIARTRITIS EPIDÉMICA (INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL RÍO ROSS)

El virus del río Ross ha motivado epidemias de un proceso clínicamente peculiar desde principios del siglo xx en Australia y sigue siendo la causa de miles de casos anuales en las zonas rurales y suburbanas. El virus es transmitido por *A. vigilax* y otros mosquitos y se cree que persiste mediante transmisión transovárica. No se conoce el vertebrado definitivo, aunque se sospecha de varios mamíferos, como los ualabies. Se registró una transmisión endémica en Nueva Guinea y en 1979 el virus se propagó a las islas del Pacífico oriental, provocando cientos de miles de casos. El virus saltó de isla en isla a través de las personas infectadas y se cree que se transmitía de un individuo a otro mediante *A. polynesiensis* y *A. aegypti*.

El periodo de incubación es de siete a 11 días y los síntomas comienzan en forma brusca, con dolor articular como preludio de la enfermedad. En general, el exantema aparece al mismo tiempo o poco después, pero en algunos casos precede en unos días a las artralgias. Los síntomas generales, como fiebre ligera, astenia, mialgias, cefalea y náusea no son intensos e incluso en muchos casos pueden faltar. La mayoría de los enfermos está incapacitado durante mucho tiempo a causa de la afectación articular, que dificulta el sueño, la marcha y la prensión. Las muñecas, los tobillos y las articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas y las rodillas son las más afectadas, aunque con alguna frecuencia también pueden afectarse los dedos de los pies, los hombros y los codos. Suele haber inflamación periarticular y tenosinovitis y un tercio de los casos padece artritis manifiesta. Sólo la mitad de todos los pacientes con artritis puede reanudar su actividad normal a las cuatro semanas y hay 10% de casos en los que la movilidad sigue restringida durante tres meses. Algunos pacientes todavía presentan síntomas pasados uno a tres años, pero la artropatía no es progresiva. El ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroideos son eficaces para combatir los síntomas.

Los datos de laboratorio son normales o variables en la infección por el virus del río Ross. El factor reumatoide y los anticuerpos antinucleares son negativos y la velocidad de sedimentación globular está muy elevada. El líquido sinovial contiene de 1 000 a 60 000 mononucleares/ $\mu$ l y el antígeno del virus del río Ross puede detectarse en los macrófagos. Los anticuerpos IgM son especialmente valiosos para diagnosticar la infección, aunque pueden ocasionalmente persistir durante años. Al comienzo de la enfermedad, el virus se puede aislar de la sangre por inoculación del mosquito o mediante cultivos de células del mosquito. Dada la gran importancia económica de las epidemias anuales que sufre Australia se está desarrollando una vacuna inactivada cuyo papel protector ya se ha comprobado en los ratones.

Debido quizá al gran interés actual por los arbovirus en general y por el virus del río Ross en particular, se han aislado otros virus causantes de artritis en Australia, como el virus Gan Gan, perteneciente a la familia Bunyviridae; el virus Kokobera, un flavivirus, y el virus del bosque de Barmah, un alfavirus. Este último es una causa habitual de infecciones y debe distinguirse del virus del río Ross utilizando pruebas específicas.

### ■ FIEBRES HEMORRÁGICAS

El síndrome de las fiebres hemorrágicas (HF) víricas comprende un conjunto de manifestaciones provocadas por inestabilidad circulatoria y pérdida de la integridad vascular. Una agresión directa o indirecta a la



microcirculación provoca un aumento de la permeabilidad vascular y verdaderas roturas de la pared vascular con hemorragias localizadas (en especial cuando disminuye la función plaquetaria). La presión arterial descende y, en los casos más graves, sobreviene el choque. El eritema cutáneo y las sufusiones conjuntivales son ejemplos de las alteraciones que suelen observarse en la regulación de la circulación a nivel local. Las hemorragias son inconstantes y en la mayor parte de los casos se cree que indican la existencia de lesiones vasculares diseminadas más que una pérdida de volumen sanguíneo que ponga en peligro la vida. En ocasiones se descubre coagulación intravascular diseminada (DIC, *disseminated intravascular coagulation*) en un paciente grave con HF, pero se cree que su aparición sólo se produce en forma regular en las primeras fases de las fiebres hemorrágicas que se acompañan de alteración renal, en la HF de Crimea-Congo y, quizá en algunos casos de HF por filovirus. En ciertos síndromes de HF virales pueden resultar especialmente dañados algunos órganos: el riñón en la HF con síndrome renal, el pulmón en el síndrome pulmonar por hantavirus o el hígado en la fiebre amarilla, pero en todos estos procesos las alteraciones circulatorias generalizadas tienen una importancia decisiva.

La patogenia de las HF se conoce mal y varía según los virus implicados en forma regular en el síndrome, que son más de una docena. En algunos casos es importante la lesión directa del sistema vascular o de las células parenquimatosas de los órganos afectados, mientras que en otros se cree que hay mediadores solubles que desempeñan un papel destacado. La fase aguda de la mayor parte de los casos de HF se asocia con una replicación viral activa y con viremia. Las excepciones son las enfermedades por hantavirus y la HF del dengue/síndrome de choque por dengue (DHF/DSS, *dengue HF/dengue shock syndrome*), en el cual las respuestas inmunitarias desempeñan un papel patogénico de suma importancia.

Todos los síndromes de HF comienzan con fiebre y mialgias, a menudo de forma brusca. A los pocos días, el paciente pide asistencia médica por su creciente postración, que suele acompañarse de cefalea intensa, mareos, fotofobia, hiperestesia, dolores torácicos o abdominales, anorexia, náusea o vómito y otras molestias digestivas. En la exploración inicial suele observarse sólo a un paciente grave con sufusiones conjuntivales, hipersensibilidad con la palpación de los músculos o el abdomen e hipotensión limítrofe o hipotensión postural, a veces con taquicardia. A menudo hay petequias (que suelen verse mejor en las axilas), eritema de cabeza y tórax, edema periorbitario y proteinuria. Los valores de AST suelen estar elevados al principio o uno o dos días después. Hay hemoconcentración evidente por la fuga vascular y es más intensa en los procesos causados por hantavirus y en el DHF/DSS. Los pacientes graves empeoran y acaban presentando choque y otras manifestaciones típicas del virus causal. El choque, las hemorragias multifocales y la participación del SNC (encefalopatía, coma, convulsiones) son signos de mal pronóstico.

Una de las principales pistas diagnósticas es haber viajado a zonas endémicas dentro del periodo de incubación de un determinado síndrome (cuadro 196-4). Salvo en las infecciones por el virus de Seúl, el dengue y la fiebre amarilla, que tienen vectores urbanos, los viajes a zonas rurales son especialmente indicativos del diagnóstico de HF.

El diagnóstico precoz es importante dada la necesidad de emplear un tratamiento específico contra el virus y de aplicar medidas de mantenimiento, como la hospitalización rápida y atraumática; la administración de líquidos, que debe hacerse con prudencia y teniendo en cuenta el aumento de la permeabilidad capilar; el uso de cardiotónicos; el empleo de vasopresores para mantener la presión arterial en niveles que aseguren la perfusión renal; el tratamiento de las infecciones bacterianas secundarias relativamente frecuentes; la reposición de los factores procoagulantes y de las plaquetas si está indicada, y las medidas de precaución habituales que suelen emplearse en los pacientes con diátesis hemorrágica. La DIC sólo debe tratarse si el laboratorio aporta pruebas evidentes de su existencia y si el tratamiento puede ser vigilado por el laboratorio; no se ha demostrado que este tratamiento sea beneficioso. Las pruebas disponibles sugieren que los pacientes con HF presentan una disminución del gasto cardíaco y que responderán mal a la sobrecarga de líquidos que suele administrarse a quienes presentan choque asociado con infecciones bacterianas. Existe un tratamiento específico para varios síndromes de HF. Además, el diagnóstico diferencial debe hacerse con algunas enfermedades que son tratables y potencialmente

letales, como el paludismo, la shigelosis, la fiebre tifoidea, la leptospirosis, fiebre recurrente y las rickettsiosis. En las HF están indicados un estricto aislamiento y la adopción de otras medidas de protección por parte del personal médico y los visitantes, salvo en las formas debidas a hantavirus, fiebre amarilla, fiebre del valle del Rift y dengue.

## ■ FIEBRE DE LASSA

Se sabe que el virus de Lassa provoca epidemias y endemias en el ser humano en Nigeria, Sierra Leona, Guinea y Liberia, aunque probablemente está más extendido en África occidental. Este virus y sus afines se encuentran en otras regiones de África, pero se ignora su importancia para la salud humana. Al igual que otros arenavirus, el virus de Lassa contagia a los seres humanos a través de los aerosoles de pequeñas partículas emitidos por los roedores con infección crónica y puede transmitirse al capturar o comer esos animales; también se contagia en forma directa de persona a persona. El virus a menudo se encuentra en la orina durante la convalecencia y se sospecha que también contamina el líquido seminal al comienzo de la recuperación. Ha habido contagios nosocomiales, pero si se utilizan técnicas asépticas correctas de administración parenteral, son poco frecuentes. Afecta a personas de todas las edades y de ambos sexos; la incidencia de la enfermedad es máxima en la estación seca, pero hay contagios durante todo el año. En los países en los que el virus de Lassa es endémico, la fiebre de Lassa puede ser una de las principales causas de cualquier enfermedad febril. Por ejemplo, en un hospital de Sierra Leona, las pruebas de laboratorio han demostrado que la fiebre de Lassa es la causa constante de 20% de los ingresos. Sólo en África occidental es probable que cada año se produzcan decenas de miles de casos de fiebre de Lassa. Se siguen descubriendo nuevos arenavirus, a menudo no se clasifican en forma exhaustiva. Estos arenavirus incluyen el virus de Chapare en Bolivia (distinto al virus de Machupo) y el virus de Lujo en Zambia.

Entre los agentes de HF, únicamente los arenavirus guardan una relación típica con enfermedad de comienzo gradual. En general, el paciente comienza a presentar síntomas en forma paulatina, los cuales a continuación dan paso a síntomas generales más intensos y a postración. Sólo se observan hemorragias en 15 a 30% de los casos. En los pacientes con fiebre de Lassa de piel clara es común advertir un exantema maculopapuloso. Suele haber derrames serosos y puede aparecer tardíamente pericarditis, que predomina en los varones. La tasa de muertes fetales es de 92% en el tercer trimestre, cuando la mortalidad materna también se eleva desde la tasa habitual de 15 hasta 30%; estas cifras sugieren que en las mujeres infectadas conviene plantearse la interrupción del embarazo. El recuento leucocítico es normal o ligeramente elevado y la cifra de plaquetas es normal o algo baja. En alrededor de 20% de los casos, la aparición de sordera coincide con la mejoría, siendo permanente y bilateral en algunos casos. Puede haber reinfecciones, pero no se han asociado con una gravedad especial de la enfermedad.

Una viremia intensa o una concentración sérica elevada de AST son signos que estadísticamente predicen un pronóstico letal. De ahí que los enfermos con cifras de AST >150 UI/ml deban ser tratados con ribavirina por vía intravenosa. Este antiviral análogo de nucleósido, parece reducir en forma eficaz las tasas de mortalidad respecto a las tasas de controles retrospectivos y su único efecto secundario importante es anemia reversible que no suele requerir transfusión. Este fármaco debe administrarse por infusión IV lenta en dosis de 32 mg/kg, seguido de una dosis de 16 mg/kg cada 6 h durante cuatro días y luego de 8 mg/kg cada 8 h durante seis días.

## ■ SÍNDROMES DE HF SUDAMERICANA (ARGENTINA, BOLIVIANA, VENEZOLANA Y BRASILEÑA)

Estas enfermedades se parecen clínicamente entre sí, pero se distinguen epidemiológicamente por los hábitos de los roedores que les sirven de reservorio y por las relaciones mutuas que mantienen estos animales con el ser humano. Los contagios persona a persona o en el medio nosocomial son raros, pero han ocurrido.

La enfermedad básica resultante se parece a la fiebre de Lassa, con dos notables diferencias. En primer lugar, la trombocitopenia, con frecuencia intensa, es la regla y las hemorragias son muy comunes. En segundo

**CUADRO 196-4** Fiebres hemorrágicas (HF) virales y su distribución

Enfermedad	Período de incubación, días	Cociente casos/infecciones	Mortalidad (%)	Límites geográficos	Población afectada
Fiebre de Lassa	5-16	Quizá son frecuentes las infecciones leves	15	África occidental	Todas las edades, ambos géneros
HF de Sudamérica	7-14	La mayor parte de las infecciones (más de 50%) provoca la enfermedad	15-30	Zonas rurales escogidas de Bolivia, Argentina, Venezuela y Brasil	Bolivia: campesinos varones; cualquier edad y ambos sexos en pueblos Argentina: todas las edades, ambos géneros, mayor exposición y número de enfermos entre los varones Venezuela: todas las edades y ambos géneros
Fiebre del valle del Rift	2-5	Alrededor de 1:100 <sup>a</sup>	Aproximadamente 50	África subsahariana, Egipto, Madagascar	Todas las edades, ambos géneros; se diagnostica más frecuentemente en varones; las hepatopatías previas pueden ser un factor predisponente
HF de Crimea-Congo	3-12	≥1:5	15-30	África, Oriente Medio, Turquía, Balcanes, zona sur de la antigua Unión Soviética, China occidental	Todas las edades, ambos géneros; en algunos entornos los varones están más expuestos
HF con síndrome renal	9-35	>1:1.25, con Hantaan; 1:20, con Puumala	5-15 con Hantaan; <1 con Puumala	En todo el mundo, dependiendo del roedor reservorio	Predominio sobre todo de varones afectados (debido en parte a su mayor exposición); principalmente adultos
Síndrome pulmonar por hantavirus	Aproximadamente 7-28	Muy alto	40-50	Continente americano	Predominio de pacientes varones debido a algunas exposiciones ocupacionales; adultos principalmente
HF por el virus de Marburgo y del Ébola	3-16	Alto	25-90	África subsahariana	Todas las edades, ambos géneros; menos exposición de los niños
Fiebre amarilla	3-6	1:2-1:20	20	África, Sudamérica	Todas las edades, ambos géneros; mayor exposición de adultos en las junglas; la inmunidad previa a los flavivirus puede conferir protección cruzada
HF del dengue/síndrome de choque del dengue	2-7	1:10 000 sin inmunidad; 1:100 con inmunidad heteróloga	Menos de uno con medidas de soporte	Zonas tropicales y subtropicales de todo el mundo	Predominio en niños; la infección previa por dengue heterólogo predispone a la HF
Bosque de Kyasanur/ HF de Omsk	3-8	Variable	0.5-10	Estado de Mysore, India/Siberia occidental	Variable

<sup>a</sup> Este valor se refiere sólo a casos de HF. La mayor parte de las infecciones por fiebre del valle del Rift causa fiebre y mialgia más que fiebre hemorrágica.

lugar, los trastornos funcionales del SNC son mucho más habituales que en la fiebre de Lassa y suelen manifestarse por confusión mental intensa, temblores de los brazos y la lengua y signos cerebelosos. Algunos casos siguen una evolución predominantemente neurológica con mal pronóstico. Los datos de laboratorio son útiles para establecer el diagnóstico, ya que la trombocitopenia, la leucopenia y la proteinuria son hallazgos frecuentes.

La HF argentina se trata con facilidad mediante la administración de plasma de la fase de convalecencia administrado durante los primeros ocho días de la enfermedad. Si no se dispone de plasma con anticuerpos, es probable que la ribavirina por vía intravenosa en las dosis aconsejadas para la fiebre de Lassa sea eficaz en todos los síndromes de HF de Sudamérica. La transmisión de la HF argentina desde los varones convalecientes a sus esposas sugiere que es necesario asesorar a los pacientes con HF por arenavirus para que se abstengan de mantener contactos íntimos durante varias semanas después de la recuperación. Para la HF argentina existe una vacuna, inocua y eficaz, de virus vivos atenuados.

En los animales de experimentación, esta vacuna confiere protección cruzada frente al virus de la HF boliviana.

#### ■ FIEBRE DEL VALLE DEL RIFT

Este virus transmitido por mosquitos también es patógeno para los animales domésticos, como ovejas, ganado vacuno y cabras. Persiste en la naturaleza por transmisión transovárica en los mosquitos *Aedes* de las aguas estancadas y tal vez en algún vertebrado en el que se multiplica. Las epizootias y epidemias aparecen cuando las ovejas o las vacas se infectan durante las lluvias muy intensas; después de sufrir una gran viremia, estos animales infectan a numerosas especies de mosquitos. Gracias a las señales transmitidas por vía satélite se pueden detectar los cambios ecológicos que se asocian con las grandes lluvias y pronosticar los probables contagios de la fiebre del valle del Rift; también se pueden detectar las depresiones atmosféricas especiales que motivan la aparición de los mosquitos vectores *Aedes* en las zonas inundadas. Además, el virus se contagia a través de contactos con la sangre o los aerosoles de

los animales domésticos o con los productos de sus abortos. Su carne no es contagiosa; la glucólisis anaerobia que se produce en los tejidos después de la muerte crea un medio ácido que inactiva con rapidez a Bunyaviridae como el virus de la fiebre del valle del Rift y el de la HF de Crimea-Congo. La extensión natural del virus de la fiebre del valle del Rift se circunscribe a África subsahariana, donde su circulación se facilita de manera notable con el aumento de las lluvias, como las que tuvieron lugar durante el fenómeno del Niño en 1997; la ulterior propagación a la península arábiga causó una epidemia en 2000. El virus se ha encontrado también en Madagascar y ha penetrado en Egipto, provocando extensas epidemias de 1977 a 1979, 1993 y en años posteriores. No se han registrado contagios persona a persona ni en el medio nosocomial.

Es excepcional el hecho de que el virus de la fiebre del valle del Rift produzca varios cuadros clínicos distintos. La mayor parte de las infecciones se manifiesta por un síndrome de fiebre-mialgias. Un pequeño porcentaje de casos cursa como HF con afectación especialmente importante del hígado. También son manifestaciones comunes insuficiencia renal y DIC. Quizá 10% de las infecciones por lo demás leves produzca vasculitis retiniana; en este caso, la oftalmoscopia revela edema, hemorragias e infartos; algunas personas sufren un deterioro permanente de la visión. Un pequeño número de casos (<1 en 200) evoluciona hacia una encefalitis viral típica. No parece que estos síndromes predispongan al padecimiento de otros.

Ninguno de estos síndromes tiene un tratamiento de eficacia probada. Las manifestaciones retinianas y la encefalitis aparecen al concluir la fase febril aguda y cuando ya existen anticuerpos neutralizantes en el suero, hechos que sugieren que sólo se necesitan cuidados de sostén. Lo mejor es prevenir las formas epidémicas del proceso vacunando al ganado. La capacidad de propagación que demostró este virus tras introducirse en Egipto sugiere que otras zonas posiblemente receptivas, como Estados Unidos, deberían tener preparados los mecanismos necesarios para responder a esa eventualidad. Parece probable que esta enfermedad pueda combatirse, al igual que la encefalitis equina venezolana, con cantidades suficientes de una vacuna eficaz de virus vivos atenuados, pero no existen tales reservas en el mundo. Hay una vacuna inactivada con formol que confiere inmunidad a los seres humanos, pero en cantidades limitadas, y es necesario aplicar tres inyecciones; esta vacuna se recomienda al personal de laboratorio expuesto y a los veterinarios que trabajan en África subsahariana. Se está probando una nueva vacuna viva atenuada en seres humanos, la MP-12, y es posible que pronto esté disponible para uso general.

### ■ FIEBRE HEMORRÁGICA DE CRIMEA-CONGO

Este cuadro grave de HF tiene una amplia distribución geográfica y es posible encontrarlo en cualquier sitio donde haya garrapatas del género *Hyalomma*. La tendencia de estas garrapatas a picar al ganado doméstico y a ciertos mamíferos salvajes indica que las vigilancias serológicas realizadas por los veterinarios son el mecanismo más eficaz para vigilar la circulación del virus en una región. El ser humano adquiere la infección a través de la picadura de las garrapatas o al aplastar a las garrapatas infectadas. Los animales domésticos no enferman, pero presentan viremia; por este motivo existe el peligro de infección en el momento de sacrificarlos y durante un breve periodo posterior (a través del contacto con sus pieles o sus cuerpos). Se han descrito casos después de la esquila de ovejas. En Sudáfrica se produjo una epidemia asociada con la matanza de avestruces infestadas por garrapatas. Las epidemias nosocomiales son frecuentes y en general están relacionadas con la exposición amplia a sangre o a punciones con agujas.

La HF de Crimea-Congo en general se parece a otras HF, pero provoca una intensa lesión hepática que en algunos casos da lugar a ictericia. Los datos de laboratorio indican la existencia de coagulación intravascular diseminada junto con elevación de la AST, creatina fosfoquinasa y bilirrubina. Los casos letales suelen tener lesiones más intensas incluso en los primeros días de la enfermedad y también presentan leucocitosis más que leucopenia. Además, la trombocitopenia es más intensa y aparece antes en los casos que acaban en la muerte.

No se han realizado ensayos controlados con ribavirina por vía intravenosa, pero la experiencia clínica y las comparaciones retrospectivas de los pacientes con datos de laboratorio de mal pronóstico sugieren que la

ribavirina es eficaz y debe administrarse. No hay vacunas recomendadas para el ser humano ni para los animales.

### ■ FIEBRE HEMORRÁGICA CON SÍNDROME RENAL

Esta enfermedad, la primera que se ha identificado como HF, está muy extendida por toda Europa y Asia; los principales virus causales y sus reservorios en los roedores de esos dos continentes son el virus de Puumala (topillo rojo, *Clethrionomys glareolus*) y el virus de Hantaan (ratón silvestre listado, *Apodemus agrarius*), respectivamente. Hay otros posibles virus causales, como el virus Dobrava (ratón silvestre de cuello amarillo, *A. flavicollis*), que produce una HF grave con síndrome renal en los Balcanes. El virus de Seúl se asocia con la rata común o de alcantarilla, *Rattus norvegicus*, extendida por todo el mundo gracias a las migraciones de este roedor; produce una HF leve o moderada con nefropatía en Asia, pero en muchas zonas del mundo ha sido difícil reconocer los casos de infección humana. La mayor parte de los casos se produce entre la población rural y en los turistas; la excepción es la enfermedad de Seúl, que puede adquirirse en el medio urbano o rural o a partir de colonias de ratas de laboratorio contaminadas. La clásica enfermedad de Hantaan propia de Corea (HF coreana) o de la China rural (HF epidémica) es más frecuente en primavera y otoño y está relacionada con la magnitud de la infestación por ratas y con las prácticas agrícolas. El ser humano se contagia sobre todo a través de aerosoles de orina de los roedores, aunque el virus se encuentra también en la saliva y las heces. Los pacientes infectados por hantavirus no son contagiosos. En la actualidad, la HF con nefropatía es la forma más importante de fiebre hemorrágica y en Asia existen más de 100 000 casos anuales de formas graves de la enfermedad y miles de infecciones más leves debidas al virus de Puumala.

Los casos más graves de HF con nefropatía debidos al virus de Hantaan evolucionan en etapas identificables: la fase febril, con mialgias, que dura entre tres a cuatro días; una fase de hipotensión que suele asociarse con choque y que dura desde pocas horas hasta 48 h; la fase oligúrica, con insuficiencia renal que evoluciona en tres a 10 días; y la fase poliúrica, que se acompaña de diuresis abundante e hipostenuria.

La *fase febril* comienza con fiebre de aparición brusca, cefalea, mialgias intensas, sed, anorexia y, con frecuencia, náusea y vómito. A menudo hay fotofobia, dolor retroorbital y con los movimientos oculares; cuando se inflaman los cuerpos ciliares puede haber visión borrosa. El eritema facial, del área del escote del cuello y de la espalda es característico, como en la congestión faríngea, el edema periorbitario y las sufusiones conjuntivales. Con frecuencia aparecen petequias en las zonas de presión, las conjuntivas y las axilas. La presencia de dolor de espalda e hipersensibilidad con la percusión del ángulo costovertebral reflejan edema retroperitoneal masivo. Los datos de laboratorio muestran la presencia de coagulación intravascular diseminada leve o moderada. Otros hallazgos son proteinuria y un sedimento urinario activo.

La *fase de hipotensión* va precedida de un descenso de la presión arterial y, a veces, de choque. La bradicardia relativa, típica de la fase febril, es sustituida por taquicardia. Hay una gran activación de las cininas. La elevación del hematócrito indica un escape capilar creciente. Aparece leucocitosis con desviación a la izquierda seguida de trombocitopenia. En la circulación se encuentran linfocitos atípicos que en realidad son células CD8+ activadas y en menor grado células T CD4+. Hay una intensa proteinuria y la densidad urinaria desciende hasta 1.010. El riñón muestra una circulación congestiva y afectada por alteraciones circulatorias locales y generales que causan necrosis de los túbulos, sobre todo en la unión corticomedular, seguida de oliguria.

Durante la *fase oligúrica* prosigue la tendencia hemorrágica, probablemente debida en gran parte a los defectos hemorrágicos de la insuficiencia renal. La fase oligúrica dura de tres a 10 días antes de que se recupere la función renal y comience la *fase poliúrica*, que lleva consigo un peligro de deshidratación y de alteraciones electrolíticas.

Los casos leves de HF con síndrome renal pueden ser mucho menos estereotipados. Sus manifestaciones pueden consistir únicamente en fiebre, trastornos digestivos y oliguria transitoria seguida de hipostenuria.

La HF con síndrome renal debe sospecharse en los pacientes expuestos a contactos rurales en un área endémica. El diagnóstico inmediato de la enfermedad permite la hospitalización rápida y el inicio de un tratamiento expectante del choque y de la insuficiencia renal. Los paráme-



tros de laboratorio que tienen utilidad son la leucocitosis, que puede alcanzar magnitudes leucemoides y que se asocia con desviación a la izquierda, trombocitopenia y proteinuria. Los pilares básicos del tratamiento son las medidas para combatir el choque, el empleo de vasopresores, el goteo moderado de soluciones cristaloides, el empleo de seroalbúmina humana por vía intravenosa y el tratamiento de la insuficiencia renal mediante diálisis rápida siguiendo las indicaciones habituales. La hidratación puede desencadenar edema pulmonar y es preciso evitar la hipertensión por la posibilidad de una hemorragia intracranial. La morbilidad y mortalidad de los casos graves han disminuido gracias al empleo de ribavirina por vía intravenosa, siempre que el tratamiento comience en los cuatro primeros días de la enfermedad. La tasa de mortalidad puede ser de hasta 15% en los casos no diagnosticados, pero con un tratamiento correcto debería ser <5%. No se han establecido con claridad las posibles secuelas, pero en Estados Unidos existe una correlación entre la insuficiencia renal hipertensiva crónica y la presencia de anticuerpos contra el virus de Seúl.

La infección por el virus de Puumala, la causa más frecuente de HF con síndrome renal en Europa, produce un cuadro clínico mucho más atenuado, pero con las mismas manifestaciones generales. Se le puede designar con su primitivo nombre de *nefropatía epidémica*. Sólo en 10% de los casos existen manifestaciones hemorrágicas, se observa hipotensión arterial más que choque y la oliguria sólo aparece en cerca de la mitad de los pacientes. Los signos dominantes suelen ser fiebre, dolor abdominal, proteinuria, oliguria ligera y, a veces, visión borrosa o glaucoma, seguidos de poliuria e hipostenuria durante la recuperación. La mortalidad es <1%.

El diagnóstico se establece con facilidad por detección de IgM con la técnica de ELISA, que debe ser positiva en el momento de la hospitalización o en las 24 a 48 h siguientes. Es difícil aislar el virus, pero el análisis de RT-PCR de un coágulo de sangre recogida al comienzo de la enfermedad o de los tejidos obtenidos en la necropsia es positivo. Esa prueba sólo se realiza si se necesita el diagnóstico definitivo de la especie viral infecciosa y si se plantean dudas respecto a la epidemiología molecular.

### ■ SÍNDROME PULMONAR POR HANTAVIRUS

El síndrome pulmonar por hantavirus fue descubierto en 1993, pero su diagnóstico retrospectivo por métodos inmunohistoquímicos (1978) y por pruebas serológicas (1959) apoya la idea de que se trata de un descubrimiento reciente y no de una enfermedad nueva. Los virus causales son hantavirus de una línea filogenética especial que se asocian con la subfamilia de roedores Sigmodontinae. El virus Sin Nombre infecta crónicamente al ratón *Peromyscus maniculatus* y en Estados Unidos es el virus más importante que provoca el síndrome pulmonar por hantavirus. En los estados del sur, la enfermedad también está causada por una variedad de este virus aislado en el ratón de patas blancas (*Peromyscus leucopus*), por el virus del Black Creek Canal (*Sigmodon hispidus*, la rata del algodón) y por el virus Bayou (*Oryzomys palustris*, la rata del arroz). Ciertos virus, como por ejemplo el de los Andes, provocan la enfermedad en Sudamérica, pero el virus de los Andes se diferencia de los demás hantavirus en que se le ha atribuido una infección directa de persona a persona.

Esta enfermedad está ligada a la exposición a roedores y afecta en particular a los campesinos alojados en viviendas accesibles a los roedores o a quienes realizan tareas expuestas al contacto con estos animales. Cada especie de roedor tiene sus propios hábitos; el ratón del género *Peromyscus* (en particular la especie *Leucopus*), por ejemplo, acostumbra vivir en las habitaciones ocupadas por el ser humano o en sus inmediaciones.

La enfermedad comienza con unos pródromos que duran alrededor de tres o cuatro días (intervalo de uno a 11 días) consistentes en fiebre, mialgias, malestar y trastornos digestivos frecuentes como náusea, vómito y dolor abdominal. A menudo se producen mareos y en ocasiones aparece vértigo. Algunas veces, los síntomas prodrómicos intensos obligan a acudir al médico, pero es más frecuente que los pacientes acudan a consulta al comenzar la fase pulmonar. Por lo general hay un ligero descenso de la presión arterial, taquicardia, taquipnea, hipoxemia ligera y signos radiográficos precoces de edema pulmonar. La exploración física del tórax suele revelar una cantidad sorprendentemente esca-

sa de hallazgos. Los signos cutáneos y conjuntivales de la afectación vascular que se observan en otras formas de HF no aparecen en este proceso. En las horas siguientes, la descompensación puede agravarse con rapidez hasta producir una hipoxemia intensa acompañada de insuficiencia respiratoria. La mayoría de los individuos que siguen vivos a las 48 h de la hospitalización pueden ser desintubados y dados de alta al cabo de unos días sin ninguna secuela evidente.

Es esencial administrar el tratamiento en las primeras horas que siguen al comienzo de la enfermedad. El objetivo es impedir que la hipoxemia se acentúe mediante la oxigenoterapia y, si es preciso, con la intubación y otras maniobras de ayuda intensiva de la respiración. Durante esta fase, la hipotensión y el choque, acompañados de un hematócrito en ascenso, invitan a la administración generosa de líquidos, si bien esta medida debe aplicarse con mucha precaución. Debido al bajo gasto cardíaco y al aumento de la permeabilidad vascular en el pulmón, el choque debe tratarse de forma expectante con vasopresores y goteo discreto de líquidos controlados por la presión de enclavamiento capilar pulmonar. Los casos leves pueden tratarse con vigilancia frecuente y oxigenoterapia sin intubación, aunque muchos casos requieren la intubación para tratar la hipoxemia y además presentan choque. La mortalidad con un tratamiento correcto sigue situándose alrededor de 30 a 40%.

El antivírico ribavirina inhibe el virus *in vitro* y se están realizando ensayos clínicos para comprobar su eficacia, pero no ha sido de mucha utilidad en los pacientes de un estudio abierto.

Durante la fase prodrómica, el diagnóstico diferencial de la infección pulmonar por hantavirus es difícil, pero cuando el paciente acude a consulta o en las 24 h siguientes, se ha hecho evidente una serie de manifestaciones clínicas que ayuda a establecer el diagnóstico. Al inicio no suele haber tos, pero puede aparecer después. En la radiografía de tórax es evidente el edema intersticial. Más adelante se observa edema alveolar bilateral junto con un corazón de tamaño normal; en ocasiones el edema al principio es unilateral. A menudo existen derrames pleurales visibles. Casi siempre hay trombocitopenia, linfocitos atípicos circulantes y desviación a la izquierda acompañados a menudo de leucocitosis. También debe buscarse la existencia de hemoconcentración, proteinuria e hipoalbuminemia. Casi siempre hay trombocitopenia y la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial es la regla, pero sólo se encuentran manifestaciones clínicas de coagulopatía o datos de laboratorio de coagulación intravascular diseminada en una pequeña proporción de los casos, por lo general en los enfermos graves. Estos pacientes también tienen acidosis y valores séricos de lactato elevados. Las pruebas de función renal suelen dar valores ligeramente elevados, pero los sujetos graves con frecuencia tienen cifras muy altas de creatinina sérica; algunos virus distintos de los virus Sin Nombre se han asociado con una mayor afectación renal, pero hay pocos casos estudiados. El diagnóstico diferencial debe establecerse con procesos abdominales quirúrgicos y con pielonefritis, así como con rickettsiosis, septicemia, meningococemia, peste, tularemia, influenza y fiebre recurrente.

Lo más adecuado es realizar el diagnóstico específico mediante la detección de IgM en el suero durante la fase aguda de la enfermedad, que ha dado resultados positivos incluso en la fase prodrómica. Las pruebas que utilizan un antígeno del virus Sin Nombre detectan los hantavirus afines causantes del síndrome pulmonar en el continente americano. En ocasiones, ciertos virus heterólogos reaccionan solamente en la ELISA para IgG, pero este hecho es muy sospechoso, dada la baja seroprevalencia de estos virus en la población normal. El análisis de RT-PCR suele ser positivo cuando se usa en las muestras de sangre tomadas en los siete a nueve primeros días de la enfermedad o las muestras de tejidos; esta prueba sirve para identificar al virus infectante en áreas situadas fuera de los límites de las viviendas donde habita el ratón ciervo y en los casos atípicos.

### ■ FIEBRE AMARILLA

El virus de la fiebre amarilla ha causado epidemias importantes en el continente americano, África y Europa antes de que el descubrimiento de la transmisión del mosquito en 1900 permitiera luchar contra los ataques de su vector, *A. aegypti*, en el medio urbano. Sólo entonces se supo que también existía un ciclo selvático en África en el que participaban el mosquito *Aedes* y los monos y que la colonización del Nuevo

Mundo por *A. aegypti*, originario de África, había hecho que la fiebre amarilla apareciera en las ciudades y que se consolidara un ciclo selvático independiente de fiebre amarilla en las junglas americanas en el que participan los mosquitos *Haemagogus* y los monos del Nuevo Mundo en las junglas americanas. En la actualidad, el contagio urbano de la fiebre amarilla sólo ocurre en algunas ciudades de África, pero también es una amenaza en las grandes ciudades de Sudamérica, donde se ha producido una nueva infestación de *A. aegypti* y es frecuente la transmisión del dengue por ese mismo mosquito. Todavía en 1905 hubo en Nueva Orleans más de 3 000 casos de fiebre amarilla con 452 muertes. Pese a la existencia de una vacuna inocua y muy eficaz, cada año aparecen en Sudamérica varios cientos de casos de fiebre amarilla selvática y en África se cuentan por miles los casos anuales de fiebre amarilla urbana y selvática.

La fiebre amarilla es una HF típica que se acompaña de necrosis hepática importante. Tras una fase de viremia, que dura tres o cuatro días, aparece un periodo de "intoxicación" que, en los casos graves, se manifiesta por la característica ictericia con hemorragias, vómito negro, anuria y delirio terminal, posiblemente relacionados en parte con la intensa afectación hepática. Los recuentos leucocíticos pueden ser normales o bajos y a menudo se elevan en las fases terminales. Suele observarse albuminuria, que a veces es intensa; conforme aparece la insuficiencia renal en los casos graves o terminales, se eleva proporcionalmente la concentración del nitrógeno ureico en sangre. Las alteraciones que se detectan en las pruebas de función hepática oscilan entre una moderada elevación de la AST en los casos leves y un intenso deterioro de la misma.

La fiebre amarilla del medio urbano puede evitarse combatiendo *A. aegypti*. La persistencia del ciclo selvático obliga a vacunar a todos los visitantes que viajan a zonas donde es posible la transmisión. Con pocas excepciones, que se dan sobre todo en los ancianos y en los niños, las reacciones a la vacuna son mínimas; la inmunidad aparece en un plazo de 10 días y dura al menos 10 años. La alergia al huevo exige precaución al administrar la vacuna. Aunque no se han registrado efectos peligrosos de la vacuna sobre el feto, las embarazadas sólo deben ser inmunizadas si se sabe con certeza que están en riesgo de adquirir la fiebre amarilla. Como la vacunación se ha asociado con varios casos de encefalitis en niños <6 meses, su aplicación debe demorarse hasta los 12 meses de edad, salvo que exista un riesgo de exposición muy alto. Se han notificado reacciones adversas raras, graves, que afectan múltiples órganos (a veces letales) y que muestran predilección particular por ancianos; sin embargo, el número de fallecimientos de viajeros no vacunados, por fiebre amarilla, rebasa al de acontecidos por la vacunación y hay que aplicar normas liberales de vacunación en viajeros que acuden a zonas afectadas. Es posible encontrar información oportuna acerca de los cambios en la distribución de la fiebre amarilla y de los requerimientos de vacunación en los *Centers for Disease Control and Prevention* ([wwwnc.cdc.gov/travel](http://wwwnc.cdc.gov/travel)).

### ■ FIEBRE HEMORRÁGICA DEL DENGUE/ SÍNDROME DEL CHOQUE DEL DENGUE

En el decenio de 1950 se registró un síndrome de HF en los niños de Filipinas y del sureste de Asia que pronto se asoció con las infecciones por el virus del dengue, en particular las que se producían en el contexto de una exposición previa a otro serotipo. La protección transitoria heterotípica que sigue a la infección por el virus del dengue es sustituida al cabo de unas semanas por la posibilidad de desarrollar una infección heterotípica que da lugar a la fiebre del dengue típica (véase antes en este capítulo), o con escasa frecuencia, a una enfermedad más intensa (DHF/DSS secundaria). En casos poco frecuentes, las infecciones primarias por el virus del dengue producen un síndrome de HF, pero se sabe mucho menos sobre la patogenia de estos casos. En los últimos 20 años, *A. aegypti* ha vuelto a invadir Latinoamérica y otras regiones y los frecuentes viajes de los sujetos infectados han provocado que se introduzcan en Estados Unidos muchas cepas del virus del dengue procedentes de numerosas zonas geográficas. De ahí que el patrón de transmisión hiperendémica de muchos serotipos del dengue se haya establecido ya en el continente americano y en el Caribe y haya provocado también allí la reaparición de la DHF/DSS como un problema importante. Cada año aparecen millones de infecciones del dengue y muchos millares de casos de DHF/DSS. Es poco probable que entre los ciudadanos de Estados

Unidos se observe el síndrome grave, dado que hay pocos niños con anticuerpos del dengue que puedan desencadenar una cascada patogénica cuando se adquiere una segunda infección.

La infección de los macrófagos/monocitos es esencial en la patogenia de la fiebre del dengue y en el origen de la DHF/DSS. La infección previa por un serotipo heterólogo del virus del dengue puede inducir la formación de anticuerpos antivirales desprovistos de un papel protector que, a pesar de todo, se unen a la superficie del virión y tras su interacción con el receptor Fc dirigen a los virus del dengue secundarios hacia las células susceptibles, originando una infección potenciada. El hospedador también está sensibilizado ante una respuesta secundaria de anticuerpos cuando se liberan los antígenos virales y la formación de inmunocomplejos induce la activación de la vía clásica del complemento, con los consiguientes efectos inflamatorios. Las reacciones cruzadas en las células T inducen la liberación de citocinas con actividad fisiológica, como el interferón gamma y el factor de necrosis tumoral alfa. La inducción de la permeabilidad vascular y del choque depende de muchos factores, como los siguientes:

1. *Aparición de anticuerpos potenciadores no neutralizantes.* En los lactantes menores de nueve meses pueden encontrarse anticuerpos maternos que atravesaron la placenta o en los individuos mayores puede haber anticuerpos que se formaron al producirse con anterioridad una infección heteróloga del dengue. La reacción de las células T también está íntimamente involucrada.
2. *Edad.* La predisposición a la DHF/DSS desciende en forma considerable pasados los 12 años de edad.
3. *Género.* Las mujeres enferman con más frecuencia que los varones.
4. *Raza.* Los sujetos de raza caucásica se ven afectados más a menudo que los de raza negra.
5. *Estado de nutrición.* La desnutrición ejerce un papel protector.
6. *Secuencia de la infección.* Por ejemplo, el serotipo 1 seguido del serotipo 2 es más peligroso que el serotipo 4 seguido del serotipo 2.
7. *Serotipo infectante.* El serotipo 2 parece ser más peligroso que los demás serotipos.

Además, existe una variación considerable entre las cepas de un determinado serotipo, siendo las cepas del serotipo 2 del sureste de Asia las que tienen más posibilidades de causar la DHF/DSS.

La HF del dengue se diagnostica detectando la tendencia hemorrágica (prueba del torniquete, petequias) o la existencia de hemorragias manifiestas sin que haya procesos subyacentes, como lesiones gastrointestinales previas. El síndrome del choque del dengue, que suele asociarse con signos hemorrágicos, es mucho más grave y es el resultado del aumento de la permeabilidad vascular que provoca el choque. En la DHF/DSS leve aparecen agitación, letargo, trombocitopenia (<100 000/ $\mu$ l) y hemoconcentración dos a cinco días después del comienzo de la fiebre típica del dengue, a menudo en el momento que cede la fiebre. El exantema maculopapuloso que muchas veces aparece en el dengue también puede verse en la DHF/DSS. En los casos más graves es evidente un choque manifiesto, con baja presión diferencial, cianosis, hepatomegalia, derrames pleurales, ascitis y, en algunos casos graves, equimosis y hemorragias digestivas. El periodo de choque dura sólo uno o dos días y la mayoría de los pacientes responde en seguida a una vigilancia estrecha con oxigenoterapia y administración de soluciones cristaloides o, en casos graves, de coloides. Se han publicado tasas de mortalidad muy variables de acuerdo con la verificación de los casos y la calidad del tratamiento; no obstante, la mayoría de los enfermos con DHF/DSS responden bien a las medidas de mantenimiento y la mortalidad total en un centro con experiencia en enfermedades tropicales es probablemente de tan sólo 1 por ciento.

El diagnóstico virológico puede establecerse mediante los métodos habituales, aunque las infecciones repetidas por flavivirus despiertan una respuesta inmunitaria amplia frente a varios miembros del grupo y esta situación puede favorecer la ausencia de especificidad de la respuesta inmunitaria manifestada por la IgM y la IgG frente al virus. Se puede buscar una respuesta de anticuerpos secundaria con pruebas de detección de diversos antígenos de los flavivirus y demostrar así el amplio espectro característico de la reactividad.

La clave para combatir el dengue y la DHF/DSS es la lucha contra *A. aegypti*, lo que también reduce el riesgo de circulación de los virus de la fiebre amarilla urbana y de chicunguña. Los esfuerzos realizados se

han visto obstaculizados porque en los depósitos de basura abundan las llantas no degradables y los envases de plástico de larga duración, por la resistencia a los insecticidas, la pobreza urbana y la incapacidad de las organizaciones de salud pública para movilizar a la población y conseguir que eliminen los sitios donde se reproducen los mosquitos. Las vacunas con virus vivos atenuados del dengue se encuentran en sus últimas fases de elaboración y ya se han obtenido resultados esperanzadores en las primeras pruebas. Será preciso comprobar en las áreas endémicas si las vacunas son capaces de proporcionar una inmunidad inocua y duradera frente a un proceso inmunopatológico como la DHF/DSS, pero se confía en que la vacunación reducirá los contagios a niveles insignificantes.

### ■ ENFERMEDAD DEL BOSQUE DE KYASANUR Y FIEBRE HEMORRÁGICA DE OMSK

El virus del Bosque de Kyasanur y el virus de la HF de Omsk están restringidos desde el punto de vista geográfico, son flavivirus transmitidos por garrapatas que provocan un síndrome de HF viral durante una ola de viremia y que también pueden entrar al SNC para provocar encefalitis viral subsecuente (véase el apartado de encefalitis transmitida por garrapatas).

No hay tratamiento para estas infecciones, pero se ha utilizado una vacuna inactivada en India contra la enfermedad del bosque de Kyasanur. Se ha obtenido un virus aislado nuevo y relacionado en carniceros que presentaban HF en el Medio Oriente; se supone que hay más agentes en este grupo.

### ■ FIEBRE HEMORRÁGICA POR FILOVIRUS

Véase el capítulo 197.

### LECTURAS ADICIONALES

BRACKNEY MM et al: Epidemiology of Colorado tick fever in Montana, Utah, and Wyoming, 1995–2003. *Vector Borne Zoonotic Dis* 10:381, 2010

BRUNO P et al: The protean manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome. A retrospective review of 26 cases from Korea. *Ann Intern Med* 113:385, 1990

CALISHER CH: Medically important arboviruses of the United States and Canada. *Clin Microbiol Rev* 7:89, 1994

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Update: Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever—United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 44:475, 1995 ([www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00038033.htm](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00038033.htm))

DAVIS LE et al: North American encephalitis arboviruses. *Neurol Clin* 26:727, 2008

DEPAQUIT J et al: Arthropod-borne viruses transmitted by phlebotomine sandflies in Europe: A review. *Euro Surveill* 15:19507, 2010

DERESIEWICZ RL et al: Clinical and neuroradiographic manifestations of eastern equine encephalitis. *N Engl J Med* 336:1867, 1997

ENRIA D et al: Arenaviruses, in *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens, & Practice*, RL Guerrant et al (eds). New York, Saunders, 1999, pp 1189–1212

JONSSON CB et al: A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clin Microbiol Rev* 23:412, 2010

PETERS CJ, KHAN AS: Hantavirus pulmonary syndrome: The new American hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis* 34:1224, 2002

PETERSON LR, HAYES EB: West Nile virus in the Americas. *Med Clin North Am* 92:1307, 2008

RIVAS F et al: Epidemic Venezuelan equine encephalitis in La Guajira, Colombia, 1995. *J Infect Dis* 175:828, 1997

SIMPSON SQ et al: Hantavirus pulmonary syndrome. *Infect Dis Clin North Am* 24:159, 2010

SOLOMON SR, VAUGHN DW: Pathogenesis and clinical features of Japanese encephalitis and West Nile virus infections. *Curr Top Microbiol Immunol* 267:171, 2002

WURTZ R, PALEOLOGOS N: La Crosse encephalitis presenting like herpes simplex encephalitis in an immunocompromised adult. *Clin Infect Dis* 31:1113, 2000

# CAPÍTULO 197

## Virus de Marburgo y del Ébola

Clarence J. Peters

### ■ DEFINICIÓN

Los virus de Marburgo y del Ébola producen una enfermedad febril generalizada y aguda que causa una gran mortalidad. Esta entidad se caracteriza por un comienzo brusco con cefalea, mialgias, fiebre que evoluciona a postración, erupción cutánea y con frecuencia manifestaciones hemorrágicas. Las epidemias suelen empezar en un único caso adquirido a partir de un reservorio desconocido en la naturaleza y se propagan fundamentalmente por contacto estrecho con los enfermos o sus líquidos corporales, en casa o en el hospital.

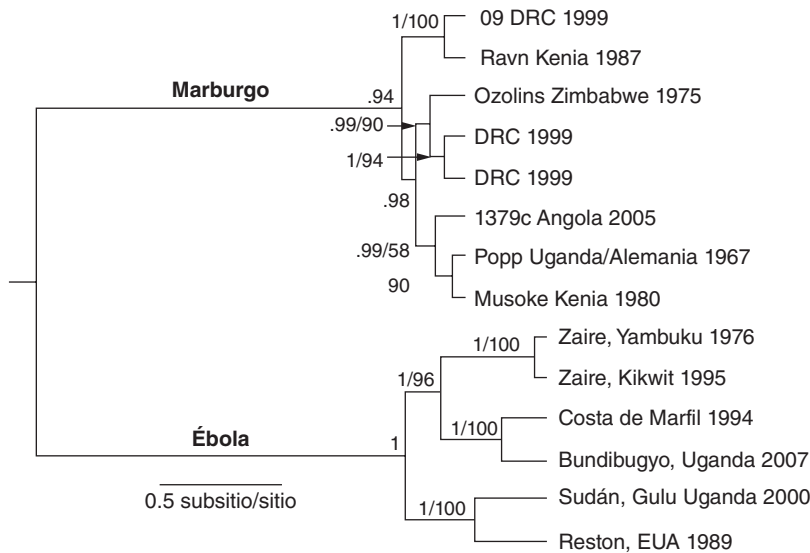
### ■ ETIOLOGÍA

La familia Filoviridae (fig. 197-1) comprende dos virus con diferencias antigénicas y genéticas: el virus de Marburgo (*Marburgvirus*) y el virus del Ébola (*Ebolavirus*). El virus del Ébola posee cuatro subtipos fáciles

de distinguir, conocidos por el lugar donde fueron identificados por primera vez (Zaire, Sudán, Costa de Marfil, Bundibugyo y Reston). A excepción del virus de Reston, los miembros de la familia Filoviridae son virus africanos capaces de provocar una enfermedad grave y a menudo letal en el ser humano (figs. 197-2 y 197-3). El virus de Reston, que ha sido exportado desde Filipinas en varias ocasiones, ha causado infecciones letales en monos, pero sólo ha producido infecciones subclínicas en el hombre. Los diferentes aislamientos de los cuatro subtipos del Ébola realizados a lo largo del tiempo y del espacio muestran una notable conservación de su secuencia, dato que indica una importante estabilidad genética en su nicho selectivo.

Las partículas típicas del filovirus contienen un único RNA monocatenario de polaridad negativa y lineal, dispuesto en una nucleocápside helicoidal. Los viriones tienen una longitud de 790 a 970 nm y también pueden presentarse en forma alargada y retorcida (fig. 197-4). La cubierta lipídica los hace sensibles a los disolventes de grasas y a los detergentes habituales. Los virus se destruyen en gran medida por el calor (30 min a 60°C) y por la acidez, pero pueden persistir durante semanas en la sangre a temperatura ambiental. La glucoproteína se autoensambla para formar las excrescencias superficiales del virión, a las que se atribuye ser las mediadoras de la unión a las células y la fusión. El gran contenido en azúcares de estas glucoproteínas puede contribuir a los niveles más bien escasos de anticuerpos neutralizantes que poseen los individuos afectados. Una forma menor de la glucoproteína, que porta muchos de sus determinantes antigénicos, es la producida por las células infectadas *in vitro* y se encuentra en la circulación de los enfer-





**Figura 197-1** Árbol filogenético de los filovirus. Se observa que los *Marburgvirus* y *Ebolavirus* constituyen dos géneros distintos. El género *Ebolavirus* incluye cinco especies distintas. Obsérvese que los virus Yambuku y Kikwit Zaire son casi idénticos, no obstante las epidemias que causaron ocurrieron con diferencia de dos décadas y cientos de kilómetros. Casi cada región del genoma de los virus secuenciados a partir de esas dos epidemias es idéntica. Este patrón resulta típico tras introducciones únicas seguidas por transmisión de humano a humano mediante el uso de agujas o contacto estrecho en un hospital africano. En la rama del árbol a la que pertenece el *Marburgvirus*, existe un clado principal y un grupo con divergencia discreta al que caracteriza el aislamiento Ravn de 1987 en Kenia. Todos los virus derivados del brote principal ocurrido en Angola en el 2005 se encuentran representados por un solo microorganismo porque las secuencias detectadas en esta epidemia de transmisión entre seres humanos eran casi idénticas. Sin embargo, en el brote ocurrido en la República Democrática del Congo (DRC, *Democratic Republic of the Congo*) en 1999 y que produjo infecciones independientes múltiples tras el ingreso a cuevas, se representan dos virus de filogenia con diferencias discretas que se muestran al interior de un grupo principal, y existe incluso otro virus dentro del subgrupo Ravn. Estas secuencias se seleccionaron a partir de cientos que se determinaron en los U.S. *Centers for Disease Control and Prevention* y otros laboratorios. (Adaptada de Peters, 2010.)

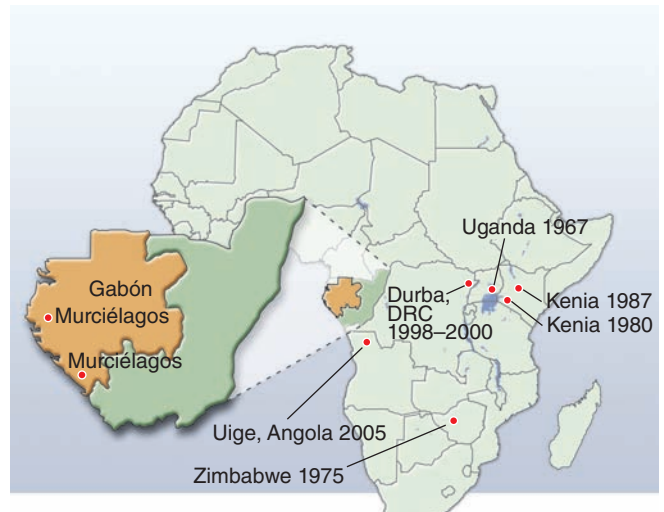
mos humanos; se ha pensado que esta proteína soluble circulante puede suprimir la respuesta inmunitaria a la proteína de la superficie del virión o bloquear los mecanismos efectores antivirales. Tanto el virus de Marburgo como del Ébola tienen un nivel de bioseguridad de 4 debido a su gran tasa de mortalidad y la infecciosidad de los aerosoles.

**■ EPIDEMIOLOGÍA**

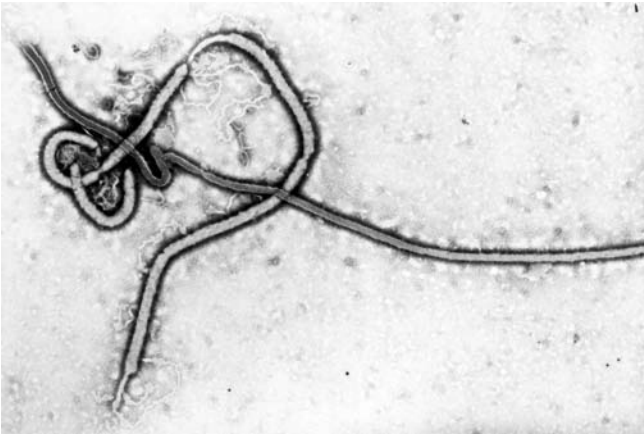
El virus de Marburgo fue identificado por primera vez en Alemania en 1967. Se aisló en el personal de laboratorio expuesto a los monos verdes de África (*Cercopithecus aethiops*) que habían sido importados de Uganda. De los 25 casos de infección primaria por el virus de Marburgo adquiridos de los monos, siete fallecieron. Los seis casos secundarios parece que estuvieron relacionados con un contacto estrecho o con una exposición parenteral. Se comprobó también un caso secundario de contagio a la esposa de un paciente. El virus de Marburgo se encontró en el semen del paciente original a pesar de tener anticuerpos circulantes. Se han publicado casos aislados de infección por este virus que han afectado a personas del este y el sur de África. Después, en 1999 se demostró la transmisión repetida del virus de Marburgo a los trabajadores de una mina de oro del este de la República Democrática del Congo. La diseminación secundaria del virus en las familias de los pacientes fue más amplia de lo señalado con anterioridad, con similitud al virus del Ébola, lo que resalta la importancia de la higiene y de los cuidados de barrera en la epidemiología de estos virus africanos. Finalmente, en 2004 y 2005 en Angola se produjo una epidemia alarmante y masiva por virus de Marburgo donde hubo más de 250 casos. Los signos epidemiológicos fueron similares a los de la epidemia por virus del Ébola descritos más adelante y el índice de letalidad fue de 90%. Esta cifra elevada quizá dependió en parte de la situación inadecuada que privaba en hospita-



**Figura 197-2** Izquierda: Sitios geográficos en que se han identificado especies de *Ebolavirus*, que se representan con puntos (amarillo, Zaire; verde, Sudán; rojo, Costa de Marfil; negro, Bundibugyo), dentro o en adyacencia a la selva primaria o secundaria del África central. Incluso el *Ebolavirus* de Costa de Marfil se aisló en la reserva de la selva Tai. Derecha: Mapa amplificado de Uganda que muestra la zona a lo largo de la frontera de la República Democrática del Congo (DRC, *Democratic Republic of Congo*, antes Zaire) donde se identificó la especie más reciente de *Ebolavirus*, Bundibugyo. Bundibugyo y el pueblo cercano Kikyo, que también fue afectado por esta epidemia, son destinos turísticos cercanos a la capital de Kampala, en Uganda. (Adaptado de Peters, 2010.)



**Figura 197-3** Mapas del continente africano y Gabón (con la República del Congo en colindancia) que muestran las regiones geográficas en que se identificaron *Marburgvirus*. Los puntos rojos indican un caso o una epidemia. Uige, en Angola, es el sitio en que ocurrió la epidemia más grande por virus de Marburgo (252 casos; tasa de mortalidad, 90%). Las cepas de Angola tienen una diferencia de nucleótidos de entre 0 y 0.07% (fig. 197-1). El brote de Durba duró tres años y se caracterizó por introducciones múltiples del virus a varones que ingresaban a una mina subterránea. Se detectaron nueve linajes distintos, de los cuales uno pertenecía al linaje Ravn, más bien distante (21%). Los puntos rojos en el mapa de Gabón indican la detección del virus en murciélagos, mediante PCR. (Adaptada de Peters, 2010.)



**Figura 197-4 Viriones del Ébola:** material diagnóstico obtenido del primer paso en células Vero, de una muestra de sangre de un enfermo. Algunos de los viriones filamentosos (no teñidos) se fusionaron extremo con extremo y así surgió una imagen de “espaguetis entrelazados”. La imagen en cuestión se obtuvo del primer aislamiento y visualización del virus del Ébola en 1970. (Por cortesía de Fredrick A. Murphy, MD, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas.)

les africanos; sin embargo, el virus aislado en la epidemia fue un poco diferente en su filogenética de otras cepas conocidas, y tuvo una mayor virulencia en primates.

El virus del Ébola apareció por primera vez en 1976, cuando causó epidemias simultáneas de fiebre hemorrágica grave en Zaire y Sudán (550 casos en seres humanos). En ambos lugares se aisló el virus del Ébola. Más adelante se demostró que diferentes subtipos del virus se acompañaban de una mortalidad de 90 y 50%, respectivamente. Las dos epidemias se asociaron con la transmisión entre personas (en especial en hospitales) y al empleo de agujas y jeringas no esterilizadas, una práctica común en los hospitales de los países en vías de desarrollo. Ambas epidemias fueron extinguiéndose al cerrar las clínicas y cuando las poblaciones de la zona epidémica rehuyeron cada vez más a las personas afectadas y evitaron las prácticas tradicionales de enterramiento.

Después de estar aparentemente inactivo durante casi 20 años, el virus del Ébola de Zaire reapareció en una nueva epidemia importante (317 casos) en la República Democrática del Congo en 1995 y en epidemias más pequeñas en Gabón de 1994 a 1996. La mortalidad fue elevada (88% de mortalidad), la transmisión a los cuidadores y a otras personas con un contacto directo con los líquidos corporales era frecuente y la mala higiene de los hospitales exacerbó la propagación. En la epidemia del Congo, un caso inicial fue infectado en Kikwit en enero de 1995. La epidemia permaneció latente hasta abril, cuando una intensa transmisión nosocomial obligó al cierre de los hospitales; finalmente se enviaron muestras al laboratorio para buscar el virus del Ébola y en pocas horas se obtuvieron resultados positivos. Se prestó ayuda internacional, que proporcionó instrucción sobre los métodos de aislamiento en enfermería y en los materiales; la transmisión nosocomial cesó, se reabrieron los hospitales y el último caso se declaró en junio de 1995.

En Gabón, entre los años de 1994 y 2003 se detectaron apariciones independientes del virus del Ébola (subtipo Zaire), todas ellas relacionadas con la exposición en la profundidad de la selva y la transmisión familiar y nosocomial posterior. En ocasiones se documentaron muertes entre los primates no humanos y la infección por el virus del Ébola se confirmó cuando menos en algunos ejemplares. En un episodio de 1996, un médico expuesto a pacientes infectados por el virus del Ébola viajó a Sudáfrica presentando fiebre; una enfermera que asistió a una venotomía realizada en el médico en cuestión contrajo fiebre hemorrágica por este virus y murió a pesar de los cuidados intensivos. El paciente inicial fue identificado retrospectivamente por los anticuerpos séricos y el aislamiento del virus a partir del semen. No se identificaron más casos en la atención de “pacientes” primarios o secundarios, ni hubo casos secundarios después de la atención de un paciente afectado por virus del Ébola de Costa de Marfil, que regresó a Suiza y que no parecía estar afectado. Por tanto, el transporte a distancia del virus del Ébola es un riesgo confirmado y la transmisión nosocomial es posible aun en condiciones higiénicas adecuadas.

Después de los primeros casos documentados, en 1976, surgió en Uganda un brote de enfermedad producida por el subtipo Sudán en el periodo de 2000 a 2001, que causó la muerte de 224 (53%) de 425 pacientes que eran casos sospechosos.

El virus del Ébola Reston se observó por primera vez en Estados Unidos en 1989, cuando produjo una enfermedad letal muy contagiosa en macacos *cinomolgus* importados de las Filipinas y que se encontraban en cuarentena en Reston, Virginia, en espera de ser distribuidos a investigadores biomédicos. Ésta y otras apariciones del virus Reston se siguieron hasta un solo punto de exportación en Filipinas, pero no se había identificado alguna fuente natural sino hasta el descubrimiento de esta especie viral en cerdos filipinos. Se encontró evidencia serológica ocasional de infección en el humano, pero no se identificaron cuadros de enfermedad.

Los estudios epidemiológicos (entre los que se incluye una búsqueda específica en la epidemia Kikwit) no pudieron encontrar evidencia de que las partículas aéreas jugaran algún papel importante en la enfermedad en el ser humano. Esta falta de evidencia epidemiológica resulta sorprendente y parece entrar en conflicto con la clasificación de patógeno con nivel de bioseguridad 4 que tiene el virus (que se basa en gran medida en su capacidad infectante como aerosoles) y con las valoraciones formales de laboratorio que demuestran un grado alto de infectividad en el mono cuando se encuentran en aerosol. Los seres humanos enfermos en apariencia no suelen generar cantidades suficientes de aerosoles infectantes para constituir un riesgo importante para quienes les rodean.

Si bien se refieren muertes numerosas en chimpancés y gorilas (que en algunos casos incluso ponen en riesgo la conservación de estas especies), estos animales (al igual que el ser humano) parecen ser centinelas de la actividad del virus. La especulación en torno a los reservorios reales se centra en los murciélagos y existe evidencia preliminar que indica que éstos podrían ser de hecho reservorios de los filovirus. Esta evidencia incluye la detección de anticuerpos y productos de transcripción inversa de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) en murciélagos, los hallazgos epidemiológicos en las minas de oro subterráneas en Durba (DRC) en que se presentó transmisión del virus de Marburgo, y las asociaciones que se refieren de producción de anticuerpos en humanos tras la manipulación de murciélagos. El aislamiento reciente del virus de Marburgo en murciélagos egipcios de la fruta (*Rousettus aegyptiacus*) capturados en Uganda en regiones próximas a los casos de enfermedad en el humano da respaldo adicional a la sospecha de que los murciélagos son reservorios, pero la relación biológica precisa y el ciclo natural del virus aún deben dilucidarse.

## ■ PATOLOGÍA Y PATOGENIA

En humanos y en modelos animales, los virus del Ébola y de Marburgo se replican bien en casi todos los tipos celulares, entre otras, células endoteliales, macrófagos y células parenquimatosas de distintos órganos. En los macacos, la afectación más temprana (la del sistema fagocítico por células mononucleares) da pie al inicio del proceso patológico. En la enfermedad en el humano y en modelos en macacos, los mecanismos desencadenantes son la regulación positiva del factor hístico y la coagulación intravascular diseminada (DIC, *disseminated intravascular coagulation*). La multiplicación del virus se relaciona con necrosis celular tanto *in vivo* como *in vitro*. Algunos hallazgos significativos en la microscopia de luz incluyen la necrosis hepática con cuerpos de Councilman, las inclusiones intracelulares que guardan correlación con la acumulación extensa de nucleocápsides virales, la neumonitis intersticial, los nódulos cerebrales de glia y los infartos pequeños. En casos letales hay cantidades abundantes de antígenos y viriones, son abundantes en los fibroblastos, el intersticio y (en grado menor) en los anexos de la piel; es probable que se presente fuga a través de heridas pequeñas de la piel o quizá a través de las glándulas sudoríparas y, en caso de ocurrir, pudiera guardar correlación con el riesgo epidemiológico identificado de contacto estrecho con los pacientes y la manipulación de cadáveres. Las células inflamatorias no son prominentes, incluso en áreas con necrosis.

Además del daño directo que genera la infección viral, los pacientes a los que infecta el virus del Ébola (Zaire) muestran concentraciones circulantes altas de citocinas proinflamatorias, lo que se presume contribu-

ye a la gravedad de la enfermedad. De hecho, el virus interactúa de manera estrecha con el sistema celular de citocinas. Es resistente a los efectos antiviral del interferón  $\alpha$ , no obstante este mediador se induce con intensidad. La infección viral de las células endoteliales causa inhibición selectiva de la expresión de las moléculas clase I del complejo mayor de histocompatibilidad y bloquea la inducción de distintos genes por efecto de los interferones. Además, la expresión de glucoproteínas inhibe la de integrina  $\alpha V$ , efecto que conduce al desprendimiento y la muerte subsecuente de las células endoteliales *in vitro* y guarda correlación con la respuesta inflamatoria limitada que se evidencia en las lesiones.

La infección aguda se relaciona con concentraciones altas del virus circulante y de los antígenos virales. La mejoría clínica se observa una vez que los títulos virales bajan de manera concomitante al inicio de la respuesta inmunitaria específica contra el virus, que puede detectarse mediante ensayo de inmunoadsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) o pruebas de anticuerpos fluorescentes. En casos letales, suele existir poca evidencia de respuesta de anticuerpos y hay un agotamiento intenso del bazo y de los ganglios linfáticos. La amplificación del virus del Ébola Sudán mediante PCR muestra correlación entre las concentraciones del RNA viral en el suero y el riesgo de muerte. En apariencia, la recuperación está mediada por la respuesta inmunitaria celular: el plasma de la fase de convalecencia muestra una capacidad baja de neutralización del virus *in vitro* y carece de capacidad protectora tanto en el ser humano como en experimentos de transferencia pasiva en monos y cerdos de Guinea.

### ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Después de un periodo de incubación de siete a 10 días aproximadamente (mediana, tres a 16 días), los pacientes manifiestan de forma repentina fiebre, cefalea intensa, malestar, mialgias, náusea y vómito. A la fiebre se suma diarrea, a menudo grave, así como dolor torácico, acompañado de tos, postración y trastornos mentales. En los sujetos de piel clara y menos a menudo en las personas de raza negra, aparece alrededor del quinto al séptimo días un exantema maculopapuloso, seguido de descamación. Las hemorragias pueden aparecer alrededor de este momento y son evidentes en las mucosas y en la piel. En algunas epidemias, menos de la mitad de los pacientes sufrió hemorragia manifiesta y ésta faltaba incluso en algunos casos letales. Otros hallazgos son edema de la cara, cuello, escroto o de todos ellos; hepatomegalia, rubefacción, congestión de las conjuntivas y faringitis. A los 10 a 12 días desde el comienzo de la enfermedad, la fiebre sostenida puede ceder, con mejoría y finalmente la recuperación del paciente. El recrudescimiento de la fiebre puede relacionarse con sobreinfecciones bacterianas o con la posible persistencia localizada del virus. Se han descrito hepatitis, uveítis y orquitis tardías, con aislamiento del virus del semen o detección de sus productos mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) en las secreciones vaginales durante varias semanas.

### ■ DATOS DE LABORATORIO

La leucopenia es frecuente al comienzo; posteriormente aparece neutrofilia. Los recuentos de plaquetas descienden a menos de 50 000/ $\mu$ l y a veces muy por debajo de esta cifra. Puede haber datos de coagulación intravascular diseminada en los estudios de laboratorio, pero aún es tema de debate su importancia clínica y la necesidad de tratarla. Las concentraciones séricas de las aminotransferasas de alanina y de aspartato (en especial de esta última) se elevan progresivamente y en algunos casos se desarrolla ictericia. La amilasa sérica suele estar elevada y esta elevación puede estar relacionada con dolor abdominal que sugiere pancreatitis. La proteinuria es habitual; la disminución de la función renal es proporcional al estado de choque.

### ■ DIAGNÓSTICO

La mayoría de los pacientes con enfermedad aguda por virus del Ébola o de Marburgo tiene altas concentraciones de virus en la sangre. La detección del antígeno por ELISA es un método diagnóstico sensible y significativo. El aislamiento del virus y la RT-PCR son eficaces y en algunos casos proporcionan más sensibilidad. Los enfermos en recuperación desarrollan anticuerpos IgM e IgG que se detectan mejor por ELISA. La prueba de detección de anticuerpos mediante fluorescencia indirecta en sueros pareados constituye una herramienta diagnóstica

efectiva en casi todos los casos agudos, pero es en extremo desorientadora en los censos serológicos realizados en poblaciones abiertas para identificar la actividad del virus del Ébola. La PCR en tiempo real es en extremo útil para detectar la necesidad de cuarentena o la diseminación geográfica. Las biopsias cutáneas son muy útiles como adyuvantes para el diagnóstico *post mortem* de la infección por el virus del Ébola (y, en grado menor, el virus de Marburgo), por efecto de la presencia de cantidades altas de antígenos virales, el riesgo bajo relativo que implica la recolección de la muestra y puesto que no se requiere una red fría para la conservación de los tejidos fijados con formol.

## TRATAMIENTO Infecciones por virus de Marburgo y del Ébola

No se dispone de tratamiento específico contra los virus, y dada la afectación extensa producida por el mismo en los casos letales, el tratamiento de sostén podría no ser tan útil como se esperaba. Sin embargo, los estudios en monos *Rhesus* muestran que la supervivencia mejora en los animales tratados con un inhibidor del factor VIIa/factor hístico o con proteína C activada; este efecto demuestra la importancia de la DIC en la patogenia. Además, una intervención directa para evitar la multiplicación del virus con RNA pequeño de interferencia (*small interfering RNA*, siRNA) resulta efectiva en el macaco como profilaxia después de la exposición contra las especies Zaire con virulencia alta. El tratamiento intensivo del estado de choque debe tomar en consideración la posibilidad de fuga vascular en las circulaciones pulmonar y sistémica, así como de compromiso de la función miocárdica. El mecanismo de fusión a la membrana del virus del Ébola se asemeja al de los retrovirus, y la identificación de secuencias “de fusión” sugiere que podrían desarrollarse inhibidores de la entrada a la célula. A pesar de la capacidad de neutralización deficiente del suero policlonal de la fase de convalecencia, el despliegue en fagos del mRNA de inmunoglobulinas obtenido de la médula ósea en esa misma fase reveló la existencia de anticuerpos monoclonales que cuentan con capacidad de neutralización *in vitro* y median la protección en modelos de cobayos (pero, por desgracia, no en los modelos más sensibles en monos).

### ■ PROFILAXIS

No se dispone en la actualidad de alguna vacuna o un fármaco antiviral, pero las medidas de enfermería que recurren a métodos de barrera pueden reducir en gran medida la diseminación de los filovirus en los hospitales africanos a partir del caso índice y prevenir así las epidemias que causan estos virus y otros microorganismos. Se comprobó que un gen de una glucoproteína del Ébola que se transfiere por medio de un vector adenoviral tiene efecto protector en primates no humanos y se encuentra bajo estudio clínico de fase 1 en el humano. Una vacuna experimental del virus de la estomatitis vesiculosa protegió a los macacos que la recibieron antes y después de la infección por el virus del Ébola de Zaire.

### LECTURAS ADICIONALES

- FELDMANN H et al: Proceedings of an international symposium on filoviruses. *J Infect Dis* 196(Suppl 2), 2007 [whole issue]
- GEISBERT TW et al: Treatment of Ebola virus infection with a recombinant inhibitor of factor VIIa/tissue factor: A study in rhesus monkeys. *Lancet* 362:1953, 2003
- PETERS CJ: Filoviridae: Marburg and Ebola virus hemorrhagic fevers, in GL Mandell et al (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2010, pp 2259–2262
- , LEDUC JW: An introduction to Ebola: The virus and the disease. *J Infect Dis* 179(Suppl 1):ix, 1999
- SANCHEZ A et al: Analysis of human peripheral blood samples from fatal and nonfatal cases of Ebola (Sudan) hemorrhagic fever: Cellular responses, virus load, and nitric oxide levels. *J Virol* 78:10370, 2004
- TOWNER JS et al: *Marburgvirus* genomics and association with a large hemorrhagic fever outbreak in Angola. *J Virol* 80:6497, 2006



## CAPÍTULO 198

## Diagnóstico y tratamiento de las micosis

John E. Edwards, Jr.

## ■ TERMINOLOGÍA Y ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS

Se acostumbra clasificar a las micosis en categorías específicas de acuerdo con el sitio anatómico en que surgen y con sus aspectos epidemiológicos. Las categorías anatómicas generales más comunes son las infecciones mucocutáneas y las de órganos profundos; las categorías epidemiológicas más frecuentes son las de tipo endémico y por oportunistas. Las *infecciones mucocutáneas* originan complicaciones graves, pero rara vez son letales. Las *infecciones de órganos profundos* también ocasionan un ataque grave en muchos casos pero, a diferencia de lo observado con las mucocutáneas, suelen ser letales. Las *micosis endémicas* (como la coccidioidomicosis) son infecciones causadas por hongos que no son parte de la flora microbiana normal del ser humano y que se adquieren del entorno. A diferencia de ello, las *micosis por oportunistas* son causadas por microorganismos (como *Candida* y *Aspergillus*) que suelen ser componentes de la flora normal del ser humano y cuya distribución amplísima en la naturaleza hace que con enorme facilidad se transmitan al hospedador inmunodeficiente. Los hongos oportunistas originan infecciones graves si es ineficaz la respuesta inmunitaria del hospedador, lo que permite a los microorganismos transformarse de comensales inoocuos a patógenos invasores. A menudo, la disminución de la eficacia del sistema inmunitario es consecuencia de tratamientos muy modernos que, de manera coincidente, desequilibran la microflora del hospedador o interfieren de modo directo en las respuestas inmunitarias. Las micosis endémicas originan un cuadro más grave en los individuos inmunodeficientes que en los individuos con buena respuesta inmunitaria.

Los pacientes adquieren una infección profunda con hongos endémicos casi sólo por inhalación. Las infecciones cutáneas se producen por diseminación hematogena o, más a menudo, por contacto directo con tierra, el reservorio natural para la mayor parte de las micosis endémicas. Los dermatofitos pueden adquirirse por transmisión directa de una persona a otra, pero la mayor parte de las infecciones son producto del contacto ambiental. A diferencia de ello, *Candida*, un hongo oportunista, invade al hospedador desde sitios normales de colonización, por lo común las mucosas del tubo digestivo. En términos generales, la inmunidad innata es el mecanismo primario de defensa contra los hongos. Durante muchas micosis se forman anticuerpos (incluso durante el comensalismo), pero por lo regular no constituyen el mecanismo primario de defensa. No obstante, en algunas infecciones particulares, como se analizará después, la medición de los títulos de anticuerpos puede constituir un estudio diagnóstico útil.

En los debates clínicos de las micosis, otros tres términos utilizados a menudo son *levadura*, *moho* y *hongo dimórfico*. Las *levaduras* son microorganismos monocelulares redondos o “en gemación”. Por costumbre se clasifica como levaduras a *Candida* y *Cryptococcus*. Los mohos asumen formas filamentosas llamadas *hifas* a temperatura ambiental y cuando invaden los tejidos. Se clasifican como mohos a *Aspergillus*, *Rhizopus* [especie que causa mucormicosis (cigomicosis)] y los hongos que suelen infectar la piel para originar tiñas y dermatosis similares. Dentro de esta clasificación de levaduras y mohos se observan

variaciones. Por ejemplo, cuando *Candida* infecta tejidos pueden aparecer las formas de levadura y filamentosas, excepto en el caso de *C. glabrata*, que sólo forma estructuras de levadura en los tejidos; por el contrario, *Cryptococcus* existe sólo en la forma de levadura. *Dimórfico* es el término utilizado para describir hongos que proliferan a manera de levaduras o grandes estructuras esféricas en los tejidos, pero que asumen formas filamentosas a temperatura ambiental en el entorno. Dentro de este grupo están los microorganismos que causan la blastomicosis, paracoccidioidomicosis, coccidioidomicosis, histoplasmosis, blastomicosis y esporotricosis.

La incidencia de casi todas las infecciones micóticas ha aumentado en forma sustancial. La frecuencia de las infecciones por oportunistas ha aumentado a consecuencia de la inmunodepresión intencional en órganos y el trasplante de citoblastos y de otras muchas enfermedades, la administración de quimioterapéuticos citotóxicos contra cánceres y el empleo liberal de antibacterianos. La incidencia de micosis endémica se ha incrementado en zonas geográficas en las que ha habido un crecimiento sustancial de la población.

## ■ DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de cualquier micosis obliga a la identificación histopatológica del hongo que invade los tejidos, además de las manifestaciones de una respuesta inflamatoria. La identificación de esta última respuesta ha adquirido importancia especial en lo que se refiere a las infecciones por *Aspergillus*. Dicho microorganismo tiene distribución amplísima y en ocasiones flota desde el aire y llega al material de biopsia. Por consiguiente, en casos muy poco frecuentes pero importantes, dicho hongo es un contaminante *ex vivo* durante la preparación de una muestra para estudio microscópico y, en consecuencia, el diagnóstico es inexacto. Los colorantes más usados para identificar hongos son el ácido peryódico de Schiff y la metenammina argéntica de Gomori. *Candida*, a diferencia de otros hongos, se puede detectar en extensiones hísticas teñidas por el método de Gram. En las muestras hísticas no basta con la tinción con hematoxilina y eosina para identificar los hongos. Si los resultados son positivos, la preparación con tinta china de líquido cefalorraquídeo (LCR) confirmará el diagnóstico de criptococosis. Muchos laboratorios utilizan ahora la tinción con blanco calcoflúor junto con la microscopía fluorescente para identificar hongos en muestras de líquidos.

Los estudios extensos del diagnóstico de micosis de órganos profundos han propiciado la creación de pruebas diversas con grados diferentes de especificidad y sensibilidad. Las pruebas más confiables son la detección del anticuerpo contra *Coccidioides immitis* en el suero y líquido cefalorraquídeo (LCR); del antígeno de *Histoplasma capsulatum* en orina, suero y LCR; y del antígeno polisacárido criptocócico en el suero y LCR. Estas pruebas tienen sensibilidad y especificidad generales del 90%. Sin embargo, como existe variabilidad entre los laboratorios, es recomendable hacer las pruebas en múltiples ocasiones. La prueba para galactomanano se ha usado mucho en Europa y se ha aprobado en Estados Unidos para el diagnóstico de aspergilosis. Los motivos de preocupación acerca del galactomanano son la incidencia de resultados negativos falsos y la necesidad de múltiples pruebas en serie para reducir su incidencia. La prueba de glucano  $\beta$  para *Candida* también está en evaluación, pero como la de galactomanano, requiere validación adicional; esta prueba tiene un valor predictivo negativo cercano al 90%. Muchas pruebas de reacción en cadena de la polimerasa para detectar antígenos están en fases de desarrollo, al igual que las técnicas de hibridación de ácido nucleico.

Entre los organismos fúngicos, *Candida* es por mucho el que se recupera con mayor frecuencia de la sangre. Aunque es posible detectar hongos del género *Candida* con cualesquiera de los sistemas de hemocultivo automatizados muy usuales hoy en día, la técnica de lisis y centrifugación aumenta la sensibilidad de los hemocultivos para *Candida* y

organismos menos frecuentes (p. ej., *H. capsulatum*). La lisis y centrifugación deben usarse cuando se sospecha infección micótica diseminada.

Excepto en los casos de la coccidioidomicosis, la criptococosis y la histoplasmosis, no se cuenta con pruebas totalmente validadas y usadas de manera general para el serodiagnóstico de una micosis diseminada. No se practican ya las cutirreacciones para identificar micosis endémicas.

## TRATAMIENTO Micosis

Este apartado ofrece una revisión somera de las estrategias generales para el empleo de antimicóticos en el tratamiento de las micosis. Los detalles sobre los regímenes, la posología y la estrategia se exponen en los capítulos sobre micosis específicas, que están más adelante en esta obra.

En vista de que los hongos son células eucariotas que contienen gran parte de los mismos organelos (con muchas de las mismas funciones fisiológicas) que las células del ser humano, la identificación de fármacos que destruyan o inhiban de manera selectiva los hongos pero que no sean tóxicos para las células humanas ha constituido un problema de gran magnitud. En la medicina clínica se han incorporado un número mucho menor de antimicóticos que de antibacterianos.

**ANFOTERICINA B** La introducción de la anfotericina B (AmB, *amphotericin B*) a finales del decenio de 1950 revolucionó el tratamiento de las micosis de órganos profundos. Antes de que se contara con dicho fármaco, la meningitis criptocócica y otras micosis diseminadas casi siempre culminaban en la muerte. Durante unos 10 años después de su introducción constituyó el único medicamento eficaz para tratar las micosis letales. El fármaco sigue siendo el antimicótico de espectro más amplio, aunque su uso conlleva algunas desventajas, como la nefrotoxicidad notable, el hecho de no contar con un preparado oral y los efectos adversos desagradables (fiebre, escalofríos y náusea) durante el tratamiento. Para evitar el problema de la nefrotoxicidad y los efectos adversos de la venoclisis se crearon presentaciones lipídicas de AmB que han sustituido casi por completo la fórmula de desoxicolato coloidal usada en un principio en los seres humanos (aunque aún se dispone de dicha presentación). Las presentaciones en lípidos incluyen AmB en liposomas (L-AmB; 3-5 mg/kg al día) y el complejo lipídico de AmB ([ABLC, *AmB lipid complex*], 5 mg/kg al día). Rara vez se usa un tercer preparado que es la dispersión coloidal de AmB ([ABCD, *AmB colloidal dispersion*], 3 a 4 mg/kg al día), por la alta incidencia de efectos adversos que surgen con la venoclisis (las dosis señaladas son las habituales para adultos con infección invasora.)

Las presentaciones de AmB en lípidos tienen la desventaja de que son mucho más caras que la presentación en desoxicolato. Aún se acumula experiencia sobre la eficacia, toxicidad y ventajas comparativas de las diferentes presentaciones contra micosis clínicas específicas (como la infección del sistema nervioso central). No hay consenso en cuanto a si existen diferencias clínicamente significativas en dichos fármacos en lo referente a la penetración del SNC o sus efectos tóxicos en riñones. A pesar de estos problemas y el costo, las formulaciones lipídicas ahora se usan mucho más a menudo que el desoxicolato de AmB en los países desarrollados. En los países en vías de desarrollo todavía se prefiere el desoxicolato de AmB por el costo de las formulaciones lipídicas.

**FÁRMACOS AZÓLICOS** Esta clase de antimicóticos ofrece ventajas importantes sobre la AmB: los azoles causan poca o nula nefrotoxicidad y están disponibles en preparaciones orales. Los primeros fármacos de esta clase fueron cetoconazol y miconazol, que han sido sustituidos por compuestos nuevos para el tratamiento de micosis en órganos profundos. El mecanismo de acción de estos fármacos es la inhibición de la síntesis de ergosterol en la pared celular fúngica. A diferencia de la AmB, estos compuestos se consideran fungistáticos, no fungicidas.

**Fluconazol** Desde su introducción en el mercado el fluconazol ha adquirido enorme importancia en el tratamiento de diversas micosis

graves. Sus principales ventajas son que se le prepara en fórmulas oral e intravenosa, su semivida es larga, penetra de manera satisfactoria en muchos líquidos corporales (incluidos los líquidos del ojo y el LCR) y sus efectos tóxicos son mínimos (en particular en comparación con AmB). Sus desventajas incluyen hepatotoxicidad (por lo general reversible) y, en altas dosis, alopecia, debilidad muscular y xerostomía con sabor metálico. El fluconazol no es eficaz para tratar la aspergilosis, la mucormicosis o infecciones por *Scedosporium apiospermum* y es menos eficaz que los nuevos azoles contra *C. glabrata* y *C. krusei*.

El fluconazol ha sido considerado como el fármaco más indicado para tratar la meningitis coccidiodea, aunque después de su uso ha habido recaídas. Además, es útil para el tratamiento de consolidación y de sostén en la meningitis criptocócica. Tiene la misma eficacia que AmB en el tratamiento de la candidemia; esta característica y los efectos tóxicos relativamente mínimos del producto, junto con la deficiencia de los métodos diagnósticos en caso de la candidosis con diseminación hematogénea generalizada, han propiciado un cambio de los modelos terapéuticos de la candidemia. La norma asistencial consiste en tratar a todos los individuos con candidemia con un antimicótico y cambiar sus catéteres intravasculares, si es factible, en vez de extraer simplemente un solo catéter sospechoso y después observar al paciente. El régimen habitual con fluconazol para tratar la candidemia es de 400 mg/día, que se continúa hasta dos semanas después de que se obtuvo el último cultivo positivo de sangre.

El fluconazol ha sido considerado eficaz para la profilaxis antimicótica en quienes reciben médula ósea en trasplante y en los que reciben hígado en trasplante y que muestran grave riesgo. No hay consenso en cuanto a administrarlo también como profiláctico en individuos con leucemia, en sujetos con sida y con cifras bajas de linfocitos T CD4+, y en quienes son tratados en unidades quirúrgicas intensivas.

**Voriconazol** Este fármaco está disponible en formulaciones oral e intravenosa, tiene un espectro más amplio que el fluconazol contra hongos del género *Candida* (incluidas *C. glabrata* y *C. krusei*) y es activo contra *Aspergillus*, *Scedosporium* y *Fusarium*. Por lo general se considera el fármaco de primera línea en el tratamiento de la aspergilosis. Unos cuantos reportes de casos indican que el voriconazol ha sido eficaz en casos individuales de coccidioidomicosis, blastomicosis e histoplasmosis, pero por los datos limitados, este fármaco no se recomienda en el tratamiento de micosis endémicas. Entre las desventajas del voriconazol (con respecto al fluconazol) están sus interacciones más numerosas con múltiples fármacos usados en pacientes predispuestos a infecciones micóticas. Son relativamente frecuentes la hepatotoxicidad, exantemas cutáneos (incluida fotosensibilidad) y trastornos visuales. Ahora se recomienda la vigilancia de cáncer cutáneo en pacientes que toman voriconazol. El fármaco es mucho más caro que el fluconazol. Además, es recomendable cuantificar en forma seriada las concentraciones de dicho producto en algunos pacientes porque: 1) el medicamento es metabolizado por completo en el hígado por acción de CYP2C9, CYP3A4 y CYP2C19, y 2) existe variabilidad genética en la actividad de CYP2C19 en los seres humanos. Habrá que disminuir las dosis en forma correspondiente cuando hay insuficiencia hepática. No se necesitan ajustar las dosis en casos de insuficiencia renal; sin embargo, dado que la presentación IV incluye ciclodextrina, tampoco se administrará a individuos con insuficiencia renal grave.

**Itraconazol** El itraconazol se distribuye en presentaciones IV y oral (cápsulas y suspensión). Las concentraciones sanguíneas cambiantes del fármaco en los individuos que lo reciben por vía oral constituyen una desventaja en comparación con otros azoles. El itraconazol es el fármaco más indicado en la histoplasmosis y la blastomicosis leves o moderadas y se le ha utilizado a menudo en la candidosis mucocutánea crónica. En Estados Unidos ha recibido la autorización de la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) para usarlo en pacientes neutropénicos febriles. También ha sido útil para tratar infecciones crónicas como coccidioidomicosis, esporotricosis e infección por *S. apiospermum*. Las micosis mucocutáneas

y cutáneas que han sido tratadas de manera satisfactoria con itraconazol comprenden la candidosis orofaríngea (en particular en sujetos con sida), las tiñas versicolor y de la cabeza, así como la onicomiosis. Entre las desventajas del itraconazol están su poca penetración en el líquido cefalorraquídeo, la incorporación de la ciclodextrina tanto en la suspensión oral como en el preparado IV, la absorción variable de las cápsulas y la necesidad de medir en forma seriada los niveles del fármaco en sangre entre quienes ingieren cápsulas contra la micosis diseminada. En años recientes, han sido motivo de preocupación los casos notificados de insuficiencia cardíaca congestiva grave entre quienes reciben itraconazol. A semejanza de otros azoles, el itraconazol puede tener efectos tóxicos en el hígado.

**Posaconazol** En Estados Unidos la FDA ha aprobado el posaconazol como profiláctico contra la aspergilosis y la candidosis en los individuos con alto riesgo y posibilidad de presentar tales infecciones por inmunodeficiencia profunda. También está aprobado para el tratamiento de candidosis bucofaringea y se ha valorado en el tratamiento de cigomicosis, fusariosis, aspergilosis, criptococosis y varias formas más de candidosis. Hay estudios relevantes de tratamiento de salvamento con posaconazol en cigomicosis, fusariosis y aspergilosis. En estudio en más de 90 pacientes con cigomicosis resistente a otro tratamiento tuvo resultados alentadores. Aún no se publican estudios de posaconazol en el tratamiento de candidemia. Hay informes de casos sobre la eficacia del fármaco en coccidioidomycosis e histoplasmosis. Los estudios con grupo testigo han mostrado su eficacia como fármaco profiláctico en pacientes con leucemia aguda y en receptores de trasplante de médula ósea. Además, el posaconazol resultó eficaz contra hongos del género *Candida* resistentes a fluconazol. Los resultados de un estudio a gran escala sobre el uso de posaconazol como tratamiento de rescate para aspergilosis indicaron que es una alternativa a los otros fármacos utilizados como tratamiento de rescate. Sin embargo, dicho estudio impidió el uso de voriconazol y equinocandinas.

**EQUINOCANDINAS** Las equinocandinas, incluidos los fármacos aprobados por la FDA caspofungina, anidulafungina y micafungina, han aportado mucho a los recursos antimicóticos. Estos tres fármacos inhiben la síntesis de  $\beta$ -1,3-glucano, que es necesaria para la síntesis de la pared celular en los hongos y no forma parte de las células humanas. Ninguno de estos fármacos está disponible en formulación oral. Las equinocandinas se consideran fungicidas para *Candida* y fungistáticas para *Aspergillus*. Su mayor aplicación hasta ahora es contra infecciones por *Candida*. Ofrecen dos ventajas: actividad de amplio espectro contra todos los hongos del género *Candida* y toxicidad relativamente baja. Las concentraciones mínimas inhibitorias (MIC, *minimal inhibitory concentrations*) para todas las equinocandinas son más altas contra *C. parapsilosis*; no está claro si las cifras más altas de MIC representan menor efectividad clínica contra esta especie. Las equinocandinas están entre los antimicóticos más seguros.

En estudios controlados, la *caspofungina* ha sido al menos tan eficaz como AmB en el tratamiento de la candidemia y candidosis invasiva, y tan eficaz como fluconazol contra la esofagitis por *Candida*. Además, la *caspofungina* ha sido eficaz como tratamiento de rescate en la aspergilosis. La *anidulafungina* tiene la aprobación de la FDA para candidemia en pacientes no neutropénicos y para esofagitis por *Candida*, infección intraabdominal y peritonitis. En estudios controlados se demostró que la *anidulafungina* es no inferior y tal vez superior al fluconazol en presencia de candidemia y candidosis invasora. Es tan eficaz como el fluconazol contra la esofagitis por *Candida*. Cuando la *anidulafungina* se usa con ciclosporina, tacrolimús o voriconazol, no es necesario ajustar la dosis de ninguno de los fármacos de la combinación. La *micafungina* está aprobada para el tratamiento de candidosis esofágica y candidemia, así como en la profilaxis en receptores de trasplante de células primordiales. En un estudio comparativo, *micafungina* resultó no inferior a *caspofungina* para el tratamiento de candidemia. Hasta

ahora, los estudios muestran que la administración concurrente de micafungina y ciclosporina no requiere ajustes en la dosis de ninguna. Cuando la micafungina se administra con sirolimús, el área bajo la curva de concentración del sirolimús se eleva, casi siempre amerita reducción de la dosis. En estudios abiertos se han obtenido resultados favorables con micafungina para el tratamiento de infecciones profundas por *Aspergillus* y *Candida*.

**FLUCITOSINA (5-FLUOROCITOSINA)** El uso de flucitosina ha disminuido conforme se desarrollan antimicóticos nuevos. La flucitosina tiene un mecanismo de acción único basado en su conversión a 5-fluorouracilo dentro del hongo, lo cual resulta tóxico para el microorganismo. La aparición de resistencia al fármaco ha frenado su empleo como medicamento único. La flucitosina casi siempre se utiliza en combinación con AmB. La penetración satisfactoria que tiene en el LCR la torna atractiva para utilizarla con AmB en el tratamiento de la meningitis criptocócica. Se ha recomendado administrar flucitosina para combatir la meningitis por *Candida*, en combinación con AmB; no se han realizado estudios comparativos con AmB sola. Con la flucitosina, cuando se emplea junto con AmB, ha surgido depresión notable y frecuente de médula ósea.

**GRISEOFULVINA Y TERBINAFINA** La griseofulvina se ha utilizado de manera primordial contra tiñas; suele administrarse por periodos relativamente largos. La terbinafina se utiliza sobre todo contra onicomiosis, pero también en tiñas. En estudios comparativos, tiene la misma eficacia que el itraconazol y es más eficaz que la griseofulvina en ambos trastornos.

**ANTIMICÓTICOS TÓPICOS** Rebase los límites de este capítulo hacer un comentario detallado de los fármacos utilizados para tratar las micosis cutáneas y de uñas (onicomicosis); convendría que el lector consultara textos de dermatología. Se han utilizado muchas clases de compuestos para tratar las micosis frecuentes de la piel. Entre los azoles utilizados están clotrimazol, econazol, miconazol, oxiconazol, sulconazol, cetoconazol, tioconazol, butaconazol y terconazol. En términos generales, el tratamiento tópico de la candidosis vaginal ha sido satisfactorio. Se ha considerado que existen pocas diferencias en la eficacia de los preparados vaginales, por lo que el médico o la paciente lo eligen con base en la preferencia y la disponibilidad. La ingestión de 150 mg de fluconazol tiene la ventaja de que no necesita de la aplicación intravaginal repetida. La nistatina es un polieno que se ha utilizado contra las candidosis orofaríngea y la vaginal. Los medicamentos útiles en otras clases incluyen ciclopiroxolamina, haloprogina, terbinafina, naftilina, tolnaftato y ácido undecilénico.

#### LECTURAS ADICIONALES

- CHEN SC et al: Antifungal therapy in invasive fungal infections. *Curr Opin Pharmacol* 10:522, 2010
- CORNELY OA et al: Treatment outcome of invasive mould disease after sequential exposure to azoles and liposomal amphotericin B. *J Antimicrob Chemother* 65:114, 2010
- CRONIN S, CHANDRASEKAR PH: Safety of triazole antifungal drugs in patients with cancer. *J Antimicrob Chemother* 65:410, 2010
- KOO S et al: Prognostic features of galactomannan antigenemia in galactomannan-positive invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 48:1255, 2010
- LEVENTAKOS K et al: Fungal infections in leukemia patients: How do we prevent and treat them? *Clin Infect Dis* 50:405, 2010
- MAERTENS J et al: Bronchoalveolar lavage fluid galactomannan for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic diseases. *Clin Infect Dis* 49:1688, 2009
- MANDELL GL et al (eds): *Mycoses, in Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, 2010, pp 3221–3391



PAPPAS G et al: Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 48:503, 2009

PERFECT JR et al: Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 50:291, 2010

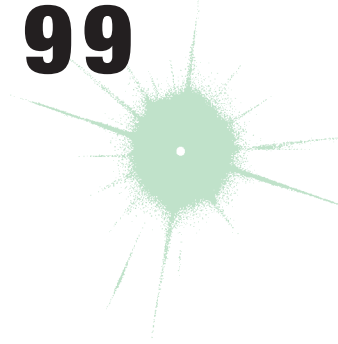
RACIL Z et al: Difficulties in using 1,3-beta-D glucan as the screening test for the early diagnosis of invasive fungal diseases in patients with hematological malignancies—high frequency of false positive results and their analysis. J Med Microbol 59:1016, 2010

VYAS KS et al: Treatment of endemic mycoses. Expert Rev Respir Med 4:85, 2010

# CAPÍTULO 199

## Histoplasmosis

Chadi A. Hage  
L. Joseph Wheat



### ■ ETIOLOGÍA

*Histoplasma capsulatum*, un hongo dimórfico térmico, es la causa de la histoplasmosis. En casi todas las áreas endémicas el microorganismo causal es *H. capsulatum* var. *capsulatum*; en África también se observa *H. capsulatum* var. *duboisii*. Los micelios que constituyen la forma infectante natural de *Histoplasma* muestran un aspecto característico por tener formas de microconidios y macroconidios. Los microconidios son ovals y lo suficientemente pequeños (2 a 4  $\mu\text{m}$ ) para llegar a los bronquiolos terminales y los alvéolos. Los micelios, poco después de infectar al hospedador se transforman en las levaduras que se identifican dentro de macrófagos y otros fagocitos. Las formas de levadura tienen un tamaño pequeño característico (2 a 5  $\mu\text{m}$ ) y a veces muestran gemación angosta. En el laboratorio, los micelios proliferan mejor a temperatura ambiente en tanto que las levaduras proliferan a 37°C en medios enriquecidos.

### ■ EPIDEMIOLOGÍA



La histoplasmosis es la micosis endémica más frecuente en Estados Unidos. Si bien se ha notificado la presencia de esta micosis en todo el mundo, su carácter endémico es en particular notorio en algunas partes del continente americano como América del Norte, del Centro y del Sur; África y Asia. En Estados Unidos, las áreas endémicas van desde Ohio hasta los valles fluviales de Mississippi; tal distribución depende de la naturaleza húmeda y ácida de la tierra en dichas zonas. La tierra enriquecida con excremento de aves o murciélagos induce la proliferación y la esporulación de *Histoplasma*. La dispersión de la tierra con el microorganismo permite que los microconidios asuman la forma de aerosol y las personas que se encuentren en los alrededores queden expuestas. Entre las actividades en que hay un gran nivel de exposición están la espeleología, las excavaciones, la limpieza de deyecciones de pollos, la demolición y remodelación de edificios viejos y la poda de árboles secos. Casi todos los casos que surgen fuera de áreas muy endémicas constituyen casos de enfermedad importada, como los que son notificados en Europa después de haber viajado los pacientes al continente americano, África o Asia.

### ■ PATOGENIA Y PATOLOGÍA

Surge la infección después de que el sujeto inhala los microconidios (fig. 199-1). Una vez dentro de los espacios alveolares, tales formas del microorganismo son reconocidas a muy breve plazo y engullidas por macrófagos de alvéolos. En este momento, los microconidios se transforman en levaduras en gemación (fig. 199-2), proceso que constituye una parte

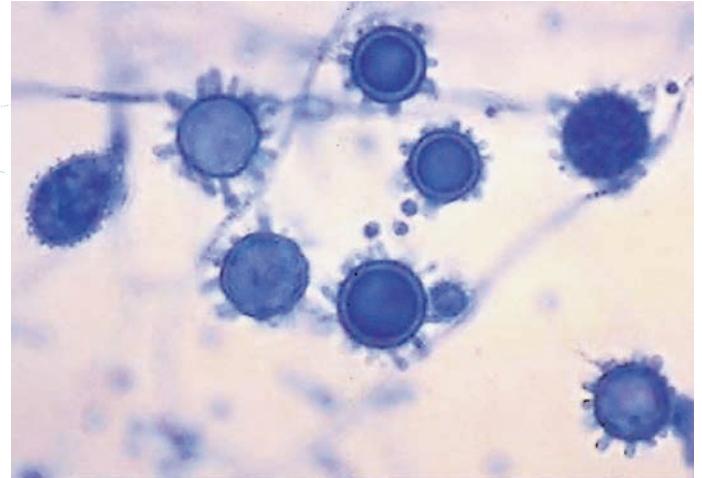


Figura 199-1 Conidios esféricos con espículas de *H. capsulatum* (tinción con azul de algodón-lactofenol).

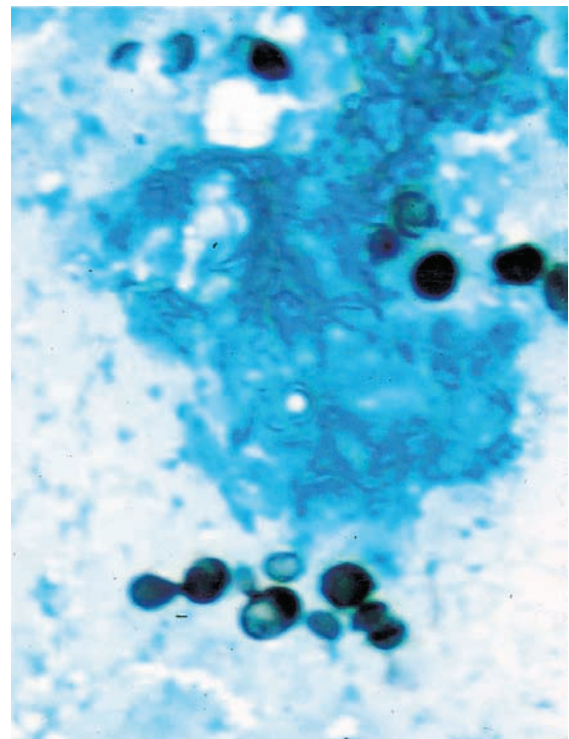
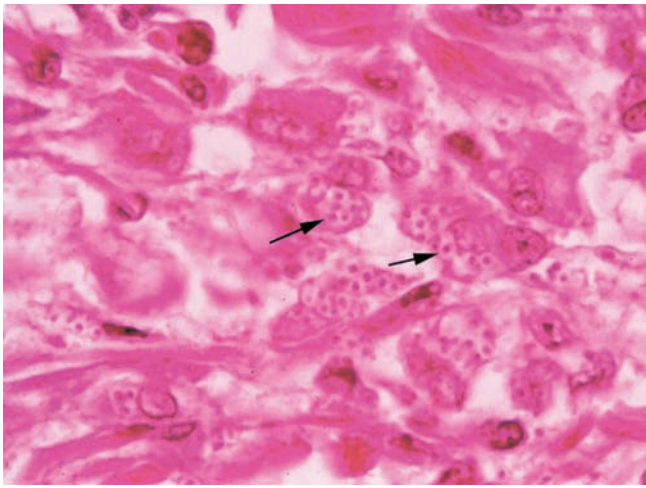


Figura 199-2 Levaduras pequeñas (2 a 5  $\mu\text{m}$ ) en gemación y angostas de *H. capsulatum* obtenidas en el líquido de lavado broncoalveolar (tinción de metenammina de Grocott).



**Figura 199-3** Levaduras intracelulares (flechas) de *H. capsulatum* en una muestra de biopsia de hígado (tinción de hematoxilina y eosina).

integral de la patogenia de la histoplasmosis y que depende del calcio y hierro disponibles dentro de los fagocitos. Las levaduras pueden proliferar y multiplicarse en el interior de macrófagos en fase de reposo. Los neutrófilos y luego los linfocitos son atraídos al sitio de la infección. Antes de que se genere inmunidad celular, las levaduras utilizan los fagosomas como vehículos para cambiar de sitio y llegar a los ganglios linfáticos locales que drenan la zona, de donde se dispersan por la sangre (transporte hematógeno) a todo el sistema reticuloendotelial. Unas dos semanas después de la infección aparece inmunidad celular suficiente. Los linfocitos T producen interferón  $\gamma$  para auxiliar a los macrófagos a destruir el microorganismo y controlar la evolución de la enfermedad. Intervienen de manera esencial en la inmunidad celular contra *H. capsulatum* la interleucina 12 y el factor  $\alpha$  de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor  $\alpha$ ). En el hospedador con buena función inmunitaria al final se organizan macrófagos, linfocitos y células epiteliales y forman granulomas en cuyo interior están los microorganismos. Lo habitual es que estos granulomas presenten fibrosis y calcificación; en sujetos sanos que provienen de áreas endémicas a menudo se identifican ganglios linfáticos mediastínicos calcificados y también calcificaciones hepatoesplénicas. En dicho tipo de hospedadores con suficiencia inmunitaria, la infección por *H. capsulatum* confiere moderada inmunidad a la reinfección. En personas en que es deficiente la inmunidad celular, la infección no es contenida y se disemina. La histoplasmosis diseminada progresiva puede afectar múltiples órganos, muy a menudo la médula ósea, el bazo, el hígado (fig. 199-3), las suprarrenales y las membranas mucocutáneas. A diferencia de la tuberculosis latente, la histoplasmosis latente rara vez se reactiva.

La neumopatía estructural (como el enfisema) entorpece la eliminación de la histoplasmosis en dichos órganos y de ello puede surgir una neumopatía crónica; el proceso crónico se caracteriza por inflamación progresiva, necrosis hística y fibrosis que simula la tuberculosis cavitaria.

### ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro clínico de la histoplasmosis varía desde la infección asintomática hasta el cuadro que puede ser letal. La rapidez del ataque y la magnitud e intensidad de la enfermedad dependen de la intensidad de la exposición, el estado inmunitario de la persona expuesta y la arquitectura básica del pulmón del hospedador.

En personas con buena función inmunitaria y bajo nivel de exposición, casi ninguna de las infecciones por *Histoplasma* genera síntomas o, si los muestran, son leves y ceden por sí solos. Del 50 al 80% de los adultos que residen en áreas endémicas muestra evidencias de infección previa en pruebas cutáneas o radiográficas sin manifestaciones clínicas. Cuando sí surgen síntomas, en general lo hacen cuatro a cinco semanas después de la exposición; si esta última fue muy intensa, surge un cuadro similar al de resfriado común que incluye fiebre, escalofríos, sudoración, cefalea, mialgias, anorexia, tos, disnea y dolor torácico. En las radiografías de tórax por lo común se advierten signos de neumonitis con adenopatía hilar o mediastínica. Los infiltrados pulmonares pueden ser focales si la exposición fue leve, o difusos si fue intensa. En 5 a 10% de

individuos con histoplasmosis aguda surgen síntomas reumáticos como artralgia o artritis que a menudo acompañan al eritema nudoso. También puede aparecer pericarditis. Estas manifestaciones constituyen respuestas inflamatorias a la infección aguda y no a sus efectos directos. Los ganglios linfáticos hiliares o mediastínicos muestran necrosis y coalescen para formar grandes masas mediastínicas que comprimen grandes vasos, las vías respiratorias proximales y el esófago. Dichos ganglios linfáticos necróticos también rompen tejidos y crean fistulas entre estructuras mediastínicas (como las fistulas broncoesofágicas).

La histoplasmosis diseminada progresiva suele observarse en personas inmunodeprimidas, que componen cerca del 70% de los casos. Entre los factores comunes de riesgo están sida (recuento de linfocitos T CD4+ <200/ $\mu$ l), niños de corta edad o ancianos y el uso de fármacos inmunodepresores como son: prednisona, metotrexato o contra el TNF- $\alpha$ . El espectro de la histoplasmosis diseminada progresiva varía de un cuadro agudo con evolución letal rápida (con infiltrados pulmonares intersticiales o reticulonodulares difusos que originan insuficiencia respiratoria, choque, coagulopatía e insuficiencia de múltiples órganos), hasta una evolución más subaguda con distribución focal en órganos. Entre las manifestaciones frecuentes están fiebre y pérdida de peso. También es frecuente observar hepatoesplenomegalia. Otros signos pueden comprender meningitis o lesiones focales del encéfalo, úlceras de la mucosa oral y del tubo digestivo e insuficiencia suprarrenal. La identificación rápida de esta enfermedad devastadora es de importancia capital en individuos con las manifestaciones más graves o con inmunodepresión primaria, en particular sida (cap. 189).

La histoplasmosis cavitaria crónica se observa en fumadores con una neumopatía estructural (como enfisema ampolloso); dicha enfermedad crónica se caracteriza por tos productiva, disnea, febrícula, sudoración nocturna y pérdida de peso. En las radiografías de tórax por lo común se identifican infiltrados en lóbulo superior, cavitaciones y engrosamiento pleural, signos similares a los de la tuberculosis. Si no se emprende tratamiento la evolución es progresiva y lenta.

La mediastinitis fibrótica es una complicación infrecuente y grave de la histoplasmosis. En algunos enfermos después de la infección aguda, por razones desconocidas, aparece fibrosis progresiva alrededor de los ganglios linfáticos de hilio y mediastínicos. La afectación puede ser unilateral o bilateral y en caso de esta última el pronóstico es peor. Entre las manifestaciones principales están el síndrome de vena cava superior, la obstrucción de vasos pulmonares y también de vías respiratorias. La persona puede presentar neumonía recurrente, hemoptisis o insuficiencia respiratoria. La mediastinitis fibrótica es letal en 33% de los casos.

En la histoplasmosis curada los ganglios mediastínicos calcificados o el parénquima pulmonar pueden presentar erosión al grado de penetrar las paredes de las vías respiratorias y causar hemoptisis, cuadro conocido como *broncolitiasis*.

La histoplasmosis africana causada por *H. capsulatum* var. *duboisii* tiene manifestaciones clínicas particulares y se caracteriza por afectación frecuente de piel y huesos.

### ■ DIAGNÓSTICO

El cultivo del hongo sigue siendo el método de referencia para el diagnóstico de histoplasmosis. Sin embargo, a veces tarda un mes la obtención de los resultados del cultivo y suelen ser negativos en casos menos graves. Los cultivos son positivos en cerca del 75% de los enfermos de histoplasmosis progresiva diseminada e histoplasmosis pulmonar crónica. Los cultivos del líquido del lavado broncoalveolar (BAL, bronchoalveolar lavage) son positivos en cerca del 50% de los pacientes con histoplasmosis pulmonar aguda, y en ellos origina infiltrados difusos con hipoxemia. En la histoplasmosis diseminada progresiva, la identificación de microorganismos en el cultivo que permite el diagnóstico es máxima en el caso del líquido del lavado broncoalveolar, en el material de aspiración de médula ósea y en la sangre. Los cultivos de esputo o material de lavado bronquial por lo común suelen ser positivos en casos de histoplasmosis pulmonar crónica. Sin embargo, de manera típica los cultivos son negativos en otras formas de histoplasmosis.

Son útiles en el diagnóstico de histoplasmosis diseminada progresiva las tinciones citopatológicas para hongos o materiales de biopsia en que se adviertan estructuras similares a la forma de levadura de *Histoplasma*, y que generan resultados positivos en la mitad de los casos. En el



líquido del lavado broncoalveolar se identifican las levaduras (fig. 199-2) obtenidas en infiltrados pulmonares difusos, en las muestras de médula ósea para biopsia y en fragmentos de biopsia de otros órganos afectados (como las glándulas suprarrenales). En ocasiones se identifican las levaduras en los frotis de sangre de individuos con histoplasmosis diseminada progresiva grave. Sin embargo, en algunos casos los artefactos de tinción y otros elementos micóticos se identifican de manera errónea como levadura de *Histoplasma*.

La detección del antígeno de *Histoplasma* en líquidos corporales es muy útil en el diagnóstico de histoplasmosis diseminada progresiva e histoplasmosis pulmonar difusa y aguda. La sensibilidad de dicha técnica es >95% en personas con histoplasmosis diseminada progresiva y de cerca del 80% en pacientes de histoplasmosis pulmonar aguda, si se estudian la orina y el suero. El antígeno se detecta en el líquido cefalorraquídeo de individuos con meningitis y en el líquido de lavado broncoalveolar de los que tienen neumonía. Se produce reactividad cruzada con la histoplasmosis africana, blastomicosis, coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis e infección por *Penicillium marneffe*.

Los estudios serológicos, que incluyen inmunodifusión y fijación de complemento, son en especial útiles para el diagnóstico de histoplasmosis pulmonar que cede por sí sola; sin embargo, se necesita por lo menos un mes para que se produzcan anticuerpos después de infección aguda. En pacientes de histoplasmosis aguda a veces se observa incremento del cuádruple del título de anticuerpos. Los estudios serológicos también permiten diagnosticar histoplasmosis pulmonar crónica. Sin embargo, entre los factores limitantes propios de los estudios serológicos están insensibilidad en la fase temprana de la infección y en individuos con inmunodepresión, y la persistencia de anticuerpos detectables varios años después de la infección. Los resultados positivos por una infección previa pueden ocasionar diagnóstico erróneo de histoplasmosis activa en un sujeto con otro cuadro patológico.

## TRATAMIENTO Histoplasmosis

Las recomendaciones para tratar la histoplasmosis se resumen en el cuadro 199-1. El tratamiento está indicado en todos los sujetos con histoplasmosis diseminada progresiva o histoplasmosis pulmonar crónica y también en los sintomáticos que tienen histoplasmosis pulmonar aguda que origina infiltrados difusos, en particular con hipoxemia. En casi ningún caso de histoplasmosis pulmonar se recomienda el tratamiento, porque la magnitud de la exposición no fue alta, la infección es asintomática o los síntomas son leves, subagudos y no progresivos y el cuadro patológico muestra resolución sin tratamiento.

Entre los tratamientos preferidos de la histoplasmosis están las presentaciones lipídicas de la anfotericina B en casos muy graves, y del itraconazol en otros. La anfotericina B en liposomas ha sido más eficaz que la presentación de desoxicolato para tratar histoplasmosis diseminada progresiva en personas con sida. La presentación de la anfotericina B en la forma de desoxicolato puede utilizarse en lugar de la presentación de liposomas para individuos con poco peligro de presentar nefrotoxicidad. Las opciones para los enfermos que no pueden recibir itraconazol son posaconazol, voriconazol y fluconazol.

En casos graves que obligan a hospitalización, después de la presentación lipídica de la anfotericina B se aplica itraconazol. En sujetos con meningitis, debe administrarse la presentación lipídica de la anfotericina B durante cuatro a seis semanas, antes de cambiar a itraconazol. En pacientes inmunodeprimidos, el grado de inmunodepresión debe disminuirse en la medida de lo posible, aunque puede aparecer el llamado síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS, *immune reconstitution inflammatory syndrome*). La administración de antirretrovirales mejora el pronóstico de histoplasmosis diseminada progresiva en personas con sida y es recomendable; sin embargo, se desconoce si habrá que diferir la administración de antirretrovirales para evitar IRIS.

Es importante medir en forma periódica los niveles sanguíneos de itraconazol para asegurar la exposición adecuada al fármaco, con concentraciones objetivo de 2 a 10 µg/ml. Es indispensable identificar con cuidado las interacciones farmacológicas; el itraconazol no sólo es eliminado por el metabolismo del citocromo P450, sino que

**CUADRO 199-1** Recomendaciones para el tratamiento de la histoplasmosis

Tipo de histoplasmosis	Recomendaciones para el tratamiento	Comentarios
Neuropatía aguda, moderada o grave con infiltrados difusos, hipoxemia o con ambas características	AmB lipídica (3-5 mg/kg de peso/día) ± glucocorticoides durante una a dos semanas; seguir con itraconazol (200 mg c/12 h) durante 12 semanas. Se harán valoraciones seriadas de la función renal y hepática.	Las personas con la forma leve por lo común se recuperan sin tratamiento, pero hay que pensar en el uso de itraconazol si el enfermo no ha mejorado después de un mes.
Pulmonar crónica/cavitaria	Itraconazol (200 mg al día o dos veces al día) durante 12 meses, como mínimo. Se valorará seriadamente la función hepática.	Se continuará el tratamiento hasta que no se advierta mejoría en los hallazgos radiográficos. Una vez terminado el tratamiento se vigilará al enfermo en busca de recidivas.
Diseminada progresiva	AmB en forma lipídica (3 a 5 mg/kg de peso al día) durante una a dos semanas; después se seguirá con itraconazol (200 mg c/12 h) durante 12 meses, como mínimo. Se medirá en forma seriada las funciones renal y hepática.	Se prefiere AmB en liposomas, pero puede utilizarse el complejo lipídico de AmB por razones de costo. A veces se necesita tratamiento de sostén por largo tiempo cuando es imposible disminuir el grado de inmunodepresión.
Sistema nervioso central	Comenzar con AmB en liposomas (5 mg/kg de peso/día) durante cuatro a seis semanas. Seguir con itraconazol (200 mg dos o tres veces al día durante 12 meses, como mínimo). Medir en forma seriada las funciones renal y hepática.	Se recomienda un ciclo más largo de AmB en liposomas por el grave riesgo de recidiva. Se continuará el itraconazol hasta que cedan las anomalías en líquido cefalorraquídeo o en la tomografía computarizada.

**Abreviatura:** AmB, anfotericina B.

también inhibe dicho factor hepático. Este perfil origina interacciones con otros fármacos.

El tratamiento de la histoplasmosis pulmonar aguda es de seis a 12 semanas, mientras que el de histoplasmosis diseminada progresiva e histoplasmosis pulmonar crónica es ≥1 año. Es importante medir durante el tratamiento de histoplasmosis diseminada progresiva y después durante un año como mínimo, los niveles de antígeno en orina y suero. Los niveles estables o crecientes de dicha sustancia sugerirán ineficacia del tratamiento o recidiva.

Antes se recomendaba el tratamiento de sostén con itraconazol en forma permanente en los pacientes con sida una vez que la histoplasmosis era diagnosticada. Sin embargo, en la actualidad, no se necesita tratamiento de sostén en personas que reaccionan de manera satisfactoria a los fármacos antirretrovirales y que tienen recuentos de linfocitos T CD4+ de 150 células/µl, como mínimo (de preferencia >250 células/µl), que completan al menos un año de administración de itraconazol y que no muestran signos clínicos de histoplasmosis activa ni un nivel de antigenuria >4 ng/ml. Al parecer tampoco es necesario el tratamiento de sostén en individuos que reciben tratamiento inmunodepresor si es posible disminuir la magnitud de la inmunodepresión por medio de una estrategia similar a la utilizada en sujetos con sida.

La mediastinitis fibrótica, que constituye una reacción fibrótica crónica a la histoplasmosis mediastínica antigua más que una infección activa, no mejora con los antimicóticos. El tratamiento suele emprenderse en individuos con histoplasmosis pulmonar que no se han recuperado en término de 30 días y para quienes muestran linfadenopatía mediastínica persistente, pero se desconoce la eficacia de los métodos antimicóticos en las situaciones mencionadas.



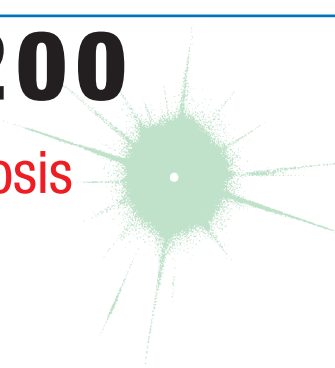
- GOLDMAN M et al: Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 38:1485, 2004
- GOODWIN RA JR, DES PREZ RM: Histoplasmosis. *Am Rev Respir Dis* 117:929, 1978
- HAGE CA et al: Recognition, diagnosis, and treatment of histoplasmosis complicating tumor necrosis factor blocker therapy. *Clin Infect Dis* 50:85, 2010

- et al: Diagnosis of histoplasmosis by antigen detection in BAL fluid *Chest* 137:623, 2010
- et al: Pulmonary histoplasmosis. *Semin Respir Crit Care Med* 29:151, 2008
- KAUFFMAN CA: Histoplasmosis: A clinical and laboratory update. *Clin Microbiol Rev* 20:115, 2007
- SWARTZENTRUBER S et al: Diagnosis of acute pulmonary histoplasmosis by antigen detection *Clin Infect Dis* 49:1878, 2009
- WHEAT LJ: Approach to the diagnosis of the endemic mycoses. *Clin Chest Med* 30:379, 2009

# CAPÍTULO 200

## Coccidioidomicosis

Neil M. Ampel



### DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

La coccidioidomicosis, conocida de manera generalizada como fiebre del valle, es causada por el hongo *Coccidioides*, que es dimórfico y que vive en la tierra. El análisis genético ha identificado la existencia de dos especies, *C. immitis* y *C. posadasii*, que son casi idénticas en lo que respecta a la enfermedad clínica que originan, así como en los datos de las pruebas habituales de laboratorio. Por lo tanto, se le llamará a dicho microorganismo sencillamente *Coccidioides*, en este capítulo.

### EPIDEMIOLOGÍA



La coccidioidomicosis se circunscribe a áreas del continente americano entre 40°N y 40°S de latitud. En Estados Unidos, entre las zonas de más alta endemicidad están la porción meridional del valle de San Joaquín en California y la región sur-centro de Arizona. Sin embargo, el sujeto puede adquirir la infección en otras zonas de la porción suroccidental de Estados Unidos, como los condados de la costa meridional de California, el sur de Nevada, el suroeste de Utah, el sur de Nuevo México, el oeste de Texas, incluido el valle del río Grande. Fuera de Estados Unidos, la coccidioidomicosis es endémica en la zona septentrional de México y en regiones localizadas de América Central. En América del Sur se identifican focos endémicos en Colombia, Venezuela, noreste de Brasil, Paraguay, Bolivia y la zona norcentral de Argentina.

El peligro de infección aumenta con la exposición directa a tierra que contenga *Coccidioides*. Ante la dificultad de aislar dicho microorganismo de la tierra, se desconocen las características precisas que tiene el material terrestre que pueda ser infectante. Varios brotes de coccidioidomicosis se han relacionado con tierra de excavaciones arqueológicas en sitios amerindios, tanto dentro como fuera de la región endémica reconocida. Estos casos a menudo tenían que ver con tierras aluviales en regiones de relativa aridez con intervalos de temperatura moderada. *Coccidioides* se aisló a profundidades de 2 a 20 cm bajo la superficie.

En las áreas endémicas surgen muchos casos de infección por *Coccidioides* sin exposición evidente a la tierra o al polvo. Los factores climáticos al parecer incrementan la frecuencia de infección en tales regiones. En particular, los periodos de sequía después de estaciones de lluvia se han acompañado de notables incrementos del número de casos.

En fecha reciente ha aumentado de manera impresionante el número de casos de coccidioidomicosis sintomática en la zona sur central de Arizona, donde reside gran parte de la población de dicho estado. No se han dilucidado del todo los factores que originan dicho incremento. Sin embargo, parece que influye la entrada a la región de ancianos que no

habían estado infectados por coccidioides. También es probable que influyan otras variables, como el cambio de clima, las actividades de construcción y un mayor conocimiento y notificación de la enfermedad. Se observa un aumento similar de la incidencia de casos sintomáticos en el sur del valle de San Joaquín en California.

### PATOGENIA, ASPECTOS PATOLÓGICOS Y RESPUESTA INMUNITARIA

En los medios de agar y en la tierra, *Coccidioides* adopta la forma de moho filamentoso. Dentro de esta estructura de micelio, se alargan y ramifican filamentos individuales (*hifas*) y algunos crecen hacia arriba. Las células dentro de las hifas muestran degeneración y dejan células viables alternadas en forma de barril llamadas *artroconidios*. Estos últimos, que miden apenas cerca de  $\sim 2 \times 5 \mu\text{m}$  pueden pasar al aire y viajar en él por largo tiempo. La pequeñez de los artroconidios también les permite evadir las defensas mecánicas iniciales de las mucosas y llegar a los alvéolos, en los que comienza la infección del hospedador no inmune.

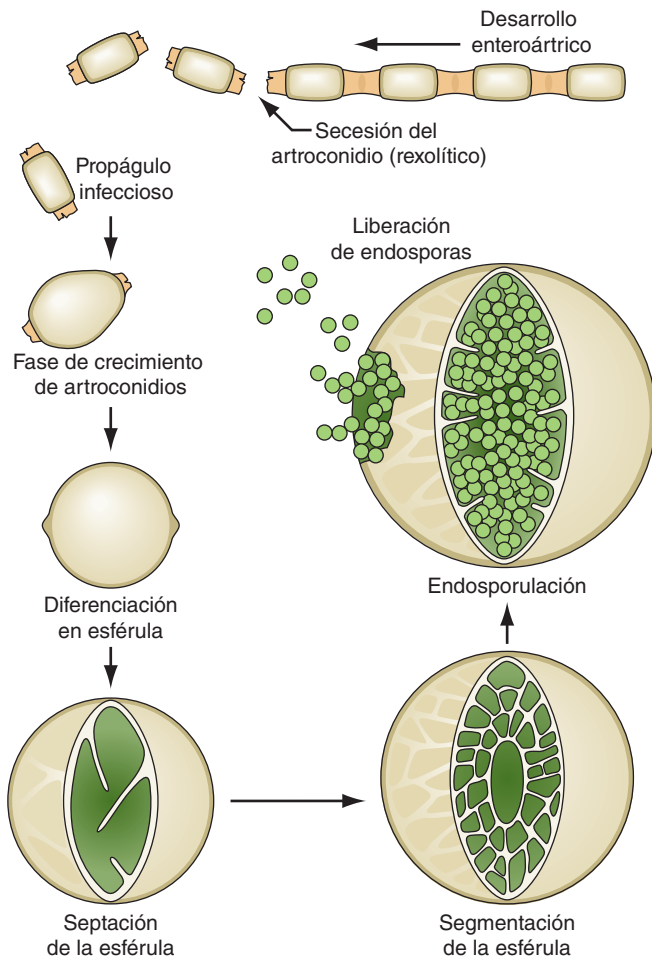
Una vez dentro del hospedador susceptible, los artroconidios se agrandan, redondean y terminan por mostrar septaciones internas. Las estructuras resultantes, llamadas *esférulas* (fig. 200-1), pueden llegar a tener 200  $\mu\text{m}$  de diámetro y son peculiares de los *Coccidioides*. Las septaciones comprenden elementos uninucleares llamados *endosporas*. Las esférulas en ocasiones se rompen y liberan paquetes de endosporas que por sí mismas terminan por transformarse en esférulas y así propagan la infección de manera local. Si se devuelve el hongo a medios artificiales o a la tierra, retorna a su fase de micelio.

Las observaciones en seres humanos y los datos de estudios en animales refuerzan de manera contundente la importancia decisiva de una energética respuesta inmunitaria de tipo celular en el control de la coccidioidomicosis por parte del hospedador. En los individuos que han mostrado resolución de la infección pulmonar se identifican de manera típica granulomas necrosantes que contienen esférulas. En la enfermedad diseminada por lo regular surgen granulomas con formas deficientes, o incluso no surgen, y a menudo aparece una respuesta de leucocitos polimorfonucleares. En pacientes asintomáticos o en aquellos en quienes han mostrado resolución a la infección pulmonar inicial, se corrobora de manera sistemática la hipersensibilidad tardía a los antígenos de *Coccidioides*.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO

La coccidioidomicosis genera manifestaciones proteicas. De los sujetos infectados, 60% está por completo asintomático y el restante 40% muestra síntomas provenientes sobre todo de la infección pulmonar, como fiebre, tos y dolor pleurítico en el tórax. El peligro de que surja un cuadro sintomático se agrava con la edad. Muy a menudo se hace el diagnóstico erróneo de neumonía bacteriana de origen extrahospitalario y no de coccidioidomicosis.

La coccidioidomicosis pulmonar primaria genera varias manifestaciones cutáneas. En algunos casos se ha observado eritema tóxico que consiste en maculopápulas. A veces se identifica eritema nudoso (fig. e7-40) (casi siempre en las extremidades inferiores) o eritema multiforme (fig. e7-25) (por lo general con distribución en collar); estas mani-



**Figura 200-1** Ciclo vital de *Coccidioides*. (Tomada de Kirkland TN, Fierer J: *Emerg Infect Dis* 2:192, 1996.)

festaciones se observan sobre todo en mujeres. También a veces aparecen artralgias y artritis. Se puede pensar en coccidioidomicosis pulmonar primaria cuando hay antecedentes de sudoración nocturna o fatiga profunda, eosinofilia en sangre periférica o linfadenopatía hiliar o mediastínica detectada en las radiografías de tórax. El dolor pleurítico es frecuente, pero no lo es tanto el derrame pleural, y sólo aparece en menos del 10% de los casos. Los derrames de ese tipo siempre se acompañan de infiltrado pulmonar del mismo lado. El contenido celular de los derrames es de mononucleares; en el cultivo de líquido de derrame rara vez se identifica *Coccidioides*.

En la mayoría de los pacientes, la coccidioidomicosis pulmonar primaria casi siempre se resuelve sin secuelas en varias semanas. Sin embargo, existe la posibilidad de varias complicaciones neumónicas. Los nódulos pulmonares son residuos de neumonía primaria. Los nódulos casi siempre son únicos, a menudo se localizan en los lóbulos superiores y miden  $\leq 4$  cm de diámetro; por lo general se descubren en una radiografía de rutina en un paciente asintomático. Se calcifican con muy poca frecuencia. Los nódulos pulmonares coccidioides pueden ser difíciles de distinguir de las neoplasias malignas pulmonares en las radiografías. Al igual que las neoplasias malignas, los nódulos coccidioides a menudo se intensifican en la tomografía por emisión de positrones. Sin embargo, la tomografía computarizada habitual con frecuencia demuestra múltiples nódulos en la coccidioidomicosis. A menudo es necesaria la biopsia para distinguir entre estas dos enfermedades.

Las cavitaciones en pulmones aparecen cuando un nódulo deja escapar su contenido al bronquio y así queda un cascarón de pared delgada. Las cavidades en cuestión pueden generar tos persistente, hemoptisis y dolor pleurítico. En ocasiones excepcionales, la cavidad se rompe y vacía su contenido en el espacio pleural, lo que ocasiona pnoneumotórax. En tales situaciones, el cuadro inicial incluye disnea aguda y en la radiografía de tórax se identifica colapso pulmonar con un nivel hidroaéreo en pleura. La coccidioidomicosis pulmonar crónica o persis-

tente se manifiesta por síntomas prolongados de fiebre, tos y pérdida de peso, y en las radiografías hay datos de cicatrices, fibrosis y cavitaciones pulmonares. El cuadro anterior aparece en menos del 1% de los pacientes, de los cuales muchos ya han tenido neumopatía crónica de otras causas.

En algunos casos la neumonía primaria aparece como un cuadro pulmonar reticulonodular difuso (detectado en la radiografía simple de tórax), acompañado de disnea y fiebre. La neumonía difusa primaria por *Coccidioides* puede surgir en casos de intensa exposición ambiental o de supresión profunda de la inmunidad de tipo celular (p. ej., pacientes con sida), en que no hay freno para la proliferación de los hongos, que a menudo es el signo de la fungemia.

La diseminación clínica fuera de la cavidad torácica aparece en menos del 1% de los sujetos infectados. Hay mayor probabilidad de que el trastorno se disemine en los varones, sobre todo en los que descienden de estadounidenses de raza negra o de filipinos y en personas con disminución de la inmunidad de tipo celular, como los pacientes con infección por VIH y  $<250$  linfocitos T CD4+/ $\mu$ l en sangre periférica; en quienes están sometidos por largo tiempo a tratamiento con glucocorticoides; en los que han recibido alotrasplantes de órganos sólidos y en los que han sido tratados con los antagonistas del factor de necrosis tumoral  $\alpha$ . Las mujeres que se infectan durante el segundo o el tercer trimestre de la gestación también están en peligro de tener la enfermedad diseminada. Entre los sitios frecuentes de diseminación están la piel, los huesos, las articulaciones, las partes blandas y las meninges. La diseminación puede ocurrir después de la infección pulmonar sintomática o asintomática y afectar sólo un sitio o varios focos anatómicos. Cuando tiene lugar esta situación, la diseminación clínica suele manifestarse en los primeros meses que siguen a la infección pulmonar primaria.

La meningitis sin tratamiento siempre es letal. El cuadro inicial incluye cefalea persistente, que a veces se acompaña de letargo y confusión. La rigidez de la nuca, si aparece, no es intensa. En el estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) se identifica pleocitosis a base de linfocitos con hipoglucorraquia profunda, y mayores concentraciones de proteínas. A veces se corrobora la eosinofilia en el LCR. Con tratamiento apropiado o sin él la persona termina por mostrar hidrocefalia, cuya manifestación clínica es el deterioro pronunciado del estado psíquico, a menudo con perturbaciones locomotoras.

#### ■ DIAGNÓSTICO

Como se mencionó, a menudo la coccidioidomicosis se diagnostica de manera errónea como neumonía bacteriana de origen extrahospitalario. Los estudios serológicos son muy importantes para confirmar el diagnóstico de la enfermedad. Se cuenta con varias técnicas que incluyen la tradicional de precipitina en tubo (TP, *tube-precipitin*) y la de fijación de complemento (CF, *complement fixation*), inmunodifusión (IDTP e IDCF) y enzimoanálisis (EIA, *enzyme immunoassay*) para detectar anticuerpos de tipo IgM e IgG. El anticuerpo detectado por precipitina en tubo aparece en el suero poco después de la infección y persiste semanas. Los títulos de la precipitina no ayudan a valorar la evolución de la enfermedad, y el anticuerpo en cuestión no se detecta en LCR. Los títulos de anticuerpo medidos por fijación de complemento por lo regular aumentan después de que lo hacen los anticuerpos medidos por TP, y los anticuerpos identificados por CF en general persisten más. El incremento de los títulos de estos últimos anticuerpos se acompaña de evolución clínica y la presencia de anticuerpos de LCR detectados por CF indica meningitis coccidioides. Los anticuerpos desaparecen con el tiempo en personas cuya enfermedad clínica se resuelve.

La técnica de EIA coccidioides, por ser distribuida en el comercio, a menudo se utiliza como medio de detección inicial en los estudios serológicos en busca de *Coccidioides*. Suscita preocupación que a menudo se observan resultados positivos falsos con EIA, de IgM. Además, a pesar de que la sensibilidad y la especificidad de EIA de IgG parecen ser altas, si se las compara con las de CF e IDCF, la densidad óptica obtenida en EIA no guarda relación con el título serológico de cualquiera de las dos pruebas mencionadas.

*Coccidioides* prolifera en un lapso de tres a siete días a 37°C en diversos medios artificiales, como el agar con sangre. Por tal razón, siempre es conveniente obtener muestras de esputo y otros líquidos de vías respiratorias y tejidos para cultivo en casos sospechados de la enfermedad.

Es importante que el médico alerte al personal de laboratorio sobre la posibilidad de que exista la entidad en cuestión porque *Coccidioides* puede constituir un peligro considerable para dicho grupo si es inhalado de manera inadvertida. *Coccidioides* también se identifica de manera directa. Rara vez es útil tratar con hidróxido de potasio las muestras para corroborar el diagnóstico, pero el estudio del esputo u otros líquidos de las vías respiratorias con la tinción de Papanicolaou o metenamina argéntica de Gomori indica que hay esférulas en una proporción importante de individuos con coccidioidomicosis pulmonar. En el caso de tejidos fijados (p. ej., los obtenidos de muestras para biopsia) es posible identificar con hematoxilina-eosina o tinción de metenamina argéntica de Gomori las esférulas y la inflamación que las rodea.

Se desarrolló una prueba comercial para detectar la antigenuria y antigenemia coccidioidica que parece ayudar al diagnóstico de la coccidioidomicosis, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos con enfermedad grave o diseminada. Sin embargo, esta prueba puede tener resultados positivos falsos, sobre todo en casos de histoplasmosis y blastomicosis. Algunos laboratorios ofrecen detección genómica por reacción en cadena de la polimerasa.

## TRATAMIENTO Tratamiento de la coccidioidomicosis

Se cuenta con dos clases principales de antimicóticos que son útiles para el tratamiento de la coccidioidomicosis (**cuadro 200-1**). La anfotericina B en todas sus presentaciones, que alguna vez fue administrada de manera habitual, se reserva ahora para los casos más

**CUADRO 200-1** Cuadros iniciales de la coccidioidomicosis, frecuencia y tratamiento inicial recomendado en el hospedador inmunocompetente

Cuadro inicial	Frecuencia, %	Tratamiento recomendado
Persona asintomática	60	Ninguno
Neumonía primaria (focal)	40	En muchos casos, ninguno <sup>a</sup>
Neumonía difusa	<1	Anfotericina B, seguida de triazoles orales por un periodo prolongado
Secuelas pulmonares	5	
Nódulo	—	Ninguno
Cavidad	—	En muchos casos, ninguno <sup>b</sup>
Neumonía crónica	—	Administración prolongada de triazoles
Enfermedad diseminada	≤1	
Piel, huesos, articulaciones, tejidos blandos	—	Administración prolongada de triazoles <sup>c</sup>
Meningitis	—	Administración permanente de triazoles <sup>d</sup>

<sup>a</sup> El tratamiento está indicado en hospedadores con disminución de la inmunidad de tipo celular y también en los que muestran síntomas y signos duraderos de intensidad cada vez mayor, como sudores nocturnos por >3 semanas, pérdida >10% del peso, un título de fijación del complemento >1:16 y afectación pulmonar extensa identificada en las radiografías de tórax.

<sup>b</sup> Tratamiento (por lo regular los triazoles orales fluconazol e itraconazol) se recomienda en caso de síntomas persistentes.

<sup>c</sup> En casos graves, algunos médicos recurren a la anfotericina B como primer fármaco.

<sup>d</sup> Se recomienda la administración intraventricular o intratecal de anfotericina B en caso de ineffectividad de los triazoles. Puede surgir hidrocefalia y obligar al uso de una derivación de LCR.

**Nota:** véase el texto para la dosis y la duración.

graves de la enfermedad diseminada y para la administración intratecal o intraventricular en sujetos con meningitis coccidioidica en quienes han sido ineficaces los triazoles. La presentación original de la anfotericina B, dispersa en desoxicolato, suele administrarse por vía IV en dosis de 0.7 a 1.0 mg/kg cada día o tres veces por semana. Las nuevas presentaciones en lípidos, como el complejo lipídico (ABLC, *amphotericin B lipid complex*), la dispersión coloidal (ABCD, *amphotericin B colloidal dispersion*) y el complejo con liposomas, al parecer no ofrecen ventaja terapéutica alguna respecto de la presentación con desoxicolato, pero se acompañan de menores efectos tóxicos renales. Las dispersiones en lípidos se administran por vía IV en dosis de 5 mg/kg al día o tres veces por semana.

En la actualidad, los antimicóticos triazólicos constituyen los principales fármacos administrados para el tratamiento de muchos casos de coccidioidomicosis. Los estudios clínicos han demostrado la utilidad del fluconazol y el itraconazol, y los datos indican que este último puede ser más eficaz contra el ataque de huesos y articulaciones. Se ha demostrado que el fluconazol penetra en el LCR, por lo que es el compuesto azólico más indicado para tratar la meningitis coccidioidica. En el caso de ambos fármacos, habrá que utilizar una dosis oral mínima de adulto, de 400 mg/día. La dosis máxima del itraconazol es 200 mg tres veces al día, pero se pueden administrar dosis mayores de fluconazol. En la actualidad se distribuyen dos nuevos productos de esta categoría que son el posaconazol y el voriconazol. Sin embargo, ante los escasos datos clínicos, el costo alto y (sobre todo en el caso del voriconazol) los posibles efectos tóxicos, los fármacos en cuestión se reservan para casos que permanecen resistentes después del tratamiento con fluconazol o itraconazol. La administración de triazoles en dosis altas puede ser teratógena, por lo que cabe pensar en la anfotericina B para tratar la coccidioidomicosis en embarazadas.

La mayoría de los enfermos con la forma focal primaria de la coccidioidomicosis pulmonar no necesita tratamiento. Los pacientes en los que se debe considerar la administración de antimicóticos son los que muestran inmunodeficiencia de tipo celular primaria y los que tienen síntomas y signos prolongados de enfermedad extensa. Criterios específicos incluyen síntomas que persistan dos meses o más, sudores nocturnos por más de tres semanas, pérdida de más del 10% del peso, título de anticuerpos séricos en CF mayor de 1:16 y afectación pulmonar extensa que se advierte en la radiografía de tórax.

La coccidioidomicosis pulmonar difusa constituye una situación especial; la mayoría de las personas que la padece tiene hipoxemia profunda y está en muy grave estado, razón por la cual muchos médicos se inclinan por comenzar el tratamiento con anfotericina B y cambiar a un triazol oral una vez que mejora la persona.

Los nódulos que aparecen después de la coccidioidomicosis pulmonar primaria no necesitan tratamiento. Como ya se mencionó, no es fácil distinguir entre los nódulos y neoplasias malignas pulmonares por medio de estudios radiográficos. Para diferenciar una entidad de la otra se necesita a veces la vigilancia clínica minuciosa y el estudio de biopsia. Muchas cavitaciones pulmonares no necesitan tratamiento. Hay que pensar en la administración de antimicóticos en personas con tos persistente, dolor pleurítico y hemoptisis. En ocasiones las cavitaciones pulmonares por *Coccidioides* se infectan en forma secundaria y esta situación se manifiesta por un nivel hidroaéreo dentro de tales cavidades. Por lo regular la flora bacteriana o especies de *Aspergillus* son las que colonizan, y hay que pensar en fármacos que son específicos contra tales microorganismos. Rara vez se necesita la cirugía, excepto en casos de hemoptisis o neumotórax persistente. En la coccidioidomicosis pulmonar crónica suele necesitarse la administración prolongada de antimicóticos (un año, como mínimo) con vigilancia de los síntomas, cambios radiográficos, cultivos de esputo y medición de títulos serológicos.

Muchos casos de coccidioidomicosis diseminada necesitan antimicóticos por largo tiempo. La duración del tratamiento depende de la resolución de los síntomas y los signos de la lesión, junto con una disminución notable del título de anticuerpos séricos medidos por CF. Este tratamiento se continúa de manera sistemática durante varios años. Si se interrumpe, la enfermedad reaparece en 15 a 30% de los casos.



La meningitis coccidiosa plantea problemas especiales. Si bien muchos sujetos con esta forma del trastorno mejoran con los triazoles orales, 80% recaen cuando se interrumpe el tratamiento. Por tal razón, se recomienda la administración de por vida. En caso de ineficacia de dichos fármacos, puede administrarse anfotericina B intratecal o intraventricular. La instilación exige contar con vasta experiencia y sólo un experto profesional debe encargarse de tal técnica. En los casos de meningitis complicada por hidrocefalia se necesita alguna derivación del LCR además del tratamiento antimicótico adecuado. Es prudente contar con el auxilio de un experto en los casos de meningitis coccidiosa.

## ■ PROFILAXIS

No hay métodos probados para disminuir el peligro de contagio de coccidiomicosis en residentes de una región endémica. Es probable que el riesgo disminuya si se evita el contacto directo con tierra no cultivada o con polvo visible que contenga dicha tierra. El tratamiento antimicótico profiláctico dirigido es apropiado en pacientes con evidencia de coccidiomicosis activa o reciente y que están a punto de someterse a un alotrasplante de órgano sólido. Hay pocos datos sobre el uso de antimicóticos profilácticos en otras situaciones. No obstante, la mayoría de los expertos administraría tratamiento antimicótico con triazol a los individuos con antecedente de coccidiomicosis activa o resultado serológico positivo para coccidiosis en los que se inicia tratamiento con antagonistas del TNF- $\alpha$ .

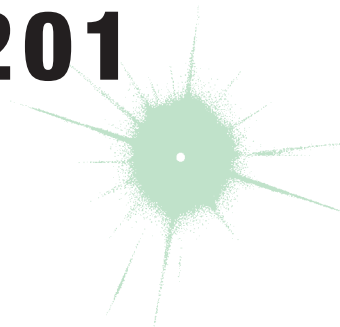
## LECTURAS ADICIONALES

- BINNICKER MJ et al: Detection of *Coccidioides* species in clinical specimens by real-time PCR. *J Clin Microbiol* 45:173, 2007
- BLAIR JE: Approach to the solid organ transplantation patient with latent infection and disease caused by *Coccidioides* species. *Curr Opin Infect Dis* 21:415, 2008
- DURKIN M et al: Detection of *Coccidioides* antigenemia following dissociation of immune complexes. *Clin Vaccine Immunol* 16:1453, 2009
- DRUTZ DJ, CATANZARO A: Coccidioidomycosis (parts I and II). *Am Rev Respir Dis* 117:559 and 727, 1978
- FISHER MC et al: Molecular and phenotypic description of *Coccidioides posadasii* sp. nov., previously recognized as the non-California population of *Coccidioides immitis*. *Mycologia* 94:73, 2002
- GALGANI JN et al: Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 41:1217, 2005
- et al: Comparison of oral fluconazole and itraconazole for progressive, nonmeningeal coccidioidomycosis. A randomized, double-blind trial. *Mycoses Study Group. Ann Intern Med* 133:676, 2000
- KUBERSKI T et al: False-positive IgM serology in coccidioidomycosis. *J Clin Microbiol* 48:2047, 2010
- MASSANANT FY, AMPEL NM: Coccidioidomycosis in patients with HIV-1 infection in the era of potent antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 50:1, 2010
- VALDIVIA L et al: Coccidioidomycosis as a common cause of community-acquired pneumonia. *Emerg Infect Dis* 12:958, 2006

# CAPÍTULO 201

## Blastomicosis

Stanley W. Chapman  
Donna C. Sullivan



La blastomicosis es una infección piogranulomatosa sistémica que afecta principalmente a los pulmones y que se origina por la inhalación de los conidios de *Blastomyces dermatitidis*. La blastomicosis pulmonar varía desde una infección asintomática hasta una neumonía aguda o crónica. Es frecuente la diseminación hematológica y es común la afectación extrapulmonar de piel, huesos y sistema genitourinario, pero puede infectarse casi cualquier órgano.

## ■ ETIOLOGÍA

*B. dermatitidis* es el estado asexual de *Ajellomyces dermatitidis*. Se han identificado dos serotipos con base en el antígeno A. *B. dermatitidis* manifiesta dimorfismo térmico, de manera que crece como la fase micelial a temperatura ambiental y como la fase levaduriforme a 37°C. El aislamiento primario depende en su mayor parte de la fase micelial incubada a 30°C. Para la identificación definitiva suele requerirse la conversión a la fase levaduriforme a 37°C o, lo que es más frecuente, el empleo de técnicas de amplificación de ácido nucleico (p. ej., AccuProbe, Gen-Probe, San Diego, CA) que detectan el desarrollo en la fase micelial. Las células levaduriformes por lo general tienen un diámetro de 8 a 15  $\mu$ m, muestran paredes celulares refráctiles gruesas, son multinucleadas y se reproducen mediante una sola yema de base amplia.

## ■ EPIDEMIOLOGÍA



La mayor parte de los casos de blastomicosis se ha comunicado en Norteamérica. Entre las zonas endémicas están los estados del sureste y surcentrales que bordean las orillas de los ríos Mississippi y Ohio, los estados centrooccidentales y las provincias de Canadá que rodean los Grandes Lagos, así como una pequeña zona en Nueva York y Canadá a lo largo del río San Lorenzo. Fuera de Norteamérica se ha comunicado la blastomicosis con más frecuencia en África.

Los primeros estudios de casos endémicos indicaron que los varones de edad mediana con ocupaciones en exteriores corrían un máximo riesgo. Sin embargo, los brotes epidémicos notificados no sugieren una preferencia por género, edad, raza, ocupación o estación del año. *B. dermatitidis* probablemente prolifera como microfocos en el suelo tibio y húmedo de zonas madereras ricas en desechos orgánicos. La exposición al polvo, sea durante el trabajo o las actividades recreativas, al parecer es el factor común relacionado con la infección por este microorganismo.

## ■ PATOGENIA

Después de inhalarse, las conidios de *B. dermatitidis* son susceptibles a la fagocitosis y destrucción en los pulmones por leucocitos polimorfonucleares, monocitos y macrófagos alveolares. Esta respuesta fagocítica representa inmunidad innata y probablemente explica la elevada frecuencia de infecciones asintomáticas en los brotes epidémicos. Las conidios que escapan a la fagocitosis se convierten con rapidez a la fase levaduriforme en los tejidos. Es probable que la mayor resistencia que tiene esta forma levaduriforme de pared gruesa a la fagocitosis y a la lisis contribuya a la infección. Esta conversión a la fase levaduriforme también induce la expresión de la glucoproteína BAD-1 de 120 kDa, la cual es una adhesina, un factor de virulencia esencial, y el principal epítipo de la inmunidad humoral y celular. La principal defensa adquirida del hospedador contra *B. dermatitidis* es mediada por la inmunidad celular

por linfocitos T específicos de antígeno y macrófagos activados por linfocina.

## ESTUDIO DEL PACIENTE

### Blastomicosis

Sea aguda o crónica, la blastomicosis se asemeja a muchos otros procesos patológicos. Por ejemplo, la blastomicosis pulmonar aguda puede manifestarse por signos y síntomas indistinguibles de los de la neumonía bacteriana o la influenza. Lo más frecuente es que la blastomicosis pulmonar crónica semeje al cáncer o a la tuberculosis. Las lesiones cutáneas suelen diagnosticarse erróneamente como carcinoma basocelular o espinocelular, piodermia gangrenosa o queratoacantoma. Las lesiones de la laringe a menudo se confunden con carcinoma epidermoide. Por consiguiente, el médico debe conservar un alto grado de sospecha y llevar a cabo una valoración histológica cuidadosa de las secreciones o del material de biopsia de pacientes que hayan visitado que vivan en regiones con endemia de blastomicosis.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección pulmonar aguda suele diagnosticarse en relación con brotes epidémicos localizados únicos identificables y se acompaña de la aparición brusca de fiebre, escalofríos, dolor torácico pleurítico, artralgias y mialgias. La tos al principio es seca pero a menudo se vuelve purulenta conforme avanza la enfermedad. Las radiografías torácicas por lo general revelan infiltrados alveolares con consolidación. Los derrames pleurales y la adenopatía hiliar son raros. La mayoría de los pacientes a quienes se les diagnostica blastomicosis pulmonar tiene neumonía indolente crónica con signos y síntomas de fiebre, adelgazamiento, tos productiva y hemoptisis. Los datos radiológicos más comunes son infiltrados alveolares con o sin formación de cavidades, lesiones en masa que semejan al carcinoma broncogénico e infiltrados fibronodulares. La insuficiencia respiratoria (síndrome de dificultad respiratoria del adulto) que acompaña a la enfermedad miliar o a los infiltrados pulmonares difusos, es más común en pacientes con inmunodeficiencia, sobre todo los que se encuentran en las etapas tardías del sida (cap. 189). Las tasas de mortalidad son  $\geq 50\%$  en estos pacientes y la mayor parte de las defunciones ocurre a los pocos días de iniciado el tratamiento.

Las enfermedades de la piel son la manifestación extrapulmonar más común de la blastomicosis. Se presentan dos tipos de lesiones cutáneas: verrugosas (más comunes) y ulcerosas. La osteomielitis se relaciona incluso con una cuarta parte de las infecciones por *B. dermatitidis*. Las vértebras, la pelvis, el sacro, el cráneo, las costillas o los huesos largos son los afectados con más frecuencia. Los pacientes con osteomielitis por *B. dermatitidis* a menudo presentan abscesos de tejidos blandos contiguos o fistulas crónicas. En los varones, la blastomicosis afecta la próstata y el epidídimo. La enfermedad del sistema nervioso central (SNC) ocurre en  $< 5\%$  de los pacientes con respuesta inmunitaria normal que tienen blastomicosis. Sin embargo, en los pacientes con sida, la afectación del SNC se ha notificado en  $\sim 40\%$  de los casos, y por lo general se presenta como un absceso cerebral. Formas menos comunes de afectación del SNC son el absceso epidural craneal o raquídeo y la meningitis.

## DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico definitivo de la blastomicosis es necesario el desarrollo del microorganismo a partir del esputo, pus o material de biopsia. Se establece un diagnóstico presuntivo mediante la visualización de la levadura en gemación de base amplia característico en muestras clínicas. El diagnóstico serológico de la blastomicosis es de utilidad limitada debido a la reactividad cruzada con otros antígenos micóticos.

Se dispone en el comercio de un análisis de antígeno de *Blastomyces* que detecta antígeno en orina y en suero (Mira Vista Diagnostics, Indianapolis, IN). La detección de antígeno en la orina al parecer es más sensible que la detección de antígeno en suero. Esta prueba de antígeno es útil para la vigilancia de los pacientes durante el tratamiento o para la

detección inicial de las recaídas. Existen técnicas de identificación molecular, incluida la hibridación con sonda de DNA, disponibles en el mercado, pero por ahora se usan sólo para complementar los métodos de diagnóstico habituales.

## TRATAMIENTO Blastomicosis

La *Infectious Diseases Society of America* ha publicado directrices para el tratamiento de la blastomicosis. La selección de un esquema terapéutico apropiado debe basarse en la variante clínica y la gravedad de la enfermedad, el estado inmunitario del paciente y la toxicidad del antimicótico (cuadro 201-1). Si bien se han documentado curaciones espontáneas de la infección pulmonar aguda, no existen criterios mediante los cuales distinguir a los pacientes cuya enfermedad avanzará o se diseminará. Por consiguiente, se tratará a casi todos los enfermos con blastomicosis.

### CUADRO 201-1 Tratamiento de las blastomicosis

Enfermedad	Tratamiento primario	Tratamiento alternativo
<b>Paciente con buena respuesta inmunitaria/enfermedad potencialmente letal</b>		
Pulmonar	AmB lipídica, 3-5 mg/kg c/24 h, o Desoxicolato de AmB, 0.7-1.0 mg/kg c/24 h (dosis total: 1.5-2.5 g)	Itraconazol, 200-400 mg/día (una vez que se ha estabilizado el estado del paciente)
Diseminada		
En SNC	AmB lipídica, 3-5 mg/kg c/24 h, o Desoxicolato de AmB, 0.7-1.0 mg/kg c/24 h (dosis total: al menos 2 g)	Fluconazol, 800 mg/día (si el paciente no tolera un esquema completo de AmB)
No SNC	AmB lipídica, 3-5 mg/kg c/24 h, o Desoxicolato de AmB, 0.7-1.0 mg/kg c/24 h (dosis total: 1.5-2.5 g)	Itraconazol, 200-400 mg/día (una vez que el estado del paciente se ha estabilizado)
<b>Paciente con buena respuesta inmunitaria/enfermedad que no es potencialmente letal</b>		
Pulmonar o diseminada (no SNC)	Itraconazol, 200-400 mg/día, o  AmB lipídica, 3-5 mg/kg c/24 h, o Desoxicolato de AmB, 0.5-0.7 mg/kg c/24 h (en pacientes intolerantes a itraconazol o con progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento)	Fluconazol, 400-800 mg/día  Cetoconazol, 400-800 mg/día
<b>Paciente con buena respuesta inmunitaria<sup>a</sup></b>		
Todas las infecciones	AmB lipídica, 3-5 mg/kg c/24 h, o Desoxicolato de AmB, 0.7-1.0 mg/kg c/24 h (dosis total: 1.5-2.5 g)	Itraconazol, 200-400 mg/día (sin afectación del SNC, una vez que hay mejoría clínica)

<sup>a</sup> El tratamiento supresor con itraconazol puede considerarse en pacientes con persistencia del estado inmunodeficiente. El fluconazol (800 mg/día) es útil en sujetos que tienen enfermedad del SNC o que no toleran el itraconazol.

**Abreviaturas:** AmB, anfotericina B; SNC, sistema nervioso central.

El itraconazol es el fármaco de elección para los pacientes inmunocompetentes con enfermedad pulmonar leve a moderada o extrapulmonar que no afecta al SNC. Se continúa el tratamiento durante seis a 12 meses. La anfotericina B es el tratamiento inicial preferido en los enfermos con inmunodeficiencia grave que tienen una enfermedad potencialmente fatal o del SNC, o cuya enfermedad avanza durante el tratamiento con itraconazol. Aunque no se han estudiado de manera rigurosa, las formulaciones lipídicas de la anfotericina B representan una alternativa para los pacientes que no pueden tolerar el desoxicolato de anfotericina B. En la mayoría de los individuos sin afectación del SNC cuyo estado clínico mejora después de un esquema inicial a base de anfotericina B (por lo general de dos semanas de duración) se puede cambiar a itraconazol para completar seis a 12 meses de tratamiento. El fluconazol, gracias a su excelente penetración al SNC, es de utilidad en el tratamiento de los sujetos con absceso cerebral o meningitis después de un esquema inicial de anfotericina B.

El voriconazol se ha usado con éxito en el tratamiento de la blastomicosis resistente, blastomicosis en pacientes inmunodeprimidos y, debido a su adecuada penetración al SNC, blastomicosis del SNC. No hay datos que apoyen el uso de posaconazol en casos humanos de blastomicosis. Las equinocandinas tienen una actividad variable contra *B. dermatitidis* y no son útiles en el tratamiento de la blastomicosis.

### ■ PRONÓSTICO

Las tasas de respuesta clínica y micológica son de 90 a 95% en pacientes inmunocompetentes con enfermedad pulmonar y extrapulmonar leve a

moderada sin afectación del SNC que cumplen con el tratamiento a base de itraconazol. En la enfermedad osteoarticular por lo general se requieren 12 meses de tratamiento. En menos de 5% de las infecciones con recaída después de un esquema inicial de itraconazol por lo general es buena la respuesta a un segundo esquema de tratamiento.

### LECTURAS ADICIONALES

- BRADSHAW RW: Blastomycosis, in *Clinical Mycology*, WE Dismukes et al (eds). New York, Oxford University Press, 2003, pp 299–310
- CHAPMAN SW et al: Blastomycosis. *Infect Dis Clin North Am* 17:21, 2003
- , SULLIVAN DC: *Blastomyces dermatitidis*, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 2010, pp 3319–3332
- , SULLIVAN DC: Diagnosis and treatment of blastomycosis, in *Diagnosis and Treatment of Human Mycoses*, D Hospenthal, M Rinaldi (eds). Totowa, NJ, Humana Press, 2007
- et al: Clinical practice guidelines for the management of blastomycosis: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 46:1801, 2008 (updates: [www.idsociety.org](http://www.idsociety.org))
- DEEPE GS et al: Progress in vaccination for histoplasmosis and blastomycosis: Coping with cellular immunity. *Med Mycol* 43:381, 2005
- LIGHT RB et al: Seasonal variations in the clinical presentation of pulmonary and extrapulmonary blastomycosis. *Med Mycol* 46:835, 2008
- MASON AR et al: Cutaneous blastomycosis: A diagnostic challenge. *Int J Dermatol* 47:824, 2008

## CAPÍTULO 202

### Criptococosis

Arturo Casadevall

#### ■ DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

El agente etiológico de la criptococosis recibe el nombre de *Cryptococcus*, un género de hongos semejantes a levaduras. Existen dos especies, *C. neoformans* y *C. gattii*, y ambas pueden causar criptococosis en seres humanos. Existen dos variedades de *C. neoformans* conocidas como *grubii* y *neoformans*, que se relacionan con los serotipos A y D, respectivamente. *C. gattii* no se clasifica en variedades, pero también tiene diversidad antigénica, se reconocen los serotipos B y C. La mayoría de los laboratorios de microbiología clínica no distinguen en forma sistemática entre *C. neoformans* y *C. gattii* ni entre las variedades, sino que identifican e informan todos los microorganismos aislados tan sólo como *C. neoformans*.

#### ■ EPIDEMIOLOGÍA

La criptococosis se describió por primera vez en el decenio de 1890, pero fue una enfermedad poco común hasta mediados del siglo xx, cuando los avances en el diagnóstico y el aumento en el número de individuos con inmunodepresión incrementaron en forma notable su pre-

valencia. El espectro de la enfermedad causada por *Cryptococcus* incluye sobre todo a la meningoencefalitis y a la neumonía, pero también ocurren infecciones de piel y tejidos blandos. Los estudios serológicos han demostrado que, aunque la infección por criptococos es común en individuos con buena respuesta inmunitaria, la enfermedad criptocócica (criptococosis) es relativamente poco común en ausencia de trastornos inmunitarios. Los individuos con alto riesgo para criptococosis incluyen pacientes con cánceres hematológicos, receptores de trasplantes de órganos sólidos que requieren tratamiento inmunodepresor continuo y personas con enfermedades que precisan tratamiento con glucocorticoides así como pacientes con infección avanzada por VIH y con recuentos de linfocitos T CD4+ <200/μl.



Desde el inicio de la pandemia de VIH a inicios del decenio de 1980, la mayor parte de los casos de criptococosis grave ha ocurrido en pacientes con sida (cap. 189). Para comprender el impacto de la infección por VIH en la epidemiología de la criptococosis, es de utilidad notar que al inicio del decenio de 1990 hubo >1 000 casos de meningitis criptocócica por año en la ciudad de Nueva York, una cifra que excede con mucho todos los casos de meningitis bacteriana. Con el advenimiento del tratamiento antirretroviral eficaz, la incidencia de criptococosis relacionada con sida se ha reducido en forma notable entre los individuos tratados; sin embargo, la enfermedad es aún preocupante en regiones donde no se encuentra fácilmente disponible el tratamiento antirretroviral, como en África y Asia, donde hasta 33% de los pacientes con sida tiene criptococosis. En fecha reciente se calculó que la carga mundial de criptococosis es cercana a un millón de casos, con >600 000 muertes cada año. Por tanto, los criptococos son patógenos humanos mayores.

La infección criptocócica se adquiere a partir de *C. neoformans* y *C. gattii* ambientales, los cuales habitan en diferentes nichos ecológicos.

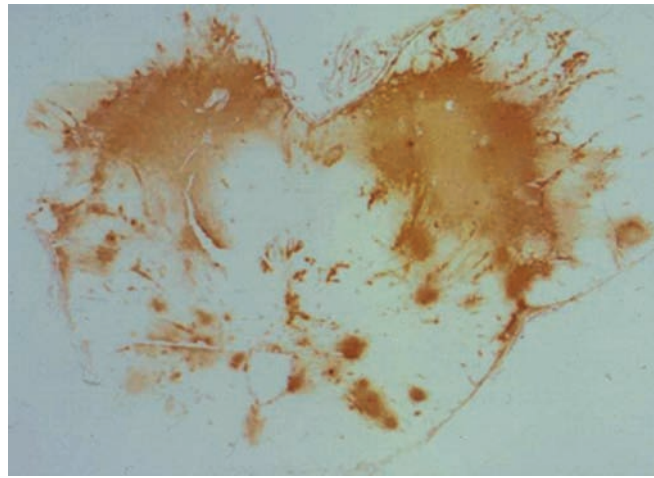


*C. neoformans* se encuentra con frecuencia en suelos contaminados con excretas de aves y puede aislarse con facilidad de tierras poco iluminadas y húmedas, contaminadas con excretas de palomas. Por el contrario, *C. gattii* no se encuentra en las heces de las aves. Habita en diversas especies de árboles, lo que incluye varios tipos de eucaliptos. En todo el mundo se encuentran cepas de *C. neoformans*; sin embargo, la variedad *grubii* (serotipo A) es mucho más común que la variedad *neoformans* (serotipo D) tanto en los cultivos realizados en la clínica como en los realizados en el medio ambiente. Se creía que la distribución geográfica de *C. gattii* estaba limitada en gran medida a las regiones tropicales, hasta la aparición de un brote epidémico de criptococosis en Vancouver en el año 1999 por una nueva cepa de serotipo B. Este brote se extendió a Estados Unidos y *C. gattii* se encuentra ahora en varios estados de la región del Pacífico noroeste. Además de las diferentes distribuciones geográficas de las dos especies de criptococos, la epidemiología se ve afectada por la susceptibilidad individual. La criptococosis causada por variedades de *C. neoformans* ocurre sobre todo en individuos con sida (cap. 189) y con otras formas de alteración de la respuesta inmunitaria. En cambio, la enfermedad relacionada con *C. gattii* no se asocia con una deficiencia inmunitaria específica y a menudo ocurre en individuos con buena respuesta inmunitaria.

## ■ PATOGENIA

La infección criptocócica se adquiere por inhalación de partículas infecciosas en aerosoles. Se desconoce la naturaleza exacta de estas partículas; las dos formas principales son células de levadura pequeñas, deshidratadas y basidiosporas. Poco se sabe con respecto a la patogenia de la infección inicial. Los estudios serológicos han demostrado que la infección criptocócica se adquiere en la infancia, pero se desconoce si la infección inicial es sintomática. Como la infección criptocócica es frecuente aunque la enfermedad es rara, el consenso es que los mecanismos de defensa pulmonares en personas con función inmunitaria normal son muy efectivos para contener este hongo. No está claro si la infección inicial conduce a un estado de inmunidad o si la mayoría de los individuos sufre a lo largo de su vida infecciones frecuentes y recurrentes que se resuelven sin la aparición de enfermedad clínica. Sin embargo, la evidencia indica que algunas infecciones criptocócicas en seres humanos permanecen en un estado de latencia, en el cual se porta al microorganismo viable durante periodos prolongados, tal vez en la forma de granulomas. De esta manera, después de la inhalación de células, esporas o ambas puede seguir la eliminación del microorganismo o el establecimiento de una etapa de latencia. Se desconocen las consecuencias del estado de portador de criptococos por periodos prolongados en los pulmones, pero los datos obtenidos de estudios en animales indican que la presencia prolongada del microorganismo puede alterar el entorno inmunitario pulmonar y predisponer para la presentación de enfermedades alérgicas de las vías respiratorias.

La criptococosis por lo general se manifiesta clínicamente como meningoencefalitis crónica. No se comprende bien el mecanismo por el cual *C. neoformans* se disemina a sitios extrapulmonares y penetra al sistema nervioso central (SNC). El mecanismo por el cual las células criptocócicas cruzan la barrera hematoencefálica es tema de estudio intenso. La evidencia actual sugiere migración directa de las células fúngicas a través del endotelio o transporte de esta célula dentro de los macrófagos a manera de invasores en un “caballo de Troya”. *Cryptococcus* tiene factores de virulencia bien definidos que incluyen la cápsula de polisacáridos, la capacidad de sintetizar melanina y la producción de enzimas (p. ej., fosfolipasa y ureasa) que mejoran la supervivencia de las células micóticas en los tejidos. Entre estos factores de virulencia, la cápsula y la producción de melanina son los más estudiados. La cápsula de los criptococos es antifagocítica y los polisacáridos capsulares se han asociado con varios efectos nocivos sobre la función inmunitaria del hospedador. La infección criptocócica desencadena poca o ninguna respuesta inflamatoria. La disfunción inmunitaria que se observa en la criptococosis se ha atribuido a la liberación de grandes cantidades de polisacáridos capsulares hacia los tejidos, donde probablemente interfieren con las respuestas inmunitarias locales (fig. 202-1). En la práctica clínica, el polisacárido capsular es un antígeno que se mide como marcador diagnóstico de infección criptocócica.



**Figura 202-1** Antígeno criptocócico en tejido cerebral humano, como se observa en una tinción inmunohistoquímica. Las áreas de color café muestran depósitos de polisacáridos en el mesencéfalo de un paciente que falleció por meningitis criptocócica. (Reproducida con autorización de SC Lee et al: *Hum Pathol* 27:839,1996.)

## ESTUDIO DEL PACIENTE

### Criptococosis

La criptococosis debe incluirse en el diagnóstico diferencial de todo paciente que presenta manifestaciones sugestivas de meningitis crónica. La preocupación por posible criptococosis se incrementa por el antecedente de cefalea y síntomas neurológicos en un paciente con un estado de inmunodepresión subyacente o con algún estado que se asocia con incremento en la incidencia de criptococosis, como infección por VIH o trasplante de órganos sólidos.

## ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de criptococosis reflejan el sitio de la infección micótica. Aunque la infección puede afectar a cualquier tejido u órgano, en la mayor parte de los casos que se presentan para atención clínica incluyen al SNC, a los pulmones o a ambos. La afección del SNC por lo general se manifiesta en forma de síntomas y signos de meningitis crónica como cefalea, fiebre, letargo, déficit sensorial y de la memoria, paresia de pares craneales, deficiencia visual y signos meníngeos. La meningitis criptocócica difiere de la meningitis bacteriana en que los pacientes infectados con *Cryptococcus* manifiestan síntomas de varias semanas de duración. Además, las características clásicas de irritación meníngea, como el meningismo, pueden estar ausentes en la meningitis criptocócica. Los casos de evolución lenta en ocasiones se manifiestan en forma de demencia subaguda. Es posible que la meningitis criptocócica provoque pérdida súbita de la visión.

La criptococosis pulmonar suele manifestarse en forma de tos, aumento en la producción de esputo y dolor torácico. Los pacientes infectados con *C. gattii* pueden presentar tumoraciones pulmonares granulomatosas conocidas como *criptococomas*. En un pequeño número de casos se desarrolla fiebre. Al igual que la enfermedad del SNC, la criptococosis pulmonar puede seguir una evolución lenta y en la mayor parte de los casos probablemente no sea un motivo para búsqueda de atención médica. De hecho, muchos casos se han descubierto en forma incidental durante estudios diagnósticos por una radiografía torácica anormal obtenida para otros fines. La criptococosis pulmonar a menudo se asocia con antecedentes de enfermedades como cánceres, diabetes y tuberculosis.

Las lesiones cutáneas son comunes en pacientes con criptococosis diseminada y pueden ser muy variables, lo que incluye pápulas, placas, púrpura, vesículas, lesiones semejantes a tumores y exantemas. El espectro de la criptococosis en pacientes infectados con VIH es variado y ha cambiado mucho desde el advenimiento del tratamiento antirretroviral,



**Figura 202-2 Infección micótica diseminada.** Un receptor de trasplante hepático desarrolló seis lesiones cutáneas similares a la mostrada en la figura. La biopsia y pruebas serológicas demostraron la presencia de *Cryptococcus*. Características importantes de la lesión incluyen una pápula carnosa de aspecto benigno con umbilicación central similar al molusco contagioso. (Fotografía cortesía del Dr. Lindsey Baden; con autorización.)

por lo que ya no es pertinente la distinción entre criptococosis relacionada y no relacionada con VIH. En pacientes con sida y en receptores de trasplantes de órganos sólidos, las lesiones cutáneas de la criptococosis a menudo simulan las del molusco contagioso (fig. 202-2; cap. 183).

#### ■ DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de criptococosis requiere la demostración de levaduras en tejidos que suelen ser estériles. La visualización de la cápsula de células micóticas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) mezclado con tinta china es una técnica diagnóstica rápida y útil. Las células criptocócicas en tinta china tienen un aspecto característico porque su cápsula excluye las partículas de tinta. Sin embargo, el examen con tinta china puede reportar resultados negativos en pacientes con baja carga micótica. Este examen debe realizarlo una persona capacitada, porque los leucocitos y glóbulos de grasa pueden confundirse en ocasiones con células micóticas. Los cultivos de LCR y sangre positivos para criptococos son diagnósticos de criptococosis. En la meningitis criptocócica, el examen del LCR por lo general muestra evidencia de meningitis crónica con pleocitosis a expensas de mononucleares e incremento de las concentraciones de proteínas. Una prueba particularmente útil es la detección de antígeno criptocócico (CRAg, *cryptococcal antigen*) en LCR y sangre. El análisis se basa en la detección serológica de polisacárido criptocócico y es sensible y específico. Una prueba positiva de antígeno criptocócico proporciona un indicio presuntivo de criptococosis; no obstante, como los resultados a menudo son negativos en la criptococosis pulmonar, la prueba tiene menos utilidad para el diagnóstico de enfermedad pulmonar.

#### TRATAMIENTO Criptococosis

Deben considerarse el sitio de la infección y el estado inmunitario del hospedador cuando se elige el tratamiento para la criptococosis. La enfermedad tiene dos patrones generales de manifestaciones: 1) criptococosis pulmonar sin evidencia de diseminación extrapulmonar y 2) criptococosis extrapulmonar (sistémica) con o sin meningoencefalitis. La criptococosis pulmonar en un hospedador

con buena respuesta inmunitaria, en ocasiones se resuelve sin tratamiento. No obstante, dada la propensión de *Cryptococcus* de diseminarse a los pulmones, la incapacidad de valorar con precisión el estado inmunitario del hospedador y la disponibilidad de un tratamiento de baja toxicidad como el fluconazol, la recomendación actual para criptococosis pulmonar en un individuo con buena respuesta inmunitaria es el tratamiento con fluconazol (200 a 400 mg/día por tres a seis meses). La criptococosis extrapulmonar sin afectación del SNC en un hospedador con buena respuesta inmunitaria puede tratarse con el mismo régimen, aunque puede ser necesario el tratamiento con anfotericina B en dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día por cuatro a seis semanas para casos más graves. En términos generales, la criptococosis extrapulmonar sin afectación del SNC requiere tratamiento menos intensivo, con el inconveniente de que la morbilidad y mortalidad en la criptococosis se asocia con afectación meníngea. Así, la decisión de clasificar a una criptococosis como “extrapulmonar sin afectación del SNC” debe establecerse sólo después de la valoración cuidadosa del LCR cuando no se encuentran indicios de infección criptocócica. Para la enfermedad del SNC en un hospedador sin sida o alteración inmunitaria obvia, la mayoría de los autores recomienda un tratamiento inicial con anfotericina B (0.5 a 1 mg/kg/día) durante una fase de inducción, que se continúa con un tratamiento prolongado con fluconazol (400 mg/día) durante la fase de consolidación. Para la meningoencefalitis criptocócica sin inmunodepresión concomitante, el régimen terapéutico recomendado consiste en anfotericina B (0.5 a 1 mg/kg) más flucitosina (100 mg/kg) por día por seis a 10 semanas. Otro método consiste en tratar a los pacientes con anfotericina B (0.5 a 1 mg/kg) más flucitosina (100 mg/kg) al día por dos semanas y más tarde, fluconazol (400 mg/día) por al menos 10 semanas. Los pacientes con inmunodepresión se tratan con el mismo régimen inicial, excepto que la fase de consolidación con fluconazol se administra por un periodo prolongado para evitar las recaídas.

La criptococosis en pacientes con infección por VIH siempre necesita tratamiento intensivo y se considera incurable a menos que la función inmunitaria mejore. En consecuencia, el tratamiento para criptococosis en casos de sida tiene dos fases: tratamiento de inducción (dirigido a reducir la carga micótica y aliviar los síntomas) y tratamiento de mantenimiento de por vida (para prevenir la recaída sintomática). Las criptococosis pulmonar y extrapulmonar sin datos de afectación del SNC pueden tratarse con fluconazol (200 a 400 mg/día). En pacientes con enfermedad más extensa, puede añadirse flucitosina (100 mg/kg/día) al régimen terapéutico con fluconazol por 10 semanas, con tratamiento de por vida con fluconazol. Para pacientes infectados con VIH y manifestaciones de enfermedad del SNC, la mayoría de los autores recomienda tratamiento de inducción con anfotericina B. Un régimen aceptable es anfotericina B (0.7 a 1 mg/kg) más flucitosina (100 mg/kg) por día por dos semanas seguido de fluconazol (400 mg/día) por al menos 10 semanas y más tarde tratamiento de mantenimiento de por vida con fluconazol (200 mg/día). Una alternativa como tratamiento de mantenimiento consiste en la administración de fluconazol (400 a 800 mg/día) más flucitosina (100 mg/kg/día) por seis a 10 semanas seguido de fluconazol (200 mg/día). Los triazoles nuevos, como el voriconazol, tienen gran actividad contra las cepas de criptococos, pero hay poca experiencia clínica con estos fármacos en el tratamiento de la criptococosis. Las preparaciones lipídicas de anfotericina B pueden sustituirse con desoxicolato de anfotericina B en pacientes con daño renal. La caspofungina y la micofungina no son eficaces contra las especies de *Cryptococcus*; en consecuencia, ningún otro fármaco es de utilidad en el tratamiento de la criptococosis. La meningoencefalitis criptocócica a menudo se asocia con hipertensión intracraneal, que se cree es la causante de la lesión encefálica y de los pares craneales. El tratamiento apropiado de la criptococosis del SNC requiere atención cuidadosa al manejo de la hipertensión intracraneal, lo que incluye la reducción de la presión por medio de punción lumbar terapéutica repetida y colocación de endoprótesis.

En pacientes infectados con VIH que tomaron tratamiento previo para criptococosis y que reciben tratamiento de mantenimiento con fluconazol, podría ser posible interrumpir el tratamiento antimicó-

tico si el tratamiento antirretroviral produce mejoría inmunitaria. No obstante, en ciertos pacientes que reciben tratamiento de mantenimiento y tienen antecedente de criptococosis tratada con éxito puede desarrollarse un síndrome de reconstitución inmunitaria, cuando el tratamiento antirretroviral produce un rebote en la función inmunitaria.

### ■ PRONÓSTICO Y COMPLICACIONES

Incluso con el tratamiento antimicótico, la criptococosis se asocia con altas tasas de morbilidad y mortalidad. Para la mayoría de los pacientes con criptococosis, el factor más importante para el pronóstico es la extensión y duración de la deficiencia inmunitaria subyacente que los predispone a desarrollar la enfermedad. Por tanto, la criptococosis a menudo es curable con el tratamiento antimicótico en individuos sin disfunción inmunitaria aparente, pero en pacientes con inmunodepresión grave (p. ej., aquellos con sida) lo mejor es esperar que el tratamiento antimicótico induzca una remisión, la cual puede mantenerse de por vida con el tratamiento supresor. Antes del advenimiento del tratamiento antirretroviral, el periodo de supervivencia media en general para pacientes con sida y criptococosis era menos de un año.

La criptococosis en pacientes con enfermedad neoplásica subyacente tiene un pronóstico particularmente malo. Para la criptococosis del SNC, los marcadores de mal pronóstico son resultado positivo en el análisis del LCR para levaduras con tinta china (evidencia de carga micótica elevada) y otros datos en el LCR como incremento de la presión, baja concentración de glucosa, pleocitosis baja (<2 células/ $\mu$ l), así como el aislamiento de levaduras de sitios extraneurales, ausencia de anticuerpos contra polisacáridos capsulares, concentraciones de antígeno criptocócico sérico o en LCR  $\geq 1:32$  y tratamiento concomitante con glucocorticoides o cánceres hematológicos. La respuesta al tratamiento no garantiza la curación porque son comunes las recaídas de criptococosis, incluso en pacientes con sistema inmunitario relativamente intacto.

to. Las complicaciones de la criptococosis del SNC incluyen alteraciones en los pares craneales, pérdida visual y trastornos cognitivos.

### ■ PREVENCIÓN

No se dispone de una vacuna para la criptococosis. En pacientes con alto riesgo (p. ej., aquellos con infección avanzada por VIH y recuentos de linfocitos T CD4+ <200 células/ $\mu$ l), la profilaxis primaria con fluconazol (200 mg/día) es eficaz para reducir la prevalencia de la enfermedad. El tratamiento antirretroviral incrementa el recuento de linfocitos T CD4+ y constituye una forma de profilaxis inmunitaria. Sin embargo, se ha reportado criptococosis en casos de síndrome de reconstitución inmunitaria en pacientes con infección por VIH y en receptores de trasplantes de órganos sólidos.

### LECTURAS ADICIONALES

- DATTA K et al: Spread of *Cryptococcus gattii* into the Pacific Northwest region of the United States. *Emerg Infect Dis* 15:1185, 2009
- LILIANG P et al: Use of ventriculoperitoneal shunts to treat uncontrollable intracranial hypertension in patients who have cryptococcal meningitis without hydrocephalus. *Clin Infect Dis* 34:E64, 2002
- LORTHOLARY O et al: Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France. *AIDS* 19:1043, 2005
- MASUR H et al: Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons—2002. *Ann Intern Med* 137:435, 2002
- PARK BJ et al: Estimation of the global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS* 23:525, 2009
- PERFECT JR et al: Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 50:291, 2010
- SAAG MS et al: Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis* 30:710, 2000

## CAPÍTULO 203

### Candidosis

John E. Edwards, Jr.

El género *Candida* incluye más de 150 especies, de las cuales sólo unas cuantas causan enfermedad en seres humanos. Con raras excepciones, los patógenos para seres humanos son *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. kefyr*, *C. lusitanae*, *C. dubliniensis* y *C. glabrata*. De naturaleza ubicua, estos microorganismos se encuentran en objetos inanimados, alimentos, animales y son comensales normales de los seres humanos. Habitan en el tubo digestivo (lo que incluye boca y orofaringe), en el aparato reproductor femenino y en la piel. Desde la antigüedad se han descrito casos de candidosis en pacientes debilitados, pero el advenimiento del género *Candida* como patógeno humano data de la introducción de los métodos terapéuticos modernos que suprimen los mecanismos normales de defensa del hospedador. De estos avances relativamente recientes, el más importante es el uso de fármacos antibacterianos que alteran la flora microbiana normal del ser humano y permiten que las especies no bacterianas se tornen más prevalentes en la flora normal. Con la introducción de antimicóticos, las causas de infecciones por *Candida* han variado desde el casi dominio completo de *C. albicans* hasta la participación común por

*C. glabrata* y otras especies enumeradas más adelante. Las especies no *albicans* representan casi 50% de todos los casos de candidemia y de la candidosis de diseminación hematogena. La identificación de este cambio es de importancia clínica, porque varias especies difieren en susceptibilidad a los nuevos antimicóticos. En países desarrollados, donde con frecuencia se utilizan tratamientos farmacológicos, el género *Candida* se encuentra entre los patógenos nosocomiales más comunes. En Estados Unidos, el género *Candida* es el cuarto microorganismo aislado con mayor frecuencia en la sangre de pacientes hospitalizados.

*Candida* es una levadura pequeña, ovoide, de pared delgada, que mide 4 a 6  $\mu$ m de diámetro y se reproduce por gemación. Los microorganismos de este género se presentan en tres formas en los tejidos: blastosporas, pseudohifas e hifas. *Candida* crece con rapidez en medios de cultivo simples; la lisis por centrifugación incrementa su aislamiento de la sangre. Se han identificado especies por pruebas bioquímicas (que a la fecha se realizan con dispositivos automatizados) o con medios de cultivo especiales.

### ■ PATOGENIA

En las formas más graves de infección por *Candida*, el microorganismo se disemina por vía hematogena y forma microabscesos y macroabscesos pequeños en órganos vitales. Se desconoce el mecanismo exacto, pero tal vez *Candida* penetre al torrente sanguíneo a partir de superficies mucosas después de proliferar en grandes números como consecuencia de la supresión bacteriana por la administración de antibacterianos; en algunos casos, el microorganismo puede penetrar a



través de la piel. Un cambio en la etapa de blastospora a la de pseudohifas e hifas por lo general se considera fundamental para la penetración del microorganismo en los tejidos. Sin embargo, *C. glabrata* puede causar infecciones extensas incluso si no se transforma en pseudohifas o hifas. Numerosas revisiones de casos de candidosis diseminada por vía hematológica han identificado los siguientes factores de predisposición: antibacterianos, catéteres intravasculares a permanencia, soluciones de hiperalimentación, catéteres urinarios a permanencia, glucocorticoides parenterales, respiradores, neutropenia, cirugía abdominal y torácica, quimioterapia citotóxica y fármacos inmunodepresores administrados por trasplante de órganos. Los pacientes con quemaduras graves, recién nacidos con bajo peso al nacimiento y personas que usan drogas intravenosas ilegales también son susceptibles. Los individuos infectados con el virus de inmunodeficiencia adquirida que tienen recuentos bajos de linfocitos T CD4+ y los pacientes con diabetes son susceptibles a infecciones mucocutáneas, que en ocasiones se desarrollan en formas diseminadas cuando se encuentran otros factores predisponentes. Las mujeres que reciben antibacterianos pueden desarrollar candidosis vaginal.

La inmunidad innata es el mecanismo de defensa más importante contra la candidosis diseminada por vía hematológica y los neutrófilos son el componente más importante en esta defensa. Muchos individuos con buena respuesta inmunitaria tienen anticuerpos contra *Candida*, pero no se conoce con precisión la participación de estos anticuerpos como defensa contra el microorganismo.

## ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### Candidosis mucocutánea

La *candidosis bucofaríngea* se caracteriza por placas blanquecinas, adherentes, indoloras, aisladas o confluentes que se encuentran en la boca, lengua o esófago y que en ocasiones producen fisuras en los ángulos de la boca. Esta forma de enfermedad por *Candida* también puede ocurrir en puntos de contacto con la dentadura. Se identifica el microorganismo en raspados de las lesiones, teñidos con técnica de Gram. Las lesiones de la candidosis bucofaríngea en jóvenes aparentemente sanos son indicación para investigar una infección subyacente por VIH. Con mayor frecuencia se observa como manifestación inespecífica de una enfermedad grave, debilitante. La candidosis vulvovaginal se acompaña de prurito, dolor y secreción vaginal, poco viscosa y puede contener "grumos" en los casos graves.

Otras infecciones dérmicas por *Candida* incluyen *paroniquia*, un edema doloroso del pliegue ungueal; la *onicomicosis* es la infección ungueal micótica que rara vez es causada por este género; el *intertrigo* consiste en la irritación eritematosa con eritema y pústulas en los pliegues cutáneos; la *balanitis* es una infección eritematosa pustular del glande; la *erosión interdigital blastomicética* es una infección en el espacio interdigital de las manos o de los pies; las *foliculitis* con pústulas que se desarrollan con mayor frecuencia en el área de la barba; la *candidosis perianal* es una infección pustulosa, eritematosa y pruriginosa alrededor del ano; el *eritema del pañal* es una infección perineal pustulosa, eritematosa frecuente en lactantes. La *candidosis cutánea diseminada generalizada* es otra forma de infección que ocurre sobre todo en lactantes y que se caracteriza por erupción diseminada en el tronco, tórax y extremidades. Las lesiones macronodulares de la candidosis diseminada por vía hematológica (fig. 203-1) indican una alta probabilidad de diseminación a múltiples órganos y a la piel. Las lesiones se observan en forma predominante en individuos con inmunodepresión tratados con fármacos citotóxicos, pero también pueden desarrollarse en pacientes sin neutropenia.

La *candidosis mucocutánea crónica* es una infección heterogénea de cabello, uñas, piel y mucosas que persiste pese al tratamiento intermitente. El inicio de la enfermedad suele ser en la lactancia o en las dos primeras décadas de la vida, pero en casos poco comunes puede aparecer en edad avanzada. El trastorno puede ser leve y limitado a un área específica de la piel o uñas o puede tomar una forma desfigurante grave (granuloma por *Candida*) que se caracteriza por crecimiento exófito en la piel. El trastorno suele relacionarse con disfunción inmunitaria específica; con mayor frecuencia reportada como falla de los linfocitos T para proliferar o para estimular citocinas en respuesta a la estimula-



**Figura 203-1** Lesiones cutáneas macronodulares asociadas con candidosis de diseminación hematológica. Los microorganismos de *Candida* no suelen ser visibles en el estudio histopatológico. Los hongos crecen cuando se cultiva una porción de tejido de biopsia. Por tanto, la identificación óptima depende del estudio histopatológico y del cultivo. (Imagen cortesía de los Dres. Noah Craft y Victor Newcomer collection at UCLA, archived by Logical Images, Inc.; con autorización.)

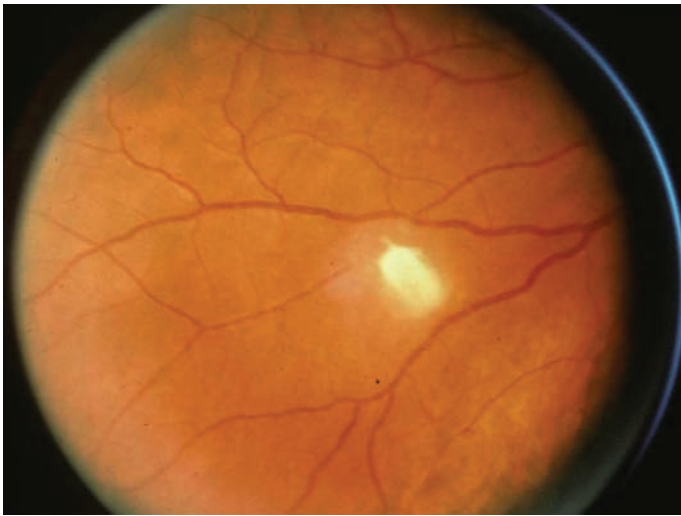
ción por antígenos de *Candida in vitro*. Casi 50% de los pacientes tiene anomalías endocrinas asociadas que en conjunto se denominan síndrome de poliendocrinopatía-candidosis-distrofia ectodérmica autoinmunitaria (APECED, *autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*). Este síndrome es ocasionado por mutaciones en el regulador autoinmunitario (AIRE, *autoimmune regulator*) que es más prevalente en finlandeses, judíos iraníes, individuos provenientes de Cerdeña, del norte de Italia y de Suecia. Los trastornos que por lo general se presentan después del inicio de la enfermedad incluyen al hipoparatiroidismo, la insuficiencia suprarrenal, la tiroiditis autoinmunitaria, la enfermedad de Graves, la hepatitis crónica activa, la alopecia, la anemia perniciosa de inicio en la juventud, la malabsorción e hipogonadismo primario.

Además, pueden ocurrir displasia del esmalte dental, vitíligo, distrofia ungueal y calcificaciones de la membrana timpánica. Los pacientes con candidosis mucocutánea crónica rara vez desarrollan candidosis de diseminación hematológica, tal vez porque permanece intacta la función de sus neutrófilos.

### Candidosis con invasión profunda

Estas infecciones pueden ser o no consecuencia de diseminación hematológica. Las infecciones esofágicas profundas pueden ser consecuencia de la penetración del microorganismo a través de erosiones en la superficie esofágica; las infecciones profundas de las heridas o de las articulaciones por medio de diseminación por contigüidad a partir de la piel, infección renal por diseminación del microorganismo a través de las vías urinarias a partir de una sonda; infección de órganos intraabdominales y del peritoneo a partir de perforación del tubo digestivo; infección de la vesícula biliar por migración retrógrada del microorganismo desde el tubo digestivo hacia el árbol biliar.

No obstante, la candidosis invasora profunda es consecuencia de la diseminación hematológica de varios órganos como complicación de candidemia. Una vez que el microorganismo adquiere el acceso al compartimento intravascular (ya sea a partir del tubo digestivo o menos a menudo, a partir de la piel a través del sitio de colocación de un catéter intravascular a permanencia), podría diseminarse por vía hematológica a varios órganos profundos. El encéfalo, coriorretina (fig. 203-2), corazón y los riñones son los infectados con mayor frecuencia, mientras que el hígado y bazo son menos comunes (más frecuentes en pacientes con neutropenia). De hecho, casi todos los órganos pueden verse afectados,



**Figura 203-2** Endoftalmitis hematogena por *Candida*. Lesión blanquecina clásica que se proyecta de la coriorretina hacia el vítreo, lo que causa opacidad circundante. La lesión está compuesta principalmente de células inflamatorias, no de organismos. Las lesiones de este tipo pueden progresar hasta causar inflamación extensa del vítreo y, por último, pérdida del ojo. Puede ser de utilidad la vitrectomía parcial, combinada con tratamiento IV y tal vez tratamiento antimicótico intravítreo para controlar las lesiones. (Imagen cortesía del Dr. Gary Holland; con autorización.)

lo que incluye las glándulas endocrinas, páncreas, válvulas cardíacas (naturales o protésicas), músculo estriado, articulaciones (naturales o protésicas), hueso y meninges. *Candida* también puede diseminarse por vía hematogena a la piel y producir las lesiones macronodulares clásicas (fig. 203-1). Con frecuencia, la enfermedad muscular dolorosa también es evidente por debajo del área de piel afectada. Las alteraciones coriorretiniana y cutánea son muy significativas, porque ambos datos se asocian con elevada probabilidad de formación de absceso en múltiples órganos profundos como consecuencia de la diseminación hematogena generalizada. La enfermedad ocular (fig. 203-2) requiere tratamiento específico (como vitrectomía parcial o inyección intraocular de antimicóticos) con el fin de prevenir la ceguera permanente. Está indicado el examen ocular para todo paciente con candidemia, tenga o no manifestaciones oculares.

### ■ DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de infección por *Candida* se establece por la visualización de pseudohifas o hifas en la preparación en fresco (solución salina con KOH al 10%), tinción de Gram de los tejidos, tinción de ácido peryódico de Schiff o tinción argéntica de metenamina en presencia de inflamación. La ausencia de microorganismos en la tinción con hematoxilina-eosina no excluye con fiabilidad infección por *Candida*. El aspecto más difícil para el diagnóstico es establecer qué pacientes con aislamiento de *Candida* tienen candidosis por diseminación hematogena. Por ejemplo, el aislamiento de *Candida* del esputo, orina o de catéteres peritoneales puede indicar la colonización más que un estado de infección profunda, en tanto que el aislamiento de *Candida* de la sangre de pacientes con catéteres intravasculares a permanencia puede reflejar una situación intrascendente como la siembra de microorganismos en la sangre o su crecimiento sobre el catéter. Pese a la amplia investigación tanto para la detección de antígenos como de anticuerpos, no se dispone a la fecha de una prueba diagnóstica validada para diferenciar a los pacientes con siembras hematogénas sin consecuencias, de aquellos con cultivos positivos en sangre que representan diseminación hematogena a múltiples órganos. Se están llevando a cabo varios estudios para establecer la utilidad de la prueba con glucano beta; hasta el momento, su mayor utilidad es su valor predictivo negativo (~90%). Entre tanto, la presencia de lesiones oculares o cutáneas macronodulares es muy sugestiva de infección diseminada a múltiples órganos profundos.

### CUADRO 203-1 Tratamiento de las infecciones mucocutáneas por *Candida*

Enfermedad	Tratamiento preferido	Alternativas
Cutánea	Compuesto azólico tópico	Nistatina tópica
Vulvovaginitis	Fluconazol oral (150 mg) o un compuesto azólico en crema o supositorio	Supositorios de nistatina
Candidosis bucofaringea	Trociscos de clotrimazol	Nistatina
Esofágica	Fluconazol en tabletas (100 a 200 mg/día) o solución de itraconazol (200 mg/día)	Caspofungina, micafungina o anfotericina B

### TRATAMIENTO Infecciones por *Candida*

**INFECCIÓN MUCOCUTÁNEA POR *CANDIDA*** El tratamiento de la candidosis mucocutánea se resume en el [cuadro 203-1](#).

#### **CANDIDEMIA Y SOSPECHA DE CANDIDOSIS DE DISEMINACIÓN HEMATÓGENA**

Todo paciente con candidemia se trata actualmente con antimicóticos sistémicos. Un porcentaje de pacientes, lo que incluye a muchos con candidemia asociada con catéteres intravasculares a permanencia, tal vez tenga candidemia “benigna” más que una diseminación a órganos profundos. Sin embargo, no hay una forma fiable para diferenciar entre candidemia benigna e infección de órganos profundos y ya que los fármacos antimicóticos disponibles son menos tóxicos que la anfotericina B, se han vuelto el estándar para el tratamiento de pacientes con candidemia, haya o no evidencia clínica de afectación de órganos profundos. Además, si hubiera un catéter intravascular es mejor retirarlo o reemplazarlo siempre que sea posible.

El fármaco utilizado para el tratamiento de la candidemia y de la posible candidosis diseminada se presenta en el [cuadro 203-2](#). Se utilizan varias formulaciones lipídicas de anfotericina B, tres equinocandinas y compuestos azólicos como fluconazol y voriconazol; ningún fármaco ha demostrado superioridad clara con los otros. En la mayor parte de los centros hospitalarios, se elige un fármaco de cada clase con base en su propia epidemiología microbiana específica, estrategias para reducir efectos tóxicos y consideraciones de costo. A menos que se sospeche resistencia a los compuestos azólicos, es probable que el fluconazol sea el fármaco preferido para el tratamiento de la candidemia y de la posible candidosis diseminada en individuos no neutropénicos con estabilidad hemodinámica. El tratamiento inicial en el contexto de probable resistencia a compuestos azólicos depende, como se comentó antes, de la epidemiología individual del hospital. Por ejemplo, en ciertos hospitales hay tasas altas de *C. glabrata*, en tanto que en otros no. En instituciones en las que se aíslan con frecuencia especies de *Candida* no *albicans*, casi siempre se inicia el tratamiento con una equinocandina mientras se esperan los resultados de sensibilidad. Para pacientes inestables o neutropénicos, es deseable el tratamiento inicial con fármacos de amplio espectro; estos fármacos incluyen polienos, equinocandinas o compuestos azólicos de última generación como voriconazol. Una vez que se ha valorado la respuesta clínica y se ha identificado al patógeno específico, el régimen terapéutico puede alterarse.

A la fecha, la mayor parte de las cepas aisladas de *Candida albicans* es sensible a fluconazol. Las cepas aisladas de *C. glabrata* y *C. krusei* son menos sensibles al fluconazol y más sensibles a los polienos y equinocandinas. *C. parapsilosis* es menos sensible a las equinocandinas *in vitro*, aunque se desconoce el significado clínico de este dato.

## CUADRO 203-2 Fármacos disponibles para el tratamiento de la candidosis diseminada

Fármaco	Vía de administración	Dosis <sup>a</sup>	Comentario
Anfotericina B, desoxicolato	Sólo IV	0.5-1.0 mg/kg cada día	Ha sido sustituida por las preparaciones lipídicas
Anfotericina B, preparaciones lipídicas			La FDA no la ha aprobado como tratamiento primario, pero se utiliza con frecuencia porque tiene menos efectos tóxicos que el desoxicolato de anfotericina B
Liposómica	Sólo IV	3.0-5.0 mg/kg cada día	
Complejo lipídico (ABLC)	Sólo IV	3.0-5.0 mg/kg cada día	
Dispersión coloidal (ABCD)	Sólo IV	3.0-5.0 mg/kg cada día	Se relaciona con más reacciones a la infusión
Compuestos azólicos			
Fluconazol	IV y oral	400 mg/día	Utilizado con mayor frecuencia
Voriconazol	IV y oral	400 mg/día	Múltiples interacciones medicamentosas Aprobado para la candidemia en pacientes no neutropé- nicos
Equinocandinas			
Caspofungina	Sólo IV	50 mg/día	Amplio espectro contra especies de <i>Candida</i> ; aprobado para la candidosis diseminada
Anidulafungina	Sólo IV	100 mg/día	
Micafungina	Sólo IV	100 mg/día	

<sup>a</sup> Véase Pappas et al. (2009) para conocer las dosis de impregnación y ajustes en caso de insuficiencia renal. La duración recomendada del tratamiento es dos semanas después del último hemocultivo positivo y de la resolución de las manifestaciones de infección.

**Nota:** aunque el cetoconazol está aprobado para el tratamiento de candidosis diseminada, ya se sustituyó por los fármacos nuevos listados en este cuadro. El posaconazol está aprobado como profiláctico en pacientes neutropénicos y para candidosis bucofaringea. FDA, U.S. Food and Drug Administration.

Es posible realizar algunas generalizaciones con respecto al tratamiento de infecciones específicas por *Candida*. El aislamiento de *Candida* a partir del esputo casi nunca es indicación de candidosis pulmonar subyacente y no justifica el tratamiento antimicótico. De la misma forma, la presencia de *Candida* en orina en un paciente con catéter a permanencia puede representar colonización más que infección vesical o renal; sin embargo, el umbral para el tratamiento generalizado es menor en pacientes con enfermedad grave en esta categoría, porque no es posible diferenciar entre colonización e infección de vías urinarias altas o bajas. Si se aísla *C. albicans*, la mayor parte de los médicos utiliza fluconazol más que lavados vesicales con anfotericina, que se utilizaban con mayor frecuencia en el pasado. La caspofungina se ha usado con éxito; aunque se excretan poco en la orina, las equinocandinas son una alternativa, sobre todo para aislados distintos a *albicans*. Las dosis y la duración son los mismos que para la candidosis diseminada. La importancia de aislar *Candida* de drenajes abdominales de pacientes posoperados es poco clara, pero una vez más, el umbral para el tratamiento suele ser bajo porque la mayor parte de los pacientes afectados tiene factores predisponentes para la candidosis diseminada.

El retiro de la válvula infectada y el tratamiento antimicótico a largo plazo constituyen el tratamiento apropiado para la endocarditis por *Candida*. Aunque no se dispone de estudios definitivos, los pacientes por lo general se tratan por semanas con un antimicótico sistémico (cuadro 203-2) y más tarde reciben tratamiento supresor crónico por meses o años (en ocasiones en forma indefinida) con un compuesto azólico de administración oral (habitualmente fluconazol a dosis de 400 a 800 mg/día).

La endoftalmitis hematogena por *Candida* es un problema especial que requiere valoración oftalmológica. En lesiones que se expanden o que ponen en riesgo la mácula, la administración de un polieno IV combinado con flucitosina (25 mg/kg cuatro veces al

día) ha sido el régimen preferido. No obstante, conforme se disponga de más datos con respecto a los compuestos azólicos y equinocandinas, surgirán nuevas estrategias. Resulta de importancia fundamental la decisión de realizar vitrectomía parcial. Este procedimiento elimina la infección y puede preservar la visión, que de otra forma se perdería como consecuencia de la cicatrización del vítreo. Todos los pacientes con candidemia deben ser sometidos a valoración oftalmológica por la frecuencia relativamente elevada de complicaciones oculares. Este examen puede detectar la lesión oftálmica en evolución en etapas tempranas, además de que identificar la lesión significa una probabilidad cercana a 90% de abscesos en órganos profundos y puede prolongar el tratamiento para la candidemia por más de las dos semanas recomendadas después del último hemocultivo positivo.

Aunque las bases para el consenso incluyen un pequeño número de datos, el tratamiento recomendado para la meningitis por *Candida* es un polieno (cuadro 203-2) más flucitosina (25 mg/kg cuatro veces al día). El tratamiento exitoso del material protésico infectado con *Candida* (p. ej., articulación artificial) casi siempre requiere el retiro del material infectado seguido de la administración a largo plazo de un antimicótico elegido con base en la sensibilidad del microorganismo aislado y la logística de la administración.

### ■ PROFILAXIS

El uso de antimicóticos para prevenir la infección por *Candida* ha sido tema de controversia, pero han surgido ciertos principios generales. La mayor parte de los centros hospitalarios administra fluconazol profiláctico (400 mg/día) para receptores de alotrasplantes de células madre. Los receptores de trasplantes hepáticos de alto riesgo también reciben profilaxis con fluconazol en la mayor parte de los centros hospitalarios. El uso de profilaxis para pacientes neutropénicos ha variado en forma



considerable de un centro hospitalario a otro; la mayor parte de los centros hospitalarios que elige administrar tratamiento profiláctico a esta población, ya sea con fluconazol (200 a 400 mg/día) o una formulación lipídica de anfotericina B (1 a 2 mg/día). También se ha recomendado caspofungina (50 mg/día). En algunos centros se ha utilizado itraconazol en suspensión (200 mg/día). La FDA también aprobó el posaconazol (200 mg 3 veces al día) para la profilaxis en pacientes neutropénicos.

La profilaxis en ocasiones se administra a pacientes quirúrgicos con muy alto riesgo. El uso amplio de profilaxis en las unidades de cuidados intensivos médicas o quirúrgicas no es una práctica común (y no debe serlo) por tres razones: 1) la incidencia de candidosis diseminada es relativamente baja; 2) la rentabilidad es subóptima, y 3) una preocupación bastante válida es el incremento de la resistencia con la profilaxis generalizada.

No se recomienda la profilaxis para candidosis orofaríngea o esofágica en pacientes infectados con VIH, a menos que haya recurrencias frecuentes.

## LECTURAS ADICIONALES

ANAISSE EJ et al (eds): *Clinical Mycology*, 2nd ed. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, 2009

EDWARDS JE JR: Candidiasis, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2010, pp 3225–3240

HASSAN I et al: Excess mortality, length of stay and cost attributable to candidaemia. *J Infect* 59:360, 2009

KAUFFMAN CA: Clinical efficacy of new antifungal agents. *Curr Opin Microbiol* 9:1, 2006

MAGILL SS: The epidemiology of *Candida* colonization and invasive candidiasis in a surgical intensive care unit where fluconazole prophylaxis is utilized: Follow-up to a randomized clinical trial. *Ann Surg* 249:657, 2009

MASCHMEYER G: The changing epidemiology of invasive fungal infections: New threats. *Int J Antimicrob Agents* 27:3, 2006

MOUDGAL V, SOBEL JL: Antifungals to treat *Candida albicans*. *Expert Opin Pharmacother* 11:2037, 2010

OSTROSKY-ZEICHNER L et al: Multicenter clinical evaluation of the (1→3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis* 41:654, 2005

PAPPAS PG et al: Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 48:503, 2009

RUHNKE M: Epidemiology of *Candida albicans* infections and role of non-*Candida-albicans* yeasts. *Curr Drug Targets* 7:495, 2006

SOBEL JD et al: Caspofungin in the treatment of symptomatic candiduria. *Clin Infect Dis* 44:e46, 2007

—: *Candida* urinary tract infections—epidemiology. *Clin Infect Dis* 52(Suppl 6);S433, 2011 [additional relevant articles appear in this issue]

# CAPÍTULO 204

## Aspergilosis

David W. Denning

*Aspergilosis* es un término colectivo utilizado para describir todas las enfermedades causadas por una de las casi 35 especies patógenas y alérgicas de *Aspergillus*. Sólo las especies que crecen a 37°C pueden causar infección invasora, aunque algunas especies sin esta capacidad pueden producir síndromes alérgicos. *A. fumigatus* causa la mayor parte de los casos de aspergilosis invasora, casi todos los casos de aspergilosis crónica y la mayor parte de los síndromes alérgicos. *A. flavus* es más frecuente en algunos hospitales y puede causar un mayor número de casos de sinusitis, infecciones cutáneas y queratitis que *A. fumigatus*. *A. niger* provoca infecciones invasoras pero con mayor frecuencia coloniza las vías respiratorias y causa otitis externa. *A. terreus* causa sólo enfermedad invasora, por lo general con mal pronóstico. *A. nidulans* a veces ocasiona infección invasora, sobre todo en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica.

### ■ EPIDEMIOLOGÍA Y ECOLOGÍA

*Aspergillus* tiene distribución mundial y crece más a menudo en vegetales en descomposición (es decir, composta) y en ropas de cama. Es un moho hialino (no pigmentado), tabicado y ramificado que produce gran número de conidias (esporas) sobre tallos por arriba de la superficie de crecimiento de los micelios. Los hongos de *Aspergillus* se encuentran en el aire, superficies de interiores y exteriores y en el agua de reservorios superficiales. La exposición cotidiana varía de unas cuantas conidias a millones de ellas; estos números grandes de conidias se encuentran en sitios donde se almacena heno y en otros ambientes polvosos. Se desconoce el tamaño necesario del inóculo para que éste sea infectante; sin embargo, sólo las exposiciones intensas (p. ej., durante el trabajo de

construcción, manipulación de corteza o heno ricos en hongos o composta) son suficientes para causar la enfermedad en individuos sanos, con buena respuesta inmunitaria. Los síndromes alérgicos pueden exacerbarse por exposición antigénica continua que se origina por la colonización de las vías respiratorias, de los senos paranasales o a partir de infecciones ungueales. La filtración de aire particulado de alta eficiencia (HEPA, *high-efficiency particulate air*) a menudo protege contra la infección; por eso, estos filtros deben instalarse en quirófanos y entornos hospitalarios que albergan a pacientes de alto riesgo y se debe supervisar su eficacia.

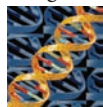
El periodo de incubación de la aspergilosis invasora después de la exposición es muy variable y hay casos documentados de dos a 90 días. La adquisición extrahospitalaria de una cepa infectante con frecuencia se manifiesta como infección invasora durante la hospitalización, aunque también son comunes las infecciones nosocomiales. Los brotes epidémicos por lo general tienen relación directa con aire contaminado proveniente de los hospitales.

### ■ FACTORES DE RIESGO Y PATOGENIA

Los factores de riesgo primario para aspergilosis invasora son neutropenia grave y uso de glucocorticoides; el riesgo se incrementa con la mayor duración de estos factores. Dosis más altas de glucocorticoides incrementan el riesgo de adquisición de aspergilosis invasora y muerte por la infección. La disfunción de neutrófilos, de fagocitos o de ambos también es un factor de riesgo importante, como se hace evidente en la aspergilosis de la enfermedad granulomatosa crónica, infección avanzada por VIH y recaídas de leucemia. El incremento en la incidencia de aspergilosis invasora en las unidades de cuidados intensivos sugiere que, en pacientes sin inmunodepresión, la interrupción transitoria de la respuesta protectora como consecuencia del uso de glucocorticoides o de un estado general antiinflamatorio es un factor de riesgo significativo. Muchos enfermos tienen evidencia de enfermedad pulmonar previa, por lo general antecedente de neumonía o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El uso de glucocorticoides no parece predisponer a sinusitis invasora por *Aspergillus*, pero tal vez incrementa el riesgo de

diseminación después de la infección pulmonar. El tratamiento con factor de necrosis antitumoral también representa un aumento del riesgo de infección.

Los pacientes con aspergilosis pulmonar crónica tienen un amplio espectro de enfermedades pulmonares subyacentes, a menudo tuberculosis o sarcoidosis. Los enfermos suelen tener buena respuesta inmunitaria, excepto por algunos defectos de la regulación de citocinas, la mayor parte de los cuales son compatibles con su incapacidad para desencadenar una respuesta inmunitaria inflamatoria (similar a la de  $T_H1$ ). Los glucocorticoides aceleran la progresión de la enfermedad.



La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA, *allergic bronchopulmonary aspergillosis*) se vincula con polimorfismos de la interleucina (IL) 4Ra, IL-10 y genes SPA2 (y otros) y con heterocigosidad del gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR, *cystic fibrosis transmembrane regulator*). Esta asociación sugiere una fuerte base genética para el desarrollo de respuesta similar a  $T_H2$  y la respuesta “alérgica” a *A. fumigatus*.

Las células CD4+CD25+T ( $T_{reg}$ ) también parecen ser esenciales para determinar el fenotipo de la enfermedad. Es muy notable que el tratamiento con dosis altas de glucocorticoides para la exacerbación de aspergilosis broncopulmonar generalmente nunca conduce a aspergilosis invasora.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ESTUDIO DEL PACIENTE

(Cuadro 204-1.)

### Aspergilosis pulmonar invasora

La frecuencia de la enfermedad invasora y la velocidad de su progresión se incrementan con mayores grados de inmunodepresión (fig. 204-1). La aspergilosis invasora se divide en forma arbitraria en aguda y subaguda que tienen evolución de un mes o menos y de uno a tres meses, respectivamente. Más del 80% de los casos de aspergilosis invasora afecta los pulmones. Las características clínicas más frecuentes son la ausencia absoluta de síntomas, en ocasiones fiebre, tos (a veces con producción de esputo), molestias torácicas inespecíficas, hemoptisis trivial y disnea. La fiebre a menudo responde al tratamiento con glucocorticoides, pero la enfermedad progresa. Los aspectos fundamentales para el diagnóstico temprano en pacientes en riesgo son un alto índice de sospecha, prueba de detección de antígeno circulante (en leucemia) y tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) urgente de tórax.

### Sinusitis invasora

Los senos paranasales se afectan en 5 a 10% de los casos de aspergilosis invasora, en especial en pacientes con leucemia y receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas. Además de la fiebre, las manifestaciones más frecuentes son la molestia nasal o facial, obstrucción nasal y secreción nasal (en ocasiones sanguinolenta). La exploración endoscópica del interior de la cavidad nasal revela tejido oscuro o necrótico en cualquier ubicación.

La CT o imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) de los senos paranasales son esenciales, pero no diferencian la sinusitis invasora por *Aspergillus* de la sinusitis alérgica preexistente, sinusitis bacteriana u otras sinusitis micóticas en etapas tempranas de la evolución de la enfermedad.

### Traqueobronquitis

En ocasiones, sólo las vías respiratorias se infectan con *Aspergillus*. Las manifestaciones resultantes van desde bronquitis aguda o crónica a traqueobronquitis ulcerosa o pseudomembranosa. Estas enfermedades son muy frecuentes entre receptores de trasplante. En individuos normales, personas con ABPA y pacientes inmunodeprimidos se produce obstrucción por tapones mucosos.

### Aspergilosis diseminada

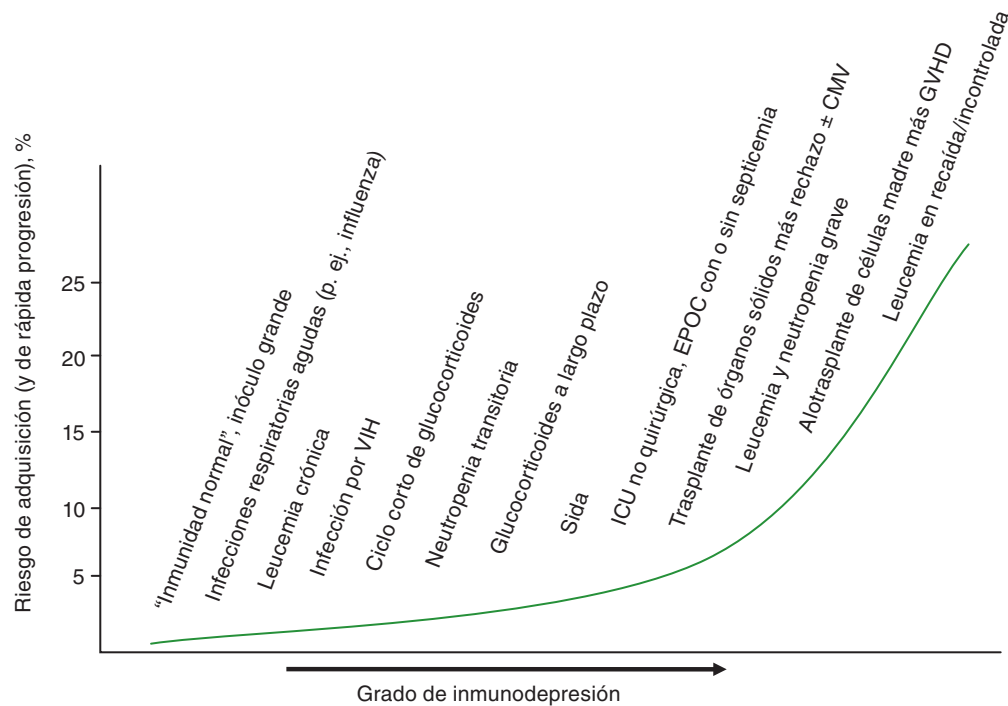
En pacientes con inmunodepresión más grave, *Aspergillus* se disemina de los pulmones a múltiples órganos, muy a menudo al encéfalo pero también a la piel, tiroides, hueso, riñón, hígado, aparato digestivo, ojos (endofalmitis) y válvulas cardíacas. Además de las lesiones cutáneas, las manifestaciones más frecuentes son deterioro clínico gradual en el transcurso de uno a tres días, con febrícula y características de infección leve con múltiples anomalías inespecíficas en los exámenes de laboratorio. En la mayor parte de los casos, al menos una ubicación se hace evidente antes de que sobrevenga la muerte. Los hemocultivos no son útiles porque casi siempre son negativos.

### Aspergilosis cerebral

La diseminación hematógena al encéfalo es una complicación devastadora de la aspergilosis invasora. Puede aparecer una sola lesión o lesiones múltiples. En la enfermedad aguda es más típico el infarto hemorrágico y es común el absceso cerebral. Manifestaciones menos frecuentes son meningitis, aneurismas micóticos y granuloma cerebral.

**CUADRO 204-1** Principales manifestaciones de aspergilosis

Órgano	Tipo de enfermedad			
	Invasora (aguda y subaguda)	Crónica	Saprophytica	Alérgica
Pulmones	Angioinvasora en neutropenia, sin invasión vascular, granulomatosa	Crónica cavitaria, fibrosante crónica	Aspergiloma (único), colonización de las vías respiratorias	Broncopulmonar alérgica, asma grave con sensibilización micótica, alveolitis alérgica extrínseca
Senos paranasales	Invasora aguda	Invasora crónica, granulomatosa crónica	Conglomerado micótico maxilar	Sinusitis micótica alérgica, rinosinusitis micótica eosinofílica
Encéfalo	Abscesos, infarto hemorrágico, meningitis	Granulomatosa, meningitis	Ninguna	Ninguna
Piel	Diseminada aguda, localmente invasora (traumatismos, quemaduras, acceso vascular)	Otitis externa, onicomicosis	Ninguna	Ninguna
Corazón	Endocarditis (válvulas naturales o protésicas), pericarditis	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Ojos	Queratitis, endofalmitis	Ninguna	Ninguna	Ninguna descrita



**Figura 204-1 Aspergilosis invasora:** enfermedades que ponen a los pacientes en alto riesgo para la adquisición y progresión relativamente rápida. ICU, unidad de cuidados intensivos (*intensive care unit*); EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disease*); CMV, citomegalovirus; GVHD, enfermedad de injerto contra hospedador (*graft-versus-host disease*).

También ocurre diseminación local, lo que produce un absceso único. Pocas veces surge infección posoperatoria y se exacerba por el uso de glucocorticoides después de neurocirugía. Las manifestaciones pueden ser agudas o subagudas con cambios en el estado de ánimo, signos focalizados, convulsiones y alteración del estado mental. Los granulomas cerebrales pueden simular un tumor primario o secundario. La MRI es un estudio útil y rápido; la CT de encéfalo sin medio de contraste por lo general es inespecífica y a menudo está contraindicado el uso de materiales de contraste en pacientes con mala función renal.

### Endocarditis

La mayor parte de los casos de endocarditis por *Aspergillus* son infecciones de las válvulas protésicas por la contaminación durante la cirugía. Se ha notificado enfermedad de las válvulas naturales, en especial como una manifestación de infección diseminada en personas que utilizan drogas intravenosas ilegales. La endocarditis con cultivos negativos y vegetaciones grandes es la presentación clínica más común, pero en unos cuantos casos la embolectomía establece el diagnóstico.

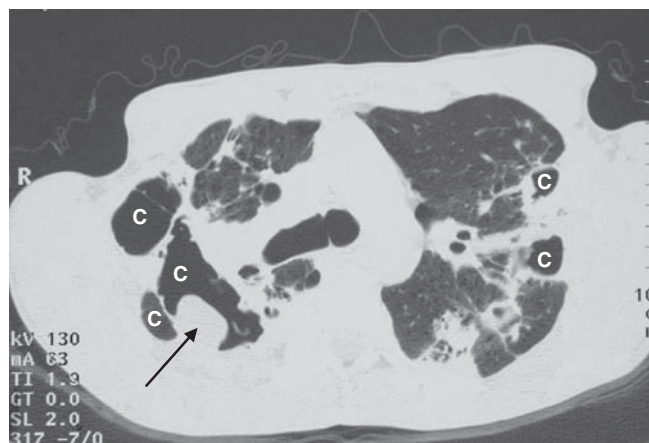
### Aspergilosis cutánea

La diseminación de *Aspergillus* en ocasiones produce manifestaciones cutáneas, por lo general con un área eritematosa o purpúrica no dolorosa que progresa a una escara necrótica. La invasión directa de la piel ocurre en pacientes neutropénicos en el sitio de introducción del catéter intravenoso y en pacientes quemados. Después de traumatismos puede presentarse aspergilosis local de la piel y tejidos subyacentes que progresa con rapidez, y las heridas pueden infectarse con *Aspergillus* (en particular *A. flavus*) después de cirugía.

### Aspergilosis pulmonar crónica

La característica distintiva de la aspergilosis pulmonar cavitaria crónica (también conocida como aspergilosis semiinvasora, aspergilosis necrosante crónica o aspergiloma complejo) (fig. 204-2) es la presencia de una o más cavidades pulmonares en expansión en un periodo de meses o años en asociación con síntomas pulmonares y manifestaciones sistémicas como fatiga y pérdida de peso. (La aspergilosis pulmonar que se desarrolla en <3 meses se clasifica mejor como aspergilosis invasora subaguda.) Con frecuencia se confunde al inicio con tuberculosis, pero

la mayor parte de los casos ocurre en pacientes con antecedente de enfermedad pulmonar (p. ej., tuberculosis, infección por micobacterias atípicas, sarcoidosis, espondilitis anquilosante, enfermedad pulmonar reumatoide, neumotórax, bulas) o cirugía pulmonar. El inicio es gradual y las manifestaciones sistémicas en ocasiones son más prominentes que los síntomas pulmonares. Las cavidades pueden tener un nivel hidroaéreo o un conglomerado micótico bien formado, pero son típicos los infiltrados pericavitarios y la presencia de múltiples cavidades (con o sin engrosamiento pleural). A menudo se detectan anticuerpos IgG contra *Aspergillus* en sangre, por lo general en forma de anticuerpos precipi-



**Figura 204-2 CT de tórax** en un paciente con aspergilosis pulmonar cavitaria crónica bilateral de larga evolución. Tiene antecedente de varios neumotórax bilaterales, por lo que es necesaria la pleurodesis bilateral (1990). La CT muestra múltiples bulas y en el cultivo de esputo creció *A. fumigatus*. El paciente al inicio tenía respuesta débil y después respuesta positiva fuerte para anticuerpos de *Aspergillus* (precipitinas). La CT (2003) muestra una mezcla de cavidades de paredes gruesas y delgadas en ambos pulmones (cada uno marcado con una C), con grandes cavidades que contienen un probable conglomerado micótico (flecha) que sobresale en una gran cavidad en el lado derecho (R). Existe engrosamiento pleural bilateral considerable.



tantes. Algunos pacientes tienen infecciones concomitantes (incluso sin un conglomerado micótico) por micobacterias atípicas u otros patógenos, como *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa*. Si no se trata, la aspergilosis pulmonar crónica por lo general progresa (en ocasiones con relativa rapidez) a una fibrosis unilateral o de los lóbulos superiores. La enfermedad en etapa terminal se conoce como *aspergilosis pulmonar crónica fibrosa*.

### Aspergiloma

El aspergiloma (conglomerado de hongos) ocurre hasta en 20% de las cavidades torácicas residuales con  $\geq 2.5$  cm de diámetro. Los signos y síntomas relacionados con un aspergiloma único (simple) son menores, lo que incluye tos (en ocasiones productiva), hemoptisis, sibilancias y fatiga leve. Los signos y síntomas más significativos se relacionan con aspergilosis pulmonar cavitaria crónica y recibir el tratamiento correspondiente. La gran mayoría de los conglomerados micóticos son causados por *A. fumigatus*, pero también se ha implicado a *A. niger*, en particular en individuos diabéticos; los aspergilomas por *A. niger* pueden producir oxalosis con disfunción renal. La complicación más significativa del aspergiloma es la hemoptisis que pone en riesgo la vida y que puede ser la manifestación inicial. Algunos conglomerados de hongos desaparecen de modo espontáneo, pero la cavidad puede estar aún infectada.

### Sinusitis crónica

Se incluyen tres trastornos en este grupo: aspergiloma de los senos paranasales, sinusitis invasora crónica y sinusitis granulomatosa crónica. El *aspergiloma de los senos paranasales* se limita al seno maxilar y consiste en una entidad saprofítica crónica en la cual la cavidad del seno paranasal se llena con un conglomerado micótico. Esta forma de la enfermedad guarda relación con antecedente de endodoncia maxilar y con sinusitis crónica (bacteriana). Cerca del 90% de las CT muestra hiperatenuación focal relacionada con concreciones; en la MRI disminuye la señal con reforzamiento T2, en tanto que se incrementa en la sinusitis bacteriana. La eliminación del conglomerado micótico es curativa. No hay invasión hística demostrable por medios histopatológicos o radiográficos.

En cambio, en la *sinusitis invasora crónica* hay un proceso destructivo lento que afecta con mayor frecuencia los senos paranasales esfenoidal y etmoidal pero que puede afectar cualquier seno paranasal. Los pacientes por lo general, aunque no siempre, presentan inmunodepresión en cierto grado (p. ej., por diabetes o infección por VIH). Los estudios de imágenes de los senos paranasales muestran opacificación de uno o más senos, destrucción ósea local e invasión de estructuras locales. El diagnóstico diferencial es amplio, porque muchos trastornos por hongos pueden ocasionar enfermedad similar y la sinusitis esfenoidal a menudo es causada por bacterias. Además de los antecedentes de secreción nasal crónica y obstrucción nasal, se observan disminución de la agudeza olfativa, cefalea persistente y síntomas relacionados con la afectación local de estructuras críticas. Es característico el síndrome del vértice de la órbita (ceguera y proptosis). Se han descrito edema facial, trombosis del seno cavernoso, oclusión de la arteria carótida e invasión de la fosa hipofisaria, del encéfalo y de la base del cráneo.

La *sinusitis granulomatosa crónica* por *Aspergillus* se observa con mucha frecuencia en el Oriente Medio y en la India y a menudo es causada por *A. flavus*. En general se presenta en etapas avanzadas con edema facial y proptosis unilateral. La reacción granulomatosa evidente en el estudio histopatológico diferencia esta enfermedad de la sinusitis invasora crónica, en la cual es típica la necrosis hística leve con infiltrado celular mixto.

### Aspergilosis broncopulmonar alérgica

En casi todos los casos, la aspergilosis broncopulmonar alérgica constituye una reacción de hipersensibilidad a *A. fumigatus*; hay casos raros por otros hongos del género *Aspergillus* y por otras variantes de hongos. La aspergilosis broncopulmonar alérgica ocurre en cerca del 1% de los pacientes con asma y hasta en 15% de los adultos con fibrosis quística. Se han notificado algunos casos de pacientes sin estas enfermedades. Son típicos los episodios de obstrucción bronquial con tapones de moco que ocasionan crisis de tos, "neumonía", consolidación y disnea. Muchos pacientes refieren tos con cilindros de esputo, por lo general de color pardo o claro. Con frecuencia se desarrolla eosinofilia antes de la admi-

nistración de glucocorticoides parenterales. Las pruebas diagnósticas fundamentales incluyen aumento de las concentraciones séricas de IgE total (por lo general  $>1\ 000$  UI/ml), una reacción positiva después de la administración de extractos de *A. fumigatus* o la detección de IgE e IgG específicos para *Aspergillus* (por precipitación). Son características las bronquiectasias centrales, pero los pacientes pueden solicitar atención médica antes de que se hagan evidentes.

### Asma grave con sensibilización micótica

Muchos adultos con asma grave no cumplen con los criterios de aspergilosis broncopulmonar alérgica aunque sean alérgicos a los hongos. *A. fumigatus* es un alérgeno común, pero otros hongos (p. ej., *Cladosporium* y especies de *Alternaria*) están implicados en las pruebas de punción para alergia y en las pruebas de radioalergoabsorbencia específicas para IgE (*radioallergosorbent testing*, RAST).

### Sinusitis alérgica

Al igual que los pulmones, los senos paranasales manifiestan respuestas alérgicas a *Aspergillus* y otros hongos. Los pacientes afectados que presentan sinusitis crónica (es decir, perenne) por lo general necesitan múltiples tratamientos con antibióticos, que ofrecen solamente beneficios limitados. Muchos de estos enfermos tienen pólipos nasales y congestión de la mucosa nasal y los senos paranasales se encuentran llenos de material mucoso. La característica histopatológica distintiva de la sinusitis micótica alérgica es la eosinofilia local con productos de la degradación de eosinófilos, los cristales de Charcot-Leyden. La eliminación del moco anormal y de los pólipos, con la administración local y en ocasiones sistémica de glucocorticoides, por lo general lleva a la resolución. Los signos o síntomas persistentes y recurrentes pueden necesitar cirugía más extensa (etmoidectomía) y tal vez tratamiento antimicótico local.

### Aspergilosis superficial

*Aspergillus* puede causar queratitis y otitis externa. La primera a veces es difícil diagnosticarla a tiempo para salvar la vista del paciente. El tratamiento incluye desbridamiento quirúrgico local y tratamiento antimicótico sistémico y local. La otitis externa es un problema común y el tratamiento más apropiado consiste en el desbridamiento local con aplicación local de fármacos antimicóticos. La otitis externa desaparece casi siempre con desbridamiento y aplicación local de antimicóticos.

## ■ DIAGNÓSTICO

Se necesitan diversas técnicas para establecer el diagnóstico de las diferentes formas de aspergilosis con confianza. Los individuos con aspergilosis aguda invasora tienen una carga relativamente alta de hongos en el órgano afectado; por eso, el cultivo, el diagnóstico molecular, la detección de antígenos y el estudio histopatológico por lo general confirman el diagnóstico. No obstante, la velocidad a la que evoluciona la enfermedad deja muy poco tiempo para establecer el diagnóstico antes de la muerte del paciente, y algunos procedimientos con penetración corporal no pueden realizarse por la coagulopatía, el daño respiratorio y por otros factores. En la actualidad, cerca del 40% de los casos de aspergilosis invasora es pasado por alto en la práctica clínica y se diagnostica sólo durante la autopsia. El examen histopatológico del tejido afectado revela infarto con invasión a los vasos sanguíneos por muchas hifas, o bien, necrosis aguda con inflamación limitada y presencia de hifas. Las hifas de *Aspergillus* son hialinas, estrechas y tabicadas con ramas a 45°; no se forman levaduras en el tejido infectado. Las hifas pueden observarse en el estudio citológico o en preparaciones microscópicas, por lo que proporcionan un medio para un diagnóstico provisional rápido.

El cultivo es importante para confirmar el diagnóstico, dado que varios hongos pueden simular el aspecto de especies de *Aspergillus* (menos comunes). Los medios de cultivos para bacterias son menos sensibles que los de los hongos. Por eso, si los médicos no solicitan cultivo de hongos el diagnóstico podría pasarse por alto. Puede haber cultivos positivos falsos (p. ej., en pacientes con colonización de las vías respiratorias por *Aspergillus*) o resultados negativos falsos. Sólo 10 a 30% de los pacientes con aspergilosis invasora tiene cultivos positivos en cualquier momento. Las técnicas de diagnóstico molecular son más rápidas y sensibles que los cultivos de muestras respiratorias y sanguíneas.

Las pruebas antigénicas para *Aspergillus* se basan en la detección de galactomanano, el cual es liberado por especies de *Aspergillus* durante su proliferación. Las pruebas antigénicas en pacientes con alto riesgo se realizan mejor en forma prospectiva, donde por lo general un resultado positivo precede a las manifestaciones clínicas o radiográficas por varios días. Las pruebas antigénicas pueden ser positivas falsas en individuos que reciben ciertas combinaciones de antibióticos con lactámicos  $\beta$  e inhibidores de la lactamasa  $\beta$ . Las pruebas antigénicas y moleculares en el lavado broncoalveolar y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) son útiles y se realizan antes de administrar tratamiento antimicótico por unos días. La sensibilidad de detección de antígenos se reduce con la profilaxis micótica.

Para la confirmación definitiva del diagnóstico se necesita: 1) un cultivo positivo de una muestra tomada en forma directa de un sitio habitualmente estéril (p. ej., un absceso cerebral) o 2) resultados positivos en las pruebas histopatológicas y de cultivo tomadas de un órgano afectado (p. ej., senos paranasales o piel). La mayor parte de los diagnósticos de aspergilosis invasora se infiere a partir de nuevos datos, como la presencia del *signo del halo* en la CT torácica de alta resolución en el cual una imagen localizada con aspecto de vidrio esmerilado representa un infarto hemorrágico que rodea a un nódulo. Si bien el signo del halo puede ser producido por otros hongos, algunas especies de *Aspergillus* son con mucho la causa más común. El signo del halo se manifiesta casi siete días antes en la evolución de la infección en individuos con neutropenia y es una buena característica pronóstica. Una CT con cortes gruesos puede proporcionar un aspecto falso de signo del halo, y lo mismo puede suceder por otros factores técnicos. Otras características radiográficas comunes de la aspergilosis pulmonar invasora incluyen infartos pleurales o cavitación.

Para la aspergilosis invasora crónica, los anticuerpos de *Aspergillus* son invaluable, aunque algo imprecisos. Los títulos se reducen con el

tratamiento exitoso. Muy pocas veces los cultivos son positivos. Algunos pacientes con aspergilosis pulmonar crónica tienen incremento de los títulos de IgE sérica total y anticuerpos IgE específicos para *Aspergillus*.

La ABPA y el asma grave con sensibilización micótica se diagnostican con pruebas serológicas, que muestran incremento de la concentración sérica de IgE total y específica, además de las pruebas de punción cutánea. La sinusitis alérgica por *Aspergillus* por lo general se diagnostica con el estudio histopatológico, aunque también pueden ser de utilidad las pruebas con precipitación de anticuerpos.

## TRATAMIENTO Aspergilosis

Los fármacos antimicóticos activos contra *Aspergillus* son voriconazol, itraconazol, posaconazol, caspofungina, micafungina y anfotericina B. Se prefiere la administración intravenosa inicial para la aspergilosis invasora aguda y la administración oral para otras enfermedades que necesitan tratamiento antimicótico. Las recomendaciones actuales se muestran en el [cuadro 204-2](#). El voriconazol es el medicamento preferido para la aspergilosis invasora; la caspofungina, el posaconazol y la anfotericina B lipídica son fármacos de segunda línea. La anfotericina B no tiene actividad contra *A. terreus* o *A. nidulans*. Se recomienda una valoración por un especialista en enfermedades infecciosas para pacientes con enfermedad invasora, dada la complejidad del tratamiento. No se ha aclarado si el tratamiento combinado para la aspergilosis invasora aguda es beneficioso, pero se utiliza de manera generalizada para pacientes con enfermedades graves y para aquellos con mal pronóstico. Las combinaciones utilizadas con mayor frecuencia incluyen un compuesto azólico con caspofungina o micafungina. Deben considerarse las

**CUADRO 204-2** Tratamiento de la aspergilosis

Indicación	Tratamiento primario	Nivel de evidencia <sup>a</sup>	Precauciones	Tratamiento secundario	Comentarios
Invasora <sup>b</sup>	Voriconazol	AI	Interacciones medicamentosas (en especial con rifampicina), insuficiencia renal (sólo IV)	Anfotericina B, caspofungina, posaconazol, micafungina	Como tratamiento primario, el voriconazol tiene 20% más respuesta que la anfotericina B. Si falla la profilaxis con compuestos azólicos, no está claro cuál es la clase de cambio necesario para el tratamiento
Profilaxis	Posaconazol, solución de itraconazol	AI	Diarrea y vómito con itraconazol, interacción con vincristina	Micafungina, anfotericina B en aerosol	Algunos centros hospitalarios vigilan las concentraciones plasmáticas de itraconazol
Aspergilosis broncopulmonar alérgica	Itraconazol	AI	Algunas interacciones con glucocorticoides, lo que incluye preparaciones inhaladas	Voriconazol, posaconazol	El tratamiento a largo plazo es útil en la mayoría de los pacientes. No hay evidencia que indique si el tratamiento modifica o no la progresión a bronquiectasias/fibrosis
Aspergiloma único	Cirugía	BII	Enfermedad multicavitaria: mal pronóstico con la cirugía; se prefiere el tratamiento médico	Itraconazol, voriconazol, anfotericina B intracavitaria	Es más fácil la resección de cavidades únicas grandes con aspergiloma
Pulmonar crónica <sup>b</sup>	Itraconazol, voriconazol	BII	Absorción deficiente de las cápsulas con inhibidores de la bomba de protones o antagonistas H <sub>2</sub>	Posaconazol, anfotericina B IV, micafungina IV	Puede surgir resistencia durante el tratamiento, en especial si las concentraciones farmacológicas son subterapéuticas

<sup>a</sup> Los niveles de evidencias son los utilizados en los lineamientos terapéuticos [Walsh TJ et al: Treatment of aspergillosis: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis 46:327, 2008].

<sup>b</sup> Es apropiada la valoración del especialista en enfermedades infecciosas para estos pacientes.

**Nota:** la dosis oral habitual es de 200 mg c/12 h para voriconazol e itraconazol y de 400 mg c/12 h para posaconazol. La dosis IV de voriconazol es de 6 mg/kg cada 12 h (dosis de carga) seguida de 4 mg/kg c/12 h. La vigilancia de las concentraciones plasmáticas ayuda a optimar la dosis. La caspofungina se administra en una sola dosis de carga de 70 mg, seguida de 50 mg/día; algunos autores utilizan 70 mg/día para pacientes con pesos >80 kg y dosis más bajas en casos de disfunción hepática. La micafungina se administra en dosis de 50 mg/día para profilaxis y de al menos 150 mg/día con fines terapéuticos; este fármaco no ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos para esta indicación. El desoxicolato de anfotericina B se administra en una dosis diaria de 1 mg/kg, si se tolera. Se dispone de varias estrategias terapéuticas para reducir al mínimo la disfunción renal. La anfotericina B lipídica se administra en dosis de 3 mg/kg o 5 mg/kg. Se dispone de diferentes regímenes para la anfotericina B en aerosol, pero ninguno ha sido aprobado por la FDA. Hay otros factores que pueden alterar la selección de la dosis o la vía de administración, como la edad, fármacos concomitantes, disfunción renal, hepática o intestinal y tolerabilidad de los fármacos.

interacciones de voriconazol e itraconazol con muchos fármacos antes de prescribirlos. Además, los efectos de los fármacos varían de forma sustancial de un paciente a otro y muchos autores recomiendan la vigilancia estricta para asegurar que las concentraciones farmacológicas sean suficientes pero no excesivas. La duración del tratamiento para aspergilosis invasora varía de cerca de tres meses a varios años, lo que depende del estado inmunitario del enfermo y de la respuesta al tratamiento. Ocurren recaídas si la respuesta es subóptima y la reconstitución inmunitaria no es completa.

El itraconazol es el fármaco oral preferido para las formas alérgica y crónica de la aspergilosis. El voriconazol y el posaconazol pueden sustituirse cuando fracase el tratamiento, o cuando surjan resistencias o efectos secundarios. Se recomienda una dosis de 200 mg dos veces al día de itraconazol y vigilar las concentraciones farmacológicas en sangre. Es probable que para la aspergilosis pulmonar cavitaria crónica se necesite tratamiento de por vida, en tanto que la duración del tratamiento para otras formas de aspergilosis crónica y alérgica depende de una valoración individual.

La resistencia a uno o más compuestos azólicos, aunque poco común, puede surgir durante el tratamiento a largo plazo y un cultivo positivo durante el tratamiento antimicótico es una indicación para la realización de pruebas de susceptibilidad. Los glucocorticoides deben utilizarse con precaución en la aspergilosis pulmonar cavitaria crónica.

El tratamiento quirúrgico es importante en varias formas de aspergilosis: conglomerado micótico maxilar y aspergilomas únicos, en cuyo caso la intervención quirúrgica es curativa; la aspergilosis invasora que afecta a hueso, válvulas cardíacas, senos paranasales, áreas proximales del pulmón y áreas de lesión sobre grandes vasos; abscesos cerebrales, queratitis, y endoftalmítis. En la sinusitis micótica alérgica, la eliminación del moco anormal y de los pólipos con administración local, y en ocasiones sistémica, de glucocorticoides por lo general conduce a la resolución. Los signos o síntomas persistentes o recurrentes pueden necesitar cirugía más extensa (etmoidectomía) y tal vez tratamiento antimicótico local. La cirugía es problemática en la aspergilosis pulmonar crónica, porque por lo general produce complicaciones graves. Se prefiere la embolización de la arteria bronquial para la hemoptisis problemática.

#### ■ PROFILAXIS

En situaciones en las cuales el riesgo es moderado o alto (p. ej., después de tratamiento de inducción para leucemia mieloide aguda), suele aceptarse la necesidad de profilaxis micótica para candidosis sistémica y superficial, así como para aspergilosis invasora, y por lo general se administra fluconazol, pero no tiene actividad contra especies de *Aspergillus*. Las cápsulas de itraconazol son ineficaces y las soluciones de itraconazol ofrecen eficacia moderada. La solución de posaconazol es más

eficaz. Algunos datos respaldan el uso de micafungina IV. Ningún régimen profiláctico tiene éxito completo.

#### ■ RESULTADOS

La aspergilosis invasora es curable si ocurre reconstitución inmunitaria, en tanto que no lo son las formas alérgica y crónica. La tasa de mortalidad para la aspergilosis invasora es cercana al 50% si se diagnostica y trata la infección, pero es de 100% si no se establece el diagnóstico. La aspergilosis cerebral, endocarditis por *Aspergillus* y la aspergilosis pulmonar invasora extensa bilateral tienen muy mal pronóstico, al igual que las infecciones invasoras en pacientes con sida de larga evolución, pacientes con recaída de leucemia no controlada y receptores de alotrasplantes de células madre hematopoyéticas.

#### LECTURAS ADICIONALES

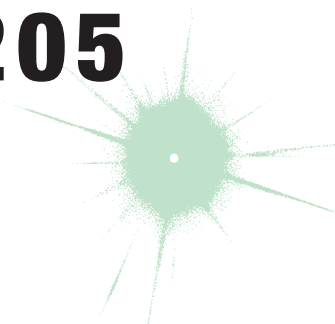
- AGARWAL R et al: *Aspergillus* hypersensitivity and allergic broncho-pulmonary aspergillosis in patients with bronchial asthma: Systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 13:936, 2009
- DENNING DW et al: Randomized controlled trial of oral antifungal treatment for severe asthma with fungal sensitization (SAFS), the FAST study. *Am J Respir Crit Care Med* 179:11, 2009
- GUINEA J et al: Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Incidence, risk factors, and outcome. *Clin Microbiol Infect* 16:870, 2010
- HERBRECHT R et al: Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 347:408, 2002
- HOPE WW et al: Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 9:609, 2005
- et al: The invasive and saprophytic syndromes due to *Aspergillus* spp. *Med Mycol* 43:S207, 2005
- MEERSEMAN W et al: Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 45:205, 2007
- O'GORMAN CM et al: Discovery of a sexual cycle in the opportunistic fungal pathogen *Aspergillus fumigatus*. *Nature* 457:471, 2009
- VERWEIJ PE et al: Azole-resistance in *Aspergillus*: Proposed nomenclature and breakpoints. *Drug Resist Updates* 12:141, 2009
- VISCOLI C et al: An EORTC phase II study of caspofungin as first-line therapy of invasive aspergillosis in haematological patients. *J Antimicrob Chemother* 64:1274, 2009
- WALSH TJ et al: Treatment of aspergillosis: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis* 46:327, 2008



# CAPÍTULO 205

## Mucormicosis

Brad Spellberg  
Ashraf S. Ibrahim



Las mucormicosis constituyen un grupo de infecciones letales causadas por hongos del orden Mucorales. En la reclasificación reciente, se eliminó la clase Zygomycetes y se colocó la orden Mucorales dentro del subphylum Mucoromycotina. Por tal razón, se ha denominado con mayor precisión como mucormicosis a la infección causada por los Mucorales, aunque según algunas fuentes, se puede utilizar el término *cigomicosis*. Las mucormicosis son trastornos altamente invasores y evolucionan de manera irreversible, con lo cual las tasas de morbilidad y de mortalidad (>40%) son mayores que las de otras muchas infecciones. El médico debe sospechar fuertemente la posibilidad de que exista un cuadro de este tipo y se requiere comenzar de manera oportuna el tratamiento (antes de confirmar el diagnóstico) para llevar los resultados a un nivel óptimo.

### ■ ETIOLOGÍA

Los hongos del orden Mucorales pertenecen a seis familias y todas ellas ocasionan mucormicosis. Entre los Mucorales, *Rhizopus oryzae* (en la familia Mucoraceae) es la causa más común de infección. Entre las especies aisladas con menor frecuencia que componen la familia de la Mucoraceae que ocasionan una gama semejante de infecciones están *Rhizopus microsporus*, *Rhizomucor pusillus*, *Mycocladius corymbifer* (antes *Absidia corymbifera*), *Apophysomyces elegans* y *Mucor* (que a pesar de su nombre, rara vez genera mucormicosis). También se han publicado tasas cada vez mayores de casos de mucormicosis por especies de *Cunninghamella* (familia Cunninghamellaceae). Informes aislados han demostrado la capacidad de los hongos de las demás familias de los Mucorales para causar mucormicosis.

### ■ PATOGENIA

Los Mucorales son hongos ampliamente distribuidos en el entorno al cual los seres humanos están expuestos de manera constante; aquéllos originan infección más bien en diabéticos o personas con anomalías de la función fagocítica (p. ej., quienes tienen neutropenia o reciben corticoterapia). De forma similar, los individuos con mayores concentraciones de hierro libre, que induce la proliferación de hongos en suero y tejidos, están expuestos a un mayor peligro de mucormicosis. En personas con sobrecarga de hierro y en la insuficiencia renal terminal, la administración de deferoxamina predispone a que surja mucormicosis diseminada y letal a corto plazo; dicho fármaco, que es un quelante de hierro en el hospedador humano, constituye un sideróforo del hongo y aporta de manera directa hierro a los Mucorales. Además, los sujetos con cetoacidosis diabética (DKA, *diabetic ketoacidosis*) están expuestos a un gran riesgo de presentar mucormicosis rinocerebral. La acidosis disocia el hierro de las proteínas secuestradas en el suero y con ello prolonga la supervivencia e intensifica la virulencia micóticas. Asimismo es posible que la hiperglucemia durante la DKA contribuya al riesgo de padecer mucormicosis, dado el vínculo que tiene con anomalías poco conocidas en la función fagocítica.

### ■ EPIDEMIOLOGÍA

De forma típica, la mucormicosis afecta a personas con diabetes mellitus, a quienes han recibido trasplante de órganos sólidos o células progenitoras hematopoyéticas (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) y a aquellos con neutropenia duradera o con cánceres. En pacientes con HSCT, surge mucormicosis por lo menos con la misma frecuencia durante los periodos no neutropénicos en comparación con los neutropénicos, tal vez por el uso de glucocorticoides para corregir la enferme-

dad de injerto contra hospedador. La mucormicosis aparece como una infección cutánea o subcutánea aislada en sujetos sin trastornos inmunitarios después de la implantación traumática de tierra o vegetación, luego de maceración de la piel por una superficie húmeda o en situaciones nosocomiales por el acceso directo a través de catéteres intravenosos o inyecciones subcutáneas.

Las personas que reciben antimicóticos con propósito profiláctico, que incluyen itraconazol o voriconazol, pueden estar expuestas a mayor peligro de mucormicosis; en ellas, el cuadro clínico típico inicial es la modalidad diseminada que es la más letal de la enfermedad. También se ha descrito mucormicosis “recurrente” de manera repetida en personas que reciben posaconazol o equinocandina con fin profiláctico.

### ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las mucormicosis se han clasificado en seis categorías clínicas, como mínimo, con base en las manifestaciones iniciales y la afección de un sitio anatómico particular: modalidades rinocerebral, pulmonar, cutánea, gastrointestinal, diseminada y diversa. Las categorías mencionadas de mucormicosis invasora tienden a afectar personas con anomalías específicas de las defensas de hospedadores. Por ejemplo, de modo característico, los individuos con DKA presentan la forma rinocerebral y sólo en muy contadas ocasiones manifiestan enfermedad pulmonar o diseminada. A diferencia de ello, la mucormicosis pulmonar aparece más a menudo en pacientes leucémicos que reciben quimioterapia y en individuos que reciben HSCT.

La mucormicosis rinocerebral sigue siendo la modalidad más frecuente del padecimiento. La mayor parte de los episodios se observan en diabéticos, aunque tales casos (tal vez por el uso de glucocorticoides) se han descrito con frecuencia cada vez mayor en personas con trasplantes. Los síntomas iniciales de la mucormicosis rinocerebral son inespecíficos y comprenden dolor ocular o de la cara e insensibilidad facial, seguidos de congestión conjuntival, visión borrosa e hinchazón de partes blandas. Incluso en 50% de los casos, no se detecta fiebre, en tanto que de manera típica aumenta el recuento de leucocitos, conforme el paciente tenga médula ósea funcional. Sin tratamiento, la infección suele propagarse del seno etmoidal a la órbita, con lo cual disminuye la función de los músculos extraoculares y aparece proptosis, de manera clásica con quemosis. Un dato ominoso es que los síntomas y los signos aparezcan en el ojo contrario y, como consecuencia, que en ambos lados haya proptosis, quemosis, pérdida de la visión y oftalmoplejía, lo cual sugiere la aparición de trombosis del seno cavernoso.

El tejido infectado, al ser objeto de inspección visual, puede parecer normal en las etapas incipientes de la propagación del hongo y después pasar por una fase eritematosa con edema o sin él, antes de que adquiera un color violáceo y, por último, se transforme en una escara necrótica oscura. En ocasiones, la infección se extiende desde los senos paranasales a la boca y ocasiona úlceras necróticas dolorosas del paladar duro, pero éste es un signo tardío que sugiere infección extensa y arraigada.

La segunda modalidad más frecuente corresponde a la mucormicosis pulmonar. Entre las manifestaciones de ésta se encuentran disnea, tos y dolor torácico; a menudo hay fiebre aunque no de manera invariable. La invasión vascular ocasiona necrosis, cavitación, hemoptisis o los tres signos juntos. En la radiografía de tórax, se identifican consolidación lobar, masas aisladas, enfermedad nodular, cavidades e infartos cuneiformes. La tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) de tórax, de alta resolución, es el mejor método para conocer la extensión de la mucormicosis pulmonar y por ella se obtienen signos de infección antes de que se detecten en la radiografía de tórax. En el entorno del cáncer, en que es difícil diferenciar entre mucormicosis y aspergilosis, elementos como  $\geq 10$  nódulos pulmonares, derrame pleural o sinusitis concomitante hacen que el diagnóstico más probable sea el de mucormicosis. Es de gran trascendencia distinguir una entidad patológica de la otra (mucormicosis en comparación con aspergilosis) con la mayor rapidez posible, porque los tratamientos de una y de otra son diferentes. El voriconazol, que constituye el fármaco de primera elección contra la aspergilosis, ha exacerbado la mucormicosis en modelos de ratones y moscas.

La mucormicosis cutánea puede ser consecuencia del implante externo del hongo o, por lo contrario, de diseminación hematogena. Se han descrito casos de infección por implante externo cuando ocurre exposi-

ción a la tierra por traumatismos (p. ej., en el caso de un accidente en vehículo motorizado); lesión penetrante con material vegetal (una espina), inyecciones de fármacos (p. ej., insulina), introducción de catéteres, apósitos quirúrgicos contaminados y uso de cinta adhesiva para fijar sondas endotraqueales. La enfermedad cutánea puede ser muy invasora y penetrar músculos, aponeurosis e incluso huesos. En la mucormicosis, la fascitis necrosante conlleva una tasa de mortalidad que se acerca a 80%. Las lesiones cutáneas necróticas en casos de diseminación hematogena también conllevan una tasa extraordinariamente grande de mortalidad. Sin embargo, con el desbridamiento quirúrgico inmediato e intensivo, la mucormicosis cutánea aislada tiene un pronóstico bueno y una tasa pequeña de mortalidad.

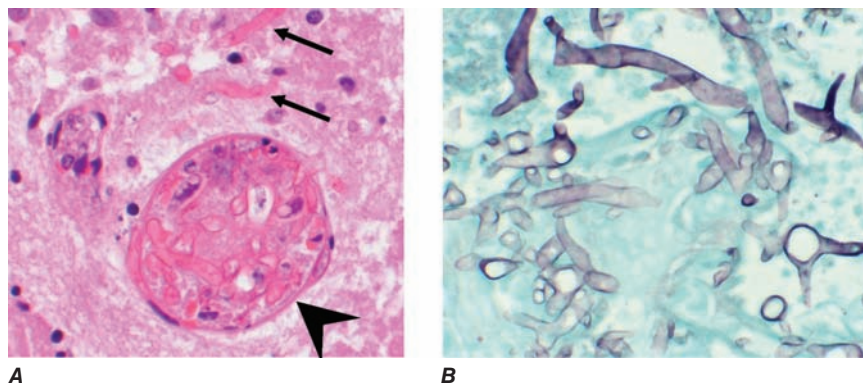
Se ha observado la mucormicosis del tubo digestivo en prematuros, acompañada de enfermedad diseminada y de enterocolitis necrosante; en ocasiones más inusuales, aquélla se ha descrito en adultos con neutropenia u otros trastornos por inmunodepresión. Además, se ha señalado que la afectación del tubo digestivo constituye un proceso de origen hospitalario después de administrar fármacos mezclados con aplicadores de madera contaminados. Los síntomas más comunes son dolor y distensión abdominales inespecíficos acompañados de náusea y vómito. La hemorragia en vías digestivas es frecuente y en el estómago se identifican masas fungosas en la endoscopia. A veces el trastorno evoluciona y llega a la perforación de vísceras huecas con tasas notablemente elevadas de mortalidad.

La mucormicosis por diseminación hematogena puede provenir de cualquier sitio primario de infección; el sitio más común de diseminación es el cerebro, pero también pueden identificarse lesiones metastásicas en cualquier otro órgano. La tasa de mortalidad que acompaña a la diseminación encefálica se acerca a 100%. Incluso sin afectación del sistema nervioso central (SNC), las tasas de mortalidad de la mucormicosis diseminada son >90%. Las diversas modalidades de mucormicosis pueden afectar cualquier región corporal, incluidos huesos, mediastino, tráquea, riñones y (en relación con la diálisis) peritoneo.

### ■ DIAGNÓSTICO

Se necesita que el clínico sea muy suspicaz para entrever la posibilidad de mucormicosis. Por desgracia, algunas series de estudios de necropsia han señalado que incluso 50% de los casos se diagnostica *post mortem*. Los Mucorales son microorganismos ambientales y para ello el diagnóstico definitivo obliga a que el cultivo de material de un sitio estéril sea positivo (p. ej., material de aspiración con aguja, un fragmento de tejido para biopsia o líquido pleural) o haya pruebas histopatológicas de mucormicosis invasora. El diagnóstico probable de la enfermedad se puede confirmar por medio de cultivo del material obtenido de un sitio no estéril (p. ej., esputo o material de lavado broncoalveolar), si el paciente tiene factores apropiado de riesgo y también manifestaciones clínicas y radiográficas de la enfermedad. Sin embargo, ante la urgencia por iniciar el tratamiento desde fase temprana, habrá que tratar al paciente mientras llegan los datos confirmatorios del diagnóstico.

La biopsia con estudio histopatológico sigue siendo la modalidad más sensible y específica para el diagnóstico definitivo (fig. 205-1). En ella, se identifican los característicos elementos de hifas sin tabiques (aseptadas), acintadas y de pared gruesa y ancha ( $\geq 6$  a  $30 \mu\text{m}$ ) que se ramifican en sentido perpendicular entre sí. Otros hongos, como *Aspergillus*, *Fusarium* y *Scedosporium*, tienen tabiques, son más delgados y su ramificación se produce en ángulo agudo. Los tabiques artificiales pueden ser consecuencia del plegamiento del tejido durante maniobras preparatorias (las cuales también pueden alterar la imagen del ángulo perpendicular de ramificación), la anchura y la forma acintada del hongo, pero son las manifestaciones más fiables que permiten diferenciar la mucormicosis. Los Mucorales se identifican con mayor eficacia con las tinciones de ácido peryódico de Schiff o de metanamina argéntica o, si es muy grande la concentración de microorganismos, con hematoxilina y eosina. Por medio de estudios histopatológicos se identifica a los Mucorales,



**Figura 205-1** Cortes histopatológicas de cerebro infectado por *Rhizopus oryzae*. **A.** Hifas no tabicadas, acintadas y amplias en el parénquima (flechas) y un vaso con trombosis, e hifas extensas en su interior (punta de flecha) (hematoxilina y eosina). **B.** Hifas similares a cintas, anchas y extensas que invaden el parénquima (técnica de metanamina argéntica de Gomori).

pero las especies se detectan únicamente por cultivo. Está en fase de estudio la reacción en cadena de polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) como instrumento para diagnosticar mucormicosis, aunque no ha sido aprobada en Estados Unidos por la *Food and Drug Administration* (FDA) para tal fin y no se le practica.

Por desgracia, en menos de 50% de los casos de mucormicosis hay positividad de cultivos, es decir, se identifica el microorganismo patógeno en ellos. A pesar de todo, los Mucorales no son microorganismos con grandes exigencias nutricionales y tienden a proliferar en un lapso de 48 h en los medios de cultivo. La explicación posible de la poca sensibilidad del cultivo es que los Mucorales forman largas estructuras filamentosas destruidas por la homogeneización de tejidos, que es el método corriente para preparar los tejidos para cultivo en el laboratorio de microbiología clínica. En esta situación, hay que recomendar al laboratorio las precauciones adecuadas cuando se sospecha la posibilidad de mucormicosis y hacer cortes de tejido y colocarlos en el centro de las cajas de cultivo y no homogeneizarlos.

Los estudios de imágenes incluyen signos sutiles en que no se advierte en su verdadera magnitud la extensión de la enfermedad. Por ejemplo, el signo más frecuente en CT o en imagen por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) de la cabeza o los senos paranasales de un paciente con mucormicosis rinoorbitaria es la sinusitis idéntica a la causada por bacterias. También es frecuente no detectar anomalías en los huesos que componen los senos a pesar de pruebas clínicas de enfermedad progresiva. La MRI es más sensible (en promedio, 80%) para detectar enfermedad orbitaria y del SNC, en comparación con la CT. En todo paciente de alto riesgo se practica endoscopia, exploración quirúrgica o ambos métodos, con obtención de fragmentos para biopsia de las áreas en que se sospecha infección. Si se anticipa la posibilidad de mucormicosis, habrá que comenzar con bases empíricas al principio, la administración de un antimicótico poliénico mientras se confirma el diagnóstico.

### ■ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Otras micosis que incluyen aspergilosis, scedosporiosis, fusariosis e infecciones causadas por los hongos dematiáceos (microorganismos pardos de la tierra) pueden ocasionar síndromes clínicos idénticos a la mucormicosis. Por medio del estudio histopatológico, es posible diferenciar a los Mucorales de los demás microorganismos y el resultado positivo del cultivo permite la identificación definitiva de la especie. Es muy importante diferenciar a los Mucorales de los demás hongos, porque son diferentes los tratamientos antimicóticos preferidos (como sería el caso de polienos contra los Mucorales, en comparación con los triazólicos de espectro expandido para muchos de los hongos tabicados). Las entomofotoromicosis causadas por *Basidiobolus* y *Conidiobolus* (que antes se agrupaban junto con los Mucorales dentro de la clase Zygomycetos) también causan síndromes clínicos idénticos. En su estructura histopatológica, los hongos mencionados se asemejan a los Mucorales y pueden distinguirse con certeza de estos últimos sólo por medio de cultivo.

En un sujeto con sinusitis y proptosis, es necesario descartar celulitis orbitaria y trombosis del seno cavernoso causada por bacterias patóge-

nas (más a menudo *Staphylococcus aureus*, pero también estreptococos y gramnegativos). *Klebsiella rhinoscleromatis* es causa inusual de un síndrome de rinoscleroma facial indolente de aspecto similar al de la mucormicosis. Por último, el síndrome de Tolosa-Hunt origina oftalmoplejía dolorosa, ptosis, cefalea e inflamación del seno cavernoso; se necesitan biopsias y vigilancia clínica para diferenciar entre dicho síndrome y la mucormicosis, porque en el primero no hay evolución.

## TRATAMIENTO Mucormicosis

**PRINCIPIOS GENERALES** Para obtener buenos resultados con el tratamiento de las mucormicosis se necesitan cuatro elementos: 1) diagnóstico temprano; 2) reversión de los factores de riesgo predisponentes primarios, en la medida de lo posible; 3) desbridamiento quirúrgico, y 4) tratamiento antimicótico expedito. El diagnóstico oportuno de la enfermedad es de máxima trascendencia porque si se hace tempranamente, se acompañará de mejores resultados. Es de gran importancia revertir o evitar las anomalías primarias o de fondo en las defensas del hospedador, durante el tratamiento (p. ej., interrumpir el uso de inmunodepresores o disminuir las dosis o restaurar a muy breve plazo la euglucemia y el estado acidobásico normal). Por último, será mejor no administrar hierro a personas

con mucormicosis activa porque tal mineral exacerba la infección en modelos animales.

La trombosis de vasos y la necrosis hística resultante durante la mucormicosis puede hacer que no penetren de forma adecuada los antimicóticos en el sitio de la infección. Por esa razón, para la erradicación completa de la enfermedad es indispensable desbridar los tejidos necróticos. Se ha observado que la intervención quirúrgica (por regresión logística y en series de múltiples casos) constituye una variable independiente para obtener resultados favorables en individuos con mucormicosis. No se han definido variables, como la extensión y la fecha del desbridamiento quirúrgico necesarios para llevar a nivel óptimo los resultados en el caso de la enfermedad. Los datos escasos de un estudio retrospectivo refuerzan el uso de cortes congelados en fase transoperatoria para definir los bordes de los tejidos infectados y así dejar indemnes los tejidos que no muestran signos de la infección. Normalmente, para el tratamiento de la enfermedad se necesita la participación de un equipo multidisciplinario que incluya un internista, un infectólogo y especialistas quirúrgicos que tengan experiencia en el tratamiento de los sitios de la infección.

**TRATAMIENTO ANTIMICÓTICO** El tratamiento primario antimicótico contra la mucormicosis debe basarse en el uso de antibióticos

**CUADRO 205-1** Opciones antimicóticas de primera elección para el tratamiento de la mucormicosis<sup>a</sup>

Fármaco	Dosis recomendada	Ventajas y estudios con datos a favor	Desventajas
<b>Antimicóticos primarios</b>			
Desoxicolato de AmB	• 1.0-1.5 mg/kg c/24 h	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;5 decenios de experiencia clínica</li> <li>• Producto barato</li> <li>• En Estados Unidos es el único fármaco aprobado para tratar la mucormicosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muy tóxico</li> <li>• Poca penetración en el SNC</li> </ul>
LAmB	• 5-10 mg/kg c/24 h	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menos nefrotóxico que el desoxicolato de AmB</li> <li>• Mayor penetración del SNC que el desoxicolato de AmB o el ABLC</li> <li>• Mejores resultados que con el desoxicolato de AmB en modelos murinos y una revisión clínica retrospectiva</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Producto costoso</li> </ul>
ABLC	• 5-7.5 mg/kg c/24 h	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menos nefrotóxico que el desoxicolato de AmB</li> <li>• Datos en murinos y clínicos retrospectivos sugieren beneficios de la combinación con equinocandinas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Producto costoso</li> <li>• Quizá menos eficaz que LAmB contra la infección del SNC</li> </ul>
<b>Tratamiento primario por combinación<sup>b</sup></b>			
Caspofungina <i>además</i> un polieno lipídico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis inicial IV, 70 mg, para seguir con 50 mg/día durante ≥2 semanas</li> <li>• 50 mg/m<sup>2</sup> por vía IV en niños</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perfil favorable de efectos tóxicos</li> <li>• Efecto sinérgico en la mucormicosis murina diseminada</li> <li>• Datos retrospectivos en seres humanos sugieren mejores resultados en casos de mucormicosis rinoorbitocerebral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muy pocos datos clínicos sobre la combinación</li> </ul>
Micafungina o anidulafungina <i>además</i> Polieno lipídico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100 mg/día durante ≥2 semanas</li> <li>• Micafungina: 4 mg/kg de peso c/24 h en niños</li> <li>• Micafungina: 10 mg/kg de peso c/24 h en productos de bajo peso al nacer</li> <li>• Anidulafungina: 1.5 mg/kg de peso c/24 h en niños</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perfil favorable de efectos tóxicos</li> <li>• Efecto sinérgico con LAmB en el modelo murino de mucormicosis diseminada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No hay datos clínicos</li> </ul>
Deferasirox <i>además</i> Polieno lipídico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20 mg/kg de peso PO c/24 h durante 2 a 4 semanas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fuertemente fungicida contra Mucorales <i>in vitro</i></li> <li>• Efecto sinérgico con LAmB en el modelo murino de mucormicosis diseminada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Su única presentación es para administración enteral</li> <li>• No hay datos clínicos; se han completado estudios clínicos de fase II</li> </ul>

<sup>a</sup> El tratamiento primario, en general, debe incluir un polieno. Los regímenes sin dichos productos pueden ser adecuados para individuos que los rechazan o para sujetos cuya inmunidad es relativamente normal con enfermedad poco intensa (p. ej., infección aislada cutánea supraaoneurótica) que puede ser erradicada de modo quirúrgico.

<sup>b</sup> Se necesitan estudios prospectivos con asignación al azar para confirmar el beneficio sugerido (a partir de datos de estudios pequeños y retrospectivos en seres humanos e investigaciones en animales) de combinaciones terapéuticas contra la mucormicosis. No se recomienda incrementar las dosis de ninguna equinocandina, porque existe una pérdida paradójica del beneficio obtenido con la combinación, con dosis de equinocandina ≥3 mg/kg c/24 h.

**Abreviaturas:** ABLC, complejo lipídico de anfotericina B; AmB, anfotericina B; SNC, sistema nervioso central; LAmB, anfotericina B en liposomas.

**Fuente:** con autorización de Spellberg et al., 2009.



poliénicos (cuadro 205-1), excepto tal vez en el caso de pacientes con funciones inmunitarias normales con una infección circunscrita y de poca intensidad (p. ej., la infección aislada y supraoneurótica de la piel) que haya sido erradicada de modo quirúrgico. El desoxicolato de anfotericina B (AmB, *amphotericin B*) sigue siendo el único antimicótico aprobado en Estados Unidos para tratar la enfermedad. Sin embargo, las presentaciones lipídicas de tal fármaco son mucho menos nefrotóxicas, se pueden administrar en dosis mayores y a veces son más eficaces para ese fin que el desoxicolato de anfotericina B.

No se han precisado las dosis óptimas de antimicóticos contra la mucormicosis. A los adultos y a los niños suelen administrarse dosis iniciales de 1 mg/kg de peso al día de desoxicolato de AmB y 5 a 7.5 mg/kg/día en el caso de la presentación de anfotericina B en liposomas (LAmB) y el complejo lipídico de anfotericina B (ABLC, *amphotericin B lipid complex*). No se sabe si dosis mayores brindan beneficios adicionales. Sin embargo, cabe pensar en incrementar las dosis de LAmB a 10 mg/kg de peso al día contra la mucormicosis del SNC si se advierte que hay penetración escasa de los polienos en el cerebro. No es recomendable aumentar la dosis de ABLC por arriba de 7.5 mg/kg/día porque no se cuenta con datos importantes al respecto.

Las combinaciones de equinocandina-polienos lipídicos mejoraron las tasas de supervivencia en ratones con mucormicosis diseminada (incluida la afectación del SNC) y produjeron resultados notablemente mejores que la monoterapia con polienos en un pequeño estudio retrospectivo que abarcó sobre todo diabéticos con mucormicosis rinoorbitocerebral. Cabe pensar en las combinaciones terapéuticas con base en estos datos escasos, pero se necesitan estudios clínicos definitivos para corroborar si brindan ventaja real en relación con el uso de fármacos únicos contra la enfermedad.

A diferencia de la deferoxamina, el deferasirox, quelante de hierro, destruye hongos Mucorales aislados en seres humanos. En ratones con DKA y mucormicosis diseminada, la combinación de deferasirox-LAmB logró una mejoría sinérgica en las tasas de supervivencia. En fecha reciente, se completó un estudio de inocuidad-eficacia exploradora en fase II, doble ciego y con asignación al azar en que los testigos recibieron placebo, donde la administración de deferasirox fue como complemento (20 mg/kg de peso al día durante 14 días) (estudio del tratamiento con deferasirox-AmBosome contra mucormicosis [DEFEAT Mucor] número NCT00419770) y en él posiblemente se esclarezcan los posibles riesgos y beneficios de los quelantes de hierro contra la mucormicosis.

En Estados Unidos, el posaconazol es el único azólico aprobado por la FDA con actividad *in vitro* contra los Mucorales. Sin embargo, datos de su farmacocinética y farmacodinámica plantean dudas

en cuanto a la fiabilidad de alcanzar concentraciones *in vivo* adecuadas de dichos fármacos PO. Aún más, se ha observado que el medicamento en cuestión no tiene mayor eficacia que AmB para tratar la mucormicosis murina y no es mejor que el placebo para combatir la infección murina por *R. oryzae*. Aún más, la combinación del posaconazol y un polieno no es mejor que el solo polieno en la mucormicosis murina.

No se ha definido la utilidad de las citocinas obtenidas por bioingeniería y las transfusiones de neutrófilos en el tratamiento primario de la mucormicosis. Datos escasos señalan que el oxígeno hiperbárico puede ser provechoso en centros que cuentan con la experiencia y las instalaciones técnicas apropiadas.

En general, habrá que continuar el tratamiento antimicótico contra la mucormicosis hasta que se alcancen los objetivos siguientes: 1) involución de signos y síntomas clínicos de la infección; 2) desaparición o estabilización de signos radiográficos de enfermedad residual en series de estudios de imágenes, y 3) curación de la inmunodepresión de fondo. En el caso de sujetos con mucormicosis que reciben inmunodepresores de manera típica, se continúa la profilaxis antimicótica secundaria en la medida en que se practique el régimen de ese tipo.

#### LECTURAS ADICIONALES

- CHAMILOS G et al: Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis* 47:503, 2008
- IBRAHIM AS et al: The iron chelator deferasirox protects mice from mucormycosis through iron starvation. *J Clin Invest* 117:2649, 2007
- KONTOYIANNIS DP et al: Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of *Aspergillus*-active antifungal therapy: A case-control observational study of 27 recent cases. *J Infect Dis* 191:1350, 2005
- MARR KA et al: Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 34:909, 2002
- REED C et al: Combination polyene-caspofungin treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Clin Infect Dis* 47:364, 2008
- RODEN MM et al: Epidemiology and outcome of zygomycosis: A review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 41:634, 2005
- SPELLBERG B et al: Recent advances in the management of mucormycosis: From bench to bedside. *Clin Infect Dis* 48:1743, 2009
- SPELLBERG B, IBRAHIM AS: Recent advances in the treatment of mucormycosis. *Curr Infect Dis Rep* 12:423, 2010

# CAPÍTULO 206

## Micosis superficiales y micosis sistémicas menos frecuentes

Carol A. Kauffman

### MICOSIS ENDÉMICAS (HONGOS DIMORFOS)

Los hongos dimorfos habitan en nichos ambientales discretos en forma de mohos que producen conidias, que son su forma infectante. En los tejidos y a temperaturas mayores de 35°C, el moho se convierte en levadura. **Otras micosis endémicas (histoplasmosis, coccidioidomicosis y blastomicosis) se analizan en los caps. 199, 200 y 201, respectivamente.**

### ■ ESPOROTRICOSIS

#### Etiología

*Sporothrix schenckii* es un hongo con dimorfismo térmico, que se distribuye en todo el mundo en el musgo esfagnáceo, la vegetación en descomposición y el suelo.

#### Epidemiología y patogenia

La esporotricosis afecta con más frecuencia a individuos que participan en actividades en exteriores, como diseño de paisaje, jardinería y arboricultura. Los animales infectados, en especial los gatos, pueden transmitir *S. schenckii* a los seres humanos. La esporotricosis es sobre todo una infección localizada de la piel y los tejidos subcutáneos, que se genera a partir de la inoculación traumática de conidias. La esporotricosis osteoarticular es rara, y se presenta con más frecuencia en varones de edad mediana que abusan del alcohol, en tanto la variante pulmonar afecta casi de manera exclusiva a personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica que inhalan al microorganismo del ambiente. Es rara su diseminación, casi siempre entre pacientes con inmunosupresión intensa, en especial aquéllos con sida.

#### Manifestaciones clínicas

Días o semanas después de la inoculación se desarrolla una pápula en el sitio afectado, que suele ulcerarse luego pero que no es muy dolorosa. Algunas lesiones similares se desarrollan en forma secuencial a lo largo de los vasos linfáticos a los que drena la lesión original. Algunos pacientes desarrollan una lesión cutánea fija que puede ser verrugosa o ulcerosa, y que permanece localizada y sin extensión linfática. El diagnóstico diferencial de la esporotricosis linfocutánea incluye nocardiosis, tularemia, infección micobacteriana no tuberculosa (en especial la debida a *Mycobacterium marinum*) y leishmaniosis. La esporotricosis osteoarticular puede manifestarse como sinovitis crónica o artritis séptica. La esporotricosis pulmonar debe diferenciarse de la tuberculosis y de otras neumonías micóticas. Las lesiones cutáneas ulceradas numerosas, con o sin diseminación a los órganos internos [lo cual incluye al sistema nervioso central (SNC)], son características de la esporotricosis diseminada.

#### Diagnóstico

*Sporothrix schenckii* suele crecer con facilidad cuando el material obtenido a partir de una lesión cutánea se incuba a temperatura ambiental. El análisis histopatológico del material de biopsia revela una reacción mixta granulomatosa y piógena, y en ocasiones pueden observarse levaduras minúsculas ovaladas o con forma de puro si se utilizan tinciones especiales. Las pruebas serológicas no son útiles.

#### Tratamiento y pronóstico

La *Infectious Diseases Society of America* publicó guías clínicas para el manejo de las distintas formas de esporotricosis (**cuadro 206-1**). El itraconazol es el medicamento de elección para la esporotricosis linfocutánea. El fluconazol es menos efectivo; el voriconazol y el posaconazol no se han utilizado para la esporotricosis. La solución saturada de yoduro de potasio (SSKI, *saturated solution of potassium iodide*) también es efectiva para la infección linfocutánea y su costo es mucho menor que el del itraconazol. Sin embargo, la SSKI se tolera mal por efecto de las reacciones adversas que induce, como sabor metálico, aumento de volumen de las glándulas salivales, exantema y fiebre. La terbinafina parece ser efectiva, pero se ha utilizado en pocos pacientes. El tratamiento de la esporotricosis linfocutánea se mantiene durante dos a cuatro semanas una vez que las lesiones se resuelven, por lo general hasta un total de tres a seis meses. Las variantes pulmonares y osteoarticulares de la esporotricosis se tratan con itraconazol durante por lo menos un año. La infección pulmonar grave y la esporotricosis diseminada, que incluye a los cuadros que afectan al SNC, se tratan al inicio con anfotericina B (AmB, *amphotericin B*), a la que sigue la administración de itraconazol una vez que se observa mejoría. En pacientes con sida se requiere terapia supresora de por vida con itraconazol. La tasa de éxito terapéutico en la esporotricosis linfocutánea es de entre 90 y 100%, pero otras variantes de la enfermedad responden de manera deficiente a la terapia antimicótica.

### ■ PARACOCIDIIDOMICOSIS

#### Etiología

*Paracoccidioides brasiliensis* es un hongo dimorfo térmico, que es endémico en regiones húmedas de Centroamérica y Sudamérica, en especial en Brasil.

#### Epidemiología y patogenia

Existe un predominio impresionante de la enfermedad en varones respecto de las mujeres, de entre 14:1 hasta 70:1 (en zonas rurales de Brasil). La mayor parte de los pacientes la constituyen varones de edad mediana o ancianos que provienen de regiones rurales. La paracoccidioidomicosis se desarrolla tras la inhalación de aerosoles que contienen conidias y que se encuentran en el ambiente. En la mayoría de los pacientes, es raro que la enfermedad se desarrolle en el momento de la infección inicial; aparece años después, lo que hace presumir la reactivación de una infección latente.

#### Manifestaciones clínicas

Existen dos síndromes principales relacionados con la paracoccidioidomicosis; a saber, variantes: aguda o juvenil y crónica o del adulto. La primera es rara, afecta sobre todo a personas menores de 30 años y se manifiesta como una infección diseminada del sistema reticuloendotelial. Los individuos con inmunosupresión también pueden manifestar este tipo de enfermedad rápidamente progresiva.

La variante crónica genera alrededor de 90% de los casos; se observa sobre todo en varones mayores. La manifestación primaria es una neumopatía progresiva, que afecta en especial los lóbulos inferiores, con fibrosis. Las lesiones mucocutáneas ulcerosas y nodulares en narinas y boca (otra manifestación frecuente de la paracoccidioidomicosis crónica) deben diferenciarse de la leishmaniosis (**cap. 212**) y del carcinoma de células escamosas (**cap. 87**).

#### Diagnóstico

El diagnóstico se establece a partir del desarrollo del microorganismo en el cultivo. Puede establecerse un diagnóstico de presunción a partir de la detección de una levadura característica con paredes gruesas, que presenta gemaciones múltiples de base estrecha adheridas a toda su circunferencia, ya sea en el material purulento o en las biopsias hícticas.

#### Tratamiento y pronóstico

El itraconazol es el tratamiento de elección de la paracoccidioidomicosis (**cuadro 206-1**). El cetoconazol también es efectivo, pero es más tóxico. El

**CUADRO 206-1 Tratamiento sugerido para las micosis endémicas**

Enfermedad	Terapia de primera línea	Alternativas y comentarios
<b>Esporotricosis</b>		
Cutánea, linfocutánea	Itraconazol, 200 mg/día hasta 2 a 4 semanas tras la resolución de las lesiones	SSKI, dosis crecientes <sup>a</sup> Terbinafina, 500 mg dos veces por día
Pulmonar, osteoarticular	Itraconazol, 200 mg dos veces por día durante 12 meses	AmB <sup>b</sup> lipídica en la neumopatía grave hasta lograr la estabilización; seguir con itraconazol
Diseminada, sistema nervioso central	AmB <sup>b</sup> lipídica durante 4 a 6 semanas	Itraconazol, 200 mg dos veces al día después de la AmB, durante 12 meses Mantenimiento con itraconazol para pacientes con sida: 200 mg/día hasta que el conteo de células T CD4+ sea >200 células/μl durante 12 meses
<b>Paracoccidioidomicosis</b>		
Crónica (variante del adulto)	Itraconazol, 100 a 200 mg/día durante 6 a 12 meses	TMP-SMX, 160/800 mg 2 veces al día durante 12 a 36 meses
Aguda (variante juvenil)	AmB <sup>c</sup> hasta que exista mejoría	Itraconazol, 200 mg 2 veces al día tras la AmB por 12 meses
<b>Peniciliosis</b>		
Leve o moderada	Itraconazol, 200 mg 2 veces al día durante 12 semanas	Mantenimiento con itraconazol para pacientes con sida: 200 mg/día hasta que el conteo de células T CD4+ sea >100 células/μl durante 6 meses
Grave	AmB <sup>c</sup> hasta que exista mejoría	Itraconazol, 200 mg 2 veces al día después de la AmB durante 12 semanas Mantenimiento con itraconazol: igual que para la enfermedad leve o moderada

<sup>a</sup> La dosis inicial es de 5 a 10 gotas tres veces al día, en agua o jugo. La dosificación se incrementa cada semana 10 gotas por dosis, según se tolere, hasta 40 a 50 gotas tres veces por día.

<sup>b</sup> La dosis de AmB lipídica es de 3 a 5 mg/kg/día; la dosis más alta debe utilizarse cuando existe afectación del sistema nervioso central.

<sup>c</sup> La dosis de desoxicolato de AmB es de 0.6 a 1 mg/kg/día.

**Abreviaturas:** AmB, anfotericina B; SSKI, solución saturada de yoduro de potasio; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

voriconazol y el posaconazol se han utilizado con éxito en pocos casos. Las sulfonamidas también son efectivas y son los fármacos menos costosos, pero la respuesta es más lenta y la tasa de recaída más alta. Los pacientes con enfermedad grave deben recibir al inicio tratamiento con AmB.

Los individuos con paracoccidioidomicosis muestran una respuesta excelente al tratamiento, pero la fibrosis pulmonar suele ser progresiva en aquéllos con enfermedad crónica.

**■ PENICILIOSIS**

**Etiología**

*Penicillium marneffe* es un hongo con dimorfismo térmico endémico en el suelo de regiones de Vietnam, Tailandia y varios otros países del sureste asiático.

**Epidemiología y patogenia**

La epidemiología de la peniciliosis se vincula con las ratas del bambú, que se encuentran infectadas por el hongo, pero que rara vez manifiestan enfermedad. Ésta se observa con más frecuencia en personas que habitan en las regiones rurales en las que viven las ratas, pero no existen pruebas de transmisión directa de los roedores a las personas. La infección es rara en hospedadores inmunocompetentes, y la mayor parte de los casos se informa en individuos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida avanzado. La infección deriva de la inhalación de conidias a partir del ambiente. El microorganismo pasa a su fase de levadura dentro de los pulmones y luego se disemina por vía hematogena hacia el sistema reticuloendotelial.

**Manifestaciones clínicas**

Las manifestaciones clínicas de la peniciliosis simulan a las de la histoplasmosis diseminada; incluyen fiebre, fatiga, pérdida ponderal, disnea, diarrea (en algunos casos), linfadenopatía, hepatoesplenomegalia y lesiones cutáneas, que se observan como pápulas que muchas veces se umbilican y se asemejan a las del molusco contagioso (cap. 183).

**Diagnóstico**

La peniciliosis se diagnostica mediante el cultivo de *Penicillium marneffe* a partir de la sangre o de muestras de biopsia cutánea, de médula ósea o de ganglios linfáticos. El microorganismo suele crecer en el transcurso de una semana, como un moho que produce un pigmento rojo distintivo. El análisis histopatológico de los tejidos y de los frotis de la sangre o el material obtenido de las lesiones cutáneas revela microorganismos con forma oval o elíptica, similares a levaduras, que cuentan con un tabique central, lo que permite establecer con rapidez un diagnóstico de presunción.

**Tratamiento y pronóstico**

Los pacientes que padecen enfermedad grave deben recibir tratamiento inicial con AmB hasta que su condición mejore; el esquema puede cambiarse luego a itraconazol (cuadro 206-1). Los individuos que presentan síntomas leves pueden recibir tratamiento con itraconazol desde el inicio.

Para las personas con sida se recomienda la terapia de supresión con itraconazol hasta que se torne patente la reconstitución inmunitaria (que se relaciona con el tratamiento exitoso contra la infección por VIH mediante la administración de fármacos antirretrovirales). La peniciliosis diseminada suele ser letal si no recibe tratamiento. Con la terapia, la tasa de mortalidad se aproxima a 10%.



## FEOHIFOMICOSIS

En estos microorganismos frecuentes en el suelo (que también se conocen como hongos *dematiáceos*), la melanina hace que las hifas o las conidias presenten pigmentación oscura (marrón o negra). El término *feohifomicosis* se utiliza para describir cualquier infección producida por un moho pigmentado. Esta definición abarca dos síndromes específicos (el eumicetoma y la cromoblastomicosis), así como a las variantes de infección restantes que generan estos microorganismos. Es importante señalar que el eumicetoma puede ser causado tanto por mohos hialinos como por mohos marrones-negros, y que sólo cerca de la mitad de todos los micetomas se debe a hongos. Los actinomicetos generan el resto de los casos (cap. 162). La mayor parte de estos hongos produce infecciones subcutáneas localizadas tras la inoculación directa, pero también se observan la infección diseminada y las infecciones viscerales focales graves, en especial en pacientes con inmunodepresión.

### Etiología

Un gran número de mohos pigmentados puede causar infección en el ser humano. Todos se encuentran en el suelo o las plantas y algunos provocan enfermedades vegetales con relevancia económica. Los agentes etiológicos más comunes del eumicetoma corresponden a las especies de *Madurella*, pero los mohos hialinos, como las especies de *Scedosporium*, también causan este síndrome. Las especies *Fonsecaea* y *Cladophialophora* causan la mayor parte de los casos de cromoblastomicosis. La infección diseminada y las infecciones viscerales focales se deben a diversos hongos dematiáceos; *Alternaria*, *Exophiala*, *Curvularia* y *Wangiella* se encuentran entre las especies de mohos que se detectan con más frecuencia en las infecciones en personas.

### Epidemiología y patogenia

La mayor parte de las infecciones, incluidos todos los casos de eumicetoma y cromoblastomicosis, se adquiere mediante la inoculación a través de la piel. Estos dos síndromes se observan casi en su totalidad en regiones tropicales y subtropicales, y afectan de manera predominante a trabajadores rurales que tienen exposición frecuente a los microorganismos. La inhalación a vías respiratorias superiores o inferiores desencadena infección localizada en los senos paranasales y, en pacientes con inmunosupresión, neumonía, y a veces diseminación hematogena. Varios microorganismos, de manera específica *Cladophialophora bantiana* y *Rhinocladiella mackensiei*, son neurotrópicos y existe potencial de que induzcan infección en el SNC.

### Manifestaciones clínicas

El eumicetoma es una infección subcutánea y cutánea crónica que suele afectar a las extremidades inferiores y que se caracteriza por eritema, desarrollo de tractos sinusales y aparición de granos, que son de hecho colonias de hongos que drenan a través de la vía sinusal. Al tiempo que la infección avanza, la fascia adyacente y las estructuras óseas se afectan. La enfermedad no causa dolor, es desfigurante y evoluciona con lentitud a lo largo de los años. Sus complicaciones incluyen fracturas del hueso infectado y sobreinfecciones bacterianas.

La cromoblastomicosis es una infección subcutánea indolente que se caracteriza por lesiones nodulares, verrugosas o similares a placas, que son indoloras y muestran desarrollo predominante en las extremidades inferiores, para crecer con lentitud a lo largo de meses o años. Es raro que se presente extensión hacia las estructuras adyacentes, como lo que ocurre en el eumicetoma. Las complicaciones a largo plazo incluyen la sobreinfección bacteriana, el linfedema crónico y (rara vez) el desarrollo de carcinoma de células escamosas.

Los mohos dematiáceos son la causa más frecuente de sinusitis micótica alérgica y una causa menos común de sinusitis micótica invasiva. Se presenta queratitis tras la inoculación corneal. Muchos pacientes, incluidos algunos con inmunosupresión, desarrollan tan sólo infección localizada que se manifiesta por lesiones subcutáneas similares a quistes en el sitio de la inoculación. Otros pacientes con deficiencia inmunitaria desarrollan neumonía e infección diseminada, que incluye afectación del SNC, y cuadros muy graves.

### Diagnóstico

El diagnóstico específico de la infección por un moho pigmentado se establece ante el crecimiento del microorganismo en el cultivo. Sin

embargo, en el caso del eumicetoma puede establecerse un diagnóstico clínico provisional cuando un paciente se presenta con una lesión que se caracteriza por edema, tractos sinusales y granos. El análisis histopatológico y el cultivo son necesarios para asegurar que el agente etiológico sea un moho y no un actinomiceto. En la cromoblastomicosis el diagnóstico depende de la demostración histológica de cuerpos escleróticos en los tejidos; el cultivo tan sólo identifica al moho pigmentado que genera la infección. Los cuerpos escleróticos son formas micóticas tabicadas con pared gruesa y color marrón oscuro, que se asemejan a levaduras grandes y definen el síndrome. En el caso de las infecciones diseminadas y las focales que no son subcutáneas, el crecimiento del microorganismo resulta esencial para diferenciar la infección por un moho hialino (p. ej., *Aspergillus* o *Fusarium*) de la producida por un moho pigmentado. En la actualidad no se dispone de métodos serológicos o que no dependan del cultivo para facilitar el diagnóstico de las feohifomicosis.

### Tratamiento y pronóstico

El tratamiento del eumicetoma y la cromoblastomicosis incluye la extirpación quirúrgica de la lesión y la administración de antimicóticos. La extirpación quirúrgica de las lesiones, tanto del eumicetoma como de la cromoblastomicosis, muestra más efectividad si se lleva a cabo antes que se diseminen con amplitud. En la cromoblastomicosis se han utilizado la criocirugía y el tratamiento con láser con éxito variable. Los antimicóticos de elección son itraconazol, voriconazol y posaconazol. La mayor parte de la experiencia deriva del uso del itraconazol; se cuenta con menos experiencia con azoles más recientes, que muestra actividad *in vitro* y de los que se informa eficacia en unos cuantos pacientes. La flucitosina y la terbinafina también se han utilizado para tratar la cromoblastomicosis.

Las infecciones diseminadas y viscerales focales se manejan con un antimicótico apropiado; la elección del fármaco depende de la ubicación y la extensión de la infección, los estudios *in vitro* y la experiencia clínica con el microorganismo infectante específico. La AmB no es efectiva contra muchos de estos microorganismos, pero se ha utilizado con éxito contra otros. De nuevo, la mayor parte de la experiencia deriva del uso de itraconazol, que es efectivo contra las infecciones localizadas. Existe probabilidad de que el voriconazol y el posaconazol tengan una participación creciente en el tratamiento de las infecciones, tanto localizadas como las diseminadas. La cromoblastomicosis y el eumicetoma son infecciones indoloras crónicas difíciles de curar sin escisión quirúrgica, pero no ponen en riesgo la vida. Las infecciones diseminadas o viscerales focales por mohos pigmentados en pacientes con inmunosupresión se vinculan con tasas elevadas de mortalidad, a menos que pueda reducirse el grado de inmunosupresión y se prescriban con prontitud antimicóticos efectivos.

## INFECCIONES MICÓTICAS OPORTUNISTAS

Muchos hongos ambientales pueden causar infección en hospedadores con inmunosupresión marcada, pero los mohos hialinos (no pigmentados) de dos géneros, *Fusarium* y *Scedosporium*, y un género con similitud a las levaduras, *Trichosporon*, se han convertido en patógenos con prominencia peculiar entre estos pacientes. Las especies de *Fusarium* y *Scedosporium* se sobreponen a la aspergilosis invasiva en lo referente a sus manifestaciones clínicas y, cuando se observan en los tejidos, guardan semejanza con *Aspergillus*. En el hospedador inmunocompetente estos hongos causan infecciones localizadas de la piel, las faneras y los tejidos subcutáneos, pero en esta sección se enfatiza su papel en la infección diseminada.

### ■ FUSARIOSIS

#### Etiología

Las especies de *Fusarium*, que se distribuyen en todo el mundo en el suelo y las plantas, se han convertido en oportunistas importantes en pacientes con inmunosupresión intensa.

#### Epidemiología y patogenia

La mayor parte de las infecciones en el ser humano siguen a la inhalación de conidias, pero su ingestión e inoculación directa también conducen al desarrollo de enfermedad. Un brote de queratitis grave por

*Fusarium* entre usuarios de lentes de contacto blandas pudo seguirse hasta una marca específica de la solución en que se depositan, y a lentes específicas que habían sido contaminadas. La infección diseminada se refiere con más frecuencia en individuos con alguna neoplasia hematológica, que padecen neutropenia, recibieron un trasplante de células madre o de órgano sólido, o bien sufren alguna quemadura grave.

### Manifestaciones clínicas

En personas inmunocompetentes, las especies de *Fusarium* generan infecciones localizadas en distintos órganos. Estos microorganismos con frecuencia producen queratitis micótica, que puede extenderse hacia la cámara anterior del ojo, inducir pérdida de la visión o hacer necesario un trasplante de córnea. La onicomicosis por especies de *Fusarium*, si bien de manera primordial una molestia simple en inmunocompetentes, constituye una fuente de diseminación hematogena subsecuente, y debe identificarse y tratarse de manera agresiva en pacientes con neutropenia. En personas con inmunodepresión intensa, la fusariosis genera invasión vascular y sus manifestaciones clínicas imitan las de aspergilosis. La infección pulmonar se caracteriza por la presencia de lesiones nodulares múltiples. La infección sinusal tiene probabilidad de desencadenar invasión de las estructuras adyacentes. La fusariosis diseminada afecta en especial a pacientes neutropénicos con neoplasias hematológicas y a receptores de trasplante de células madre alogénicas, en especial en quienes desarrollan enfermedad de injerto contra hospedador. La fusariosis diseminada difiere de la aspergilosis diseminada en el sentido de que las lesiones cutáneas son en extremo frecuentes en la primera; las lesiones son nodulares o necróticas, suelen ser dolorosas y aparecen en distintas ubicaciones al transcurrir el tiempo.

### Diagnóstico

La estrategia diagnóstica suele incluir tanto la documentación del crecimiento de especies de *Fusarium* a partir del tejido afectado, como la demostración de la invasión mediante técnicas histopatológicas o microbiológicas que revelan la existencia de hifas tabicadas en los tejidos o el material de aspiración. En los tejidos es difícil diferenciar al microorganismo de las especies de *Aspergillus*; por ende, la identificación mediante cultivo es imperativa. Una clave diagnóstica en extremo útil es el crecimiento en hemocultivo, que es positivo hasta en 50% de los pacientes con fusariosis diseminada. En la actualidad no se dispone de técnicas serológicas o que no dependan del cultivo para facilitar el diagnóstico.

### Tratamiento y pronóstico

Las especies de *Fusarium* son resistentes a muchos fármacos antimicóticos. Se recomienda alguna formulación lipídica de AmB (dosis mínima de 5 mg/kg/día), voriconazol (200 a 400 mg dos veces por día) o posaconazol (400 mg dos veces por día). Muchos médicos utilizan tanto una formulación lipídica de AmB con voriconazol o posaconazol, puesto que en el momento en que debe iniciarse la terapia no se dispone de información sobre la sensibilidad. Es necesario vigilar las concentraciones del fármaco en suero al utilizar cualquiera de los azoles, para asegurar que su absorción sea adecuada y, en el caso del voriconazol, para prevenir la toxicidad. Las tasas de mortalidad de la fusariosis diseminada alcanzan hasta 85%. Con el tratamiento antimicótico que se menciona, las tasas de mortalidad cayeron hasta cerca de 50%. Sin embargo, la tasa de mortalidad se aproxima a 100% si la neutropenia persiste.

## ■ SCEDOSPORIOSIS

### Etiología

El género *Scedosporium* incluye a varios patógenos. Los agentes etiológicos principales de la infección en el humano son *Scedosporium apiospermum*, que en su estado sexuado se conoce como *Pseudoallescheria boydii* y *Scedosporium prolificans*. El complejo *S. apiospermum* incluye varias especies, pero en este texto sólo se hace referencia al mismo como *S. apiospermum*.

### Epidemiología y patogenia

*Scedosporium apiospermum* se distribuye en todo el mundo en climas templados en zonas de marisma, pantanos, estanques, estiércol y tierra. Este microorganismo se reconoce como causa de neumonía, infección diseminada y absceso cerebral en víctimas de casi ahogamiento. *Scedosporium prolificans* también se encuentra en la tierra, pero tiene una res-

tricción geográfica mayor; la mayor parte de los casos se refiere en España y Australia. La infección ocurre sobre todo mediante la inhalación de las conidias, pero también puede presentarse la inoculación directa a través de la piel o dentro del ojo.

### Manifestaciones clínicas

Entre las personas inmunocompetentes, las especies de *Scedosporium* son una causa prominente de eumicetoma. La queratitis que resulta de la inoculación corneal accidental es una infección que pone en riesgo la visión. En pacientes con neoplasias hematológicas (en especial, la leucemia aguda con neutropenia), en quienes son receptores de trasplantes de órganos sólidos o células madre, y en aquéllos que reciben glucocorticoides, las especies de *Scedosporium* generan invasión vascular, desencadenan neumonía y muestran diseminación amplia con formación de abscesos. La infección pulmonar simula la que produce la aspergilosis; son frecuentes los nódulos, las cavidades y los infiltrados lobulares. La infección diseminada afecta a la piel, el corazón, el cerebro y muchos otros órganos. Las lesiones cutáneas no son tan frecuentes o dolorosas como en el caso de la fusariosis.

### Diagnóstico

El diagnóstico depende del crecimiento de las especies de *Scedosporium* a partir del tejido afectado y la demostración de la invasión mediante técnicas histopatológicas o microbiológicas que revelan hifas tabicadas en los tejidos o los materiales de aspiración. Obtener evidencia mediante cultivo resulta esencial, puesto que las especies de *Scedosporium* son difíciles de diferenciar del *Aspergillus* en los tejidos. La demostración de invasión hística es indispensable puesto que estos mohos ambientales de distribución generalizada pudieran ser tan sólo contaminantes o colonizadores. *Scedosporium prolificans* puede crecer en el hemocultivo, pero *S. apiospermum* por lo general no lo hace. No existen métodos diagnósticos que se basen en la serología o sean independientes del cultivo para facilitar el diagnóstico.

### Tratamiento y pronóstico

Las especies de *Scedosporium* son resistentes a AmB, equinocandinas y algunos azoles. El voriconazol es el fármaco de elección contra *S. apiospermum*, y el posaconazol también se ha utilizado en esta infección. *Scedosporium prolificans* muestra resistencia *in vitro* a casi todos los antimicóticos disponibles; se ha probado la adición de medicamentos como la terbinafina al régimen con voriconazol, puesto que los datos *in vitro* sugieren una sinergia potencial contra ciertas cepas de *S. prolificans*. Las tasas de mortalidad que se registran con *S. apiospermum* son de entre 65 y 75%, y de 85 a 100% con *S. prolificans*. Las tasas de mortalidad por infección por *S. apiospermum* se redujeron hasta 40 a 50% con el uso del voriconazol, pero las tasas de la infección diseminada por *S. prolificans* siguen siendo en extremo altas.

## ■ TRICOSPORONOSIS

### Etiología

En general *Trichosporon* incluye muchas especies, algunas de las cuales producen infección localizada en el cabello y las uñas. El patógeno más importante en la infección invasiva es *Trichosporon asahii*. Las especies de *Trichosporon* se desarrollan *in vitro* como colonias similares a las de levaduras; sin embargo, *in vivo* también es posible observar hifas, seudohifas y artroconidias.

### Epidemiología y patogenia

Estas levaduras se encuentran con frecuencia en el suelo y las aguas residuales y de otros tipos, y en casos aislados pueden colonizar la piel y el tubo gastrointestinal del ser humano. La mayor parte de las infecciones se producen tras la inhalación del hongo o su entrada a través de catéteres venosos centrales. La infección sistémica se desarrolla casi exclusivamente en hospedadores inmunosuprimidos, lo que incluye a personas con neoplasias hematológicas, con neutropenia, con trasplante de órgano sólido o bajo tratamiento con glucocorticoides.

### Cuadro clínico

La tricosporonosis diseminada se asemeja a la candidosis invasiva, y es frecuente que la fungemia sea la primera manifestación de la infección.

Son comunes la neumonía, las lesiones cutáneas y el síndrome séptico. Las lesiones cutáneas inician como pápulas o nódulos circundados por eritema, y desarrollan necrosis central. Una variante crónica de la infección simula la candidosis hepatoesplénica (candidosis diseminada crónica).

### Diagnóstico

El diagnóstico de la infección sistémica por *Trichosporon* se establece por medio del cultivo del microorganismo a partir de los tejidos afectados o de la sangre. La exploración histopatológica de una lesión cutánea que muestra una mezcla de levaduras, artroconidias e hifas puede permitir la integración de un diagnóstico de presunción temprano de tricosporonosis. La prueba de aglutinación con látex del antígeno criptocócico sérico puede resultar positiva en individuos con tricosporonosis diseminada, puesto que *T. asahii* y *Cryptococcus neoformans* comparten antígenos polisacáridos.

### Tratamiento y pronóstico

Las tasas de respuesta con AmB resultan desalentadoras, y muchas cepas aisladas de *Trichosporon* muestran resistencia *in vitro*. El voriconazol parece ser el antimicótico de elección y se utiliza en una dosis de 200 a 400 mg dos veces por día. Las tasas de mortalidad de la infección diseminada por *Trichosporon* alcanzan hasta 70%, pero deberán disminuir con el uso de azoles más recientes, como el voriconazol; sin embargo, los pacientes con neutropenia persistente tienen probabilidad de morir por esta infección.

## INFECCIONES CUTÁNEAS SUPERFICIALES

Las infecciones micóticas de la piel y las faneras se deben a mohos y levaduras que no invaden tejidos más profundos, sino más bien generan enfermedad al habitar en las capas superficiales de la piel, los folículos pilosos y las uñas. Estos agentes son la causa más frecuente de enfermedades micóticas en el humano, pero es raro que provoquen infecciones graves.

### ■ INFECCIONES POR LEVADURAS

#### Etiología

*Malassezia* es de hecho un hongo lipófilo dimorfo que habita en la piel durante su fase de levadura, pero se transforma en moho cuando causa enfermedad. De acuerdo con ciertos sistemas de clasificación, seis de sus siete especies se agrupan en el complejo de *Malassezia furfur*; estas seis especies requieren lípidos para su crecimiento. La séptima especie, *Malassezia pachydermatis*, también es lipófila, pero no tiene un requerimiento absoluto de lípidos.

#### Epidemiología y patogenia

Las especies de *Malassezia* forman parte de la flora normal del ser humano que se detecta en el estrato córneo en espalda, pecho, piel cabelluda y cara (áreas ricas en glándulas sebáceas). La enfermedad es más frecuente en las regiones húmedas del mundo. Los microorganismos no invaden tejidos más profundos que el estrato córneo y por lo general producen una respuesta inflamatoria discreta, si es que la producen.

#### Manifestaciones clínicas

Las especies de *Malassezia* causan tiña versicolor (que también se conoce como pitiriasis versicolor), foliculitis y dermatitis seborreica. La tiña versicolor se manifiesta por lesiones planas redondas hipopigmentadas o hiperpigmentadas en parche, con descamación, en la piel del cuello, el pecho o la región proximal de los brazos. Las lesiones suelen ser asintomáticas, pero podrían generar prurito. Pueden confundirse con vitíligo, pero en este último no se presenta descamación. La foliculitis afecta a las regiones de la espalda y el pecho, y simula a la de origen bacteriano. La dermatitis seborreica se manifiesta a partir de lesiones descamativas eritematosas pruriginosas que se distribuyen en cejas, área del bigote, pliegues nasolabiales y piel cabelluda. Las lesiones de la piel cabelluda se conocen como costra de leche en el lactante, y caspa en el adulto. La dermatitis seborreica puede ser intensa en pacientes con sida avanzado. La fungemia y la infección diseminada se presentan rara vez con las especies de *Malassezia* (casi

siempre en neonatos prematuros que reciben preparaciones parenterales de lípidos a través de algún catéter venoso central).

### Diagnóstico

Las infecciones por *Malassezia* se diagnostican por medios clínicos en la mayor parte de los casos. Si se coleccionan muestras de raspado en un portaobjetos al que se agrega una gota de hidróxido de potasio, se observa una mezcla de levaduras gemantes e hifas cortas tabicadas. Para poder cultivar a *M. furfur* a partir de muestras de pacientes en quienes se sospecha infección diseminada, es necesario agregar aceite de oliva estéril al medio de cultivo.

### Tratamiento y pronóstico

Las cremas y las lociones tópicas, que incluyen champú con sulfuro de selenio, champú o crema con cetoconazol, crema de terbinafina y crema de ciclopirox, son efectivas para el tratamiento de las infecciones por *Malassezia* y suelen administrarse durante dos semanas. En ocasiones se usan las cremas con esteroides tópicos de potencia baja para el manejo de la dermatitis seborreica. En la enfermedad extensa, es posible utilizar itraconazol (200 mg/día) o fluconazol (200 mg/día) durante cinco a siete días. Los casos aislados de fungemia por especies de *Malassezia* se tratan con AmB o fluconazol, el retiro inmediato del catéter y la suspensión de las infusiones parenterales con lípidos. Las infecciones cutáneas son benignas y se autolimitan, aunque la recurrencia constituye la regla. La evolución de la infección sistémica depende de las afecciones subyacentes del hospedador, pero la mayor parte de los neonatos y lactantes muestra buena evolución.

### ■ INFECCIONES POR DERMATOFITOS (MOHOS)

#### Etiología

Los mohos que producen infecciones cutáneas en el ser humano pertenecen a los géneros *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*. Estos microorganismos, que no son componentes de la flora cutánea normal, pueden habitar al interior de las estructuras queratinizadas de la piel (de ahí la denominación “dermatofitos”).

#### Epidemiología y patogenia

Los dermatofitos tienen distribución mundial, y las infecciones que causan son en extremo frecuentes. Algunos microorganismos producen enfermedad sólo en el ser humano y pueden transmitirse mediante el contacto de persona a persona y por vectores pasivos, como los cepillos de cabello o los pisos húmedos contaminados por individuos infectados. Varias especies producen infecciones en gatos y perros, desde donde pueden ser transmitidos con facilidad al ser humano. Por último, algunos dermatofitos se diseminan por medio del contacto directo con la tierra. La conformación característica en anillo de las lesiones cutáneas se debe al crecimiento del microorganismo hacia el exterior siguiendo una pauta centrífuga, por dentro del estrato córneo. La invasión micótica ungueal suele ocurrir por los lados o las láminas superficiales de la placa, y luego diseminarse a través de la uña; cuando se invade el cuerpo del cabello, los microorganismos pueden encontrarse ya sea dentro o en torno a la estructura. Los síntomas se deben a la reacción inflamatoria que inducen los antígenos micóticos, y no a la invasión hística. Las infecciones por dermatofitos son más frecuentes en varones que en mujeres y se ha demostrado que la progesterona inhibe su crecimiento.

#### Manifestaciones clínicas

La infección cutánea por dermatofitos en muchas ocasiones recibe el nombre de “gusano en anillo”. El término induce confusión puesto que no existen gusanos involucrados. La palabra latina *tinea*, que significa *gusano*, describe la naturaleza serpentina de las lesiones cutáneas y constituye una designación menos confusa que se utiliza a la par del nombre de la región corporal afectada (p. ej., *tinea capitis* [tiña de la cabeza], *tinea pedis* [tiña de los pies], *tinea corporis* [tiña del cuerpo], *tinea cruris* [tiña inguinal] y *tinea unguium* [tiña de las uñas, aunque la infección en este sitio se denomina con más frecuencia *onicomicosis*]).

La tiña de la cabeza se presenta con más frecuencia en niños de tres a siete años. Los niños con tiña de la cabeza suelen mostrar parches des-



## CUADRO 206-2 Tratamiento sugerido para las infecciones extensas por tiña y onicomicosis

Antimicótico	Dosis sugerida	Comentarios
<b>Infección cutánea extensa por tiña</b>		
Terbinafina	250 mg/día durante 1 o 2 semanas	Reacciones adversas mínimas con un periodo terapéutico corto
Itraconazol <sup>a</sup>	200 mg/día durante 1 o 2 semanas	Reacciones adversas mínimas con un periodo terapéutico corto, excepto en caso de interacciones medicamentosas
<b>Onicomicosis</b>		
Terbinafina	250 mg/día por 3 meses	Un poco mejor que el itraconazol; vigilar el desarrollo de hepatotoxicidad
Itraconazol <sup>a</sup>	200 mg/día por 3 meses, o 200 mg 2 veces/día por 1 semana de cada mes por 3 meses	Interacciones medicamentosas frecuentes; vigilar el desarrollo de hepatotoxicidad; induce hipopotasemia, hipertensión y edema con poca frecuencia; utilizar con cautela en individuos con insuficiencia cardíaca congestiva

<sup>a</sup> Es necesaria la presencia de alimentos y ácido gástrico para la absorción de las cápsulas de itraconazol, en tanto el medicamento en solución debe administrarse con el estómago vacío.

camativos bien delimitados, en los cuales se observan cabellos rotos precisamente por encima de la piel; esto puede generar alopecia. La tiña del cuerpo se manifiesta por lesiones bien delimitadas de forma anular, pruriginosas y descamativas, que presentan una zona central sana. Por lo general existen una o varias lesiones pequeñas. En algunos casos, la tiña del cuerpo puede afectar gran parte del tronco o manifestarse por foliulitis con formación de pústulas. El exantema debe diferenciarse de la dermatitis por contacto, el eccema y la psoriasis. La tiña inguinal se observa casi en forma exclusiva en varones. El exantema perineal es eritematoso y pustuloso, presenta un borde con descamación discreta, carece de lesiones satelitales y suele ser pruriginoso. El exantema debe diferenciarse de la candidosis de intertrigo, el eritrasma y la psoriasis.

La tiña de los pies también es más frecuente en varones que en mujeres. Suele iniciar en los espacios interdigitales; a la descamación, la maceración y el prurito sigue la aparición de un exantema pruriginoso descamativo a lo largo de las superficies laterales y plantares de los pies. Es común que en seguida se desarrolle hiperqueratosis de las plantas. La tiña de los pies se encuentra implicada en la celulitis de las extremidades inferiores, puesto que los estreptococos y los estafilococos pueden ingresar a los tejidos a través de las fisuras que aquella produce entre los dedos. La onicomicosis afecta a las uñas de los dedos de los pies con más frecuencia que a las de las manos, y es más común en personas que padecen tiña de los pies. La uña se engrosa y decolora, y puede desprenderse; casi siempre se presenta onicólisis. La onicomicosis es más frecuente en adultos mayores y en personas con vasculopatía, diabetes mellitus y traumatismos en las uñas. La infección micótica debe diferenciarse de la psoriasis, que puede simular a la onicomicosis pero por lo general cuenta con lesiones cutáneas asociadas.

### Diagnóstico

Muchas infecciones por dermatofitos se diagnostican a partir de su aspecto clínico. Si el diagnóstico es dudoso, como ocurre con frecuencia en el caso de los niños con tiña de la cabeza, deben tomarse raspados a partir del borde de la lesión utilizando una hoja de bisturí, transferirlos a un portaobjetos al que se agrega una gota de hidróxido de potasio, y luego examinarlos mediante microscopia para identificar hifas. Existe indicación de solicitar cultivo si se sospecha un brote o si el paciente no responde al tratamiento. El cultivo de la uña es en especial útil como auxiliar en la toma de decisiones en torno tanto al diagnóstico como al tratamiento.

### Tratamiento y pronóstico

Las infecciones por dermatofitos suelen responder a la terapia tópica. Lociones y aerosoles son más fáciles de aplicar que las cremas en áreas grandes o con pelo. En particular para la tiña inguinal, el área afectada

debe mantenerse tan seca como sea posible. Cuando los pacientes presentan lesiones cutáneas extensas, su resolución puede acelerarse con la administración oral de itraconazol o terbinafina (cuadro 206-2). La terbinafina interactúa con menos fármacos que el itraconazol, y por lo general es el fármaco de primera línea. La onicomicosis no responde al tratamiento por vía tópica, aunque la aplicación diaria de esmalte de uñas con ciclopirox durante un año en ocasiones aporta beneficios. Tanto el itraconazol como la terbinafina se acumulan en la placa ungueal y pueden utilizarse para el tratamiento de la onicomicosis (cuadro 206-2). Estos fármacos son más efectivos y se toleran mejor que la griseofulvina y el cetoconazol. La decisión terapéutica más importante es si el grado de afectación ungueal justifica la administración sistémica de medicamentos antimicóticos, que causan efectos adversos, tienen potencial de interactuar con otros fármacos y son costosos. No se recomienda el tratamiento tan sólo por cuestiones cosméticas. Las recaídas de la tiña inguinal y la tiña del pie son frecuentes, y deben tratarse en forma temprana con cremas tópicas para evitar el desarrollo de enfermedad más extensa. Se detectan recaídas de la onicomicosis en 25 a 30% de los casos tras el tratamiento.

### LECTURAS ADICIONALES

- BEN-AMI R et al: Phaeohyphomycosis in a tertiary care cancer center. *Clin Infect Dis* 48:1033, 2009
- CHANG DC et al: Multistate outbreak of *Fusarium* keratitis associated with use of a contact lens solution. *JAMA* 296:953, 2006
- CORTEZ KJ et al: Infections caused by *Scedosporium* species. *Clin Microbiol Rev* 21:157, 2008
- DE BERKER D: Clinical practice. Fungal nail disease. *N Engl J Med* 360:2108, 2009
- GARNICA M et al: Difficult mycoses of the skin: Advances in the epidemiology and management of eumycetoma, phaeohyphomycosis, and chromoblastomycosis. *Curr Opin Infect Dis* 22:559, 2009
- KAUFFMAN CA et al: Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 45:1255, 2007
- NUCCI M et al: *Fusarium* infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 38:1237, 2004
- RESTREPO A et al: Pulmonary paracoccidioidomycosis. *Semin Respir Crit Care Med* 29:182, 2008
- RUAN SY et al: Invasive trichosporonosis caused by *Trichosporon asahii* and other unusual *Trichosporon* species at a medical center in Taiwan. *Clin Infect Dis* 49:1457, 2009

# CAPÍTULO 207

## Infección por *Pneumocystis*

A. George Smulian  
Peter D. Walzer

### DEFINICIÓN Y DESCRIPCIÓN

*Pneumocystis*, un patógeno micótico pulmonar oportunista, es causa importante de neumonía en el hospedador inmunodeprimido. Si bien los microorganismos del género *Pneumocystis* tienen una morfología muy similar, son genéticamente diversos y específicos del hospedador. *P. jirovecii* infecta a seres humanos, en tanto que *P. carinii* (la especie original descrita en 1909) infecta ratas. En aras de la claridad, sólo se utilizará en este capítulo la designación del género *Pneumocystis*.

Las etapas del desarrollo del microorganismo incluyen la forma trófica, el quiste y el prequiste (una etapa intermedia). Es probable que el ciclo vital de *Pneumocystis* consista de la reproducción sexual y asexual, aunque todavía no se tienen pruebas definitivas hasta que se desarrolle un sistema de cultivo fiable. *Pneumocystis* contiene varios grupos antigénicos diferentes, de los cuales el más notorio es la glucoproteína principal de superficie (MSG, *major surface glycoprotein*) de 95 a 140 kDa y la kexina (KEX1).

### EPIDEMIOLOGÍA



Estudios serológicos han demostrado que *Pneumocystis* tiene una distribución mundial y que la mayoría de los niños sanos ha estado expuesto al microorganismo hacia los tres a cuatro años de edad. Se ha documentado la transmisión de *Pneumocystis* a través del aire en estudios animales; se ha sugerido la transmisión interpersonal en el caso de los brotes epidémicos intrahospitalarios de neumonía por *Pneumocystis* (PcP, *Pneumocystis pneumonia*) y por los análisis epidemiológicos moleculares de las cepas. Los datos indican que el quiste corresponde a la forma transmisible.

### PATOGENIA Y PATOLOGÍA

Los estudios realizados en los últimos años señalan que, en general, *Pneumocystis* coloniza a pacientes inmunodeprimidos o que tienen enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Esta colonización propicia una respuesta inflamatoria y se acompaña de una disminución de la función pulmonar.

Los factores del hospedador que predisponen al desarrollo de PcP abarcan defectos de la inmunidad celular y humoral. El riesgo de desarrollar neumonía por *Pneumocystis* entre los pacientes positivos al VIH se incrementa de manera notable cuando los recuentos de linfocitos T CD4+ disminuyen por debajo de 200/μl. Otras personas con riesgo de PcP son pacientes que reciben inmunodepresores (en particular glucocorticoides) por neoplasia maligna y trasplante de órganos; los que reciben fármacos biológicos como infliximab y etanercept por artritis reumatoide o enfermedad intestinal inflamatoria; niños con enfermedades inmunodeficientes primarias, y lactantes prematuros desnutridos.

Las principales células efectoras del hospedador contra *Pneumocystis* son los macrófagos alveolares, los cuales ingieren y destruyen el microorganismo, con lo que se liberan diversos mediadores inflamatorios. Los microorganismos en proliferación se mantienen en el medio extracelular dentro del alvéolo y se adhieren con firmeza a los neumocitos tipo I. La lesión alveolar origina un incremento de la permeabilidad alveolar-capilar y anomalías en el factor tensoactivo, lo que incluye un descenso en los fosfolípidos y un incremento de las proteínas tensoactivas A y D. La respuesta inflamatoria del hospedador a la lesión pulmonar desencadena incrementos en las concentraciones de interleucina 8 y en los recuentos de neutrófilos en el líquido del lavado broncoalveolar (BAL, *bronchoalveolar lavage*). Estos cambios guardan relación con la gravedad de la enfermedad.

En los cortes del tejido pulmonar teñidos con hematoxilina y eosina, los alvéolos están llenos de un típico exudado algodonoso, vacuolado. En las formas graves de la enfermedad hay edema intersticial, fibrosis y formación de membranas hialinas. Las alteraciones inflamatorias que produce el hospedador consisten por lo común en hipertrofia de las células de tipo II, que es una reacción reparadora típica, y un ligero infiltrado intersticial por células mononucleares. Los lactantes desnutridos muestran un denso infiltrado por células plasmáticas que dan a la enfermedad su nombre original: neumonía intersticial de células plasmáticas.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con PcP presentan disnea, fiebre y tos no productiva. Los individuos infectados con VIH por lo general se sienten enfermos durante varias semanas y tienen manifestaciones relativamente sutiles. Los síntomas en las personas no infectadas con VIH son de duración más breve y a menudo comienzan después que se ha reducido de manera gradual la dosis de glucocorticoides. Un alto grado de sospecha y un interrogatorio minucioso constituyen los factores fundamentales para la detección oportuna.

Los datos físicos incluyen taquipnea, taquicardia y cianosis, pero la auscultación pulmonar revela escasas anomalías. Hay indicios de la reducción en la presión de oxígeno en sangre arterial ( $P_{aO_2}$ ), el aumento del gradiente de oxígeno alveolar-arterial ( $P_{A_{O_2}} - P_{a_{O_2}}$ ) y la alcalosis respiratoria. La capacidad de difusión se reduce, y puede observarse una mayor captación con las técnicas de imágenes no específicas (gammagrafía con galio). Se ha comunicado el incremento de las concentraciones séricas de lactato deshidrogenasa, lo que refleja lesión del parénquima pulmonar, y de D-glucano β, un componente de la pared celular micótica; sin embargo, estos incrementos no son específicos de neumonía por *Pneumocystis*.

Los datos típicos en la radiografía torácica consisten en infiltrados difusos bilaterales que comienzan en las regiones perihiliares (fig. 207-1A), pero también se han comunicado diversas manifestaciones atípicas (densidades nodulares, lesiones cavitarias). Se presenta neumotórax y suele ser difícil su tratamiento. En las primeras etapas de la PcP, la radiografía torácica tiene aspecto normal, si bien la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) pulmonar de gran resolución revela opacidades en forma de vidrio esmerilado en esta etapa (fig. 207-1B).

Si bien *Pneumocystis* suele mantenerse circunscrito a los pulmones, ha habido casos de infección diseminada en pacientes infectados y no infectados con VIH. Los sitios comunes de afectación incluyen ganglios linfáticos, bazo, hígado y médula ósea.

### DIAGNÓSTICO

Debido al carácter no específico del cuadro clínico, el diagnóstico debe basarse en la identificación específica del microorganismo. Se establece un diagnóstico definitivo mediante la tinción histopatológica. Las tinciones tradicionales de la pared celular como la metenammina argéntica tiñen de manera selectiva la pared de los quistes de *Pneumocystis*, en tanto que los reactivos como el de Wright-Giemsa tiñen los núcleos en todas las etapas de desarrollo. La inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales es más sensible y específica que la tinción histológica. La amplificación del DNA mediante la reacción en cadena de la polimerasa se está convirtiendo en parte del diagnóstico sistemático, pero no siempre distingue la colonización de la infección.

El diagnóstico satisfactorio de la PcP depende de que se tengan las muestras apropiadas. En general, los resultados positivos para los diferentes procedimientos diagnósticos son mayores en pacientes infectados que en los no infectados con VIH, debido a la mayor carga de microorganismos en el primer grupo. La inducción de esputo y los lavados orales se han difundido como técnicas simples sin penetración corporal. Sin embargo, para estos procedimientos es necesario contar con personal capacitado y especializado. La broncoscopia de fibra óptica con BAL, que brinda información sobre la carga de microorganismos, la respuesta inflamatoria del hospedador y la presencia de otras infecciones oportunistas, sigue siendo la parte fundamental del diagnóstico de *Pneumocystis*. La biopsia transbronquial y la biopsia pulmonar abierta, que son los procedimientos de mayor penetración corporal, se utilizan sólo cuando no se puede establecer un diagnóstico mediante lavado broncoalveolar.



A

**Figura 207-1** A. Radiografía torácica que ilustra infiltrados difusos en un paciente infectado con VIH y con neumonía por *Pneumocystis*. B. Tomografía computarizada de alta resolución pulmonar que muestra opacificación en vidrio esmerilado en un



B

paciente infectado con VIH que tiene neumonía por *Pneumocystis*. (Cortesía del Dr. Christopher Meyer, con autorización.)

## ■ EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

En los casos típicos de neumonía por *Pneumocystis* no tratada, la afectación respiratoria progresiva origina la muerte. El tratamiento es más eficaz cuando se instaura en las fases iniciales de la enfermedad, antes de que haya lesiones alveolares extensas. Si el examen del esputo provocado no es diagnóstico y no se puede realizar el BAL en tiempo oportuno, es razonable el tratamiento empírico de la PcP. Sin embargo, esta práctica no elimina la necesidad de un diagnóstico etiológico específico. Gracias a las mejoras en el tratamiento de la infección por VIH y sus complicaciones, la mortalidad a causa de PcP entre los individuos infectados por VIH es de 0 a 15%. Por lo contrario, las tasas de muerte temprana se conservan altas entre aquellas personas que necesitan ventilación mecánica (60%) y entre los pacientes no infectados por el VIH (40 por ciento).

## TRATAMIENTO Infección por *Pneumocystis*

Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), que inhibe la síntesis de ácido fólico, se considera el fármaco de elección en todas las formas de PcP (cuadro 207-1). El tratamiento se continúa durante 14 días en pacientes no infectados con VIH y durante 21 días en personas infectadas con VIH. Puesto que los sujetos infectados con VIH responden con más lentitud que los no infectados, es prudente esperar por lo menos siete días después de iniciar el tratamiento antes de llegar a la conclusión de que ha fracasado. El TMP-SMX es bien tolerado por los individuos no infectados con VIH, en tanto que más de la mitad de los infectados con VIH experimenta reacciones adversas graves.

Se dispone de otros esquemas para el tratamiento de los casos leves a moderados de neumonía por *Pneumocystis* (una  $\text{PaO}_2 >70$  mmHg o una  $\text{PAO}_2 - \text{PaO}_2 <35$  mmHg al respirar aire ambiental). El TMP más la dapsona y la clindamicina más la primaquina tienen más o menos la misma eficacia que la combinación TMP-SMX. La dapsona y la primaquina no se administrarán a pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD, *glucose-6-phosphate dehydrogenase*).

La atovaquona es menos eficaz que el TMP-SMX, pero es mejor tolerada. Puesto que *Pneumocystis* carece de ergosterol, no es susceptible a fármacos antimicóticos que inhiben la síntesis de ergosterol.

Los esquemas alternativos que se recomiendan para el tratamiento de la PcP moderada a grave (una  $\text{PaO}_2 \leq 70$  mmHg o una  $\text{PAO}_2 - \text{PaO}_2 \geq 35$  mmHg) son pentamidina parenteral, clindamicina parenteral más primaquina, o trimetrexato y leucovorín. La clindamicina y primaquina por vía parenteral son más eficaces que la pentamidina.

Se han encontrado datos moleculares de resistencia a las sulfonamidas y a la atovaquona en cepas de *Pneumocystis* humanas. Aunque la exposición previa a la sulfonamida es un factor de riesgo, esta resistencia también ha ocurrido en pacientes infectados con VIH que nunca han recibido sulfonamidas.

El desenlace del tratamiento al parecer está más relacionado con las mediciones tradicionales, por ejemplo, calificaciones altas de la *Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation III* (APACHE III), la necesidad de ventilación mediante presión positiva, la intubación tardía y el desarrollo de neumotórax, que con la presencia de marcadores moleculares de la resistencia a las sulfonamidas.

El inicio temprano del tratamiento antirretroviral cuando los pacientes infectados con VIH presentan PcP se ha relacionado con el mejoramiento de las tasas de supervivencia, pero se debe prestar mucha atención a la posible aparición del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria. Los pacientes infectados con VIH a menudo experimentan deterioro del funcionamiento respiratorio poco después de recibir fármacos anti-*Pneumocystis*. La administración complementaria de dosis de glucocorticoides que se van reduciendo de manera gradual a pacientes infectados con VIH que tienen PcP moderada a grave puede prevenir este problema y mejorar las tasas de supervivencia (cuadro 207-1). Para obtener un beneficio máximo, este tratamiento complementario debe iniciarse en las primeras etapas de la enfermedad. Aún no se ha valorado el empleo de esteroides como tratamiento complementario en los pacientes infectados con VIH con PcP leve o en los no infectados con VIH.

## ■ PREVENCIÓN

La profilaxis está indicada en pacientes infectados con VIH que tienen recuentos de linfocitos T CD4+  $<200/\mu\text{l}$  o un antecedente de candidosis orofaríngea y también en pacientes infectados y no infectados con VIH que se han recuperado de una neumonía por *Pneumocystis carinii*. La profilaxis puede suspenderse en individuos infectados con VIH una vez



**CUADRO 207-1** Tratamiento de las neumonías por *Pneumocystis*

Fármaco, dosis y vía	Efectos secundarios
<b>De primera elección<sup>a</sup></b>	
TMP-SMX (5 mg/kg de TMP, 25 mg/kg de SMX <sup>b</sup> ) cada 6-8 h, oral o IV	Fiebre, exantema, citopenias, hepatitis, hiperpotasemia, trastornos gastrointestinales
<b>Otros fármacos<sup>a</sup></b>	
TMP, 5 mg/kg cada 6-8 h, más dapsona, 100 mg/día, oral	Hemólisis (deficiencia de G6PD), metahemoglobinemia, fiebre, exantema, trastornos gastrointestinales
Atovacuona, 750 mg dos veces al día PO	Exantema, fiebre, trastornos gastrointestinales y hepáticos
Clindamicina, 300-450 mg cada 6 h, orales, o bien 600 mg cada 6-8 h IV, más primaquina, 15-30 mg/día, orales	Hemólisis (deficiencia de G6PD), metahemoglobinemia, exantema, colitis, neutropenia
Pentamidina, 3-4 mg/kg/día IV	Hipotensión, hiperazoemia, arritmias cardíacas, pancreatitis, disglucemias, hipocalcemia, neutropenia, hepatitis
Trimetrexato, 45 mg/m <sup>2</sup> /día IV, más leucovorín, <sup>c</sup> 20 mg/kg cada 6 h, oral o IV	Citopenias, neuropatía periférica, trastornos hepáticos
<b>Fármaco adjunto</b>	
Prednisona, 40 mg dos veces al día por 5 días, 40 mg/día por 5 días y 20 mg/día por 11 días; oral o IV	Inmunodepresión, enfermedad ulcerosa péptica, hiperglucemia, cambios del humor, hipertensión

<sup>a</sup> El tratamiento se administra durante 14 días a los pacientes no infectados con VIH y durante 21 días a los que sí lo están.

<sup>b</sup> Equivalentes a dos comprimidos de doble potencia (DS, *double strength*). (Un comprimido DS contiene 160 mg de TMP y 800 mg de SMX.)

<sup>c</sup> El leucovorín previene la toxicidad de la médula ósea causada por el trimetrexato.

**Abreviaturas:** G6PD, glucosa 6-fosfato deshidrogenasa; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

que los recuentos de linfocitos T CD4+ han aumentado a >200  $\mu$ l y han permanecido en ese nivel durante  $\geq$ 3 meses. Son menos claros los lineamientos para la profilaxis primaria en hospedadores inmunodeprimidos no infectados con VIH.

El TMP-SMX es el fármaco de elección en la profilaxis primaria y secundaria (cuadro 207-2). Este medicamento también confiere protec-

ción contra las toxoplasmosis y algunas infecciones bacterianas. Se dispone de otros esquemas para individuos que no toleran TMP-SMX (cuadro 207-2). Si bien no hay recomendaciones específicas para prevenir la propagación de *Pneumocystis* en unidades de atención a la salud, al parecer es prudente prevenir el contacto directo entre pacientes con PCP y otros hospedadores susceptibles.

**CUADRO 207-2** Profilaxis de la infección por *Pneumocystis*<sup>a</sup>

Fármaco, dosis, vía	Comentarios
<b>Primera elección</b>	
TMP-SMX, 1 comprimido DS o 1 comprimido SS/día, oral <sup>b</sup>	Se puede repetir la administración de TMP-SMX con buen margen de seguridad en algunos pacientes que han experimentado efectos secundarios leves a moderados
<b>Otros fármacos</b>	
Dapsona, 50 mg dos veces al día o 100 mg/día, orales	—
Dapsona, 50 mg/día, orales, más pirimetamina, 50 mg/semana orales, más leucovorín, 25 mg/semana orales	El leucovorín previene la toxicidad de la pirimetamina para la médula ósea
Dapsona, 200 mg/semana, orales más pirimetamina, 75 mg/semana, orales, más leucovorín, 25 mg/semana, orales	El leucovorín previene la toxicidad de la pirimetamina para la médula ósea
Pentamidina, 300 mg/mes por nebulizador Respigard II	Entre los efectos secundarios están tos y broncoespasmo
Atovacuona, 1 500 mg/día, orales	—
TMP-SMX, 1 comprimido DS tres veces a la semana, oral	Se puede repetir la administración de TMP-SMX con buenos límites de seguridad en algunos pacientes que han experimentado efectos secundarios leves a moderados

<sup>a</sup> En el cuadro 207-1 se enumeran los efectos secundarios.

<sup>b</sup> Un comprimido de doble potencia (DS) contiene 160 mg de trimetoprim (TMP) y 800 mg de sulfametoxazol (SMX).

**Abreviaturas:** DS, doble potencia; SS, potencia sencilla (*single strength*); TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

## LECTURAS ADICIONALES

- CUSHION MT et al: Echinocandin treatment of *Pneumocystis* pneumonia in rodent models depletes cysts leaving trophic burdens that cannot transmit the infection. *PLoS One* 5:e8524, 2010
- HELWEG-LARSEN J et al: Clinical efficacy of first- and second-line treatments for HIV-associated *Pneumocystis jiroveci* pneumonia: A tri-centre cohort study. *J Antimicrob Chemother* 64:1282, 2009
- KAPLAN JE et al: Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 58(RR-4):1–207; quiz CE1–4, 2009 [whole issue]
- KRAJICEK BJ et al: *Pneumocystis* pneumonia: Current concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Clin Chest Med* 30:265, vi, 2009
- MILLER RF et al: Improved survival for HIV infected patients with severe *Pneumocystis jiroveci* pneumonias independent of highly active antiretroviral therapy. *Thorax* 61:716, 2006
- MORRIS A et al: Epidemiology and clinical significance of *Pneumocystis* colonization. *J Infect Dis* 197:10, 2008
- TIPERNENI R et al: Healthcare worker occupation and immune response to *Pneumocystis jiroveci*. *Emerg Infect Dis* 15:1590, 2009
- WALZER PD et al: Early predictors of mortality from *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in HIV-infected patients: 1985–2006. *Clin Infect Dis* 46:634, 2008
- YAZAKI H et al: Outbreak of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in renal transplant recipients: *P. jiroveci* is contagious to the susceptible host. *Transplantation* 88:380, 2009
- ZOLOPA A et al: Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections; a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One* 4:e5575, 2009

## CAPÍTULO 208

Fármacos utilizados para  
tratamiento de las parasitosis

Thomas A. Moore

Las parasitosis o infecciones por parásitos afectan a más de la mitad de la población mundial y constituyen una carga onerosa para la salud pública, sobre todo en las naciones subdesarrolladas, en las cuales tienen una gran prevalencia. El alcance de algunas de las parasitosis, entre ellas el paludismo, se ha extendido en las últimas décadas a consecuencia de factores como deforestación, desplazamientos poblacionales, calentamiento global y fenómenos climáticos. A pesar de los importantes empeños para crear vacunas y controlar los vectores, la quimioterapia sigue siendo el medio más eficaz para erradicar las parasitosis. Los intentos de combatir la propagación de algunas enfermedades son obstaculizados por la aparición y frecuencia cada vez mayor de la resistencia a fármacos, la escasa introducción de nuevos antiparasitarios y la proliferación de fármacos falsos. Sin embargo, hay buenas razones para

ser optimistas. En los últimos 10 años han aparecido iniciativas mundiales ambiciosas orientadas a desterrar o eliminar azotes como el sida, la tuberculosis y el paludismo. La aceptación de la enorme carga que imponen las enfermedades tropicales “desatendidas” ha generado asociaciones multinacionales para crear y distribuir antiparasitarios eficaces. Se están elaborando vacunas contra algunas de las enfermedades de ese tipo y han comenzado estudios clínicos en seres humanos de vacunas contra esquistosomosis, uncinariosis y leishmaniosis.

El capítulo presente se ocupa en forma exclusiva de los fármacos utilizados para combatir las infecciones por parásitos. En capítulos posteriores se incluyen las recomendaciones terapéuticas específicas para las parasitosis en seres humanos. **En el cap. e26 se exponen en mayor detalle los aspectos farmacológicos de los medicamentos antiparasitarios.**

El **cuadro 208-1** incluye una relación somera de los datos de cada fármaco (incluidos algunos que son expuestos en otros capítulos), junto con sus efectos tóxicos más importantes, espectro de actividad e inocuidad para usar en el embarazo y la lactancia. Muchos de los fármacos han sido aprobados en Estados Unidos por la *Food and Drug Administration*, pero se les considera en fase de investigación en el tratamiento de algunas infecciones; con esa característica se incluyen en el cuadro. Además, se especifican por pies de nota en el cuadro los fármacos que se pueden obtener sólo a través del servicio farmacológico de los *Centers for Disease Control and Prevention* (teléfono: 404-639-3670 o 404-639-2888; [www.cdc.gov/laboratory/drugservice/](http://www.cdc.gov/laboratory/drugservice/)) o sólo con sus fabricantes (los datos para comunicarse con ellos se pueden obtener de los CDC).

**CUADRO 208-1** Aspectos generales de los fármacos utilizados para el tratamiento de las parasitosis

Fármacos por clase	Parasitosis	Efectos secundarios	Principales interacciones medicamentosas	Clasificación en relación con el embarazo <sup>a</sup>	Secreción en la leche materna
<b>4-Aminoquinolinas</b>					
Amodiaquina	Paludismo <sup>b</sup>	Agranulocitosis, hepatotoxicidad	No hay información	No hay asignación	No hay información
Cloroquina	Paludismo <sup>b</sup>	<i>Ocasionales:</i> prurito, náusea, vómito, cefalea, despigmentación capilar, dermatitis exfoliativa, opacidad reversible de córneas. <i>Raras:</i> daño retiniano irreversible, discromía ungueal (manchas); discrasia sanguínea	Antiácidos y caolín: menor absorción de la cloroquina Ampicilina: la cloroquina disminuye su biodisponibilidad Cimetidina: la cloroquina hace que aumenten sus niveles en suero Ciclosporina: sus niveles séricos aumentan por la cloroquina	No hay asignación <sup>c</sup>	Sí
<b>8-Aminoquinolinas</b>					
Primaquina	Paludismo <sup>b</sup>	<i>Frecuentes:</i> hemólisis en personas con deficiencia de G6PD <i>Ocasionales:</i> metahemoglobinemia, trastornos GI. <i>Raras:</i> síntomas del sistema nervioso central	Quinacrina: potencia la toxicidad de la primaquina	Contraindicada	No hay información
Tafenoquina	Paludismo <sup>b</sup>	<i>Frecuentes:</i> hemólisis en personas con deficiencia de G6PD; malestar GI leve. <i>Ocasionales:</i> metahemoglobinemia, cefalea	No hay información	No hay asignación	No hay información

(continúa)



**CUADRO 208-1 Aspectos generales de los fármacos utilizados para el tratamiento de las parasitosis (Continuación)**

Fármacos por clase	Parasitosis	Efectos secundarios	Principales interacciones medicamentosas	Clasificación en relación con el embarazo <sup>a</sup>	Secreción en la leche materna
<b>Aminoalcoholes</b>					
Halofantrina	Paludismo <sup>b</sup>	<i>Frecuente:</i> dolor abdominal, diarrea. <i>Ocasionales:</i> alteraciones ECG (intervalo QTc largo y PR) que dependen de la dosis, náusea y prurito. Contraindicada en personas con cardiopatía o que han recibido mefloquina en las tres semanas anteriores	Contraindicado el uso simultáneo de fármacos con intervalo QTc largo	C	No hay información
Lumefantrina	Paludismo <sup>b</sup>	<i>Ocasionales:</i> náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, anorexia, cefalea, mareos	No hay interacciones importantes	No hay asignación	No hay información
<b>Aminoglucósidos</b>					
Paromomicina	Amebosis, <sup>b</sup> infección por <i>Dientamoeba fragilis</i> , giardiosis, criptosporidiosis, leishmaniosis	<i>Frecuentes:</i> alteraciones GI (sólo con presentaciones orales). <i>Ocasionales:</i> nefrotoxicidad, ototoxicidad, toxicidad vestibular (sólo con presentaciones parenterales)	No hay interacciones importantes	No hay asignación <sup>c</sup>	No hay información
<b>Anfotericina B</b>					
Desoxicolato de anfotericina B	Leishmaniosis, <sup>d</sup> meningoencefalitis amebiana	<i>Frecuente:</i> fiebre, escalofríos, hipopotasemia, hipomagnesemia, nefrotoxicidad. <i>Ocasionales:</i> vómito, disnea, hipotensión	Fármacos antineoplásicos: toxicidad renal, broncoespasmo e hipotensión	B	No hay información
Amphotec			Glucocorticoides, ACTH y digitálicos: hipopotasemia		
Complejo lípido de anfotericina B, ABLC			Zidovudina: intensificación de la mielotoxicidad y la nefrotoxicidad		
Anfotericina B en liposomas					
<b>Antimoniales</b>					
Antimonio pentavalente <sup>e</sup>	Leishmaniosis	<i>Frecuentes:</i> artralgias/mialgias, pancreatitis, cambios ECG (QT largo; aplanamiento o inversión de la onda T)	No hay interacciones importantes	No hay asignación	Sí
Antimoniato de meglumina		<i>Frecuentes:</i> artralgias/mialgias, pancreatitis, cambios ECG (QT largo; aplanamiento o inversión de la onda T)	Mayor riesgo de cardiotoxicidad con los antiarrítmicos y los antidepresivos tricíclicos	No hay asignación	No hay información
<b>Artemisinina y derivados</b>					
Arteeter	Paludismo <sup>f</sup>	<i>Ocasionales:</i> neurotoxicidad (ataxia, convulsiones), náusea, vómitos, anorexia, dermatitis por contacto	No hay información	No hay asignación	Sí <sup>g</sup>
Artemeter			No hay interacciones de importancia clínica	C	Sí <sup>g</sup>
Artesunato <sup>e</sup>			Mefloquina: el artesunato hace que disminuyan sus concentraciones y se acelere su eliminación	C	Sí <sup>g</sup>
Dihidroartemisinina			Mefloquina: mayor absorción	No hay asignación	Sí <sup>g</sup>
Atovacuona	Paludismo, <sup>b</sup> babesiosis	<i>Frecuentes:</i> náusea, vómito. <i>Ocasionales:</i> dolor abdominal, cefalea	Sus concentraciones plasmáticas disminuyen por acción de rifampicina y tetraciclina; la metoclopramida hace que disminuya su biodisponibilidad	C	No hay información

**CUADRO 208-1** Aspectos generales de los fármacos utilizados para el tratamiento de las parasitosis (*Continuación*)

Fármacos por clase	Parasitosis	Efectos secundarios	Principales interacciones medicamentosas	Clasificación en relación con el embarazo <sup>a</sup>	Secreción en la leche materna
Azoles Fluconazol Itraconazol Cetoconazol	Leishmaniosis	<i>Graves:</i> hepatotoxicidad. <i>Raras:</i> trastornos exfoliativos de la piel, anafilaxia	Los azoles hacen que aumenten las concentraciones plasmáticas de los siguientes fármacos: warfarina, hipoglucemiantes orales, fenitoína, ciclosporina, teofilina, digoxina, dofetilida, quinidina, carbamazepina, rifabutina, busulfán, docetaxel, alcaloides de la vinca, pimozida, alprazolam, diazepam, midazolam, triazolam, verapamilo, atorvastatina, cerivastatina, lovastatina, simvastatina, tacrolimús, sirolimús, indinavir, ritonavir, saquinavir, alfentanilo, buspirona, metilprednisolona y trimetrexato  La carbamazepina, el fenobarbital, la isoniazida, la rifabutina, la rifampicina, los antiácidos, los antagonistas del receptor H <sub>2</sub> , los inhibidores de la bomba de protones y la nevirapina disminuyen los niveles plasmáticos de los azoles  La claritromicina, la eritromicina, el indinavir y el ritonavir aumentan las concentraciones plasmáticas de los azoles	C	Sí
Benzimidazoles Albendazol	Ascariosis, capilariosis, clonorquiosis, larva migratoria cutánea, cisticercosis, <sup>b</sup> equinococosis, <sup>b</sup> enterobiosis, enterocolitis eosinófila, gnatostomosis, uncinariosis, filariosis linfática, microsporidiosis, estrongiloidosis, triquinelosis, tricostrongilosis, tricuriasis, larva migratoria visceral	<i>Ocasionales:</i> náusea, vómito, dolor abdominal, cefalea, alopecia reversible, mayor concentración de aminotransferasa. <i>Raras:</i> leucopenia, erupciones	Con dexametasona y prazicuantel aumenta en cerca del 50% el nivel plasmático de sulfóxido de albendazol	C	Sí <sup>g</sup>
Mebendazol	Ascariosis, <sup>b</sup> capilariosis, enterocolitis eosinófila, enterobiosis, <sup>b</sup> ancilostomosis, <sup>b</sup> triquinelosis, tricostrongilosis, tricuriasis, <sup>b</sup> larva migratoria visceral	<i>Ocasionales:</i> diarrea, dolor abdominal, mayor nivel de aminotransferasas. <i>Raras:</i> agranulocitosis, trombocitopenia, alopecia	La cimetidina inhibe el metabolismo del mebendazol	C	No hay información
Tiabendazol	Estrongiloidosis, <sup>b</sup> larva migratoria cutánea, <sup>b</sup> larva migratoria visceral <sup>b</sup>	<i>Frecuentes:</i> anorexia, náusea, vómito, diarrea, cefalea, mareos, orina con olor a espárrago. <i>Ocasionales:</i> somnolencia, nerviosismo, cristalurina, mayor concentración de aminotransferasas, psicosis. <i>Raras:</i> hepatitis, convulsiones, edema angioneurótico, síndrome de Stevens-Johnson, acúfenos	El tiabendazol aumenta las concentraciones séricas de teofilina	C	No hay información

(continúa)

**CUADRO 208-1 Aspectos generales de los fármacos utilizados para el tratamiento de las parasitosis (Continuación)**

Fármacos por clase	Parasitosis	Efectos secundarios	Principales interacciones medicamentosas	Clasificación en relación con el embarazo <sup>a</sup>	Secreción en la leche materna
Triclabendazol	Fasciolosis, paragonimiosis	<i>Ocasionales:</i> cólicos abdominales, diarrea, cólicos vesiculares, cefalea transitoria	No hay información	No hay asignación	Sí
Benznidazol	Enfermedad de Chagas	<i>Frecuentes:</i> erupciones, prurito, náusea, leucopenia, parestesias	No hay interacciones importantes	No hay asignación	No hay información
Bitionol <sup>e</sup>	Fasciolosis, paragonimiosis	Diarrea, cólicos abdominales (por lo común leves y transitorios)			
Clindamicina	Babesiosis, paludismo, toxoplasmosis	<i>Ocasionales:</i> colitis pseudomembranosa, dolor abdominal, diarrea, náusea/vómito. <i>Raras:</i> prurito, erupciones cutáneas	No hay interacciones importantes	B	Sí <sup>g</sup>
Furoato de diloxanida	Amebosis	<i>Frecuente:</i> flatulencia. <i>Ocasionales:</i> náusea, vómito, diarrea. <i>Raras:</i> prurito	No hay notificaciones	Contraindicado	No hay información
Eflornitina <sup>h</sup> (difluorometilornitina, DFMO)	Tripanosomosis	<i>Frecuente:</i> pancitopenia. <i>Ocasionales:</i> diarrea, convulsiones. <i>Raras:</i> hipoacusia transitoria	No hay interacciones importantes	Contraindicado	No hay información
Emetina y dehidroemetina <sup>e</sup>	Amebosis, fasciolosis	<i>Graves:</i> cardiotoxicidad. <i>Frecuente:</i> dolor en el sitio de inyección. <i>Ocasionales:</i> mareos, cefalea, síntomas GI	No se ha notificado	X	No hay información
<b>Antagonistas de ácido fólico</b>					
<b>Inhibidores de la dihidrofolato reductasa</b>					
Pirimetamina	Paludismo, <sup>b</sup> isosporiosis, toxoplasmosis <sup>b</sup>	<i>Ocasionales:</i> deficiencia de ácido fólico. <i>Raras:</i> erupciones, convulsiones, reacciones cutáneas graves (necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson)	Con sulfonamidas, proguanil y zidovudina hay un mayor riesgo de supresión de médula ósea si se usan en forma simultánea	C	Sí
Proguanilo y cloroproguanilo	Paludismo	<i>Ocasionales:</i> urticaria. <i>Raras:</i> hematuria, alteraciones GI	No hay interacciones importantes	C	Sí
Trimetoprim	Ciclosporiasis, isosporiosis	Hiperpotasemia, alteraciones GI, estomatitis leve	Metotrexato: disminuye su eliminación Warfarina: el efecto se prolonga Fenitoína: se intensifica el metabolismo hepático	C	Sí
<b>Inhibidores de la dihidropteroato sintetasa: sulfonamidas</b>					
Sulfadiazina	Paludismo, <sup>b</sup> toxoplasmosis <sup>b</sup>	<i>Frecuentes:</i> alteraciones GI, reacciones alérgicas cutáneas, cristaluria. <i>Raras:</i> reacciones cutáneas graves (necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson), agranulocitosis, anemia aplásica, hipersensibilidad de las vías respiratorias, hepatitis, nefritis intersticial, hipoglucemia, meningitis aséptica	Diuréticos tiazídicos: mayor riesgo de trombocitopenia en ancianos	B	Sí
Sulfametoxazol			Warfarina: las sulfonamidas prolongan sus efectos		
Sulfadoxina			Metotrexato: las sulfonamidas incrementan sus concentraciones Fenitoína: las sulfonamidas disminuyen su metabolismo Sulfonilureas: las sulfonamidas prolongan sus efectos		
<b>Inhibidores de dihidropteroato sintetasa: sulfonas</b>					
Dapsona	Leishmaniosis, paludismo, toxoplasmosis	<i>Frecuentes:</i> erupciones, anorexia. <i>Ocasionales:</i> hemólisis, metaheмоglobinemia, neuropatías, dermatitis alérgica, anorexia, náusea, vómito, taquicardia, cefalea, insomnio, psicosis, hepatitis. <i>Raras:</i> agranulocitosis	Rifampicina: disminuye las concentraciones plasmáticas de dapsona	C	Sí



**CUADRO 208-1** Aspectos generales de los fármacos utilizados para el tratamiento de las parasitosis (*Continuación*)

Fármacos por clase	Parasitosis	Efectos secundarios	Principales interacciones medicamentosas	Clasificación en relación con el embarazo <sup>a</sup>	Secreción en la leche materna
Fumagilina	Microsporidiosis	<i>Rara</i> : neutropenia, trombocitopenia	No se ha notificado	No hay información	No hay información
Furazolidona	Giardiosis	<i>Frecuentes</i> : náusea/vómito, orina de color pardo. <i>Ocasionales</i> : prurito anal, cefalea. <i>Raras</i> : anemia hemolítica, reacciones parecidas a disulfiram, interacciones con inhibidores de MAO	Riesgo de crisis hipertensiva si se administra durante >5 días junto con inhibidores de MAO	C	No hay información
Yodoquinol	Amebosis, <sup>b</sup> balantidiosis, infección por <i>D. fragilis</i>	<i>Ocasionales</i> : cefalea, erupciones, prurito, tirotoxicosis, náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea. <i>Raras</i> : neuritis óptica, neuropatía periférica, convulsiones, encefalopatía	No hay interacciones importantes	C	No hay información
Ivermectina	Ascariosis, larva migratoria cutánea, gnatostomosis, loiosis, filariosis linfática, oncocercosis, <sup>b</sup> sarna, estrongiloidosis, <sup>b</sup> tricuriasis	<i>Ocasionales</i> : fiebre, prurito, cefalea, mialgia. <i>Rara</i> : hipotensión	No hay interacciones importantes	C	Sí <sup>g</sup>
Levamisol	Ascariosis, anquilostomosis	<i>Frecuentes</i> : alteraciones GI, mareos, cefalea. <i>Raras</i> : agranulocitosis, neuropatía periférica	Alcohol: reacciones parecidas al disulfiram Warfarina: prolongación del tiempo de protrombina	C	No hay información
<b>Macrólidos</b>					
Azitromicina	Babesiosis	<i>Ocasionales</i> : náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal. <i>Raras</i> : angioedema, ictericia colestásica	La azitromicina aumenta las concentraciones de ciclosporina y digoxina  La azitromicina aumenta las concentraciones del nefinavir	B	Sí
Espiramicina <sup>h</sup>	Toxoplasmosis	<i>Ocasionales</i> : trastornos GI, erupciones cutáneas transitorias. <i>Raras</i> : trombocitopenia, QT largo en un lactante, hepatitis colestásica	No hay interacciones importantes	No hay asignación <sup>c</sup>	Sí <sup>g</sup>
Mefloquina	Paludismo <sup>b</sup>	<i>Frecuentes</i> : obnubilación, náusea, cefalea. <i>Ocasionales</i> : confusión, pesadillas, insomnios, perturbaciones visuales, anomalías transitorias y asintomáticas en clínica de ECG que incluyen bradicardia sinusal, arritmia sinusal, bloqueo AV de primer grado, intervalo QTc largo y ondas T anormales. <i>Raras</i> : psicosis, convulsiones, hipotensión	La administración de halofantrina <3 semanas después de usar mefloquina puede producir QTc largo letal. La mefloquina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de los anticonvulsivos. Las concentraciones disminuyen y se acelera la eliminación por efecto del artesunato	C	Sí
Melarsoprol <sup>e</sup>	Tripanosomosis	<i>Frecuentes</i> : daño del miocardio, encefalopatía, neuropatía periférica, hipertensión. <i>Ocasionales</i> : hemólisis inducida por G6PD, eritema nudoso leproso. <i>Rara</i> : hipotensión	No hay interacciones importantes	No hay asignación	No hay información
Metrifonato	Esquistosomosis	<i>Frecuentes</i> : dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea, cefalea, vértigo, broncoespasmo. <i>Rara</i> : síntomas colinérgicos	No hay interacciones importantes	B	No

(continúa)

**CUADRO 208-1 Aspectos generales de los fármacos utilizados para el tratamiento de las parasitosis (Continuación)**

Fármacos por clase	Parasitosis	Efectos secundarios	Principales interacciones medicamentosas	Clasificación en relación con el embarazo <sup>a</sup>	Secreción en la leche materna
Miltefosina	Leishmaniosis	<i>Frecuentes:</i> alteraciones GI leves y transitorias (1 a 2 días) en las primeras 2 semanas de administración (muestra resolución una vez terminado el tratamiento); cinetosis. <i>Ocasionales:</i> incrementos reversibles de las concentraciones de creatinina y de aminotransferasas	No hay interacciones importantes	No hay asignación	No hay información
Niclosamida	Cestodos intestinales <sup>b</sup>	<i>Ocasionales:</i> náusea, vómito, mareos, prurito	No hay interacciones importantes	B	No hay información
Nifurtimox <sup>e</sup>	Enfermedad de Chagas	<i>Frecuentes:</i> náusea, vómito, dolor abdominal, insomnio, parestesias, debilidad, temblores. <i>Raras:</i> convulsiones (reversibles y que dependen de las dosis)	No hay interacciones importantes	No hay asignación	No hay información
Nitazoxanida	Criptosporidiosis, <sup>b</sup> giardiosis <sup>b</sup>	<i>Ocasionales:</i> dolor abdominal, diarrea. <i>Raras:</i> vómito, cefalea	No hay interacciones importantes	B	No hay información
<b>Nitroimidazoles</b>					
Metronidazol	Amebosis, <sup>b</sup> balantidosis, dracunculosis, giardiosis, tricomonosis, <sup>b</sup> infección por <i>D. fragilis</i>	<i>Frecuentes:</i> náusea, cefalea, anorexia, sabor metálico. <i>Ocasionales:</i> vómito, insomnio, vértigo, parestesias, reacciones parecidas al disulfiram. <i>Raras:</i> convulsiones, neuropatía periférica	Warfarina: el metronidazol intensifica su efecto  Disulfiram: reacción psicótica  Fenobarbital, fenitoína: se acelera la eliminación del metronidazol  Litio: el metronidazol aumenta sus concentraciones séricas  Cimetidina: prolongación de la semivida del metronidazol	B	Sí
Tinidazol	Amebosis, <sup>b</sup> giardiosis, tricomonosis	<i>Ocasionales:</i> náusea, vómito, sabor metálico	Véase metronidazol	C	Sí
Oxamniquina	Esquistosomosis	<i>Ocasionales:</i> mareos, somnolencia, cefalea, orina de color naranja, mayor concentración de aminotransferasa. <i>Raras:</i> convulsiones	No hay interacciones importantes	C	No hay información
Paromomicina	Amebosis, <sup>b</sup> infección por <i>D. fragilis</i> , giardiosis, criptosporidiosis, leishmaniosis	<i>Frecuentes:</i> alteraciones GI (sólo con la presentación oral). <i>Ocasionales:</i> nefrotoxicidad, ototoxicidad, toxicidad vestibular (sólo con la presentación parenteral)	No hay interacciones importantes	Presentación oral: B Presentación parenteral: no hay asignación <sup>c</sup>	No hay información
Isetionato de pentamidina	Leishmaniosis, tripanosomosis	<i>Frecuentes:</i> hipotensión, hipoglucemia, pancreatitis, abscesos estériles en el sitio de inyección IM, alteraciones GI, insuficiencia renal reversible. <i>Ocasionales:</i> hepatotoxicidad, cardiotoxicidad, delirio. <i>Rara:</i> anafilaxia	No hay interacciones importantes	C	No hay información
<b>Piperazina y derivados</b>					
Piperazina	Ascariosis, enterobiosis	<i>Ocasionales:</i> náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, cefalea. <i>Raras:</i> neurotoxicidad, convulsiones	No hay notificaciones	C	No hay información
Dietilcarbamazina <sup>e</sup>	Filariosis linfática, loiosis, eosinofilia pulmonar tropical	<i>Frecuentes:</i> náusea vinculada con las dosis, vómito. <i>Raras:</i> fiebre, escalofríos, artralgias, cefaleas	No hay notificaciones	No hay asignaciones <sup>c</sup>	No hay información

**CUADRO 208-1** Aspectos generales de los fármacos utilizados para el tratamiento de las parasitosis (*Continuación*)

Fármacos por clase	Parasitosis	Efectos secundarios	Principales interacciones medicamentosas	Clasificación en relación con el embarazo <sup>a</sup>	Secreción en la leche materna
Prazicuantel	Clonorchiosis, <sup>b</sup> cisticercosis, difilobotriosis, himenolepiasis, teniosis, opistorquiosis, nematodos intestinales, paragonimiosis, esquistosomiosis <sup>b</sup>	<i>Frecuentes:</i> dolor abdominal, diarrea, mareos, cefalea, malestar general. <i>Ocasionales:</i> fiebre, náusea. <i>Raras:</i> prurito, hipo	No hay interacciones importantes	B	Sí
Pamoato de pirantel	Ascariasis, enterocolitis eosinófila, enterobiosis, <sup>b</sup> anquilostomosis, tricostrongilosis	<i>Ocasionales:</i> trastornos GI, cefalea, mareo, mayor concentración de aminotransferasas	No hay interacciones importantes	C	No hay información
Quinacrina <sup>h</sup>	Giardiosis <sup>b</sup>	<i>Frecuentes:</i> cefalea, náusea, vómito, sabor amargo. <i>Ocasionales:</i> color amarillo naranja de la piel, las escleróticas y la orina; comienza después de una semana de tratamiento y dura incluso 4 meses después de interrumpirlo. <i>Raras:</i> psicosis, dermatitis exfoliativa, retinopatía, hemólisis inducida por G6PD, exacerbación de psoriasis, reacciones parecidas al disulfiram	Primaquina: la quinacrina potencia sus efectos tóxicos	C	No hay información
Quinina y quinidina	Paludismo, babesiosis	<i>Frecuentes:</i> cinchonismo (acúfenos, hipoacusia de tonos altos, cefalea, disforia, náusea, vómito, dolor abdominal, trastornos visuales, hipotensión postural); hiperinsulinemia que ocasiona hipoglucemia que puede ser letal. <i>Ocasionales:</i> hipoacusia, anemia hemolítica, arritmias, hipotensión por goteo IV rápido	Los inhibidores de anhidrasa carbónica y los diuréticos tiazídicos disminuyen la depuración renal de quinidina  La amiodarona y la cimetidina aumentan las concentraciones de quinidina  El nifedipino disminuye los niveles de quinidina y esta última disminuye el metabolismo del nifedipino  Fenobarbital, fenitoína y rifampicina aceleran la eliminación hepática de la quinidina  Verapamilo: disminuye la eliminación hepática de quinidina  Diltiazem: disminuye la eliminación de la quinidina	X	Sí <sup>g</sup>
Quinolonas					
Ciprofloxacina	Ciclosporiosis, isosporiosis	<i>Ocasionales:</i> náusea, diarrea, vómito, dolor/molestias abdominales, cefalea, inquietud, erupción. <i>Raras:</i> mialgias/artralgias, rotura de tendones, síntomas del SNC (nerviosismo, agitación, insomnio, ansiedad, pesadillas o paranoia); convulsiones	Probenecid: aumenta las concentraciones séricas de ciprofloxacina  Teofilina y warfarina: la ciprofloxacina aumenta sus concentraciones séricas	C	Sí
Suramina <sup>e</sup>	Tripanosomosis	<i>Frecuentes:</i> inmediatos: fiebre, urticaria, náusea, vómito, hipotensión; tardíos (incluso hasta las 24 h): dermatitis exfoliativa, estomatitis, parestesias, fotofobia, disfunción renal. <i>Ocasionales:</i> nefrotoxicidad, toxicidad de suprarrenales, atrofia óptica y anafilaxia	No hay interacciones importantes	No hay asignación	No hay información

(continúa)



**CUADRO 208-1 Aspectos generales de los fármacos utilizados para el tratamiento de las parasitosis (Continuación)**

Fármacos por clase	Parasitosis	Efectos secundarios	Principales interacciones medicamentosas	Clasificación en relación con el embarazo <sup>a</sup>	Secreción en la leche materna
Tetraciclinas	Balantidosis, infección por <i>D. fragilis</i> , paludismo; filariasis linfática (doxiciclina)	<i>Frecuentes:</i> alteraciones GI. <i>Ocasionales:</i> dermatitis por fotosensibilidad. <i>Raras:</i> dermatitis exfoliativa, esofagitis, hepatotoxicidad	Warfarina: las tetraciclinas prolongan sus efectos	D	Sí

<sup>a</sup> Con base en las categorías de A-D, y X del embarazo, elaboradas por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos.

<sup>b</sup> Aprobada por la FDA para dicha indicación.

<sup>c</sup> Organizaciones internacionales fuera de Estados Unidos recomiendan su uso en el embarazo.

<sup>d</sup> En Estados Unidos, la FDA ha aprobado para tal indicación sólo el AmBisome.

<sup>e</sup> Se puede obtener por medio de los CDC.

<sup>f</sup> En Estados Unidos, la FDA ha aprobado para tal indicación sólo el artemeter (en combinación con lumefantrina) y el artesunato.

<sup>g</sup> No se piensa que sea dañino.

<sup>h</sup> Se puede obtener del fabricante.

**Abreviaturas:** ACTH, hormona adrenocorticotrópica; AV, auriculoventricular; SNC, sistema nervioso central; ECG, electrocardiograma; G6PD, glucosa 6-fosfato deshidrogenasa; MAO, monoaminooxidasa.

**LECTURAS ADICIONALES**

ABRAMOWICZ M (ed): Drugs for parasitic infections. *Med Lett Drugs Ther* 5:e1, 2007

HOTEZ PJ et al: Control of neglected tropical diseases. *N Engl J Med* 357:1018, 2007

KEISER J, UTZINGER J: Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections. *JAMA* 299:1937, 2008

## CAPÍTULO 209

## Amebosis e infección con amebas de vida libre

Samuel L. Stanley, Jr.

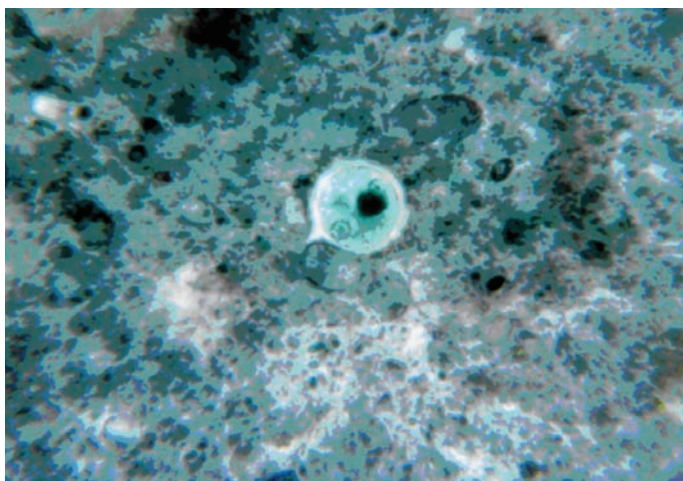
## AMEBOSIS

## DEFINICIÓN

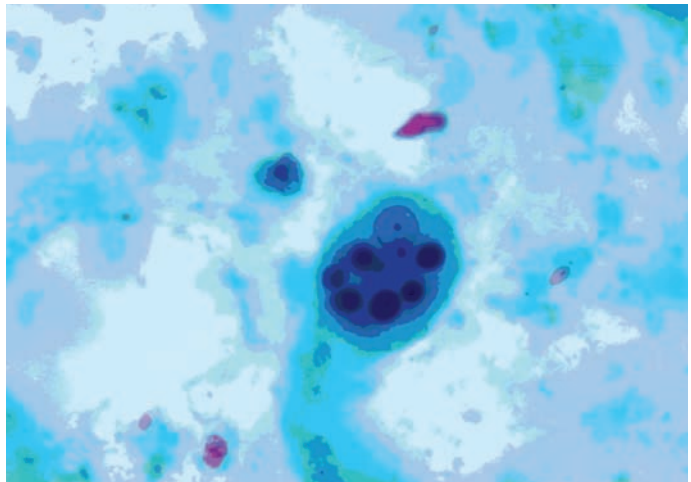
La amebosis es la infección ocasionada por el protozoario intestinal *Entamoeba histolytica* (“ameba histolítica”). Probablemente la mayor parte de las infecciones son asintomáticas, pero *E. histolytica* puede provocar desde disentería hasta infecciones extraintestinales, incluidos abscesos hepáticos.

## CICLO VITAL Y TRANSMISIÓN

*E. histolytica* tiene dos fases: la primera es un quiste multinucleado y duro (fig. 209-1) y la segunda es el trofozoíto móvil (fig. 209-2). La infección (de la que el ser humano es el hospedador natural) se adquiere al ingerir los quistes contenidos en los alimentos o el agua contaminados con heces fecales o, en raras ocasiones, por contacto sexual oral-anal. Los quistes resisten la acidez gástrica y experimentan exquistación dentro del intestino delgado para formar los trofozoítos de 20 a 50  $\mu\text{m}$ . Los trofozoítos habitan en la luz del intestino grueso sin causar enfermedad o bien invaden la mucosa intestinal generando colitis amebiana. En algunos casos, los trofozoítos de *E. histolytica* invaden a través de la mucosa para llegar hasta la sangre, viajando a través de la circulación porta para alcanzar el hígado generando abscesos hepáticos amebianos. Es posible que se excreten por las heces fecales trofozoítos móviles (acontecimiento importante para el diagnóstico) pero mueren rápidamente al tener contacto con el aire o el ácido gástrico y por lo tanto no son infecciosos. Los trofozoítos se enquistan en el intestino grueso y luego son excretados en las evacuaciones, perpetuando el ciclo de vida.



**Figura 209-1** Quiste de *Entamoeba*. Se observan claramente tres de los cuatro núcleos. (Cortesía del Dr. George Healy, Centers for Disease Control and Prevention.)



**Figura 209-2** Trofozoíto de *E. histolytica* con eritrocitos fagocitados. Observe el núcleo único con un nucléolo central. (Cortesía de los Centers for Disease Control and Prevention.)

## EPIDEMIOLOGÍA

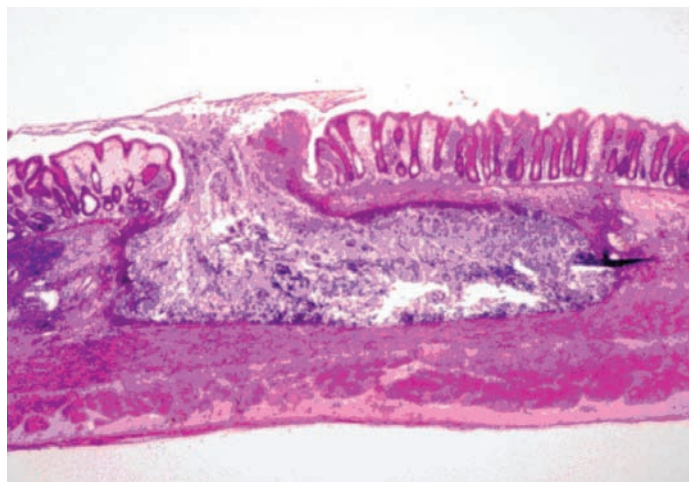
El diagnóstico molecular ha permitido esclarecer lo que antiguamente era un cuadro confuso de la verdadera frecuencia y prevalencia de la infección por *E. histolytica*. En casi todos los libros de texto se decía que 10% de la población mundial estaba infectada por *E. histolytica*. Ahora sabemos que la mayoría de los individuos asintomáticos portadores de trofozoítos o quistes amebianos en sus evacuaciones está infectado por la especie no invasora: *Entamoeba dispar* o *Entamoeba moshkovskii*. Al parecer *E. dispar* no provoca ninguna enfermedad, incluso en los individuos más inmunodeprimidos; además, hasta ahora, existen pocas pruebas que indiquen que *E. moshkovskii* sea patógena, si bien los estudios epidemiológicos de esta especie se encuentran en sus primeras etapas. Por el contrario, *E. histolytica* es patógena, aunque no todos los pacientes manifiestan síntomas. No se conoce la frecuencia con la que los individuos infectados por *E. histolytica* manifiestan síntomas; en un estudio realizado en un área altamente endémica, solo 10% de los pacientes infectados manifestó síntomas durante el periodo de observación de un año. Una característica notable de la amebosis es que es más frecuente en varones que en mujeres, si bien la frecuencia de la infección es similar en ambos géneros. Este patrón es especialmente pronunciado en el absceso hepático amebiano, cuya frecuencia es aproximadamente siete veces mayor en varones que en mujeres. La explicación de esta diferencia se desconoce, pero algunos expertos sugieren que el suero masculino posee una acción aniquiladora de trofozoítos amebianos mediada por complemento menos eficaz que el suero de la mujer.

Las infecciones por *E. histolytica* son más frecuentes en las regiones del mundo donde la mala higiene y el hacinamiento quebrantan las barreras contra la contaminación de alimentos y agua potable con heces de seres humanos. Estas áreas endémicas comprenden algunas regiones de México, India y las naciones de las regiones tropicales de África, Sudamérica, Centroamérica y Asia. En una gran serie de Bangladesh, se observó *E. histolytica* aproximadamente en 2.1% de los individuos con diarrea y en 1.4% del grupo testigo asintomático. En el año 2007, la amebosis era la séptima enfermedad más frecuente en México, con una frecuencia de ~544 casos por 100 000 habitantes. En Estados Unidos y otros países desarrollados, esta enfermedad es rara y se observa casi exclusivamente en turistas o inmigrantes de áreas endémicas. En raras ocasiones se observan brotes en poblaciones recluidas en establecimientos sanitarios y además se ha demostrado que la infec-

ción es más frecuentes entre varones que tienen relaciones sexuales con sujetos del mismo género; sin embargo, la mayor parte de estos últimos casos es asintomática y quizá representa infecciones por *E. dispar*.

### ■ PATOGENIA Y PATOLOGÍA

Los trofozoítos de *E. histolytica* poseen una variedad amplia de adhesinas, proteinasas, proteínas formadoras de poros y otras moléculas efectoras las cuales les permiten lisar células y tejidos, inducir tanto necrosis como apoptosis celular y resistir las defensas inmunitarias tanto innatas como de adaptación. La enfermedad empieza cuando los trofozoítos de *E. histolytica* se adhieren a las células epiteliales de la mucosa del colon. El estudio patológico de un corte de colon enfermo exhibe desorganización de la barrera de mucina del colon, pero no se sabe si esta característica es producida por el parásito, facilitando su adherencia a las células mucosas o bien es consecuencia de la adhesión, que finalmente daña la mucosa. La adherencia es gobernada principalmente por una familia de moléculas de superficie que contienen lectina que pueden unirse a la galactosa y los residuos de *N*-acetilgalactosamina. *E. histolytica* lisa las células del hospedador por medio de una familia de péptidos anfipáticos llamados *amebaporos* que forman poros con forma de duela de barril en las membranas celulares afectadas. Una vez que *E. histolytica* tiene contacto con las células del hospedador, se produce tanto necrosis celular como apoptosis y el resultado que predomina depende de las características inherentes de la célula destinataria o el tejido afectado. Un hallazgo constante e indiscutible es la contribución tan importante de las cisteínas-proteinasas amebianas a la evolución de la enfermedad. *E. histolytica* posee una gran familia de cisteínas-proteinasas que pueden lisar la matriz extracelular entre las células hospedadoras (separando de esta manera a las células y facilitando la invasión) y fragmentando las moléculas de defensa del hospedador (incluidos los componentes del complemento y anticuerpos). Los estudios en modelos animales, incluidos ratones híbridos con xenoinjertos de intestino humano, han demostrado que la inhibición de la actividad de las cisteínas-proteinasas de *E. histolytica* por reconocimiento génico directo o inhibidores químicos reduce considerablemente la enfermedad. El efecto final de estos factores de virulencia amebiana en el colon de ser humano es la formación de pequeñas úlceras con bordes apilados que contienen áreas circunscritas sin células epiteliales, una respuesta inflamatoria moderada y hemorragia de la mucosa. La mucosa intercalada es normal, pero en ocasiones se observa hiperemia difusa. A continuación los trofozoítos de *E. histolytica* invaden en sentido lateral a través de la submucosa, creando las úlceras clásicas con forma de matraz que se observan en el estudio patológico como lesiones de cuello estrecho y más anchas en la región submucosa, con trofozoítos de *E. histolytica* en los bordes entre los tejidos muertos y vivos (fig. 209-3). Las úlceras tienden a detenerse en la capa muscular y es raro observar lesiones de



**Figura 209-3** Úlcera intestinal por *E. histolytica* en forma de matraz en una muestra tomada de un gato. (Cortesía del Dr. Mae Melvin, Centers for Disease Control and Prevention.)

espesor completo y perforación de colon. Los amebomas constituyen una complicación rara de la amebosis intestinal y son protuberancias granulomatosas que invaden la luz intestinal acompañadas de una pared intestinal edematosa, engrosada y hemorrágica que genera síntomas obstructivos.

En algunos individuos con amebosis de colon, los trofozoítos invaden el sistema de la vena porta y llegan hasta el hígado, donde producen un absceso hepático amebiano. Los trofozoítos de *E. histolytica* deben ser resistentes a la lisis por parte del complemento sérico para sobrevivir en la circulación. El absceso hepático amebiano tiene un aspecto característico en el examen patológico: el absceso más o menos circular contiene un gran centro necrótico similar a pasta de anchoas rodeado de un anillo estrecho que contiene unas cuantas células inflamatorias, fibrosis y algunos trofozoítos amebianos. El parénquima hepático adyacente suele ser normal. Los resultados en modelos de roedores de absceso hepático amebiano sugieren que la lesión inicial quizá posee más células inflamatorias y que la lisis de neutrófilos por medio de los trofozoítos de *E. histolytica* quizá contribuye al daño hístico. En los modelos murinos, la apoptosis es un componente sobresaliente de la muerte de los hepatocitos y el bloqueo de la actividad de la caspasa reduce considerablemente la formación de abscesos hepáticos, pero no se sabe si alguno de estos factores aplica en el ser humano.

Todavía no se conoce bien la contribución de la inmunidad innata y de adaptación en la prevención de la infección por *E. histolytica* o en la contención de la enfermedad. Los estudios realizados en niños en regiones altamente endémicas sugieren que la infección intestinal previa por *E. histolytica* estimula la formación de anticuerpos IgA de la mucosa contra los antígenos amebianos, reduciendo la probabilidad de una segunda infección; esta protección es relativamente corta. Por el contrario, entre los individuos que viven en una región de Vietnam donde el absceso hepático amebiano es frecuente, el episodio previo de esta enfermedad no redujo el riesgo de un segundo caso no obstante la presencia de anticuerpos séricos. Los estudios en modelos animales sugieren que la inmunidad celular contribuye a la defensa del hospedero y el uso de glucocorticoides se ha asociado con un resultado negativo en los pacientes con colitis amebiana. Sin embargo, los individuos con VIH/sida no tienen mayor riesgo de sufrir la infección por *E. histolytica* y tampoco se ha demostrado que la enfermedad en ellos sea más grave que en los hospedadores inmunocompetentes.

### ■ SÍNDROMES CLÍNICOS

#### Amebosis intestinal

La mayoría de los pacientes que albergan alguna especie de *Entamoeba* permanece asintomático, pero *E. histolytica* es patógena. Los síntomas de colitis amebiana casi siempre empiezan entre dos y seis semanas después de ingerir el quiste del parásito. Los síntomas más frecuentes son diarrea (casi siempre sanguinolenta) y dolor en los cuadrantes inferiores del abdomen. Conforme la enfermedad avanza, se acompaña de malestar general y pérdida de peso. Algunas veces manifiestan disentería grave con 10 a 12 evacuaciones diarias de poco volumen con sangre y moco, pero sólo 40% de los pacientes permanece febril. La colitis amebiana fulminante, con una diarrea incluso más profusa, dolor abdominal intenso (con signos peritoneales), fiebre y leucocitosis pronunciada es rara, mucho más frecuente en niños pequeños, embarazadas e individuos que reciben glucocorticoides y quizá individuos con diabetes o alcoholismo. En ocasiones se observa íleo paralítico y descamación de la mucosa del colon; en más de 75% de los pacientes con esta variedad fulminante de la enfermedad, el intestino se perfora. La mortalidad por colitis amebiana fulminante es mayor de 40% en algunas series. Otras complicaciones de la colitis amebiana son megacolon tóxico (demostrado en ~0.5% de los pacientes con colitis) con dilatación intestinal pronunciada y aire intramural y el ameboma antes mencionado, que se manifiesta en forma de tumor abdominal que algunas veces se confunde con cáncer de colon.

#### Absceso hepático amebiano

Hace 100 años, el absceso hepático amebiano (que es la manifestación extraintestinal más frecuente de la amebosis), casi siempre era fatal; sin



embargo, con los métodos actuales de diagnóstico y tratamiento, la mortalidad se ha reducido a 1 a 3%. Esta enfermedad empieza cuando los trofozoítos de *E. histolytica* penetran a través de la mucosa del colon, viajan por la circulación porta y alcanzan el hígado. Los pacientes con absceso hepático amebiano no suelen manifestar signos o síntomas de colitis y la mayoría tampoco exhibe trofozoítos de *E. histolytica* en sus heces. Las excepciones son las personas con colitis amebiana fulminante, donde es frecuente observar un absceso hepático amebiano. Esta enfermedad se manifiesta desde meses hasta años después de haber viajado o vivido en un área endémica; por lo tanto, es fundamental obtener una historia detallada sobre los viajes para establecer el diagnóstico. Los síntomas clásicos del absceso hepático amebiano son dolor en el cuadrante superior derecho, fiebre e hipersensibilidad hepática. La evolución es casi siempre aguda y los síntomas duran menos de 10 días. Sin embargo, existen cuadros más crónicos con adelgazamiento y anorexia. La ictericia es rara, pero la matidez y los estertores en la base del pulmón derecho (secundarios al derrame pleural) son frecuentes. Los hallazgos de laboratorio que casi siempre están presentes son leucocitosis (sin eosinofilia), fosfatasa alcalina elevada, anemia discreta y velocidad de sedimentación globular acelerada.

### Otras complicaciones extraintestinales de la amebosis

En caso de un absceso hepático amebiano es frecuente observar derrames pleurales del lado derecho y atelectasias, que no suelen requerir tratamiento. Sin embargo, el absceso se rompe a través del diafragma en ~10% de los pacientes, causando amebosis pleuropulmonar. Los síntomas sugestivos son tos repentina, dolor pleurítico y disnea. En algunos pacientes, la amebosis pleuropulmonar constituye el primer signo de un absceso hepático amebiano y muchas veces se confunde con neumonía bacteriana y empiema. Una complicación dramática es la fístula hepatobronquial, donde los pacientes tosen el contenido del absceso hepático: cantidades abundantes de esputo café que contiene trofozoítos de *E. histolytica*. En ~1-3% de los casos, el absceso hepático amebiano se rompe hacia el peritoneo produciendo signos peritoneales y choque. La rotura del absceso hepático amebiano hacia el pericardio es todavía más rara, pero genera signos y síntomas de pericarditis (dolor precordial, frote pericárdico, disnea, taquipnea o taponamiento cardiaco) y casi 30% de los casos de los pacientes muere. El absceso cerebral complica a menos de 0.1% de los abscesos hepáticos amebianos y se acompaña de cefalea repentina con vómito, convulsiones, cambios del estado mental y una mortalidad elevada. La amebosis cutánea (casi siempre en las regiones anal y perianal), la enfermedad genital (incluidas las fístulas rectovaginales) y las lesiones urinarias son raras pero representan algunos casos de complicaciones de la amebosis.

### ■ PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

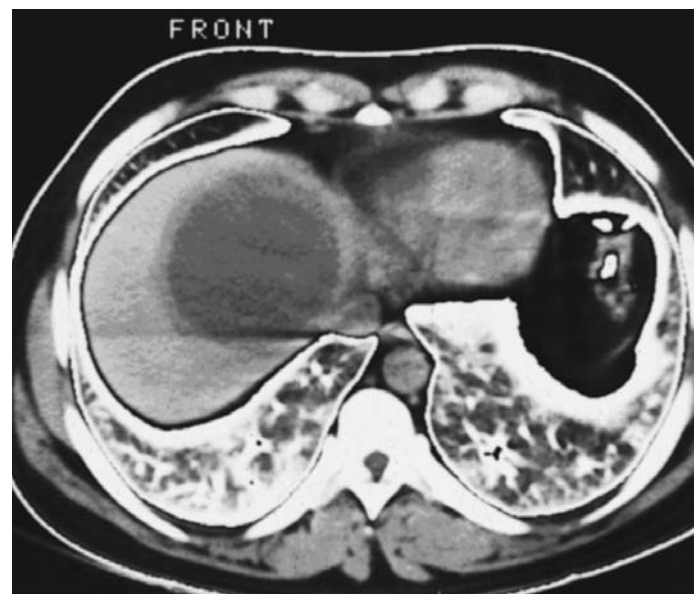
El diagnóstico de colitis amebiana usualmente se basaba en la presencia de trofozoítos o quistes de *E. histolytica* en las heces o en la mucosa colónica de los pacientes con diarrea. Sin embargo, la incapacidad para distinguir entre *E. histolytica* y otras especies de *Entamoeba*, como *E. dispar* y *E. moshkovskii* por medio de estudio microscópico, limita su utilidad como método único para diagnóstico. El examen coproparasitológico de tres muestras aumenta la sensibilidad para detectar especies de *Entamoeba* y supuestamente la presencia de trofozoítos de ameba que contienen eritrocitos en una evacuación diarreica es muy sugestiva de infección por *E. histolytica*. Sin embargo, puesto que los trofozoítos que contienen eritrocitos no se observan en la mayoría de los pacientes con infección por amebosis, la aplicación de este hallazgo es generalmente limitada.



No obstante estas limitaciones inherentes, el estudio microscópico que a menudo se combina con pruebas serológicas, sigue siendo el método tradicional para establecer el diagnóstico en muchos hospitales y clínicas del mundo. El coprocultivo en busca de trofozoítos de *E. histolytica* sirve como herramienta de investigación pero no suele tener aplicación en la clínica. En la actualidad el método más sensible y específico para identificar amebosis es el análisis con PCR en búsqueda de DNA en una muestra de heces y se ha convertido en un instrumento epidemiológico y de investigación de gran utilidad; las sondas se pueden configurar para detectar también *E. dispar* y

*E. moshkovskii*. Si bien últimamente se ha progresado en la reducción de los costos del diagnóstico por PCR, este método aún no es factible para el diagnóstico clínico en la mayoría de las áreas endémicas. Las pruebas comerciales que utilizan prueba de inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) o las técnicas inmunocromatográficas para detectar antígenos de *Entamoeba* son más baratas y sencillas, por lo que cada vez se utilizan más. Algunos sostienen que los principales equipos tienen mayor sensibilidad que el examen microscópico y que pueden detectar de manera específica a *E. histolytica*, por lo que constituyen una gran ventaja sobre el estudio microscópico. Desafortunadamente, no todos los estudios clínicos apoyan estas declaraciones, ha surgido inquietud en torno a la especificidad de estas pruebas en las regiones que no son endémicas y las pruebas ELISA son menos sensibles y específicas que las pruebas a base de PCR. En este punto, probablemente la mejor elección en las áreas endémicas es ELISA para detectar antígenos de *E. histolytica* en heces fecales; sin embargo, es necesario interpretar los resultados de cualquiera de estos estudios a la luz del cuadro clínico y muchas veces conviene realizar otra prueba para confirmar (p. ej., estudio microscópico y/o serología amebiana). Cuando se sospecha de amebosis por el cuadro clínico en un paciente con colitis aguda pero los resultados en las muestras iniciales son negativos, se recomienda realizar una colonoscopia examinando la muestra obtenida por cepillado o biopsia de la mucosa en busca de trofozoítos de *E. histolytica*. Este método permite establecer el diagnóstico o identificar alguna otra enfermedad como enfermedad inflamatoria intestinal o colitis pseudomembranosa.

El diagnóstico de absceso hepático amebiano se basa en la detección (por lo general por medio de ecografía o CT; fig. 209-4) de una o más masas tumorales en el hígado y una prueba serológica positiva de anticuerpos contra antígenos de *E. histolytica*. Como ya se advirtió, la amebosis muchas veces se manifiesta varios meses o años después de haber viajado o vivido en una región endémica, por lo que es importante investigar los viajes previos en cualquier paciente con un absceso hepático. Los abscesos hepáticos amebianos se describen por lo general como lesiones grandes, únicas o aisladas, situadas en el lóbulo derecho del hígado, pero las técnicas imagenológicas sensibles han demostrado que los abscesos múltiples son más frecuentes de lo que se pensaba. Cuando un paciente exhibe una lesión tumoral hepática, la serología amebiana positiva es muy sensible (>94%) y específica (>95%) para el diagnóstico de absceso hepático amebiano. Se han publicado casos de pruebas serológicas falsamente negativas cuando la muestra de suero se obtuvo en una etapa muy incipiente del absceso (en los primeros siete a 10 días), pero si la prueba se repite, casi siempre es positiva.



**Figura 209-4** Gran absceso hepático amebiano en el lóbulo derecho en una CT. (Cortesía del Dr. M.M. Reeder, International Registry of Tropical Imaging.)

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

El diagnóstico diferencial de la colitis amebiana comprende disentería bacteriana (p. ej., *Shigella* y *Campylobacter*), esquistosomiasis, infección por *Balantidium coli*, colitis pseudomembranosa, enfermedad inflamatoria intestinal y colitis isquémica. Los coprocultivos en búsqueda de bacterias patógenas, el examen coproparasitológico y la serología amebiana ayudan a distinguir a la colitis amebiana de las demás enfermedades. Algunas veces un ameboma se confunde con un carcinoma de colon; existen varios casos publicados en los que un ameboma con un absceso hepático concomitante se diagnosticaron inicialmente como cáncer de colon con metástasis hepáticas. Es importante distinguir el absceso hepático amebiano de un absceso piógeno, quistes equinocócicos y tumores hepáticos primarios o metastásicos. Es difícil distinguir un absceso piógeno de uno amebiano únicamente con base en la clínica, pero la prueba principal para excluir el diagnóstico de un absceso hepático amebiano es la serología amebiana. Cuando un absceso se rompe hacia el espacio pleural se acompaña de tos, producción de esputo y disnea que algunas veces, al principio llega a confundirse con bronconeumonía.

**TRATAMIENTO Amebosis**

Los compuestos de nitroimidazol, tinidazol y metronidazol constituyen los fármacos de elección para el tratamiento de la colitis amebiana y el absceso hepático amebiano (cuadro 209-1). Hasta la fecha, no se ha observado que *E. histolytica* sea resistente a ninguno de los fármacos más utilizados, situación que facilita considerablemente el tratamiento. Aparentemente el tinidazol es mejor tolerado y un poco más efectivo que el metronidazol para la colitis amebiana y el absceso hepático amebiano. Existe una presentación parenteral de metronidazol para los pacientes que no toleran la vía oral. Siempre que sea posible, la colitis amebiana fulminante se trata en forma conservadora, incluso en presencia de perforación, agregando antibióticos para eliminar las bacterias intestinales y colocando un catéter percutáneo para drenaje del líquido acumulado cuando es necesario.

Sorprendentemente, incluso los abscesos hepáticos amebianos grandes desaparecen con tinidazol o metronidazol en las mismas dosis utilizadas para la colitis amebiana. Más de 90% de los pacientes responde con disminución del dolor abdominal y de la fiebre en las primeras 72 h después de iniciado el tratamiento. Rara vez es necesario drenar el absceso; en una serie grande, el intervalo para que cediera la fiebre y la duración de la hospitalización fueron muy similares en los pacientes sometidos a aspiración percutánea bajo guía radiográfica del absceso acompañada de tratamiento farmacológico y en los que sólo recibieron tratamiento farmacológico. La aspiración se reserva para los pacientes con un absceso piógeno o superinfección bacteriana pero con diagnóstico incierto, para los pacientes que no responden al tinidazol o metronidazol (p. ej., aquellos con fiebre persistente o dolor abdominal después de cuatro días

de tratamiento), pacientes con un absceso hepático grande en el lóbulo izquierdo (por el riesgo de rotura hacia el pericardio) y para los individuos con un absceso grande y evolución acelerada con probabilidad de rotura. Por el contrario, la aspiración y/o el drenaje percutáneo por catéter mejoran el resultado en los pacientes con amebosis pleuropulmonar y empiema (cuando el absceso hepático amebiano se ha roto hacia el espacio pleural) y el drenaje percutáneo por catéter o el drenaje quirúrgico están indicados en los casos de pericarditis amebiana. El tratamiento del absceso hepático amebiano que se rompe hacia el peritoneo es casi siempre conservador, con tratamiento farmacológico y drenaje percutáneo por catéter del líquido acumulado conforme se necesite.

Ni el metronidazol ni el tinidazol alcanzan una concentración elevada en la luz intestinal; por lo tanto, los pacientes con colitis amebiana o absceso hepático amebiano deben recibir algún fármaco que tenga acción en el lumen (paromomicina o yodoquinol) para asegurar la erradicación de la infección (cuadro 209-1). El fármaco predilecto es la paromomicina. Los pacientes asintomáticos con infección demostrada por *E. histolytica* deben recibir tratamiento por el riesgo de que padezcan colitis amebiana o un absceso hepático amebiano en el futuro y de que transmitan la infección a otros. En estos casos se utiliza paromomicina o yodoquinol a las dosis mencionadas en el cuadro.

La nitazoxanida es un antiparasitario de amplio espectro que es efectivo contra los trofozoítos de *E. histolytica* tanto en los tejidos como en la luz intestinal y constituye un complemento importante del tratamiento. Sin embargo, la experiencia clínica con nitazoxanida para el tratamiento de *E. histolytica* es aún muy limitada.

**PREVENCIÓN**

La única medida que previene la infección por *E. histolytica* es evitar el consumo de alimentos y aguas contaminados con heces fecales. Los turistas que viajan a las regiones endémicas deben tomar las mismas medidas utilizadas para reducir el riesgo de la diarrea del turista (cap. 117). El tratamiento de las personas asintomáticas que eliminan quistes de *E. histolytica* en sus evacuaciones ayuda a reducir la oportunidad de transmitir la enfermedad. No se ha demostrado que exista profilaxis efectiva ni tampoco existen vacunas.

**INFECCIÓN POR AMEBAS DE VIDA LIBRE**



A diferencia de los trofozoítos de *E. histolytica* parasitaria, que sobreviven exclusivamente en seres humanos y otros hospedadores primates, las amebas de vida libre de los géneros *Naegleria*, *Acanthamoeba* y *Balamuthia* viven en hábitat de agua salobre o dulce de todo el mundo (incluidos lagos, agua de grifo, albercas y ductos de aire acondicionado y calefacción) y constituyen microorganismos patógenos oportunistas y accidentales.

**INFECCIONES POR NAEGLERIA**

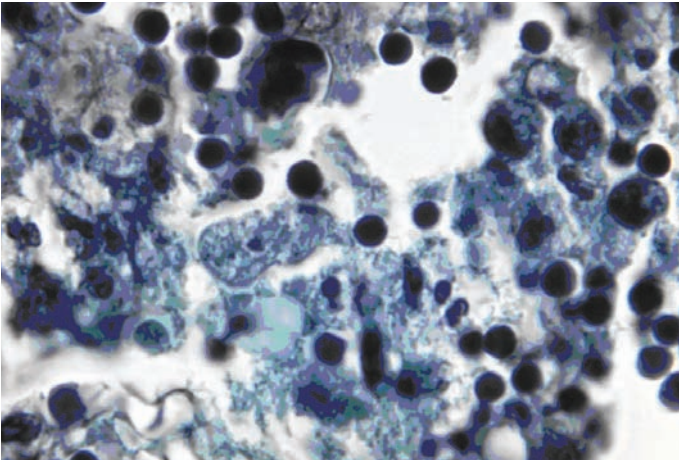


*Naegleria* (“ameba destructora del cerebro”) es la causa de la meningoencefalitis amebiana primaria (PAM, *primary amebic meningoencephalitis*). Es una enfermedad rara pero casi siempre fatal y se ha informado sobre casos en 15 países y todos los continentes con excepción de la Antártida; en Estados Unidos se informó sobre 35 casos entre 1998 y 2009. *Naegleria* prefiere el agua dulce tibia y la mayor parte de los casos ocurre en niños sanos que han nadado en lagos o albercas dentro de las dos semanas anteriores. *Naegleria* penetra en el sistema nervioso central a través del agua inhalada o salpicada en la nariz; los trofozoítos destruyen la mucosa olfatoria invadiendo a través de la lámina cribosa y ascendiendo por los nervios olfatorios hasta el cerebro. Los primeros signos y síntomas son anosmia (que por lo general se percibe como alteración del gusto), cefalea, fiebre, fotofobia, náusea y vómito. Se acompaña de parálisis de los pares craneales, espe-

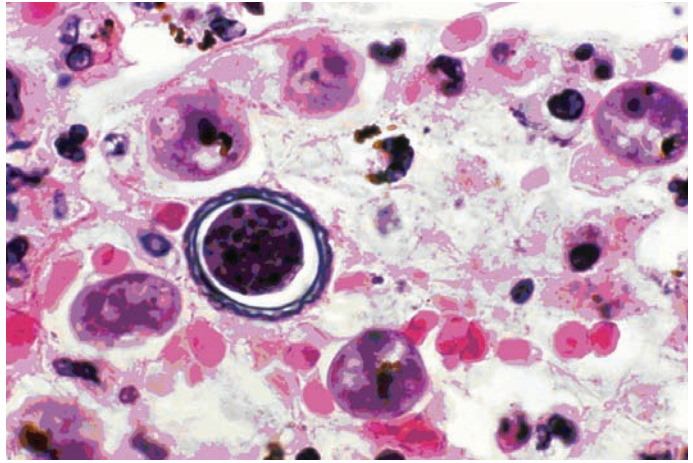
**CUADRO 209-1** Dosis recomendada de los antiamebianos

Fármaco	Dosis	Duración (días)
<b>Colitis amebiana o absceso hepático amebiano</b>		
Tinidazol	2 g/día VO con los alimentos	3
Metronidazol	750 mg c/8 h VO o IV	5-10
<b>Infección luminal por <i>Entamoeba histolytica</i></b>		
Paromomicina	30 mg/kg diarios VO divididos en tres dosis	5-10
Yodoquinol	650 mg VO cada 8 h	20





**Figura 209-5** *Naegleria* en un corte de tejido cerebral humano de un paciente con meningoencefalitis amebiana primaria. (Cortesía del Dr. George Healy, Centers for Disease Control and Prevention.)



**Figura 209-6** Quiste de *Acanthamoeba* en el tejido cerebral de un paciente con encefalitis amebiana granulomatosa. (Cortesía del Dr. George Healy, Centers for Disease Control and Prevention.)

cialmente del tercer, cuarto y sexto pares y evoluciona rápidamente con convulsiones, coma y muerte en siete a 10 días a partir del inicio de los síntomas. El examen patológico revela necrosis hemorrágica del tejido cerebral (principalmente de los bulbos olfatorios), evidencia de hipertensión intracraneal y escaso material purulento que algunas veces contiene amebas, además de leptomeningitis pronunciada (fig. 209-5).

El diagnóstico de PAM se establece al observar trofozoítos móviles de *Naegleria* en el frotis del líquido cefalorraquídeo (LCR) fresco. En el laboratorio, los hallazgos en el LCR simulan los de una meningitis bacteriana con una presión de apertura elevada, glucosa baja, concentración elevada de proteínas y abundantes leucocitos con predominio de polimorfonucleares. Este diagnóstico se sospecha en cualquier paciente con los antecedentes correspondientes y meningoencefalitis purulenta por cepas gramnegativas, detección negativa de antígenos y resultados negativos en la PCR para otros microorganismos patógenos, así como cultivos bacterianos negativos. Desafortunadamente el pronóstico de PAM es sombrío. Los escasos supervivientes que se han informado recibieron tratamiento con dosis elevadas de anfotericina B y de rifampicina.

#### ■ INFECCIONES POR ACANTHAMOEBA

La especie *Acanthamoeba* comprende amebas de vida libre que causan dos síndromes clínicos principales: encefalitis amebiana granulomatosa y queratitis. La primera se observa en pacientes con alguna enfermedad crónica, debilitante e inmunodeprimidos que muchas veces reciben quimioterapia, glucocorticoides o padecen una enfermedad linfoproliferativa, lupus eritematoso generalizado o sida. Se cree que *Acanthamoeba* llega hasta el sistema nervioso central a través de la sangre y viaja desde el punto primario de infección en las narinas, piel, senos paranasales o pulmones. La infección es insidiosa comparada con PAM. La encefalitis amebiana granulomatosa tiende a manifestarse como una masa tumoral en el cerebro. Los principales síntomas son alteraciones mentales, rigidez cervical y cefalea, además de datos focales como hemiparesia, ataxia y parálisis de los pares craneales. La muerte es precedida a menudo por convulsiones y coma. Los hallazgos patológicos en el cerebro comprenden edema cerebral y áreas múltiples de necrosis, así como hemorragia.

Los trofozoítos y los quistes amebianos se diseminan en el tejido y con frecuencia se ubican cerca de los vasos sanguíneos (fig. 209-6). Las células gigantes multinucleadas que forman granulomas son las que confieren a este síndrome su nombre pero también son menos frecuentes en los pacientes muy inmunodeprimidos. El diagnóstico casi siempre se establece al identificar trofozoítos o quistes de *Acanthamoeba* en las muestras de biopsia; existe un antisuero marcado con fluoresceína en los CDC (Centers for Disease Control and Prevention) que ayuda a iden-

tificar a *Acanthamoeba* en los cortes microscópicos. Algunas veces se observan trofozoítos y quistes de *Acanthamoeba* en el LCR, pero las muestras de la mayoría de los pacientes con encefalitis amebiana granulomatosa exhibe pleocitosis leve con predominio linfocítico, proteínas ligeramente elevadas y glucosa normal o ligeramente reducida, pero sin amebas.

Los hallazgos en la CT son variables, pero en algunos pacientes se observan lesiones hipodensas que simulan infartos y en otros lesiones múltiples que simulan toxoplasmosis. Desafortunadamente, no existe un tratamiento eficaz contra esta enfermedad y casi todos los pacientes mueren. Se han publicado unos cuantos casos de supervivientes que reciben combinaciones de fármacos múltiples como pentamidina, sulfadiazina, flucitosina, rifampicina y fluconazol.

La queratitis por *Acanthamoeba* se acompaña de lesiones corneales que se complican por el contacto con agua o tierra y con el uso de lentes de contacto. En la infección por lentes de contacto, el uso prolongado, la falta de higiene y las técnicas de desinfección deficientes, el hecho de nadar con las lentes de contacto puestas y el uso de solución salina caseira contaminada por *Acanthamoeba* constituyen importantes factores de riesgo. La frecuencia de queratitis por *Acanthamoeba* varía de 1.65 a 2.01 casos por millón de usuarios de lentes de contacto en Estados Unidos hasta 17.53 a 19.5 casos por millón de usuarios de lentes de contacto en el Reino Unido. Los primeros signos y síntomas son fotofobia unilateral, lagrimeo excesivo, enrojecimiento y sensación de cuerpo extraño; esta enfermedad es bilateral en algunos usuarios de lentes de contacto. La queratitis por *Acanthamoeba* avanza con rapidez y en un lapso de semanas se forman abscesos, hipopión, escleritis y perforación corneal con ceguera. Esta enfermedad se diagnostica identificando el quiste poligonal en un raspado o biopsia corneal, cultivando una biopsia o las lentes de contacto en placas de agar con *Escherichia coli*, por medio de microscopía confocal y por PCR. El diagnóstico diferencial comprende infecciones bacterianas, micóticas, micobacterianas y virales (principalmente herpes). El tratamiento actual incluye la administración tópica de algún antiséptico catiónico como biguanida o clorhexidina con o sin una diamidina. La persistencia del quiste de *Acanthamoeba* complica el tratamiento y muchas veces se necesita un tratamiento prolongado (de 6 a 12 meses). En los casos más graves, principalmente cuando la vista pelagra o ya se ha reducido, está indicado realizar una queroplastia.

#### ■ INFECCIONES POR BALAMUTHIA

*Balamuthia mandrillaris* es una ameba de vida libre que provoca meningoencefalitis en hospedadores inmunodeprimidos y en sujetos con inmunidad intacta, en particular a niños y ancianos. La enfermedad se presenta de una forma similar a la encefalitis amebiana granulomatosa.



matosa provocada por *Acanthamoeba*, y casi todos los puntos descritos anteriormente con respecto al último microorganismo (en términos de presentación clínica, hallazgos patológicos, y falta de tratamientos comprobados) aplican también para las infecciones por *Balamuthia*. La mayoría de los casos se identifica *post mortem*; los pocos casos demostrados antes de la muerte se han encontrado durante un examen histológico de muestras cerebrales. Los CDC cuentan con un antisuero específico para ayudar a identificar *B. mandrillaris* en muestras clínicas.

#### LECTURAS ADICIONALES

DART JKG et al: *Acanthamoeba* keratitis: Diagnosis and treatment update 2009. Am J Ophthalmol 148:487, 2009

FOTEDAR R et al: Laboratory diagnostic techniques for *Entamoeba* species. Clin Microbiol Rev 20:511, 2007

HAQUE R et al: Prospective case-control study of the association between common enteric protozoal parasites and diarrhea in Bangladesh. J Infect Dis 48:1191, 2009

SNOW M et al: Differences in complement-mediated killing of *Entamoeba histolytica* between men and women—an explanation for the increased susceptibility of men to invasive amebiasis? Am J Trop Med Hyg 78:922, 2008

STANLEY SL: Amoebiasis. Lancet 361:1025, 2003

VISVESVARA GS et al: Pathogenic and opportunistic free-living amoebae: *Acanthamoeba* spp., *Balamuthia mandrillaris*, *Naegleria fowleri*, and *Sappinia diploidea*. FEMS Immunol Med Microbiol 50:1, 2007

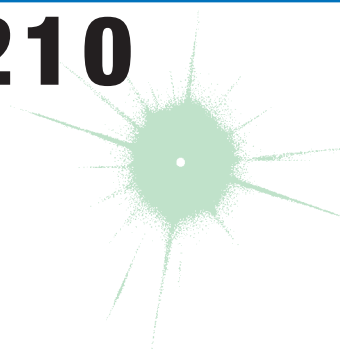
XIMÉNEZ C et al: Reassessment of the epidemiology of amebiasis: State of the art. Infect Genet Evol 9:1023, 2009

ZHANG Z et al: *Entamoeba histolytica* cysteine proteinases with interleukin-1 beta converting enzyme (ICE) activity cause intestinal inflammation and tissue damage in amoebiasis. Mol Microbiol 37:542, 2000

## CAPÍTULO 210

### Paludismo

Nicholas J. White  
Joel G. Breman



“La humanidad tiene tres grandes enemigos: la fiebre, el hambre y la guerra; de ellos, el mayor y más terrible, con mucho, es la fiebre.”

William Osler

El paludismo o malaria es una enfermedad producida por protozoarios, transmitida por la picadura del mosquito *Anopheles* infectado. Es la enfermedad parasitaria más importante del ser humano, con transmisiones en 108 países que afectan a más de 3 000 millones de personas y causan un millón de muertes cada año. El paludismo ha sido eliminado de Estados Unidos, Canadá, Europa y Rusia. Sin embargo, a finales del siglo pasado y comienzos del presente su prevalencia, a pesar de lo mencionado, aumentó en muchas zonas de los trópicos. Sin importar los enormes intentos de erradicación, entre los elementos que han intervenido en la reactivación de la enfermedad están el aumento de la resistencia del parásito a fármacos, la resistencia de sus vectores a los insecticidas y los viajes y la migración de seres humanos. En fecha reciente ha habido transmisiones locales ocasionales de paludismo importado en varias regiones del sur y el este de Estados Unidos, así como en Europa, lo cual indica el continuo peligro que existe en los países sin paludismo. Aunque hay nuevas iniciativas promisorias para el control y la investigación, el paludismo sigue siendo hoy en día, como lo ha sido por siglos, una gran carga para las regiones tropicales, una amenaza para los países en los cuales la infección no es endémica y un peligro para los viajeros.

#### ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Casi todas las infecciones de paludismo que sufre el ser humano las producen cuatro especies del género *Plasmodium*. Estas cuatro especies son *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* y *Plasmodium falciparum* (cuadro 210-1). Casi todos los casos letales se deben a *P. falciparum*. La infección en el ser humano se inicia cuando un mos-

quito *Anopheles* hembra, al picar al ser humano, para alimentarse de sangre, inocula esporozoítos de los plasmodios que permanecen en sus glándulas salivales (fig. 210-1). Estas formas microscópicas móviles del parásito palúdico son transportadas con rapidez por el torrente sanguíneo hasta el hígado, donde invaden las células parenquimatosas hepáticas e inician un periodo de reproducción asexual. Mediante este proceso de amplificación (denominado *esquizogonia* o *merogonia intrahepática* o *preeritrocítica*), un único esporozoito puede llegar a producir de 10 000 a más de 30 000 merozoítos hijos. El hepatocito turgente al final se rompe, y de él salen merozoítos móviles que pasan al torrente sanguíneo; luego invaden los eritrocitos y cada 48 a 72 h se multiplican entre seis y 20 veces. En el momento en que el número de parásitos llega a ~50 plasmodios/μl de sangre (unos 100 millones de parásitos en la sangre de un adulto), comienza la fase sintomática de la infección. En infecciones por *P. vivax* y *P. ovale* una pequeña fracción de las formas intrahepáticas no se divide de inmediato, sino que permanece inactiva por un periodo que va de tres semanas a un año o más, antes de que comience su reproducción. Estas formas inactivas o durmientes llamadas *hipnozoítos*, son la causa de las recaídas que caracterizan a la infección con las dos especies mencionadas.

Tras introducirse en el torrente sanguíneo, los merozoítos invaden con rapidez los eritrocitos y se convierten en *trofozoítos*. Su fijación está mediada a través de un receptor específico localizado en la superficie del eritrocito. En el caso de *P. vivax*, este receptor está relacionado con los antígenos Fy<sup>a</sup> o Fy<sup>b</sup> del grupo sanguíneo Duffy. La mayoría de las personas que proceden de África occidental presentan el fenotipo FyFy negativo de Duffy y, por tanto, son resistentes al paludismo por *P. vivax*. Durante la fase inicial del desarrollo intraeritrocítico, las pequeñas “formas en anillo” de las cuatro especies parasitarias presentan características similares cuando se observan con el microscopio óptico. A medida que los trofozoítos aumentan de tamaño se ponen de relieve las características específicas de cada especie, se hace visible el pigmento y el parásito adopta una configuración irregular o ameboide. Al final del ciclo intraeritrocítico de vida que dura unas 48 h (24 h en el caso de *P. knowlesi* y 72 h en lo que toca a *P. malariae*), el parásito consumió ya 66% de la hemoglobina del eritrocito y creció hasta ocupar gran parte de la célula. En este punto recibe el nombre de *esquizonte*. Ya han ocurrido múltiples divisiones nucleares (*esquizogonia* o *merogonia*) y el eritrocito se rompe para que de él salgan seis a 30 merozoítos hijos, cada uno capaz de invadir un nuevo eritrocito y repetir el ciclo. La enfermedad en los seres humanos es causada por los efectos directos de la invasión y la destrucción de los eritrocitos por la forma asexual del parásito y también por la reacción del hospedador. Después de una serie de ciclos asexuales (*P. falciparum*) o en cuanto son liberados desde el hígado (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*), algunos de los parásitos se desarrollan

**CUADRO 210-1** Características de las especies de *Plasmodium* que infectan al ser humano

Característica	Datos para la especie indicada <sup>a</sup>			
	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>
Duración de la fase intrahepática (días)	5.5	8	9	15
Número de merozoítos liberados por cada hepatocito infectado	30 000	10 000	15 000	15 000
Duración del ciclo eritrocítico (horas)	48	48	50	72
Eritrocitos preferidos	Células jóvenes (pero puede invadir células de cualquier edad)	Reticulocitos y células de hasta 14 días	Reticulocitos	Células envejecidas
Morfología	Por lo general sólo formas en anillo; <sup>b</sup> gametocitos con forma de plátano	Formas irregulares, anillos grandes y trofozoítos; eritrocitos agrandados, puntos de Schüffner	Eritrocitos infectados agrandados y ovales, puntos de Schüffner	Frecuentes formas en banda o rectangulares de los trofozoítos
Color del pigmento	Negro	Amarillo-marrón	Marrón oscuro	Marrón-negro
Capacidad para causar recaídas	No	Sí	Sí	No

<sup>a</sup> En el sudeste asiático, *P. knowlesi*, el plasmodio que causa el paludismo de simios también causa enfermedad en seres humanos.

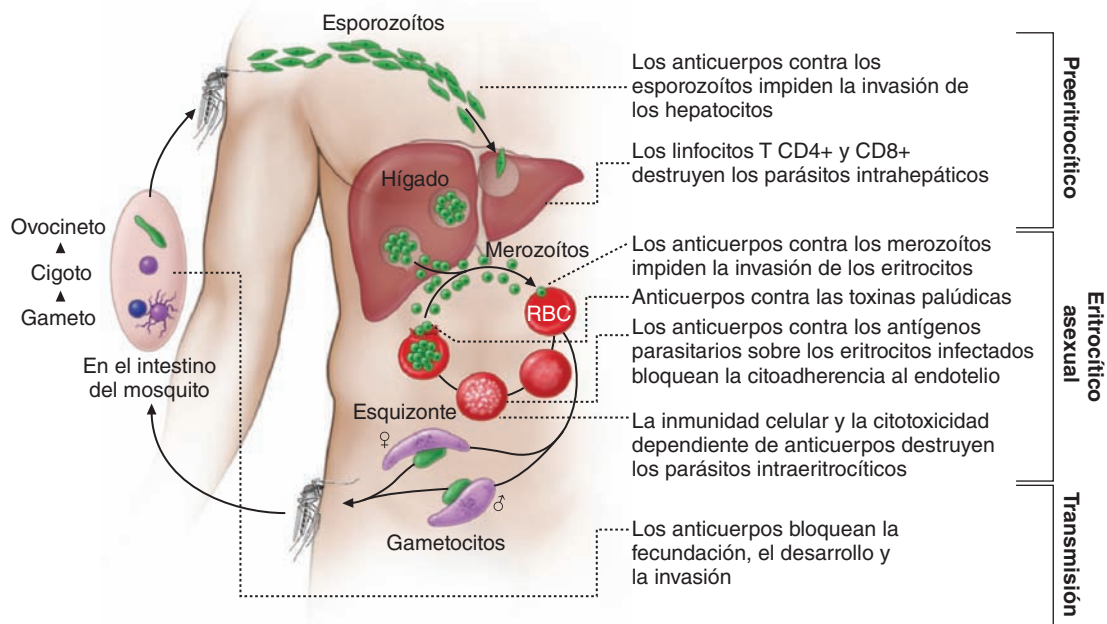
<sup>b</sup> Las parasitemias >2% sugieren infección por *P. falciparum*.

hasta alcanzar formas sexuales de vida más larga, con morfologías distintas (*gametocitos*) que pueden transmitir el paludismo.

Tras ser ingeridos con la sangre durante la picadura por un mosquito *Anopheles* hembra, los gametocitos masculino y femenino forman un cigoto en el intestino medio del insecto. Este cigoto madura hasta formar un ovocineto que penetra y se enquistas en la pared del intestino del mosquito. El ovoquiste resultante se expande mediante división asexual hasta que se rompe y libera miríadas de esporozoítos móviles que migran en la hemolinfa hasta las glándulas salivales del mosquito, desde donde serán inoculados a otro ser humano la próxima vez que se alimente el insecto.

**EPIDEMIOLOGÍA**

El paludismo existe en la mayor parte de las regiones tropicales del mundo (fig. 210-2). *P. falciparum* predomina en África, Nueva Guinea y la isla Hispaniola (República Dominicana y Haití). *P. vivax* es más frecuente en América Central. La prevalencia de estas dos especies es más o menos similar en América del Sur, el subcontinente indio, Asia oriental y Oceanía. *P. malariae* se encuentra en la mayor parte de las áreas endémicas, sobre todo en África subsahariana, aunque su frecuencia es mucho menor que la de las otras especies mencionadas. *P. ovale* es relativamente infrecuente fuera de África y, donde se observa, representa



**Figura 210-1** Ciclo de transmisión del paludismo del mosquito al ser humano. RBC, eritrocito.





regiones en las que existe transmisión estable se observa a menudo un incremento de la incidencia que coincide con el aumento de la cantidad de mosquitos durante la estación de lluvias. El paludismo puede comportarse como enfermedad epidémica en algunas áreas, en particular las que muestran la variedad inestable como el norte de la India (estado de Rajastán), Sri Lanka, Irak, Turquía y el cuerno de África, Rwanda, Burundi, el sur de África, Madagascar y el centro de Asia. Las epidemias aparecen cuando se modifican las condiciones ambientales, económicas o sociales, como ocurre durante las intensas lluvias que siguen a los periodos de sequía o durante las migraciones (por lo general de refugiados o trabajadores) desde regiones sin paludismo hasta zonas de transmisión alta; una irregularidad en los servicios de control y prevención del paludismo puede intensificar las condiciones epidémicas. Esta situación suele dar lugar a una mortalidad considerable en todos los grupos de edad.

Los principales determinantes de la epidemiología del paludismo son el número de vectores (densidad), sus hábitos de picadura al ser humano y la longevidad de los mosquitos transmisores. No todas las 400 especies o más de anofelinos transmiten el paludismo y de las aproximadamente 40 que lo hacen se advierte enorme variabilidad en su eficacia como vectores de la enfermedad. De manera más específica, la transmisión del paludismo guarda relación directa con el número de los vectores, la cifra al cuadrado del número de picaduras a humanos al día por mosquito, y la probabilidad (elevada a la décima potencia) de que sobreviva un día el mosquito. La longevidad del anófeles asume importancia especial porque la fracción del ciclo vital del parásito que se desarrolla dentro del vector (desde la ingestión del gametocito hasta la inoculación ulterior [esporogonia]), dura ocho a 30 días, según la temperatura ambiental; de este modo, para transmitir el paludismo el mosquito debe vivir más de siete días. La esporogonia no se completa a temperaturas menores; por ejemplo  $<16^{\circ}\text{C}$  para *P. vivax* y  $<21^{\circ}\text{C}$  para *P. falciparum*. Por ello, la transmisión, no se produce por debajo de las temperaturas mencionadas, aunque en zonas que están a más de 1 500 m sobre el nivel del mar en el oriente de África, se ha sabido de brotes y transmisión de la enfermedad, zonas en las que anteriormente no había vectores de ese tipo. Los vectores mosquito más eficaces son aquellos, como ocurre con *Anopheles gambiae* en África, que aparecen en densidades elevadas en climas tropicales, pican con frecuencia al ser humano, viven mucho más tiempo, y muestran preferencia por picar al ser humano más que a los animales. El índice de inoculación entomológica (el número de picaduras anuales con transmisión de esporozoítos por persona) representa la medición más común de la transmisión del paludismo y oscila entre menos de uno en algunas partes de Latinoamérica y sureste asiático hasta  $>300$  en diversas zonas de África tropical.

### ALTERACIONES DE LOS ERITROCITOS EN EL PALUDISMO

Tras invadir un eritrocito, el parásito en crecimiento consume y degrada de manera progresiva las proteínas intracelulares, sobre todo la hemoglobina. El grupo hem, potencialmente tóxico, es desintoxicado por la cristalización mediada por lípidos, hasta la forma de hemozoina biológicamente inerte (pigmento palúdico). Además, el parásito altera la membrana del eritrocito al modificar sus propiedades de transporte, exponer antígenos de superficie esenciales e insertar nuevas proteínas procedentes del propio parásito. Así, el eritrocito adopta una configuración más irregular, muestra una mayor antigenicidad y tiene menos capacidad de deformación.

En las infecciones por *P. falciparum* aparecen protuberancias de la membrana en la superficie del eritrocito 12 a 15 h después de la invasión celular. Estas protuberancias provocan la exposición de una proteína adhesiva de la membrana del eritrocito específica para la cepa (PfEMP1), que es una variante antigénica de alto peso molecular que media la unión a los receptores sobre el endotelio venular y capilar, un episodio que se conoce como *citoadherencia*. Se han identificado varios receptores vasculares, de los cuales la molécula 1 de adhesión intercelular (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule 1*) tal vez sea más importante en el encéfalo, el condroitinsulfato B en la placenta y CD36 en la mayor parte de otros órganos. Así, los eritrocitos infectados pierden flexibilidad y producen obstrucción de capilares y vénulas. Durante esta misma fase, los eritrocitos infectados por *P. falciparum* también se pueden adherir a los eritrocitos no infectados (para formar rosetas) y a otros

eritrocitos parasitados (aglutinación). Los procesos de citoadherencia y formación de rosetas son fundamentales en la patogenia del paludismo por *P. falciparum*. Provocan el secuestro de eritrocitos que contienen formas maduras del parásito en órganos vitales (en especial el cerebro), donde interfieren con el flujo en la microcirculación y con el metabolismo. Los parásitos secuestrados siguen desarrollándose fuera del alcance de los principales mecanismos de defensa del hospedador: procesamiento y filtración en el bazo. En consecuencia, en el paludismo por *P. falciparum* sólo se observan en sangre periférica las formas en anillo más jóvenes de los parásitos asexuados, y el nivel de parasitemia periférica no representa el número real de parásitos que hay en el organismo. El paludismo grave se ha relacionado con menor capacidad de deformación de los eritrocitos no infectados, lo cual compromete su paso por los capilares y vénulas parcialmente obstruidos y acorta la supervivencia de los eritrocitos.

En los otros tres paludismos “benignos” no se produce secuestro y en los frotis de sangre periférica son evidentes todas las fases del desarrollo del parásito. Así como *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae* muestran una fuerte predilección por los eritrocitos envejecidos o por los reticulocitos y causan un nivel de parasitemia que pocas veces supera 2%. *P. falciparum* puede invadir los eritrocitos de cualquier edad y se puede acompañar de niveles muy altos de parasitemia.

### RESPUESTA DEL HOSPEDADOR

En un inicio, el hospedador responde a la infección palúdica mediante la activación de mecanismos de defensa inespecíficos. En el paludismo se intensifican las funciones de eliminación inmunitaria y de filtración en el bazo, y también se acelera la eliminación de los eritrocitos infectados y no infectados. Los eritrocitos infectados que escapan a la eliminación en el bazo son destruidos cuando se rompe el esquizonte. El material liberado induce la activación de los macrófagos y la liberación de citocinas proinflamatorias a partir de células mononucleares, que producen fiebre y causan otros efectos patológicos. Las temperaturas  $\geq 40^{\circ}\text{C}$  dañan a los parásitos maduros; en las infecciones no tratadas, el efecto de estas temperaturas consiste en sincronizar aún más el ciclo parasitario con la producción final de picos febriles regulares y escalofríos que en un principio servían para describir las diferentes formas del paludismo. Estas pautas periódicas de fiebre (terciana, cada dos días; cuartana, cada tres días) pocas veces se observan en los pacientes que reciben tratamiento antipalúdico eficaz sin dilación.

La distribución geográfica de la enfermedad drepanocítica, hemoglobinas C y E, ovalocitosis hereditaria, talasemias y deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD; *glucose-6-phosphate dehydrogenase*), se asemeja íntimamente a la del paludismo por *P. falciparum* antes de que se emprendieran medidas de erradicación; dicha semejanza sugiere que los trastornos genéticos comentados brindan protección contra la muerte por paludismo por *P. falciparum*. Por ejemplo, los heterocigotos HbA/S (rasgo drepanocítico), muestran una disminución de seis veces en el riesgo de fallecer por paludismo grave por *falciparum*. Dicha disminución en el riesgo al parecer depende de la incapacidad del parásito para proliferar en tensiones de oxígeno bajas y la disminución de la citoadherencia del eritrocito parasitado. La multiplicación del parásito en heterocigotos HbA/E es reducida en densidades parasitarias elevadas. En Melanesia, los niños con talasemia  $\alpha$  parecen tener más propensión a padecer paludismo (tanto por *P. vivax* como por *P. falciparum*) en los primeros años de vida, y al parecer este patrón de infección protege contra una enfermedad más grave. En la ovalocitosis melanésica, los eritrocitos rígidos resisten la invasión de los merozoítos y el medio intracitocítico es hostil.

Los mecanismos de defensa inespecíficos del hospedador detienen la expansión de la infección, y la respuesta inmunitaria específica posterior controla la infección. A la larga, la exposición a cepas suficientes confiere protección contra la parasitemia en cifras altas y manifestaciones de la enfermedad, pero no impide la infección. Como resultado de este estado de infección sin enfermedad (*premunición*), la parasitemia asintomática es frecuente en los adultos y niños mayores que viven en zonas de transmisión estable e intensa (es decir, holoendémicas e hiperendémicas). La inmunidad es específica para la especie y la cepa del parásito palúdico infeccioso. Se sabe que las respuestas de inmunidad humoral y celular son necesarias para la protección, pero no se conocen

con precisión los mecanismos de ambos tipos de respuesta (fig. 210-1). Las personas inmunes muestran un incremento policlonal de las concentraciones séricas de IgM, IgG e IgA, aunque la mayoría de estos anticuerpos no están relacionados con la protección. Al parecer, los anticuerpos actúan en conjunto frente a diversos antígenos parasitarios para limitar la replicación *in vivo* del parásito. En el caso del paludismo por *P. falciparum*, el antígeno más importante es la proteína antigénicamente variante PfEMP1 ya mencionada. Se ha demostrado que la transferencia pasiva de IgG proveniente de adultos inmunes reduce los niveles de parasitemia en los niños, y que la transferencia pasiva de anticuerpos maternos contribuye a la protección relativa (e incompleta) de los lactantes frente al paludismo grave durante los primeros meses de vida. Esta forma compleja de inmunidad contra la enfermedad desaparece cuando el paciente reside fuera de una zona endémica durante varios meses o años.

Hay varios factores que retrasan la aparición de la inmunidad celular al paludismo. Entre ellos se incluye la ausencia de antígenos importantes de histocompatibilidad en la superficie de los eritrocitos infectados, lo que impide el reconocimiento directo de las células T; la ausencia de respuesta inmunitaria con especificidad antigénica en el paludismo, y la enorme diversidad de cepas de parásitos palúdicos junto con la capacidad de éstos para expresar variantes antigénicas inmunodominantes en la superficie eritrocítica, que se modifican durante el periodo de infección. Los parásitos pueden persistir en la sangre durante meses (o bien, en el caso de *P. malariae*, por muchos años) en las personas que no reciben tratamiento. La complejidad de la respuesta inmunitaria en el paludismo, los complicados mecanismos de evasión del parásito y la ausencia de una buena correlación *in vitro* con la inmunidad clínica han entorpecido en gran medida los esfuerzos para obtener una vacuna eficaz.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El paludismo es una causa muy frecuente de fiebre en países tropicales. Los síntomas iniciales del paludismo son inespecíficos y los síntomas son muy similares a los de cualquier enfermedad viral leve: sensación de malestar, cefalea, fatiga, molestias abdominales y mialgias seguidas de fiebre. En algunos casos, la intensidad de los síntomas como cefalea, dolor torácico, dolor abdominal, artralgias, mialgias o diarrea, puede hacer pensar en algún otro diagnóstico. Aunque la cefalea llega a ser intensa en el paludismo, no se acompaña de rigidez de nuca ni de fotofobia como en la meningitis. Las mialgias, que pueden ser importantes, no suelen ser tan intensas como en el dengue, y los músculos no presentan la sensibilidad dolorosa que se observa en la leptospirosis o en el tifo. Son frecuentes la náusea, el vómito y la hipotensión ortostática. Los clásicos paroxismos palúdicos, en los que aparecen con intervalos regulares picos febriles y escalofríos, no son tan frecuentes y hacen pensar en una infección por *P. vivax* o *P. ovale*. La fiebre es irregular en las fases iniciales (la del paludismo por *P. falciparum* a veces no se regulariza nunca); la temperatura de las personas no inmunes y los niños suele superar los 40°C y se acompaña de taquicardia y, en ocasiones, delirio. Aunque en cualesquiera de las formas de paludismo pueden aparecer convulsiones febriles en los niños, las crisis generalizadas se relacionan de manera específica con el paludismo por *P. falciparum* y pueden anunciar el inicio de la afección cerebral. En el paludismo agudo se han descrito muchas alteraciones clínicas, pero la mayoría de los pacientes con infección no complicada presentan escasas alteraciones físicas aparte de fiebre, malestar, anemia leve y, en algunos casos, bazo palpable. Es común la anemia en niños pequeños que viven en áreas con transmisión estable, en particular cuando la resistencia ha minado la eficacia de los fármacos antipalúdicos. En individuos no inmunizados con paludismo agudo, pasan varias semanas antes de que se pueda palpar el bazo, pero se observa esplenomegalia en una alta proporción de individuos sanos en áreas donde el paludismo es endémico y refleja infecciones repetidas. También es frecuente la hepatomegalia leve, sobre todo en los niños pequeños. En los adultos es frecuente la ictericia leve; puede aparecer en los pacientes con paludismo por *P. falciparum* no complicado, y por lo general desaparece al cabo de una a tres semanas. El paludismo no se acompaña de algún tipo de erupción cutánea similar a la que se puede observar en la septicemia meningocócica, el tifo, la fiebre entérica, los exantemas virales y las reacciones a fármacos. Las hemorragias petequiales en la piel y las mucosas, características de las fiebres virales de

tipo hemorrágico y de la leptospirosis, son infrecuentes en el paludismo grave por *P. falciparum*.

### ■ PALUDISMO GRAVE POR *P. FALCIPARUM*

Con tratamiento oportuno y apropiado, la infección no complicada por *P. falciparum* (es decir, el paciente puede deglutir sus medicinas y consumir alimentos) conlleva una tasa de mortalidad cercana a 0.1%. No obstante, una vez que ocurre disfunción de órganos vitales o bien, cuando la proporción total de eritrocitos infectados se incrementa a más de 2% (cifra que corresponde a más de 10<sup>12</sup> parásitos en adultos), el riesgo de morir aumenta en forma gradual. Las principales manifestaciones de paludismo grave por *P. falciparum* se muestran en el cuadro 210-2 en tanto que las características que indican un mal pronóstico se enumeran en el cuadro 210-3.

#### Paludismo cerebral

El coma es una manifestación típica y de mal pronóstico del paludismo por *P. falciparum*, que se acompaña de una tasa de mortalidad cercana a 20% en los adultos y a 15% en los niños, a pesar del tratamiento. Las manifestaciones como obnubilación, delirio o conductas anómalas deben tomarse con seriedad. El inicio puede ser gradual o súbito después de una crisis convulsiva.

El paludismo cerebral se manifiesta como una encefalopatía simétrica difusa, siendo infrecuentes los signos neurológicos focales. Aunque se puede detectar una cierta resistencia pasiva en la flexión de la cabeza, no se observan signos de la irritación meníngea. La mirada puede ser divergente y es frecuente un reflejo de fruncido de labios, pero los demás reflejos primitivos suelen faltar. Excepto en los casos de coma profundo, se conservan los reflejos corneales. El tono muscular puede aparecer aumentado o disminuido. Los reflejos tendinosos son variables y la respuesta plantar puede ser flexora o extensora; los reflejos abdominal y cremastérico están abolidos. Puede observarse una posición de flexión o extensión. En la fundoscopia corriente, en promedio, 15% de los pacientes tiene hemorragias retinianas; después de dilatación de la pupila y con oftalmoscopia indirecta la cifra anterior aumenta a 30 a 40%. Otras anomalías fundoscópicas (fig. 210-3) incluyen "puntos" circunscritos de opacificación retiniana (30 a 60%), papiledema (8% en niños y rara en adultos), zonas algodinosas (<5%), y cambios cromáticos de un vaso retiniano o un segmento de él (casos ocasionales). En aproximadamente 10% de los adultos y en hasta 50% de niños con paludismo cerebral surgen convulsiones, por lo común generalizadas y a menudo repetitivas. Son frecuentes las convulsiones atípicas, sobre todo en los niños, que se manifiestan como movimientos oculares repetitivos tónico-clónicos o incluso hipersalivación. Mientras que los adultos no suelen presentar secuelas neurológicas (<3% de los casos), alrededor de 5% de los niños que sobreviven al paludismo cerebral (en especial los que presentan hipoglucemia, anemia intensa, convulsiones repetidas y coma profundo) sufren alguna deficiencia neurológica residual cuando recuperan la conciencia. Se ha comunicado la aparición de episodios de duración variable de hemiplejía, parálisis cerebral, ceguera cortical, sordera y trastornos del conocimiento y del aprendizaje (todos de duración variable). La mayor parte de los déficit en cuestión mejoran en grado extraordinario o ceden del todo en término de seis meses.

Casi 10% de los niños que sobreviven al paludismo cerebral tiene un déficit persistente del lenguaje. La incidencia de epilepsia se incrementa y la esperanza de vida disminuye.

#### Hipoglucemia

Una complicación importante y frecuente del paludismo grave es la hipoglucemia, que se acompaña de un pronóstico desfavorable y que es particularmente problemática en los niños y en las mujeres embarazadas. En el paludismo, la hipoglucemia se debe a la insuficiencia de la gluconeogénesis hepática y al incremento del consumo de glucosa por el hospedador y, en mucha menor medida, el parásito. Para complicar la situación, la quinina (y la quinidina), utilizadas aún ampliamente para tratar las dos formas de paludismo *falciparum* grave y sin complicaciones, constituyen estimulantes potentes de la secreción de insulina por el páncreas. La hipoglucemia hiperinsulinémica plantea dificultades especiales en las mujeres embarazadas que reciben tratamiento con quinina.

**CUADRO 210-2 Manifestaciones del paludismo grave por *P. falciparum***

Signos	Manifestaciones
<b>Importantes</b>	
Coma profundo/paludismo cerebral	Incapacidad para localizar o responder de manera apropiada a estímulos nocivos; coma que persiste por más de 30 min después de una convulsión generalizada
Acidemia/acidosis	pH arterial <7.25 o concentración plasmática de bicarbonato <15 mmol/L; concentraciones de lactato en sangre venosa >5 mmol/L; se manifiesta por respiración profunda y difícil, que a menudo se le describe como “dificultad para respirar”
Anemia normocítica, normocrómica grave	Hematócrito <15% o concentración de hemoglobina <50 g/L (<5 g/100 ml) con parasitemia >100 000/μl
Insuficiencia renal	Diuresis (en 24 h) <400 ml en adultos o <12 ml/kg en niños; sin mejoría con la rehidratación; concentración sérica de creatinina >265 μmol/L (>3.0 mg/100 ml)
Edema pulmonar/síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto	Edema pulmonar no cardiogénico, que a menudo empeora con la hidratación excesiva
Hipoglucemia	Concentración sérica de glucosa <2.2 mmol/L (<40 mg/100 ml)
Hipotensión/estado de choque	Presión arterial sistólica <50 mmHg en niños de 1 a 5 años o <80 mmHg en adultos; diferencias entre las temperaturas central y cutánea >10°C; tiempo de llenado capilar >2 s
Hemorragia/coagulación intravascular diseminada	Hemorragia significativa y sangrado proveniente de encías, nariz y tubo digestivo o bien, datos de coagulación intravascular diseminada
Convulsiones	Más de dos convulsiones generalizadas en 24 h; signos de actividad convulsiva continuada, en ocasiones con manifestaciones sutiles (p. ej., movimientos oculares tonicoclónicos sin movimientos de la cara o de las extremidades)
Hemoglobinuria <sup>a</sup>	Orina de color oscuro, o pardo o rojizo; no asociada al efecto de fármacos oxidantes y defectos enzimáticos de los eritrocitos (como deficiencia de G6PD)
<b>Otras</b>	
Alteración del estado de conciencia, responde a los estímulos	Incapaz de sentarse o ponerse de pie sin apoyo
Debilidad extrema	Postración; incapacidad para permanecer sentado sin ayuda <sup>b</sup>
Hiperparasitemia	Parasitemia >5% en individuos no inmunes (más de 20% en cualquier paciente)
Ictericia	Concentración sérica de bilirrubina >50 mmol/L (>3 mg/100 ml) si se combina con otros datos de disfunción de órganos vitales

<sup>a</sup> La hemoglobinuria puede ocurrir en el paludismo no complicado.

<sup>b</sup> En los niños que en condiciones normales pueden sentarse.

**Abreviatura:** G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

En los casos graves, es difícil el diagnóstico clínico de hipoglucemia debido a que no suelen aparecer los signos físicos habituales (sudoración, piel de gallina, taquicardia) y a que los trastornos neurológicos debidos a la hipoglucemia no se pueden diferenciar de los causados por el paludismo.

### Acidosis

La acidosis es una causa importante de muerte por paludismo grave y es consecuencia de la acumulación de ácidos orgánicos. Por lo general, coexiste aumento de las concentraciones de ácido láctico con hipoglucemia. En los adultos, el daño renal simultáneo a menudo agrava la acidosis. En los niños, la cetoacidosis también puede ser un factor que la ocasione. Otros ácidos orgánicos todavía no identificados también contribuyen en gran medida a causar la acidosis. La respiración acidótica, a veces denominada síndrome disneico, es un signo de mal pronóstico que a menudo va seguido de insuficiencia circulatoria refractaria a la expansión del volumen o a los fármacos inotrópicos, y por último, de paro respiratorio. Las concentraciones plasmáticas de bicarbonato o lactato son los mejores indicadores bioquímicos de la gravedad del paludismo. La acidosis láctica se debe a una combinación de glucólisis anaerobia en los tejidos donde los parásitos secuestrados interfieren con el flujo de la microcirculación, hipovolemia, producción de lactato por parte de los parásitos y deficiencia de la depuración hepática y renal del lactato. El pronóstico de la acidosis grave es malo.

### Edema pulmonar no cardiogénico

Los adultos con paludismo grave por *P. falciparum* pueden sufrir edema pulmonar no cardiogénico aun después de varios días de tratamiento

antipalúdico. La patogenia de esta variante del síndrome disneico del adulto no se ha aclarado. La tasa de mortalidad es mayor del 80%. Este proceso se puede agravar con la administración enérgica de líquidos por vía intravenosa. También puede surgir edema pulmonar no cardiogénico en casos de paludismo por *P. vivax* por lo demás no complicado, en donde la norma es la recuperación clínica.

### Insuficiencia renal

Las alteraciones renales son frecuentes en los adultos con paludismo grave por *P. falciparum*, pero casi nunca se observan en los niños. Su patogenia no se ha explicado, aunque puede relacionarse con el secuestro y aglutinación de eritrocitos parasitados que interfieren en el flujo microcirculatorio renal y en el metabolismo regional. Desde el punto de vista clínico y patológico, el síndrome mencionado se manifiesta en la forma de necrosis tubular aguda. Es muy poco común la necrosis cortical renal. La insuficiencia renal puede surgir de manera simultánea con disfunción de otros órganos vitales (situación en la cual es grande el riesgo de mortalidad), o evolucionar mientras muestran resolución otras manifestaciones de la enfermedad. En los supervivientes, la diuresis reaparece en promedio a los cuatro días y los niveles de creatinina sérica se normalizan en una media de 17 días (cap. 279). La diálisis o la hemofiltración temprana mejora de manera considerable la posibilidad de supervivencia, sobre todo en la insuficiencia renal hipercatabólica aguda.

### Alteraciones hematológicas

La anemia se debe a la destrucción acelerada de los eritrocitos y a su eliminación en el bazo, junto con la eritropoyesis ineficaz. En el paludismo grave, tanto los eritrocitos infectados como los sanos muestran una



**CUADRO 210-3** Manifestaciones de mal pronóstico en el paludismo grave por *P. falciparum*

**Signos clínicos**

- Agitación marcada
- Hiperventilación (cuadro disneico)
- Hipotermia (<36.5°C)
- Hemorragia
- Coma profundo
- Convulsiones repetidas
- Anuria
- Estado de choque

**Datos de estudios de laboratorio**

Estudios bioquímicos

- Hipoglucemia (<2.2 mmol/L)
- Hiperlactacidemia (>5 mmol/L)
- Acidosis (pH arterial <7.3; HCO<sub>3</sub> sérico <15 mmol/L)
- Incremento de la creatinina sérica (>265 μmol/L)
- Incremento de la bilirrubina total (>50 μmol/L)
- Aumento de las enzimas hepáticas (AST/ALT tres veces mayor del límite superior de lo normal)
- Aumento de enzimas de músculos (incrementos de CPK y mioglobina)
- Incremento del ácido úrico (>600 μmol/L)

Estudios hematológicos

- Leucocitosis (>12 000 células/μl)
- Anemia intensa (PCV <15%)
- Coagulopatía
  - Disminución del recuento plaquetario (<50 000 plaquetas/μl)
  - Prolongación del tiempo de protrombina (>3 s)
  - Prolongación del tiempo parcial de tromboplastina
  - Disminución del nivel de fibrinógeno (<200 mg/100 ml)

Aspectos parasitológicos

- Hiperparasitemia
  - Incremento de la mortalidad si hay más de 100 000 plasmodios/μl
  - Mortalidad alta si hay más de 500 000 plasmodios/μl
  - Más de 20% de los parásitos identificados como trofozoítos y esquizontes contienen pigmento
  - Más de 5% de los neutrófilos tiene pigmento visible

**Abreviaturas:** ALT, alaninoaminotransferasa (*alanine aminotransferase*); AST, aspartato aminotransferasa; (*aspartate aminotransferase*); CPK, creatina fosfocinasa; (*creatine phosphokinase*); PCV, volumen hematocrito (*packed cell volume*).

menor capacidad de deformación que se correlaciona con el pronóstico y la aparición de anemia. La depuración esplénica de todas las células también aumenta. En las personas no inmunes y en las regiones con transmisión inestable, la anemia puede aparecer con rapidez y a menudo es necesaria la transfusión sanguínea. Como consecuencia de infecciones palúdicas repetidas, los niños en muchas áreas de África desarrollan anemia intensa como consecuencia del acortamiento de la vida de los eritrocitos y de diseritropoyesis pronunciada. La anemia es una consecuencia frecuente de la resistencia a los antipalúdicos, lo que ocasiona repetición o persistencia de la infección.

En el paludismo por *P. falciparum* son frecuentes las alteraciones leves de la coagulación y la trombocitopenia de poca intensidad. Las hemorragias graves con signos de coagulación intravascular diseminada ocurren en menos de 5% de los pacientes con paludismo grave. Algunos individuos rara vez pueden presentar hematemesis por úlceras de estrés o por erosiones gástricas agudas.

**Disfunción hepática**

La ictericia hemolítica leve es habitual en el paludismo; la intensa se relaciona con infecciones por *P. falciparum*, es más frecuente en los



**Figura 210-3** El ojo en el paludismo cerebral: lesión blanquecina perimacular y hemorragias pálidas en el centro de la retina. (Cortesía de N. Beare, T. Taylor, S. Harding, S. Lewallen, y M. Molyneux, con autorización.)

adultos y se debe a hemólisis, lesión de los hepatocitos y colestasis. Cuando se acompaña de disfunción de otro órgano vital (a menudo trastornos renales), conlleva un mal pronóstico. La insuficiencia hepática contribuye a la hipoglucemia, la acidosis láctica y la alteración del metabolismo de los fármacos. Unos cuantos pacientes con paludismo por *P. falciparum* pueden sufrir ictericia intensa (con componente hemolítico, hepático y colestásico), sin manifestaciones de disfunción de otros órganos vitales.

**Otras complicaciones**

El VIH/sida predispone a la aparición de paludismo más grave en personas no inmunes. La anemia palúdica empeora con las infecciones coexistentes, a base de helmintos intestinales y en particular anquilostomas. La septicemia puede complicar el paludismo grave, particularmente en niños. Es muy difícil diferenciar en ellos el paludismo grave respecto de la sepsis con parasitemia accidental. En áreas endémicas, la bacteriemia por *Salmonella* se ha asociado de manera específica a infecciones por *P. falciparum*. Las infecciones torácicas y las infecciones de vías urinarias causadas por catéteres son frecuentes en pacientes que permanecen inconscientes por más de tres días. La neumonía por broncoaspiración puede aparecer después de convulsiones generalizadas. La frecuencia de las complicaciones por paludismo grave por *P. falciparum* se resume en el cuadro 210-4.

**CUADRO 210-4** Incidencia relativa de complicaciones graves del paludismo por *P. falciparum*

Complicación	Adultos y mujeres no embarazadas	Embarazadas	Niños
Anemia	+	++	+++
Convulsiones	+	+	+++
Hipoglucemia	+	+++	+++
Ictericia	+++	+++	+
Insuficiencia renal	+++	+++	-
Edema pulmonar	++	+++	+

**Simbología:** -, rara; +, poco frecuente; ++, frecuente; +++, muy frecuente.

## ■ PALUDISMO Y EMBARAZO

En zonas con gran transmisión del paludismo, la enfermedad en mujeres primigrávidas y secundigrávidas, se acompaña de menor peso natal del producto (disminución promedio, ~170 g), y como consecuencia, incremento en los índices de mortalidad de lactantes y niños. En términos generales, las madres que sufren infección en áreas de transmisión estable permanecen asintomáticas pese a la intensa acumulación de eritrocitos parasitados en la microcirculación placentaria. La infección materna por VIH predispone tanto a la mujer embarazada a padecer paludismo como al recién nacido a sufrir paludismo congénito, lo que exacerba la reducción de peso del producto relacionada con el paludismo.

En zonas con transmisión inestable del paludismo, las mujeres embarazadas son presa fácil de infecciones graves y particularmente vulnerables a parasitemia muy intensa con anemia, hipoglucemia y edema pulmonar agudo. Los resultados frecuentes son sufrimiento fetal, parto prematuro y óbito fetal o bajo peso natal. Es frecuente que el feto muera en caso de paludismo grave. El paludismo congénito se observa en menos de 5% de los recién nacidos de madres infectadas; su frecuencia y el grado de parasitemia guardan relación directa con la densidad parasitaria en la sangre materna y la placenta. El paludismo por *P. vivax* durante el embarazo también se relaciona con una reducción del peso al nacer (de 110 g, en promedio), pero a diferencia del paludismo por *P. falciparum*, este efecto es mayor en las mujeres multigrávidas que en las primigrávidas. Cada año fallecen en promedio 150 000 mujeres durante el parto y muchos de los fallecimientos se producen en países de ingresos económicos bajos; la muerte de la gestante por hemorragia en el parto guarda relación con la anemia inducida por el paludismo.

## ■ PALUDISMO EN LOS NIÑOS

La mayoría de las personas que fallecen anualmente debido a paludismo por *P. falciparum* (un millón) son niños africanos. En los niños con paludismo grave son relativamente frecuentes las crisis convulsivas, el coma, la hipoglucemia, la acidosis metabólica y la anemia grave, mientras que son raros la ictericia intensa, la insuficiencia renal aguda y el edema pulmonar agudo. Los niños con anemia intensa pueden presentar una respiración profunda forzada, que antes se atribuía de manera incorrecta a una "insuficiencia cardíaca congestiva anémica", pero que en realidad suele deberse a acidosis metabólica, complicada a menudo con hipovolemia. En términos generales, los niños toleran los fármacos antipalúdicos y responden con rapidez al tratamiento.

## ■ PALUDISMO POR TRANSFUSIÓN

El paludismo se puede transmitir por transfusión sanguínea, pinchazos con aguja, uso compartido de agujas infectadas por drogadictos y trasplante de órganos. El periodo de incubación en estas situaciones suele ser breve debido a que no se produce una fase preeritrocítica de desarrollo. Las manifestaciones clínicas y el tratamiento de estos casos son similares a los de la infección adquirida de forma natural. En las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale* es innecesaria la quimioterapia radical con primaquina.

## COMPLICACIONES CRÓNICAS DEL PALUDISMO

### ■ ESPLENOMEGALIA TROPICAL (ESPLENOMEGALIA PALÚDICA HIPERREACTIVA)

Las infecciones palúdicas crónicas o repetidas producen hipergammaglobulinemia; anemias normocítica y normocromática y, en algunas ocasiones, esplenomegalia. Algunas personas que residen en zonas con paludismo endémico en África tropical y Asia presentan una respuesta inmunitaria alterada a las infecciones repetidas, que se caracteriza por esplenomegalia de gran magnitud, hepatomegalia, aumento considerable de las concentraciones séricas de IgM y presencia de anticuerpos palúdicos, linfocitosis sinusal hepática y (en África) linfocitosis periférica de células B. Este síndrome se ha relacionado con la producción de anticuerpos IgM citotóxicos contra los linfocitos T CD8+, anticuerpos contra los linfocitos T CD5+ y aumento de la proporción de linfocitos T CD4+/CD8+. Parece que estos acontecimientos determinan una producción no contrarrestada de IgM por parte de las células B, con forma-

ción de crioglobulinas (agregados de IgM e inmunocomplejos). Este proceso inmunológico ocasiona una hiperplasia reticuloendotelial y estimula la actividad de depuración, lo que termina por causar esplenomegalia. Los pacientes con esplenomegalia palúdica hiperreactiva (HMS, *hyperreactive malarial splenomegaly*) tienen una masa abdominal o una sensación de pesadez en el abdomen con dolor agudo ocasional que denota periesplenitis. Suelen observarse datos de anemia y un cierto grado de pancitopenia, aunque en muchos casos no se pueden demostrar los parásitos en los frotis de sangre periférica. Los pacientes son más vulnerables a las infecciones respiratorias y cutáneas. Muchos enfermos fallecen de sepsis generalizada. Los individuos con HMS que viven en las zonas endémicas deben recibir quimioprofilaxis antipalúdica; los resultados casi siempre son buenos. En las zonas no endémicas se aconseja el tratamiento. En algunos casos refractarios a la terapéutica puede aparecer una proliferación linfoide clonal que más tarde evoluciona hacia un trastorno linfoproliferativo maligno.

## ■ NEFROPATÍA PALÚDICA CUARTANA

Las infecciones crónicas o repetidas por *P. malariae*, y tal vez por otras especies palúdicas, pueden causar una lesión del glomérulo renal por inmunocomplejos solubles que es la causa del síndrome nefrótico. Otros factores todavía no identificados deben contribuir a este proceso ya que sólo una proporción muy pequeña de los individuos infectados experimenta afección renal. El aspecto histológico es el de una glomerulonefritis focal o segmentaria con la escisión de la membrana basal capilar. Con el microscopio electrónico se observan depósitos subendoteliales densos, y la inmunofluorescencia revela la presencia de depósitos de complemento e inmunoglobulinas; en muestras de tejido renal en los niños es posible ver los antígenos de *P. malariae*. Cuando hay una pauta granular tosca de depósitos inmunofluorescentes en la membrana basal (predominantemente de IgG3) y proteinuria selectiva, el pronóstico es mejor que cuando hay una pauta granular fina predominantemente de IgG2 y proteinuria no selectiva. La nefropatía quartana apenas responde al tratamiento con antipalúdicos o con glucocorticoides y citotóxicos.

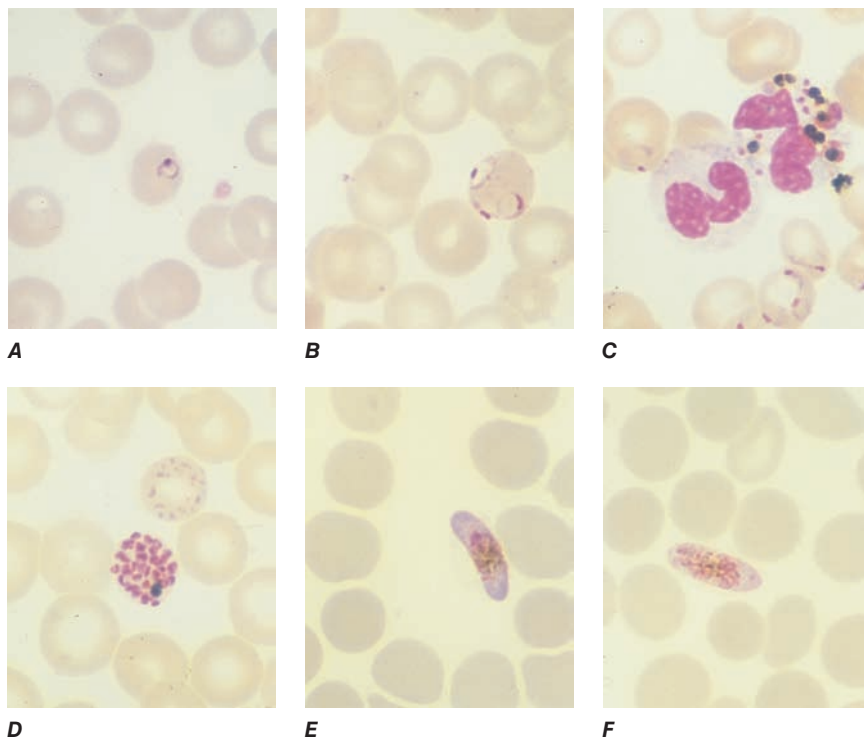
## ■ LINFOMA DE BURKITT E INFECCIÓN POR EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR

Es posible que la inmunodepresión que acompaña al paludismo provoque una infección por virus linfomatosos. El linfoma de Burkitt se relaciona con el virus de Epstein-Barr. La prevalencia de este tumor de la infancia es muy alta en las zonas palúdicas de África.

## DIAGNÓSTICO

### ■ IDENTIFICACIÓN DEL PARÁSITO

El diagnóstico del paludismo se basa en la demostración de las formas asexuales del parásito en frotis de sangre periférica teñidos. Si el primer frotis fue negativo y el clínico tiene gran sospecha de que exista la parasitemia, se deberán hacer nuevos frotis. Entre las tinciones de Romanowsky se prefiere Giemsa a pH de 7.2; también cabe utilizar las tinciones de Wright, Field o Leishman. Deben examinarse frotis finos (figs. 210-4 y 210-5; véanse también las figs. e27-3 y e27-4) y gruesos (figs. 210-6, 210-7, 210-8 y 210-9). El frotis de gota fina de sangre debe secarse con rapidez en aire, fijarse con metanol anhidro y teñirse. Los eritrocitos en el extremo del frotis se examinarán con el objetivo de inmersión en aceite (amplificación  $\times 1\ 000$ ). El nivel de la parasitemia se expresa al señalar el número de eritrocitos parasitados por cada 1 000 de ellos. Los frotis de gota gruesa de sangre deben tener un grosor irregular. El frotis se debe secar por completo y teñir sin fijar. Debido a que existen muchas capas de eritrocitos superpuestas que sufren lisis durante el procedimiento de tinción, el frotis de gota gruesa tiene la ventaja de concentrar los parásitos (40 a 100 veces, en comparación con el frotis de gota fina) y, por tanto, de incrementar la sensibilidad diagnóstica. Se efectúa el recuento de los parásitos y los leucocitos, y se calcula el número de parásitos por unidad de volumen a partir del recuento leucocitario total. Otra opción consiste en suponer un recuento de leucocitos de 8 000/ $\mu$ l. Esta cifra se convierte en el número de eritrocitos parasitados por microlitro. Es necesario contar un mínimo de 200 leu-



**Figura 210-4** Frotis de gota fina donde se identifica *Plasmodium falciparum*. A. Trofozoítos jóvenes. B. Trofozoítos viejos. C. Pigmento en los polimorfonucleares y trofozoítos. D. Esquizontes maduros. E. Gametocitos hembras. F. Gametocitos machos. (Con autorización de *Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections*, 2nd ed, y permiso de la Organización Mundial de la Salud.)

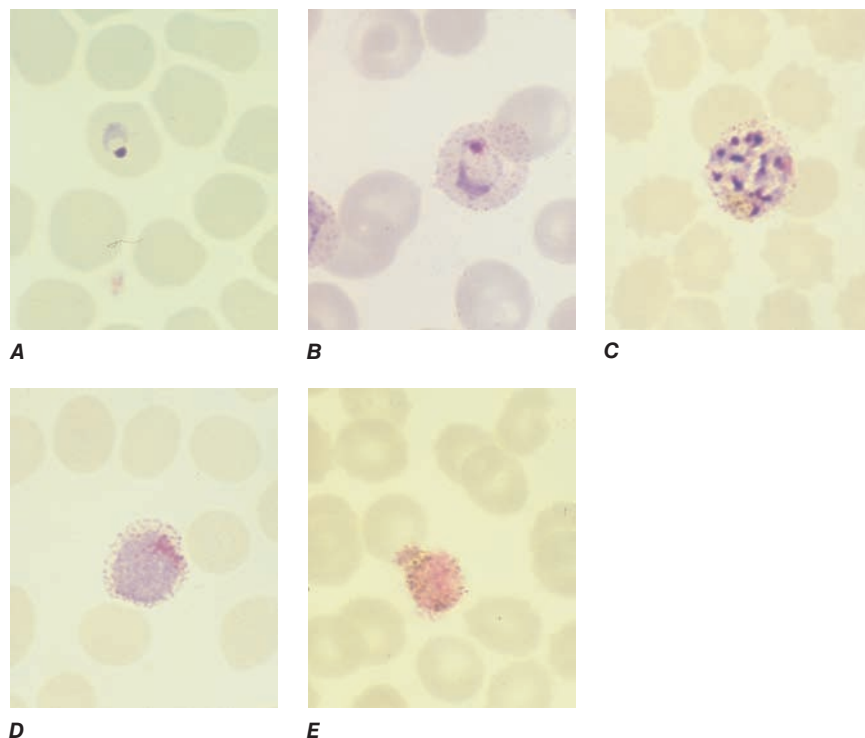
cocitos en inmersión en aceite. La interpretación de los frotis de gota gruesa requiere una cierta experiencia debido a que son frecuentes los artefactos. Antes de considerar negativo un frotis de gota gruesa se deben examinar 100 a 200 campos con un objetivo de inmersión en aceite. En zonas con transmisión alta, la presencia de hasta 10 000 parásitos/ $\mu$ l de sangre puede tolerarse sin síntomas o signos en individuos con respuesta inmunitaria parcial. Por consiguiente, en las zonas mencionadas la detección de los parásitos palúdicos es sensible pero tiene escasa especificidad para identificar el paludismo como causa de enfermedad. La parasitemia con pocos plasmodios es frecuente en otros trastornos que causan fiebre.

En la actualidad se utilizan ampliamente en programas de erradicación métodos rápidos, sencillos, sensibles y específicos como la tira o la tarjeta diagnóstica basada en anticuerpos que detectan la proteína 2 con abundante histidina y específica de *P. falciparum* (PfHRP2, *P. falciparum-specific, histidine-rich protein 2*) o antígenos de lactato deshidrogenasa en muestras obtenidas por pinchazo del dedo de la mano (cuadro 210-5). Algunos de estos métodos diagnósticos rápidos (RDT, *rapid diagnostic tests*) poseen un segundo anticuerpo que permite diferenciar al paludismo de tipo falciparum de otras variantes menos peligrosas. Las pruebas basadas en PfHRP2 pueden ser positivas durante varias semanas después de la infección aguda. Esta característica es una desventaja en regiones de transmisión alta, donde las infecciones son frecuentes, pero ayudan al diagnóstico de paludismo grave en pacientes que han recibido antipalúdicos y han eliminado la parasitemia periférica (pero en quienes la prueba PfHRP2 persiste fuertemente positiva). Los métodos de diagnóstico rápido han sustituido al estu-

dio microscópico en muchas zonas, por su sencillez y rapidez, pero son relativamente caros y no cuantifican la parasitemia.

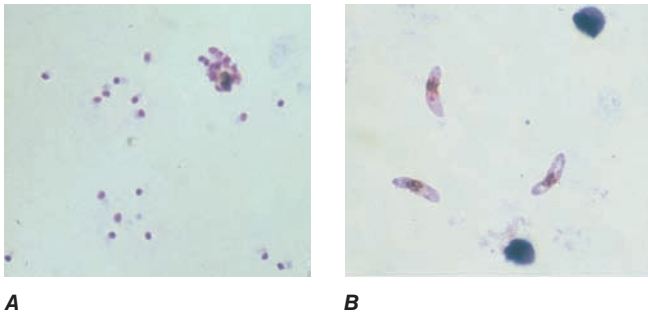
La relación entre parasitemia y pronóstico es compleja. En términos generales, los pacientes con  $>10^5$  parásitos/ $\mu$ l corren mayor riesgo de morir, pero los individuos no inmunizados pueden fallecer con recuentos mucho más bajos, mientras que personas con respuesta inmunitaria parcial llegan a tolerar niveles de parasitemia muchas veces más altos con apenas síntomas menores. En casos de paludismo grave se piensa en un mal pronóstico cuando predominan formas más maduras de *P. falciparum* (es decir, más de 20% de los parásitos con pigmento visible) en análisis de sangre periférica o por la presencia de pigmento palúdico fagocitado en más de 5% de los neutrófilos. En las infecciones por *P. falciparum*, la gametocitemia alcanza su nivel máximo una semana después de que los parásitos asexuales alcanzan su cifra máxima. En vista de que los gametocitos maduros de *P. falciparum* no son afectados por la mayor parte de los antipalúdicos, su persistencia no constituye una prueba de resistencia farmacológica. El pigmento palúdico fagocitado se observa en ocasiones en el interior de monocitos de sangre periférica o en leucocitos polimorfonucleares y puede constituir un indicio de infección reciente si no se detectan parásitos de paludismo. Después de la eliminación de los parásitos, la presencia de este pigmento palúdico en el interior de células fagocíticas a menudo es evidente varios días en sangre periférica o durante periodos más prolongados en los aspirados de médula ósea o en frotis de líquido

obtenidos después de punción intradérmica y aplicación de presión a la piel. La tinción de los parásitos con colorantes fluorescentes permite un diagnóstico más rápido de paludismo (pero no la determinación de la especie del parásito) en individuos con parasitemia baja.



**Figura 210-5** Frotis de gota fina para identificar *Plasmodium vivax*. A. Trofozoítos jóvenes. B. Trofozoítos viejos. C. Esquizontes maduros. D. Gametocitos hembras. E. Gametocitos machos. (Con autorización de *Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections*, 2nd ed, y permiso de la Organización Mundial de la Salud.)

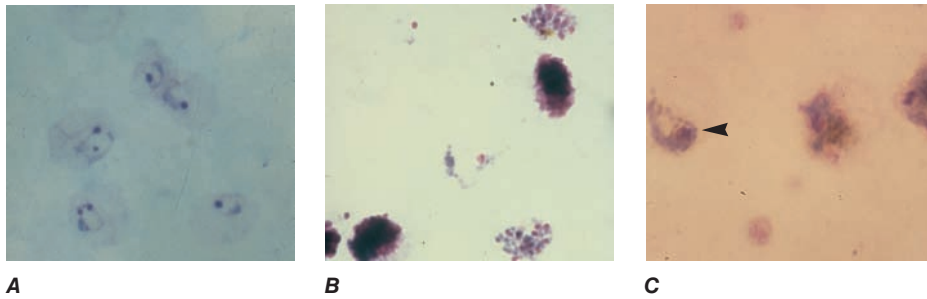




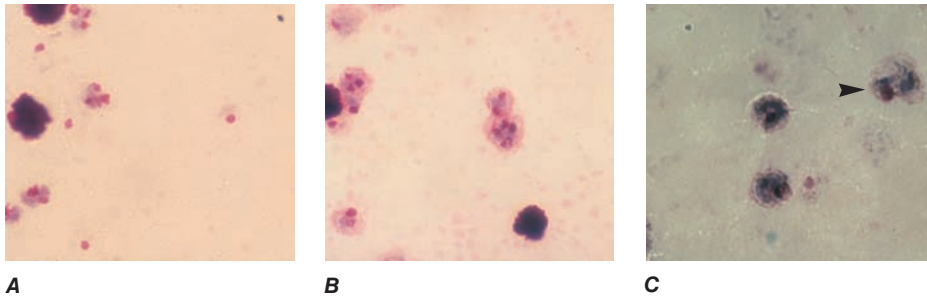
**Figura 210-6** Frotis de gota gruesa de *Plasmodium falciparum*. **A.** Trofozoítos. **B.** Gametocitos. (Con autorización de *Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections*, 2nd ed, y permiso de la Organización Mundial de la Salud.)

#### ■ DATOS DE LABORATORIO

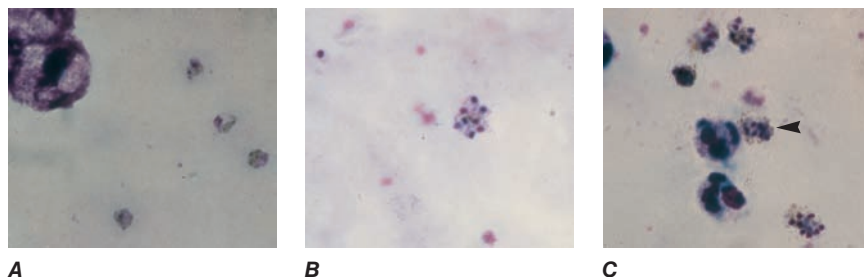
De manera habitual se detecta anemia normocrómica y normocítica. El recuento leucocitario suele ser bajo o normal, aunque en las infecciones muy graves puede estar aumentado. Hay monocitosis, linfopenia y eosinopenia leves, con linfocitosis y eosinofilia reactivas en las semanas siguientes a la infección aguda. Se observa incremento de la velocidad de sedimentación eritrocítica, del grado de viscosidad plasmática y del nivel de proteína C reactiva. El recuento plaquetario suele estar disminuido hasta cerca de  $10^5/\mu\text{l}$ . Las infecciones graves se pueden acompañar de prolongación de los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina, así como de una trombocitopenia muy intensa. Las concentraciones de antitrombina III están reducidas incluso en los casos de infección leve. En el paludismo no complicado suelen ser normales las concentraciones plasmáticas de electrolitos, nitrógeno ureico sanguíneo (BUN, *blood urea nitrogen*) y creatinina. En el paludismo grave puede ocurrir acidosis metabólica con disminución de las concentraciones plasmáticas de glucosa, sodio, bicarbonato, calcio, fosfato y albúmina, junto con aumento de las concentraciones de lactato, BUN, creatinina, urato, enzimas musculares y hepáticas, y bilirrubina conjugada y no conjugada. La hipergammaglobulinemia es habitual en las personas inmunes y con inmunidad parcial, y el análisis de orina suele ser normal. En los adultos y los niños con paludismo cerebral, la presión de apertura media en la punción lumbar es de unos 160 mm de líquido cefalorraquídeo (LCR); casi siempre el LCR es normal o presenta una concentración de proteínas totales un poco alta [ $<1 \text{ g/L}$  ( $<100 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ )] y del recuento celular ( $<20/\mu\text{l}$ ).



**Figura 210-7** Frotis de gota gruesa de *Plasmodium vivax*. **A.** Trofozoítos. **B.** Esquizontes. **C.** Gametocitos. (Con autorización de *Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections*, 2nd ed, y permiso de la Organización Mundial de la Salud.)



**Figura 210-8** Frotis de gota gruesa de *Plasmodium ovale*. **A.** Trofozoítos. **B.** Esquizontes. **C.** Gametocitos. (Con autorización de *Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections*, 2nd ed, y permiso de la Organización Mundial de la Salud.)



**Figura 210-9** Frotis de gota gruesa de *Plasmodium malariae*. **A.** Trofozoítos. **B.** Esquizontes. **C.** Gametocitos. (Con autorización de *Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections*, 2nd ed, y permiso de la Organización Mundial de la Salud.)

**CUADRO 210-5** Métodos para el diagnóstico del paludismo<sup>a</sup>

Método	Técnica	Ventajas	Desventajas
Método de gota gruesa <sup>b</sup>	El espesor de la capa de sangre debe ser desigual, pero lo suficientemente fino para que a través de dicha capa se puedan "mirar las manecillas del reloj". Se utilizarán coloraciones de Giemsa, Field, u otro tipo de tinción de Romanowsky, para teñir la sangre ya seca, sin fijar. Se hará un recuento del número de parásitos asexuales por 200 leucocitos (o por 500 si su número no es muy grande). Los gametocitos se cuentan por separado. <sup>c</sup>	Método sensible (0.001% de parasitemia); muestra especificidad de especie y no es caro	Los operadores necesitan tener experiencia (los artefactos pueden ser interpretados en forma errónea como parasitemia de bajo nivel); subestima el número real de parásitos
Método de gota fina <sup>d</sup>	Se utilizarán colorantes de Giemsa, Field, u otro tipo de tinción de Romanowsky, en un frotis fijo. Se contará el número de eritrocitos que contengan parásitos asexuales, por 1 000 eritrocitos. En el paludismo grave se identificará la etapa de desarrollo del parásito y se hará un recuento de los neutrófilos que contienen pigmento palúdico. <sup>e</sup> Se hará un recuento por separado de los gametocitos. <sup>c</sup>	Método rápido; muestra especificidad de especie; no es caro; en el paludismo grave aporta información pronóstica <sup>e</sup>	Método no sensible (parasitemia menor de 0.05%); distribución desigual de <i>P. vivax</i> , porque los eritrocitos agrandados infectados se concentran en el borde principal
Método PfHRP2 con tira colorimétrica o tarjeta	El operador coloca una gota de sangre en la tira o la tarjeta para después sumergirla en soluciones de lavado. El anticuerpo monoclonal capta el antígeno del parásito y deja una banda de color que puede interpretarse de manera adecuada.	Método muy completo y más o menos económico; rápido; sensibilidad similar o un poco menor que la de los frotis gruesos (alrededor de 0.001% de parasitemia)	Método que detecta sólo <i>Plasmodium falciparum</i> ; sigue siendo positivo semanas después de la infección, <sup>f</sup> no cuantifica la parasitemia por <i>P. falciparum</i>
Método para medir LDH de <i>Plasmodium</i> por tarjeta o tira colorimétrica	El operador coloca una gota de sangre en la tira o la tarjeta, para después sumergirla en soluciones de lavado. Los anticuerpos monoclonales captan el antígeno de los parásitos y así surgen bandas de color que pueden interpretarse. Una banda muestra especificidad de género (todos los paludismos), en tanto que la otra es específica de <i>P. falciparum</i> .	Método rápido; su sensibilidad es semejante a la de los frotis de gota gruesa o un poco menor (parasitemia alrededor de 0.001%)	Preparación un poco más difícil que los métodos PfHRP2; a veces no detecta parasitemia poco intensa por <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> y <i>P. malariae</i> ; tampoco cuantifica la parasitemia por <i>P. falciparum</i>
Métodos de concentración en microtubo con tinción a base de naranja de acridina	El operador reúne la sangre en un tubo especializado que contiene naranja de acridina, anticoagulante y un flotador. Después de la centrifugación, que concentra los parásitos alrededor del flotador, se observan con microscopio por fluorescencia.	Sensibilidad semejante o mayor que la de la gota gruesa (parasitemia alrededor de 0.001%), es ideal para el estudio y la lectura rápida de gran número de muestras	Método que no diferencia la especie del plasmodio ni la cuantifica; requiere el uso de microscopio por fluorescencia

<sup>a</sup> Es imposible diagnosticar por valoración clínica con certeza el paludismo, pero se emprenderá su tratamiento sobre bases clínicas y es posible que tarden en llegar los datos confirmatorios del laboratorio. En áreas del mundo en que es endémico el paludismo y grande su transmisión, es frecuente la parasitemia asintomática de bajo nivel en personas por lo demás sanas. Por todo lo comentado es posible que el paludismo no sea la causa de una fiebre, aunque en tal contexto, *sí* indica que tal enfermedad es la causa si se identifican >10 000 parásitos/μl (parasitemia aproximada de 0.2%). La medición de anticuerpos y la reacción en cadena de la polimerasa no son útiles en el diagnóstico del paludismo, salvo que esta última se utiliza cada vez más para identificar el genotipo y la especie en caso de infecciones mixtas.

<sup>b</sup> Parásitos asexuales/200 leucocitos × 40 = número de parásitos/μl (se supone que el número de leucocitos es de 8 000/μl). Consúltense las figuras 210-6 a 210-9.

<sup>c</sup> La gametocitemia puede persistir días o semanas después de que han desaparecido los parásitos asexuales. La gametocitemia sin parasitemia asexual no denota infección activa.

<sup>d</sup> Eritrocitos parasitados (%) × valor hematócrito × 1 256 = número de parásitos/μl. Consúltense las figuras 210-4 y 210-5.

<sup>e</sup> La presencia de más de 100 000 parásitos/μl (alrededor de 2%) conlleva un mayor peligro de que exista paludismo grave, pero algunos pacientes con dicha forma intensa tienen recuentos menores de parásitos. Con cualquier nivel de parasitemia, la detección de más de 50% de parásitos con forma de pequeños anillos (anchura del citoplasma menor de la mitad de la anchura del núcleo) conlleva un pronóstico relativamente satisfactorio. La presencia de pigmento visible en más de 20% de los parásitos o en más de 5% de los polimorfonucleares (que denota esquizogonia reciente masiva) conlleva el peor pronóstico.

<sup>f</sup> La persistencia de PfHRP2 constituye una desventaja en regiones en las que la transmisión es alta, pues muchas personas asintomáticas tienen positividad en las pruebas; sin embargo, puede utilizarse con ventaja en el diagnóstico en zonas de poca transmisión cuando el enfermo recibió tratamiento desconocido (el cual en áreas endémicas suele consistir en antipalúdicos). La positividad de la prueba PfHRP2 denota que la enfermedad es paludismo por *P. falciparum*, incluso si no se detectan parásitos en el frotis de sangre.

**Abreviaturas:** LDH, lactato deshidrogenasa (*lactate dehydrogenase*); PfHRP2, proteína 2 rica en histidina de *P. falciparum*.

## TRATAMIENTO Paludismo

(Cuadro 210-6.) Cuando un paciente que reside o procede de una zona palúdica tiene fiebre, es indispensable preparar y estudiar un frotis de sangre de gota gruesa y fina para confirmar el diagnóstico e identificar la especie del parásito (figs. 210-4 a 210-9). Los frotis sanguíneos deben repetirse al menos cada 12 a 24 h durante dos días si los primeros resultan negativos y hay una fuerte sospecha de paludismo. Otra posibilidad consiste en practicar una prueba de detección rápida de antígeno con tarjeta o tira colorimétrica. Los individuos con paludismo grave o los que no pueden ingerir fármacos deben recibir antipalúdicos por vía parenteral. Si existe alguna duda en cuanto al estado de resistencia del microorganismo infectante, habrá que calificarlo como resistente. Se pueden realizar

pruebas para valorar la susceptibilidad a antipalúdicos, pero rara vez se practican, poseen escaso valor predictivo en un caso individual y generan resultados demasiado lentos como para influir en la selección del tratamiento. Hay varios fármacos que se pueden administrar por vía oral y la elección del más adecuado depende de la supuesta sensibilidad del parásito infeccioso. Pese a los datos recientes de *P. vivax* resistente a cloroquina (en partes de Indonesia, Oceanía, las regiones oriental y sur de Asia, Centroamérica y Sudamérica), este fármaco es el tratamiento preferido para los paludismos benignos en los seres humanos (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*), excepto en Indonesia y en Papúa-Nueva Guinea, donde hay altos niveles de resistencia.

El tratamiento del paludismo por *P. falciparum* ha cambiado en forma notable en años recientes. En áreas endémicas, la Organización

## CUADRO 210-6 Regímenes para el tratamiento del paludismo

Tipo de enfermedad o tratamiento	Régimen
<b>Paludismo no complicado</b>	
Cepas conocidas de <i>Plasmodium vivax</i> , <i>P. malariae</i> , <i>P. ovale</i> , <i>P. knowlesi</i> , <i>P. falciparum</i> <sup>a</sup> sensibles a la cloroquina	Cloroquina (10 mg de base/kg seguido de 5 mg/kg a las 12, 24 y 36 h o por 10 mg/kg a las 24 h y 5 mg/kg a las 48 h) o Amodiaquina (10-12 mg de base/kg una vez al día por 3 días)
Tratamiento radical para la infección por <i>P. vivax</i> o <i>P. ovale</i>	Además de la cloroquina o la amodiaquina como se menciona antes, primaquina (0.5 mg de base/kg una vez al día) la cual debe administrarse durante 14 días para prevenir las recaídas. En casos de deficiencia leve de G6PD, 0.75 mg de base/kg una vez por semana durante 6 a 8 semanas. No debe administrarse primaquina en casos de deficiencia grave de G6PD
Paludismo por <i>P. falciparum</i> sensible <sup>b</sup>	Artesunato <sup>c</sup> (4 mg/kg una vez al día por 3 días) más sulfadoxina (25 mg/kg) más pirimetamina (1.25 mg/kg) en dosis única, o Artesunato <sup>c</sup> (4 mg/kg una vez al día por 3 días) más amodiaquina (10 mg de base/kg una vez al día por 3 días) <sup>d</sup>
Paludismo por <i>P. falciparum</i> resistente a múltiples fármacos	Artemeter-lumefantrina <sup>c</sup> (1.5/9 mg/kg cada 12 h por 3 días con los alimentos) o Artesunato <sup>c</sup> (4 mg/kg una vez al día por 3 días) más Mefloquina (25 mg de base/kg, ya sean 8 mg/kg una vez al día por 3 días o 15 mg/kg en el segundo día y después 10 mg/kg en el tercer día) <sup>d</sup>
Tratamiento de segunda línea/tratamiento de paludismo importado	Artesunato <sup>c</sup> (2 mg/kg una vez al día por 7 días) o quinina (10 mg de sal/kg c/8 h por 7 días) más 1 de los siguientes 3 fármacos: 1. Tetraciclina <sup>e</sup> (4 mg/kg cada 6 h por 7 días) 2. Doxiciclina <sup>e</sup> (3 mg/kg una vez al día por 7 días) 3. Clindamicina (10 mg/kg cada 12 h por 7 días) o Atovuona-proguanilo (20/8 mg/kg una vez al día por 3 días con los alimentos)
<b>Paludismo grave por <i>P. falciparum</i><sup>f</sup></b>	
	Artesunato <sup>c</sup> (2.4 mg/kg IV seguido de 2.4 mg/kg a las 12 y 24 h y después una vez al día si es necesario) <sup>g</sup> o si no está disponible, uno de los siguientes: Artemeter <sup>c</sup> (3.2 mg/kg por vía intramuscular seguido de 1.6 mg/kg una vez al día) o Diclorhidrato de quinina (20 mg de sal/kg <sup>h</sup> administrados en el transcurso de 4 h, seguidos de 10 mg de sal/kg administrados en goteo durante 2-8 h cada 8 h <sup>i</sup> ) o Quinidina (10 mg de base/kg <sup>h</sup> administrados en 1-2 h, seguidos de 1.2 mg de base/kg/h <sup>i</sup> con vigilancia electrocardiográfica)

<sup>a</sup> Muy pocas regiones tienen hoy en día paludismo sensible a cloroquina (fig. 210-2).

<sup>b</sup> En zonas donde se sabe que el fármaco que acompaña al artesunato es eficaz.

<sup>c</sup> En algunos países de clima templado no se obtienen fácilmente los derivados de artemisinina.

<sup>d</sup> Se cuenta con combinaciones a base de dosis fijas combinadas. La Organización Mundial de la Salud recomienda regímenes de combinación con artemisinina como terapia de primera línea contra el paludismo de tipo falciparum en todos los países tropicales y recomienda usar combinaciones a base de dosis fijas.

<sup>e</sup> No se administrarán tetraciclina ni doxiciclina a embarazadas o a niños <8 años de vida.

<sup>f</sup> Se emprenderá el tratamiento oral tan pronto el paciente se recupere en grado suficiente para ingerir líquidos.

<sup>g</sup> Si se dispone del artesunato, será el fármaco más indicado. Los datos de grandes estudios hechos en el sureste de Asia indicaron una cifra de mortalidad 35% menor que con la quinina, y estudios a muy grande escala en África señalaron una disminución de 22.5% en las cifras de mortalidad, en comparación con la quinina.

<sup>h</sup> No debe administrarse una dosis de carga si se administraron dosis terapéuticas de quinina o quinidina en las 24 h anteriores. Algunos autores recomiendan dosis más bajas de quinidina.

<sup>i</sup> La administración en goteo continuo puede realizarse en solución salina al 0.9% y en soluciones glucosadas al 5 o 10%. La velocidad de administración para la quinina y la quinidina debe controlarse con precisión.

**Abreviatura:** G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Mundial de la Salud recomienda las combinaciones con artemisinina como tratamiento de primera línea para el paludismo no complicado por *P. falciparum*. Éstos son fármacos fiables, de acción rápida que pocas veces están a la venta en países de clima templado, en donde los medicamentos recomendados son sólo los registrados. En algunos países asiáticos y africanos se comercializan medicamentos

falsos o de mala calidad, incluidos los antipalúdicos; por lo tanto, es indispensable poner atención especial al fármaco adquirido, en particular cuando el paciente no responde en la forma esperada. En el [cuadro 210-7](#) se muestran las características de los medicamentos antipalúdicos.



CUADRO 210-7 Propiedades de los antipalúdicos

Fármacos	Propiedades farmacocinéticas	Actividad antipalúdica	Efectos tóxicos menores	Efectos tóxicos importantes
Quinina, quinidina	Absorción satisfactoria después de ingerida y de aplicada por vía IM (quinina); disminución de $Cl$ y $V_d$ , pero en el paludismo se incrementa la unión a proteínas plasmáticas (90%) (sobre todo a la glucoproteína ácida $\approx 1$ ); semivida de quinina: 16 h en palúdicos; 11 h en personas sanas; semivida de quinidina: 13 h en palúdicos y 8 h en personas sanas	Actúa de manera predominante en la etapa de trofozoito en sangre; destruye gametocitos de <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> y <i>P. malariae</i> (pero no de <i>P. falciparum</i> ); no actúa sobre el parásito en sus etapas hepáticas	<b>Frecuentes:</b> "Cinconismo": acúfenos, pérdida de la audición de sonidos altos, náusea, vómito, disforia, hipotensión postural; prolongación del intervalo QT <sub>c</sub> en el ECG (en el caso de la quinina por lo general es menor de 10%, pero en el de la quinidina puede llegar a 25%) <b>Poco frecuentes:</b> Diarrea, alteraciones visuales, erupciones <b>Nota:</b> Producto muy amargo	<b>Frecuentes:</b> Hipoglucemia <b>Poco frecuentes:</b> Hipotensión, ceguera, sordera, arritmias cardíacas, trombocitopenia, hemólisis, síndrome hemolítico urémico, vasculitis, hepatitis colestásica, parálisis neuromuscular <b>Nota:</b> La quinidina es más cardiotóxica
Cloroquina	Absorción satisfactoria después de ingestión; absorción muy rápida por vías IM y SC; farmacocinética compleja; $Cl$ y $V_d$ enormes (no modificada por paludismo); perfil de concentración en sangre regido por proceso de distribución en el paludismo; semivida: uno a dos meses	Igual que la quinina, pero actúa un poco más temprano en el ciclo asexual	<b>Frecuentes:</b> Náusea, disforia, prurito en personas de piel oscura, hipotensión postural <b>Poco frecuentes:</b> Dificultades en la acomodación visual, queratopatía, erupciones <b>Nota:</b> Sabor amargo, y producto bien tolerado	<b>Agudos:</b> Choque por hipotensión (después de uso de vía parenteral); arritmias, reacciones neuropsiquiátricas <b>Crónicos:</b> Retinopatía (dosis acumulativa, >100 g); miopatía de sistema locomotor y corazón
Piperaquina	Absorción adecuada después de ingerida, intensificada por las grasas; farmacocinética similar a la de la cloroquina; semivida de 21 a 28 días	Igual que la cloroquina pero conserva su actividad contra <i>P. falciparum</i> resistente a múltiples fármacos	Dolor epigástrico, diarrea, prolongación pequeña de QT <sub>c</sub> en el ECG	No se han identificado
Amodiaquina	Absorción satisfactoria después de ingerida; es transformada en gran medida a la desetilamodiaquina, metabolito activo	Igual que la cloroquina	Náusea (sabe mejor que la cloroquina)	Agranulocitosis; hepatitis más bien con el uso profiláctico; es importante no usarla junto con el efavirenz
Primaquina	Absorción completa después de ingerida; se desconoce que tenga un metabolito activo; semivida, 7 h	Curación radical; erradica las formas hepáticas de <i>P. vivax</i> y <i>P. ovale</i> ; destruye todas las fases de gametocito de <i>P. falciparum</i>	Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, hemólisis y metahe-moglobinemia	Hemólisis masiva en sujetos con deficiencia grave de G6PD
Mefloquina	Absorción adecuada después de ingerida; no existe presentación parenteral; semivida: 14-20 días (lapso menor en palúdicos)	Igual que la quinina	Náusea, inquietud, disforia, confusión, insomnio, pesadillas, sensación de disociación	Reacciones neuropsiquiátricas, convulsiones, encefalopatía
Halofantrina <sup>b</sup>	Absorción muy variable que depende de la ingestión de grasas; semivida: 1 a 3 días (metabolito desbutilo activo, semivida: 3 a 7 días)	Igual que la quinina	Diarrea	Alteraciones en la conducción cardíaca; bloqueo aurículoventricular; prolongación del intervalo QT <sub>c</sub> en el ECG; taquiarritmias ventriculares potencialmente letales
Lumefantrina	Absorción muy variable que depende de la ingestión de grasas; semivida: 3 a 4 días	Igual que la quinina	No se ha identificado efecto alguno	No se ha identificado efecto alguno
Artemisinina y derivados (artemeter, artesunato)	Absorción satisfactoria después de ingeridos; absorción lenta y variable del artemeter por vía IM; el artesunato y el artemeter son biotransformados en dihidroartemisina, el metabolito activo; todos los fármacos son eliminados con mucha rapidez; semivida: <1 h	Especificidad más amplia respecto de las etapas, y acción más rápida que otros fármacos; no actúa en los plasmodios en su etapa hepática; destruye todos los gametocitos de <i>P. falciparum</i> , salvo los totalmente maduros	Disminución del recuento de reticulocitos (pero no anemia)	Anafilaxis, urticaria, fiebre
Pirimetamina	Absorción satisfactoria después de ingerida; absorción variable después de usar vía IM; semivida: 4 días	Actúa en los plasmodios en sus etapas hemáticas, sobre todo en las formas maduras; es un profiláctico causal	Producto bien tolerado	Anemia megaloblástica, pancitopenia, infiltración pulmonar
Proguanilo (cloroguanida)	Absorción satisfactoria después de ingerido; se biotransforma en el metabolito activo cicloguanilo; semivida: 16 h; el uso de anticonceptivos orales y el embarazo disminuyen su biotransformación	Profiláctico causal; no se le utiliza como fármaco único en el tratamiento	Producto bien tolerado: úlceras bucales y, en raras ocasiones, alopecia	Anemia megaloblástica en la insuficiencia renal

**CUADRO 210-7** Propiedades de los antipalúdicos (*Continuación*)

Fármacos	Propiedades farmacocinéticas	Actividad antipalúdica	Efectos tóxicos menores	Efectos tóxicos importantes
Atovacuona	Absorción variable que depende de la ingestión de grasas; $t_{1/2}$ : 30-70 h	Actúa en la etapa hemática de trofozoítos	No se ha identificado efecto alguno	No se ha identificado efecto alguno
Tetraciclina, doxiciclina <sup>a</sup>	Absorción excelente: <i>semivida</i> : 8 h para tetraciclina y 18 h para doxiciclina	Actividad antipalúdica débil; no deben usarse solas en el tratamiento	Intolerancia gastrointestinal, depósito en huesos y dientes en crecimiento; fotosensibilidad, moniliasis, hipertensión intracraneal benigna	Insuficiencia renal en pacientes con función deficiente de los riñones (tetraciclina)

<sup>a</sup> La tetraciclina y la doxiciclina no deben administrarse a embarazadas o niños menores de ocho años de edad.

<sup>b</sup> La halofantrina no deben tomarla los enfermos que tienen intervalos QT<sub>c</sub> largos en el ECG o alteraciones conocidas en la conducción cardíaca o que están tomando fármacos que pueden afectar la repolarización ventricular, como quinidina, quinina, mefloquina, cloroquina, neurolepticos, antiarrítmicos, antidepressivos tricíclicos, terfenidina o astemizol.

**Abreviaturas:** Cl, eliminación sistémica (*systemic clearance*); ECG, electrocardiograma; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; V<sub>d</sub>, volumen de distribución total evidente.

**PALUDISMO GRAVE** En estudios grandes realizados en Asia se ha demostrado que un derivado hidrosoluble de la artemisinina, el artesunato, reduce las tasas de mortalidad en casos graves de paludismo por *P. falciparum*: 35% en comparación con las tasas obtenidas con quinina. En fecha reciente, los datos del estudio de mayor magnitud hecho en el paludismo grave indicaron que el artesunato parenteral disminuía la cifra de mortalidad en niños africanos, 22.5%, en comparación con la obtenida con quinina. Por tal razón, el fármaco mencionado se ha vuelto el medicamento más indicado para todos los enfermos de paludismo grave, alrededor del mundo. El artesunato se administra por vía intravenosa, pero también puede administrarse en forma de inyección intramuscular. Artemeter y el fármaco muy emparentado artemotilo son preparaciones oleosas que se administran por vía intramuscular, se absorben en forma irregular y no proporcionan los mismos beneficios que el artesunato. Se ha elaborado una preparación rectal para el tratamiento extrahospitalario de individuos de las regiones rurales de los trópicos que no pueden tomar medicamentos orales. La administración del artesunato por vía rectal, antes de referir al paciente, disminuye el riesgo de mortalidad en niños en muy grave estado en comunidades sin acceso al tratamiento parenteral inmediato. La artemisinina es más segura que la quinina y mucho más segura que la quinidina, pero sólo se dispone de una preparación en Estados Unidos. La FDA aprobó en fechas recientes el artesunato IV para urgencias en casos de paludismo grave, a través del departamento de servicios farmacológicos de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC); véase al final del capítulo la información para establecer contacto. El gluconato de quinidina es un antiarrítmico tan eficaz como la quinina y por ser más fácil adquirirlo ha sustituido a la quinina en el tratamiento del paludismo en Estados Unidos. La administración de quinidina debe vigilarse de manera estricta para evitar arritmias e hipotensión. Las concentraciones plasmáticas totales >8 µg/ml, un intervalo QT<sub>c</sub> >0.6 s o el ensanchamiento del complejo QRS de más de 25% de las cifras iniciales son indicación para reducir la velocidad de administración. Si aparece arritmia o hipotensión que no responde a la administración de solución salina, debe interrumpirse el tratamiento con este fármaco. La quinina es más segura que la quinidina; no es necesario llevar a cabo vigilancia cardiovascular, excepto en individuos con cardiopatías.

El paludismo grave con *P. falciparum* es una urgencia médica que requiere atención de enfermería intensiva y un tratamiento muy cuidadoso. Hay que pesar al enfermo y, si permanece en coma, se debe colocar de costado o boca abajo. Es esencial la evaluación frecuente del estado del paciente. Estudios clínicos han demostrado que los fármacos complementarios como glucocorticoides en dosis altas, urea, heparina, dextrán, desferoxamina, anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral α o fenobarbital en dosis altas (20 mg/kg), no han sido eficaces o incluso han sido dañinos, por lo que no deben administrarse. En la insuficiencia renal aguda o la acidosis metabólica intensa habrá que comenzar el uso de la hemofiltración o la hemodiálisis lo más pronto posible.

El tratamiento antipalúdico debe iniciarse cuanto antes. El fármaco más indicado es el artesunato por vía IV o IM; su administración es

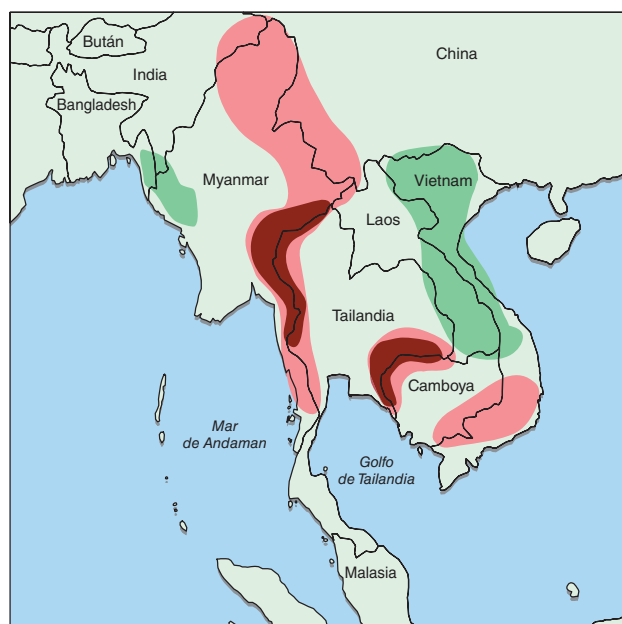
sencilla, inocua y es eficaz a breve plazo. Si no se dispone de dicho fármaco y se utilizan artemeter, quinina o quinidina, habrá que aplicar una dosis inicial para alcanzar con la mayor rapidez posible concentraciones terapéuticas. La quinina y la quinidina causan hipotensión nociva si se inyectan con rapidez; cuando se administran por vía intravenosa es indispensable hacerlo con mucho cuidado mediante el control de la velocidad de administración. Si no es posible aplicar este método, la quinina debe administrarse en forma de inyecciones intramusculares profundas en la cara anterior del muslo. No se sabe con certeza cuál es el intervalo terapéutico óptimo para la quinina y la quinidina en el paludismo grave, pero las concentraciones plasmáticas totales de 8 a 15 mg/L para la quinina y de 3.5 a 8 mg/L para la quinidina son eficaces y no provocan toxicidad grave. La depuración sistémica y el volumen de distribución evidente de estos alcaloides están muy reducidos y la unión a las proteínas plasmáticas está aumentada en el paludismo grave, por lo que las concentraciones sanguíneas que se alcanzan con una dosis son mayores de las esperadas. Si el paciente presenta una afección grave o insuficiencia renal aguda durante más de dos días, las dosis de mantenimiento se deben reducir en 30 a 50% con objeto de prevenir la acumulación tóxica del fármaco. Las dosis iniciales nunca se deben disminuir. Cuando se administra uno de los derivados de la artemisinina o cloroquina no es necesaria la reducción de la dosis, incluso en individuos con insuficiencia renal. La transfusión se debe considerar en los pacientes con afección grave, aunque todavía no se ha llegado a un acuerdo general sobre sus indicaciones precisas. Se ha recomendado que, si es seguro y factible, se valore la exsanguinotransfusión en enfermos con paludismo grave, pero no existen pruebas claras de que sea una medida beneficiosa. La participación de la profilaxis con anticonvulsivos en el paludismo cerebral sigue siendo incierta. Si no se cuenta con medidas para apoyo respiratorio, no se administrará la dosis inicial completa de fenobarbital (20 mg/kg) para evitar las convulsiones, porque puede originar paro respiratorio.

Si el paciente está inconsciente habrá que medir cada 4 a 6 h su glucemia. Todos los enfermos deben recibir en forma continua una solución glucosada en goteo endovenoso, y en circunstancias óptimas habrá que conservar las concentraciones sanguíneas de glucosa por arriba de 4 mmol/L. La hipoglucemia (<2.2 mmol/L o 40 mg/100 ml) debe ser tratada de modo inmediato con una solución glucosada en inyección intravenosa rápida (bolo). Cada 6 a 12 h habrá que medir el número de parásitos y el nivel hematocrito. La anemia aparece con rapidez; si el hematocrito disminuye por debajo de 20%, es necesario efectuar una transfusión lenta de sangre completa (de preferencia fresca) o bien concentrado de eritrocitos, prestando gran atención al estado circulatorio. La función renal se debe evaluar a diario. Los niños que tienen anemia intensa y una respiración acidótica suelen estar hipovolémicos; en esta situación está indicada la reanimación con cristaloides o con sangre. Es esencial llevar a cabo una valoración exacta. El control del equilibrio hídrico es difícil en el paludismo grave, sobre todo en los adultos, debido a la fina línea que separa la hidratación excesiva (con edema pulmonar) de la hidratación insuficiente (que contribuye a la insuficiencia renal). Tan pronto la persona

pueda ingerir líquidos, en vez del tratamiento parenteral se podrá utilizar esta vía de hidratación.

**PALUDISMO NO COMPLICADO** Las infecciones causadas por *P. vivax*, *P. knowlesi*, *P. malariae* y *P. ovale*, deben tratarse con cloroquina por vía oral (dosis total, 25 mg de base/kg). En gran parte de los trópicos se ha incrementado la distribución, frecuencia e intensidad de la infección por *P. falciparum* resistente a fármacos. Hoy en día se acepta que, para prevenir la resistencia, el paludismo por *P. falciparum* debe tratarse en áreas endémicas con combinaciones farmacológicas y no con un solo medicamento; este mismo principio se ha aplicado con buenos resultados para el tratamiento de la tuberculosis y de la infección por VIH/sida. Esta estrategia por combinación se basa en el uso simultáneo de dos fármacos o más, con diferentes mecanismos de acción. En la actualidad se recomienda como terapia de primera línea contra el paludismo de tipo falciparum en todas las zonas afectadas por la enfermedad, regímenes por combinación con artemisinina (ACT, *artemisinin combination treatment*). El componente de artemisinina suele ser un derivado de este fármaco (artesanato, artemeter o dihidroartemisinina), administrado durante tres días, y el otro fármaco por lo regular es un antipalúdico de acción más lenta al que sea sensible *P. falciparum*. En la actualidad la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda cinco regímenes ACT. En zonas en que predomina el paludismo por *P. falciparum* resistente a múltiples fármacos (zonas de Asia y América del Sur, incluidas las que tienen plasmidios resistentes a mefloquina; **fig. 210-10**) se utilizarán combinaciones de artemeter-lumefantrina, artesunato-mefloquina o dihidroartemisinina-piperacuina; con los regímenes mencionados se obtienen índices de curación >90%. En zonas con parásitos sensibles a fármacos, también se pueden utilizar las combinaciones comentadas u otras como artesunato-sulfadoxina-pirimetamina o artesunato-amodiaquina. También en forma general es muy eficaz la combinación de atovacuona-proguanilo, aunque pocas veces se usa en áreas endémicas, por su costo grande. Un hecho inquietante es la aparición de una cepa de *P. falciparum* resistente a artemisinina en el occidente de Camboya y su vecina Tailandia. Los parásitos que causan dichas infecciones son eliminados lentamente de la sangre, y el tiempo en que desaparecen típicamente es mayor de tres días.

Los regímenes ACT de tres días son tolerados satisfactoriamente, aunque la mefloquina origina vómito y mareo. Así como se recurre



**Figura 210-10** Resistencia a la mefloquina por parte de *Plasmodium falciparum* en el sureste asiático: resistencia de alto nivel (zona parda); resistencia de bajo nivel (zona roja) y sensibilidad a la mefloquina (índice de ineffectividad, <20%, zona verde). Respecto a las demás áreas no hay información suficiente.

a tratamientos de segunda línea contra la recidiva después de los de primera línea, se puede utilizar un régimen ACT diferente; otra posibilidad es un ciclo que dure siete días a base de artesunato o quinina, al que se agregarán tetraciclina, doxiciclina o clindamicina. La tetraciclina y la doxiciclina no pueden administrarse a embarazadas o niños <8 años. La quinina oral es muy amarga y produce quinínismo (cinconismo), que se manifiesta por acúfenos, sordera a tonos altos, náusea, vómito y disforia. Por ello, el paciente no cumple con los siete días indispensables de tratamiento con quinina.

Es necesario controlar la posible aparición de vómito durante 1 h después de la administración de cualquier fármaco antipalúdico. En caso de vómito, la dosis debe repetirse. El tratamiento sintomático con esponjas tibias y paracetamol reduce la fiebre y, por tanto, también disminuye la propensión del enfermo a vomitar los fármacos. Son frecuentes las reacciones menores del sistema nervioso central (náusea, mareo, trastornos del sueño). La incidencia de reacciones neuropsiquiátricas graves a la mefloquina es cercana a 1 por 1 000 en Asia, pero puede llegar a 1 por 200 entre los africanos y los blancos. Todas las quinolinas antipalúdicas (cloroquina, mefloquina y quinina) exacerbaban la hipotensión ortostática que acompaña al paludismo, y son mejor toleradas por los niños que por los adultos. Es necesaria la hospitalización y la evaluación cuidadosa de las mujeres embarazadas, los niños pequeños, los pacientes que no puedan tomar tratamiento por vía oral y las personas no inmunes (p. ej., los viajeros) en los que se sospecha paludismo. Cuando existen dudas acerca de la identidad de la especie palúdica infecciosa se debe administrar el tratamiento del paludismo por *P. falciparum*. Un solo frotis sanguíneo negativo no excluye el paludismo; es indispensable examinar frotis de gota gruesa de sangre cada uno o dos días para excluir el diagnóstico. En las personas no inmunes sometidas a tratamiento contra el paludismo se practicará diariamente recuento de parásitos hasta que no se les identifique en las extensiones de gota gruesa. Si el nivel de parasitemia no disminuye por debajo de 25% de la cifra de hospitalización en término de 48 h o si no desaparece la parasitemia a los siete días (y se tiene la seguridad de haber cumplido cabalmente el régimen medicamentoso), es posible que haya resistencia a medicamentos y habrá que cambiarlos.

Para erradicar las fases hepáticas persistentes y evitar la recidiva (tratamiento radical), se administrará primaquina (0.5 mg del producto base/kg de peso, que es la dosis del adulto) durante 14 días a personas con infecciones por *P. vivax* o *P. ovale*, después de que resultaron negativas las pruebas de laboratorio para identificar deficiencia de G6PD. Si se advierte que la persona tiene una variante leve de dicha deficiencia se podrá utilizar primaquina en dosis de 0.75 mg del producto base/kg de peso (45 mg como máximo), una vez por semana durante seis semanas. Es importante no administrar primaquina a las mujeres embarazadas que tienen paludismo por plasmidios vivax u ovale, pero deben recibir profilaxis supresora a base de cloroquina (5 mg de producto base/kg de peso por semana) hasta el parto, después del cual se emprenderá el tratamiento radical.

## COMPLICACIONES

**Insuficiencia renal aguda** Si a pesar de la rehidratación adecuada aumentan los niveles de BUN o de creatinina, habrá que reducir la administración de soluciones para evitar sobrecarga volumétrica. Al igual que con otras variantes de la insuficiencia renal hipercatabólica es mejor iniciar el tratamiento de reemplazo renal en la fase inicial (**cap. 279**). La hemofiltración y la hemodiálisis son más eficaces que la diálisis peritoneal y se acompañan de menor mortalidad. Algunos enfermos con disfunción renal tienen pequeños volúmenes de diuresis, suficientes para que se pueda controlar el equilibrio hídrico; dichos casos pueden ser tratados en forma conservadora, si no hay otras indicaciones para emprender diálisis. El funcionamiento renal suele mejorar en un lapso de días, pero se necesita el transcurso de semanas para que se produzca la recuperación completa.

**Edema pulmonar agudo (síndrome de dificultad respiratoria aguda)** Los pacientes deben ser colocados con la cabecera de la cama a 45° de elevación y recibir diuréticos intravenosos y oxígeno. La



presión de oclusión de la arteria pulmonar puede estar normal, lo que indica un aumento de la permeabilidad capilar pulmonar. Si las medidas inmediatas fracasan hay que instaurar en forma rápida la ventilación con presión positiva (cap. 235).

**Hipoglucemia** Se administra una inyección inicial lenta de glucosa a 50% (0.5 g/kg), seguida de un goteo de glucosa a 10% (0.10 g/kg/h). A continuación se debe controlar la glucemia a intervalos regulares, ya que la hipoglucemia recurrente es frecuente, en especial en los individuos que reciben quinina o quinidina. En los pacientes graves, la hipoglucemia a menudo se acompaña de acidosis metabólica (láctica) y plantea un mal pronóstico.

**Otras complicaciones** Los enfermos con hemorragia espontánea deben recibir sangre fresca, vitamina K, o ambas, por vía intravenosa. Las convulsiones se deben tratar con benzodiazepinas por vía intravenosa o rectal, y con soporte respiratorio en caso necesario. En todos los pacientes inconscientes y con convulsiones se debe descartar neumonía por aspiración, sobre todo en los casos con hiperventilación persistente. Es necesario administrar antimicrobianos por vía intravenosa y oxígeno; también son importantes las medidas de limpieza pulmonar. Es indispensable descartar hipoglucemia o septicemia por gramnegativos en cualquier paciente que esté recibiendo tratamiento antipalúdico y que sufra un deterioro súbito sin razón aparente. En zonas en que es endémico el paludismo y en la que es grande la proporción de niños con parasitemia, prácticamente es imposible diferenciar con certeza entre la enfermedad grave y la sepsis bacteriana. Se acepta cada vez más que los niños en cuestión deben recibir ambos antipalúdicos y antibióticos de amplio espectro, desde el inicio del tratamiento. Son particularmente frecuentes las salmonelosis no tifoídicas, y por tal razón se escogerán sobre bases empíricas los antibióticos que sean activos contra el microorganismo en cuestión. Habrá que considerar la posibilidad de administrar antibióticos en individuos muy graves de cualquier edad que no mejoren con los antipalúdicos.

## PROFILAXIS

En años recientes se han hecho notables progresos en la prevención, la erradicación y la investigación del paludismo. Se han descubierto y perfeccionado nuevos fármacos y está en fase de estudios de campo avanzada una vacuna candidata. En la actualidad se adquieren, para países con formas endémicas, fármacos muy eficaces, mosquiteros tratados con insecticida e insecticidas para rociar en aerosol viviendas, por parte del Fondo Global de Lucha Contra Sida, Tuberculosis y Paludismo; la Iniciativa Presidencial contra el Paludismo (Estados Unidos); UNICEF, y otras organizaciones. Instituciones como el *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*, el *Wellcome Trust*, la *Bill & Melinda Gates Foundation*, la OMS, la *Multilateral Initiative on Malaria*, el *Roll Back Malaria Partnership* y el *Global Health Council* entre otros, financian netamente investigaciones y medidas de erradicación del paludismo. Aún no es factible la erradicación del paludismo por la reproducción y distribución generalizada del mosquito *Anopheles*, por el gran número de personas infectadas, el uso continuo de antipalúdicos ineficaces y la falta de recursos materiales, infraestructura y programas de control. La política decidida y el compromiso para la erradicación definitiva del paludismo por parte de la *Gates Foundation* en 2007, secundada por Margaret Chan, Directora General de OMS, reavivó enormemente las iniciativas contra la enfermedad, en particular las orientadas a identificar y llevar a la práctica nuevas intervenciones y otros objetivos trascendentales. El paludismo se puede contener por medio del empleo juicioso de insecticidas que destruyan el mosquito vector; por el diagnóstico rápido, el tratamiento apropiado del paciente y en casos que sea eficaz y factible, la aplicación de un tratamiento preventivo intermitente o farmacoprofilaxis a grupos de alto riesgo como mujeres embarazadas, niños de corta edad y personas que viajan desde regiones no endémicas. Los investigadores en este terreno han redoblado sus intentos para obtener mayores conocimientos de las interacciones parásito-ser humano-mosquito y crear intervenciones de erradicación y prevención más eficaces. A pesar de la inversión enorme en los intentos de crear una vacuna antipalúdica y la eficacia de 30 a 60% de otra vacuna coadyuvante a base de una proteína obtenida por bioingeniería y orientada contra el

esporozoito en estudios limitados de campo, es posible que en el futuro cercano no se cuente para uso general con un producto de este tipo, de acción duradera, eficaz e inocua (cap. 122). Mientras la promesa de una o varias vacunas frente al paludismo permanezca en un horizonte lejano, las medidas de prevención y control seguirán basándose en las estrategias contra el vector y en el empleo de fármacos.

## ■ PROTECCIÓN PERSONAL CONTRA EL PALUDISMO

Las medidas sencillas para reducir la frecuencia de las picaduras del mosquito en regiones donde el paludismo es endémico son muy importantes. Estas medidas consisten en evitar la exposición al mosquito en sus horarios de máxima alimentación (por lo general en el crepúsculo y al alba) y durante la noche, así como en usar repelentes que contengan DEET del 10 al 35% (o si el DEET es impropio, picaridina al 7%), usar ropa apropiada, redes de cama impregnadas con insecticida u otros materiales. El uso extenso de mosquiteros tratados con piretroides de acción residual disminuye la incidencia de paludismo en zonas donde los vectores atacan a los seres humanos en estancias bajo techo durante la noche; en las zonas occidental y oriental de África se ha demostrado que tal medida disminuye la mortalidad.

## ■ QUIMIOPROFILAXIS

(Cuadro 210-8; [wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2010/chapter-2/malaria.aspx](http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2010/chapter-2/malaria.aspx)). Las recomendaciones para ese fin dependen del conocimiento de la sensibilidad de las especies de *Plasmodium* a los fármacos y de la posibilidad de adquirir la infección palúdica. Si no hay certeza se deberán administrar fármacos que sean eficaces contra *P. falciparum* resistente (atovacuna con proguanilo, doxiciclina o mefloquina). La quimioprofilaxis nunca es del todo segura, y siempre se debe considerar el paludismo en el diagnóstico diferencial de la fiebre en los individuos que han viajado a zonas endémicas, incluso si han estado tomando fármacos para la profilaxis antipalúdica.

Las mujeres embarazadas que viajan a regiones donde el paludismo es endémico deben ser advertidas de los posibles riesgos. Es indispensable aconsejar a todas las mujeres embarazadas en riesgo que viven en zonas endémicas que acudan a clínicas de atención prenatal en forma periódica. La mefloquina es el único fármaco recomendado para las mujeres embarazadas que viajarán a regiones con paludismo resistente a fármacos; este medicamento por lo general se considera seguro en el segundo o tercer trimestre del embarazo y los pocos datos sobre la exposición durante el primer trimestre son tranquilizadores. Se considera igualmente inocuos la cloroquina y el proguanilo. No se ha establecido la seguridad de otros fármacos como profilácticos del paludismo durante el embarazo. Se ha demostrado que la profilaxis antipalúdica reduce las tasas de mortalidad en niños con edades entre tres meses y cuatro años en regiones donde el paludismo es endémico; no obstante, no es una opción factible desde el punto de vista logístico o económico. La alternativa, administrar dosis intermitentes (tratamiento preventivo intermitente [IPT, *intermittent preventive treatment*]), es promisorio para usarse de manera más generalizada en lactantes, niños pequeños y mujeres embarazadas. Los hijos de madres no inmunes que nacen en zonas endémicas (por lo general exiliados que se trasladan a regiones donde el paludismo es endémico) deben recibir profilaxis desde el nacimiento.

Los viajeros deben comenzar a ingerir antipalúdicos como mínimo dos días a dos semanas antes de su partida, de tal forma que se detecten reacciones adversas y se alcancen concentraciones terapéuticas de los antipalúdicos en la sangre antes de la exposición (cuadro 210-8). La profilaxis antipalúdica debe continuarse cuatro semanas después de que la persona ha salido de la zona endémica, excepto si ha recibido atovacuna con proguanilo o primaquina; estos fármacos muestran actividad notable contra la fase hepática de la infección (profilaxis causal), y es posible interrumpir su uso una semana después de haber salido del área endémica. Si se sospecha que el viajero presenta paludismo en un país extranjero, constituye una prioridad absoluta que en la localidad se haga un diagnóstico fiable y un tratamiento antipalúdico certero. Puede pensarse en el tratamiento preventivo administrado por el propio paciente contra el paludismo con atovacuna-proguanilo (tres días consecutivos) u otro fármaco en circunstancias especiales; debe buscarse asesoría médica sobre dicho tratamiento antes de salir hacia regiones endémicas e iniciarlo lo antes posible después de que se presenta la enfermedad. Se hará todo intento para confirmar el diagnóstico, por medio de estudios parasitológicos.

CUADRO 210-8 Fármacos administrados en la profilaxis del paludismo

Fármaco	Modo de empleo	Dosificación en adultos	Dosis pediátrica	Comentarios
Atovacuona/proguanilo	Profilaxis en regiones con <i>Plasmodium falciparum</i> resistente a cloroquina o mefloquina	Una tableta para adulto por vía oral <sup>a</sup>	5-8 kg: media tableta pediátrica <sup>b</sup> una vez al día ≥8-10 kg: 3/4 tableta pediátrica por día ≥10-20 kg: una tableta pediátrica una vez al día ≥20-30 kg: 2 tabletas pediátricas una vez al día ≥30-40 kg: 3 tabletas pediátricas una vez al día ≥40 kg: una tableta para adulto al día	Se inicia 1 a 2 días antes del viaje a las regiones con paludismo. Se toma una vez al día a la misma hora mientras se permanece en las zonas con paludismo y hasta 7 días después de abandonar dichas áreas. La combinación atovacuona-proguanilo está contraindicada en personas con daño renal grave (tasa de depuración de creatinina <30 ml/min). No se recomienda para niños con pesos menores de 5 kg, embarazadas o que amamantan a niños con pesos inferiores a 5 kg. La combinación atovacuona-proguanilo debe tomarse con los alimentos o con lácteos.
Cloroquina, fosfato	Profilaxis sólo en regiones con <i>P. falciparum</i> <sup>c</sup> o <i>P. vivax</i> sensible a cloroquina	300 mg del compuesto base (500 mg de la sal) una vez por semana por vía oral	5 mg/kg de compuesto base (8.3 mg de sal/kg) por vía oral una vez a la semana hasta la dosis máxima para adulto de 300 mg de compuesto base	Se inicia una a dos semanas antes del viaje a las regiones con paludismo. Se toma una vez por semana en el mismo día de la semana mientras se permanece en la zona con paludismo y por cuatro semanas después de abandonar dichas regiones. El fosfato de cloroquina puede exacerbar la psoriasis.
Doxiciclina	Profilaxis en regiones con <i>P. falciparum</i> <sup>c</sup> resistente a cloroquina o mefloquina	100 mg por vía oral una vez al día	≥8 años de edad: 2 mg/kg hasta la dosis de adulto	Se inicia 1 a 2 días antes de viajar a las zonas con paludismo. Se toma a la misma hora del día mientras se permanece en las áreas con paludismo y durante 4 semanas después de abandonar dichas regiones. La doxiciclina está contraindicada en niños menores de 8 años de edad y en embarazadas.
Hidroxicloroquina, sulfato	Opción distinta de la cloroquina para la profilaxis primaria sólo en zonas con <i>P. falciparum</i> <sup>c</sup> o <i>P. vivax</i> sensible a la cloroquina	310 mg del compuesto base (400 mg de la sal) por vía oral una vez por semana	5 mg de compuesto base/kg (6.5 mg de sal/kg) por vía oral una vez por semana hasta la dosis máxima para adulto de 310 mg de compuesto base	Se inicia una a dos semanas antes del viaje a las regiones con paludismo. Se toma una vez por semana en el mismo día de la semana mientras se permanece en la región con paludismo y durante 4 semanas después de abandonar dicha zona. La hidroxicloroquina puede exacerbar la psoriasis.
Mefloquina	Profilaxis en zonas con <i>P. falciparum</i> resistente a cloroquina	228 mg del compuesto base (250 mg de la sal) una vez por semana por vía oral	≤9 kg: 4.6 mg de compuesto base/kg (5 mg de la sal/kg) por vía oral una vez por semana 10-19 kg: 1/4 tableta una vez por semana 20-30 kg: 1/2 tableta una vez por semana 31-45 kg: 3/4 tableta una vez por semana ≥46 kg: una tableta una vez por semana	Se inicia una a dos semanas antes del viaje a regiones con paludismo. Se toma una vez por semana en el mismo día de la semana mientras se permanece en la región con paludismo y durante 4 semanas después de abandonar dicha zona. La mefloquina está contraindicada en personas alérgicas al fármaco o a compuestos relacionados (p. ej., quinina y quinidina) y en personas con depresión activa o reciente, trastorno de ansiedad generalizado, psicosis, esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos importantes o convulsiones. Utilícese con precaución en individuos con trastornos psiquiátricos o antecedentes de depresión. No se recomienda la mefloquina para personas con anomalías en la conducción cardíaca.
Primaquina	Para prevención del paludismo en zonas en que priva principalmente <i>P. vivax</i>	30 mg del compuesto base (52.6 mg de la sal) por vía oral una vez al día	0.5 mg de compuesto base/kg (0.8 mg de sal/kg) por vía oral una vez al día hasta la dosis de adulto; debe administrarse con los alimentos	Se inicia 1 a 2 días antes de viajar a las regiones con paludismo. Se toma todos los días a la misma hora mientras se permanece en la región con paludismo y durante 7 días después de dejar dicha zona. La primaquina está contraindicada en personas con deficiencia de G6PD. También está contraindicada durante el embarazo y la lactancia a menos que se haya demostrado que el lactante tiene concentraciones normales de G6PD. Utilícese con el apoyo de un experto en el tratamiento del paludismo.
Primaquina	Utilizada para el tratamiento de supuestas recaídas (profilaxis terminal) para disminuir el riesgo de recaídas por <i>P. vivax</i> y <i>P. ovale</i>	30 mg del compuesto base (52.6 mg de la sal) por vía oral una vez al día por 14 días después de abandonar el área con paludismo	0.5 mg de compuesto base/kg (0.8 mg de sal/kg) hasta la dosis de adulto, por vía oral una vez al día por 14 días después de abandonar la región con paludismo	Este tratamiento está indicado para personas que tienen exposición prolongada a <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> , o ambos, y está contraindicado en individuos con deficiencia de G6PD y durante el embarazo y lactancia a menos que se demuestre que el lactante tiene concentraciones normales de G6PD.

<sup>a</sup> Una tableta para adulto contiene 250 mg de atovacuona y 100 mg de clorhidrato de proguanilo.<sup>b</sup> Una tableta pediátrica contiene 62.5 mg de atovacuona y 25 mg de clorhidrato de proguanilo.<sup>c</sup> Muy pocas regiones tienen paludismo sensible a cloroquina (fig. 210-2).Fuente: Tomado de CDC: <http://www.cdc.gov/travel/content/MalariaDrugsHC.aspx>

La combinación de atovacuona-proguanilo (3.75/1.5 mg/kg o 250/100 mg/día en dosis para adultos) es una preparación de dosis fijas de administración una vez al día y que se utiliza como profiláctico en niños y adultos, con menos efectos secundarios de tipo gastrointestinal en comparación con la combinación de cloroquina-proguanilo y menos efectos adversos sobre el sistema nervioso central en comparación con mefloquina. Es el propio proguanilo, más que el cicloguanilo (un metabolito con acción antifolato) el que actúa en forma sinérgica con la atovacuona. Esta combinación es eficaz contra todos los tipos de paludismo, como el producido por *P. falciparum* resistente a múltiples fármacos. La combinación de atovacuona-proguanilo se tolera mejor si se toma con alimentos o con leche para mejorar su absorción. Hay datos insuficientes respecto a la seguridad de este régimen terapéutico durante el embarazo.

La mefloquina (250 mg de la sal una vez por semana, dosis para adultos) se ha utilizado de manera generalizada para la profilaxis del paludismo porque suele ser eficaz contra el paludismo por *P. falciparum* resistente a múltiples fármacos y se tolera bastante bien. Se han achacado al fármaco episodios raros de psicosis y convulsiones, con dosis profilácticas; las reacciones en cuestión son más frecuentes cuando se utilizan dosis más elevadas. Entre las reacciones adversas frecuentes con las dosis profilácticas de mefloquina están náusea leve, mareo, confusión psíquica, alteración de los ciclos del sueño, ensoñaciones vívidas y malestar general. El fármaco está contraindicado para usar en viajeros con hipersensibilidad corroborada a la mefloquina o compuestos similares (como quinina o quinidina), o para personas con depresión activa o reciente, trastornos de ansiedad, psicosis, esquizofrenia, otros graves trastornos psiquiátricos o convulsiones; no es recomendable usar mefloquina para personas con anomalías de la conducción cardíaca.

La participación de la profilaxis con mefloquina en el embarazo sigue siendo incierta; en estudios efectuados en fecha reciente en África se ha observado que la profilaxis con mefloquina es eficaz e inocua durante el embarazo. Sin embargo, en un estudio realizado en Tailandia, el tratamiento del paludismo con mefloquina se asociaba a un mayor riesgo de nacimientos de niños muertos.

Una alternativa eficaz, en vez de atovacuona-proguanilo o mefloquina, es la administración de doxiciclina todos los días (100 mg/día, dosis del adulto). El fármaco suele ser bien tolerado, pero puede originar candidosis vulvovaginal, diarrea y fotosensibilidad, y no debe utilizarse en niños menores de ocho años ni en mujeres embarazadas.

Ya no se confía en la cloroquina para la prevención de infecciones por *P. falciparum* en casi todas las zonas, pero se le utiliza para evitar y combatir el paludismo causado por otras especies de *Plasmodium* de seres humanos y contra el paludismo por *P. falciparum* en países de América Central, al oeste y al norte del Canal de Panamá, países de la cuenca del Caribe y algunas naciones del cercano Oriente. En algunas zonas del oriente de Asia, en Oceanía y en América Central y del Sur se ha notificado la aparición de *P. vivax* resistente a cloroquina. El fármaco en cuestión por lo común es tolerado de modo satisfactorio, aunque algunas personas no pueden recibirlo porque les causa malestar general, cefalea, síntomas visuales (por queratopatía reversible), intolerancia gastrointestinal o prurito. Se considera que la cloroquina es inocua en mujeres embarazadas. Después de administrar dicho fármaco por más de cinco años puede surgir una retinopatía característica vinculada con las dosis, pero tal cuadro es raro con las cantidades usadas para profilaxis antipalúdica. También son excepcionales las reacciones idiosincrásicas o alérgicas. Las miopatías del aparato locomotor y del corazón constituyen problemas potenciales con el uso profiláctico durante largo tiempo, pero hay mayor posibilidad de que surjan con las dosis altas utilizadas en el tratamiento de la artritis reumatoide. Son poco frecuentes las reacciones neuropsiquiátricas y las erupciones de la piel. Si la amodiaquina, que es una aminoquinolina similar, se administra de manera continua, surge un riesgo alto de agranulocitosis (alrededor de una persona en 2 000) y de hepatotoxicidad (alrededor de una persona en 16 000) y no debe utilizarse con fines profilácticos.

La primaquina (dosis diaria para el adulto, 0.5 mg de producto base/kg de peso o 30 mg, junto con alimentos), que es una 8-aminoquinolina, ha sido segura y eficaz para evitar el paludismo de tipo falciparum o vivax farmacorresistente en adultos. Cabe considerar su uso en individuos que viajan a zonas en que hay cepas de *P. falciparum* farmacorresistentes en las que no hay otros fármacos recomendados, o en el caso de personas que no la toleran. El dolor abdominal y la hemólisis por oxi-

dantes (los principales efectos adversos) no son frecuentes en la medida de que la persona ingiera el fármaco junto con alimentos y que no se administre a individuos con deficiencia de G6PD, en quienes la hemólisis puede ser fatal. Es importante identificar la deficiencia de G6PD en los viajeros, y corroborar que sus niveles están dentro de límites normales, antes de administrar primaquina. El fármaco en cuestión tampoco se administrará a mujeres embarazadas o neonatos. Se piensa en la posibilidad de utilizar las 8-aminoquinolinas (primaquina, tafenoquina) en una sola dosis con ACT, para empleo extenso en regímenes terapéuticos en programas de eliminación del paludismo, por el efecto gametocida de tales fármacos en *P. falciparum*.

En épocas pasadas se administraban de manera generalizada los inhibidores de la reductasa de dihidrofolato, la pirimetamina y el proguanilo (cloroguanida), pero la aparición rápida de resistencia por parte de *P. falciparum* y *P. vivax* ha limitado su uso. En tanto que las quinolinas antipalúdicas como la cloroquina (a 4-aminoquinolina), actúan en la etapa eritrocítica del desarrollo del parásito, los inhibidores de la dihidrofolato reductasa también inhiben la proliferación preeritrocítica en el hígado (profilaxis causal) y el desarrollo dentro del mosquito (actividad esporontocida). El proguanilo es un producto seguro y bien tolerado, aunque en alrededor de 8% de las personas que lo consumen surgen úlceras orales; se le ha considerado seguro como profiláctico antipalúdico en el embarazo. No se recomienda el uso profiláctico de la combinación de pirimetamina y sulfadoxina porque ocasiona una incidencia inaceptable de efectos tóxicos graves, sobre todo dermatitis exfoliativa y otras erupciones, agranulocitosis, hepatitis y eosinofilia pulmonar (incidencia, 1:7 000; reacciones letales, 1:18 000). En algunos países se ha utilizado la combinación de pirimetamina y dapsona (0.2/1.5 mg/kg de peso semanalmente; 12.5/100 mg, dosis del adulto). El fármaco mencionado puede causar metahemoglobinemia y reacciones alérgicas y, en dosis mayores, agranulocitosis como un riesgo grave. En Estados Unidos no se distribuye la combinación de proguanilo y pirimetamina-dapsona.

Ante la propagación cada vez mayor y la gravedad de la resistencia de los plasmidios a los antipalúdicos (figs. 210-2 y 210-10) en Estados Unidos, los *Centers for Disease Control* recomiendan que al seleccionar un antipalúdico como profiláctico se tome en consideración el destino de su travesía, el tipo de viaje y fármacos corrientes y riesgos para la salud. En los departamentos de salud estatales o locales y en la línea telefónica directa sobre paludismo de los CDC (770-488-7788) o el *Emergency Operations Center* de los CDC (770-488-7100) puede obtenerse apoyo para evaluar las deficiencias de la profilaxis y para tratar la enfermedad.

## LECTURAS ADICIONALES

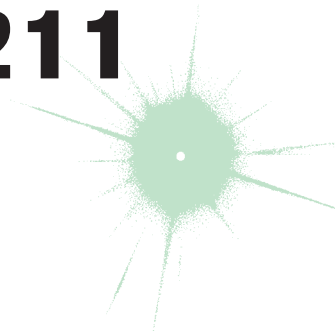
- BAIRD JK et al: Prevention and treatment of vivax malaria. *Curr Infect Dis Rep* 9:39, 2007
- BREMAN JG: Eradicating malaria. *Sci Prog* 92:1, 2009
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Treatment of malaria (guidelines for clinicians). Atlanta, Department of Health and Human Services, 2010; available online at [wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2010/chapter-2/malaria.aspx](http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2010/chapter-2/malaria.aspx)
- DONDORP A et al: Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): An open-label randomized trial. *Lancet* 376:1647, 2010 (erratum *Lancet* 377:126, 2011)
- GOMES MS et al: Pre-referral rectal artesunate to prevent death and disability in severe malaria: A placebo-controlled trial. *Lancet* 373:557, 2009
- WHITE NJ: How antimalarial drug resistance affects post-treatment prophylaxis. *Mal J* 7:9, 2008
- : The assessment of antimalarial drug efficacy. *Trends Parasitol* 18:865, 2002
- WORLD HEALTH ORGANIZATION: *Guidelines for the Treatment of Malaria*, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2010 ([who.int/malaria/publications/atoz/9789241547925/en/](http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241547925/en/))
- : Assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for the treatment of uncomplicated falciparum malaria. WHO/HTM/RBM/2003.50; available online at [www.who.int/malaria/publications/atoz/whohtmrbm200350/en/](http://www.who.int/malaria/publications/atoz/whohtmrbm200350/en/)



# CAPÍTULO 211

## Babesiosis

Edouard Vannier  
Jeffrey A. Gelfand



La babesiosis es una enfermedad infecciosa causada por parásitos del género *Babesia*, transmitidos por garrapatas. Los protozoarios mencionados son parásitos obligados de eritrocitos. Los reservorios naturales de *Babesia* son los animales salvajes y domésticos, y la transmisión a los humanos es accidental, situación que fue identificada apenas hace 50 años. La mayor parte de los casos se observa en Estados Unidos en donde la babesiosis ha alcanzado el estado de una enfermedad infecciosa de reciente aparición. En Europa y el resto del mundo se notifican casos esporádicos (véase “Consideraciones mundiales”, más adelante).

### ■ EPIDEMIOLOGÍA

#### Distribución geográfica

*Babesia microti*, parásito de roedores pequeños, es el agente causal de la babesiosis en la zona noreste de Estados Unidos. Entre las áreas fuertemente endémicas están las islas Nantucket, Martha's Vineyard, Block y Shelter, la zona oriental de Long Island, y la isla Fire. En tierra firme es enfermedad endémica en la zona sureste de Massachusetts, las costas de Rhode Island y Connecticut, centro de Nueva Jersey, Wisconsin y Minnesota. En la costa oeste, el agente etiológico es *Babesia duncani*, especie muy similar a la que se detecta en la vida salvaje. Uno de los primeros casos de infección por dicha especie fue notificado en el estado de Washington; después se identificaron en el norte de California otros casos más, y un caso se produjo por contacto en el centro de Oregon. También fueron notificados tres casos de babesiosis causados por microorganismos similares a *Babesia divergens* en los estados de Washington, Missouri y Kentucky, respectivamente.

#### Prevalencia

El número de casos de enfermedad por *B. microti* ha aumentado en forma sostenida en los últimos 10 años. En 2009 fueron notificados a los departamentos de salud pública más de 700 casos en estado endémico. La cifra de prevalencia de babesiosis causada por *B. microti* posiblemente es mayor que la calculada, porque las personas jóvenes y sanas en forma típica presentan un trastorno de poca intensidad que cede por sí solo y no buscan atención médica. Por tal razón, la seroprevalencia es mucho mayor que la prevalencia de la babesiosis clínica.

#### Mecanismos de transmisión

El factor primario para la transmisión de *B. microti* es la garrapata del ciervo *Ixodes scapularis* en su etapa de ninfa. La transmisión se produce de mayo a septiembre. El periodo de incubación es de una a seis semanas y 75% de los casos aparece por primera vez en junio y julio. No se conocen los vectores para la transmisión de *B. duncani* y microorganismos similares a *B. divergens*.

La babesiosis a veces se contagia por la transfusión de hemoderivados, en particular concentrados eritrocíticos (paquete globular), y más de 70 casos de éstos han sido causados por *B. microti*, y dos casos provocados por *B. duncani* se han transmitido por esta vía. El periodo de incubación dura una a nueve semanas y casi todos los casos aparecen en áreas endémicas en el otoño y el invierno. Algunos casos son diagnosticados en áreas no endémicas que han importado hemoderivados de áreas endémicas. De los 11 fallecimientos por babesiosis contagiada por transfusiones notificadas a la *Food and Drug Administration* en Estados Unidos desde 1998, 10 se produjeron desde 2005.

Tres casos de babesiosis congénita han sido atribuidos a *B. microti*; otros casos de babesiosis neonatal fueron adquiridos por transfusión de hemoderivados o picadura de garrapata.

### ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

#### Enfermedad leve por *B. microti*

En estos casos la persona presenta malestar general, fatiga y debilidad de comienzo gradual. La fiebre rebasa los 38°C, a veces llega a 40.6°C y se acompaña de alguna o varias de las manifestaciones siguientes: escalofríos, sudación, cefalea, mialgias, anorexia, tos seca, artralgias y náuseas. Entre las manifestaciones menos frecuentes están rigidez del cuello, disfagia, disnea, dolor abdominal y adelgazamiento. En la exploración física el signo sobresaliente es la fiebre. La aparición de *eritema crónico migratorio* sugiere borreliosis de Lyme intercurrente. Se han señalado equimosis y petequias. En ocasiones surgen esplenomegalia y hepatomegalia poco intensas. No se observa linfadenopatía. Raras veces se detectan ictericia, eritema faríngeo poco intenso, infartos retinianos y retinopatía con hemorragias en astilla.

#### Enfermedad grave por *B. microti*

La babesiosis grave se acompaña de niveles de parasitemia >4% y obliga a la hospitalización del paciente. Entre los factores de riesgo están tener más de 50 años, ser del género masculino, asplenia, VIH/sida, cánceres e inmunodepresión. En comparación con sujetos hospitalizados por otras enfermedades febriles, es más factible que las personas con babesiosis intensa señalen malestar general, mialgias o artralgias y disnea. En aproximadamente 40% de los pacientes hospitalizados surgen complicaciones. Entre los factores de peligro para dichas complicaciones están la anemia intensa (nivel de hemoglobina  $\leq 10$  g/100 ml) y parasitemia de gran magnitud (>10%). La complicación más común es el síndrome de dificultad respiratoria aguda. Otras complicaciones incluyen coagulación intravascular diseminada, insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia renal. Se han señalado casos de infarto y rotura de bazo. Elementos que anticipan en forma contundente resultados insatisfactorios (definidos por más de dos semanas de hospitalización, permanencia por más de dos días en una unidad de cuidados intensivos o muerte) son: ser del género masculino, niveles de fosfatasa alcalina >125 U/L y recuento de leucocitos  $>5 \times 10^9$ /L. El índice de letalidad es de 5% en todos los enfermos hospitalizados, pero es mucho mayor (20%) entre quienes tienen deficiencias inmunitarias.

#### Otras babesiosis

Los casos de infección por *B. duncani* varían de asintomáticos a letales. Sus manifestaciones clínicas son las señaladas en el caso de *B. microti*. Los tres pacientes cuyos casos fueron notificados como infección por microorganismos similares a *B. divergens* necesitaron hospitalización, y uno de ellos falleció.

### ■ DIAGNÓSTICO

Hay que pensar en la existencia de babesiosis como entidad diagnóstica en todo paciente que: 1) tiene como cuadro inicial síntomas similares al resfriado y que vivió o viajó recientemente a un área endémica o recibió sangre en transfusión o 2) presenta síntomas o se ha diagnosticado con borreliosis de Lyme o anaplasmosis granulocitotrópica humana.

La babesiosis se diagnostica por el estudio microscópico de frotis finos de sangre teñidos con Giemsa en los cuales las especies de *Babesia* tienen el aspecto de microorganismos redondos o piriformes. La forma anular es muy común y no tiene el depósito central pardusco (hemozoina) que es típico de los trofozoitos de *Plasmodium falciparum* (cap. e27). Otros signos definitorios son la ausencia de esquizontes y gametocitos y la aparición ocasional de tétradas (“cruces de Malta”), que son hallazgos patognomónicos de infección por *B. microti* o *B. duncani*, pero que también se observan en eritrocitos humanos infectados por microorganismos similares a *B. divergens*. Cuando los eritrocitos son parasitados (particularmente al comenzar el cuadro sintomático), para la identificación del parásito se necesitarán a veces múltiples frotis de sangre en el curso de varios días. Si se sospecha babesiosis pero no se identifica por microscopia el parásito se recomienda la amplificación del rRNA 18S de *Babesia* por medio de la reacción en cadena de polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*). Los estudios serológicos son útiles para confirmar el diagnóstico. En los *Centers for Disease Control and Prevention* se

puede obtener una prueba de anticuerpos fluorescentes indirectos para detección de *B. microti*. Los títulos de IgM  $\geq 1:64$  y de IgG  $\geq 1:1024$  denotan infección activa o reciente. En forma típica los títulos disminuyen en un lapso de seis a 12 meses. Los títulos de  $< 1:64$  sugieren desaparición completa; aquellos que siguen siendo positivos ( $\geq 1:64$ ) sugieren parasitemia persistente de nivel bajo. Los anticuerpos contra *B. microti* no reaccionan con *B. duncani* o microorganismos similares a *B. divergens*.

En forma típica los niveles de parasitemia varían de 1 a 20% en hospedadores con buena función inmunitaria, pero pueden llegar a 85% en sujetos asplénicos. La disminución de valores hematológicos como hematócrito, hemoglobina, haptoglobina y el incremento de las concentraciones de deshidrogenasa láctica son compatibles con anemia hemolítica. El recuento de reticulocitos aumenta y es muy frecuente la trombocitopenia. El recuento de leucocitos es normal o con mínima disminución. Se advierten cifras elevadas en las pruebas de función hepática (fosfatasa alcalina, aspartato y alanina aminotransferasas, bilirrubina). En el análisis de orina se detectan en ocasiones hemoglobinuria, urobilinógeno en exceso y proteinuria. Las concentraciones altas de nitrógeno ureico en sangre y de creatinina sérica denotan disfunción renal.

## TRATAMIENTO Babesiosis

(Consultese el cuadro 211-1.) Depende del contexto clínico si es necesario tratar la infección por *B. microti*. Los cuadros de infecciones asintomáticas no deben ser tratados, salvo que se detecten babesias en el frotis de sangre o por medio de PCR durante  $> 3$  meses. Las infecciones sintomáticas tampoco deben ser tratadas si no se detectan babesias a pesar de que los estudios serológicos sean positivos. Cuando se detectan babesias en sujetos sintomáticos habrá que emprender el tratamiento.

**ENFERMEDAD LEVE POR *B. MICROTI*** El régimen recomendado para tratar la enfermedad leve causada por *B. microti* es la ingestión de una combinación de atovacuona y azitromicina durante siete a

10 días. El segundo esquema por seguir es el de clindamicina más quinina. Los dos regímenes son igualmente eficaces pero los pacientes toleran mejor el primero (atovacuona y azitromicina). Se observará disminución de los síntomas en término de 48 h de emprender el tratamiento y deben desaparecer en término de tres meses. En el caso de pacientes con deficiencias inmunitarias se recomiendan dosis altas de azitromicina (600 a 1 000 mg/día). Se emprenderá la administración de antimicrobianos importantes si también se hace el diagnóstico de borreliosis de Lyme (cap. 173) o anaplasmosis granulocitotrófica humana (cap. 174), trastornos que hay que buscar e identificar siempre que se diagnostique infección por *Babesia microti*.

**ENFERMEDAD GRAVE POR *B. MICROTI*** El régimen recomendado para tratar la enfermedad grave causada por *B. microti* es la administración intravenosa de clindamicina, a la que se agrega quinina por vía oral, durante siete a 10 días. Esta última puede ser sustituida por quinidina intravenosa. En casos de parasitemia muy intensa ( $> 10\%$ ); anemia profunda (hemoglobina,  $\leq 10$  g/100 ml) o disfunción pulmonar, hepática o renal se puede recurrir a la exsanguinotransfusión eritrocítica parcial o completa. Es importante medir la parasitemia y el valor hematócrito todos los días o cada 48 h, hasta que cedan los síntomas y el nivel de parasitemia sea  $< 5\%$ .

No basta un solo ciclo de terapia con antimicrobianos estándar para erradicar los síntomas ni la parasitemia en sujetos con deficiencias inmunitarias causadas por esplenectomía, VIH/sida, cánceres o administración de inmunodepresores, incluido el rituximab (anti-CD20), contra linfomas de células B. En los pacientes de este grupo, hay mayor posibilidad de curación si el tratamiento se practica durante por lo menos seis semanas, que incluyen dos semanas después de que se dejan de observar los parásitos en el frotis de sangre. En personas inmunodeficientes con babesiosis recidivante es posible que el segundo ciclo a base de atovacuona y azitromicina no logre la curación, a pesar de  $> 28$  días de tratamiento ininterrumpido. En caso de enfermedad grave habrá que considerar la posibilidad de enfermedades intercurrentes como borreliosis de Lyme o anaplasmosis granulocitotrófica humana y habrá que pensar en el tratamiento empírico de ambas, hasta que se les descarte.

**CUADRO 211-1** Tratamiento de la babesiosis de seres humanos

Microorganismo	Gravedad	Adultos	Niños
<i>B. microti</i>	Leve <sup>a</sup>	Atovacuona (750 mg c/12 h por vía oral)	Atovacuona (20 mg/kg c/12 h por vía oral; máximo, 750 mg/dosis)
		<i>más</i>	<i>más</i>
	Grave <sup>a</sup>	Azitromicina (500-1 000 mg/día por vía oral el primer día y después 250 mg/día vía oral)	Azitromicina [10 mg/kg/día por vía oral en el día 1 (máximo 500 mg/dosis), para seguir con 5 mg/kg/día por vía oral (máximo, 250 mg/dosis)]
		Clindamicina (300-600 mg c/6 h IV o 600 mg c/8 h por vía oral)	Clindamicina (7 a 10 mg/kg c/6-8 h por vía IV o 7-10 mg/kg c/6-8 h por vía oral; máximo 600 mg/dosis)
	<i>más</i>	<i>más</i>	<i>más</i>
		Quinina (650 mg c/6-8 h por vía oral)	Quinina (8 mg/kg c/8 h por vía oral; máximo, 650 mg/dosis)
		<i>más</i>	<i>más</i>
		Considerar la posibilidad de exsanguinotransfusión eritrocítica	Considerar la posibilidad de exsanguinotransfusión eritrocítica
<i>B. divergens</i> <sup>b</sup>		Exsanguinotransfusión eritrocítica completa inmediata	Exsanguinotransfusión eritrocítica completa inmediata
		<i>más</i>	<i>más</i>
		Clindamicina (600 mg c/6-8 h por vía IV)	Clindamicina (7-10 mg/kg c/6-8 h por vía IV; máximo 600 mg/dosis)
	<i>más</i>	<i>más</i>	<i>más</i>
		Quinina (650 mg c/8 h por vía oral)	Quinina (8 mg/kg c/8 h por vía oral; máximo, 650 mg/dosis)

<sup>a</sup> El tratamiento dura siete a 10 días. En sujetos asplénicos y en individuos inmunodeficientes el tratamiento debe durar seis semanas, como mínimo, incluidas dos semanas después de que desaparecen los parásitos en un frotis de sangre.

<sup>b</sup> El tratamiento dura siete a 10 días, pero puede variar.

Si la combinación de clindamicina y quinina no elimina a *B. microti* o si es necesario interrumpir el uso de quinina, se han obtenido buenos resultados con otros regímenes, según señalamientos anecdóticos. Los regímenes empíricos mencionados han consistido en combinaciones de dos o tres fármacos como azitromicina más quinina y clindamicina más azitromicina agregadas a doxiciclina. En un sujeto con deficiencia inmunitaria se eliminó *B. microti* después de administrar cinco fármacos que incluyeron clindamicina, quinina, azitromicina, atovuona y la combinación de atovuona-proguanil.

**OTRAS BABESIOSIS** El régimen contra infecciones por *B. duncani* en forma típica comprende la administración IV de clindamicina (600 mg c/8 a 6 h o 1 200 mg c/12 h) más quinina por vía oral (600 a 650 mg c/8 h) durante siete a 10 días. Un caso de recidiva fue curado con clindamicina por vía IV (1 200 mg c/8 h) por 10 días. La enfermedad en un niño fue tratada satisfactoriamente con clindamicina por vía IV (40 mg/kg al día) más quinina oral (25 mg/kg/día) durante 15 días. En forma típica el régimen contra infecciones similares a *B. divergens* consiste en clindamicina por vía IV (600 mg c/8 a 6 h, 900 mg c/8 h o 1 200 mg c/12 h) más quinina o quinidina ingeridas (650 mg c/8 h).

## ■ PROFILAXIS

No se cuenta con vacuna alguna para empleo en humanos y tampoco es útil la profilaxis a base de antibióticos. Las personas que residen en áreas endémicas o que viajan a ellas, en particular las que están expuestas al riesgo de babesiosis grave deben usar ropas que cubran la mitad inferior del cuerpo; aplicar repelentes de garrapatas (como DEET) a las ropas, y limitar las actividades al aire libre, de mayo a septiembre. Después de las actividades recién al aire libre y de eliminar las garrapatas con pinzas habrá que hacer una revisión muy minuciosa de la piel. Se excluirá indefinidamente de la donación de sangre a toda persona con el antecedente de babesiosis sintomática o títulos positivos de anticuerpo contra ella.

## ■ CONSIDERACIONES MUNDIALES



### Europa

Se han atribuido, en promedio, unos 30 casos de babesiosis a *B. divergens*, patógeno de ganado bovino. Muchos casos se han observado en Francia, Irlanda y Gran Bretaña; casos esporádicos han sido notificados de Croacia (caso índice), España, Portugal y Suecia. Tres casos (en Italia, Austria y Alemania, respectivamente) fueron causados por *Babesia* EU1, parásito del corzo. Ambos parásitos fueron transmitidos por la garrapata de ovejas, *Ixodes ricinus*. El único caso publicado de infección por *B. microti* probablemente se transmitió por transfusión de un concentrado plaquetario contaminado.

La asplenia es un factor importante de riesgo de que surja infección sintomática por *B. divergens*. El periodo de incubación dura una a tres semanas y el comienzo de hemoglobinuria e ictericia es repentino. Otras manifestaciones incluyen fiebre persistente (>41°C), escalofríos intensos, sudación profusa, cefalea, mialgias y dolor lumbar y abdominal. A veces hay hepatomegalia leve. Sin tratamiento rápido se deteriora el estado del enfermo y surgen edema pulmonar e insuficiencia renal. En el pasado, muchos de los enfermos con casos graves fallecían. Desde que se combinaron la exsanguinotransfusión y la farmacoterapia han sido

raros los casos fatales. El índice global de letalidad sigue siendo de 40%, en promedio. Todos los pacientes infectados de *Babesia* EU1 eran asplénicos y su enfermedad varió desde leve a grave aunque ninguno falleció.

Las infecciones por *B. divergens* son fulminantes, razón por la cual el parásito se identifica de manera fácil en frotis de sangre. El nivel de parasitemia puede llegar a 80%. Los estudios serológicos no son útiles, porque los síntomas aparecen antes de que aumenten los niveles de anticuerpos. En la infección por *Babesia* EU1, el nivel de parasitemia varía de 1 a 30%. No se cuenta con estudios serológicos específicos de *Babesia* EU1, pero el suero de pacientes infectados por dicho microorganismo reacciona con el antígeno de *B. divergens*.

La babesiosis causada por *B. divergens* es una emergencia médica. El tratamiento recomendado es la exsanguinotransfusión completa inmediata y la administración endovenosa de clindamicina más quinina oral o quinidina por vía IV. En algunos casos se ha logrado la curación por la exsanguinotransfusión y monoterapia con clindamicina. Por la exsanguinotransfusión se introducen eritrocitos no infectados, pero la anemia puede persistir por >1 mes. En tales circunstancias se necesita una transfusión adicional. Un paciente con la forma leve de la enfermedad curó con pentamidina por vía IV más trimetoprim-sulfametoxazol oral. Las infecciones por *Babesia* EU1 han sido tratadas con clindamicina por vía IV u oral (600 mg c/8 h) sola o en combinación con quinina oral (650 mg c/8 h). Un paciente que terminó por no tolerar la quinina fue tratado con atovuona ingerible (750 mg c/8 h) al que se agregó azitromicina oral (500 mg/día).

## Resto del mundo

En las Islas Canarias se identificó un caso de infección por un microorganismo similar a *B. divergens* y se han notificado casos aislados en África del Sur, Mozambique, Egipto e India. También se han notificado dos casos de infección por un microorganismo similar a *B. microti* en Taiwán y otro en Japón. Un enfermo en Corea del Sur estuvo infectado por una especie de *Babesia* (KO1) afin a especies que afectan ovejas. Se han identificado infecciones asintomáticas en México (*B. bigemina*, *B. canis*) y en Colombia (*B. bigemina*, *B. bovis*). Un caso de infección por *B. microti* diagnosticado en Polonia, muy probablemente fue importado del Brasil.

## LECTURAS ADICIONALES

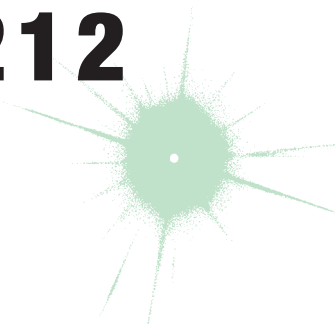
- GUBERNOT DM et al: Transfusion-transmitted babesiosis in the United States: Summary of a workshop. *Transfusion* 49:2759, 2009
- KRAUSE PJ et al: Persistent and relapsing babesiosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 46:370, 2008
- TONNETTI L et al: Transfusion-transmitted *Babesia microti* identified through hemovigilance. *Transfusion* 49:2557, 2009
- VANNIER E et al: Human babesiosis. *Infect Dis Clin North Am* 22:469, 2008
- WORMSER GP et al: Emergence of resistance to azithromycin-atovuona in immunocompromised patients with *Babesia microti* infection. *Clin Infect Dis* 50:381, 2010
- et al: The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 43:1089, 2006



# CAPÍTULO 212

## Leishmaniosis

Shyam Sundar



### DEFINICIÓN

La leishmaniosis comprende un grupo complejo de enfermedades causadas por protozoarios eucariotas unicelulares e intracelulares obligados del género *Leishmania* que dañan principalmente al sistema reticuloendotelial del hospedador. Las especies de *Leishmania* generan diversos síndromes clínicos que varían desde úlceras cutáneas de resolución espontánea hasta una enfermedad visceral fatal. Estos síndromes pertenecen a tres categorías extensas: leishmaniosis visceral (VL, *visceral leishmaniasis*), leishmaniosis cutánea (CL, *cutaneous leishmaniasis*) y leishmaniosis mucosa (ML, *mucosal leishmaniasis*).

### CAUSA Y CICLO VITAL

La leishmaniosis es causada por ~20 especies del género *Leishmania* del orden Kinetoplastida y pertenecientes a la familia Trypanosomatidae (cuadro 212-1). Muchas de las especies más importantes desde el punto de vista médico pertenecen a la subespecie *Viannia*. Estos microorganismos son transmitidos por mosquitos del género *Phlebotomus* en el Viejo Mundo (Asia, África y Europa) y el género *Lutzomyia* en el Nuevo Mundo (América). La transmisión puede ser antroponótica (es decir, el vector transmite la infección de seres humanos infectados a seres humanos sanos) o bien zoonótica (es decir, el vector transmite la infección de un reservorio animal al ser humano). En la región del Mediterráneo también se ha demostrado que existe transmisión entre seres humanos por medio de agujas infectadas entre los adictos a drogas intravenosas. La transmisión fetal intrauterina es rara.

Existen dos formas de *Leishmania*: el promastigote extracelular flagelado (longitud 10 a 20  $\mu\text{m}$ ) en el vector flebótomo y el amastigote intracelular no flagelado (longitud 2 a 4  $\mu\text{m}$ ; fig. 212-1) en el hospedador vertebrado, incluidos los seres humanos. Los promastigotes son inyectados por medio de la probóscide del flebótomo de sexo femenino en la piel del hospedador vertebrado. Los neutrófilos son las primeras células del hospedador en fagocitar promastigotes en el sitio de su inoculación. Los neutrófilos infectados sufren apoptosis liberando parásitos viables que son fagocitados por los macrófagos o bien las células apoptóticas mismas son fagocitadas por los macrófagos y las células dendríticas. Los parásitos se multiplican conforme los amastigotes dentro de los macrófagos provocan la rotura de la célula, invadiendo posteriormente a otros macrófagos. El mosquito adquiere amastigotes mientras se alimenta a partir del hospedador infectado y éstos se transforman en microorganismos flagelados dentro de la porción posterior del intestino medio y se multiplican por fisión binaria; a continuación los promastigotes emigran hacia la porción anterior del intestino medio e infectan a un hospedador nuevo cuando el mosquito se alimenta de nuevo.

### EPIDEMIOLOGÍA



La leishmaniosis se observa en 98 países (principalmente pobres) en regiones tropicales y templadas (fig. 212-2). Cada año se observan dos millones de casos, de los cuales 1 a 1.5 millones corresponden a CL (y sus variaciones) y 500 000 con VL. Más de 350 millones de personas tienen riesgo de padecerla y su prevalencia global es de 12 millones. Si bien la distribución de *Leishmania* está limitada por la distribución del vector flebótomo, la leishmaniosis humana va en aumento mundial.

### LEISHMANIOSIS VISCERAL

La VL (también conocida como *kala-azar*, término indio que significa “fiebre negra”) es producida por el complejo *L. donovani*, que compren-

de a *L. donovani* y *L. infantum* (este último llamado *L. chagasi* en el Nuevo Mundo); estas especies transmiten la enfermedad por antroponosis y zoonosis, respectivamente. India, Nepal, Bangladesh, Sudán y Brasil constituyen los cuatro focos más grandes de VL, abarcando 90% de los casos en el mundo; el más perjudicado es India. Se han notificado casos de VL zoonótica de todos los países de Medio Oriente, Pakistán y otros países de Asia occidental hasta China. Asimismo, existen focos endémicos en los estados independientes de la antigua Unión Soviética, principalmente Georgia y Azerbaiján. En el cuerno de África, Sudán, Etiopía, Kenia, Uganda y Somalia también se han notificado casos de VL. En Sudán se cree que los grandes brotes son antroponóticos, aunque también existe transmisión zoonótica. La VL es rara en África occidental y subsahariana.

La VL mediterránea es una enfermedad endémica causada por *L. infantum* que tiene un reservorio canino grande y se observaba principalmente en lactantes antes del advenimiento del VIH. En la región mediterránea de Europa, 70% de los casos de VL en adultos se acompañan de sida. La combinación es fatal por la repercusión de ambas infecciones juntas sobre el sistema inmunitario. Los que tienen mayor riesgo son los adictos a drogas intravenosas. Las demás variedades de inmunosupresión (p. ej., la que acompaña al trasplante de órganos) también predisponen a padecer VL. En América la VL por *L. infantum* es endémica desde México hasta Argentina, pero 90% de los casos en el Nuevo Mundo se observan en el norte de Brasil.

### Inmunopatogenia

La mayoría de las personas con infección por *L. donovani* o *L. infantum* genera una respuesta inmunitaria satisfactoria que contiene la infección y nunca manifiesta síntomas. Unas 48 h después de la inyección intradérmica de promastigotes muertos estos individuos exhiben hipersensibilidad tardía (DTH, *delayed-type hypersensitivity*) contra los antígenos de *Leishmania* en la prueba cutánea (también llamada prueba cutánea de Montenegro). Los resultados en modelos de ratones indican que la resistencia adquirida contra *Leishmania* depende de la producción de interleucina 12 (IL-12) en las células presentadoras de antígenos y la secreción ulterior de interferón (IFN) gamma, factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) alfa y otras citocinas proinflamatorias por medio del subgrupo de linfocitos T cooperadores 1 ( $T_H1$ ). La respuesta inmunitaria en los pacientes que padecen VL activa es compleja; además de que aumenta la producción de citocinas proinflamatorias y quimiocinas, estos individuos exhiben una concentración sérica elevada de IL-10 y mayor expresión de mRNA de IL-10 en el tejido dañado. Quizá la actividad principal que promueve la enfermedad de IL-10 en la VL es preparar a los macrófagos del hospedador para prolongar su supervivencia y crecimiento. La IL-10 puede anular la respuesta de los macrófagos a las señales de activación e inhibir la aniquilación de los amastigotes al reducir la producción de TNF- $\alpha$  y óxido nítrico. Asimismo, IL-10 suprime funciones múltiples de la presentación del antígeno en las células dendríticas y macrófagos. Los pacientes con este tipo de supresión carecen de una prueba cutánea de leishmanina positiva y los mononucleares de sangre periférica no responden a los antígenos de *Leishmania in vitro*. Esta enfermedad daña principalmente a los órganos del sistema reticuloendotelial y en algunas regiones se observa esplenomegalia, hepatomegalia y linfadenopatía excesivas. Las amígdalas y submucosa intestinal también se infiltran con abundantes parásitos. La disfunción medular tiene como resultado pancitopenia.

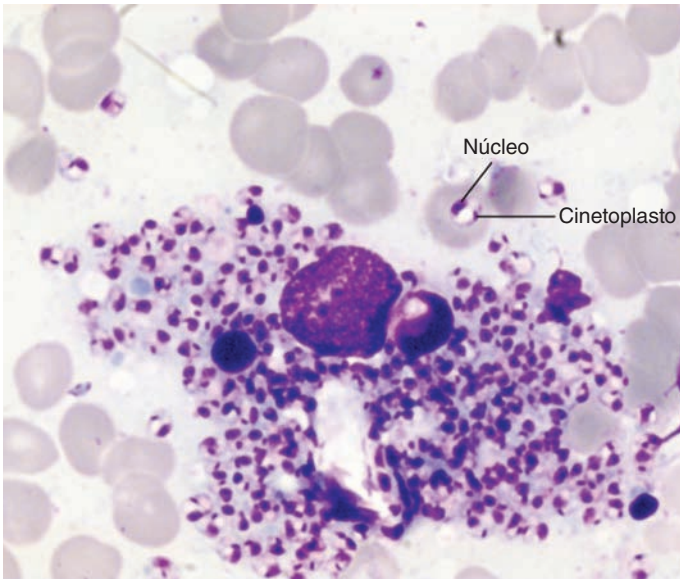
### Manifestaciones clínicas

En el subcontinente indio y el cuerno de África la VL se observa a cualquier edad. En las regiones endémicas de América y la cuenca del Mediterráneo es más frecuente en lactantes y niños pequeños inmunocompetentes y adultos inmunodeficientes. El signo más frecuente de VL es la fiebre moderada a elevada repentina acompañada de rigidez y escalofríos. La fiebre persiste por varias semanas pero desciende gradualmente y muchos pacientes se encuentran afebriles durante un intervalo antes de manifestar otro episodio de fiebre. Durante la segunda semana de la enfermedad el bazo es palpable y, dependiendo de la duración, crece en forma exagerada (fig. 212-3). Poco después aparece hepatome-

**CUADRO 212-1** Distribución geográfica y características epidemiológicas de las leishmaniosis

Microorganismo, región endémica	Síndrome clínico	Especie	Vector	Reservorio	Transmisión	Ambiente
<b>Complejo <i>L. donovani</i></b>						
Sur de Asia	VL, PKDL	<i>L. donovani</i>	<i>Phlebotomus argentipes</i>	Seres humanos	Antroponótica	Rural, doméstico
Sudán, Somalia, Etiopía, Kenia, Uganda	VL, PKDL	<i>L. donovani</i>	<i>P. orientalis</i> , <i>P. martini</i>	Seres humanos, roedores en Sudán, caninos	Antroponótica, ocasionalmente zoonótica	Casi siempre peridoméstico, en ocasiones selvático
Cuenca del Mediterráneo, Medio Oriente, Asia central, China	VL, CL	<i>L. infantum</i>	<i>P. perniciosus</i> , <i>P. ariasi</i>	Perros, zorros, chacales	Zoonótica	Doméstico, peridoméstico
Medio Oriente, Arabia Saudita, Yemen	VL	<i>L. donovani</i>	<i>P. perniciosus</i> , <i>P. ariasi</i>	Perros, zorros, chacales	Zoonótica	Doméstico, peridoméstico
Centroamérica y Sudamérica	VL, CL	<i>L. infantum</i>	<i>Lutzomyia longipalpis</i>	Zorros, perros, zarigüeyas	Zoonótica	Doméstico, peridoméstico
Azerbaiyán, Armenia, Georgia, Kazakstán, Kirguistán, Tajikistán, Turkmenistán, Uzbekistán	VL	<i>L. infantum</i>	<i>P. turanicus</i>	Humanos, perros, zorros	Antroponótica, zoonótica	Doméstico
<b><i>L. tropica</i></b>						
India occidental hasta Turquía, regiones del norte y este de África	CL, leishmaniosis recidivante	<i>L. tropica</i>	<i>P. sergenti</i>	Seres humanos	Antroponótica	Doméstico urbano, peridoméstico
<b><i>L. major</i></b>						
Oeste y centro de Asia, norte de África y África subsahariana	CL	<i>L. major</i>	<i>P. papatasi</i> , <i>P. duboscqi</i>	Ratas del Nilo, roedores	Zoonótica	Selvático, peridoméstico
Kazakstán, Turkmenistán y Uzbekistán	CL	<i>L. major</i>	<i>P. papatasi</i> , <i>P. duboscqi</i>	Gerbos	Zoonótica	Rural
<b><i>L. aethiopica</i></b>						
Etiopía, Uganda, Kenia	CL, DCL	<i>L. aethiopica</i>	<i>P. longipes</i> , <i>P. pedifer</i>	Damanes	Zoonótica	Selvático, peridoméstico
<b>Subespecie <i>Viannia</i></b>						
Perú, Ecuador	CL, ML	<i>L. (V.) peruviana</i>	<i>Lutzomyia verrucarum</i> , <i>L. peruensis</i>	Roedores silvestres	Zoonótica	Valles de los Andes
Guyana, Surinam, Guyana Francesa, Ecuador, Brasil, Colombia, Bolivia	CL, ML	<i>L. (V.) guyanensis</i>	<i>L. umbratilis</i>	Perezosos, oso hormiguero, zarigüeya	Zoonótica	Bosques tropicales
América Central, Ecuador, Colombia	CL, ML	<i>L. (V.) panamensis</i>	<i>L. trapidoi</i>	Perezosos	Zoonótica	Bosque tropical y áreas deforestadas
Centroamérica y Sudamérica	CL, ML	<i>L. (V.) braziliensis</i>	Especies de <i>Lutzomyia</i> , <i>L. umbratilis</i> , <i>Psychodopygus wellcomei</i>	Roedores selváticos, animales peridomésticos	Zoonótica	Bosque tropical y áreas deforestadas
<b>Complejo <i>L. mexicana</i></b>						
Centroamérica y norte de Sudamérica	CL, ML, DCL	<i>L. amazonensis</i>	<i>L. flaviscutellata</i>	Roedores selváticos	Zoonótica	Bosque tropical y áreas deforestadas
	CL, ML, DCL	<i>L. mexicana</i>	<i>L. olmeca</i>	Variedad de roedores selváticos y marsupiales	Zoonótica	Bosque tropical y áreas deforestadas
	CL, DCL	<i>L. pifanoi</i>	<i>L. olmeca</i>	Variedad de roedores selváticos y marsupiales	Zoonótica	Bosque tropical y áreas deforestadas

**Abreviaturas:** CL, leishmaniosis cutánea; DCL, leishmaniosis cutánea difusa; ML, leishmaniosis mucosa; PKDL, leishmaniosis dérmica posterior a kala-azar; VL, leishmaniosis visceral.



**Figura 212-1** Macrófago con numerosos amastigotes intracelulares (2 a 4  $\mu\text{m}$ ) en un frotis esplénico con tinción de Giemsa de un paciente con leishmaniosis visceral. Cada amastigote contiene un núcleo y un cinetoplasto característico que consta de copias múltiples de DNA mitocondrial. También se observan algunos parásitos extracelulares.

galia (por lo general moderada). En la mayoría de las regiones endémicas del mundo es frecuente observar linfadenopatía, con excepción del subcontinente indio, donde es rara. Los pacientes adelgazan, se encuentran débiles y su piel exhibe una coloración oscura gradual por hiperpigmentación que se observa más fácilmente en los individuos de piel oscura. En los casos avanzados, la hipoalbuminemia se manifiesta por edema podálico y ascitis. Desde el principio se acompaña de anemia, que en ocasiones es tan pronunciada que causa insuficiencia cardíaca congestiva. La trombocitopenia provoca epistaxis, hemorragias retinianas y hemorragia digestiva. Con frecuencia se acompaña de infecciones secundarias como sarampión, neumonía, tuberculosis, disentería bacilar o amebiana y gastroenteritis. Otras veces se agregan herpes zoster, varicela, furúnculos cutáneos y escabiosis. Sin tratamiento, esta enfermedad es fatal en la mayoría de los pacientes, incluido el 100% de los que padecen además sida.

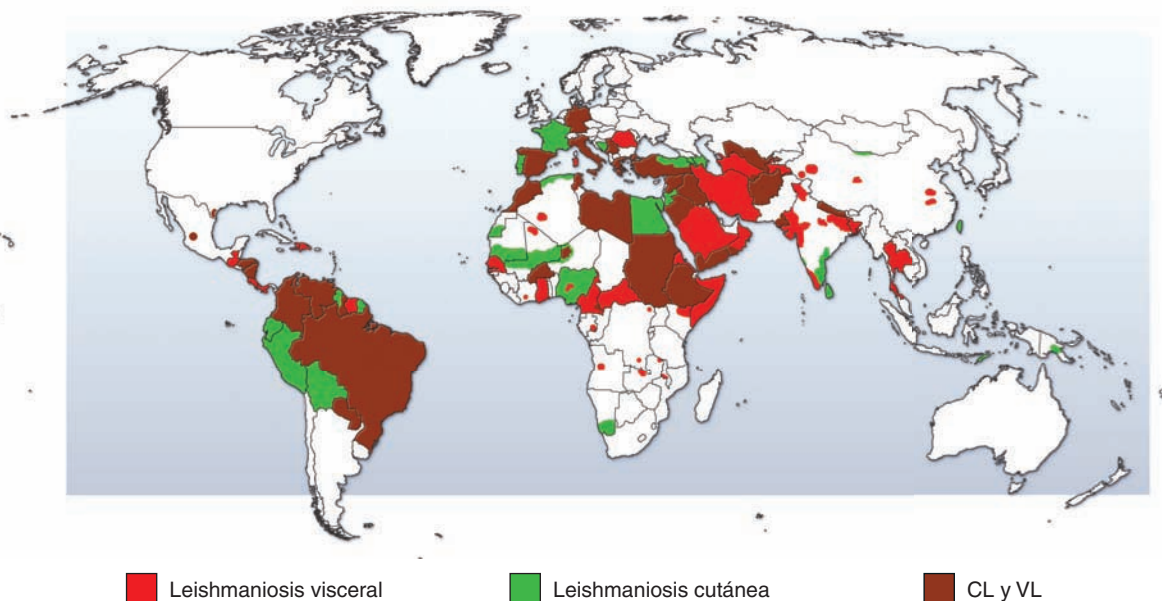
Desde el principio se observa leucopenia y anemia; posteriormente aparece trombocitopenia. En el suero se observa un aumento pronunciado de inmunoglobulinas policlonales. La concentración sérica de aminotransferasas hepáticas se eleva en muchos pacientes y la bilirrubina sérica aumenta en forma ocasional. Rara vez se acompaña de disfunción renal.

#### Diagnóstico por laboratorio

El método ideal para el diagnóstico de VL es demostrar la presencia de amastigotes en un frotis de tejido aspirado (fig. 212-1). La sensibilidad del frotis esplénico es  $>95\%$ , mientras la del frotis medular es de 60 a 85% y de ganglios linfáticos de 50%. El cultivo del tejido aspirado aumenta la sensibilidad. La aspiración esplénica es un método penetrante que puede ser peligroso en manos poco experimentadas. En la actualidad se utilizan diversas técnicas serológicas para detectar anticuerpos contra *Leishmania*. En los laboratorios más sofisticados se utiliza una prueba de inmunosorbente ligado a enzimas (ELISA, *enzyme linked immunosorbent assay*) y una prueba indirecta de anticuerpos inmunofluorescentes (IFAT, *indirect immunofluorescent antibody test*). Sin embargo, en el mundo lo que más se utiliza es una prueba inmunocromatográfica rápida que se basa en la detección de anticuerpos contra un antígeno recombinante, rK39, que consta de 39 aminoácidos conservados en la región de la quinesina de *L. infantum*. Para esta prueba sólo hace falta una gota de sangre o suero que se obtiene puncionando un dedo y el resultado se lee en 15 min. Con excepción de África occidental (donde tanto su sensibilidad como especificidad son inferiores), la sensibilidad de la prueba diagnóstica rápida de rK39 en el individuo inmunocompetente es de  $\sim 98\%$  y su especificidad es de 90%. La detección cualitativa de ácidos nucleicos de *Leishmania* por medio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la detección cuantitativa por medio de PCR en tiempo real, están limitadas a laboratorios especializados y todavía no se han utilizado para el diagnóstico sistemático de VL en las regiones endémicas. La PCR permite distinguir entre las diversas especies de *Leishmania* que infecta al ser humano.

#### Diagnóstico diferencial

La VL se confunde fácilmente con paludismo. Otras enfermedades febriles que se confunden con VL son fiebre tifoidea, tuberculosis, brucelosis, esquistosomosis e histoplasmosis. La esplenomegalia por hipertensión porta, leucemia mieloide crónica, síndrome de esplenomegalia tropical y esquistosomosis (en África) también se confunde con VL. La fiebre y la neutropenia o pancitopenia en los pacientes que provienen de una región endémica sugiere el diagnóstico de VL; la presencia de



**Figura 212-2** Distribución mundial de la leishmaniosis en seres humanos.





**Figura 212-3** Paciente con leishmaniosis visceral que exhibe esplenomegalia visible a través de la superficie abdominal. Es la característica más importante de la leishmaniosis visceral.

hipergammaglobulinemia en los pacientes con una enfermedad prolongada refuerza el diagnóstico. En países no endémicos es importante buscar antecedentes de viajes del paciente con fiebre.

## TRATAMIENTO Leishmaniosis visceral

**CONSIDERACIONES GENERALES** La anemia pronunciada se corrige con transfusiones y cualquier otra enfermedad concomitante se debe corregir de inmediato. El tratamiento de la VL es complejo, puesto que tanto el fármaco, como la dosis ideal y la duración varían con la región endémica. A pesar de concluir el tratamiento recomendado, algunos pacientes sufren recaídas (casi siempre en los primeros seis meses), por lo que se recomienda un seguimiento prolongado. El fármaco de elección en la mayor parte de las regiones endémicas del mundo es un antimonio pentavalente, pero en el estado indio de Bihar ha surgido gran resistencia a este fármaco, por lo que se prefiere utilizar desoxicolato de anfotericina B (AmB) o miltefosina. La dosis necesaria de AmB es menor en India que en América, África o la región del Mediterráneo. En los países del Mediterráneo, donde el costo no suele ser problema, el fármaco de elección es la AmB liposómica. En el paciente inmunocompetente es raro observar recaídas con AmB en presentaciones de desoxicolato y lipídica. El tratamiento contra la leishmaniosis ha cambiado gracias a la disponibilidad de medicamentos nuevos y sistemas modernos de administración y al surgimiento de resistencia a los compuestos de antimonio.

Con excepción de la AmB (presentación de desoxicolato y lipídica), los fármacos contra *Leishmania* en Estados Unidos se obtienen exclusivamente de los *Centers for Disease Control and Prevention*.

**COMPUESTOS DE ANTIMONIO PENTAVALENTE** Existen dos preparaciones de antimonio pentavalente ( $Sb^V$ ): estibogluconato de sodio (100 mg de  $Sb^V/ml$ ) y antimonato de meglumina (85 mg de  $Sb^V/ml$ ). La dosis diaria es de 20 mg/kg en solución intravenosa rápida o inyección intramuscular y el tratamiento se prolonga durante 28 a 30 días. El índice de curación es  $>90\%$  en África, América y la mayor parte del Viejo Mundo, pero en Bihar, India, es  $<50\%$  por la resistencia. Las reacciones secundarias del tratamiento con  $Sb^V$  son frecuentes y comprenden artralgias, mialgias y aminotransferasas séricas elevadas. También son frecuentes los cambios electrocardiográficos. La elevación cóncava del segmento ST no es pronunciada, pero la prolongación de  $QT_c$  a más de 0.5 s presagia una arritmia ventricular y muerte súbita. Asimismo, es frecuente la pancreatitis química pero por lo general no es necesario suspender el tratamiento; en los pacientes inmunosuprimidos puede haber pancreatitis clínica grave.

**ANFOTERICINA B** La AmB se utiliza en la actualidad como fármaco de primera línea en Bihar. En otras regiones del mundo, se utiliza cuando el tratamiento inicial con antimonio fracasa. El desoxicolato de AmB convencional se administra a dosis de 0.75 a 1.0 mg/kg en días alternos en 15 ocasiones. Una reacción secundaria casi universal de la AmB es la fiebre con escalofríos. También es frecuente observar náusea y vómito, así como tromboflebitis en las venas donde se administra la solución. Los efectos secundarios agudos se reducen administrando antihistamínicos como clorfeniramina y antipiréticos como paracetamol antes de cada solución. La AmB puede causar disfunción renal e hipopotasemia y en algunos casos raros despierta reacciones de hipersensibilidad, supresión medular y miocarditis, todas fatales.

Las diversas presentaciones lipídicas de AmB elaboradas para sustituir a la presentación de desoxicolato son absorbidas principalmente por los tejidos reticuloendoteliales. Puesto que la cantidad de fármaco libre con efectos secundarios es pequeña, es posible administrar gran cantidad de fármaco durante un periodo corto. La AmB liposómica se ha utilizado de manera extensa para el tratamiento de la VL en todas las regiones del mundo. Su semivida terminal es de  $\sim 150$  h, por lo que es posible detectar AmB liposómica en el hígado y bazo de los animales durante varias semanas después de una sola dosis. Este es el único fármaco administrado por la FDA para el tratamiento de la VL; el régimen es de 3 mg/kg/día los días 1 a 5, 14 y 21 (dosis total 21 mg/kg). Sin embargo, la dosis necesaria en las distintas regiones del mundo varía. En Asia, es de 10 a 15 mg/kg; en África de  $\sim 18$  mg/kg y en las regiones del Mediterráneo y América no menor de 20 mg/kg. La dosis diaria es flexible (1 a 10 mg/kg). En un estudio llevado a cabo en India, una sola dosis de 10 mg/kg curó la infección en 96% de los pacientes. Los efectos secundarios de la AmB liposómica casi siempre son leves y comprenden reacciones a la solución, causalgia y efectos nefrotóxicos ocasionales.

**PAROMOMICINA** La paromomicina (aminosidina) es un aminocitol-aminoglucósido con actividad antileishmania. Su mecanismo de acción contra la leishmania aún se desconoce. Está aprobada en India para el tratamiento de la VL a una dosis intramuscular de 11 mg de base/kg/día durante 21 días; con este régimen se obtiene un índice de curación de 95%. Sin embargo, todavía no se conoce la dosis óptima en otras regiones endémicas. La paromomicina es un fármaco relativamente inocuo, si bien algunos pacientes manifiestan efectos hepatotóxicos, ototóxicos reversibles y (en raras ocasiones) efectos nefrotóxicos y tetania.

**MILTEFOSINA** La miltefosina es una alquilfosfolina y fue el primer compuesto oral autorizado para el tratamiento de la leishmaniosis. Su semivida es prolongada (150 a 200 h). Su mecanismo de acción no se conoce bien. Los regímenes terapéuticos recomendados en India son una dosis diaria de 50 mg durante 28 días para los pacientes que pesan menos de 25 kg, una dosis de 50 mg cada 12 h durante 28 días para aquellos que pesan  $\geq 25$  kg y 2.5 mg/kg durante 28 días para niños de dos a 11 años de edad. Con este régimen se ha obtenido un índice de curación de 94% en India. En las demás regiones todavía es necesario establecer la dosis. Debido a su semi-

vida tan prolongada, la miltefosina tiende a generar resistencia en *Leishmania*. Sus efectos secundarios comprenden vómito y diarrea moderados en 40 y 20% de los pacientes, respectivamente; estas reacciones desaparecen espontáneamente después de unos cuantos días. Se han descrito algunos casos raros de dermatitis alérgica, efectos hepatotóxicos y nefrotóxicos. La miltefosina es cara y sus efectos secundarios son significativos, por lo que se debe administrar bajo observación directa para asegurar la conclusión del tratamiento y reducir al mínimo el riesgo de resistencia. La miltefosina es teratogena en ratas, de manera que está contraindicada durante el embarazo y (a menos que se utilice algún método anticonceptivo estricto cuando menos durante tres meses después del tratamiento) en mujeres de edad reproductiva.

**TRATAMIENTO POLIFARMACOLÓGICO** Probablemente en el futuro se prefiera utilizar un tratamiento polifarmacológico para la leishmaniosis. Sus ventajas potenciales en la VL comprenden: 1) mayor cumplimiento terapéutico y menor costo cuando se trata de un régimen más corto y menos hospitalizaciones, 2) menos efectos secundarios puesto que se utilizan dosis menores, intervalos más cortos de tratamiento o ambos y 3) menor probabilidad de inducir resistencia a cualesquiera de los fármacos. En la actualidad se están realizando estudios clínicos con fármacos múltiples en Asia y África.

**PRONÓSTICO DE PACIENTES CON VL QUE RECIBEN TRATAMIENTO** La recuperación de la VL es rápida. Durante la primera semana después de iniciado el tratamiento, la fiebre cede, la esplenomegalia desaparece, el paciente aumenta de peso y los parámetros hematológicos se recuperan. Con un tratamiento efectivo, ya no es posible obtener parásitos en las muestras de tejido por aspiración en el seguimiento. La mejoría clínica continua durante los siguientes seis a 12 meses sugiere curación. Un pequeño porcentaje de pacientes (la cifra exacta depende del régimen utilizado) recae pero responde al tratamiento con desoxicolato de AmB o alguna presentación lipídica.

**VL EN EL HOSPEDADOR INMUNODEPRIMIDO** Se han notificado casos de infección simultánea por VIH/VL en 35 países. La VL se comporta como infección oportunista en los pacientes con el VIH-1, donde ambas infecciones son endémicas. El VIH aumenta varias veces el riesgo de padecer VL en las áreas endémicas. Los pacientes con ambas infecciones exhiben los signos clásicos de VL pero algunas veces manifiestan características atípicas por su inmunodeficiencia y anomalías en ubicaciones raras, por ejemplo, infiltración de la piel, mucosa bucal, aparato digestivo, pulmones y otros órganos. Las pruebas serodiagnósticas a menudo son negativas. Se obtienen parásitos de sitios raros como de un lavado broncoalveolar y de la capa leucocítica. El fármaco de elección para la infección simultánea por el VIH/VL es AmB liposómica (sea como tratamiento primario o como tratamiento de las recaídas). La dosis total de 40 mg/kg a razón de 4 mg/kg los días 1 a 5, 10, 17, 24, 31 y 38 se considera ideal y está aprobada por la FDA, pero la mayoría de los pacientes recaen en el primer año. En los sitios donde no existe AmB liposómica se utiliza antimonio pentavalente y desoxicolato de AmB. La reconstitución de la inmunidad de los pacientes con antirretrovirales ha reducido en forma dramática la frecuencia de infección simultánea en la cuenca del Mediterráneo. Por el contrario, esta infección simultánea por el VIH/VL está aumentando en los países de África y Asia. Etiopía es el peor: hasta 30% de los pacientes con VL también tiene VIH. El restablecimiento de la cuenta de linfocitos T CD4+ >200/μl reduce la frecuencia de recaídas, por lo que es muy importante administrar tratamiento antirretroviral (además del tratamiento contra la leishmania) en caso de infección simultánea por el VIH/VL. Se ha demostrado que la profilaxis secundaria con AmB liposómica retrasa las recaídas, pero no se sabe cuál régimen es mejor.

## LEISHMANIOSIS DÉRMICA POSTERIOR AL KALA-AZAR

En India, Sudán y otros países de África oriental, entre 2 y 50% de los pacientes manifiesta lesiones cutáneas al mismo tiempo o después de la VL. Las más frecuentes son máculas hipopigmentadas; pápulas, nódulos

## CUADRO 212-2 Características clínicas, epidemiológicas y terapéuticas de la leishmaniosis dérmica posterior a kala-azar: África oriental y subcontinente indio

Característica	África oriental	Subcontinente indio
País más afectado	Sudán	Bangladesh
Frecuencia entre los pacientes con VL	~50%	~2%
Intervalo entre VL y PKDL	Durante la VL hasta 6 meses	6 meses a 1 año
Distribución por edad	Principalmente niños	Cualquier edad
Antecedente de VL	Sí	No necesariamente
Eritemas de PKDL en presencia de VL activa	Sí	No
Tratamiento con estiboglucinato de sodio	2-3 meses	2-4 meses
Evolución natural	Curación espontánea en la mayoría de los pacientes	No se ha publicado curación espontánea

**Abreviaturas:** PKDL, leishmaniosis dérmica posterior a kala-azar; VL, leishmaniosis visceral.

o ambos, o infiltración difusa de la piel y algunas veces de la mucosa bucal. La enfermedad en África e India difiere en varios aspectos; en el cuadro 212-2 se enumeran las características principales de la leishmaniosis dérmica posterior a kala-azar (PKDL, *post kala-azar dermal leishmaniosis*) en estas dos regiones y en la figura 212-4 se muestra la enfermedad en un paciente indio.

En la PKDL, los parásitos son escasos en las máculas hipopigmentadas pero se observan y cultivan con mayor facilidad en las lesiones nodulares. Los infiltrados celulares son más abundantes en los nódulos que en las máculas. Las células dominantes son linfocitos; le siguen los histiocitos y células plasmáticas. Aproximadamente en 50% de los casos se observan células epitelioides (esparcidas de manera individual o formando granulomas compactos). El diagnóstico se basa en la historia y hallazgos clínicos, pero en la mayoría rK39 y otras pruebas serológicas son positivas. La PKDL de India se trata con antimonio pentavalente durante 60 a 120 días. Este régimen prolongado provoca incumplimiento terapéutico con frecuencia. La alternativa (régimenes múltiples de AmB a lo largo de varios meses) es cara e inaceptable para la mayoría de los pacientes. En África oriental, la mayoría de los pacientes cura espontáneamente. Cuando las lesiones persisten, casi siempre se obtiene respuesta a un régimen de 60 días con un antimonio pentavalente.

## LEISHMANIOSIS CUTÁNEA

La CL se divide en dos variedades: la del Viejo Mundo y la del Nuevo Mundo. La primera es causada por *L. tropica*, es antroponótica y se confina a regiones urbanas y suburbanas. La CL zoonótica casi siempre es producida por *L. major*, que parasita en forma natural diversas especies de roedores del desierto que actúan como reservorios en áreas extendidas del Medio Oriente, África y centro y sur de Asia. Con frecuencia se observan brotes en seres humanos. En la actualidad existen brotes importantes en Afganistán y Pakistán entre los refugiados y por los movimientos de población. La CL es cada vez más frecuente en turistas y personal del ejército que se encuentra en misión en alguna región endémica de Afganistán e Irak y como infección simultánea en pacientes con sida. *L. aethiops* se limita a las regiones montañosas de Etiopía, Kenia y Uganda, donde constituye un parásito natural de los damanes.





**Figura 212-4** Leishmaniosis dérmica poskala-azar en un paciente indio. Observe los nódulos de diversos tamaños en toda la cara. La cara se encuentra eritematosa y la superficie de algunos nódulos grandes exhibe cambios de coloración.

La CL del Nuevo Mundo es básicamente zoonótica y por lo general producida por *L. mexicana*, *L. (V.) panamensis* y *L. amazonensis*. Diversos animales del bosque actúan como reservorios y las infecciones en seres humanos por estas especies son casi siempre rurales. Como resultado de la urbanización y deforestación extensas, *L. (V.) braziliensis* se ha adaptado a los animales peridomésticos y urbanos y la CL por este microorganismo es una enfermedad cada vez más urbana. En Estados Unidos se han descrito algunos casos de CL adquirida en forma natural en Texas.

#### Inmunopatogenia

Al igual que en la VL, la respuesta proinflamatoria ( $T_H1$ ) en la CL genera una infección asintomática o subclínica. Sin embargo, en algunas personas, la respuesta inmunológica genera lesiones cutáneas ulceradas, la mayor parte de las cuales cierra espontáneamente dejando una cicatriz. Después de la cicatrización la persona es inmune a la reinfección por esa especie del parásito.

#### Manifestaciones clínicas

Unos días o semanas después de la mordedura de un flebótomo, aparece una pápula que crece hasta formar un nódulo que se ulcera a lo largo de varias semanas o meses. La base de la úlcera, por lo general indolora, consta de tejido necrótico y suero encostrado, pero algunas veces se infecta en forma secundaria. Los bordes de la úlcera son elevados y duros. Las lesiones son únicas o múltiples y su tamaño varía de 0.5 a >3 cm (fig. 212-5). La infección se disemina por vía linfática y comúnmente se palpan los ganglios linfáticos, lo que precede a la aparición de las lesiones cutáneas. Algunas veces aparecen lesiones satélite, principalmente en el caso de *L. major* y *L. tropica*. Las lesiones cicatrizan espontáneamente en 2 a 15 meses. Las lesiones por *L. major* y *L. mexicana*



**Figura 212-5** Leishmaniosis cutánea en una niña boliviana. Se observan úlceras múltiples producidas por la mordedura de flebótomos. Los bordes de las úlceras se encuentran elevados. (Por cortesía de P. Desjeux.)

tienden a cicatrizar con mayor rapidez, mientras que las producidas por *L. tropica* y las subespecies de *Viannia* cicatrizan con mayor lentitud. En la CL por *L. tropica* aparecen lesiones nuevas (por lo general pápulas y nódulos escamosos y eritematosos) en el centro o periferia de una úlcera cicatrizada, lo que se conoce como *leishmaniosis recidivante*. Las lesiones producidas por *L. mexicana* y *L. (V.) peruviana* son muy similares a las que se observan en el Viejo Mundo, pero con frecuencia se acompañan de lesiones en el pabellón auricular que son crónicas y destructivas. *L. mexicana* causa la úlcera del chiclero, que es una lesión que se resuelve espontáneamente y se observa en México. Las lesiones de CL en las regiones expuestas del cuerpo (p. ej., cara y manos), la formación de cicatrices permanentes y el señalamiento social provocan ansiedad y depresión, lo que deteriora la calidad de vida de estos pacientes.

#### Diagnóstico diferencial

La historia clínica característica (mordedura de un insecto seguida de los acontecimientos que generan una úlcera) en una persona que vive o viaja a un lugar endémico, sugiere CL. Algunas veces la tuberculosis cutánea, ciertas infecciones micóticas, lepra, sarcoidosis y úlceras malignas se confunden con CL.

#### Diagnóstico por laboratorio

El método ideal para diagnosticar esta enfermedad es demostrar la presencia de amastigotes en el material que se obtiene de una lesión. Para identificar los parásitos se utiliza el examen microscópico de un frotis de piel, material aspirado o biopsia. El cultivo del frotis o el material de biopsia exhibe *Leishmanias*. La PCR es más sensible que la microscopia y el cultivo y permite identificar la especie de *Leishmania*. Esta información es importante para tomar decisiones sobre el tratamiento puesto que la respuesta a los diversos fármacos varía con la especie. Con fines de investigación, se utiliza el perfil de isoenzimas para determinar la especie.

### TRATAMIENTO Leishmaniosis cutánea

Si bien las lesiones cicatrizan espontáneamente en la mayor parte de los casos, su extensión o persistencia indica la necesidad de administrar tratamiento. La presencia de una o unas cuantas lesiones pequeñas por “especies que sanan espontáneamente” se trata con fármacos tópicos. Sin embargo, se recurre al tratamiento por vía general en los casos siguientes: lesiones en la cara, manos o articulaciones; lesiones múltiples; úlceras grandes; extensión linfática; CL



del Nuevo Mundo con posibilidad de degenerar en ML; y CL en un paciente con sida.

El fármaco de primera línea para todas las variedades de CL es el antimonio pentavalente, que se administra a una dosis de 20 mg/kg durante 20 días, al igual que en la VL. Las excepciones son la CL por *L. (V.) guyanensis*, para la que se utiliza isetonato de pentamidina (2 inyecciones de 4 mg de sal/kg a intervalos de 48 h) y la CL por *L. aethiopica*, que responde a la paromomicina (16 mg/kg/día) pero no al antimonio. Las recaídas casi siempre responden a un segundo régimen de tratamiento. En Perú, se ha observado que el imiquimod (5 a 7.5%) tópico, combinado con antimonio parenteral, logra la curación de la CL con mayor rapidez que el antimonio aislado. También se han utilizado azoles y triazoles con respuestas variables en la CL en el Viejo Mundo como en el Nuevo Mundo, pero no se han investigado. En la infección por *L. major*, el fluconazol oral (200 mg/día durante seis semanas) obtuvo un mayor índice de curación que el placebo (79 frente a 34%) y además curó la infección con mayor rapidez. Sus efectos secundarios comprenden síntomas digestivos y efectos hepatotóxicos. El cetoconazol (600 mg/día durante 28 días) es entre 76 y 90% efectivo en la CL por *L. (V.) panamensis* y *L. mexicana* en Panamá y Guatemala. La miltefosina se ha utilizado en la CL a dosis de 2.5 mg/kg durante 28 días. Este fármaco es efectivo en las infecciones por *L. major*. En Colombia, donde la CL es causada por *L. (V.) panamensis*, la miltefosina también fue efectiva y su índice de curación fue de 91%. Sin embargo, para la infección por *L. (V.) braziliensis*, los resultados con miltefosina son menos uniformes. Asimismo, se han utilizado otros fármacos como dapsona, alopurinol, rifampicina, azitromicina y pentoxifilina, solas o combinadas, pero la mayor parte de los estudios clínicos tiene limitaciones en el diseño que impiden llegar a conclusiones significativas.

Las lesiones pequeñas ( $\leq 3$  cm de diámetro) se inyectan a intervalos semanales hasta lograr la curación con un antimonio pentavalente a la dosis necesaria (0.2 a 2.0 ml). La pomada que contiene sulfato de paromomicina al 15% más cloruro de metilbenzonio al 12% cura 70% de las lesiones por *L. major* en 20 días y es adecuada para las lesiones producidas por otras especies. También se ha utilizado en forma satisfactoria el tratamiento con calor con un generador de radiofrecuencia aprobado por la FDA y crioterapia con nitrógeno líquido.

### Leishmaniosis cutánea difusa (DCL, *diffuse cutaneous leishmaniasis*)

La DCL es una variedad rara de leishmaniosis causada por *L. amazonensis* y *L. mexicana* en Sudamérica y Centroamérica y por *L. aethiopica* en Etiopía y Kenia. Se caracteriza por ausencia de una respuesta inmunitaria celular contra el parásito, cuya multiplicación persiste sin oposición. La respuesta a DTH es negativa y los linfocitos tampoco responden a los antígenos de leishmania *in vitro*. Los pacientes con DCL tienen una respuesta inmunitaria polarizada con una concentración elevada de citocinas inmunosupresoras, incluida IL-10, factor transformador del crecimiento (TGF) beta e IL-4 y una concentración reducida de IFN gamma. La inmunosupresión profunda permite que la infección se disemine. Al principio las lesiones se confinan a la cara y una extremidad, pero después de varios meses o años se disemina hacia otras zonas de la piel. Su distribución es simétrica o asimétrica y comprende pápulas, nódulos, placas y áreas de infiltración difusa. Estas lesiones no se ulceran. La piel es casi siempre eritematosa en los pacientes de piel blanca. En las lesiones pululan parásitos, que por lo tanto son fáciles de obtener. La DCL no se resuelve espontáneamente y es difícil de tratar. Para prevenir las recaídas y la resistencia farmacológica, el tratamiento se prolonga durante un intervalo una vez que las lesiones han cicatrizado y ya no es posible obtener parásitos. En el Nuevo Mundo se administran varios regímenes de 20 días de duración a base de un antimonio pentavalente, dejando un periodo de descanso entre ellos de 10 días. También se ha utilizado miltefosina durante varios meses con una buena respuesta inicial. Es importante intentar diferentes combinaciones. En Etiopía, se utiliza una combinación de paromomicina (14 mg/kg/día) y estibogluconato de sodio (10 mg/kg/día).

### LEISHMANIOSIS MUCOSA

El subgénero *Viannia* se extiende desde la cuenca del Amazonas hasta Paraguay y Costa Rica y es la causa de unas úlceras profundas y de la ML (cuadro 212-1). En las infecciones por *L. (V.) braziliensis*, las lesiones cutáneas se acompañan de extensión de leishmaniosis mucosa que posteriormente se diseminan. La ML es producida típicamente por *L. (V.) braziliensis* y rara vez por *L. amazonensis*, *L. (V.) guyanensis* y *L. (V.) panamensis*. Los varones jóvenes con lesiones crónicas de CL son los que tienen mayor riesgo. En general, ~3% de las personas infectadas padece ML. No todos los pacientes con ML tienen antecedentes de CL. La ML se confina casi exclusivamente a América. En algunos casos raros, la ML también es producida por especies del Viejo Mundo como *L. major*, *L. infantum* o *L. donovani*.

### Inmunopatogenia y manifestaciones clínicas

La respuesta inmunitaria se polariza hacia una respuesta de  $T_H1$ , donde aumentan considerablemente los interferones gamma y alfa y la concentración de las citocinas de  $T_H2$  (IL-10 y TGF- $\beta$ ) es variable. Estos pacientes exhiben una respuesta DTH más intensa con ML que con CL y sus mononucleares de sangre periférica responden con intensidad a los antígenos de leishmania. El parásito se extiende a través de los linfáticos o la circulación hasta las mucosas del aparato respiratorio. La inflamación pronunciada degenera en destrucción y discapacidad. El cuadro clásico de ML es la presencia de lesiones en la nariz, alrededor de la misma o en la boca (espundia; fig. 212-6). Estos pacientes casi siempre proporcionan antecedentes de CL de resolución espontánea entre uno y cinco años antes de la ML. Típicamente, la ML se manifiesta por conges-



**Figura 212-6** Leishmaniosis mucosa en un paciente brasileño. Se observa inflamación extensa alrededor de la nariz y la boca, destrucción de la mucosa nasal, úlceras del labio superior y nariz y destrucción del tabique nasal. (Por cortesía de R. Dietz.)

tión y hemorragia nasal seguidas de destrucción del cartílago nasal, perforación del tabique nasal y colapso de puente de la nariz. Cuando se extiende hacia la faringe y laringe, provoca dificultad para la deglución y fonación. Muchas veces se extiende también hasta los labios, mejillas y paladar blando. Es frecuente observar infecciones bacterianas secundarias y la neumonía por aspiración es fatal. No obstante el alto grado de inmunidad de  $T_H1$  y la DTH intensa, la ML no se resuelve espontáneamente.

#### Diagnóstico por laboratorio

Para identificar a los parásitos es fundamental contar con una biopsia, pero el índice de detección es reducido, a menos que se utilicen técnicas de PCR. La DTH fuertemente positiva no ayuda a distinguir entre una infección presente y una antigua.

#### TRATAMIENTO Leishmaniosis mucosa

El régimen de elección es un antimonio pentavalente que se administra a dosis de 20 mg de  $Sb^V/kg$  por 30 días. Los pacientes con ML necesitan un seguimiento prolongado repitiendo la exploración bucofaringea y nasal. Cuando el tratamiento fracasa o el paciente sufre una recaída, se administra otro régimen de antimonio, pero a menudo no responden supuestamente por resistencia del parásito. En este caso, se utiliza AmB. Basta con una dosis de 25 a 45 mg/kg de desoxicolato de AmB. No existen estudios clínicos comparativos con AmB liposómica, pero se considera que la administración de 2 a 3 mg/kg durante 20 días es suficiente. En Bolivia, la miltefosina (2.5 mg/kg durante 28 días) logró la curación de 71% de los pacientes con ML. Entre más extensa es la enfermedad, más grave es el pronóstico, por lo que es fundamental administrar un tratamiento efectivo con seguimiento regular.

#### PROFILAXIS DE LA LEISHMANIOSIS

No existe vacuna contra ningún tipo de leishmaniosis. En Irán, se lleva a cabo la inoculación con *L. major* vivo ("leishmanización"). La variante antroponótica se reduce buscando los casos para tratarlos y reduciendo los vectores al impregnar los mosquiteros de las camas y cortinas con insecticida. La leishmaniosis zoonótica es más difícil de contener. La aplicación de collares con insecticida en los perros, el tratamiento de los perros domésticos infectados y la eliminación de los perros callejeros constituyen medidas que se han utilizado con eficacia incierta para prevenir la transmisión de *L. infantum*. La profilaxis personal con mosquiteros alrededor de la cama y repelentes ayuda a reducir el riesgo de CL en el Nuevo Mundo.

#### LECTURAS ADICIONALES

- ALVAR J et al: The relationship between leishmaniasis and AIDS: The second 10 years. *Clin Microbiol Rev* 21:334, 2008
- AMATO VS et al: Mucosal leishmaniasis. Current scenario and prospects for treatment. *Acta Trop* 105:1, 2008
- CHAPPAUIS F et al: Visceral leishmaniasis: What are the needs for diagnosis, treatment and control? *Nat Rev Microbiol* 11:873, 2007
- DEN BOER ML et al: Developments in the treatment of visceral leishmaniasis. *Expert Opin Emerg Drugs* 14:395, 2009
- MAGILL AJ: *Leishmania* species: Visceral (kala-azar), cutaneous and mucosal leishmaniasis, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Churchill Livingstone Elsevier, 2010, pp 3463–3480
- REITHINGER R et al: Cutaneous leishmaniasis. *Lancet Infect Dis* 7:581, 2007
- SUNDAR S et al: Single-dose liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in India. *N Engl J Med* 362:504, 2010

## CAPÍTULO 213

### Enfermedad de Chagas y tripanosomiosis

Louis V. Kirchhoff  
Anis Rassi, Jr.

El género *Trypanosoma* comprende especies numerosas de protozoarios, pero sólo *T. cruzi*, *T. brucei gambiense* y *T. brucei rhodesiense* son patógenas para el ser humano. *T. cruzi* es la causa de la enfermedad de Chagas en América; *T. b. gambiense* y *T. b. rhodesiense* causan la tripanosomiosis en África.

#### ENFERMEDAD DE CHAGAS

##### DEFINICIÓN

La enfermedad de Chagas o tripanosomiosis americana es una zoonosis producida por el parásito protozoario *T. cruzi*. La variedad aguda es una enfermedad febril leve consecutiva a la infección inicial por el microorganismo. Una vez que la enfermedad aguda se cura de manera espontánea, la mayoría de las personas permanece el resto de la vida en la fase

crónica de la enfermedad de Chagas, la cual se caracteriza por parasitemia oculta, anticuerpos contra *T. cruzi* fácilmente detectables y ausencia de signos y síntomas concomitantes. En 10 a 30% de los pacientes con infección crónica aparecen manifestaciones cardiacas o digestivas o ambas que originan una morbilidad considerable e incluso la muerte.

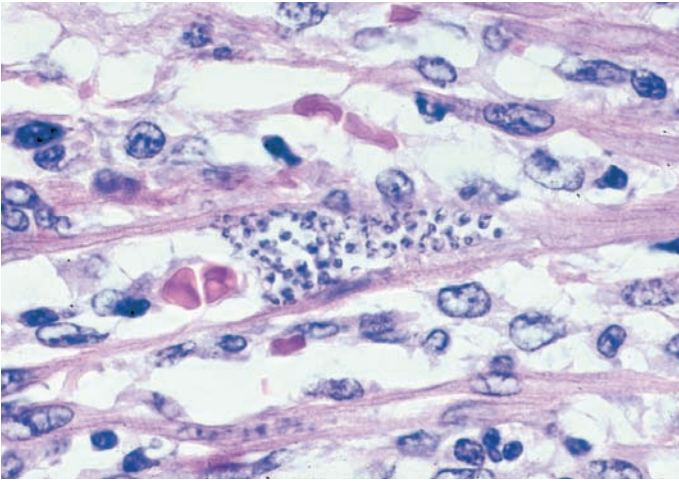
##### CICLO VITAL Y TRANSMISIÓN

*Trypanosoma cruzi* se transmite entre hospedadores mamíferos por medio de insectos triatominos hematófagos a menudo llamados reduvidos. Estos insectos adquieren al parásito al succionar sangre de los animales o seres humanos con parásitos circulantes. Los microorganismos ingeridos se multiplican en el intestino de los triatominos, los cuales excretan una forma contagiosa en las heces fecales al alimentarse posteriormente. El microorganismo se transmite a un segundo vertebrado cuando una laceración de la piel, las mucosas o la conjuntiva se contaminan con heces fecales del insecto que contienen parásitos. *Trypanosoma cruzi* también se contagia al transfundir sangre donada por una persona infectada, por medio del trasplante de un órgano infectado, de la madre al hijo *in utero*, por medio de la ingestión de alimentos o bebidas contaminados y por accidentes de laboratorio.

##### ESTUDIOS HISTOPATOLÓGICOS

La infección inicial en el punto donde penetra el parásito se caracteriza por cambios histológicos circunscritos que comprenden la presencia de parásitos dentro de los leucocitos y las células de los tejidos subcutáneos acompañada de edema intersticial, infiltración linfocítica e hiperplasia






**Figura 213-1** *Trypanosoma cruzi* en el músculo cardiaco de un niño que murió por miocarditis de Chagas aguda. En el centro del campo, se observa un miocito infectado con varias docenas de amastigotes de *T. cruzi* (hematoxilina y eosina, 900×).

reactiva de los ganglios linfáticos adyacentes. Una vez que los microorganismos se diseminan a través de los linfáticos y el torrente sanguíneo, se parasitan principalmente los músculos (incluido el miocardio) (fig. 213-1) y las células ganglionares. Los pseudoquistes característicos que se observan en los cortes de tejido infectado son conjuntos intracelulares de parásitos que se multiplican.

En los individuos con una infección crónica por *T. cruzi* acompañada de manifestaciones clínicas, el órgano más frecuentemente afectado es el corazón. Los cambios comprenden adelgazamiento de las paredes ventriculares, hipertrofia biventricular, aneurismas apicales y trombos murales. Con frecuencia se observa infiltración linfocítica diseminada, fibrosis intersticial difusa y atrofia de las células miocárdicas, pero es difícil encontrar los parásitos en el tejido miocárdico por medio de los métodos histológicos convencionales. También se observan anomalías del sistema de la conducción, casi siempre en la rama derecha y la rama anterior izquierda del haz de His. En las formas crónicas de la enfermedad de Chagas, el aparato digestivo, el esófago y el colon adquieren diversos grados de dilatación. En el análisis microscópico, se observan lesiones inflamatorias focales con infiltración linfocítica y el número de neuronas en el plexo mientérico se reduce de modo considerable. Cada vez se demuestra mejor que la persistencia de los parásitos y la inflamación crónica concomitante (en lugar de los mecanismos autoinmunitarios) constituyen la base patológica en los pacientes con infección crónica por *T. cruzi*.

## ■ EPIDEMIOLOGÍA

 *Trypanosoma cruzi* existe de manera exclusiva en América. Los mamíferos tanto salvajes como domésticos que albergan este microorganismo y los triatomíneos infectados se distribuyen desde el sureste de Estados Unidos hasta el sur de Argentina. El ser humano participa en el ciclo de transmisión cuando el vector infectado habita en las casas rústicas de madera, adobe y piedra, como son éstas en muchas partes de Latinoamérica. Por tanto, la infección por *T. cruzi* constituye un problema de salud principalmente en áreas de pobreza y las regiones rurales de México, así como Centroamérica y Sudamérica. La mayor parte de las infecciones por *T. cruzi* en el ambiente rural se observa en niños, pero su frecuencia se desconoce puesto que la mayor parte de los casos no se diagnostica. Desde el punto de vista histórico, la transmisión por transfusiones de *T. cruzi* era un problema de salud pública importante en muchos países endémicos. Sin embargo, con algunas excepciones notables, la transmisión por esta vía prácticamente se ha eliminado gracias a los programas efectivos de detección de la sangre donada. Se han descrito varias docenas de pacientes con sida e infección crónica por *T. cruzi* con recurrencias agudas. Por lo general, estos sujetos tienen abscesos cerebrales por *T. cruzi*, manifestación de la enfermedad que no se observa en los individuos sin anomalías inmuni-

tarias. Hoy día, se calcula que 8 millones de personas padecen infección crónica por *T. cruzi* y que mueren 14 000 de ellas cada año. Esta morbilidad y mortalidad convierten a la enfermedad de Chagas en la parasitosis más importante de Latinoamérica.

En los últimos años, la frecuencia de transmisión de *T. cruzi* ha disminuido de modo considerable en varios países endémicos gracias a los programas para controlar vectores, la detección en la sangre de banco y la educación de las poblaciones en riesgo. Se instituyó un programa importante que empezó en 1991 en las naciones del “Cono Sur” de Sudamérica (Uruguay, Paraguay, Bolivia, Brasil, Chile y Argentina), gracias al cual se han generado grandes avances. Uruguay y Chile recibieron su certificado de ausencia de transmisión por medio del principal vector en el hogar (*Triatoma infestans*) a fines del decenio de 1990 y Brasil se declaró sin transmisión en el año 2006. En Argentina, el contagio se ha reducido de manera considerable. En los países del norte de Sudamérica y Centroamérica, también se han instituido otros programas similares.

La enfermedad aguda de Chagas es rara en Estados Unidos. Se han notificado cinco casos de transmisión autóctona y cinco casos de contagio por transfusiones sanguíneas. Además, se transmitió *T. cruzi* a cinco receptores de órganos provenientes de tres donantes infectados. Dos de estos receptores se infectaron a través de trasplantes de corazón. No se ha observado enfermedad aguda de Chagas en los turistas que regresan a Estados Unidos de Latinoamérica, si bien en Europa se han descrito tres casos. Por el contrario, la frecuencia de infección crónica por *T. cruzi* en Estados Unidos se ha incrementado de manera notable en los últimos años. En dicho país, se calcula que hoy día viven unos 23 millones de inmigrantes provenientes de países endémicos, de los cuales ~17 millones son mexicanos. El número total de personas infectadas por *T. cruzi* que viven en Estados Unidos es de unos 300 000. Desde enero del 2007, la sangre donada en ese país se somete a pruebas de detección sistemática de *T. cruzi*. La prevalencia global de infección por *T. cruzi* entre los donantes es de uno por 29 000 y hasta la fecha se han identificado 1 200 donantes infectados que han sido diferidos de forma permanente (véase más adelante “Diagnóstico”).

## ■ EVOLUCIÓN CLÍNICA

Los primeros signos de enfermedad aguda de Chagas aparecen por lo menos una semana después de la invasión parasitaria. Cuando el microorganismo penetra a través de una laceración de la piel, se forma un área dura de eritema y edema (denominada chagoma) que se acompaña de linfadenopatía local. El *signo de Romãña* aparece cuando la conjuntiva constituye la vía de entrada. Este es un dato clásico de la enfermedad aguda de Chagas y que consiste en la presencia de edema indoloro unilateral palpebral y periocular. Después de estos primeros signos locales el paciente manifiesta fiebre, malestar general, anorexia y edema de cara y extremidades inferiores. Muchas veces se acompaña de linfadenopatía generalizada y hepatoesplenomegalia. Rara vez existe miocarditis grave; la mayor parte de las muertes en la enfermedad aguda de Chagas es consecutiva a insuficiencia cardíaca. Tampoco son frecuentes los signos neurológicos, pero en ocasiones se observa meningoencefalitis, principalmente en niños menores de dos años de edad. Casi siempre después de cuatro a ocho semanas, los signos y los síntomas agudos desaparecen de manera espontánea y los pacientes entran en la fase asintomática o indefinida de la infección crónica por *T. cruzi*.

La enfermedad de Chagas crónica y sintomática se manifiesta varios años o incluso decenios después de la infección inicial. La infección con frecuencia abarca corazón y los síntomas se deben a alteraciones del ritmo, miocardiopatía segmentaria o dilatada y tromboembolias. Una anomalía electrocardiográfica frecuente es el bloqueo de la rama derecha del haz de His, pero también se observan otras variedades de bloqueo intraventricular y auriculoventricular, extrasístoles ventriculares, así como taquiarritmias y bradiarritmias. La miocardiopatía a menudo provoca insuficiencia cardíaca biventricular con predominio del lado derecho durante las etapas avanzadas. Algunos trombos murales se embolizan hacia el cerebro u otras regiones. La causa principal de muerte en la cardiopatía de Chagas es la muerte súbita. Los pacientes con megaesófago padecen disfagia, odinofagia, dolor torácico y regurgitación. Algunos sujetos con disfunción esofágica pronunciada broncoaspiran (principalmente durante el sueño) y con frecuencia se observa en



ellos neumonitis por aspiración. El adelgazamiento, la caquexia y las infecciones pulmonares provocan muchas veces la muerte. Los pacientes con megacolon padecen dolor abdominal y estreñimiento crónico, los cuales les predisponen a la formación de fecalomas. El megacolon avanzado genera obstrucción, vólvulo, septicemia y muerte.

## ■ DIAGNÓSTICO

Para diagnosticar enfermedad aguda de Chagas es necesario demostrar la presencia de parásitos. El método más sencillo para observar a los microorganismos móviles es el análisis microscópico de una muestra de sangre fresca anticoagulada o de la capa leucocítica. También se pueden observar parásitos en frotis sanguíneos gruesos o delgados con tinción de Giemsa. Asimismo, se pueden utilizar los tubos de microhematócrito con naranja acridina como colorante. En manos experimentadas, cualquiera de estos métodos proporciona resultados positivos en una gran parte de los casos de enfermedad aguda de Chagas. Las pruebas serológicas no sirven para diagnosticar esta enfermedad.

La enfermedad crónica de Chagas se diagnostica al identificar anticuerpos IgG específicos que se adhieren a los antígenos de *T. cruzi*. En estos casos, no es necesario demostrar la presencia del parásito. En Latinoamérica existen aproximadamente 30 análisis comerciales, incluidos varios que utilizan antígenos recombinantes. Estas pruebas son bastante sensibles y específicas, pero también tienen resultados falsos positivos (principalmente con muestras de pacientes con otras infecciones y parasitosis o enfermedades autoinmunitarias). Además las pruebas para confirmar el diagnóstico constituyen un desafío constante. Por estas razones, la Organización Mundial de la Salud recomienda realizar por lo menos dos análisis en las muestras, incluidas en cada corrida las muestras comparativas tanto positivas como negativas. El análisis de precipitación radioinmunitaria (Chagas RIPA, *radioimmune precipitation assay*) es un método muy sensible y específico para detectar anticuerpos contra *T. cruzi* (aprobado bajo la *Clinical Laboratory Improvement Amendment* y disponible en el laboratorio de los autores). En diciembre de 2006, la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos aprobó un estudio para detectar *T. cruzi* en sangre y órganos de donador (Ortho *T. cruzi* ELISA Test System, Ortho-Clinical Diagnostics, Raritan, NJ). A partir de enero de 2007, la mayoría de los donadores de sangre en dicho país se ha sometido a esta prueba Ortho y las unidades que han sido positivas son objeto de una prueba de confirmación en el Chagas RIPA. La FDA aprobó otra prueba para detectar *T. cruzi* en sangre y órganos de donante en abril de 2010. Ya se ha estudiado de manera extensa la aplicación del análisis con PCR para detectar DNA de *T. cruzi* en personas con infección crónica. No se ha demostrado que la susceptibilidad de este método sea mucho mayor que la de la serología y en el presente no se cuenta con análisis de PCR en el comercio.

## TRATAMIENTO Enfermedad de Chagas

El tratamiento de la enfermedad de Chagas es todavía insatisfactorio. Durante muchos años, sólo se han utilizado dos fármacos (nifurtimox y benznidazol). Por desgracia, ambos medicamentos son ineficaces y tienen efectos secundarios muy molestos.

En la enfermedad aguda de Chagas, el nifurtimox reduce de modo notable la duración de los síntomas y la parasitemia y disminuye la mortalidad. Sin embargo, unos cuantos estudios han demostrado que solo ~70% de las infecciones agudas se cura desde el punto de vista parasitológico con un régimen completo de tratamiento. Los efectos secundarios más frecuentes del nifurtimox son anorexia, náusea, vómito, pérdida de peso y dolor abdominal. Las reacciones neurológicas del fármaco incluyen inquietud, desorientación, insomnio, movimientos involuntarios, parestesia, polineuritis y convulsiones. Estos síntomas casi siempre desaparecen cuando se reduce la dosis o se suspende el tratamiento. La dosis diaria recomendada es de 8 a 10 mg/kg para adultos, 12.5 a 15 mg/kg para adolescentes y 15 a 20 mg/kg para niños de uno a 10 años de edad. Este fármaco se administra por vía oral en cuatro dosis iguales y el

tratamiento se prolonga 90 a 120 días. El nifurtimox se consigue en el *Drug Service* de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) en Atlanta (teléfono, 404-639-3670).

La eficacia del benznidazol es similar o incluso superior a la del nifurtimox. Se ha observado una tasa de curación de 90% entre los recién nacidos con infección congénita que reciben tratamiento antes del primer año de vida. Algunos efectos secundarios son eritema, neuropatía periférica y rara vez granulocitopenia. La dosis oral que se recomienda es de 5 mg/kg/día durante 60 días en adultos y de 5 a 10 mg/kg/día durante 60 días en niños, dividida en dos o tres dosis. En Latinoamérica, el benznidazol se considera el fármaco de elección.



Durante muchos años, se ha debatido si los adultos que se encuentran en la fase sintomática crónica o indefinida de la enfermedad de Chagas deben recibir tratamiento con nifurtimox o benznidazol. La tasa de curación parasitológica entre las personas con infección crónica es mucho menor que la de los pacientes con infección aguda o crónica reciente, lo que es muy importante para esta controversia. No se ha demostrado de manera convincente en los estudios clínicos comparativos y con asignación al azar indicados, que el tratamiento con nifurtimox o benznidazol en los adultos en la fase indefinida o sintomática crónica reduzca la aparición o la evolución de los síntomas o la tasa de mortalidad. Con base en los resultados de algunos estudios de observación, un grupo de expertos reunidos por los CDC en el año 2006, recomendó que los adultos <50 años de edad con una infección indefinida y prolongada por *T. cruzi* (o incluso con una enfermedad leve o moderada) reciban tratamiento. Se conoce una investigación clínica grande y con asignación al azar (el estudio multicéntrico BENEFIT) diseñada para valorar la eficacia parasitológica y clínica del benznidazol en adultos (18 a 75 años de edad) con cardiopatía crónica de Chagas (sin lesiones avanzadas) que se está llevando a cabo en Brasil, Argentina, Colombia y Bolivia, pero los resultados no estarán disponibles sino hasta el año 2012, cuando muy pronto. Por el contrario, los estudios clínicos con asignación al azar han demostrado que el tratamiento de los niños es útil y el consenso actual de los expertos en Latinoamérica es que toda persona con infección por *T. cruzi* hasta los 18 años de edad y todos los adultos que se hayan infectado recientemente deben recibir benznidazol o nifurtimox.

También se ha estudiado la utilidad de los azoles antimicóticos para el tratamiento de la enfermedad de Chagas en animales de laboratorio y, en menor grado, en seres humanos. Hasta la fecha, ninguno de estos fármacos ha demostrado actividad contra *T. cruzi* que sustente su aplicación en seres humanos. Sin embargo, hay varios fármacos nuevos de este tipo que han sido prometedores en los estudios con animales y probablemente se utilizarán muy pronto en investigaciones clínicas en seres humanos.

Los pacientes con trastornos cardíacos o digestivos o ambos por *T. cruzi* se deben enviar con el subespecialista correspondiente para su valoración y tratamiento ulteriores. El trasplante cardíaco constituye una opción para los sujetos con miocardiopatía terminal de Chagas; en Brasil y Estados Unidos, se han realizado más de 150 trasplantes de este tipo. La supervivencia entre los receptores de un trasplante cardíaco por enfermedad de Chagas es mayor que entre las personas que reciben trasplantes cardíacos por otras razones. Quizás este mejor resultado se debe a que las lesiones se limitan al corazón en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Chagas crónica y sintomática.

## ■ PROFILAXIS

Puesto que la farmacoterapia tiene sus limitantes y todavía no se cuenta con vacunas para contener la transmisión de *T. cruzi* en los países endémicos, es necesario reducir la población del vector en el hogar, al rociar insecticidas, mejorar la vivienda y educar a las personas en riesgo. Como ya se señaló, estas medidas, combinadas con la detección serológica de los donantes de sangre, han reducido de modo considerable la transmisión del parásito en numerosos países endémicos. Los turistas no deben dormir en casas en ruinas en regiones rurales de las naciones endémi-

cas. Las redes contra mosquitos y los repelentes de insectos ofrecen protección adicional.



En vista de las consecuencias posiblemente graves de la infección crónica por *T. cruzi*, sería recomendable que los inmigrantes de regiones endémicas que viven en Estados Unidos se sometan a ciertas pruebas en búsqueda de infección. Si las personas que albergan al parásito se identifican, sería posible vigilarlos por medio de electrocardiogramas periódicos, lo cual es importante puesto que los marcapasos ayudan a muchos pacientes que padecen alteraciones peligrosas del ritmo. Otra justificación para esta detección es la posibilidad de la transmisión congénita. *T. cruzi* se clasifica como microorganismo de riesgo del grupo 2 en Estados Unidos y del grupo 3 en algunos países europeos. El personal de laboratorio debe trabajar con el parásito o los vectores infectados a un nivel de contención que concuerde con la designación del grupo de riesgo en su región.

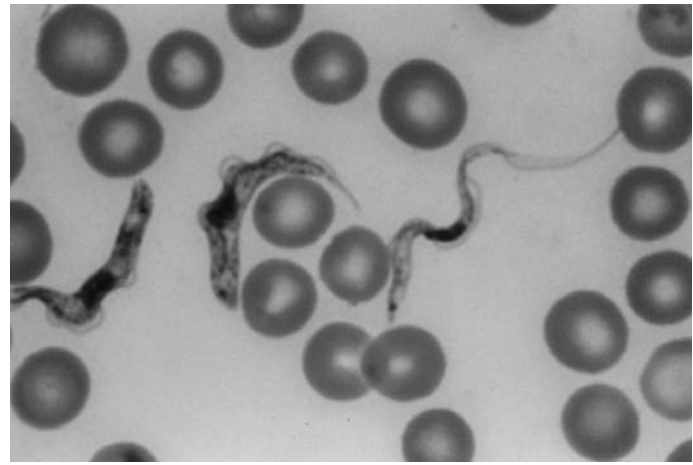
## TRIPANOSOMIOSIS AFRICANA (ENFERMEDAD DEL SUEÑO)

### DEFINICIÓN

La tripanosomiosis africana humana (HAT, *human african trypanosomiasis*) es originada por parásitos protozoarios flagelados que pertenecen al complejo *T. brucei* y se transmiten al ser humano por medio de las glosinas o moscas tssetsé. En los pacientes sin tratamiento, los tripanosomas generan inicialmente una enfermedad febril seguida varios meses o años después de deficiencias neurológicas progresivas y la muerte.

### PARÁSITOS Y SU TRANSMISIÓN

Las tripanosomiosis africanas humanas de África oriental (*rhodesiense*) y África occidental (*gambiense*) son producidas, respectivamente, por dos subespecies de tripanosoma: *T. b. rhodesiense* y *T. b. gambiense*. Estas subespecies son idénticas desde el punto de vista morfológico, pero generan enfermedades que difieren desde los puntos de vista epidemiológico y clínico (cuadro 213-1). Los parásitos son transmitidos



**Figura 213-2** *Trypanosoma brucei rhodesiense* en sangre de rata. Se cree que el parásito espigado es la forma que se multiplica en el hospedador mamífero, mientras que las formas achaparradas no se multiplican e infectan a los insectos vectores (Giemsa, 1 200×). (Por cortesía y con autorización del Dr. G. A. Cook, Madison, WI.)

por moscas tssetsé hematófagas del género *Glossina*. Los insectos adquieren la infección cuando ingieren sangre de mamíferos infectados. Después de varios ciclos de multiplicación en el intestino medio del vector, los parásitos emigran hacia las glándulas salivales, los cuales se transmiten al ser inoculados en el mamífero hospedador durante su siguiente alimentación. Los tripanosomas inoculados se multiplican en la sangre (fig. 213-2) y otros espacios extracelulares, evadiendo la destrucción inmunitaria durante periodos prolongados al sufrir variaciones antigénicas, transformación gobernada por un cambio génico en el que la estructura antigénica de la capa superficial del microorganismo de glucoproteínas cambia de manera periódica.

### PATOGENIA Y ESTUDIOS HISTOPATOLÓGICOS

La lesión inflamatoria de curación espontánea (chancro tripanosómico) aparece aproximadamente una semana después de la mordedura de una glosina infectada. Conforme los parásitos se diseminan en los linfáticos y el torrente sanguíneo, aparece una enfermedad febril generalizada. La HAT generalizada sin lesión del sistema nervioso central (SNC) por lo general se denomina *tripanosomiosis en fase I*. Durante esta fase, la linfadenopatía y la esplenomegalia extendidas reflejan proliferación linfocítica e histiocítica e invasión de las células nodulares, que son plasmocitos que participan en la producción de IgM. En los ganglios linfáticos y el bazo, se observa endarteritis con infiltración perivascular tanto de parásitos como de linfocitos. Los pacientes con tripanosomiosis en fase I a menudo tienen miocarditis, principalmente en el caso de la infección por *T. b. rhodesiense*.

Las manifestaciones hematológicas de la HAT en fase I son leucocitosis moderada, trombocitopenia y anemia. Una característica constante es la concentración elevada de inmunoglobulinas, principalmente de IgM policlonal y de anticuerpos heterófilos, anticuerpos anti-DNA y factor reumatoide. Probablemente la concentración elevada de complejos antígeno-anticuerpo también participa en la lesión histica y la mayor permeabilidad vascular que facilita la diseminación de los parásitos.

La *tripanosomiosis en fase II* comprende la invasión del SNC. La presencia de tripanosomas en las regiones perivasculares se acompaña de infiltración intensa de mononucleares. Las anomalías del líquido cefalorraquídeo (LCR) comprenden hipertensión intracraneal, proteínas elevadas así como pleocitosis. Además, a menudo se observan tripanosomas en el LCR.

### EPIDEMIOLOGÍA



Los tripanosomas que generan enfermedad africana se encuentran exclusivamente en África subsahariana. Después de haber sido casi erradicada a mediados del decenio de 1960, la tripanosomiosis africana resurgió en el decenio de 1990 principalmente en

**CUADRO 213-1** Comparación de la tripanosomiosis entre África occidental y África oriental

Punto de comparación	África occidental ( <i>gambiense</i> )	África oriental ( <i>rhodesiense</i> )
Microorganismo	<i>T. b. gambiense</i>	<i>T. b. rhodesiense</i>
Vectores	Glosinas (grupo palpalis)	Glosinas (grupo morsitans)
Reservorio principal	Seres humanos	Antílopes y ganado
Enfermedad en el ser humano	Crónica (lesión tardía del SNC)	Aguda (lesión temprana del SNC)
Duración de la enfermedad	Meses a años	<9 meses
Linfadenopatía	Prominente	Mínima
Parasitemia	Escasa	Abundante
Diagnóstico por medio de inoculación de rodadores	No	Sí
Epidemiología	Población rural	Individuos que trabajan en áreas silvestres, poblaciones rurales, turistas que acuden a parques de cacería

**Abreviatura:** SNC, sistema nervioso central.

**Fuente:** con autorización de LV Kirchhoff in GL Mandell et al (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2010.

Uganda, Sudán, República de África Central, República Democrática del Congo y Angola. Posteriormente aumentaron las actividades de contención, las cuales redujeron la frecuencia en numerosas regiones endémicas, pero la Organización Mundial de la Salud calcula que hubo entre 50 000 y 70 000 casos nuevos en el año 2004, la mayor parte de los cuales fue producido por *T. b. gambiense*. Cerca de 50 millones de personas tienen riesgo de adquirir HAT.

El ser humano es el único reservorio de *T. b. gambiense*, cuya distribución es bastante amplia en los bosques tropicales de África central y occidental. La tripanosomiosis gambiense es un problema principalmente de las poblaciones rurales; los turistas rara vez se infectan. Los principales reservorios de *T. b. rhodesiense* son los antílopes tripanotolerantes en la sabana y los bosques de África central y oriental. El ganado también se infecta con esta especie de tripanosoma y con otras más y casi siempre sucumben a la infección. El riesgo es secundario al contacto con las glosinas que se alimentan de animales salvajes, por lo que el ser humano adquiere la infección por *T. b. rhodesiense* de manera accidental, por lo general mientras visita o trabaja en una región donde existen animales de caza y vectores infectados. Cada año, los CDC notifican uno o dos casos importados de HAT que fueron adquiridos en los parques de África oriental.

### ■ EVOLUCIÓN CLÍNICA

Algunos pacientes manifiestan un chancro tripanosómico doloroso en el sitio de la inoculación del parásito. La diseminación hematogena y linfática (fase I) se caracteriza por fiebre. Casi siempre se trata de brotes de fiebre elevada que se prolongan durante varios días con intervalos de periodos afebriles. En la tripanosomiosis por *T. b. gambiense*, se observa linfadenopatía pronunciada. Los ganglios linfáticos se encuentran aislados y son móviles, ahulados y no dolorosos. Los ganglios cervicales a menudo son visibles y un dato clásico es la hipertrofia de los ganglios en el triángulo cervical posterior o *signo de Winterbottom*. Con frecuencia, hay prurito y eritema maculopapular. Otros datos menos constantes abarcan malestar general, cefalea, artralgias, pérdida de peso, edema, hepatosplenomegalia y taquicardia. El diagnóstico diferencial de HAT en fase I comprende múltiples enfermedades habituales en los trópicos y se acompañan de fiebre. En las poblaciones con riesgo de padecer HAT a menudo se observa sida, paludismo y fiebre tifoidea, las cuales se deben descartar.

La invasión del SNC (fase II) se caracteriza por la presencia inconsistente de manifestaciones neurológicas variables que se acompañan de anomalías progresivas en el LCR. El cuadro clínico clásico es el de indiferencia y somnolencia diurna progresivas (de ahí el término “enfermedad del sueño”) que en ocasiones alterna con inquietud e insomnio nocturno. La pérdida de la espontaneidad se acompaña de una mirada indiferente, el lenguaje se torna entrecortado y poco claro. Los signos extrapiramidales comprenden movimientos coreiformes, temblores y fasciculaciones. Es frecuente observar ataxia y el paciente simula enfermedad de Parkinson mientras el paciente arrastra los pies al caminar y muestra hipertonia y temblores. En la fase final, la deficiencia neurológica progresiva degenera en coma y muerte.

La diferencia principal entre las variedades *gambiense* y *rhodesiense* de HAT es que esta última tiende a tener una evolución más aguda. De manera clásica, en los turistas con infección por *T. b. rhodesiense* aparecen signos sistémicos de infección, como fiebre, malestar general y cefalea antes de terminar su viaje o poco después de volver a casa. Al principio de la tripanosomiosis por *T. b. rhodesiense*, muchas veces se observa taquicardia persistente independiente de la fiebre y algunos pacientes mueren por arritmias e insuficiencia cardíaca congestiva antes de manifestar signos del SNC. En general, la tripanosomiosis por *T. b. rhodesiense* sin tratamiento provoca la muerte en un lapso de semanas o meses, a menudo sin que exista una distinción clara entre las fases hemolinfática y del SNC. Por el contrario, la infección por *T. b. gambiense* muchas veces permanece “a fuego lento” durante varios meses o incluso años.

### ■ DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico definitivo de HAT es necesario detectar al parásito. En presencia de un chancro, el líquido se extrae y se examina directamente bajo el microscopio de luz en busca de tripanosomas móviles.

Además, el líquido se fija y tiñe con Giemsa. Al principio de la enfermedad, el material que se obtiene de los ganglios linfáticos por medio de aspiración con aguja se examina de la misma manera. También es útil analizar los frotis y las películas tanto gruesas como delgadas con tinción de Giemsa de varias muestras sanguíneas. Si inicialmente no se observan parásitos en la sangre, se debe hacer lo posible por concentrar a los microorganismos, lo cual se lleva a cabo en tubos de microhematócrito que contienen naranja acridina. Otra opción es observar directamente bajo el microscopio la capa leucocítica en 10 a 15 ml de sangre anticoagulada. La probabilidad de hallar parásitos en la sangre es mayor en la fase I que en la fase II y en los pacientes con infección por *T. b. rhodesiense* en comparación con los infectados por *T. b. gambiense*. También se observan tripanosomas en el material aspirado de la médula ósea; este material se inocula en un medio de cultivo líquido, al igual que la sangre, capa leucocítica, material aspirado de ganglios linfáticos y LCR. Por último, la infección por *T. b. rhodesiense* se puede identificar al inocular estas muestras en ratones o ratas que, cuando son positivas, los animales padecen parasitemias manifiestas en una o dos semanas. Este método es muy sensible para detectar *T. b. rhodesiense*, pero no encuentra *T. b. gambiense* debido a la especificidad del hospedador.

Es indispensable analizar el LCR de todos los pacientes en los que se sospecha HAT. Las anomalías en el LCR vinculadas con la fase II comprenden elevación de mononucleares en el LCR, incremento en la presión de abertura y aumento en la concentración de proteínas totales e IgM. Algunas veces se observan tripanosomas en el sedimento del LCR centrifugado. Cualquier anomalía del LCR en un paciente en el que se han encontrado tripanosomas en otras zonas, se considera patognomónico de daño del SNC y, por tanto, se requiere de tratamiento específico contra este tipo de enfermedad. En los pacientes con pleocitosis del LCR en quienes no se identifican parásitos, es importante descartar la posibilidad de meningitis tuberculosa y de alguna infección ligada al sida como criptococosis.

Existen análisis serológicos numerosos, como la prueba de aglutinación en tarjeta en busca de tripanosomas (CATT, *card agglutination test for trypanosomes*), como *T. b. gambiense* para integrar el diagnóstico de HAT, pero su sensibilidad y especificidad obligan a tomar decisiones sobre el tratamiento al demostrar la presencia del parásito. Estas pruebas son útiles para las investigaciones epidemiológicas. También se cuenta con análisis de PCR para detectar tripanosomiosis africana en seres humanos, pero no en el comercio.

### TRATAMIENTO Tripanosomiosis africana (enfermedad del sueño)

Los fármacos utilizados para el tratamiento de HAT son suramina, pentamidina, eflornitina y el arsénico orgánico melarsoprol. En Estados Unidos, estos medicamentos se consiguen a través de los CDC. El tratamiento de HAT se individualiza según la subespecie causal, la presencia o la ausencia de lesiones del SNC, las reacciones secundarias y, en ocasiones, la resistencia farmacológica. En el **cuadro 213-2**, se resumen los fármacos de elección para el tratamiento de HAT.

La suramina es muy efectiva contra HAT *rhodesiense* en fase I. Sin embargo, sus efectos secundarios pueden ser graves y se debe administrar bajo la supervisión de un médico. Inicialmente se realiza una prueba de hipersensibilidad al inyectar 100 a 200 mg por vía intravenosa. La dosis para los adultos es de 20 mg/kg los días 1, 5, 12, 18 y 26. Este fármaco se administra en solución intravenosa lenta al 10%. Aproximadamente un paciente de cada 20 000 sufre una reacción inmediata, grave y en potencia letal al fármaco, que se caracteriza por náusea, vómito, estado de choque y convulsiones. Las reacciones menos graves comprenden fiebre, fotofobia, prurito, artralgias y exantemas cutáneos. La reacción secundaria más frecuente de la suramina es el daño renal. Durante el tratamiento, es habitual observar proteinuria transitoria. Es importante llevar a cabo un análisis general de orina antes de cada dosis y el tratamiento se suspende cuando la proteinuria aumenta o si aparecen cilindros de eritrocitos en el sedimento. No se debe administrar suramina a los pacientes con insuficiencia renal.



### CUADRO 213-2 Tratamiento de la tripanosomiosis africana humana<sup>a</sup>

Microorganismo causal	Fase clínica	
	I (LCR normal)	II (LCR anormal)
<i>T. brucei gambiense</i> (África occidental)	Pentamidina 2ª opción: suramina	Eflornitina 2ª opción: melarsoprol
<i>T. brucei rhodesiense</i> (África oriental)	Suramina	Melarsoprol

<sup>a</sup> Para mayor información sobre dosis y duración, véase el texto.

**Abreviatura:** LCR, líquido cefalorraquídeo.

La pentamidina es el fármaco de primera elección para el tratamiento de la HAT *gambiense* en fase I. La dosis tanto para adultos como para niños es de 4 mg/kg/día, por vía intramuscular o intravenosa durante siete a 10 días. Los efectos secundarios inmediatos más frecuentes son náusea, vómito, taquicardia e hipotensión. Estas reacciones por lo general son transitorias y no obligan a interrumpir el tratamiento. Otros efectos secundarios comprenden efectos nefrotóxicos, pruebas de la función hepática normales, neutropenia, eritemas, hipoglucemia y abscesos estériles. La suramina es otra opción para la HAT por *T. b. gambiense* en fase I.

La eflornitina es muy eficaz en el tratamiento de ambas fases de la tripanosomiosis *gambiense*. En los estudios clínicos aprobados por la FDA, este fármaco curó >90% de 600 pacientes con tripanosomiosis en fase II. El régimen recomendado es de 400 mg/kg/día, por vía intravenosa, divididos en cuatro dosis, durante dos semanas. Los efectos secundarios comprenden diarrea, anemia, trombocitopenia, convulsiones y sordera. La dosis tan elevada y la duración prolongada del tratamiento necesarios constituyen desventajas que dificultan el empleo extendido de este fármaco. Un estudio clínico con asignación al azar, en el cual se comparó el régimen tradicional con eflornitina (400 mg/kg/día a lo largo de 6 h durante 14 días) con una combinación de nifurtimox-eflornitina (nifurtimox oral, 15 mg/kg/día durante 10 días; con eflornitina, 400 mg/kg/día administrados a lo largo de 12 h por siete días) en adultos con HAT *gambiense* en fase II, demostró que la eficacia es mayor y los efectos secundarios son menores con el tratamiento combinado, por lo que se recomienda como medida terapéutica de primera elección.

El arsénico melarsoprol constituye el fármaco de elección para el tratamiento de la HAT *rhodesiense* con lesión del SNC y es una opción para la tripanosomiosis *gambiense* en fase II. Para la HAT *rhodesiense*, este fármaco se administra en los adultos en forma de tres regímenes de tres días de duración cada uno. La dosis es de 2.0 a 3.6 mg/kg/día, por vía intravenosa, divididos en tres dosis durante tres días seguidas una semana después de 3.6 mg/kg/día, también divididos en tres dosis y por tres días. Este último régimen se repite siete días después. En los pacientes débiles, se administra suramina dos a cuatro días antes del tratamiento con melarsoprol; la dosis inicial de este último fármaco es de 18 mg y posteriormente se aumenta de forma progresiva hasta alcanzar la dosis tradicional. En niños, se proporciona un total de 18 a 25 mg/kg a lo largo de un mes. La dosis inicial es de 0.36 mg/kg IV y se aumenta de manera paulatina hasta un máximo de 3.6 mg/kg a intervalos de uno a cinco días

en un total de nueve a diez dosis. El régimen contra la tripanosomiosis *gambiense* es de 2.2 mg/kg/día, por vía IV, durante 10 días.

El melarsoprol es muy tóxico, por lo que se debe administrar con cuidado. Para reducir la probabilidad de encefalopatía farmacológica, en quienes reciben melarsoprol también ha de administrarse prednisona a dosis de 1 mg/kg (hasta 40 mg) por día, empezando uno o dos días antes de la primera dosis de melarsoprol para continuar hasta la última dosis. Sin profilaxis con prednisolona, la frecuencia de encefalopatía reactiva es hasta de 18% en ciertas series. Algunas de las manifestaciones clínicas de la encefalopatía reactiva son fiebre elevada, cefalea, temblor, alteraciones del lenguaje, convulsiones e incluso coma y muerte. El tratamiento con melarsoprol se suspende al primer signo de encefalopatía, pero se puede restablecer con cautela a dosis inferiores unos cuantos días después de que desaparecen los síntomas. La extravasación del fármaco genera reacciones circunscritas intensas. Puede haber vómito, dolor abdominal, efectos nefrotóxicos y daño miocárdico.

#### ■ PROFILAXIS

La HAT constituye un problema complejo tanto de salud pública como de epizoonosis en África. Se han logrado avances importantes en algunas áreas por medio de diversos programas de contención enfocados a erradicar los vectores y al tratamiento farmacológico de los seres humanos infectados. Las personas pueden reducir el riesgo de adquirir tripanosomiosis si se evita acudir a las regiones conocidas por albergar insectos infectados, se viste ropa protectora y se utiliza repelente contra insectos. No se recomienda la quimioprofilaxis ni tampoco se cuenta con vacuna para prevenir la transmisión de los parásitos.

#### LECTURAS ADICIONALES

- BACAL F et al: Transplantation for Chagas' disease: An overview of immunosuppression and reactivation in the last two decades. *Clin Transplant* 24:E29, 2010
- BERN C et al: Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States: A systematic review. *JAMA* 298:2171, 2007
- , MONTGOMERY SP: An estimate of the burden of Chagas disease in the United States. *Clin Infect Dis* 49:e52, 2009
- BRUN R et al: Human African trypanosomiasis. *Lancet* 375:148, 2010
- CHANG CD et al: Evaluation of a prototype *Trypanosoma cruzi* antibody assay with recombinant antigens on a fully automated chemiluminescence analyzer for blood donor screening. *Transfusion* 46:1737, 2006
- KIRCHHOFF LV et al: Transfusion-associated Chagas' disease (American trypanosomiasis) in Mexico: Implications for transfusion medicine in the United States. *Transfusion* 46:298, 2006
- PRIOTTO G et al: Nifurtimox-eflornithine combination therapy for second-stage African *Trypanosoma brucei gambiense* trypanosomiasis: A multicentre, randomised, phase III, non-inferiority trial. *Lancet* 374:56, 2009
- RASSI A JR et al: Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med* 355:799, 2006
- et al: Chagas disease. *Lancet* 375:1388, 2010
- SARTORI AM et al: Manifestations of Chagas disease (American trypanosomiasis) in patients with HIV/AIDS. *Ann Trop Med Hyg* 101:31, 2007

# CAPÍTULO 214

## Infección por *Toxoplasma gondii*

Kami Kim  
Lloyd H. Kasper

### DEFINICIÓN

La toxoplasmosis es una infección producida por el parásito intracelular estricto *Toxoplasma gondii*. La infección aguda adquirida después del nacimiento puede ser asintomática, pero se piensa que es consecuencia de persistencia crónica y permanente de quistes en los tejidos del hospedador. Tanto la toxoplasmosis aguda como la crónica son procesos en los que el parásito es la causa de una enfermedad clínicamente manifiesta, con linfadenopatía, encefalitis, miocarditis y neumonitis. La toxoplasmosis congénita es una infección del recién nacido debida al paso transplacentario de parásitos desde la madre infectada al feto. Estos lactantes suelen permanecer asintomáticos en el momento del nacimiento, pero posteriormente presentan una amplia gama de signos y síntomas como coriorretinitis, estrabismo, epilepsia y retraso psicomotor. En sujetos con función inmunitaria satisfactoria la toxoplasmosis puede también surgir como una enfermedad aguda (típicamente coriorretinitis) vinculada con alimentos o transmisión hídrica.

### ETIOLOGÍA

*Toxoplasma gondii* es un microorganismo intracelular que infecta tanto a las aves como a los mamíferos. En su ciclo vital existen dos fases dife-

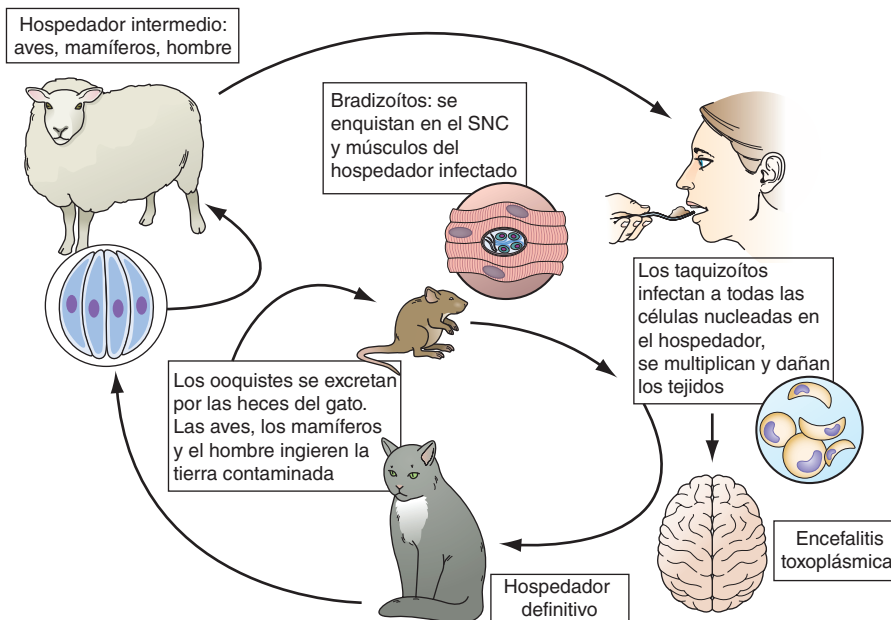
renciadas (fig. 214-1). En la fase *no felina*, los quistes hísticos que contienen bradizoítos u ovoquistes esporulados son ingeridos por un hospedador intermediario (p. ej., ser humano, ratón, oveja, cerdo o ave). Los quistes son digeridos rápidamente por las secreciones gástricas, que poseen pH ácido. Los bradizoítos o esporozoítos se liberan y atraviesan el epitelio del intestino delgado, para transformarse en taquizoítos, que se multiplican rápidamente y que son capaces de infectar y de replicarse en todas las células nucleadas de los mamíferos. Una vez unido a la célula del hospedador, el parásito penetra en ella y forma una vacuola parasitófora, dentro de la cual se divide. La replicación del parásito continúa hasta que el número de parásitos en el interior de la célula se aproxima a la masa crítica y la célula se rompe, liberando los parásitos que infectan a las células adyacentes. Como consecuencia de este proceso, el órgano infectado pronto muestra signos de un proceso citopático. La mayor parte de los taquizoítos se elimina gracias a las respuestas inmunitarias humoral y celular del hospedador. Los quistes hísticos, que contienen abundantes bradizoítos, aparecen de siete a 10 días después de la infección diseminada por los taquizoítos. Estos quistes afectan a diversos órganos del hospedador pero persisten sobre todo en el sistema nervioso central (SNC) y el músculo. La aparición de esta fase crónica completa la parte del ciclo vital que no tiene lugar en los felinos. La infección activa del hospedador inmunodeficiente se debe, en la mayor parte de los casos, a la liberación espontánea de parásitos enquistados que en el SNC sufren una rápida transformación a taquizoítos.

La fase principal (*felina*) del ciclo vital del parásito tiene lugar en el gato (el hospedador definitivo) y en sus presas. La fase sexual del parásito se define por la formación de ovoquistes dentro del felino hospedador. Este ciclo enteroepitelial se inicia con la ingestión de quistes hísticos de bradizoítos y culmina, después de varias fases intermedias, con la producción de gametos. La fusión de los gametos produce un cigoto, que se envuelve a sí mismo en una pared rígida y se excreta en las heces como un ovoquiste no esporulado. Después de dos o tres días al aire libre y a temperatura ambiental, el ovoquiste no infeccioso esporula para producir una progenie de ocho esporozoítos. El ovoquiste esporulado puede ser ingerido por un hospedador intermediario, como por ejemplo, una persona que está limpiando el arenero de su gato o de un cerdo que hurga en el corral.

Es en este hospedador intermediario en el que el parásito completa su ciclo vital. Según se piensa, los ovocistos esporulados, resistentes ambientalmente y muy infectantes, son el origen de brotes transmitidos por agua que fueron notificados en Victoria (Columbia Británica, Canadá) y en Sudamérica.

### EPIDEMIOLOGÍA

*T. gondii* es capaz de infectar a una amplia gama de mamíferos y aves. La seroprevalencia depende de la localización y de la edad de la población. En general, las condiciones climáticas áridas y cálidas se asocian a una baja prevalencia de la infección. En Estados Unidos y en la mayor parte de los países europeos, la prevalencia de la seroconversión aumenta con la edad y la exposición. En Estados Unidos, por ejemplo, muestran signos serológicos de exposición de 5 a 30% de las personas de 10 a 19 años de edad y entre 10 y 67% de los mayores de 50 años. En Centroamérica, Francia, Turquía y Brasil la seroprevalencia es mucho mayor. Ante la mayor conciencia de la aparición de enfermedades de origen alimentario, ha disminuido a nivel mundial la prevalencia de seropositividad. Cada año ocurren aproximadamente 2100 casos de encefalitis por *Toxoplasma* (TE, *toxoplasmic encephalitis*) en Estados Unidos.



**Figura 214-1** Ciclo vital de *Toxoplasma gondii*. El gato es el hospedador definitivo en el cual se completa la fase sexual del ciclo. Los ooquistes expulsados por las heces del gato pueden infectar animales de muy diversa especie que incluyen aves, roedores, animales domésticos herbívoros y humanos. Los bradizoítos que están en el músculo de animales comestibles pueden infectar a los seres humanos si consumen productos de carne insuficientemente cocidos, en particular cordero y cerdo. La enfermedad de seres humanos puede asumir muchas formas, pero las más importantes son la infección congénita y la encefalitis por reactivación de una infección latente en el encéfalo de personas inmunosuprimidas. SNC, Sistema nervioso central. (Por cortesía de Dominique Buzoni-Gatel, Institut Pasteur, Paris; con autorización.)

## ■ TRANSMISIÓN

### Transmisión oral

No se ha dilucidado la fuente principal de infecciones por *Toxoplasma* en personas, pero se piensa que la infección se adquiere principalmente por vía oral. La transmisión se puede atribuir a la ingestión de oocistos esporulados, contenidos en tierra, alimentos o agua contaminados o bradizoítos de carne mal cocida. Algunos casos pueden ser por inhalación de heces secas de gato. Durante la infección felina aguda, el gato puede excretar hasta 100 millones de parásitos al día. Estos oocistos, que contienen esporozoítos y son muy estables, resultan muy infecciosos y se pueden mantener viables en el suelo durante muchos años. Los seres humanos infectados durante un brote bien documentado de infección transmitida por oocistos presentan anticuerpos específicos de fase frente al oocisto/esporozoíto.

Los niños y los adultos también pueden adquirir la infección a partir de quistes hísticos que contengan bradizoítos. La ingestión de un solo quiste es todo lo que se necesita para producir la infección en el ser humano. La carne poco cocida o insuficientemente congelada constituye una fuente importante de infección en los países desarrollados. En Estados Unidos, los productos de cordero y de cerdo pueden mostrar signos de quistes que contienen bradizoítos, pero poco a poco ha disminuido la prevalencia global de *T. gondii*. La incidencia en la carne de res es mucho menor y tal vez llegue a 1%. La ingestión directa de los quistes con bradizoítos en los diversos productos de carne mencionados causa la infección aguda.

### Transmisión por la sangre o los órganos

*T. gondii*, además de que se puede transmitir por la vía oral, puede contagiarse en forma directa de un donante seropositivo a un receptor seronegativo en caso de trasplantes de corazón, corazón-pulmón, riñón, hígado o páncreas. Es posible cultivar parásitos viables, provenientes de sangre refrigerada a la que se agregó anticoagulante, y puede ser fuente de infección en personas que reciben sangre en transfusiones. Se ha señalado la reactivación de *T. gondii* en personas que han recibido en injerto médula ósea, hemoblastos e hígado en trasplante y también en sujetos con sida. Los títulos de anticuerpo por lo común no son útiles para la vigilancia seriada de la infección por *T. gondii*, pero según señalamientos, las personas con títulos altos de anticuerpos pueden mostrar un riesgo relativamente grande de reactivación después de trasplante de hemoblastos, razón por la cual pudiera convenir la detección sistemática del microorganismo en la sangre de tales pacientes por medio de reacción de cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*). Por último, el personal de laboratorio puede infectarse después de estar en contacto con agujas o material de vidrio contaminado o con tejido infectado.

### Transmisión transplacentaria

En promedio, alrededor de 33% de las mujeres infectadas por *T. gondii* durante el embarazo transmite el parásito al feto; el resto da a luz niños normales, no infectados. De los factores que influyen en la afección fetal, el más importante es la edad gestacional al momento de la infección (véase después en este capítulo). Son pocos los datos que apoyan la participación de la infección materna recurrente como fuente de la enfermedad congénita del producto, aunque se han notificado casos aislados de transmisión por parte de mujeres inmunodeficientes (como las infectadas por VIH, o las que reciben glucocorticoides en dosis grandes). Las mujeres seropositivas antes del embarazo suelen estar protegidas frente a la infección aguda, por lo que estos recién nacidos nunca presentan infecciones congénitas.

Para valorar la infección congénita, se utilizan las siguientes directrices generales: cuando la madre se infecta seis meses o más antes de la concepción, el riesgo es prácticamente nulo. Si la infección se adquiere menos de seis meses antes de la concepción, la probabilidad de infección transplacentaria aumentará a medida que disminuya el intervalo entre la infección y la concepción. Durante el embarazo, cuando la madre se infecta durante el primer trimestre, la incidencia de infección transplacentaria es mínima (alrededor de 15%), pero la enfermedad del recién nacido es más grave. Si la infección materna se produce durante el tercer trimestre, la incidencia de infección transplacentaria será máxi-

ma (65%), pero casi todos los lactantes nacerán asintomáticos. No obstante, los niños infectados que son normales al momento del nacimiento pueden presentar una mayor incidencia de problemas de aprendizaje y de secuelas neurológicas crónicas que los niños no infectados. Sólo una pequeña proporción (20%) de las mujeres embarazadas infectadas por *T. gondii* desarrolla signos clínicos de infección. A menudo el diagnóstico se sospecha por primera vez cuando las pruebas serológicas de rutina realizadas después de la concepción revelan la presencia de anticuerpos específicos.

## ■ PATOGENIA

Después de la ingestión de los quistes hísticos que contienen bradizoítos o de oocistos que contienen esporozoítos, los parásitos se liberan del quiste por medio de un proceso digestivo. Los bradizoítos son resistentes al efecto de la pepsina e invaden con rapidez el aparato digestivo del hospedador, donde se multiplican. Dentro de los enterocitos, experimentan una transformación morfológica que da lugar a taquizoítos invasores. Estos taquizoítos son capaces de inducir la inmunidad secretora del hospedador, como lo demuestra el aumento de las concentraciones de IgA secretora específica frente al parásito. Los parásitos se diseminan por diversos órganos, sobre todo al tejido linfático, músculo esquelético, miocardio, retina, placenta y SNC. En dichos órganos, el parásito infecta a las células del hospedador, se replica e invade las células adyacentes. De esta manera aparecen los signos característicos de la infección: muerte celular y necrosis focal con una respuesta inflamatoria aguda.

En el hospedador con inmunidad normal, las respuestas inmunitarias humoral y celular son importantes para controlar la infección; la virulencia de los parásitos y el tropismo celular podrían ser específicos de cada cepa. Los taquizoítos son secuestrados por diversos mecanismos inmunitarios, como la inducción de anticuerpos parasitocidas, la activación de los macrófagos con radicales intermediarios, la producción de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) y la estimulación de los linfocitos T citotóxicos de CD8+. Estos linfocitos específicos para el antígeno son capaces de destruir tanto a los parásitos extracelulares como a las células blanco infectadas. Una vez eliminados los taquizoítos del hospedador con infección aguda, aparecen los quistes hísticos que contienen bradizoítos, por lo general en el SNC y la retina. Los estudios indican que *Toxoplasma* secreta moléculas señalizadoras al interior de las células infectadas del hospedador y que dichas moléculas modulan la expresión génica del hospedador, su metabolismo y su respuesta inmunitaria.

En el hospedador inmunodeprimido y en el feto faltan los factores inmunitarios necesarios para controlar la diseminación de la infección por taquizoítos. Este estado inmunitario alterado permite la persistencia de los taquizoítos y favorece la progresión de la destrucción focal, que provoca disfunción del órgano (es decir, encefalitis necrosante, neumonía y miocarditis).

En el hospedador normal es habitual la persistencia de la infección con quistes que contienen bradizoítos. Esta infección, que dura toda la vida, suele permanecer subclínica. Aunque los bradizoítos se mantienen en una fase metabólica lenta, los quistes se degeneran y rompen hacia el SNC. La degeneración de los quistes, con la aparición de otros nuevos, es la causa más probable de reactivación de la infección en las personas inmunodeprimidas y el estímulo más probable para la persistencia de los títulos de anticuerpos en el hospedador inmunocompetente. Dicho concepto genera controversias, pero se ha planteado la hipótesis de que la persistencia de la toxoplasmosis es un factor que contribuye a diversos cuadros neuropsiquiátricos, que incluyen esquizofrenia y enfermedad bipolar. En los roedores la infección claramente ejerce efectos notables en el comportamiento, con intensificación de la predación.

## ■ ANATOMÍA PATOLÓGICA

La muerte celular y la necrosis focal causadas por los taquizoítos en replicación inducen una intensa respuesta inflamatoria mononuclear en todos los tejidos o tipos celulares infectados. Los taquizoítos rara vez se pueden observar por medio de las tinciones histopatológicas habituales en estas lesiones inflamatorias. Sin embargo, la tinción de inmunofluorescencia con anticuerpos específicos frente a los antígenos parasitarios puede mostrar positividad del propio microorganismo o revelar la presencia del antígeno. En contraste con este proceso inflamatorio causado



por los taquizoítos, los quistes que contienen bradizoítos sólo producen inflamación en las primeras fases de su desarrollo e incluso esta inflamación quizá sea una respuesta a los antígenos de los taquizoítos. Una vez que los quistes alcanzan la madurez ya no es posible detectar el proceso inflamatorio y los quistes permanecen inmunológicamente quiescentes dentro de la matriz cerebral hasta que se rompen.

### Ganglios linfáticos

Durante la infección aguda, la biopsia de los ganglios linfáticos muestra rasgos característicos, como hiperplasia folicular y conglomerados irregulares de macrófagos hísticos con citoplasma eosinófilo. En estas muestras rara vez se observan granulomas. Aunque los taquizoítos no suelen ser visibles, es posible identificarlos por medio de subinoculación del tejido infectado al ratón, con la consiguiente enfermedad de éste o por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La ampliación de los fragmentos de DNA de genes de toxoplasma por medio de la PCR es un análisis eficaz y sensible para demostrar la infección del tejido ganglionar por taquizoítos.

### Ojos

En el ojo, los infiltrados de monocitos, linfocitos y células plasmáticas producen lesiones unifocales o multifocales. Después de una retinitis aguda necrosante se pueden observar lesiones granulomatosas y retinocoroiditis en la cámara posterior. Otras complicaciones oculares son la iridociclitis, las cataratas y el glaucoma.

### Sistema nervioso central

Durante la afección del SNC se pueden comprobar meningoencefalitis, tanto focal como difusa, con signos de necrosis y nódulos microgliales. La encefalitis necrosante del paciente sin sida se caracteriza por pequeñas lesiones difusas con formación de manguitos perivasculares en las áreas vecinas. En los pacientes con sida se encuentran leucocitos polimorfonucleares, además de monocitos, linfocitos y células plasmáticas. En las zonas contiguas al borde del tejido necrótico con frecuencia se identifican quistes que contienen bradizoítos. Como ya se dijo, se estima que cada año ocurren 2 100 casos de encefalitis por *Toxoplasma* (TE) en Estados Unidos.

### Pulmones y corazón

De los pacientes con sida que fallecen de toxoplasmosis, entre 40 y 70% presentan afección cardíaca y pulmonar. El recién nacido y el enfermo inmunodeprimido pueden desarrollar una neumonitis intersticial. Se observan tabiques alveolares engrosados y edematosos, con infiltrados mononucleares y células plasmáticas. Esta inflamación se puede extender a las paredes endoteliales. Dentro de la membrana alveolar se han observado taquizoítos y quistes con bradizoítos. No es rara la bronconeumonía sobreañadida, causada por otros microorganismos. En los pacientes con sida que fallecen de toxoplasmosis se pueden ver quistes y agregados de parásitos en el tejido cardíaco. La necrosis focal rodeada por células inflamatorias va acompañada de necrosis hialina y rotura de miocitos. En algunos pacientes, la toxoplasmosis produce pericarditis.

### Aparato gastrointestinal

El cuadro inicial en casos raros de infección de tubo digestivo del humano por *T. gondii* ha sido de úlceras en la mucosa. La infección aguda de algunas subespecies de ratones endogámicos (C57BL/6) origina ileítis letal en siete a nueve días. Esta enteropatía inflamatoria ha sido identificada en algunas especies de mamíferos, incluidos cerdos y primates. No se ha corroborado el vínculo entre la enfermedad inflamatoria intestinal del ser humano y la infección aguda o recurrente por *Toxoplasma*, pero algunos estudios han demostrado que las células epiteliales en intestino responden a la infección, como se advierte por la fosforilación de la proteína cinasa activada por mitógeno, la translocación del factor nuclear  $\kappa$ B y la secreción de interleucina 8 (IL-8).

### Otras localizaciones

Las alteraciones anatomopatológicas que aparecen durante la infección diseminada son similares a las descritas para ganglios linfáticos, ojos y

SNC. En los pacientes con sida pueden estar afectados músculo esquelético, páncreas, estómago y riñones, con necrosis, invasión por células inflamatorias y, rara vez, presencia de taquizoítos detectables con tinciones habituales. Las grandes lesiones necróticas pueden causar destrucción hística directa. Además, se han descrito efectos secundarios de la infección aguda en estos órganos, como pancreatitis, miositis y glomerulonefritis.

## ■ RESPUESTA INMUNITARIA DEL HOSPEDADOR

En el hospedador normal, la infección aguda por *Toxoplasma* desencadena una sucesión de respuestas inmunitarias protectoras. El microorganismo penetra la mucosa intestinal del hospedador e induce la producción de IgA secretora específica para el antígeno. Se ha demostrado que la concentración sérica de anticuerpos IgA dirigidos contra el p30 (SAG-1) constituye un marcador útil de la toxoplasmosis congénita y aguda. La IgA del suero de la leche de las madres con infección aguda contiene concentración elevada de anticuerpos en contra de *T. gondii* y es capaz de bloquear *in vitro* la infección de los enterocitos. En los ratones, son abundantes las secreciones intestinales de IgA dirigidas contra el parásito y se relacionan con la inducción de células T en la mucosa.

Una vez en el interior del hospedador, el parásito induce con rapidez la formación de concentraciones detectables de anticuerpos IgM e IgG en el suero. Los lactantes con infección congénita pueden presentar una gammapatía monoclonal de clase IgG. En el recién nacido con infección congénita están aumentadas las cifras de IgM. Los anticuerpos IgG policlonales inducidos por la infección son parasitocidas *in vitro* en presencia de complemento sérico y constituyen la base de la prueba de la tinción de Sabin-Feldman. Sin embargo, la principal respuesta protectora provocada por el parásito durante la infección del hospedador es la inmunidad celular. Los macrófagos se activan con la fagocitosis de los parásitos opsonizados por los anticuerpos. Esta activación puede causar la muerte del parásito por medio de un proceso dependiente o independiente del oxígeno. Si el parásito no es fagocitado y se introduce en el macrófago por penetración activa, continúa replicándose y esta replicación podría ser su mecanismo de transporte y diseminación hacia algunos órganos distantes. *Toxoplasma* estimula una fuerte respuesta de la interleucina 12 (IL-12) en las células dendríticas de seres humanos. Se ha demostrado que se requiere coestimulación vía CD40/154. Las respuestas de los linfocitos T CD4+ y CD8+ son específicas del antígeno y a su vez estimulan la producción de diversas e importantes linfocinas, que incrementan el repertorio de células T y de células citolíticas naturales. Este parásito ejerce una potente inducción de un fenotipo T<sub>H</sub>1. La IL-12 y el IFN- $\gamma$  tienen una participación importante en el control del crecimiento de *T. gondii* dentro del hospedador. En los pacientes seropositivos, la regulación de la respuesta inflamatoria está controlada, al menos en parte, por una respuesta T<sub>H</sub>2 que implica la producción de IL-4 e IL-10. Tanto los pacientes asintomáticos como los que tienen infección activa pueden mostrar una disminución del cociente entre los linfocitos CD4+ y CD8+. Es posible encontrar una correlación entre esta desviación y el síndrome clínico, pero no necesariamente con la evolución de la enfermedad. Los clones de células T humanas de los fenotipos CD4+ y CD8+ tienen acción citolítica contra los macrófagos infectados por el parásito. Estos clones de células T producen citocinas "microbistáticas". Al parecer, IL-18, IL-7 e IL-15 participan de manera importante durante la infección crónica, en la que regularían al alza la producción de IFN- $\gamma$ . Asimismo, este último podría tener un efecto paradójico y estimular a la baja una respuesta reguladora del hospedador.

Aunque se cree que la infección de los pacientes con sida es recurrente, la determinación de los anticuerpos no sirve para demostrar la reactivación. Debido a la intensa disminución de células T CD4+, muchas veces durante la exacerbación de la infección no se observa aumento de la cantidad de anticuerpos. Los linfocitos T de los pacientes con sida durante la reactivación de la toxoplasmosis no secretan IFN- $\gamma$ , ni IL-2. La alteración de la producción de estas citocinas inmunitarias fundamentales contribuye a la persistencia de la infección. La infección producida por *Toxoplasma* es frecuente en las últimas fases de la evolución del sida, cuando se hace más pronunciada la pérdida de los mecanismos protectores dependientes de los linfocitos T, en particular de los linfocitos T CD8+.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En las personas con un sistema inmunitario íntegro, la toxoplasmosis aguda suele ser asintomática y cura espontáneamente. Pasa inadvertida en 80 a 90% de los adultos y los niños con infección adquirida. La naturaleza asintomática de esta infección dificulta el diagnóstico de las madres infectadas durante el embarazo. Por el contrario, la amplia gama de manifestaciones clínicas presente en los niños con infección congénita comprende complicaciones neurológicas graves como hidrocefalia, microcefalia, retraso mental y coriorretinitis. Cuando la infección prenatal es grave, puede haber falla multiorgánica, con la consiguiente muerte fetal intrauterina. En niños y adultos, la infección crónica puede persistir durante toda la vida, con pocas consecuencias para el hospedador inmunocompetente.

### Toxoplasmosis en las personas inmunocompetentes



La manifestación más frecuente de la toxoplasmosis aguda es la linfadenopatía cervical. Las adenopatías pueden ser únicas o múltiples, por lo general son indoloras, de tamaño medio y muestran una consistencia variable. También se puede encontrar linfadenopatía en las regiones suboccipital, supraclavicular, inguinal y mediastínica. En 20 a 30% de los pacientes sintomáticos se produce linfadenopatía generalizada. Entre 20 y 40% de los pacientes con linfadenopatía presentan también cefalea, malestar, fatiga y fiebre (por lo general, inferior a 40°C). Un número menor de pacientes sintomáticos presenta mialgias, dolor de garganta, dolor abdominal, exantema maculopapular, meningoencefalitis y confusión. Algunas complicaciones poco frecuentes relacionadas con la infección del hospedador con inmunidad normal son neumonía, miocarditis, encefalopatía, pericarditis y polimiositis. Los síntomas que acompañan a la infección aguda desaparecen al cabo de varias semanas, aunque la linfadenopatía puede persistir por algunos meses. En una epidemia, sólo se diagnosticó correctamente la toxoplasmosis en tres de los 25 pacientes que solicitaron asistencia médica. Si en el diagnóstico diferencial se sospecha la posibilidad de toxoplasmosis, antes de llevar a cabo una biopsia ganglionar se deben realizar las pruebas habituales de laboratorio y la detección serológica sistemática. Se advierte ahora que los genotipos de *T. gondii* que prevalecen en Sudamérica pueden ser más virulentos que los que se identifican de modo típico en Estados Unidos o Europa. Los genotipos en cuestión pueden originar enfermedad aguda o recidivante de ojos en personas con función inmunitaria adecuada. Por tal razón, la anamnesis detallada es un elemento clave para corroborar un diagnóstico.

Los resultados de las pruebas habituales de laboratorio suelen ser casi normales, excepto por la presencia de una linfocitosis mínima, elevación de la velocidad de sedimentación y aumento nominal en el suero de las aminotransferasas hepáticas. El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) de los enfermos con signos de encefalopatía o meningoencefalitis revela una elevación de la presión intracraneal, pleocitosis mononuclear (10 a 50 células/ml), ligero aumento de la concentración de proteínas y, en ocasiones, incremento de las cifras de gammaglobulinas. La amplificación por medio de la PCR de la secuencia del DNA de *Toxoplasma* en el LCR puede resultar útil. El LCR de las personas con infección crónica es normal.

### Infección en personas inmunodeprimidas

Los pacientes con sida y aquellos que reciben tratamientos inmunodepresores por trastornos linfoproliferativos son los que tienen mayor riesgo de sufrir toxoplasmosis aguda. Esta predilección podría obedecer a la reactivación de una infección latente o a la adquisición de los parásitos a partir de fuentes exógenas, como sangre u órganos trasplantados. En las personas con sida, se cree que más de 95% de los casos de encefalitis por *Toxoplasma* se deben a infecciones reactivadas. En la mayor parte de estos casos la encefalitis aparece cuando el recuento de células T CD4+ desciende por debajo de 100 células/μl. En el paciente inmunodeprimido, la enfermedad puede ser rápidamente fatal si no se trata. Por tanto, para evitar una infección ful-

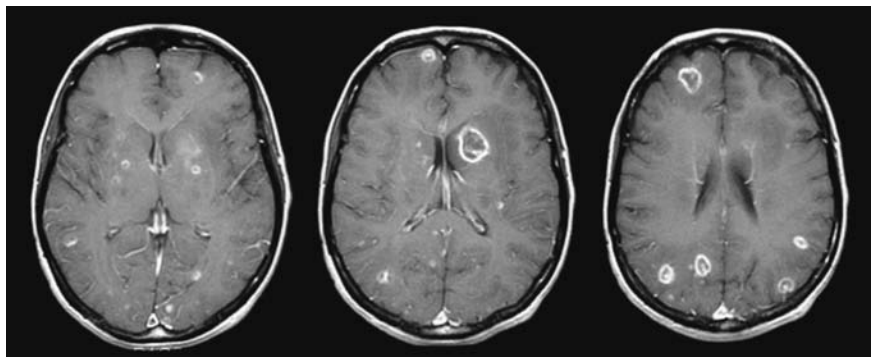
minante es necesario realizar un diagnóstico exacto e iniciar el tratamiento adecuado.

En las personas con sida la toxoplasmosis es la principal infección oportunista del SNC. Aunque el origen geográfico puede estar relacionado con la frecuencia de la infección, no tiene relación con la gravedad de la enfermedad del paciente inmunodeprimido. Las personas con sida seropositivas para *T. gondii* tienen un riesgo muy alto de padecer encefalitis. Antes de que se contara con la combinación actual de tratamiento antirretroviral (ART, *antiretroviral treatment*), alrededor de la tercera parte de los 15 a 40% de sujetos adultos con sida en Estados Unidos que tenían una infección latente por *T. gondii* terminaba por mostrar encefalitis toxoplásmica. El trastorno anterior puede ser todavía el cuadro inicial de la infección en sujetos que no se han percatado de su seropositividad de la infección por virus de inmunodeficiencia humana.

Los signos y los síntomas de la toxoplasmosis aguda del paciente inmunodeprimido corresponden sobre todo al SNC (fig. 214-2). Más de 50% de los pacientes con manifestaciones clínicas presentan afección intracerebral. Los hallazgos clínicos en el momento de la presentación oscilan desde una disfunción no focal hasta disfunciones focales. Estos hallazgos consisten en encefalopatía, meningoencefalitis y lesiones expansivas. Los pacientes pueden presentar alteración del estado mental (75%), fiebre (10 a 72%), convulsiones (33%), cefalea (56%) y signos neurológicos focales (60%) como deficiencia motora, parálisis de los pares craneales, trastornos del movimiento, dismetría, pérdida del campo visual y afasia. Los pacientes cuya primera manifestación es disfunción cortical difusa presentan signos de enfermedad neurológica focal cuando la infección avanza. Esta alteración no sólo se debe a la encefalitis necrosante debida a la invasión directa por el parásito, sino también a efectos secundarios, como vasculitis, edema o hemorragia. La infección puede comenzar como un proceso insidioso de varias semanas de duración o como un estado de confusión agudo con deficiencias focales fulminantes del tipo de hemiparesia, hemiplejía, defectos del campo visual, cefalea localizada y convulsiones focales.

Aunque las lesiones pueden aparecer en cualquier localización del SNC, las zonas más afectadas son el tronco encefálico, los ganglios basales, la hipófisis y la unión corticomedular. La afección del tronco encefálico provoca diversas disfunciones neurológicas como parálisis de los pares craneales, dismetría y ataxia. En caso de infección de los ganglios basales, los pacientes pueden presentar hidrocefalia, movimientos coreiformes y coreoatetosis. Debido a que *Toxoplasma* habitualmente causa encefalitis, la afección meníngea es rara y por tanto, los hallazgos en el LCR pueden ser poco llamativos o consistir en un aumento moderado del recuento de células y de la concentración de proteínas, pero no de la glucosa.

En los pacientes con sida, la toxoplasmosis cerebral se debe diferenciar de otras infecciones oportunistas o tumores del SNC. El diagnóstico diferencial se hará con encefalitis por herpes simple, meningitis criptocócica, leucoencefalopatía multifocal progresiva y linfoma primario del SNC. La afección de la hipófisis puede ocasionar panhipopituitarismo e hiponatremia por secreción inadecuada de vasopresina (hormona



**Figura 214-2** Encefalitis por *Toxoplasma* en una persona de 36 años con sida. Las lesiones múltiples se identifican por resonancia magnética (tiempo de relajación T1 con gadolinio como material de contraste). (Por cortesía de Clifford Eskey, Dartmouth Hitchcock Medical Center, Hanover, NH; con autorización.)

antidiurética). El trastorno neurocognitivo causado por VIH (HAND, *HIV-associated neurocognitive disorder*) puede asumir la forma inicialmente de deficiencia de las funciones cognitivas, inatención y alteraciones de la memoria. La biopsia cerebral de los pacientes que han sido tratados por encefalitis por *Toxoplasma* pero que continúan presentando disfunción neurológica, a menudo no permite identificar a los microorganismos.

Las necropsias de los pacientes infectados por *Toxoplasma* revelan la afección de muchos órganos, entre ellos pulmones, aparato digestivo, páncreas, piel, ojos, corazón e hígado. Se puede producir neumonía por *Toxoplasma*, que a veces se confunde con la infección causada por *Pneumocystis* (PcP, *Pneumocystis pneumonia*). La afección respiratoria se manifiesta con disnea, fiebre y tos no productiva, que rápidamente avanza a insuficiencia respiratoria aguda con hemoptisis, acidosis metabólica, hipotensión y, en ocasiones, coagulación intravascular diseminada. Los estudios histopatológicos demuestran la existencia de necrosis y de un infiltrado celular mixto. La presencia de microorganismos es un indicador diagnóstico útil, aunque también se puede encontrar el tejido sano. La infección miocárdica es casi siempre asintomática, aunque se puede asociar a taponamiento cardiaco o insuficiencia biventricular. Se han descrito casos de infección del aparato digestivo y del hígado.

### Toxoplasmosis congénita

Cada año nacen en Estados Unidos entre 400 y 4 000 niños afectados de toxoplasmosis congénita. La infección aguda en mujeres que se contagian de *T. gondii* durante el embarazo suele ser asintomática; muchas de ellas son diagnosticadas por medio de pruebas serológicas de escrutinio en etapa prenatal. La infección de la placenta origina la infección hematogena del feto. Conforme evoluciona la gestación aumenta la proporción de fetos que se infectan, pero disminuye la intensidad clínica del trastorno. Inicialmente los niños afectados pueden no mostrar síntomas, pero la persistencia de *T. gondii* puede hacer que se reactive el trastorno y surja enfermedad clínica decenios después (muy a menudo coriorretinitis). El retraso en el diagnóstico y en la iniciación del tratamiento, la hipoxia y la hipoglucemia neonatales, las alteraciones visuales profundas (véase “Infección ocular” después en este capítulo), la hidrocefalia no corregida y la elevación de la presión intracraneal son factores relacionados con incapacidades graves. Con un tratamiento correcto, hasta 70% de los niños se desarrollará normalmente, sin secuelas neurológicas ni oftalmológicas. El tratamiento durante un año con pirimetamina y sulfamida es bien tolerado y la toxicidad es mínima (véase “Tratamiento” después en este capítulo).

### Infección ocular



Se calcula que la infección por *T. gondii* es la causante de 35% de todos los casos de coriorretinitis en Estados Unidos y Europa. Según se piensa, gran parte del cuadro de afectación de ojos proviene de la infección congénita, pero la infección adquirida puede ocasionar brotes de oftalmopatías incluso en personas con insuficiencia inmunitaria (como se observó en Victoria, Columbia Británica y Sudamérica). Se pueden presentar diversas manifestaciones oculares, como visión borrosa, escotomas, fotofobia, dolor ocular, afección macular con pérdida de la visión central y nistagmo secundario a la mala fijación. La afección de los músculos extrínsecos del ojo puede causar trastornos de la convergencia y estrabismo. En los recién nacidos en los que se sospeche una infección congénita, se debe llevar a cabo un examen oftalmológico. La visión mejora cuando la inflamación cede, aunque los brotes episódicos de coriorretinitis son frecuentes, con destrucción progresiva del tejido retiniano y desarrollo de glaucoma. La exploración oftalmológica revela lesiones en forma de manchas blancas-amarillentas, de aspecto algodoneso, con márgenes hiperémicos borrosos. Al envejecer las lesiones, dentro del pigmento retiniano se hacen más evidentes unas placas de color blanco, de bordes bien definidos y manchas negras. Las lesiones se localizan cerca del polo posterior de la retina y pueden ser únicas, pero frecuentemente son múltiples. Las lesiones congénitas pueden ser unilaterales o bilaterales y muestran signos de degeneración coriorretiniana masiva con fibrosis extensa. Estas zonas se encuentran rodeadas de retina y vasos sanguíneos normales. En los pacientes con

sida, las lesiones retinianas suelen ser grandes, con necrosis difusa de la retina y en ellas se encuentran tanto taquizoitos libres como quistes que contienen bradizoitos. La coriorretinitis por *Toxoplasma* puede preceder a la aparición de una encefalitis.

## ■ DIAGNÓSTICO

### Líquidos hísticos y corporales

El diagnóstico diferencial de la toxoplasmosis aguda se hace por medio de cultivos apropiados, métodos serológicos y PCR (cuadro 214-1). El aislamiento de *T. gondii* de sangre u otros líquidos corporales, a pesar de que es difícil y se practica sólo en laboratorios especializados, se puede lograr después de subinoculación de la muestra en la cavidad peritoneal de ratones. Si en el líquido peritoneal de dichos animales no se identifican parásitos seis a 10 días después de la inoculación, es posible valorar cuatro a seis semanas después de esta última la cuantificación sérica de anticuerpos contra *Toxoplasma*. El aislamiento de *T. gondii* a partir de los líquidos corporales del paciente refleja una infección aguda, mientras que el aislamiento en la biopsia de tejido sólo es indicativo de

**CUADRO 214-1** Diagnóstico diferencial de la toxoplasmosis con arreglo a estudios de laboratorio

Cuadro clínico	Otro diagnóstico	Características diferenciales
Síndrome de mononucleosis	Virus de Epstein-Barr	Serología
	Virus citomegálico	Serología/PCR o cultivo
	VIH	Serología/carga viral
	<i>Bartonella</i> (linforreticulosis benigna)	Biopsia (PCR o cultivo)/serología
Infección congénita	Linfoma	Biopsia
	Virus citomegálico	Cultivo/PCR de virus
	Virus de herpes simple	Cultivo/PCR de virus
	Virus de rubéola	Cultivo/serología de virus
	Sífilis	Serología
Coriorretinitis en persona con buena función inmunitaria	Listeriosis	Cultivo bacteriano
	Tuberculosis	Cultivo bacteriano
	Sífilis	Serología
Coriorretinitis en un enfermo de sida	Histoplasmosis	Serología/cultivo
	Virus citomegálico	Cultivo/PCR de virus
	Sífilis	Serología
	Virus de herpes simple	Cultivo de virus/PCR
	Virus de varicela-zoster	Cultivo de virus/PCR
Lesiones del SNC en un enfermo de sida	Micosis	Cultivo
	Linfoma o tumor metastásico	Biopsia tisular
	Absceso cerebral	Cultivo en busca de bacterias
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva	PCR para detectar virus de JC
	Micosis	Biopsia y cultivo
Infección por micobacterias	Biopsia y cultivo	

**Fuente:** Con autorización de JD Schwartzman. Toxoplasmosis, en *Principles and Practice of Clinical Parasitology*. Hoboken, Wiley, 2001.



la presencia de quistes hísticos y no se debe interpretar erróneamente como equivalente a una toxoplasmosis aguda. La parasitemia persistente en los pacientes con infección latente y asintomática es rara. El examen histológico de los ganglios linfáticos puede revelar los cambios característicos ya descritos. Al igual que con la subinoculación al ratón, la demostración de quistes que contienen bradizoítos en las muestras histológicas confirma la existencia de una infección previa por *T. gondii*, pero no es diagnóstica de infección aguda.

### Serología

Los procedimientos anteriores poseen gran valor diagnóstico, pero están limitados por las dificultades que entrañan tanto el crecimiento de los parásitos *in vivo* como la identificación de los taquizoítos con métodos histoquímicos. Por ello, el diagnóstico serológico es hoy el método de identificación habitual.

El diagnóstico de infección aguda por *T. gondii* se puede establecer por medio de la detección de la presencia simultánea de anticuerpos IgG e IgM contra *Toxoplasma* en el suero del paciente. La presencia de IgA circulante apoya el diagnóstico de infección aguda. Las pruebas con tinción de Sabin-Feldman, anticuerpos fluorescentes indirectos y la prueba de inmunosorbente ligado a enzimas (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) miden de forma satisfactoria los anticuerpos IgG circulantes frente a *Toxoplasma*. Se pueden detectar cifras positivas de IgG (>1:10) desde las dos o tres semanas de la infección, con valores máximos a las seis u ocho semanas y una caída lenta posterior, hasta una nueva basal que persiste durante toda la vida. La avidez de los anticuerpos se incrementa con el tiempo y es útil para identificar casos difíciles durante el embarazo y así definir la fecha en que se produjo la infección. Es necesario medir el título sérico de IgM, concertadamente con el título de IgG, para precisar la fecha de la infección; habrá que recurrir a ELISA-IgM de doble emparejado o el análisis inmunoabsorbente-IgM (IgM-ISAGA, *IgM-immunosorbent assay*). Las dos cuantificaciones son específicas y sensibles, y es menor el número de resultados positivos falsos con ellas, que con otros métodos comerciales. IgA-ELISA de doble emparejado es más sensible que IgM-ELISA para detectar infección congénita en el feto y el neonato. Un resultado negativo de IgM con positividad del título de IgG denota infección distante, pero IgM suele persistir por >1 año y no necesariamente se le considerará como un reflejo de la enfermedad aguda. Si se sospecha toxoplasmosis aguda, debe realizarse un conjunto más amplio de pruebas serológicas en el laboratorio especializado en *Toxoplasma*, que se localiza en la *Palo Alto Medical Foundation* en Estados Unidos (<http://www.pamf.org/serology/clinicianguide.html>).

### Diagnóstico molecular

Por medio de métodos moleculares es posible detectar de manera directa *T. gondii* en muestras biológicas, independientemente de las respuestas serológicas. Los resultados obtenidos con PCR han sugerido que se logran sensibilidad, especificidad y utilidad clínica grandes en el diagnóstico de TE en entornos con pocos recursos. La PCR de tiempo real es una técnica promisoría con la cual se pueden obtener resultados cuantitativos. Con ella es posible establecer el genotipo y las secuencias polimórficas del material aislado (cepas) con identificación ulterior de la cepa exacta. Los estudios epidemiológicos moleculares con marcadores polimórficos han sido útiles para relacionar signos y síntomas clínicos de la enfermedad, con diferentes genotipos *T. gondii*.

### Adulto o niño inmunocompetente

En el paciente que sólo presenta linfadenopatía, la cuantificación positiva de IgM indica infección aguda y, si está clínicamente justificado, de tratamiento (véase “Tratamiento” después en este capítulo). El título sérico de IgM se debe determinar de nuevo a las tres semanas. Una elevación de IgG sin aumento de IgM sugiere que existe infección, pero que no es aguda. Si se aprecia un aumento limítrofe de la IgG o de la IgM, se deben valorar de nuevo las cifras a las tres o cuatro semanas.

### Hospedador inmunodeficiente

El diagnóstico clínico provisional de TE en personas con sida se basa en la sintomatología inicial, el antecedente de exposición corroborado

por estudios serológicos positivos y la evaluación radiográfica. Para detectar una infección latente por *T. gondii* es necesario buscar anticuerpos de tipo IgG contra *Toxoplasma* en las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), poco después de que se diagnostica esta última infección. Cuando se utilizan estos criterios, el valor pronóstico puede llegar a 80%. Más de 97% de los individuos con sida y toxoplasmosis tiene anticuerpos IgG contra el parásito. Por lo general no se encuentran anticuerpos séricos IgM. La cuantificación de IgG no guarda relación con la infección activa, pero los signos serológicos de infección prácticamente aparecen siempre antes de que lo haga TE. Por esa razón, es importante conocer el estado de anticuerpos contra *Toxoplasma* en todos los pacientes infectados por VIH. Los títulos de anticuerpos pueden variar desde la negatividad hasta 1:1 024 en personas con sida y TE. Menos de 3% de los enfermos no tiene un anticuerpo demostrable contra *Toxoplasma* en el momento del diagnóstico de TE.

Los pacientes con TE muestran anomalías focales o multifocales demostrables por tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) o por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*). La evaluación neurorradiológica debe incluir CT de cabeza con doble dosis de material de contraste. Por medio de este método, se pueden identificar lesiones aisladas y a menudo múltiples, que se destacan con el medio de contraste (<2 cm). La MRI usualmente demuestra la presencia de múltiples lesiones situadas en los dos hemisferios y suele haber afectación de ganglios basales en la unión corticobulbar; la MRI es más sensible para evaluar la eficacia del tratamiento que la CT (fig. 214-2). Estos datos no son patognomónicos de la infección por *Toxoplasma*, ya que 40% de los linfomas del SNC son multifocales y 50% muestran intensificación anular de su imagen. Con la MRI y la CT, el índice de resultados falsos negativos es alrededor de 10%. Detectar una sola lesión en un estudio de MRI aumenta la sospecha de que se trata de un linfoma primario en SNC (la posibilidad de que existan lesiones solitarias es cuatro veces mayor que en la TE) y refuerza los argumentos para realizar biopsia encefálica. A menudo se utiliza un lapso terapéutico de prueba con fármacos contra *Toxoplasma* con fines diagnósticos. En más de 50% de los enfermos con probable TE, el tratamiento con pirimetamina, sulfadiazina y clindamicina logra mejoría clínica notoria al tercer día. Para el día siete, más de 90% de los pacientes tratados muestra signos de mejoría. Por el contrario, si la persona no responde o tiene linfoma, los signos y los síntomas clínicos empeorarán para el séptimo día. En estos casos se necesita tomar una biopsia de encéfalo, independientemente de que se modifique o no el tratamiento. El procedimiento se puede realizar con la guía de la CT estereotáctica, que disminuye la posibilidad de complicaciones. El estudio de biopsia de encéfalo en busca de *T. gondii* identifica los microorganismos en 50 a 75% de los casos. Por medio de la amplificación de PCR del LCR, se puede confirmar la existencia de toxoplasmosis o sugerir otras entidades diagnósticas como leucoencefalopatía multifocal progresiva (positividad del virus de JC) o linfoma primario del SNC (positividad del virus de Epstein-Barr).

Se han utilizado la tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) y CT de emisión monofotónica (SPECT, *single-photon emission CT*) como forma de corroborar o descartar la infección por *Toxoplasma* cuando se sospecha lesión del sistema nervioso central. Sin embargo, en la actualidad CT e MRI son los métodos imagenológicos comunes para el diagnóstico de TE. Al igual que en otros procesos, la respuesta radiográfica suele ser más lenta que la respuesta clínica. La resolución de las lesiones puede tardar entre tres semanas y seis meses. Algunos pacientes muestran mejoría clínica pese al empeoramiento de los hallazgos radiográficos.

### Infección congénita

El aspecto más preocupante de la aparición de signos de infección reciente por *T. gondii* en una mujer embarazada es la posibilidad de que el feto se infecte. La obtención de muestras de sangre fetal ha sido sustituida por la PCR del líquido amniótico para detectar el gen B1 del parásito. El diagnóstico serológico se basa en la persistencia de los anticuerpos IgG o de una concentración positiva de IgM después de la primera semana de vida (periodo que excluye la posibilidad de una fuga placentaria). La determinación de la IgG se debe repetir cada dos meses. Una elevación de la IgM después de la primera semana de vida será

indicativa de infección aguda. Sin embargo, hasta 25% de los recién nacidos infectados puede ser seronegativo, con hallazgos normales en la exploración física de rutina. Por tanto, para establecer el diagnóstico es importante la evaluación ocular y cerebral, con pruebas oftalmológicas, investigación del LCR y estudios radiográficos.

### Toxoplasmosis ocular

Es posible que el título de anticuerpos séricos no guarde relación con la presencia de lesiones activas en el fondo de ojo, particularmente en casos de toxoplasmosis congénita. En términos generales, la cuantificación positiva de IgG (medida en suero sin diluir, si es necesario), junto con las lesiones típicas, corrobora el diagnóstico. Cabe utilizar para identificar oftalmopatías la producción de anticuerpos en los líquidos oculares, expresados en términos del coeficiente de Goldmann-Witmer. La confirmación de la producción de anticuerpos locales específicos en el ojo indica que el sitio de actividad inflamatoria se ubicará en este órgano. No obstante, casi 66% de los pacientes sin evidencia de producción de anticuerpos específicos en las manifestaciones clínicas iniciales más tarde desarrolla concentraciones detectables. Si las lesiones son atípicas y la concentración se encuentra en el intervalo positivo bajo, el diagnóstico es presuncional. El análisis de IgG policlonal específico para el antígeno parasitario y la PCR específica para este antígeno pueden facilitar el diagnóstico. En consecuencia, el diagnóstico clínico de toxoplasmosis ocular se puede apoyar en 60 a 90% de los casos en exámenes de laboratorio, lo que depende del momento de punción de la cámara anterior y del tipo de análisis de anticuerpos utilizados. En el resto de los casos, podría no ser posible clarificar si el diagnóstico de laboratorio fue un falso negativo o si se estableció un diagnóstico clínico incorrecto.

## TRATAMIENTO Toxoplasmosis

**INFECCIÓN CONGÉNITA** Los neonatos con la infección congénita son tratados todos los días con pirimetamina ingerible (1 mg/kg) y sulfadiazina (100 mg/kg), con ácido fólico, durante un año. Con arreglo a los signos y los síntomas, cabe utilizar en la infección congénita la prednisona (1 mg/kg/día). Algunas zonas de Estados Unidos y algunos países sistemáticamente aplican pruebas de escrutinio a las mujeres embarazadas (Francia, Austria), sus neonatos (Dinamarca, Massachusetts) o a madre e hijo. Los regímenes de asistencia y tratamiento varían con cada país y centro asistencial. Muchos expertos utilizan la espiramicina para tratar a las mujeres embarazadas con toxoplasmosis aguda desde los comienzos de la gestación y utilizan la combinación de pirimetamina/sulfadiazina/ácido fólico para tratar a las mujeres que muestran seroconversión después de 18 semanas de embarazo o en casos de infección corroborada del feto. El tratamiento anterior ha generado algunas controversias: estudios clínicos, que han incluido pocas mujeres no tratadas, no han corroborado la eficacia de dicha terapia para evitar la toxoplasmosis congénita. Sin embargo, algunas investigaciones sugieren que el tratamiento durante la gestación aminora la intensidad de la infección. Muchas mujeres que se infectan en el primer trimestre deciden terminar su embarazo; las que no lo terminan pueden ser sometidas a antibioticoterapia prenatal para disminuir la frecuencia y la gravedad de la infección por *Toxoplasma* en el lactante.

**INFECCIÓN EN PACIENTES CON BUENA FUNCIÓN INMUNITARIA** Los adultos con función inmunitaria satisfactoria y niños de mayor edad que tienen sólo linfadenopatía no necesitan tratamiento específico, salvo que muestren síntomas intensos y persistentes. Los sujetos con toxoplasmosis ocular por lo común son tratados durante un mes con pirimetamina a la que se agrega sulfadiazina o clindamicina y a veces prednisona. Es importante que el tratamiento sea supervisado por un oftalmólogo con experiencia en la enfermedad por *Toxoplasma*. La oftalmopatía a veces cura sin tratamiento, pero en forma típica se piensa en emprenderlo en el caso de lesiones intensas o cercanas a la fovea o el disco óptico.

## INFECCIÓN EN PACIENTES INMUNODEFICIENTES

**Profilaxis primaria** En los pacientes con sida, la toxoplasmosis aguda se debe tratar pues en el enfermo inmunodeficiente esta enfermedad puede causar la muerte a corto plazo. Antes de la introducción del tratamiento antirretroviral (ART, *antiretroviral therapy*), el tiempo de supervivencia en promedio era más de un año para pacientes que pueden tolerar el tratamiento para TE. Pese a su toxicidad, los fármacos utilizados para el tratamiento de TE eran necesarios para la supervivencia antes del ART. La incidencia de TE ha disminuido conforme se ha incrementado la supervivencia de los pacientes con infección por VIH como consecuencia de tratamiento antirretroviral.



En África muchos pacientes fueron diagnosticados con infección por VIH sólo después de desarrollar infecciones oportunistas como TE. Por tanto, el tratamiento óptimo de estas infecciones oportunistas es importante si el beneficio de ART subsiguiente se puede percibir. Los pacientes con sida que son seropositivos para *T. gondii* y que tienen recuento de linfocitos T CD4+ inferiores a 100/μl deben recibir profilaxis contra TE.

De los fármacos disponibles a la fecha, el trimetoprim con sulfametoxazol (TMP-SMX) parece ser una alternativa eficaz para TE en situaciones de bajos recursos donde la combinación preferida de pirimetamina con sulfadiazina no se encuentra disponible. La dosis diaria de TMP-SMX recomendada para la profilaxis contra la neumonía por *Pneumocystis* (PcP) (una tableta de doble dosis) también es eficaz contra la TE. Si el enfermo no tolera esta combinación de TMP-SMX, se utiliza dapsona más pirimetamina, que también es eficaz contra PcP. También se puede considerar la combinación de atovacuona con pirimetamina o sin ella. Quizá no baste la monoterapia profiláctica a base de dapsona, pirimetamina, azitromicina, claritromicina o pentamidina en aerosol. Los enfermos de sida que muestran seronegatividad respecto a *Toxoplasma* y que no reciben fármacos profilácticos contra PcP, deben ser sometidos a una nueva cuantificación de anticuerpo IgG contra *Toxoplasma* si el número de sus linfocitos T CD4+ disminuye a menos de 100 células/μl. Si se ha producido la seroconversión, habrá que administrar fármacos profilácticos contra la TE, como se describió en párrafos anteriores.

**Interrupción de la profilaxis primaria** Estudios recientes indican que es posible interrumpir la profilaxis contra TE en aquellos pacientes que han reaccionado bien al tratamiento con antirretrovirales (ART) y cuyo recuento de linfocitos T CD4+ ha sido mayor de 200 células/μl durante tres meses. Los pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ menores de 100 células/μl están gravemente expuestos al riesgo de la TE; sin embargo, no se ha definido el riesgo de esta complicación cuando el número de los linfocitos ha aumentado entre 100 y 200 células/μl. Por lo tanto, se suspende la profilaxis solamente si el número de los linfocitos ha aumentado más allá de 200 células/μl. Suspenderla tiene las siguientes ventajas: reducción en el número de comprimidos que recibe el paciente, disminución de efectos tóxicos e interacciones medicamentosas, decremento del riesgo de que surjan patógenos resistentes y menores costos. Habrá que reiniciar la profilaxis cuando el número de linfocitos T CD4+ disminuye a <100 a 200 células/μl.

Las personas que completaron el tratamiento inicial contra TE deben continuarlo indefinidamente, salvo que como consecuencia del uso de ART mejore su estado inmunitario y el número de linfocitos T CD4+ supere las 200 células/μl. Para esta finalidad es eficaz la combinación de pirimetamina con sulfadiazina y leucovorín. La clindamicina puede sustituir a la sulfadiazina en este régimen.

**Interrupción de la profilaxis secundaria (terapia de mantenimiento a largo plazo)** Los pacientes sometidos a profilaxis secundaria contra TE están expuestos a un bajo riesgo de recidiva cuando han completado la terapia inicial contra esta enfermedad, permanecen asintomáticos y su recuento de linfocitos T CD4+ es mayor de 200 células/μl durante seis meses, como mínimo, después de recibir ART. Lo anterior se basa en la evaluación de una cohorte grande (381 pacientes) y es congruente con lo que señalan datos recientes sobre la inocuidad de interrumpir la profilaxis secundaria contra

otras infecciones por oportunistas durante la enfermedad avanzada por VIH. Parece razonable interrumpir la terapia de mantenimiento a largo plazo en estos pacientes. Se recomienda repetir la resonancia magnética del encéfalo. Se reiniciará la profilaxis secundaria si el número de linfocitos T CD4+ disminuye a menos de 200 células/ $\mu$ l.

## ■ PROFILAXIS

Es necesario orientar a toda persona infectada por VIH, incluidas las que no tienen anticuerpos IgG contra *Toxoplasma* en cuanto a los orígenes de la infección por este último microorganismo. Las posibilidades de toxoplasmosis primaria disminuyen si la persona no consume carne mal cocida y evita materiales contaminados por ooquistes (como serían los areneros de los gatos). Hay que cocinar la carne hasta que alcance una temperatura interna de 73.0 a 76°C; en la práctica, esto ocurre cuando el centro de la carne cocida ha perdido su color rosa. La persona se debe lavar bien las manos después de trabajar en el jardín y lavar todas las frutas y verduras. La ingestión de mariscos crudos es un factor de riesgo de adquirir toxoplasmosis, ante el hecho de que el mecanismo de filtro alimentario de almejas y mejillones concentra los ooquistes.

Quien tenga un gato, todos los días se debe limpiar o cambiar la arena en que el animal orina y defeca, tarea que recaerá de preferencia en una persona no embarazada y VIH-negativa; si esto no es posible, después de cambiar la arena del gato la persona se debe lavar perfectamente las manos. Se alentará al paciente a que conserve a sus gatos dentro de la casa y a que no adopte ni manipule gatos callejeros. Los gatos recibirán solamente alimento comercial enlatado o seco o alimento común perfectamente cocido y no carnes crudas o semicocidas. No es necesario recomendar al paciente que se desprenda de sus gatos o que se les someta a pruebas en busca de toxoplasmosis.

Hay que realizar la detección selectiva de anticuerpos contra *T. gondii* en toda sangre que se vaya a transfundir a personas inmunodeprimidas

y seronegativas para *Toxoplasma*. Aunque la detección serológica selectiva para *Toxoplasma* no se hace sistemáticamente, cuando una mujer embarazada seronegativa está expuesta a condiciones ambientales que conlleven riesgo de infección por *T. gondii*, se deben buscar signos de infección en diferentes ocasiones durante la gestación. Las personas positivas para el VIH deben seguir fielmente estas medidas preventivas.

## LECTURAS ADICIONALES

DEDICCOAT M: Management of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected adults (with an emphasis on resource-poor settings). Cochrane Database Syst Rev 3:CD005420, 2006

JONES JL et al: *Toxoplasma gondii* infection in the United States, 1999–2004, decline from the prior decade. Am J Trop Med Hyg 77:405, 2007

— et al: Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in the United States. Clin Infect Dis 49:878, 2009

KAPLAN JE et al: Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep 58:1–207, 2009

LEHMANN T et al: Globalization and the population structure of *Toxoplasma gondii*. Proc Natl Acad Sci USA 103:11423, 2006

MCLEOD R et al: Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981–2004: The National Collaborative Chicago-Based, Congenital Toxoplasmosis Study. Clin Infect Dis 42:1383, 2006

MEERS S et al: Myeloablative conditioning predisposes patients for *Toxoplasma gondii* reactivation after allogeneic stem cell transplantation. Clin Infect Dis 50:1127, 2010

MONTOYA JG, REMINGTON JS: Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. Clin Infect Dis 47:554, 2008

# CAPÍTULO 215

## Infecciones intestinales por protozoarios y tricomonosis

Peter F. Weller

### INFECCIONES POR PROTOZOARIOS

#### ■ GIARDIOSIS



*Giardia intestinalis* (también llamada *Giardia lamblia* o *G. duodenalis*) es un protozooario cosmopolita que habita en el intestino delgado del ser humano y de otros mamíferos. La giardiosis es una de las enfermedades parasitarias más frecuentes en todo el mundo, tanto en países desarrollados como en pobres, y causa enfermedad intestinal y diarrea de carácter endémico o epidémico.

#### Ciclo vital y epidemiología

(Fig. 215-1.) La infección sobreviene cuando se ingieren los quistes resistentes al medio ambiente y ácido del estómago, los cuales se abren en el intestino delgado para liberar los trofozoítos flagelados (fig. 215-2), que se multiplican por fisión binaria. *Giardia* es un patógeno de la porción proximal del intestino delgado y no se disemina por vía hematogénica. Los trofozoítos permanecen libres en la luz o se unen al epitelio mucoso por medio de una ventosa o disco ventral. Cuando un trofozoí-

to encuentra condiciones desfavorables o alteradas, forma un quiste de morfología diferente, que es la fase en que suele encontrarse al parásito en las heces. Los trofozoítos pueden estar presentes e incluso predominar en las heces blandas o acuosas, pero es el quiste el que sobrevive fuera del organismo y es el causante de la transmisión. Los quistes no toleran el calor, la desecación o la exposición continuada a las heces, pero se mantienen viables durante meses en agua fría. El número de quistes excretados varía de manera considerable, pero puede llegar hasta  $10^7$ /g de heces.

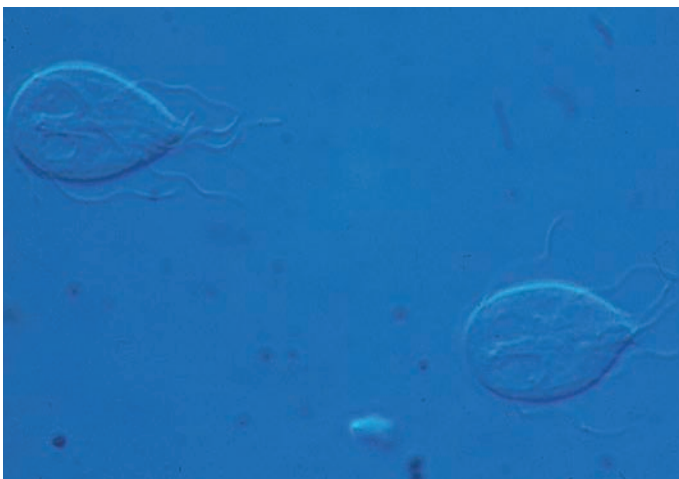
Basta con la ingestión de un número muy pequeño de quistes, a veces tan sólo 10, para que tenga lugar la infección en el ser humano. Dado que los quistes son infecciosos en el momento en que se excretan o poco después, la transmisión de persona a persona se produce cuando la higiene fecal es deficiente. La giardiosis, ya sea como infección sintomática o asintomática, es muy frecuente en las guarderías; la transmisión de persona a persona también tiene lugar en otros ámbitos institucionales, como asilos de ancianos, con mala higiene fecal y durante el contacto anal-bucal.

Cuando los alimentos se contaminan con quistes de *Giardia* después de cocinarlos o prepararlos, puede haber transmisión alimentaria. La transmisión por medio del agua ocasiona las infecciones episódicas (p. ej., en las personas que van de campamento y otros viajeros) y las epidemias masivas en zonas metropolitanas. El agua de la superficie, desde los arroyos de montaña hasta los grandes depósitos municipales, puede contaminarse con quistes de *Giardia* procedentes de las heces: los sistemas anticuados de conducción de agua están sujetos a contaminación cruzada por fugas de las alcantarillas. A la eficacia del agua como medio de transmisión se suma el pequeño inóculo infeccioso de *Giardia*, la prolongada supervivencia de los quistes en el agua fría y la resistencia de éstos a la destrucción con los métodos habituales de cloración usados para controlar las bacterias. Los quistes viables se pueden erradicar del agua mediante ebullición o filtración. En Estados Unidos, *Giardia* (al





**Figura 215-1** Ciclo vital de *Giardia*. (Reimpresión de RL Guerrant et al: *Tropical Infectious Disease: Principles, Pathogens and Practice*, 2nd ed, 2006, p 987, con autorización de Elsevier Science.)



**Figura 215-2** Trofozoitos de *Giardia* con flagelos y dos núcleos.

igual que *Cryptosporidium*; véase después en este capítulo) es una causa frecuente de gastroenteritis epidémica de transmisión hídrica.

*Giardia* es común en los países pobres, y los viajeros pueden adquirir la infección.

En muchos mamíferos, incluidos factores de reservorios que, según expertos, participan en epidemias, se identifican giardias parásitas cuyo genotipo es similar al de los seres humanos. No se ha definido la importancia de los perros y los gatos como punto de origen de la infección en personas.

La giardiosis, al igual que la criptosporidiosis, impone una importante carga económica debido a los costos de instalación de los sistemas de filtración de agua requeridos para prevenir estas epidemias, los costos del tratamiento de las epidemias que afectan a las grandes comunidades, y los debidos a la evaluación del tratamiento de las infecciones endémicas.

**Fisiopatología**

No se conocen bien los motivos por los que solamente algunos individuos infectados presentan manifestaciones clínicas, ni los mecanismos por los cuales el parásito altera la función del intestino delgado. Aunque los trofozoitos se adhieren al epitelio, no invaden ni producen destrucción local. La intolerancia a la lactosa y la malabsorción importante que aparecen en una minoría de los adultos y los niños infectados son la consecuencia clínica de la pérdida de las actividades enzimáticas del borde en cepillo. En la mayor parte de los casos, la morfología intestinal no se altera, aunque algunas veces, por lo general en los individuos con síntomas de infección crónica, los hallazgos histopatológicos (como el aplanamiento de las vellosidades intestinales) y las manifestaciones clínicas recuerdan a las del esprue tropical y a las de la enteropatía sensible al gluten. Se desconoce la patogenia de la diarrea en la giardiosis.

La evolución natural de la infección por *Giardia* es muy variable. La infección puede ser abortiva, transitoria, recurrente o crónica. En el curso de la infección y de la enfermedad influyen factores tanto del parásito como del hospedador. En las infecciones del ser humano surgen respuestas celulares y humorales, pero se desconoce su importancia en el control de la infección y de la enfermedad. Los pacientes con hipogammaglobulinemia suelen padecer infecciones graves y prolongadas que responden mal al tratamiento, lo que hace suponer que la respuesta inmunitaria humoral es importante. La mayor susceptibilidad de los jóvenes y de las personas recién expuestas con respecto a las poblaciones sometidas a exposición crónica también hace pensar en el desarrollo de una inmunidad protectora, al menos parcial. El genotipo, la bioquímica y las características biológicas de las cepas de *Giardia* son variables; es probable que tales variaciones contribuyan a los diferentes tipos de evolución de la infección.

**Manifestaciones clínicas**

Las manifestaciones clínicas de la giardiosis varían desde el estado de portador asintomático hasta diarrea fulminante con malabsorción. La mayoría de las personas infectadas permanece asintomática, aunque en las epidemias la proporción de casos sintomáticos suele ser mayor. Los síntomas pueden aparecer de forma aguda o insidiosa. En los individuos con giardiosis aguda, los síntomas aparecen después de un periodo de incubación mínimo de cinco a seis días, aunque por lo general es de una a tres semanas. Los síntomas iniciales más importantes consisten en diarrea, dolor abdominal, flatulencia, eructos, borborigmos, náusea y vómito. Aunque la diarrea es frecuente, pueden predominar las manifestaciones del intestino delgado del tipo de náusea, vómito, flatulencia y dolor abdominal. La giardiosis aguda suele durar más de una semana, aunque la diarrea por lo general desaparece. Las personas con giardiosis crónica no siempre recuerdan antecedentes de la variante aguda sintomática. La diarrea no es necesariamente abundante, pero la flatulencia, las heces blandas y los eructos con olor fétido son comunes y, en algunos casos, se acompañan de pérdida de peso. La sintomatología puede ser continua o intermitente y persistir durante varios años. Algunas personas experimentan síntomas relativamente leves durante periodos prolongados y sólo reconocen las molestias de manera retrospectiva. La fiebre, la presencia de sangre, moco, o ambos, en las heces, y otros signos y síntomas de colitis son raros y hacen pensar en un diagnóstico diferente o una enfermedad concomitante. Los síntomas tienden a ser intermitentes, aunque recurrentes, y provocan una debilidad gradual, a

**CUADRO 215-1** Diagnóstico de infecciones intestinales por protozoarios

Parásito	Huevecillos y parásitos en heces	Tinción acidorresistente en heces	Inmunoanálisis de antígenos en heces	Otros
<i>Giardia</i>	+		+	
<i>Cryptosporidium</i>	-	+	+	
<i>Isospora</i>	-	+		
<i>Cyclospora</i>	-	+		
Microsporidios	-			Tinciones especiales en heces, biopsias de tejidos

diferencia de los síntomas incapacitantes agudos que acompañan a muchas infecciones intestinales bacterianas. Dadas la menor gravedad de la enfermedad y la propensión a la cronicidad, los enfermos suelen solicitar atención médica en fases tardías del proceso; sin embargo, la enfermedad puede ser grave y causar malabsorción, pérdida de peso, retraso del crecimiento y deshidratación. Se han descrito diversas manifestaciones extraintestinales como urticaria, uveítis anterior y artritis, pero no está claro si se deben a la giardiosis o a procesos asociados.

En los individuos con hipogammaglobulinemia, la giardiosis puede ser grave y complicar otras enfermedades intestinales preexistentes, como la que ocurre en casos de fibrosis quística. En pacientes con sida, *Giardia* puede causar enfermedad entérica resistente al tratamiento.

### Diagnóstico

(Cuadro 215-1.) El diagnóstico se establece mediante la identificación de los quistes o de los trofozoítos en las heces o el intestino delgado. Los quistes son ovalados, miden  $8 \times 12 \times 7$  a  $10 \mu\text{m}$  y contienen cuatro núcleos característicos. Los trofozoítos son parásitos aplanados, de aspecto piriforme, con convexidad dorsal, dos núcleos y cuatro pares de flagelos (fig. 215-2). El diagnóstico a veces es difícil de establecer. Es necesario realizar un examen directo de las heces en fresco o en muestras conservadas de manera adecuada. Dado que la excreción de quistes es variable y no siempre se detectan, para establecer el diagnóstico en ocasiones es indispensable repetir el estudio de las heces, tomar muestras de líquido duodenal y hacer una biopsia del intestino delgado. Las pruebas de detección de antígeno del parásito en las heces, comercializadas actualmente, son tan sensibles y específicas como los mejores exámenes microscópicos y más fáciles de realizar. Todos estos métodos pueden dar lugar, en casos poco frecuentes, a falsos negativos.

### TRATAMIENTO Giardia

Las tasas de curación con metronidazol (250 mg c/8 h por cinco días) suelen ser superiores a 90%. El tinidazol (2 g en dosis única por vía oral) parece ser más eficaz que el metronidazol. La nitazoxanida (500 mg c/12 h por tres días) es otro tratamiento para la giardiosis. La paromomicina, aminoglucósido ingerible que no se absorbe del todo, puede administrarse a embarazadas sintomáticas, aunque no se cuenta con suficiente información sobre su eficacia para erradicar la infección.

Casi todos los pacientes responden al tratamiento y presentan curación, aunque en algunos individuos con giardiosis crónica se demora la resolución de los síntomas después de la erradicación de *Giardia*. En muchos de estos casos, los síntomas residuales tal vez reflejen el retraso en la regeneración de las enzimas del borde en cepillo del epitelio intestinal. La infección continua debe confirmarse con el examen de heces antes de repetir el tratamiento. Los

pacientes que continúan infectados después de la repetición del tratamiento deben ser valorados en busca de reinfección por parte de familiares, personas con quienes tienen un contacto cercano y fuentes ambientales, así como en busca de hipogammaglobulinemia. En casos de resistencia a múltiples ciclos de tratamiento, el régimen terapéutico prolongado con metronidazol (750 mg c/8 h por 21 días) ha dado buenos resultados.


### Profilaxis

Aunque *Giardia* es en extremo infecciosa, la enfermedad puede prevenirse con el consumo de agua y alimentos no contaminados y con la higiene personal cuando se atiende a niños infectados. Hervir o filtrar el agua que pudiera estar contaminada previene la infección.

### ■ CRIPTOSPORIDIOSIS

El coccidio parásito *Cryptosporidium* causa un cuadro diarreico que cede por sí solo en personas inmunocompetentes, pero puede ser grave en personas con sida u otras formas de inmunodeficiencia. Dos géneros de *Cryptosporidium*, *C. hominis* y *C. parvum*, causan la mayor parte de las infecciones en los seres humanos.

### Ciclo vital y epidemiología

 El género *Cryptosporidium* se encuentra distribuido en todo el mundo. La criptosporidiosis se adquiere por consumo de ovoquistes (50% de la dosis infecciosa: alrededor de 132 ovoquistes en personas no inmunizadas), que se rompen y liberan esporozoítos que, a su vez, penetran en las células del epitelio intestinal y las infectan. El desarrollo posterior del parásito comprende ciclos asexuados y sexuales, productores de formas capaces de infectar a otras células epiteliales y de ovoquistes que se eliminan por las heces. Las especies de *Cryptosporidium* infectan a diversos animales, y *C. parvum* puede transmitirse de éstos al ser humano. Los ovoquistes son infecciosos cuando se eliminan por las heces, lo que da lugar a transmisión interpersonal en las guarderías, los contactos familiares y entre los profesionales dedicados a la atención de la salud. La transmisión hídrica (en especial de *C. hominis*) causa las infecciones de los viajeros y son un foco común de epidemias. Los ovoquistes son bastante duros y resisten la destrucción por los métodos de cloración habituales. Tanto el agua potable como la utilizada para la recreación (p. ej., piscinas, toboganes) se identifican cada vez con mayor frecuencia como focos de infección.

### Fisiopatología

Las células del epitelio intestinal albergan el parásito en una vacuola intracelular, pero no se conoce el mecanismo por el que se produce la diarrea secretora. En la biopsia no se encuentran alteraciones anatómicas características. La distribución de la infección puede ser irregular dentro del lugar principal de infección, el intestino delgado. En algunos casos se observan criptosporidiosis en la faringe, el estómago y el intestino grueso, e incluso se han recuperado del aparato respiratorio. La afección del sistema biliar puede ocasionar estenosis de la papila, colangitis esclerosante o colecistitis, sobre todo en los individuos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

### Manifestaciones clínicas

Tanto en el hospedador normal como en el inmunodeprimido pueden surgir infecciones asintomáticas. En los primeros, los síntomas aparecen después de un periodo de incubación cercano a una semana y consisten sobre todo en diarrea acuosa, no sanguinolenta, en ocasiones acompañada de dolor abdominal, náusea, anorexia, fiebre o pérdida de peso. En estas personas, la enfermedad suele remitir al cabo de una a dos semanas, mientras que en los hospedadores inmunodeprimidos, sobre todo en los pacientes con sida y con recuentos de linfocitos T CD4+ inferiores a  $100/\mu\text{l}$ , la diarrea puede hacerse crónica, persistente y muy profusa, y causar una pérdida importante de líquidos y electrolitos. El volumen fecal oscila entre 1 y 25 L/día. La pérdida de peso, la caquexia y el dolor abdominal a veces adquieren gran intensidad. La afección de las vías biliares se traduce en dolor mesoepigástrico o en el hipocondrio derecho.

**Diagnóstico**


(Cuadro 215-1.) La evaluación suele comenzar con el examen fecal para buscar los pequeños ovoquistes, de 4 a 5  $\mu\text{m}$  de diámetro, más pequeños que las formas fecales de casi todos los demás parásitos. Se deben solicitar métodos específicos porque el estudio coproparasitológico habitual no detecta a *Cryptosporidium*. La detección mejora cuando la evaluación de las heces (obtenidas durante múltiples días) se realiza con varias técnicas, como las tinciones modificadas para microorganismos ácido-resistentes, inmunofluorescencia directa y enzimo-inmunoanálisis. Los criptosporidios también pueden identificarse mediante microscopía óptica y electrónica de las superficies apicales del epitelio intestinal en los especímenes de biopsia del intestino delgado y, con menos frecuencia, del intestino grueso.

**TRATAMIENTO** Criptosporidiosis

La FDA aprobó el uso de nitazoxanida para el tratamiento de criptosporidiosis; dicho fármaco se encuentra a la venta en forma de tabletas para adulto (500 mg c/12 h por tres días) y como elixir para niños. No obstante, a la fecha este fármaco no ha sido eficaz para el tratamiento de pacientes infectados con VIH, en los cuales la mejoría del estado inmunitario con el tratamiento antirretroviral puede conducir a la mejoría de la criptosporidiosis. Por lo demás, el tratamiento consiste en medidas de sostén con reposición de líquidos y electrolitos y la administración de antidiarreicos. La obstrucción de las vías biliares puede precisar papilotomía o la colocación de un tubo en T. La prevención consiste en reducir, en la medida de lo posible, la exposición a los ovoquistes infecciosos de las heces humanas o animales. El uso de filtros para el agua menores de un micrómetro podría reducir el contagio de la infección.

**ISOSPOROSIS**

El parásito *Isospora belli*, un coccidio, ocasiona una enfermedad intestinal en el ser humano. La infección se adquiere mediante el consumo de ovoquistes; después, los parásitos invaden las células epiteliales del intestino y se desarrollan en ciclos sexuales y asexuados. Los ovoquistes excretados por las heces no son infecciosos de inmediato, sino que deben experimentar una maduración posterior.

 Aunque *I. belli* infecta a numerosos animales, se sabe poco acerca de su epidemiología o su prevalencia en el ser humano. Parece ser más frecuente en los países tropicales y subtropicales. Las infecciones agudas comienzan en forma brusca con fiebre, dolor abdominal y diarrea acuosa no sanguinolenta, que persisten durante semanas o meses. En los individuos con sida o inmunodeprimidos por otras razones, las infecciones casi nunca curan de manera espontánea y se asemejan más a la criptosporidiosis, con diarrea acuosa profusa y crónica. Puede detectarse eosinofilia, que no se observa en otras infecciones intestinales por protozoarios. El diagnóstico (cuadro 215-1) se establece gracias a la detección de grandes ovoquistes (de alrededor de 25  $\mu\text{m}$ ) en las heces mediante la tinción acidorresistente modificada. La excreción de ovoquistes puede ser escasa e intermitente; cuando los exámenes fecales repetidos no son reveladores, puede ser necesaria la toma de muestras del contenido duodenal mediante aspiración, o bien, la toma de biopsia del intestino delgado (que a menudo requiere estudio con microscopio electrónico).

**TRATAMIENTO** Isosporosis

El trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX, 160/800 mg c/6 h por 10 días y para pacientes infectados con VIH, c/8 h por tres semanas) es eficaz. Para enfermos que no toleran las sulfonamidas puede recurrirse a la pirimetamina (50 a 75 mg/día). En ocasiones hay recaídas en personas con sida y es indispensable el tratamiento de mantenimiento con TMP-SMX (160/800 mg tres veces por semana).

**CICLOSPOROSIS**

*Cyclospora cayetanensis* es una causa de enfermedad diarreica en todo el mundo: se ha notificado enfermedad por *C. cayetanensis* en Estados Unidos, Asia, África, Latinoamérica y Europa. Todavía no se ha definido con precisión la epidemiología de este patógeno, aunque se ha demostrado su transmisión por medio del agua y, sobre todo, de las frambuesas importadas. No se ha delimitado el espectro completo de la enfermedad atribuible a *Cyclospora*. Algunos individuos pueden albergar la infección sin síntomas, pero muchos otros desarrollan diarrea, síntomas respiratorios altos leves, flatulencia y eructos. La enfermedad cura de manera espontánea, tiene un cuadro intermitente o, en muchos casos, produce diarrea prolongada, anorexia, síntomas de la porción superior del tubo digestivo, fatiga duradera y, en ocasiones, pérdida de peso. La diarrea puede persistir durante más de un mes. En los pacientes infectados por el VIH, el parásito puede producir enfermedad intestinal muy notoria.

El parásito se detecta en las células epiteliales de las biopsias de intestino delgado y desencadena diarrea por un mecanismo desconocido. La ausencia de sangre y leucocitos en las heces indica que la enfermedad debida a *Cyclospora* no se debe a la destrucción de la mucosa del intestino delgado. El diagnóstico (cuadro 215-1) se establece mediante la detección en las heces de los ovoquistes esféricos, de 8 a 10  $\mu\text{m}$  de diámetro, aunque los estudios coproparasitológicos habituales pueden no ser suficientes y obligan a recurrir a pruebas específicas para detectar los ovoquistes, que tienen una resistencia variable al ácido y son fluorescentes cuando se observan con un microscopio de luz ultravioleta. En el diagnóstico diferencial de una diarrea refractaria es preciso descartar la ciclosporiasis, haya o no antecedentes de viajes a otros países.

**TRATAMIENTO** Ciclosporiasis

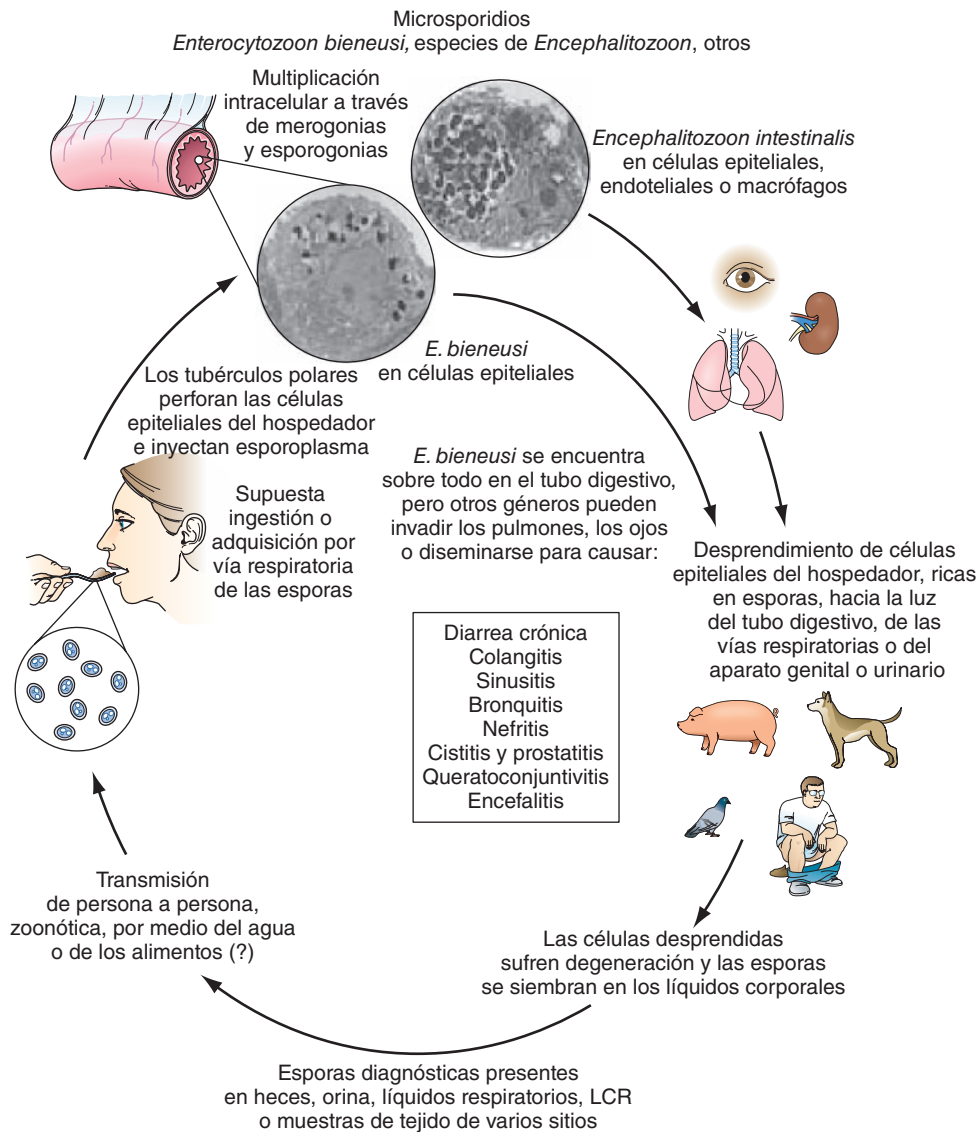
La ciclosporiasis se trata con TMP-SMX (160/800 mg c/12 h por siete días). Los pacientes infectados con VIH pueden experimentar recaídas después de tales tratamientos y necesitar un tratamiento supresor más prolongado.

**MICROSPORIDIOSIS**

Los microsporidios son protozoarios formadores de esporas, parásitos intracelulares obligados, que infectan a numerosos animales y producen enfermedad en el ser humano, sobre todo como patógenos oportunistas en el sida. Los microsporidios son miembros de una familia específica, Microsporida, formada por docenas de géneros y cientos de especies. Los diversos microsporidios se diferencian por sus ciclos de desarrollo vital, sus características ultraestructurales y su taxonomía molecular, basada en el RNA ribosómico. Los complejos ciclos vitales de estos microorganismos dan lugar a la formación de esporas infecciosas (fig. 215-3). En la actualidad se reconocen como causa de enfermedad en el ser humano ocho géneros de microsporidios: *Encephalitozoon*, *Pleistophora*, *Nosema*, *Vittaforma*, *Trachipleistophora*, *Brachiola*, *Microsporidium* y *Enterocytozoon*. Es probable que algunos microsporidios sean causa prevalente de infecciones de evolución limitada o asintomáticas en pacientes inmunocompetentes, pero se sabe poco acerca del modo de adquisición de la enfermedad.

La frecuencia de la microsporidiosis es máxima en los individuos con sida y menor en otros tipos de inmunodeficiencias; la enfermedad es rara en el hospedador inmunocompetente. En los pacientes con sida, la contribución a la diarrea crónica y a la caquexia de las infecciones por *Enterocytozoon bienewisi* y *Encephalitozoon* (antes denominado *Septata*) *intestinalis* se conoce cada vez mejor; estas infecciones se encuentran en 10 a 40% de los pacientes con diarrea crónica. Se han hallado ambos microorganismos en las vías biliares de pacientes con colecistitis. *E. intestinalis* puede diseminarse y causar fiebre, diarrea, sinusitis, colangitis y bronquiolitis. En los pacientes con sida, se ha descrito *E. hellem* como causa de queratoconjuntivitis superficial, sinusitis, infecciones respiratorias e infección diseminada. Se conocen casos de miositis debida a *Pleistophora*. En los individuos inmunocompetentes, *Nosema*,





**Figura 215-3** Ciclo vital de los microsporidios. (Reimpresión de RL Guerrant et al: *Tropical Infectious Disease: Principles, Pathogens and Practice*, 2nd ed, 2006, p 1128, con autorización de Elsevier Science.)

*Vittaforma* y *Microsporidium* han producido queratitis del estroma relacionada con traumatismos.

Los microsporidios son pequeños microorganismos grampositivos, con esporas maduras que miden  $0.5 \times 2 \times 1 \times 4 \mu\text{m}$ . El diagnóstico de infección hística por microsporidios suele requerir microscopía electrónica, aunque las esporas intracelulares pueden verse con el microscopio óptico mediante tinciones como hematoxilina-eosina, Giemsa o Gram. Para establecer el diagnóstico de microsporidiosis intestinal son útiles las tinciones con tricromo modificado o la cromotrópica 2R y la tinción fluorescente Uvitex 2B o calcoflúor, que revelan la presencia de esporas en los frotis de heces o aspirados duodenales. Todavía no se ha establecido el tratamiento de las infecciones por microsporidios. En las queratoconjuntivitis superficiales debidas a *E. hellem*, el tratamiento tópico con suspensión de fumagilina parece haber tenido buenos resultados (cap. 208). En las infecciones intestinales causadas por *E. bienewisi* y *E. intestinalis* en pacientes infectados por el VIH, el tratamiento con albendazol puede resultar eficaz (cap. 208).

## ■ OTROS PROTOZOARIOS INTESTINALES

### Balantidiosis



*Balantidium coli* es un gran protozoo ciliado causante de diversas enfermedades del intestino grueso similares a la amebosis. El parásito se halla en todo el mundo. Dado que infecta a los cerdos, los casos de infección en el ser humano son más frecuentes

en los lugares donde se crían estos animales. Los quistes infecciosos pueden transmitirse de persona a persona y a través del agua, aunque muchos casos se deben a la ingestión de quistes procedentes de las heces porcinas presentes en los mataderos, utilizadas como fertilizantes o que contaminan los abastecimientos de agua.

Los quistes ingeridos liberan trofozoítos, que residen y se multiplican en el intestino grueso. Muchos individuos se mantienen asintomáticos, pero otros presentan diarrea intermitente y algunos padecen una disentería fulminante. En las personas sintomáticas, la anatomía patológica del intestino, tanto macroscópica como microscópica, es similar a la observada en la amebosis, con diversos grados de invasión de la mucosa, necrosis focal y ulceración. A diferencia de la amebosis, la balantidiosis no se disemina a otros órganos por vía hematogena. El diagnóstico se realiza casi siempre por detección de la fase de trofozoito en las heces o en muestras de tejido de colon. La tetraciclina (500 mg cuatro veces al día durante 10 días) es eficaz.

### Infección por *Blastocystis hominis*

Aunque se cree que *B. hominis* es un protozoo capaz de causar enfermedad intestinal, todavía hay dudas de la patogenicidad del microorganismo. Algunos pacientes cuyas heces lo contienen son asintomáticos, otros presentan diarrea y unos más muestran síntomas intestinales variados. En algunos de estos enfermos sintomáticos, una evaluación minuciosa revela otras posibles causas bacterianas, virales o protozoarias de la diarrea. Dada la incertidumbre acerca del efecto patógeno

de *B. hominis*, y que el tratamiento de la infección por *Blastocystis* no es específico ni eficaz en todos los casos, en los pacientes con síntomas intestinales importantes es indispensable descartar primero otras causas de diarrea infecciosa antes de iniciar tratamiento para *Blastocystis*. Si surgen síntomas diarreicos prominentes relacionados con *Blastocystis*, puede administrarse metronidazol (750 mg c/8 h por 10 días) o TMP-SMX (160/800 mg c/12 h por siete días).

### Infección por *Dientamoeba fragilis*

*D. fragilis* es un protozoo intestinal singular en el sentido de que tiene una fase de trofozoito, pero no de quiste. No se conoce el mecanismo por el que los trofozoitos sobreviven y logran transmitir la infección. Los síntomas producidos por este microorganismo, cuando aparecen, son en general leves y consisten en diarrea intermitente, dolor abdominal y anorexia. El diagnóstico se realiza mediante la detección de trofozoitos en las heces, aunque la labilidad de estas formas explica que el diagnóstico aumente cuando las muestras fecales se estudian en cuanto se obtienen. Como la excreción fecal es variable, el estudio de varias muestras obtenidas en días alternos aumenta las probabilidades de detectar al parásito. El yodoquinol (650 mg tres veces al día durante 20 días), la paromomicina (25 a 35 mg/kg/día, divididos en tres tomas, durante siete días), metronidazol (500 a 750 mg tres veces al día durante 10 días) o la tetraciclina (500 mg cuatro veces al día durante 10 días) constituyen el tratamiento adecuado.

## TRICOMONOSIS

Diversas especies de tricomonas se encuentran en la boca (se vinculan con periodontitis) y, en ocasiones, en el aparato digestivo. *Trichomonas vaginalis*, uno de los parásitos protozoicos con mayor prevalencia en Estados Unidos, es un patógeno del aparato genitourinario y una causa importante de vaginitis sintomática.

### Ciclo vital y epidemiología

*Trichomonas vaginalis* es un microorganismo móvil, piriforme, que mide cerca de  $10 \times 7 \mu\text{m}$ , se replica por fisión binaria y habita en el aparato genital inferior de la mujer y en la uretra y la próstata masculinas. En Estados Unidos causa alrededor de tres millones de infecciones anuales en mujeres. Aunque el microorganismo puede sobrevivir durante varias horas en ambientes húmedos y es posible adquirirlo por contacto directo, casi todos los casos de tricomonosis se deben a transmisión venérea interpersonal. Su prevalencia es mayor entre las personas con múltiples parejas sexuales o que padecen otras enfermedades de transmisión sexual (cap. 130).

### Manifestaciones clínicas

Muchos varones infectados por *T. vaginalis* se mantienen asintomáticos, aunque algunos presentan uretritis y, rara vez, epididimitis o prostatitis. Por el contrario, la infección de la mujer, que tiene un periodo de incubación de cinco a 28 días, generalmente es sintomática y se manifiesta por secreción vaginal maloliente (a menudo de color amarillo, ocasionalmente levemente verdoso), eritema y prurito vulvar, disuria o polaquuria (en 30 a 50% de los casos) y dispareunia. Sin embargo, estas manifestaciones no permiten diferenciar a la tricomonosis de otros tipos de vaginitis infecciosa.

### Diagnóstico

La detección de tricomonas móviles en el examen microscópico de las preparaciones húmedas de la secreción vaginal o prostática constituye el método convencional de identificación; aunque proporciona un diagnóstico inmediato, su sensibilidad para la detección de *T. vaginalis* en las evaluaciones sistemáticas de las secreciones vaginales es de alrededor de 50 a 60%. La tinción directa con anticuerpos inmunofluorescentes es más sensible (70 a 90%). *T. vaginalis* puede aislarse en la uretra, tanto masculina como femenina, y es detectable en los varones después del masaje prostático. El cultivo del parásito es el método de detección más sensible; sin embargo, no en todos los lugares se dispone de los medios necesarios, y la detección del microorganismo tarda entre tres a siete días.

## TRATAMIENTO Tricomonosis

Se administra metronidazol, ya sea en dosis única de 2 g o en dosis de 500 mg c/12 h durante siete días, lo cual suele ser eficaz. También lo es el tinidazol en dosis única de 2 g. Es indispensable tratar a todos los compañeros sexuales en forma conjunta, para evitar la reinfección, en particular la transmitida por varones asintomáticos. En varones con uretritis sintomática persistente después de tratamiento de uretritis no gonocócica hay que pensar en la administración de metronidazol para combatir la posible tricomonosis. No se dispone de otros fármacos que suplan al metronidazol para tratar a embarazadas, aunque algunas infecciones pueden curar con óvulos vaginales con 100 mg de clotrimazol, aplicados en las noches por dos semanas. La reinfección suele explicar los casos de aparente ineficacia terapéutica, pero se han detectado cepas de *T. vaginalis* con resistencia alta al metronidazol. Se han obtenido buenos resultados tratando las infecciones resistentes con dosis orales mayores, la administración por vía parenteral o el uso concomitante de dosis de metronidazol oral y óvulos vaginales del mismo producto.

## LECTURAS ADICIONALES

### Artículos

- ABUBAKAR I et al: Treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised individuals: Systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 63:387, 2007
- CHALMERS RM, DAVIES AP: Minireview: Clinical cryptosporidiosis. *Exp Parasitol* 124:138, 2010
- DALY ER et al: Outbreak of giardiasis associated with a community drinking-water source. *Epidemiol Infect* 138:491, 2010
- GUPTA S et al: Chronic diarrhoea in HIV patients: Prevalence of coccidian parasites. *Indian J Med Microbiol* 26:172, 2008
- HUPPERT JS: Trichomoniasis in teens: An update. *Curr Opin Obstet Gynecol* 21:371, 2009
- LANTERNIER F et al: Microsporidiosis in solid organ transplant recipients: Two *Enterocytozoon bieneusi* cases and review. *Transpl Infect Dis* 11:83, 2009
- ORTEGA YR, SANCHEZ R: Update on *Cyclospora cayatanensis*, a food-borne and waterborne parasite. *Clin Microbiol Rev* 23:218, 2010
- ROBERTSON LJ et al: Giardiasis—Why do the symptoms sometimes never stop? *Trends Parasitol* 26:75, 2010
- SCHUSTER FL, RAMIREZ-AVILA L: Current world status of *Balantidium coli*. *Clin Microbiol Rev* 21:626, 2008
- TAN KS: New insights on classification, identification, and clinical relevance of *Blastocystis* spp. *Clin Microbiol Rev* 21:639, 2008
- VANDEBERG O et al: Clinical and microbiological features of dientamoebiasis in patients suspected of suffering from a parasitic gastrointestinal illness: A comparison of *Dientamoeba fragilis* and *Giardia lamblia* infections. *Int J Infect Dis* 10:255, 2006
- WEITZEL T et al: Epidemiological and clinical features of travel-associated cryptosporidiosis. *Clin Microbiol Infect* 12:921, 2006
- YODER JS, BEACH MJ: *Cryptosporidium* surveillance and risk factors in the United States. *Exp Parasitol* 124:31, 2010
- , ——: Giardiasis surveillance—United States, 2003–2005. *MMWR Surveill Summ* 56:11, 2007

### Libro

- WEISS LM, SCHWARTZ DA: Microsporidiosis, in *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice*, 2nd ed, RL Guerrant et al (eds). Elsevier, Philadelphia, 2006, pp 1126–1140

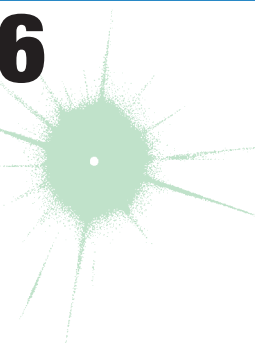
### Sitio WEB

- CDC DIVISION OF PARASITIC DISEASES. <http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/default.htm>

# CAPÍTULO 216

## Trichinella y otros nematodos hísticos

Peter F. Weller



Los nematodos son vermes redondos simétricos y alargados. En forma general, los parásitos de importancia médica pueden clasificarse en los que afectan de manera predominante los intestinos o los tejidos. El capítulo presente expone los datos de nematodos hísticos que ocasionan triquinosis, larva migratoria visceral y ocular, larva migratoria cutánea, angiostrongilosis cerebral y gnatostomosis. Todas las zoonosis anteriores son consecuencia de la exposición accidental a nematodos infectantes. Los síntomas clínicos de estas infecciones se deben en gran medida a la fase invasora de larva, que (con excepción de *Trichinella*) no alcanza su madurez en el ser humano.

### TRIQUINOSIS

La triquinosis se desarrolla después de la ingestión de carne de cerdo o de otro carnívoro infectada por quistes de *Trichinella*. La mayor parte de las infecciones es leve y asintomática, pero las formas graves pueden producir enteritis intensa, edema periorbitario, miositis y, muy pocas veces, la muerte.

### Ciclo vital y epidemiología

En la actualidad se reconocen ocho especies de *Trichinella* como causa de infección en el ser humano, dos de ellas distribuidas por todo el mundo: *Trichinella spiralis*, presente en una gran variedad de animales carnívoros y omnívoros, y *Trichinella pseudospiralis*, que se encuentra en los mamíferos y las aves. *Trichinella nativa* habita en las regiones árticas e infecta a los osos; *Trichinella nelsoni* se encuentra en África ecuatorial, donde es frecuente entre los felinos depredadores y carroñeros como las hienas y los cerdos salvajes; *Trichinella britovi* se encuentra en zonas templadas de Europa y del oeste de Asia en carnívoros pero no en los cerdos domésticos. *T. murrelli* aparece en animales de caza de Estados Unidos.

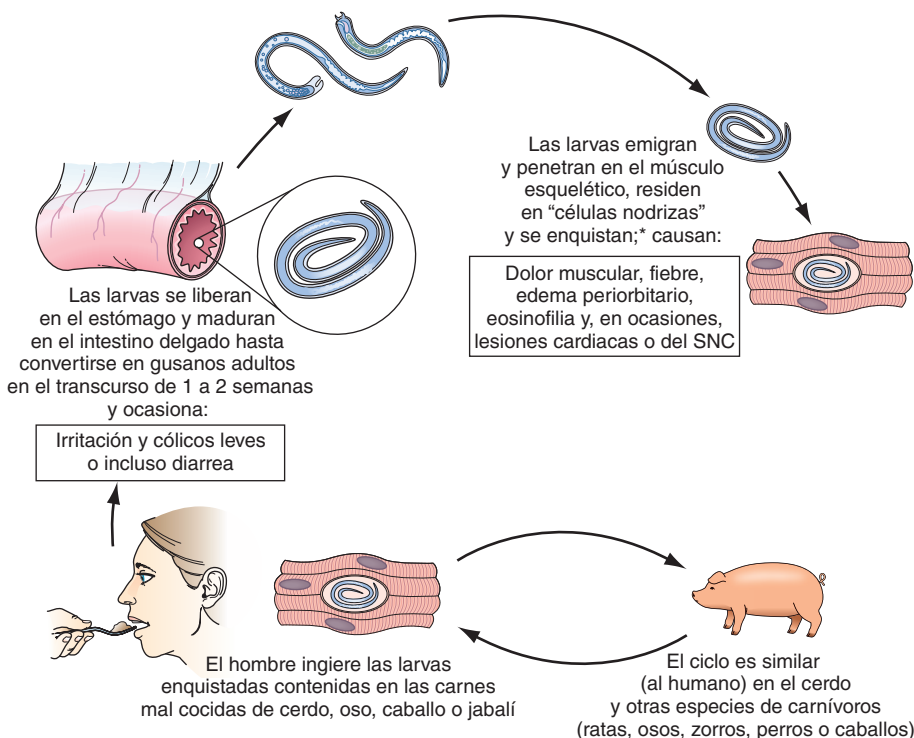
Cuando una persona consume carne contaminada con triquinas, las larvas enquistadas son liberadas por el ácido y la pepsina del jugo digestivo (fig. 216-1). Las larvas invaden la mucosa del intestino delgado y maduran con rapidez para convertirse en gusanos adultos que copulan. Alrededor de una semana después, las hembras liberan larvas recién nacidas (LRN) que emigran por la circulación hasta el músculo estriado. Ahí, las larvas de todas las especies, a excepción de *T. pseudospiralis*, *T. papuae* y *T. zimbabwensis* se enquistan, lo que induce una transformación radical de la estructura de la célula muscular. Aunque en ocasiones las respuestas inmuni-

tarias del hospedador ayudan a expulsar los gusanos adultos, apenas proceden contra las larvas enquistadas en el músculo, de manera que actúan como un célula nodriza que permite a la larva permanecer prácticamente ajena de las defensas del hospedador a la vez que le sirve de fuente de nutrición, ya que se forma una red capilar circundante con lo que se mejora en mucho el aporte nutritivo a ésta.

La triquinosis humana casi siempre se debe a la ingestión de productos porcinos infectados y, por tanto, puede aparecer en cualquier lugar donde se ingiera carne de cerdo doméstico o salvaje; siendo infrecuente adquirirla de carne procedente de rastros con estrictos controles de calidad. La triquinosis humana también puede adquirirse a partir de la carne de otros animales, como perros (en zonas de Asia y África), caballos (en Italia y Francia), osos y morsas (en las regiones septentrionales). Aunque el ganado bovino (por ser herbívoro) no es un hospedador natural para *Trichinella*, se ha observado que la carne de ternera participa en epidemias en casos de contaminación o adulteración con derivados infectados del cerdo. Las leyes que prohíben la alimentación de los cerdos con residuos no cocidos han reducido de manera considerable la transmisión de la enfermedad en Estados Unidos. Cada año se diagnostican en ese país unos 12 casos de triquinosis, aunque es posible que la mayor parte de los casos leves quede sin diagnosticar. Brotes epidémicos recientes en Estados Unidos y Canadá se han atribuido al consumo de animales silvestres de caza (en especial carne de oso) y, con menos frecuencia, de cerdo.

### Patogenia y manifestaciones clínicas

Los síntomas clínicos de la triquinosis corresponden a las fases sucesivas de la invasión intestinal del parásito, la emigración de las larvas y el enquistamiento en el músculo (fig. 216-1). La mayor parte de las infec-



\**T. papuae*, *T. zimbabwensis* y *T. pseudospiralis* no se enquistan.

**Figura 216-1** Ciclo vital de *Trichinella spiralis* (cosmopolita); *nelsoni* (África ecuatorial); *britovi* (Europa, occidente africano, occidente asiático); *nativa* (regiones del Ártico); *murrelli* (Estados Unidos); *papuae* (Papúa-Nueva Guinea); *zimbabwensis* (Tanzania), y *pseudospiralis* (cosmopolita). SNC, sistema nervioso central. [Reimpresión de Guerrant RL et al (eds): *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice*, 2nd ed p 1218. © 2006, con autorización de Elsevier Science.]



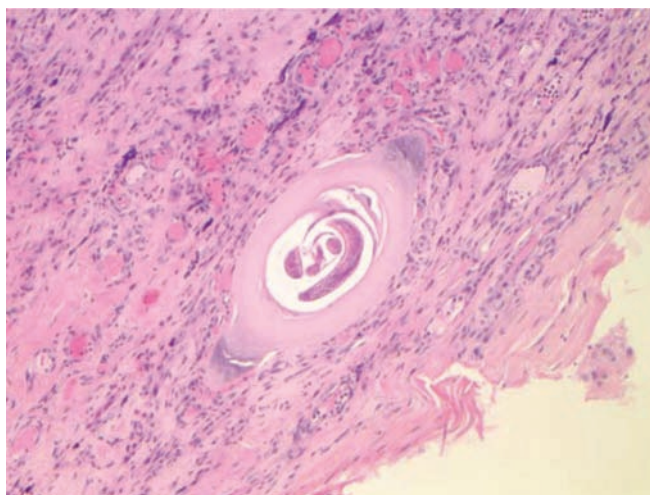
ciones leves (con menos de 10 larvas/g de músculo) es asintomática, mientras que las infecciones masivas (que pueden llegar a más de 50 larvas/g de músculo) pueden poner en peligro la vida. La invasión del intestino por un gran número de parásitos en ocasiones provoca diarrea en la primera semana de infección. Otros síntomas destacados son dolor abdominal, estreñimiento, náusea o vómito.

Los síntomas debidos a la emigración de las larvas y a la invasión muscular comienzan a aparecer en la segunda semana de la infección. Las larvas migratorias de *Trichinella* provocan una marcada reacción de hipersensibilidad local y sistémica, con fiebre e hipereosinofilia. Es común el edema periorbitario y facial, al igual que hemorragias de la región subconjuntival, retina y lechos ungueales (hemorragias en "astilla"). A veces se aprecia un exantema maculopapuloso, cefalea, tos, disnea o disfagia. Puede aparecer miocarditis con alteraciones del ritmo, manifestada como taquiarritmias o insuficiencia cardíaca (y con menos frecuencia, encefalitis o neumonitis), causas de la mayoría de muertes por triquinosis.

Cuando se inicia el enquistamiento de las larvas en el músculo, dos a tres semanas después de la infección, aparecen síntomas de miositis con mialgias, edema y debilidad muscular, que por lo general se superponen a las reacciones inflamatorias causadas por la emigración de las larvas. Los grupos musculares más afectados suelen ser los músculos extrínsecos del ojo, el bíceps y los músculos de la mandíbula, el cuello, la región lumbar y el diafragma. Los síntomas alcanzan su máxima intensidad cerca de tres semanas después de la infección y remiten de manera gradual durante una fase de convalecencia prolongada. Infecciones poco comunes por *T. pseudospiralis*, cuyas larvas no se encapsulan en los músculos, desencadenan enfermedad prolongada similar a polimiositis.

#### Datos de laboratorio y diagnóstico

Se encuentra eosinofilia en la sangre de más de 90% de los pacientes con triquinosis sintomática, con valores máximos superiores a 50% entre la segunda y cuarta semanas de infección. Las concentraciones séricas de enzimas musculares como la creatina fosfoquinasa (CPK) se incrementan en la mayoría de los pacientes sintomáticos. Es preciso interrogar de manera exhaustiva a los pacientes acerca del consumo de carne de cerdo o de caza, así como sobre la presencia de la enfermedad en otras personas que hayan comido la misma carne. El diagnóstico clínico de presunción se establece por la presencia de fiebre, eosinofilia, edema periorbitario y mialgias después de una comida sospechosa. El aumento del título de anticuerpos específicos para el parásito, que no suele producirse hasta transcurrida la tercera semana de infección, confirma el diagnóstico. Otro método para establecer el diagnóstico definitivo consiste en la biopsia quirúrgica de al menos 1 g de músculo afectado; es más fácil encontrar a los parásitos en las zonas próximas a las inserciones tendinosas. El tejido muscular fresco se comprime entre dos portaobjetos de vidrio y se examina con el microscopio (fig. 216-2), ya que las larvas a veces pasan inadvertidas en los cortes histopatológicos habituales.



**Figura 216-2** Larva de *Trichinella* enquistada en una cápsula característica hialinizada en el músculo estriado. (Photo/Wadsworth Center, New York State Department of Health. Reimpresión de MMWR 53:606, 2004; dominio público.)

#### CUADRO 216-1 Tratamiento para las infecciones hísticas por nematodos

Infestación	Gravedad	Tratamiento
Triquinosis	Leve	De sostén
	Moderada	Albendazol (400 mg c/12 h durante 8-14 días) o Mebendazol (200-400 mg c/8 h durante 3 días, continuar con 400 mg c/8 h durante 8 a 14 días)
	Grave	Añadir glucocorticoides (p. ej., prednisona, 1 mg/kg una vez al día durante cinco días)
Larva migratoria visceral	Leve a moderada	De sostén
	Grave	Glucocorticoides (como antes)
	Ocular	No definido por completo; albendazol (800 mg c/12 h para adultos, 400 mg c/12 h para niños) con glucocorticoides durante 5 a 20 días
Larva migratoria cutánea		Ivermectina (dosis única, 200 µg/kg) o Albendazol (200 mg c/12 h durante 3 días)
Angiostrongilosis	Leve a moderada	De sostén
	Grave	Glucocorticoides (como se mencionó antes)
Gnathostomosis		Ivermectina (200 mg/kg/día durante 2 días) o Albendazol (400 mg c/12 h durante 21 días)

#### TRATAMIENTO Triquinosis

La mayoría de los pacientes con infección leve se recupera sin problemas con reposo en cama, antipiréticos y analgésicos. Los glucocorticoides, como la prednisona (cuadro 216-1), son útiles en los casos de miositis grave y miocarditis. El mebendazol y el albendazol tienen actividad contra las fases intestinales del parásito, pero no se ha demostrado de forma concluyente su utilidad frente a las larvas enquistadas.

#### Profilaxis

Las larvas se destruyen al cocer la carne de cerdo hasta que desaparezca el color rosado o congelándola a  $-15^{\circ}\text{C}$  durante tres semanas. Sin embargo, las larvas de *T. nativa* ártica presentes en la carne de morsa o de oso son relativamente resistentes y pueden permanecer viables a pesar de la congelación.

#### LARVA MIGRATORIA VISCERAL Y OCULAR

La larva migratoria visceral es un síndrome producido por nematodos que por lo general parasitan especies no humanas. En el hombre, las larvas de los nematodos no maduran hasta alcanzar la fase adulta, sino que emigran a través de los tejidos y provocan una inflamación eosinofílica. La forma más común de larva migratoria es la toxocarosis por larvas del ascáride canino *Toxocara canis*, con menos frecuencia el ascáride de los felinos, *T. cati* y con frecuencia todavía menor el ascáride del cerdo, *Ascaris suum*. Se han descrito casos raros de meningoencefalitis eosinofílica causada por el ascáride *Baylisascaris procyonis* del mapache.

## Ciclo vital y epidemiología



El gusano canino *T. canis* se puede encontrar en los perros de todo el mundo. La ingestión por el perro de los huevos infectados va seguida de la liberación de las larvas de *Toxocara*, que atraviesan la pared intestinal y emigran por vía intravascular hasta alcanzar el hígado, el músculo y otros tejidos del animal, donde permanecen en su mayor parte en un estado de detención de la maduración. Durante la gestación, algunas larvas reanudan la emigración e infectan a los cachorros antes de nacer (por transmisión transplacentaria) o después del nacimiento (en la lactancia). Por tanto, en las perras y cachorros lactantes, las larvas regresan al aparato digestivo y maduran hasta convertirse en gusanos adultos, los cuales producen huevos que se liberan con las heces. Los huevos deben pasar por una fase de embrión que dura semanas, para ser infectantes. El ser humano contrae la toxocarosis sobre todo por la ingestión de tierra contaminada con heces de cachorros que contienen huevos de *T. canis*. La larva migratoria visceral es muy frecuente en los niños que tienen el hábito de comer tierra.

## Patogenia y manifestaciones clínicas

La enfermedad clínica casi siempre afecta a los niños en edad preescolar. Cuando el niño ingiere los huevos de *Toxocara*, las larvas eclosionan y atraviesan la mucosa intestinal y desde allí son transportadas por la circulación hasta diversos órganos y tejidos. De este modo invaden el hígado, los pulmones, el sistema nervioso central (SNC) y otros lugares, y provocan intensas respuestas granulomatosas eosinófilas. El grado de enfermedad clínica depende del número de larvas y de su distribución histórica, de la presencia de reinfección y de las respuestas inmunitarias del hospedador. Casi todas las infecciones leves son asintomáticas y sólo se manifiestan por eosinofilia en la sangre periférica. Los síntomas característicos de la larva migratoria visceral consisten en fiebre, malestar, anorexia y pérdida de peso, tos, sibilancias y exantema. Es frecuente la hepatoesplenomegalia. Estas manifestaciones a menudo van acompañadas de eosinofilia periférica muy alta, que puede alcanzar proporciones de hasta 90%. En casos poco frecuentes aparecen convulsiones o trastornos de la conducta. Los casos esporádicos de fallecimiento por esta enfermedad se deben a afección neurológica, pulmonar o miocárdica graves.

La forma ocular del síndrome de larva migratoria se produce cuando las larvas de *Toxocara* invaden el ojo. Alrededor de las larvas atrapadas se desarrolla una masa granulomatosa eosinófila, casi siempre en el polo posterior de la retina. La lesión retiniana puede simular un retinoblastoma, por lo que el diagnóstico erróneo de este tumor puede conducir a una enucleación innecesaria. El espectro de afección ocular comprende, además, endoftalmítis, uveítis y coriorretinitis. Los síntomas de presentación más frecuentes consisten en alteraciones visuales unilaterales, estrabismo y dolor ocular. En contraste con la larva migratoria visceral, la toxocarosis ocular suele aparecer en niños mayores o adultos jóvenes sin antecedentes de pica; estos pacientes rara vez presentan eosinofilia o manifestaciones viscerales.

## Diagnóstico

Además de la eosinofilia marcada, también suele haber leucocitosis e hipergammaglobulinemia. Cerca de la mitad de los pacientes con síntomas de neumonitis en la radiografía de tórax presenta infiltrados pulmonares transitorios. El diagnóstico clínico se confirma mediante la prueba de inmunosorbencia ligada a enzimas de los anticuerpos contra *Toxocara*. El examen de las heces, aunque importante para evaluar una eosinofilia inexplicable, carece de valor en la toxocarosis, ya que las larvas no maduran en el ser humano para convertirse en gusanos adultos productores de huevos.

## TRATAMIENTO Larva migratoria visceral y ocular

La inmensa mayoría de las infecciones por *Toxocara* cura de manera espontánea sin tratamiento específico. En los pacientes con afección miocárdica, del SNC o pulmonar graves, pueden utilizarse los glucocorticoides para reducir las complicaciones inflamatorias. No se ha demostrado de forma concluyente que los antihelmínticos

existentes, como mebendazol y albendazol, modifiquen la evolución de la larva migratoria. Las medidas de control consisten en prohibir las excretas de perros en los parques y lugares públicos, la desparasitación de perros y la prevención de la pica en los niños. El tratamiento de la afección ocular no está bien definido, pero ha sido eficaz administrar albendazol junto con glucocorticoides (cuadro 216-1).

## LARVA MIGRATORIA CUTÁNEA

La larva migratoria cutánea es una erupción cutánea serpigínosa causada por las larvas de uncinarias de animales, por lo general la uncinaria *Ancylostoma braziliense* del perro y del gato. Las larvas salen de los huevos, que se eliminan con las heces de los perros y los gatos, y maduran en el suelo. El ser humano se infecta por contacto cutáneo con el suelo de zonas frecuentadas por perros y gatos, como el espacio bajo el pórtico de las casas. La larva migratoria cutánea es más frecuente en los niños y en las regiones de clima húmedo y cálido, como el sureste de Estados Unidos.

Una vez introducida en la piel, la larva produce lesiones eritematosas a lo largo de los trayectos tortuosos que deja al desplazarse a través de la unión dermoepidérmica; la larva avanza a razón de varios centímetros por día. Estas lesiones, en extremo pruriginosas, pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo y ser numerosas si el paciente se ha tendido en el suelo. Después se forman vesículas y ampollas. Las larvas del anquilostoma animal no maduran en el ser humano y, sin tratamiento, morirán luego de varias semanas, con resolución de las lesiones cutáneas. El diagnóstico se establece con bases clínicas. Las biopsias cutáneas sólo en muy pocas ocasiones permiten detectar las larvas que son diagnósticas. Los síntomas pueden aliviarse con la administración de ivermectina o albendazol (cuadro 216-1).

## ANGIOSTRONGILOISIS

*Angiostrongylus cantonensis*, gusano que habita en los pulmones de la rata, es la causa más frecuente de meningitis eosinófila en seres humanos (fig. 216-3).

## Ciclo vital y epidemiología



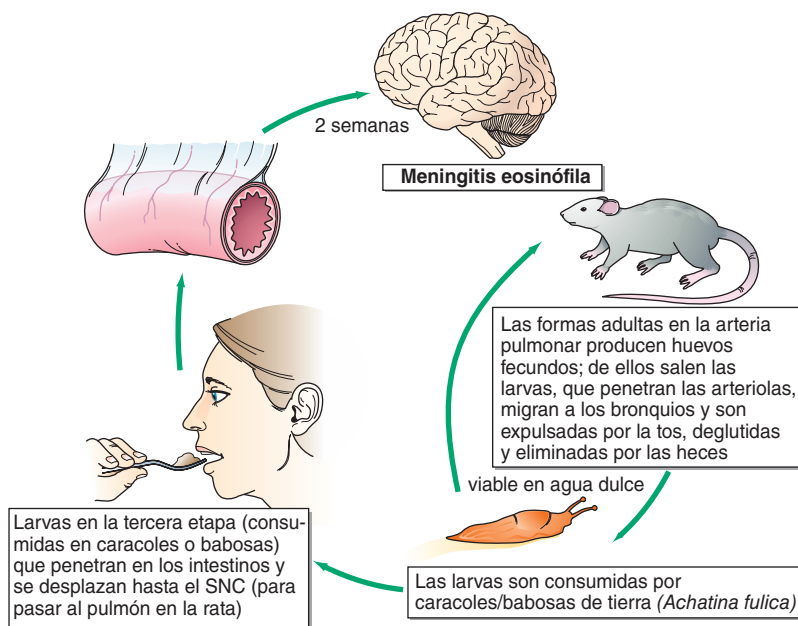
Esta infección se da sobre todo en el sureste asiático y en la cuenca del Pacífico, pero se ha propagado a otras regiones del planeta. Las larvas de *A. cantonensis* producidas por los gusanos adultos en el pulmón de la rata emigran hasta el aparato digestivo y son eliminadas por las heces. Se transforman en larvas infecciosas dentro de los caracoles de tierra y las babosas. El ser humano contrae la infección al ingerir moluscos crudos infectados, verduras contaminadas por las secreciones de los moluscos o cangrejos, camarones de agua dulce y ciertos peces marinos que, a su vez, han deglutido moluscos infectados. Las larvas emigran después hasta el cerebro.

## Patogenia y manifestaciones clínicas

Los parásitos mueren finalmente en el SNC, no sin antes producir una reacción anatomopatológica que, en caso de infección grave, provoca secuelas neurológicas permanentes o muerte. Las larvas migratorias producen lesiones proteolíticas con inflamación eosinófila local y hemorragia considerables, con la subsiguiente necrosis y formación de granulomas alrededor de los gusanos muertos. Los síntomas clínicos aparecen entre dos y 35 días después de la ingestión de las larvas. Los pacientes suelen presentar cefalea frontal, occipital o bitemporal, de comienzo gradual o agudo e intolerable. También son frecuentes rigidez de nuca, náusea, vómito y parestias. En raras ocasiones, a estos síntomas se le añade fiebre, parálisis de los pares craneales y de los músculos extrínsecos del ojo, convulsiones, parálisis y letargo.

## Datos de laboratorio

El examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) es obligatorio en los casos de sospecha y suele mostrar aumento de la presión de apertura, recuento leucocítico de 150 a 2 000/μl y pleocitosis eosinófila >20%. La



**Figura 216-3** Ciclo vital de *Angiostrongylus cantonensis* (gusano que habita en los pulmones de la rata doméstica). También se encuentra en el sureste asiático, las islas del Pacífico, Cuba, Australia, Japón, China, Mauritania y puertos de Estados Unidos. SNC, sistema nervioso central. [Reimpresión de Guerrant RL et al (eds): *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice*, 2nd ed, p 1225. © 2006, con autorización de Elsevier Science.]

concentración de proteínas suele incrementarse, mientras que la concentración de glucosa es normal. Es raro encontrar larvas de *A. cantonensis* en el LCR. La eosinofilia en sangre periférica puede ser leve. El diagnóstico se basa por lo general en la presentación clínica de meningitis eosinófila, junto con antecedentes epidemiológicos compatibles.

### TRATAMIENTO Angiostrongilosis

No se ha demostrado que la quimioterapia específica resulte beneficiosa en la angiostrongilosis; de hecho, los larvicidas pueden exacerbar las lesiones inflamatorias cerebrales. El tratamiento consiste en medidas de apoyo como analgésicos, sedantes y, en los casos graves, glucocorticoides (cuadro 216-1). Es posible que los síntomas se alivien con punciones lumbares repetidas con extracción de LCR. En la mayoría de los pacientes, la angiostrongilosis cerebral cura de manera espontánea y hay una recuperación completa. La infección puede evitarse cocinando muy bien los caracoles, los cangrejos y los camarones, e inspeccionando las verduras en busca de infestación por moluscos. Otras causas parasitarias de meningitis eosinófila en las regiones endémicas son gnatostomosis (véase después en este capítulo), paragonimosis (cap. 219), esquistosomosis (cap. 219), neurocisticercosis (cap. 220) y coccidioidomicosis (cap. 200).

### GNATOSTOMOSIS

La infección de los tejidos humanos por larvas de *Gnathostoma spinigerum* puede ocasionar meningoencefalitis eosinófila, tumefacciones cutáneas migratorias o masas invasoras oculares y viscerales.

#### Ciclo vital y epidemiología



La gnatostomosis humana se produce en muchos países y de forma notablemente endémica en el sureste de Asia y en zonas de China y Japón. En la naturaleza, los gusanos adultos maduros parasitan el aparato digestivo de perros y gatos. Las larvas de la primera fase salen de los huevos que llegan al agua y son ingeridas por especies de *Cyclops* (pulga acuática). Las larvas infecciosas de la tercera fase

maduran en los músculos de muchas especies animales (entre otros, peces, ranas, anguilas, serpientes, pollos y patos) que ingieren *Cyclops* infectados o cualquier otro hospedador intermediario infectado. Es característico que el ser humano contraiga la infección al comer pescado o carne de pollo crudo o poco cocinado. Los platos de pescado crudo de *som fak* en Tailandia y los de *sashimi* en Japón son los causantes de la mayor parte de los casos de gnatostomosis en determinadas personas. En Tailandia, algunos casos son consecuencia de la práctica local de aplicar carne de rana o de serpiente como cataplasma.

#### Patogenia y manifestaciones clínicas

Los síntomas clínicos se deben a la migración anómala de una única larva a los tejidos cutáneo, visceral, nervioso u ocular. Después de la invasión, la migración de la larva puede ocasionar inflamación local, con dolor, tos o hematuria, acompañada de fiebre y eosinofilia. En la piel pueden aparecer tumefacciones migratorias dolorosas y pruriginosas, sobre todo en la porción distal de las extremidades y en la zona periorbitaria. Las tumefacciones cutáneas suelen persistir durante una semana, aunque a menudo presentan recurrencias intermitentes durante muchos años. La invasión ocular por la larva provoca una respuesta inflamatoria que puede poner en peligro la visión. La invasión del SNC desencadena una meningitis eosinófila con mieloencefalitis, complicación grave debida a la migración ascendente de la larva a lo largo de un gran fascículo nervioso. Es característico que el paciente tenga un dolor radicular terrible con parestesias en el tronco o en una extremidad, seguido poco después de paraplejía. La afección cerebral, con hemorragias focales y destrucción hística, a menudo es letal.

#### Diagnóstico y tratamiento

Las tumefacciones migratorias cutáneas con eosinofilia periférica intensa en un individuo con antecedentes geográficos y alimentarios compatibles suelen constituir la base del diagnóstico clínico de gnatostomosis. Sin embargo, algunos pacientes sufren afección ocular o cefalorraquídea sin manifestaciones cutáneas anteriores. En este último caso se observa una pleocitosis eosinófila (por lo general acompañada de hemorragia o xantocromía del líquido cefalorraquídeo), aunque en el líquido cefalorraquídeo casi nunca se aíslan los gusanos. La extracción quirúrgica del parásito del tejido subcutáneo u ocular rara vez es factible, pero resulta tanto diagnóstica como terapéutica. Pueden ser útiles fármacos como albendazol o ivermectina (cuadro 216-1). En la actualidad, el ataque cefalorraquídeo es tratado con medidas de sostén y, casi siempre, con un ciclo de glucocorticoides. La gnatostomosis se evita con la cocción adecuada de peces y aves de corral en áreas endémicas.

### LECTURAS ADICIONALES

#### Artículos

- BOUCHARD O et al: Cutaneous larva migrans in travelers: A prospective study, with assessment of therapy with ivermectin. *Clin Infect Dis* 31:493, 2000
- BOWMAN DD et al: Hookworms of dogs and cats as agents of cutaneous larva migrans. *Trends Parasitol* 26:162, 2010
- HERMAN JS, CHIODINI PL: Gnatostomiasis, another emerging imported disease. *Clin Microbiol Rev* 22:484, 2009
- KENNEDY ED et al: Trichinellosis surveillance—United States, 2002–2007. *MMWR Surveill Summ* 58:1, 2009
- LEDERMAN ER et al: Dermatologic conditions of the ill returned traveler: An analysis from the GeoSentinel Surveillance Network. *Int J Infect Dis* 12:593, 2008
- RAMIREZ-AVILA L et al: Eosinophilic meningitis due to *Angiostrongylus* and *Gnathostoma* species. *Clin Infect Dis* 48:322, 2009



RUBINSKY-ELEFANT G et al: Human toxocariasis: Diagnosis, worldwide seroprevalences and clinical expression of the systemic and ocular forms. *Ann Trop Med Parasitol* 104:3, 2010

SAKAI S et al: Pulmonary lesions associated with visceral larva migrans due to *Ascaris suum* or *Toxocara canis*: Imaging of six cases. *AJR Am J Roentgenol* 186:1697, 2006

SHIMONI Z et al: The use of prednisone in the treatment of trichinellosis. *Isr Med Assoc J* 9:537, 2007

WANG QP et al: Human angiostrongyliasis. *Lancet Infect Dis* 8:621, 2008

WON KY et al: National seroprevalence and risk factors for zoonotic *Toxocara* spp. infection. *Am J Trop Med Hyg* 79:552, 2008

#### Sitio WEB

CDC DIVISION OF PARASITIC DISEASES. <http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/default.htm>

## CAPÍTULO 217

### Nematodos intestinales

Peter F. Weller  
Thomas B. Nutman

Más de 1 000 millones de personas de todo el mundo están infectadas por una o varias especies de nematodos intestinales; en el [cuadro 217-1](#) se resumen las características biológicas y clínicas de las infecciones causadas por los más importantes. Estos parásitos son mucho más comunes en regiones con instalaciones sanitarias deficientes para el manejo de heces, en particular en países con bajos recursos, en regiones tropicales y subtropicales, pero también se observan cada vez con mayor frecuencia en inmigrantes y refugiados que llegan a países ricos. Aunque las infecciones por nematodos no suelen ser letales, contribuyen a la desnutrición y reducen la capacidad laboral. Un aspecto interesante es que estas mismas infecciones protegen a algunos individuos contra la enfermedad alérgica. A veces, el ser humano se infecta por nematodos que más bien infectan a los animales: estas infecciones zoonóticas comprenden la tricostrogilosis, la anisakirosis, la capilariosis y la angiostrongilosis abdominal.

Los nematodos intestinales son gusanos redondos que, cuando maduran, miden desde 1 mm hasta muchos centímetros (cuadro 217-1). Sus ciclos vitales son complejos y muy variados: algunas especies, entre ellas *Strongyloides stercoralis* y *Enterobius vermicularis*, se transmiten de manera directa de persona a persona, mientras que otras, como *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale*, precisan de una fase de desarrollo en el suelo. Dado que la mayor parte de los parásitos helmínticos no se autorreplica, para que el grado de contaminación por gusanos adultos adquiera importancia es necesaria la exposición repetida al parásito en su fase infecciosa, ya sea de larva o de huevo. En consecuencia, por lo común surge la enfermedad clínica, a diferencia de la infección asintomática, sólo después de residir por largo tiempo en un área endémica y, de modo característico, guarda relación con la intensidad de la infección. La eosinofilia y el incremento de la concentración sérica de IgE son características de muchas helmintosis y cuando se encuentran sin una causa justificada, obligan a investigar la presencia de helmintos intestinales. No parece que el ser humano adquiera una inmunidad protectora importante frente a los nematodos intestinales, aunque no se han dilucidado con detalle los mecanismos de la evasión inmunitaria del parásito y de la respuesta inmunitaria del hospedador ante el mismo.

#### ASCARIOSIS


*Ascaris lumbricoides* es el mayor nematodo intestinal parásito de la especie humana y llega a medir hasta 40 cm de longitud. Casi todas las personas infectadas presentan cantidades reducidas del gusano y se

encuentran asintomáticas. La enfermedad clínica surge cuando las larvas emigran hacia el pulmón o como consecuencia de los efectos de los gusanos adultos en el intestino.

#### Ciclo vital

Los gusanos adultos viven en la luz del intestino delgado. Las hembras maduras de *Ascaris* son en extremo fecundas y cada una produce al día hasta 240 000 huevos, que se eliminan con las heces. Los huevos, muy resistentes a las agresiones del medio, se hacen infecciosos después de varias semanas de maduración en el suelo y pueden permanecer en este estado durante años. Cuando se ingieren los huevos infecciosos, las larvas incubadas invaden la mucosa del intestino delgado, emigran por la circulación hasta los pulmones, perforan los alvéolos, ascienden por el árbol bronquial y vuelven a ser deglutidas hasta el intestino delgado, donde maduran a gusanos adultos. Entre la infección inicial y la producción de huevos transcurren entre dos y tres meses. Los gusanos adultos viven durante uno a dos años.

#### Epidemiología

 *Ascaris* se encuentra muy extendido por las regiones tropicales y subtropicales, así como en otras zonas húmedas como el sureste rural de Estados Unidos. Es característico que la transmisión se produzca a través de los suelos contaminados por las heces, como consecuencia de la falta de instalaciones sanitarias o del uso de estiércol humano como fertilizante. Los más afectados son los niños pequeños de las zonas más pobres, con su propensión a llevarse las manos sucias de heces a la boca. La infección fuera de las zonas endémicas, aunque infrecuente, puede surgir cuando se ingieren huevecillos que están en las hortalizas transportadas a esa región.

#### Manifestaciones clínicas

Durante la fase pulmonar de migración de la larva, casi 9 a 12 días después de la ingestión del huevo, los pacientes presentan tos irritativa, no productiva, y sensación de ardor retroesternal, que se agrava con la tos o la inspiración profunda. La disnea y el esputo teñido de sangre son menos comunes. La fiebre es frecuente. Durante esta fase sintomática aparece eosinofilia, que suele remitir en forma lenta en el curso de varias semanas. La radiografía de tórax puede mostrar signos de neumonía eosinófila (síndrome de Löffler), con infiltrados redondos u ovalados de unos milímetros hasta varios centímetros de diámetro. Estos infiltrados son transitorios e intermitentes y desaparecen después de algunas semanas. Cuando existe una transmisión estacional del parásito, los hospedadores infectados y sensibilizados con anterioridad presentan una neumonitis estacional con eosinofilia.

En las infecciones establecidas, los gusanos adultos que están en el intestino delgado no suelen producir síntomas. En las infecciones masivas, sobre todo de los niños, un gran pelotón de gusanos enredados puede ocasionar dolor y obstrucción del intestino delgado, que en ocasiones se complica con perforación, invaginación o vólvulo. Los gusanos solitarios pueden ocasionar enfermedad cuando emigran hacia lugares atípicos. Un gusano grande puede entrar en el árbol biliar y ocluirlo, causando un cólico biliar, colecistitis, colangitis, pancreatitis y (rara vez) abscesos intrahepáticos. La emigración de un gusano adulto al esófago

**CUADRO 217-1 Principales nematodos parasitarios del intestino del ser humano**

Característica	Nematodo parasitario				
	<i>Ascaris lumbricoides</i>	<i>Necator americanus</i> , <i>Ancylostoma duodenale</i>	<i>Strongyloides stercoralis</i>	<i>Trichuris trichiura</i>	<i>Enterobius vermicularis</i>
Prevalencia mundial de la infección en el ser humano (millones de personas)	807	576	100	604	209
Áreas endémicas	Todo el mundo	Regiones cálidas y húmedas	Regiones cálidas y húmedas	Todo el mundo	Todo el mundo
Estadio infeccioso	Huevo	Larva filariforme	Larva filariforme	Huevo	Huevo
Vía de infección	Oral	Percutánea	Percutánea o autoinfección	Oral	Oral
Localización GI del gusano	Luz yeyunal	Mucosa yeyunal	Mucosa del intestino delgado	Ciego, mucosa cólica	Ciego, apéndice
Tamaño del gusano adulto	15-40 cm	7-12 mm	2 mm	30-50 mm	8-13 mm (hembra)
Paso pulmonar de las larvas	Sí	Sí	Sí	No	No
Periodo de incubación <sup>a</sup> (días)	60-75	40-100	17-28	70-90	35-45
Longevidad	Un año	<i>N. americanus</i> : 2-5 años <i>A. duodenale</i> : 6-8 años	Decenios (por la autoinfección)	5 años	2 meses
Fecundidad (huevos/día/gusano)	240 000	<i>N. americanus</i> : 4 000-10 000 <i>A. duodenale</i> : 10 000-25 000	5 000-10 000	3 000-7 000	2 000
Síntomas principales	En raras ocasiones, obstrucción gastrointestinal o biliar	Anemia ferropénica cuando la infección es intensa	Síntomas gastrointestinales: malabsorción o septicemia en la hiperinfección	Síntomas gastrointestinales, anemia	Prurito perianal
Estadio diagnóstico	Huevos en heces	Huevos en heces frescas, larvas en heces antiguas	Larvas en heces o aspirado duodenal; esputo en la hiperinfección	Huevos en heces	Huevos en la piel perianal sobre cinta adhesiva de acetato de celulosa
Tratamiento	Mebendazol Albendazol Pamoato de pirantel Ivermectina Nitazoxanida	Mebendazol Pamoato de pirantel Albendazol	1. Ivermectina 2. Albendazol	Mebendazol Albendazol Ivermectina	Mebendazol Pamoato de pirantel Albendazol

<sup>a</sup> Intervalo entre la infección y la producción de huevos por la hembra madura.

puede provocar tos y la expulsión del mismo por la boca. En las zonas de mayor endemia, la frecuencia de ascariosis intestinal y biliar rivaliza con la de apendicitis aguda y la de colicitiasis como causa de abdomen agudo quirúrgico.

#### Datos de laboratorio

Casi todos los casos de ascariosis se diagnostican mediante la detección con el microscopio de los huevos característicos de *Ascaris* (65 por 45 µm) en las muestras de heces. A veces, los pacientes acuden después de eliminar un gusano adulto (identificable por su gran tamaño y por una superficie lisa de color crema) por las heces o a través de la boca o la nariz. Durante la primera fase de migración transpulmonar, cuando se produce la neumonitis eosinófila y antes de que se observen los huevos característicos en las heces, pueden encontrarse larvas en el esputo o en el aspirado gástrico. La eosinofilia, que es importante durante esta primera fase, suele disminuir hasta valores mínimos una vez establecida la infección por los adultos en el intestino. Los gusanos adultos se observan, a veces de forma casual, en los estudios con contraste del aparato digestivo. La radiografía simple de abdomen suele mostrar masas de gusanos en las asas intestinales llenas de gas de los pacientes con obstrucción intestinal. Los gusanos pancreatobiliares se detectan mediante

ecografía y colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; este último método también se ha utilizado para extraer *Ascaris* biliares.

#### TRATAMIENTO Ascariosis

La ascariosis debe tratarse para prevenir complicaciones que pueden llegar a ser graves. Es eficaz el tratamiento con albendazol (400 mg en dosis única), mebendazol (100 g dos veces al día por tres días, o 500 mg en dosis única) o ivermectina (150 a 200 µg/kg, dosis única). Sin embargo, dichos fármacos están contraindicados en el embarazo. Para las gestantes es más inocuo el pamoato de pirantel (11 mg/kg, dosis única, 1 g máximo). También se ha utilizado contra la ascariosis la nitazoxanida (7.5 mg/kg una vez; máximo, 500 mg). La diarrea leve y el dolor abdominal constituyen efectos secundarios poco frecuentes de estos preparados. La obstrucción intestinal parcial se tratará mediante aspiración nasogástrica, administración de líquidos intravenosos e instilación de piperazina a través de la sonda nasogástrica. La obstrucción completa y sus graves complicaciones requieren intervención quirúrgica inmediata.

## ANQUILOSTOMOSIS

Los dos géneros de anquilostoma (*A. duodenale* y *N. americanus*) causan infecciones en seres humanos. Casi todas las personas infectadas son asintomáticas. La enfermedad aparece cuando se combinan los siguientes factores: inóculo masivo de gusanos, duración prolongada de la infestación e ingestión insuficiente de hierro; cuando esto ocurre, surge anemia ferropénica y, en ocasiones, hipoproteinemia.

### Ciclo vital

El anquilostoma adulto, que mide cerca de 1 cm de longitud, utiliza sus dientes bucales (*Ancylostoma*) o sus placas cortantes (*Necator*) para fijarse a la mucosa del intestino delgado y aspirar la sangre (0.2 ml/día en el caso de *Ancylostoma* adulto) y el líquido intersticial. Los anquilostomas adultos producen miles de huevos cada día. Estos huevos se depositan con las heces en el suelo, donde las larvas rhabditiformes son liberadas y se transforman, al cabo de una semana, en larvas filariformes infecciosas. Las larvas infecciosas atraviesan la piel (generalmente de las plantas de los pies) y alcanzan los pulmones a través de la circulación. Allí invaden los alvéolos y ascienden por las vías respiratorias, antes de ser deglutidas y alcanzar el intestino delgado. El periodo presintomático desde la invasión cutánea hasta la aparición de huevos en las heces es de casi seis a ocho semanas, aunque podría ser mayor en el caso de *A. duodenale*, cuyas larvas, una vez deglutidas, pueden sobrevivir y desarrollarse de manera directa en la mucosa intestinal. El anquilostoma adulto puede sobrevivir durante más de un decenio, pero por lo general *A. duodenale* vive alrededor de seis a ocho años y *N. americanus* de dos a cinco años.

### Epidemiología



*A. duodenale* prevalece en el sur de Europa, norte de África y norte de Asia, mientras que *N. americanus* es la especie predominante en el hemisferio occidental y África ecuatorial. Las dos especies se superponen en muchas regiones tropicales, sobre todo en el sureste asiático. En casi todas estas regiones, la infección incide de forma especial en los niños mayores. En las zonas rurales en las que los excrementos humanos se utilizan como fertilizantes, también se infectan con frecuencia los trabajadores adultos.

### Manifestaciones clínicas

Casi todas las infecciones por anquilostomas son asintomáticas. Las larvas infecciosas pueden producir una dermatitis maculopapulosa pruriginosa ("picor de la tierra") en el punto de penetración cutánea, así como tractos serpiginosos de emigración subcutánea (similares a los de la larva migratoria cutánea; [cap. 216](#)) en los hospedadores sensibilizados con anterioridad. La larva, al emigrar a través de los pulmones, suele producir una neumonía transitoria leve, aunque con menos frecuencia que la ascariosis. En la fase intestinal precoz, las personas infectadas experimentan a veces epigastralgia (a menudo con acentuación posprandial), diarrea inflamatoria u otros síntomas abdominales acompañados de eosinofilia. La consecuencia principal de la infestación crónica por anquilostomas es la deficiencia de hierro. Los síntomas son mínimos cuando la ingestión de hierro es adecuada, pero las personas hiponutridas presentan síntomas de anemia ferropénica e hipoproteinemia progresivas, con debilidad y dificultad respiratoria.

### Datos de laboratorio

El diagnóstico se establece por el hallazgo de los característicos huevos ovalados, de 40 por 60 μm, de anquilostomas en las heces. Para detectar las infecciones más leves a veces se requieren métodos de concentración fecal. Los huevos de las dos especies son imposibles de distinguir entre sí al microscopio óptico. Cuando la muestra fecal no es fresca, los huevos se rompen y liberan larvas rhabditiformes que deben distinguirse de las de *S. stercoralis*. La anemia microcítica hipocrómica es característica de la enfermedad por uncinaria, que en ocasiones se acompaña de eosinofilia o hipoalbuminemia.

## TRATAMIENTO Infección por anquilostomosis

La anquilostomosis se erradica con antihelmínticos muy eficaces e inoocuos, que incluyen albendazol (400 mg, dosis única), mebendazol (500 mg, dosis única) y pamoato de pirantel (11 mg/kg de peso durante tres días). La anemia ferropénica leve casi siempre responde al tratamiento con hierro por vía oral. La enfermedad grave, con pérdida de proteínas y malabsorción, requiere apoyo nutricional y aporte oral de hierro, además de la eliminación del parásito. Ha surgido moderada preocupación de que los benzimidazoles (mebendazol y albendazol) pierdan eficacia contra las anquilostomosis de humanos, en comparación con la obtenida en lo pasado.

### *Ancylostoma caninum* y *Ancylostoma braziliense*

*A. caninum*, el anquilostoma del perro, ha sido identificado como causa de enteritis eosinófila en seres humanos en el noreste de Australia. Los anquilostomas adultos se adhieren al intestino delgado (en donde se les puede visualizar por endoscopia) y causan dolor abdominal y eosinofilia local intensa. El tratamiento con mebendazol (100 mg dos veces al día durante tres días), o albendazol (400 mg, dosis única) es eficaz. Las dos especies de anquilostomas de animales pueden causar larva migratoria cutánea ([cap. 216](#)).

## ESTRONGILOIDOSIS

*S. stercoralis* se diferencia por su capacidad (peculiar entre los helmintos [excepto *Capillaria*; véase después en este capítulo]) de mostrar réplica en el hospedador humano. La producción de larvas infecciosas dentro del organismo facilita la perpetuación de los ciclos de autoinfección. De este modo, la estrongiloidosis puede persistir durante decenios sin necesidad de una nueva exposición del hospedador a larvas infecciosas del exterior. En el hospedador inmunodeprimido en ocasiones se produce una amplia diseminación de un gran número de larvas invasoras de *Strongyloides*, que puede ser letal.

### Ciclo vital

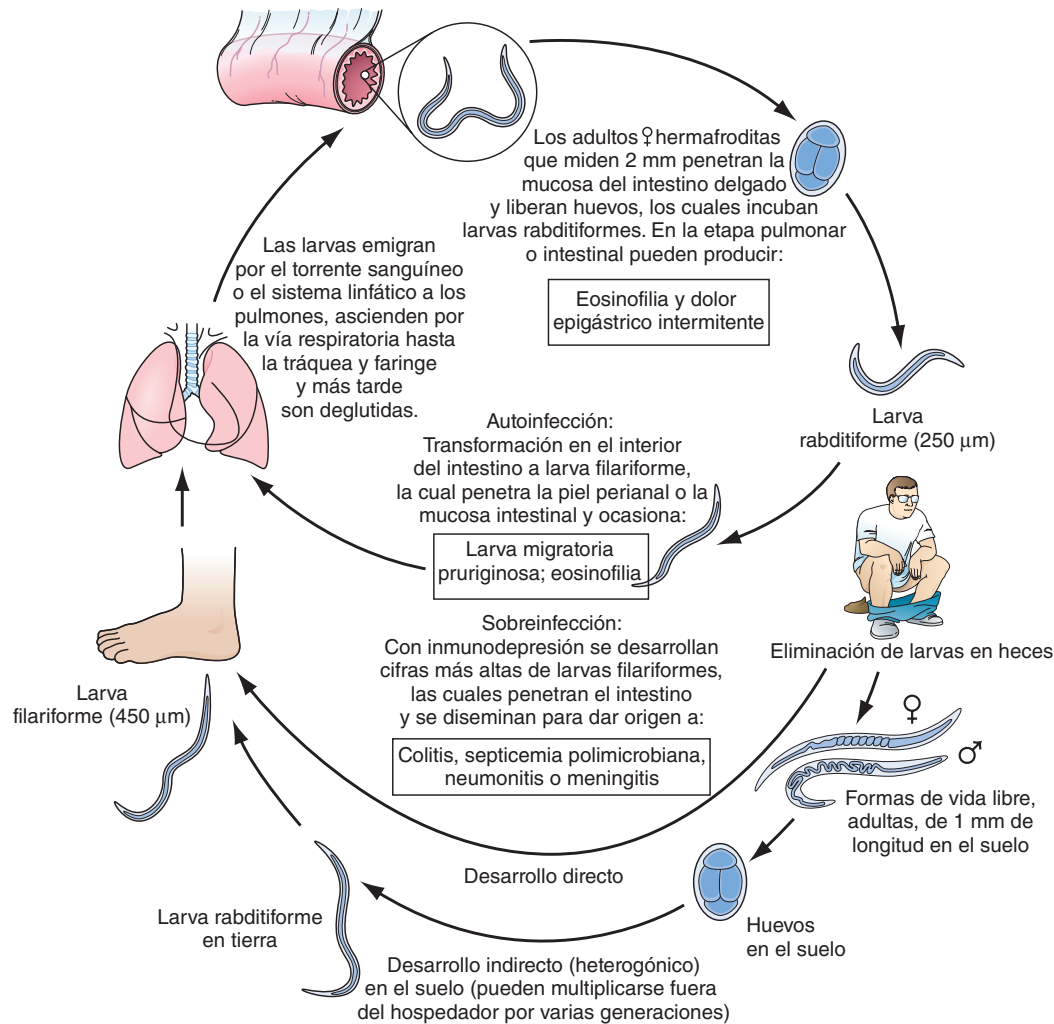
Además de su ciclo parasitario de desarrollo, *Strongyloides* puede experimentar un ciclo de desarrollo libre en el suelo ([fig. 217-1](#)). Esta adaptabilidad facilita su supervivencia en ausencia de mamíferos hospedadores. Las larvas rhabditiformes eliminadas por las heces se transforman en larvas filariformes infecciosas de manera directa o después de una fase de desarrollo libre. El ser humano contrae la estrongiloidosis cuando las larvas fecales procedentes del suelo contaminado penetran en la piel o las mucosas. Después, las larvas viajan por el torrente sanguíneo hasta los pulmones, donde perforan los espacios alveolares, ascienden por el árbol bronquial, son deglutidas y, así, alcanzan el intestino delgado. Allí maduran hasta convertirse en gusanos adultos que atraviesan la mucosa del intestino delgado. Las diminutas hembras adultas (2 mm de longitud) se reproducen por partenogénesis, pues no existen machos adultos. Los huevos se rompen en el interior de la mucosa intestinal y liberan larvas rhabditiformes que emigran hacia la luz y se eliminan con las heces. Otra posibilidad es que las larvas rhabditiformes del intestino se transformen de manera directa en larvas filariformes y atraviesen la pared del colon o la piel perianal, penetrando en el torrente circulatorio para repetir la emigración y perpetuar la infección interna. Este ciclo de autoinfección hace que la estrongiloidosis persista durante decenios.

### Epidemiología



*S. stercoralis* se distribuye en forma irregular por las regiones tropicales y otras zonas cálidas y húmedas, sobre todo en el sureste asiático, África subsahariana y Brasil. En Estados Unidos, el parásito es endémico en las zonas del sur y se encuentra en los residentes de centros psiquiátricos con escasa higiene y en inmigrantes y veteranos de guerra que vivieron en regiones endémicas del extranjero.





**Figura 217-1** Ciclo vital de *Strongyloides stercoralis*. [Adaptada de Guerrant RL et al (eds): *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice*, 2nd ed, p 1276. © 2006, con autorización de Elsevier Science.]

**Manifestaciones clínicas**

Muchos pacientes con estrongiloidosis no complicada son asintomáticos o presentan síntomas abdominales y cutáneos leves. La manifestación cutánea más frecuente es una urticaria recurrente que a menudo afecta las nalgas y las muñecas. La larva migratoria puede desencadenar una erupción serpiginosa patognomónica conocida como "larva migratoria". Esta lesión eritematosa, pruriginosa y elevada avanza hasta 10 cm/h a lo largo del trayecto de migración de la larva. Los gusanos adultos se introducen en la mucosa duodenoyeyunal y producen un dolor abdominal (por lo general mesoepigástrico) que recuerda al dolor de la úlcera péptica, pero que se agrava con la ingestión de alimentos. También puede haber náusea, diarrea, hemorragia digestiva, colitis crónica leve y pérdida de peso. En el inicio de una infección muy intensa puede haber obstrucción del intestino delgado. Los síntomas pulmonares son raros en la estrongiloidosis no complicada. Es frecuente la eosinofilia, con niveles fluctuantes a lo largo del tiempo.

El ciclo continuo de autoinfección de la estrongiloidosis se frena por lo general con la acción de factores desconocidos del sistema inmunitario del hospedador. La supresión de la inmunidad del hospedador como consecuencia del tratamiento con glucocorticoides y, con mucha menos frecuencia, con otros inmunodepresores, predispone a la sobreinfección, con generación de un gran número de larvas filariformes. Pueden aparecer colitis, enteritis o malabsorción. En la estrongiloidosis diseminada, las larvas no sólo invaden los tejidos del aparato digestivo y los pulmones, sino también el sistema nervioso central, el peritoneo, el hígado y el riñón. Además, puede haber bacteriemia por penetración de la flora intestinal a través de las barreras mucosas alteradas. Las complicaciones, como la septicemia por gramnegativos, la neumonía o la meningitis, pueden agravar o dominar la evolución clínica. En los

pacientes con infección grave a veces falta la eosinofilia. La estrongiloidosis diseminada, sobre todo en aquellos individuos con infección no diagnosticada que reciben inmunodepresores, puede ser letal. La estrongiloidosis es una complicación frecuente de la infección por el virus linfotrópico humano de tipo I de las células T, aunque la enfermedad diseminada no es frecuente entre los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana-1.

**Diagnóstico**

En la estrongiloidosis no complicada, el hallazgo de larvas rhabditiformes en las heces establece el diagnóstico. Dichas larvas tienen una longitud de casi 250 µm con una cavidad bucal corta que las distingue de las larvas de anquilostoma. En infecciones no complicadas, se eliminan pocas larvas y un examen de heces detecta sólo 33% de los casos. Los exámenes seriados y el uso de métodos de detección en placa de agar mejoran la sensibilidad de los estudios diagnósticos. En la estrongiloidosis no complicada (pero no en la sobreinfección) los exámenes de heces pueden ser negativos en repetidas ocasiones. Las larvas de *Strongyloides* pueden encontrarse en muestras de contenido duodenoyeyunal por aspiración o biopsia. Una prueba de inmunoserbencia ligada a enzimas en busca de anticuerpos contra antígenos de *Strongyloides* es un método sensible para el diagnóstico de infecciones no complicadas. Tales pruebas serológicas deben realizarse en individuos con antecedentes geográficos que indican posible exposición, en especial aquellos que muestran eosinofilia y que son elegibles para el tratamiento con glucocorticoides por otros trastornos. En la estrongiloidosis diseminada deben buscarse larvas filariformes en heces y en muestras obtenidas de sitios de posible migración de larvas, como esputo, líquido de lavado broncoalveolar o líquido de drenaje quirúrgico.

## TRATAMIENTO Estrongiloidosis

Incluso en estado asintomático debe darse tratamiento para estrongiloidosis por la posibilidad de sobreinfección subsiguiente letal. La ivermectina (200 mg/kg/día durante dos días) es más eficaz que el albendazol (400 mg/día durante tres días). Para la estrongiloidosis diseminada, el tratamiento con ivermectina debe continuarse por al menos cinco a siete días o hasta que se erradiquen los parásitos.

## TRICUROSIS



La mayor parte de las infestaciones con *Trichuris trichiura* son asintomáticas, pero las infestaciones intensas pueden causar síntomas gastrointestinales. Al igual que otros elementos transmitidos por tierra, la tricurosidad tiene distribución mundial en regiones tropicales y subtropicales y es más frecuente en niños pobres provenientes de regiones de bajos recursos.

### Ciclo vital

El gusano *Trichuris* adulto reside en el colon y ciego y se abre paso en la mucosa superficial insertando las lancetas localizadas en su porción anterior en las criptas glandulares. Cada día las hembras adultas depositan miles de huevos que se eliminan por las heces y maduran en el suelo. Una vez ingeridos, los huevos infecciosos se rompen en el duodeno y liberan larvas que maduran antes de emigrar hacia el intestino grueso. El ciclo vital completo dura alrededor de tres meses y los gusanos adultos pueden vivir varios años.

### Manifestaciones clínicas

Las reacciones hísticas al tricocéfalo son leves. La mayor parte de los infectados son asintomáticos o sólo presentan eosinofilia. Las infecciones masivas causan dolor abdominal, anorexia y diarrea sanguinolenta o mucosa que se asemeja a la de la enfermedad inflamatoria intestinal. Las infecciones masivas de los niños, que a menudo padecen desnutrición y otras enfermedades diarreicas, provocan prolapso rectal. Las infecciones moderadas contribuyen a producir retrasos del crecimiento.

### Diagnóstico y tratamiento

Los huevos de *Trichuris* tienen una forma característica de limón, de  $50 \times 20 \mu\text{m}$ ; se detectan con facilidad en el examen de las heces. Los gusanos adultos tienen una longitud de 3 a 5 cm y en ocasiones se observan en la proctoscopia. El mebendazol (500 mg una sola vez) o el albendazol (400 mg al día en tres fracciones), son inocuos y moderadamente eficaces para el tratamiento, y con ello los índices de curación van de 70 a 90%. La ivermectina (200 mg/kg/día por tres dosis) también es segura pero no tiene la misma eficacia que los benzimidazoles.

## ENTEROBIOSIS (OXIUROS)



*E. vermicularis* es más común en países templados que en los trópicos. En Estados Unidos, casi 40 millones de personas están infectadas con enterobiosis, con un número desproporcionado de casos de niños.

### Ciclo vital y epidemiología

*Enterobius* adultos tienen alrededor de 1 cm de longitud y habitan en el ciego. La hembra grávida migra por las noches a la región perianal y libera hasta 10 000 huevos inmaduros en cada ocasión. Los huevecillos se tornan infecciosos en lapso de horas y se transmiten al rascarse y llevarse la mano a la boca. Las autoinoculaciones son consecuencia del rascado perianal y transporte de huevecillos infecciosos por las manos o por debajo de las uñas a la boca. Por la facilidad de transmisión de persona a persona, la enterobiosis es común entre miembros de la familia. Los huevecillos ingeridos incuban a larvas y maduran a la forma adulta. Este ciclo vital tarda casi un mes y los gusanos adultos sobreviven durante casi dos meses.

### Manifestaciones clínicas

La mayor parte de las infecciones por oxiuros es asintomática. El prurito perianal constituye el síntoma cardinal. Suele empeorar por la noche debido a la migración nocturna de las hembras que reptan en esta área,

y a veces provoca excoriaciones con sobreinfección bacteriana. Se ha dicho que las infecciones masivas producen dolor abdominal y pérdida de peso. En muy pocas ocasiones los oxiuros invaden el aparato genital femenino y causan vulvovaginitis y granulomas pélvicos o peritoneales. La eosinofilia es poco frecuente.

### Diagnóstico

Los huevos de *Enterobius* no se eliminan en las heces, y por tanto el diagnóstico no puede establecerse con los análisis convencionales para huevos y parásitos. Por el contrario, los huevos depositados en la región perianal pueden detectarse al aplicar sobre ella una lámina transparente adhesiva de acetato de celulosa por la mañana. Después de pasar la lámina a un portaobjetos de microscopio, el estudio con bajos aumentos revelará los huevos característicos de oxiuro, que son ovalados, miden  $55 \times 25 \mu\text{m}$  y están aplanados por un lado.

## TRATAMIENTO Enterobiosis

Los niños y los adultos infectados deben tratarse con mebendazol (100 mg en dosis única), albendazol (400 mg en dosis única) o pamoato de pirantel (11 mg/kg en dosis única; dosis máxima de 1 g), con repetición del tratamiento después de dos semanas. Se recomienda tratar a todos los miembros de la familia con el fin de eliminar reservorios asintomáticos para una posible reinfección. En ocasiones puede haber huevecillos en la ropa de cama, juguetes y otros objetos de la habitación, por lo que se recomienda una desinfección exhaustiva del dormitorio.

## TRICOESTRONGILOSIS



Las especies de *Trichostrongylus*, que por lo general parasitan a los animales herbívoros, en ocasiones infectan a los seres humanos, sobre todo en Asia y África. El ser humano contrae la infección tras la ingestión accidental de larvas de *Trichostrongylus* presentes en las verduras contaminadas. Las larvas no emigran en el ser humano, sino que maduran de manera directa hasta convertirse en gusanos adultos en el intestino delgado. Estos gusanos ingieren mucha menos sangre que los anquilostomas; casi todas las personas infectadas se encuentran asintomáticas, aunque las infecciones masivas pueden producir anemia leve y eosinofilia. Los huevos de *Trichostrongylus* que se encuentran en el examen fecal se asemejan a los de anquilostoma, pero son más grandes ( $85 \times 115 \mu\text{m}$ ). El tratamiento consiste en mebendazol o albendazol (cap. 208).

## ANISAKIOSIS



La anisakiasis es una infección gastrointestinal producida por la ingestión accidental de larvas de nematodos pertenecientes a la familia Anisakidae, presentes en los pescados crudos de agua salada. La incidencia de anisakiasis en Estados Unidos está aumentando a causa de la creciente popularidad de los platos de pescado crudo. La mayor parte de los casos tiene lugar en Japón, Holanda y Chile, donde el pescado crudo, en forma de sushi, arenque verde en escabeche o cebiche, respectivamente, forma parte de la gastronomía nacional. Los nematodos *Anisakis* parasitan a los grandes mamíferos marinos como las ballenas, los delfines y las focas. Las larvas infecciosas emigran a los tejidos musculares de diferentes peces como parte de un complejo ciclo vital parasitario que implica a las cadenas de alimentación marinas. En la anisakiasis humana se han identificado tanto *Anisakis simplex* como *Pseudoterranova decipiens*, aunque existe un síndrome gástrico idéntico provocado por las larvas rojas de los parásitos eustrongiloides de las aves que se alimentan de peces.

Cuando el ser humano consume pescado crudo infectado, las larvas vivas son expectoradas en un plazo de 48 h. Otra posibilidad es que la larva penetre de inmediato en la mucosa del estómago. A las pocas horas aparece un dolor intensísimo en la parte alta del abdomen, acompañado de náusea y, en ocasiones, de vómito, que semeja abdomen agudo. El diagnóstico se establece mediante la observación directa durante la endoscopia digestiva alta, la delimitación del contorno de los gusanos en los estudios con contraste radiológico o el examen histopatológico del tejido de biopsia. La extracción durante la endoscopia de las larvas

introducidas en la mucosa logra resolver el proceso. Además, las larvas pueden llegar hasta el intestino delgado, donde atraviesan la mucosa y provocan una enérgica respuesta granulomatosa eosinófila. Los síntomas aparecen entre una y dos semanas después de ingerir la comida contaminada y consisten en dolor abdominal intermitente, diarrea, náusea y fiebre, que recuerdan a las manifestaciones de la enfermedad de Crohn. El estudio con bario sugiere el diagnóstico, que se confirma mediante la resección quirúrgica curativa del granuloma en el que está incluido el gusano. Los huevos de *Anisakis* no se encuentran en las heces, ya que las larvas no maduran en el ser humano. Se han creado pruebas serológicas, pero no se les practica en forma corriente en clínica.

Las larvas de *Anisakis* presentes en los peces de agua salada se destruyen mediante cocción a 60°C, congelación a -20°C durante tres días o congelación comercial instantánea, pero, en general, no mediante la adición de sal, el marinado o el ahumado en frío del pescado. No existe tratamiento médico; deberá intentarse la extracción quirúrgica o endoscópica.

### CAPILARIOSIS



La capilariosis intestinal se debe a la ingestión de pescado crudo infectado por *Capillaria philippinensis*. La autoinfección posterior puede dar lugar a un síndrome caquéctico grave. La enfermedad se produce en Filipinas y Tailandia y, en ocasiones, en otras partes de Asia. El ciclo natural de *C. philippinensis* implica a los peces de agua dulce y salobre. Cuando el ser humano come pescado crudo infectado, las larvas maduran en el intestino y se transforman en gusanos adultos, que producen larvas invasoras causantes de inflamación intestinal y desaparición de las vellosidades. La capilariosis se inicia en forma gradual, con dolor abdominal inespecífico y diarrea acuosa. Si no se trata, la autoinfección progresiva terminará por provocar una enteropatía con pérdida de proteínas y malabsorción grave y, por último, la muerte por caquexia, insuficiencia cardíaca o sobreinfección. El diagnóstico se establece mediante la identificación de los huevos característicos con forma de cacahuate (maní) (20 × 40 µm) en el examen de las heces. Los pacientes graves precisan hospitalización y tratamiento de apoyo, además del tratamiento antihelmíntico prolongado con mebendazol o albendazol (cap. 208).

### ANGIOSTRONGILOSI ABDOMINAL

La angiostrongilosis abdominal se da en Latinoamérica y África. El parásito zoonótico es *Angiostrongylus costaricensis*, el cual después de la ingestión de verduras contaminadas produce una ileocolitis eosinófila. *A. costaricensis* normalmente parasita a la rata del algodón y a otros roedores; las babosas y los caracoles actúan como hospedadores intermedios. El ser humano se infecta como consecuencia de la ingestión accidental de larvas infecciosas presentes en la baba de los moluscos

depositada sobre frutas y verduras; los niños corren un riesgo mayor que los adultos. Las larvas atraviesan la pared del intestino y emigran hacia la arteria mesentérica, donde se transforman en gusanos adultos. Los huevos depositados en la pared del intestino provocan una intensa reacción granulomatosa eosinófila y los gusanos adultos pueden producir arteritis mesentérica, trombosis o un infarto intestinal manifiesto. Los síntomas pueden simular apendicitis, con dolor e hiperestesia abdominal, fiebre, vómito y masa palpable en la fosa iliaca derecha. La leucocitosis y la eosinofilia son importantes. En la tomografía computarizada con medio de contraste, se identifica en forma característica la inflamación intestinal, a menudo junto con obstrucción, pero el diagnóstico definitivo por lo común se confirma por medio de cirugía, con extirpación parcial de intestino. El estudio anatomopatológico revela una pared intestinal engrosada con granulomas eosinófilos que rodean a los huevos de *Angiostrongylus*. En los casos no quirúrgicos, el diagnóstico se establece sólo sobre bases clínicas, ya que no se detectan larvas ni huevos en las heces. La eficacia del tratamiento médico de la angiostrongilosis abdominal es dudosa. Las claves del tratamiento son la observación cuidadosa y, en los pacientes con síntomas graves, la extirpación quirúrgica.

### LECTURAS ADICIONALES

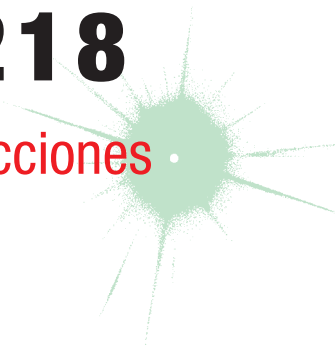
- AUDICANA MT, KENNEDY MW: *Anisakis* simplex: From obscure infectious worm to inducer of immune hypersensitivity. Clin Microbiol Rev 21:360, 2008
- BETHONY J et al: Soil-transmitted helminth infections: Ascariasis, trichuriasis, and hookworm. Lancet 367:1521, 2006
- FOX LM, SARAVOLATZ LD: Nitazoxanide: A new thiazolide antiparasitic agent. Clin Infect Dis 40:1173, 2005
- HARHAY MO et al: Epidemiology and control of human gastrointestinal parasites in children. Expert Rev Anti Infect Ther 8:219, 2010
- HOTEZ PJ et al: Hookworm infection. N Engl J Med 351:799, 2004
- KEISER J, UTZINGER J: Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections: Systematic review and meta-analysis. JAMA 299:1937, 2008
- LU LH et al: Human intestinal capillariasis (*Capillaria philippinensis*) in Taiwan. Am J Trop Med Hyg 74:810, 2006
- RAMANATHAN R, NUTMAN T: *Strongyloides stercoralis* infection in the immunocompromised host. Curr Infect Dis Rep 10:105, 2008
- ROXBY AC et al: Strongyloidiasis in transplant patients. Clin Infect Dis 49:1411, 2009
- SAICHUA P et al: Human intestinal capillariasis in Thailand. World J Gastroenterol 14:506, 2008



# CAPÍTULO 218

## Filariosis e infecciones relacionadas

Thomas B. Nutman  
Peter F. Weller




Las filarias son gusanos nematodos que crecen en el tejido subcutáneo y los vasos linfáticos. Ocho especies infectan al ser humano (cuadro 218-1); cuatro de ellas (*Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Onchocerca volvulus* y *Loa loa*) causan las infecciones más graves. Las filarias, parásitos que infectan a 170 millones de personas en todo el mundo, se transmiten por especies concretas de mosquitos u otros artrópodos y poseen un complejo ciclo vital que comprende la fase de larva infecciosa, transportada por los insectos y la de gusano adulto, residente en el tejido linfático o subcutáneo del ser humano. La descendencia de los adultos son las microfilarias que, dependiendo de las especies, miden de 200 a 250  $\mu\text{m}$  de longitud y de 5 a 7  $\mu\text{m}$  de ancho, pueden estar o no rodeadas de una vaina laxa y circulan por la sangre o emigran a través de la piel (cuadro 218-1). Para completar su ciclo vital, las microfilarias son ingeridas por el artrópodo vector y se desarrollan en el curso de una a dos semanas hacia nuevas larvas infecciosas. Los gusanos adultos viven muchos años, mientras que las microfilarias sobreviven entre tres y 36 meses. El endosimbionte *Wolbachia* es similar a la rickettsia y se le ha encontrado intracelularmente en todas las etapas en *Brugia*, *Wuchereria*, *Mansonella* y *Onchocerca* y se percibe como un objetivo para el tratamiento contra la filariosis.

Por lo general, la infección sólo se produce después de la exposición repetida y prolongada a las larvas infecciosas. Debido a que las manifestaciones clínicas de las enfermedades producidas por filarias se presentan de una manera relativamente lenta, estas infecciones se deben considerar crónicas, con posibles efectos debilitantes a largo plazo. La naturaleza, gravedad y cronología de las manifestaciones clínicas en los pacientes con filariosis nativos de las áreas endémicas y que experimentan una exposición permanente al parásito difieren de la sintomatología que presentan aquellos que viajan o se trasladan a estas regiones, pues es frecuente que la enfermedad sea más aguda e intensa en estos últimos.

### FILARIOSIS LINFÁTICA

La filariosis linfática es causada por *W. bancrofti*, *B. malayi* o *B. timori*. El parásito adulto, con forma de filamento, reside en los conductos o en los ganglios linfáticos, donde puede permanecer viable durante más de 20 años.

### ■ EPIDEMIOLOGÍA

 Se calcula que *W. bancrofti*, la filaria humana más extendida, afecta a unos 110 millones de personas en las regiones tropicales y subtropicales de Asia y las islas del Pacífico, África, zonas de Sudamérica y la cuenca del Caribe. El ser humano es el único hospedador definitivo del parásito. En general, la forma subperiódica sólo se encuentra en las islas del Pacífico; en los demás lugares, *W. bancrofti* aparece de forma periódica nocturna. (Las formas periódicas nocturnas de microfilaria son escasas en la sangre periférica durante el día y su número crece por la noche, mientras que las formas subperiódicas están presentes en la sangre periférica en todo momento y alcanzan sus valores máximos por la tarde.) Los vectores naturales de *W. bancrofti* son los mosquitos *Culex fatigans* en los entornos urbanos y los mosquitos anofeles o aedes en las zonas rurales.

**CUADRO 218-1** Características de las filarias

Microorganismo	Periodicidad	Distribución	Vector	Localización del adulto	Localización de las microfilarias	Vaina
<i>Wuchereria bancrofti</i>	Nocturna	Áreas cosmopolitas de todo el mundo, incluidas Sudamérica, Asia, Papúa-Nueva Guinea, China e Indonesia	<i>Culex</i> , <i>Anopheles</i> (mosquitos)	Tejido linfático	Sangre	+
	Subperiódica	Pacífico oriental	<i>Aedes</i> (mosquitos)	Tejido linfático	Sangre	+
<i>Brugia malayi</i>	Nocturna	Sudeste asiático, Indonesia, India	<i>Mansonia</i> , <i>Anopheles</i> (mosquitos)	Tejido linfático	Sangre	+
	Subperiódica	Indonesia, sudeste asiático	<i>Coquillettidia</i> , <i>Mansonia</i> (mosquitos)	Tejido linfático	Sangre	+
<i>B. timori</i>	Nocturna	Indonesia	<i>Anopheles</i> (mosquitos)	Tejido linfático	Sangre	+
<i>Loa loa</i>	Diurna	África central y occidental	<i>Chrysops</i> (moscas)	Tejido subcutáneo	Sangre	+
<i>Onchocerca volvulus</i>	No tiene	Centroamérica y Sudamérica, África	<i>Simulium</i> (mosca negra)	Tejido subcutáneo	Piel, ojos	–
<i>Mansonella ozzardi</i>	No tiene	Centroamérica y Sudamérica	<i>Culicoides</i> (mosca enana)	Localización no especificada	Sangre	–
		Caribe	<i>Simulium</i> (mosca negra)			
<i>M. perstans</i>	No tiene	Centroamérica y Sudamérica, África	<i>Culicoides</i> (mosca enana)	Cavidades corporales, mesenterio, tejido, perirrenal	Sangre	–
<i>M. streptocerca</i>	No tiene	África occidental y central	<i>Culicoides</i> (mosca enana)	Tejido subcutáneo	Piel	–

La filariosis producida por *B. malayi* se observa principalmente en China, India, Indonesia, Corea, Japón, Malasia y Filipinas. *B. malayi* también posee dos formas, que se diferencian por la periodicidad de la microfilaremia. La forma nocturna, más frecuente, se transmite en las zonas de la costa con abundantes arrozales, mientras que la forma subperiódica se encuentra en los bosques. *B. malayi* infecta de manera natural al gato y al ser humano. *B. timori* sólo se encuentra en las islas del archipiélago indonesio.

### ■ ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los principales cambios anatomopatológicos son consecuencia de la lesión inflamatoria de los linfáticos, producida por los gusanos adultos y no por las microfilarias. Los gusanos adultos viven en los vasos linfáticos aferentes o en los sinusoides de los ganglios linfáticos y producen dilatación linfática y engrosamiento de las paredes vasculares. La infiltración por células plasmáticas, eosinófilos y macrófagos de los vasos infectados y las áreas vecinas, así como la proliferación del tejido conjuntivo y del endotelio, producen tortuosidad de los vasos linfáticos y lesión o incompetencia de las válvulas linfáticas. La piel que cubre la zona lesionada presenta linfedema y cambios crónicos debidos a estasis, con edema duro o escleroso. Estas consecuencias de la filariosis se deben tanto a los efectos directos de los gusanos como a la respuesta inmunitaria del hospedador ante el parásito. Se tiene la idea que la respuesta inmunitaria es la causante de los procesos granulomatosos y proliferativos que preceden a la obstrucción linfática total. Parece que el vaso permanece permeable mientras el gusano es viable y que la muerte de éste induce una reacción granulomatosa y fibrosis más intensas. Como consecuencia se produce la obstrucción linfática que, a pesar del desarrollo de linfáticos colaterales, compromete la función linfática.

### ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones habituales de la filariosis linfática consisten en microfilaremia asintomática (o subclínica), hidrocele (fig. 218-1), linfangiadenitis aguda (ADL, *acute adenolymphangitis*) y enfermedad linfática crónica. En las áreas donde *W. bancrofti* o *B. malayi* son endémicos,

la inmensa mayoría de las personas infectadas presenta pocas manifestaciones clínicas, a pesar del gran número de microfilarias circulantes presentes en su sangre periférica. Aunque pueden permanecer clínicamente asintomáticas, la totalidad de las personas con microfilaremia por *W. bancrofti* o *B. malayi* sufren cierto grado de enfermedad subclínica, consistente en microhematuria, proteinuria o ambas, dilatación (y tortuosidad) de los vasos linfáticos (visibles en los estudios de imagen) y en los varones, linfangiectasia escrotal (detectable con ecografía). A pesar de estos hallazgos, la mayoría de los pacientes permanece asintomática durante años; son relativamente pocos los casos en los que la enfermedad avanza hacia las formas agudas o crónicas de la infección.

La linfangiadenitis aguda se caracteriza por fiebre alta, inflamación linfática (linfangitis y linfadenitis) y edema local transitorio. La linfangitis es retrógrada y se extiende hacia la periferia desde los ganglios linfáticos que drenan el área de residencia del parásito adulto. Los ganglios linfáticos regionales suelen estar aumentados de tamaño y todo el conducto linfático está indurado e inflamado. Puede aparecer tromboflebitis local concomitante. En la filariosis por *Brugia* se forma un absceso local sobre el trayecto linfático, con rotura. En las filariosis *bancrofti* y *brugia* la linfadenitis y la linfangitis afectan tanto las extremidades superiores como las inferiores, pero la afección linfática de los genitales sólo se observa en la infección por *W. bancrofti*. La afección genital se puede manifestar por funiculitis, epididimitis y dolor e hiperestesia escrotal. En las zonas endémicas se describe otro tipo de enfermedad aguda, la dermatolinfangioadenitis (DLA), síndrome que se acompaña de fiebre elevada, escalofríos, mialgias y cefalea. Se pueden observar placas inflamatorias edematosas que se delimitan claramente de la piel normal; también se pueden encontrar vesículas, úlceras e hiperpigmentación. A menudo existen antecedentes de traumatismos, quemaduras, radiación, picaduras de insectos, lesiones puntiformes o lesiones químicas. En la DLA son frecuentes las lesiones en el punto de entrada, que aparecen sobre todo en las áreas interdigitales. Con frecuencia el trastorno se diagnostica como celulitis.

Cuando la lesión linfática avanza, el linfedema transitorio puede provocar obstrucción linfática y los cambios permanentes que acompañan a la elefantiasis (fig. 218-2). Después del edema inicial con fóvea, se pro-



Figura 218-1 Hidrocele causado por infección de *Wuchereria bancrofti*.



Figura 218-2 Elefantiasis de las piernas, que acompaña a la infección por *Wuchereria bancrofti*.



duce un edema indurado. Con el engrosamiento del tejido subcutáneo aparecen hiperqueratosis, fisuras cutáneas y cambios hiperplásicos. Es frecuente la sobreinfección bacteriana de los tejidos mal vascularizados. En la filariosis por *W. bancrofti*, en la que la afección genital es frecuente, es posible que ocurran hidroceles (fig. 218-1); en casos avanzados puede haber linfedema y elefantiasis escrotal. Además, si se obstruyen los linfáticos retroperitoneales, el aumento de la presión provocará la rotura de los linfáticos renales y la aparición de quiluria, que suele ser intermitente y más acentuada por las mañanas.

Las manifestaciones clínicas de las filariosis en las personas que llegaron recientemente de una región endémica son características. Si los vectores de la infección producen un número suficiente de picaduras, por lo general en un periodo de tres a seis meses, los pacientes con exposición reciente experimentarán una inflamación linfática o escrotal aguda, con o sin urticaria y angioedema local. La linfadenitis de los ganglios epitrocleares, axilares, femorales o inguinales suele ir seguida de linfangitis retrógrada. Los ataques agudos son de corta duración y a diferencia de la fiebre filariásica, los pacientes nativos de zonas endémicas no suelen presentar fiebre. Después de la exposición prolongada a los mosquitos infectados, si no se tratan estos episodios aumentan de intensidad y producen inflamación y obstrucción linfática permanente.

## ■ DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo sólo se establece por medio de la detección de los parásitos, que tal vez sea difícil. Los gusanos adultos que se encuentran en los vasos o los ganglios linfáticos son casi inaccesibles. Las microfilarias se encuentran en la sangre, en el líquido del hidrocele o a veces, en otros líquidos corporales. Estos líquidos se examinan con el microscopio, ya sea directamente o para mejorar la sensibilidad, después de concentrar los parásitos, haciendo pasar el líquido a través de un filtro de policarbonato con poros cilíndricos (tamaño del poro, 3 µm) o centrifugando el líquido fijado en formaldehído a 2% (técnica de concentración de Knott). El momento de la extracción de sangre es crucial y se basa en la periodicidad de las microfilarias de la región endémica implicada. Muchas de las personas infectadas no presentan microfilaria y en estos casos el diagnóstico definitivo puede ser difícil. Los análisis de los antígenos circulantes de *W. bancrofti* permiten establecer el diagnóstico de la microfilaria y de las infecciones crípticas (amicrofilarémicas). Se han comercializado dos pruebas: la de inmunosorbente ligado a enzimas (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) y la de formato rápido de inmunocromatografía en tarjeta. En ambos casos la sensibilidad oscila entre 93 y 100% y la especificidad es de casi 100%. Hasta el momento no se dispone de métodos para detectar los antígenos circulantes de la filariosis brugianiana.

Se han diseñado análisis basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) para detectar en la sangre el DNA de *W. bancrofti* y *B. malayi*. Algunos estudios indican que la sensibilidad de este método es igual o superior a la de los métodos parasitológicos y que permiten detectar la infección en casi todos los pacientes afectados.

Cuando se sospecha una filariosis linfática, el estudio del escroto, los ganglios linfáticos o de la mama femenina con ecografía de alta frecuencia y técnicas de Doppler, permite identificar a los gusanos adultos móviles en el interior de los linfáticos dilatados. Los parásitos suelen aparecer en los linfáticos del cordón espermático hasta en 80% de los varones afectados. Los gusanos adultos vivos se mueven en el interior de los linfáticos de una forma característica (dando lugar al llamado *signo de la danza de la filaria*). La linfogammagrafía con isótopos de las extremidades permite demostrar de manera fiable amplias alteraciones linfáticas, tanto en personas con microfilaria asintomática, como en las que tienen manifestaciones clínicas de patología linfática. La linfogammagrafía, a pesar de su utilidad para definir los cambios anatómicos relacionados con esta infección, quizá no adquiera prioridad en la evaluación diagnóstica de personas en quienes se sospecha este problema; es principalmente un medio de investigación, aunque se ha usado para valorar el linfedema de cualquier causa. La eosinofilia, la elevación de las concentraciones séricas de IgE y los anticuerpos contra la filaria apoyan el diagnóstico de filariosis linfática. No obstante, existe una gran reacción cruzada entre los antígenos de la filaria y los antígenos de otros helmintos, entre ellos los áscaris intestinales comunes; de esta forma,

puede ser difícil la interpretación de los hallazgos serológicos. Además, los residentes de las áreas endémicas se pueden sensibilizar a los antígenos de la filaria por la exposición a los mosquitos infectados, sin pruebas de infección por filaria.

La ADL vinculada con filariosis linfática se debe distinguir de las tromboflebitis, las infecciones y los traumatismos. La linfangitis que evoluciona en sentido retrógrado es una manifestación característica que ayuda a diferenciar la linfangitis filariásica de la bacteriana, típicamente ascendente. El linfedema filariásico crónico se debe diferenciar del de las neoplasias malignas, las cicatrizaciones posoperatorias, los traumatismos, los estados edematosos crónicos y las alteraciones congénitas del sistema linfático.

## TRATAMIENTO Filariosis linfática

Con las nuevas definiciones de los síndromes clínicos de la filariosis linfática y los nuevos métodos para valorar el estado clínico (p. ej., ecografía, linfogammagrafía, análisis de los antígenos filariásicos circulantes, PCR), es necesario considerar enfoques del tratamiento basados en el estado de la infección.

La dietilcarbamazina (DEC, 6 mg/kg al día durante 12 días), que posee propiedades tanto macrofilaricidas como microfilaricidas, sigue siendo el tratamiento más adecuado para los pacientes con filariosis linfática aguda (que se define por microfilaria, antígeno positivo o gusanos adultos demostrados por ecografía). Un tratamiento alternativo es el albendazol (400 mg cada 12 h por 21 días). Un ciclo de cuatro a seis semanas de doxiciclina diaria (dirigida al endosimbionte *Wolbachia*) tiene actividad macrofilaricida significativa al igual que un ciclo de siete días de DEC/albendazol (véase "Profilaxis y control" después en este capítulo). Se demostró en fecha reciente que la adición de DEC a un ciclo de tres semanas con doxiciclina resulta eficaz en la filariosis linfática.

Los regímenes que combinan las dosis únicas de albendazol (400 mg) ya sea con DEC (6 mg/kg) o ivermectina (200 µg/kg) tienen un efecto microfilaricida sostenido y son la base de los programas para la erradicación de la filariosis linfática en África (albendazol/ivermectina) y en otros países (albendazol/DEC) (véase la sección sobre Profilaxis y control más adelante).

Como ya se señaló, se están acumulando datos según los cuales casi todas las personas con microfilaria por *W. bancrofti* o *B. malayi* sufren cierto grado de enfermedad subclínica (hematuria, proteinuria, alteraciones en la linfogammagrafía) aunque se encuentren asintomáticas. Por tanto, para evitar la progresión de la lesión linfática se recomienda el tratamiento temprano de las personas asintomáticas. En el caso de la ADL, se recomienda un tratamiento de soporte (que incluye la administración de antihipertensivos y analgésicos), al que habrá que añadir antibióticos si existe la posibilidad de una infección bacteriana secundaria. De igual forma, como la enfermedad de los linfáticos se asocia a la presencia de gusanos adultos, se recomienda el tratamiento con DEC para los portadores de gusanos adultos, aunque no presenten microfilarias.

En las personas con manifestaciones crónicas de filariosis linfática se está generalizando el tratamiento basado en la insistencia de la higiene, la prevención de las infecciones bacterianas secundarias y la fisioterapia, con lo que se pretende controlar la morbilidad. Estas pautas son similares a las recomendadas en el linfedema secundario debido a la mayor parte de las causas no relacionadas con la filariosis y se conocen por diversos nombres, como *fisioterapia descongestiva compleja* o *terapia compleja del linfedema*. Los hidroceles (fig. 218-1) se pueden drenar repetidas veces o tratarse quirúrgicamente. Para las manifestaciones crónicas de la filariosis linfática, la farmacoterapia se reserva para las personas con signos de infección activa.

Los efectos secundarios del tratamiento con DEC incluyen fiebre, escalofríos, artralgias, cefalea, náusea y vómito. El desarrollo y la gravedad de estas reacciones tienen relación directa con el número de microfilarias circulantes en el torrente sanguíneo. Las reacciones adversas constituyen una reacción de hipersensibilidad aguda a los antígenos liberados por el parásito mismo o por la reacción inflama-



toria inducida por los lipopolisacáridos de los endosimbiontes *Wolbachia* liberados del nicho intracelular.

La ivermectina tiene un perfil de efectos secundarios similar a DEC cuando se utiliza en filariosis de los vasos linfáticos. En pacientes infectados por *L. loa*, con cifras elevadas de microfilaremia por *Loa*, la DEC (al igual que ivermectina; véase “Loasis”, después en este capítulo) puede desencadenar encefalopatía grave. Cuando se utiliza en esquemas de dosis única para el tratamiento de las filarias y de los vasos linfáticos, el albendazol se asocia con relativamente pocos efectos secundarios.

## ■ PROFILAXIS Y CONTROL

Con el objetivo de protegerse contra la infección por filarias, los individuos deben evitar el contacto con los mosquitos infectados al poner en práctica medidas de protección personal que incluyen la colocación de mosquiteros sobre las camas, en particular los impregnados con insecticidas como la permetrina. La estrategia actual para eliminar la filariosis linfática como problema de salud pública es la intervención de tipo comunitario. El planteamiento básico es que con la distribución anual masiva de medicamentos contra las microfilarias, como albendazol con dietilcarbamazina (en todas las zonas excepto las que tienen también ataque de oncocercosis), o con ivermectina, se suprimiría de manera importante la microfilaremia. Si esta supresión se mantuviera, sería posible interrumpir la transmisión.

Creado por la Organización Mundial de la Salud en 1997, el Programa Mundial para la Eliminación de la Filariosis Linfática se basa en la administración masiva de dosis únicas anuales de DEC más albendazol en los países ubicados fuera de África, y de albendazol más ivermectina en África. La información disponible al final de 2008 revela que para esa fecha habían participado más de 695 millones de personas en 51 países. No sólo se eliminó a la filariosis linfática en algunas regiones definidas, sino que también se observaron beneficios colaterales (prevención de la discapacidad y tratamiento de infecciones intestinales por helmintos y otras condiciones [p. ej., escabiosis y pediculosis]). La estrategia del programa mundial se está afinando, y se están haciendo esfuerzos para integrar las actividades a otras estrategias para tratamiento masivo (p. ej., programas de desparasitación intestinal, y control del paludismo y el tracoma).

## EOSINOFILIA PULMONAR TROPICAL



La eosinofilia pulmonar tropical (TPE, *tropical pulmonary eosinophilia*) es un síndrome diferenciado que aparece en algunas personas infectadas por ciertas especies de filaria linfática. Este síndrome afecta preferentemente a los varones (4:1), a menudo durante el tercer decenio de la vida. La mayor parte de los casos notificados proceden de India, Pakistán, Sri Lanka, Brasil, Guyana y sudeste asiático.

## ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las principales características consisten en el antecedente de residencia en regiones endémicas para filaria, tos paroxística y sibilancias que suelen ser nocturnas (probablemente relacionadas con la periodicidad nocturna de las microfilarias), pérdida de peso, febrícula, linfadenopatía, y eosinofilia importante en sangre (>3 000 eosinófilos/ $\mu$ l). La radiografía o tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) de tórax puede ser normal, aunque por lo general muestra un aumento de la trama broncovascular; en las regiones pulmonares medias e inferiores se pueden identificar lesiones miliares difusas u opacidades diseminadas. Las pruebas de función pulmonar muestran anomalías restrictivas en casi todos los casos y defectos obstructivos en la mitad de ellos. De manera característica, las concentraciones séricas totales de IgE (10 000 a 100 000 ng/ml) y de anticuerpos antifilaria presentan elevaciones considerables.

## ■ ANATOMÍA PATOLÓGICA

En la TPE se observa una depuración rápida de las microfilarias y de los antígenos parasitarios de la sangre hacia los pulmones; los síntomas clí-

nicos son consecuencia de las reacciones alérgicas e inflamatorias desencadenadas por los parásitos eliminados. En algunas personas, el atrapamiento de las microfilarias en otros órganos reticuloendoteliales produce hepatomegalia, esplenomegalia o linfadenopatía. Suele aparecer un infiltrado intraalveolar notorio con abundantes eosinófilos que provoca la liberación de proteínas granulares proinflamatorias citotóxicas que pueden regular algunos de los efectos patológicos de la TPE. En ausencia de tratamiento satisfactorio, la fibrosis intersticial provoca daño pulmonar progresivo.

## ■ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la TPE comprende asma, síndrome de Löffler, aspergilosis broncopulmonar alérgica, granulomatosis alérgica con vasculitis (síndrome de Churg-Strauss), vasculitis generalizada (sobre todo periarteritis nudosa y granulomatosis de Wegener), neumonía eosinófila crónica y síndrome hipereosinófilo idiopático.

## TRATAMIENTO Eosinofilia pulmonar tropical

Se utiliza DEC en dosis de 4 a 6 mg/kg de peso corporal al día durante 14 días. Los síntomas suelen desaparecer entre tres y siete días de instaurado el tratamiento. Las recaídas, que ocurren aproximadamente en 12 a 25% de los casos (a veces con un intervalo de varios años), requieren nuevo tratamiento.

## ONCOCERCOSIS

### ■ EPIDEMIOLOGÍA



La oncocercosis (“ceguera de los ríos”) es causada por la filaria *O. volvulus*, nematodo que, según se calcula, infecta a unos 37 millones de personas, principalmente en la región ecuatorial de África que se extiende desde la costa atlántica hasta el Mar Rojo. En Guatemala y México están infectadas unas 70 000 personas y existen focos más pequeños en Venezuela, Colombia, Brasil y Ecuador. También en Yemen se encuentra la infección.

### ■ ETIOLOGÍA

La infección del ser humano comienza con el depósito de larvas infecciosas en la piel, tras la picadura de un jején infectado. Las larvas se transforman en adultos, que se localizan de forma característica en nódulos subcutáneos. Entre siete meses y tres años después de la infección, la hembra grávida libera microfilarias que emigran fuera del nódulo a través de los tejidos y se concentran en la dermis. Cuando una mosca hembra ingiere las microfilarias de la piel del hospedador, la infección se transmite a otras personas y éstas se desarrollan hasta convertirse en larvas infecciosas. Las hembras y los machos adultos de *O. volvulus* miden casi 40 a 60 cm y alrededor de 3 a 6 cm de longitud, respectivamente. La vida de los adultos puede durar hasta 18 años, con una media de aproximadamente nueve años. Debido a que la mosca vector (jején) se reproduce en los ríos y los torrentes no estancados (sobre todo en los rápidos) y en general, limita su vuelo a varios kilómetros en torno a estos lugares, tanto las picaduras como la transmisión de la enfermedad son más frecuentes en estas localizaciones.

### ■ ANATOMÍA PATOLÓGICA

La oncocercosis afecta principalmente la piel, los ojos y los ganglios linfáticos. A diferencia de la filariosis linfática, la lesión de la oncocercosis se debe a las microfilarias y no a los parásitos adultos. En la piel se producen cambios inflamatorios leves, pero crónicos, que se traducen en pérdida de fibras elásticas, atrofia y fibrosis. Los nódulos subcutáneos u oncocercomas están constituidos principalmente por un tejido fibroso que rodea al gusano adulto, a menudo con un anillo periférico de células

inflamatorias. En el ojo, la neovascularización y la cicatrización corneal producen opacidades y ceguera. La inflamación de las cámaras anterior y posterior suele causar uveítis anterior, coriorretinitis y atrofia óptica. Aunque las opacidades puntiformes son secundarias a la reacción inflamatoria que rodea a las microfilarias muertas o moribundas, la patogenia de la mayor parte de los síntomas de oncocercosis no se conoce bien todavía.

## ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### Piel

Las manifestaciones más frecuentes de la oncocercosis son prurito y exantema. El prurito puede llegar a ser invalidante; el exantema normalmente consiste en una erupción papulosa (fig. 218-3) generalizada, más que localizada a una determinada región corporal. La infección prolongada causa un aumento prematuro y excesivo de las arrugas cutáneas, pérdida de fibras elásticas y una atrofia epidérmica que puede dar lugar a piel laxa y redundante, con pigmentación leve o intensa. La dermatitis eccematoide localizada es causa de hiperqueratosis, descamación y alteraciones pigmentarias. En una forma de hiperactividad inmunitaria de oncodermatitis (por lo general conocida como *sowdah*, una palabra yemení que significa “negro”), la piel afectada se oscurece como consecuencia de la inflamación profunda que ocurre conforme las microfilarias se eliminan de la piel.

### Oncocercomas

Estos nódulos subcutáneos, que pueden ser palpables o visibles, contienen al gusano adulto. En los pacientes africanos se suelen observar sobre el cóccix y el sacro, el trocánter del fémur, la cresta lateral anterior y otras prominencias óseas; en los pacientes latinoamericanos se desarrollan preferentemente en la parte superior del cuerpo, sobre todo en la cabeza, el cuello y los hombros. Los nódulos son de tamaño variable, tienen consistencia firme y son indoloros. Se ha calculado que por cada nódulo palpable existen cuatro nódulos más profundos, no palpables.

### Tejido ocular

La afección visual es la complicación más grave de la oncocercosis y suele afectar únicamente a las personas con infección moderada o masiva. Las lesiones pueden aparecer en todas las regiones del ojo. El hallazgo inicial más frecuente es la conjuntivitis con fotofobia. La queratitis puntiforme, que consiste en reacciones inflamatorias agudas alrededor



Figura 218-3 Erupción papulosa como consecuencia de la oncocercosis.

de las microfilarias moribundas y que se manifiesta como opacidades “en copos de nieve”, es frecuente en los pacientes más jóvenes y cura sin complicaciones aparentes.



Aproximadamente entre 1 y 5% de las personas infectadas presenta una queratitis esclerosante, que es la primera causa de ceguera por oncocercosis en África. En este continente, alrededor de 5% de los sujetos infectados sufre uveítis anterior e iridociclitis. En Latinoamérica, las complicaciones del tracto uveal anterior (deformidad pupilar) pueden causar glaucoma secundario. Las lesiones coriorretinianas características aparecen como consecuencia de atrofia e hiperpigmentación del epitelio pigmentado de la retina. A veces se observan constricción del campo visual y atrofia óptica manifiesta.

### Ganglios linfáticos

Es frecuente la linfadenopatía leve o moderada, sobre todo en las regiones inguinal y femoral, donde los ganglios linfáticos aumentados de tamaño pueden descender por efecto de la gravedad (“ingles colgantes”), predisponiendo a la aparición de hernias inguinales y femorales.

### Manifestaciones generales

Algunas personas con infección masiva desarrollan caquexia con pérdida de tejido adiposo y de masa muscular. La mortalidad aumenta tres o cuatro veces en los adultos que sufren ceguera.

## ■ DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo depende de la detección del gusano adulto en un nódulo extirpado o, con más frecuencia, de las microfilarias en una biopsia de piel. Las muestras de piel se obtienen con un sacabocados esclerocorneal, que permite tomar una biopsia cutánea sin sangre y que se extiende hasta la parte situada inmediatamente por debajo de la epidermis. Otra opción es levantar la piel con la punta de una aguja y extirpar una pequeña porción (1 a 3 mm) por medio de una hoja de bisturí estéril. La muestra de biopsia se incuba en medio de cultivo hístico o en solución salina sobre un portaobjetos o una placa de microtitulación de fondo plano. Después de incubar el fragmento durante 2 a 4 h (a veces, durante toda la noche en las infecciones leves), es posible ver las filarias que emergen de la piel con un microscopio de bajo aumento.

Son frecuentes la eosinofilia y el aumento en la concentración sérica de IgE pero, como ambos trastornos son comunes a otras muchas enfermedades parasitarias, por sí solos no son diagnósticos. En la actualidad se están utilizando análisis para detectar anticuerpos específicos frente a *Onchocerca* y PCR para demostrar su DNA en las muestras de piel; estas pruebas, de gran sensibilidad y especificidad, se realizan en laboratorios especializados.

## ■ TRATAMIENTO

Los objetivos fundamentales del tratamiento son evitar la aparición de lesiones irreversibles y aliviar los síntomas. Se recomienda la extirpación quirúrgica de los nódulos localizados en la cabeza, debido a la proximidad al ojo de los gusanos adultos productores de microfilarias, aunque la base fundamental del tratamiento es la quimioterapia. La ivermectina, una lactona macrocíclica semisintética activa frente a las microfilarias, es el fármaco de primera línea para el tratamiento de la oncocercosis. Se administra por vía oral en una sola dosis de 150 µg/kg, ya sea anual o semestral. Recientemente se ha recomendado la administración más frecuente de ivermectina (cada tres meses) para mejorar el prurito y la afección de la piel; también se ha demostrado que la administración cuatrimestral de ivermectina tiene moderada actividad macrofilaricida.



El tratamiento en la mayor parte de las personas apenas produce reacciones, pero en alrededor de 1 a 10% de ellas aparece prurito, edema cutáneo, exantema maculopapuloso o combinaciones de estas molestias. Sin embargo, en las regiones de África donde coexisten *O. volvulus* y *Loa loa*, el tratamiento con ivermectina está contraindicado (y lo mismo sucede en las mujeres embarazadas y los lactantes), debido a la encefalopatía grave postratamiento que afecta a los pacientes, sobre todo a los niños, con microfilaremia masiva por *Loa loa* (>2 000 a 5 000 microfilarias/ml). Aunque el tratamiento con ivermectina induce un marcado descenso de la densidad de microfilarias, su efec-



to puede ser breve (menos de tres meses en algunos casos). Por tanto, si los síntomas persisten, es necesario administrar la ivermectina con mayor frecuencia.

Se ha demostrado que un ciclo de doxiciclina por seis semanas posee actividad microfilaristática (hace que la hembra adulta quede estéril por periodos largos). Este régimen actúa sobre el endosimbionte de *Wolbachia*, razón por la cual quizá pronto se cuente con nuevas opciones para el tratamiento definitivo (es decir, la curación).

### ■ PROFILAXIS

Cuando es posible, el control de los vectores resulta muy beneficioso en las regiones endémicas, en las que los lugares de cría son vulnerables a la pulverización con insecticidas, aunque la mayor parte de las áreas endémicas de oncocercosis no son adecuadas para este tipo de control. En la actualidad se administra ivermectina a la comunidad cada seis a 12 meses con objeto de interrumpir la transmisión en estas zonas. Esta medida y el control del vector, ha logrado ya disminuir la prevalencia de la enfermedad en focos endémicos de África y Latinoamérica. No hay ningún fármaco útil para la profilaxis de la infección por *O. volvulus*.

## LOASIS

### ■ ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

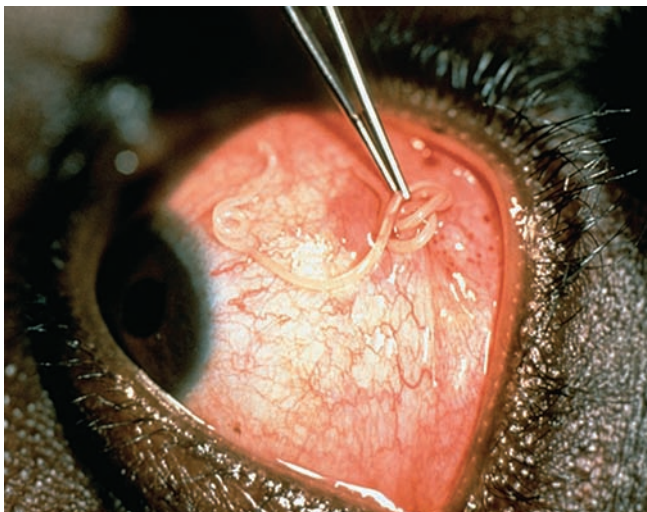


La loasis es causada por *L. loa* (gusano ocular de África), que se encuentra en las selvas tropicales de África occidental y central.

Los parásitos adultos (las hembras miden de 50 a 70 mm de longitud y 0.5 mm de diámetro; los machos, de 25 a 35 mm de longitud y 0.25 mm de diámetro) viven en el tejido subcutáneo; las microfilarias circulan en la sangre con una periodicidad diurna que alcanza su máximo entre las 12:00 y las 14:00 horas.

### ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones de la loasis en los nativos de las áreas endémicas difieren de las que aparecen en los residentes temporales o los visitantes. Entre la población indígena, la loasis es casi siempre una infección asintomática con microfilaremia. La infección sólo se reconoce cuando el gusano adulto emigra al tejido subconjuntival (fig. 218-4) o produce los edemas episódicos de Calabar, áreas evanescentes de angioedema y eritema localizadas en las extremidades y con menos frecuencia, en otros lugares. La nefropatía, encefalopatía y miocardiopatía son complicaciones raras. En los pacientes no residentes en áreas endémicas predominan los síntomas alérgicos, los episodios de edema de Calabar tienden a ser más frecuentes y debilitantes, la microfilaremia es rara y son característicos la eosinofilia y el aumento de las concentraciones de anticuerpos contra la filaria.



**Figura 218-4** *Loa loa* adulto al momento de su extracción quirúrgica después de haber migrado al plano subconjuntival.

### ■ ANATOMÍA PATOLÓGICA

La patogenia de las manifestaciones de la loasis no se conoce bien. Se cree que el edema de Calabar se debe a una reacción de hipersensibilidad a antígenos del gusano adulto.

### ■ DIAGNÓSTICO

Para establecer el diagnóstico definitivo de loasis se requiere la detección de las microfilarias en la sangre periférica o el aislamiento del gusano adulto en el ojo (fig. 218-4) o en una muestra de biopsia subcutánea tomada de un área de edema aparecida después del tratamiento. En la actualidad, para la detección del DNA de *L. loa* en la sangre se dispone del análisis de PCR; estas pruebas, muy sensibles y específicas, se realizan en laboratorios especializados, al igual que ciertas técnicas serológicas más nuevas que recurren a antígenos recombinantes. En la práctica, el diagnóstico se basa en los antecedentes y en la presentación clínica característica, la eosinofilia en sangre y las concentraciones elevadas de anticuerpos contra la filaria, sobre todo en las personas que viajan a regiones endémicas, que no suelen tener microfilaremia. En estas personas, otros hallazgos clínicos frecuentes son hipergammaglobulinemia, concentraciones elevadas de IgE sérica y elevación del recuento de leucocitos y eosinófilos.

### TRATAMIENTO Loasis

La DEC (8 a 10 mg/kg/día durante 21 días) es eficaz contra las formas adulta y de microfilaria de *L. loa*, aunque con frecuencia se necesitan múltiples ciclos para que desaparezca por completo la enfermedad. En caso de microfilaremia masiva, el tratamiento puede desencadenar reacciones alérgicas o inflamatorias de otro tipo, con afección del SNC, coma y encefalitis. Las infecciones masivas se tratan inicialmente con aféresis para eliminar a las microfilarias y con glucocorticoides (40 a 60 mg de prednisona al día), tras lo que se administra DEC (0.5 mg/kg/día). Si el tratamiento antifilarisico no provoca efectos adversos, se reducirá rápidamente la dosis de prednisona y se elevará poco a poco la de la DEC hasta 8 a 10 mg/kg/día.

En Estados Unidos la *Food and Drug Administration* no ha aprobado el uso del albendazol ni la ivermectina, aunque se ha demostrado que son eficaces para disminuir el número de microfilarias. Por otra parte, la ivermectina está contraindicada en pacientes con más de 5 000 microfilarias/ml, debido a que este fármaco se relaciona con más de 1 200 muertes en pacientes con infección intensa por loasis, en el oeste y el centro de África. La dietilcarbamazina (300 mg a la semana) se puede usar como un régimen profiláctico eficaz contra la loasis.

### ESTREPTOCERCOSIS



*Mansonella streptocerca* habita sobre todo en el cinturón selvático tropical de África, desde Ghana hasta Zaire. Se transmite por la picadura de mosquitos. Sus principales manifestaciones clínicas afectan a la piel y consisten en prurito, exantema papuloso y alteraciones de la pigmentación. Muchos de los infectados presentan adenopatías inguinales, aunque en su mayoría se encuentran asintomáticos. El diagnóstico se realiza por medio de la detección de las microfilarias características en muestras de piel. La ivermectina, en una sola dosis de 150 µg/kg, causa una supresión mantenida de las microfilarias en la piel y es probable que llegue a ser el tratamiento más adecuado de la estreptocercosis.

### INFECCIÓN POR MANSONELLA PERSTANS



*Mansonella perstans*, distribuida por las regiones centrales de África y la zona noreste de Sudamérica, se transmite por mosquitos. Los gusanos adultos residen en las cavidades serosas (pericardio, pleura y peritoneo), así como en el mesenterio y los tejidos perirrenales y retroperitoneales. Las microfilarias circulan por la sangre sin periodicidad. Las características clínicas y anatomopatológicas de la



infección están mal definidas. La mayoría de los pacientes se encuentra asintomática, aunque pueden presentar angioedema y prurito transitorios de brazos, cara u otras zonas del cuerpo (análogos al edema de Calabar de la loasis), fiebre, cefalea, artralgias y dolor en hipocondrio derecho. En ocasiones se producen pericarditis y hepatitis. El diagnóstico se basa en la demostración de las microfilarias en la sangre o en los derrames serosos. La filariosis persiste a menudo se asocia con eosinofilia en sangre periférica y a elevación de los anticuerpos antifilaria.

A partir de la identificación del endosimbionte *Wolbachia* en *M. pers-tans*, se determinó que el primer tratamiento efectivo para esta infección es la doxiciclina (200 mg dos veces por día) durante seis semanas.

### INFECCIÓN POR *MANSONELLA OZZARDI*



La distribución de *Mansonella ozzardi* se limita a Centroamérica, Sudamérica y ciertas islas del Caribe. Los gusanos adultos rara vez se aíslan en el ser humano. Las microfilarias circulan por la sangre sin periodicidad. Aunque a menudo se ha considerado que este microorganismo no es patógeno, se le atribuyen cefalea, dolor articular, fiebre, síntomas pulmonares, adenopatía, hepatomegalia, prurito y eosinofilia. El diagnóstico se establece por la detección de microfilarias en la sangre periférica. Se ha demostrado que la ivermectina (una dosis única de 6 mg) constituye un tratamiento eficaz para esta infección.

### DRACUNCULOSIS (INFECCIÓN POR EL GUSANO DE GUINEA)

#### ■ ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA



La dracunculosis, causada por *Dracunculus medinensis*, es una infección parasitaria cuya incidencia ha disminuido espectacularmente gracias a los esfuerzos mundiales encaminados a su erradicación. Actualmente se calcula que existen 3 000 casos en todo el mundo, la mayor parte en Sudán, Ghana y Mali. Se ha declarado a Asia libre de dracunculosis.

El ser humano adquiere la infección al ingerir agua en la que se encuentran las larvas infecciosas procedentes de *Cyclops*, un crustáceo que actúa como hospedador intermediario. Las larvas atraviesan el estómago o la pared del intestino, se aparean y maduran. Se cree que el macho adulto muere; la hembra *Dracunculus* se desarrolla a lo largo de un año y emigra hasta el tejido subcutáneo, habitualmente en la extremidad inferior. A medida que la hembra de *Dracunculus*, fina y cuya longitud oscila entre 30 cm y 1 m, se acerca a la piel, aparece una vesícula que, en unos días, se rompe y forma una úlcera. Cuando la vesícula se abre, se liberan grandes cantidades de larvas rhabditiformes móviles en las aguas estancadas; la ingestión por *Cyclops* completa el ciclo vital.

#### ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas antes de que se forme la vesícula son escasas o nulas. Cuando se forma, aparecen fiebre y síntomas alérgicos generalizados, con edema periorbitario, sibilancias y urticaria. La aparición del gusano va acompañada de dolor y tumefacción local. Cuando la vesícula se rompe (habitualmente como consecuencia de la inmersión en agua), el gusano adulto libera un líquido rico en larvas. La liberación se acompaña de mejoría sintomática. La úlcera, poco profunda, que rodea al gusano adulto en su salida cura en un plazo de semanas o meses. No obstante, estas úlceras se pueden infectar secundariamente, dando lugar a celulitis, inflamación local, formación de abscesos o (en casos poco frecuentes) tétanos. A veces el gusano adulto no emerge sino que permanece encapsulado y se calcifica.

#### ■ DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en los signos que se producen al emerger el gusano adulto, como se expuso anteriormente.

#### ■ TRATAMIENTO

La extracción gradual del gusano, enrollándolo sobre un palo unos cuantos centímetros cada día, sigue siendo una práctica habitual y eficaz, aunque también se puede extirpar con cirugía. No existe algún fármaco efectivo para el tratamiento de la dracunculosis.

#### ■ PROFILAXIS

La prevención, que continúa siendo la única medida de control real, depende del consumo de agua potable y segura.

### INFECCIONES POR FILARIAS ZONÓTICAS

Las dirofilarias, que atacan predominantemente a perros, gatos y mapaches, en ocasiones infectan de manera accidental a seres humanos; lo mismo sucede con los parásitos *Brugia* y *Onchocerca*, que afectan a mamíferos pequeños. Las personas constituyen hospedadores anormales y en ellos los parásitos nunca se desarrollan completamente. La dirofilariosis pulmonar causada por *Dirofilaria immitis*, verme que afecta el corazón del perro, en los seres humanos asume la forma de un nódulo pulmonar solitario. Pocas veces hay dolor retroesternal, hemoptisis y tos. Las infecciones por *D. repens* (de perros) o *D. tenuis* (de mapaches) pueden ocasionar nódulos subcutáneos locales en humanos. La infección zoonótica por *Brugia* también causa linfadenomegalia aislada, en tanto que *Onchocerca* zoonótica puede causar tumoraciones subconjuntivales. Por lo general no hay eosinofilia ni aumento de anticuerpos contra filarias. La biopsia por extirpación es una técnica diagnóstica y curativa; las infecciones de ese tipo por lo general no mejoran con los quimioterapéuticos.

### LECTURAS ADICIONALES

- COULIBALY YI et al: A randomized trial of doxycycline for *Mansonella perstans* infection. *N Engl J Med* 361:1448, 2009
- DREYER G et al: Pathogenesis of lymphatic disease in bancroftian filariasis: A clinical perspective. *Parasitol Today* 16:544, 2000
- GARDON J et al: Serious reactions after mass treatment of onchocerciasis with ivermectin in an area endemic for *Loa loa* infection. *Lancet* 350:18, 1997
- GONZALEZ RJ et al: Successful interruption of transmission of *Onchocerca volvulus* in the Escuintla-Guatemala focus, Guatemala. *PLoS Negl Trop Dis* 3:e404, 2009
- HOERAUF A: Filariasis: New drugs and new opportunities for lymphatic filariasis and onchocerciasis. *Curr Opin Infect Dis* 21:673, 2008
- et al: Depletion of *Wolbachia* endobacteria in *Onchocerca volvulus* by doxycycline and microfilaridermia after ivermectin treatment. *Lancet* 357:1415, 2001
- Hooper PJ et al: The Global Programme to Eliminate Lymphatic Filariasis: Health impact during its first 8 years (2000–2007). *Ann Trop Med Parasitol* 103(Suppl 1):S17, 2009
- OTTENSEN EA: Lymphatic filariasis: Treatment, control and elimination. *Adv Parasitol* 61:395, 2006
- STINGL P: Onchocerciasis: Developments in diagnosis, treatment and control. *Int J Dermatol* 48:393, 2009
- TAYLOR MJ et al: Lymphatic filariasis and onchocerciasis. *Lancet* 376:1175, 2010
- et al: Macrofilaricidal activity after doxycycline treatment of *Wuchereria bancrofti*: A double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 365:2116, 2005
- VIJAYAN VK: Tropical pulmonary eosinophilia: Pathogenesis, diagnosis and management. *Curr Opin Pulm Med* 13:428, 2007
- WEIL GJ, RAMZY RM: Diagnostic tools for filariasis elimination programs. *Trends Parasitol* 23:78, 2007

# CAPÍTULO 219

## Esquistosomosis y otras enfermedades causadas por trematodos

Adel A.F. Mahmoud

Los trematodos o gusanos planos son un grupo de helmintos parásitos de características morfológicas y biológicas heterogéneas que pertenecen al tipo (*filum*) Platelminetos. La infección en seres humanos por trematodos se extiende por muchas áreas geográficas y provoca morbilidad y mortalidad considerables. La dependencia de un medicamento (praziquantel) para el tratamiento de la mayor parte de las infecciones inducidas por helmintos, incluidos los trematodos, intensifica el riesgo de desarrollo de resistencia en esos gusanos; ya se conocen varios casos de disminución de la eficacia farmacológica.

### ETIOLOGÍA Y CICLO VITAL

Desde el punto de vista clínico, las infecciones más importantes en humanos causadas por trematodos se pueden dividir según los tejidos afectados por el parásito adulto: sangre, árbol biliar, intestinos y pulmones (**cuadro 219-1**). Los trematodos comparten algunas características morfológicas comunes, como su tamaño macroscópico (de 1 cm o más), sus cuerpos bilateralmente simétricos, aplanados y dorsoventrales (gusanos adultos), y la prominencia de dos ventosas. Salvo los esquistosomas, todos los trematodos que parasitan al ser humano son hermafroditas. Su ciclo vital tiene un hospedador definitivo (mamíferos o

humanos) en el que los gusanos adultos inician la reproducción sexual y un hospedador intermediario (caracoles) en el que las larvas se multiplican en forma asexual. Algunas especies de trematodos necesitan más de una especie de hospedador intermediario. La infección en el ser humano se inicia con la penetración directa a través de la piel intacta o por ingestión. Después de madurar en el hospedador humano, los gusanos adultos inician la reproducción sexual, con la consiguiente producción de huevos. Los huevos de los helmintos abandonan al hospedador definitivo con las excretas o el esputo y tras alcanzar condiciones ambientales idóneas, incuban y liberan miracidios de vida libre que deben encontrar el caracol que actúa como hospedador intermediario. Después de la reproducción asexual, los caracoles infectados liberan cercarias. En ciertos géneros, estos microorganismos infectan a los seres humanos; en otros existe un segundo intermediario, lo que permite el enquistamiento a metacercaria, la etapa infectante.

En las infecciones por trematodos, la relación entre el hospedador y el parásito es el resultado de las características biológicas de estos organismos: son multicelulares, sufren varios cambios durante su desarrollo y suelen producir infecciones crónicas. En general, la distribución de las infestaciones por gusanos en el ser humano se *sobredispersa*, es decir, sigue una relación matemática binomial negativa en la que la mayoría de las personas afectadas tiene una carga baja de gusanos mientras que un pequeño porcentaje sufre infestación intensa. Esta minoría fuertemente infestada es la que tiende a sufrir las secuelas de la enfermedad y la que constituye un reservorio importante desde el punto de vista epidemiológico en las zonas endémicas. También es importante saber que los gusanos no se multiplican en el hospedador definitivo y que su esperanza de vida es relativamente larga, ya que oscila entre pocos meses a algunos años. La morbilidad y la mortalidad secundarias a las infestaciones por trematodos reflejan un proceso multifactorial debido al desplazamiento de un delicado equilibrio entre la intensidad de la infestación y las reacciones del hospedador que inician y modulan el resultado patológico final. Además, la genética del parásito y del hospedador humano contribuyen al resultado final de la infestación y de la enfermedad. Las inva-

**CUADRO 219-1** Principales infecciones por trematodos en el ser humano

Trematodo	Transmisión	Áreas endémicas
<b>Trematodos sanguíneos</b>		
<i>Schistosoma mansoni</i>	Cercarias liberadas de los caracoles que penetran la piel	África, Sudamérica, Medio Oriente
<i>S. japonicum</i>	Cercarias liberadas de los caracoles que penetran la piel	China, Filipinas, Indonesia
<i>S. intercalatum</i>	Cercarias liberadas de los caracoles que penetran la piel	África occidental
<i>S. mekongi</i>	Cercarias liberadas de los caracoles que penetran la piel	Sureste asiático
<i>S. haematobium</i>	Cercarias liberadas de los caracoles que penetran la piel	África, Medio Oriente
<b>Trematodos biliares (hepáticos)</b>		
<i>Clonorchis sinensis</i>	Ingestión de metacercarias en peces de agua dulce	Lejano Oriente
<i>Opisthorchis viverrini</i>	Ingestión de metacercarias en peces de agua dulce	Lejano Oriente, Tailandia
<i>O. felineus</i>	Ingestión de metacercarias en peces de agua dulce	Lejano Oriente, Europa
<i>Fasciola hepatica</i>	Ingestión de metacercarias con plantas acuáticas de agua dulce	Todo el mundo
<i>F. gigantica</i>	Ingestión de metacercarias con plantas acuáticas de agua dulce	Esporádica, África
<b>Trematodos intestinales</b>		
<i>Fasciolopsis buski</i>	Ingestión de metacercarias con plantas acuáticas	Sureste asiático
<i>Heterophyes heterophyes</i>	Ingestión de metacercarias con peces de agua dulce o salobre	Lejano Oriente, norte de África
<b>Trematodos pulmonares</b>		
<i>Paragonimus westermani</i>	Ingestión de metacercarias con crustáceos	Todo el mundo, excepto Norteamérica y Europa

siones por trematodos que emigran por los tejidos del hospedador o que residen en ellos se acompañan de eosinofilia periférica moderada o intensa; esta relación es importante para la protección y las secuelas inmunopatológicas y constituye un indicador clínico útil de la infestación.

#### ESTUDIO DEL PACIENTE

### Infestación por trematodos

El estudio de las personas en las que se sospecha una infestación por trematodos comienza con la siguiente pregunta: ¿Dónde ha estado usted? Los detalles sobre los antecedentes geográficos, la exposición al agua dulce y la complacencia de los hábitos alimentarios sin garantía sanitaria de la comida y la bebida son elementos esenciales de la anamnesis. El plan de estudio debe incluir una exploración física detallada y las pruebas complementarias adecuadas según la infección que se sospeche. El diagnóstico se basa en la detección de la fase pertinente del parásito en las excretas, el esputo o (rara vez) en muestras de tejido o análisis serológicos sensibles y específicos. La consulta con médicos familiarizados con estas infecciones o con los *U.S. Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) ayuda a dirigir el diagnóstico y a establecer el tratamiento.

### TREMATODOS SANGUÍNEOS: ESQUISTOSOMOSIS

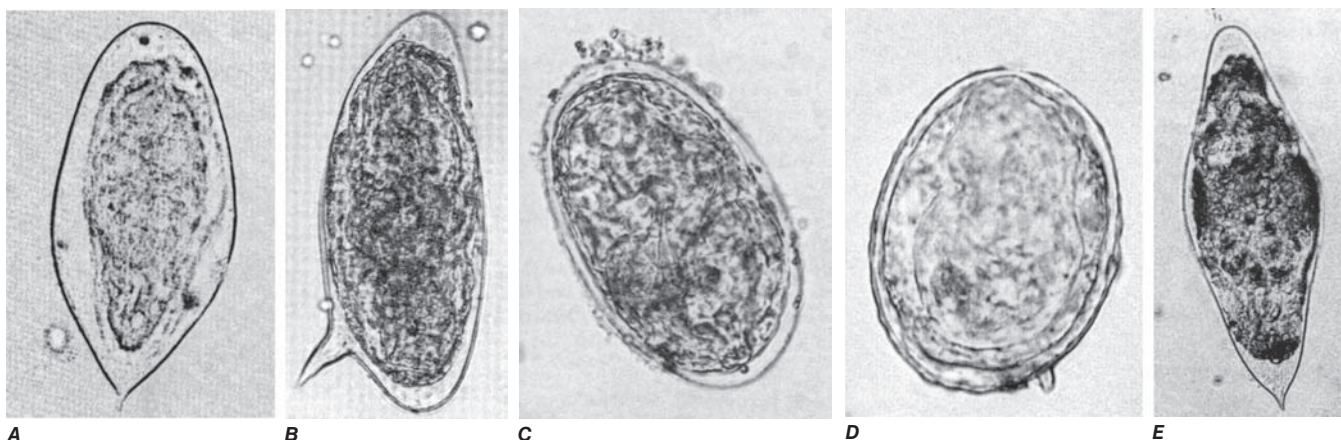
La esquistosomosis en el ser humano es causada por cinco especies de *Schistosoma*: las especies intestinales *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi* y *S. intercalatum* y la especie urinaria *S. haematobium*. La infestación puede causar una morbilidad considerable en el intestino, el hígado y el aparato urinario y una parte de las personas afectadas muere. Otras especies de esquistosomas (p. ej., las especies que afectan a las aves) pueden invadir la piel del ser humano, pero mueren en el tejido subcutáneo y sólo provocan manifestaciones cutáneas autolimitadas.

#### ETIOLOGÍA

La infestación en el ser humano suele iniciarse con la penetración de las cercarias infectantes por la piel intacta. Estos microorganismos proceden de los caracoles infectados residentes en el agua dulce; miden alrededor de 2 mm de longitud y poseen una ventosa anterior y otra ventral con las que se fijan a la superficie cutánea y facilitan su penetración. Una vez en el tejido subcutáneo, las cercarias se transforman en esquistosómulo, con una membrana morfológica y cambios inmunitarios. La membrana externa de la cercaria cambia de una estructura trilaminar a

una heptalaminar que se conserva a lo largo de toda la vida del microorganismo en el ser humano. Se cree que esta transformación puede ser un mecanismo adaptativo del esquistosoma para su supervivencia en seres humanos. El esquistosómulo comienza su migración a través de los vasos venosos o linfáticos al cabo de dos a cuatro días, llega a los pulmones y, por último, al parénquima hepático. Los gusanos sexualmente maduros descienden por parejas al sistema venoso de localizaciones anatómicas específicas: las venas intestinales (*S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi* y *S. intercalatum*) y las venas vesicales (*S. haematobium*). Después del apareamiento, las hembras adultas grávidas viajan en contra del flujo de sangre venosa hasta las tributarias pequeñas para depositar sus huevos en la luz vascular. Los huevecillos de los esquistosomas (fig. 219-1) tienen características morfológicas especiales que facilitan la identificación de las especies. Los huevos, ayudados por secreciones enzimáticas emitidas por microporos en la cubierta, atraviesan la pared venosa, viajan por los tejidos del hospedador hasta alcanzar la luz del aparato intestinal o urinario y son expulsados con las heces o la orina. Sin embargo, alrededor de 50% de los huevos no alcanza su objetivo de ser transportados al exterior y quedan retenidos en los tejidos locales del hospedador (intestino o vía urinaria) o son transportados por la sangre venosa al hígado o a otros órganos. Cuando los huevos de los esquistosomas llegan al agua dulce, se incuban y liberan miracidios de vida libre que buscan al hospedador intermediario, el caracol, y en él experimentan ciclos de multiplicación asexual. Por último, los caracoles expulsan a las cercarias infecciosas.

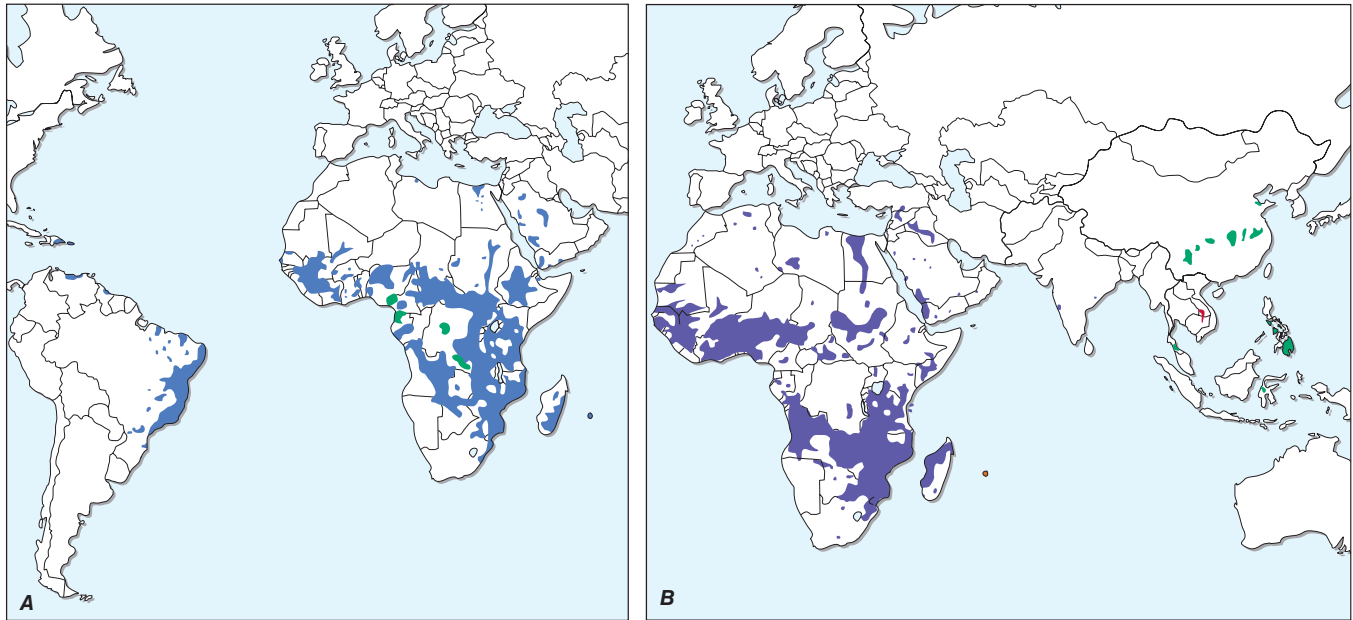
Los esquistosomas adultos miden alrededor de 1 a 2 cm de longitud. El macho es un poco más corto y tiene un cuerpo aplanado; sus bordes hacen una curvatura anterior para formar el canal ginecóforo, en el que suele colocarse la hembra adulta madura. Las hembras son más largas, más delgadas y redondeadas en sentido transversal. Se desconocen tanto la naturaleza precisa de los intercambios bioquímicos y reproductivos entre ambos sexos así como los mecanismos que regulan el apareamiento. Los esquistosomas adultos parasitan lugares específicos en el sistema venoso del hospedador. Se ignora qué es lo que guía a los esquistosomas intestinales adultos hasta las ramas de las venas mesentéricas superior o inferior o al gusano *S. haematobium* adulto a los plexos vesicales. Además, el gusano adulto inhibe la cascada de la coagulación y evade la respuesta efectora inmunitaria del hospedador por mecanismos aún desconocidos. El genoma del esquistosoma es relativamente grande (casi 270 Mb) y se dispone en siete pares de autosomas y un par de cromosomas sexuales. La secuencia de los genomas de *S. japonicum* y *S. mansoni* aportó los primeros conocimientos sobre las características genómicas y proteómicas de estos parásitos, lo que ofrece una oportunidad para descubrir nuevos sitios efectores farmacológicos y comprender la base molecular de su patología.



**Figura 219-1** Aspecto morfológico de huevecillos de esquistosoma. Es en esta fase del ciclo vital del parásito cuando se le diagnostica. **A.** El huevo de *S. haematobium* (identificado en una muestra de orina) es grande (mide alrededor de 140 mm de largo) y tiene una espina terminal. **B.** El huevo de *S. mansoni* (en una muestra de heces) es grande (mide alrededor de 150 mm de largo) y tiene una cubierta delgada y una espina lateral. **C.** El huevo de *S. japonicum* (identificado en las heces) es menor que el de *S. mansoni* (mide alrededor de 90 mm de largo) y tiene una pequeña

espina o estructura ganchosa. **D.** El huevo de *S. mekongi* (detectado en las heces) es semejante al de *S. japonicum*, pero de menor tamaño (alrededor de 65 mm de largo). **E.** El huevo de *S. intercalatum* (observado en las heces) es mayor que el de *S. haematobium* (alrededor de 190 mm de largo) y tiene una espina más larga muy puntiaguda. (Con autorización de LR Ash, TC Orihel: *Atlas of Human Parasitology*, 3rd ed. Chicago, ASCP Press, 1990.)





**Figura 219-2** Distribución mundial de la esquistosomosis. **A.** Infección por *S. mansoni* (azul oscuro), endémica en África, Cercano Oriente, Sudamérica y algunos países caribeños. La infección por *S. intercalatum* (verde) es endémica en focos aislados de zonas occidentales y centrales de África. **B.** La infección por *S. haema-*

*tobium* (violeta) es endémica en África y el Cercano Oriente. Los principales países endémicos de la infección por *S. japonicum* (verde) son China, las Filipinas e Indonesia. La infección por *S. mekongi* (rojo) es endémica en focos aislados del sudeste asiático.

■ EPIDEMIOLOGÍA

La distribución global de la infección por esquistosoma en poblaciones humanas (fig. 219-2) depende de factores del parásito y del hospedador. La información con respecto a la prevalencia y distribución global es inexacta. Se calcula que cinco géneros de *Schistosoma* infectan entre 200 y 300 millones de individuos en Sudamérica, el Caribe, África, Medio Oriente y sureste de Asia. La población total que vive bajo condiciones que favorecen la transmisión se aproxima al doble o triple de esta cifra, lo que refleja la importancia de salud pública de la esquistosomosis.

En las áreas endémicas, la tasa anual de aparición de nuevas infestaciones es baja. Por otra parte, la prevalencia comienza a ser apreciable a partir de los tres o cuatro años de edad y alcanza su valor máximo que varía según las regiones endémicas pero que puede llegar a 100%, en el grupo de edad de 15 a 20 años. A continuación la prevalencia se estabiliza o desciende ligeramente en los grupos de edad más avanzada (>40 años). La intensidad de la infestación (determinada por el recuento de huevos en las heces o la orina, es proporcional en la mayoría de los casos, al número de gusanos adultos) es paralela al aumento de la prevalencia hasta los 15 o 20 años, para disminuir después de manera notable en los grupos de edad más avanzada. Esta reducción se puede deber a la adquisición de resistencia o a los cambios de los patrones de contacto con el agua, ya que la exposición a ésta es menor en las personas de mayor edad. La infestación por esquistosomas en las poblaciones humanas sigue un patrón peculiar. La mayor parte de los individuos infectados alberga cantidades bajas de parásitos, y sólo una proporción pequeña sufre infestación intensa. Este patrón podría deberse a diferencias en la capacidad de infestación de los gusanos o a un espectro de susceptibilidad genética en las poblaciones humanas.

La enfermedad secundaria a la esquistosomosis es el resultado final de factores que tienen que ver con el parásito, el hospedador, e infecciones virales relacionadas con la nutrición y el medio ambiente. Casi todos los síndromes dependen de la presencia de una o varias fases del parásito en el ser humano. Las manifestaciones de la enfermedad en poblaciones de regiones endémicas se correlacionan, en términos generales, con la intensidad y duración de la infección así como la edad y la susceptibilidad genética del hospedador. En conjunto, las manifestaciones de la enfermedad sólo son clínicamente importantes en una pequeña proporción de las personas infectadas por cualesquiera de los esquistosomas intestinales. Por el contrario, la esquistosomosis urinaria

produce manifestaciones clínicas en la mayoría de las personas afectadas. Estimaciones recientes de la morbilidad total por esquistosomosis crónica indican una cifra significativamente más elevada de la que se había calculado con anterioridad.

Los pacientes con infección por VIH y esquistosomosis excretan menos huevecillos en heces que aquellos infectados sólo con *S. mansoni*; se desconoce el mecanismo subyacente de esta diferencia. El tratamiento con praziquantel produce una menor replicación del VIH e incrementa el recuento de linfocitos T CD4+.

■ PATOGENIA E INMUNIDAD

La invasión por cercarias se asocia con dermatitis que tiene su origen en respuestas inflamatorias dérmicas y subdérmicas, reguladas por respuestas inmunitarias humorales y celulares. Cuando el parásito se acerca a la madurez sexual en el hígado de sujetos afectados y se comienzan a depositar los huevos, puede ocurrir esquistosomosis aguda o fiebre de Katayama (un cuadro semejante a la enfermedad del suero; véase “Manifestaciones clínicas”, más adelante). El exceso de antígenos induce la formación de complejos inmunitarios solubles que se depositan en varios tejidos, iniciando la secuencia de acontecimientos patológicos. En la esquistosomosis crónica, la mayor parte de las manifestaciones de la enfermedad se debe a los huevos retenidos en los tejidos del hospedador. La respuesta granulomatosa alrededor de estos huevos es de tipo celular y su regulación, tanto positiva como negativa, depende de una cascada de citocinas, y de respuestas celulares y humorales. La formación de granulomas comienza con la llegada de células inflamatorias del hospedador en respuesta a los antígenos secretados por el organismo vivo que habita el interior de los huevos. En un principio, las células que acuden son fagocitos, células T específicas para antígeno y eosinófilos. Más tarde predominan los fibroblastos, las células gigantes y los linfocitos B. Estas lesiones alcanzan un tamaño muchas veces superior al del huevo del parásito, provocando organomegalia y obstrucción. La inmunomodulación o disminución de las respuestas del hospedador a los huevos de los esquistosomas desempeña un papel importante, ya que limita la extensión de las lesiones granulomatosas (y por lo tanto, de la enfermedad) en los animales de experimentación y en los seres humanos con infestación crónica. Los mecanismos subyacentes consisten en otra secuencia de citocinas reguladoras y anticuerpos idiotípicos. Después de la respuesta granulomatosa se desarrolla fibrosis que origina secuelas permanentes. Como la esquistosomosis es una infección cróni-

ca, la acumulación de complejos antígeno-anticuerpo genera depósitos en los glomérulos renales que pueden causar nefropatía importante.

Las secuelas anatomopatológicas mejor estudiadas de la esquistosomosis son las hepáticas. Los huevos son transportados por la sangre portal y producen embolias en el hígado. Debido a su tamaño (alrededor de  $150 \times 60 \mu\text{m}$  en el caso de *S. mansoni*) se alojan en localizaciones perisinusoidales, donde se forman los granulomas. Estos granulomas contribuyen a la hepatomegalia que se observa en las personas afectadas (fig. 219-3). La hepatomegalia de la esquistosomosis se relaciona también con algunos haplotipos y marcadores del antígeno leucocitario humano (HLA, *human leukocyte antigen*) clases I y II; su base genética parece multigénica. El bloqueo portal presinusoidal produce diversas alteraciones hemodinámicas, entre ellas hipertensión portal y desarrollo de colaterales portosistémicas en la unión gastroesofágica y en otros sitios. Las varices esofágicas son las que tienen mayor tendencia a romperse, provocando episodios repetidos de hematemesis. Debido a que las alteraciones hemodinámicas hepáticas de la esquistosomosis se presentan en forma paulatina, se produce una arterialización compensadora del flujo sanguíneo a través del hígado. Aunque este mecanismo de compensación se puede vincular con efectos metabólicos secundarios, la conservación de la perfusión de los hepatocitos permite que la función hepática permanezca normal durante varios años.

La segunda alteración anatomopatológica más importante del hígado depende de la aparición de fibrosis. Ésta suele ser periportal (fibrosis en tallo de pipa de cerámica de Symmers) pero también puede ser difusa. En este último caso, se reconoce en las áreas donde se depositaron los huevos y se formaron los granulomas, aunque también se puede ver en localizaciones distantes, como los espacios porta. La esquistosomosis sólo produce lesiones fibrosas puras en el hígado; la cirrosis aparece cuando están implicados otros factores nutricionales o infecciosos (p. ej., hepatitis por los virus B o C). En los últimos años se ha encontrado que el depósito de tejido fibroso en la matriz extracelular se debe a la interacción de los linfocitos T con células de la serie fibroblástica; se sabe que diversas citocinas, como IL-2, IL-4, IL-1 y el factor transformador de crecimiento beta ( $\text{TGF-}\beta$ , *transforming growth factor*), estimulan la formación de fibrosis. El proceso podría depender de la constitución genética del hospedador. Además, las citocinas reguladoras capaces de inhibir dicho proceso, como el interferón gamma ( $\text{IFN-}\gamma$ ) o la IL-12, podrían desempeñar un papel importante en la modulación de la respuesta.

Aunque la descripción anterior se centra en la formación de granulomas y fibrosis en el hígado, el proceso es similar en la esquistosomosis urinaria. La formación de granulomas en el extremo inferior de los uréteres obstruye el flujo de la orina, con la consiguiente aparición de hidrouréter e hidronefrosis. Las lesiones similares de la vejiga urinaria

provocan la protrusión de estructuras papilomatosas hacia la cavidad; éstas se pueden ulcerar o sangrar. La fase crónica de la infección se acompaña de cicatrización y depósito de calcio en la pared vesical.

Los estudios sobre la inmunidad a la esquistosomosis, tanto innata como adquirida, han ampliado nuestros conocimientos sobre los componentes de estas respuestas y los antígenos implicados. Sin embargo, lo esencial es saber si el ser humano adquiere inmunidad a los esquistosomas. Las pruebas epidemiológicas indican la aparición de inmunidad adquirida durante la evolución de la infección en los adultos jóvenes. El tratamiento curativo de poblaciones infestadas en áreas endémicas va seguido de una diferenciación del patrón de reinfección. Algunos individuos (susceptibles) se reinfectan con rapidez, en tanto otros (resistentes) se reinfectan con lentitud. Esa diferencia pudiera explicarse por variaciones de la transmisión, la respuesta inmunitaria o la susceptibilidad genética. En el mecanismo de la inmunidad adquirida intervienen los anticuerpos, el complemento y varias células efectoras, en especial eosinófilos. Además, se ha demostrado una correlación entre la intensidad de la infestación por esquistosomas y una región del cromosoma 5. Estudios recientes han identificado unos cuantos antígenos de esquistosoma protectores que podrían servir para elaborar una vacuna, pero hasta la fecha ninguno ha sido evaluado en seres humanos.

## ■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En general, las manifestaciones clínicas de la esquistosomosis se producen en tres fases que pueden variar dependiendo de la especie, la intensidad de la infección y otros factores del hospedador, como la edad y la constitución genética. Durante la fase de invasión por las cercarias se puede observar una forma de dermatitis a la que se denomina prurito de los nadadores y que es más frecuente en las infestaciones por *S. mansoni* y *S. japonicum*. Se manifiesta dos o tres días después de la invasión en forma de erupción maculopapulosa pruriginosa sobre las áreas afectadas de la piel. El cuadro es especialmente grave cuando las personas se exponen a esquistosomas de aves. Esta forma de dermatitis por cercarias se produce alrededor de los lagos de agua dulce del norte de Estados Unidos, sobre todo en primavera. La dermatitis por cercarias es una entidad clínica que se resuelve de manera espontánea. Durante la maduración del gusano y cuando empieza a depositar huevos (es decir, cuatro a ocho semanas después de la invasión de la piel), se puede producir una esquistosomosis aguda o fiebre de Katayama (síndrome similar a la enfermedad del suero, con fiebre, adenopatías generalizadas y hepatoesplenomegalia). En las personas con esquistosomosis aguda se encuentra una eosinofilia intensa en la sangre periférica. Antes de que los huevos de los esquistosomas puedan identificarse en las excretas, se detectan ya anticuerpos específicos contra el parásito.



La esquistosomosis aguda es hoy una entidad clínica importante en todo el mundo, dada la frecuencia de viajes a las zonas endémicas. Los viajeros están expuestos a los parásitos al bañarse o nadar en depósitos de agua dulce y a su regreso aparecen las manifestaciones agudas de la enfermedad. La evolución de la esquistosomosis aguda suele ser benigna, pero se han descrito muertes ocasionales en casos de exposición intensa.

Las manifestaciones clínicas más importantes de la esquistosomosis crónica dependen de cada especie. Las especies intestinales (*S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi* y *S. intercalatum*) producen alteraciones intestinales y hepatoesplénicas, además de manifestaciones relacionadas con hipertensión portal. Durante la fase intestinal, que puede comenzar pocos meses después de la infección y persistir durante años, son característicos los cólicos, la diarrea sanguinolenta y la anemia. También aparece fatiga e incapacidad para llevar a cabo las tareas habituales de la vida diaria; además, los niños pueden mostrar signos de retraso del crecimiento.

Se ha demostrado que la morbilidad por esquistosomosis se subestima en términos generales. La



**Figura 219-3** Hepatoesplenomegalia crónica por esquistosomosis mansoni. El incremento del tamaño del hígado y el bazo, la ascitis y el desgaste se observan de manera característica en los pacientes con infección crónica por *S. mansoni*.

gravedad de la esquistosomosis intestinal a menudo se relaciona con la carga de parásitos. La enfermedad sigue una evolución crónica y puede producir poliposis colónica, la cual se ha reportado en algunas regiones endémicas, por ejemplo, en Egipto.

La fase hepatoesplénica de la enfermedad se manifiesta precozmente (durante el primer año de la infección, sobre todo en los niños), con aumento del tamaño del hígado debido a las lesiones granulomatosas inducidas por el parásito. Cuando se estudia a la totalidad de las comunidades de las zonas endémicas, se encuentra hepatomegalia en casi 15 a 20% de las personas infectadas. Existe una correlación aproximada entre el tamaño del órgano y la intensidad de la infestación. El crecimiento del hígado es más frecuente en los niños que en los adultos y podría estar relacionado con determinados haplotipos HLA. En las fases posteriores de la infección, el bloqueo presinusoidal del flujo sanguíneo causa hipertensión portal y esplenomegalia (fig. 219-3). La hipertensión portal puede provocar, a su vez, el desarrollo de varices en el extremo inferior del esófago y en otros sitios. Los pacientes con afectación hepática por esquistosomas pueden tener dolor con sensación de “pesadez” en el hipocondrio derecho durante la fase de hepatomegalia, dolor que se puede irradiar al hipocondrio izquierdo cuando progresa la esplenomegalia. En ocasiones, la primera manifestación clínica de esta fase es hemorragia por varices esofágicas. Los pacientes pueden sufrir hemorragias repetidas, pero parecen tolerarlas bien pues el flujo sanguíneo hepático total es adecuado, lo cual permite mantener la función hepática normal durante un periodo considerable. A la larga, la enfermedad provoca alteraciones fibrosas típicas que se combinan con el deterioro de la función hepática y la aparición de ascitis, hipoalbuminemia y defectos de la coagulación. Es posible que las infecciones virales intercurrentes del hígado (en especial hepatitis B o C) o las deficiencias nutricionales aceleren o exacerben el deterioro de la función hepática.

Se conocen bien la extensión y gravedad de la enfermedad intestinal y hepática secundarias a la esquistosomosis *mansoni* y *japonicum*. En un principio se creyó que las manifestaciones de *S. japonicum* podrían ser más graves ya que la producción de huevos por el gusano adulto es 10 veces mayor que la de *S. mansoni*. Sin embargo, estudios de campo posteriores no pudieron confirmar esta hipótesis. Las observaciones clínicas de las personas infectadas por *S. mekongi* o *S. intercalatum* son menos detalladas, en parte porque la distribución geográfica de estos microorganismos es mucho más limitada.

Las manifestaciones clínicas de la infección por *S. haematobium* son relativamente precoces y afectan a porcentajes más o menos altos de la población. Hasta 80% de los niños infectados por *S. haematobium* tiene disuria, polaquiuria y hematuria, que puede ser terminal. El estudio de la orina revela la presencia de sangre y albúmina, además de una frecuencia inusualmente elevada de infecciones urinarias bacterianas y metaplasia celular del sedimento urinario. Estas manifestaciones son proporcionales a la intensidad de la infestación, a la presencia de granulomas en la vejiga urinaria y a la ulceración posterior. Los efectos locales secundarios a la formación de granulomas en la vejiga urinaria y la obstrucción del extremo inferior de los uréteres provocan la aparición de hidroureter e hidronefrosis que es posible observar en 25 a 50% de los niños infestados. Cuando la infección avanza, los granulomas vesicales se fibrosan, con la consiguiente aparición de los típicos parches arenosos visibles en la cistoscopia. En muchas áreas endémicas se describe una vinculación entre el carcinoma epidermoide de vejiga y la infestación por *S. haematobium*. Estas neoplasias malignas se detectan en edades más jóvenes que los carcinomas de células transicionales. De hecho, en la actualidad *Schistosoma haematobium* está clasificado como un carcinógeno humano.

La esquistosomosis crónica también puede causar alteraciones importantes en otros órganos. Se ha encontrado enfermedad en los pulmones y el sistema nervioso central (SNC); la piel y los órganos genitales son afectados con menor frecuencia. En la esquistosomosis pulmonar, los huevos embolizados se alojan en pequeñas arteriolas, produciendo una arteriolitis necrosante aguda y granulomas. En las infestaciones por *S. mansoni* y *S. japonicum*, después del desarrollo de la circulación colateral portosistémica, los huevos de los esquistosomas alcanzan los pulmones; en la infestación por *S. haematobium*, los huevos pueden llegar directamente al pulmón a través de las conexiones existentes entre la circulación vesical y la sistémica. La fibrosis hística subsiguiente produce endarteritis obliterante, hipertensión pulmonar y cardiopatía pulmo-

nar. Los síntomas más frecuentes incluyen tos, fiebre y disnea. Los datos radiográficos de la cardiopatía pulmonar son aumento de tamaño del hemicardio derecho con dilatación de la arteria pulmonar. En los casos avanzados hay signos evidentes de insuficiencia cardíaca derecha.

Si bien menos común que otras manifestaciones pulmonares, la esquistosomosis del SNC es grave, pero menos frecuente que la pulmonar y ocurre sobre todo en la infección por *S. japonicum*. Los gusanos migratorios depositan los huevos en el cerebro, donde provocan una respuesta granulomatosa. Se calcula que la frecuencia de esta manifestación en los pobladores afectados de algunas zonas endémicas (p. ej., las Filipinas) varía entre 2 y 4%. En estas zonas, la epilepsia jacksoniana secundaria a la infestación por *S. japonicum* ocupa el segundo lugar en orden de frecuencia como causa de convulsiones. Se han descrito casos de mielitis transversa relacionada con infestaciones por *S. mansoni* y *S. haematobium*. Parece que este síndrome se debe a que los huevos viajan por los plexos venosos situados en torno a la médula espinal. En la esquistosomosis mansoni, la mielitis transversa suele ocurrir en la fase crónica, después de la aparición de la hipertensión portal y la formación de cortocircuitos portosistémicos que permiten que los huevos lleguen a las venas de la médula espinal. Sin embargo, se ha puesto en duda que los acontecimientos se produzcan según esta secuencia, pues se conocen algunos casos de mielitis transversa que aparecieron en las primeras fases de la infección por *S. mansoni*. Para confirmar estas observaciones se necesita mayor información. En la esquistosomosis hematobia o genitourinaria, los huevos pueden viajar por las comunicaciones existentes entre las venas vesicales y sistémicas, provocando una enfermedad de la médula espinal que se puede detectar en cualquier estadio de la enfermedad. En el estudio anatomopatológico de las lesiones de la mielitis transversa esquistosomíaca se pueden encontrar huevos en las lesiones necróticas o granulomatosas. Los pacientes suelen presentar debilidad aguda o rápidamente progresiva de la parte inferior de las piernas, acompañada de alteraciones funcionales de los esfínteres.

## ■ DIAGNÓSTICO

Los médicos que residen en áreas no endémicas se enfrentan a considerables dificultades para diagnosticar la esquistosomosis. En su presentación clínica más frecuente, un viajero que regresa de una zona endémica presenta síntomas y signos de cualesquiera de los síndromes agudos de la enfermedad, en especial de la dermatitis por cercarias o de la fiebre de Katayama. Para hacer el diagnóstico correcto es esencial hacer una anamnesis completa del viaje y de exposiciones a agua dulce, tanto de curso lento como rápido, de áreas endémicas. El diagnóstico diferencial de la fiebre en una persona que regresa de un viaje abarca un amplio espectro de infecciones, cuyas causas pueden ser virales (p. ej., dengue), bacterianas (p. ej., fiebre entérica, leptospirosis), por rickettsias o por protozoos (p. ej., paludismo). En los casos de fiebre de Katayama es esencial realizar un diagnóstico rápido basado en la presentación clínica, eosinofilia periférica intensa y pruebas positivas para los anticuerpos contra los esquistosomas. Los CDC disponen de dos pruebas: la prueba de detección sistemática de Falcon/prueba de inmunoabsorbente ligado a enzimas (FAST/ELISA, *Falcon assay screening test/enzyme-linked immunosorbent assay*) y su confirmación por inmunotransferencia ligada a enzimas (EITB, *enzyme-linked immunoelectrotransfer blot*). Las dos pruebas son muy sensibles y su especificidad es cercana a 96%. En la mayoría de los casos, la búsqueda de huevos en heces u orina resulta positiva.

El diagnóstico se hace por la combinación de los antecedentes geográficos, la presentación clínica característica y la presencia de esquistosomas en las excretas. También se puede establecer por medio de los análisis serológicos antes mencionados o con los que detectan los antígenos de los esquistosomas circulantes. Estos análisis se pueden hacer tanto en la sangre como en otros líquidos orgánicos (p. ej., LCR). Cuando se sospecha esquistosomosis, el examen de heces con gota gruesa de Kato u otro método de concentración por lo general permite la identificación de los individuos afectados, con excepción de aquellos con enfermedad leve. Para *S. haematobium* se debe examinar el sedimento urinario o por medio de la filtración de un volumen conocido a través de filtros finos. Estas técnicas proporcionan datos cuantitativos de la intensidad de la enfermedad, lo que puede ser de utilidad al valorar el grado de daño hístico y para vigilar los efectos del tratamiento farmacológico. La esquistosomosis se puede diagnosticar por examen de mues-



tras de tejidos, por lo general biopsia rectal; otros procedimientos de biopsia (p. ej., biopsia hepática) no son necesarios, excepto en circunstancias poco habituales.

El diagnóstico diferencial de la hepatomegalia esquistosomíasis abarca todas las hepatitis virales, tuberculosis miliar, paludismo, leishmaniosis visceral, abuso del etanol y las causas de obstrucción de las venas hepáticas y porta. El diagnóstico diferencial de la hematuria vinculada con *S. haematobium* comprende cistitis bacteriana, tuberculosis, cálculos urinarios y neoplasias malignas.

## TRATAMIENTO Esquistosomosis

El tratamiento de la esquistosomosis depende de la fase de la infección y de su presentación clínica. En la dermatitis por cercarias debida a esquistosomas de las aves no hay algún tratamiento específico, salvo las aplicaciones dermatológicas tópicas para aliviar el prurito. El tratamiento de la esquistosomosis aguda o fiebre de Katayama se debe individualizar. Se puede utilizar farmacoterapia contra esquistosomas, pero no tiene un impacto significativo sobre las formas maduras del gusano. En los casos agudos graves, el tratamiento se debe administrar en un servicio de cuidados agudos, con medidas de soporte; hay que considerar la conveniencia de administrar glucocorticoides. Una vez pasada la fase aguda crítica, está indicado el tratamiento específico para la eliminación de los parásitos. Todas las personas con infestación confirmada por medio de la demostración de los huevos de esquistosomas o serología positiva deben recibir tratamiento para erradicar al parásito. El fármaco más adecuado es el praziquantel que, dependiendo de la especie concreta (cuadro 219-2), se administrará por vía oral en dosis de 40 o 60 mg/kg en dos o tres tomas en un solo día. Este tratamiento es curativo en alrededor de 85% de los casos y reduce el recuento de huevos >90%. Se han descrito pocos efectos secundarios y su aparición no suele impedir la terminación del tratamiento. Depender de un solo medicamento plantea la posibilidad de que los esquistosomas desarrollen resistencia; hasta la fecha este fenómeno no ha tenido importancia clínica. El efecto del tratamiento en las manifestaciones de la enfermedad varía según la fase. La hepatomegalia

precoz y las lesiones vesicales ceden con el tratamiento, pero las manifestaciones tardías, como la fibrosis, no se resuelve. En las personas con otras manifestaciones, como insuficiencia hepatocelular o hematemesis de repetición, son necesarias medidas terapéuticas que sigan los fundamentos farmacológicos y quirúrgicos generales.

## PROFILAXIS Y CONTROL



La transmisión de la esquistosomosis depende de la conducta del ser humano. No está bien delimitada la distribución geográfica de la enfermedad en regiones endémicas del mundo y por lo tanto es prudente que los viajeros eviten el contacto con fuentes de agua fresca, sin importar la velocidad de flujo de agua ni indicaciones que indiquen que el agua sea segura. Algunos medicamentos tópicos aplicados a la piel podrían, en teoría, inhibir la penetración de las cercarias, pero por el momento no hay ninguno disponible. En caso de exposición se recomienda acudir a consulta de seguimiento. La prevención de las infestaciones en los habitantes de las zonas endémicas supone un desafío importante. Las poblaciones de estas regiones utilizan las distintas formaciones de agua dulce con fines recreativos, sanitarios, domésticos y agrícolas. Se han aplicado diversas medidas de control como el uso de moluscocidas, suministro de agua potable y sistemas para la eliminación de residuos, farmacoterapia y educación sanitaria. Las recomendaciones actuales a los países con esquistosomosis endémica insisten en el uso de enfoques diversos. La aparición de un antiesquistosomíasis efectivo, seguro y que se administra por vía oral ha resultado muy eficaz para reducir la intensidad de la infestación y combatir la enfermedad. La duración de este impacto positivo dependerá de la dinámica de la transmisión en cada región endémica concreta. El objetivo final de la investigación para la prevención y el control reside en el desarrollo de una vacuna. Aunque existen algunos indicios prometedores, no es probable que esta meta pueda alcanzarse en el próximo decenio.

## TREMATODOS HEPÁTICOS (BILIARES)



Varias especies de trematodos biliares que infectan al ser humano son especialmente frecuentes en el sureste asiático y Rusia. Otras especies se transmiten en Europa, África y América. Según su patrón de emigración en el ser humano, sus infestaciones se pueden dividir en los grupos de *Clonorchis* y de *Fasciola* (cuadro 219-1).

## CLONORQUIASIS Y OPISTORQUIASIS



La infección por *Clonorchis sinensis*, la duela china u oriental, es endémica en los mamíferos del sureste asiático que se alimentan de pescado. El ser humano es un hospedador incidental; la prevalencia de la infestación humana alcanza su grado máximo en China, Vietnam y Corea. La infección por *Opisthorchis viverrini* y *O. felineus* es zoonótica en perros y gatos. La ocasional transmisión al ser humano se produce sobre todo en Tailandia (*O. viverrini*), el sureste asiático y en Europa del este (*O. felineus*). Los datos sobre la distribución geográfica exacta de estos microorganismos infecciosos en las poblaciones humanas son escasos.

La infestación por cualesquiera de las tres especies se contrae por medio de la ingestión de peces de agua dulce crudos o mal cocinados que son portadores de metacercarias. Los quistes se rompen en el duodeno, liberando larvas que viajan por la ampolla de Vater y alcanzado la madurez como gusanos adultos en los canalículos biliares. Las duelas maduras son planas y alargadas y alcanzan una longitud de 1 a 2 cm. El gusano es hermafrodita y para reproducirse libera pequeños huevos operculados que pasan al intestino con la bilis y se expulsan con las heces. El ciclo vital se completa en caracoles específicos de agua dulce (que constituyen el primer hospedador intermediario) y con la formación de quistes de metacercarias en los peces de agua dulce.

Salvo por sus secuelas tardías, no se conocen con exactitud los síndromes clínicos específicos causados por la clonorquiasis y la opistorquiasis. Como la carga de parásitos en la mayoría de las personas infectadas es baja, muchas de ellas se encuentran asintomáticas. La infección moderada o intensa puede producir un dolor vago en el hipocóndrio derecho. Por el contrario, la infección crónica o repetida provo-

**CUADRO 219-2** Tratamiento farmacológico de las infecciones humanas causadas por trematodos

Infección	Fármaco más adecuado	Posología en el adulto
<b>Trematodos sanguíneos</b>		
<i>S. mansoni</i> , <i>S. intercalatum</i> , <i>S. haematobium</i>	Praziquantel	20 mg/kg, 2 dosis en un solo día
<i>S. japonicum</i> , <i>S. mekongi</i>	Praziquantel	20 mg/kg, 3 dosis en un solo día
<b>Trematodos biliares</b>		
<i>C. sinensis</i> , <i>O. viverrini</i> , <i>O. felineus</i>	Praziquantel	25 mg/kg, 3 dosis en un solo día
<i>F. hepatica</i> , <i>F. gigantica</i>	Triclabendazol	10 mg/kg en una sola toma
<b>Trematodos intestinales</b>		
<i>F. buski</i> , <i>H. heterophyes</i>	Praziquantel	25 mg/kg, 3 dosis en un solo día
<b>Trematodos pulmonares</b>		
<i>P. westermani</i>	Praziquantel	25 mg/kg, 3 dosis al día durante 2 días

ca manifestaciones del tipo de colangitis, colangiohepatitis y obstrucción biliar. En China existe una relación epidemiológica entre el colangiocarcinoma y la infección por *C. sinensis*, mientras que en el noreste de Tailandia esta vinculación se establece con *O. viverrini*. Por ello, estos microorganismos infecciosos se clasifican como carcinógenos humanos.

## ■ FASCIOLOSIS



La infección por *F. hepatica* y *F. gigantica* son zoonosis que tienen una amplia distribución en todo el mundo, aunque son especialmente endémicas en países donde abunda el ganado ovino. Se han descrito casos humanos en Sudamérica, Europa, África, Australia y el Lejano Oriente. Los últimos cálculos señalan que la prevalencia mundial alcanza los 17 millones de casos. La endemia es alta en algunas regiones de Perú y Bolivia. En la mayoría de las zonas endémicas, la especie predominante es *F. hepatica*, pero en Asia y África se encuentran grados diversos de superposición con *F. gigantica*.

El ser humano contrae la fasciolosis ingiriendo metacercarias fijadas a determinadas plantas acuáticas, como los berros. La infección también se puede adquirir consumiendo agua contaminada o ingiriendo productos alimenticios lavados con ella. Se han descrito casos de contagio de la infección humana a través del consumo de hígado crudo recién preparado que contiene duelas inmaduras. La infestación comienza cuando las metacercarias salen del quiste, penetran en la pared intestinal, viajan por la cavidad peritoneal e invaden la cápsula hepática. Los gusanos adultos terminan por llegar a los conductos biliares, donde liberan grandes huevos operculados, que salen con la bilis y llegan al medio ambiente a través del tubo digestivo. El ciclo vital de estos gusanos se completa en caracoles específicos (primer hospedador intermediario) y con el enquistamiento sobre plantas acuáticas.

Las manifestaciones clínicas de la fasciolosis dependen de la fase y la intensidad de la infestación. Durante la migración de los parásitos se produce una enfermedad aguda (una a dos semanas después de la infección) con fiebre, dolor en el hipocondrio derecho, hepatomegalia y eosinofilia. La tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) del hígado puede mostrar los trayectos por donde emigran los gusanos. Los signos y los síntomas suelen ceder cuando los parásitos llegan a su hábitat final. En casos excepcionales, las personas con infección crónica sufren obstrucción de los conductos biliares y cirrosis biliar. No se ha descrito relación entre la fasciolosis y el desarrollo de tumores hepáticos malignos.

## ■ DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de infección por cualesquiera de las duelas biliares depende de un elevado grado de sospecha, una historia geográfica adecuada y el estudio de las heces para identificar los huevos de los parásitos, de aspecto característico. La eosinofilia en la sangre periférica o los estudios de imagen del hígado pueden aportar pruebas adicionales. Los estudios serológicos son útiles, sobre todo en las personas con infestaciones leves.

## TRATAMIENTO Trematodos hepáticos

El tratamiento farmacológico (praziquantel y triclabendazol) se resume en el cuadro 219-2. Los pacientes con lesiones anatómicas o neoplasias malignas de las vías biliares se tratan según las normas médicas generales adecuadas.

## TREMATODOS INTESTINALES



Existen dos especies de trematodos intestinales que causan infecciones en seres humanos en áreas geográficas definidas de todo el mundo (cuadro 219-1). El gran *Fasciolopsis buski* (los adultos miden 2 × 7 cm) es endémico del sureste asiático, mientras que el más pequeño, *Heterophyes heterophyes*, se encuentra en Egipto, en el delta del Nilo y en el Lejano Oriente. La infección comienza con la ingestión de metacercarias fijadas a plantas acuáticas (*F. buski*) o enquis-

tadas en peces de agua dulce o salobre (*H. heterophyes*). Los gusanos maduran en el intestino humano y los huevos son expulsados con las heces. Casi todas las personas infectadas por trematodos intestinales se encuentran asintomáticas. Las infestaciones intensas por *F. buski* pueden producir diarrea, dolor abdominal y absorción deficiente. En las infecciones graves por *H. heterophyes* también puede haber dolor intestinal y diarrea mucosa. La detección de los huevos de forma característica en las muestras de heces permite establecer el diagnóstico. El fármaco más adecuado para el tratamiento es el praziquantel (cuadro 219-2).

## TREMATODOS PULMONARES



La infestación por el trematodo pulmonar *Paragonimus westermani* (cuadro 219-1) y otras especies parecidas (p. ej., *P. africanus*) es endémica de muchas partes del mundo, salvo Norteamérica y Europa. Esta endemia es especialmente notable en Asia, África occidental y América Central y del Sur. En la naturaleza, los hospedadores que actúan como reservorio de *P. westermani* son los felinos salvajes y domésticos. En África se ha encontrado *P. africanus* en otras especies como el perro. Las duelas pulmonares adultas, con una longitud de 7 a 12 mm, permanecen encapsuladas en los pulmones de las personas infectadas. En raras circunstancias, los gusanos se enquistan en el SNC (paragonimosis cerebral) o en la cavidad abdominal. El ser humano contrae la infección pulmonar ingiriendo metacercarias enquistadas en los músculos o vísceras de langostas y cangrejos de agua dulce. En las zonas endémicas, estos crustáceos se consumen crudos o en escabeche. Una vez que el parásito llega al duodeno, sale del quiste, penetra en la pared intestinal y viaja por la cavidad peritoneal, el diafragma y el espacio pleural hasta llegar al pulmón. Las duelas maduras residen en los bronquiolos, rodeados de lesiones quísticas. Los huevos del parásito son expectorados con el esputo o deglutidos y salen al exterior con las heces. El ciclo vital se completa en los caracoles y crustáceos de agua dulce.

Cuando los gusanos maduros se alojan en el pulmón, producen hemorragia y necrosis con posterior formación de quistes. El parénquima pulmonar adyacente muestra una reacción inflamatoria en la que predominan los eosinófilos. Los quistes miden de 1 a 2 cm de diámetro y pueden contener uno o dos gusanos cada uno. Cuando se empiezan a depositar los huevos, los quistes se rompen hacia los bronquiolos adyacentes, lo que permite que los huevos abandonen al ser humano hospedador. Los quistes más viejos presentan paredes gruesas que se pueden calcificar. Durante la fase activa de la paragonimosis, los tejidos pulmonares que rodean a los quistes del parásito pueden mostrar signos de neumonía, bronquitis, bronquiectasias y fibrosis.

Los síntomas de la paragonimosis pulmonar aparecen sobre todo en las infecciones moderadas o intensas. Las primeras manifestaciones son una tos productiva con esputo pardo o hemoptisis acompañada de eosinofilia periférica. La exploración del tórax puede revelar signos de pleuritis. En los casos crónicos suelen predominar la bronquitis o las bronquiectasias, que rara vez dan lugar a abscesos pulmonares. Los estudios de imagen de los pulmones revelan alteraciones características: densidades en forma de parches, cavidades, derrame pleural y sombras en anillo. La paragonimosis cerebral se manifiesta como una lesión que ocupa espacio o por epilepsia.

## ■ DIAGNÓSTICO

La detección de los huevos del parásito en el esputo, en las heces o en ambos, permite diagnosticar la enfermedad pulmonar. La serología resulta muy útil cuando no se encuentran huevos y en la paragonimosis cerebral.

## TRATAMIENTO Trematodos pulmonares

El fármaco más adecuado es el praziquantel (cuadro 219-2). Las lesiones pulmonares o cerebrales pueden requerir otros tratamientos farmacológicos o quirúrgicos.

## CONTROL Y PREVENCIÓN DE LOS TREMATODOS DE LOS TEJIDOS

Para las personas que visitan una región endémica, la única medida preventiva eficaz consiste en evitar la ingestión de plantas, pescados o crustáceos locales. Si esto no es posible, habrá que lavar y cocinar con cuidado los alimentos. Los consejos médicos para los viajeros incluyen instrucciones acerca de la preparación y consumo de agua y alimentos (cap. 123). La interrupción de la transmisión en los residentes de las áreas endémicas depende de que eviten la ingestión de la fase infectiva de los helmintos y de que dispongan de sistemas adecuados para la eliminación de heces y esputos, con el fin de evitar la incubación de los huevos en el medio ambiente. Estas dos medidas dependen en gran parte del desarrollo socioeconómico y de la educación sanitaria. En los países en los que el progreso económico permitió avances financieros y sociales, la transmisión disminuyó. El tercer método para controlar al parásito en las comunidades endémicas consiste en el uso selectivo de medicamentos en las personas que suponen un mayor riesgo de transmisión, por ejemplo, aquellos que padecen infecciones graves. La disponibilidad de praziquantel (un fármaco antihelmíntico eficaz, seguro y de amplio espectro) permite reducir los reservorios de las poblaciones humanas infestadas. Sin embargo, la persistencia de la mayoría de estos helmintos como zoonosis en varias especies animales complica tales esfuerzos de control.

## LECTURAS ADICIONALES

CURTALE F et al: Comprehensive primary health care, a viable strategy for the elimination of schistosomiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 104:70, 2010

KING CH: Lifting the burden of schistosomiasis—defining elements of infection-associated disease and the benefits of antiparasite treatment. *J Infect Dis* 196:653, 2007

LIM JH et al: Parasitic diseases of the biliary tract. *AJR Am J Roentgenol* 188:1596, 2007

LUN ZR et al: Clonorchiasis: A key foodborne zoonosis in China. *Lancet Infect Dis* 5:31, 2005

ROBINSON MW, DALTON JP: Zoonotic helminth infections with particular emphasis on fasciolosis and other trematodiasis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364:2763, 2009

SCHISTOSOMA JAPONICUM GENOME SEQUENCING AND FUNCTIONAL ANALYSIS CONSORTIUM: The *Schistosoma japonicum* genome reveals features of host-parasite interplay. *Nature* 460:345, 2009

STAUFFER WM et al: Biliary liver flukes (opisthorchiasis and clonorchiasis) in immigrants in the United States: Often subtle and diagnosed years after arrival. *J Travel Med* 11:157, 2004

WALSON JL et al: Prevalence and correlates of helminth co-infection in Kenyan HIV-1 infected adults. *PLoS Negl Trop Dis* 4:e644, 2010

WILSON S et al: Health implications of chronic hepatosplenomegaly in Kenyan school-aged children chronically exposed to malarial infections and *Schistosoma mansoni*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 104:110, 2010

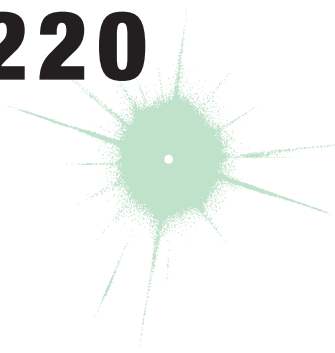
## Sitio WEB

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: <http://www.cdc.gov/ncidod/dpd>

# CAPÍTULO 220

## Infecciones por cestodos

A. Clinton White, Jr.  
Peter F. Weller



Los cestodos, o tenias, son gusanos segmentados. La forma adulta reside en el aparato digestivo, pero las larvas se pueden encontrar prácticamente en cualquier órgano. Las infestaciones humanas por tenias se dividen en dos grandes grupos clínicos. En el primero, el ser humano es el hospedador definitivo y las tenias adultas viven en el aparato digestivo (*Taenia saginata*, *Diphyllobothrium*, *Hymenolepis* y *Dipylidium caninum*). En el segundo, el ser humano es un hospedador intermediario y los parásitos, en fase de larva, habitan en los tejidos. Algunas enfermedades que pertenecen a esta categoría son la equinococosis, la esparganosis y la cenurosis.

Los seres humanos pueden ser hospedadores definitivos o intermedios de *Taenia solium*. Las dos fases de *Hymenolepis nana* se encuentran de manera simultánea en el intestino humano.

El gusano acintado se adhiere a la mucosa intestinal por medio de unas ventosas o surcos de succión situados en la cabeza (escólex). Detrás de los escólex se encuentra un cuello corto y estrecho, a partir del cual se forman las proglótides (segmentos). Al madurar, cada proglótide se va alejando del cuello por la formación de nuevos segmentos menos maduros. La cadena de proglótides unidas, que se va alargando en for-

ma progresiva, se denomina *estróbilo* y constituye el grueso del gusano, que puede estar formado por más de 1 000 proglótides y alcanzar varios metros de longitud. Las proglótides maduras son hermafroditas y producen huevos, los cuales son liberados de manera intermitente. Dado que los huevos de las diferentes especies de *Taenia* tienen una morfología idéntica, la única base para la identificación diagnóstica de la especie son las diferencias de la morfología del escólex o de las proglótides. Casi todas las tenias del ser humano necesitan al menos un hospedador intermediario para completar su desarrollo larvario. Después de su ingestión por un hospedador intermediario, un huevo libera la oncosfera larvaria capaz de atravesar la mucosa del intestino. Las oncosferas emigran hacia los tejidos y se transforman en una forma enquistada conocida como *cisticerco* (escólex único), *cenuro* (escólex múltiples) o *hidátide* (quiste con quistes hijos, cada uno con varios protoescólex). Cuando el hospedador definitivo ingiere el tejido que contiene el quiste, el escólex se transforma en tenia.

## TENIOSIS SAGINATA Y TENIOSIS ASIÁTICA



La tenia bovina, *Taenia saginata*, se encuentra en todos los países donde se consume carne de res cruda o mal cocida. Su prevalencia es mayor en África subsahariana y en los países del Medio Oriente. *Taenia asiatica* está estrechamente relacionada con *Taenia saginata* y se encuentra en Asia. El hospedador intermediario es el cerdo. Las manifestaciones clínicas y la morfología de estas dos especies son muy similares y, por ende, se analizan juntas.

## Etiología y patogenia

El ser humano es el único hospedador definitivo para la fase adulta de *T. saginata* y *T. asiatica*. Los gusanos planos, que pueden alcanzar 8 m



de longitud con 1 000 a 2 000 proglótides, se ubican en el yeyuno proximal. El escólex de *T. saginata* cuenta con cuatro ventosas prominentes, en tanto *T. asiatica* tiene un roseto simple. Cada segmento grávido contiene 15 a 30 ramas uterinas (a diferencia de las ocho a 12 ramas de *T. solium*). Los huevecillos son imposibles de distinguir de los de *T. solium*, cada uno mide 30 a 40  $\mu\text{m}$ , contienen oncosfera y poseen una cáscara gruesa, estriada, de color pardo. Los huevecillos depositados en la vegetación pueden vivir durante meses o años hasta ser ingeridos por el ganado bovino u otros herbívoros (*T. saginata*) o cerdos (*T. asiatica*). El embrión, liberado después de la ingestión, invade la pared intestinal y es transportado hasta el músculo estriado o vísceras, donde se transforma en un cisticerco; éste, cuando se ingiere carne de res cruda o mal cocida, infecta al ser humano. Una vez ingerido el cisticerco, tarda alrededor de dos meses en madurar para transformarse en gusano adulto.

### Manifestaciones clínicas

Los pacientes casi siempre se dan cuenta de la infestación cuando notan la eliminación de proglótides en las heces. A menudo, las proglótides son móviles y su expulsión puede provocar molestias perianales. La infección por *T. saginata* puede producir dolor abdominal leve, náusea, alteraciones del apetito, debilidad y pérdida de peso.

### Diagnóstico

El diagnóstico se realiza por medio de la detección de huevecillos o proglótides en las heces. Los huevos se hallan también en la zona perianal, por lo que, si no se encuentran huevos o proglótides en las heces, se examinará la región perianal por medio de una cinta adhesiva de celofán (igual que en la infección por oxiuros, cap. 217). Para distinguir entre *T. saginata* o *T. asiatica* de *T. solium* es necesario el examen de las proglótides maduras o del escólex. Las pruebas serológicas carecen de utilidad diagnóstica. Puede haber eosinofilia y valores séricos altos de IgE.

### TRATAMIENTO Teniosis saginata y teniosis asiática

Una sola dosis de prazicuantel (10 mg/kg) es muy eficaz.

### Profilaxis

El principal medio de prevención consiste en la cocción adecuada de la carne de res o de cerdo; la exposición a temperaturas de 56°C durante 5 min destruirá los cisticercos. También la refrigeración o la salazón durante periodos prolongados, así como la congelación a -10°C durante nueve días, destruyen los cisticercos de la carne. Las medidas preventivas generales comprenden la inspección del ganado vacuno y la correcta eliminación de las heces humanas.

### TENIOSIS SOLIUM Y CISTICERCOSIS

La tenia del cerdo, *T. solium*, puede causar dos formas distintas de infección en seres humanos: teniosis adulta del intestino o formas larvianas en los tejidos (cisticercos). El ser humano es el único hospedador definitivo de *T. solium*; los cerdos son los hospedadores intermediarios habituales, aunque los perros, los gatos y los corderos también pueden albergar larvas.

*T. solium* se encuentra en todo el mundo, pero su prevalencia es máxima en Latinoamérica, África subsahariana, China, sudeste asiático y este de Europa. La cisticercosis registrada en los países industrializados se debe fundamen-

talmente a la inmigración de personas infestadas procedentes de zonas endémicas.

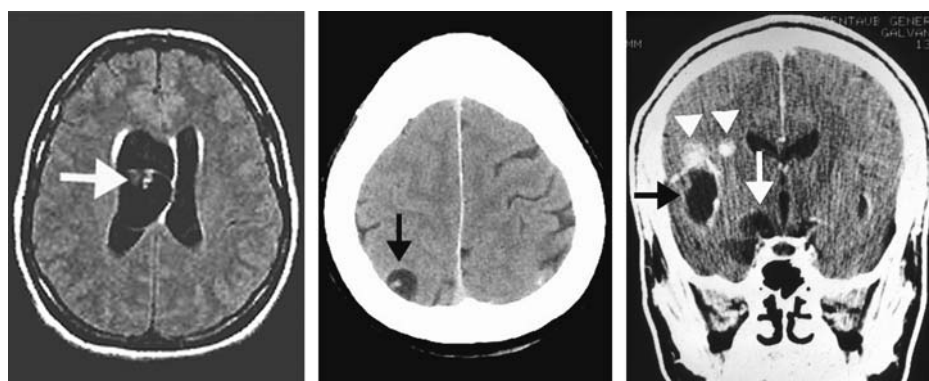
### Etiología y patogenia

La tenia adulta suele residir en la parte superior del yeyuno. Su escólex se adhiere por medio de dos ventosas y dos hileras de ganchos. En general, sólo se observa un gusano adulto, que puede vivir años. La tenia, que en general mide casi 3 m de longitud, posee hasta 1 000 proglótides, cada una de las cuales produce hasta 50 000 huevos. En general, se liberan grupos de tres a cinco proglótides, que se eliminan con las heces; los huevecillos de estas proglótides infectan tanto a la especie humana como a los animales. Los huevecillos sobreviven en el ambiente durante varios meses. Después de ser ingeridos por el hospedador intermedio, las larvas salen de los huevos, atraviesan la pared intestinal y son transportadas a numerosos tejidos; tienen predilección por el músculo estriado del cuello, la lengua y el tronco. La fase de larva enquistada se desarrolla en un plazo de 60 a 90 días. Estos cisticercos sobreviven durante meses o años. El ser humano contrae las infecciones que dan origen a los gusanos intestinales por la ingestión de carne de cerdo mal cocida portadora de cisticercos. Las infecciones causantes de la cisticercosis humana son secundarias a la ingestión de huevos de *Taenia solium*, por lo general durante el contacto cercano con un portador de la tenia. Puede haber autoinfección cuando una persona infectada por un gusano productor de huevos ingiere huevos contenidos en sus propias heces.

### Manifestaciones clínicas

Las infecciones intestinales por *T. solium* pueden ser asintomáticas. Los pacientes advierten a veces la eliminación de las proglótides con las heces. Muy pocas veces hay otros síntomas.

Las manifestaciones clínicas de la cisticercosis son variables. Los cisticercos se pueden encontrar en cualquier parte del cuerpo, pero se alojan con mayor frecuencia en el encéfalo, líquido cefalorraquídeo (LCR), músculo esquelético, tejido subcutáneo y ojo. La sintomatología depende del número y localización de los cisticercos, así como del grado de respuesta inflamatoria y cicatrización que generan. Las manifestaciones más frecuentes son las neurológicas (fig. 220-1). Las convulsiones se relacionan con la inflamación que rodea a los cisticercos en el parénquima cerebral. Éstas pueden ser generalizadas, focales o jacksonianas. La hidrocefalia se debe a que los cisticercos obstruyen el paso de líquido cefalorraquídeo y a la inflamación que provocan o a la obstrucción del flujo del líquido secundaria a aracnoiditis. Con frecuencia aparecen signos de aumento de la presión intracraneal: cefalea, náusea, vómito, alteraciones de la vista, inestabilidad, ataxia y confusión. Los pacientes con hidrocefalia pueden presentar papiledema o experimentar alteraciones



**Figura 220-1** La neurocisticercosis es causada por *Taenia solium*. La infección del sistema nervioso se clasifica de acuerdo con la ubicación y la viabilidad de los parásitos. Cuando se localizan en los ventrículos cerebrales suelen causar hidrocefalia obstructiva. **Izquierda:** resonancia magnética en la que se identifica un cisticerco en el ventrículo lateral que está provocando hidrocefalia. La **flecha** señala el escólex dentro del quiste del parásito. **Centro:** CT donde se observa un cisticerco en el parénquima, con mayor contraste de la pared quística y un escólex interno (**flecha**). **Derecha:** cisticercos múltiples con lesiones calcificadas de una infección anterior (**puntas de flechas**), cisticercos viables en las cisternas basales (**flecha blanca**) y un gran cisticerco en degeneración en la cisura de Silvio (**flecha negra**). (Modificada con autorización de JC Bandres et al: *Clin Infec Dis* 15:799, 1992. © The University of Chicago Press.)

del estado mental. Cuando los cisticercos se desarrollan en la base del encéfalo o en el espacio subaracnoideo, producen meningitis o aracnoiditis crónica, hidrocefalia comunicante o apoplejías.

## Diagnóstico

El diagnóstico de la infección intestinal por *T. solium* se establece por la detección de huevos o proglótidos, al igual que se describió para *T. saginata*. En la actualidad, los métodos más sensibles, entre los que se encuentran el enzoinmunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) de captura de antígenos, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) y la serología de los antígenos específicos para la fase de tenia, sólo pueden utilizarse en técnicas de investigación. En la cisticercosis el diagnóstico puede ser más difícil. Una conferencia de consenso propuso criterios absolutos, principales, secundarios y epidemiológicos para establecer el diagnóstico (cuadro 220-1). La certeza en el diagnóstico sólo será posible si se demuestra en forma definitiva la presencia del parásito (criterio absoluto), lo que se puede hacer por medio de observación histológica en el tejido extirpado, visualizándolo en el ojo por medio de exploración del fondo de ojo (el parásito se puede encontrar en la cámara anterior, el vítreo o los espacios subretinianos) o en estudios de neuroimagen que revelen lesiones quísticas que contengan algún escólex. Con el mejoramiento de la resolución de los estudios de neuroimagen, ahora puede

identificarse el escólex en muchos casos. En otras situaciones, se establece un diagnóstico clínico basado en la combinación de la sintomatología, los estudios radiográficos, las pruebas serológicas y los antecedentes de exposición.

Los hallazgos en las neuroimágenes compatibles con cisticercosis constituyen el primer criterio diagnóstico principal. Consisten en lesiones quísticas, con o sin potenciación (p. ej., potenciación en anillo); una o varias calcificaciones (que pueden también mostrar potenciación); o lesiones focales con potenciación. Los cisticercos del parénquima cerebral miden de 5 a 20 mm de diámetro y tienen forma redondeada. Las lesiones quísticas del espacio subaracnoideo o de las fisuras alcanzan hasta 6 cm de diámetro y pueden ser lobuladas. Las paredes de los cisticercos del espacio subaracnoideo o de los ventrículos pueden ser muy finas y a menudo la densidad de su contenido líquido es igual a la del LCR. Por tanto, los únicos hallazgos identificables en la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) en la neurocisticercosis son hidrocefalia obstructiva o mayor contraste de las meninges basales. Un neurorradiólogo experto distingue los cisticercos en los ventrículos o en el espacio subaracnoideo en las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) o en la tomografía computarizada con contraste intraventricular. La tomografía es más sensible que la MRI para la identificación de las lesiones calcificadas, mientras que la resonancia es más sensible para identificar lesiones quísticas y escólex con potenciación.

El segundo criterio diagnóstico principal es la detección de anticuerpos específicos contra los cisticercos. Aunque las tasas de resultados positivos y negativos falsos de la mayor parte de los análisis que utilizan antígenos no fraccionados son altas, el problema se puede solucionar si se utiliza la inmunotransferencia, que es más específica. La especificidad de un análisis de inmunotransferencia que emplee glucoproteínas purificadas con lectina de lenteja es >99% y su sensibilidad es alta. Sin embargo, los pacientes con una sola lesión intracraneal o con calcificaciones pueden ser seronegativos. Con esta prueba, la sensibilidad diagnóstica es mayor en las muestras de suero que en las de LCR. Todos los antígenos diagnósticos han sido clonados, y se están desarrollando estudios en los que se utilizan antígenos recombinantes. Los análisis de detección de antígenos que utilizan anticuerpos monoclonales para detectar antígenos del parásito en sangre o el LCR pueden facilitar el diagnóstico y el seguimiento del paciente. Sin embargo, no se ha generalizado el uso de estos estudios en la actualidad.

Diversos estudios han demostrado que los criterios clínicos ayudan al diagnóstico en casos seleccionados. En los pacientes de áreas endémicas con una sola lesión potenciada y convulsiones, exploración física normal y ausencia de síntomas generales (es decir, sin fiebre, adenopatías, ni alteraciones en la radiografía de tórax), se observó que las lesiones redondeadas de 5 a 20 mm de diámetro sin desviación de la línea media que aparecían en la CT casi siempre estaban causadas por neurocisticercosis. Por último, la resolución de las lesiones, ya sea de manera espontánea o después de tratamiento con albendazol como fármaco único, apoya el diagnóstico de neurocisticercosis.

Los criterios diagnósticos menores incluyen signos en las neuroimágenes sugerentes de cisticercosis (aunque menos característicos), manifestaciones clínicas compatibles con neurocisticercosis (p. ej., convulsiones, hidrocefalia o alteraciones del estado mental), pruebas de cisticercosis fuera del sistema nervioso central (SNC) (como calcificaciones en forma de puro en los tejidos blandos) o anticuerpos en el LCR detectados por ELISA. Los criterios epidemiológicos incluyen exposición a un portador de tenia o miembros de la familia infectados con *T. solium*, residencia actual o anterior en áreas endémicas y viajes frecuentes a estas regiones.

El diagnóstico se confirma cuando el paciente tiene un solo criterio absoluto o una combinación de dos criterios principales, uno menor y uno epidemiológico (cuadro 220-1). El diagnóstico de probabilidad se apoya en la presencia de: 1) un criterio mayor y dos menores; 2) un criterio mayor más uno menor aunado a un criterio epidemiológico, o 3) tres criterios menores más uno epidemiológico. En la neurocisticercosis el LCR suele estar alterado, pero las anomalías no son patognomónicas. Se puede observar pleocitosis con predominio de linfocitos, neutrófilos o eosinófilos. A veces aumenta la concentración de proteínas en el LCR, y la glucosa está dentro de los límites normales o, con menor frecuencia, reducida.

**CUADRO 220-1** Criterios diagnósticos propuestos para la cisticercosis en seres humanos<sup>a</sup>

1. Criterios absolutos
a. Demostración de los cisticercos por estudio histológico o microscópico del material de biopsia
b. Visualización del parásito en el fondo de ojo
c. Demostración neurorradiográfica de las lesiones quísticas que contienen un escólex característico
2. Criterios mayores
a. Lesiones neurorradiográficas que sugieren neurocisticercosis
b. Demostración de anticuerpos contra cisticercos en el suero por el método de enzoinmunoanálisis
c. Resolución espontánea de las lesiones quísticas intracraneales o después de tratamiento con albendazol o prazicuantel solo
3. Criterios menores
a. Lesiones compatibles con neurocisticercosis detectada por estudios de neuroimágenes
b. Manifestaciones clínicas que sugieren neurocisticercosis
c. Demostración de anticuerpos contra cisticercos o de antígeno de los parásitos por medio de ELISA en LCR
d. Signos de cisticercosis fuera del SNC (como las calcificaciones en forma de habano en partes blandas)
4. Criterios epidemiológicos
a. Residir en un área en la cual la cisticercosis es endémica
b. Viajes frecuentes a zonas en las cuales es endémica la cisticercosis
c. Contacto en el núcleo familiar con un individuo infectado de <i>Taenia solium</i>

<sup>a</sup> El diagnóstico se confirma ya sea con un criterio absoluto o la combinación de dos criterios mayores, un criterio menor y un criterio epidemiológico. El diagnóstico probable se sustenta en el cumplimiento de: 1) un criterio mayor más dos criterios menores; 2) un criterio mayor más un criterio menor y un criterio epidemiológico, o 3) tres criterios menores más un criterio epidemiológico.

**Abreviatura:** ELISA, enzoinmunoanálisis de adsorción.

**Fuente:** Modificado de Del Brutto et al., 2001.

## TRATAMIENTO Teniosis solium y cisticercosis

La infección intestinal por *T. solium* se trata con una sola dosis de praziquantel (10 mg/kg). Conviene señalar, sin embargo, que en los pacientes que sufren cisticercosis críptica concomitante no diagnosticada, este fármaco puede provocar una respuesta inflamatoria del SNC. La niclosamida (2 g) también es eficaz, pero no se dispone de ella en forma generalizada.

El tratamiento inicial de la neurocisticercosis se debe dirigir al tratamiento de los síntomas como convulsiones o hidrocefalia. Las convulsiones por lo general se pueden controlar con tratamiento antiepiléptico. Si las lesiones parenquimatosas se resuelven sin el desarrollo de calcificaciones y si el paciente permanece sin convulsiones, el tratamiento antiepiléptico se puede interrumpir después de uno o dos años. Los estudios clínicos con grupo testigo con placebo están empezando a aclarar las ventajas clínicas de los fármacos antiparasitarios para la neurocisticercosis del parénquima cerebral. En la mayor parte de los estudios se han observado tendencias más rápidas a la resolución de las anomalías neurológicas. Los beneficios clínicos son menos espectaculares y pueden consistir sobre todo en acortamiento del período durante el cual surgen las convulsiones recurrentes y disminución del número de pacientes que tienen muchas convulsiones recurrentes. Para el tratamiento de individuos con cisticercos en el parénquima cerebral, la mayoría de los autores recomiendan el uso de fármacos antiparasitarios, lo que incluye albendazol (15 mg/kg/día por ocho a 28 días) o praziquantel (50 a 100 mg/kg/día en tres dosis divididas por 15 a 30 días). A menudo se necesitan ciclos más largos en pacientes con cisticercos subaracnoideos múltiples. Ambos fármacos pueden incrementar la respuesta inflamatoria alrededor del parásito muerto, lo que incrementaría las convulsiones o la hidrocefalia. Así, los pacientes que reciben estos fármacos deben ser sometidos a vigilancia cuidadosa con el empleo de glucocorticoides en dosis altas durante el tratamiento. Como estos fármacos inducen el metabolismo de primer paso del praziquantel y pueden amortiguar su efecto antiparasitario, se debe administrar cimetidina al mismo tiempo para inhibir el metabolismo del praziquantel. Los estudios piloto sugieren que los dos medicamentos combinados pueden ser más eficaces que cuando se administran solos.

Para pacientes con hidrocefalia, la piedra angular del tratamiento es la reducción urgente de la presión intracraneal. En la hidrocefalia obstructiva es preferible extraer todos los cisticercos por cirugía endoscópica. Sin embargo, esta cirugía no siempre es posible. Otra alternativa es realizar primero una derivación ventriculoperitoneal. Las derivaciones por lo general fallan, pero se han obtenido índices más bajos de falla con administración de fármacos antiparasitarios y glucocorticoides. Es poco frecuente que en la actualidad se necesite la craneotomía abierta para extraer los cisticercos. Los pacientes con quistes subaracnoideos o cisticercos gigantes deben recibir glucocorticoides para reducir la aracnoiditis y la vasculitis que los acompañan. Cuando hay hidrocefalia, la mayoría de los especialistas recomienda tratamientos largos con antiparasitarios y cirugía.

Puede utilizarse el metotrexato como fármaco que ahorre el uso de esteroides en pacientes que necesitan tratamiento prolongado. En pacientes con edema cerebral difuso e hipertensión intracraneal por lesiones inflamatorias múltiples, la base del tratamiento son los glucocorticoides; los antiparasitarios están contraindicados. En individuos con lesiones oculares y de la médula espinal, la inflamación inducida por los fármacos puede causar daño irreversible. La mayoría de los pacientes debe someterse a tratamiento quirúrgico, aunque se han publicado algunos casos que curaron con tratamiento farmacológico.

### Profilaxis

Las medidas para la prevención de la infección intestinal por *T. solium* consisten en aplicar al consumo de la carne de cerdo las mismas precauciones descritas antes para la carne de res a fin de evitar la infección por *T. saginata*. La prevención de la cisticercosis implica reducir la posibilidad de ingerir huevos procedentes de las heces por medio de una buena higiene personal, la eliminación eficaz de las excretas y el tratamiento y

prevención de las infecciones intestinales humanas. Se ha administrado tratamiento masivo a poblaciones humanas y porcinas en un esfuerzo para erradicar la enfermedad. Por último, las vacunas para prevenir la cisticercosis porcina mostraron ser promisorias en los estudios, y en la actualidad se encuentran en desarrollo.

## EQUINOCOCOSIS



La equinococosis es una infección del ser humano causada por las larvas de *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis* o *Echinococcus vogeli*. El complejo de parásitos de *E. granulosus*, que genera lesiones quísticas uniloculares y tiene prevalencia más alta en las regiones donde el ganado se cría con perros, produce enfermedad con quistes hidatídicos. Los datos moleculares sugieren que las cepas de *E. granulosus* tal vez pertenezcan a más de una especie; de manera específica, las cepas de ovejas, vacas, cerdos, caballos y camellos quizá representen especies distintas. Estos parásitos se encuentran en todos los continentes, con áreas de gran prevalencia en China, Asia central, Medio Oriente y región del Mediterráneo, África oriental y partes de Sudamérica. *E. multilocularis* produce lesiones alveolares multiloculares localmente invasoras y reside en las regiones alpinas, subárticas o árticas, incluidos Canadá, Estados Unidos y norte y centro de Europa; China y Asia central. *E. vogeli* produce una enfermedad hidatídica poliquística y sólo se encuentra en América Central y del Sur.

Al igual que otros cestodos, las especies de equinococos poseen hospedadores intermediarios y definitivos. Los hospedadores definitivos son los perros, que expulsan los huevos con las heces. Después de la ingestión de huevecillos se desarrollan los quistes en el hospedador intermedio, como ovejas, ganado, seres humanos, cabras, camellos y caballos para el complejo de *E. granulosus*, y en ratones y otros roedores para *E. multilocularis*. Cuando un perro (*E. granulosus*) o zorro (*E. multilocularis*) ingieren carne de res o de cordero que contiene quistes, se completa el ciclo vital.

### Etiología

El gusano *E. granulosus* adulto es pequeño (5 mm de longitud), habita durante cinco a 20 meses en el yeyuno de los perros y sólo posee tres proglótides, una inmadura, una madura y otra grávida. El segmento grávido se escinde para liberar huevos con una morfología similar a la de los huevos de *Taenia* y tienen una consistencia muy dura. Cuando el ser humano ingiere los huevos, los embriones salen de ellos, atraviesan la mucosa intestinal, pasan a la circulación portal y son transportados a diversos órganos, casi siempre el hígado y los pulmones. Las larvas se desarrollan formando quistes hidatídicos uniloculares llenos de líquido, constituidos por una membrana externa y una capa germinativa interna. Los quistes hijos se forman a partir de la superficie interna de la capa germinativa, al igual que las estructuras quísticas germinativas denominadas *cápsulas anidadas*. Dentro de estas cápsulas anidadas se encuentra un gran número de nuevas larvas, denominadas *protoescólicas*. Los quistes se expanden con lentitud a lo largo de los años.

El ciclo vital de *E. multilocularis* es similar con excepción de los caninos silvestres, como los zorros, los cuales actúan como hospedadores definitivos y los roedores pequeños actúan como hospedadores intermedios. Sin embargo, su forma larvaria es muy diferente porque permanece en la fase proliferativa, el parásito siempre es multilocular y las vesículas sin cápsula anidada o protoescólicas invaden en forma progresiva los tejidos del hospedador por extensión periférica de procesos de la capa germinal.

### Manifestaciones clínicas

Los quistes de equinococos, de crecimiento lento, suelen permanecer asintomáticos hasta que su tamaño o el efecto de expansión en el órgano afectado originan síntomas. Las localizaciones más frecuentes de estos quistes son el hígado y los pulmones. En 66% de las infecciones por *E. granulosus* y en casi todas las causadas por *E. multilocularis* hay afectación hepática. Puesto que pasan años antes de que los quistes crezcan lo suficiente como para provocar síntomas, es posible que se descubran de manera accidental en radiografías o ecografías.

Los pacientes con equinococosis hepática sintomática presentan casi siempre dolor abdominal o una tumoración palpable en el cuadrante superior derecho. La compresión de un conducto biliar o la fuga de



líquido del quiste al árbol biliar pueden simular una colelitiasis recidivante, y la obstrucción biliar causa ictericia. La rotura o la fuga episódica de un quiste hidatídico pueden producir fiebre, prurito, urticaria, eosinofilia o anafilaxis. Los quistes hidatídicos pulmonares se pueden romper hacia el árbol bronquial o hacia la cavidad peritoneal y causar tos, dolor torácico o hemoptisis. La rotura de un quiste hidatídico, ya sea espontánea o en la cirugía, puede dar lugar a la diseminación multifocal de los protoescolices, los cuales suelen formar más quistes. Otras manifestaciones se deben a la afectación ósea (invasión de la cavidad medular con lenta erosión ósea que produce fracturas patológicas), del SNC (lesiones expansivas), del corazón (defectos de conducción, pericarditis) y de la pelvis (tumoración pélvica).

La manifestación característica de las formas larvianas de *E. multilocularis* es un tumor hepático de lento crecimiento, con destrucción progresiva del hígado y extensión a estructuras vitales. Los pacientes por lo general refieren dolor en ambos cuadrantes y en el epigastrio. Puede haber hepatomegalia e ictericia obstructiva. Las lesiones pueden infiltrar órganos adyacentes (diafragma, riñones o pulmones) o enviar metástasis al bazo, los pulmones o el encéfalo.

### Diagnóstico

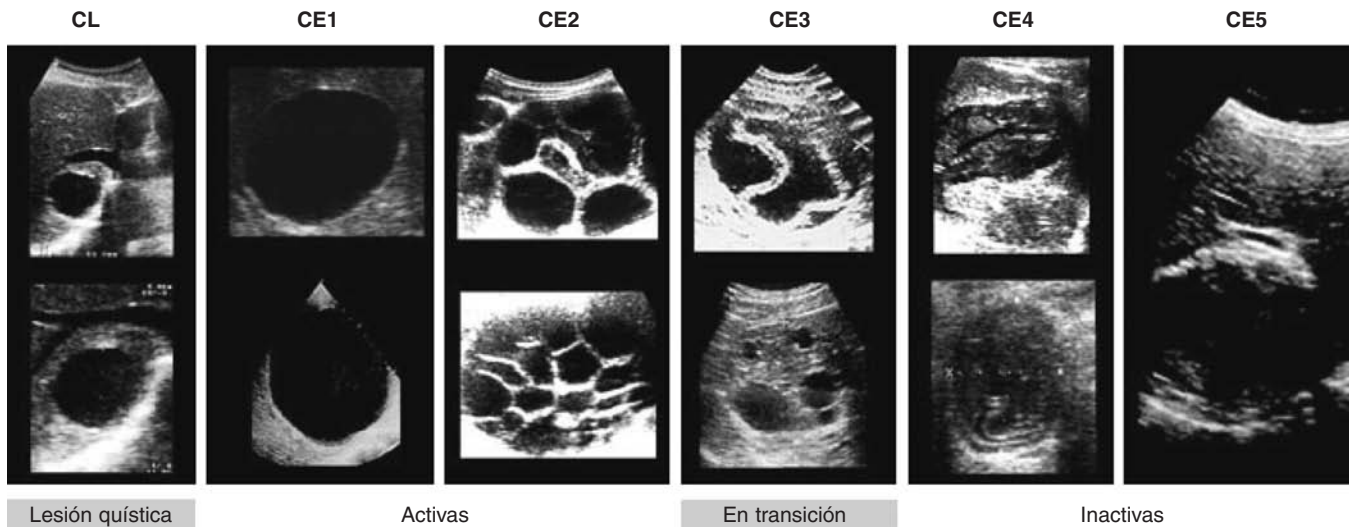
Los estudios radiográficos y de imágenes son importantes para identificar y valorar los quistes equinocócicos. Las radiografías simples permitirán definir los quistes pulmonares de *E. granulosus*, en general como tumoraciones irregulares redondeadas de densidad uniforme, pero se pueden pasar por alto en otros órganos, a menos que exista calcificación de la pared (como ocurre en el hígado). La MRI, la CT y la ecografía revelan quistes bien definidos con paredes gruesas o finas. Cuando los quistes más antiguos contienen una capa de arena hidatídica que tiene abundantes protoescolices acumulados, estos métodos de imagen permiten detectar esta capa de líquido con una densidad diferente. Sin embargo, el hallazgo más específico, cuando se encuentra, es la presencia de los quistes hijos dentro del quiste mayor. Este hallazgo, al igual que la cáscara de huevo o calcificación mural en la CT, sugiere una infección por *E. granulosus* y ayuda a diferenciar el quiste de los carcinomas, los abscesos hepáticos bacterianos o amebianos y de los hemangiomas. Por el contrario, la ecografía y la CT de los quistes hidatídicos alveolares revelan tumoraciones sólidas indiferenciadas con necrosis central y calcificaciones en forma de placas.

El diagnóstico específico de *E. granulosus* se realiza por medio del examen de los líquidos aspirados en busca de protoescolices o ganchos; sin embargo, la aspiración diagnóstica no se recomienda como método convencional por el riesgo de extravasación de líquido con la consiguiente diseminación de la infección o la aparición de reacciones anafilácticas. Los análisis serológicos pueden ser útiles, aunque un resultado negativo no excluye el diagnóstico de equinocosis. Los quistes hepáticos provocan respuestas de anticuerpos en alrededor del 90% de los casos, mientras que 50% de los pacientes con quistes pulmonares son seronegativos. El análisis de inmunotransferencia permite detectar el anticuerpo específico frente a los antígenos equinocócicos con el mayor grado de especificidad.

### TRATAMIENTO Equinocosis

El tratamiento de la equinocosis quística depende del tamaño y localización de los quistes, así como de sus manifestaciones y de la salud general del paciente. La cirugía ha sido el principal método para el tratamiento definitivo. En la actualidad, se recomienda estadificar mediante ecografía la infestación por *E. granulosus* (fig. 220-2). Las lesiones pequeñas en estadios C1, CE1 y CE3 pueden responder a quimioterapia con albendazol. Para las lesiones en estadio CE1 y las no complicadas en estadio CE3, ahora se recomienda un procedimiento llamado aspiración percutánea con infusión de escolicidas y reaspiración (*percutaneous aspiration, infusion of scolicedal agents, and reaspiration*, PAIR), en lugar de la cirugía. La PAIR está contraindicada en quistes de localización superficial (por el riesgo de rotura), quistes con múltiples subdivisiones internas tabicadas (estructura en panal de abeja) y quistes que se comunican con el árbol biliar. Por lo menos cuatro días antes del procedimiento se debe iniciar un tratamiento profiláctico de peritonitis secundaria por derrame inadvertido del líquido, con albendazol (15 mg/kg/día dividido en dos dosis). La profilaxis se continúa por un tiempo mínimo de cuatro semanas. La aspiración guiada por ecografía o CT permite confirmar el diagnóstico al demostrar la presencia de protoescolices en el líquido de aspiración. Después de la aspiración se inyecta medio de contraste para descartar comunicaciones ocultas

#### Equinocosis quística



**Figura 220-2** El tratamiento de la enfermedad hidatídica quística causada por *Echinococcus granulosus* se basa en la viabilidad del parásito, la cual se valora por su apariencia en las imágenes radiográficas. Por su aspecto en la ecografía, las lesiones se clasifican como activas, en transición o inactivas. Los *quistes activos* incluyen los tipos CL (lesión quística [*cystic lesion*] y sin pared quística visible); CE1 (con pared quística visible y ecos internos [signo de copos de nieve]) y CE2 (con pared

quística visible y tabiques internos). Los *quistes en transición* (CE3) pueden tener membranas laminares desprendidas o presentar colapso parcial. Los *quistes inactivos* incluyen los tipos CE4 (tumoración no homogénea) y CE5 (quiste con pared calcificada gruesa). [Adaptada de RL Guerrant et al (eds): *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice*, 2nd ed, p 1312. © 2005, con autorización de Elsevier Science.]

dentro de las vías biliares. También puede buscarse bilis en el líquido aspirado por medio de tira reactiva. Si no se encuentra bilis y no hay comunicación, se procede a aspirar el medio de contraste y a inyectar el escolicida (por lo general, alcohol o solución salina hipertónica). Con esta estrategia, aplicada por un médico con experiencia, se obtienen tasas de curación y recaída similares a las de la cirugía, con menos morbilidad perioperatoria y una hospitalización más corta. En manos experimentadas, algunas lesiones CE2 pueden manejarse mediante aspiración con trócar. Es posible que sea necesario puncionar por separado los quistes secundarios dentro del quiste primario, y a veces se necesita drenaje con catéter.

La cirugía sigue siendo el tratamiento de elección en los casos complicados (p. ej., cuando los quistes se comunican con las vías biliares) o cuando las lesiones se localizan en zonas inaccesibles a la PAIR. Para *E. granulosus* se prefiere utilizar pericistectomía, con extirpación del quiste entero y del tejido fibroso que lo rodea. Los riesgos del derrame de líquido durante la cirugía o la PAIR consisten en choque anafiláctico y diseminación de protoescolicidos infecciosos. Esta última complicación se puede reducir al mínimo si se tiene mucho cuidado en evitar el derrame del quiste y se empanan los campos en solución salina hipertónica. La infusión de fármacos escolicidas ya no se recomienda debido a problemas de hipernatremia, intoxicación o colangitis esclerosante. En las infecciones por *E. granulosus*, también se debe administrar albendazol, que tiene actividad contra el equinococo; es necesario iniciarlo días antes de la cirugía y continuarlo durante varias semanas. El praziquantel (50 mg/kg/día por dos semanas) puede acelerar la muerte de los protoescolicidos. El tratamiento farmacológico con albendazol, sin cirugía o aspiración, durante 12 semanas a seis meses cura cerca del 30% de los casos y logra la mejoría de otro 50% de los enfermos. En muchos casos de fracaso terapéutico, las infecciones por *E. granulosus* se tratan después con éxito con PAIR o un régimen farmacológico adicional. La mejor manera de valorar la respuesta al tratamiento es por medio de estudios de imágenes seriados, poniendo atención al tamaño y la consistencia del quiste. Algunos quistes podrían no mostrar resolución radiográfica completa aunque no haya protoescolicidos viables. Algunos de estos quistes con resolución radiográfica parcial (p. ej., CE4 o CE5) se pueden tratar con observación como única medida.

La resección quirúrgica sigue siendo el tratamiento de elección de las infestaciones por *E. multilocularis*. La extirpación completa del parásito ofrece la mejor oportunidad de curación. Se recomienda tomar albendazol de manera continua por lo menos durante dos años después de la cirugía curativa. La tomografía por emisión de positrones sirve para dar seguimiento a la actividad de la enfermedad. La mayor parte de las veces se detectan en un estadio en el cual no es posible la resección completa; en estos casos, el albendazol se debe tomar por tiempo indefinido, bajo vigilancia cuidadosa. En algunos casos se han realizado trasplantes de hígado debido al tamaño de la resección que se necesita. Sin embargo, la inmunodepresión continua favorece la proliferación de las larvas de *E. multilocularis* y la reinfección del trasplante. Por lo tanto, es necesario el tratamiento con albendazol por tiempo indefinido.

### Profilaxis

En las zonas endémicas, la equinococosis se puede prevenir si se administra praziquantel a los perros infectados y se impide el acceso de éstos a los mataderos y a despojos de animales infectados o se vacuna a las ovejas. La reducción del número de perros vagabundos ayuda a disminuir la prevalencia de infección en seres humanos.

### ■ HIMENOLEPIASIS NANA



La infección por *Hymenolepis nana*, la tenia enana, es la más frecuente de todas las infecciones por cestodos. *H. nana* es endémica en los climas templados y tropicales de todo el mundo. La infección se disemina por contaminación fecal u oral y es frecuente en los niños que viven en instituciones cerradas.

### Etiología y patogenia

*H. nana* es el único cestodo del ser humano que no necesita un hospedador intermediario. Tanto la fase de larva como la de gusano adulto tienen lugar en el mismo hospedador. El parásito adulto de la tenia más pequeña que parasita al ser humano mide alrededor de 2 cm de longitud y se aloja en la porción proximal del íleon. Las proglótides, bastante pequeñas y que rara vez se observan en las heces, liberan huevecillos esféricos de 30 a 44 µm de diámetro, cada uno de ellos con una oncosfera provista de seis ganchos. Los huevos son infecciosos desde el primer momento, pero son incapaces de sobrevivir en el ambiente externo durante >10 días. Cuando un nuevo hospedador ingiere el huevo, la oncosfera se libera y penetra en las vellosidades intestinales, convirtiéndose en larva cisticercoide. Las larvas emigran de regreso hasta la luz intestinal, se fijan a la mucosa y maduran durante 10 a 12 días hasta transformarse en gusanos adultos. Los huevos también se pueden fijar antes de pasar a las heces y originar una autoinfección interna con aumento del número de gusanos intestinales. Aunque la vida de *H. nana* adulta dura de cuatro a 10 semanas, el ciclo de autoinfección perpetúa la parasitación.

### Manifestaciones clínicas

La infección por *H. nana* suele ser asintomática, incluso aunque el número de gusanos intestinales sea muy abundante. Cuando la infección es intensa, aparecen anorexia, dolor abdominal y diarrea.

### Diagnóstico

La infección se diagnostica por el hallazgo de huevecillos en las heces.

## TRATAMIENTO Himenolepiasis nana

El tratamiento más adecuado es el praziquantel (25 mg/kg una sola vez), que actúa tanto contra los gusanos adultos como contra los cisticercoides de las vellosidades intestinales. Como alternativa se puede emplear nitazoxanida (500 mg dos veces al día por tres días).

### Profilaxis

Una buena higiene personal y el mejoramiento de las instalaciones sanitarias permiten erradicar la enfermedad. Las epidemias se han controlado por medio de la quimioterapia indiscriminada y mejorando las medidas de higiene.

### ■ HIMENOLEPIASIS DIMINUTA

*Hymenolepis diminuta*, un cestodo de los roedores, en ocasiones infecta a los niños pequeños, quienes ingieren las larvas cuando comen cereales crudos contaminados por pulgas u otros insectos en los que se encuentran las larvas. La infección suele ser asintomática y se diagnostica por medio de la detección de huevecillos en las heces. En la mayoría de los casos el tratamiento con praziquantel logra la curación.

### ■ DIFILOBOTRIASIS



*Dipyllobothrium latum* y otras especies de *Dipyllobothrium* se encuentran en lagos, ríos y deltas del hemisferio norte, África central y Sudamérica.

### Etiología y patogenia

El gusano adulto, la tenia más larga existente (hasta 25 m), se adhiere a la mucosa del íleon y, en ocasiones, del yeyuno por medio de sus ventosas localizadas en su escólex alargado. El gusano adulto posee de 3 000 a 4 000 proglótides, que liberan alrededor de un millón de huevecillos al día por las heces; éstos alcanzan el agua, se abren y liberan un embrión que nada libremente y que puede ser ingerido por pequeños crustáceos de agua dulce (especies *Cyclops* o *Diaptomus*). Cuando un crustáceo infectado que contiene un procercoide desarrollado es ingerido por un

pez, la larva emigra hasta el tejido muscular de éste y crece hasta convertirse en pleroceroide o larva espargano. El ser humano contrae la infección cuando ingiere pescado crudo infectado. Después de tres a cinco semanas, la tenia madura y se transforma en gusano adulto en el intestino humano.

### Manifestaciones clínicas

La mayor parte de las infecciones por *D. latum* son asintomáticas, aunque pueden provocar molestias abdominales transitorias, diarrea, vómito, debilidad y pérdida de peso. En ocasiones, la infección produce dolor abdominal agudo y obstrucción intestinal; en casos excepcionales, las proglótides migratorias pueden ocasionar colangitis o colecistitis. Debido a que las tenias absorben grandes cantidades de vitamina B<sub>12</sub> e interfieren en su absorción ileal, puede haber deficiencia de la misma, aunque este efecto sólo se ha observado en los países escandinavos, donde hasta 2% de los pacientes infectados, sobre todo ancianos, presenta anemia megaloblástica que simula una anemia perniciosa y puede tener secuelas neurológicas por la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>.

### Diagnóstico

El diagnóstico se establece fácilmente con el hallazgo de los huevecillos característicos en las heces. Los huevos poseen una sola cáscara con un opérculo en un extremo y una protuberancia en el otro. A veces se detecta eosinofilia leve o moderada.

### TRATAMIENTO Difilobotriasis

El praziquantel (5 a 10 mg/kg, una sola dosis) es muy eficaz. Si existe deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, se administrará esta vitamina por vía parenteral.

### Profilaxis

La infección se previene si se calienta el pescado a 54°C por 5 min o se congela a -18°C por 24 h. La preparación del pescado en salmuera con una concentración alta de sal durante largos periodos destruye los huevecillos.

### ■ DIPILIDIOSIS

*Dipylidium caninum*, una tenia frecuente en perros y gatos, puede infectar de manera accidental al ser humano. Los animales, y en ocasiones el ser humano, se infectan al ingerir pulgas que albergan los cisticercoides. Los niños tienen más probabilidad de infectarse que los adultos. Casi todas las infecciones son asintomáticas, aunque pueden causar dolor abdominal, diarrea, prurito anal, urticaria y eosinofilia. El diagnóstico se establece por medio del hallazgo de proglótides en las heces. Al igual que en la infección por *D. latum*, el tratamiento consiste en la administración de praziquantel. Para la prevención es necesario el tratamiento antihelmíntico y el control de las pulgas de los perros y los gatos domésticos.

### ■ ESPARGANOSIS

El ser humano se puede infectar con la larva espargano, o pleroceroide, de una tenia difilobotroide del género *Spirometra*. La infección se adquiere por el consumo de agua que contenga *Cyclops* infectados, por la ingestión de serpientes, pájaros o mamíferos infectados o por la aplicación de carne infectada como cataplasmas. El gusano emigra con lentitud por los tejidos y la enfermedad se suele presentar como una tumefacción subcutánea. En ocasiones se afectan los tejidos periorbitarios y la esparganosis ocular puede destruir el ojo. El tratamiento de la esparganosis localizada se realiza por medio de la extirpación quirúrgica.

### ■ CENUROSIS

Esta rara infección del ser humano debida a la larva (cenuro) de la tenia canina *Taenia multiceps* o *Taenia serialis* origina una lesión quística expansiva. Al igual que en la cisticercosis, las localizaciones más frecuentes son el SNC y el tejido subcutáneo. Para establecer el diagnóstico y el tratamiento definitivos es necesaria la extirpación quirúrgica de la lesión. Los medicamentos suelen ser ineficaces.

### LECTURAS ADICIONALES

#### Artículos

- BRUNETTI E et al: Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop* 114:1, 2010
- CRAIG P, ITO A: Intestinal cestodes. *Curr Opin Infect Dis* 20:524, 2007
- DEL BRUTTO OH et al: Proposed diagnostic criteria for neurocysticercosis. *Neurology* 57:177, 2001
- et al: Meta-analysis: Cysticidal drugs for neurocysticercosis: Albendazole and praziquantel. *Ann Intern Med* 145:43, 2006
- GARCIA HH et al: A trial of antiparasitic treatment to reduce the rate of seizures due to cerebral cysticercosis. *N Engl J Med* 350:249, 2004
- NASH TE et al: Treatment of neurocysticercosis: Current status and future research needs. *Neurology* 67:1120, 2006
- RANGEL-CASTILLA L et al: Contemporary neurosurgical approaches to neurocysticercosis. *Am J Trop Med Hyg* 80:373, 2009
- SCHOLZ T et al: Update on the human broad tapeworm (genus *Diphyllobothrium*), including clinical relevance. *Clin Microbiol Rev* 22:146, 2009
- SERPA JA et al: Neurocysticercosis in Houston, Texas: An update. *Medicine (Baltimore)* 90:81, 2011
- WORLD HEALTH ORGANIZATION INFORMAL WORKING GROUP ON ECHINOCOCCOSIS: International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. *Acta Tropica* 85:253, 2003

#### Sitio WEB

CDC Division of Parasitic Diseases. [www.cdc.gov/ncidod/dpd/default.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/default.htm)

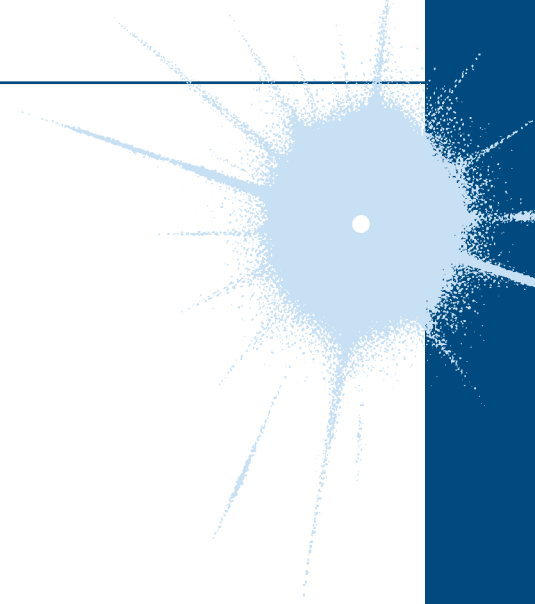




# PARTE 9

## Terrorismo y medicina clínica

<b>221</b>	Bioterrorismo microbiano . . . . .	1768
<b>222</b>	Terrorismo con productos químicos . . . . .	1779
<b>223</b>	Terrorismo por radiaciones. . . . .	1788



## CAPÍTULO 221

## Bioterrorismo microbiano

H. Clifford Lane  
Anthony S. Fauci

Las descripciones del empleo de patógenos microbianos como posibles armas de guerra o terrorismo datan de épocas antiguas. Entre las más citadas están la contaminación del suministro de agua 600 años a.C. con el hongo *Claviceps purpurea* (el cornezuelo del centeno) por parte de los asirios, el lanzamiento de cadáveres de víctimas de la peste en los muros de la ciudad de Kafia por los tártaros en 1346 y la propagación de la viruela a la población estadounidense nativa leal a Francia mediante sábanas contaminadas por los ingleses en 1767. A pesar de que en épocas de guerra se utilizaron armas químicas en fechas no muy lejanas (cap. 222), los hechos trágicos del 11 de septiembre de 2001, seguidos poco después por los envíos de esporas de carbunco a través del sistema postal de Estados Unidos, cambiaron radicalmente la opinión del público estadounidense respecto a la vulnerabilidad de la población a ataques bioterroristas con microorganismos, así como la seriedad y los intentos del gobierno federal para proteger a la ciudadanía contra nuevos ataques. La ciencia moderna ha elaborado métodos para la propagación deliberada o el agravamiento de enfermedades en formas que desconocían nuestros antepasados. La combinación de investigación de ciencias básicas, práctica médica adecuada y vigilancia constante es un factor necesario de defensa contra tales ataques.

Los efectos posibles de un ataque bioterrorista pueden ser enormes y originar no sólo la muerte sino complicaciones graves a miles de personas, aunque lo normal es que los actos de bioterrorismo tengan su impacto máximo en el miedo y el terror que generan. A diferencia de la guerra biológica, en que el objetivo fundamental es la destrucción del enemigo al infligirle el máximo número de bajas, una meta importante del bioterrorismo es destruir el espíritu de la sociedad, al infundirle miedo e incertidumbre.

El impacto biológico real de una sola acción podría ser pequeño, pero el grado de perturbación generado por la simple idea de que el ataque sea factible es enorme; ello se pudo advertir fácilmente por el efecto que tuvieron los envíos del material de carbunco a través del sistema postal estadounidense y la interrupción funcional de las actividades de la rama legislativa del gobierno después de ellos. Por tanto, el punto decisivo en la defensa contra estos ataques consiste en contar con un sistema de vigilancia sanitaria y de enseñanza de gran funcionalidad, para que se puedan identificar pronto estas situaciones y frenarlas eficazmente. Ello se complementa con la posibilidad de contar desde mucho antes con medidas adecuadas (p. ej., formas de diagnóstico, terapéutica y vacunas) como contrapartida al ataque bioterrorista.

En Estados Unidos, el *Working Group for Civilian Biodefense* ha elaborado una lista de las características que hacen que los agentes biológicos sean particularmente eficaces como armas destructivas (cuadro 221-1); entre estas características están su facilidad de propagación y transmisión y también la presencia de bases de datos adecuadas para que los recién llegados a este campo apliquen inmediatamente los buenos principios científicos contra las intenciones perversas de otros. Las sustancias bioterroristas pueden utilizarse en su forma natural o modificarse deliberadamente para ejercer un impacto máximo. Entre las estrategias para maximizar los efectos nocivos de estas sustancias, están las modificaciones genéticas de los microorganismos para generar resistencias a los antimicrobianos o su evasión del sistema inmunitario, la creación de aerosoles de partículas finas, el tratamiento químico para estabilizar y prolongar la infectividad y la alteración del alcance en el hospedador por medio de cambios en las proteínas de superficie. Algunas de las estrategias pertenecen a la categoría de la *adecuación bélica destructiva* (“armamentización”), término usado a menudo para describir las modificaciones de los microbios o toxinas de forma que se garan-

tice su efecto devastador una vez liberados. Por ejemplo, la adecuación destructiva del carbunco por los soviéticos incluyó la producción de enormes cantidades de esporas en una presentación que conservaba el estado de aerosol por largo tiempo; éstas tenían el diámetro suficiente para penetrar fácilmente en la porción baja de las vías respiratorias y así ser objeto de liberación masiva mediante bombas pequeñas ampliamente dispersas.

En Estados Unidos, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) han clasificado las posibles amenazas biológicas en tres categorías: A, B y C (cuadro 221-2). Los microorganismos de la categoría A son patógenos de prioridad máxima, porque imponen el mayor peligro a la seguridad nacional, ya que: 1) pueden ser diseminados o transmitidos fácilmente de una persona a otra; 2) causan elevadas tasas de mortalidad y son capaces de ejercer un enorme impacto en la salud pública; 3) pueden generar pánico y perturbaciones sociales en grandes masas, y 4) necesitan acciones especiales para preparar las medidas de salud pública. Los de la categoría B son patógenos que ocupan el segundo lugar de prioridad e incluyen los que pueden diseminarse con alguna facilidad, originan moderadas complicaciones con escasa mortalidad y necesitan una capacidad diagnóstica mucho más amplia y específica. Los agentes de la categoría C son los terceros en prioridad; incluyen patógenos que originan situaciones de urgencia, es decir, aquellos contra los cuales la población general no tiene inmunidad y que pueden ser “modificados” por ingeniería genética para su diseminación masiva en fecha futura, por su disponibilidad, fácil producción y diseminación, capacidad de originar altas cifras de morbilidad y mortalidad. Sin embargo, hay que destacar que estas designaciones son empíricas y con base en las circunstancias evolutivas como evaluaciones del peligro fundado en datos, es posible modificar la cuantificación de prioridades de cualquier microbio o toxina particular. La clasificación de los CDC también refleja en gran medida la gravedad de la enfermedad producida por un microorganismo particular y no su acceso por parte de terroristas potenciales.

## AGENTES DE LA CATEGORÍA A

## ■ CARBUNCO

Véase también el capítulo 138.

*Bacillus anthracis* como arma biológica

El carbunco puede ser la enfermedad prototípica del bioterrorismo. Rara vez se propaga de una persona a otra, pero posee otras de las características del arma biológica ideal que se señalan en el cuadro 221-1. Los científicos de los gobiernos de Estados Unidos y el Reino Unido han estudiado el bacilo del carbunco como arma biológica desde la Segunda

**CUADRO 221-1 Características básicas de los agentes biológicos utilizados como armas**

1. Tasas de morbilidad y mortalidad altas
2. Posibilidad de propagación de una persona a otra
3. Pequeña dosis infectante y capacidad infectante alta por aerosol
4. No poseer medios para un diagnóstico rápido
5. No contar en forma universal con una vacuna eficaz
6. Posibilidad de originar ansiedad
7. Capacidad de obtener el patógeno y facilidad de producción
8. Estabilidad en el ambiente
9. Base de datos de investigación y desarrollo previos
10. Posibilidad de servir como arma biológica

Fuente: Con autorización de L. Borio et al: *JAMA* 287:2391, 2002.



## CUADRO 221-2 Categorías de los agentes A, B y C según los CDC

### Categoría A

Botulismo (toxina de <i>Clostridium botulinum</i> )
Carbunco ( <i>Bacillus anthracis</i> )
Fiebres hemorrágicas virales
Peste ( <i>Yersinia pestis</i> )
Tularemia ( <i>Francisella tularensis</i> )
Arenavirus: Lassa, Nuevo Mundo (Machupo, Junin, Guanarito y Sabia)
Bunyaviridae: Crimea-Congo, valle del Rift
Filoviridae: Ébola, Marburgo
Viruela ( <i>Variola major</i> )

### Categoría B

Amenazas para la inocuidad de alimentos (como serían especies de <i>Salmonella</i> , <i>Escherichia coli</i> O157:H7, <i>Shigella</i> )
Amenazas para la pureza del agua (como serían <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Cryptosporidium parvum</i> )
Brucelosis (especies de <i>Brucella</i> )
Encefalitis viral [alfavirus (como las encefalitis equinas venezolana, del oriente y occidente de Estados Unidos)]
Enterotoxina B estafilocócica
Fiebre Q ( <i>Coxiella burnetii</i> )
Melioidosis ( <i>B. pseudomallei</i> )
Muermo ( <i>Burkholderia mallei</i> )
Psitacosis ( <i>Chlamydomydia psittaci</i> )
Toxina épsilon de <i>Clostridium perfringens</i>
Toxina de ricino <i>Ricinus communis</i> (semillas del ricino)
Tifo ( <i>Rickettsia prowazekii</i> )

### Categoría C

Nuevas amenazas en el renglón de enfermedades infecciosas como los virus Nipah, hanta, SARS, corona y de la influenza pandémica
---

**Abreviatura:** SARS, síndrome respiratorio agudo grave.

**Fuente:** Centers for Disease Control and Prevention y el National Institute of Allergy and Infectious Diseases.

Guerra Mundial. En 1969 se interrumpieron las actividades relativas a armas biológicas ofensivas, que incluían la investigación de microbios y toxinas con fines bélicos en Estados Unidos, a consecuencia de dos órdenes del entonces presidente Richard M. Nixon. En 1972, el *Biological and Toxin Weapons Convention Treaty* proscribió las investigaciones de este tipo en todo el mundo. La Unión Soviética violó directamente el tratado, por lo menos hasta que se desintegró políticamente como entidad federal a finales del decenio de 1980. En la actualidad se sospecha que varias naciones y grupos extremistas prosiguen investigando sobre el bacilo mencionado como agente de bioterrorismo. Ejemplo de ello sería la liberación de esporas del bacilo por el culto Aum Shinrikyo en Tokio, en 1993. Afortunadamente no hubo víctimas después de este episodio, por el uso inadvertido de una cepa no patógena de carbunco por parte de los terroristas.

La posible trascendencia que tienen las esporas de carbunco como arma biológica se demostró claramente en 1979, después de la dispersión accidental de esporas en la atmósfera desde una instalación para elaborar armas biológicas en Sverdlosk, Rusia. Se desconocen las cifras reales, pero se diagnosticaron con certeza un mínimo de 77 casos de

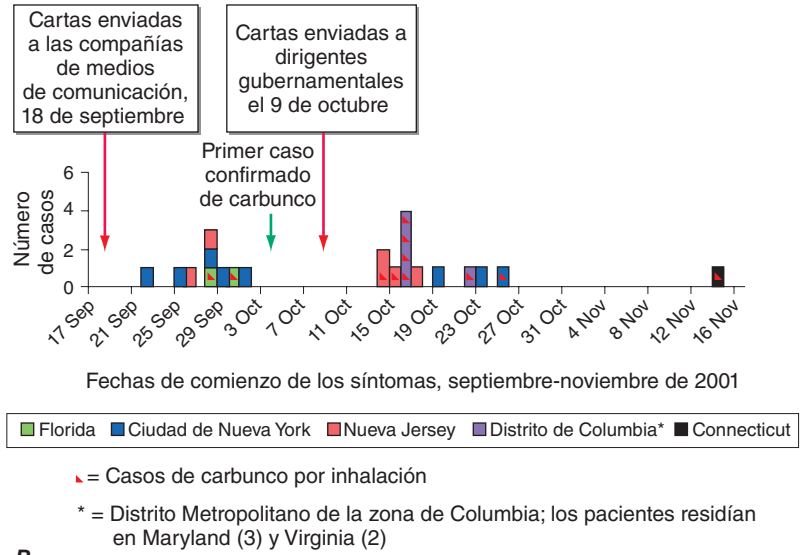
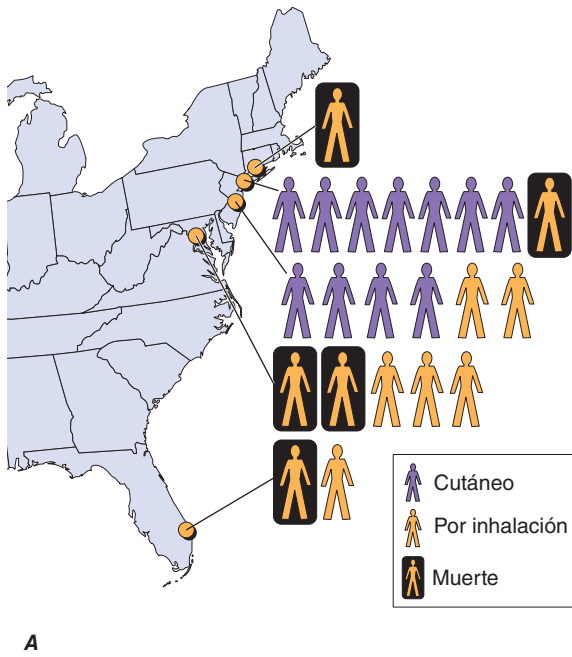
carbunco, y de ellos 66 fueron letales. Al parecer, las víctimas estuvieron expuestas en un área de 4 km a sotavento del edificio. También hubo casos de muerte por carbunco en el ganado, a unos 50 km de la instalación. Con base en los tipos de viento registrados, el intervalo entre la exposición probable y la aparición de enfermedad clínica varió de dos a 43 días. La mayor parte de los casos se localizaron en las primeras dos semanas. En condiciones normales, la muerte se produjo en el plazo de uno a cuatro días desde el comienzo de los síntomas. Es probable que la aplicación amplia de penicilina con fines profilácticos limitara el número total de casos. El periodo amplio que medió entre la exposición y la aparición de enfermedad en algunas personas reforzó los datos de los estudios realizados en primates, que sugieren que las esporas del carbunco pueden permanecer inactivas en las vías respiratorias durante cuatro a seis semanas, como mínimo, sin inducir una inmunorreacción. Este amplio periodo de latencia microbiológica después de la exposición constituye un enorme obstáculo para el tratamiento de las víctimas en ese lapso.

En el mes de septiembre del 2001 el público estadounidense quedó expuesto a esporas de carbunco como arma biológica que se distribuyó a través del servicio postal por un empleado del *United States Army Research Institute of Infectious Diseases* (USAMRIID) que tuvo acceso a tal material y que se suicidó antes de ser acusado de tal delito. En ese país, los CDC identificaron 22 casos de carbunco confirmados o sospechados como consecuencia del ataque; el grupo incluía 11 personas con carbuncosis pulmonar de las cuales cinco fallecieron, y 11 individuos con carbunco cutáneo (siete casos confirmados), que sobrevivieron (fig. 221-1). El ataque quedó confinado a personas que abrieron cartas contaminadas así como los trabajadores postales que intervinieron en las maniobras de envío. Los vehículos para tales ataques fueron cinco cartas, como mínimo, enviadas de Trenton, NJ. Según señalamientos, una de las cartas contenía 2 g de material equivalente de 1 000 millones a 1 billón de esporas de calidad bélica. Algunos estudios hechos en el decenio de 1950 en monos expuestos a esporas de carbunco en aerosol sugirieron que se necesitaban unas 10 000 de ellas para causar enfermedad letal en la mitad de los animales expuestos a tal dosis ( $LD_{50}$ , *lethal dose*); por ello, en situaciones óptimas, el contenido de una de las cartas del ataque tenía la capacidad teórica de causar enfermedad o muerte incluso a 50 millones de personas si se considera una  $LD_{50}$  de 10 000 esporas. En el ataque se utilizó la cepa Ames. A pesar de que se advirtió que tenía una lactamasa  $\beta$  inducible y expresaba constitutivamente una cefalosporinasa, fue susceptible a todos los antibióticos comunes contra *B. anthracis*.

### Aspectos microbiológicos y clínicos

El carbunco es causado por *B. anthracis*, un bacilo gramnegativo, no móvil y esporulado presente en la tierra y que causa predominantemente enfermedad en herbívoros como ganado vacuno, caprino y ovino. Las esporas pueden permanecer viables durante decenios y su estabilidad notable las vuelve un arma biológica ideal, por lo que puede constituir una tarea formidable su destrucción en actividades de descontaminación. En términos generales, la infección natural del ser humano es consecuencia del contacto con animales infectados por carbunco o sus productos como el pelo de cabra en fábricas de textiles o pieles utilizadas para hacer tambores. La  $LD_{50}$  de 10 000 esporas suele ser una cifra aceptada, pero se ha sugerido que incluso una a tres esporas pueden bastar en algunas situaciones para causar enfermedad. Es posible que se necesite tecnología avanzada para generar esporas del tamaño óptimo (1 a 5  $\mu$ m) que curse por los espacios alveolares como un arma biológica.

Las tres formas clínicas principales del carbunco son las de tipo gastrointestinal, cutáneo y por inhalación. El carbunco de tipo gastrointestinal es resultado típico de la ingestión de carne contaminada; el trastorno rara vez surge y pocas veces es consecuencia de un acto de bioterrorismo. La lesión del carbunco cutáneo comienza típicamente en forma de pápula poco después de la introducción de las esporas por alguna abertura en la piel; la pápula evoluciona hasta la etapa de vesícula indolora, seguida de la aparición de una escara necrótica negra (fig. 221-2). El nombre del microorganismo proviene del término griego para designar el carbón (*ántrax*). El carbunco cutáneo tenía una mortalidad de alrededor de 20% antes de que se contara con antibióticos. El carbunco por inhalación es la forma que a menudo origina la muerte en los ataques bioterroristas. Surge después de inhalar esporas, que se depositan en los

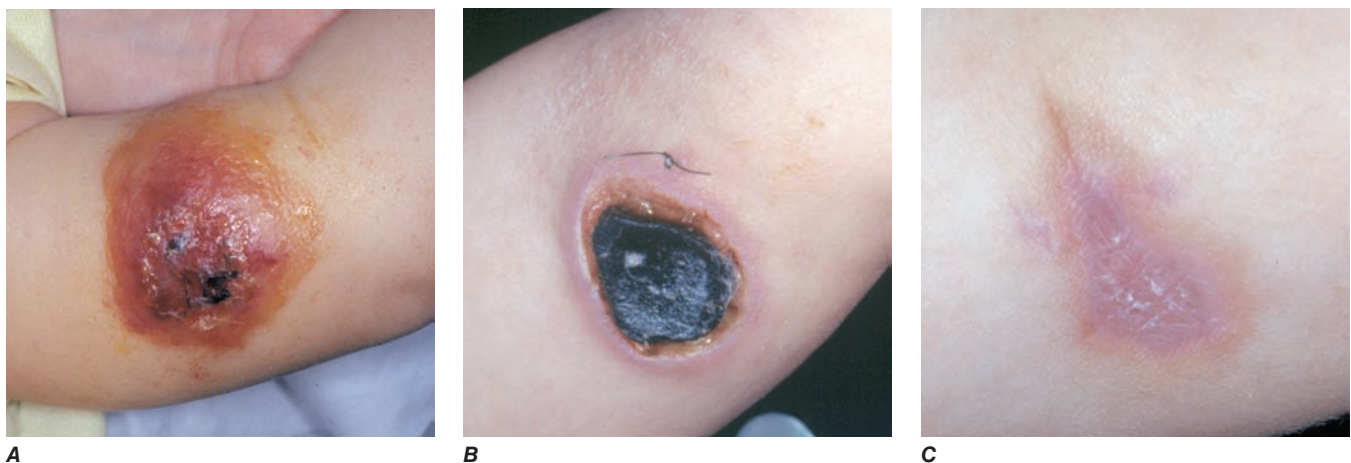


**Figura 221-1** Casos confirmados de carbunco provenientes de bioterrorismo: Estados Unidos, 2001. **A.** Sitio geográfico, manifestación clínica y resultados de los 11 casos de carbunco por inhalación confirmados, y de los 11 casos de car-

bunco cutáneo confirmados. **B.** Curva epidémica de 22 casos. (Con autorización de DB Jernigan et al: *Emerg Infect Dis* 8:1019, 2002.)

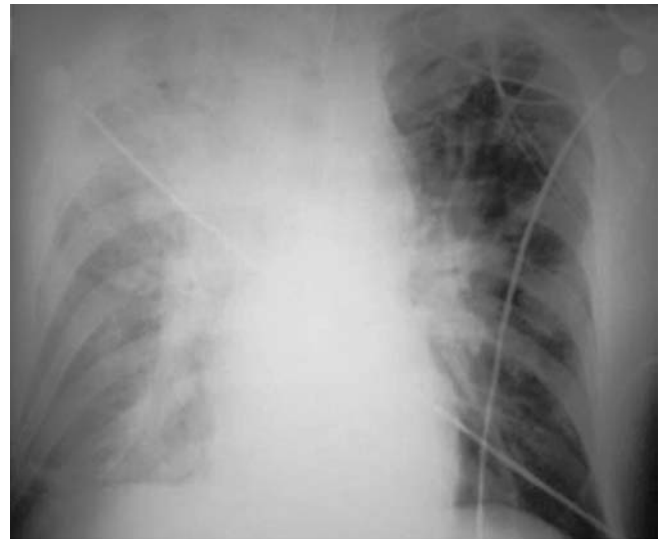
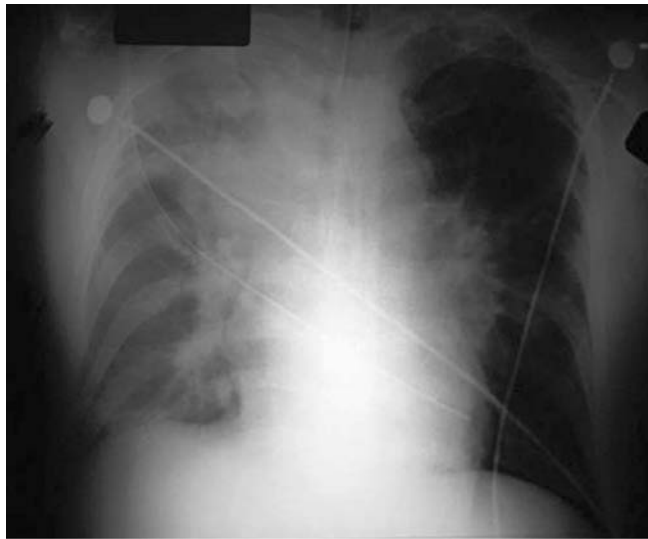
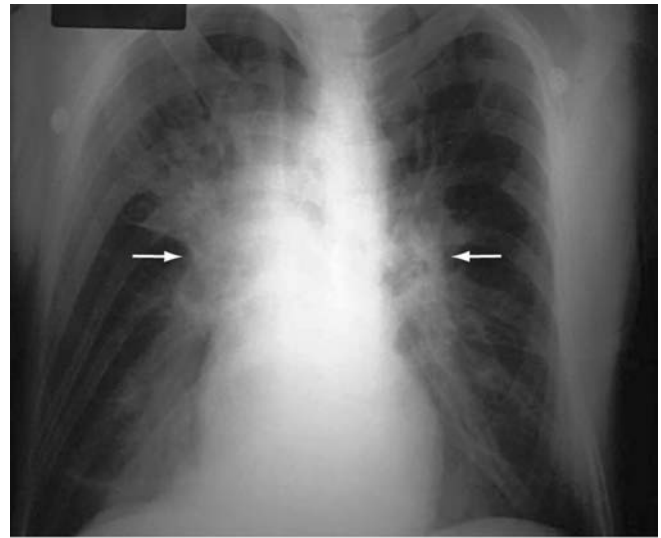
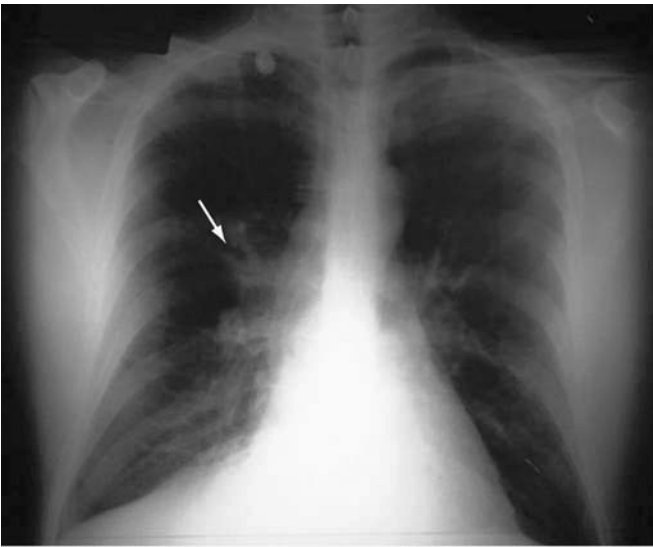
espacios alveolares. Las esporas son fagocitadas por los macrófagos y transportadas hasta los ganglios linfáticos del mediastino y peribronquiales, en los que germinan; ello permite la proliferación bacteriana activa y la elaboración de productos como la toxina edematosa y la letal. La diseminación hematogena ulterior de las bacterias conlleva colapso cardiovascular y muerte. Típicamente, los primeros síntomas incluyen un pródromo similar a un cuadro viral, que comprende fiebre, malestar general y molestias en el abdomen, el tórax o en ambos sitios, que evoluciona a muy corto plazo hasta llevar a la persona a un estado agónico. Un signo característico en las radiografías de tórax es la presencia de ensanchamiento del mediastino y derrames pleurales (fig. 221-3). Al principio se pensó que su mortalidad era total, es decir, de 100%, pero los hechos observados en Sverdlosk en 1979 y en Estados Unidos en 2001 (véase después en el presente capítulo) indican que, si se inicia inmediatamente la antibioticoterapia, es posible la supervivencia. Las características de los 11 casos de carbunco por inhalación diagnóstica-

dos en 2001 en Estados Unidos después del contacto con cartas contaminadas, que fueron fechadas el 18 de septiembre o el nueve de octubre de ese año, cumplían el perfil clásico de la enfermedad, y el cuadro inicial tuvo una evolución muy rápida y caracterizada por fiebre, fatiga o malestar general, náusea o vómito, tos y falta de aire. En el comienzo, los recuentos de leucocitos totales fueron, aproximadamente, de 10 000 células/ $\mu$ l; hubo tendencia a que aumentara el nivel de transaminasas, y los 11 pacientes mostraron signos anormales en la radiografía de tórax y la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*). Los signos radiológicos incluyeron infiltrados, ensanchamiento mediastínico y derrames pleurales hemorrágicos. En enfermos en que se identificaron las fechas de exposición, los síntomas surgieron en un plazo de cuatro a seis días. En los cinco casos fatales, el sujeto falleció en un plazo de siete días desde el diagnóstico (tasa de mortalidad global, 55%). Elementos fundamentales para la supervivencia fueron el diagnóstico inmediato y el comienzo rápido de la antibioticoterapia.



**Figura 221-2** Manifestaciones clínicas en un niño con carbunco cutáneo resultante del ataque de bioterrorismo del 2001. En el día cinco la lesión evolucionó de vesículas (A) a una zona necrótica y para el día 12 surgió la clásica escara

negra (B) y cicatrizó dos meses después (C). (Por cortesía de la Dra. Mary Wu Chang y [A] de the *New England Journal of Medicine*.)



**Figura 221-3** Evolución de los signos en las radiografías de tórax en un paciente con carbunco por inhalación. Los signos evolucionaron desde un sutil refuerzo hilar y un infiltrado perihiliar en el lado derecho hasta un creciente ensan-

chamiento del mediastino, infiltración perihiliar notable, manguitos peribronquiales y broncogramas aéreos. (Con autorización de L. Borio et al: JAMA 286:2554, 2001.)

## TRATAMIENTO Carbunco

El carbunco se puede combatir satisfactoriamente si se identifica la enfermedad en forma inmediata y se emprende de manera oportuna el tratamiento apropiado. Los antibióticos aprobados para tal indicación son la penicilina, la ciprofloxacina y la doxiciclina, pero también la clindamicina y la rifampicina poseen actividad *in vitro* contra el microorganismo, y se han utilizado como parte de regímenes terapéuticos.

Mientras llegan los resultados de los antibiogramas, se trata mejor a los individuos sospechosos por medio de una combinación de agentes muy activos (cuadro 221-3). Las personas con carbunco por inhalación no son contagiosas y no necesitan métodos especiales de aislamiento.

## Vacunación y profilaxis

La primera vacuna útil contra el carbunco fue creada para animales en 1881 por Louis Pasteur. En la actualidad, la única vacuna aprobada para su uso en seres humanos es un producto que se obtiene del sobrenadante de los cultivos de células libres de una cepa no encapsulada y atenuada de *B. anthracis* (cepa Stern); se denomina *vacuna adsorbida* de

*B. anthracis* (AVA, *anthrax vaccine adsorbed*). Están en marcha estudios en seres humanos para precisar su inocuidad, y otros para establecer su eficacia en animales, para conocer la utilidad del antígeno protector obtenido por bioingeniería (uno de los principales componentes junto con el factor letal y el factor edematoso de las toxinas de *B. anthracis*) y usarlo como otro recurso en vez de la AVA. En una situación después de exposición en primates, se observó que un ciclo de dos semanas de AVA más ciprofloxacina era mejor que el solo antibiótico para evitar la aparición de la enfermedad clínica y la muerte.

La recomendación actual para la profilaxis después de exposición es la administración de antibióticos durante 60 días, pero parecería prudente incluir la vacunación con la vacuna contra el carbunco, si se dispone de ella. Ante la posibilidad de modificar genéticamente *Bacillus anthracis* para que exprese resistencia a la penicilina, el régimen empírico más indicado en esa situación es el compuesto de ciprofloxacina o de doxiciclina.

## ■ PESTE

Véase también el capítulo 159.

## *Yersinia pestis* como arma biológica

La naturaleza muy contagiosa de la peste y su enorme tasa de mortalidad, a pesar de no poseer la estabilidad ambiental del carbunco, la con-



**CUADRO 221-3** Síndromes clínicos, estrategias de prevención y tratamiento de enfermedades causadas por agentes de la categoría A

Agentes	Síndrome clínico	Periodo de incubación	Técnicas para el diagnóstico	Tratamiento	Profilaxis
<i>Bacillus anthracis</i> (carbunco)	Lesión cutánea: Pápula que evoluciona a escara  Enfermedad por inhalación: Fiebre, malestar general, molestias en tórax y abdomen  Derrame pleural, ensanchamiento del mediastino en la imagen radiográfica del tórax	1-12 días  1-60 días	Cultivo, tinción de Gram, PCR, tinción de Wright de extensión de material periférico	Después de exposición: Ciprofloxacina, 500 mg, PO bid × 60 días <i>o</i> Doxiciclina, 100 mg PO bid × 60 días <i>o</i> Amoxicilina, 500 mg PO c/8 h, que posiblemente sea eficaz si la cepa es sensible a penicilina  <i>Enfermedad activa:</i> Ciprofloxacina, 400 mg IV c/12 h <i>o</i> Doxiciclina 100 mg IV c/12 h <i>más</i> Clindamicina, 900 mg IV c/8 h, rifampicina, 300 mg IV c/12 h <i>o</i> los dos antibióticos; cambiar a la forma ingerible cuando el cuadro sea estable × 60 días en total  <i>Estrategias a base de antitoxina:</i> Están en estudio anticuerpos monoclonales y policlonales neutralizantes	Vacuna anticarbunco adsorbida  Están en estudio vacunas protectoras con antígeno, obtenidas por bioingeniería genética
<i>Yersinia pestis</i> (peste neumónica)	Fiebre, tos, disnea, hemoptisis  Infiltrados y consolidación en las imágenes radiográficas de tórax	1-6 días	Cultivo, tinción de Gram, anticuerpos fluorescentes directos, PCR	Gentamicina, 2.0 mg/kg IV como dosis inicial, para seguir con 1.7 mg/kg c/8 h IV <i>o</i> Estreptomicona, 1.0 g c/12 h IM <i>o</i> IV Otros fármacos por emplear incluyen: doxiciclina, 100 mg bid PO <i>o</i> IV; cloranfenicol 500 mg qid PO <i>o</i> IV	Doxiciclina, 100 mg PO bid (también puede ser activa la ciprofloxacina)  Vacuna fijada con formol (aprobada por la FDA pero no se distribuye)
<i>Variola major</i> (viruela)	Fiebre, malestar general, cefalea, dorsalgia, emesis  En la piel maculopápulas que evolucionan a vesículas y después a pústulas	7-17 días	Cultivo, PCR, microscopía electrónica	Medidas de apoyo: pensar en el uso de cidofovir; concentrado inmunoglobulínico contra variolovacuna	Vacunación con variolovacuna
<i>Francisella tularensis</i> (tularemia)	Fiebre, escalofríos, malestar general, mialgias, molestias del tórax, disnea, cefalea, exantema cutáneo, faringitis, conjuntivitis  Adenopatía hiliar en la radiografía de tórax	1-14 días	Tinción de Gram, cultivo, inmunohistoquímica, PCR	Estreptomicona, 1 g IM bid <i>o</i> Gentamicina, 5 mg/kg al día en fracciones c/8 h IV durante 14 días <i>o</i> Doxiciclina, 100 mg IV bid <i>o</i> Cloranfenicol, 15 mg/kg hasta 1 g IV qid <i>o</i> Ciprofloxacina 400 mg IV bid	Doxiciclina 100 mg PO bid × 14 días <i>o</i> Ciprofloxacina, 500 mg PO bid × 14 días
Fiebres hemorrágicas por virus	Fiebre, mialgia, erupciones, encefalitis, postración	2-21 días	RT-PCR, métodos serológicos para identificar antígenos o anticuerpos  Aislamiento del virus, según técnicas de CDC o del Instituto de Investigaciones de Enfermedades Infecciosas del Ejército Estadounidense (USAMRIID)	Medidas de apoyo: Ribavirina 30 mg/kg hasta 2 g × 1, seguida de 16 mg/kg IV hasta 1 g c/6 h durante 4 días seguida de 8 mg/kg IV hasta 0.5 g c/8 h × 6 días	No se cuenta con profilaxis medicamentosa  Considerar la posibilidad de usar ribavirina en situaciones de alto riesgo
Toxina botulínica ( <i>Clostridium botulinum</i> )	Boca seca, visión borrosa, ptosis, debilidad, disartria, disfagia, mareos, insuficiencia respiratoria, parálisis progresiva, midriasis	12-72 h	Biocuantificación en ratón, inmunoanálisis de la toxina	Medidas de apoyo que incluyen ventilación, antitoxina equina, HBAT, obtenida de CDC Emergency Operations Center, 770-488-7100	Administración de la antitoxina

**Abreviaturas:** CDC, Centers for Disease Control and Prevention; FDA, Food and Drug Administration; HBAT (heptavalent botulinum antitoxin), antitoxina botulínica heptavalente; PCR (polymerase chain reaction), reacción en cadena de polimerasa; RT-PCR (reverse transcriptase PCR), PCR con transcriptasa inversa; bid, dos veces al día; qid, una vez al día.

vierten en un agente de bioterrorismo casi ideal, en particular si el contagio se hace por medio de bombas. La peste, que tiene un sitio peculiar en la historia, se piensa que se ha utilizado desde hace mucho como arma biológica. En 1346, en el asedio de la ciudad de Kafia por los tártaros, se arrojaron en catapultas los cadáveres de personas muertas de peste sobre la ciudad sitiada. Es poco posible que haya originado transmisión de la enfermedad, pero algunos autores piensan que tal situación quizá intervino en el comienzo de las pandemias de la Muerte Negra en los siglos XIV y XV en Europa. Ante el hecho de que la peste se desplazaba por toda Asia hacia Europa por esas fechas, no se sabe si tal planteamiento es exacto. En la Segunda Guerra Mundial, según algunos informes, la tristemente famosa Unidad 731 del ejército japonés dejó caer pulgas infectadas de peste en zonas de China, incluida Manchuria. Esto se asoció a brotes posteriores de la enfermedad en las zonas atacadas. Después de la Segunda Guerra Mundial, Estados Unidos y la Unión Soviética realizaron programas de investigación sobre la forma de elaborar aerosoles directos que contuvieran *Y. pestis* y que pudieran utilizarse como arma biológica directa con el fin de causar peste neumónica primaria.

Como ya fue mencionado, se pensó que la peste constituía un arma biológica excelente por el hecho de que, además de originar infección en quienes inhalaban el aerosol, podían surgir cifras importantes de casos secundarios de peste neumónica primaria, por la naturaleza contagiosa de la enfermedad y la transmisión directa de una persona a otra mediante el aerosol que entraba por las vías respiratorias. Informes secundarios de investigaciones hechas durante esa época sugieren que los microorganismos son viables incluso 1 h y que pueden dispersarse a distancias de hasta 10 km. En Estados Unidos, el programa de armas biológicas ofensivas se dio por terminado antes de que se generaran cantidades suficientes de microorganismos de peste para poder utilizarlos como armas, pero se piensa que los científicos soviéticos elaboraron cantidades suficientes para alcanzar dicha finalidad. Se ha señalado que más de 10 institutos soviéticos y más de 1 000 científicos trabajaron con el bacilo de la peste como arma biológica. Un dato preocupante fue que en 1995 se arrestó a un microbiólogo en Ohio por haber obtenido *Y. pestis* de la *American Type Culture Collection* por correo, para lo cual utilizó una tarjeta de crédito y un membrete falso. Poco después del incidente, el Congreso estadounidense aprobó una ley en 1997 que obligaba a registrar en los CDC a cualquier persona que intentara enviar o recibir cualesquiera de los 42 agentes que podían ser utilizados como armas biológicas.

### Signos microbiológicos y clínicos

La peste es causada por *Y. pestis*, un bacilo gramnegativo inmóvil que muestra una configuración bipolar o de "alfiler de seguridad" al ser teñido con los métodos de Wright, Giemsa o Wayson. Ha tenido enorme trascendencia en el curso de la historia por el miedo que despertó su sola mención. La primera epidemia notificada de la enfermedad se produjo 224 años a.C. en China. La pandemia más devastadora comenzó en Europa en el siglo XIV, periodo en el que murió 33 a 50% de la población de ese continente. Durante un brote en la India en 1994, se calculó que medio millón de personas abandonaron su hogar por temor a contraer la enfermedad.

Los síndromes clínicos de la peste reflejan normalmente el mecanismo de infección. La *peste bubónica* es consecuencia de la picadura de insectos, en tanto que la *peste neumónica* surge de la inhalación de las bacterias. Casi todos los casos que surgen hoy en día en el planeta son de peste bubónica y se deben a la picadura de una pulga infectada. En parte como consecuencia de pandemias previas, la infección de roedores se observa ampliamente en la naturaleza y cada año, en todo el mundo, incluida la parte suroeste de Estados Unidos, surgen miles de casos de peste por contacto con animales o pulgas infectados. Tras la inoculación de las bacterias regurgitadas que han quedado en la piel después de la picadura de la pulga, los microorganismos viajan por los linfáticos hasta los ganglios regionales, en los que son ingeridos por macrófagos, pero no destruidos. Dentro de los leucocitos, se multiplican pronto hasta causar inflamación, linfadenopatía dolorosa con necrosis, fiebre, bacteriemia, septicemia y muerte. Los ganglios agrandados y característicos, llamados *bubas*, dan su nombre a esta forma de peste. En algunos casos puede surgir bacteriemia sin linfadenopatía después de la infección,

cuadro denominado *peste septicémica primaria*. Pueden aparecer equimosis extensas, causadas por coagulación intravascular diseminada, y también gangrena en los dedos de las manos, la nariz o ambos sitios en las personas con peste septicémica avanzada. Se piensa que esta imagen en algunos pacientes dio origen al término de *muerte negra*, con el que se calificó la epidemia de peste en los siglos XIV y XV. En algunos pacientes puede aparecer neumonía (peste neumónica secundaria) como complicación de la peste bubónica o la septicémica. En estos casos, los pacientes pueden transmitir el agente a otras personas por la vía respiratoria y así originar casos de peste neumónica primaria. Esta última es la manifestación que más probablemente se vería en caso de ataque bioterrorista, con un aerosol de bacterias disperso en una zona amplia o en un entorno particular muy poblado. En tal situación cabe esperar que los enfermos comenzaran a mostrar fiebre, tos con hemoptisis, disnea y síntomas gastrointestinales de uno a seis días después de la exposición. Los signos clínicos de neumonía se acompañarían de infiltrados en los campos pulmonares y consolidaciones visibles en las radiografías de tórax. Si no se utilizan antibióticos, la tasa de mortalidad por esta forma de la enfermedad es del orden de 85%, y el sujeto suele morir en el plazo de dos a seis días.

### TRATAMIENTO Peste

En Estados Unidos, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha aprobado el empleo de estreptomycin, tetraciclina y doxiciclina para tratar la peste. Se utilizan a menudo, y quizá sean eficaces otros antibióticos aprobados contra otras infecciones; entre ellos están los aminoglucósidos, como la gentamicina, las cefalosporinas, el trimetoprim-sulfametoxazol, el cloranfenicol y la ciprofloxacina (cuadro 221-3). En 1995 se identificó una cepa de *Y. pestis* con resistencia a múltiples fármacos en una persona con peste bubónica en Madagascar. Dicho microorganismo era resistente a estreptomycin, ampicilina, cloranfenicol, sulfonamidas y tetraciclina, pero no había perdido la sensibilidad a otros aminoglucósidos y las cefalosporinas. Ante la identificación ulterior de otro microorganismo similar en 1997, junto con el hecho de que esta resistencia está mediada por un plásmido, es posible que se esté produciendo una modificación genética de *Y. pestis* hacia una forma resistente a varios fármacos. A diferencia de los individuos con carbunco por inhalación (véase antes en el presente capítulo), a las personas con peste pulmonar hay que atenderlas en un medio con estricto aislamiento respiratorio, similar al que se utiliza en la tuberculosis resistente a múltiples fármacos.

### Vacunación y profilaxis

En Estados Unidos, la FDA aprobó el empleo de una vacuna con el microorganismo completo, fijado en formol para evitar la peste, aunque ya no se elabora; sin embargo, su posible utilidad como medio para oponer al bioterrorismo quizá sea pequeña en el mejor de los casos, ya que no fue eficaz contra la peste neumónica primaria. Se están realizando intentos de obtener una segunda generación de vacunas que protejan contra la propagación del microorganismo en aerosol. Entre las que se encuentran en fase de investigación están las formas de los antígenos F1 y V de *Y. pestis*, obtenidos por bioingeniería. Es posible que como quimioprofilaxis resulte útil la doxiciclina o la ciprofloxacina. A diferencia de lo que ocurre con el carbunco, en el que hay que conceder gran importancia a la presencia de esporas, la profilaxis de la peste sólo debe durar siete días después de la exposición.

### ■ VIRUELA

Véase también el capítulo 183.

### Virus de la viruela como arma biológica

Contra la viruela existe una vacuna eficaz, razón por la que hace unos 30 años no se pensó que *Variola* fuese un arma biológica satisfactoria. Sin

embargo, como los programas de vacunación se abandonaron en 1972 en Estados Unidos y en 1980 en todo el mundo, al haberse erradicado globalmente la enfermedad, hoy en día cerca de 50% de la población estadounidense sería totalmente susceptible de padecer la enfermedad. Ante su carácter infeccioso y su cifra de mortalidad de 10 a 30% en las personas no vacunadas, la propagación deliberada del virus podría tener un efecto devastador en la sociedad y abrir de nuevo la “caja de Pandora” de esta enfermedad que ya se había erradicado. Se ha calculado que, en la primera generación de casos, la infección inicial de 50 a 100 personas podría multiplicarse por un factor de 10 a 20 con cada generación siguiente, si no se contara con medios y medidas eficaces para impedirla. La posible práctica de una respuesta eficaz de salud pública vuelve poco probable tal situación, pero ilustra el daño y las perturbaciones probables que pueden ser consecuencia de un brote de viruela.

En 1980, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó terminar con todos los programas de vacunación antivariolosa; que se transfirieran a dos sitios muestras representativas del virus de viruela: en los CDC en Atlanta, GA, en Estados Unidos y otro en el Instituto de Preparaciones Virales en la Unión Soviética; había que destruir todas las demás reservas del virus de la viruela. Años más tarde se recomendó destruir también las dos reservas restantes. No obstante, hubo que dar marcha atrás ante la creciente preocupación de que *Variola* pudiera emplearse como arma biológica y la consiguiente necesidad de mantener un programa activo de investigaciones defensivas. Muchas de las preocupaciones se basaron en declaraciones de funcionarios de la antigua Unión Soviética, quienes informaron de que en ese país se habían emprendido programas extensos para producir y elaborar planes de transformación de grandes cantidades del virus de la viruela en armas biológicas. Con la desaparición de la Unión Soviética y el desmembramiento de tales programas surgió el miedo de que hubieran pasado a otros países o a organizaciones terroristas las existencias de *V. major*. Además, los datos de que se habían intentado obtener cepas de *Variola* por bioingeniería que fueran más virulentas y contagiosas que el virus natural intensificaron las medidas de vigilancia, para evitar la reaparición de esta enfermedad infecciosa que ha sido letal.

### Aspectos microbiológicos y clínicos

La viruela es causada por una de dos variantes virales muy similares, *V. major* y *V. minor*. El virus de la viruela tiene DNA de doble hebra y es miembro del género *Orthopoxvirus*, de la familia Poxviridae. Las infecciones por *V. minor* suelen ser menos graves e incluyen síntomas generales más leves y tasas de mortalidad menores; por todo ello, el único microorganismo que se ha considerado viable para servir como arma biológica ha sido *V. major*. En condiciones normales, la infección por este virus surge después del contacto con una persona infectada, desde la fecha en que aparecen maculopápulas, hasta que las lesiones pustulosas tienen costras. Se considera que la infección aparece por la inhalación de gotitas de saliva con el virus provenientes del exantema bucofaringeo. La infección también puede propagarse a través de material aerosolizado de ropas contaminadas, personales o de cama. Varios días después de la exposición, se piensa que aparece la viremia primaria y que ocasiona la diseminación del virus hacia los tejidos linfoides. Surge una viremia secundaria unos cuatro días más tarde, que origina la localización de la infección en la dermis. Unos 12 a 14 días después de la exposición inicial surgen fiebre elevada, malestar general, vómito, cefalea, dorsalgia y maculopápulas que comienzan en la cara y las extremidades y se propagan al tronco (centrípetas), con lesiones en la misma fase de desarrollo en cualquier sitio en particular; lo anterior es diferente del exantema de la varicela que comienza en el tronco y la cara y se propaga a las extremidades (centrífugas), y las lesiones están en todas las fases del desarrollo. En el comienzo, las lesiones son maculopapulosas y evolucionan hasta formar vesículas, que al final se transformarán en pústulas y después en costras. En la mucosa de la cavidad bucal también surgen lesiones maculopapulosas que evolucionan hasta formar úlceras. Las lesiones aparecen en el lapso de uno a dos días y evolucionan simultáneamente. Es posible aislar el virus de las costras de la piel, pero la opinión comunitaria es que, una vez que se han formado, el paciente deja de ser contagioso. La viruela tiene una mortalidad de 10 a 30%, y las personas mueren predominantemente de un cuadro clínico muy grave

en la segunda semana sintomática. Desde el punto de vista histórico, aproximadamente 5 a 10% de los casos naturales de la enfermedad correspondieron a dos formas atípicas fuertemente virulentas, clasificadas de *hemorrágica* y *maligna*. Es difícil diferenciarlas por su cuadro inicial atípico. La forma hemorrágica siempre es letal y comienza en forma relativamente repentina, con un cuadro de postración muy grave que se caracteriza por fiebre alta, cefalalgia, dorsalgia y dolor abdominal intenso. Dicha forma de la enfermedad se asemeja a un síndrome inflamatorio sistémico grave en el que los pacientes tienen una enorme viremia, pero fallecen sin presentar el exantema característico. Surge eritema cutáneo acompañado de petequias y hemorragias en piel y mucosas. La persona suele fallecer en un plazo de cinco a seis días. La forma maligna suele ser fatal y su comienzo es semejante al de la hemorrágica, pero las lesiones confluyentes surgen con mayor lentitud y nunca evolucionan hasta llegar a la etapa de pústula.

### TRATAMIENTO Viruela

Ante la naturaleza fuertemente infecciosa de la viruela y la enorme vulnerabilidad de la sociedad actual, es importante someter a todo individuo sospechoso de tenerla a métodos de aislamiento estricto. Resulta esencial confirmar las sospechas mediante cultivos y estudios de microscopía electrónica, pero, mientras se obtienen los resultados, es igualmente importante utilizar precauciones apropiadas para uno y otro procedimientos (estudios de laboratorio). Es importante que todo el personal asistencial y de laboratorio que atienda a los enfermos haya sido vacunado en fecha reciente con el virus de la vaccinia (enfermedad vacuna) y que todas las muestras se transporten en recipientes con doble sello. Es importante atender a los enfermos en estancias con presión negativa y con todas las precauciones estrictas de aislamiento.

No existe ningún tratamiento específico aprobado contra la viruela y los tratamientos históricos se limitaron más bien a medidas de apoyo. Algunos antivirales, incluido el cidofovir, aprobados para usarse en otras enfermedades, poseen actividad *in vitro* contra *V. major*, pero nunca han sido probados en la enfermedad del ser humano; por tal razón, es difícil pronosticar si tendrán o no eficacia en los casos de viruela y, si la tuvieran, si serían útiles o no en los sujetos en etapas avanzadas de la enfermedad. Están en marcha programas de investigación que estudian la eficacia de nuevos antivirales contra *V. major* (ST-246, entre otros).

### Vacunación y profilaxis

En 1796, Edward Jenner demostró que la infección planificada de vaccinia (enfermedad vacuna) evitaría la infección ulterior por la viruela. Hoy en día todavía constituye una enfermedad evitable si la persona ha sido inmunizada con el virus de la vaccinia. El dilema que afronta la sociedad por el momento sobre la evaluación del riesgo, los beneficios de la vacunación antivariolosa o ambos factores, es que se desconoce el grado de riesgo a que expondrá a la sociedad la propagación deliberada y eficaz que alguna persona hiciera del virus de la viruela. Una primera medida prudente sería estar preparado para afrontar un ataque de ese tipo; por ello, todos los miembros de las fuerzas armadas de Estados Unidos han sido vacunados primariamente o recibido dosis de refuerzo con la vacuna del virus de la vaccinia. Además, también han recibido la vacuna miles de civiles sanitarios que forman parte de los grupos de “reacción” a la viruela a niveles estatales y locales.

El temor inicial respecto a vacunar a un sector de la población estadounidense con la vacuna hecha del virus de la vaccinia, en una época en que un número creciente de personas reciben fármacos inmunosupresores y existen otros enfermos inmunodeficientes, se ha disipado en gran medida gracias a los datos generados por las campañas de vacunación en el ejército y en grupos civiles durante 2002-2004. Las cifras de acontecimientos adversos en las primeras 450 000 vacunaciones han sido similares a las de los datos históricos, y en el caso de algunas subcategorías, han sido incluso menores (cuadro 221-4). Además, no tuvieron problemas 11 individuos que tenían la infección inicial por el VIH y



que fueron vacunados inadvertidamente. Sin embargo, un problema grave en la campaña reciente de vacunación, que despertó interés, ha sido la descripción de un síndrome de miopericarditis que no se había identificado en las campañas anteriores con el virus de la vaccinia. En un intento de contar con una vacuna más segura e inocua para proteger de la viruela, se obtuvo ACAM 2000, virus clonado que se propagó en cultivo tisular y constituyó la primera vacuna contra la viruela de la segunda generación, que fue aprobada; en la actualidad se utiliza en tropas estadounidenses y es parte de los depósitos y reservas del gobierno estadounidense. No ha cesado la investigación en busca de formas atenuadas de variolovacuna como la Ankara modificada (MVA, *modified vaccinia Ankara*). Se cuenta con concentrado inmunoglobulínico de variolovacuna para tratar a personas que presentan una reacción intensa a la aplicación de la variolovacuna.

## ■ TULAREMIA

Véase también el capítulo 158.

### *Francisella tularensis* como arma bioterrorista

Desde mediados del siglo pasado se estudió la tularemia como enfermedad que podía usarse en ataques bioterroristas, y se ha sugerido que el brote de tularemia que afectó a soldados alemanes y soviéticos que

luchaban en el frente oriental durante la Segunda Guerra Mundial quizá fue producto de una propagación planeada. La Unidad 731 del ejército japonés también estudió la tularemia como arma biológica en la Segunda Guerra Mundial. Se han hecho grandes preparativos para la producción en masa de *F. tularensis* en Estados Unidos, pero no se ha depositado en algún sitio el agente. Según señalamientos, hubo lotes de *F. tularensis* generados en la Unión Soviética a mediados del decenio de 1950. Se ha sugerido también que el programa de la Rusia soviética llegó a la etapa de la biología molecular y que se hicieron modificaciones de bioingeniería en algunas cepas para que fueran resistentes a los antibióticos comunes. *F. tularensis* es un microorganismo altamente infectante y se han producido infecciones en personas con la simple inspección de una placa de Petri abierta y con colonias. Ante tal situación, es razonable concluir que cabe la posibilidad de utilizar el microorganismo como medio biológico de agresión, mediante aerosoles o contaminando alimentos o el agua potable.

### Aspectos microbiológicos y clínicos

La tularemia (conocida también como fiebre de los conejos o de la mosca del venado), a pesar de que en algunos aspectos es semejante al carbunco y la peste, no es tan letal y fulminante como estas infecciones bacterianas de la categoría A. Sin embargo, es extraordinariamente infecciosa y puede surgir la infección con un inóculo de tan sólo 10 microorganismos. A pesar ello, no se propaga de una persona a otra. La enfermedad es causada por *F. tularensis*, un cocobacilo gramnegativo inmóvil de pequeño tamaño. No es un microorganismo esporógeno, pero sí es una bacteria resistente que vive durante semanas en el entorno. La infección surge normalmente después de picaduras de insectos o del contacto con los microorganismos en el ambiente. Las infecciones surgieron en personal de laboratorio que estudiaba dicho agente. Se han notificado grandes brotes de origen hídrico. Es muy probable que el brote en soldados alemanes y rusos y civiles rusos señalados durante la Segunda Guerra Mundial constituyeran un brote de tularemia grande de origen hídrico en zonas enzoóticas de *Tularensis* devastadas por la guerra.

Los seres humanos se infectan desde muy diversas fuentes del entorno. La infección es más frecuente en las zonas rurales, en las que variados mamíferos pequeños pueden actuar como reservorios. En el verano, las infecciones de las personas suelen ser consecuencia de las picaduras de garrapatas, mosquitos o moscas que han picado a animales enfermos. En los meses más fríos es más la probabilidad de que se deban al contacto directo con mamíferos infectados, siendo más frecuentes entre los cazadores.

En la situación antes mencionada, el cuadro típico inicial es el de un trastorno generalizado con una zona de inflamación y necrosis en el sitio en que penetró el microorganismo en el cuerpo. La ingestión de agua contaminada puede causar la forma bucofaringea de la tularemia, caracterizada por faringitis con linfadenopatía cervical, retrofaringea o en ambas zonas (cap. 158). El mecanismo más probable de diseminación de la tularemia como arma biológica sería el aerosol, como se ha observado en diversos brotes naturales en áreas rurales como las de Martha's Vineyard en Estados Unidos. Entre uno y 14 días después de la exposición de la persona al aerosol aparecería inflamación de las vías respiratorias, con faringitis, pleuritis y bronconeumonía. Los síntomas típicos comprenderían fiebre, fatiga, escalofríos, cefalalgia y malestar general, todos de comienzo repentino (cuadro 221-3). En algunos casos podría surgir conjuntivitis con úlceras, faringitis, exantemas cutáneos o todas estas manifestaciones. Suele observarse una disociación entre el pulso y la temperatura. Alrededor de 50% de los enfermos mostraría infiltrados en los pulmones, observables en las radiografías de tórax. También aparecerían adenopatías hiliares y un pequeño porcentaje de pacientes mostraría adenopatía sin los infiltrados. El cuadro inicial muy variable dificulta en grado sumo la identificación inmediata de la tularemia diseminada por aerosol. Es probable confirmar el diagnóstico por inmunohistoquímica o el cultivo de tejidos o sangre infectados. Las tasas de mortalidad en las poblaciones no tratadas varían de 5 a 15% cuando la infección se produce por vía cutánea y de 30 a 60% si se produce por inhalación del microorganismo. Desde el advenimiento de la antibioterapia, las cifras han disminuido a menos de 2 por ciento.

**CUADRO 221-4** Complicaciones de 438 134 aplicaciones de vacuna de virus de la vaccinia durante la campaña de vacunación contra la viruela llevada a cabo en diciembre de 2002 por el *United States Department of Defense (DOD)*

Complicación	Número de casos	Cifra del DOD por millón de vacunados (intervalo de confianza de 95%)	Cifra histórica por millón de vacunados
<b>Leve o temporal:</b>			
Enfermedad leve y generalizada por vaccinia	35	67 (52, 85)	45–212 <sup>a</sup>
Autoinoculación inadvertida	62	119 (98, 142)	606 <sup>a</sup>
Transferencia de vaccinia por contacto	28	53 (40, 69)	8–27 <sup>a</sup>
<b>Moderada o grave:</b>			
Encefalitis	1	2.2 (0.6, 7.2)	2.6–8.7 <sup>a</sup>
Miopericarditis aguda	69	131 (110, 155)	100 <sup>b</sup>
( <i>Eccema vaccinata</i> )	0	0 (0, 3.7)	2–35 <sup>a</sup>
Enfermedad progresiva por vaccinia	0	0 (0, 3.7)	1–7 <sup>a</sup>
Muerte	1 <sup>c</sup>	1.9 (0.2, 5.6)	1–2 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Datos basados en vacunaciones antivariolíticas de adolescentes y adultos, obtenidas a partir de estudios realizados en 1968, con aplicación primaria y revacunación.

<sup>b</sup> Datos basados en series de casos de reclutas finlandeses, a quienes se aplicó la cepa finlandesa de la vacuna de la viruela.

<sup>c</sup> Podría atribuirse a la vacunación; después de enfermedad tipo lupus.

**Fuente:** Con autorización de JD Grabenstein y W Winkenwerder: <http://www.smallpox.mil/event/SPSafetySum.asp>

**TRATAMIENTO Tularemia**

En Estados Unidos se ha aprobado el empleo de la estreptomycinina y de la doxiciclina para tratar la tularemia. Otros agentes que probablemente sean eficaces son: gentamicina, cloranfenicol y ciprofloxacina (cuadro 221-3). Ante la posibilidad de que se haya hecho alguna modificación genética del microorganismo para tornarlo resistente a los antibióticos, la norma debe ser el uso de fármacos de amplio espectro hasta conocer la sensibilidad particular de cada cepa. Como ya fue mencionado, no se necesitan técnicas especiales de aislamiento.

**Vacunación y profilaxis**

En la actualidad no se cuenta con vacunas aprobadas para evitar la infección por *F. tularensis*. En el pasado se utilizó una cepa viva y atenuada del microorganismo, con resultados ocasionalmente satisfactorios, pero no hay datos apropiados que sustenten su empleo amplio. La obtención de una vacuna contra dicho agente constituye una parte importante de las medidas actuales de investigación en defensas biológicas. Al no haber una vacuna eficaz, una estrategia razonable en las personas que han sido expuestas al microorganismo sería la quimioprofilaxis con doxiciclina o ciprofloxacina (cuadro 221-3).

**■ FIEBRES HEMORRÁGICAS VIRALES**

Véanse también los capítulos 196 y 197.

**Los virus de fiebres hemorrágicas como armas biológicas**

Según se sabe, la Unión Soviética y Estados Unidos han intentado usar virus de fiebres hemorrágicas como armas biológicas. Los estudios en primates han indicado que es posible iniciar la infección con unos cuantos viriones y que pueden producirse aerosoles infectantes. Bajo el pretexto de auxiliar a las víctimas del último brote en el Ébola, miembros de la secta Aum Shinrikyo de Japón, viajaron a África central en 1992 para conseguir virus del Ébola que pudieran utilizar en ataques bioterroristas. Así, aunque no ha habido pruebas de que los agentes en cuestión se hayan utilizado en un ataque biológico, se advierte el interés que despiertan por su capacidad de producir cuadros graves.

**Aspectos microbiológicos y clínicos**

Las fiebres hemorrágicas virales son un grupo de trastornos causados por diversos virus similares (cuadro 221-2). Son partículas de RNA de una hebra con cubierta y que, según los expertos, para vivir por largo tiempo dependen de un roedor o de un insecto que actúe como hospedador y reservorio. Se han identificado como hospedadores de algunos de los virus, a roedores o insectos, pero se desconoce a los demás con esa función. Los virus en cuestión tienden a estar circunscritos geográficamente, con base en los perfiles de migración de sus hospedadores. Los grandes simios no constituyen el reservorio natural del virus del Ébola, pero en los últimos 10 años ha muerto una cantidad grande de tales animales por la infección en países de África subsahariana. Los seres humanos pueden infectarse por virus de fiebres hemorrágicas que se ponen en contacto con un hospedador infectado u otros animales infectados. Se ha corroborado en el caso de los virus del Ébola, de Marburgo y de Lassa y rara vez en los arnavirus del Nuevo Mundo, la transmisión de una persona a otra, sobre todo por contacto directo mediante líquidos corporales que contienen la partícula patológica. Aunque en gran medida no se han identificado los mecanismos de transmisión de las infecciones naturales, se ha demostrado que tales virus, en modelos animales, son enormemente infectantes por inhalación de aerosoles. Lo anterior, junto con cifras de mortalidad de incluso 90%, los convierten en posibles agentes muy idóneos para actos de bioterrorismo.

El cuadro clínico de las fiebres hemorrágicas virales varía según el agente causal particular (cuadro 221-3). Entre los signos y síntomas iniciales aparecen normalmente fiebre, mialgias, postración y coagulación

intravascular difusa con trombocitopenia y hemorragia capilar. Los datos en cuestión son compatibles con un síndrome inflamatorio sistémico mediado por citocinas. Surgen diferentes erupciones maculopapulares o eritematosas. También pueden formar parte del cuadro inicial la leucopenia, la disociación entre temperatura y pulso, la insuficiencia renal y las convulsiones.

Los brotes de muchas de estas enfermedades son esporádicos e impredecibles. Como consecuencia, muchos estudios de la patogenia se han realizado en animales de laboratorio. Hay que pensar en su presencia en toda persona con temperatura mayor de 38.3°C durante menos de tres semanas y que también muestre por lo menos dos de los signos siguientes: erupción hemorrágica o purpúrica, epistaxis, hematemesis, hemoptisis o hematoquezia, sin que exista alguna otra causa identificable. En esta situación, en Estados Unidos habría que enviar muestras de sangre a los CDC o al *U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases* (USAMRIID) para hacer estudios serológicos de identificación de antígenos y anticuerpos, y también para realizar una reacción en cadena de la polimerasa mediante transcriptasa inversa (RT-PCR, *reverse transcriptase polymerase chain reaction*), con el fin de detectar los virus de estas enfermedades. Todas las muestras deberán ser enviadas en bolsas dobles. Son pocos los conocimientos respecto a la transmisión directa (de una persona a otra) de los virus, por lo que las medidas de aislamiento adecuadas incluirán precauciones completas de barrera, estancias de presión negativa y el empleo de respiradores-purificadores de aire (PAPR, *powered air-purifying respirators*). Se ha dicho que en la transmisión de algunos virus de fiebres hemorrágicas, como el del Ébola, interviene el contacto de la piel desnuda con cadáveres; así, se recomienda practicar las necropsias con las máximas medidas de protección y enterrar o incinerar inmediatamente el cuerpo, sin embalsamarlo.

**TRATAMIENTO Fiebres hemorrágicas virales**

No existen tratamientos antivirales aprobados ni eficaces contra esta clase de virus (cuadro 221-3). Ha habido informes esporádicos sobre la eficacia de la ribavirina, el interferón alfa y el concentrado inmunoglobulínico hiperinmunitario, pero no existen datos definitivos. La mejor información sobre la ribavirina se ha obtenido en infecciones por arnavirus (Lassa y Nuevo Mundo). En algunos modelos animales se ha informado que el concentrado inmunoglobulínico específico *in vitro* intensifica la evolución de la enfermedad, por lo que habría que tener gran cautela si se usaran tales preparados.

**Vacunación y profilaxis**

No existen vacunas aprobadas y eficaces contra estos agentes. Están en marcha investigaciones que exploran la posible utilidad de los virus de DNA, modificados con técnicas de bioingeniería y atenuados, como vacunas en algunas de las infecciones de este grupo. Entre las más promisorias están las que se utilizarían contra los virus Argentina, del Ébola, valle del Rift y bosque de Kayasanur.

**■ TOXINA BOTULÍNICA (*Clostridium botulinum*)**

Véase también el capítulo 141.

**Toxina botulínica como arma de bioterrorismo**

En un ataque de este tipo, la toxina botulínica se dispersaría en forma de aerosol o serviría para contaminar los suministros de alimentos. Es posible contaminar los abastos de agua, pero también sería factible la inactivación rápida de la toxina por el cloro utilizado para purificar el agua potable. Asimismo, podría inactivarse la toxina al calentar cualquier alimento a más de 85°C durante más de 5 min. Sin facilitación externa, se ha calculado que la velocidad de descomposición ambiental es de 1%/min, por lo que es bastante breve el intervalo entre el depósito y la ingestión o la inhalación. Se ha publicado que la Unidad 731, la

agrupación japonesa de guerra biológica, experimentó la toxina botulínica con prisioneros en el decenio de 1930. Estados Unidos y la Unión Soviética han reconocido que produjeron toxina botulínica, y existen algunas pruebas de que las autoridades soviéticas intentaron producir bacterias recombinantes con el gen de la toxina botulínica. En registros enviados a las Naciones Unidas, Irak admitió haber producido 19 000 L de toxina concentrada, cantidad suficiente para matar a una población de más del triple de la mundial. Según muchos informes, la toxina botulínica fue el centro principal del programa iraquí de armas biológicas anterior a 1991. Además de estos ejemplos de investigaciones apoyadas a nivel estatal para utilizar la toxina botulínica como arma biológica, los miembros de la secta Aum Shinrikyo han intentado infructuosamente, por lo menos en tres ocasiones, dispersar la toxina entre la población civil de Tokio.

### Aspectos microbiológicos y clínicos

La toxina botulínica, que tiene la particularidad entre los agentes de la categoría A de no ser un microorganismo vivo, constituye una de las sustancias más potentes que se han descrito y, en opinión de algunos expertos, el agente más venenoso que se conoce. Se ha calculado que bastaría 1 g de toxina para matar a un millón de personas si se dispersara adecuadamente. La toxina la produce *C. botulinum*, un anaerobio esporógeno grampositivo (cap. 141). Su hábitat natural es la tierra. Se conocen siete formas de la toxina que difieren en sus propiedades antigénicas y que se han designado con las letras A a G. La mayor parte de los casos clínicos naturales son producidos por los tipos A, B y E. La antitoxina contra uno de estos tipos posee escasa o nula actividad contra los demás. La toxina es una proteasa con cinc que tiene 150 kDa y que impide la fusión intracelular de las vesículas de acetilcolina con la membrana de la neurona motora, de modo que impide la liberación de acetilcolina. Al no contar las fibras musculares con acetilcolina para su activación, surge parálisis flácida. No se ha observado propagación directa de una persona a otra, pero la facilidad de producción de la toxina, aunada a su elevadísima capacidad de ocasionar complicaciones (morbilidad) y una mortalidad de 60 a 100%, la hacen un elemento casi ideal para las agresiones biológicas.

El botulismo puede surgir por la presencia de infección por *C. botulinum* en una herida o el intestino, la ingestión de alimentos contaminados o la inhalación de la toxina en aerosol; estas dos últimas formas son las que más servirían para la transmisión en un ataque bioterrorista. Una vez que llega la toxina a la corriente sanguínea, se une a la membrana de la neurona, la atraviesa y segmenta una de las proteínas necesarias para la unión intracelular de la vesícula sináptica a la membrana neuronal, de forma que resulta imposible la liberación del neurotransmisor (acetilcolina) hacia la membrana del miocito vecino. En el comienzo aparece parálisis de múltiples pares craneales, que se sigue de una parálisis flácida. La magnitud del deterioro neuromuscular depende del nivel de toxemia. La mayor parte de las víctimas muestran diplopía, disfagia, disartria, xerostomía, ptosis, midriasis, fatiga y debilidad extrema. Son mínimos los efectos en el sistema nervioso central y las personas rara vez presentan alteraciones notables de su estado psíquico. Algunos casos graves han incluido colapso muscular completo, pérdida del reflejo nauseoso e insuficiencia respiratoria que obligó a usar apoyo ventilatorio durante semanas o meses. Para que el enfermo se recupere, se necesita que se regeneren las nuevas sinapsis de la neurona motora con el miocito, fase que duraría semanas o meses. De no haber infecciones secundarias, que a veces son comunes cuando la recuperación es muy lenta, los pacientes no tienen fiebre. La existencia del trastorno se sospecha sobre bases clínicas y se confirma por el inmunoanálisis de la toxina o su bioensayo en el ratón.

### TRATAMIENTO Botulismo

Las medidas para tratar el botulismo más bien son de apoyo y en ese renglón se necesitan intubación, ventilación mecánica y nutrición parenteral (cuadro 221-3). Si el diagnóstico se hace en un momento lo bastante temprano, la aplicación de la antitoxina equina puede aminorar la magnitud del daño de nervios y aplacar la intensidad de

la enfermedad. En la actualidad, en Estados Unidos, a través de los CDC se obtiene una antitoxina botulínica heptavalente (HBAT, *heptavalent botulinum antitoxin*), como agente de investigación para tratar el botulismo natural que no afecta a niños. La HBAT contiene fragmentos de anticuerpos de origen equino contra siete toxinas botulínicas identificadas (A-G). Está compuesta <2% de inmunoglobulina intacta y ≥90% de fragmentos inmunoglobulínicos Fab y F(ab')<sub>2</sub>. Basta con una sola dosis de antitoxina para neutralizar cualquier toxina circulante. En caso de exposición ininterrumpida a la toxina se necesita a veces repetir las dosis. El producto en cuestión se obtiene del suero equino y por ello el médico debe estar alerta respecto a la aparición de reacciones de hipersensibilidad que incluyan enfermedad del suero y anafilaxis después de su administración. Sin embargo, una vez consumado el daño del axon de los nervios, es poco lo que se puede obtener con terapias específicas. En ese punto, asumen mayor importancia las medidas para vigilar y detectar complicaciones secundarias como las infecciones durante la fase prolongada de la recuperación. Es importante excluir del tratamiento de las infecciones de este origen a los aminoglucósidos y a la clindamicina porque pueden empeorar el bloqueo neuromuscular.

### Vacunación y profilaxis

El personal que labora en un medio en que es grande el riesgo de exposición y en algunas situaciones militares se ha utilizado un preparado de toxoide botulínico, como vacuna. Sin embargo, no se dispone de él en cantidades que pudieran utilizarse para la población general. En la actualidad, el elemento básico para evitar la enfermedad desarrollada plenamente en sujetos expuestos, es la identificación temprana del síndrome clínico y el empleo de antitoxina equina apropiada. Una de las áreas de investigación es la obtención de anticuerpos monoclonales de humanos para sustituir a los anticuerpos de la antitoxina equina.

### AGENTES DE CATEGORÍAS B Y C

Los agentes de la categoría B incluyen los que se pueden diseminar de manera fácil o moderadamente fácil y que ocasionan cifras moderadas de morbilidad y bajas de mortalidad. En el cuadro 221-2 se incluye una lista de los agentes actuales de la categoría B. Como puede observarse, comprende microorganismos y productos de ellos, de muy diversa índole. Algunos de los agentes se han utilizado en ataques bioterroristas, aunque nunca con el impacto y trascendencia de los agentes de la categoría A descritos en párrafos anteriores. Entre los más conocidos estuvo la contaminación de ensaladas en establecimientos de Oregon con *Salmonella typhimurium* que llevaron a cabo en 1984 miembros de la secta religiosa india Rajneeshee. En este brote, que muchos consideraron como el primer ataque bioterrorista contra ciudadanos estadounidenses, resultaron intoxicadas más de 750 personas, de las que 40 fueron hospitalizadas, con el objetivo de influir en unas elecciones locales. Hace más de 10 años no se identificaba la naturaleza intencional de dicho brote.

Los agentes de la categoría C ocupan el tercer lugar en la prioridad de agentes en la agenda de biodefensa; incluyen patógenos nuevos “en fase de surgimiento”, contra los cuales no existe inmunidad o es mínima en la población general, como el síndrome respiratorio agudo grave (SARS, *severe acute respiratory syndrome*) y las cepas de coronavirus, o de pandemias posibles de la influenza, que se pueden obtener de la naturaleza y diseminar deliberadamente. Estos agentes tienen como característica la posibilidad de producirse y diseminarse fácilmente, causar cifras altas de morbilidad y mortalidad, y tener una enorme trascendencia en la salud pública. Hoy en día no existe ninguna lista actualizada de los agentes de la clase C.

### MEDIDAS PREVENTIVAS Y PREPARATIVOS

Como señalamos, son múltiples y diversos los agentes que pueden utilizarse en un ataque bioterrorista. A diferencia de la situación militar en caso de guerra biológica, donde el objetivo fundamental sería producir bajas masivas en una milicia sana y preparada, el objetivo del bioterrorismo



rismo consiste en dañar a los civiles y en crear miedo y caos entre la población civil. Mientras que los militares sólo necesitan preparar sus tropas para hacer frente a un escaso número de agentes que constituyen una amenaza legítima en la guerra biológica, el sistema de salud pública necesitaría preparar a toda la población civil para afrontar los muy diversos agentes y situaciones que podrían intervenir en un ataque bioterrorista; ello comprende prever aspectos específicos que incluirían a niños de muy corta edad y personas muy ancianas, embarazadas y personas inmunodeficientes. Las dificultades por superar en esta situación son enormes e inmediatas. Los preparativos militares incluyen el uso necesario de vacunas contra un corto número de agentes; en cambio, los preparativos para la población civil tendrían que depender de un diagnóstico y un tratamiento rápidos contra enfermedades y trastornos de muy diversa índole.

Todos los médicos, en las circunstancias comentadas, deben mostrar enorme cautela y desconfianza ante cuadros iniciales poco comunes o acumulaciones de enfermedades raras, y pensar que no constituyen una situación aleatoria, sino más bien el primer signo de un ataque bioterrorista. La situación comentada se confirma cuando los padecimientos en cuestión aparecen en poblaciones que siempre habían sido sanas; cuando, como algo sorprendente, surge un gran número de enfermedades poco comunes, o aparecen en poblaciones urbanas cuadros patológicos que prevalecen más bien en las zonas rurales. Dada la importancia del diagnóstico rápido y el tratamiento temprano contra muchos de estos trastornos, es importante que el grupo de atención médica notifique inmediatamente todo caso sospechoso de provenir de un ataque bioterrorista a las autoridades sanitarias locales y estatales, y a los CDC de Estados Unidos (888-246-2675). En fecha reciente se ha mejorado la red de vigilancia de la salud pública para facilitar la transmisión y la comunicación de datos entre microorganismos de este tipo.

En la actualidad se está realizando un conjunto de esfuerzos para garantizar la seguridad biomédica de la población civil estadounidense. En ese país, el *Public Health Service* se está transformando en una fuerza de mayor magnitud, mejor entrenada y totalmente desplegable. En Estados Unidos los CDC han creado la *Strategic National Stockpile* (SNS) para tener acceso rápido a grandes cantidades de productos farmacéuticos, antídotos, vacunas y otros abastos médicos que pudieran ser útiles en el caso de un acto de terrorismo biológico o químico. El SNS tiene dos componentes básicos. El primero comprende “paquetes de urgencia” que pueden distribuirse en cualquier punto de Estados Unidos en el plazo de 12 h. Estos paquetes de urgencia contienen un conjunto preseleccionado de abastos, fármacos y equipo médico listo para su distribución inmediata. Con ellos se pueden tratar cuadros muy diversos, ya que en el momento de distribuirlos quizá no se haya identificado con exactitud la amenaza real. El contenido de estas unidades de auxilio se actualiza siempre, para garantizar su adaptación a las necesidades actuales de acuerdo con las evaluaciones de seguridad nacional; incluyen antibióticos para tratar el carbunco, la peste y la tularemia, y también una dotación de vacunas para afrontar el peligro de una epidemia de viruela. El segundo componente del SNS comprende inventarios controlados por proveedores específicos que abarcan fármacos, materiales adicionales o productos específicos frente a cada tipo de ataque.

En la actualidad es pequeño el número de fármacos y vacunas aprobados y distribuidos por la FDA contra los agentes de las categorías A y B, y ello no refleja los adelantos farmacéuticos actuales. La FDA, en un intento de apremiar la aprobación de más fármacos y vacunas, ha planteado una nueva norma para la tramitación de contramedidas para agentes bioterroristas cuando no sea posible realizar, por cuestiones éticas, estudios de eficacia clínica suficientes y bien controlados en seres humanos; se denomina comúnmente “Regla animal”. Así, para las indi-

caciones en que no sea factible realizar ensayos de campo sobre enfermedades naturales, la FDA propone depender de las pruebas obtenidas en estudios con animales de laboratorio únicamente. Para aplicar esta norma habría que demostrar que: 1) existen mecanismos fisiopatológicos razonablemente conocidos para dicha enfermedad y su tratamiento; 2) el efecto de la intervención terapéutica se ha confirmado de manera independiente en múltiples especies animales, incluidas aquéllas que se espera reaccionen de manera que permita pronosticar la respuesta humana; 3) el criterio de valoración del estudio animal está claramente relacionado con el efecto beneficioso buscado en el ser humano, y 4) los datos en animales permiten escoger una dosis eficaz para el ser humano.

Por último, en Estados Unidos se estableció en el *Biomedical Advanced Research and Development Authority* (BARDA) del *Department of Health and Human Services* para contar con una estrategia sistemática e integrada para la obtención y adquisición de vacunas, fármacos, tratamientos y medios diagnósticos necesarios para urgencias médicas en salud pública. BARDA se ocupa del llamado proyecto BioShield (Bioescudo), iniciativa que intenta facilitar la investigación sobre biodefensas en el gobierno federal; reunir fondos estables para el financiamiento de medidas contra agentes de bioterrorismo y crear una categoría de “autorización para uso en urgencias” que permita a la FDA aprobar el empleo de medidas aún no aprobadas para contrarrestar el efecto de armas biológicas en épocas de necesidades extraordinarias no satisfechas como podría acaecer en el marco de un ataque bioterrorista.

Aunque la perspectiva de un ataque deliberado con agentes productores de enfermedades sobre la población civil pueda parecer un acto de maldad incomprensible, la historia muestra que es algo que ya ha ocurrido y que probablemente vuelva a ocurrir. Es responsabilidad de los profesionales de la salud el mantenerse atentos ante esta posibilidad, el ser capaces de reconocer los primeros signos de un posible ataque bioterrorista y alertar al sistema de salud pública, y el reaccionar pronto para atender a todos y cada uno de los pacientes. Entre los sitios de Internet que contienen información actual sobre el bioterrorismo microbiológico están: [www.bt.cdc.gov](http://www.bt.cdc.gov), [www.niaid.nih.gov](http://www.niaid.nih.gov) y [www.cidrap.umn.edu](http://www.cidrap.umn.edu)

## LECTURAS ADICIONALES

- ALIBEK K, HANDELMAN S: *Biohazard: The Chilling True Story of the Largest Covert Biological Weapons in the World, Told from the Inside by the Man Who Ran It*. New York, Random House, 1999
- CRODDY E (WITH C PEREY-ARMENDARIZ AND J HART): *Chemical and Biological Warfare: A Comprehensive Survey for the Concerned Citizen*. New York, Copernicus Books, 2001
- HENDERSON DA et al (eds): *Bioterrorism: Guidelines for Medical and Public Health Management*. JAMA and Archives Journals, AMA Press, 2002
- JERNIGAN JA et al: Bioterrorism-related inhalational anthrax: The first 10 cases reported in the United States. *Emerg Infect Dis* 7:933, 2001
- KENNEDY RB et al: Smallpox vaccines for biodefense. *Vaccine* 27: D73, 2009
- NALCA A, ZUMBRUN EE: ACAM2000™: The new smallpox vaccine for United States Strategic National Stockpile. *Drug Des Devel Ther* 4:71, 2010
- RUSNAK JM et al: Risk of occupationally acquired illnesses from biological threat agents in unvaccinated laboratory workers. *Biosecure Bioterror* 2:281, 2004
- WILKENING DA: Sverdlovsk revisited: Modeling human inhalation anthrax. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:20, 2006

## CAPÍTULO 222

## Terrorismo con productos químicos

Charles G. Hurst  
Jonathan Newmark  
James A. Romano, Jr.

El empleo de sustancias químicas con fin bélico (CWA, *chemical warfare agents*) en los conflictos modernos se remonta a la Primera Guerra Mundial. En fecha reciente se utilizaron en Irak iperita y sustancias neurotóxicas contra los militares iraníes y civiles kurdos. Desde los atentados en Tokio con gas sarín en 1994 y 1995 y los ataques terroristas del 11 de septiembre de 2001, la posibilidad demasiado real de actos de terrorismo de tipo químico o biológico contra poblaciones de civiles en cualquier parte del mundo ha recibido atención creciente.

Los estrategias militares consideran que el sulfuro de dicloroetilo (iperita o gas mostaza), agente vesicante usado en la Primera Guerra Mundial y los organofosforados, agentes neurotóxicos, son los productos que muy probablemente se usen en los campos de batalla. En la vida civil o en los escenarios terroristas, la decisión de usarlos varía muchísimo. Por ejemplo, muchos de los agentes de tipo químico con fin bélico usados en la Primera Guerra Mundial incluyeron cloro, fosgeno y cianuro, que hoy se utilizan en grandes cantidades en la industria. Son producidos en grandes plantas químicas, almacenados en grandes tanques y transportados de ida y de vuelta por carreteras y vías férreas en grandes tanques cisternas. La rotura de cualquiera de los medios de transporte por accidente o con fin deliberado puede causar muchas lesiones y muertes. Incontables materiales peligrosos (HAZMAT, *hazardous materials*) que no se utilizan en los campos de batalla se pueden usar con fines terroristas, y algunos de ellos, como los insecticidas y el amoníaco pueden causar daños y lesiones de la misma magnitud que otros agentes químicos empleados con fines terroristas.

En un ejemplo reciente, los insurgentes de Irak utilizaron el cloro gaseoso liberado de tanques después de explosiones, como una forma burda de ataque terrorista con productos químicos. Al usar dicho gas causaron la muerte de 12 personas e intoxicaron a más de 140 en tres ataques en febrero de 2007. El **cuadro 222-1** describe aspectos fisiológicos iniciales y el **cuadro 222-2** aporta lineamientos para el tratamiento inmediato de la intoxicación por cloro. A pesar de todo, el tema principal de este capítulo lo constituyen los agentes bélicos neurotóxicos y vesicantes que se han utilizado en guerras y contra civiles y que, según se ha demostrado, tienen una trascendencia enorme en la salud pública.

Muchos creen erróneamente que los ataques químicos serán siempre tan intensos que poco podrá hacerse, excepto enterrar a los muertos. La historia demuestra lo contrario. Incluso en la Primera Guerra Mundial, cuando no había soluciones intravenosas, sondas endotraqueales, ni antibióticos, la tasa de mortalidad entre las fuerzas estadounidenses en el campo de batalla a causa de sustancias de guerra química, principalmente gas mostaza y tóxicos pulmonares, fue sólo de 1.9%; esta cifra es mucho menor que la tasa de mortalidad por heridas convencionales (7%). En el incidente ocurrido en 1995 en el metro de Tokio con gas sarín, sólo fallecieron 12 de las 5 500 personas atendidas en hospitales, de las que 80% ni siquiera tenía síntomas. Los hechos recientes no deben generar una actitud fatalista, sino el deseo objetivo de conocer la fisiopatología de los síndromes que originan estas sustancias para tratar de inmediato a todo individuo que acuda a los servicios médicos en busca de atención, con la esperanza de salvar a la gran mayoría. Conforme nos preparamos para defender a la población civil de los efectos del terrorismo químico, también se debe considerar que el propio concepto de terrorismo puede originar secuelas en algunas personas: efectos fisiológicos y psicológicos que podrían asemejarse a los de las exposiciones no letales a sustancias de guerra química. Estos efectos se deben al

temor general a las sustancias químicas, al miedo a la descontaminación y a los dispositivos protectores, y a otras reacciones fóbicas.

Innumerables autores han destacado la dificultad creciente para diferenciar entre reacciones de estrés y síndromes encefálicos orgánicos inducidos por sustancias neurotóxicas. Es indispensable conocer los efectos que tienen las CWA sobre la conducta y los antidotos médicos para asegurar que las organizaciones dedicadas a la salud mental y general en el ejército y los grupos civiles puedan atender de manera satisfactoria los posibles incidentes con armas de destrucción masiva.

En provecho del lector, en el cuadro 222-1 se incluyen los agentes químicos usados en incursiones bélicas, los códigos que tienen en la llamada Organización del Tratado del Atlántico Norte (OTAN) y sus efectos iniciales.

## ■ VESICANTES

### Sulfuro de dicloroetilo (gas mostaza, iperita)

La sustancia mencionada ha constituido una amenaza militar desde que se utilizó originalmente en Bélgica en la Primera Guerra Mundial. En la actualidad, sigue siendo una amenaza bélica y también una posible arma con fines bioterroristas, porque es de fabricación sencilla y muy eficaz. El efecto del sulfuro de dicloroetilo explicó 70% de los 1.3 millones de heridos en la Primera Guerra Mundial por sustancias químicas. En Estados Unidos se sabe de casos ocasionales en personas expuestas a los materiales de las dos guerras mundiales.

**Mecanismo** El gas mostaza (iperita) supone, tanto en su forma gaseosa como en su forma líquida, una amenaza para todas las superficies epiteliales expuestas. Sus efectos son tardíos y surgen horas después del contacto. Los órganos afectados con mayor frecuencia son la piel (eritema y vesículas), los ojos (desde conjuntivitis leve hasta daños graves del globo ocular) y las vías respiratorias (desde irritación leve de las vías superiores hasta daño bronquiolar intenso). Después de la exposición de la persona a grandes cantidades de gas mostaza se dañan los hemoblastos de la médula ósea, con lo que aparecen pancitopenia e infecciones secundarias. También puede dañarse la mucosa del aparato digestivo y en ocasiones se advierten signos del sistema nervioso central (SNC) por algún mecanismo desconocido. No se cuenta con antidotos específicos y el tratamiento incluye sólo medidas de apoyo. La única forma de disminuir el daño es la descontaminación inmediata y la eliminación de la forma líquida. La descontaminación completa en término de 2 minutos interrumpe la lesión clínica; la descontaminación que se hace a los 5 minutos aplacará 50% la lesión a la piel. El cuadro 222-2 señala las medidas para descontaminar la iperita y otras sustancias químicas con fin bélico.

El producto químico señalado se disuelve lentamente en los medios acuosos, como el sudor, pero, una vez en disolución, forma a brevísimo plazo iones de etilensulfonio cíclico que reaccionan muy activamente con las proteínas y las membranas celulares, en particular con el DNA en las células en fase de división rápida. La capacidad del diclorodietilo para reaccionar con el DNA y para alquilarlo origina los efectos por los que se le ha tachado de “radiomimético”, es decir, de producir efectos semejantes a los causados por las radiaciones ionizantes. El sulfuro de diclorodietilo posee innumerables acciones biológicas, pero se desconoce en gran medida el mecanismo real por el que las causa. Gran parte del daño biológico que origina es consecuencia de la alquilación y la formación de enlaces cruzados en el DNA de las células en división rápida: epitelio de la córnea, queratinocitos basales, epitelio de la mucosa bronquial y del aparato digestivo y hemoblastos de médula ósea. Todo lo anterior puede culminar en la muerte de la célula y en reacciones inflamatorias. En la piel, la digestión proteolítica de los filamentos de fijación de la unión dermoepidérmica podría ser el mecanismo de acción principal que origina la formación de vesículas. El sulfuro de diclorodietilo también posee actividad colinérgica de poca intensidad, que quizá explique ciertos efectos como los síntomas tempranos del aparato digestivo y el sistema nervioso central.

El gas mostaza reacciona con los tejidos a los pocos minutos de entrar en el organismo; su semivida circulante en su forma original es brevísima.

**Manifestaciones clínicas** El sulfuro de diclorodietilo origina efectos locales en la piel, las vías respiratorias y los ojos; estos últimos son los órganos más sensibles, a los que siguen en importancia las vías mien-

**CUADRO 222-1** Identificación y diagnóstico de los efectos del terrorismo químico sobre la salud

Sustancia	Nombre de la sustancia	Características peculiares	Efectos iniciales
Neurotóxico	Ciclohexil sarín (GF) <sup>a</sup>	Miosis (pupilas puntiformes)	Miosis (pupilas puntiformes)
	Sarín (GB)	Secreciones abundantes	Visión borrosa u oscura
	Somán (GD)	Contracciones o fasciculaciones de músculos	Cefalalgia
	Tabún (GA)		Náusea, vómito, diarrea
	VX		Secreciones o sudación profusa
	VR		Contracciones o fasciculaciones musculares Respiración difícil Convulsiones
Asfixiante o hemopático	Arsina	Posible piel cereza	Confusión
	Cloruro de cianógeno	Posible cianosis	Náusea
	Cianuro de hidrógeno	Posible congelamiento <sup>b</sup>	El individuo puede “boquear”, como en una crisis de asfixia pero con un comienzo más repentino Convulsiones antes de morir
Sofocante o neumopático	Cloro	El cloro es un gas amarillo verdoso de olor penetrante	Irritaciones de ojos y piel
	Cloruro de hidrógeno		Irritación de vías respiratorias
	Óxido de nitrógeno	El olor del fosgeno gaseoso es similar al del pasto o el heno recién cortado	Disnea, tos
	Fosgeno	Posible congelamiento <sup>a</sup>	Faringitis Sensación de opresión retroesternal
Ampollante o vesicante	Mostaza o mostaza de azufre (HD, H)	La mostaza (HD) tiene un olor semejante al ajo asado o el rábano picante	Irritación intensa Enrojecimiento y aparición de vesículas en la piel
	Gas mostaza (H)	La lewisita (L) tiene un olor similar al del geranio, pero intenso	Epífora, conjuntivitis y daño de la córnea
	Mostaza de nitrógeno (HN-1, HN-2, HN-3)	La oxima de fosgeno (CX) tiene olor a pimienta o punzante	Cuadro disneico leve que puede llegar a daño intenso de vías respiratorias
	Lewisita (L)		Puede causar la muerte
	Oxima de fosgeno (CX)		
Incapacitante o modificador de la conducta	Sustancia 15/BZ	Puede surgir como una intoxicación masiva por fármacos, que incluiría comportamientos erráticos, alucinaciones reales y peculiares compartidas, desvestirse y confusión Hipertermia Midriasis (dilatación pupilar)	Xerostomía y sequedad de la piel Taquicardia inicial Alteración de la conciencia, delirios organizados, negación de padecer enfermedad, beligerancia Hipertermia Ataxia (incoordinación) Alucinaciones Midriasis (dilatación de las pupilas)

<sup>a</sup> Las letras dentro de paréntesis indican los códigos de la OTAN para los agentes designados.

<sup>b</sup> La piel en contacto con la arsina líquida, el cloruro de cianógeno o el fosgeno puede congelarse.

**Fuente:** State of New York, Department of Health, modificado por the Chemical Casualty Care Division, U.S. Army Medical Research Institute of Chemical Defense.

nadas. Una vez absorbido, el producto tóxico puede originar efectos en médula ósea, aparato digestivo y SNC. Después de la ingestión del compuesto a través de agua o alimentos contaminados se produce una lesión directa del aparato digestivo.

El eritema es la manifestación más leve y temprana del daño que el gas mostaza ocasiona en la piel. Se asemeja al eritema actínico y conlleva prurito, ardor o dolor superficial punzante. El eritema comienza en el plazo de 2 a 48 h desde la exposición al gas; el momento en que surge depende de la intensidad de la exposición, de la temperatura y la humedad ambientales, y del tipo de piel. Los sitios más sensibles son los húmedos y calientes, y también la piel fina y delicada, como la que cubre el perineo, los genitales externos, las axilas, el pliegue del codo y el cuello.

Dentro de las zonas eritematosas surgen vesículas pequeñas que se fusionan más adelante hasta formar bulas (ampollas) (fig. 222-1). La ampolla típica es grande, semiesférica, flácida, de pared fina y translúcida y está rodeada de eritema. El líquido en su interior, que es un trasudado, es de color transparente o amarillento, que se transforma en amarillo, y tiende a la coagulación. Dicho líquido no contiene la sustancia química y por sí mismo carece de acción vesicante. En las lesiones por exposición a grandes volúmenes de líquido, puede haber una zona

central de necrosis coagulativa con formación de vesículas en la periferia. La cicatrización de dichas lesiones es muy lenta, y fácilmente muestran infección secundaria en comparación con las no complicadas cuando los niveles de exposición no son tan intensos. En las lesiones graves podría necesitarse la colocación de injertos de piel.

La lesión primaria de las vías respiratorias es la necrosis de la submucosa, con posible daño de la capa subyacente de músculo de fibra lisa. El daño comienza en la porción alta de dichas vías y desciende hasta llegar a las inferiores; su intensidad depende de la dosis del producto lesivo. Por último, la porción terminal de las vías respiratorias y los alvéolos se afectan sólo en fase terminal. Por lo común no surge edema pulmonar, salvo que el daño sea muy grave, en cuyo caso posee características hemorrágicas.

Los efectos iniciales del gas mostaza, quizá los únicos que aparecen si se usa una concentración pequeña, se manifiestan en las vías nasales, los senos paranasales y la faringe. Puede haber irritación o ardor de las fosas nasales, epistaxis, dolor y dolor sinusal y faríngeo. Al ser mayor la concentración del tóxico aparece laringitis, cambios en la voz y tos no productiva. El daño de la tráquea y la porción superior de los bronquios culmina en tos productiva. La lesión de la porción baja de las vías respiratorias ocasiona disnea, tos intensa y producción creciente de esputo.



**CUADRO 222-2** Descontaminación y tratamiento de las víctimas del terrorismo químico

Sustancia	Descontaminación	Primeros auxilios	Otras consideraciones para el paciente
Neurotóxica	Eliminar las ropas personales inmediatamente Lavar con suavidad la piel con agua y jabón No frotar la piel En el caso de los ojos, lavar con agua o solución salina en abundancia	Atropina antes de cualquier otra medida de auxilio Cloruro de pralidoxima (2-PAM)	Si se usaron formas líquidas, tal vez no comiencen inmediatamente los signos por contacto de la piel Se necesita a veces repetir la administración del antídoto
Asfixiante o hemopática	Eliminar inmediatamente las ropas personales si no hay congelamiento <sup>a</sup> Lavar suavemente la piel con agua y jabón No frotar la piel En el caso de los ojos, lavar con abundante agua o solución salina normal	Administración rápida de oxígeno En el caso del cianuro, usar sus antídotos (nitrato de sodio y después tiosulfato de sodio)	La arsina y el cloruro de cianógeno pueden causar edema pulmonar tardíamente
Sofocante o neumopática	Eliminar inmediatamente las ropas personales si no hay congelamiento <sup>a</sup> Lavar suavemente la piel con agua y jabón No frotar la piel En el caso de los ojos, lavar con abundante agua o solución salina	Aire fresco, reposo forzoso Posición semierecta En caso de surgir signos de insuficiencia respiratoria, oxígeno con presión positiva de vías respiratorias o sin ella Otras medidas de apoyo, según se necesiten	El tóxico puede originar tardíamente edema pulmonar, incluso después de un periodo asintomático cuya duración varía según la cantidad inhalada
Ampollante o vesicante	La descontaminación inmediata resulta esencial para reducir los daños Eliminar las ropas personales inmediatamente Con suavidad, lavar la piel con agua y jabón No frotar la piel En el caso de los ojos, lavar con abundante agua o solución salina	Descontaminar inmediatamente la piel Lavar los ojos con agua o solución salina normal durante 10-15 min Si hay dificultad para la respiración, administrar oxígeno Medidas de apoyo	La mostaza tiene un periodo asintomático de latencia No se cuenta con antídoto ni tratamiento contra el gas mostaza La lewisita inmediatamente ocasiona dolor ardoroso y aparecen las vesículas más tarde El antídoto específico (antilewisita británica) puede aplacar los efectos generales de la lewisita La oxima de fosgeno causa inmediatamente dolor Posible edema pulmonar
Incapacitante o modificadora de la conducta	Eliminar las ropas personales inmediatamente Lavar con suavidad la piel con agua o agua y jabón No frotar la piel	Eliminar ropas personales pesadas Evaluar el estado psíquico Usar medios físicos de sujeción según se necesiten Medir en forma cuidadosa y seriada la temperatura central Medidas de apoyo	Los peligros mayores son la hipertermia y las lesiones autoinfligidas Difícil de detectar porque es una sustancia inodora y no irritante Posibles arritmias graves Se puede contar con un antídoto específico (fisostigmina)

<sup>a</sup> En zonas congeladas, NO eliminar la ropa adherida. Se lavará la zona con agua tibia abundante para desprender la ropa adherida.

Fuente: State of New York, Department of Health.



**Figura 222-1** Formación de grandes ampollas por quemadura por iperita en un paciente iraní. Las ampollas en la mano del paciente abarcan sólo 7% de la superficie corporal, pero en este caso fue necesario hospitalizarlo en una unidad de cuidados intensivos para quemados.

En la fase terminal puede haber necrosis de las vías respiratorias terminales con edema hemorrágico en el interior de los alvéolos. Rara vez se acompaña de edema pulmonar hemorrágico.

La necrosis de la mucosa respiratoria provoca la formación de “seudomembranas” que terminan por obstruir los bronquios. En la Primera Guerra Mundial, la exposición a grandes cantidades de gas mostaza causó la muerte inmediata por dicho mecanismo en un número pequeño de víctimas (fig. 222-2).

Los ojos son los órganos más sensibles al gas mostaza. El periodo de latencia es más breve para el daño ocular que para el cutáneo y también depende de la concentración y la exposición. Después de la exposición a cantidades pequeñas de gas, quizá el único efecto es la irritación, que se manifiesta por enrojecimiento ocular (conjuntivitis). Conforme aumenta la dosis, la lesión se convierte en conjuntivitis intensa, fotofobia, blefaroespasmos, dolor y lesión corneal (fig. 222-3).

Alrededor de 90% de las víctimas con lesión ocular por gas mostaza se cura en un plazo de dos semanas a dos meses, sin quedar secuelas. En los casos graves aparece tejido cicatrizal entre el iris y el cristalino, que limita los movimientos de la pupila y predispone a la aparición de glau-



**Figura 222-2** Esquema de la formación de pseudomembranas en vías respiratorias después de inhalar vapores de iverita en grandes dosis. En la Primera Guerra Mundial, la inhalación profunda provocó la muerte por obstrucción de las vías respiratorias.

coma. El daño más intenso es el causado por la presentación líquida del sulfuro de diclorodietilo. Después de la exposición extensa de los ojos, se observan daño grave de la córnea con posible perforación y pérdida del ojo. En algunas personas se ha descrito, entre ocho meses y 20 años después de la exposición, una irritación crónica de los globos oculares que a veces conlleva úlceras en la córnea.

La mucosa del aparato digestivo es sensible a la acción del gas mostaza, ya sea por su absorción a nivel generalizado o por la ingestión de la sustancia. La exposición a cantidades pequeñas del tóxico originará náusea y quizá vómito durante 24 h. No se conoce en detalle el mecanismo de la náusea y el vómito, pero el producto químico parece producir un efecto similar al de tipo colinérgico. Asimismo, tampoco se conocen exactamente los efectos que el gas mostaza produce en el sistema nervioso central. La exposición de gran magnitud puede originar convulsiones en los animales. Informes procedentes de la Primera Guerra Mundial y de la guerra Irán-Irak describen el comportamiento de los sujetos expuestos a cantidades pequeñas de gas mostaza como lento, apático y letárgico. Estos datos sugieren que durante un año o más podrían quedar problemas psíquicos de poca importancia.

Las causas de fallecimiento en muchos de los casos de intoxicación por sulfuro de diclorodietilo son septicemia e insuficiencia respiratoria. En las primeras 24 h es importante la obstrucción mecánica a través de la formación de pseudomembranas y el laringoespasma inducido por el gas, pero sólo en casos de exposición muy intensa. Entre tres y cinco días después de la exposición, cabe esperar una neumonía bacteriana secundaria cuando los microorganismos invaden la mucosa necrótica al descubierto. La tercera oleada de muertes es por la supresión medular que induce la sustancia, que alcanza su punto máximo de siete a 21 días después de la exposición y origina la muerte por crisis septicémica.

#### TRATAMIENTO Sulfuro de diclorodietilo

Los enfermos graves a causa de una intoxicación por gas mostaza necesitan las medidas generales de apoyo que se dispensan a cualquier paciente en grave estado y los cuidados específicos propios del paciente quemado. Se necesitan analgésicos generalizados a discreción, la conservación del equilibrio hidroelectrolítico y nutritivo, antibióticos apropiados y otras medidas de sostén (cuadro 222-2).

El tratamiento del paciente expuesto a gas mostaza puede ser desde sencillo, como serían los cuidados sintomáticos de un eritema parecido al causado por la luz solar, hasta complejo, como sería la asistencia total de una persona en grave estado con quemaduras, inmunodepresión y lesiones en aparatos y sistemas múltiples. Antes de llegar a la fase en que se desprenden las capas de la piel y queda



**Figura 222-3** Fotografía de soldados expuestos al gas mostaza (iperita) en la Primera Guerra Mundial. Casi todas estas tropas sobrevivieron sin daños oculares a largo plazo. Sin embargo, durante días o semanas estuvieron prácticamente ciegos.

el plano profundo al descubierto, en particular en la exposición menos intensa, puede ser beneficiosa la aplicación de cremas o lociones de corticoesteroides. Algunos datos procedentes de investigaciones muy básicas indican que se pueden usar tempranamente antiinflamatorios. Es importante no tocar las vesículas pequeñas (menos de 1 a 2 cm). Como las ampollas de mayor tamaño terminarán por romperse, habrá que quitarles la capa superior con gran cuidado. Las zonas al descubierto deben lavarse tres o cuatro veces al día con solución salina, otras soluciones estériles o agua con jabón neutro y se las cubre con el antibiótico tópico más indicado, como sulfadiazina argéntica o acetato de mafenida, en una capa de 1 a 2 mm de espesor. Algunos especialistas recomiendan el drenaje de las grandes vesículas con una aguja estéril para que, al colapsarse, el techo forme una cubierta biológica estéril. El líquido de la vesícula no contiene el producto químico y es sólo una solución hística estéril. El personal asistencial no debe temer a la posibilidad de contaminación. Si no se cuenta con una crema con antibiótico, se utilizará vaselina estéril. En las víctimas habidas en la Primera Guerra Mundial y en Irán (1984 a 1987) se utilizó solución modificada de Dakin (hipoclorito sódico al 0.5%) para el lavado inicial y como antiséptico. Las grandes zonas con vesículas requieren hospitalización, tratamiento intravenoso y lavado en tina de hidromasaje.

Los analgésicos de acción general se utilizan sin restricciones, en particular antes de cualquier manipulación que se haga al enfermo. En toda persona grave se harán determinaciones seriadas de los líquidos y electrolitos, pero hay que advertir que la pérdida hídrica no suele ser tan grande como la observada en las quemaduras de origen térmico. La hidratación excesiva parece que desencadenó edema pulmonar en algunas de las víctimas iraníes que fueron enviadas a hospitales europeos.

La irritación conjuntival por la exposición a volúmenes pequeños de gas mejora con cualquier solución oftálmica después de hacer un lavado minucioso y cabal de los ojos. La aplicación de un antibiótico varias veces al día reduce la frecuencia y la intensidad de la infección. Los datos obtenidos de animales de laboratorio exhiben resultados notables con las pomadas oftalmológicas comerciales que incluyen antibióticos o glucocorticoides, siempre que se apliquen a tiempo. Debe consultarse a un oftalmólogo. Los glucocorticoides tópicos solos no tienen utilidad probada, pero su aplicación en las primeras horas o días aplaca bastante la inflamación y reduce los daños ulteriores. Su uso posterior se deja en manos del oftalmólogo.

También es importante aplicar regularmente vaselina o alguna sustancia similar a los bordes palpebrales para evitar que se adhieran. Los analgésicos tópicos pueden resultar útiles al principio si el blefaroespasma es demasiado intenso como para permitir al médico una exploración oftalmológica adecuada, pero tienen escasa utilidad.

La aparición de tos productiva y disnea acompañadas de fiebre y leucocitosis en las primeras 12 a 24 h denota una neumonitis química.

**CUADRO 222-3** Recomendaciones para el empleo de antidotos después de exposición a cianuro

Paciente	Afectación leve (sujeto consciente)	Afectación profunda (sujeto inconsciente)	Otras medidas terapéuticas
Niño	Si el niño está consciente y no tiene otros signos o síntomas posiblemente no sean necesarios los antidotos.	Nitrito de sodio: <sup>a</sup> 0.12-0.33 ml/kg, que no exceda de 10 ml de solución al 3%, <sup>b</sup> en administración endovenosa lenta en no menos de 5 minutos o más lenta en caso de surgir hipotensión y <i>además</i> Tiosulfato sódico: 1.65 ml/kg de solución al 25% por vía IV en un lapso de 10 a 20 min	Oxígeno por vía nasal como complemento En caso de hipotensión ortostática por nitrito de sodio se recomienda en goteo lento solución salina normal y colocar a la persona en decúbito dorsal Si a pesar de administrar el antidoto el niño sigue apneico, pensar en el uso de bicarbonato de sodio contra la acidosis profunda
Adulto	Si la persona está consciente y no muestra otros signos o síntomas, tal vez no necesite antidotos	Nitrito de sodio: <sup>a</sup> 10-20 ml de solución al 3% <sup>b</sup> por vía endovenosa lenta en un lapso no menor de 5 min, o más lenta si surge hipotensión y <i>además</i> Tiosulfato sódico: 50 ml de solución al 25% por vía IV en un lapso de 10 a 20 min Otra posibilidad: 5 g de hidroxocobalamina en solución reconstituida, por vía IV en un lapso de 15 minutos	En el caso de nitrito de amilo, inhalar el contenido de las ampulas, con base en las necesidades o hasta que se emprendan otras formas de terapia IV

<sup>a</sup> Si no se dispone del nitrito de sodio, se utilizará el nitrito de amilo por inhalación de ampulas trituras.

<sup>b</sup> Disponible en el estuche Pasadena de antidoto contra cianuro, antes llamado estuche Lilly contra cianuro.

**Nota:** las víctimas cuyas ropas o piel están contaminadas por ácido cianhídrico líquido o en solución, pueden contaminar en forma indirecta o secundaria al personal asistencial en contacto directo o por vapores que se desprenden. Habrá que evitar el contacto cutáneo con las víctimas contaminadas de cianuro o con el contenido estomacal de otras que hayan ingerido materiales que contengan tal sustancia tóxica. Las víctimas expuestas únicamente al ácido cianhídrico gaseoso no contaminarán al personal de rescate. *Si el paciente inhaló recientemente humos (puede tener niveles grandes de carboxihemoglobina), debe administrarse solamente tiosulfato sódico.*

**Fuente:** State of New York, Department of Health.

ca. El médico debe resistir la tentación de utilizar antibióticos con fines profilácticos ante dicho cuadro. La infección casi siempre aparece entre tres y cinco días después y se manifiesta inicialmente por hipertermia, infiltrados pulmonares y mayor producción de esputo que cambia de color. La antibioterapia apropiada depende de los resultados de la tinción de Gram del esputo, el cultivo positivo y el antibiograma.

Cuando la respiración se dificulta a causa del espasmo o el edema laríngeo o si estos cuadros se tornan letales es necesario intubar. Esta maniobra permite respirar mejor y facilita la aspiración de los restos necróticos inflamatorios. En algunos casos es útil aplicar presión positiva al final de la espiración (PEEP, *positive end-expiratory pressure*) o presión positiva continua de las vías respiratorias (CPAP, *continuous positive airway pressure*). La formación de seudomembranas obliga a realizar una fibrobroncoscopia para aspirar los restos necróticos.

Los broncodilatadores son útiles contra el broncoespasmo. Si se necesita un alivio mayor de este problema, cabe recurrir a los glucocorticoides. Hay pocas pruebas de que sea beneficioso su uso sistémico, excepto para el alivio adicional del broncoespasmo.

En caso de absorción profusa por vía general la leucopenia comienza hacia el tercer día. La supresión de la médula ósea alcanza su punto máximo entre siete y 14 días después. En la guerra de Irán-Irak, los recuentos leucocíticos de 200/μl o menos solían culminar en la muerte del paciente. Hay que pensar que la esterilización del intestino por medio de antibióticos no absorbibles quizá disminuya la posibilidad de septicemia por microorganismos entéricos. La restitución celular (trasplantes de médula ósea o transfusiones) puede producir buenos resultados. El factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) logró reducir 50% el lapso de recuperación medular en primates no humanos expuestos a la ivermectina. Algunas veces se necesitan productos contra la náusea y el vómito para combatir los efectos adversos en el aparato digestivo.

En los últimos 15 a 20 años se han efectuado evaluaciones excelentes de las contribuciones de factores como la alquilación del DNA, la inflamación, la activación de enzimas proteolíticas y la peroxidación de lípidos en la lesión por gas mostaza. Entre los ejemplos están: 1) la demostración de menor inflamación y menor lesión histica de hasta 75% en la prueba del edema de la oreja de ratón, por

intervención de compuestos vaniloides, y 2) la demostración de una protección de 50 a 60% por parte de la *N*-acetilcisteína frente a la generación de radicales libres dentro del pulmón del cobayo expuesto a gas mostaza. En muchos casos, la demostración de la protección dependió de poder contar con cantidades suficientes de fármaco con una semivida adecuada. Entre las estrategias para mejorar la biodisponibilidad están la unión del polietilenglicol al fármaco antioxidante o enzima y la inclusión de dicha combinación dentro de un liposoma para llegar al lugar de acción.

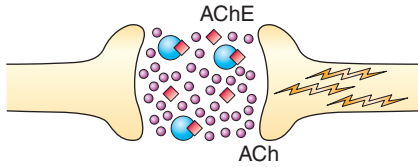
## ■ NEUROTOXINAS

Las sustancias organofosforadas que actúan sobre el sistema nervioso son las más mortíferas de los componentes utilizados en la guerra química. Actúan inhibiendo la acción de la acetilcolinesterasa sobre la sinapsis hística, con lo que surge una crisis colinérgica aguda. El sujeto muere por depresión respiratoria en cuestión de segundos o minutos.

Las sustancias neurotóxicas tabún y sarín fueron utilizadas por primera vez por Irak contra Irán en la primera guerra del golfo Pérsico, de 1984 a 1987. Se calcula que las víctimas por estas sustancias fueron de 20 000 a 100 000. En 1994 y 1995, la secta japonesa Aum Shinrikyo usó el sarín en dos ataques terroristas, en Matsumoto y Tokio. Dos soldados estadounidenses estuvieron expuestos al sarín en sus tareas de inactivar un dispositivo explosivo improvisado en Irak en 2004.

Las sustancias neurotóxicas clásicas son tabún (GA), sarín (GB), somán (GD), ciclosarín (GF) y VX. El VR, parecido al VX, se fabricó en la antigua Unión Soviética (cuadro 222-1). Los códigos de dos letras son producto de una convención internacional de la OTAN y carecen de trascendencia clínica. Todas estas sustancias son compuestos organofosforados que a la temperatura y presión habituales están en forma líquida. Las sustancias "G" se evaporan con la misma velocidad que el agua, excepto el GF, que es oleoso y probablemente se evaporará en las 24 h posteriores a su caída a tierra. Su enorme volatilidad hace que cualquier derrame constituya un grave peligro al difundirse los vapores. En el ataque del metro de Tokio en que se utilizó gas sarín, todos los sujetos sintomáticos inhalaban vapores que se dispersaron desde el líquido regado en el piso de los vagones. La excepción sería el VX, un líquido oleoso. Su presión de vapor reducida disminuye su peligro, aunque puede entrañar un riesgo ambiental todavía mayor puesto que persiste mucho tiempo en el entorno.





**Figura 222-4** Esquema del mecanismo fisiopatológico de la exposición a una sustancia neurotóxica. La sustancia (◊) se fija en el sitio activo de la acetilcolinesterasa (AChE, *acetylcholinesterase*), que “flota” en el espacio, aunque en realidad es una enzima fijada a la membrana postsináptica. Como consecuencia, se acumula la acetilcolina (ACh, *acetylcholine*) (●) que normalmente es liberada de la membrana presináptica (pero que por lo común no es degradada), lo que origina (⚡) hiperestimulación de los órganos y crisis colinérgicas.

**Mecanismo** La inhibición de la acetilcolinesterasa explica los efectos letales de la sustancia neurotóxica. La aplicación de un antídoto para revertir la inhibición resulta eficaz, siempre que ésta constituya la principal acción tóxica de estas sustancias. En las sinapsis colinérgicas, la acetilcolinesterasa fijada a la membrana postsináptica actúa como un interruptor que regula la transmisión colinérgica. La inhibición de estas enzimas hace que el neurotransmisor liberado, la acetilcolina, se acumule anormalmente. En consecuencia, se produce una hiperestimulación de los órganos terminales que los clínicos han calificado de crisis colinérgica (fig. 222-4).

**Manifestaciones clínicas** Los efectos de las sustancias neurotóxicas en los seres humanos son idénticos, ya sea gas o líquido, si la dosis es suficiente. Se observarán diferencias en la velocidad y el orden con que surgen los síntomas (cuadro 222-2).

La exposición de una persona a una sustancia neurotóxica gaseosa, que con mucho es la vía más común de exposición en campos de batalla y escenarios de terrorismo, originará síntomas colinérgicos en el orden en que la toxina se topa con las distintas sinapsis colinérgicas. Las sinapsis más expuestas de los tegumentos humanos se hallan en los músculos de la pupila. La sustancia gaseosa atraviesa fácilmente la córnea, interactúa con la sinapsis y produce miosis, que según las víctimas del metro de Tokio era como si “todo se oscureciera”. En raras ocasiones, este trastorno puede originar dolor ocular y náusea. Las glándulas exocrinas situadas en la nariz, la boca y la faringe quedan expuestas al gas por este orden de frecuencia, y su sobrecarga colinérgica hace que aumenten sus secreciones y surja rinorrea, sialorrea y babeo. Después, la toxina interactúa con las glándulas exocrinas de la porción superior de las vías respiratorias y origina broncorrea, y con el músculo de fibra lisa de los bronquios origina broncoespasmo, cuya combinación ocasionará hipoxia.

Una vez que la víctima inhaló el gas, éste puede cruzar pasivamente la membrana alveolocapilar, penetrar en la corriente sanguínea y, como un acto accidental y en forma sintomática, inhibir las colinesterasas circulantes, en particular la butirilcolinesterasa libre y la acetilcolinesterasa de los eritrocitos, sustancias que pueden ser cuantificadas. Por desgracia, resulta imposible interpretar los datos de tal cuantificación si no se tiene una cifra inicial, porque los niveles de colinesterasa variarán enormemente de una persona a otra y con el paso del tiempo en el sujeto sano.

Por lo común, el primer órgano o sistema que muestra síntomas por la presencia de la sustancia neurotóxica transportada en la sangre es el aparato digestivo, donde la sobrecarga colinérgica ocasiona cólicos y dolor abdominales, náusea, vómito y diarrea. Después del ataque de estas vías, las sustancias neurotóxicas afectan al corazón, las glándulas exocrinas distantes, los músculos y el encéfalo. Se sabe de la existencia de sinapsis colinérgicas en los lados vagal (parasimpático) y simpático de las fibras del sistema autónomo que transportan impulsos al corazón, razón por la que resulta imposible prever si cambiarán la frecuencia cardíaca y la presión arterial una vez que ocurre la intoxicación. La actividad exocrina remota abarcará la secreción excesiva de las glándulas salivales, nasales, respiratorias y sudoríparas (el sujeto estará “inundado de líquidos”). Las sustancias neurotóxicas transportadas por la sangre estimulan excesivamente las uniones neuromusculares de los músculos de fibra estriada y ocasionarán fasciculaciones, seguidas de espasmos y contracciones fasciculares francas. Si el trastorno persiste tiempo suficiente, al final se agotará el trifosfato de adenosina (ATP) en el músculo y aparecerá una parálisis flácida.

En el encéfalo, como el sistema colinérgico, tiene una distribución amplísima, las sustancias neurotóxicas en sangre, en dosis suficientes, originarán en muy breve plazo inconsciencia, convulsiones y apnea de origen central, que culminará en la muerte en cuestión de minutos. Si se emprenden medidas de apoyo de la respiración, a veces surge un estado epiléptico que no mejora con los anticonvulsivos usuales (cap. 369). En caso de persistir esta anomalía, puede haber apoptosis de las neuronas y disfunción encefálica permanente. Aun cuando la intoxicación por la sustancia neurotóxica es leve, los sujetos podrán recuperarse, pero seguirán sintiendo irritabilidad, perturbaciones del sueño y síntomas neuroconductuales inespecíficos durante periodos largos que duran semanas.

Pueden ser minutos o segundos el lapso que media entre la exposición y la aparición de una crisis colinérgica totalmente manifiesta por inhalación de gas neurotóxico; sin embargo, no existen efectos retardados (de depósito). Como las sustancias neurotóxicas tienen una semivida circulante corta, la mejoría debe ser rápida, sin deterioro ulterior, si se emplean medidas de sostén y (como sería lo ideal) si se utilizan antídotos.

La velocidad y orden de aparición de los síntomas varían con la exposición a sustancias neurotóxicas líquidas. La sustancia de este tipo aplicada a la piel íntegra se evapora parcialmente y comienza a extenderse por la piel, de modo que causa diaforesis local y posteriormente fasciculaciones al ir encontrando uniones neuromusculares. La sustancia, una vez en el músculo, pasa a la circulación y causa molestias digestivas, dificultad respiratoria, cambios en la frecuencia cardíaca, fasciculaciones y contracciones generalizadas, inconsciencia, convulsiones y apnea de tipo central. La evolución cronológica será mucho más larga que con la inhalación de vapores; aun una gota grande y letal necesitará 30 min para ejercer su efecto, y una dosis pequeña no letal sigue actuando durante más de 18 h. Es más probable que el paciente empeore varias horas después de iniciado el tratamiento con la forma líquida que con la exposición a vapores. Además, no siempre surge con la exposición al líquido la miosis que es prácticamente inevitable después de la exposición al gas, y éste podría ser el último síntoma que apareciera en esa situación. Ello se explica por el aislamiento relativo del músculo pupilar respecto a la circulación general.

Salvo que se elimine la sustancia neurotóxica por medio de tratamientos específicos (como el uso de oximas), esencialmente es irreversible su unión a la colinesterasa. La actividad de la acetilcolinesterasa de los eritrocitos se restablece a un ritmo aproximado de 1% al día. La butirilcolinesterasa plasmática muestra una recuperación más rápida y es un mejor marcador de la recuperación de la actividad enzimática de los tejidos.

## TRATAMIENTO Neurotoxinas

La intoxicación aguda por sustancias neurotóxicas se trata por medio de descontaminación, medidas de apoyo respiratorio y tres antídotos: un anticolinérgico, una oxima y un anticonvulsivo (cuadros 222-3 y 222-4). En los casos más graves se pueden practicar simultáneamente las formas mencionadas de tratamiento.

**DESCONTAMINACIÓN** Formalmente no es necesaria la descontaminación de un vapor, pero en el ataque del metro de Tokio, los vapores de sarín que quedaron atrapados en las ropas de las víctimas causaron miosis en 10% del personal de urgencia. El problema se hubiera evitado al eliminar las ropas. La descontaminación del líquido se practica en el ejército al usar la llamada loción reactiva de descontaminación cutánea (RSDL, *reactive skin decontamination lotion*), que absorbe el líquido sobre la piel. Las autoridades civiles actualmente acumulan dicho producto probado en Estados Unidos por la FDA. En los hospitales por lo regular basta contar con jabón y abundante agua. La RSDL ha sido aprobada para la descontaminación directa e inmediata de áreas pequeñas y para la descontaminación de todo el cuerpo se necesita agua con o sin jabón. La eliminación física del agente es mejor que el uso de todas las soluciones y lociones descontaminantes. Sea como sea, es importante realizar tal maniobra antes de que el paciente ingrese al hospital para evitar la contaminación de las instalaciones y del personal. En caso de heridas contaminadas habrá que retirar las ropas que puedan estar contaminadas y otro material extraño, en que pudiera estar depositado el agente líquido.

**CUADRO 222-4** Recomendaciones de antídotos después de la exposición a sustancias neurotóxicas

Edad del paciente	Antídotos		Otros tratamientos
	Efectos leves o moderados <sup>a</sup>	Efectos intensos <sup>b</sup>	
Lactantes (0-2 años)	Atropina: 0.05 mg/kg IM o 0.02 mg/kg IV; y cloruro de 2-PAM: 15 mg/kg IM o IV lentamente	Atropina: 0.1 mg/kg IM o 0.02 mg/kg IV y cloruro de 2-PAM: 25 mg/kg IM o 15 mg/kg IV lentamente	Ventilación asistida después de los antídotos si la exposición fue intensa
Niños (2-10 años)	Atropina: 1 mg IM o 0.02 mg/kg IV; y cloruro de 2-PAM: <sup>c</sup> 15 mg/kg IM o IV lentamente	Atropina: 2 mg IM o 0.02 mg/kg IV; y cloruro de 2-PAM: <sup>c</sup> 25 mg/kg IM o 15 mg/kg IV lentamente	Repetir la administración de atropina (2 mg/IM o 1 mg IM en lactantes) a intervalos de 5 a 10 min hasta que haya disminuido el flujo de secreciones y el paciente pueda respirar cómodamente o se haya casi normalizado la resistencia de las vías respiratorias
Adolescentes (más de 10 años)	Atropina: 2 mg IM o 0.02 mg/kg IV; y cloruro de 2-PAM: <sup>c</sup> 15 mg/kg IM o IV lentamente	Atropina: 4 mg IM o 0.02 mg/kg IV; y cloruro de 2-PAM: <sup>c</sup> 25 mg/kg IM o 15 mg/kg IV lentamente	
Adultos	Atropina: 2 a 4 mg IM o IV; y cloruro de 2-PAM: 600 mg IM; o 15 mg/kg IV lentamente	Atropina: 6 mg IM; y cloruro de 2-PAM: 1 800 mg IM; o 15 mg/kg IV lentamente	Fentolamina contra la hipertensión inducida por 2-PAM (5 mg IV para adultos; 1 mg IV para niños) Diazepam contra las convulsiones (0.2 a 0.5 mg IV para niños menores de 5 años; 1 mg IV para niños mayores de 5 años; 5 mg IV para adultos)
Ancianos débiles	Atropina: 1 mg IM; y cloruro de 2-PAM: 10 mg/kg IM o 5 a 10 mg/kg IV lentamente	Atropina: 2 a 4 mg IM y cloruro de 2-PAM: 25 mg/kg IM o 5 a 10 mg/kg IV lentamente	

<sup>a</sup> Entre los efectos leves o moderados están la sudación circunscrita, las fasciculaciones musculares, náusea y vómito, la debilidad y la disnea.

<sup>b</sup> Los efectos graves son: inconsciencia, convulsiones, apnea y parálisis flácida.

<sup>c</sup> Si la dosis calculada rebasa la que correspondería a la del adulto por vía intramuscular (IM), deben hacerse los ajustes correspondientes.

**Nota:** El cloruro de 2-PAM es el cloruro de pralidoxima o de protopam.

**Fuente:** State of New York, Department of Health.

**MEDIDAS DE APOYO RESPIRATORIO** El fallecimiento por intoxicación con un agente neurotóxico casi siempre proviene de trastornos respiratorios. La ventilación se complica al aumentar la resistencia ventilatoria y el volumen de secreciones. Es necesario administrar atropina antes de la ventilación o conforme ésta comienza porque facilitará las maniobras con el ventilador.

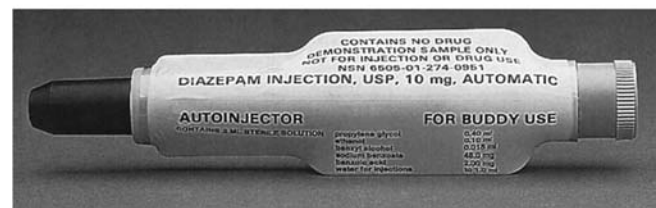
### ANTÍDOTOS

**Atropina** En teoría, es posible utilizar cualquier anticolinérgico para combatir la intoxicación por un agente neurotóxico, pero a nivel mundial, el fármaco más indicado es la atropina, por su amplia estabilidad a diversas temperaturas y su eficacia inmediata después de aplicación IM o IV, y porque la administración inadvertida de la misma ocasiona muy poca disfunción del sistema nervioso central (cuadro 222-4). Revierte a muy breve plazo la sobrecarga colinérgica en las sinapsis muscarínicas, pero es poco su efecto en las nicotínicas. En la práctica ello equivale a que con atropina es posible combatir rápidamente los efectos fatales de los agentes neurotóxicos en las vías respiratorias, pero probablemente no será útil en el caso de los efectos neuromusculares y tal vez los simpáticos. En el terreno de los hechos el personal militar cuenta con estuches MARK I (fig. 222-5A) que contienen 2 mg de atropina en un dispositivo autoinyectable para empleo IM. Organizaciones civiles en la actualidad cuentan con depósitos del producto mencionado aprobados por la FDA. El MARK I ha sido sustituido en la vida civil y en las tareas militares por un autoinyector combinado que contiene 2.1 mg de atropina y oxima (2-PAM Cl) aprobado por la FDA en Estados Unidos con el nombre comercial de Duodote®. Sólo se pueden administrar las dosis completas contenidas en el autoinyector y no se las puede dividir. La dosis inicial en el frente de guerra es de 2, 4 y 6 mg, con repetición del tratamiento cada 5 a 10 min hasta que mejoren la respiración y las secreciones. Los iraníes utilizaron dosis mayores al principio en la guerra contra Irak, en la que hubo escasez de oximas. Si la víctima llega a un nivel de atención médica en el que se puedan administrar fármacos por vía intravenosa, ésta será la

preferente; en los niños de corta edad podría ser la vía inicial para administrar atropina. Sin embargo, en la actualidad se manufacturan autoinyectores pediátricos de 0.5 y 1.0 mg. No existen límites superiores para las dosis de atropina, ni por la vía intramuscular ni por la intravenosa; sin embargo, la dosis media total para un adulto en estado muy grave sería de 20 a 30 mg.



**A**



**B**

**Figura 222-5** Antídotos contra sustancias neurotóxicas. **A.** Autoinyector (MARK I) que contiene una dosis de 600 mg de cloruro de 2-pralidoxima y una dosis de 2 mg de atropina. Dichos dispositivos los portan todos los militares estadounidenses en las posibles situaciones de guerra química; en la actualidad, en Estados Unidos, han sido concentrados en depósitos por los ciudadanos dedicados a los primeros auxilios. **B.** Autoinyector con 10 mg de diazepam. Son válidos los mismos comentarios anteriores respecto al MARK I.

En el individuo con lesiones leves y miosis pero no otros signos generalizados, quizá basten como tratamiento unas gotas oftálmicas de atropina u homatropina; su aplicación producirá una media de 24 h de midriasis. La miosis franca o la acomodación imperfecta persistirán durante semanas o incluso meses después de que hayan cedido los demás signos y síntomas.

**Tratamiento con oximas** Las oximas son productos nucleófilos que reactivan la colinesterasa, después de que hayan sido ocupados sus sitios activos por la sustancia neurotóxica y se hayan fijado a él (cuadro 222-4). Por tal razón, la administración de oximas restaura la función enzimática normal. El tratamiento con oximas se ve limitado por una segunda reacción adversa, el llamado “envejecimiento”, en la que se desprende del complejo, a velocidad característica, una cadena lateral de la sustancia neurotóxica. Los complejos “envejecidos” tienen carga negativa y las oximas no pueden reactivar los complejos con esta carga. El efecto práctico de lo anterior difiere de una sustancia neurotóxica a otra, porque cada una “envejece” con un ritmo característico. A efectos prácticos, el VX nunca envejece; lo hacen el sarín en 3 a 5 h y el tabún durante mucho tiempo. Todos ellos duran mucho más que la esperanza de vida del enfermo no tratado después de experimentar los efectos tóxicos agudos de la sustancia neurotóxica, por lo que pueden ignorarse. Por otra parte, el somán envejece en 2 min, razón por la que, después de pasados unos minutos de la exposición, las oximas no son útiles para tratar la intoxicación por dicho neurotóxico. La oxima utilizada varía en cada país; en Estados Unidos se ha aprobado y distribuido el cloruro de 2-pralidoxima (2-PAM Cl, *2-pralidoxime chloride*). El estuche de MARK I (fig. 222-5A) y el de Duodote<sup>®</sup> contienen autoinyectores con 600 mg de 2-PAM Cl. Las dosis iniciales para maniobras de campo son 600, 1 200 y 1 800 mg. Después de administrar 45 mg/kg en adultos aumenta la tensión arterial, razón por la cual el empleo de 2-PAM Cl para maniobras de campo se limita a 1 800 mg IM/h. En el lapso en que no se administra más oxima, se recomienda usar la sola atropina. Dentro del hospital, con 2.5 a 25 mg/kg de peso por vía IV de 2-PAM Cl se reactiva, en promedio, 50% de la colinesterasa inhibida. La recomendación usual es administrar lentamente 1 000 mg por goteo IV en un lapso de 20 a 30 min y  $\leq 2 500$  mg en un lapso de 1 a 1.5 h. En las investigaciones ininterrumpidas se busca obtener una oxima más eficaz y de acciones más amplias que 2-PAM Cl.

**Anticonvulsivos** Las convulsiones inducidas por las sustancias neurotóxicas no responden a los anticonvulsivos habituales que se emplean en el estado epiléptico, como fenilhidantoína, fenobarbital, carbamazepina, ácido valproico y lamotrigina (cap. 369). Los únicos anticonvulsivos que detienen esta forma de estado epiléptico son las benzodiazepinas. El diazepam es la única benzodiazepina aprobada para combatir las convulsiones en el ser humano, aunque otras benzodiazepinas aprobadas por la FDA funcionan bien frente a las convulsiones inducidas por sustancias neurotóxicas en los modelos animales. Por consiguiente, el diazepam se fabrica en inyectores de 10 mg de uso intramuscular que se suministran a las fuerzas de Estados Unidos para tal efecto (fig. 222-5B). Las agencias civiles están almacenando este producto de campaña (antídoto anticonvulsivo para sustancias neurotóxicas [CANA, *convulsive antidote for nerve agent*]), que normalmente no se utiliza en la práctica hospitalaria. Las extrapolaciones a partir de estudios animales indican que los adultos necesitarán probablemente de 30 a 40 mg de diazepam por vía intramuscular para eliminar los estados epilépticos inducidos por sustancias neurotóxicas. En el hospital, o en un niño de corta edad incapaz de utilizar el autoinyector, puede emplearse diazepam intravenoso en dosis similares. Los clínicos podrían confundir las convulsiones con los signos neuromusculares de la intoxicación por la sustancia neurotóxica. En el hospital se recomienda realizar un electroencefalograma lo antes posible, para poder distinguir los estados epilépticos no convulsivos de las convulsiones reales y de la parálisis posictal. Estudios recientes han mostrado que la benzodiazepina más eficaz en esta situación es el midazolam, que no está aprobado por la FDA para tratar convulsiones.

Entre los sobrevivientes a sustancias neurotóxicas no se han descrito neuropatías periféricas, ni el llamado síndrome intermedio, prominentes efectos a largo plazo de las intoxicaciones por insecticidas.

En investigaciones recientes se han explorado formas de lograr una “inmunidad” transitoria o fármacos capaces de proteger frente a las sustancias neurotóxicas letales sin producir efectos secundarios. Un nuevo planteamiento es el empleo de enzimas para cazar a estas sustancias nerviosas extremadamente tóxicas antes de que puedan atacar sus objetivos. Todos estos estudios han mostrado una rápida reducción de los niveles tóxicos cuando está presente una de estas enzimas carroñeras en el momento de la exposición a la neurotoxina. Esta reducción es tan rápida y profunda que elimina, en teoría, la necesidad de administrar un arsenal de fármacos activos como antídotos.

## ■ CIANURO

El cianuro (CN<sup>-</sup>) se ha tornado en un producto de interés muy particular en situaciones de terrorismo, por su facilidad de aplicación a blancos en espacios cerrados. En años recientes ha habido ataques con dicho agente, por ejemplo, contra el abasto de agua de la embajada estadounidense en Italia. En 1993 hubo el intento de contaminar con cianuro el sistema de bombeo del World Trade Center de Nueva York.

El ácido cianhídrico y el cloruro de cianógeno, que son las principales formas del cianuro, son gases o líquidos verdaderos que están muy cerca de su punto de ebullición a la temperatura ambiental. El ácido cianhídrico gaseoso es más ligero que el aire y no conserva por largo tiempo su concentración al aire libre, lo cual hace que constituya un arma militar inadecuada, pero eficaz en espacios cerrados como sería alguna estación de trenes o alguna arena deportiva. El cianuro es hidrosoluble y es un elemento dañino para el agua y los alimentos, sea por accidentes o con intentos perjudiciales. Se absorbe satisfactoriamente en el tubo digestivo, a través de la piel o al ser inhalado y constituye esta última la vía preferida por los terroristas. El olor del cianuro se asemeja al de almendras amargas, aunque la mitad de las personas no tiene la capacidad olfatoria para percibirlo.

El cianuro, que tiene algunas peculiaridades entre las sustancias químicas que se utilizan con fines bélicos, es constituyente normal del entorno y en realidad es un cofactor necesario en muchos compuestos importantes en el metabolismo, incluida la vitamina B<sub>12</sub>. Se encuentra en muchas plantas; ello explica por qué los fumadores, por ejemplo, tienen un nivel tres veces mayor del común de cianuro, en forma crónica. En consecuencia, los seres humanos han terminado por tener un mecanismo de desintoxicación de esta sustancia. Surge intoxicación por cianuro si una dosis muy grande del tóxico abruma y supera el mecanismo mencionado, en tanto que el tratamiento de la intoxicación por él lo aprovecha.

## Mecanismo

El cianuro inhibe de manera directa la última etapa de la cadena de transporte de electrones en la mitocondria, que es el citocromo a<sub>3</sub>, con lo cual hay un bloqueo en la producción de energía por las células. Los tejidos son intoxicados en proporción directa a su metabolismo, y algunos de los que muestran acción más rápida y grave son los barorreceptores de la carótida y el tejido cerebral, que son los tejidos con metabolismo activo de mayor magnitud en el cuerpo. Todo lo anterior es consecuencia de la gran afinidad del cianuro por algunos metales, en particular cobalto y hierro. El citocromo a<sub>3</sub> contiene hierro (Fe<sup>3+</sup>), al cual se une el cianuro. Los tejidos intoxicados por este producto no extraen el oxígeno de la sangre; a pesar de que no cesa el intercambio de oxígeno en pulmones ni la función cardíaca, las células mueren de hipoxia, es decir es una causa histotóxica y no cardiopulmonar.

## Manifestaciones clínicas

Unos 15 s después de inhalar el cianuro en concentración grande, aparecen hiperpnea transitoria, seguida 15 a 30 s después por convulsiones y un estado epiléptico “según signos eléctricos”; 2 a 3 min más tarde cesa la actividad respiratoria y unos minutos más también se interrumpe la actividad del corazón. La exposición, en particular por inhalación a una



dosis muy grande de cianuro causa la muerte del sujeto incluso en 8 min. Dosis menores causarán síntomas en un periodo más largo; las dosis muy pequeñas no generarán efectos por la capacidad del organismo para eliminar dosis pequeñas. Como aspecto adicional, el cloruro de cianógeno irrita las membranas mucosas. Muchos pacientes (no todos) tendrán un aspecto “rojo cereza” porque la sangre venosa conserva su oxigenación.

### Diagnóstico diferencial

En un ataque que deje innumerables víctimas, en que se utilizó un agente químico, los elementos para el diagnóstico diferencial de la intoxicación por cianuro, incluirán la intoxicación con otro agente neurotóxico. Las personas intoxicadas por cianuro no muestran los notables signos colinérgicos como la miosis y la abundancia de secreciones que surgen en la intoxicación por un agente neurotóxico. Con este último nunca se observa el aspecto rojo cereza de la piel, que surge con la intoxicación con cianuro. Como un aspecto de confusión, la cianosis *no* es un signo temprano y notable de la intoxicación por cianuro.

## TRATAMIENTO Cianuro

El tratamiento de la intoxicación por cianuro obliga a evacuar y alejar a la persona de la fuente de contaminación. Quizá no constituya un aspecto importante la descontaminación del gas verdadero, salvo la eliminación de las ropas, para evitar que el gas atrapado en ellas contamine células de alvéolos y vías respiratorias.

El oxígeno administrado por mascarilla, cánula nasal o sonda endotraqueal beneficia a los pacientes, aunque tal efecto positivo no se explica por los mecanismos sabidos de acción del cianuro.

**ANTÍDOTOS** Los antídotos contra el cianuro aprovechan los mecanismos de desintoxicación innatos del cuerpo, que residen en la rodanasa, enzima del hígado; también se vale de la afinidad del cianuro por algunos iones metálicos. En el cuadro 222-3 se muestra un resumen de los antídotos.

El estuche con el antídoto clásico de dos fases contra el cianuro comprende dos soluciones intravenosas: el nitrito y el tiosulfato sódicos. También puede incluir perlas de nitrito de amilo para inhalación.

Los nitritos son generadores de metahemoglobina y al administrarlos, el organismo transforma una fracción de la hemoglobina corporal en metahemoglobina al convertir el hierro del heme de la forma  $Fe^{2+}$  a  $Fe^{3+}$ . El cianuro tiene mayor afinidad por el  $Fe^{3+}$  de la metahemoglobina que por el citocromo a3. En consecuencia, la administración del nitrito genera un sumidero o vertedero de la cianometahemoglobina; la creación de la metahemoglobina hace que sea expulsado el cianuro del citocromo a3 de mitocondria y con ello se reanuda la respiración intracelular. Datos de investigaciones recientes sugieren que los nitritos también podrían actuar por medio de un segundo mecanismo en que participan el óxido nitroso, que es un neurotransmisor, y ello podría explicar por qué los sujetos intoxicados por cianuro mejoran con mayor rapidez después de la administración de nitrito de lo que se explicaría con la velocidad sabida de formación de la metahemoglobina.

La administración de nitritos puede salvar a la persona inmediatamente, pero crea un conjunto inestable de cianometahemoglobina, cuya eliminación obliga a contar con un donante de azufre: el tiosulfato sódico; este compuesto dona azufre a la reacción catalizada por la rodanasa; ello transforma el cianuro en tiocianato, compuesto que el organismo elimina de manera inocua en la orina. En sujetos víctimas de incendios, cuya capacidad oxífora también disminuye y en quienes la administración de nitrito puede hacer que se forme tanta hemoglobina que rebasa la capacidad en la sangre para transportar oxígeno, puede administrarse el tiosulfato sódico solo.

En fecha reciente se ha aprobado el uso de hidroxibalamina o vitamina  $B_{12\alpha}$  como otro antídoto contra el cianuro. Es importante

reconstituirla en el sitio mismo de los hechos, a diferencia del nitrito o del tiosulfato sódico. No tiene la propensión de los nitritos a generar hipotensión, pero muchos de los casos en los cuales ha sido beneficioso también han requerido del empleo del tiosulfato mencionado. En la piel imparte un color naranja, sin ninguna importancia funcional.

Para usar todos los antídotos mencionados se necesita colocar un catéter endovenoso. En la actualidad el nitrito de amilo es el único antídoto disponible que no se administra por vía endovenosa, aunque nunca fue aprobado en Estados Unidos por la FDA. El equipo o estuche con antídotos contra el cianuro contiene perlas de nitrito de amilo que se trituran e inhalan si la persona todavía respira. También puede administrarse el nitrito mencionado por medio de un respirador.

Ninguno de los antídotos del cianuro ha sido aprobado específicamente para usar en niños.

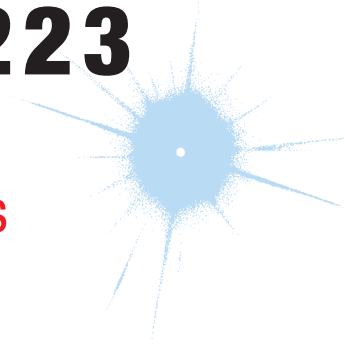
### Pronóstico

Las personas intoxicadas por cianuro tienden a recuperarse a muy breve plazo, en comparación con las víctimas de la toxicidad de otros agentes químicos. Muchos sujetos que trabajan en la industria han reanudado sus labores dentro de su mismo turno laboral. Si hay una exposición muy grande y la persona muere, por lo regular el desenlace acaece minutos después del hecho.

## LECTURAS ADICIONALES

- HURST CG, SMITH WJ: Health effects of exposure to vesicant agents, in *Chemical Warfare Agents: Chemistry, Pharmacology, Toxicology and Therapeutics*, JA Romano et al (eds). Boca Raton, FL, CRC Press, 2008
- KARALLIEDDE L et al: Possible immediate and long-term health effects following exposure to chemical warfare agents. *Public Health* 114:238–248, 2000
- LENZ DE et al: Nerve agent bioscavengers: Progress in the development of a new mode of protection against organophosphorus poisoning, in *Chemical Warfare Agents: Chemistry, Pharmacology, Toxicology and Therapeutics*, JA Romano et al (eds). Boca Raton, FL, CRC Press, 2008
- McDONOUGH JH et al: Anticonvulsant treatment of nerve agent seizures: Anticholinergics versus diazepam in soman-intoxicated guinea pigs. *Epilepsy Res* 38:1–14, 2000
- NEWMARK J: Nerve agents, in *Clinical Neurotoxicology: Syndromes, Substances, Environments*, MR Dobbs (ed). Philadelphia, Saunders-Elsevier, 2009, pp 646–659
- OKUMURA T et al: Report on 640 victims of the Tokyo subway sarin attack. *Ann Emerg Med* 28:129–135, 1996
- RUSSELL D, SIMPSON J: Emergency planning and preparedness for the deliberate release of toxic industrial chemicals. *Clin Toxicol* 48:171–176, 2010
- SIDELL FR: Clinical considerations in nerve agent intoxication, in *Chemical Warfare Agents*, SM Somani (ed). San Diego, Academic Press, 1992, pp 156–194
- TUORINSKY SD (ed.): *Medical Aspects of Chemical Warfare*. Walter Reed Army Medical Center, Washington, DC, Borden Institute, 2008. [Available on the website: <http://ccc.apgea.army.mil>]
- U.S. ARMY MEDICAL RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL DEFENSE, CHEMICAL CASUALTY CARE DIVISION: *Medical Management of Chemical Casualties Handbook*, 4th ed. Aberdeen Proving Ground, MD, 2007 [Available on the website: <http://ccc.apgea.army.mil>]
- WILLEMS JL: Clinical management of mustard gas casualties. *Ann Med Milit Belg* 3(Suppl.):1–61, 1989
- WURZBURG H. Treatment of cyanide poisoning in an industrial setting. *Vet Human Toxicol* 38:44–47, 1996

## CAPÍTULO 223

Terrorismo  
con radiacionesZelig A. Tochner  
Eli Glatstein

Los ataques terroristas con dispositivos nucleares o productores de radiación constituyen una amenaza indiscutible desde el siglo pasado y han originado efectos tanto médicos como psicológicos peculiares. En este capítulo se señalarán las situaciones más comunes de los posibles ataques y los principios médicos contra ellas.

Se conocen dos grandes categorías de posibles incidentes terroristas con consecuencias radiológicas muy amplias. La primera de ellas es el uso de dispositivos de dispersión radiológica, lo que provoca la diseminación intencional de material radiactivo sin detonación nuclear por medio del empleo de explosivos convencionales con radioisótopos, el ataque a instalaciones nucleares fijas o el ataque a buques de superficie o submarinos impulsados por energía nuclear. Otras formas posibles de generar un ataque terrorista son las armas nucleares inservibles que ya han sido detonadas sin carga nuclear y la siembra de radioisótopos en los alimentos o el agua. La segunda situación, que es la menos probable, es el uso real de armas nucleares. Cada situación tiene sus propios aspectos médicos, incluidas las lesiones “convencionales” por ondas expansivas o de origen térmico, la penetración en un campo de radiación y la exposición a contaminación externa o interna después de una explosión radiactiva.

#### TIPOS DE RADIACIÓN POR RADIOISÓTOPOS

Los isótopos de los átomos con números desiguales de protones o neutrones son normalmente inestables; descargan partículas o energía a la materia, fenómeno que se denomina *radiación*. Los rayos principales son alfa, beta, gamma y los neutrones.

La *radiación alfa* ( $\alpha$ ) es generada por partículas pesadas con carga positiva que contienen dos protones y dos neutrones. Por lo general, las partículas alfa son emitidas por isótopos con un número atómico de 82 o mayor, el uranio o el plutonio. Por su gran tamaño, estas partículas tienen una capacidad de penetración muy limitada. Cualquier obstáculo delgado, como las ropas o la misma piel humana, les impiden penetrar en el cuerpo y el riesgo de exposición externa es muy reducido. Si de alguna forma penetran, causan un notable daño celular en su entorno más inmediato.

La *radiación beta* ( $\beta$ ) es generada por electrones, que son partículas pequeñas, ligeras y de carga negativa (tienen una masa de aproximadamente  $1/2000$  de la del neutrón o la del protón). Avanzan sólo una pequeña distancia finita en los tejidos, según la energía que posean. La exposición a partículas beta es frecuente en muchos accidentes por radiación. El miembro mejor conocido de este grupo es el yodo radiactivo, liberado en los accidentes de plantas nucleares. Las hojas de plástico y las ropas impiden la penetración de casi todas las partículas de este tipo, que se miden en milímetros. Un gran cuanto de energía aplicada al estrato basal de la piel puede ocasionar una quemadura semejante a la que produce el calor, y se la trata de igual forma.

Los *rayos gamma* ( $\gamma$ ) y los *rayos X* (ambos fotones) son semejantes. Los primeros constituyen una radiación electromagnética sin carga, emitida desde el núcleo en forma de onda de fotones de energía. Los segundos son consecuencia de la desaceleración mecánica repentina de los electrones que chocan contra un “blanco” pesado, como el tungsteno. Ambos tipos de radiación poseen propiedades similares, es decir, carecen de carga y de masa: tan sólo energía. Ambos atraviesan fácilmente la materia, propiedad llamada en ocasiones *radiación penetrante* y constituyen el tipo principal de radiación que origina la exposición

corporal total. Si la energía de los rayos gamma y los rayos X es la misma, entonces sus efectos biológicos también serán los mismos.

Los *neutrones* ( $\eta$ ) son partículas pesadas y sin carga emitidas a menudo en las detonaciones nucleares. Su energía es muy variable y también lo es su potencial para penetrar en los tejidos, que depende de esa característica. En la mayor parte de las situaciones de bioterrorismo por radiación es menos probable encontrarlos.

La ionización que resulta de la acción de protones, electrones y rayos gamma es un efecto directo o indirecto (p. ej., regulada por el agua) de los fotones o partículas sobre el DNA. La ionización del DNA por neutrones es consecuencia del choque de estos neutrones con electrones, a los que desplazan de su órbita atómica, y a la formación de radicales libres, que también pueden lesionar de manera directa al ácido desoxirribonucleico.

Las unidades de radiación más utilizadas son el rad y el gray (Gy). El primero, dosis absorbida de radiación (rad, *radiation absorbed dose*) es la energía depositada en el interior de la materia viva que equivale a 100 ergs/g de tejido. El rad tradicional ha sido sustituido por el gray, unidad del Sistema Internacional (SI); 100 rad = 1 gray (Gy).

#### TIPOS DE EXPOSICIÓN

La *exposición corporal total* entraña el depósito de energía de radiación en todo el cuerpo. Las partículas alfa y beta tienen una penetración limitada y no originan grandes lesiones extracutáneas, salvo que la emisión provenga de una fuente internalizada. La exposición de todo el cuerpo a rayos gamma, rayos X o neutrones, que pueden penetrarlo (según su nivel de energía), causa lesiones en tejidos y órganos diversos. La lesión histórica es proporcional a la exposición o a la radiación de dicho órgano o tejido.

La *contaminación externa* se debe a la lluvia de partículas radiactivas que llegan a la superficie corporal, las ropas, la piel y el cabello; es el elemento prioritario por considerar en las situaciones donde las víctimas a causa de un ataque terrorista con radioisótopos son innumerables. Los contaminantes comunes emiten principalmente rayos alfa y beta. Las partículas alfa no penetran en la piel, por lo cual ejercen efectos sistémicos mínimos. Las beta originan intensas quemaduras cutáneas y cicatrices. Las partículas gamma no sólo originan una lesión local, sino que también pueden ocasionar exposición y lesiones de todo el cuerpo. El tratamiento médico consiste predominantemente en descontaminar el cuerpo, incluidas las quemaduras y heridas, para evitar la penetración de los isótopos nocivos y sus emisiones. La eliminación de las ropas personales contaminadas disminuye notablemente la contaminación y es la primera medida en el proceso comentado. En general, los pacientes no entrañan ningún riesgo radiactivo para sus cuidadores y el tratamiento que les salvará la vida no se debe retrasar por miedo a que el equipo médico se contamine de manera secundaria. Cualquier daño que sufra el personal asistencial dependerá directamente de la duración de la exposición y será inversamente proporcional al cuadrado de la distancia desde cualquier fuente radiactiva. Una protección indispensable para el personal asistencial es el empleo de batas desechables.

La *contaminación interna* tiene lugar cuando se inhala o ingiere material radiactivo, cuando éste penetra en el cuerpo a través de heridas abiertas o quemaduras, o cuando se absorbe por la piel. En primer lugar se evalúa si existe contaminación interna en cualquier víctima que presente contaminación externa. Además de producir lesiones radiológicas, algunos isótopos ejercen efectos tóxicos en órganos específicos por sus propiedades químicas. Las vías respiratorias son la puerta principal de entrada de los contaminantes internos y el pulmón es el órgano bajo más riesgo. Las partículas en aerosol menores de  $5\ \mu\text{m}$  llegan a los alvéolos, en tanto que las de mayor tamaño se detienen en la zona proximal de las vías respiratorias. Las partículas muy pequeñas pueden ser incorporadas por el sistema linfático o el torrente circulatorio. El lavado bronquial suele resultar útil en esta situación. El material radiactivo que penetra en las vías gastrointestinales (GI) se absorberá con arreglo a su estructura química y su solubilidad. Los radioisótopos insolubles pueden afectar la porción inferior del aparato digestivo. En circunstancias normales, la piel íntegra es una barrera satisfactoria contra casi todos los

radioisótopos; pueden penetrarla cuando existen soluciones de continuidad como heridas o quemaduras. Por tal razón, hay que limpiar cualquier erosión de la piel y descontaminarla inmediatamente.

Los materiales radiactivos absorbidos viajan por todo el cuerpo. Tienden a fijar y retener dicho material, en mayor grado que otros tejidos, órganos como el hígado, la tiroides, los riñones, el tejido adiposo y el hueso. El tratamiento médico incluye medidas para evitar la absorción, disminuir su incorporación y estimular y facilitar su eliminación (véase más adelante en el presente capítulo).

El término *exposición circunscrita* denota el contacto muy estrecho entre una fuente altamente radiactiva y una parte del organismo, lo que origina una lesión circunscrita de la piel y los tejidos profundos semejante a la causada por una quemadura. Posteriormente aparecen depilación, eritema, descamación húmeda, úlceras, ampollas o necrosis, en proporción a la exposición. La alopecia, transitoria o permanente, depende de la dosis y aparece cuando las dosis cutáneas son mayores de 3 Gy. Se necesita el paso de semanas o incluso meses para que surja la lesión hística manifiesta; el fenómeno de cicatrización y curación es muy lento, en ocasiones de varios meses. Años después de la exposición algunas veces aparecen modificaciones cutáneas de largo plazo, como queratosis, fibrosis y telangiectasias. El tratamiento comprende básicamente analgésicos y profilaxis contra las infecciones. A pesar de todo, en las quemaduras graves a menudo es necesario colocar un injerto o incluso realizar una amputación. Los efectos a largo plazo de la radiación se caracterizan por pérdida y muerte celulares.

## ■ FENÓMENOS DE DISPERSIÓN DE PARTÍCULAS RADIATIVAS

Los incidentes de dispersión radiológica por lo general son de dos tipos y provienen de: 1) pequeños focos locales o 2) dispersión amplia en grandes zonas. Los materiales radiactivos pueden asumir la forma de sólidos, aerosoles, gases o líquidos. Se introducen en los alimentos o el agua, son arrojados desde vehículos o propagados por una explosión. La vía principal de exposición suele ser el contacto directo entre la piel de la víctima y las partículas radiactivas, pero si el material se inhala o ingiere se produce una contaminación interna.

El campo de radiación también es un origen posible de exposición de todo el cuerpo. Los efectos psicosociales que acompañan a las situaciones mencionadas son graves y rebasan los límites del presente capítulo. En el [cuadro 223-1](#) se enumera una lista de materiales radiactivos, con datos sobre sus principales propiedades y su tratamiento médico.

En los casos circunscritos, por lo general la cantidad y la propagación de los materiales radiactivos son limitadas, y las medidas a emprender son similares a las de la fuga de un material peligroso. Las ropas de protección evitan o cuando menos reducen la contaminación de los encargados de realizar primeros auxilios.

El uso de explosivos combinados con una gran cantidad de materiales radiactivos provoca la dispersión amplia de la radiación, lo que constituye un punto de mayor interés y preocupación. Otras fuentes posibles de radiación son los reactores nucleares, los residuos nucleares y los vehículos que los transportan. Menos probable, aunque factible, es el empleo de una gran fuente de radiación penetrante sin explosión. Cabe esperar que casi todas las exposiciones sean limitadas, que sus efectos principales sobre la salud y de tipo psicosocial sean similares a los de la primera situación, aunque a escala mayor.

Ante cualquier explosión, la prioridad son las medidas habituales para salvar la vida, y sólo después se emprenderán la descontaminación y el tratamiento específico de la exposición a radiaciones.

La *exposición silenciosa* se refiere a una situación en la que una fuente radiactiva potente se encuentra oculta en un sitio muy concurrido, o a la propagación de materiales radiactivos sin que se percaten las personas o sin previo aviso. Se necesita tiempo para identificar el problema y la fuente de exposición. Uno de los datos que mejor orientan al respecto es la aparición de manifestaciones clínicas poco comunes en muchas personas: por lo regular son inespecíficas e incluyen síntomas de enfermedad aguda por radiación (véase después en el presente capítulo) como cefalalgia, fatiga, malestar e infecciones oportunistas. También se observan molestias digestivas como diarrea, náusea, vómito y anorexia. Algunas veces aparecen síntomas cutáneos (quemaduras, úlceras y depilación) y manifestaciones hematopoyéticas como tendencia hemo-

rrágica, trombocitopenia, púrpura, linfopenia o neutropenia. Se necesitan estudios epidemiológicos cuidadosos para identificar el punto de origen de este tipo de exposición.

## ■ ARMAS NUCLEARES

La situación más probable de terrorismo nuclear es la detonación de un solo dispositivo de escasa potencia. La potencia estimada de este dispositivo se sitúa entre 0.01 y 10 kilotoneladas de trinitrotolueno (TNT), aunque las probabilidades se inclinan más hacia las potencias menores. Sin duda, es posible afrontar una situación como la mencionada. Los efectos de una explosión así serían una combinación de varios componentes: onda de choque, onda expansiva, radiación térmica, radiación nuclear inicial y residual, formación de cráteres y lluvia radiactiva.

La detonación nuclear, como cualquier explosión convencional, origina una onda de choque que puede dañar las estructuras y originar muchas víctimas. Además, la detonación produce en ocasiones una bola de fuego con temperaturas altísimas que incendian materiales y causan quemaduras graves. La detonación también liberará un “pulso” intenso de radiación ionizante, principalmente rayos gamma y neutrones. La que se produce en el primer minuto recibe el nombre de *radiación inicial*, en tanto que la restante proviene de la lluvia radiactiva y recibe el nombre de *residual*. Los dos tipos de radiación originan enfermedad aguda por radiación ([ARS, *acute radiation sickness*]; véase después en el presente capítulo). La dosis letal, LD<sub>50/30</sub> (dosis que origina 50% de muertes a los 30 días) se aproxima a 4 Gy de exposición para todo el cuerpo, sin medidas médicas de apoyo; con estas últimas, la LD<sub>50/30</sub> varía entre 8 y 10 Gy. Los vientos llevan la lluvia radiactiva a grandes zonas contaminándolas.

Además de otros efectos, una explosión masiva produce un cráter y una onda de choque en el terreno que multiplicará los daños y el número de víctimas. La inhalación de grandes cantidades de polvo radiactivo origina neumonitis, que a veces culmina en fibrosis pulmonar. La aplicación de una mascarilla que cubra la boca y los orificios nasales es de gran utilidad. El destello intenso de luz infrarroja y visible puede originar ceguera temporal o permanente. Meses o años después, en los sobrevivientes a veces aparecen cataratas.

## ■ ENFERMEDAD AGUDA POR RADIACIÓN

Las interacciones entre la radiación y los átomos originan ionización y formación de radicales libres, que dañan los tejidos al romper los enlaces químicos y las estructuras moleculares intracelulares, incluido el DNA. Este daño culmina en la muerte de la célula; las células que se recuperan sufren mutaciones y predisposición a padecer cáncer. La sensibilidad de la célula aumenta conforme lo hace la velocidad de multiplicación y disminuye la diferenciación celular. La médula ósea y la mucosa del aparato digestivo, cuya actividad mitótica es considerable, son mucho más sensibles a las radiaciones que los tejidos que se dividen lentamente como el hueso y el músculo. La ARS aparece después de la exposición de todo el cuerpo o gran parte del mismo a la radiación ionizante. Sus manifestaciones clínicas reflejan la dosis y el tipo de radiación, así como la parte del cuerpo expuesta.

La enfermedad aguda por radiación se manifiesta a través de tres grupos importantes de signos y síntomas: digestivos, hemáticos y neurovasculares. Se han identificado cuatro etapas importantes de la ARS: pródromos, fase latente, enfermedad y recuperación o muerte. Cuanto mayores sean las dosis de radiación, más breve e intensa será cada etapa. El pródromo surge entre unas cuantas horas a cuatro días después de la exposición y también dura horas o días; comprende náusea, vómito, anorexia y diarrea. Al final del pródromo, la ARS entra en fase de latencia. En esta última los síntomas son mínimos o no se manifiestan y suelen durar hasta 2.5 semanas, aunque a veces alcanzan las seis semanas. Su duración depende de la dosis de radiación, de la salud de la persona y de la presencia concomitante de otras enfermedades o lesiones. Después de la fase de latencia, el individuo expuesto manifiesta un cuadro que puede culminar en recuperación o en muerte.

Con la exposición a dosis menores de 1 Gy, la ARS suele ser bastante leve. Con estas dosis, los síntomas son mínimos o nulos, aun cuando todo el cuerpo quedó expuesto a una radiación penetrante. El cuadro



**CUADRO 223-1** Radioisótopos como contaminantes internos: propiedades y tratamiento

Nombre del isótopo	Símbolo	Uso común	Tipo de radiación Semivida radiológica Semivida biológica, en días	Tipo de exposición	Ruta de contaminación	Acumulación focal en el cuerpo	Tratamiento
Manganeso	Mn-56	Reactores; laboratorios de investigación	$\beta$ , $\gamma$ 2.6 h 5.7	Externa, interna	N/A	Hígado	N/A
Cobalto	Co-60	Aparatos de radioterapéutica médica; aparatos comerciales para radiar alimentos	$\beta$ , $\gamma$ 5.26 años 9.5	Externa, interna	Pulmones	Hígado	Lavado gástrico, purgantes; penicilamina en casos graves
Estroncio	Sr-90	Producción de fisión del uranio	$\beta$ 28 años 18 000	Interna	Grado moderado por vías GI	Huesos, semejante al calcio	Estroncio, calcio, cloruro de amonio
Molibdeno	Mo-99	Hospitales-gammágrafos	$\beta$ , $\gamma$ 66.7 h 3	Externa, interna	N/A	Riñones	N/A
Tecnecio	Tc-99m	Hospitales-gammágrafos	$\beta$ , $\gamma$ 6.049 h 1	Externa, interna	Administración IV	Riñones, todo el cuerpo	Perclorato de potasio para disminuir la dosis que llega al tiroides
Cesio	Cs-137	Aparatos de radioterapia médicos	$\beta$ , $\gamma$ 30 años 70	Externa, interna	Pulmones, vías GI, heridas, después de potasio	Excreción renal	Resinas de Intercambio iónico, azul de Prusia
Gadolinio	Gd-153	Hospitales	$\beta$ , $\gamma$ 242 días 1 000	Externa, interna	N/A	N/A	N/A
Iridio	Ir-192	Radiografía comercial	$\beta$ , $\gamma$ 74 días 50	Externa, interna	N/A	Bazo	N/A
Radio	Ra-226	Iluminación de instrumentos, aplicaciones industriales, antiguos equipos médicos, equipo militar de la antigua Unión Soviética	$\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ 1 602 años 16 400	Externa, interna	Vías GI	Huesos	Lavado con MgSO <sub>4</sub> , cloruro de amonio, alginatos cálcicos
Tritio	H-3	Miras luminiscentes de armas de fuego; detectores de velocidad de artillería, armas nucleares	$\beta$ 12.5 años 12	Interna	Inhalación, vías GI, heridas	Todo el cuerpo	Dilución con la ingesta controlada de agua, diuréticos
Yodo-131	<sup>131</sup> I	Accidentes en reactores, fármacos para ablación química del tiroides	$\beta$ , $\gamma$ 8.1 días 138	Interna	Inhalación, vías GI, heridas	Tiroides	Yoduros de potasio/sodio, propiltiouracilo, metimazol
Uranio	U-235	Uranio empobrecido o natural; varillas de combustible, material de grado armamentístico	$\alpha$ ( $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ ) 7.1 $\times$ 10 <sup>8</sup> años 15	Interna	Vías GI	Riñones, huesos	NaHCO <sub>3</sub> , quelación con EDTA
Plutonio	Pu-239	Producido a partir del uranio en reactores; armas nucleares	$\alpha$ 2.2 $\times$ 10 <sup>4</sup> años 73 000	Interna	Escasa absorción en pulmones; gran retención	Pulmones, huesos, médula ósea, hígado, gónadas	Quelación con DTPA o EDTA
Americio	Am-241	Detectores de humos; armas nucleares, lluvia radiactiva tras la detonación	$\alpha$ 458 años 73 000	Interna	Inhalación, heridas en la piel	Pulmones, hígado, huesos, médula ósea	Quelación con DTPA o EDTA
Polonio	Po-210	Material para calibración	$\alpha$ 138.4 días 60	Interna	Inhalación, heridas	Bazo, riñones	Lavado, dimercaprol
Talio	Th-232	Material para calibración	$\alpha$ 1.41 $\times$ 10 <sup>10</sup> años 73 000	Interna	N/A	N/A	N/A
Fósforo	P-32	Laboratorios de investigación, investigaciones médicas	$\beta$ 14.3 días 1 155	Interna	Inhalación, vías GI, heridas	Huesos, médula ósea, células con réplica rápida	Lavado, hidróxido de aluminio, fosfato

**Abreviaturas:** DTPA, ácido dietilentriaminopentaacético; EDTA, ácido etilendiaminotetraacético; GI, tubo digestivo; h, horas; N/A, no disponible.

clínico comprende depresión transitoria de la médula ósea con duración de dos a tres semanas, seguido de la recuperación.

La ARS es mucho más intensa y aguda en las exposiciones a dosis mayores de 30 Gy. Con estas dosis los pródromos aparecen en cuestión de minutos, seguidos de un periodo de latencia de 5 a 6 h antes del colapso cardiovascular, que es consecuencia del daño irreversible de la microcirculación.

Ciertos factores como el tipo y la dosis de radiación y el área del cuerpo expuesta son los que determinan no sólo el momento de aparición de las diversas etapas de la ARS, sino también el cuadro clínico predominante. Con dosis bajas de 0.7 a 4 Gy se advierte depresión hematopoyética por supresión medular, lo que constituye el principal elemento patológico. En algunos casos aparecen infecciones y hemorragias por el menor número de leucocitos y plaquetas, respectivamente. Al final la médula ósea se recupera en casi todos los casos que reciben medidas de apoyo, como transfusiones y fluidoterapia; además, se necesitan a menudo antibióticos. Con exposiciones de entre 6 y 8 Gy, el cuadro clínico es mucho más complejo. La médula ósea no siempre se recupera y la persona puede morir. El estado de la víctima empeora por un síndrome digestivo que a veces acompaña a las manifestaciones hematopoyéticas. El deterioro de la capa de absorción del intestino altera la captación de líquidos, electrolitos y nutrimentos. La lesión del aparato digestivo ocasiona diarrea, hemorragia, sepsis y desequilibrio hidroelectrolítico en una víctima cuyo número de células sanguíneas ha ido disminuyendo durante varias semanas, lo que a veces culmina con la muerte. La exposición de todo el cuerpo a dosis mayores de 9 a 10 Gy casi siempre es letal. Los elementos cruciales de la médula ósea no se recuperan. Además del síndrome digestivo que surge en las exposiciones de gran magnitud, por lo regular aparece un síndrome neurovascular, que predomina cuando las dosis de todo el cuerpo exceden los 20 Gy. Se acompaña de colapso vascular, convulsiones y muerte en un lapso de días. En tal variante, los pródromos y la fase de latencia duran sólo unas horas.

### TRATAMIENTO Enfermedad aguda por radiación

El tratamiento de la enfermedad aguda por radiación (ARS) se orienta a conservar la hemostasia, dándole así a los órganos lesionados la posibilidad de recuperarse. Todo órgano o sistema dañado debe ser objeto de medidas de apoyo intensivas. El tratamiento del sistema hematopoyético consiste fundamentalmente en corregir la neutropenia y la infección, y también en la administración de transfusiones de sangre entera y hemoderivados en los casos necesarios, así como de factores de crecimiento hematopoyéticos. En esta situación es cuestionable la utilidad del trasplante de médula ósea. En las víctimas del accidente del reactor nuclear en Chernobyl no se obtuvieron resultados positivos con los trasplantes realizados. Hay que pensar en el trasplante de médula ósea en víctimas cuya exposición corporal total fue de 6 a 10 Gy cuando predomina el síndrome hematopoyético y existe menor probabilidad de que la médula ósea se recupere con el paso del tiempo. Otro componente importante del tratamiento de la ARS es la nutrición parenteral parcial o total, para que no trabaje el tubo digestivo lesionado. En el caso de lesiones por estallido y térmicas se emprende el tratamiento corriente contra traumatismos. En muchos casos es esencial el apoyo psicológico.

### ■ MEDIDAS MÉDICAS CONTRA EL BIOTERRORISMO CON USO DE RADIACIONES

Las víctimas del bioterrorismo en que se usan radiaciones pueden presentar las lesiones térmicas o de estallidos corrientes, exposición a la radiación y contaminación por materiales radiactivos. Muchos lesionados mostrarán combinaciones de los tres elementos anteriores, que actúan de manera sinérgica y ocasionan cifras más altas de morbilidad y mortalidad, en comparación de lo que ocurriría con la intervención de una sola. El número de víctimas será un factor importante para valorar la respuesta de los recursos médicos a un acto de bioterrorismo con uso

de radiación. Si en tal situación han sido afectadas pocas personas no es necesario emprender cambios o adaptaciones significativas en ellos, para tratar a las víctimas. Sin embargo, si el resultado es un gran número de víctimas (docenas o más), es importante seguir en forma organizada un plan contra desastres a niveles local y estatal, para afrontar de manera apropiada la crisis. En [http://www.remm.nlm.gov/remm\\_Preplanning.htm](http://www.remm.nlm.gov/remm_Preplanning.htm), se localizan documentos estadounidenses de planificación que incluyen muchos conceptos universales. El personal médico debe tener asignación y preparación previa y contar con la aptitud para actuar en una situación que debe conocer en detalle. Es importante planear con anterioridad el almacenamiento de equipo y medicamentos específicos. Consúltese el sitio web *Centers for Disease Control and Prevention* <http://www.bt.cdc.gov/stockpile/>. Uno de los objetivos de los terroristas es sobrepasar la capacidad de los servicios médicos y llevar al mínimo el rescate de las víctimas.

La estrategia inicial radica en realizar una primera selección de los heridos y en transportarlos a salas de urgencias para su tratamiento. Esta selección se lleva a cabo para clasificar a los pacientes según la gravedad de las lesiones, con el fin de agilizar los cuidados clínicos y maximizar el uso de los servicios clínicos e instalaciones disponibles. Para realizar esta selección hay que determinar el nivel de atención urgente necesario. Cuanto mayor sea el número de víctimas y su heterogeneidad, más compleja y difícil será la selección. Las personas con heridas leves y quienes sólo hayan sufrido contaminación pueden evacuarse o enviarse a los equipos de urgencia para su registro o a centros de descontaminación y tratamiento. En la [figura 223-1](#) se ilustra la evacuación en un suceso radiactivo con múltiples víctimas. De esta manera, los propios hospitales evitan el colapso, con lo que las personas con heridas graves reciben mejor tratamiento. Al principio, los tratamientos de urgencia se aplican con arreglo a la presencia de lesiones convencionales como heridas, traumatismos o quemaduras térmicas o químicas. Es necesario estabilizar a las víctimas con tales lesiones en la medida de lo posible, y transportarlas inmediatamente a una instalación médica. Eliminar las ropas personales de la víctima y cubrirla con mantas limpias o sábanas de nailon disminuye la exposición del individuo y el peligro de contaminación al personal auxiliar. Sin embargo, hay que valorar la posibilidad de contaminación. Los individuos con lesiones menos graves deben someterse a una descontaminación preliminar antes de su evacuación al hospital o durante la misma.

No hay que olvidar que la contaminación de la piel por radioisótopos no constituye una situación aguda y letal para la víctima, ni para el personal que la atiende. Es posible que sólo los emisores potentes de rayos gamma originen daño real por contaminación. La persona expuesta, si no está contaminada, no es radiactiva y no emite directamente radiación alguna.

Para proteger al personal asistencial es necesario usar medios de protección (batas, guantes, mascarillas y gorros). Las mascarillas protectoras con filtros y los uniformes ("sobretodos") que cubren las ropas del operario protegen de la contaminación. También son importantes las botas herméticas que se usan sobre el calzado. Permanecer en la zona contaminada y utilizar métodos que puedan salvar la vida son medidas que se realizarán según el principio "ALARA": lo menos que sea razonable alcanzar (*as low as reasonably achievable*). Es mejor enviar a muchas personas durante intervalos muy breves de exposición laboral que enviar a pocos auxiliares durante periodos más largos.

La *descontaminación de las víctimas* se realiza en el lugar del suceso antes de llegar a las instalaciones médicas, pero la de tipo radiológico nunca interferirá con las medidas de auxilio. La eliminación de las ropas externas y el calzado reduce entre 80 y 90% la contaminación del enfermo. Las ropas contaminadas se eliminan enrollándolas sobre sí mismas, introduciéndolas en bolsas de plástico marcadas y desechándolas en una zona especialmente elegida para ropas y equipo contaminado. En este momento también se utiliza un detector de radiación para evaluar la presencia de cualquier contaminación radiológica residual en el cuerpo del paciente. Para evitar la penetración de los materiales radiactivos, habrá que cubrir las heridas abiertas antes de la descontaminación. También es importante dejar correr bastante agua o lavar toda la piel y el cabello. Después, la piel se seca y se evalúa de nuevo en busca de contaminación residual hasta que no se detecte ninguna radiación. Las sustancias químicas que contrarrestan la contaminación bastan sobradamente para eliminar la contaminación radiológica.

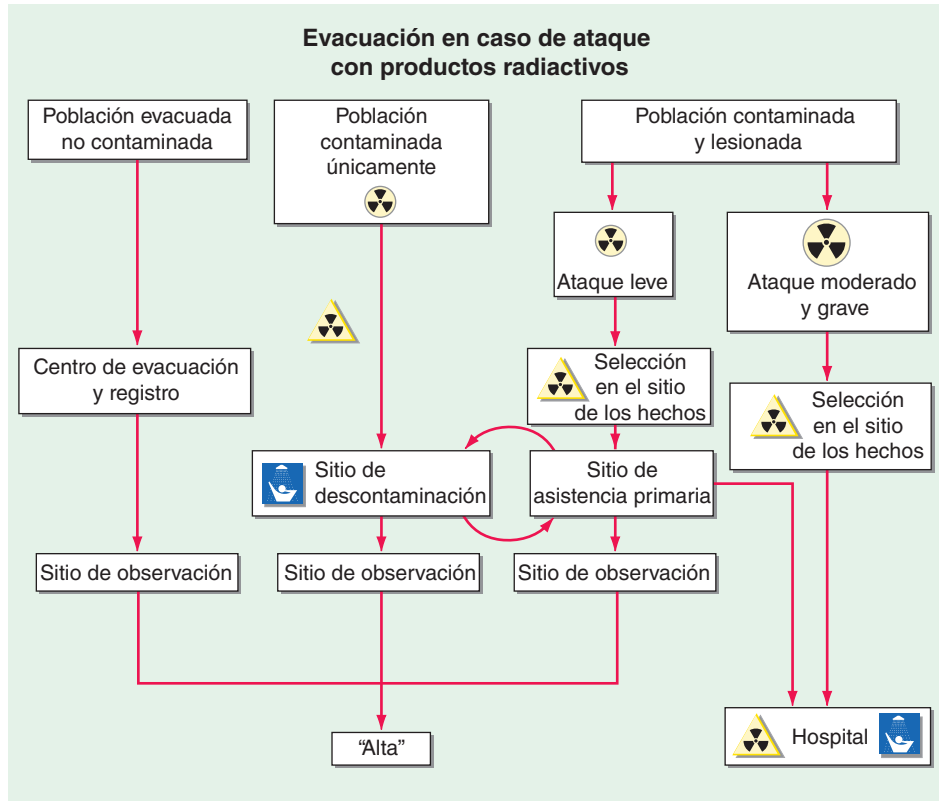


Figura 223-1 Algoritmo para la evacuación en caso de un ataque con productos radiactivos que dejó múltiples víctimas.

La descontaminación de heridas debe ser lo más conservadora posible. El objetivo principal es evitar el daño local extenso y la contaminación interna a través de la piel lacerada. Habrá que quitar las vendas y lavar las heridas con alguna solución. Posteriormente se secan y se busca radiación. El método se repite varias veces hasta que ya no se detecte contaminación. La ablación de heridas contaminadas se intenta sólo si resulta indispensable desde el punto de vista quirúrgico.

Es necesario extirpar los fragmentos de dispositivos radiactivos que penetraron en la piel.

En el hospital, el personal utilizará ropas protectoras regulares, que comprenden dos pares de guantes, una bata, botas para proteger calzado, gorro y mascarilla. Se recomienda proteger los ojos. Después del tratamiento de urgencia y la descontaminación de la víctima es obligatorio descontaminar al personal médico. Las ropas protectoras usadas se depositan en un recipiente especial para este tipo de material contaminado.

La intensidad de la radiación disminuye rápidamente con arreglo al cuadrado de la distancia desde su punto de origen, y entre los principios básicos de seguridad en este terreno están: aumentar la distancia desde dicha fuente y disminuir el tiempo que la persona permanece cerca de ella. En el caso de fuentes pequeñas que emitan rayos gamma, se podrá utilizar el plomo como forma de protección. Los rayos gamma y beta se detectan con contadores Geiger. Hay tres tipos de dosímetros, es decir, de bolsillo (en forma de lápiz), de placa y por termoluminiscencia, para medir la exposición acumulada a rayos gamma. Todos los detectores mencionados se utilizan comúnmente en las instalaciones médicas y conviene recurrir a ellos para definir el nivel de contaminación. Es más difícil detectar la radiación alfa, por su penetración limitada. El contador de centelleo alfa permite detectar este tipo de radiación, pero no es de uso frecuente en las instituciones clínicas.

**DIRECTRICES PARA EL TRATAMIENTO EN HOSPITALES**

La figura 223-2 señala un modelo para la selección de pacientes dentro del hospital. El procedimiento en las personas contaminadas de modo externo o interno debe ser: identificación, descontaminación interna y, si es necesario, tratamiento inmediato y específico de la contaminación

interna. En todos los demás casos, las lesiones por radiación no constituyen una urgencia médica. Cuando se confirma una ARS o se sospecha de exposición hay que emprender inmediatamente ciertas medidas como la obtención de muestras de sangre para evaluar la magnitud de la exposición e identificar el tipo sanguíneo y para practicar pruebas cruzadas ante la posibilidad de una transfusión.

En la entrada del hospital se debe organizar en seguida una zona de descontaminación. Es indispensable separar las zonas limpias de las contaminadas. El personal médico que trabaja en esta zona debe utilizar ropas protectoras, como ya fue comentado. También se debe rotar cada 1 o 2 h una exposición mínima a la radiación. Si las víctimas tienen heridas graves o necesitan cirugía o fluidoterapia, habrá que dirigir las directamente a los quirófanos o zonas de reanimación para “contaminados”, donde se les practicarán las intervenciones necesarias para salvar la vida. Una vez estabilizadas, se las podrá descontaminar. Es importante obtener detalles de la exposición, buscar signos prodrómicos de la enfermedad por radiación y emprender la exploración física. Uno de los métodos mejores para estimar clínicamente la exposición es medir el tiempo que han tardado en aparecer los pródomos. Cuanto antes aparezcan los signos y síntomas prodrómicos, mayor será la dosis de radiación a la que estuvo expuesta la víctima. No se necesitan muchos análisis, como la biometría hemática y análisis de orina. Si se sospecha de contaminación interna, habrá que iniciar un tratamiento específico, como será señalado en párrafos posteriores.

**TRATAMIENTO Contaminación con radionúclidos**

El tratamiento de la contaminación interna con radionúclidos (“descontaminación”) debe comenzarse lo más pronto posible después de exposición sospechada o corroborada. No se ha definido con precisión el límite superior aproximado de contaminación con radionúclidos que puede dejarse de lado razonablemente, desde el punto de vista de seguridad en este terreno. Son apreciaciones que dependerán de las circunstancias del acto terrorista y los recursos



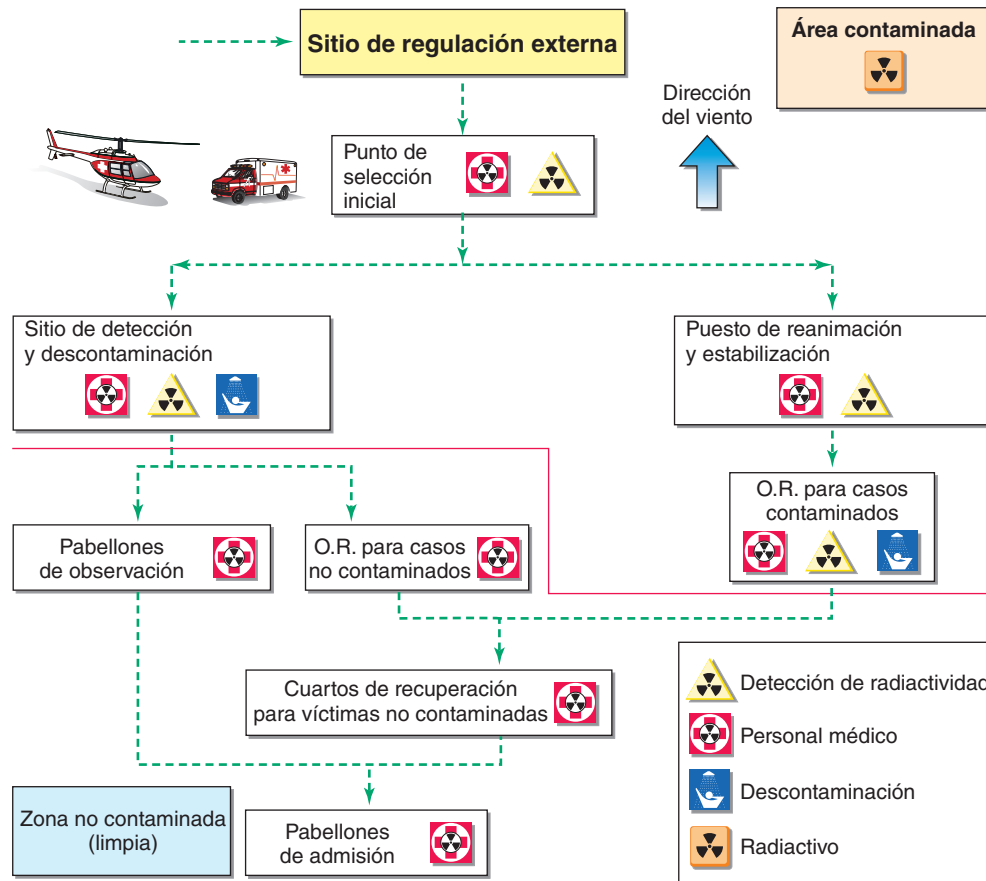


Figura 223-2 Ruta crítica para la clasificación interna de las víctimas. O.R. (*operating room*), quirófano.

disponibles. Una técnica para valorar el nivel de contaminación interna que obligará a la descontaminación sería usar el límite superior de la contaminación anual por radionúclidos permitida para los trabajadores de entornos radiactivos [niveles permisibles de ingreso (ALI, *allowable levels of intake*)]. Se permite que los trabajadores se expongan a una dosis 50 veces mayor, cada año, que los miembros del público en general. Un nuevo concepto llamado Orientación Sobre Decisiones Clínicas está contenido en el informe 161 del Consejo Estadounidense de Protección y Mediciones contra la Radiación (NCRP, *National Council on Radiation Protection and Measurements*) y se espera que sustituya al ALI.

El objetivo es que dentro del organismo quede la menor cantidad posible de radionúclidos. El tratamiento se emprende para disminuir la absorción, y estimular la eliminación y la excreción. Algunos de los agentes para esta tarea no han sido aprobados por la FDA y son escasísimos los datos que apoyan la eficacia de su empleo.

La eliminación de las sustancias tóxicas del aparato digestivo se lleva a cabo por medio de un lavado gástrico, administración de eméticos (5 a 10 mg de apomorfina, cápsula de 1 o 2 g de ipecacuana, o 15 ml en jarabe) o purgantes, laxantes, intercambiadores iónicos y antiácidos a base de aluminio. Un intercambiador iónico utilizado para tratar la contaminación interna por cesio-137 es el azul de Prusia, a razón de 1 g tres veces al día durante tres semanas o más. Los antiácidos a base de aluminio (como el fosfato de aluminio en gel, a razón de 100 ml) reducen la captación de estroncio en el intestino, siempre y cuando se administren inmediatamente después de la exposición. El hidróxido de aluminio es menos eficaz.

Los métodos para evitar o revertir la interacción de los radioisótopos con los tejidos son: bloqueo, dilución, movilización y uso de quelantes. Los *bloqueadores* impiden la penetración de los materiales radiactivos. Un ejemplo satisfactorio es el yoduro de potasio (KI), que bloquea la captación tiroidea de yodo radiactivo ( $^{131}\text{I}$ ). El yoduro de potasio tiene mayor utilidad si se le ingiere durante la

primera hora después de la exposición y su eficacia persiste durante 6 h. Más adelante, esta eficacia disminuye hasta 24 h después de ocurrida la exposición; sin embargo, se recomienda administrar KI hasta 48 h después del problema inicial. La dosis de KI depende de la edad, la exposición tiroidea calculada, la posibilidad de embarazo o lactancia. Los adultos de 18 a 40 años deben recibir 130 mg/día durante siete a 14 días si se expusieron a 10 o más cGy de yodo radiactivo. Otros bloqueadores son el propiltiouracilo en dosis de 100 mg tres veces al día durante ocho días y el metimazol a razón de 10 mg tres veces al día durante dos días, seguidos de 5 mg tres veces al día durante seis días, aunque son un poco menos eficaces.

Las *sustancias de dilución* disminuyen la absorción del radioisótopo; por ejemplo, se puede utilizar el agua como agente diluyente en el tratamiento de la contaminación por tritio ( $^3\text{H}$ ). El volumen recomendado es de 3 a 4 L/día durante tres semanas, como mínimo.

Las *sustancias de movilización* son más eficaces si se usan inmediatamente; sin embargo, pueden serlo todavía dos semanas después de la exposición. Incluyen antitiroideos, extractos de paratiroides, glucocorticoides, cloruro de amonio, diuréticos, expectorantes e inhalantes. Todos ellos deben inducir la liberación de los radioisótopos desde los tejidos.

Los *quelantes* se fijan a muchos materiales radiactivos, después de lo cual el cuerpo humano excreta los complejos. En este sentido, el ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA) en sus complejos Ca-DTPA o Zn-DTPA son mejores que el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). En Estados Unidos ha sido aprobado por la FDA para tratar la contaminación interna con plutonio, americio y curio, pero también forma productos de quelación (quelados) con berkelio, californio o cualquier material que tenga un número atómico mayor de 92. El aducto de Ca-DTPA es más eficaz que Zn-DTPA durante las primeras 24 h después de la contaminación interna y los dos fármacos son igualmente eficaces una vez transcurrido ese lapso. Si se cuenta con uno y otro productos, para la primera dosis es

preferible utilizar Ca-DTPA. Si se necesita tratamiento adicional, habrá que cambiar a Zn-DTPA. La dosis es de 1 g de Ca-DTPA o Zn-DTPA disuelto en 250 ml de solución salina normal o glucosada al 5% por vía IV durante 1 h cada día. La duración de la quelación depende del grado de contaminación interna y la respuesta del paciente a la terapia. El DTPA se administra por nebulización (inhalación) en dosis de 1 g diluido a partes iguales con agua o solución salina en un lapso de 15 a 20 min. Se recomienda Zn-DTPA nebulizado si la contaminación interna se produjo sólo por inhalación. También es recomendable la vía intravenosa (IV), que se prefiere

cuando se desconoce el mecanismo de la contaminación interna o existe la posibilidad de que se haya producido por múltiples rutas. Está contraindicado tratar con DTPA la contaminación con uranio por el daño sinérgico a los riñones.

El lavado pulmonar reduce la neumonitis inducida por radiación y está indicado sólo cuando una gran cantidad de radioisótopo penetró en los pulmones, pudiendo ocasionar una lesión aguda por radiación. Para ese método se necesita anestesia. El [cuadro 223-2](#) resume los regímenes terapéuticos más usados contra la contaminación interna con radioisótopos.

**CUADRO 223-2** Fármacos de uso común<sup>a</sup> para tratar la contaminación interna

Fármaco	Radionúclidos contra	Vía de administración	Dosis	Duración	Mecanismo de acción
Yoduro de potasio (KI)	Yodo-131	PO	130 mg/día para adultos >40 años con exposición del tiroides a más de 500 cGy; 130 mg/día para adultos de 18-40 años, con exposición tiroidea >10 cGy; 130 mg/día para embarazadas o mujeres lactando, con exposición tiroidea >5 cGy; 65 mg/día en niños y adolescentes de 3-18 años con exposición tiroidea >5 cGy; 32.5 mg/día en lactantes de un mes a tres años, con exposición tiroidea >5 cGy; 16 mg/día para neonatos, al mes de nacidos, con exposición tiroidea >5 cGy	7-14 días	Sustancia bloqueadora
Zn-DTPA	Plutonio, <i>transplutonio</i> , itrio, americio, curio	IV	1 g en 250 ml de solución salina normal o glucosada al 5%, administrados en 1-2 h o en aplicación rápida en un lapso de 3-4 min	Hasta 5 días	Quelante
		Inhalación	1 g diluido a partes iguales con agua o solución salina normal en un lapso de 15 a 20 min		
		IM	1 g; no se recomienda, porque causa dolor		
Ca-DTPA	Plutonio, <i>transplutonio</i> , itrio, americio, curio	IV	1 g en 250 ml de solución salina normal o glucosada al 5%, administrados en 1-2 h o administrado en forma rápida en 3-4 min	Hasta 5 días	Quelante
		Inhalación	1 g en dilución a partes iguales con agua o solución salina normal aplicados en 15-20 min		
		IM	1 g; no se recomienda porque causa dolor		
Bicarbonato de sodio	Uranio	IV	2 ampollitas de bicarbonato de sodio (44.3 meq cada uno, al 7.5%) en 1 L de solución salina normal, a razón de 125 ml/L o una ampollita de bicarbonato de sodio (44.3 meq, al 7.5%) en 500 ml de solución salina normal a razón de 500 ml/h	Por lo general, se usa la vía IV en las primeras 24 h y la vía oral para los dos días siguientes; rara vez es necesario prolongar el tratamiento durante >3 días, lo que depende de la cantidad de uranio en el cuerpo	Mayor excreción renal
		PO	2 comprimidos cada 4 h hasta que el pH de la orina esté entre 7 y 8, o 4 g (8 comprimidos) 3 veces al día		
Azul de Prusia	Cesio-137	PO	1 g 3 veces al día en 100-200 ml de agua hasta llegar a 10 g/día	Tres semanas o más y se mide por medio de métodos biológicos en orina y heces y por conteo de radiación de todo el cuerpo	Intercambiador iónico
Agua	Tritio (H-3)	PO	Más de 3 a 4 L/día	3 semanas	Excreción de agua
Gel de fosfato de aluminio	Estroncio	PO	100 ml inmediatamente después de la exposición	Una vez	Disminución de la absorción intestinal
Hidróxido de aluminio		PO	60 a 100 ml	Una vez	Disminución de la absorción intestinal

<sup>a</sup> Si se excluye al yoduro de potasio, la *Food and Drug Administration* todavía no aprobaba los fármacos mencionados para este fin al momento de publicarse esta obra.

**Abreviaturas:** NS, solución salina normal (*normal saline*); IV, vía intravenosa; PO, vía oral; IM, vía intramuscular.

## ■ BIQUANTIFICACIÓN DE LA VÍCTIMA EXPUESTA A RADIACIÓN

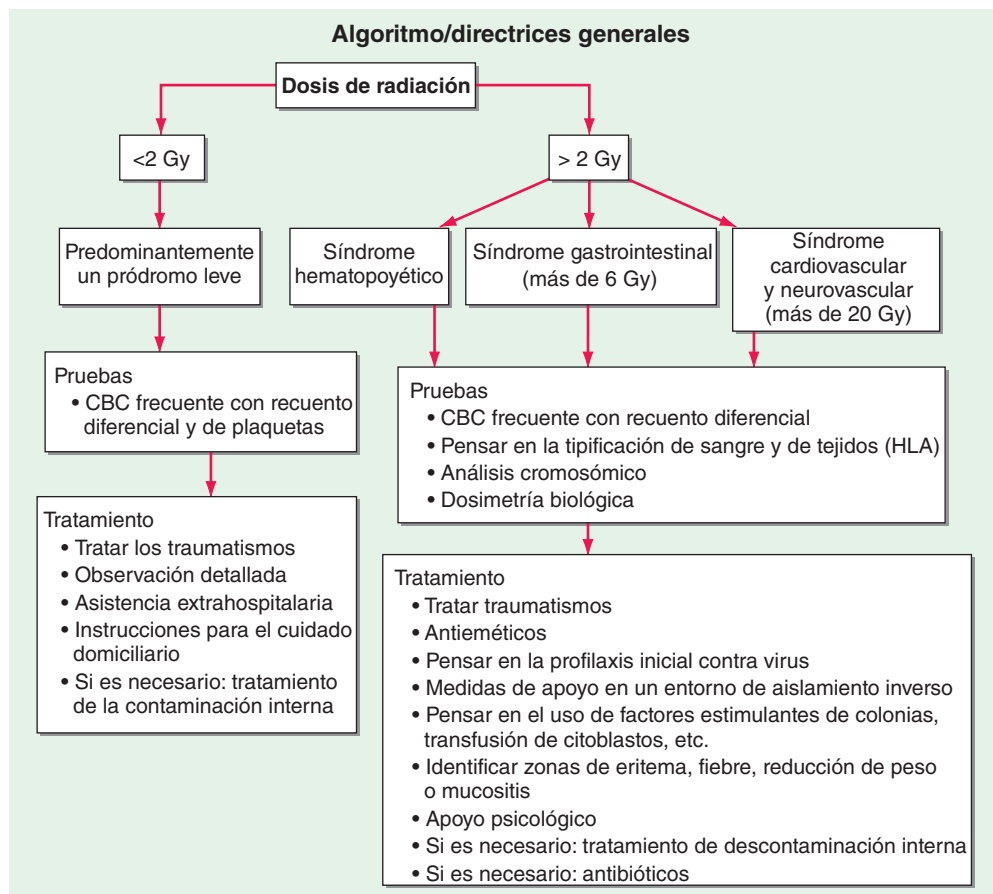
Una de las dificultades más grandes para tratar víctimas expuestas a la radiación es valorar el grado de exposición. La mejor estrategia es una valoración clínica. Si se dispone de un biodosímetro se podrá cuantificar mejor el nivel de exposición. La técnica mencionada se basa más bien en la cuantificación cronométrica y de la intensidad del pródromo de la enfermedad aguda por radiación. La aparición temprana del pródromo denota que hubo una gran exposición. Las personas que llegan al hospital y señalan debilidad extrema, náusea, vómito, diarrea y convulsiones, probablemente no vivirán a pesar de las medidas de apoyo. Son de gran importancia la descontaminación y el empleo del equipo de detección de radiación. Se pueden realizar unas cuantas pruebas para cuantificar la exposición a la radiación y el grado de contaminación. El instrumento para biodosimetría (BAT, *biodosimetry assessment tool*) es un medio para orientar en las decisiones terapéuticas durante accidentes de exposición a radiación; fue creado en Estados Unidos por el *U.S. Armed Forces Radiobiology Research Institute* (<http://www.afri.usuhs.mil>). Los métodos iniciales de laboratorio deben incluir la hematimetría completa con recuento diferencial y de plaquetas, la valoración de la función renal y la cuantificación de electrolitos. Es importante obtener muestras de orina y de heces si se sospecha contaminación interna. También se tomará material de las vías nasales con un aplicador, en cada fosa, para valorar la inhalación de radionúclidos. El material obtenido con los aplicadores es útil si se obtiene en término de la primera a la segunda hora después de la exposición. Después de la espiración cada material obtenido con el aplicador se marca y sella para introducir en una bolsa de plástico que se envía para el análisis en laboratorios apropiados. Los individuos expuestos a 0.7 a 4 Gy terminarán por mostrar pancitopenia incluso desde los 10 días o en el lapso de ocho semanas de ocurrida la exposición. Los linfocitos son las células cuyo número muestra la disminución más rápida, en tanto que aminora con mayor lentitud el número de otros leucocitos y de las plaquetas. Los eritrocitos son los elementos hemáticos menos vulnerables.

Es importante practicar cada 4 a 6 h durante cinco a seis días el recuento absoluto de linfocitos, pues constituye el indicador temprano más útil, porque ha sido el marcador más sensible que muestra el daño por radiación, y es posible establecer una correlación entre sus resultados y la exposición y el pronóstico. La disminución del recuento absoluto de linfocitos a la mitad en las primeras 24 h denota daño grave. Se necesita la tipificación de HLA siempre que exista la sospecha de daño irreversible de la médula ósea. Por medio del análisis cromosómico de los linfocitos se puede detectar la exposición incluso a 0.03 a 0.06 Gy de radiación y habrá que extraer 15 ml de sangre lo más tempranamente posible en un tubo heparinizado y conservarla en un entorno frío. Las aberraciones cromosómicas inducidas por radiación en los linfocitos periféricos incluyen cromosomas dicéntricos y formas anulares que persisten algunas semanas. Es posible la calibración de la curva de dosis-respuesta para valorar la dosis de radiación. La cuantificación dicéntrica exige el transcurso de varios días para realizarla y se puede practicar sólo en centros escogidos.

Otro método de valorar la exposición es el de micronúcleos en bloque de citocinesis. Los micronúcleos son fragmentos pequeños de cromosomas acéntricos que surgen en la exposición a la radiación. En los últimos años se ha estandarizado la técnica para cuantificar los micronúcleos en linfocitos periféricos. Puede ser un medio útil en caso de exposición a pequeña escala, pero es imposible usarlo si hay un gran número de víctimas. En la [figura 223-3](#) se incluye un algoritmo para el tratamiento de las víctimas de radiación.

## ■ SEGUIMIENTO

En determinadas circunstancias es conveniente proseguir con vigilancia. En términos generales, solamente las personas que estuvieron expuestas a menos de 8 a 10 Gy de radiación de todo el cuerpo tienen posibilidades de sobrevivir largo tiempo y tienen mayor predisposición a padecer cataratas, esterilidad y problemas de pulmones, riñones y médula ósea. Con base en la edad, el género y la magnitud y el tipo de la



**Figura 223-3** Directrices generales para tratar a las víctimas de radiación. CBC (*complete blood count*), biometría hemática completa.



exposición habrá que vigilarlas durante muchos años. Un grave problema de salud pública es el peligro de un cáncer secundario en individuos y poblaciones expuestas a dosis pequeñas de radiación. Entre las neoplasias más comunes están la leucemia y los cánceres de mama, encéfalo, tiroides y pulmón, pero también la población expuesta tiene mayor predisposición a padecer otros cánceres. Es necesario elaborar protocolos adecuados de seguimiento con base en el tipo de exposición y la población expuesta. En caso de contaminación interna, el seguimiento a largo plazo se centra en el órgano en peligro. Esto es lo que ocurre con la contaminación por uranio dadas sus propiedades nefrotóxicas.

#### LECTURAS ADICIONALES

- DAINIÁK N: Hematologic consequences of exposure to ionizing radiation. *Exp Hematol* 30:513, 2002
- HARPER FT et al: Realistic radiological dispersal device hazard boundaries and ramifications for early consequence management decisions. *Health Phys* 93:1, 2007
- HOMELAND SECURITY COUNCIL: Planning Guidance for Response to a Nuclear Detonation. <http://www.remm.nlm.gov/planning-guidance.pdf> 1/2009
- LAWRENCE LIVERMORE NATIONAL LABORATORY: Key Response Planning Factors for the Aftermath of Nuclear Terrorism. [http://www.remm.nlm.gov/IND\\_ResponsePlanning\\_LLNL-TR-410067.pdf](http://www.remm.nlm.gov/IND_ResponsePlanning_LLNL-TR-410067.pdf)
- METTLER FA JR, VOELZ GL: Major radiation exposure—what to expect and how to respond. *N Engl J Med* 346:1554, 2002
- MOULDER JE: Report on an interagency workshop on the radiobiology of nuclear terrorism: Molecular and Cellular Biology of Moderate Dose (1–10 Sv) Radiation and Potential Mechanisms of Radiation Protection (Bethesda, MD, December 17–18, 2001). *Radiat Res* 158:118, 2002
- U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES: Radiation event medical management: Guidance on diagnosis & treatment for health care providers. [http://www.remm.nlm.gov/remm\\_Preplanning.htm](http://www.remm.nlm.gov/remm_Preplanning.htm)

# ALGORITMOS PARA MANEJO DEL PACIENTE

## ALERGIA, INMUNOLOGÍA, REUMATOLOGÍA

Fig. 317-4	Diagnóstico y tratamiento de la rinitis.....	2717
Fig. 319-2	Diagnóstico y tratamiento inicial del SLE.....	2729
Fig. 324-1	Tratamiento del síndrome de Sjögren.....	2773
Fig. 326-1	Valoración del paciente con sospecha diagnóstica de vasculitis.....	2788
Fig. 329-8	Manejo del paciente con sarcoidosis.....	2811
Fig. 329-9	Tratamiento de la sarcoidosis aguda.....	2812
Fig. 329-10	Tratamiento de la sarcoidosis crónica.....	2812
Fig. 331-1	Diagnóstico de molestias musculoesqueléticas.....	2819
Fig. 331-2	Consideración de los trastornos musculoesqueléticos más frecuentes.....	2820
Fig. 331-6	Estrategia para la aspiración con análisis de líquido sinovial.....	2826

## CARDIOLOGÍA

Fig. 8-2	Valoración y estratificación del riesgo cardiaco en pacientes que se someten a cirugía no cardiaca.....	64
Fig. 226-1	Estrategia alternativa de “ecocardiograma primero” para la valoración de un soplo cardiaco.....	1819
Fig. 229-24	Diagrama de flujo que muestra la selección de la prueba de esfuerzo inicial en un paciente con dolor torácico.....	1851
Fig. 234-4	Algoritmo terapéutico para pacientes con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de expulsión disminuida.....	1909
Fig. 237-1	Estrategia terapéutica para pacientes con estenosis mitral y síntomas leves.....	1932
Fig. 237-4	Estrategia terapéutica para pacientes con insuficiencia mitral crónica grave.....	1935
Fig. 237-7	Estrategia terapéutica para pacientes con estenosis aórtica grave.....	1940
Fig. 237-10	Estrategia terapéutica para pacientes con insuficiencia aórtica crónica grave.....	1945
Fig. 243-1	Valoración del paciente con cardiopatía isquémica diagnosticada o sospechada.....	2002
Fig. 243-2	Tratamiento del paciente con cardiopatía isquémica.....	2012
Fig. 245-6	Valoración de la necesidad de implantación de un cardioversor/defibrilador.....	2033

## GENÉTICA CLÍNICA

Fig. 63-3	Asesoría genética.....	522
Fig. 83-6	Pruebas genéticas en una familia con predisposición al cáncer.....	670

## NUTRICIÓN CLÍNICA

Fig. 76-1	Toma de decisiones para la implementación de apoyo nutricional especializado.....	613
-----------	---	-----

Fig. 79-1	Decisiones terapéuticas básicas para pacientes con anorexia y bulimia.....	639
-----------	--	-----

## URGENCIAS Y CUIDADOS INTENSIVOS

Fig. 223-1	Evacuación de múltiples víctimas a causa de un ataque con productos radiactivos.....	1792
Fig. 223-3	Lineamientos generales para el tratamiento de víctimas de radiación.....	1795
Fig. 267-2	Valoración del paciente en estado de choque.....	2198
Fig. 268-5	Algoritmo para el tratamiento inicial del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.....	2209
Fig. 272-2	Tratamiento de urgencia para pacientes en estado de choque cardiogénico, edema pulmonar agudo, o ambos.....	2234
Fig. 273-3A	Manejo del paro cardiaco: fibrilación ventricular.....	2244
Fig. 273-3B	Manejo del paro cardiaco: bradiarritmia y asistolia.....	2244
Fig. 275-4	Pronóstico del resultado en sobrevivientes comatosos.....	2258

## ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Fig. 49-2	Valoración y diagnóstico diferencial del hirsutismo.....	383
Fig. 339-6	Tratamiento del prolactinoma.....	2889
Fig. 339-7	Tratamiento de la deficiencia de la hormona del crecimiento en el adulto.....	2893
Fig. 339-9	Tratamiento de la acromegalia.....	2895
Fig. 339-10	Tratamiento del síndrome de Cushing.....	2899
Fig. 339-11	Tratamiento de tumoración hipofisaria no funcional.....	2901
Fig. 342-9	Tratamiento del paciente con sospecha de síndrome de Cushing.....	2947
Fig. 342-11	Diagrama de flujo para la valoración diagnóstica de pacientes con posible exceso mineralocorticoide.....	2950
Fig. 342-12	Tratamiento del paciente con una tumoración suprarrenal descubierta en forma incidental.....	2953
Fig. 342-15	Diagrama de flujo para la valoración diagnóstica de pacientes con sospecha de insuficiencia suprarrenal.....	2959
Fig. 344-11	Detección de microalbuminuria.....	2983
Fig. 344-13	Elementos esenciales en la atención integral de la diabetes tipo 2.....	2995
Fig. 344-14	Manejo de la glucemia en la diabetes tipo 2.....	2999
Fig. 345-2	Insuficiencia autonómica relacionada con hipoglucemia en diabetes con deficiencia de insulina.....	3006
Fig. 346-5	Valoración de la ginecomastia.....	3020
Fig. 346-6	Valoración del hipogonadismo.....	3021
Fig. 353-6	Valoración de pacientes con hipercalcemia.....	3110
Fig. 357-3	Algoritmo para detección de hemocromatosis relacionada con HFE.....	3166

## GASTROENTEROLOGÍA Y HEPATOLOGÍA

<b>Fig. 38-2</b>	Valoración del paciente con disfagia .....	299
<b>Fig. 40-2</b>	Tratamiento de la diarrea aguda.....	312
<b>Fig. 40-3</b>	Tratamiento de la diarrea crónica.....	315
<b>Fig. 40-4</b>	Tratamiento del estreñimiento .....	318
<b>Fig. 41-1</b>	Tratamiento de la hemorragia aguda de tubo digestivo alto .....	322
<b>Fig. 41-2</b>	Algoritmo para diagnosticar pacientes con hemorragia aguda de tubo digestivo bajo.....	322
<b>Fig. 42-1</b>	Valoración del paciente con ictericia.....	325
<b>Fig. 293-12</b>	Generalidades de la dispepsia de inicio reciente.....	2451
<b>Fig. 301-1</b>	Algoritmo para la evaluación de resultados anormales en las pruebas hepáticas .....	2525
<b>Fig. 302-1</b>	Algoritmo para la evaluación de anomalías crónicas en las pruebas hepáticas.....	2528
<b>Fig. 307-3</b>	Algoritmo terapéutico para hepatitis alcohólica.....	2591
<b>Fig. 308-3</b>	Tratamiento de la hemorragia recurrente por varices.....	2599
<b>Fig. 308-5</b>	Tratamiento de la ascitis resistente .....	2601
<b>Fig. 312-1</b>	Estrategia diagnóstica por pasos para el paciente con sospecha de pancreatitis crónica.....	2631

## HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

<b>Fig. 57-17</b>	Clasificación fisiológica de la anemia .....	454
<b>Fig. 57-18</b>	Una estrategia para diagnosticar a los pacientes con policitemia.....	457
<b>Fig. 86-2</b>	Diagnóstico y tratamiento de pacientes con neutropenia febril.....	719
<b>Fig. 88-1</b>	Valoración de un paciente con adenopatía cervical.....	734
<b>Fig. 89-3</b>	Valoración de un nódulo pulmonar solitario.....	741
<b>Fig. 89-4</b>	Algoritmo para diagnóstico y tratamiento del cáncer pulmonar no microcítico.....	744
<b>Fig. 89-6</b>	Algoritmo para diagnóstico y tratamiento del cáncer pulmonar microcítico .....	746
<b>Fig. 90-1</b>	Valoración de una tumoración mamaria palpable .....	755
<b>Fig. 90-2</b>	La técnica de “diagnóstico triple” en la sospecha de cáncer mamario .....	756
<b>Fig. 90-3</b>	Tratamiento de un quiste mamario .....	756
<b>Fig. 90-4</b>	Valoraciones de anomalías detectadas por mamografía.....	756
<b>Fig. 92-1</b>	Estrategia terapéutica para pacientes con carcinoma hepatocelular .....	781
<b>Fig. 95-2</b>	Valoración diagnóstica de varones con trastornos prostáticos .....	799
<b>Fig. 99-2</b>	Algoritmo terapéutico para adenocarcinoma y adenocarcinoma mal diferenciado con carcinoma primario de origen desconocido .....	824
<b>Fig. 99-3</b>	Algoritmo terapéutico para carcinoma primario de origen desconocido de células epidermoides .....	825
<b>Fig. 104-3</b>	Fisiopatología de la crisis drepanocítica.....	855
<b>Fig. 109-2</b>	Tratamiento de leucemia mieloide aguda recién diagnosticada .....	911
<b>Fig. 115-3</b>	Valoración del paciente con trombocitopenia inducida por heparina.....	968
<b>Fig. 118-1</b>	Clasificación de los antitrombóticos.....	988
<b>Fig. 276-2</b>	Tratamiento de pacientes con cáncer y dolor de espalda.....	2270

<b>Fig. 276-4</b>	Tratamiento de pacientes con riesgo alto de síndrome de lisis tumoral.....	2275
-------------------	---	------

## ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y VIH/SIDA

<b>Fig. 124-4</b>	El uso diagnóstico de TEE y TTE en endocarditis infecciosa.....	1057
<b>Fig. 127-3</b>	Tratamiento de pacientes con absceso intraabdominal mediante drenaje percutáneo .....	1081
<b>Fig. 128-1</b>	Valoración del paciente con diarrea adquirida en la comunidad o intoxicación alimentaria bacteriana .....	1086
<b>Fig. 151-1</b>	Esquema de las relaciones entre la colonización por <i>Helicobacter pylori</i> y enfermedades de la zona alta de tubo digestivo en personas en países desarrollados.....	1262
<b>Fig. 151-2</b>	Algoritmo para el tratamiento de la infección por <i>Helicobacter pylori</i> .....	1264
<b>Fig. 173-2</b>	Algoritmo para tratamiento de las manifestaciones agudas y crónicas de la borreliosis de Lyme.....	1405
<b>Fig. 189-33</b>	Síndrome agudo por VIH.....	1543
<b>Fig. 189-37</b>	Valoración de diarrea en pacientes con VIH.....	1552
<b>Fig. 195-5</b>	Profilaxis posterior de la exposición a la rabia.....	1615

## NEFROLOGÍA

<b>Fig. 45-5</b>	Valoración diagnóstica de la hiponatremia .....	345
<b>Fig. 45-6</b>	Valoración diagnóstica de la hipernatremia.....	349
<b>Fig. 45-7</b>	Valoración diagnóstica de la hipopotasemia.....	355
<b>Fig. 45-8</b>	Valoración diagnóstica de la hiperpotasemia.....	358
<b>Fig. 48-2</b>	Valoración y tratamiento de pacientes con disfunción eréctil.....	376
<b>Fig. 282-2</b>	Un algoritmo típico para atención temprana del receptor después de trasplante renal .....	2332
<b>Fig. 289-1</b>	Valoración diagnóstica para la obstrucción de vías urinarias en la insuficiencia renal inexplicable .....	2398

## NEUROLOGÍA Y PSIQUIATRÍA

<b>Fig. 369-2</b>	Valoración del paciente adulto que ha sufrido una crisis convulsiva .....	3259
<b>Fig. 369-3</b>	Tratamiento farmacológico del estado epiléptico tónico-clónico en adultos.....	3268
<b>Fig. 370-1</b>	Tratamiento médico del accidente vascular cerebral y ataque isquémico transitorio .....	3271
<b>Fig. 372-7</b>	Algoritmo terapéutico para enfermedad de Parkinson.....	3327
<b>Fig. 380-4</b>	Toma de decisiones terapéuticas para esclerosis múltiple.....	3406
<b>Fig. 381-1</b>	Tratamiento de pacientes con sospecha de infecciones del SNC .....	3411
<b>Fig. 381-2</b>	Fisiopatología de las complicaciones neurológicas de la meningitis bacteriana .....	3413
<b>Fig. 384-1</b>	Estrategia para valorar neuropatías periféricas .....	3449
<b>Fig. 386-2</b>	Tratamiento de miastenia grave .....	3484



<b>Fig. 387-2</b>	Valoración diagnóstica de la debilidad persistente.....	3488	<b>Fig. 262-5</b>	Tratamiento agudo de tromboembolia pulmonar.....	2174
<b>Fig. 391-1</b>	Tratamiento médico del trastorno depresivo grave .....	3538	<b>Fig. 263-1</b>	Estrategia para el diagnóstico de los derrames pleurales.....	2178

## PULMONARES

<b>Fig. 33-2</b>	Valoración del paciente con disnea .....	280
<b>Fig. 34-2</b>	Algoritmo para valoración de la hemoptisis.....	286
<b>Fig. 250-1</b>	Estudio del paciente con hipertensión pulmonar sin explicación .....	2077
<b>Fig. 262-1</b>	Cómo decidir si se requiere una imagen diagnóstica en la sospecha de trombosis venosa profunda y de tromboembolia pulmonar .....	2171
<b>Fig. 262-4</b>	Imágenes para diagnosticar trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.....	2174

## PRESENTACIONES SISTÉMICAS

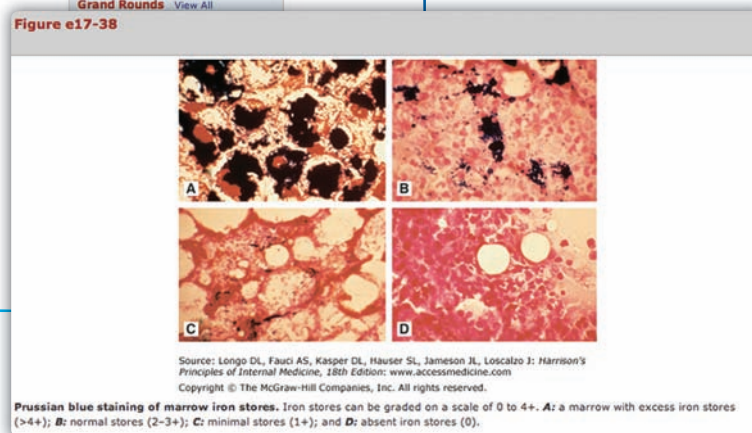
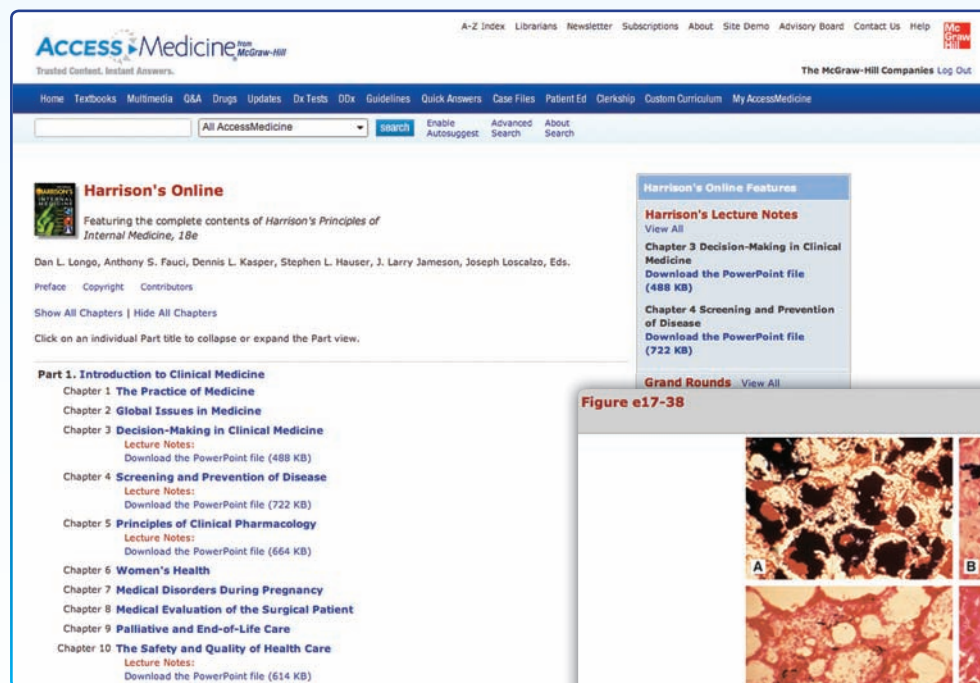
<b>Fig. 9-2</b>	Evolución natural y anómala en los últimos días en sujetos en fase terminal .....	82
<b>Fig. 18-1</b>	Valoración del paciente con fiebre típica de origen desconocido .....	162
<b>Fig. 22-3</b>	Estudio inicial del paciente con debilidad.....	184
<b>Fig. 30-2</b>	Algoritmo para la valoración de la hipoacusia.....	249
<b>Fig. 56-1</b>	Algoritmo diagnóstico para el paciente con fotosensibilidad.....	446



## Inicie su prueba gratuita de AccessMedicine (en inglés) por 30 días y conéctese con Harrison Online

AccessMedicine se actualiza en forma constante, incluye las mejores bibliotecas clínicas y de ciencias clínicas del mundo, recomendaciones terapéuticas, herramientas para diagnóstico diferencial, lineamientos para la práctica, materiales para educación del paciente, presentaciones en video y audio, bancos de imágenes, y más.

Un elemento central de AccessMedicine es Harrison Online, que presenta el texto completo y explorable de *Harrison. Principios de medicina interna*, 18ª ed.; series de conferencias de Harrison's Grand Rounds; y una extensa base de datos farmacológicos que contiene más de 1 000 nombres genéricos y comerciales.



Ingrese a  
[AccessMedicine.com/30daytrial](http://AccessMedicine.com/30daytrial)  
 para probar AccessMedicine y experimente  
 Harrison Online hoy mismo.



## EL DVD INCLUIDO EN EL VOLUMEN 2 PRESENTA:

- 57 capítulos que no están en el libro.
- Más de cuatro horas de demostraciones y videos instructivos, incluida una demostración del examen neurológico y demostraciones sobre cómo realizar procedimientos clínicos esenciales, como toracocentesis, pericentesis, intubación endotraqueal y colocación de un catéter venoso central.
- Más de 2 000 imágenes que pueden descargarse con facilidad para conferencias y presentaciones.
- Una prueba gratuita de 30 días de **AccessMedicine** (que incluye **Harrison Online**).

Visite [harrisonsim.com](http://harrisonsim.com) para conocer más sobre la 18ª edición de *Harrison*.